维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2004)01－0071－03

TGF－β1 蛋白在大肠癌组织的表达及意义

唐 华，张才全

(重庆医科大学临床学院普外科，重庆 400016)

【摘 要】目的：研究转化生长因子 β1(TGF－β1)在大肠癌组织的表达及临床意义。方法：运用免疫组化 S－P 法检测 70 例大肠癌组织、10 例正常大肠粘膜组织标本的 TGF－β1 表达，并分析 TGF－β1 表达与大肠癌临床病理因素及术后生存率的关系。结果：大肠癌组织 TGF－β1 表达较正常大肠粘膜明显增强；TGF－β1 过度表达与大肠癌淋巴结转移、Dukes 分期及预后密切相关。结论：TGF－β1 促进大肠癌细胞浸润和转移并影响预后；TGF－β1 表达可作为大肠癌预测复发和判断预后具有参考意义的新指标。

【关键词】大肠肿瘤；转化生长因子 β1

【中国图书分类法分类号】R735.34 【文献标识码】A 【收稿日期】2003－11－23

Expression of TGF－β1 protein and its significance in colorectal carcinoma tissues

TANG Hua et, al

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

【Abstract】*Objective*: To investigate the expression of TGF－β1 and its clinical significance in colorectal carcinoma(CRC). *Methods*: The expression of TGF－β1 in seventy patients with CRC and 10 normal colorectal mucosal tissues were examined by immunohistochemistry, and the expression of TGF－β1 was analyzed with relation to clinicopathologic factors and post－operative survival. *Results*: Compared with the normal colorectal mucosal tissues, the expression of TGF－β1 in CRC was higher. The overexpression of TGF－β1 is associated with lymph node metastasis, Dukes staging and poor prognosis in patients with CRC. *Conclusion*: TGF－β1 stimulates CRC cells infiltration and metastasis. The expression of TGF－β1 appears to be a new prognostic factor for the prediction of outcome in patients with CRC.

【Key words】Colorectal neoplasms; Transforming growth factor β1

转化生长因子 β(TGF－β)是一簇在细胞增殖、分化过程中起基本调节作用的激素样活性多肽，包含有 5 种同分异构体(TGF－β1－5)，其中 TGF－β1 是人体内的主要形式。文献报告 TGF－β1 参与多种病理生理过程，并在肿瘤发生及发展中具有重要作用。因此，我们采用免疫组化 S－P 法检测大肠癌组织中 TGF－β1 蛋白的表达状况，并结合临床病理资料探讨 TGF－β1 表达的作用及临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料

选取 1993～1995 年术前未经抗肿瘤治疗的大肠癌切除标本 70 例，石蜡块 4μm 连续切片后作 HE 染色予以病理证实。根据全国大肠癌病理研究统一规范[1]，按组织学类型分为：腺癌、粘液腺癌、印戒细胞癌；按组织学分化程度分为：高、中、低分化癌；按 Dukes 分期分为 A、B、C 期(详细资料见表 2)。本组男 39 例、女 31 例，年龄 27～74 岁，中位年龄 51 岁；其中 64 例有术后 5 年以上随访资料，随访率为 91.4%。另取 10 例经病理证实的正常大肠粘膜作对照。

1.2 方法和试剂

免疫组化染色采用生物素标记的第二抗体与链霉菌抗生物素蛋白连接的过氧化物酶及基质色素混和液来测定细胞和组织中的抗原(S－P 法)。通用型 SP 试剂盒与即用型 Rabbit Anti－Polyclonal TGF－β1 购自福州迈新生物技术开发公司。以 PBS 液代替一抗作为阴性对照。以已知阳性切片作为阳性对照。

1.3 染色结果判断

肿瘤细胞浆或细胞膜呈棕黄染色者为 TGF－β1 阳性细胞；计数 5 个高倍镜视野(每个视野约 100 个癌细胞)，阳性细胞数占肿瘤细胞数 10% 以下者为 TGF－β1 表达阴性，10% 以上者为 TGF－β1 表达阳性[2]。

作者介绍：唐 华(1969－)，男，主治医师，硕士，主要研究方向：胃肠外科。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.4 统计学处理

TGF－β1 表达与大肠癌临床病理因素关系用 χ^2 检验。生存率分析采用 Kaplan－Meier 乘积限法及 Log－rank 时序检验分析组间生存率差异。以 $P<0.05$ 为有显著性差异。所有统计学处理均采用 SAS 6.12 软件包完成。

2 结 果



图 1 大肠癌 TGF－β1 免疫组化染色，阳性表达于癌细胞浆或胞膜(SP×400)

表 1 TGF－β1 在不同大肠组织中的表达

组织类型	例数	TGF－β1	
		阴性(%)	阳性(%)
正常粘膜	10	9(90.0)	1(10.0)*
癌组织	70	33(47.1)	37(52.9)

注：癌组织与正常粘膜比较，* $P<0.05$。

表 2 大肠癌 TGF－β1 表达与临床病理因素的关系

因素	例数	TGF－β1 表达	
		阴性(%)	阳性(%)
组织学类型			
腺癌	55	29(52.7)	26(47.3)
粘液腺癌	10	3(30.0)	7(70.0)
印戒细胞癌	5	1(20.0)	4(80.0)
分化程度			
高分化	38	20(52.6)	18(47.4)
中分化	15	7(46.7)	8(53.3)
低分化	17	6(35.3)	11(64.7)
淋巴结转移			
阳性	40	14(35.0)	26(65.0)*
阴性	30	19(63.3)	11(36.7)
Dukes 分期			
A 期	11	8(72.7)	3(27.3)
B 期	17	10(58.8)	7(41.2)**
C 期	42	15(35.7)	27(64.3)

