

文章编号:1004 - 616X(2002)02 - 0087 - 03

· 论著 ·

p53 及 PCNA 的异常表达在食管上皮增生和癌变过程中的意义

陶仪声¹, 宗永生²

(1. 蚌埠医学院病理教研室,安徽 蚌埠 233003; 2. 中山医科大学病理教研室,广东 广州 510089)

【摘要】目的:研究食管上皮增生、不典型增生及原位癌中 p53 蛋白及增殖细胞核抗原(PCNA)的异常表达,探讨其在食管癌发生发展中的作用。**方法:**用免疫组化 LSAB 方法检测 189 例食管鳞癌癌旁上皮及原位癌中 p53 及 PCNA 的表达。**结果:**癌旁上皮中存在 p53 蛋白积聚,从上皮增生 不典型增生 原位癌,其阳性率依次为 55 %、79 %和 98 % ($P < 0.01$)。PCNA 的阳性强度也是依次递增。**结论:**p53 蛋白的积聚在食管鳞癌癌前病变中既已存在,说明它是一个早期事件,在食管癌的发生中起一定的作用。p53 及 PCNA 的异常表达可能成为判断食管上皮发生癌变或癌前病变的客观指标之一。

【关键词】p53 蛋白;增殖细胞核抗原(PCNA);食管上皮;不典型增生;原位癌

中图分类号:R730.2 文献标识码:A

THE SIGNIFICANCE OF OVER-EXPRESSION OF p53 PROTEIN AND PROLIFERATION CELL NUCLEAR ANTIGEN IN ESOPHAGEAL EPITHELIOSIS AND CARCINOGENESIS

TAO Yi-sheng¹, ZONG Yong-sheng²

(1. Department of Pathology, Bengbu Medical College, Bengbu 233003; 2. Department of Pathology, Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510089, China)

【Abstract】 Purpose : To study the over-expression of p53 protein and proliferation cell nuclear antigen (PCNA) in human esophageal basal cell hyperplasia, atypical hyperplasia, and carcinoma *in situ*, and to analyse the significance of the expression. **Methods :** 189 specimen of esophageal paracarcinoma epithelia and carcinoma *in situ* were tested for p53 and PCNA using immunohistochemical technic. **Results :** From basal cell hyperplasia to atypical hyperplasia to carcinoma *in situ*, the rates of p53 protein accumulation were 55 %, 79 % and 98 % ($P < 0.01$), respectively, and PCNA immunostain-positive cells increased in number as well. **Conclusions :** p53 protein accumulation occurs early in the pathogenesis of esophageal carcinoma. Over-expression of p53 protein and PCNA may serve as an indicator of precancerous lesions and malignancy in the human esophageal epithelium.

【Key words】p53 protein; proliferation cell nuclear antigen (PCNA); esophageal epithelium; atypical hyperplasia; carcinoma *in situ*

食管癌是危害最严重的恶性肿瘤之一。食管癌及 PCNA 的表达情况,探讨 p53 突变在食管癌发生, 中存在 p53 的异常表达¹,但 p53 突变与食管上皮的发展过程中的作用。

癌变过程是否有关? PCNA 是一反应细胞增殖的指标,发生 p53 改变的细胞其增殖状态如何? 本文着重观察食管粘膜上皮增生,不典型增生及原位癌中 p53

1 材料与方法

1.1 病理标本 189 例食管鳞状细胞癌手术切除标

收稿日期:2001-09-17; 修订日期:2001-10-09
基金项目:美国中华医学基金会和安徽省教育厅科研基金(编号 97JL148)
作者简介:陶仪声(1965-)女,安徽省人,副教授,医学硕士,主要从事肿瘤病理学研究。E-mail: taoyisheng @sohu.com

本收集于1992年,分别取自中山医科大学病理学教研室(41例),汕头大学医学院病理科(55例),河南医科大学附属二院病理科(43例),山西医科大学病理科(50例)。组织经4%甲醛固定,石蜡包埋,连续切片,厚度为5μm,贴于预先用AES胶处理过的玻片上,烤片,常规HE染色。将癌旁上皮进一步分为正常上皮、增生上皮(上皮有增生但增生的上皮无异型)和不典型增生上皮(上皮不仅有增生,而且增生的细胞表现出不同程度的异型性,但异型的细胞未达上皮全层),确定癌旁组织中有正常食管粘膜上皮32例,鳞状上皮增生124例,不典型增生120例,原位癌42例。

