论著

文章编号:1000-5404(2013)23-2582-04

# EIF3h在结直肠癌组织中的表达及临床病理意义

吴继华[1,2],张建中[2],崔 彦[3],冯 凯[2],周金莲[2],景青萍[2],尚 乐[2],丁华野[1] (100700 北京,北京军区总医院病理科[1];100101 北京,解放军306医院:病理实验科[2],普外科[3])

[摘要] **目的** 探讨真核翻译起始因子3h(eukaryotic translation initiation factor 3 subunit h,EIF3h)在结直肠癌组织中的表达及其临床病理学意义,并分析在结直肠癌组织中EIF3h和Ki-67表达的关系。**方法** 应用免疫组化EnVision法检测76例结直肠癌组织、35例结直肠腺瘤组织、20例距癌10 cm的肠黏膜组织中EIF3h的表达水平。**结果** EIF3h在结直肠癌组织、腺瘤组织、距癌10 cm的肠黏膜组织中表达的阳性率分别为86.84%(66/76)、31.43%(11/35)、10.00%(2/20),3组间差异有统计学意义($P<0.01$)。EIF3h的表达与肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移相关($P<0.01$);与患者的性别、年龄、肿瘤大小和分化程度无关($P>0.05$)。结直肠癌组织中EIF3h与Ki-67的表达呈正相关($r=0.42$, $P<0.01$)。**结论** EIF3h在结直肠癌组织中呈高表达,提示其可能与结直肠癌的发生、发展密切相关。联合检测EIF3h和Ki-67在结直肠癌中的表达,有助于结直肠癌的诊断和预后的评估。

[关键词] 结直肠肿瘤;EIF3h;免疫组化

[中图法分类号] R394.3; R730.23; R735.35 [文献标志码] A

# Expression of EIF3h in human colorectal carcinoma and its clinicopathologic significance

Wu Jihua[1,2], Zhang Jianzhong[2], Cui Yan[3], Feng Kai[2], Zhou Jinlian[2], Jing Qingping[2], Shang Le[2], Ding Huaye[1] ([1]Department of Pathology, General Hospital of Beijing Military Command, Beijing, 100700; [2]Department of Pathological Experiment, [3]Department of General Surgery, No. 306 Hospital of PLA, Beijing, 100101, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the expression of eukaryotic translation initiation factor 3 subunit h (EIF3h) and Ki-67 in human colorectal carcinoma and their clincopathologic significances. **Methods** The expression of EIF3h and Ki-67 was detected by immunohistochemical EnVision method in 76 tissue samples of colorectal carcinoma, 35 samples of colorectal adenoma and 20 samples of colorectal mucosa from 10 cm away from carcinoma. **Results** The positive rates for EIF3h expression were 86.84% (66/76), 31.43% (11/35) and 10.00% (2/20) respectively, in the samples of colorectal carcinoma, adenoma and colorectal mucosa 10 cm away from carcinoma, and significant differences were found among them ($P<0.01$). The expression of EIF3h in colorectal carcinoma was found to be correlated with local invasion and lymph node metastasis ($P<0.01$), but not associated with sex, age, tumor size and histological differentiation ($P>0.05$). In colorectal carcinoma, there was remarkable positive correlation between the expression of EIF3h and that of Ki-67 ($r=0.42$, $P<0.01$). **Conclusion** The strong expression of EIF3h may play an important role in the pathogenesis and progression of colorectal carcinoma. It is helpful to detect EIF3h expression together with Ki-67 in the diagnosis and prognosis of colorectal carcinoma.

[**Key words**] colorectal neoplasm; eukaryotic translation initiation factor 3 subunit h; immunohistochemistry

Corresponding author: Ding Huaye, E-mail: bzblk@163.com

结直肠癌是严重威胁人类生命健康的常见恶性肿瘤之一。近年来,随着人民生活水平的提高及饮食结构的变化,结直肠癌的发病率、死亡率明显上升,且有年轻化趋势。由于结直肠癌缺乏特异性临床表现,临

[通信作者] 丁华野,E-mail: bzblk@163.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131016.1903.001.html(2013-10-16)