注：与阴性组比较，* $P<0.05$；A 期、B 期与 C 期比较，** $P<0.05$。

2.1 大肠癌 TGF－β1 表达

TGF－β1 阳性产物呈棕黄色染色，主要定位于肿瘤细胞浆或细胞膜(图 1)。70 例肿瘤中有 37 例(52.9%)TGF－β1 表达阳性，较对照组强，差异有显著性($P<0.05$)。两组 TGF－β1 表达情况见表 1。PBS 阴性对照组未染色。

2.2 大肠癌 TGF－β1 表达与临床病理因素关系

TGF－β1 表达与大肠癌组织学类型和分化程度无关($P>0.05$)；有淋巴结转移组 TGF－β1 阳性率明显高于无淋巴结转移组($P<0.05$)；TGF－β1 阳性率随 Dukes 分期而增加，且 DukesC 期的 TGF－β1 阳性率与 DukesA 期、B 期相比有显著差异($P<0.05$)。详见表 2。

2.3 大肠癌 TGF－β1 表达与预后

64 例大肠癌病人术后 5 年内出现癌肿复发者 25 例，占 39.1%(25/64)，其中 TGF－β1 阳性组复发率为 51.5%(17/33)，阴性组为 25.8%(8/31)，两者间有显著性差异($\chi^2=4.44$，$P<0.05$)。用 Kaplan－Meier 法计算生存率发现总体 5 年生存率为 42.8%，TGF－β1 阳性组 5 年生存率为 32.7%，阴性组为 66.2%；经 Log－rank 检验发现 TGF－β1 阳性与阴性组之间的 5 年生存率有显著性差异($\chi^2=4.58$，$P<0.05$)。

3 讨 论

TGF－β 最初是由人血小板和胎盘中分离纯化而来，由于其可诱导正常大鼠成纤维细胞转化为肿瘤细胞而得以命名。TGF－β1 是 TGF－β 家族的主要成员，是调节正常细胞生长和各种功能的主要因子。文献报告 TGF－β1 在诸如前列腺癌、胃癌、乳腺癌等恶性肿瘤中呈过度表达，其过度表达在肿瘤转化、进展中起重要作用并与预后相关[3~5]。

本研究发现，和正常大肠粘膜比较，大肠癌组织 TGF－β1 呈过度表达状态；同时 TGF－β1 阳性产物主要定位于肿瘤细胞浆或细胞膜，因而从形态学和蛋白水平上表明大肠癌细胞本身具有分泌 TGF－β1 的功能，即自分泌功能。

TGF－β1 是一种重要的上皮细胞生长负性调节因子，可诱导细胞凋亡；其对靶细胞作用有自分泌和旁分泌两种方式，但必须与靶细胞表面的相应受体(TGF－βRⅠ、Ⅱ)结合才能发挥功能。大肠癌细胞表面 TGF－β1 受体表达缺失或大肠癌细胞通过

维普资讯 http://www.cqvip.com

下调 TGF－β1 受体表达而逃逸其介导的生长抑制作用被认为是 TGF－β1 促进大肠癌发生和进展的主要机制；同时因癌细胞对自分泌 TGF－β1 的抑制作用不敏感，则 TGF－β1 以旁分泌方式作用于周围组织，通过抑制周围组织增殖以减少癌细胞增殖的空间限制、对淋巴细胞产生毒性作用而逃逸免疫监视以及促进肿瘤血管生成等加速癌细胞的增殖、浸润和转移[6,7]。

本研究表明 TGF－β1 表达与大肠癌组织学类型和分化程度无关，而与淋巴结转移、临床病理分期(Dukes 分期)及患者术后复发率、生存率相关，因而证实大肠癌细胞自分泌的 TGF－β1 对肿瘤恶性生物学行为产生了广泛影响，TGF－β1 促进了大肠癌细胞浸润和转移并影响预后。与判断大肠癌预后的传统指标淋巴结转移和 Dukes 分期一样，TGF－β1 表达的免疫组化检测并不困难，因此可作为大肠癌预测复发和判断预后具有参考意义的新指标，从而指导辅助放、化疗，提高疗效。

参 考 文 献

[1] 全国大肠癌病理协作组. 全国大肠癌病理研究统一规范[J]. 中华肿瘤杂志，1987；8：156－158.

[2] 熊 斌，袁宏银，冯茂辉，等. 大肠癌中 TGF－β1、TGFβRⅡ蛋白的免疫组化检测[J]. 癌症，2000；19(9)：945.

[3] Wikstrom P, Stattin P, Franck－Lissbrant Ⅰ, et al. Transforming growth factor betal is associated with angiogenesis, metastasis, and poor clinical outcome in prostate cancer[J]. Prostate, 1998；37(1)：19－29.

[4] Saito H, Tsujitani S, Oka S, et al. An elevated serum level of transforming growth factor－beta 1(TGF－beta 1) significantly correlated with lymph node metastasis and poor prognosis in patients with gastric carcinoma[J]. Anticancer Res, 2000；20(6B)：4489－4493.

[5] Ghellal A, Li C, Hayes M, et al. Prognostic significance of TGF beta 1 and TGF beta 3 in human breast carcinoma. Anticancer Res, 2000；20(6B)：4413－4418.

[6] Langerak AD, Garewal HS, Transforming growth factor－betal：a useful tumor marker in patients with colorectal carcinoma[J]? Cancer, 1999；85(3)：517－519.

[7] Matsushita M, Matsuzaki K, Date M, et al. Down－regulation of TGF－beta receptors in human colorectal cancer：implications for cancer development[J]. Br J Cancer, 1999；80(1－2)：194－205.