

脆性组氨酸三联体基因蛋白表达与炎症性肠病的临床关系

施华秀, 任建林, 王琳, 洪东旭, 陈建民, 卢雅丕, 吴艳环

施华秀, 任建林, 王琳, 洪东旭, 陈建民, 卢雅丕, 吴艳环, 厦门大学医学院第一临床学院, 厦门中山医院消化内科 福建省厦门市 361004
项目负责人: 施华秀, 361004, 福建省厦门市, 厦门大学医学院第一临床学院, 厦门中山医院消化内科. shihxiu@public.xm.fj.cn
电话: 0592-2292015 传真: 0592-2292017
收稿日期: 2003-10-28 接受日期: 2003-12-08

摘要

目的: 探讨脆性组氨酸三联体基因(fragile histidine trail, FHIT)蛋白在 38 例溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、25 例 Crohn's 病、11 例 UC 相关性腺癌和 13 例正常对照组中的表达情况。

方法: 标本常规石蜡包埋, 采用免疫组化法检测 FHIT 在 UC、Crohn's 病、UC 相关性腺癌和正常对照组中的表达。

结果: 38 例 UC 中, 25 例 FHIT 蛋白表达阴性; 25 例 Crohn's 病中, 19 例表达阴性; 11 例 UC 相关性腺癌中, 6 例表达阴性。FHIT 蛋白在 UC 和正常对照组(71.43% vs 7.69%, $\chi^2=18.80$, $P<0.01$)、Crohn's 病和正常对照组(76% vs 7.69%, $\chi^2=18.88$, $P<0.01$)、UC 相关性腺癌和正常对照组(54.55% vs 7.69%, $\chi^2=7.75$, $P<0.05$)间均有显著性差异; 而在 UC 和 UC 相关性腺癌中无显著性差异(54.55% vs 71.43%, $\chi^2=0.05$, $P>0.05$)。

结论: FHIT 蛋白在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)和 UC 相关性腺癌中呈低表达或缺失, 提示该基因可能与 IBD 和 UC 相关性腺癌发生有关。

施华秀, 任建林, 王琳, 洪东旭, 陈建民, 卢雅丕, 吴艳环. 脆性组氨酸三联体基因蛋白表达与炎症性肠病的临床关系. 世界华人消化杂志 2004;12(4):1006-1007
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1006.asp>

0 引言

最近 FHIT 基因在国外被成功分离, 该基因具有不稳定性^[1-2], 在多种肿瘤中, 包括食管癌^[3]、胃癌^[4]、结肠癌^[5-7]、肺癌^[8-9]、肝癌^[10]、头颈癌^[11]、乳腺癌^[12]、胰腺癌^[13]和肾癌^[14]中, 均有改变, 以缺失为主, 还有外源序列的插入^[15]。国外学者 Skopelitou et al^[16]研究认为 FHIT 基因与 IBD、UC 相关性腺癌发生有关, 目前国内尚无类似报道, 我们采用免疫组化 SP 法检测 IBD 和 UC 相关性腺癌组织中 FHIT 蛋白表达情况, 探讨 FHIT 基因与 IBD 和 UC 相关性腺癌的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 厦门中山医院病理科 2000-01/2003-08 存档石蜡块, 男 37 例, 女 50 例, 年龄 26-80 岁, 平均

59.2 岁。其中 UC 38 例、Crohn's 病 25 例、UC 相关性腺癌 11 例、正常对照组 13 例, FHIT 抗体购自北京中山生物工程公司。

1.2 方法 所有标本经 100 mL/L 甲醛固定, 常规石蜡包埋, 4 μ m 切片, 采用免疫组化 SP 法观察 FHIT 蛋白表达情况。结果判断: FHIT 基因表达产物定位于细胞质, 呈棕黄色颗粒状^[17]。先按染色强度评分: 无色 0 分; 浅黄色 1 分; 黄色 2 分; 棕黄色 3 分。再按阳性细胞所占百分比评分: 阴性 0 分; 阳性细胞小于或等于 10% 1 分; 阳性细胞 11-50% 2 分; 阳性细胞 51-75% 3 分; 阳性细胞大于 75% 4 分。染色强度与阳性细胞相乘, 乘积 9-12 分为表达阳性; 6-8 分为表达减弱; 0-5 分为表达阴性。统计学处理 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 FHIT 蛋白在正常组织中表达 13 例正常对照组中, 1 例 FHIT 蛋白表达阴性(7.69%)(表 1)。

