

大肠癌组织中端粒酶催化亚单位的表达及临床意义

王飞海, 张银龙, 郑瑾滢, 张伟, 郑志强

■背景资料

端粒酶催化亚单位(hTERT)是端粒酶的主要逆转录酶部分, hTERT表达也是重获端粒酶活性的限速步骤。因此, hTERT与肿瘤的关系非常密切, hTERT有望成为新的肿瘤诊断的标志物, 但国内对于hTERT在大肠癌中表达及与临床病理类型、淋巴结转移和复发关系的研究尚未见报道。

王飞海, 张银龙, 郑瑾滢, 张伟, 郑志强, 温州医学院附属第二医院普通外科 浙江省温州市 325027

通讯作者: 王飞海, 325027, 浙江省温州市, 温州医学院附属第二医院普通外科. jzx0847@sina.com.cn

收稿日期: 2006-10-24 接受日期: 2006-11-10

Detection of human telomerase reverse transcriptase in colorectal cancer and its clinical significance

Fei-Hai Wang, Yin-Long Zhang, Jin-Ying Zheng, Wei Zhang, Zhi-Qiang Zheng

Fei-Hai Wang, Yin-Long Zhang, Jin-Ying Zheng, Wei Zhang, Zhi-Qiang Zheng, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Fei-Hai Wang, Department of General Department, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, 109 Xueyuan Road, Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China. jzx0847@sina.com.cn
Received: 2006-10-24 Accepted: 2006-11-10

Abstract

AIM: To investigate the role of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) in the multistep colorectal carcinogenesis and assess its relationship with clinicopathologic types, lymph node metastasis and relapse of tumors.

METHODS: The levels of hTERT expression were detected by immunohistochemistry in colorectal cancers ($n = 45$), colorectal adenomas ($n = 16$) and normal tissues ($n = 10$). The relationship between the expression of hTERT and its clinicopathologic type, lymph node metastasis and relapse of tumors were analyzed.

RESULTS: The levels of hTERT expression in colorectal carcinomas were significantly higher than those in the adenomas and normal tissues (77.8% vs 12.5%, 0, both $P < 0.05$). The expression of hTERT was correlated with lymph node metastasis ($r = 5.2$, $P < 0.05$). The time to relapse in patients with metastasis was notably increased as compared with that in ones without metastasis (34 ± 5 vs 20 ± 6 mo, $P < 0.05$).

CONCLUSION: hTERT is highly expressed in colorectal cancer, and immunohistochemical determination is effective in the diagnosis and metastasis prediction of colorectal cancer.

Key Words: Telomerase reverse transcriptase; Colorectal cancer; Relapse; Metastasis; Immunohistochemistry

Wang FH, Zhang YL, Zheng JY, Zhang W, Zheng ZQ. Detection of human telomerase reverse transcriptase in colorectal cancer and its clinical significance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(1):92-94

摘要

目的: 探讨端粒酶催化亚单位(hTERT)在大肠癌患者中的表达情况及与临床病理类型、淋巴结转移和复发之间的关系。

方法: 免疫组化法测定大肠癌组织($n = 45$)、腺瘤组织($n = 16$)及正常大肠黏膜($n = 10$) hTERT表达情况, 并将hTERT表达情况与大肠癌临床病理类型、淋巴结转移和肿瘤复发之间的关系进行总结。

结果: 大肠癌患者癌组织中的hTERT阳性率为77.8%, 显著高于腺瘤组(2/16)和正常大肠黏膜组(0/10), 有显著性差异($P < 0.05$)。hTERT表达强度与淋巴结转移呈高度相关性($r = 5.2$, $P < 0.05$)。大肠癌复发转移平均时间阳性组为 34 ± 5 mo, 阴性组为 20 ± 6 mo, 差异有显著性($P < 0.05$)。

结论: hTERT在大肠癌组织中有高表达, hTERT免疫组化检测结果可以作为大肠癌早期诊断和淋巴结转移的一个重要参考指标。

关键词: 端粒酶催化亚单位; 大肠癌; 复发; 转移; 免疫组化

王飞海, 张银龙, 郑瑾滢, 张伟, 郑志强. 大肠癌组织中端粒酶催化亚单位的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2007;15(1):92-94
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/92.asp>

