

PTEN、Akt和pAkt蛋白在肝细胞癌组织中的表达及其与预后的关系

张萌, 彭利, 乔治斌, 何宏涛, 周烨, 徐卓

■背景资料

肝细胞癌临床症状出现晚、发展迅速, 治疗效果差, 预后不佳, 是我国恶性肿瘤防治研究的重点。深入研究肝细胞癌发生发展、侵袭转移的机制, 对有效的评估患者预后具有重要的临床意义。

张萌, 彭利, 乔治斌, 何宏涛, 周烨, 徐卓, 河北医科大学第四医院肝胆外科 河北省石家庄市 050011

张萌, 博士, 主治医师, 主要从事肝胆肿瘤的基础与临床研究。

河北省普通高校强势特色学科建设基金资助项目, No. 2005(52) 河北省卫生厅基金资助项目, No. 06142

作者贡献分布: 本课题设计、文章修改和审阅由彭利完成; 主要实验、统计分析和文章写作由张萌完成; 病例选择和随访由乔治斌与何宏涛完成; 临床资料整理由周烨与徐卓完成。

通讯作者: 彭利, 教授, 主任医师, 050011, 河北省石家庄市健康路12号, 河北医科大学第四医院肝胆外科, pengli72@sina.com

电话: 0311-86095340

收稿日期: 2011-04-16 修回日期: 2011-05-30

接受日期: 2011-06-08 在线出版日期: 2011-06-28

Clinical significance of expression of PTEN, Akt and pAkt in hepatocellular carcinoma

Meng Zhang, Li Peng, Zhi-Bin Qiao, Hong-Tao He, Ye Zhou, Zhuo Xu

Meng Zhang, Li Peng, Zhi-Bin Qiao, Hong-Tao He, Ye Zhou, Zhuo Xu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Supported by: the Characteristic Discipline Construction Foundation of Hebei University, No. 2005(52); and the Foundation of the Health Department of Hebei Province, No. 06142

Correspondence to: Professor Li Peng, Department of Hepatobiliary Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, 12 Jiankang Road, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. pengli72@sina.com

Received: 2011-04-16 Revised: 2011-05-30

Accepted: 2011-06-08 Published online: 2011-06-28

Abstract

AIM: To explore the expression of phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten (PTEN), Akt and pAkt proteins in hepatocellular carcinoma (HCC) and to elucidate their clinical significance.

METHODS: Immunohistochemical analysis was performed to detect the expression of PTEN, Akt and pAkt proteins in 78 specimens of hepatocellular carcinoma and 21 specimens of normal liver tissues. The relationship of their expression with clinicopathological and prognostic parameters was analyzed.

RESULTS: The rate of PTEN overexpression was significantly lower in HCC than in normal liver tissue (42.3% vs 90.5%, $P < 0.05$), while the rates of Akt and pAkt overexpression were significantly higher in HCC than in normal liver tissue (66.7% vs 33.3%; 43.6% vs 9.5%, both $P < 0.05$). PTEN expression was correlated with tumor size, cancer embolus of the portal vein, tumor invasion, lymph node metastasis and TNM stage. Akt and pAkt expression was correlated with tumor size, invasion, lymph node metastasis and TNM stage. PTEN expression was negatively correlated with Akt ($r = -0.385$, $P = 0.000$) and pAkt ($r = -0.334$, $P = 0.003$) expression in HCC. Patients with low PTEN expression or high Akt and pAkt expression had a significantly worse survival time than those with high PTEN expression or low Akt and pAkt expression ($P = 0.000$). A multivariate analysis based on the COX regression model demonstrated that TNM stage and pAkt expression were independent prognostic factors for HCC.

CONCLUSION: The expression of PTEN, Akt and pAkt proteins is closely related to the malignant biological behavior of HCC. pAkt can be used as a key factor for predicting prognosis in HCC patients.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Immunohistochemistry; Phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten; Akt; pAkt

Zhang M, Peng L, Qiao ZB, He HT, Zhou Y, Xu Z. Clinical significance of expression of PTEN, Akt and pAkt in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(18): 1904-1910

