

林州市贲门癌P53和PCNA与癌旁肠上皮化生的关系

高社干, 王立东, 冯笑山, 马宝根, 范宗民, 高珊珊, 郭花芹

高社干, 郑州大学基础医学院癌症研究室 河南省食管癌重点开放实验室 河南省郑州市 450052; 河南科技大学第一附属医院肿瘤科 河南省洛阳市 471003

王立东, 范宗民, 高珊珊, 郭花芹, 郑州大学基础医学院癌症研究室 河南省食管癌重点开放实验室 河南省郑州市 450052

冯笑山, 河南科技大学第一附属医院肿瘤科 河南省洛阳市 471003

马宝根, 河南省人民医院肿瘤科 河南省郑州市 450003

国家杰出青年科学基金资助项目, No. 30025016

国家自然科学基金资助项目, No. 30670956

河南省医学科技创新人才工程基金资助项目, No. 20040055

河南省自然科学基金资助项目, No. 0511043200

河南省食管癌重点开放实验室开放基金资助项目,

No. 20050227

通讯作者: 王立东, 450052, 河南省郑州市大学路40号, 郑州大学基础医学院癌症研究室, 河南省食管癌重点开放实验室.

ldwang@zzu.edu.cn

电话: 0371-66658335

收稿日期: 2007-07-08 修回日期: 2007-10-09

P53 and proliferating cell nuclear antigen in patients with gastric cardiac adenocarcinoma with and without paracancerous intestinal metaplasia in Linzhou city

She-Gan Gao, Li-Dong Wang, Xiao-Shan Feng, Bao-Gen Ma, Zong-Min Fan, Shan-Shan Gao, Hua-Qin Guo

She-Gan Gao, Henan Key Laboratory for Esophageal Cancer, Laboratory for Cancer Research, Basic Medical college, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China; Department of Oncology, the First Affiliated Hospital, He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471003, Henan Province, China

Li-Dong Wang, Zong-Min Fan, Shan-Shan Gao, Hua-Qin Guo, Henan Key Laboratory for Esophageal Cancer, Laboratory for Cancer Research, Basic Medical College, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Xiao-Shan Feng, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital, He'nan University of Science and Technology, Luoyang 471003, Henan Province, China

Bao-Gen Ma, Department of Oncology, People's Hospital of He'nan Province, Zhengzhou 450003, Henan Province, China

Supported by: the National Outstanding Young Scientist Award of China, No. 30025016; National Natural Science Foundation of China, No. 30670956; Medicine Science and Technology Foundation for Innovative Persons with Ability Project of Henan Province, China, No. 20040055; the Natural Science Foundation of Henan Province, China, No. 0511043200; Open Foundation of Henan Key Laboratory

for Esophageal Cancer, No. 20050227

Correspondence to: Li-Dong Wang, Henan Key Laboratory for Esophageal Cancer, Laboratory for Cancer Research, Basic Medical college, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. ldwang@zzu.edu.cn

Received: 2007-07-08 Revised: 2007-10-09

Abstract

AIM: To characterize the expression of P53 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) proteins in gastric cardiac adenocarcinoma (GCA) with and without paracancerous intestinal metaplasia (IM).

METHODS: Immunohistochemical analysis (ABC method) was performed on tissues resected from 70 cases of GCA with and without paracancerous IM.

RESULTS: The high positive expression rate for P53 protein in GCA tissues with paracancerous IM (33.33%) was significantly higher than that in GCA tissues without paracancerous IM (4.65%) ($P < 0.01$), and the high positive expression rate for PCNA protein did not significantly differ between the two groups (74.07% and 79.07%).

CONCLUSION: The high positive expression rate for P53 protein in GCA with paracancerous IM is significantly higher than without paracancerous IM, suggesting the possibility of a different molecular basis in the two types of GCA with similar morphology.

Key Words: P53; Proliferating cell nuclear antigen; Gastric cardiac adenocarcinoma; Intestinal metaplasia; Immunohistochemistry

Gao SG, Wang LD, Feng XS, Ma BG, Fan ZM, Gao SS, Guo HQ. P53 and proliferating cell nuclear antigen in patients with gastric cardiac adenocarcinoma with and without paracancerous intestinal metaplasia in Linzhou city. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(31): 3343-3346

摘要

目的: 探讨贲门腺癌(gastric cardia adenocarcinoma, GCA)的P53和PCNA分子学特征与

背景资料

近年来研究表明, 贲门癌是所有恶性肿瘤中发病率增长速度最快的一种, 其原因尚不十分清楚. 王立东 *et al* 对贲门癌高发区人群的初步研究提示, 贲门黏膜肠上皮化生可能是贲门癌变早期的重要组织学特征, 是GCA的演变过程中不可缺少的环节, 但其演进的分子机制仍然不清楚.

