维普资讯 http://www.cqvip.com

局解手术学杂志 2004年第13卷第2期
J Regional Anat & Operative Surg, 2004, Vol.13, No.2

GSTP1在病变前列腺组织中的表达及意义

王怀碧，叶明福，王亚丽，汤金梁，刁鑫伟，张哉根，孔莹琴，谷九莉
（第三军医大学附属新桥医院病理科，重庆 400037）

［摘 要］ **目的** 探讨胎盘型谷光甘肽S-转移酶（GSTP1）在不同病变前列腺组织中的表达情况及意义。**方法** 将100例诊断明确的前列腺标本分为五组，即正常组（NP）、良性增生组（BPH）、高级别上皮内瘤组（HPIN）、早期浸润癌组（PIC）及前列腺癌组（PC），每组20例。应用免疫组织化学SP法检测GSTP1在以上五组标本中的表达。**结果** GSTP1在NP、BPH、HPIN、PIC及PC组织中的表达呈逐渐降低的趋势，且BPH组表达明显强于HPIN组，HPIN组表达也明显强于PIC组，差异均有显著意义（$P<0.01$）。**结论** GSTP1可能与前列腺癌发生、发展密切相关。

［关键词］谷光甘肽S-转移酶；前列腺癌；免疫组织化学
［中图分类号］R737.25 ［文献标识码］A ［文章编号］1672-5042(2004)02-0073-03

Expression of GSTP1 in tissues of different prostatic diseases and its significance

WANG Huai-bi, YE Ming-fu, WANG Ya-li, TANG Jin-liang, DIAO Xin-wei, ZHANG Zai-gen, KONG Ying-qin, GU Jiu-li
(Department of Pathology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To explore the expression of glutathione S-transferase P1 (GSTP1) in tissues of different types of prostatic diseases. **Methods** A total of 100 specimens of prostatic tissues confirmed definitely were divided into 5 groups (20 specimens in each group): normal prostate (NP), benign prostate hyperplasia (BPH), high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HPIN), prostatic incidental carcinoma (PIC), and prostate carcinoma (PC). The expression of GSTP1 in each group was detected by S-P immunohistochemistry. **Results** The expression of GSTP1 showed a declining tendency in NP, BPH, HPIN, PIC, and PC in order. There was significant difference in expression of GSTP1 between BPH and HPIN, and between HPIN and PIC ($P<0.01$). **Conclusion** The expression of GSTP1 may be closely correlated with the genesis and progress of prostate carcinoma.

Keywords: glutathione S-transferase P1; prostate carcinoma; immunohistochemistry

谷胱甘肽S-转移酶（glutathione S-transferase, GST）是一组分布广泛的多功能同工酶，它们构成了一个超家族，其中胎盘型谷光甘肽S-转移酶（glutathione S-transferase pi, GSTP1）与肿瘤的关系甚为密切[1]。本研究应用免疫组织化学方法检测GSTP1在各种不同前列腺疾病中的表达特征及变化情况，旨在探讨GSTP1与前列腺癌（prostate carcinoma, PC）的关系，为阐明PC的发病机制提供依据。

1 材料与方法

1.1 标本来源与分组

收集本院1984年至2003年间经泌尿外科手术摘除，并经病理确诊的650余例良性前列腺增生（benign prostate hyperplasia, BPH）及150例PC标本，从中选择80例前列腺根治标本，另选20例因意外死亡年轻男性的正常前列腺为研究对象，共100例。组织物均经10%福尔马林液固定，常规石蜡包埋，HE染色制片，光镜观察并确立诊断。将以上标本分为五组，即正常前列腺（normal prostate, NP）组、良性前列腺增生（benign prostate hyperplasia, BPH）组、高级别前列腺上皮内瘤（high grade prostatic intraepithelial neoplasia, HPIN）组、早期浸润癌（也即前列腺偶发癌，prostatic incidental carcinoma, PIC）组及PC组，每组20例。选择经切片HE染色证实的典型组织块，各例切取4 μm厚白片以供免疫组织化学染色。