摘要

目的: 探讨人肝细胞癌组织中PTEN、Akt和pAkt蛋白的表达及其预后价值。

方法: 应用免疫组织化学方法检测78例肝细胞癌组织及21例正常肝组织中PTEN、Akt和pAkt蛋白的表达, 分析其与肝细胞癌临床病理特征及预后的关系。

■同行评议者

陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

结果: 在肝细胞癌组织中, PTEN蛋白的表达率显著低于正常肝组织(42.3% vs 90.5%, $P < 0.05$), Akt及pAkt蛋白的表达率显著高于正常肝组织(66.7% vs 33.3%; 43.6% vs 9.5%, 均 $P < 0.05$). PTEN蛋白的表达水平与肿瘤直径、门静脉癌栓、侵及周围脏器或淋巴结转移及TNM分期有关(均 $P < 0.05$); Akt及pAkt蛋白的表达水平与肿瘤直径、侵及周围脏器或淋巴结转移及TNM分期有关(均 $P < 0.05$). PTEN与Akt蛋白表达呈负相关($r = -0.385$, $P = 0.000$), 与pAkt蛋白表达呈负相关($r = -0.334$, $P = 0.003$). PTEN蛋白高表达患者术后生存率明显高于低表达患者($P = 0.000$), Akt、pAkt蛋白高表达患者术后生存率明显低于低表达患者($P = 0.000$). COX模型多因素分析结果显示, TNM分期及pAkt蛋白的表达是影响肝细胞癌预后的独立因素.

结论: 肝细胞癌组织中PTEN、Akt及pAkt的表达失调与肝细胞癌的恶性生物学行为密切相关, pAkt可以作为评价患者预后的指标.

关键词: 肝细胞癌; 免疫组织化学; 第10号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因; 蛋白激酶B; 磷酸化蛋白激酶B

张萌, 彭利, 乔治斌, 何宏涛, 周烨, 徐卓. PTEN、Akt和pAkt蛋白在肝细胞癌组织中的表达及其与预后的关系. 世界华人消化杂志 2011; 19(18): 1904-1910

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1904.asp>

0 引言

肝细胞癌为我国常见恶性肿瘤之一, 为我国第2位恶性肿瘤致死病因^[1]. 第10号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN)是迄今为止发现的第1个具有双重磷酸酶活性的抑癌基因^[2], 位于人类第10号染色体上^[3], 在诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡以及细胞黏附, 迁移、分化等诸方面均发挥至关重要的作用^[4]. 磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)信号转导通路是重要的“凋亡抑制”通路^[5], Akt的过度活化可以通过调节多种下游底物, 促进肿瘤细胞增殖、抑制凋亡并参与放、化疗抵抗^[6]. 研究发现^[7], PTEN可抑制PI3K/Akt通路, 降低磷酸化Akt(pAkt)水平, 从而发挥其抑癌作用. 本实验采用免疫组织化学方法联合检测肝细胞癌组织及正常肝组织中PTEN、Akt及pAkt蛋白的表达, 分析其与肝细胞癌临床病理特征及预后的关系,

初步探讨他们在肝细胞癌中表达的意义及预后价值.

1 材料和方法

1.1 材料 收集河北医科大学第四医院肝胆外科2004-10/2007-12手术切除并经病理证实的随访资料完整的肝细胞癌标本78例. 所有患者术前均未经过任何抗肿瘤治疗. 男71例, 女7例, 年龄30-73(中位年龄56)岁. 标本切除离体立即固定于40 g/L中性甲醛溶液, 石蜡包埋. 78例肝细胞癌组织中, 36例直径 ≤ 5 cm, 42例直径 > 5 cm; 侵及邻近脏器或淋巴结转移共12例, 未侵及邻近脏器或无淋巴结转移66例; 有门静脉癌栓9例, 无门静脉癌栓69例; 66例为单发肿瘤, 12例为肝内多发肿瘤. 临床分期根据TNM分期, I期2例, II期31例, III期44例、IV期1例. 另取肝血管瘤患者之肝组织21例作为对照. 由两位有经验病理医师进行病理组织学诊断. PTEN兔抗人单克隆抗体、pAkt(pS473)兔抗人单克隆抗体均购自美国Epitomics公司, Akt兔抗人多克隆抗体购自美国Cell Signaling Technology公司. 即用型非生物素免疫组织化学EliVision™ super检测试剂盒(KIT-9922)、即用型快捷免疫组织化学Max Vision™ 2试剂盒(KIT-5920)均购自福州迈新生物技术开发有限公司.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色检测PTEN、Akt和pAkt的表达: 采用免疫组织化学一步法(EliVision™ super检测试剂盒). 切片均用2% APES处理, 4 μ m连续切片. 使用橘橼酸盐缓冲液抗原热修复. PTEN和pAkt抗体以1:100稀释; Akt抗体以1:75稀释. 以PBS代替一抗作为阴性对照; 以已知阳性的甲状腺癌切片作为PTEN的阳性对照; 已知阳性的乳腺癌切片作为Akt的阳性对照; 已知阳性的宫颈癌切片作为pAkt的阳性对照.