研发前沿

该研究领域中的研究热点是贲门癌早期诊断的指标和手段, 以及高效特异的防治措施, 重点是探索高度敏感和早期、特异性的生物学诊断指标以及亟待研究的问题, 即贲门腺癌与肠上皮化生的关系.

相关报道

从1998-2002年Hamilton、赖少清、张军先后报道贲门肿瘤与肠化具有相关性。然而Sharma认为尽管贲门癌与肠化有潜在的联系,但目前仍然不明确。王立东 *et al*对贲门癌高发区人群的初步研究提示,河南林州市贲门癌高发区人群贲门黏膜肠上皮化生的检出率明显高于低发区人群。

癌旁肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)的关系。

方法: 采用ABC免疫组织化学分析(immunohistochemistry, IHC)法研究了70例癌旁含IM和不含IM的贲门癌P53和PCNA蛋白表达变化的特征。

结果: 癌旁含IM的GCA中P53蛋白阳性高表达率明显高于癌旁不含IM的GCA(33.33% vs 4.65%, $P < 0.01$), 而PCNA蛋白在两组中的阳性高表达率(74.07%和79.07%)比较无显著性差异($P > 0.05$)。

结论: 癌旁含IM和不含IM的GCA形态相似,但可能具有不同的分子基础。

关键词: P53; 细胞增殖核抗原; 贲门癌; 肠上皮化生; 免疫组化

高社干, 王立东, 冯笑山, 马宝根, 范宗民, 高珊珊, 郭花芹. 林州市贲门癌P53和PCNA与癌旁肠上皮化生的关系. 世界华人消化杂志 2007;15(31):3343-3346

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3343.asp>

0 引言

近年来研究表明, 贲门癌(gastric cardia adenocarcinoma, GCA)的发生率每年以大于20%的速率递增^[1], 是所有恶性肿瘤中发病率增长速度最快的一种^[2-7], 其原因尚不十分清楚^[8]。王立东 *et al*对GCA高发区人群的初步研究提示, 河南林州市GCA高发区人群贲门黏膜肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)的检出率明显高于低发区人群^[9-11], 提示IM可能是贲门癌变早期的重要组织学特征, 是GCA的演变过程中不可缺少的环节^[12], 但是其演进的分子机制仍然不清楚。本研究通过检测河南GCA高发区(high incidence area, HIA)癌旁含IM和不含IM的GCA组织中P53和细胞增殖核抗原(PCNA)蛋白表达变化, 将有助于了解IM和GCA之间的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 2001年河南省GCA高发区林州市人民医院, 林州市中心医院和林州市姚村食管癌医院术前均未接受放化疗的GCA患者手术切除组织标本70例, 男59例, 女11例, 平均年龄58.85±9.12(46-79)岁。鼠抗人P53 mAb为美国Oncogene产品, 鼠抗人PCNA mAb为丹麦Dako公司产品, 马抗鼠抗体为美国Vector Laboratories公司产品, ABC试剂盒和DAB底物试剂盒为美国Vector公

