385-386
维普资讯 http://www.cqvip.com
(19)

文章编号：0253-3626(2000)04-0385-03

宫颈鳞癌中P21ras蛋白表达及临床意义

周 勤
（重庆医科大学临床学院妇产科 重庆 400016）

R737.33a 2

摘 要：目的 研究P21ras蛋白表达与宫颈鳞癌发生发展的关系。**方法** 应用SP（Streptavidin--Peroxidase）免疫组化染色方法对10例正常宫颈组织、47例宫颈上皮内瘤样病变（CIN）和56例宫颈鳞癌组织的P21ras蛋白进行检测。**结果** 正常宫颈组织无P21ras蛋白表达，CIN及宫颈鳞癌阳性表达率分别为36.17%、73.21%，三者间差异极为显著（$P<0.01$）。CIN Ⅰ、CIN Ⅱ、CINⅢ表达率分别为16.67%、33.33%和55.56%、三者间差异显著（$P<0.05$）。P21ras蛋白表达与宫颈鳞癌临床分期、组织学分级及淋巴结转移无关。**结论** P21ras蛋白表达与宫颈鳞癌发生发展密切相关，并发生于癌变的早期阶段。

关键词：蛋白质P21；宫颈上皮内瘤样病变；宫颈鳞癌；免疫组化 SP
中国图书分类法分类号：R737.31 **文献标识码**：A **收稿日期**：2000-01-22

p21ras蛋白

Clinical significance of P21ras protein expression in cervical squamous cell carcinoma

ZHOU Qin
(Department of Obstetrics and Gynecology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University, 400016)

Abstract : **Objective** To evaluate the relationship between P21ras protein and carcinogensis of cervical carcinoma. **Methods** Expression of P21ras in 10 normal cervical epithelia, 47 cervical intraepithelial neoplasia and 56 cases of invasive squamous cervical carcinoma were determined by immunohistochemical method. **Results** There were no P21ras protein expression found in normal cervical epithelia, while the postive rates in CIN and carcinoma were 36.17%, 73.21% respectively with significant difference ($P<0.01$). There was significant correlation between the grades of CIN and the P21ras protein positive rate ($P<0.05$). The expression of P21ras protein showed no signifficant difference between tumor grades and clinical stages of differentiation. **Conclusion** The results suggested that expression of P21ras protein might be useful in early detection of cervical carcinoma.

Key Words : P21ras Protein ; Cervical intraepithelial neoplasia ; Invasive squamous cell carcinoma ; Immunohistochemisitry

细胞周期是细胞生命活动的基本过程，若细胞周期调控异常，细胞将进入病理状态，与肿瘤的发生密切相关。P21是ras基因家族中一种共同表达产物，参与细胞膜的信息传递，是细胞基因活动中的一种重要调控因子。近年研究发现ras基因的点突变与多种肿瘤的发生发展有关[1-4]。为了探讨突变型P21ras与宫颈鳞癌生物学行为的关系，本文应用免疫组化法检测了它在宫颈鳞癌中的表达状况。

1 资料与方法

1.1 资料

收集我院1990年至1999年间经活检或手术获取的宫颈组织蜡块，其中宫颈上皮内瘤样病变（cervical intraepithelial neoplasia,CIN）47例、宫颈鳞癌56例，所有标本均于放疗或化疗前采集，由病理检查确诊并再次复核无误。宫颈鳞癌按FIGO分期：Ⅰ期14例、Ⅱ期27例、Ⅲ期15例，按WHO分级：Ⅰ级18例、Ⅱ级25例、Ⅲ级13例。Ⅰb～Ⅱa期行根治手术27例，术后病检证实有淋巴结转移6例。CIN Ⅰ级、Ⅱ级、Ⅲ级分别为14例、15例和18例。另取正常宫颈组织蜡块10例。

1.2 试剂及试剂盒

一抗为鼠抗人P21ras单抗，突变型P21ras单抗及链霉素亲生物素—过氧化酶连接法(SP法)试剂盒均购于Maxina公司。

1.3 免疫组化染色

5μm石蜡切片脱蜡至水后进行SP法免疫组化染色，按试剂盒说明操作。用PBS代替一抗作空白对照，非免疫兔血清代替一抗作阴性对照，用已知P21ras阳性的胃癌组织切片作阳性对照。

1.4 结果判定

P21ras蛋白阳性染色定位于胞浆，呈棕黄色。按切片有

作者介绍：周 勤（1967- ），女，主治医师，硕士

维普资讯 http://www.cqvip.com

无阳性细胞分为阴性和阳性。

1.5 **统计学处理** 采用 x^2 经验及Fishers精确检验。

2 结 果

2.1 P21ras蛋白在正常宫颈组织、CIN及宫颈鳞癌中的表达

本组P21ras蛋白阳性细胞胞浆被染成棕黄色，部分兼有胞膜着色。其在正常宫颈组织、CIN及宫颈鳞癌的表达率依次为0、36.17%、73.21%，三者间差异有极显著性意义（$P<0.01$）。CIN Ⅰ、CIN Ⅱ、CINⅢ阳性表达率分别为14.29%、33.33%、55.56%，三者比较，差异有显著性意义（$P<0.05$）。见表1。