2.2 FHIT 蛋白在 IBD 中表达 38 例 UC 中, 25 例 FHIT 蛋白表达阴性(71.43%), UC 中 FHIT 蛋白阴性表达率显著高于正常对照组(71.43% vs 7.69%, $\chi^2=18.80$, $P<0.01$)。25 例 Crohn's 病中, 19 例 FHIT 蛋白表达阴性(76%), Crohn's 病中 FHIT 蛋白阴性表达率显著高于正常对照组(76% vs 7.69%, $\chi^2=18.88$, $P<0.01$)(表 1)。

2.3 FHIT 蛋白在 UC 相关性腺癌中表达 11 例 UC 相关性腺癌中, 6 例 FHIT 蛋白表达阴性(54.55%), UC 相关性腺癌中 FHIT 蛋白阴性表达率显著高于正常对照组(54.55% vs 7.69%, $\chi^2=7.75$, $P<0.05$)。FHIT 蛋白在 UC 相关性腺癌与 UC 中表达无显著性差异(54.55% vs 71.43%, $\chi^2=0.05$, $P>0.05$) (表 1)。

表 1 FHIT 蛋白在不同肠黏膜组织中的表达

组织类型	FHIT 蛋白表达			合计
	0-5 分	6-8 分	9-12 分	
UC	25	6	7	38
Crohn's 病	19	2	4	25
UC 相关性腺癌	6	2	3	11
正常黏膜	1		12	13

3 讨论

FHIT 基因是 1996 年 Ohta et al^[18]利用外显子捕获法发现定位于染色体 3p14.2 的基因, 他存在于大多数正常组织中, 国外研究发现多种肿瘤组织中 FHIT 蛋白表达降低或丢失, 并发现与该基因转录和缺失有关, 提

示该基因可能为肿瘤候选抑制基因。Capuzzi et al^[19]对55例胃腺癌的研究表明, FHIT 蛋白缺失与 Lauren 分类、肿瘤浸润无关, 而与分期、分级、生存期相关, 分期越晚、分级越高, FHIT 丢失率越大, FHIT 表达阴性患者存活时间明显低于 FHIT 表达阳性患者。Ho et al^[20]对48例早期肺癌的研究显示, 58.3%存在 FHIT 表达缺失, 说明 FHIT 变化在支气管上皮细胞生长中起重要作用。

FHIT 作为一种肿瘤抑制基因, 是否与 IBD 和 UC 相关性腺癌有关? 我们的研究证实 FHIT 蛋白在 UC、Crohn's 病和 UC 相关性腺癌中阴性表达率分别为 71.43%、76% 和 54.55%, 与国外报道的结果基本一致。Skopelitou et al^[16]研究发现 FHIT 蛋白在 UC、Crohn's 病和 UC 相关性腺癌中阴性表达率分别为 92.11%、80% 和 30.77%, 而且还发现 FHIT 蛋白表达在 IBD 活动期和慢性愈合期、活动期和正常黏膜、慢性愈合期和正常黏膜、UC 和 UC 相关性腺癌间存在显著性差异, 提示 FHIT 可能与 IBD 活动程度、UC 相关性腺癌发生有关。赵坡 et al^[21]采用免疫组化检测 60 例结肠癌中 FHIT 蛋白表达, 发现 55% 表达阴性。

国内外学者利用 RT-PCR 和 cDNA 测序等方法, 已在许多恶性肿瘤组织和细胞系中发现 FHIT 基因高频率缺失和 / 或异常转录。Mori et al^[22]对 62 例结肠癌进行研究, 发现结肠癌异常 FHIT 转录本的检出率为 50%。Lee et al^[23]在 35 例胃腺癌中发现 20 例存在 FHIT 基因高频率的缺失、异常转录, 提示 FHIT 基因的缺失和 / 或异常可能造成了肿瘤的发生。

目前, 国内外关于 FHIT 蛋白与 IBD 的研究甚少, 我们的研究结果提示 FHIT 蛋白低表达与 IBD 发生、发展有一定联系, FHIT 蛋白用免疫组化方法易于检测, 可能成为新的诊治分析指标, 用于临床病情监测。但由于 FHIT 基因在结肠上皮细胞中的生理作用尚不十分清楚, 只有进一步研究, 才能更好地探索其在肠道炎症发病过程中的作用。

