

抑癌基因PTEN及P16蛋白在疣状胃炎及胃癌组织中的表达及意义

丁世华, 刘俊, 舒晴, 王建平, 邓联民, 刘新民

丁世华, 刘俊, 舒晴, 王建平, 邓联民, 刘新民, 深圳市第二人民医院消化科 广东省深圳市 518035
深圳市科技局基金资助项目, No. 200902042
作者贡献分布: 本课题由刘俊、刘新民及丁世华共同设计; 研究过程由丁世华、舒晴及邓联民完成; 统计数据由王建平提供; 本论文写作由丁世华与刘俊完成。
通讯作者: 刘俊, 教授, 主任医师, 518035, 广东省深圳市, 深圳市第二人民医院消化科, shding123@163.com
电话: 0755-83366388
收稿日期: 2010-02-07 修回日期: 2010-05-03
接受日期: 2010-05-18 在线出版日期: 2010-07-08

Expression of PTEN and P16 proteins in varioliform gastritis and gastric cancer

Shi-Hua Ding, Jun Liu, Qing Shu, Jian-Ping Wang, Lian-Min Deng, Xin-Min Liu

Shi-Hua Ding, Jun Liu, Qing Shu, Jian-Ping Wang, Lian-Min Deng, Xin-Min Liu, Department of gastroenterology, Shenzhen Second Hospital, Shenzhen 518035, Guangdong Province, China
Supported by: the Foundation of Science Technology Bureau Of Shenzhen, No. 200902042
Correspondence to: Professor Jun Liu, Department of Gastroenterology, Shenzhen Second Hospital, Shenzhen 518035, Guangdong Province, China. shding123@163.com
Received: 2010-02-07 Revised: 2010-05-03
Accepted: 2010-05-18 Published online: 2010-07-08

Abstract

AIM: To explore the relationship between varioliform gastritis and gastric cancer.

METHODS: The expression of PTEN and P16 proteins in chronic superficial gastritis, varioliform gastritis and gastric cancer was detected by immunohistochemistry.

RESULTS: The positive rate of PTEN protein expression in varioliform gastritis was significantly lower than that in chronic superficial gastritis (44.4% vs 92%, $\chi^2 = 14.47$, $P < 0.01$) though no significant difference was noted between varioliform gastritis and gastric cancer (44.4% vs 25.8%, $\chi^2 = 2.51$, $P > 0.05$). The positive rate of P16 protein expression in varioliform gastritis was significantly lower than that in chronic

superficial gastritis (50% vs 96%, $\chi^2 = 14.56$, $P < 0.01$), but significantly higher than that in gastric cancer (50% vs 19.4%, $\chi^2 = 6.80$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Both PTEN and P16 proteins may be involved in the evolution of varioliform gastritis to gastric cancer.

Key Words: Varioliform gastritis; Gastric cancer; PTEN; P16

Ding SH, Liu J, Shu Q, Wang JP, Deng LM, Liu XM. Expression of PTEN and P16 proteins in varioliform gastritis and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(19): 2047-2049

摘要

目的: 探讨疣状胃炎与胃癌之间的关系。

方法: 采用免疫组织化学法检测PTEN及P16蛋白在慢性浅表性胃炎、疣状胃炎及胃癌组织中的表达。

结果: 疣状胃炎组PTEN蛋白阳性率显著低于慢性浅表性胃炎组(44.4% vs 92%, $\chi^2 = 14.47$, $P < 0.01$), 而与胃癌组(25.8%)比较无显著差异($\chi^2 = 2.51$, $P > 0.05$)。疣状胃炎组P16蛋白阳性率显著低于慢性浅表性胃炎组(50% vs 96%, $\chi^2 = 14.56$, $P < 0.01$), 但明显高于胃癌组(19.4%)($\chi^2 = 6.80$, $P < 0.01$)。

结论: 抑癌基因PTEN及P16可能参与了疣状胃炎癌变过程。

关键词: 疣状胃炎; 胃癌; PTEN蛋白; P16蛋白

丁世华, 刘俊, 舒晴, 王建平, 邓联民, 刘新民. 抑癌基因PTEN及P16蛋白在疣状胃炎及胃癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2010; 18(19): 2047-2049
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2047.asp>

