

食管癌变过程中CyclinB1、CDK1及细胞周期调控因子p53、Rb的表达及意义

李 丽, 李雪婷, 张振华, 王 琳, 王全红, 李雅琴

■背景资料

食管癌的发生是多因素作用、多基因变化和阶段发展的过程。细胞周期调控基因表达异常是食管癌发生及发展过程的重要机制之一。山西地区是世界知名的食管鳞癌高发区。本文通过研究食管鳞癌癌变过程中细胞周期蛋白B1(CyclinB1)、细胞周期蛋白依赖性激酶1(cyclin-dependent kinases 1, CDK1)、p53和Rb的蛋白表达, 为食管鳞癌的早诊早治提供依据。

李丽, 李雪婷, 张振华, 王琳, 王全红, 李雅琴, 山西大医院病理科 山西省太原市 030032

李丽, 副主任医师, 博士, 主要从事消化系统肿瘤病理的研究。

山西省卫生厅科研课题资助项目, No. 201201044

作者贡献分布: 此课题由李丽与李雅琴设计; 研究过程由李丽、李雪婷、张振华、王琳及李雅琴完成; 数据分析由李丽、李雪婷及李雅琴完成; 文章由李丽撰写; 王全红提供实验材料, 并审阅论文、指导论文修改。

通讯作者: 李雅琴, 主治医师, 030032, 山西省太原市小店区龙城大街99号, 山西大医院病理科. liyaqin515@163.com
电话: 0351-8368433

收稿日期: 2015-09-01
修回日期: 2015-10-08
接受日期: 2015-10-12
在线出版日期: 2015-11-08

Significance of expression of CyclinB1, CDK1, p53, and Rb in esophageal oncogenesis

Li Li, Xue-Ting Li, Zhen-Hua Zhang, Lin Wang, Quan-Hong Wang, Ya-Qin Li

Li Li, Xue-Ting Li, Zhen-Hua Zhang, Lin Wang, Quan-Hong Wang, Ya-Qin Li, Department of Pathology, Shanxi Dayi Hospital, Taiyuan 030032, Shanxi Province, China

Supported by: Scientific Research Fund of Shanxi Provincial Health Department, No. 201201044

Correspondence to: Ya-Qin Li, Attending Physician, Department of Pathology, Shanxi Dayi Hospital, 99 Longcheng Street, Xiaodian District, Taiyuan 030032, Shanxi Province, China. liyaqin515@163.com

Received: 2015-09-01

Revised: 2015-10-08
Accepted: 2015-10-12
Published online: 2015-11-08

Abstract

AIM: To detect the expression of CyclinB1, cyclin-dependent kinases 1 (CDK1), p53, and Rb in esophageal oncogenesis and to analyze their clinical significance.

METHODS: Thirty-five cases of esophageal squamous cell carcinoma (each case simultaneously had carcinoma, intraepithelial neoplasia and normal mucosa) were selected and used to prepare tissue chips. The changes of CyclinB1, CDK1, p53 and Rb protein expression in the evolution of esophageal squamous cell carcinoma were observed immunohistochemically and their correlations were analyzed.

RESULTS: The positive expression rates of CyclinB1, CDK1 and p53 were significantly higher in esophageal squamous cell carcinoma than in normal esophageal mucosa, low- and high-grade intraepithelial neoplasia ($P < 0.05$). The positive expression rate of Rb was similar between esophageal squamous cell carcinoma and high grade intraepithelial neoplasia ($P > 0.05$), but differed significantly in other pairwise comparisons ($P < 0.01$). CyclinB1, CDK1, p53 and Rb expression had a significantly positive correlation in esophageal squamous cell carcinoma ($P < 0.01$).

CONCLUSION: In esophageal oncogenesis,

■同行评议者

刘芳芳, 副主任医师, 北京大学人民医院病理科

CyclinB1, CDK1, p53 and Rb are overexpressed and have synergistic action. As esophageal intraepithelial neoplasia progresses, Rb protein is overexpressed, which is the early event in gastric oncogenesis of esophageal epithelia. The combined detection of CyclinB1, CDK1, p53 and Rb protein expression will contribute to the early diagnosis and evaluation of esophageal carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophagus; Squamous cell carcinoma; CyclinB1; Cyclin-dependent kinases 1; p53; Rb

Li L, Li XT, Zhang ZH, Wang L, Wang QH, Li YQ. Significance of expression of CyclinB1, CDK1, p53, and Rb in esophageal oncogenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(31): 4968-4974 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4968.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4968>

