

转酮醇酶1在胃癌及胃癌前病变中的表达及临床意义

王春晖, 翟科, 李勇, 张琦

■背景资料

胃癌的癌前病变包括慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生及胃黏膜上皮异型增生, 胃癌前病变确诊有赖于病理活检, 但临床上能行胃镜精查及活检的患者比率较小, 已有研究证实转酮醇酶1 (transketolase-like protein 1, TKTL1) 的表达与胃癌的发生及发展有关, 研究TKTL1在胃癌及胃癌前病变中的表达情况及意义可以为早期发现及治疗胃癌提供新的可能。

王春晖, 翟科, 李勇, 张琦, 淄博市第一医院消化内二科 山东省淄博市 255200

王春晖, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的诊治研究。

作者贡献分布: 本文由王春晖负责数据分析及论文写作; 王春晖与翟科负责课题设计; 研究过程由王春晖、翟科、李勇及张琦操作完成; 研究所用试剂、分析工具由王春晖与翟科提供。

通讯作者: 王春晖, 主治医师, 255200, 山东省淄博市博山区峨眉山东路4号, 淄博市第一医院消化内二科。
974331686@qq.com
电话: 0533-4251147

收稿日期: 2017-01-12
修回日期: 2017-01-26
接受日期: 2017-02-28
在线出版日期: 2017-03-18

Clinical significance of expression of TKTL1 in gastric carcinoma and gastric precancerous lesions

Chun-Hui Wang, Ke Zhai, Yong Li, Qi Zhang

Chun-Hui Wang, Ke Zhai, Yong Li, Qi Zhang, the Second Department of Gastroenterology, the First Hospital of Zibo City, Zibo 255200, Shandong Province, China

Correspondence to: Chun-Hui Wang, Attending Physician, the Second Department of Gastroenterology, the First Hospital of Zibo City, 4 Emeishan East Road, Boshan District, Zibo 255200, Shandong Province, China. 974331686@qq.com

Received: 2017-01-12
Revised: 2017-01-26
Accepted: 2017-02-28
Published online: 2017-03-18

Abstract

AIM

To detect the expression of transketolase-like

protein 1 (TKTL1) in gastric carcinoma and gastric precancerous lesions and to analyze its clinical significance.

METHODS

Tissue samples of normal gastric mucosa ($n = 56$), gastric precancerous lesions ($n = 79$) and gastric carcinoma ($n = 79$; from patients who underwent curative resection for primary or metastatic gastric carcinoma) were collected from patients treated at the First Hospital of Zibo City from 2013 to 2015. The expression of TKTL1 in these specimens was detected by immunohistochemistry. The relationship between the expression of TKTL1 and clinical and pathological factors was analyzed.

RESULTS

The positive expression of TKTL1 increased gradually from normal mucosa to gastric precancerous lesions and gastric carcinoma ($P < 0.05$). TKTL1 expression was not significantly related with primary site, tumor size, sex, or age ($P > 0.05$), but significantly correlated with TNM stage and invasive depth in gastric carcinoma ($P < 0.05$).

CONCLUSION

High expression of TKTL1 can be detected in gastric carcinoma and gastric precancerous lesions, and it may be related with the development and metastasis of gastric carcinoma.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric carcinoma; Gastric precancerous lesions; TKTL1; Immunohistochemistry

Wang CH, Zhai K, Li Y, Zhang Q. Clinical significance

□同行评议者

刘江文, 主任医师, 石河子市人民医院暨石河子大学医学院第三附属医院普外科; 刘逸, 副主任医师, 南昌大学一附院普外六科; 卢宁, 副主任医师, 兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科

of expression of TKTL1 in gastric carcinoma and gastric precancerous lesions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(8): 738-742 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/738.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.738>

738-742 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/738.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.738>

摘要

目的

探讨胃癌及胃癌前病变组织中转酮醇酶1(transketolase-like protein 1, TKTL1)表达及其临床意义。

方法

选取淄博市第一医院2013-2015年消化内科胃镜检查中的正常黏膜(56例)、胃癌前病变(79例)及淄博市第一医院普外科手术并经病理证实的胃癌组织(79例), 采用免疫组织化学方法检测TKTL1的表达, 对TKTL1在各组中的表达水平进行比较, 再分析胃癌前病变组中TKTL1的表达与其临床资料的关系, 胃癌组中TKTL1的表达与临床病理参数之间的关系。

