维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2004)04-0465-03

肝癌中 P27 的表达及其意义

张 伟,杜成友,徐尔侃

(重庆医科大学临床学院普外科,重庆 400016)

【摘 要】目的:研究 P27 蛋白在肝细胞癌中的表达和意义。方法:选取经手术治疗的肝癌患者标本 50 例,癌旁组织 22 例,正常肝组织 9 例,用免疫组化方法检测这些组织中 P27 表达指数(P27LI)。结果:肝癌组织中 P27LI 比癌旁组织高($P=0.002$),而癌旁组织比正常对照肝组织高($P=0.007$)。P27 蛋白的表达与肿瘤的分化、分期、肿瘤直径大小以及有无门静脉侵犯和有无肝内转移相关。P27LI≥50%的肝癌患者术后生成时间明显延长($P=0.004$)。结论:P27 在早期肝癌中有阻止癌细胞增殖的作用,其在肝癌组织中的表达有助于判断肿瘤的进展程度,是一个有用的预后指标。

【关键词】肝细胞癌;P27 蛋白;免疫组织化学

【中国图书分类法分类号】R735.7;Q786 【文献标识码】A 【收稿日期】2003-08-29

Expression and significance of P27 in hepatocellular carcinomas

ZHANG Wei, et al

(*Department of General Surgery, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the expression and its significance of P27 protein in hcpatocellular carcinomas(HCC). *Methods*: Expression of P27 protein is investigated by immunohistochemistry technique(SP) in 50 cases of hepatocellular carcinoma who had undergone surgery for HCC, 22 cases of their adjacent noncancerous lesions and 9 cases normal liver control specimens. *Results*: The P27 LI in hepatocellular carcinomas was higher than that in the adjacent noncancerous lesions ($P=0.002$). Furthermore, the P27LI in adjacent noncancerous lesions was significantly highter than that in normal liver lesions ($P=0.007$). The expression of P27 was significantly correlated with tumor differentiation, stage, size, portal invasion, and intrahepatic metastasis. The post-operation survival time for patients with P27LI≥50% was longer than those with P27 LI<50%'s ($P=0.004$). *Conclusion*: These findings suggest that in HCC P27 is active against HCC progression in early phases and may be helpful in determining tumor progression. And it may serve as an available prognostic marker.

【Key words】Hepatocellular carcinomas; P27 protein; Immunohistochemistry

细胞周期调控系统功能异常是肿瘤发生、发展的重要原因。P27 的主要功能是作为 CDK(细胞周期素依赖蛋白激酶)抑制因子参与细胞周期的负调控,其对细胞周期的调控主要作用在 G_1/S 期。有研究表明[1]:P27 表达异常在 G_1 期使细胞癌变的作用比其它 CKIs 蛋白大。国内尚未查见 P27 表达与肝癌术后生成期关系的报道,研究 P27 蛋白在肝癌中的表达水平以明确其与肝癌发生、发展及其预后的关系有重要意义。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选取重庆医科大学临床学院普外科 1997 年 10 月至 2000 年 10 月间经手术治疗的肝癌患者 50 例,男 40 例,女 10 例,年龄 26~74 岁,平均年龄 49 岁;22 例癌旁组织取自肝癌患者术后标本,要求距癌块边缘至少 5cm;9 例正常肝组织来源于肝血管瘤术后标本。所有患者术前均未接收放疗和化疗,肿瘤部位、大小、大体类型等情况按手术时记录。标本均经 10% 甲醛溶液固定,常规石蜡包埋,切片厚度 5μm,进行常规 HE 染色和免疫组化染色。

1.2 免疫组化染色方法

采用 SP 法免疫组化染色,P27 单抗、SP 试剂盒均购自福州迈新公司。以已知的乳腺癌标本作为阳性对照,阴性对照用正常小鼠血清代替一抗。

1.3 结果判断

有资料表明 P27 蛋白阳性着色定位于细胞核[2]。随机选择 10 个高倍视野,计数 1000 个肿瘤细胞中阳性细胞百分

作者介绍:张 伟(1968-),男,主治医师,硕士,主要研究方向:肝脏肿瘤。

维普资讯 http://www.cqvip.com

率作为表达指数。规定阳性细胞比例超过 5% 作为判断 P27 蛋白表达阳性的标准,而不考虑核染色的强度,小于 5% 视为阴性,表达指数大于 50% 被认为是过度表达。

1.4 统计学处理

用 SPSS11.0 版软件包对数据进行 T 检验、方差分析和卡方检验等统计学处理,P27 蛋白平均表达指数用 $\bar{x} \pm s$ 表示,$P<0.05$ 表示差异有显著性意义。

