

结肠癌组织P57^{kip2}和Ki67表达对侵袭性的影响

狄建忠, 赵中辛, 郑起, 樊友本, 汪昱

狄建忠, 郑起, 樊友本, 汪昱,
200233

赵中辛,
200120

狄建忠, 在读硕士, 主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤的研究。

通讯作者: 郑起, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院普外科. zhengqi1957@yahoo.com.cn

收稿日期: 2006-06-02 接受日期: 2006-06-14

Expression of P57^{kip2} and Ki67 in colon adenocarcinoma

Jian-Zhong Di, Zhong-Xin Zhao, Qi Zheng, You-Ben Fan, Yu Wang

Jian-Zhong Di, Qi Zheng, You-Ben Fan, Yu Wang, Department of General Surgery, the Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Zhong-Xin Zhao, Department of General Surgery, the Affiliated Dongfang Hospital of Tongji University Medical College, Shanghai 200120, China

Correspondence to: Qi Zheng, Department of General Surgery, the Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China. zhengqi1957@yahoo.com.cn

Received: 2006-06-02 Accepted: 2006-06-14

Abstract

AIM: To investigate the expression of P57^{kip2} and Ki67 and their roles in the carcinogenesis and progression of colon adenocarcinoma.

METHODS: Avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) immunohistochemistry was used to detect the expression of P57^{kip2} and Ki67 in normal colon tissues ($n = 10$), colon benign tumor ($n = 10$), and colon adenocarcinoma ($n = 69$).

RESULTS: The expression of P57^{kip2} and Ki67 were not significantly different between normal colon tissues and colon benign tumor ($P > 0.05$). The expression of P57^{kip2} in colon cancer was significantly lower than that in normal colon tissues and colon benign tumor ($P = 0.0001$), while the expression of Ki67 was markedly higher in colon cancer ($P = 0.0001$). The expression of P57^{kip2} and Ki67 were correlated with the age and sex of patients ($P > 0.05$). The expression of P57^{kip2} was significantly lower in the poorly-differentiated cancer than that in the well-differentiated cancer

($P = 0.032$), while the expression of Ki67 was just in the contrary condition ($P = 0.0226$). The expression of P57^{kip2} in the cancer tissues with lymphatic invasion was significantly lower than in those without lymphatic invasion ($P = 0.0001$), while the expression of Ki67 was also in the contrary condition ($P = 0.0001$). In the cancer tissues, the expression of P57^{kip2} in the Duke's stage A+B and T1+T2 stage was significantly higher than that in the Duke's stage C+D and T3+T4 stage ($P = 0.0002$; $P = 0.0311$), while the expression of Ki67 was in the contrary condition ($P = 0.0006$; $P = 0.0235$). The expression of P57^{kip2} were negatively correlated with the expression of Ki67 in the cancer tissues ($r = -0.847$, $P = 0.0001$).

CONCLUSION: The decreased expression of P57^{kip2} and/or over-expression of Ki67 antigen may play important roles in the carcinogenesis, progression and metastasis of colon adenocarcinoma.

Key Words: P57^{kip2}; Ki67; Colon adenocarcinoma; Immunohistochemistry

Di JZ, Zhao ZX, Zheng Q, Fan YB, Wang Y. Expression of P57^{kip2} and Ki67 in colon adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(22):2203-2206

摘要

目的: P57^{kip2} Ki67

方法: ABC P57^{kip2}
Ki67 10
10 69

结果: P57^{kip2} Ki67
P57^{kip2}
(labeling index, LI)
($P = 0.0001$); Ki67

LI
($P = 0.0001$).
P57^{kip2} Ki67
P57^{kip2}

背景资料

Ki67

P57^{kip2}

研发前沿

创新盘点
P57^{kip2}

($P = 0.032$). Ki-67

($P = 0.0226$). P57^{kip2}

($P = 0.0001$). Ki-67

($P = 0.0001$). P57^{kip2}

Duke's A B

C D

($P = 0.0002$). Ki-67 A B

C D

($P = 0.0006$). P57^{kip2}

T1, T2

T3, T4

($P = 0.0311$). Ki-67 T1,

T2

T3, T4

($P = 0.0235$). P57^{kip2} Ki-67

($r =$

-0.847, $P = 0.0001$).