0 引言

端粒酶是一种核糖核蛋白酶, 广泛存在于肿瘤细胞中. 在肿瘤的发生、发展过程中起着重要的作用. 端粒酶催化亚单位(hTERT)是端粒酶的主要逆转录酶部分, hTERT表达也是重获端粒酶活性的限速步骤. 因此, hTERT与肿瘤的关系非常密切, hTERT有望成为新的肿瘤诊断的标志物、疗效的判定参数、治疗的新靶点及判定肿瘤预后有价值的指标. 目前, 国内对于hTERT在大肠癌中表达及与临床病理类型、淋巴结转移和复发关系的研究尚未见报道. 因此, 我们采用免疫组织化学法检测大肠癌组织中的hTERT表达, 并结合临床随访资料进行分析, 旨在探讨hTERT在大肠癌患者中的表达情况及与临床病理类型、淋巴结转移和复发之间的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 大肠癌、腺瘤及对照肠黏膜标本均为我院1998-06/1999-12住院患者的手术标本. 其中大肠癌45例, 腺瘤型息肉16例, 另取10例正常黏膜作为对照. 其中男39例, 女32例, 年龄35-69岁. 兔抗人hTERT抗体试剂盒购自CN Biosciences公司, SP试剂盒购自福州迈新公司.

1.2 方法 用链霉菌抗生素蛋白-过氧化酶(SP)法, 兔抗人hTERT抗体试剂盒购自CN Biosciences公司, 实验步骤按试剂盒说明进行, 磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作阴性对照. 结果判断: 显微镜下观察, 细胞无棕色反应或背景同空白对照者为(-); 细胞呈淡棕黄色或阳性细胞率<25%者为(+); 细胞呈棕黄色颗粒或阳性细胞率占25%-50%者为(++); 细胞呈深棕黄色颗粒或阳性细胞率>50%者为(+++). 结合临床资料, 统计45例大肠癌患者癌组织hTERT表达与临床病理类型、淋巴结转移之间的关系(肿瘤大小、分化程度、Duke分期和淋巴结转移情况). 大肠癌组织hTERT表达与癌肿复发的关系根据35例患者随访资料, 分别比较hTERT表达阴性或阳性组大肠癌患者复发情况(复发率和复发时间).

统计学处理 率的比较采用 χ^2 的确切概率法, 均数的比较采用 t 检验, 对等级资料的比较采用秩和检验.

2 结果

45例大肠癌患者癌组织中的hTERT阳性率为77.8%(35/45), 16例腺瘤患者组织的hTERT阳性率为12.5%(2/16), 10例正常肠黏膜的hTERT阳

表1 大肠癌中hTERT表达与临床病理类型、淋巴结转移之间的关系

	hTERT阳性表达				χ^2	P值
	-	+	++	+++		
肿瘤大小						
<3	2	3	4	3	1.35	0.510
3-6	4	5	5	7		
>6	4	4	1	3		
肿瘤分化程度						
高分化	2	5	1	3	1.27	0.531
中分化	6	3	7	2		
低分化	2	4	7	3		
Duke分期						
I	1	6	0	4	4.60	0.100
II	4	7	2	4		
III	5	4	0	1		
IV	0	1	4	0		
淋巴结转移						
+	8	8	9	10	8.79	0.003
-	2	2	3	3		

性率为0, 3组间hTERT表达率有显著差异($\chi^2 = 34.8$, $P = 0.000$). 35例大肠癌患者hTERT阳性表达患者中, (+)表达12例, (++)表达5例, (+++)表达18例, 2例腺瘤患者hTERT阳性表达, 皆为(+), 正常对照组hTERT无表达(图1). 大肠癌患者癌组织hTERT表达强度与肿瘤的大小、分化程度、Duke分期无相关性, 但是hTERT表达强度与淋巴结转移呈相关性, 即淋巴结阳性组hTERT表达越强(表1). 癌组织hTERT表达与复发的关系为复发转移率阳性组37.1%, 阴性组为30%, 两组差异无统计学意义($\chi^2 = 0.265$, $P = 0.606$); 复发转移平均时间阳性组为 34 ± 5 mo, 阴性组为 20 ± 6 mo, 差异有显著性($P < 0.05$), 表明hTERT与大肠癌术后复发时间有关系, hTERT阳性者预后较阴性者差, 复发时间较短.

3 讨论

端粒酶作为肿瘤发生、发展过程中一个重要的分子生物学标志在肿瘤诊断及预后判断上所起的作用已受到广泛重视^[1]. 大量文献报道, hTERT在结肠癌、肝癌等组织中有表达^[2-5], 尤其在大肠癌中有较高的阳性率, 并认为其是大肠癌预后判断的一个重要参考指标^[6], 但目前hTERT表达与大肠癌临床病理类型、淋巴结转移及肿瘤复发之间的关系尚未见报道. 因此我们应用免疫组化的方法对大肠癌患者、腺瘤患者及正常大肠黏膜标本中hTERT表达进行检

■应用要点

hTERT表达可作为大肠癌早期诊断或鉴别诊断的指标, 对于hTERT表达阳性的大肠息肉腺瘤患者, 应加强随访和采取积极的手术治疗.

