DOI: 10.16016/j.1000-5404.1997.06.021

膀胱移行细胞癌 p21 p185 p53蛋白表达及临床意义

于冬梅* 柳凤轩 梁智勇 陈意生 (第三军医大学附属西南医院病理科)重庆,400038

提 要 目的:探讨膀胱移行细胞癌癌基因蛋白表达与预后的关系。方法:应用免疫组织化学,检测150例膀胱移行细胞癌p21、p185、p53三种蛋白表达。结果:膀胱移行细胞癌p21、p185、p53蛋白表达阳性率分别为59.3%、55.3%、29%。其中73例膀胱移行细胞癌存在两种以上蛋白共同表达。p21、p185蛋白表达阳性率与膀胱移行细胞癌分级呈负相关($P<0.05$),p53蛋白表达阳性率与膀胱移行细胞癌分级呈正相关($P<0.01$)。p21蛋白表达阳性率与预后呈负相关,p53与预后呈正相关。结论:p21、p53蛋白表达检测有助于判断膀胱癌的预后。

关键词 膀胱移行细胞癌;免疫组化;癌基因产物;预后

中图法分类号 R737.14

作者应用免疫组织化学检测膀胱移行细胞癌(TCC)p21、p185、p53蛋白表达,旨在探讨ras基因、c-erbB-2基因及p53基因在膀胱移行细胞癌中的变化规律及其与预后的关系。

1 材料与方法

1.1 材料

收集我校三所附属医院1976~1992年间,有随访资料的手术切除膀胱移行细胞癌150例,另取癌旁不典型增生粘膜8例,膀胱正常粘膜10例作为对照,标本均经10%福尔马林固定,石蜡包埋,连续切片。

鼠抗人p21单克隆抗体为美国Maxim Biotech Inc.产品,鼠抗人p185单克隆抗体为美国Oncogene Science公司产品,鼠抗人p53单克隆抗体Do-7为英国牛津大学Kevin catter博士惠赠,ABC试剂盒为美国Vector Lab公司产品。

1.2 免疫组化染色

采用ABC法,一抗p21、p185、p53效价均为1:50,染色设阴性对照,以PBS代替第一抗体,染色阴性。以已知阳性切片作阳性对照。结果判定:按染色范围及强度判断。

1.3 统计学分析

计数行χ^2检验。

2 结果

2.1 临床资料

150例膀胱移行细胞癌中,男性125例,女性25例,平均年龄56.68岁。随访时间术后6个月至17年。组织学分级:Ⅰ级21例,Ⅱ级89例,Ⅲ级40例。

2.2 免疫组化结果

10例正常膀胱粘膜中,4例(40%)p21蛋白呈弱阳性,p185、p53蛋白均阴性,8例癌旁不典型增生中6例(75%)p21蛋白呈阳性反应,5例(63%)p185蛋白呈阳性反应,p53蛋白呈阴性反应。150例膀胱移行细胞细胞癌中p21蛋白阳性率59.3%,p185蛋白阳性率55.3%,p53蛋白阳性率29%。其中p21、p185蛋白过度表达随膀胱移行细胞癌病理分级增高而降低,与膀胱移行细胞癌分级显著相关($P<0.05$),p53蛋白过度表达随膀胱移行细胞癌分级增高而增高,与膀胱移行细胞癌分级非常显著相关($P<0.01$)见表1。

表1 150例膀胱移行细胞癌 p21 p185 p53蛋白表达结果

Tab 1 Results of expression of p21, p185 and p53 proteins in 150 cases with TCC of bladder

Grade	n	p21				p185				p53			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
Ⅰ	21	5	4	3	9	6	5	7	3	18	2	1	0
Ⅱ	89	35	16	17	21	38	25	11	15	66	15	6	2
Ⅲ	40	21	5	9	5	23	8	4	5	22	10	3	5

