维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)02－0205－03

P53、C－erbB－2、PCNA 在细支气管肺泡细胞癌中的表达及临床意义

陈诗奉，江跃全

(重庆医科大学第二临床学院心胸外科，重庆 400010)

【摘 要】目的：研究 p53、C－erbB－2 基因蛋白和细胞增殖核抗原(PCNA)的表达与细支气管肺泡细胞癌(bronchioloaveolar carcinoma，BAC)临床病理特征的关系。方法：应用免疫组化法检测 36 例 BAC(局限型 25 例，弥漫型 11 例)组织中 p53、C－erbB－2、PCNA 的表达水平。结果：弥漫型 p53 阳性率和 PCNA 增殖指数分别为 81.82% 和 72.23±8.59，明显高于局限型 36.00% 和 46.14±6.20，($P<0.05$)。C－erbB－2 阳性表达在两型中无明显差异，p53 和 PCNA 阳性表达均与淋巴结转移有关，而且 PCNA 表达亦与 P－TNM 分期密切相关($P<0.05$)。弥漫型伴淋巴结转移的发生率和淋巴结阳性数目(72.73%，平均 2.63 枚)较局限型者(52.0%，平均 2.0 枚)高，其 p53、C－erbB－2 阳性表达的程度亦较局限型有或无淋巴结转移者强。结论：p53 基因蛋白和 PCNA 的表达对 BAC 预后的评价有一定的参考价值，弥漫型 BAC 更具有恶性肿瘤的生物学行为。

【关键词】细支气管肺泡细胞癌；免疫组化法；p53；C－erbB－2；PCNA

【中国图书分类法分类号】R734.2；R740.4 【文献标识码】A 【收稿日期】2002－06－28

Clinical significance and expression of p53, C－erbB－2 and PCNA in bronchioloaveolar carcinoma

CHEN Shifeng, et al

(*Department of Thoracocardiac Surgery, Second College of Clinical Medicine, Chongqing Medical Universty*)

【Abstract】*Objective*: To study the clinical significance and expression of p53, C－erbB－2 and PCNA in bronchioloaveolar carcinoma (BAC). *Methods*: Thirty－six cases of BAC were collected (25 cases localized type and 11 cases diffused type). The expression of p53, C－erbB－2 and PCNA in BAC tissues was determined with immunohistochemical methods. *Results*: The positive rate of p53 gene protein expression and PCNA proliferating index in the diffused type were 81.82% and 72.23±8.59 respectively, which were both significantly higher than 36.00% and 46.14±6.20 of those in the localized type ($P<0.05$); there was no significant difference on C－erbB－2 in the localized type and diffused type; the positive expression of p53 and PCNA was significantly related to the lymph node metastasis, and PCNA proliferating index was closely related to the P－TNM staging ($P<0.05$). The lymph node numbers and positive rate (2.63, 72.73%) of the diffused type with the lymph node metastasis were higher than those (2.0, 52.0%) in the localized type and the positive expression of p53, C－erbB－2 gene protein were more severe than the localized type with or not. *Conclusion*: The expression of p53and PCNA could be quite valuable in the prognostic evaluation of BAC and the diffuse BAC could possess more biological characteristics of the malignant tumor.

【Key words】Bronchioloaveolar carcinoma; Immunohistochemical methods; p53; C－erbB－2; PCNA

细支气管肺泡细胞癌(bronchioloaveolar carcinoma，BAC)属于肺腺癌的一种特殊类型，组织起源仍有争议。对其影象学及病理改变已有报道，但尚无细支气管肺泡细胞癌组织中癌基因和增殖细胞核抗原相关性研究。本文检测了 36 例 BAC 组织中 p53、C－erbB－2、PCNA 的表达水平，以探讨其与临床病理特征的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

作者介绍：陈诗奉(1953－)，男，副主任医师，主要研究方向：肺、食管癌的基础与临床。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1996 年 8 月～2001 年 2 月,36 例 BAC 进行了回顾性分析。所有病例均通过手术或活检(胸腔镜)得到组织病理学诊断。本组男 22 例,女 14 例,年龄 32～68 岁,平均 54.6 岁。按胸部 X 线表现及 CT 改变分成局限型和弥漫型两组。局限型 25 例,弥漫型 11 例。有症状者 30 例,体检发现 6 例。根据 1997 年 UICC 分期:I_a 期 5 例,II_a 期 12 例,III_a 期 16 例,III_b 期 3 例。