摘要

目的: 探讨食管癌变过程中细胞周期蛋白B1(CyclinB1)、细胞周期蛋白依赖性激酶1(cyclin-dependent kinases 1, CDK1)的变化及其相关细胞周期调控因子p53、Rb的表达及相互关系。

方法: 选取35例食管鳞癌组织(同一个病例同时存在鳞癌、上皮内瘤变组织及正常食管黏膜), 采用组织芯片及免疫组织化学EnVision二步法, 分别观察食管鳞状上皮癌变各阶段CyclinB1、CDK1、p53和Rb的蛋白表达变化并分析其相互关系。

结果: (1)CyclinB1、CDK1与p53在食管鳞癌组中均呈高表达, 且与正常上皮、低级别及高级别上皮内瘤变组间比较均有统计学差异($P<0.05$); (2)Rb除鳞癌组与高级别上皮内瘤变组表达率接近外($P>0.05$), 其他各组间表达率均具有显著统计学差异($P<0.01$); (3)CyclinB1、CDK1、p53及Rb在食管鳞癌组中的表达均呈显著正相关($P<0.01$)。

结论: (1)在食管癌变的过程中, *CyclinB1*、*CDK1*、*p53*及*Rb*基因蛋白过表达并协同作用; (2)Rb蛋白的过表达参与了食管上皮内瘤变的演进过程, 是食管癌变的早期事件; (3)联合检测CyclinB1、CDK1、p53和Rb蛋白表达将有助于食管癌的早期诊断及病变发展的评估。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 食管; 鳞状细胞癌; 细胞周期蛋白B1; 细胞周期蛋白依赖性激酶1; p53; Rb

核心提示: 细胞周期蛋白B1(CyclinB1)、细胞周期蛋白依赖性激酶1(cyclin-dependent kinases 1, CDK1)、p53蛋白的过表达可促进食管鳞癌的发生; Rb蛋白的过表达参与了食管上皮内瘤变的演进过程, 是食管癌变过程中的早期事件。联合检测CyclinB1、CDK1、p53和Rb的蛋白表达将有助于食管癌的早期诊断及病变发展的评估。

李丽, 李雪婷, 张振华, 王琳, 王全红, 李雅琴. 食管癌变过程中CyclinB1、CDK1及细胞周期调控因子p53、Rb的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2015; 23(31): 4968-4974 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4968.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i31.4968>

■ 研究前沿

在食管鳞癌癌变过程中, 细胞周期调控基因的表达是近年来国内外研究的热点及重点问题, 但对细胞周期调控因子CyclinB1、CDK1形成的复合物(MPF)近年来鲜有学者研究, 本文通过对MPF及其相关的p53、Rb的研究和分析, 为寻找食管上皮癌变各阶段的分子标志物, 为食管癌早期诊断和预防提供新的线索。

0 引言

食管癌的发生是多因素作用、多基因变化和多阶段发展的过程。细胞周期调控基因表达异常是食管癌发生及发展过程的重要机制之一^[1]。山西地区是世界知名的食管鳞癌高发区。本研究应用组织芯片技术及免疫组织化学方法, 研究食管鳞状上皮癌变过程中细胞周期蛋白B1(CyclinB1)、细胞周期蛋白依赖性激酶1(cyclin-dependent kinases 1, CDK1)的变化及其相关细胞周期调控因子p53、Rb的表达, 探讨CyclinB1/CDK1复合物(又称有丝分裂促进因子, MPF)在食管鳞癌发生发展各阶段的作用机制, 为食管鳞癌早诊早治提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取山西大医院2012-2014年食管鳞癌35例。标本均经40 g/L甲醛固定, 常规石蜡包埋。所有患者术前均未接受过放化疗, 且均有完整的临床病理资料。兔抗人CyclinB1多克隆抗体及小鼠抗人p53(BP53.12)、Rb(1F8)单克隆抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 兔抗人CDK1多克隆抗体购自北京博奥森生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 组织芯片的制作: (1)光镜下观察HE切片, 选取符合条件的切片(同一个病例同时存在食管鳞癌、上皮内瘤变组织及正常食管黏膜),