1.2.2 结果判定: 根据阳性细胞所占比例并参照相关文献进行结果判定. 每个切片观察10个高倍镜视野, 每高倍镜视野计数100个肿瘤细胞, 综合判断阳性细胞染色数和染色强度. PTEN蛋白参照文献[7]判定标准, 根据阳性细胞所占比例分为: 阳性细胞 $< 30\%$ 为低表达; 阳性细胞 $\geq 30\%$ 为高表达. Akt蛋白参照文献[8]改良后判定标准, 根据阳性细胞所占比例分为: 阳性细胞 $< 10\%$ 为低表达; 阳性细胞 $\geq 10\%$ 为高表达. pAkt蛋白参照文献[9]判定标准, 根据阳性细胞所占比例分为: 阳性细胞 $< 20\%$ 为低表达; 阳性细胞 \geq

■ 研发前沿

PI3K/Akt通路在肿瘤细胞增殖、凋亡和放、化疗抵抗方面起重要作用, 是重要的“凋亡抑制”通路. 提高PTEN活性能够拮抗PI3K/Akt信号通路, 而PTEN基因的突变或表达缺失将导致Akt的过度活化, 有学者称此为PTEN-PI3K/Akt信号转导通路. 目前以这条信号通路为靶点的肿瘤治疗策略正在广泛的研究中.

■相关报道

Yamamoto等研究表明, 42.6%和45.9%的胰腺癌组织表达高强度的Akt、pAkt蛋白, 二者表达呈正相关; 二者的表达均与年龄、性别等临床病理特征无关; 高表达pAkt蛋白的胰腺癌患者5年生存率(14.1%)明显低于低表达pAkt的患者(57.0%), Cox模型分析显示pAkt蛋白的高表达是胰腺癌独立的预后因子。

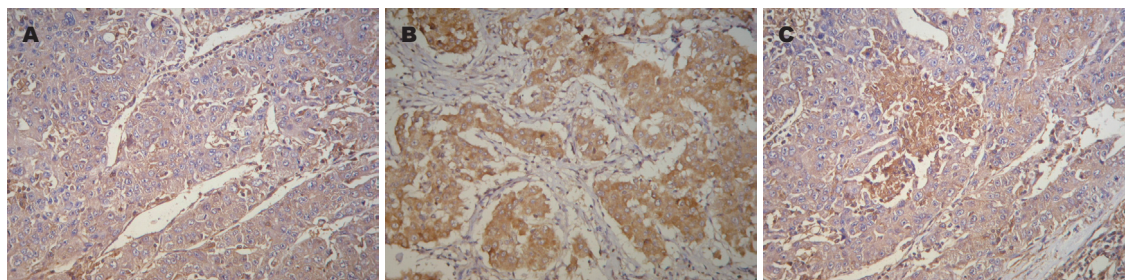


图1 PTEN、Akt及pAkt蛋白在肝细胞癌组织中的表达(IHC × 200). A: PTEN蛋白低表达; B: Akt蛋白高表达; C: pAkt蛋白高表达。

表1 PTEN、Akt及pAkt蛋白在肝细胞癌及正常肝组织中的表达 $n(\%)$

组织类型	n	PTEN				Akt				pAkt			
		低	高	χ^2 值	P 值	低	高	χ^2 值	P 值	低	高	χ^2 值	P 值
肝细胞癌	78	45(57.7)	33(42.3)	15.395	0	26(33.3)	52(66.7)	7.635	0.007	44(56.4)	34(43.6)	8.297	0.004
正常肝组织	21	2(9.5)	19(90.5)			14(66.7)	7(33.3)			19(90.5)	2(9.5)		

表2 PTEN与Akt、pAkt蛋白在肝细胞癌中表达的相关性 (n)

		Akt蛋白表达		r 值	P 值	pAkt蛋白表达		r 值	P 值
		低	高			低	高		
PTEN蛋白表达	低	8	37	-0.385	0.000	19	26	-0.334	0.003
	高	18	15			25	8		