0 引言

疣状胃炎(varioliform gastritis)是一种特殊类型

■背景资料

疣状胃炎在内镜下可分为成熟型和未成熟型两型, 在病理学上存在一定比例的肠上皮化生和不典型增生。少数临床研究观察到疣状胃炎可发生癌变, 但其与胃癌的关系尚不明确。

■同行评议者

曹秀峰, 教授, 南京医科大学附属南京第一医院肿瘤中心; 关玉盘, 教授, 首都医科大学附属北京朝阳医院消化科

■研发前沿

疣状胃炎是否会癌变及其癌变的分子机制是目前的研究热点。

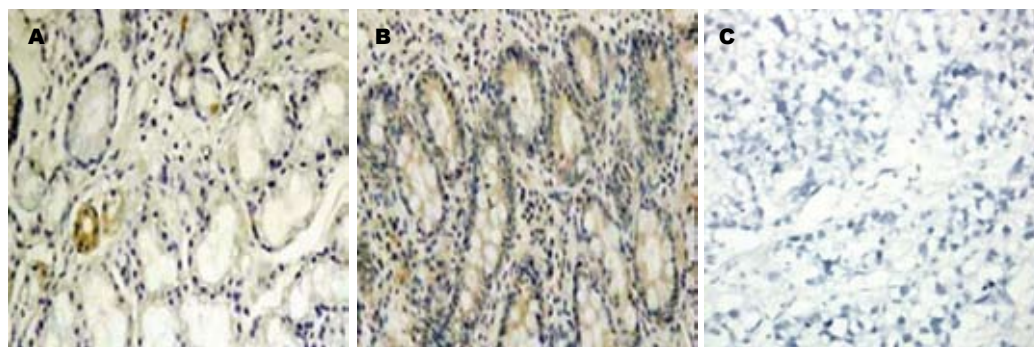


图 1 PTEN蛋白的表达($\times 200$). A: 浅表性胃炎; B: 疣状胃炎; C: 胃癌.

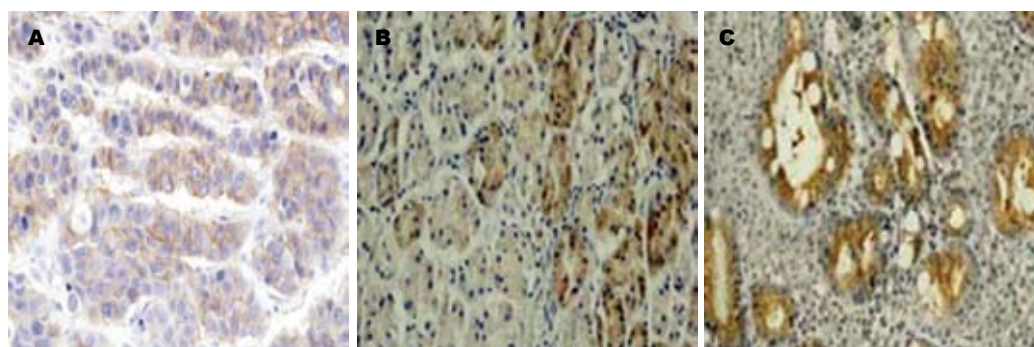


图 2 P16蛋白表达($\times 200$). A: 胃癌; B: 浅表性胃炎; C: 疣状胃炎.

的慢性胃炎, 又称隆起糜烂性胃炎. 临床表现缺乏特异性, 主要依靠胃镜诊断. 在内镜下可分为成熟型和未成熟型两型, 在病理学上存在一定比例的肠上皮化生和不典型增生. 少数临床研究^[1,2]观察到疣状胃炎可发生癌变, 但其与胃癌的关系尚不明确, 癌变的分子机制尚不清楚. 本研究通过免疫组织化学法检测抑癌基因PTEN及P16蛋白在疣状胃炎、胃癌组织中的表达, 探讨疣状胃炎与胃癌之间的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 收集我院病理科2009-01/2009-12胃镜活检和手术切除标本蜡块92例, 其中慢性浅表性胃炎25例、疣状胃炎36例、胃癌31例. 主要试剂PTEN及P16鼠抗人单抗, 通用二部法免疫组织化学检测试剂及DAB显色试剂盒均购自上海生物工程技术有限公司.