结果

在正常黏膜组、胃癌前病变组、胃癌组中的TKTL1表达是逐渐增高的, 且差异有统计学意义($P < 0.05$), 其表达与肿瘤大小、患者性别、患者年龄无相关性($P > 0.05$), 而在胃癌组织中, TKTL1的表达与TNM分期及肿瘤浸润深度显著相关($P < 0.05$)。

结论

TKTL1在胃癌前病变、胃癌组织中有一定高表达率, 且胃癌组织中的表达高于癌前病变组, 其高表达与胃癌的发生、发展及转移密切相关。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌前病变; 胃癌; 转酮醇酶1; 免疫组织化学

核心提要: 应用免疫组织化学方法检测转酮醇酶1(transketolase-like protein 1, TKTL1)在胃癌前病变及胃癌组织中的表达情况, 进一步观察及分析TKTL1在胃癌发生、发展过程中的作用, 对通过肿瘤标志物的检测来防治胃癌提供了新的思路。

王春晖, 翟科, 李勇, 张琦. 转酮醇酶1在胃癌及胃癌前病变中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2017; 25(8):

0 引言

在全球范围内, 胃癌都是发病率最高的恶性肿瘤之一。目前研究表明, 肠上皮化生、慢性萎缩性胃炎及胃黏膜上皮异型增生均属于胃癌的癌前病变, 众所周知, 癌症的发病不是一个简单的过程, 他需要经历多个步骤、并且是多个基因异常表达的结果, 其中一部分基因的变化可能通过影响细胞的某些生化途径而导致细胞代谢异常。Warburg现象是指肿瘤细胞的有氧糖酵解与正常细胞相比明显增高, 这种现象早在1924年就已经被Warburg等^[1]发现。而转酮醇酶1(transketolase-like protein 1, TKTL1)为有氧糖酵解代谢途径上的关键酶, 多项研究证明TKTL1与多种肿瘤的预后密切相关, 本文采用免疫组织化学SP检测TKTL1在正常黏膜组织、胃癌前病变组织、胃癌组织中的表达情况, 进一步观察及分析TKTL1在胃癌发生、发展过程中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 (1)正常胃黏膜组: 56例, 取自淄博市第一医院2013-2015年消化内科胃镜检查活检所得的正常胃黏膜组织(病理证实无癌细胞), 年龄35-65岁, 中位年龄为54岁; (2)胃癌前病变组: 79例, 取自淄博市第一医院2013-2015年消化内科胃镜检查所得的经病理证实的胃黏膜上皮异型增生(低级别或高级别上皮内瘤变), 此部分病例均接受内镜下黏膜剥离手术, 为保证样本量, 界定剥离术后病变直径1 cm为标准, 分析肿瘤大小与TKTL1表达关系, 年龄35-65岁, 中位年龄为54.6岁; (3)胃癌组: 79例, 取自淄博市第一医院2013-2015年普外科手术切除的经病理证实的胃癌组织, 年龄35-65岁, 中位年龄54.8岁。所有患者术前均未接受放疗、化疗、免疫治疗及其他针对肿瘤的特殊治疗。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学操作步骤: 采用SP法检测TKTL1的表达, SP即用型试剂盒及TKTL1抗体均购自北京博奥森生物公司。用以磷酸盐缓冲液代替一抗作为阴性对照, 已知阳性的胃癌切片作为TKTL1的阳性对照。

□ 研究前沿

已有较多文章对TKTL1在肿瘤中的表达及意义进行研究, 且研究证实TKTL1与胃癌的肿瘤分期及淋巴结转移密切相关, 但目前无文章对胃癌及癌前病变中TKTL1表达量进行比较研究及分析, 这对通过肿瘤标志物的检测来提示发现胃癌前病变意义重大。

□ 相关报道

Song等通过实验证实了TKTL1表达量与肿瘤的TNM分期、胃癌肿瘤的大小、浸润深度、及淋巴结转移密切相关。Yuan等则证明在体内和体外环境下干扰小RNA引起的TKTL1表达的缺失可以抑制胃肿瘤细胞的增殖, 但均未对胃癌前病变中TKTL1表达进行研究。

