

抑癌基因PTEN、p27在胃癌组织中的表达及临床意义

王成, 马晓明

王成, 马晓明, 青海大学附属医院胃肠外科 青海省西宁市 810001

王成, 副主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤的外科治疗及发病机制研究。

作者贡献分布: 此课题由王成与马晓明设计; 研究过程及数据分析由王成与马晓明共同实施完成; 本论文写作由王成完成。

通讯作者: 王成, 副主任医师, 810001, 青海省西宁市城西区同仁路29号, 青海大学附属医院胃肠外科。wangch-81@163.com
电话: 0971-6230800

收稿日期: 2015-02-09 修回日期: 2015-03-11

接受日期: 2015-03-25 在线出版日期: 2015-05-18

Clinical significance of expression of PTEN and p27 in gastric carcinoma

Cheng Wang, Xiao-Ming Ma

Cheng Wang, Xiao-Ming Ma, Department of Gastrointestinal Surgery, the Affiliated Hospital, Qinghai University, Xining 810001, Qinghai Province, China

Correspondence to: Cheng Wang, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the Affiliated Hospital, Qinghai University, 29 Tongren Road, Chengxi District, Xining 810001, Qinghai Province, China. wangch-81@163.com

Received: 2015-02-09 Revised: 2015-03-11

Accepted: 2015-03-25 Published online: 2015-05-18

Abstract

AIM: To examine the expression PTEN and p27 proteins in gastric cancer and to analyze their relationship with the pathological stage, invasion and metastasis of this malignancy.

METHODS: Immunohistochemical method was adopted to detect the expression of PTEN and P27 in 90 gastric cancer tissues and paired normal gastric tissues.

RESULTS: The positive rate of PTEN protein

expression in gastric cancer was significantly lower than that in the control normal group. PTEN protein expression was significantly associated with pathological differentiation and lymph node metastasis. The positive expression rate of P27 also considerably decreased in gastric cancer compared with the normal tissue. P27 expression was also significantly related with tumor differentiation and lymph node metastasis. There was a positive correlation between PTEN and P27 expression.

CONCLUSION: PTEN and P27 protein expression is significantly correlated with tumor differentiation and lymph node metastasis in gastric carcinoma. PTEN and P27 are lowly expressed in poorly differentiated gastric carcinoma and gastric carcinoma with lymph node metastasis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Tumor suppressor gene; PTEN; P27

Wang C, Ma XM. Clinical significance of expression of PTEN and p27 in gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(14): 2285-2289 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2285.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i14.2285>

摘要

目的: 研究胃癌患者癌组织中抑癌基因PTEN、p27的表达, 探讨其与胃癌侵袭、转移发生的关系。

方法: SP免疫组织化学法对90例胃癌组织及

背景资料

胃癌是我国恶性肿瘤患者中第2位致死原因, 而胃癌基因的研究是近年来的热点。本研究通过对胃癌组织及正常对照胃组织中的PTEN、P27的蛋白表达水平的检测, 研究PTEN、P27的蛋白表达与胃癌临床病理特征的关系。

同行评议者

杜雅莉, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

■ 研究前沿

抑癌基因PTEN及p27在胃癌中的研究尚无统一论, 且PTEN及p27在胃癌中相关性的研究较少, 为胃癌的基因检测提供新的研究方向。

癌旁正常对照胃组织中PTEN、P27表达进行观察。

结果: 胃癌组织PTEN蛋白表达的阳性率显著低于对照正常组织, 其表达水平与胃癌分化程度、淋巴结转移有关。P27在胃癌中表达, 其阳性表达率亦明显低于正常组织, P27的表达也与胃癌分化、淋巴结转移均有关。PTEN、P27之间阳性表达呈正相关。

结论: PTEN、P27蛋白表达水平与胃癌组织的分化程度及淋巴结转移发生显著相关, 胃癌组织分化程度越差, 有淋巴结转移的PTEN、P27蛋白表达水平低。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 抑癌基因; PTEN; P27