■ 相关报道

前期学者的研究已经发现, CyclinB1在一些肿瘤细胞系(如乳腺癌、结直肠癌、肺癌、宫颈癌、黑色素瘤、淋巴瘤、白血病)中检测到过表达; CDK1作为细胞周期G₂/M转换阶段的重要激酶,在许多肿瘤中也普遍存在着高表达。本文作者已经进行了G₁/S期细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶在食管上皮癌变过程中的调控机制的研究,并得出了一些有意义的结论。该研究为前期课题的延续,进一步观察食管上皮癌变过程中G₂/M期细胞周期因子的调控机制及意义,试图探索MPF在食管鳞癌发生发展中的作用。

分别圈选3个目标区域并在玻片上标记; (2)制备蜡模: 选择大小合适的不锈钢包埋模具, 注入适量的石蜡, 注入量以自然冷却后蜡层厚3-4 mm为佳, 然后在其中中央根据实验标本需求, 制作6×6微阵列模孔, 选其中1个孔作为阳性对照备用; (3)将样本蜡块与玻片上的标记进行核对并标注目标穿刺区域, 采集组织芯; (4)逐个将组织芯按序插入到蜡模的目标孔中, 并加热使其与蜡模相融。行4 μm连续切片5张, 贴附于经正电荷处理的载玻片上, 60 °C烤片2 h, 室温保存备用。

1.2.2 免疫组织化学(EnVision二步法): (1)石蜡切片常规脱蜡和水化, 乙二胺四乙酸(枸橼酸)修复液进行高压煮沸抗原修复; (2)3% H₂O₂阻断内源性过氧化物酶活性; (3)滴加一抗, 4 °C过夜; (4)次日滴加酶标二抗; (5)DAB显色, 苏木素复染, 脱水, 透明, 封片。

1.2.3 结果判读标准: 阳性表达产物呈棕黄色颗粒, CyclinB1和CDK1定位于细胞浆^[2], p53定位于细胞核^[3], Rb定位于细胞核或核旁^[4]。阳性表达细胞数>5%时判读为该例阳性。用已知阳性组织作为阳性对照, 以PBS缓冲液代替一抗作为阴性对照。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行 χ^2 检验和Spearman等级相关性分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理组织学分类及例数 食管鳞癌组选取35例, 即肿瘤性鳞状上皮穿透鳞状上皮基底膜至黏膜固有层或更深, 组织结构紊乱, 细胞异型, 核分裂象增多^[5]; 高级别上皮内瘤变组选取15例, 即组织结构及细胞异型性累及了上皮的上1/2, 包括原位癌^[6]; 低级别上皮内瘤变组选取20例, 即组织结构及细胞异型性局限于上皮的下1/2^[7]; 正常食管上皮组选取35例, 即细胞排列整齐, 极向存在, 无异型性。其中组织结构异型性是指细胞排列紊乱及极向消失; 细胞学异型性是指细胞核增大、深染, 细胞核与细胞浆比例增大, 核分裂象增多。

2.2 CyclinB1、CDK1在食管鳞癌、上皮内瘤变及癌旁正常上皮组中的表达 CyclinB1与CDK1在食管鳞癌组中均呈高表达, 阳性表达率分别为71.4%及80.0%。且与正常上皮、低级别及高级别上皮内瘤变组间比较均有统计学

差异($P<0.05$)。CyclinB1在高级别上皮内瘤变组的表达率高于正常上皮组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 但在高级别与低级别上皮内瘤变组、低级别上皮内瘤变组与正常上皮组之间, CyclinB1与CDK1的阳性表达率接近, 均无统计学差异(表1, 图1A-G)。

2.3 p53、Rb在食管鳞癌、上皮内瘤变及癌旁正常上皮组中的表达 在35例食管正常上皮组织及上皮内瘤变(包括高级别与低级别)组织中, 无1例p53表达; 食管鳞癌组中, p53的阳性表达率为68.6%, 与高级别、低级别上皮内瘤变及正常上皮组间比较, 均有显著统计学差异($P<0.01$)。在食管上皮癌变过程中, Rb的表达呈逐渐升高的趋势, 除鳞癌组与高级别上皮内瘤变组表达率接近外($P>0.05$), 其他各组间表达率均具有显著统计学差异($P<0.01$)(表2, 图1H-K)。

2.4 食管鳞癌中CyclinB1、CDK1、p53及Rb蛋白表达之间的相互关系 经Spearman等级相关性分析显示, 在食管鳞癌组中, CyclinB1、CDK1、p53及Rb蛋白表达两两比较均呈显著正相关($P<0.01$)(表3)。

