文章编号:1000-5404(2008)12-1197-03

论著

胃癌中 PTEN、IGF-1、IGF-1R 蛋白表达及其预后意义评价

赵雪峰[1],焦志凯[1],李 勇[1],王晓玲[2] (河北医科大学第四医院:[1]外三科,[2]病理科,石家庄 050011)

摘 要:目的 探讨 PTEN、IGF-1、IGF-1R 蛋白表达在胃癌发生、发展、侵袭转移及预后评价中的作用。**方法** 随访手术胃癌患者,应用免疫组化方法检测有随访资料的胃癌组织和正常胃黏膜组织中 PTEN、IGF-1、IGF-1R 蛋白的表达。**结果** 胃癌组织中 PTEN 表达降低,IGF-1、IGF-1R 表达增高;PTEN、IGF-1、IGF-1R 表达与胃癌临床生物学行为有关,PTEN 蛋白表达在无淋巴结转移组高于淋巴结转移组,Ⅰ~Ⅱ期组高于Ⅲ~Ⅳ期组。IGF-1、IGF-1R 蛋白表达在进展期胃癌组高于早期胃癌组,低分化组高于高中分化组,有淋巴结转移组高于无淋巴结转移组;Ⅰ~Ⅱ期组低于Ⅲ~Ⅳ期组;进展期胃癌中 PTEN 蛋白表达阳性患者生存率优于阴性患者,IGF-1、IGF-1R 蛋白表达阳性患者生存率差于阴性患者。**结论** PTEN、IGF-1、IGF-1R 蛋白表达改变在胃癌发生、发展中起一定作用,可以帮助判断预后。

关键词: 胃癌;PTEN;IGF-1;IGF-1R
中图法分类号: R730.23;R730.43;R735.2 **文献标识码:** A

Expressions and significances of PTEN, IGF-1 and IGF-1R in gastric cancer

ZHAO Xue-Feng[1], JIAO Zhi-Kai[1], LI Yong[1], WANG Xiao-Ling[2] ([1]3rd Department of Surgery, [2]Department of Pathology, 4th Hospital of HeBei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract: Objective To investigate the roles of phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), and insulin-like growth factor receptor 1 (IGF-1R) in the tumorigenesis, development, invasion and metastasis, and prognostic value of gastric cancer. Methods Immunohistochemical assay was used to detect the expressions of PTEN, IGF-1, and IGF-1R in gastric cancer tissue samples from 74 gastric cancer patients and in normal gastric mucosa of 20 health individuals. All data of these patients were collected including the grading and differentiation of the tumor. Results In gastric cancer, expression of PTEN was decreased, and expressions of IGF-1, and IGF-1R were enhanced. The expressions of PTEN, IGF-1 and IGF-1R had correlation with the outcome and biological behavior of gastric cancer. PTEN expression was higher in no lymph node metastasis group than lymph node metastasis group, higher in stage Ⅰ - Ⅱ group than stage Ⅲ - Ⅳ group. IGF-1 and IGF-1R expressions were higher in progressive group than early gastric cancer group, higher in poor differentiation group than moderate and well differentiation group, higher in lymph node metastasis group than no lymph node metastasis group, higher in stage Ⅰ - Ⅱ group than stage Ⅲ - Ⅳ group. PTEN-negatively-expressed patients had poor prognosis compared with positively-expressed ones; so did those who expressed IGF-1 and IGF-1R. Conclusion The changes of PTEN, IGF and IGF-1R play roles in gastric cancer genesis, progression and prognostic evaluation.

Key words: gastric cancer; phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome; insulin-like growth factor 1; insulin-like growth factor receptor 1

胃癌是一种严重威胁人类健康的疾病,其发病机制仍不清楚。有研究表明 PTEN(Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10)、胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)、胰岛素样生长因子受体 1(insulin-like growth factor receptor 1, IGF-1R)在胃癌的发病中起一定作用[1,2];PTEN 和 IGF-1/IGF-1R 之间存在相互作用。本研究检测了胃癌和正常胃黏膜中 PTEN、IGF-1、IGF-1R 蛋白的表达,并分析其与胃癌临床生物学特性和预后的关系,探讨 PTEN、IGF-1、IGF-1R 蛋白表达在胃癌发生、发展和预后中的作用。

作者简介:赵雪峰,男,河北省宁晋县人,博士,主治医师,主要从事普通外科和肿瘤外科相关方面的研究。电话:(0311)86095348, E-mail: xuexuexue1976@126.com
通信作者:李 勇,电话:13931116966, E-mail:li_yong_hbth@126.com
收稿日期:2007-11-17;修回日期:2008-01-22