1.2 免疫组织化学染色

免疫组化染色采用SP法[2]。鼠抗人GSTP1单克隆抗体及SP试剂盒均系上海长岛生物技术开发公司产品。操作步骤严格按照说明书进行，用PBS代替一抗作阴性对照。

1.3 结果判断

胞浆或胞核呈黄棕色染色为阳性。无黄棕色染色为阴性（-），胞浆或胞核呈浅黄色、点状染色为弱阳性（+），黄棕色、小灶区染色为阳性（++），黄棕色、大片状弥漫着色为强阳性（+++）。统计学分析采用χ^2检验。

2 结果

GSTP1在良性前列腺上皮胞浆或胞核呈不同程度的黄棕色染色。在NP组（图1）、BPH组及部分HPIN中呈很强的阳性反应，大部分HPIN组织呈弱阳性反应（图2），而在PIC（图3、图4）

［作者简介］王怀碧（1968-），女，重庆市人，大学本科，从事中医肿瘤治疗与病理学方面的研究，现在重庆市第一人民医院肿瘤科工作，重庆 400010。电话：(023)67506374

［收稿日期］2003-12-20 ［修回日期］2004-02-18

维普资讯 http://www.cqvip.com

及PC组(图5)的大部分恶性上皮均呈阴性。这一反应结果显示了GSTP1在NP、BPH、HPIN、PIC及PC组织中的表达呈逐渐降低的趋势，BPH组强阳性表达明显强于HPIN组，而HPIN组强阳性表达也明显强于PIC组，差异有显著意义($P<0.01$)。另外发现在部分BPH及HPIN组织中GSTP1在前列腺移行区上皮，尤其是移行细胞、HPIN中的非典型基底细胞或鳞化上皮反应明显增强，并发现1例PC之癌细胞(图6)呈强阳性反应(见表1)

表1 GSTP1在前列腺不同疾病中的表达

分组	例数	-	+	++	+++
NP	20	0	1	3	16
BPH	20	0	0	2	18
HPIN	20	0	6	8	6
PIC	20	17	3	0	0
PC	20	18	1	0	1