3 讨论

恶性肿瘤是一类渐进性细胞周期调控机制破坏所致的疾病。细胞周期是细胞生命活动的基本过程, 参与细胞周期调控的因子主要有: 细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子。细胞周期运行的核心机制是在一系列细胞周期蛋白的调控下, 相应的CDKs依次被激活, 从而驱动细胞通过G₁、S、G₂期, 达到有丝分裂期M期, 实现忠于亲代的细胞复制。在哺乳动物中, 存在着不同的细胞周期蛋白和不同的CDKs, 他们对不同的细胞周期阶段进行调控^[8,9], CyclinB1和CDK1是细胞周期G₂/M转换阶段最重要的分子^[10,11], 二者结合形成MPF, MPF是G₂/M期检验点调节的关键因子, 是决定带有DNA损伤的细胞是否进入有丝分裂期的最后一道关卡, 其活性受多种因素的调控。近年的研究^[12]发现CyclinB1与CDK1在多种实体肿瘤中有过表达现象, 而且与恶性肿瘤的增殖、分化、转移和复发等密切相关, 但这一机制在食管鳞癌发生发展中的作用鲜有报道。

表 1 CyclinB1和CDK1蛋白的表达

分组	n	CyclinB1				CDK1			
		阳性数	阳性率(%)	χ^2 值	P值	阳性数	阳性率(%)	χ^2 值	P值
食管鳞癌组	35	25	71.4	4.402 ^a 8.882 ^d 23.333 ^f	0.036 0.003 <0.001	28	80.0	19.444 ^a 32.595 ^d 36.187 ^f	<0.001 <0.001 <0.001
高级别上皮内瘤变组	15	6	40.0	4.046 ^e 0.380	0.044 0.537	2	13.3	0.265 2.828	0.607 0.093
低级别上皮内瘤变组	20	6	30.0	1.964	0.161	0	0.0	1.813	0.178
食管正常上皮组	35	5	14.3			3	8.6		

^aP<0.05 vs 高级别上皮内瘤变组; ^dP<0.01 vs 低级别上皮内瘤变组; ^eP<0.05, ^fP<0.01 vs 食管正常上皮组. CyclinB1: 细胞周期蛋白B1; CDK1: 细胞周期蛋白依赖性激酶1.

表 2 p53和Rb蛋白的表达

分组	n	p53				Rb			
		阳性数	阳性率(%)	χ^2 值	P值	阳性数	阳性率(%)	χ^2 值	P值
食管鳞癌组	35	24	68.6	19.780 ^b 24.332 ^d 36.522 ^f	<0.001 <0.001 <0.001	24	68.6	0.680 7.637 ^d 32.916 ^f	0.409 0.006 <0.001
高级别上皮内瘤变组	15	0	0.0			12	80.0	8.578 ^d 32.477 ^f	0.003 <0.001
低级别上皮内瘤变组	20	0	0.0	0.566	0.452	6	30.0	8.442 ^f	0.004
食管正常上皮组	35	0	0.0			1	2.9		

^bP<0.01 vs 高级别上皮内瘤变组; ^dP<0.01 vs 低级别上皮内瘤变组; ^fP<0.01 vs 食管正常上皮组.

表 3 食管鳞癌组中CyclinB1、CDK1、p53及Rb蛋白表达的相关性

分组	CDK1		合计	r值	p53		合计	r值	Rb		合计	r值
	+	-			+	-			+	-		
CyclinB1				0.632				0.662				0.662
+	25	0	25		24	10	34		24	10	34	
-	3	7	10		1	0	1		1	0	1	
合计	28	7	35		25	10	35		25	10	35	
CDK1								0.739				0.739
+					24	4	28		24	4	28	
-					0	7	7		0	7	7	
合计					24	11	35		24	4	35	
p53												1.000
+									24	0	24	
-									0	11	11	
合计									24	11	35	

CyclinB1: 细胞周期蛋白B1; CDK1: 细胞周期蛋白依赖性激酶1.

CyclinB1在一些肿瘤细胞系(如乳腺癌、瘤、白血病)中检测到过表达^[12-16], 呈现出癌结直肠癌、肺癌、宫颈癌、黑色素瘤、淋巴基因的特性, 其与肿瘤的发生、发展、预后、

创新点

本文应用组织芯片技术, 选取在同一个病例中既有鳞癌, 又有上皮内瘤变组织及正常食管黏膜, 可将因不同实验批次及人为操作引起的实验误差减少到最低程度, 使结果更为科学、客观、准确. 本研究不仅观察MPF的作用, 同时探讨影响MPF的促进及抑制因子的调控机制, 这种联合检测模式在食管上皮癌变的研究中较少见.