床难以早期发现,大部分患者明确诊断时已属中晚期。因此,如何提高结直肠癌的早期诊断,已成为结直肠癌研究的重要课题。EIF3h 是真核翻译起始因子 3(eukaryotic translation initiation factor 3,EIF3)的一个重要亚基,参与调控正常的细胞生长,在蛋白质的翻译起始过程中发挥重要作用[1]。研究发现,EIF3h 在人类多种恶性肿瘤如前列腺癌、乳腺癌、肝癌及非小细胞肺癌中存在高表达现象[2-5],提示其与人类多种肿瘤的发生、发展密切相关。EIF3h 在结直肠癌中的研究较少。本研究利用免疫组化方法检测 EIF3h 在结直肠癌组织中的表达,并结合 Ki-67 增殖指数,探讨 EIF3h 表达与临床病理特征的关系,旨在为结直肠癌的诊断、治疗和预防提供参考依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

收集解放军 306 医院病理科 2007 年 11 月至 2010 年 4 月外科手术切除并经病理检查确诊的结直肠癌石蜡包埋组织样本 76 例,所选病例具有完整的临床病理资料,包括男性 53 例,女性 23 例,年龄 38 ~ 89 岁,中位年龄 67.39 岁,其中直肠癌 30 例,结肠癌 46 例。由 2 位高年资病理医师参照 WHO(2010)消化系统肿瘤病理学分类诊断标准进行组织学分类,其中高分化腺癌 23 例,中分化腺癌 42 例,低分化腺癌 11 例。肿瘤大小:直径 < 5 cm 者 42 例、≥5 cm 者 34 例。浸润深度:未及浆膜 20 例,浆膜及浆膜外 56 例。无肠系膜淋巴结转移 39 例,有肠系膜淋巴结转移 37 例。患者术前均未行放疗、化疗等针对肿瘤的非手术治疗。同时选取 20 例距癌 10 cm 的结直肠黏膜和同期内镜活检 35 例结直肠腺瘤作为对照组。

### 1.2 方法

所有标本经 10% 中性福尔马林溶液固定,常规组织处理,石蜡包埋,4 μm 厚连续切片,分别进行 HE 染色和免疫组织化学染色。免疫组化染色采用 EnVision 法检测。EIF3h 兔抗人单克隆抗体(浓缩型)为美国 Cell Signaling 公司产品,稀释度 1∶1 600。鼠抗人单克隆抗体 Ki-67 即用型和 EnVision Plus 试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司。抗原修复采用高压锅处理 2 ~5 min,具体操作步骤严格按试剂盒说明书进行。用已知的乳腺癌阳性片作阳性对照,PBS 液代替一抗作阴性对照。

### 1.3 结果判定

EIF3h 阳性染色主要定位于细胞质内,Ki-67 阳性染色定位于细胞核。高倍镜下选取 10 个不同视野,每个视野计数 100 个肿瘤细胞,取平均值。细胞质或细胞核染为淡黄色至棕褐色为阳性,参考 Ohuchida 等[6]方法进行判断分析,从阳性细胞百分率和细胞染色强度两个方面进行半定量分析,最后综合评分。按照染色阳性细胞的百分率评分:阳性细胞数 < 10% 为 0 分,10% ~20% 为 1 分,>20% ~75% 为 2 分,>75% 为 3 分。根据染色强度评分:无着色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。两项积分的乘积进行综合评分并分级:0 分为阴性表达(-),1 ~3 分为弱阳性表达(+),4 ~6 分为中度阳性(++),>6 分为强阳性(+++)。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 11.5 统计软件,各组间阳性率的比较采用 $\chi^2$ 检验,两变量之间的关联性采用 Spearman 等级相关性分析。