核心提示: 本研究通过对胃癌组织及正常对照胃组织中的PTEN、P27的蛋白表达水平的检测, 研究PTEN、P27的蛋白表达与胃癌临床病理特征的关系以及胃癌组织中PTEN和P27蛋白表达的相关性研究。

王成, 马晓明. 抑癌基因PTEN、p27在胃癌组织中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(14): 2285-2289 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2285.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i14.2285>

0 引言

胃癌是我国恶性肿瘤患者中第2位致死原因, 寻找判断预后及指导治疗的方法也是目前的热点。近年发现癌基因和抑癌基因在肿瘤的发生、发展中有明显的作用。PTEN是一种具有双特异性磷酸酶活性的抑癌基因, 该基因的失活与多种恶性肿瘤的发生相关。P27蛋白是细胞周期负性调节因子, 其表达在肿瘤性疾病发生中有调控作用。本研究通过对胃癌组织及正常对照胃组织中的PTEN、P27的蛋白表达水平的检测, 研究PTEN、P27的蛋白表达与胃癌临床病理特征的关系, 现将结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-06/2013-06青海大学附属医院胃肠外科胃癌(均为胃腺癌)手术石蜡标本90例和同病例癌旁组织(距癌边缘5 cm以外)石蜡标本90例作为对照。患者男52例, 女38例, 年龄35-76岁, 平均年龄约53岁。所有患者术前病理

证实诊断且均未接受化疗或放疗, 临床资料完整。90例患者病理特征: 低分化者55例, 中分化者35例; 未侵及浆膜层者38例, 侵及浆膜层者52例; 淋巴结未转移者12例, 淋巴结转移者78例。标本离体后30 min内以40 g/L甲醛固定。石蜡包埋连续切片后常规制切片。主要试剂鼠抗人PTEN、P27单克隆抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司; S-P试剂盒和DAB显色剂使用福州迈新生物技术有限公司产品。

1.2 方法

1.2.1 实验: 石蜡切片行HE染色和链霉素亲和素-生物素-过氧化酶复合物(S-P)法染色。严格按S-P试剂盒说明书进行操作。

1.2.2 结果判断: PTEN蛋白染色阳性在细胞膜或胞质内出现黄色颗粒, P27蛋白为胞浆棕黄染色^[1,2], 每张切片检测10个视野(倍数×400), 每个视野读取100个细胞, 阳性细胞率 = 阳性细胞数/总细胞数×100。计算出每张切片的阳性百分数。PTEN阳性细胞数≥10%为阳性(+), P27阳性细胞数≥10%为阳性(+).

统计学处理 采用方法SPSS13.0统计软件进行统计学处理, 计数资料采用 χ^2 检验, 相关性分析采用Spearman相关性检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

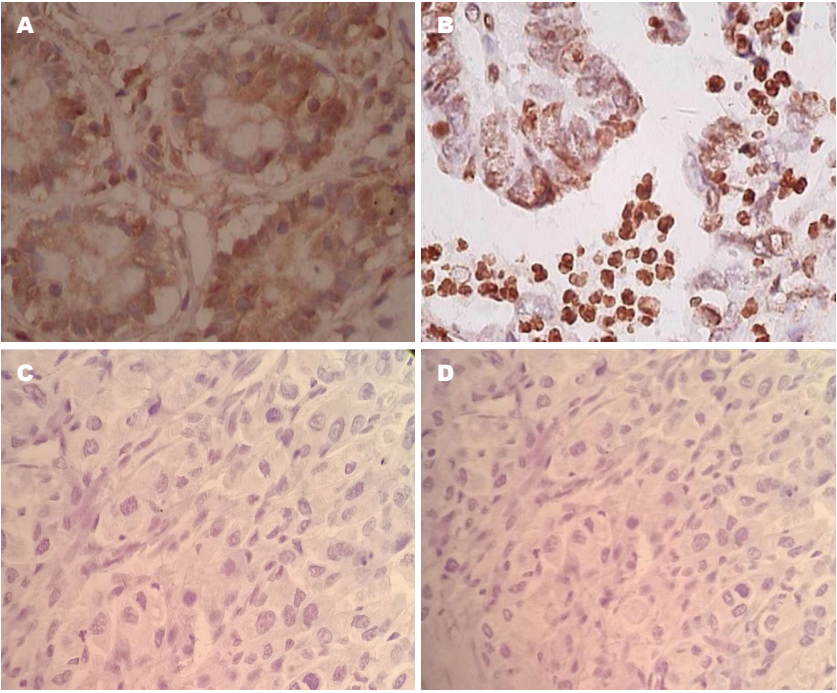
2.1 PTEN、P27在胃癌组织及对照胃组织中的表达情况 PTEN和P27蛋白在胃癌组织中阳性表达率分别为18.9%、23.3%, 在对照胃组织中表达率分别为86.7%、88.9%。PTEN和P27在胃癌组织表达水平较对照胃组织中表达显著降低, 差异具有统计学意义($P<0.001$)(表1, 图1)。