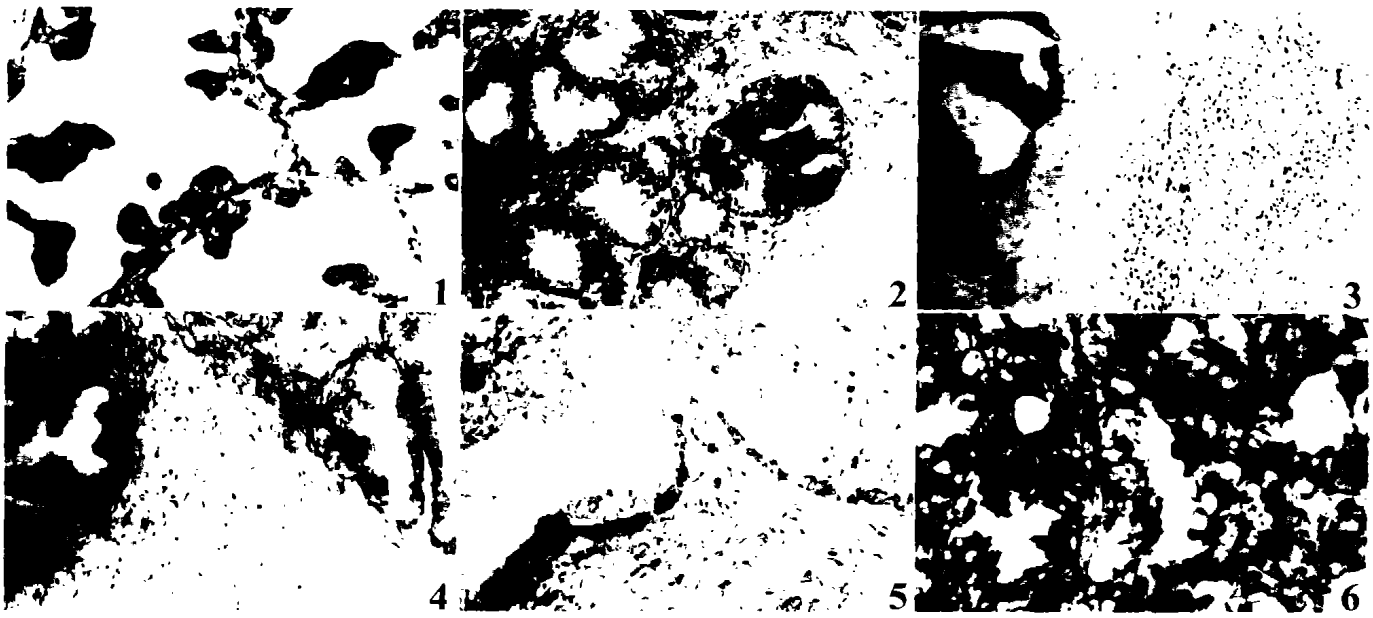


图1 NP组织中GSTP1呈强阳性表达(SP法 ×400)
图2 HPIN组织中GSTP1呈弱阳性表达(SP法 ×400)
图3 偶发癌灶区GSTP1呈阴性表达，良性上皮呈阳性(SP法 ×200)
图4 偶发癌灶区GSTP1呈阴性表达，而在周围的HPIN组织中呈阳性表达(SP法 ×200)
图5 PC细胞中GSTP1呈阴性表达，而在残存的HPIN上皮呈阳性表达(SP法 ×400)
图6 偶见一例低分化PC细胞中GSTP1呈强阳性表达(SP法 ×400)

3 讨论

GST是一种具有解毒和结合蛋白功能的同工酶，具有催化机体内有害物质与谷光甘肽相结合，并以非酶结合方式将体内各种有毒物质、致癌剂等从体内排出，起到解毒的作用。目前研究证明GSTP1与某些组织的恶性转化有关[3]。GSTP1可起监控前列腺细胞的作用，尽管GSTP1在正常前列腺上皮和几乎所有的PC标本中均能发现，但PC细胞缺乏GSTP1表达，经常表现出体内"CPG岛"DNA甲基化变化的结果[4]。有研究发现GSTP1"CPG岛"甲基化发生在90%以上的前列腺癌DNA标本和70%的前列腺上皮内瘤DNA标本。而DNA甲基化是肿瘤中最常见的分子改变之一，包括基因组总体甲基化的水平降低和某些基因启动子区域发生过甲基化。启动子"CPG岛"异常甲基化导致的基因失活在肿瘤发生、发展过程中起非常重要的作用。本文通过研究GSTP1在不同病变前列腺组织中的表达发现，在NP、BPH及部分HPIN的上皮细胞中GSTP1呈很强的阳性反应，大部分HPIN中的增生上皮呈弱阳性反应，而PIC及PC的大部分恶性上皮均呈阴性。这一结果显示了GSTP1在NP、BPH、HPIN、PIC及PC组织中的表达呈逐渐降低的趋势，同时也明确显示了GSTP1在NP组、BPH组及HPIN组中的正常及增生的良性前列腺上皮均呈现强阳性或阳性反应，而在PC中的恶性上皮呈阴性。统计分析表明BPH组强阳性表达明显强于HPIN组，而HPIN组强阳性表达也明显强于PIC组，差异有显著意义($P<0.01$)。可见GSTP1的失活与PC发生、发展存在密切的内在联系。

目前研究发现，GST能阻止氧化剂和亲电子试剂致癌物的活性，缺乏GSTP1功能的正常前列腺上皮细胞易受到各种致瘤性转化因素的攻击，缺乏GSTP1表达的小癌灶或PIN中的前列腺肿瘤细胞容易受到各种因素介导的恶性进展的攻击[5]。GSTP1通常是通过体内"CPG岛"甲基化变化而失活，从而作为PC发生中的一个最初

维普资讯 http://www.cqvip.com

的损害。它提示了防止PC的新策略:①通过抑制"CPG岛"甲基化,恢复GSTP1的表达;②通过GST诱导剂治疗,恢复足够的GSTP1活性;③通过避免外源性致癌物质和/或减少内源性致癌物(尤其是氧化剂)来消除基因损害[6-9]。可见本研究结果为阐明PC的发病机制及其早期防治提供了依据。

本研究还发现GSTP1在前列腺移行区上皮,尤其是移行细胞、HPIN中的非典型基底细胞增生及鳞化上皮反应明显增强。其发生原因及机理尚不清楚,是与前列腺组织中的细胞类型有关,还是与前列腺分区以及个体差异等有关,有待于进一步证实。此外,本文发现1例PC之癌细胞及间质均呈阳性反应,这种与其它PC不同的GSTP1异常表达的原因仍有待于进一步探讨。