20%为高表达。

1.2.3 随访: 纳入本研究的所有病例均有完整随访资料, 研究自手术之日起, 至本研究结束(2010-01-01)止, 随访时间单位为月, 研究终点(阳性结局)定义为患者因肝细胞癌或相应并发症死亡, 研究结束时仍未出现阳性结局者定为删失。本研究随访时间1.0-61.3(中位随访时间26.1) mo。

统计学处理 计数资料阳性率之间的比较采用 χ^2 检验及Fisher确切概率算法; 相关分析采用Spearman相关分析, 生存分析采用Kaplan-Meier生存曲线, 并经Log-rank检验。多因素分析采用Cox模型。所有统计学结果均采用SPSS17.0软件进行处理。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PTEN、Akt及pAkt蛋白在肝细胞癌组织中的表达 PTEN蛋白阳性表达部位在胞质, 呈棕黄色或棕褐色细颗粒; Akt、pAkt蛋白阳性染色均为棕黄色或棕褐色粗颗粒状, 定位于胞质, 阴性染色为均一淡黄色细颗粒状(图1)。Akt、pAkt蛋白在肝细胞癌组织中的高表达率分别为66.7%

和43.6%, 21例正常肝组织中的高表达率分别为33.3%和9.5%, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表1)。PTEN在肝细胞癌组织中的高表达率为42.3%, 在正常肝组织中的高表达率为90.5%, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表1)。

2.2 PTEN与Akt、pAkt蛋白在肝细胞癌组织中表达的相关性 在肝细胞癌组织中, PTEN与Akt蛋白的表达呈显著负相关($r = -0.385$, $P = 0.000$), 与pAkt蛋白的表达呈显著负相关($r = -0.334$, $P = 0.003$, 表2)。

2.3 PTEN、Akt及pAkt蛋白在肝细胞癌组织中的表达与临床病理特征的关系 PTEN蛋白的表达水平与肿瘤直径、有否门静脉癌栓、是否侵犯周围脏器或淋巴结转移有关($P < 0.05$); PTEN蛋白的高表达率在TNM分期各组之间差异有统计学意义($P < 0.01$), 分期越晚表达率越低。PTEN蛋白表达在患者年龄、性别、肿瘤数目各组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。Akt及pAkt蛋白的表达水平与肿瘤直径、是否侵犯周围脏器或淋巴结转移有关($P < 0.05$), Akt及pAkt蛋白的高表达率在TNM分期各组之间差异有统计学意义($P < 0.01$), 分期越晚表达率越高。Akt及pAkt蛋白表达在患者年龄、性别、肿瘤数目、有否门静脉

表 3 PTEN、Akt及pAkt蛋白在肝细胞癌中的表达与临床病理特征的关系 <i>n</i> (%)													
临床病理特征	<i>n</i>	PTEN				Akt				pAkt			
		低	高	χ^2 值	<i>P</i> 值	低	高	χ^2 值	<i>P</i> 值	低	高	χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)													
≤50	19	11(57.9)	8(42.1)	0.000	1.000	8(42.1)	11(57.9)	0.870	0.407	11(57.9)	8(42.1)	0.023	1.000
>50	59	34(57.6)	25(42.4)			18(30.5)	41(69.5)			33(55.9)	26(44.1)		
性别													
男	71	41(57.7)	30(42.3)	0.000	1.000	25(35.2)	46(64.8)	0.490	0.484	41(57.7)	30(42.3)	0.129	0.720
女	7	4(57.1)	3(42.9)			1(14.3)	6(85.7)			3(42.9)	4(57.1)		
肿瘤直径(cm)													
≤5	36	11(30.6)	25(69.4)	20.171	0.000	20(55.6)	16(44.4)	14.857	0.000	30(83.3)	6(16.7)	19.709	0.000
>5	42	34(81.0)	8(19.0)			6(14.3)	36(85.7)			14(33.3)	28(66.7)		
肿瘤数目													
单发	66	40(60.6)	26(39.4)	1.492	0.341	22(33.3)	44(66.7)	0.000	1.000	38(57.6)	28(42.4)	0.237	0.754
多发	12	5(41.7)	7(58.3)			4(33.3)	8(66.7)			6(50.0)	6(50.0)		
门脉癌栓													
有	9	9(100.0)	0(0.0)	5.630	0.018	1(11.1)	8(88.9)	1.272	0.259	2(22.2)	7(77.8)	3.392	0.066
无	69	36(52.2)	33(47.8)			25(36.2)	44(63.8)			42(60.9)	27(39.1)		
有无转移													
有	12	12(100.0)	0(0.0)	10.400	0.001	0(0.0)	12(100.0)	5.429	0.020	3(25.0)	9(75.0)	5.690	0.026
无	66	33(50.0)	33(50.0)			26(39.4)	40(60.6)			41(62.1)	25(37.9)		
TNM分期													
I	2	0(0.0)	2(100.0)	26.901	0.000	2(100.0)	0(0.0)	20.213	0.000	2(100.0)	0(0.0)	24.152	0.000
II	31	8(25.8)	23(74.2)			18(58.1)	13(41.9)			27(87.1)	4(12.9)		
III	44	36(81.8)	8(18.2)			6(13.6)	38(86.4)			15(34.1)	29(65.9)		
IV	1	1(100.0)	0(0.0)			0(0.0)	1(100.0)			0(0.0)	1(100.0)		