应用要点

阐明MPF及其相关细胞周期调控因子p53、Rb在食管上皮癌变过程中的作用机制. 探讨MPF的表达状况对食管鳞癌临床预后、侵袭性的提示意义. 寻找食管上皮癌变各阶段有意义的肿瘤标志物, 为食管癌的早诊早治提供思路.

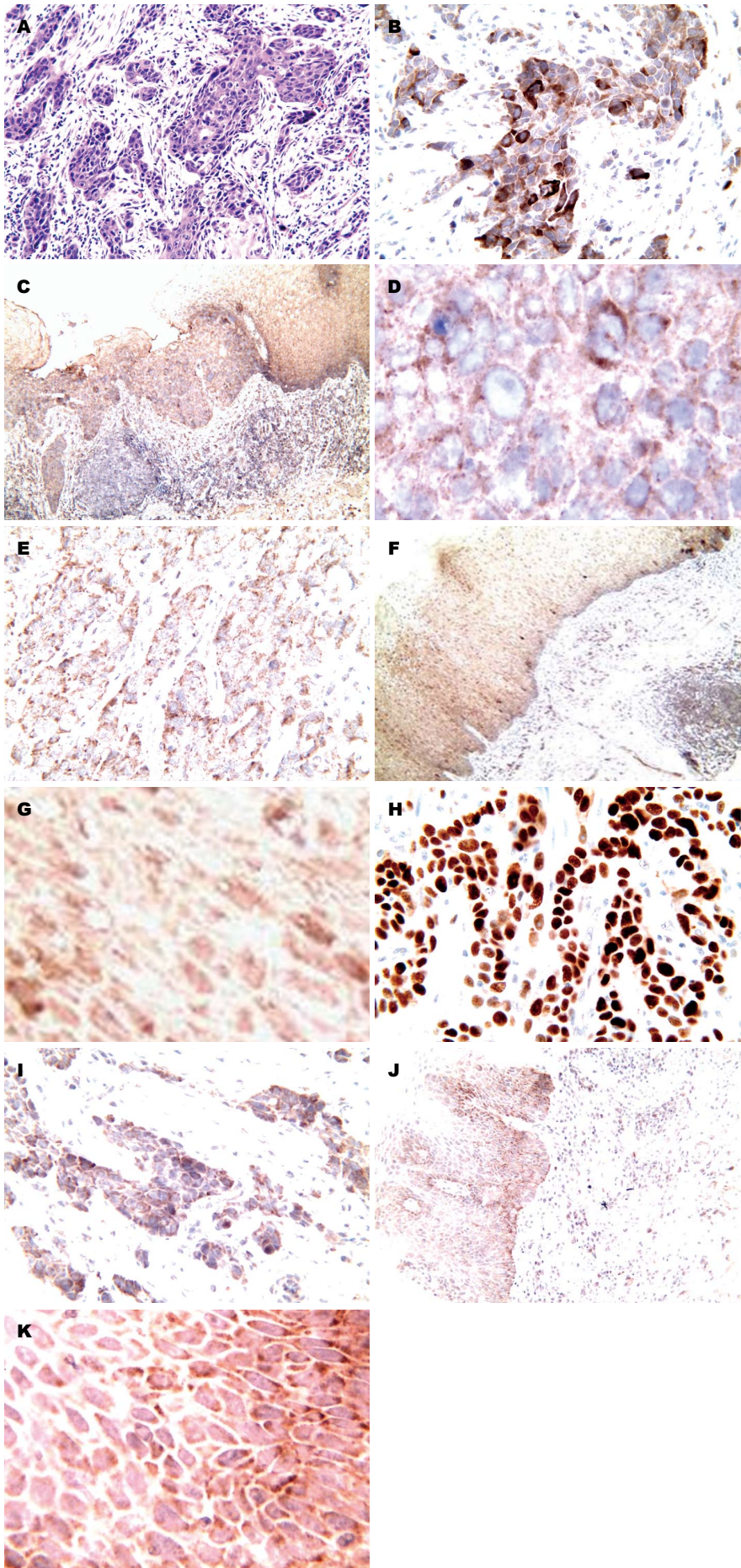


图 1 食管鳞癌免疫组织化学染色及CyclinB1、CDK1、p53、Rb的表达. A: 食管鳞癌(HE×200); B-D: CyclinB1的表达; E-G: CDK1的表达; H: 食管鳞癌中p53的表达(×400); I-K: Rb的表达; B、E、I: 食管鳞癌(×400); C、F、J: 食管高级别上皮内瘤变(×100); D、G、K: 食管高级别上皮内瘤变(×400).