1.2 方法 石蜡切片脱蜡至水, 用高压抗原修复法进行预处理; 3% H_2O_2 去离子水孵育5 min, 以阻断内源性过氧化物酶, PBS 冲洗, 滴加一抗, 4 $^{\circ}C$ 过夜, PBS 冲洗2 min, 共3次; 滴加通用型IgG 抗体, 室温30 min, PBS冲洗2 min, 共2次, DAB溶液显色; 蒸馏水冲洗、复染、脱水、封片. PBS代替一抗作为阴性对照. 免疫组织化学染色结果

判定: 细胞质或细胞核着棕黄色者为阳性染色, 每例随机观察10个高倍视野($\times 200$), 计算阳性细胞百分率, 阳性细胞数 $\geq 5\%$ 为阳性染色, $< 5\%$ 或缺乏者为阴性染色.

统计学处理 计算各组的阳性率, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义.

2 结果

疣状胃炎组PTEN蛋白阳性率显著低于慢性浅表性胃炎组(44.4% vs 92%, $\chi^2 = 14.47$, $P < 0.01$), 而与胃癌组(25.8%)比较无显著差异($\chi^2 = 2.51$, $P > 0.05$). 疣状胃炎组P16蛋白阳性率显著低于慢性浅表性胃炎组(50% vs 96%, $\chi^2 = 14.56$, $P < 0.01$), 但明显高于胃癌组(19.4%)($\chi^2 = 6.80$, $P < 0.01$, 图 1, 2).

3 讨论

胃癌的发生、发展是一个多因素、多基因作用的复杂过程, 与癌基因的激活和抑癌基因的失活密切相关^[3-5]. 抑癌基因PTEN基因定是位于染色体10q23.3的肿瘤抑制基因, 编码PTEN蛋白, 参与氨基酸磷酸酶和丝氨酸/苏氨酸磷酸酶介导的信号传导过程, 使第二信使PIP3去磷酸化, 从而抑制细胞生长和凋亡, 在多种肿瘤中频发

■相关报道

宋莹等用免疫组织化学检测癌基因P21、P53蛋白的表达, 发现疣状胃炎的表达高于慢性浅表性胃炎, 且*H. pylori*阳性高于*H. pylori*阴性者.

突变和缺失. Gou等^[6]研究发现PTEN基因可在4个位点发生突变, 胃癌组织中PTEN蛋白表达率为66%明显低于癌旁组织(100%). Kang等^[7]分析310例胃癌PTEN基因表达变化, 62例无PTEN表达, 而且PTEN的表达与肿瘤深度、大小、进展阶段相关. 进一步研究还发现PTEN基因通过刺激血管生成参与了胃癌的转移^[8]并与胃癌患者的生存期密切相关^[9]. 由此可见, PTEN基因失活参与了胃癌的发生和发展. 本研究显示疣状胃炎组、胃癌组PTEN蛋白阳性率分别为44.4%、25.8%均显著低于慢性浅表性胃炎组92%, 而疣状胃炎组与胃癌组比较无显著差异. 表明疣状胃炎组织中已有PTEN基因失活, 具有发展成胃癌的可能.

*p16*基因定位染色体9q21, 编码相对分子质量为16 kDa的P16蛋白, 特异性抑制细胞周期蛋白依赖性激酶4和6活性, 调控细胞周期, 参与了人类多种肿瘤的发生和发展, 故又称多种肿瘤抑制基因. *p16*基因失活形式包括纯和性缺失、突变、异常甲基化和表达下降. 多项研究^[10-13]表明胃癌组织中均有*p16*基因启动子超甲基化和P16蛋白表达降低, 并与胃癌组织类型、分化程度及转移密切相关. Jang等^[14]用甲基化特异性PCR法检测了46例胃癌及癌旁组织中*p16*基因, 发现43%的胃癌及59%的胃癌旁组织有*p16*基因启动子超甲基化, 在癌旁组织中*p16*基因启动子超甲基化与慢性炎症的程度、腺体萎缩密切相关, 由此认为*p16*基因表达缺失可能是胃癌发生中的早期事件. Mino等^[15]报道良性胃疾病行胃切除术后发生的残胃癌组织中*p16*基因启动子超甲基化高达69%, 明显高于异时胃癌和原发性胃癌, *p16*基因表达失活可能是残胃癌发生的分子机制之一. 本组资料显示疣状胃炎组P16蛋白阳性率50%显著低于慢性浅表性胃炎组96%, 但明显高于胃癌组(19.4%). 研究结果表明P16参与了胃癌的发生, 疣状胃炎可能是胃黏膜组织癌变的中间阶段. 总之疣状胃炎具有癌变的潜能, 机体内存在慢性浅表性胃炎→疣状胃炎→胃癌的过程, 抑癌基因PTEN及P16失活可能是其分子机制之一.