## 2 结果

### 2.1 EIF3h 在结直肠癌、腺瘤和距癌 10 cm 的肠黏膜组织中的表达

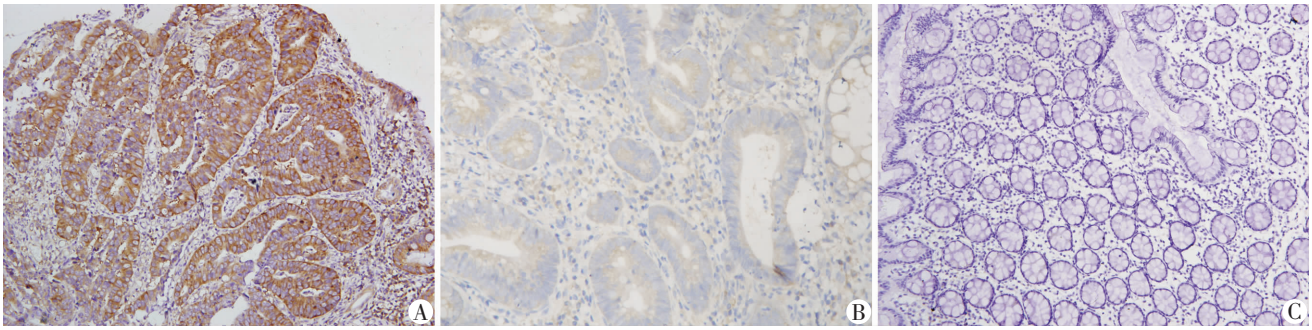
76 例结直肠癌组织中 66 例(86.84%)EIF3h 呈阳性表达,其中 51 例强阳性(图 1A),11 例中度阳性,4 例弱阳性。35 例腺瘤组织中 11 例(31.43%)EIF3h 阳性表达,其中 2 例中度阳性,9 例弱阳性(图 1B)。20 例距癌 10 cm 的肠黏膜组织中 2 例(10.00%)阳性表达,均呈弱阳性,18 例阴性(图 1C)。EIF3h 在结直肠癌组织中的表达显著高于腺瘤、距癌 10 cm 的肠黏膜组织,差异有统计学意义($\chi^2 = 55.690$, $P < 0.01$)。

### 2.2 EIF3h 在结直肠癌组织中的表达与临床病理特征的关系

结直肠癌组织中 EIF3h 的表达在肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移分组间差异具有统计学意义($P < 0.05$),而在结直肠癌患者的性别、年龄、肿瘤大小和分化程度等分组间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

### 2.3 EIF3h 与 Ki-67 在结直肠癌组织中表达的相关性

76 例结直肠癌组织中有 58 例 EIF3h 与 Ki-67 共同表达阳性(图 2),6 例两者都阴性,EIF3h 阳性而 Ki-67 阴性 8 例,EIF3h 阴性而 Ki-67 阳性 4 例,Spearman 等级相关分析显示 EIF3h 与 Ki-67 表达呈正相关($r = 0.42$, $P < 0.01$)。




A:结直肠癌组织 EIF3h 表达强阳性;B:结直肠腺瘤组织 EIF3h 表达弱阳性;C:距癌 10 cm 的肠黏膜组织 EIF3h 表达阴性

**图 1 EIF3h 在不同结直肠组织中的表达** (EnVision 法 ×200)

**表1 EIF3h在结直肠癌组织中的表达与临床病理特征的关系**

| 临床病理因素 | $n$ | EIF3h | | 阳性率(%) | $\chi^2$ | $P$值 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | + | − | | | |
| 性别 | | | | | 0.52 | 0.48 |
| 男 | 53 | 47 | 6 | 88.67 | | |
| 女 | 23 | 19 | 4 | 82.61 | | |
| 年龄(岁) | | | | | 0.09 | 1.00 |
| <60 | 26 | 23 | 3 | 88.46 | | |
| ≥60 | 50 | 43 | 7 | 86.00 | | |
| 肿瘤直径(cm) | | | | | 1.01 | 0.50 |
| <5 | 42 | 35 | 7 | 83.33 | | |
| ≥5 | 34 | 31 | 3 | 75.98 | | |
| 浸润深度 | | | | | 6.74 | 0.02 |
| 未及浆膜 | 20 | 14 | 6 | 70.00 | | |
| 浆膜及以外 | 56 | 52 | 4 | 92.86 | | |
| 分化程度 | | | | | 1.14 | 0.53 |
| 高分化 | 23 | 18 | 5 | 78.26 | | |
| 中分化 | 42 | 37 | 5 | 88.10 | | |
| 低分化 | 11 | 9 | 2 | 81.82 | | |
| 淋巴结转移 | | | | | 39.13 | 0.00 |
| 有 | 37 | 34 | 3 | 91.89 | | |
| 无 | 39 | 8 | 31 | 20.51 | | |