及治疗的关系受到广泛关注^[17]。Yoshida等^[18]在对非小细胞肺癌的研究中发现, CyclinB1的过表达与非小细胞肺癌分化级别和血管侵袭有关, CyclinB1的过表达是非小细胞肺癌患者有意义的预后指标。CDK1作为细胞周期G2/M转换阶段的重要激酶, 在许多肿瘤中也普遍存在着高表达, 他与多种肿瘤的恶性表型有相关性^[19,20]。Hansel等^[21]的研究表明, CDK1能够作为食管腺癌和癌前病变的诊断标志物, 并能预测肿瘤进展情况。本研究发现, 在食管鳞癌的发生、发展过程中(正常上皮-低级别上皮内瘤变-高级别上皮内瘤变-食管鳞癌), CyclinB1和CDK1的阳性表达率逐渐升高, 且食管鳞癌组明显高于其他各组($P<0.05$), 而且二者在食管鳞癌组中呈显著正相关($r = 0.632, P<0.01$), 说明CyclinB1、CDK1过表达在食管上皮内瘤变发展为食管鳞癌的过程中起着显著作用, 二者的联合高表达协同促进食管鳞癌的发生发展。这一结果也进一步验证了MPF启动有丝分裂、越过细胞周期检查点、导致失控性的细胞增殖这一癌变机制。

p53基因位于人染色体17p13上, 分为野生型(wild-type p53, *wt p53*)和突变型(mutant-type p53, *mtp53*)两种^[22], *wt p53*为抑癌基因, 参与DNA损伤修复, 作为“分子警察”监视着细胞基因组DNA的完整性和复制的准确性, 在细胞增生、分化、细胞凋亡的诱导及维护细胞基因组完整性的过程中发挥着重要作用^[23]; *mtp53*能起到癌基因的作用, 不仅失去了抑制肿瘤的功能^[24], 反而促进恶性肿瘤细胞的生长, 最终使细胞全部表型出现恶性化^[25]。大量研究提示, p53突变与消化系恶性肿瘤的发生关系密切。王启鸣等^[26]的研究结果显示, 从正常食管上皮、癌旁组织到食管鳞癌组织, P53蛋白阳性表达率逐渐升高, 苗成利^[27]等研究发现P53蛋白在癌远旁组织、癌近旁组织及食管癌灶中阳性率逐步提高, 提示P53参与食管癌变过程的可能性大。本研究发现, 在食管鳞癌的进展过程中, p53的阳性率显著升高, 这与王启鸣的研究相一致, 并且在食管鳞癌组中的表达阳性率明显高于高级别及低级别上皮内瘤变组($P<0.01$)。由此推断, p53突变促进了食管鳞癌的发生发展, 可将p53作为检测食管癌变的重要指标之一。

视网膜母细胞瘤基因*Rb*位于人类染色体

13q14, 是第一个被克隆的抑癌基因^[28], 主要通过去磷酸化作用抑制细胞周期。肿瘤组织中*Rb*基因的异常主要表现为等位基因缺失和基因突变, 不仅在视网膜母细胞瘤中存在, 也存在于乳腺癌、肝癌、小细胞肺癌、软组织肉瘤等肿瘤中^[29]。*Rb*蛋白通过磷酸化失活的机制, 释放与其结合的核转录因子-1(transcription factors-1, E2F-1), 从而促进细胞增殖^[30]。本研究发现, 在食管鳞癌的发生发展过程中, *Rb*蛋白的阳性表达率逐渐升高, 在食管正常上皮组织发展为食管低级别及高级别上皮内瘤变的过程中, 阳性表达率升高尤其明显($P<0.01$)。但鳞癌组与高级别上皮内瘤变组表达率接近, 无统计学差异。推测在食管癌变过程的早期阶段, *Rb*蛋白出现表达异常的机制可能存在2种情况: (1)*Rb*蛋白磷酸化失活, 释放E2F-1, 促进食管上皮内瘤变; (2)为了抑制肿瘤细胞过度增殖, *Rb*蛋白出现负反馈性过表达。因此, *Rb*可作为检测食管癌变早期阶段的指标之一。