创新盘点

本文比较及分析了胃癌前病变及胃癌中TKTL1的表达量, 进而推测TKTL1在胃癌发展过程中的作用, 并为以后研究防治胃癌的方法提供新的思路。

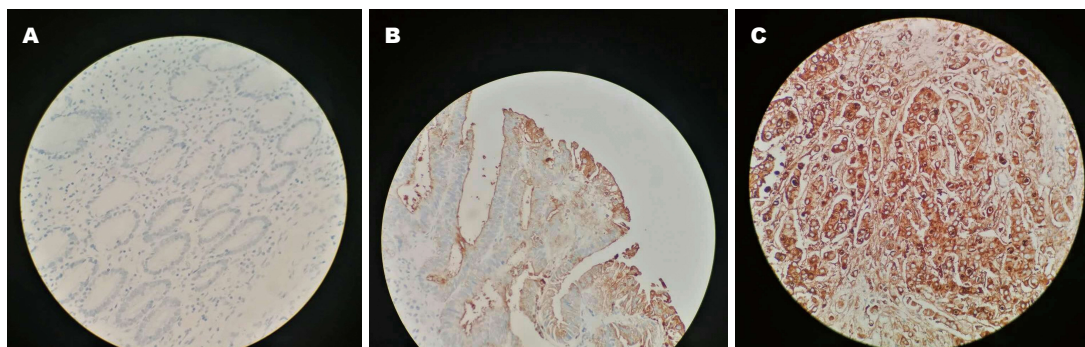


图1 TKTL1免疫组织化学染色. A: 正常黏膜; B: 胃癌前病变; C: 胃癌. TKTL1: 转酮醇酶1.

1.2.2 结果判定: TKTL1蛋白的表达主要位于细胞浆, 阳性染色的标准为胞浆内出现棕黄色颗粒. 高倍镜下, 随机选取5个视野, 每个视野所记细胞数均 ≥ 200 个, 按阳性细胞所占比例进行判定. 以细胞中TKTL1染色比为评分标准: 0%-20%为0分, 21%-50%为1分, 51%-80%为2分, 大约80%为3分. 分数 ≥ 2 分被视作明显的过表达, 并记录为阳性.

统计学处理 采用SPSS16.0版统计软件对实验数据进行统计分析, 比较组间差异的显著性采用Wilcoxon秩和检验; 免疫组织化学结果与临床资料、临床病理特征的分组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 TKTL1蛋白在不同组织中的表达情况

TKTL1蛋白阳性表达率在胃癌组、胃癌前病变组、正常黏膜组分别为78%、56%、20%; 胃癌组TKTL1表达显著高于胃癌前病变组和正常黏膜组($P < 0.01$), 胃癌前病变组TKTL1的表达高于正常黏膜组($P < 0.05$), 差异均有统计学意义(表1, 图1).

2.2 TKTL1蛋白表达与胃癌前病变临床资料的关系 胃癌前病变组患者按性别、年龄、肿瘤大小比较, 其TKTL1蛋白表达差异无统计学意义($P > 0.05$, 表2).

2.3 TKTL1蛋白表达与胃癌临床病理资料的关系 胃癌组患者按性别、年龄、肿瘤大小比较, 其TKTL1蛋白表达差异无统计学意义($P > 0.05$); 但TKTL1蛋白表达与肿瘤浸润深度、肿瘤TNM分期有关, 且差异有统计学意义($P < 0.05$, 表3).

3 讨论

胃癌在全世界的死亡率排第2位, 现在胃癌的

5年生存率不足20%^[2], 我国胃癌死亡率占世界胃癌死亡率超过40%, 在老年男性癌症中居于第2位, 女性居于第4位^[3,4]. 胃癌的预后与其发现时的临床分期密切相关, 因此对于胃癌的早期发现及预防显得尤为重要; 胃镜及病例活检是确诊胃癌及胃癌前病变的关键检查, 但目前在中国, 行胃镜检查、特别是能行胃镜精查的人数量有限, 因此对其早期胃癌、胃癌前病变的发现率较低, 最近几年来, 免疫组织化学技术迅猛发展, 对生物标志物也进行了更加深入的研究, 值得肯定的是在肿瘤的诊断、治疗及预测复发等方面部分生物标志物发挥了越来越重要的作用^[5,6]. 在临床工作中, 如能发现胃癌前病变, 进行干预, 尤其是进行像内镜黏膜切除术和黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)这种较为成熟的内镜治疗手段进行干预, 可以明显的改善患者的预后及提高患者的生活质量^[7].

癌症是一种通过对癌基因及抑癌基因的改变而导致细胞的增殖、变异及生长发生改变的疾病. 细胞代谢异常伴随着基因的改变而发生. TKTL1是转酮醇酶家族中的一员, 定位于Xq28; 这一区域通常与肿瘤细胞的活动有关. 而转酮酶是有氧糖酵解途径的关键酶, 肿瘤细胞有氧糖酵解较正常细胞高. 众多试验证实TKTL1在许多实体肿瘤中表达量增高, 如乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、喉癌等, 并且与肿瘤的预后密切相关^[8-11].