1.2 免疫组化染色 采用LSAB方法(DAKO, K681)。分别用抗p53蛋白抗体Do-7(DAKO, 1:100),抗PCNA抗体PC10(DAKO, 1:100),按试剂盒说明书步骤稍加改良:在加二抗之后用3%过氧化氢以消除内源性过氧化物酶,Do-7在加一抗前置柠檬酸缓冲液(pH 6.0)中微波预处理。DAB显色,1%甲基绿复染。

用已知乳腺癌p53蛋白阳性片作阳性对照,PCNA作自身对照,用PBS代替一抗作阴性对照。

1.3 统计学处理 实验结果经卡方检验及计数资料相关分析。

2 结果

p53及PCNA的表达均定位于细胞核。将细胞核内出现棕黄色颗粒,胞质及核仁阴性的细胞视为阳性细胞。PCNA阳性分级:无阳性细胞为“-”,阳性细胞在1%~25%为“+”,26%~50%为“++”,51%~75%为“+++”,>75%为“++++”。p53蛋白等级:无阳性细胞“-”,阳性细胞不超过上皮层下1/3者为“+”,阳性细胞超过下1/3,但不超过下2/3者为“++”,阳性细胞超过下2/3层为“+++”。考虑到多种因素对p53蛋白积聚的影响,出现少数阳性细胞不作为p53蛋白积聚的标准²。p53蛋白和PCNA在食管不同类型组织中的表达(见表1和表2,图1和图2)