表 4 78例肝细胞癌中PTEN、Akt及pAkt蛋白的表达与患者生存率的关系							
	<i>n</i>	生存率(%)			平均生存期 (mo)	95%CI	<i>P</i> 值
		1年	3年	5年			
PTEN蛋白表达							
低	45	51.1	31.0	6.9	21.17 ± 2.51	16.25–26.08	0.000
高	33	90.9	62.0	52.0	44.28 ± 3.62	37.18–51.38	
Akt蛋白表达							
低	26	88.5	67.7	61.0	47.20 ± 4.06	39.25–55.15	0.000
高	52	57.7	33.6	10.6	22.74 ± 2.35	18.13–27.35	
pAkt蛋白表达							
低	44	97.7	66.6	44.4	44.54 ± 2.91	38.85–50.23	0.000
高	34	29.4	16.1	6.1	14.43 ± 2.53	9.47–19.39	

癌栓各组之间差异无统计学意义($P>0.05$, 表3).

2.4 PTEN、Akt及pAkt蛋白在肝细胞癌组织中的表达与预后 PTEN蛋白高表达组患者术后生存率明显高于低表达组, 差异有统计学意义($P = 0.000$). Akt、pAkt蛋白高表达组患者术后生存率明显低于低表达组, 差异均有统计学意义($P = 0.000$, 表4). 将肝细胞癌患者的肿瘤直径、肿瘤数目、有否门静脉癌栓、是否侵及周围脏器

或淋巴结转移、TNM分期及PTEN、Akt及pAkt蛋白的表达水平等因素纳入Cox模型, 结果显示TNM分期和pAkt蛋白的表达是影响肝细胞癌预后的独立因素(表5, 图2).

3 讨论

PTEN的发现是继*p53*基因后肿瘤抑制基因领域的又一重要里程碑, PTEN蛋白具有脂质磷酸

■创新盘点

本实验联合检测肝细胞癌组织及正常肝组织中PTEN、Akt及pAkt蛋白的表达, 紧密结合患者预后, 提出pAkt蛋白的表达和TNM分期是影响肝细胞癌预后的独立因素.

■应用要点

本文重点研究了PTEN、Akt及pAkt蛋白的表达与肝细胞癌临床病理特征及预后的关系,其结果对评价患者的预后提供了参考,也为肝细胞癌的分子靶向治疗提供了一定的实验基础。

表 5 78例肝细胞癌患者预后的COX多因素分析

因素	β 值	标准误	χ^2 值	相对危险度	95%CI	P值
TNM 分期	1.181	0.342	11.919	3.257	1.666–6.366	0.001
pAkt蛋白表达	1.260	0.327	14.891	3.526	1.859–6.687	0.000