在消化系肿瘤中, Schwaab等^[12]研究证实, 进展期直肠癌患者的3年生存期与TKTL1的高表达密切相关, 其可以作为判定患者预后好坏的重要指标, Staiger等^[13]等则通过研究证实, TKTL1的表达量在绝大部分胃癌患者中明显增高, 据此推测在今后TKTL1在胃癌治疗研究

应用要点

因目前临床实际工作中能行胃镜精确检查的人较少, 通过本文研究, 提示可以通过对肿瘤标志物的检测来初步筛查需要做胃镜精查的人, 以提高诊断准确率。

表 1 TKTL1在正常组织、胃癌及胃癌前病变组织中的表达

分组	n	TKTL1				阳性率(%)
		0分	1分	2分	3分	
胃癌组	79	7	10	25	37	78
胃癌前病变组	79	10	25	25	19	56
正常黏膜组	56	45	5	6	0	20

TKTL1: 转酮醇酶1.

表 2 胃癌前病变中TKTL1蛋白表达与临床资料间的关系

临床特征	n	TKTL1		χ^2 值	P值
		阳性数	阳性率(%)		
年龄(岁)				0.107	0.774
<50	39	21	53.8		
≥50	40	23	57.5		
性别				0.279	0.598
男	41	24	58.5		
女	38	20	52.6		
肿瘤大小(cm)				0.016	0.900
<1	39	22	56.4		
≥1	40	22	55.0		

TKTL1: 转酮醇酶1.

表 3 TKTL1蛋白表达与胃癌临床病理资料的关系

临床特征	n	TKTL1		χ^2 值	P值
		阳性数	阳性率(%)		
年龄(岁)				0.111	0.739
<50	39	30	76.9		
≥50	40	32	80.0		
性别				0.203	0.652
男	41	33	80.5		
女	38	29	76.3		
肿瘤大小(cm)				0.000	1.000
<3	39	31	79.5		
≥3	40	31	77.5		
肿瘤浸润深度				4.541	0.033
黏膜层、黏膜下层	25	16	64.0		
肌层、浆膜层	54	46	85.2		
TNM分期				4.684	0.030
I - II	33	22	66.7		
III - IV	46	40	87.0		

TKTL1: 转酮醇酶1.

中可以作为一个新的靶点. Song等^[14]则通过实验进一步证实了TKTL1表达量与肿瘤的TNM

分期、胃癌肿瘤的大小、浸润深度、及淋巴结转移密切相关. Yuan等^[15]则证明在体内和体

名词解释

胃黏膜上皮异型增生: 指胃黏膜上皮和腺体的一类偏离正常分化, 形态和机能上呈异型性表现的增生性病变.

同行评价

本文内容客观, 分析方法成熟, 观点真实, 具有一定的科学意义及临床应用价值。

外环境下用干扰小RNA引起的TKTL1表达的缺失可以抑制胃肿瘤细胞的增殖。

但TKTL1在胃癌前病变中的表达情况以及与在胃癌中表达量比较情况至今无相关研究。本文通过收集胃正常黏膜组织、已证实的胃癌前病变及胃癌组织病理切片并用免疫组织化学方法检测TKTL1在其中的表达量, 得出在正常黏膜、癌前病变、胃癌组织中TKTL1的表达量是逐渐增高的, 且差异有统计学意义。另外本文收集并分析了胃癌、癌前病变中TKTL1表达与其临床特征之间的关系, 进一步证实了, TKTL1表达与胃癌的浸润深度、TNM分期密切相关, 但与年龄及性别等无关。但因实验条件限制未能进行大样本研究, 且在胃癌前病变病例选择中考虑到收集样本量的实际情况, 选取ESD后标本直径1 cm作为界定分组标准, 如将来随着收集的样本量增大, 可以分析不同直径胃癌前病变组织中TKTL1表达量情况, 进一步分析其肿瘤大小与TKTL1表达量有无关系。根据本实验结果, 我们推测TKTL1在胃癌前病变向胃癌发展的过程中起一定作用, 但具体作用机制需进一步研究证实。因此TKTL1有望成为监测胃癌发生发展的分子标志物, 并可能成为防治胃癌发生的分子靶点。