结论: P57^{kip2}, Ki67

关键词: P57^{kip2}; Ki67; 结肠癌; 免疫组化

狄建忠, 赵中辛, 郑起, 樊友本, 汪昱. 结肠癌组织 P57^{kip2}和Ki67表达对侵袭性的影响. 世界华人消化杂志 2006;14(22):2203-2206

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2203.asp>

0 引言

结肠癌是消化道最常见的恶性肿瘤之一, 根治术后5 a生存率约50%. 肿瘤的发生是多因素、多基因参与的复杂病理过程. 近年研究发现, P57^{kip2}失活与多种人类恶性肿瘤的发生和发展相关, 包括肺癌、胃癌、肝癌、胆管癌和胰腺癌等^[1-7]. Ki67广泛表达于增殖期细胞而不表达于静止期细胞, 是评估细胞增殖的较好指标, Ki67表达增高与多种恶性肿瘤的进展和预后相关. 我们采用免疫组化方法检测P57^{kip2}和Ki67在结肠癌组织中的表达, 旨在探讨他们对结肠癌浸润和转移的影响.

1 材料和方法

1.1 2003-01/2004-09结肠癌手术切除69例, 术前未予以针对性治疗. 其中男37例, 女32例, 年龄37-85岁; 升结肠癌34例, 横结肠癌2例, 降结肠癌12例, 乙结肠癌21例; 有淋巴转移27例, 无淋巴转移42例; 管状腺癌44例, 黏

液腺癌8例, 未分化腺癌9例, 混合型癌8例. 正常结肠黏膜标本10例和结肠良性肿瘤10例(腺瘤5例、息肉5例). 以上标本均经病理证实. 羊抗人P57^{kip2}多克隆抗体(C-20, 1:50)为美国Santa Cruz Biotechnology公司产品; 鼠抗人Ki67mAb(MIB-1, 1:100)是丹麦DAKO公司的产品; 生物素标记马抗羊IgG(1:250)、马抗鼠IgG(1:250)以及ABC试剂盒均购自美国Vector公司.

1.2 P57^{kip2}与Ki67染色方法均为常规ABC免疫组化法. P57^{kip2}与Ki67阳性细胞为细胞核出现棕褐色颗粒, 同时伴有或不伴有胞质轻度着色; 显微镜计数阳性细胞; 只计数细胞核着色的细胞. 读片工作由专人负责, 标准统一. P57^{kip2}与Ki67 LI = 阳性细胞数/1000个肿瘤细胞, 双盲法, 随机取10个高倍视野, 计数1000个肿瘤细胞, 取均值; 用已知阳性切片作阳性对照, PBS代替第一抗体作阴性对照.

统计学处理 P57^{kip2}与Ki67 LI与临床病理因子之间关系用SAS 6.12统计软件处理, $P < 0.05$ 被认为有统计学差异.

2 结果

2.1 P57^{kip2} Ki67 P57^{kip2}, Ki67蛋白阳性染色表现以细胞核染色为主. 正常结肠黏膜组织和结肠良性肿瘤组织中P57^{kip2}, Ki67的表达没有统计学差异. 结肠癌组织中P57^{kip2}LI较正常结肠黏膜组织和结肠良性肿瘤组织明显降低($P = 0.0001$). 结肠癌组织中Ki67 LI较正常结肠黏膜组织和结肠良性肿瘤组织明显升高($P = 0.0001$). 不同性别、年龄结肠癌患者癌组织中P57^{kip2}, Ki67的表达没有统计学差异. P57^{kip2}在结肠癌低分化腺癌组织中的表达较在中高分化腺癌组织中的表达明显降低($P = 0.032$). Ki67在结肠癌低分化腺癌组织中的表达较在中高分化腺癌组织的表达明显升高($P = 0.0226$). P57^{kip2}在有淋巴管浸润的结肠癌组织中的表达较在无淋巴管浸润的结肠癌组织中的表达明显降低($P = 0.0001$). Ki67在有淋巴管浸润的结肠癌组织中的表达较在无淋巴管浸润的结肠癌组织中的表达明显升高($P = 0.0001$). P57^{kip2}在结肠癌Duke's分期A期和B期的癌组织中的表达较在C期和D期癌组织中的表达明显升高($P = 0.0002$). Ki67在A期和B期的癌组织中的表达较在C期和D期癌组织中的表达明显降低($P = 0.0006$). P57^{kip2}在结肠癌T1, T2期的

癌组织中的表达较在T3, T4期癌组织中的表达明显升高($P<0.001$). Ki67在T1, T2期的癌组织中的表达较在T3, T4期癌组织中的表达明显降低($P<0.001$). P57^{kip2}与Ki67在结肠癌组织中的表达具有明显的负相关($\gamma = -0.847, P = 0.0001$, 表1).