* 于冬梅,女,47岁,副教授,硕士

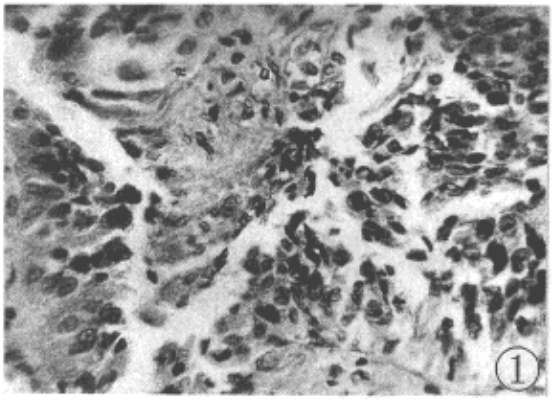
?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

p21蛋白阳性为细胞浆和细胞膜着色,见图 1,部分间质细胞,如平滑肌细胞、成纤维细胞也呈弱阴性。p185蛋白阳性为细胞膜或细胞浆着色,见图 2,p53蛋白阳性为细胞核着色,见图 3,后两者间质不着色。

三种基因蛋白产物检测结果显示,表达两种以上基因蛋白产物者计 73例(48.7%)。其中 p21、p185、p53蛋白共同表达阳性率 9.3%,p21、p53蛋白共同表达阳性率 4%,p21、p185蛋白共同表达阳性率 24%,p185、p53蛋白共同表达阳性率 11.3%。

2.3　p21、p185、p53蛋白表达与预后关系

本组 150例膀胱移行细胞癌,p21蛋白阴性者死亡率为 39.3%,高于 p21蛋白阳性患者死亡率 7.8%($P < 0.01$)。p53蛋白阴性患者死亡率 14.2%低于 p53蛋白阳性者死亡率 36.3%($P < 0.01$),见表 2



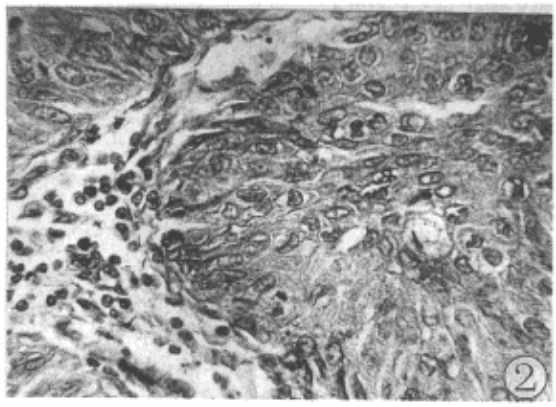


图 1　膀胱移行细胞癌Ⅰ级 p21染色阳性　(ABC×400)

Fig 1　Positive expression of p21 in bladder transitional cell carcinoma grade Ⅰ　(ABC×400)

图 2　膀胱移行细胞癌Ⅱ级 p185染色阳性　(ABC×400)

Fig 2　Positive expression of p185 in bladder transitional cell carcinoma grade Ⅱ　(ABC×400)

表 2　150例膀胱移行细胞癌患者的死亡率

Tab 2　Mortality of 150 cases with TCC of bladder

	p21(%)		p185(%)		p53(%)		Expression of more than two kinds	
	+ (89cases)	− (61cases)	+ (83cases)	− (67cases)	+ (44cases)	− (106cases)	+ (73cases)	− (77cases)
Recurrence	17.9(16/89)	26.2(16/61)	22.9(19/83)	19.4(13/67)	31.8(14/44)	16.9(18/106)	30.1(22/73)	12.9(10/77)
Death	7.8(7/89)	39.3(24/61)	21.7(18/83)	19.4(13/67)	36.3(16/44)	14.2(15/106)	20.5(15/73)	20.8(16/77)

3　讨论

p21蛋白是 ras基因编码的一种蛋白产物,ras基因通过过度表达和突变而激活,本组对膀胱移行细胞癌 p21蛋白检测结果表明:阳性率分别为Ⅰ级 76%、Ⅱ级 61%、Ⅲ级 47%,在分化好的Ⅰ级膀胱移行细胞癌中 p21蛋白表达阳性率高,与缪廷杰等[1]在膀胱移行细胞癌研究中得出的结论相一致。p21蛋白阳性表达者显示预后好,死亡率低,反之则预后差,死亡率高,因此我们认为 p21蛋白表达可作为膀胱移行细胞癌预后的参考指标。

p185蛋白是 c-erbB-2癌基因编码的蛋白产物,其过度表达是 c-erbB-2基因扩增的结果。近年来对 c-erbB-2癌基因在膀胱移行细胞癌中的作用有一些研究,sato等[2]对膀胱移行细胞癌检测结果显示:分化差者阳性率高。我们对膀胱移行细胞癌 p185蛋白检测结果表明:阳性率分别为Ⅰ级 70%、Ⅱ级 57%、Ⅲ级 43%,在分化好的Ⅰ级膀胱移行细胞癌中 p185表达阳性率高,与邹文等[3]结论相一致。提示 p185蛋白表达可能是早期膀胱移行细胞癌的表现,p185蛋白表达与预后