2 结 果

2.1 表 1 显示了 P27 蛋白表达水平与肝癌的各种临床病理特征的关系

P27LI 在低分化($P=0.005$)、肿瘤直径大于 5cm($P=0.032$)、有门静脉侵犯($P=0.018$)、肝内转移($P=0.008$)和 TNM 分期中的Ⅲ、Ⅳ期($P=0.014$)的肝癌组织中明显降低。

表 1 P27 蛋白表达与肝癌临床病理特征的关系

指标	例数	P27LI(%)	P 值
年龄			
≤60	44	49.93±37.59	0.58
>60	6	45.33±36.70	
性别			
男	40	49.58±36.67	0.89
女	10	48.60±41.41	
分化程度			
中/高分化	31	55.10±36.08	0.005
低分化	19	40.05±32.16	
肿瘤最大直径			
<5cm	18	57.00±43.63	0.032
≥5cm	32	45.09±30.72	
门静脉侵犯			
有	13	38.77±31.99	0.018
无	37	53.11±36.53	
肝内转移			
有	16	39.25±29.50	0.008
无	34	54.15±37.16	
TNM 分期			
Ⅰ Ⅱ	24	56.08±39.00	0.014
Ⅲ Ⅳ	26	43.15±31.32	

表 2 显示了 P27 蛋白在肝癌、癌旁组织、对照组肝组织中的表达。在肝癌中的 P27LI 是(49.38±37.23)%,比癌旁组织高((34.55±22.76)%,$P=0.002$),而癌旁组织比正常肝组织高((14.33±12.00)%,$P=0.007$)。

表 3 显示了 P27LI 与肝癌术后 3 年生成期的关系。P27 LI≥50% 比 P27 LI<50% 的患者术后生成期明显延长($P=0.004$)。

表 2 P27 蛋白在肝癌,癌旁组织,对照组肝组织中的表达

	例数	P27LI(%)	P 值
肝癌组织	50	49.38±37.22	0.002
癌旁组织	22	34.55±22.76	
对照组肝组织	9	14.33±12.00	0.007

表 3 P27 蛋白表达水平与肝癌术后 3 年生成期的关系

指标	例数	P27LI(%)		P 值
		≥50	<50	
术后生成期				
≥36 个	26	21	5	
<36 个月	24	10	14	0.004

3 讨 论

据作者所查阅国外第一篇关于 P27 蛋白在肝细胞癌中的表达的报道是:在肝癌中 P27LI 比癌旁组织高,而癌旁组织 P27LI 比正常肝组织高[3]。这与国内第一篇关于 P27 蛋白在肝细胞癌中的表达的报道正好相反[4]。为什么会有相反的结论呢?可能主要是统计方法不尽相同,国外这篇报道是以 P27LI 进行统计处理,而国内这篇文章是以 P27 阳性阴性进行统计处理,同时在结果判断上也存在不同,国外这篇报道是以 P27 阳性着色仅定位于细胞核,而后者将胞核及胞浆着色均统计为阳性着色。另外试剂来源不同对实验结果也有较大影响。

本试验得出的结果是:P27 蛋白在肝癌中的平均表达水平比癌旁组织平均表达水平高($P=0.002$),而癌旁组织比正常肝组织高($P=0.007$),P27 蛋白表达水平与肿瘤有无门静脉侵犯和肝内转移,以及分化、分期、肿瘤直径大小明显相关,而与年龄、性别无关。可见 P27 蛋白表达水平在早期肝癌组织中明显升高,而在肝癌的中晚期又再度降低(与早期肝癌比较)。P27LI≥50% 比 P27LI<50% 的患者术后生成期明显延长($P=0.004$)。上述资料表明:P27 在肝癌早期有阻止癌细胞增殖的作用,其在肝癌组织中的表达有助于判断肿瘤的进展程度。即在早期 P27 表达高,中晚期表达低,而且 P27 在肝癌组织中的表达水平与肝癌患者术后生成期有明显的正比关系,是一个有用的预后指标。这与国外 P27 与肝癌的最新研究结果相似[2,5]。另 P27 在肝癌组织中的表达与其它恶性肿瘤不同,其它多数恶性肿瘤 P27 表达比正常组织低,这可能与肝癌的组织特异性有关。有研究表明[6~8],P27 蛋白水平的下降发生于转录后的翻译和降解过程,主要是由于此过程中参

维普资讯 http://www.cqvip.com

与 P27 蛋白降解的泛素蛋白酶、26S 蛋白酶和 BCR/ABL 激酶活性增强所致，中晚期肝癌 P27 蛋白水平下降可能与之有关。

参 考 文 献

[1] Deng c, Zhang P, Harper JW, et al. Mice lacking P21 undergo nomal development but are defctive in G1 checkpiont control[J]. Cell, 1995;82:675 - 684.