总之, 在食管鳞癌发生发展过程中, CyclinB1、CDK1、p53和*Rb*蛋白均呈过表达。而且四者在食管鳞癌组织中的表达亦呈显著正相关, 说明这4个基因协同作用促进食管鳞癌的发生发展, 并分别在癌变的不同阶段发挥作用。*Rb*蛋白的过表达参与了食管上皮内瘤变的演进过程, 是食管癌变过程中的早期事件; 而CyclinB1、CDK1、p53蛋白的过表达可促进食管鳞癌的发生。因此, 联合检测CyclinB1、CDK1、p53和*Rb*的蛋白表达将有助于食管癌的早期诊断及病变发展的评估。

■名词解释

食管鳞癌: 肿瘤性鳞状上皮穿透鳞状上皮基底膜至黏膜固有层或更深, 组织结构紊乱, 细胞异型, 核分裂象增多; 高级别上皮内瘤变: 组织结构及细胞异型性累及了上皮的上1/2, 包括原位癌; 低级别上皮内瘤变: 组织结构及细胞异型性局限于上皮的下1/2。

4 参考文献

- Sherr CJ. The Pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited. *Cancer Res* 2000; 60: 3689-3695 [PMID: 10919634]
- 赵春玲, 陈丽梅, 高志芹, 杜长青, 潘智芳, 于文静. CyclinB1、CDK1在食管鳞癌组织中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2374-2378
- 杨宣琴, 李丽, 徐恩伟, 孙瑞芳, 王全红. 食管鳞状细胞癌中p16和p53蛋白的表达及临床意义. *中国药物与临床* 2009; 9: 1040-1042
- 艾尔肯·阿布都热合曼, 阿迪娜·阿. 哈萨克族食管癌中HPV16、*Rb*及CyclinD1的表达及临床病理意义研究. *世界最新医学信息文摘* 2013; 13: 7-9
- 崔全才, 孟宇宏, 王鲁平. 消化系统肿瘤WHO分类(第四版). 北京: 人民卫生出版社, 2006: 17-19
- 回允中. 胃肠病理学(第3版). 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 90
- 刘彤华. 诊断病理学(第3版). 北京: 人民卫生出版社, 2013: 45
- 王晓菊, 李丽, 杨宣琴, 孙瑞芳, 王全红, 姚苏霞. 食

■ 同行评价

本文通过免疫组织化学方法检测了在食管鳞癌, 上皮内瘤变组织及正常食管黏膜中CyclinB1、CDK1、p53和Rb的蛋白表达变化及其相互关系。研究结果显示在食管癌变的过程中, *CyclinB1*、*CDK1*、*p53*及*Rb*基因蛋白过表达并具有协同作用; Rb蛋白的过表达参与了食管上皮内瘤变的演进过程, 是食管癌变的早期事件; 提出联合检测CyclinB1、CDK1、p53和Rb蛋白表达将有助于食管癌的早期诊断及病变发展的评估。文章运用的检测及分析方法较恰当, 结论具有一定的临床意义。