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 病例来源 参照“全国胃癌诊治规范”,收集1998年1月至2000年12月我院外科行根治性手术的胃癌组织标本74例。男性57例,女性17例,平均年龄58.3岁;高、中分化腺癌48例,低、未分化腺癌26例。均有5年以上完整随访资料,术前未经任何治疗。另取20例正常胃黏膜作为阴性对照。

1.1.2 主要试剂 兔抗人PTEN(福州迈新公司),IGF-1、IGF-1R一抗(武汉博士德公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 免疫组织化学染色方法 按试剂盒说明操作。

1.2.2 结果判定 PTEN蛋白阳性表达以细胞核出现清晰棕褐色颗粒为准,计数5个高倍镜视野,阳性细胞数<20%为阴性,≥20%为阳性。IGF-1以细胞质明显着色或强色为阳性细胞,IGF-1R阳性染色细胞为细胞膜上出现棕黄色颗粒。计数5个高倍镜视野,阳性细胞数<5%为阴性,≥5%为阳性。

1.3 统计学处理

采用阴性、阳性表明蛋白表达结果。应用SPSS 11.5软件进行统计分析。采用χ^2检验比较不同组别PTEN、IGF-1、IGF-1R表达异同;采用Kaplan-Meier方法进行进展期胃癌PTEN、IGF-1、IGF-1R蛋白表达不同的生存分析,比较应用Log-Rank检验。

2 结果

2.1 正常胃黏膜及胃癌组织中PTEN、IGF-1、IGF-1R蛋白表达的免疫组化观察

正常胃黏膜中PTEN蛋白表达较强;IGF-1、IGF-1R蛋白表达较弱;胃癌组织中PTEN蛋白表达减弱,着色颗粒细小;IGF-1、IGF-1R蛋白表达较强,颗粒粗大(图1)。

胃癌组织PTEN、IGF-1、IGF-1R蛋白阳性表达率与胃黏膜相比差异均有显著性意义(表1)。

表1 胃癌、胃黏膜中PTEN,IGF-1/IGF-1R蛋白表达[例数(%)]

组织	n	PTEN(+)	IGF-1(+)	IGFR-1(+)
胃黏膜	20	15(75.0)	6(30.0)	7(35.0)
胃癌	74	30(40.5)[a]	45(60.8)[b]	47(63.5)[b]

a: $P<0.01$, b: $P<0.05$,与胃黏膜组织比较

2.2 胃癌组织中PTEN、IGF-1、IGF-1R蛋白表达与其临床生物学行为的关系

PTEN蛋白表达在无淋巴结转移组明显高于淋巴结转移组;低分化组较高中分化组有降低趋势;Ⅰ~Ⅱ期组明显高于Ⅲ~Ⅳ期组。其表达与性别、年龄、肿瘤大小、部位、浸润深度无关。

IGF-1、IGF-1R蛋白表达在进展期胃癌组明显高于早期胃癌组;低分化组明显高于高中分化组;有淋巴结转移组明显高于无淋巴结转移组;Ⅰ~Ⅱ期组明显低于Ⅲ~Ⅳ期组。IGF-1、IGF-1R蛋白表达与性别、年龄、肿瘤大小、部位无关(表2)。