[2] Fiorentino M, Altimari A, DErrico A, et al. Acquired expression of p27 is a favorable prognostic indicator in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Clin - Cancer - Res, 2000;6(10):3966 - 3972.

[3] 王盛乾，洪东旭. P27 癌基因蛋白在肝癌和癌旁组织中的表达的意义研究[J]. 实用肿瘤杂志，2000;15(3):155 - 156.

[4] Ito Y, Matsuura N, Sakon M, et al. Expression and prognostic roles of the G1 - S modulators in hepatocellular carcinoma: p27 independently predicts the recurrence[J]. Hepatology, 1999;30(1):90 - 99.

[5] Tannapfel A, Grund D, Katalinic A, et al. Decreased expression of p27 protein is associated with advanced tumor stage in hepatocellular carcinoma[J]. Int - J - Cancer, 2000;89(4):350 - 355.

[6] Filessandrini A, Chiaur DS, Pagano M, et al. Regulation of the cyclin - dependent kinase inhibitor p27 by degradation and phosphorylation[J]. Leukemia, 1997;11(3):342 - 345.

[7] Shirane M, aarumiya Y, Ishida N, et al. Down - regulation of p27(Kip1) by two mechanisms, ubiquitin - mediated degradation and proteolytic processing[J]. J - Biol - Chem, 1999;274(20):13886 - 13893.

[8] Gesbert F, Sellers WR, Signoretti S, et al. BCR/ABL regulates expression of the cyclin - dependent kinase inhibitor p27Kipl through the phosphatidylinositol 3 - Kinase/AKT pathway[J]. J - Biol - Chem, 2000;275(50):39223 - 39230.

(上接第 461 页)

期脑脓肿，而对于脑脓肿的早期即急性脑炎期，DWI 不具有特异性。颅内其他病变如早期脑梗塞等都可以表现为 DWI 上的高信号和 ADC 值降低，因此必须和常规 MRI 检查相结合进行诊断和鉴别诊断。

本研究由于 b 值的选择水平可能给 ADC 值的测量带来一定偏差，研究的病例相对偏少，而且尚未涉及特别小的脑脓肿，国外已有文献报道此类脑脓肿于 DWI 上可以没有明显的高信号和 ADC 值降低[9]，有待今后进一步深入研究。

(致谢：本研究得到放射科吕发金、李咏梅、石军、史斌、吴景全等老师的无私帮助，在此谨表示衷心感谢！)

参 考 文 献

[1] Lansberg MG, Albers GW, Beaulieu C, et al. Comparison of diffusion - weighted MRI and CT in acute stroke[J]. Neurology, 2000;54:1557 - 1561.

[2] Gonzalez RG, Schaefer P, Buonanno FS, et al. Diagnostic accuracy of diffusion MRI in patients scanned within 6 hours of stroke symptom onset[J]. Radiology, 1999;210:155 - 162.

[3] Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, et al. Monitoring intravenous recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis for acute ischemic stroke with diffusion and perfusion MRI [J]. Stroke, 2000;31:1318 - 1328.

[4] Ramsay DW, Aslam M, Cherryman GR. Diffusion weighted imaging of cerebral abscess and subdural empyema [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2000;21:1172.

[5] Park SH, Chang KH, Song IC, et al. Diffusion - weighted MRI in cystic or necrotic intracranial lesions[J]. Neuroradiology, 2002;42:716 - 721.

[6] Desprechins B, Stadnik T, Koerts G, et al. Use of diffusion - weighted MR imaging in differential diagnosis between intracerebral necrotic tumors and cerebral abscesses[J]. AJNR, 1999;20:1252 - 1257.

[7] Kim YJ, Chang KH, Song IC, et al. Brain abscess and necrotic or cystic brain tumor: discrimination with signal intensity on diffusion - weighted MR imaging[J]. AJR, 1998;171:1487 - 1490.

[8] Noguchi K, Watanabe N, Nagayoshi T, et al. Role of diffusion - weighted echo - planar MRI on distinguishing between brain abscees and tumour: a preliminary report[J]. Neuroradiology, 1999;41:171 - 174.

[9] Guo AC, Provenzate JM, Petrella JR, et al. Cerebral abscesses: investigation using apparent diffusion coefficient maps [J]. Neuroradiology, 2001;43:370 - 374.