3 讨论

P57^{kip2}是细胞周期素依赖性激酶抑制(CDKI)家族成员, 有广谱的CDK抑制活性, P57^{kip2}在细胞G1/S期转变中起重要作用, P57^{kip2}与Cyclin/CDK复合物结合, 阻止细胞由G1期进入S期, 从而抑制周期的进行. P57^{kip2}的作用相当于抑癌基因, 表达低下会促进细胞的异常增殖和癌变. P57^{kip2}基因位于染色体11p15, 正常情况下, P57^{kip2}基因为父源基因印记, 母源基因表达. 文献报道肺癌患者存在P57^{kip2}母源基因缺失, 导致印记缺失、父源基因表达, 提示P57^{kip2}存在基因印记缺失(Loss of imprinting LOI)^[1]. P57^{kip2}, P21WAF1/CIP1, P27^{Kip1}同属CIP/KIP家族, 研究证实, 大肠癌患者P21, P27蛋白表达下调, 提示P21, P27基因参与结肠癌的发生, 其中P27^{Kip1}表达下调可能与泛素蛋白水解酶复合体活性升高有关^[8]. Nakai *et al*^[4]在研究肝癌的研究中认为, P57^{kip2}可作为一个独立预后指标. 我们发现, 与正常组织及良性肿瘤相比, 69例结肠癌的P57^{kip2}表达呈显著降低, 并且伴淋巴结转移者或Duke's C, D期或低分化腺癌或T3, T4组分别显著低于无淋巴结转移者或Duke's A, B期或中高分化腺癌或T1, T2组, 本组资料有远处转移Duke's D期结肠癌共3例, 其P57^{kip2}表达明显低于Duke's A, B期和Duke's C期, 但由于样本数少, 没有统计学意义. 提示P57^{kip2}可能是结肠癌发生的负性调控因子, 可能与LOI和泛素蛋白水解酶复合体活性异常相关, 结肠癌中P57^{kip2}表达降低的机制有待于进一步的研究.

编码Ki67的人类基因定位于第10号染色体的长臂上, Ki67蛋白由相对分子质量为358761和319508的两条多肽链组成, 由2个相连接的9768和8686 bp的mRNA所编码. Ki67的研究多用于判断肿瘤的良、恶性及恶性程度, 也用于探讨细胞增殖活性、细胞周期与肿瘤的生长方式、浸润方式、复发、转移等生物学行为与预后的关系. Ki67广泛表达于增殖期细胞而不表达于静止期细胞, 是评估细胞增殖的较好指标. Van Triest *et al*^[9]研究显示, Ki67与患者年龄、性别、Duke's分期、分化程度等均相关. 我们发现, Ki67高表达与结肠癌的肿瘤细胞分化程度、Duke's分

表1 P57^{kip2}和Ki67在结肠组织中的表达

	<i>n</i>	P57 ^{kip2} LI (mean ± SD, %)	Ki67 LI (mean ± SD, %)
正常结肠黏膜	10	68.3 ± 10.2	4.9 ± 6.5
结肠良性肿瘤	10	65.3 ± 8.8	6.5 ± 2.2
结肠癌	69	42.3 ± 10.3 ^b	43.0 ± 17.0 ^b
性别			
男	37	42.9 ± 8.9	44.6 ± 16.2
女	32	44.2 ± 7.8	44.3 ± 15.1
年龄			
≤50	20	46.7 ± 5.2	40.9 ± 11.7
>50	49	41.7 ± 11.1	43.2 ± 15.1
肿瘤特征			
分化好	46	43.7 ± 16.2	40.7 ± 16.9
分化差	23	39.7 ± 6.9	49.9 ± 12.4 ^a
淋巴管浸润			
阳性	44	40.1 ± 6.6	51.7 ± 13.7
阴性	25	48.2 ± 8.1 ^b	33.0 ± 10.6 ^b
Duke's分期			
A+B	42	46.3 ± 7.9	39.6 ± 16.1
C+D	27	39.1 ± 6.4 ^b	52.4 ± 11.5 ^b
浸润深度			
T1+T2	29	45.3 ± 6.8	38.5 ± 8.1
T3+T4	40	39.4 ± 5.2 ^b	46.5 ± 13.3 ^b

^a $P<0.05$; ^b $P<0.01$.