2.2 PTEN和P27表达与胃癌临床病理特征的关系 本实验结果示PTEN蛋白表达水平下降与胃癌的分化程度及淋巴结转移有关; 在低分化组表达水平低于中高分化组, 差异具有统计学意义; 在淋巴结转移组表达水平明显低于淋巴结未转移组, 差异有统计学意义。P27蛋白表达同样与胃癌组织分化程度及淋巴结转移有关而与浸润程度无关(表2)。

2.3 PTEN、P27表达相关状况 对癌组织中PTEN、P27表达水平进行相关性分析, 17例PTEN表达阳性中有12例P27表达阳性, 根据PTEN、P27在胃癌组织中阳性表达率做相关性分析, 结果二者相关系数为 $r = 0.523$, $P<0.01$,

■ 相关报道

既往一些研究表明, PTEN蛋白在多种恶性肿瘤的黏附、迁移、浸润等方面具有重要作用, 且在多种恶性肿瘤中存在着p27基因下调或缺失。但二者的相关性存在较大争议。



创新点
本研究将不同病理类型、分化程度及淋巴及转移情况的病例进行实验研究,探讨抑癌基因PTEN、p27与胃癌侵袭转移的关系,并分析PTEN与P27蛋白在胃癌组织中的相关性。

图 1 PTEN、P27在胃癌组织中的表达($\times 400$). A: P27在低分化腺癌中的阳性表达; B: PTEN在低分化腺癌中的阳性表达; C: P27在印戒细胞癌中的阴性表达; D: PTEN在印戒细胞癌中的阴性表达。

表 1 PTEN、P27在胃癌组织和正常胃组织中的表达 ($n = 90$)

分组	PTEN		χ^2 值	P值	P27		χ^2 值	P值
	阳性	阴性			阳性	阴性		
胃癌组	17	73	82.945	<0.001	21	69	78.529	<0.001
对照组	78	12			80	10		

此二者呈正相关(表3)。

3 讨论

PTEN^[3]是一个定位于10q23, 是1997年由3个研究小组克隆得到的一种具有双特异磷酸酶活性的抑癌基因, PTEN蛋白在多种恶性肿瘤的黏附、迁移、浸润等方面具有重要作用^[4-7], 其表达与多种类型恶性肿瘤的愈合有着密切的关系^[5,8]。我们使用免疫组织化学方法检测胃癌组织及对照胃组织中PTEN蛋白的表达, 结果显示PTEN在胃癌组织表达的阳性率为18.9%, 在对照组织中呈高表达86.7%; 两者比较差异有统计学意义。PTEN蛋白的表达水平与胃癌组织的分化程度和淋巴结转移有关系, 在35例中高分化胃腺癌组中阳性率为34.28%, 55例低分化腺癌组阳性率为9.09%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 在12例无淋巴结转移组及78例有淋巴结转移组中, PTEN蛋白表达阳性率分别是