司产品, 20 g/L小牛冻干血清蛋白(BSA)为美国Sigma公司产品。

1.2 方法 所有标本经900 mL/L乙醇固定, 常规脱水。每例手术标本均在癌旁1-15 cm处连续取材10-15块, 同GCA标本一样均经石蜡包埋后, 连续切片5-8张, 每张切片厚5 μm。1张组织切片HE染色, 用于核实组织病理学诊断, 其他用于免疫组织化学染色。根据IM的分型标准中所有IM均含有杯状细胞这一标准, 对所有GCA的癌旁组织进行病理组织学观察, 按其是否含有IM对70例GCA标本进行分类。另取2张GCA标本, 分别做P53、PCNA免疫组织化学染色(卵白素-生物素-辣根过氧化氢酶复合物法)^[11]。每一批实验均设阳性对照、阴性对照和空白对照。采用已知阳性的贲门癌组织切片作阳性对照, 已知阴性的贲门癌组织切片作阴性对照, 已知阳性的贲门癌组织切片, 以PBS代替一抗作空白对照。P53染色阳性判定标准: 以细胞核出现棕黄色染色而胞质不着色为阳性。每例切片随机记数5个高倍视野(×400倍), 按阳性细胞所占的百分比, 将P53核阳性病例分为4级^[11]: 其中, “-”、“+”和“++”为低表达, “+++”为高表达。PCNA染色阳性判定标准: 以细胞核出现棕黄色染色而胞质不着色为阳性。每例切片随机记数10个高倍视野(×400倍), 共记数1000个癌细胞中PCNA阳性细胞数, 取均值以“%”表示, 再换算成四级增殖指数^[9]: 其中, “+”和“++”为低表达, “+++”和“++++”为高表达。

统计学处理 采用SPSS10.0统计软件处理, 用卡方检验比较各指标之间的相互关系, 显著性水准 α 定为0.05。

2 结果

对70例GCA组织进行免疫组织化学分析, 发现癌旁含IM(图1)的GCA中P53蛋白阳性(图2A)高表达率(+++)(33.33%)明显高于癌旁不含IM的GCA(4.65%), 而癌旁含IM的GCA中PCNA蛋白阳性(图2B)高表达率(+++~++++)(74.07%)则低于癌旁不含IM的GCA(79.07%), 但无显著性差异(表1)。

3 讨论

我们在以前的研究中发现^[12], GCA癌旁IM检出率高于无症状人群, GCA癌旁IM组织中P53蛋白高表达率高于无症状人群IM, 认为贲门黏膜的IM改变是GCA发病率升高的基础, IM发生的

创新盘点

本文发现癌旁含肠化的贲门癌中P53蛋白阳性高表达率明显高于癌旁不含肠化的贲门癌, 提示, 这两种贲门癌起源可能存在本质区别, 癌旁含肠化的贲门癌可能是从肠化转化发展而来, 尤其可能是从含硫化黏蛋白的肠化演变而来。

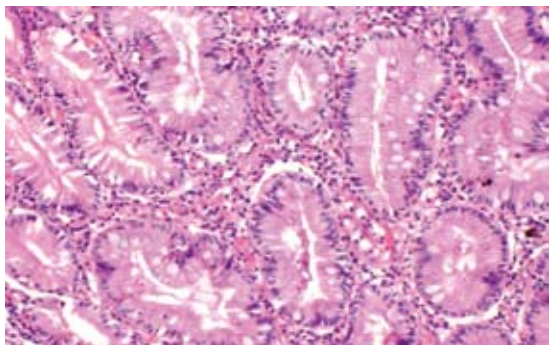


图 1 杯状细胞(HE).

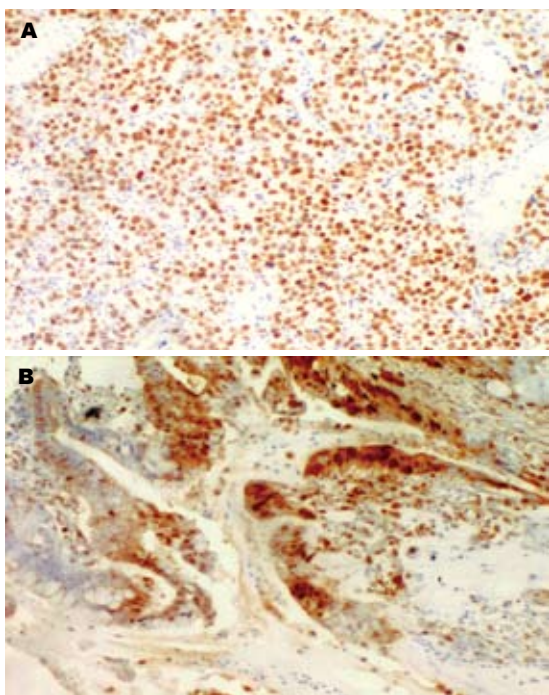


图 2 GCA组织免疫组织化学. A: P53; B: PCNA.

区域在其他致癌因素的共同作用下为GCA的发生、发展提供了位点, IM可能是贲门腺癌发生的先决条件^[13].