1.2 *方法*

36 例标本石蜡包埋连续切片,厚 5μm,分别作 HE 染色和免疫组化染色。每批实验分别用乳癌切片作阳性对照(BOSIER,武汉)。用 TBS 液代替一抗体作阴性对照。DAB 显色。p53、PCNA 单克隆抗体、C－erbB－2 多抗、SP 试剂盒由 Main 生物技术公司提供。

1.3 *结果判断*

p53、C－erbB－2 免疫组化反应阳性为细胞核和细胞浆染色呈棕黄色,结果以阳性百分率表示;PCNA 为细胞核染色呈棕黄色,每张切片随机观察 5 个视野计 1000 个细胞,计算阳性细胞数所占肿瘤细胞总数之比即为增殖指数(PI):PI＝PCNA 阳性细胞数/细胞总数×100%。

1.4 *数据处理*

采用 SPSS8.0 软件进行统计学分析。两样本率比较用 χ^2 分析,两样本均数比较用 t 检验,$P<0.05$ 有统计学意义。

2 结 果

2.1 *肺泡细胞癌组织中各项生物指标与临床分型的关系*

36 例中局限型 25 例(69.44%),弥漫型 11 例(30.56%),经检测发现弥漫型组 p53 蛋白的阳性表达率和PCNA增殖指数显著高于局限型组($P<0.05$),而 C－erbB－2 的阳性表达率在两组间无明显差异($P>0.05$)。结果见表 1。

表 1 p53、C－erbB－2、PCNA 阳性表达与 BAC 分型的关系

组别	例数	p53 (%)	C－erbB－2 (%)	PCNA ($\bar{x}\pm s$)
弥漫型组	11	81.82	72.73	72.23±8.59
局限型组	25	36.00	44.00	46.14±6.20
P 值		<0.05	>0.05	<0.05

2.2 *p53、C－erbB－2、PCNA 阳性表达与淋巴结(LN)转移及病理分级的关系*

本组 36 例中有淋巴结转移 21 例(58.33%),无淋巴结转移 15 例(41.67%),淋巴结阳性组与淋巴结阴性组中 p53 阳性表达有显著差异($P<0.05$),C－erbB－2 的阳性表达率仍然高于淋巴结阴性组,但无统计学差异($P>0.05$),PCNA 增殖指数在 LN(＋)与 LN(－)组中有明显差异($P<0.01$)。p53、C－erbB－2 阳性表达在 P－TNM 分期中无显著差异,PCNA 增殖指数在Ⅲ期中的表达高于Ⅰ期,二者比较有差异明显($P<0.05$)。结果见表 2。

表 2 p53、C－erbB－2、PCNA 阳性表达与淋巴结转移及病理分期的关系

组别	例数	p53 (%)	C－erbB－2 (%)	PCNA ($\bar{x}\pm s$)
LN(＋)	21	76.19*	61.90*	76.19±6.89**
LN(－)	15	33.33	33.33	40.46±5.63
P－TNM 分期				
I_a	5	60.00	60.00	23.18±4.21
II_b	12	58.33	66.67	46.09±3.62
III_a+III_b	19	63.14	78.95	54.20±7.32***

LN(＋)组与 *LN*(－)组比较* $P<0.05$,** $P<0.01$,Ⅲ期与Ⅰ期比较*** $P<0.05$。

2.3 p53、C－erbB－2、PCNA 阳性表达间的相关性

本组 36 例 BAC 组织中 p53、C－erbB－2、PCNA 总的阳性表达率分别为 50.00%,47.22% 和 58.33%。提示 3 者之间有协同表达,但经 χ^2 检验无显著相关性。

2.4 *局限型和弥漫型与淋巴结转移及 p53、C－erbB－2 表达程度的关系*

局限型组中 52.0%(13/25)伴有淋巴结转移,转移至支气管旁淋巴结 8 例,支气管旁和肺门淋巴结 2 例,同侧纵隔隆凸下淋巴结 3 例。淋巴结转移数目为 1～4 枚,平均 2 枚。弥漫型组中 72.73%(8/11)伴有淋巴结转移,转移至支气管旁和肺门淋巴结 5 例,同侧纵隔隆凸下淋巴结 3 例。淋巴结转移数目为 1～5 枚,平均 2.63 枚。提示弥漫型淋巴结转移的发生率较局限型高。而且,p53、C－erbB－2、阳性表达的程度在弥漫型中无论有无淋巴结转移均强于局限型。见图 1～4。