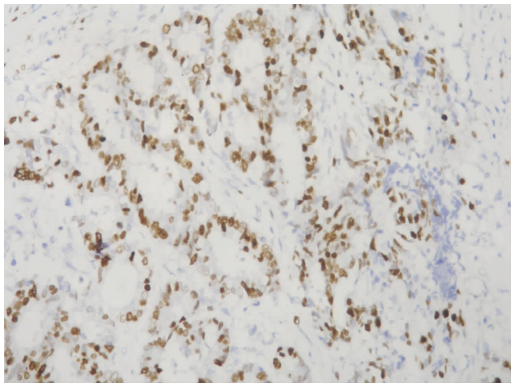


**图2 结直肠癌组织中Ki-67阳性表达** (EnVision法 ×200)

## 3 讨论

EIF3h是EIF3家族重要的亚基之一,相对分子质量为$40\times10^3$,因此又称为EIF3-P40/EIF3S3,其基因定位于8q23染色体上。在正常细胞中,EIF3h活性较低,其作用是作为蛋白质翻译起始因子通过参与蛋白质翻译和对细胞周期进行调控,保持蛋白质的正常合成和调节细胞正常生长,维持机体正常生命活动。EIF3h活性增高将会促进蛋白质的合成和影响细胞生长,促进细胞增殖[7]。研究发现,EIF3h的表达水平与多种肿瘤密切相关,在许多恶性肿瘤中存在EIF3h的扩增和过度表达。近年来随着有关EIF3h在恶性肿瘤中的报道日益增多,其在肿瘤的发生、发展中的作用越来越受到关注。Nupponen等[8]最早采用抑制消减杂交技术发现位于8q23的EIF3-P40在乳腺癌和前列腺癌细胞株中高扩增和过度表达,并发现EIF3h mRNA过度表达是由EIF3h基因的扩增导致。Saramaki等[9]研究发现,良性前列腺增生和前列腺上皮内瘤病变中没有发现EIF3-P40扩增,而在前列腺癌中较为常见。有研究利用siRNA的方法,通过下调过度表达EIF3h的癌细胞株中EIF3h的表达,发现癌细胞株的生长速率降低,恶性表型发生改变,说明高水平的EIF3h可促进蛋白质的合成,促使永生化的NIH-3T3细胞发生恶性转化,EIF3h在恶性肿瘤的发生中发挥了直接作用[7]。近年研究发现,EIF3h是结直肠癌的一个致病因素[10-13]。以上研究都说明EIF3h可能在肿瘤发生发展中发挥了至关重要的作用。

迄今有关EIF3h与肿瘤的关系多数集中于细胞株cDNA或mRNA水平的研究,少有结直肠癌石蜡包埋组织免疫组化研究。本研究应用免疫组化方法分别对结直肠癌组织、腺瘤组织及距癌10 cm的肠黏膜组织中EIF3h蛋白表达情况进行分析,发现从距癌10 cm的肠黏膜组织、腺瘤组织到结直肠癌组织,EIF3h蛋白表达的阳性率呈逐渐升高趋势,而且EIF3h蛋白在结直肠癌组织中的表达显著高于腺瘤和距癌10 cm的肠黏膜组织,提示EIF3h过度表达可能促进细胞癌变和癌细胞增殖,因此,EIF3h可作为诊断结直肠癌的一项分子标记物。通过分析EIF3h在结直肠癌组织中的表达与临床病理特征的关系发现,EIF3h的表达与肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移密切相关,表明EIF3h的持续表达可能进一步参与结直肠癌的演变,促进结直肠癌的发展和转移。