■同行评价

本文实验对照设计合理可靠, 统计学处理方法使用恰当, 结论较明确, 实验证据较充足, 有一定实用性和可读性, 但创新性欠佳。

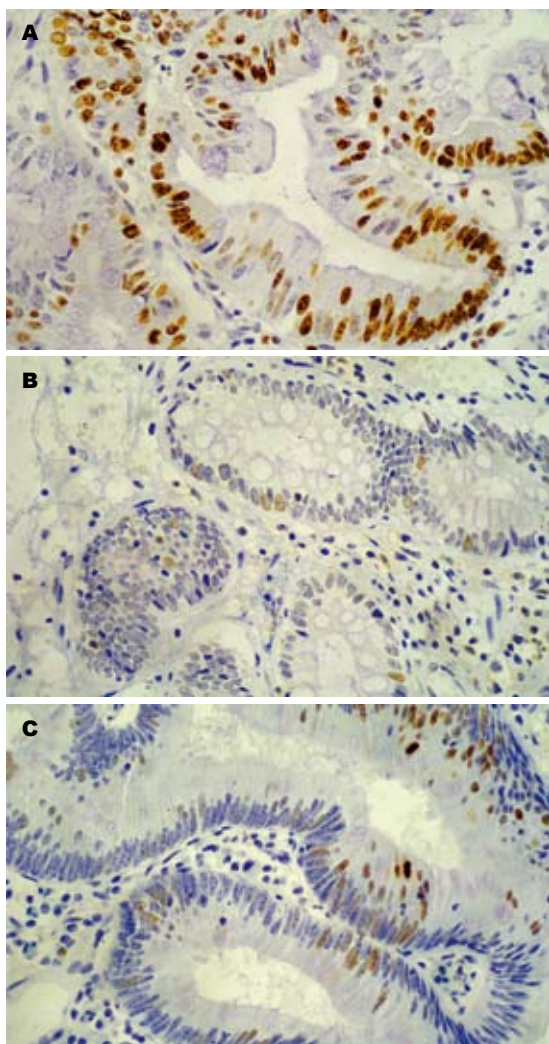


图1 端粒酶表达(SP × 400)。A: 癌组织; B: 腺瘤; C: 正常肠黏膜。

测, 并结合临床随访资料进行分析, 进一步探讨hTERT表达与临床病理类型、淋巴结转移和肿瘤复发之间的关系。我们的研究结果发现, 大肠癌患者癌组织中的hTERT阳性率显著高于腺瘤组和正常大肠黏膜组, 有显著差异($P < 0.05$)。大

肠腺瘤患者中hTERT阳性表达为12.5%, 而正常大肠黏膜无表达, 这可能与腺瘤处于癌前病变有关, 因此, hTERT表达的检测可做为大肠癌早期诊断或鉴别诊断的指标, 对于hTERT表达阳性的大肠息肉腺瘤患者, 加强随访和采取积极的手术治疗。我们进一步结合临床病理资料发现, 大肠癌患者癌组织hTERT表达强度与肿瘤的大小、分化程度、Duke分期无相关性, 但是hTERT表达强度与淋巴结转移呈高度相关性, 即淋巴结阳性组hTERT表达强。而且, hTERT阳性者预后较阴性者差, 复发时间较短。因此, 我们认为, hTERT免疫组化检测结果可以作为大肠癌早期诊断和淋巴结转移的一个重要参考指标, 对hTERT表达阳性大肠癌患者应该加强随访。

4 参考文献

- 1 Tatsumoto N, Hiyama E, Murakami Y, Imamura Y, Shay JW, Matsuura Y, Yokoyama T. High telomerase activity is an independent prognostic indicator of poor outcome in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2696-2701
- 2 Liu JL, Ge LY, Zhang GN. Telomerase activity and human telomerase reverse transcriptase expression in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 465-467
- 3 Fu XH, Zhang JS, Zhang N, Zhang YD. Combination of telomerase antisense oligonucleotides simultaneously targeting hTR and hTERT produces synergism of inhibition of telomerase activity and growth in human colon cancer cell line. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 785-790
- 4 Wang W, Luo HS, Yu BP. Expression of NF-kappaB and human telomerase reverse transcriptase in gastric cancer and precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 177-181
- 5 Chen CJ, Kyo S, Liu YC, Cheng YL, Hsieh CB, Chan DC, Yu JC, Harn HJ. Modulation of human telomerase reverse transcriptase in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 638-642
- 6 李峰, 孟荣贵, 傅传刚, 金国祥, 喻德洪. 结直肠癌中端粒酶催化亚单位的表达及其在预后判断中的意义. *中华胃肠外科杂志* 2004; 7: 154-155

电编 张敏 编辑 王晓瑜