本研究的重要发现是, 癌旁含IM的GCA中P53蛋白阳性高表达率明显高于癌旁不含IM的GCA, 提示癌旁含IM的GCA和不含IM的GCA不仅组成不一样, 而且可能具有不同的分子学变化特征. 说明癌旁含IM的GCA与不含IM的GCA起源可能存在本质区别, 癌旁含IM的GCA可能是从IM转化发展而来, 尤其可能是从含硫化黏蛋白的IM演变而来, 而不含IM的GCA的发生、发展可能另有途径, 其发生机制以及生物学意义尚需进一步探讨.

本研究在免疫组化中的另一个发现是, 癌旁含IM的GCA中PCNA蛋白阳性高表达率低于

表 1 GCA的P53和PCNA蛋白高表达与癌旁IM的关系 $n(\%)$

GCA	P53 (+++)	P53 (-~++)	PCNA (+++~++++)	PCNA (+~++)
癌旁含IM	9(33.33) ^b	18(66.67)	20(74.07)	7(25.93)
癌旁不含IM	2(4.65)	41(95.35)	34(79.07)	9(20.93)

^b $P < 0.01$ vs 癌旁不含IM.

癌旁不含IM的GCA, 但无显著性差异. PCNA即细胞增殖核抗原, 又称周期素, 是一种很好的判断细胞增殖状况的标志物, 因此已用于肿瘤细胞的增殖动力学研究^[14-18]. PCNA不仅可以反应癌细胞的增殖状况, 还与肿瘤细胞的恶性度、复发和转移有关, 而且对判断患者预后具有重要价值^[19-22]. 癌旁含IM的GCA中PCNA蛋白的检出率与不含IM的GCA比较无显著性差异, 提示两者之间的增殖能力没有本质区别, 可能两者之间的恶性度、复发、转移和预后也没有区别, 进一步说明PCNA蛋白可能不是区别两者之间差异的敏感指标. 关于这方面的问题, 尚需以后进一步研究.

总之, 通过对癌旁含IM和不含IM的GCA进行P53和PCNA分子学变化的研究, 不仅加深了对IM与GCA之间关系的了解, 为进一步阐明贲门癌变机制打下了基础, 而且初步了解到不同的GCA可能起源不同, 其发生机制以及生物学意义也可能不同. 下一步工作应结合临床, 探讨各型GCA之间的恶性程度、淋巴转移等有无差异, 可能有助于对预后的判断. 探讨各型GCA之间对放疗、化疗的敏感性, 可能有助于对治疗方案的选择.

4 参考文献

- 1 Li JY, Ershow AG, Chen ZJ, Wacholder S, Li GY, Guo W, Li B, Blot WJ. A case-control study of cancer of the esophagus and gastric cardia in Linxian. *Int J Cancer* 1989; 43: 755-761
- 2 Guanrei Y, Sunglian Q. Incidence rate of adenocarcinoma of the gastric cardia, and endoscopic classification of early cardiac carcinoma in Henan Province, the People's Republic of China. *Endoscopy* 1987; 19: 7-10
- 3 贺宇彤, 侯浚, 陈志峰, 乔翠云, 宋国慧, 孟凡书, 冀洪新, 陈超. 食管癌高发区贲门癌流行趋势分析. *中国公共卫生* 2006; 22: 1434
- 4 张立玮, 温登瑰, 王士杰, 李英赛, 于卫芳, 王晓玲, 王俊和, 李素平, 李永伟, 王顺平, 尔立绵, 丛庆文, 马彩芬. 食管癌高发区贲门癌、胃癌流行强度分析及其对内镜筛查的启示. *肿瘤防治研究* 2005; 32: 792-795
- 5 Victor T, Du Toit R, Jordaan AM, Bester AJ, van Helden PD. No evidence for point mutations in

应用要点
本文通过对癌旁含肠化和不含肠化的贲门癌进行P53和PCNA分子学变化的研究, 初步了解到不同的贲门癌可能起源不同, 各型贲门癌之间的恶性程度、淋巴转移等也可能不同, 有助于对预后的判断和治疗方案的选择.

同行评价
本文内容丰富, 论证有据, 有一定的可读性和学术价值.