表1 P21ras蛋白在正常宫颈、CIN及鳞癌中的表达

类别	n	阴性	阳性	阳性率(%)
正常宫颈组织	10	10	0	0
CIN Ⅰ	14	12	2	14.29
CIN Ⅱ	15	10	5	33.33
CINⅢ	18	8	10	55.56
宫颈鳞癌	56	16	40	73.21

2.2 P21ras蛋白表达与宫颈鳞癌临床病理间的关系

Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期P21ras蛋白阳性表达率分别为66.67%、70.37%、85.71%，三者间差异无显著性（$P>0.05$）。组织学Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级阳性表达率分别为83.3%、72%、61.5%，三者间差异无显著性（$P>0.05$）。27例行宫颈癌根治术者，术后病理证实6例盆腔淋巴结转移阳性。淋巴结阳性组P21ras蛋白表达率为83.32%，阴性组为61.9%，两者间差异无显著性（$P>0.05$）。见表2。

表1 P21ras蛋白在正常宫颈、CIN及鳞癌中的表达

类别		n	阴性	阳性	阳性率(%)
临床分期	Ⅰ	15	5	10	66.67
	Ⅱ	27	8	19	70.37
	Ⅲ	14	2	12	85.71
组织分化	Ⅰ	18	3	15	83.30
	Ⅱ	25	7	18	72.00
	Ⅲ	13	5	8	61.54
淋巴结转移	+	6	1	5	83.33
	−	21	8	13	61.90

3 讨 论

ras基因是许多人类实质性肿瘤的癌基因，ras家族包括H-ras、K-ras、N-ras，它们均编码一个分子量为21KD能结合和水解GTP的P21蛋白。ras基因活化可通过第12、13、59、61位密码子的点突变，也可通过基因扩增方式。如果ras基因受到刺激被激活，P21蛋白异常表达，突变后的P21ras蛋白的GTP酶活性降低，不能迅将GTP水解成GDP，使细胞产生持续增殖，最终导致细胞的癌变。本组资料显示P21ras蛋白在CIN阶段即出现过度表达，并随CIN级别增加表达逐级升高且差异显著，提示P21ras蛋白表达与细胞异型程度密切相关。P21ras蛋白在正常宫颈组织中表达阴性，在CIN及宫颈鳞癌中有不同程度表达且差异显著，提示ras基因突变始于宫颈癌的癌前病变阶段，对细胞转化及宫颈癌恶性表型的维持有重要作用，说明ras基因是贯穿宫颈癌发生过程的一个因素，与宫颈癌的发生发展密切相关。本组宫颈鳞癌P21ras蛋白的表达虽随FIGO临床分期的增加有增高趋势，但差异无统计学意义，亦与淋巴结转移无关，这与Sasaki对子宫内膜腺癌研究结果相似[5]，提示ras基因的突变可能是癌变的早期事件，与宫颈癌的进展无关。本研究还观察到随宫颈鳞癌组织学分级增加P21ras蛋白的表达有减低趋势，这与Cheas等[6]的报道相近。文献报道分化好的癌细胞，其P21ras的表达明显高于分化差的细胞，这可能与分化高的细胞伴有某些特殊功能，参与P21ras蛋白的合成和运输有关，从而使P21ras有可能明显表达。本研究结果表明，P21ras蛋白可作为宫颈癌前病变恶性倾向的评价之一，同时免疫组化检测P21ras蛋白这一简便易行的方法可评估癌前病变的恶性倾向。

参 考 文 献

[1] Kim YJ. Chu HD .Kim DY,et al.Expression of cellular oncogenes in human gastric carcinoma:c-myc, c-erbB2 and C-Ha-ras[J]. Surg Oncol,1993;54(3):167-170.

[2] Morrin M,Kelly M, Barrett N, et al.Mutations of Ki-ras and p53 genes in colorectal cancer and their prognostic significance[J]. Gut,1994;35(11):1627-1631.

[3] 董跃兰，李 琳，陈利鞯，等. 卵巢癌rasp21及P16基因异常表达的临床病理研究[J]. 中国肿瘤临床，1999;26(2):144-145.

[4] 冯 华，曹书颖. 子宫内膜癌和子宫颈癌P21与DNA倍体的研究[J]. 肿瘤研究与临床. 1999;11(2):87-88.

[5] Sasaki H.Nishii H,TakahashiH,et al. Mutation of the Ki-ras protooncogene in human endometrial hyperplasia and carcinoma [J]. Cancer Res.1993;53(8):1906-1910.

[6] Cheas PG.Expressipn of P21ras in normal and malignant human tissues: Lack of association with proliferation and malignancy[J].Proc Natl Acad sci USA,1987;84(10):3234-3238.