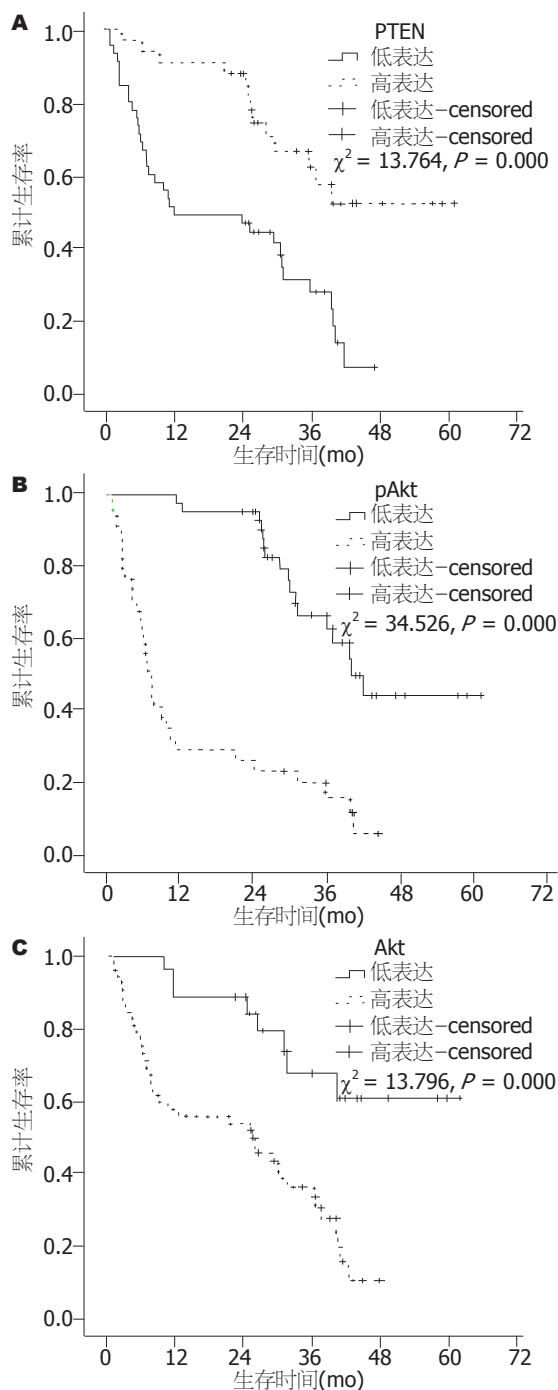


图 2 PTEN、Akt及pAkt蛋白在肝细胞癌组织中的表达与患者预后的关系。A: PTEN蛋白低表达的患者预后较高表达的差; B: pAkt蛋白高表达的患者预后较低表达的差; C: Akt蛋白高表达的患者预后较低表达的差。

酶与蛋白磷酸酶两种活性, 脂酶磷酸酶活性是

PTEN抑制肿瘤的主要功能基础^[10]。人体多种正常组织中均存在PTEN蛋白的表达, 但在相应的肿瘤组织中表达降低或缺失。本实验结果显示: PTEN蛋白在肝细胞癌组织中的表达水平显著降低, 同Fabregat等^[11]研究结果相一致。结合患者的临床病理指标研究发现, PTEN蛋白在肿瘤直径>5 cm组、门静脉癌栓组、侵及周围脏器或淋巴结转移组的表达水平显著降低, 且TNM分期越晚PTEN蛋白表达水平越低, 说明PTEN蛋白的低水平表达与肝细胞癌的侵袭、转移及临床分期有密切联系, 进一步研究发现, PTEN蛋白低表达组患者预后较差。Tachibana等^[12]通过对食管癌的检测发现, 晚期食管癌患者肿瘤组织中PTEN蛋白表达下调并且与病理分期和预后明显相关, 国内学者对消化系统肿瘤的研究也得出相似观点^[13-15]。目前研究发现, PTEN蛋白表达降低的主要原因并非PTEN基因突变所致, 某些基因外机制如启动子甲基化可使PTEN在未检测到突变的情况下表达缺失^[16,17], 翻译后的异常调控也可引发PTEN蛋白的降解^[18], PTEN蛋白在细胞内的定位也会影响其活性^[19]。

PTEN通过多种途径发挥肿瘤抑制作用^[20,21], 其中最重要的就是抑制PI3K/Akt通路^[22]。Akt是该通路的中心环节, 可被PI3K激活成为具有磷酸激酶活性的pAkt^[23]。pAkt通过磷酸化作用激活或抑制其多种下游靶蛋白, 如: Bad、caspase9、NF- κ B、mTOR、P21等, 是重要的抗凋亡调节因子^[24,25]。多种肿瘤组织如非小细胞肺癌、胃癌、甲状腺癌、卵巢癌、乳腺癌都有Akt的过度表达和活化^[26-29]。本实验发现Akt和pAkt蛋白在肝细胞癌组织中呈显著高表达, 二者在肿瘤直径>5 cm组和侵及周围脏器或淋巴结转移组表达水平均明显升高, 且TNM分期越晚表达率越高, Akt、pAkt蛋白高表达组患者术后生存率显著降低, 提示二者的高表达与肝细胞癌的侵袭转移及预后有关。Yamamoto等^[30]对胰腺癌的研究也得出类似结果: 高表达pAkt蛋白的胰腺癌患者5年生存率明显降低, pAkt蛋白是胰腺癌独立的预后因子。