参考文献

- Warburg O, Posener K, Negelein E. über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Biochem Z* 1924; 152: 309-344 [DOI: 10.1007/BF01504608]
- Li Y, Cui J, Zhang CH, Yang DJ, Chen JH, Zan WH, Li B, Li Z, He YL. High-expression of DJ-1 and loss of PTEN associated with tumor metastasis and correlated with poor prognosis of gastric carcinoma. *Int J Med Sci* 2013; 10: 1689-1697 [PMID: 24155657 DOI: 10.7150/ijms.7292]
- Li S, Zhang X, Yan Y, Wang K, Rui D, Pang L, Li F. High Cancer Burden in Elderly Chinese, 2005-2011. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 12196-12211 [PMID: 26426031 DOI: 10.3390/ijerph121012196]
- Fiorica F, Stefanelli A, Pascale G, Fisichella R. Elderly gastrointestinal cancer patients and radiochemotherapy: a review. *Clin Ter* 2014; 165: 57-61 [PMID: 24589952 DOI: 10.7471/CT.2014.1662]
- Ma YL, Peng JY, Zhang P, Liu WJ, Huang L, Qin HL. Immunohistochemical analysis revealed CD34 and Ki67 protein expression as significant

- prognostic factors in colorectal cancer. *Med Oncol* 2010; 27: 304-309 [PMID: 19340613 DOI: 10.1007/s12032-009-9210-3]
- Zhou G, Niu L, Chiu D, He L, Xu K. Changes in the expression of serum markers CA242, CA199, CA125, CEA, TNF- α and TSGF after cryosurgery in pancreatic cancer patients. *Biotechnol Lett* 2012; 34: 1235-1241 [PMID: 22456901 DOI: 10.1007/s10529-012-0908-5]
- 孙曦, 张修礼, 卢忠生. 消化道早癌及癌前病变内镜下与外科手术切除疗效对比研究. *中华消化内镜杂志* 2013; 3: 15-17
- Földi M, Stickeler E, Bau L, Kretz O, Watermann D, Gitsch G, Kayser G, Zur Hausen A, Coy JF. Transketolase protein TKTL1 overexpression: A potential biomarker and therapeutic target in breast cancer. *Oncol Rep* 2007; 17: 841-845 [PMID: 17342325 DOI: 10.3892/or.17.4.841]
- Schultz H, Kähler D, Branscheid D, Vollmer E, Zabel P, Goldmann T. TKTL1 is overexpressed in a large portion of non-small cell lung cancer specimens. *Diagn Pathol* 2008; 3: 35 [PMID: 18700018 DOI: 10.1186/1746-1596-3-35]
- Krockenberger M, Honig A, Rieger L, Coy JF, Sutterlin M, Kapp M, Horn E, Dietl J, Kammerer U. Transketolase-like 1 expression correlates with subtypes of ovarian cancer and the presence of distant metastases. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 101-106 [PMID: 17291239 DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00799.x]
- Völker HU, Scheich M, Schmausser B, Kämmerer U, Eck M. Overexpression of transketolase TKTL1 is associated with shorter survival in laryngeal squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264: 1431-1436 [PMID: 17639446 DOI: 10.1007/s00405-007-0394-x]
- Schwaab J, Horisberger K, Ströbel P, Bohn B, Gencer D, Kähler G, Kienle P, Post S, Wenz F, Hofmann WK, Hofheinz RD, Erben P. Expression of Transketolase like gene 1 (TKTL1) predicts disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *BMC Cancer* 2011; 11: 363 [PMID: 21854597 DOI: 10.1186/1471-2407-11-363]
- Staiger WI, Coy JF, Grobholz R, Hofheinz RD, Lukan N, Post S, Schwarzbach MH, Willeke F. Expression of the mutated transketolase TKTL1, a molecular marker in gastric cancer. *Oncol Rep* 2006; 16: 657-661 [PMID: 16969476 DOI: 10.3892/or.16.4.657]
- Song Y, Liu D, He G. TKTL1 and p63 are biomarkers for the poor prognosis of gastric cancer patients. *Cancer Biomark* 2015; 15: 591-597 [PMID: 26406948 DOI: 10.3233/CBM-150499]
- Yuan W, Wu S, Guo J, Chen Z, Ge J, Yang P, Hu B, Chen Z. Silencing of TKTL1 by siRNA inhibits proliferation of human gastric cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Biol Ther* 2010; 9: 710-716 [PMID: 20200485 DOI: 10.4161/cbt.9.9.11431]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊





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