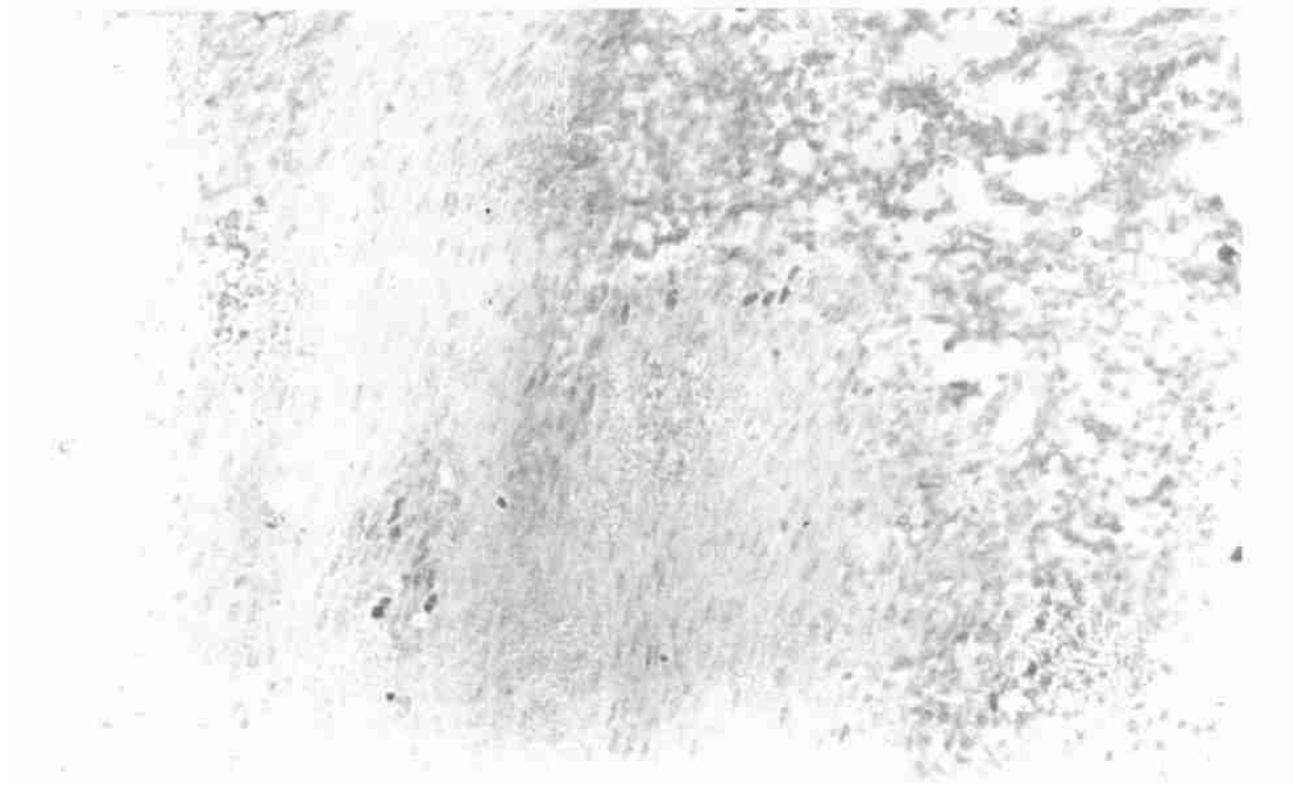


图1. 在基底细胞增生上皮中,p53蛋白弱阳性且阳性细胞极少(×400)
Figure 1. Weak positive and negative cells for p53 protein in basal cell hyperplasia

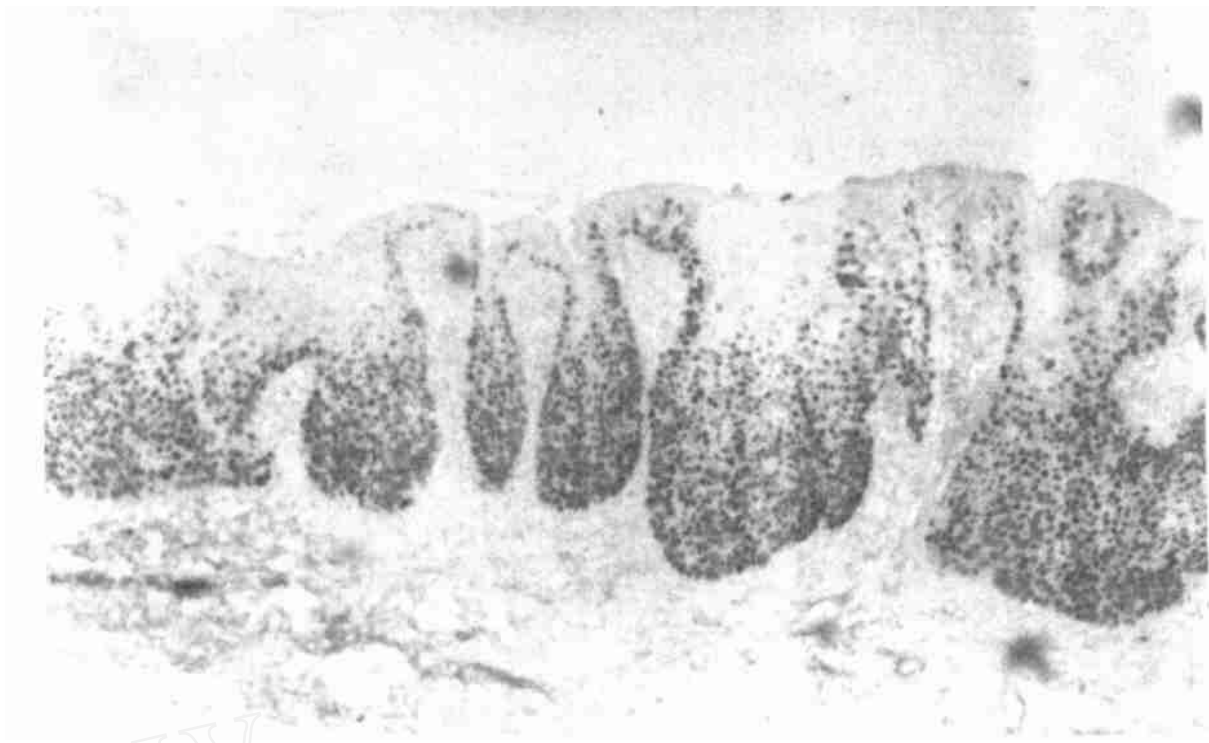


图 2. 在不典型增生及原位癌中, p53 蛋白强阳性细胞弥漫分布

Figure 2. Strong positive expression for p53 protein in atypical hyperplasia and carcinoma *in situ* (x200)