本研究进一步分析发现, PTEN与pAkt蛋白

的表达呈负相关,提示在肝细胞癌组织中,PTEN蛋白的表达下调或缺失有可能导致Akt的过度活化。目前研究认为,PTEN抑制PI3K/Akt通路的相关分子机制主要是PTEN通过其脂质磷酸酶活性降解PI3K/Akt通路间的信使3, 4, 5三磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol-3, 4, 5-trisphosphate, PIP3),维持pAkt的低水平,从而抑制PI3K/Akt通路及其下游效应分子的有效活化^[31,32]。本实验多因素分析显示pAkt蛋白的表达是影响肝细胞癌预后的独立因素,而PTEN不能独立判断患者预后,我们推测与非PI3K依赖的Akt磷酸化激活途径有关。Remy等^[33]发现并命名了一种新的Akt结合蛋白Ft1,可以直接和Akt结合并促进其磷酸化,Anaí等^[34]发现的一种特异性Akt结合蛋白在体内外均可增强和维持Akt的磷酸化。

总之,肝细胞癌的发生发展是一个复杂的、多因素参与的过程,PTEN、Akt和pAkt在其中发挥重要作用,有助于评价患者的预后,以PTEN和PI3K/Akt信号通路作为靶点可望为肝细胞癌的分子靶向治疗提供新的思路。

4 参考文献

- 1 龚新雷, 秦叔逵. 原发性肝癌的分子靶向治疗研究新进展. 临床肿瘤学杂志 2008; 13: 1-10
- 2 Keniry M, Parsons R. The role of PTEN signaling perturbations in cancer and in targeted therapy. *Oncogene* 2008; 27: 5477-5485
- 3 Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WK, Lin H, Ligon AH, Langford LA, Baumgard ML, Hattier T, Davis T, Frye C, Hu R, Swedlund B, Teng DH, Tavtigian SV. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet* 1997; 15: 356-362
- 4 Chu EC, Tarnawski AS. PTEN regulatory functions in tumor suppression and cell biology. *Med Sci Monit* 2004; 10: RA235-RA241
- 5 黄秀兰, 崔国辉, 周克元. PI3K-Akt信号通路与肿瘤细胞凋亡关系的研究进展. 癌症 2008; 27: 331-336
- 6 Osaki M, Oshimura M, Ito H. PI3K-Akt pathway: its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis* 2004; 9: 667-676
- 7 Hamada K, Sasaki T, Koni PA, Natsui M, Kishimoto H, Sasaki J, Yajima N, Horie Y, Hasegawa G, Naito M, Miyazaki J, Suda T, Itoh H, Nakao K, Mak TW, Nakano T, Suzuki A. The PTEN/PI3K pathway governs normal vascular development and tumor angiogenesis. *Genes Dev* 2005; 19: 2054-2065
- 8 Nam SY, Lee HS, Jung GA, Choi J, Cho SJ, Kim MK, Kim WH, Lee BL. Akt/PKB activation in gastric carcinomas correlates with clinicopathologic variables and prognosis. *APMIS* 2003; 111: 1105-1113
- 9 Malik SN, Brattain M, Ghosh PM, Troyer DA, Prihoda T, Bedolla R, Kreisberg JI. Immunohistochemical demonstration of phospho-Akt in high Gleason grade prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1168-1171
- 10 Vazquez F, Matsuoka S, Sellers WR, Yanagida T, Ueda M, Devreotes PN. Tumor suppressor PTEN acts through dynamic interaction with the plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 3633-3638
- 11 Fabregat I, Roncero C, Fernández M. Survival and apoptosis: a dysregulated balance in liver cancer. *Liver Int* 2007; 27: 155-162
- 12 Tachibana M, Shibakita M, Ohno S, Kinugasa S, Yoshimura H, Ueda S, Fujii T, Rahman MA, Dhar DK, Nagasue N. Expression and prognostic significance of PTEN product protein in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1955-1960
- 13 桑海泉, 王强. 胃癌组织中MTA1, PTEN, E-cadherin的表达及其相互关系. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1096-1102
- 14 秦咏梅, 韩宇, 张超贤, 常廷民. PTEN在食管癌中的表达及其与微血管密度和临床病理特征的关系. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3023-3027
- 15 崔东旭, 于艳龙. PTEN、HER-2/neu和PKB在胆管癌组织中的表达及其意义. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3262-3266
- 16 Mirmohammadsadegh A, Marini A, Nambiar S, Hassan M, Tannapfel A, Ruzicka T, Hengge UR. Epigenetic silencing of the PTEN gene in melanoma. *Cancer Res* 2006; 66: 6546-6552
- 17 Wiencke JK, Zheng S, Jelluma N, Tihan T, Vandenberg S, Tamgüney T, Baumber R, Parsons R, Lamborn KR, Berger MS, Wrensch MR, Haas-Kogan DA, Stokoe D. Methylation of the PTEN promoter defines low-grade gliomas and secondary glioblastoma. *Neuro Oncol* 2007; 9: 271-279
- 18 Wang X, Trotman LC, Koppie T, Alimonti A, Chen Z, Gao Z, Wang J, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Cordon-Cardo C, Pandolfi PP, Jiang X. NEDD4-1 is a proto-oncogenic ubiquitin ligase for PTEN. *Cell* 2007; 128: 129-139
- 19 Whiteman DC, Zhou XP, Cummings MC, Pavey S, Hayward NK, Eng C. Nuclear PTEN expression and clinicopathologic features in a population-based series of primary cutaneous melanoma. *Int J Cancer* 2002; 99: 63-67
- 20 Leslie NR, Yang X, Downes CP, Weijer CJ. The regulation of cell migration by PTEN. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 1507-1508
- 21 Gautam A, Li ZR, Bepler G. RRM1-induced metastasis suppression through PTEN-regulated pathways. *Oncogene* 2003; 22: 2135-2142
- 22 Capodanno A, Camerini A, Orlandini C, Baldini E, Resta ML, Bevilacqua G, Collecchi P. Dysregulated PI3K/Akt/PTEN pathway is a marker of a short disease-free survival in node-negative breast carcinoma. *Hum Pathol* 2009; 40: 1408-1417
- 23 夏曙, 于世英. PI3K/Akt信号转导通路在恶性肿瘤中的研究进展. 肿瘤 2006; 26: 576-578
- 24 Song G, Ouyang G, Bao S. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 59-71
- 25 Carnero A. The PKB/AKT pathway in cancer. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 34-44
- 26 Lim WT, Zhang WH, Miller CR, Watters JW, Gao F, Viswanathan A, Govindan R, McLeod HL. PTEN and phosphorylated AKT expression and prognosis in early- and late-stage non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2007; 17: 853-857
- 27 Ringel MD, Hayre N, Saito J, Saunier B, Schuppert F, Burch H, Bernet V, Burman KD, Kohn LD, Saji M.