Ki-67是一种存在于增殖细胞中的核抗原,除了细胞周期$G_0$期外,在细胞整个有丝分裂期都可检测到,因此Ki-67被视为评价细胞增殖的一项敏感指标[14-16]。目前,Ki-67已被广泛地用于判断肿瘤细胞的增殖活性,肿瘤的良恶性、恶性程度,以及恶性肿瘤的发展、转归及预后等的研究[17-18]。本研究根据EIF3h与Ki-67在结直肠癌组织中的表达情况,进一步对EIF3h与Ki-67在结直肠癌组织中表达的相关性进行分析,发现EIF3h与Ki-67的表达呈正相关($r=0.42$, $P<0.01$),EIF3h表达水平越高,Ki-67的表达水平也越高,表明EIF3h的高表达与结直肠癌细胞增殖活性可能相关,提示EIF3h的过度表达与Ki-67的表达水平的升高可能协同作用,促进结直肠癌细胞的增殖。因此,临床上联合检测EIF3h和Ki-67的表达,可能有助于结直肠癌的诊断和预后的评估。

## 参考文献:

[1] Masutani M, Sonenberg N, Yokoyama S, *et al*. Reconstitution reveals the functional core of mammalian eIF3[J]. EMBO J, 2007, 26(14): 3373-3383.

[2] Savinainen K J, Linja M J, Saramaki O R, *et al*. Expression and copy number analysis of TRPS1, EIF3S3 and MYC genes in breast and prostate cancer[J]. Br J Cancer, 2004, 90(5): 1041-1046.

[3] Savinainen K J, Helenius M A, Lehtonen H J, *et al*. Overexpression of EIF3S3 promotes cancer cell growth[J]. Prostate, 2006, 66(11): 1144-1150.

[4] Cappuzzo F, Varella-Garcia M, Rossi E, *et al*. MYC and EIF3H Co-

amplification significantly improve response and survival of non-small cell lung cancer patients (NSCLC) treated with gefitinib[J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(4): 472-478.
[5] Okamoto H, Yasui K, Zhao C, *et al*. PTK2 and EIF3S3 genes may be amplification targets at 8q23-q24 and are associated with large hepatocellular carcinomas[J]. Hepatology, 2003, 38(5): 1242-1249.
[6] Ohuchida K, Mizumoto K, Ishikawa N, *et al*. The role of S100A6 in pancreatic cancer development and its clinical implication as a diagnostic marker and therapeutic target[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(21): 7785-7793.
[7] Zhang L, Smit-McBride Z, Pan X, *et al*. An oncogenic role for the phosphorylated h-Subunit of human translation initiation factor eIF3[J]. J Biol Chem, 2008, 283(35): 24047-24060.
[8] Nupponen N N, Porkka K, Kakkola L, *et al*. Amplification and overexpression of p40 subunit of eukaryotic translation initiation factor 3 in breast and prostate cancer[J]. Am J Pathol, 1999, 154(6): 1777-1783.
[9] Saramaki O, Willi N, Bratt O, *et al*. Amplification of EIF3S3 gene is associated with advanced stage in prostate cancer[J]. Am J Pathol, 2001, 159(6): 2089-2094.
[10] Tomlinson I P, Webb E, Caryajar-Carmona L, *et al*. A genome-wide association study identifies colorectal cancer susceptibility loci on chromosomes 10p14 and 8q23.3[J]. Nat Genet, 2008, 40(5): 623-630.
[11] Carvajal-Carmona L G, Cazier J B, Jones A M, *et al*. Fine-mapping of colorectal cancer susceptibility loci at 8q23.3, 16q22.1 and 19q13.11: refinement of association signals and use of in silico analysis to suggest functional variation and unexpected candidate target genes[J]. Hum Mol Genet, 2011, 20(14): 2879-2888.
[12] Pittman A M, Naranjo S, Jalava S E, *et al*. Allelic variation at the 8q23.3 colorectal cancer risk locus functions as a cis-acting regulator of EIF3H[J]. PLoS Genet, 2010, 6(9): e1001126.
[13] Hutter C M, Chang-Claude J, Slattery M L, *et al*. Characterization of gene-environment interactions for colorectal cancer susceptibility loci[J]. Cancer Res, 2012, 72(8): 2036-2044.
[14] Nussrat F L, Ali H H, Hussein H G, *et al*. Immunohistochemical Expression of ki-67 and p53 in Colorectal Adenomas: A Clinicopathological Study[J]. Oman Med J, 2011, 26(4): 229-234.
[15] 刘晖, 孔昭燕, 张长淮, 等. 核仁组成区嗜银蛋白及Ki-67在乳腺癌前驱病变中的意义[J]. 中华实验外科杂志, 2011, 28(9): 1462-1463.
[16] Lagos-Jaramillo V I, Press M F, Ricker C N, *et al*. Pathological characteristics of BRCA-associated breast cancers in Hispanics[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 130(1): 281-289.
[17] 杨雪峰, 杨伟明, 刘宙, 等. CD83、CD1a和Ki-67在大肠癌中的表达及意义[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(3): 256-261.
[18] 李楠, 吴平平, 孔庆芳, 等. p53、Ki-67、c-Myc在大肠癌手术切缘组织中的联合检测及其意义[J]. 中华实验外科杂志, 2010, 27(2): 262.