4 参考文献

- 1 Cappell MS, Green PH, Marboe C. Neoplasia in chronic erosive (varioliform) gastritis. *Dig Dis Sci*

- 1988; 33: 1035-1039
- 2 姚亿蓉, 周中源, 徐诗光, 李咪凤, 王瑞年. 疣状胃炎82例胃镜观察. *河南医科大学学报* 1995; 30: 425
- 3 Honda T, Tamura G, Endoh Y, Nishizuka S, Kawata S, Motoyama T. Expression of tumor suppressor and tumor-related proteins in differentiated carcinoma, undifferentiated carcinoma with tubular component and pure undifferentiated carcinoma of the stomach. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 580-586
- 4 Elistratova EP, Laktionov PP, Shelestiuk PI, Tuzikov SA, Vlasov VV, Rykova Elu. [Immunohistochemical and molecular-genetic markers in gastric cancer diagnostics] *Biomed Khim* 2009; 55: 15-31
- 5 Zhao YF, Zhang YG, Tian XX, Juan Du, Jie Zheng. Aberrant methylation of multiple genes in gastric carcinomas. *Int J Surg Pathol* 2007; 15: 242-251
- 6 Guo CY, Xu XF, Wu JY, Liu SF. PCR-SSCP-DNA sequencing method in detecting PTEN gene mutation and its significance in human gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3804-3811
- 7 Kang YH, Lee HS, Kim WH. Promoter methylation and silencing of PTEN in gastric carcinoma. *Lab Invest* 2002; 82: 285-291
- 8 Park GS, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Park CS, Kim SJ. [Expression of PTEN and its correlation with angiogenesis in gastric carcinoma] *Korean J Gastroenterol* 2005; 46: 196-203
- 9 Deng H, Wu RL, Zhou HY, Huang X, Chen Y, Liu LJ. Significance of Survivin and PTEN expression in full lymph node-examined gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1013-1017
- 10 He XS, Rong YH, Su Q, Luo Q, He DM, Li YL, Chen Y. Expression of p16 gene and Rb protein in gastric carcinoma and their clinicopathological significance. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2218-2223
- 11 Abbaszadegan MR, Moaven O, Sima HR, Ghafarzadegan K, A'rabi A, Forghani MN, Raziee HR, Mashhadinejad A, Jafarzadeh M, Esmaili-Shandiz E, Dadkhah E. p16 promoter hypermethylation: a useful serum marker for early detection of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2055-2060
- 12 Hara A, Yashima K, Yasugi A, Koda M, Kawaguchi K, Harada K, Andachi H, Shiota G, Ito H, Murawaki Y. Expression of Fhit, Mlh1, p16INK4A and E-cadherin in early gastric neoplasia: Correlation with histological grade and gastric phenotype. *Oncol Rep* 2007; 18: 553-559
- 13 Tahara T, Arisawa T, Shibata T, Wang FY, Nakamura M, Sakata M, Nagasaka M, Takagi T, Kamiya Y, Fujita H, Nakamura M, Hasegawa S, Iwata M, Takahama K, Watanabe M, Hirata I, Nakano H. Risk prediction of gastric cancer by analysis of aberrant DNA methylation in non-neoplastic gastric epithelium. *Digestion* 2007; 75: 54-61
- 14 Jang TJ, Kim DI, Shin YM, Chang HK, Yang CH. p16(INK4a) Promoter hypermethylation of non-tumorous tissue adjacent to gastric cancer is correlated with glandular atrophy and chronic inflammation. *Int J Cancer* 2001; 93: 629-634
- 15 Mino A, Onoda N, Yashiro M, Aya M, Fujiwara I, Kubo N, Sawada T, Ohira M, Kato Y, Hirakawa K. Frequent p16 CpG island hypermethylation in primary remnant gastric cancer suggesting an independent carcinogenic pathway. *Oncol Rep* 2006; 15: 615-620

■同行评价

本研究方法设计合理, 论述清楚, 结论可靠, 具有一定的基础与临床研究价值.

编辑 李军亮 电编 吴鹏联