图 1 局限型 LN(－)p53 弱阳性表达(×200)

维普资讯 http://www.cqvip.com

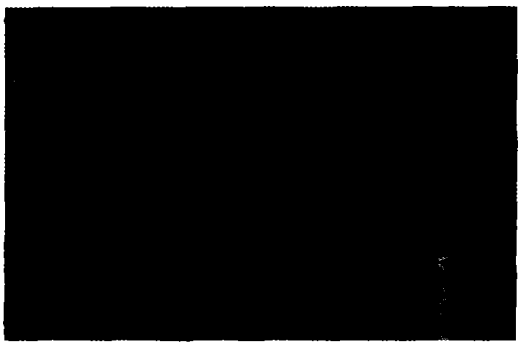


图 2 弥漫型 LN(－)p53 中阳性表达(×200)



图 3 局限型 LN(＋)C－erbB－2 中阳性表达(×200)



图 4 弥漫型 LN(＋)C－erbB－2 强阳性表达(×200)

3 讨 论

分子生物学研究表明,肺癌的发生、发展与多种癌基因、抑癌基因突变、丢失和增殖细胞核抗原的过度表达等有关。现已证明,野生型 p53 是抑癌基因,通过对细胞的调控和促进细胞凋亡的发生而起抑癌作用;突变型 p53 基因蛋白的过度表达可加速细胞的恶性转化[1,2]。本组研究发现 p53 在 BAC 的弥漫型组中的阳性率为 81.82%,较局限型 36.00%为高;淋巴结阳性组中的表达(76.19%)明显高于淋巴结阴性组(33.33%),两两比较有显著差异,但与 P－TNM 分期无关。提示 p53 在 BAC 组织中有过度表达,伴有淋巴结转移者尤为明显,说明 p53 在 BAC 组织中高表达与其转移和预后有关,与文献报道一致[3]。

C－erbB－2 为原癌基因,又称 neu 或 HER－2,编码具有酪胺酸激酶活性,突变后结构改变导致过度表达,产生大量生长因子或生长因子受体,增强有丝分裂[4]。Yonemura 等[5]报道 C－erbB－2 阳性表达提示预后不良。本组研究发现 C－erbB－2 在 BAC 的弥漫型组中的阳性率为 72.73%,较局限型 44.00%为高;淋巴结阳性组中的表达(61.90%)明显高于淋巴结阴性组(33.33%),两两比较无显著差异,$P>0.05$,亦与 P－TNM 分期无关。但提示随着浸润转移的增加,C－erbB－2 表达也增强。因此,C－erbB－2 在细支气管肺泡细胞癌组织中的过度表达可作为转移、复发和预后的客观指标。

PCNA 是一种分子量为 36KD 的多肽。主要在增殖细胞中合成与表达,是 DNA 多聚酶 δ 的辅助蛋白,起调节 DNA 多聚酶 δ 活性的作用。其表达随周期变化,在 G_1 早期开始上升,S 期达高峰,G_2、M 期持续下降,G_0 期维持在低水平。文献报道[6,7] PCMA 的表达强弱与肿瘤的生物学行为有关。本组研究结果表明弥漫型和伴有淋巴结转移者 PCNA 增殖指数明显高于局限型和淋巴结(－)组;同时发现随 P－TNM 分期的增加而增殖指数呈递增趋势,说明在 BAC 的发生、发展过程中,细胞的增殖活性亦逐渐增强。

综上所述,虽然 p53、C－erbB－2、PCNA 在 BAC 组织中总的阳性表达率三者之间无显著相关性,但其高表达提示了多种原癌基因、抑癌基因或增殖细胞核抗原在细支气管肺泡细胞癌发生、发展过程中有协同作用。同时检测 p53、C－erbB－2、PCNA 对判断细支气管肺泡细胞癌的进展和预后有一定的参考价值。

参 考 文 献

[1] Mitsudomi T, Takahashi T. Genetic abnomalities in lung cancer and their prognostic implications [J]. Jap J Cancer Chemother (Can To Kagaku Ryodo), 1996;23:990－996.

[2] Kem JA, Filderman AE. Oncogenes and growth factions in human lung cancer[J]. Clin Chest Med, 1993;14:31－41.

[3] Dalquen P, Sauter G, Torhorst J, et al. Nuclear p53 overexpression is an independent prognostic parameter in node－negative non－small cell lung carcinoma[J]. J Pathol, 1996;178:53－58.