83.33%和8.97%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。本实验结果显示, PTEN蛋白的表达随胃癌组织分化程度降低、淋巴结转移而下降, 说明PTEN蛋白表达降低在胃癌的发生、转移中起到了不良作用, 这与Yang等^[9]的研究结果相一致, 表明PTEN蛋白的检测, 有可能作为判断胃癌的恶性程度及转移风险的指标。

P27是一种细胞周期抑制蛋白, 他能与细胞周期依赖性激酶抑制剂(cyclin dependent kinases CDK)结合, 起到抑制细胞周期的作用^[10,11]。目前发现在多种恶性肿瘤中存在着p27基因下调或缺失^[12,13]。本实验研究发现在胃癌组织中P27蛋白表达较对照胃组织明显下降($P<0.05$)。并且P27在中高分化腺癌、低分化腺癌中表达阳性率分别为34.29%和14.55%。经统计学分析, 差异有统计学意义($P<0.05$), 在12例无淋巴结转移胃癌组P27蛋白阳性率(91.67%)明显高于78例有淋巴结转移组(12.82%)。同样P27蛋白低

应用要点

PTEN及P27蛋白的表达情况及相关性分析为胃癌恶性程度、转移情况及预后的预测提供客观依据, 并为胃癌基因检测及基因治疗的研究提供了新的方向.

表 2 胃癌组织中PTEN、P27的表达和临床病理特征的关系

临床特征	n	PTEN		χ^2 值	P值	P27		χ^2 值	P值
		阳性	阴性			阳性	阴性		
浸润程度				0.412	0.594			0.005	NS
侵及浆膜	38	6	32			9	29		
未侵及浆膜	52	11	41			12	40		
分化程度				8.862	0.005			6.106	0.021
中高分化	35	12	23			13	22		
低分化	55	5	50			8	47		
淋巴结转移				37.533	<0.001			36.142	<0.001
阳性	78	7	71			10	68		
阴性	12	10	2			11	1		

表 3 PTEN与P27表达相关状况 (n)

PTEN	P27		合计
	阳性	阴性	
阳性	12	5	17
阴性	9	54	63
合计	21	59	90

表达与胃癌分化程度及淋巴结转移显著相关, 这与Yasui等^[14]、Ohtani等^[15]、Loda等^[13]及其他学者^[16-18]的研究相一致. 表明P27蛋白表达降低预示胃癌的进展与预后不良, 有望作为胃癌的预后指标.

有研究^[19,20]认为在乳腺癌及前列腺癌中PTEN与P27的表达均存在正相关. 本研究发现胃癌组织中PTEN和P27蛋白表达呈正相关($P<0.01$), 二者表达下降对胃癌的预后共同起到负性作用, 其机制需进一步研究.

总之, PTEN、p27均为抑癌基因家族中的重要成员, 其功能异常与胃癌的发生发展密切相关, 临床上检测PTEN及P27的表达对胃癌的预后有指导意义.

4 参考文献

1 Djordjevic B, Hennessy BT, Li J, Barkoh BA, Luthra R, Mills GB, Broaddus RR. Clinical assessment of PTEN loss in endometrial carcinoma: immunohistochemistry outperforms gene sequencing. *Mod Pathol* 2012; 25: 699-708 [PMID: 22301702 DOI: 10.1038/modpathol.2011.208]

2 Xiangming C, Natsugoe S, Takao S, Hokita S, Tanabe G, Baba M, Kuroshima K, Aikou T. The cooperative role of p27 with cyclin E in the prognosis of advanced gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1214-1219 [PMID: 11002215]

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 [PMID: 9090379 DOI: 10.1038/ng0497-356]

4 Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SI, Puc J, Miliarensis C, Rodgers L, McCombie R, Bigner SH, Giovanella BC, Ittmann M, Tycko B, Hibshoosh H, Wigler MH, Parsons R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997; 275: 1943-1947 [PMID: 9072974]