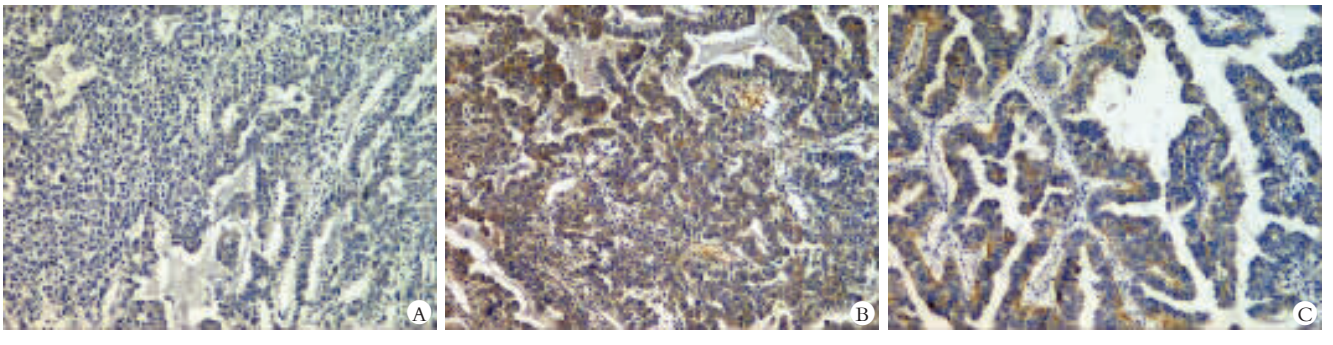
2.3 胃癌组织中PTEN、IGF-1、IGF-1R蛋白表达与患者预后的关系

进展期胃癌中PTEN蛋白表达阳性患者生存率优于PTEN蛋白表达阴性患者($\chi^2=17.196$, $P<0.05$);IGF-1蛋白表达阳性患者生存率差于IGF-1蛋白表达阴性患者($\chi^2=24.498$, $P<0.05$);IGF-1R蛋白表达阳性患者生存率差于IGF-1R蛋白表达阴性患者($\chi^2=23.362$, $P<0.05$)。

表2 胃癌组织中PTEN、IGF-1、IGF-1R蛋白表达与其临床生物学行为的关系[例数(%)]

临床生物学行为		n	PTEN(+)	IGF(+)	IGF-R(+)
性别	男	57	23(40.4)	35(61.4)	36(63.2)
	女	17	7(41.2)	10(58.8)	11(64.7)
年龄	≤60岁	38	16(42.1)	20(57.9)	22(63.2)
	>60岁	36	14(38.9)	25(63.9)	25(63.9)
浸润深度	T1	10	4(40.0)	3(30.0)	3(40.0)
	T2~T4	64	26(40.6)	42(65.6)[a]	44(67.2)[a]
位置	U	24	9(37.5)	17(70.8)	16(66.7)
	M	29	11(45.8)	15(51.7)	17(58.6)
	L	21	10(47.6)	13(61.9)	14(66.7)
大小	≤5 cm	32	13(40.6)	21(65.6)	21(65.6)
	>5 cm	42	17(40.5)	24(57.1)	25(59.5)
分化程度	高、中	48	21(43.8)	23(47.9)	26(54.2)
	低	26	9(34.6)	22(84.6)[b]	21(80.8)[b]
淋巴结转移	无	36	21(58.3)	15(41.7)	15(41.7)
	有	38	9(23.7)[a]	30(78.9)[c]	32(84.2)[c]
分期	Ⅰ~Ⅱ	23	14(60.9)	9(39.1)	9(39.1)
	Ⅲ~Ⅳ	51	16(31.4)[d]	36(70.6)[d]	38(74.5)[d]

a: $P<0.05$,与浸润深度T1比较; b: $P<0.05$,与高中分化程度比较; c: $P<0.05$,与无淋巴结转移比较; d: $P<0.05$,与分期Ⅰ~Ⅱ比较



A: PTEN蛋白表达,细胞质中无明显着色颗粒;B:中IGF-1蛋白表达,细胞质中可见粗大棕黄色颗粒; C: IGF-1R蛋白表达,细胞膜可见棕黄色颗粒

图1 胃癌组织中PTEN、IGF-1、IGF-1R蛋白表达 (S-P×400)

3　讨论

胃癌的发生、发展和预后的机制仍不清楚,PTEN 表达降低,IGF-1、IGF-1R 表达增高可能在胃癌的发生及侵袭进展中起重要作用,但这些因素的共同作用尚不清楚。

3.1　正常胃黏膜及胃癌组织中 PTEN、IGF-1、IGF-1R 蛋白表达

PTEN 基因编码的蛋白质可抑制细胞的不正常增殖分裂,其表达降低在很多肿瘤的发生中起重要作用[3]。IGF-1 有很强的促进细胞增殖和抑制凋亡的功能,在多种肿瘤中表达增强,IGF-1 高表达可以导致肿瘤的发生。IGF-1R 介导 IGF-1 的作用,此外,IGF-1R 对肿瘤细胞的恶性转化和肿瘤的进展非常重要[4]。

本研究显示较正常胃黏膜,胃癌组织 PTEN 蛋白表达明显下降,IGF-1 和 IGF-1R 蛋白表达明显增高,提示 PTEN 表达下降、IGF-1 和 IGF-1R 表达增强可能在胃癌的发病中起重要作用。

3.2　胃癌组织中 PTEN、IGF-1、IGF-1R 蛋白表达与其临床生物学行为的关系

有研究认为 PTEN 蛋白表达可以作为判断胃癌临床生物学行为的一项指标[5]。本研究显示,胃癌中 PTEN 的表达与年龄,性别、肿瘤的浸润深度无关,与淋巴结转移和临床分期明显相关,说明 PTEN 表达降低的肿瘤细胞恶性程度高,侵袭性强,PTEN 表达的水平可以作为判断肿瘤恶性程度的标志。