4 参考文献

- Corbin S, Neilly ME, Espinosa R, Davis EM, McKeithan TW, Le Beau MM. Identification of unstable sequences within the common fragile site at 3p14.2: implications for the mechanism of deletions within fragile histidine triad gene/common fragile site at 3p14.2 in tumors. *Cancer Res* 2002;62:3477-3484
- Becker NA, Thorland EC, Denison SR, Phillips LA, Smith DI. Evidence that instability within the FRA3B region extends four megabases. *Oncogene* 2002;21:8713-8722
- Kuroki T, Trapasso F, Yendamuri S, Matsuyama A, Alder H, Mori M, Croce CM. Allele loss and promoter hypermethylation of VHL, RAR-beta, RASSF1A, and FHIT tumor suppressor genes on chromosome 3p in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:3724-3728
- Skopelitou AS, Mitselou A, Katsanos KH, Alexopoulou V, Tsianos EV. Immunohistochemical expression of Fhit protein in *Helicobacter pylori* related chronic gastritis, gastric precancerous lesions and gastric carcinoma: correlation with conventional clinicopathologic parameters. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:515-523
- Kuwai T, Tanaka S, Kaio E, Hiyama T, Ito M, Kitadai Y, Sumii M, Yoshihara M, Haruma K, Chayama K. Clinical significance of Fhit expression in development of colorectal carcinoma of various macroscopic types. *Int J Mol Med* 2003;12:437-442
- Andachi H, Yashima K, Koda M, Kawaguchi K, Kitamura A, Hosoda A, Kishimoto Y, Shiota G, Ito H, Makino M, Kaibara N, Kawasaki H, Murawaki Y. Reduced Fhit expression is associated with mismatch repair deficiency in human advanced colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 2002;87:441-445
- Mady HH, Melhem MF. FHIT protein expression and its relation to apoptosis, tumor histologic grade and prognosis in colorectal adenocarcinoma: an immunohistochemical and image analysis study. *Clin Exp Metastasis* 2002;19:351-358
- 朱丽琴, 刁路明, 陈德基, 李红钢, 刘绚, 邹祖玉, 李蓓芸, 王敏, 刘铭球. 非小细胞肺癌中 hMSH2、FHIT 基因表达的相关性及意义. *癌症* 2003;22:571-574
- Yendamuri S, Kuroki T, Trapasso F, Henry AC, Dumon KR, Huebner K, Williams NN, Kaiser LR, Croce CM. WW domain containing oxidoreductase gene expression is altered in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2003;63:878-881
- Zhao P, Song X, Nin YY, Lu YL, Li XH. Loss of fragile histidine triad protein in human hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:1216-1219
- Huang LW, Chao SL, Chen TJ. Reduced Fhit expression in cervical carcinoma: correlation with tumor progression and poor prognosis. *Gynecol Oncol* 2003;90:331-337
- Yang Q, Nakamura Y, Nakamura M, Yoshimura G, Suzuma T, Umemura T, Mori I, Sakurai T, Kakudo K. Loss of Msh2 is not associated with FHIT deletion in breast carcinomas. *Anticancer Res* 2002;22:2591-2595
- Tsujiuchi T, Sasaki Y, Kubozoe T, Konishi Y, Tsutsumi M. Alterations in the Fhit gene in pancreatic duct adenocarcinomas induced by N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine in hamsters. *Mol Carcinog* 2003;36:60-66
- Sukosd F, Kuroda N, Beothe T, Kaur AP, Kovacs G. Deletion of chromosome 3p14.2-p25 involving the VHL and FHIT genes in conventional renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:455-457
- Su T, Suzui M, Wang L, Lin CS, Xing WQ, Weinstein IB. Deletion of histidine triad nucleotide-binding protein 1/PKC-interacting protein in mice enhances cell growth and carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7824-7829
- Skopelitou AS, Katsanos KH, Michail M, Mitselou A, Tsianos EV. Immunohistochemical expression of FHIT gene product in inflammatory bowel disease: significance and correlation with clinicopathological data. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:665-673
- Hao XP, Willis JE, Pretlow TG, Rao JS, MacLennan GT, Talbot IC, Pretlow TP. Loss of fragile histidine triad expression in colorectal carcinomas and premalignant lesions. *Cancer Res* 2000;60:18-21
- Ohta M, Inoue H, Cotticelli MG, Kastury K, Baffa R, Palazzo J, Siprashvili Z, Mori M, McCue P, Druck T, Croce CM, Huebner K. The FHIT gene, spanning the chromosome 3p14.2 fragile site and renal carcinoma-associated t(3;8) breakpoint, is abnormal in digestive tract cancers. *Cell* 1996;84:587-597
- Capuzzi D, Santoro E, Hauck WW, Kovatich AJ, Rosato FE, Baffa R, Huebner K, McCue PA. Fhit expression in gastric adenocarcinoma: correlation with disease stage and survival. *Cancer* 2000;88:24-34
- Ho WL, Chang JW, Tseng RC, Chen JT, Chen CY, Jou YS, Wang YC. Loss of heterozygosity at loci of candidate tumor suppressor genes in microdissected primary non-small cell lung cancer. *Cancer Detect Prev* 2002;26:343-349
- 赵坡, 吕亚莉, 胡颖川, 钟梅, 李志军, 李向红. 结直肠癌脆性组氨酸三联体蛋白表达丢失研究. *中华病理学杂志* 2002;31:124-127
- Mori M, Mimori K, Masuda T, Yoshinaga K, Yamashita K, Matsuyama A, Inoue H. Absence of Msh2 protein expression is associated with alteration in the FHIT locus and Fhit protein expression in colorectal carcinoma. *Cancer Res* 2001;61:7379-7382
- Lee SH, Kim CJ, Park HK, Koh JW, Cho MH, Baek MJ, Lee MS. Characterization of aberrant FHIT transcripts in gastric adenocarcinomas. *Exp Mol Med* 2001;33:124-130