[参考文献]

[1] Hayes PC, Bouchier IA, Beckett GJ. Glutathione S-transferase in humans in health and disease [J]. Gut, 1991, 32(7): 813 - 818.
[2] 王怀碧,叶明福,王亚丽,等.β整合素在前列腺各组织中的表达及意义[J]. 局解手术学杂志, 2004, 13(1): 5 - 7.
[3] Moskaluk CA, Duray PH, Cowan KH, et al. Immunohistochemical expression of pi-class glutathione S-transferase is down-regulated in adenocarcinoma of the prostate [J]. Cancer, 1997, 79(8): 1595 - 1599.
[4] Nelson WG, De-Marzo AM, Deweese TL, et al. Preneoplastic prostate lesions: an opportunity for prostate cancer prevention[J]. Ann N Y Acad Sci, 2001, 952: 135 - 144.
[5] Nelson WG, De-Marzo AM, DeWeese TL. The molecular pathogenesis of prostate cancer: Implications for prostate cancer prevention[J]. Urology, 2001, 57(4 suppl 1): 39 - 45.
[6] De-Marzo AM, Nelson WG, Meeker AK, et al. Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells [J]. J Urol, 1998, 160 (6 Pt 2): 2381 - 2392.
[7] Brooks JD, Weinstein M, Lin X, et al. CG island methylation changes near the GSTP1 gene in prostatic intraepithelial neoplasia [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1998, 7(6): 531 - 536.
[8] Lee WH, Isaacs WB, Bova GS, et al. CG island methylation changes near the GSTP1 gene in prostatic carcinoma cells detected using the polymerase chain reaction: a new prostate cancer biomarker[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1997, 6(6): 443 - 450.
[9] Lee WH, Morton RA, Epstein JI, et al. Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91(24): 11733 - 11737.

(编辑:余汇洋)

(上接封二)

过扫描处理,开发形成网上运行的教学资源十分容易。标本照片与图谱对应学习,可增加学生的认识能力。随着数码相机技术的发展,应用数码照相制作教学用标本照片方便快捷,可选取更多更有教学实际意义的标本制作成标本照片应用于教学中。

4.2 解剖视频媒体资源开发制作

随着视频技术的发展,新的流媒体技术已应用于教学中,应用这些新的媒体格式制作出来的视频媒体文件不仅容量越来越小,而且图像又越来越清晰,这对实地解剖操作视频媒体资源的开发和应用提供了良好的条件。目前暨南大学人体解剖学教研室已系统地开发出网上运行的局部解剖学教学的全部内容,视频媒体资源共70多组,数据容量约1GB,在教学中取得了较好的效果。

4.3 网络专家课堂

开发制作各高校名师现场教学实录视频媒体,通过网络让各高校师生分别接受和了解各高校及名师的不同教学风格和教学思想,将极大地丰富了教学资源内容。同时,也将不断地推动和提高教师的教学水平。

5 网络资源是空间和时间无限的局部解剖学第二课堂

局部解剖学网络资源库、网络作业、网络在线讨论等教学部分,将发挥很好课外教学的作用,将成为空间和时间无限的,传统资源教学无可相比的局部解剖学第二课堂。

5.1 网络作业及网络在线与讨论

网络作业是网络资源教学的课外教学部分,学生可随机进行网络作业学习,各校际间学生的交流和评估十分方便。网络在线与讨论是网络资源教学的学习空间。来自学生中的问题具有一定的代表性,也是其他学生学习的一种启发和促进,这些都可通过网络在线与讨论完成。通过网络提问和解答,建立师生间的网络对话,解决课堂学习中一些无法解决的问题。

5.2 网络资源教学面向全社会

网络资源的局部解剖学教学也面向全社会所有从事医务工作者提供再学习环境。特别是高龄的医生,更新知识进行再教育十分必要,通过网络资源学习局部解剖学相关内容,非常方便。

总之,基于网络资源的局部解剖学教学模式,是未来现代教育发展主要趋势,教育网是开展网络资源教学的基础,建立区域性网站是开展局部解剖学网络资源教学的保证。教学实践证明网络资源教学比传统资源教学有更多的优点,开发局部解剖学网络资源是最紧迫的任务。

(编辑:陈维佩)