期、淋巴管浸润和肿瘤浸润深度呈显著性相关, 与年龄、性别无关. 结肠癌Ki67表达明显高于正常黏膜($P<0.01$), 与Kikuchi *et al*^[10]的研究结果相一致, 表明结肠癌细胞比正常黏膜细胞增殖又更为活跃. 本组研究表明, 结肠癌组织较正常结肠组织与结肠良性肿瘤, P57^{kip2}表达降低, Ki67表达升高, 且结肠癌恶性程度越高, 肿瘤分化越差, 肿瘤分期越晚, P57^{kip2}表达越低, Ki67表达越高, 且两者呈负相关($\gamma = -0.847, P = 0.0001$), 提示P57^{kip2}和Ki67在结肠癌的发生、发展中可能共同作用, 相互之间是否存在协同或拮抗关系, 其具体作用机制, 需要进一步的研究来阐明.

4 参考文献

- 1 Kondo M, Matsuoka S, Uchida K, Osada H, Nagatake M, Takagi K, Harper JW, Takahashi T, Elledge SJ, Takahashi T. Selective maternal-allele loss in human lung cancers of the maternally expressed p57^{KIP2} gene at 11p15.5. *Oncogene* 1996; 12: 1365-1368
- 2 Shin JY, Kim HS, Lee KS, Kim J, Park JB, Won MH, Chae SW, Choi YH, Choi KC, Park YE, Lee JY. Mutation and expression of the p27^{KIP1} and p57^{KIP2} genes in human gastric cancer. *Exp Mol Med* 2000; 32: 79-83
- 3 Shin JY, Kim HS, Park J, Park JB, Lee JY. Mechanism for inactivation of the KIP family cyclin-dependent kinase inhibitor genes in gastric cancer cells. *Cancer Res* 2000; 60: 262-265
- 4 Nakai S, Masaki T, Shiratori Y, Ohgi T, Morishita A, Kurokohchi K, Watanabe S, Kuriyama S. Expression

应用要点

P57^{kip2}, Ki67

同行评价

- of p57(KIP2) in hepatocellular carcinoma: relationship between tumor differentiation and patient survival. *Int J Oncol* 2002; 20: 769-775
- 5 Ito Y, Takeda T, Sasaki Y, Sakon M, Yamada T, Ishiguro S, Imaoka S, Tsujimoto M, Monden M, Matsuura N. Expression of p57/Kip2 protein in extrahepatic bile duct carcinoma and intrahepatic cholangiocellular carcinoma. *Liver* 2002; 22: 145-149
- 6 Ito Y, Takeda T, Wakasa K, Tsujimoto M, Matsuura N. Expression of p57/Kip2 protein in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2001; 23: 246-250
- 7 Nan KJ, Guo H, Ruan ZP, Jing Z, Liu SX. Expression of p57(kip2) and its relationship with clinicopathology, PCNA and p53 in primary hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1237-1240
- 8 Loda M, Cukor B, Tam SW, Lavin P, Fiorentino M, Draetta GF, Jessup JM, Pagano M. Increased proteasome-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in aggressive colorectal carcinomas. *Nat Med* 1997; 3: 231-234
- 9 van Triest B, Pinedo HM, Blaauwgeers JL, van Diest PJ, Schoenmakers PS, Voorn DA, Smid K, Hoekman K, Hoitsma HF, Peters GJ. Prognostic role of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial cell growth factor, and proliferation markers in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1063-1072
- 10 Kikuchi Y, Dinjens WN, Bosman FT. Proliferation and apoptosis in proliferative lesions of the colon and rectum. *Virchows Arch* 1997; 431: 111-117

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

2004年度《世界华人消化杂志》、《World Journal of Gastroenterology》的影响因子在1608种中国科技论文统计源期刊中的排位

本刊讯 根据由中国科学技术信息研究所完成的“2004年度中国科技论文统计与分析结果”，在收录的1608种中国科技论文统计源期刊中，总被引频次平均值433.61次/刊，影响因子平均值0.386。

《世界华人消化杂志》的总被引频次为3353，位居1608种中国科技论文统计源期刊的第8位，内科医学类，28种期刊的第2位。《世界华人消化杂志》的影响因子为1.769，位居1608种中国科技论文统计源期刊的第14位，内科医学类28种期刊的第2位。《世界华人消化杂志》的即年指标0.211，他引总引比0.30，地区分布数28，基金论文比0.43，国际论文比0.01。

《World Journal of Gastroenterology》的总被引频次为4127，位居1608种中国科技论文统计源期刊的第3位，内科医学类，28种期刊的第1位。《World Journal of Gastroenterology》的影响因子为2.654，位居1608种中国科技论文统计源期刊的第4位，内科医学类28种期刊的第1位。《World Journal of Gastroenterology》的即年指标0.399，他引总引比0.58，地区分布数27，基金论文比0.52，国际论文比0.26。