■同行评价

本文有助于评价患者的预后,指导临床诊治及评估,具有较好的临床意义及实用价值。

- Overexpression and overactivation of Akt in thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61: 6105-6111
- 28 Levine DA, Bogomolny F, Yee CJ, Lash A, Barakat RR, Borgen PI, Boyd J. Frequent mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancers. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2875-2878
- 29 Dillon RL, White DE, Muller WJ. The phosphatidylinositol 3-kinase signaling network: implications for human breast cancer. *Oncogene* 2007; 26: 1338-1345
- 30 Yamamoto S, Tomita Y, Hoshida Y, Morooka T, Naganoh H, Dono K, Umeshita K, Sakon M, Ishikawa O, Ohigashi H, Nakamori S, Monden M, Aozasa K. Prognostic significance of activated Akt expression in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2846-2850
- 31 Sharrard RM, Maitland NJ. Regulation of protein kinase B activity by PTEN and SHIP2 in human prostate-derived cell lines. *Cell Signal* 2007; 19: 129-138
- 32 Alexiou GA, Voulgaris S. The role of the PTEN gene in malignant gliomas. *Neurol Neurochir Pol* 2010; 44: 80-86
- 33 Remy I, Michnick SW. Regulation of apoptosis by the Ftl protein, a new modulator of protein kinase B/Akt. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 1493-1504
- 34 Anai M, Shojima N, Katagiri H, Ogihara T, Sakoda H, Onishi Y, Ono H, Fujishiro M, Fukushima Y, Horike N, Viana A, Kikuchi M, Noguchi N, Takahashi S, Takata K, Oka Y, Uchijima Y, Kurihara H, Asano T. A novel protein kinase B (PKB)/AKT-binding protein enhances PKB kinase activity and regulates DNA synthesis. *J Biol Chem* 2005; 280: 18525-18535

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第3套为^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴。(5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。