夏惠丽等[6]研究发现胃癌中 IGF-1 蛋白表达增高,并与胃癌的生长侵袭有关;Pavelic 等[7]发现 IGF-1R 在胃癌组织中表达增高,在胃癌的发生和发展中起一定作用。本研究结果显示,IGF-1 和 IGF-1R 蛋白在胃癌组织中表达增强,与年龄,性别无关,与肿瘤的浸润深度、分化程度、淋巴结转移和临床分期明显相关,说明 IGF-1 和 IGF-1R 蛋白表达升高的肿瘤细胞恶性程度高,侵袭性强,IGF-1 和 IGF-1R 蛋白的表达水平可以作为判断胃癌恶性程度的标志。

3.3　胃癌组织中 PTEN,IGF-1 和 IGFR-1 蛋白表达与患者预后的关系

PTEND 蛋白表达与肿瘤的预后有一定关系[7]。本研究结果显示 PTEN 表达对胃癌患者预后有影响,PTEN 表达下降或缺失的患者预后不良,提示 PTEN 表达可以作为胃癌预后判断的一项指标。

关于 IGF-1 表达与肿瘤预后的关系尚无定论,但多是研究循环中的 IGF-1 水平与肿瘤预后的关系。IGF-1 存在内分泌、自分泌/旁分泌作用方式,而自分泌/旁分泌作用方式是其作用的主要方式[8]。本研究表明胃癌组织中 IGF-1 蛋白表达高的患者预后差于 IGF-1 表达低的患者,说明局部 IGF-1 的水平可以帮助预测患者预后。

IGF-1R 不仅是 IGF-1 作用的受体,其自身在细胞的代谢和生长中也起非常重要的作用。Cappuzzo 等[9]发现 IGF-1R 表达与否与肺癌的预后明显相关。本研究显示胃癌中 IGF-1R 蛋白高表达,并且 IGF-1R 高表达的患者预后不佳,说明 IGF-1R 表达增高的患者恶性程度、转移侵袭能力更强。

PI3K/AKT 信号转导途径是细胞内重要的第二信号系统,在肿瘤的发生和发展中起重要作用。PTEN、IGF-1 和 IGF-1R 都通过这一系统发挥作用。PTEN 通过水解 PIP3 逆转了 PI3K 的作用,促进细胞凋亡,抑制细胞分裂增殖,抑制肿瘤细胞生长;IGF-1/IGF-1R 促进 PI3K 的作用,促进增殖和抑制凋亡。在生理情况下 IGF-1R 表达受 IGF-1 的负调控[10],而在病理状况下这种反馈机制可能消失/失效,导致 IGF-1R 信号途径的持续激活,促进细胞增殖和存活。

参考文献:

[1] 李锦毅, 郑华川, 杨　琳, 等. 胃癌中 PTEN 异常表达与围基因微卫星的杂合性缺失[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26(7): 389 - 392.

[2] Zhao M D, Hu X M, Sun D J, *et al*. Expression of some tumor associated factors in human carcinogenesis and development of gastric carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(21): 3217 - 3221.

[3] 李劲松, 杨　琨, 王建军. PTEN 蛋白在食管癌中的表达及临床意义[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2006, 35(5): 623 - 625, 629.

[4] Yakar S, Leroith D, Brodt P. The role of the growth hormone/insulin-like growth factor axis in tumor growth and progression: Lessons from animal models[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2005, 16(4-5): 407 - 420.

[5] 张丹丹, 郭　琳, 王　强. 胃癌组织中 PTEN, MMP-9 和 Caspase-3 表达的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(15): 1487 - 1492.

[6] 夏惠丽, 张钦宪, 陈奎生, 等. 胃腺癌组织中胰岛素样生长因子-I 的表达[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2005, 40(6): 1117 - 1119.

[7] 孙立峰, 丁克峰, 吴雪花, 等. PTEN 和 Her-2 表达与乳腺癌长期预后的关系[J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(12): 2380 - 2384.

[8] Yakar S, Liu J L, Stannard B, *et al*. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(13): 7324 - 7329.

[9] Cappuzzo F, Toschi L, Tallini G, *et al*. Insulin-like growth factor receptor 1 (IGFR-1) is significantly associated with longer survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib[J]. Ann Oncol, 2006, 17(7): 1120 - 1127.

[10] Hernandez-Sanchez C, Werner H, Roberts CT, Jr., *et al*. Differential regulation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptor gene expression by IGF-I and basic fibroblastic growth factor[J]. J Biol Chem, 1997, 272(8): 4663-4670.

(编辑　栾　嘉)