(下转第 212 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

胞破坏的严重程度和血液的清洗彻底与否有关。特别应注意的是,血细胞在血管内存受的是正压,而在血液回收过程中却遭受负压吸引,负压的大小直接影响浓缩红细胞的质量,负压越大对血球的破坏越严重,因此应尽量保持较低的负压,一般不宜超过 -150～-200mmHg,减少血细胞的破坏,提高回收血细胞质量[6]。如果细胞破坏严重,导致细胞内 K^+ 外流,加之清洗不彻底,可能导致回收血液中 K^+ 浓度较高,因此,回收时要清洗彻底,避免高 K^+ 发生。

总之,血液回收不仅可用于择期非肿瘤病人,它还可用于非污染的急诊大出血病人。术中自体输血不仅安全有效,而且无输血反应,此外还大大节约了血液资源,缓解了医疗用血的供需矛盾;而且也避免了异体输血的副作用。自体输血是医学发展的新趋势。

参 考 文 献

[1] Anand N, Idio FG, Remer S, et al. The effects of perioperative blood salvage and autologous blood donation on transfusion requirements in scoliosis surgery[J]. J Spinal Disord, 1998; 11(6): 532 - 534.

[2] Cataldi S, Bruder N, Dufour H, et al. Intraoperative autologous blood transfusion in intracranial surgery [J]. Neurosurgery, 1997; 40(4): 69 - 71.

[3] Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. Transfusion requirements in critical care investigators, Canadian critical care trials groups[J]. N Engl J Med, 1999; 340(6): 409 - 411.

[4] Yamada T, Yamashita Y, Terai Y, et al. Intraoperative blood salvage in abdominal uterine myomectomy[J]. Int J Gynaecol Obstet, 1997; 56(2): 141 - 145.

[5] Sarert T, Gil W, Rosenbery I, Carpellotti D, et al. Cell saver efficacy for routine coronary artery bypass surgery[J]. Perfusion, 1996; 11(1): 71 - 77.

[6] 张凤霞,赵砚丽,程 彤,等. 回收式自体输血在 70 例手术中的应用[J]. 中华麻醉学杂志, 2001; 21(9): 571 - 572.

(上接第 207 页)

[4] Hynes NE, Stem DF. The biology of erbB - 2/neu/HER - 2 and its role in cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 1994; 1198: 165 - 184.

[5] Yonemura Y, Ninomiya I, Yamagachi A, et al. Evahuation of immunoreactivity for C - erbB - 2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer[J]. Cancer Res, 1991; 51: 1034 - 1038.

[6] Ishidat T, Kaneko S, Akazawa K, et al. Proliferating cell nuclear antigen expression and argyrophilic nucleolar organizer regions as factors influencing prognosis of surgically treated lung cancer patients[J]. Cancer Res, 1993; 53: 5000 - 5003.

[7] Ng IO Lai EC. Prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen expression in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 1994; 73: 2268 - 2274.

(上接第 209 页)

临床经皮穿刺椎体成形术治疗椎体压缩骨折时可达到强化椎体、改善力学性能的作用。

参 考 文 献

[1] Jensen ME, Evans AJ, Mathis JM, et al. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: Technical aspects[J]. Am Neuroradiol, 1997; 18: 1897 - 1904.

[2] Amar AP, Larsen DW, Esnaashari N, et al. Percutaneous transpedicular polymethylmethacrylate vertebroplasty for the treatment of spinal compression fractures[J]. Neurosurgery, 2001; 49: 1105 - 1114.

[3] Deramond H, Depriester C, Galibert P, et al. Percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate: technique, indications and results[J]. Radiol Clin North Am, 1998; 36: 533 - 546.

[4] Tohmeh AG, Mathis JM, Fenton DC, et al. Biomechanical efficacy of unipedicular versus bipedicular vertebroplasty for the treatment of osteoporotic compression fractures [J]. Spine, 1999; 24: 1772 - 1776.

[5] Belkoff SM, Maroney M, Fenton DC, et al. An in vitro biomechanical evaluation of bone cements used in percutaneous vertebroplasty[J]. Bone, 1999; 25(2 Suppl): 23S - 26S.

[6] Belkoff SM, Mathis JM, Erbe EM, et al. Biomechanical evaluation of a new bone cement for use in vertebroplasty[J]. Spine, 2000; 25: 1061 - 1064.