(**收稿**:2013-08-30;**修回**:2013-09-24)
(编辑 汪勤俭)

**文章编号**:1000-5404(2013)23-2585-01

# 个案与短篇

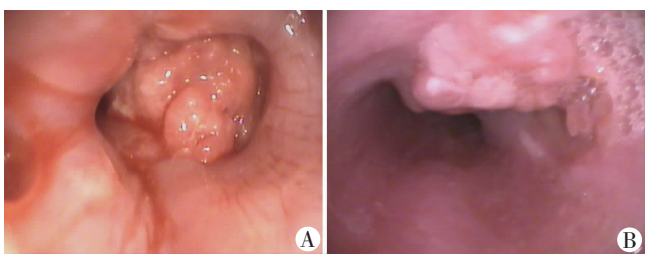
# 食管T细胞淋巴瘤合并食管鳞癌1例

张 曼[1,2],杨 涛[1],李启英[1],黄海萍[1],项 颖[1,2] (400030 重庆,重庆市肿瘤研究所血液肿瘤/生物治疗科[1];530000 南宁,广西医科大学研究生院[2])

[**关键词**] 食管肿瘤;T细胞淋巴瘤;食管鳞癌
[**中图法分类号**] R735.1 [**文献标志码**] B

## 1 临床资料

患者,男性,54岁。因进行性吞咽困难半年余,于2012年1月入我院诊治。既往无特殊病史。入院查体:KPS评90分;全身浅表淋巴结未扪及;心肺腹无阳性体征。实验室检查提示血清LDH升高(455.84 U/L),余均在正常范围;上消化道钡餐造影发现:食管下段见长约4.9 cm充盈缺损,局部食管管壁僵硬、蠕动消失,考虑食管癌可能。进一步行胃镜检查提示:距门齿33~37 cm食管段见一新生物凸向腔内,其表面不平,中央凹陷,质脆(图1A)。病理诊断:淋巴组织增生活跃,部分细胞呈异型性(图2A);免疫组化结果:CK(-)、CK低(-)、CK高(-)、LCA(+)、多数细胞CD3(+)(图2B)、少数大细胞CD20(+)、CD30(-)、ALK(-)、CD10(-)、EMA(-)、Vim(-)、HMB-45(-)、Ki-67(+)30%~40%,诊断为外周T细胞淋巴瘤。上腹部增强CT:①食管下段管壁、贲门、胃小弯侧壁呈不规则增厚,最厚处达1.7 cm,伴肝胃间隙受累及多个淋巴结肿大,最大者短径约2.5 cm;②肝脏内见多个占位性病变,最大者位于肝左叶,约5.4 cm×4.8 cm,考虑淋巴瘤浸润;③腹膜后见多个肿大淋巴结。全身浅表淋巴结彩超、骨髓穿刺涂片未见明显异常。最终诊断结论:食管外周T细胞淋巴瘤IVA期(肝)IPI中高危。予CHOEP方案化疗1程后进食梗阻症状明显好转,2程化疗后复查胃镜(图1B)、胸部CT提示食管腔内新生物及肝脏病灶明显缩小,疗效评价达部分缓解(PR)。



A:治疗前;B:治疗后
**图1 食管T细胞淋巴瘤合并食管鳞癌患者治疗前、后胃镜观察**

(下转2589页)

[**通信作者**] 项 颖,电话:(023)65075680,E-mail:xiang519@sina.cn
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130922.1725.010.html(2013-09-22)