5 Li Y, Guessous F, Kwon S, Kumar M, Ibidapo O, Fuller L, Johnson E, Lal B, Hussaini I, Bao Y, Laterra J, Schiff D, Abounader R. PTEN has tumor-promoting properties in the setting of gain-of-function p53 mutations. *Cancer Res* 2008; 68: 1723-1731 [PMID: 18339852 DOI: 10.1158/0008-5472.can-07-1963]

6 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 [PMID: 16537447 DOI: 10.1073/pnas.0510570103]

7 Vazquez F, Ramaswamy S, Nakamura N, Sellers WR. Phosphorylation of the PTEN tail regulates protein stability and function. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 5010-5018 [PMID: 10866658]

8 Depowski PL, Rosenthal SI, Ross JS. Loss of expression of the PTEN gene protein product is associated with poor outcome in breast cancer. *Mod Pathol* 2001; 14: 672-676 [PMID: 11454999 DOI: 10.1038/modpathol.3880371]

9 Yang L, Kuang LG, Zheng HC, Li JY, Wu DY, Zhang SM, Xin Y. PTEN encoding product: a marker for tumorigenesis and progression of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 35-39 [PMID: 12508347]

10 Besson A, Gurian-West M, Schmidt A, Hall A, Roberts JM. p27Kip1 modulates cell migration through the regulation of RhoA activation. *Genes Dev* 2004; 18: 862-876 [PMID: 15078817 DOI: 10.1101/gad.1185504]

11 Chu IM, Hengst L, Slingerland JM. The Cdk inhibitor p27 in human cancer: prognostic

- potential and relevance to anticancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 253-267 [PMID: 18354415 DOI: 10.1038/nrc2347]
- 12 Aoyagi K, Kouhiji K, Miyagi M, Imaizumi T, Kizaki J, Isobe T, Shirouzu K. Expression of p27Kip1 protein in gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 390-394 [PMID: 23858559]
 - 13 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 [PMID: 9018245]
 - 14 Yasui W, Kudo Y, Semba S, Yokozaki H, Tahara E. Reduced expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 is associated with advanced stage and invasiveness of gastric carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 1997; 88: 625-629 [PMID: 9310133]
 - 15 Ohtani M, Isozaki H, Fujii K, Nomura E, Niki M, Mabuchi H, Nishiguchi K, Toyoda M, Ishibashi T, Tanigawa N. Impact of the expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 and apoptosis in tumor cells on the overall survival of patients with non-early stage gastric carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 1711-1718 [PMID: 10223564]
 - 16 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 p27KIP1 and p57KIP2 genes in human gastric cancer. *Exp Mol Med* 2000; 32: 79-83 [PMID: 10926119 DOI: 10.1038/emmm.2000.14]
 - 17 张凤艳. 胃癌组织中p21、p27、p53和Rb的表达及临床意义. *临床与实验病理学杂志* 2011; 6: 322-325
 - 18 Kim DH, Lee HI, Nam ES, Shin HS, Sohn JH, Park CH, Yoon DS, Song SY, Park YE. Reduced expression of the cell-cycle inhibitor p27Kip1 is associated with progression and lymph node metastasis of gastric carcinoma. *Histopathology* 2000; 36: 245-251 [PMID: 10692028]
 - 19 An HJ, Lee YH, Cho NH, Shim JY, Kim JY, Lee C, Kim SJ. Alteration of PTEN expression in endometrial carcinoma is associated with down-regulation of cyclin-dependent kinase inhibitor, p27. *Histopathology* 2002; 41: 437-445 [PMID: 12405911]
 - 20 Qiu Z, Sun YH, Xu CL, Wang YT, Gu ZQ, Liu Y. [PTEN and p27Kip1 have a cooperative role on inhibition proliferation, modulation of cell cycle and inducing apoptosis in prostate cancer PC-3 cell]. *Zhonghua Waike Zazhi* 2004; 42: 600-603 [PMID: 15265403]

同行评价

本选题设计科学, 结果可靠, 研究目的明确, 有较好的临床意义。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