- codons 12, 13, and 61 of the ras gene in a high-incidence area for esophageal and gastric cancers. *Cancer Res* 1990; 50: 4911-4914
- 6 Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics, 1994. *CA Cancer J Clin* 1994; 44: 7-26
- 7 王立东, 刘宾, 冯常炜, 张延瑞, 张彦霞, 李苹娟, 常扶保, 李吉林, 高福生, 冯笑山, 高珊珊, 何欣, 范宗民, 狄霞, 吴会芳, 焦新英, 常志伟, 王俊宽, 刘小莉, 邵珊, 吕晓东, 王苒, 孙哲, 周建伟, 江亚南, 杜芳, 郭涛, 李琮宇, 刘卫娜, 秦豫培, 王能超, 李韶华, 周丽, 温巍, 张广平, 郜大余, 樊宇靖, 杜嫻娟. 山西长治林州移民与河南林州居民食管、贲门和胃窦内镜病理结果比较. *郑州大学学报(医学版)* 2006; 41: 5-9
- 8 Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990; 62: 440-443
- 9 刘贵生, 龚均, 张军, 常英, 强磊, Barrett食管、贲门部与胃窦部肠上皮化生的比较研究. *中华消化内镜杂志* 2005; 22: 223-226
- 10 陈虹, 王立东, 范宗民, 高社干, 郭花芹, 郭梅. 贲门肠上皮化生三种组织化学染色方法的比较研究. *河南医学研究* 2003; 12: 10-13
- 11 Gao SG, Wang LD, Fan ZM, Li JL, He X, Guo RF, Xie DL, He XW, Gao SS, Guo HQ, Wang JK, Feng XS, Ma BG. Histochemical studies on intestinal metaplasia adjacent to gastric cardia adenocarcinoma in subjects at high-incidence area in Henan, north China. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4634-4637
- 12 高社干, 冯笑山, 马保根, 范宗民, 高珊珊, 何欣, 郭花芹, 王启鸣, 郭瑞锋, 吴会芳, 王立东. 贲门癌癌旁和无症状人群贲门黏膜活检组织肠上皮化生检测. *郑州大学学报(医学版)* 2006; 41: 41-44
- 13 Ruol A, Parenti A, Zaninotto G, Merigliano S, Costantini M, Cagol M, Alfieri R, Bonavina L, Peracchia A, Ancona E. Intestinal metaplasia is the probable common precursor of adenocarcinoma in barrett esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *Cancer* 2000; 88: 2520-2528
- 14 柳曦, 周乃康, 张锦明, 梁朝阳, 郑昕. ^{18}F -FLT摄取与肺癌细胞增殖的相关性. *癌症* 2006; 25: 1512-1516
- 15 张金梅, 朱尤庆. CK20、PCNA在胃癌组织中的表达及临床意义. *武汉大学学报(医学版)* 2006; 27: 573-576
- 16 张京伟, 魏蕾, 李华, 彭小春, 袁宏银. 大肠腺癌组织中VASP和PCNA的表达. *肿瘤防治研究* 2006; 33: 431-436
- 17 徐凤琳, 于秀文, 臧劲松, 戚基萍, 张晓杰. 胃肠道间质瘤中PCNA和Ki-67的表达及其意义. *齐齐哈尔医学院学报* 2006; 27: 1426-1427
- 18 杨培, 罗亿治. 增殖相关核抗原的研究进展. *重庆医科大学学报* 1998; 23: 327-328
- 19 施红旗, 楼善贤, 刘庆伟. PCNA, CEA, CA50和E-cad在胆囊癌中的表达及意义. *肿瘤研究与临床* 2006; 18: 102-105
- 20 邹继彬, 黄广恩, 陈鸿莲. 食管癌Survivin和PCNA的表达及其临床意义. *中国医师杂志* 2005; 7: 898-900
- 21 黄应桂, 吴冬梅, 曹军. 食管癌组织中p16、nm23、PCNA和p53表达及其临床意义的研究. *宁夏医学杂志* 2003; 25: 328-330
- 22 王波, 杨志宏, 阮水良, 殷新光, 曹宁殊. 胃癌及胃癌前病变p53蛋白、PCNA表达及其临床意义的研究. *实用肿瘤学杂志* 2005; 19: 7-9

编辑 何燕 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志在线办公系统

本刊讯 自2005-12-15起, 世界华人消化杂志正式开通了在线办公系统(<http://www.wjgnet.com/wcjd/ch/index.aspx>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者、编者之间的信息反馈交流. 凡在在线办公系统注册的用户, 将可获得世界华人消化杂志最新出版消息.