• 致谢 •

致谢世界华人消化杂志审稿人

在本文审稿中(包括退稿), 审稿人精心的审稿, 为提高世界华人消化杂志的质量而贡献了力量. 编辑和投稿作者, 非常感谢顾问、编委和审稿人的帮助.

蔡淦 教授

上海中医药大学附属曙光医院

陈红松 副研究员

北京大学肝病研究所

陈家春 教授

湖北中医学院

陈耀凯 副教授

中国人民解放军第三军医大学西南医院全军感染病研究所

程明亮 教授

贵阳医学院附属医院

董蕾 教授

西安交通大学第二医院消化内科

房静远 教授

上海第二医科大学附属仁济医院

冯志华 副教授

西安第四军医大学唐都医院传染科

高春芳 副教授

上海市第二军医大学附属长征医院全军医学免疫中心

韩泽广 主任

上海国家人类基因组南方研究中心

侯晓华 教授

武汉华中科技大学同济医学院协和医院消化内科

胡以平 教授

上海第二军医大学细胞生物学教研室

江学良 副主任医师

济南军区总医院消化内科

黎介寿 教授

南京军区南京总医院全军普外研究所

李靖 副教授

重庆第三军医大学新桥医院肝胆外科

李岩 主任 教授

主任医师 沈阳中国医科大学第二临床学院消化内科

刘军 讲师

西安第四军医大学病原生物学教研室

刘平 副校长 教授

上海中医药大学

刘正稳 教授

西安交通大学第一医院

卢绮萍 主任医师

广州军区武汉总医院普通外科

吕宾 教授

浙江省中医院医消化内科

马春红 副教授

山东大学医学院免疫学研究所

梅林 教授

北京大学医学部生理学与病理生理学系

潘兴华 副主任医师

成都军区昆明总医院医学实验科

彭吉润 副教授

北京大学人民医院肝胆外科中心

彭淑牖 教授

浙江医科大学附属第二院外科研究所

钱建民 教授

南京医科大学第一附属医院肝胆外科

秦环龙 副教授

上海交通大学附属第六人民医院

邱赛红 研究员

湖南中医学院中药学教研室

石统东 副教授

第三军医大学基础医学部全军免疫学研究所

孙志伟 副研究员

军事医学科学院生物工程研究所

王鲁 副主任医师

上海复旦大学附属中山医院肝外科肝癌研究所

王小众 副教授

福建医科大学附属协和医院消化内科

王苑本 教授

解放军解放军 271 医院消化内科

王振军 教授

北京大学第一医院普外科

魏来 教授

北京大学人民医院肝病研究所

沃健儿 副研究员

浙江大学传染病研究所

吴咸中 教授

中国工程院院士, 天津市中西医结合急腹症研究所

邢金良 讲师

解放军第四军医大学细胞工程研究中心

徐小元 教授

北大医院感染科

许洪卫 教授

上海同济大学附属铁路医院普通外科

杨旭 教导

中南大学湘雅二医院肝病研究中心

于聪慧 副主任医师 北京军区总医院肝胆外科

臧伟进 教授

西安心血管生理管理研究室 77 号报箱

詹林盛 研究员

军事医学科学院野战输血研究所

张万岱 教授

解放军第一军医大学南方医院消化科

钟鸣 副研究员

广西民族医药研究所

朱青 主治医师

陕西省人民医院