- 管上皮癌变过程中CDK4、p18、p19的表达及意义. 肿瘤研究与临床 2011; 23: 243-246
- 9 李丽, 杨宣琴, 徐恩伟, 王丽霞, 王全红. 食管上皮癌变过程中细胞周期蛋白E细胞周期蛋白依赖性激酶2表达及DNA含量的研究. 中国药物与临床 2010; 10: 62-64
- 10 Ohi R, Gould KL. Regulating the onset of mitosis. *Curr Opin Cell Biol* 1999; 11: 267-273 [PMID: 10209160]
- 11 Norbury C, Nurse P. Animal cell cycles and their control. *Annu Rev Biochem* 1992; 61: 441-470 [PMID: 1497317 DOI: 10.1146/annurev.bi.61.070192.002301]
- 12 Chen H, Huang Q, Dong J, Zhai DZ, Wang AD, Lan Q. Overexpression of CDC2/CyclinB1 in gliomas, and CDC2 depletion inhibits proliferation of human glioma cells in vitro and in vivo. *BMC Cancer* 2008; 8: 29 [PMID: 18230152 DOI: 10.1186/1471-2407-8-29]
- 13 Takeno S, Noguchi T, Kikuchi R, Uchida Y, Yokoyama S, Müller W. Prognostic value of cyclin B1 in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2874-2881 [PMID: 12115375 DOI: 10.1002/cncr.10542]
- 14 Nozoe T, Takahashi I, Baba H, Maehara Y. Relationship between intracellular localization of p34cdc2 protein and differentiation of esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 179-183 [PMID: 15662526 DOI: 10.1007/s00432-004-0607-2]
- 15 Hao XP, Pretlow TG, Rao JS, Pretlow TP. Beta-catenin expression is altered in human colonic aberrant crypt foci. *Cancer Res* 2001; 61: 8085-8088 [PMID: 11719432]
- 16 Hassan KA, El-Naggar AK, Soria JC, Liu D, Hong WK, Mao L. Clinical significance of cyclin B1 protein expression in squamous cell carcinoma of the tongue. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2458-2462 [PMID: 11489826]
- 17 Soria JC, Jang SJ, Khuri FR, Hassan K, Liu D, Hong WK, Mao L. Overexpression of cyclin B1 in early-stage non-small cell lung cancer and its clinical implication. *Cancer Res* 2000; 60: 4000-4004 [PMID: 10945597]
- 18 Yoshida T, Tanaka S, Mogi A, Shitara Y, Kuwano H. The clinical significance of Cyclin B1 and Wee1 expression in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 252-256 [PMID: 14760118 DOI: 10.1093/annonc/mdh073]
- 19 Kaczmarek P, Tosik D, Majewska E, Baj Z. Quantitative analysis of cyclin E and protein p34 cdc2 expression in superficial bladder cancer. *Pol J Pathol* 2006; 57: 41-44 [PMID: 16739882]
- 20 Ito Y, Takeda T, Sakon M, Monden M, Tsujimoto M, Matsuura N. Expression and prognostic role of cyclin-dependent kinase 1 (cdc2) in hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2000; 59: 68-74 [PMID: 10895070 DOI: 10.1159/000012140]
- 21 Hansel DE, Dhara S, Huang RC, Ashfaq R, Deasel M, Shimada Y, Bernstein HS, Harmon J, Brock M, Forastiere A, Washington MK, Maitra A, Montgomery E. CDC2/CDK1 expression in esophageal adenocarcinoma and precursor lesions serves as a diagnostic and cancer progression marker and potential novel drug target. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 390-399 [PMID: 15725809 DOI: 10.1097/00000478-200503000-00014]
- 22 Jaskiewicz K, De Groot KM. p53 gene mutants expression, cellular proliferation and differentiation in oesophageal carcinoma and non-cancerous epithelium. *Anticancer Res* 1994; 14: 137-140 [PMID: 8166440]
- 23 马艳会, 路志涛, 周永宁, 林香春, 吴静. 大肠腺癌组织PTTG和VEGF-A及P53表达生物学意义的探讨. 中华肿瘤防治杂志 2012; 19: 1162-1165
- 24 姜孝芳. 食管癌相关基因突变的研究进展. 新疆医科大学学报 2010; 33: 752-754
- 25 袁嘉敏, 凌志强, 毛伟敏. p53在食管癌中的研究进展. 国际消化病杂志 2012; 32: 90-92
- 26 王启鸣, 贺春语, 马智勇, 朱辉, 刘涛, 王慧娟, 王立东. 人食管鳞状细胞癌组织中iNOS、VEGF及P53蛋白的表达. 郑州大学学报 2008; 43: 199-202
- 27 苗成利, 杨金良. 食管癌及癌旁组织P53蛋白、VEGF及MVD联合检测的临床意义. 中国现代医药杂志 2009; 11: 57-60
- 28 Levine AJ. The tumor suppressor genes. *Annu Rev Biochem* 1993; 62: 623-651 [PMID: 8394683 DOI: 10.1146/annurev.bi.62.070193.003203]
- 29 Hinds PW, Weinberg RA. Tumor suppressor genes. *Curr Opin Genet Dev* 1994; 4: 135-141 [PMID: 8193533 DOI: 10.1016/0959-437X(94)90102-3]
- 30 Hinds PW, Mitnacht S, Dulic V, Arnold A, Reed SI, Weinberg RA. Regulation of retinoblastoma protein functions by ectopic expression of human cyclins. *Cell* 1992; 70: 993-1006 [PMID: 1388095 DOI: 10.1016/0092-8674(92)90249-C]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍

