

# p16 蛋白在子宫内膜癌中表达的研究

郑冬梅<sup>1</sup>, 武丽杰<sup>2</sup>, 杨雪松<sup>1</sup>, 李芳<sup>1</sup>, 孙延芝<sup>1</sup>, 陈黎明<sup>1</sup>, 杨竹君<sup>2</sup>

(1. 解放军 211 医院 优生优育中心, 黑龙江 哈尔滨, 150086; 2. 哈尔滨医科大学 公共卫生学院, 黑龙江 哈尔滨, 150001)

**摘要:**为探讨 *P16* 基因在子宫内膜癌发生及发展过程中所起的作用, 采用免疫组化 SP 法对 38 例子宫内膜癌(腺癌 33 例, 腺棘皮癌 4 例, 浆液性乳头状腺癌 1 例)及 19 例正常组织进行了 p16 蛋白的免疫组化检测, 结果 p16 蛋白在正常组织中表达率为 56.8%, 在腺癌中的表达率为 21.7%, 在腺棘皮和浆液性乳头状腺癌中的表达率为 25.1%, 与正常组差异显著, 同时, p16 蛋白在 I~II 期子宫内膜中的表达率为 26.4%。而在 III~IV 期子宫内膜癌中的表达率为 11.7%, 二者差异显著, 说明 p16 蛋白在子宫内膜癌的发生及进展过程中起重要作用。

**关键词:** 子宫内膜癌, p16 蛋白, 免疫组化 SP 法

中图分类号: Q737.33, Q253

文献标识码: A

文章编号: 0253-9772(2000)05-0293-02

## The Study on the Expression of *P16* Gene in Carcinoma of Endometrium

ZHENG Dong-mei<sup>1</sup>, WU Li-jie<sup>2</sup>, YANG Xue-song<sup>1</sup>, LI Fang<sup>1</sup>, SUN Yan-zhi<sup>1</sup>, CHEN Li-ming<sup>1</sup>, YANG Zhu-jun<sup>2</sup>

(1. The Center of Healthy Birth of the 211 Hospital of PLA, Harbin 150086, China;

2. The Public Health College of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**Abstract:** To understand the role of *P16* gene in the progression of carcinoma of endometrium, the expression of *P16* gene was detected in 38 carcinoma of endometrium specimens and 19 controls by immunohistochemical SP method. The p16 protein positive rates of carcinoma of endometrium and control had significant difference ( $P < 0.05$ ), and the expression of p16 protein was also significant different between I~II grades and III~IV grades of adenocarcinoma of endometrium. So the p16 protein was closely associated with the generation and development of the carcinoma of endometrium.

**Key words:** carcinoma of endometrium, p16 protein, immunohistochemical SP method

目前研究发现, 细胞周期调节失控是肿瘤发生的重要原因之一, 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 p16 与细胞周期蛋白 D 竞争性结合细胞周期依赖性激酶(CDK4)而对细胞周期进行调控<sup>[1]</sup>。本文采用免疫组化 SP 法检测了子宫内膜癌中 *P16* 基因的表达情况, 以了解 *P16* 基因与子宫内膜癌发生的关系, 为临床病理诊断和判别提供重要的参考指标。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验材料

本实验收集了本医院 1995~1999 年间的子宫内膜癌切除标本 38 例, 其中腺癌 33 例, 腺棘皮癌 4

例, 浆液性乳头状腺癌 1 例, 19 例正常子宫内膜组织来源于手术切除的子宫肌瘤标本。所有标本均经常规甲醛固定, 石蜡包埋。临床分期采用 1988 年 FIGO 标准。

### 1.2 免疫组化 SP 法

p16 蛋白多克隆抗体为美国 Santa Cruz 公司产品, 滴度 1:100; SP 免疫组化染色试剂盒为福州迈新公司产品, 切片标本经常规脱蜡, 水化后备用, 免疫组化染色过程: 滴加 3%  $H_2O_2$  阻断内源性过氧化物活性, PBS 冲洗后, 依次滴加羊血清, 一抗, 桥抗, SP, DAB 显色, 苏木素复染, 梯度脱水, 透明后封片, 显微镜下观察。阳性对照选用已知阳性片, 空白对照

收稿日期: 1999-11-18, 修回日期: 2000-05-12

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助课题(资助号: D9930)

作者简介: 郑冬梅(1964-), 女, 黑龙江人, 在读硕士, 研究方向: 优生优育及妇科肿瘤学。

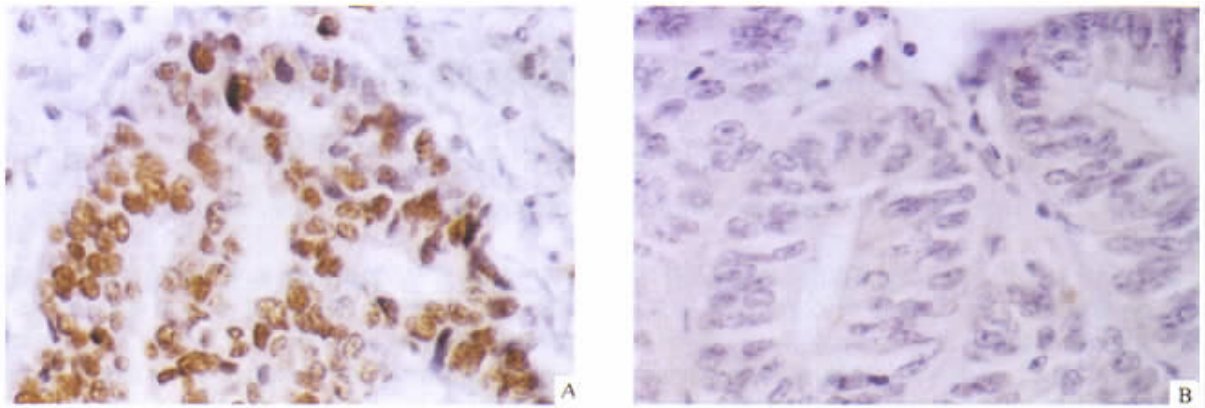


图 1 p16 蛋白在子宫内膜癌中的表达

A. p16 蛋白阳性 B. p16 蛋白阴性。

用 PBS 代替一抗。

### 1.3 结果判定

以细胞核或/和细胞质中出现棕黄色着色为阳性(见图 1),每片观察 5 个  $40\times 10$  倍视野,对其中的细胞计数。计算阳性表达率,采用秩和检验作统计学处理。

## 2 结果与讨论

### 2.1 p16 蛋白与子宫内膜癌的发生相关

p16 蛋白在对照组 19 例正常组织中均呈阳性表达,而在子宫内膜癌中的表达率较低,33 例腺癌中的平均表达率为 21.7%,和正常对照组差异显著,其他 5 例子官内膜癌的平均表达率为 25.1%和正常组对照差异显著,说明 p16 蛋白表达与子宫内膜癌的发生密切相关(见表 1)。

### 2.2 p16 蛋白与子宫内膜癌的进展有关

p16 蛋白在 I~II 期子宫内膜癌中的平均表达率为 26.4%,而在 III~IV 期的子宫内膜癌中的表达率为 11.7%,二者之间差异显著,说明 p16 蛋白的表

达与子宫内膜癌的临床分期有关,即与子宫内膜癌的进展有一定的关系(见表 1)。

*P16* 基因是一种多重肿瘤抑制基因,是细胞周调节因子<sup>[2]</sup>,在常见的妇科肿瘤中其结构和功能有改变,参与肿瘤的进展和转移<sup>[3,4]</sup>。p16 蛋白表达子宫内膜癌关系,国内外研究较少。本研究结果显示 p16 蛋白的表达可见于正常子宫内膜的腺体癌组织中。正常组织着色均匀,癌组织中染色不匀且明显减少,表明 p16 蛋白作为一种细胞周期节蛋白,其表达的量与细胞的生物学行为有关,正组织表达率较高,癌组织中表达率较低,同时与子宫内膜癌的分期显著相关,说明 p16 蛋白在子宫内癌的发生、进展过程中起重要的作用,这些结果与予妹<sup>[5]</sup>及徐苗厚<sup>[6]</sup>等人报道的结果相一致,这些果对子宫内膜癌患者 p16 蛋白表达的状态的正确估将有助于病人的诊断和治疗。

### 参考文献:

- [1] Kamb A, Cruis NA, Weaver-Fedhuas J, et al. A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types[J]. Science, 1994, 264: 436~440.
- [2] Hunter T, pines J. Cyclins and cancer: Cyclin D and CDK inhibitors come of age [J]. Cell, 1994, 79: 573~582.
- [2] 贺国强,张志胜,游学科,等.原发性子宫颈鳞癌中 MTS 基因突变研究[J]. 中华妇产科杂志, 1998, 33(1): 51.
- [4] 高国兰,彭芝兰,王和,等. *P16* 基因产物在卵巢恶性肿瘤中的表达[J]. 中华妇产科杂志, 1998, 33(5): 302~303.
- [5] 徐苗厚,张振国,鹿群,等. 子宫内膜癌中 p16 蛋白表达的免疫组化检测及其临床意义的研究[J]. 现代妇产科进展, 1997, 6: 320~323.
- [6] 廖予妹,魏丽惠,富琪,等. p16 和细胞周期素 D1 蛋白在子宫内膜癌中的表达[J]. 中华妇产科杂志, 1999, 34(9): 568~569.

表 1 p16 蛋白在子宫内膜癌及对照组的表达情况

项别	总例数	完全无 p16 表达	最高阳性表达率(%)	平均阳性表达率(%)	P 值
病理类型					
腺癌	33	4	51	21.7	<0.05 <sup>a</sup>
其他 <sup>a</sup>	5	1	54	25.1	<0.05
临床分期					
I~II 期	25	1	54	26.2	
III~IV 期	13	4	38	11.7	<0.05 <sup>d</sup>
对照组	19	0	85	56.8	

a. 包括腺棘皮癌 4 例,浆液性乳头腺癌 1 例; b. 腺癌和对照组相比; c. 其他类型子宫内膜癌和对照组相比; d. I~II 期和 III~IV 期子宫内膜癌相比。