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

关系:表达阴性者死亡率19.4%,阳性者 21.7%,统计学分析两者差异不显著。

p53蛋白是由 p53抑癌基因编码的蛋白产物,一般认为免疫组化检测到的蛋白表达即为突变型 p53蛋白[4],目前,突变型 p53蛋白在许多肿瘤中被检测到,且与肿瘤组织学分级相关。Soini等检测膀胱移行细胞癌中 p53蛋白阳性表达随病理分级增高而增高,I 级阳性率9%,III级阳性率89%[5],我们的结论与 soini得出结论相一致,p53蛋白表达在膀胱移行细胞癌I 级中阳性率14%,III级中为45%,在分化差的膀胱移行细胞癌中表达最强。p53蛋白阳性表达者死亡率高,预后差,阴性表达者则预后好,死亡率低,因此我们认为 p53蛋白表达可以用作膀胱移行细胞癌恶性程度及判断预后的指标。

一些研究表明:膀胱移行细胞癌发生过程中往往有多个基因协同参与,可以表现为多个基因协同作用。叶定伟等[6]报告了膀胱移行细胞癌中 ras和 c-erbB-2癌基因产物的表达,lipponen[7]报告了 c-erbB-2癌基因产物表达同时伴有 p53抑癌基因产物的表达。本研究检测三种基因蛋白的结果,说明多个基因协同激活在膀胱移行细胞癌发生发展中起着一定作用。

参考文献

1 缪廷杰,王 杰.癌基因 ras产物 p21表达与膀胱肿瘤生物学之间关系.临床泌尿外科杂志,1990,5(3):156

2 Sato, Moriyama M, Mori S *et al*. An immunohistologic evaluation of c-erbB-2 gene product in patients with urinary carcinoma. Cancer, 1992, 70(10): 2493

3 邹 文,吴明明,虞颂庭等.膀胱癌原癌基因 c-erbB-2蛋白产物表达.中华泌尿外科杂志,1995,16(2):84

4 Levine A J, Momand J, Finlay C A. The p53 tumor suppressor geng. Nature, 1991, 351: 453

5 Soini Y, Turpeeniemi-Hujanen T, Kamel D *et al*. p53 immunohistochemistry in tansitional cell carcinoma and dysplasia of the urinary bladder correlates with disease progression. Br J cancer, 1993, 68(5): 1029

6 叶定伟,郑家富,钱松溪等.p53基因突变与泌尿系肿瘤关系的初步研究.中华医学杂志,1994,74(11):656

7 Lipponen P K. Interrelationship between expression of p53, proliferating cell nuclear antigen and c-erbB-2 in bladder cancer. Pathobiology, 1993, 61: 178

(收稿:1997-03-11;修回:1997-09-18)

(编辑 仇玉福)

Expression of p21, p185 and p53 proteins in transitional cell carcinoma of the bladder and its clinical significance

Yu Dongmei, Liu Fengxuan, Liang Zhiyong, Chen Yisheng (Department of Clinical Pathology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038)

Abstract Objective: To explore the relationship between the expression of the oncogenes of transitional cell carcinoma of the bladder and its prognosis. Methods: The expression of p21, p185 and p53 proteins in 150 cases of transitional cell carcinoma of the bladder was determined with immunohistochemistry. Results: The positive rates of expression for p21, p185 and p53 proteins were 59.3%, 55.3% and 29% respectively. Expression of more than two kinds of oncogenes was seen in 73 cases. The positive rates of expression for p21 and p185 proteins were negatively correlated to the pathological grade ($P < 0.05$) while that for p53 protein was positively correlated to the pathological grade ($P < 0.01$). The positive rate of expression for p21 protein was negatively while that for p53 protein positively correlated to the prognosis of the transitional cell carcinoma of the bladder. Conclusion: Determination of the expression of p21 and p53 proteins is helpful for predicting the prognosis of carcinoma of the bladder.

Key words bladder transitional cell carcinoma; immunohistochemistry; oncogene product; prognosis

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net