表 1. p53 蛋白的积聚

Table 1. Accumulation of p53 protein

Histological types	n	+ ~ +++ (%)	+++ (%)	+++ (%)	+++ (%)
Normal	32	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Basal cell hyperplasia	124	68(55) *	0(0)	0(0)	68(55)
Atypical hyperplasia	120	95(79) *	31(26)	49(41)	15(13)
Carcinoma <i>in situ</i>	42	41(98) *	39(93)	2(5)	0(0)

* ² test P < 0.05, compared with the other group

表 2. PCNA 的表达

Table 2. Expression of PCNA

Histological types	n	+	++	+++	++++	++++~+++++ (%)
Normal	32	31	1	0	0	0(0)
Basal cell hyperplasia	124	91	32	1	0	1(0.8)
Atypical hyperplasia	120	33	49	36	2	38(32) *
Carcinoma <i>in situ</i>	42	0	2	34	6	40(95) *

* ² test P < 0.05, compared with the other group

3 讨论

3.1 p53 蛋白积聚原因是多方面的,但主要是由于 p53 基因突变导致突变型 p53 蛋白产生和突变型 p53 蛋白半衰期延长所致³。p53 蛋白积聚在癌旁上皮中阳性率为 59 % (163/276),在 原位癌中阳性率为 98 % (41/42),二者之间有显著差异 (P < 0.01)。从

正常上皮 增生上皮 不典型增生 原位癌, p53 蛋白积聚逐渐增多,阳性率之间比较存在显著差异 (P < 0.001)。提示该基因的改变与食管鳞癌的发生有关⁴。用计数资料相关分析,增生上皮,不典型增生和原位癌比较,总卡方值 $\chi^2 = 208.0319$, P < 0.0001, Pearson 列联系数 = 0.7106;增生上皮和不典型增生比较, $\chi^2 = 112.4566$, P < 0.0001, Pearson 列联系数 = 0.6389;不典型增生和原位癌比较, $\chi^2 = 44.8591$, P < 0.0001, Pearson 列联系数 = 0.4980;增生上皮和原位癌比较, $\chi^2 = 109$, P < 0.0001, Pearson 列联系数 = 0.7071。这表明 p53 的表达程度与组织学类型成正相关,提示 p53 的改变在食管鳞癌的癌变过程中起重要的作用。p53 蛋白的积聚在细胞恶变前既存在⁵,说明 p53 基因的改变在食管癌发生中是一个早期事件,因此该指标可用于食管癌高危人群的筛选。

3.2 PCNA 是一个相对分子量 (Mt) 36 000 的酸性核蛋白,在细胞周期中的 G1 后期和 S 早期诱导合成⁶。我们在较大样本中的观察发现:在正常组织及基底细胞增生的组织中,PCNA 的阳性表达多在基底层和副基底层,呈单层排列,其 50 % 以上的阳性表达率仅 0.60 % (1/156);在不典型增生的组织中,

文章编号:1004 - 616X(2002)02 - 0090 - 04

论著 ·

江苏汉族人乙醛脱氢酶 2 基因型分布及其与饮酒习惯的关系

吴建中¹, 丁建华¹, 高长明¹, 李苏平¹, 臧宇¹, 周建农¹, 苏平¹, 刘燕婷¹, 周学富², 王如鸿², 丁保国²

(1. 江苏省肿瘤防治研究所流行病学研究室, 江苏 南京 210009; 2. 江苏省泰兴市卫生防疫站慢性病防治科, 江苏 泰兴 225500)

【摘要】目的:研究乙醛脱氢酶 2(ALDH2) 基因多态性在江苏汉族人中的分布频率及其与饮酒习惯的关系。方法:在江苏泰兴市选择 273 例正常人进行流行病学调查研究,并应用聚合酶链反应-限制性片段长度的多态性(PCR-RFLP)方法检测研究对象的 ALDH2 基因型。结果:ALDH2 变异型等位基因在中国人中的分布频率为 47.25%。ALDH2 变异型等位基因携带者与 ALDH2 正常等位基因携带者之间饮酒频度和每次饮酒量间差异均无显著性。结论:中国人 ALDH2 酶的活性普遍缺乏。人们的饮酒习惯与 ALDH2 基因型分布无明显的相关关系。

【关键词】乙醛脱氢酶 2;酒精;乙醛

中图分类号:R181.3⁺3 文献标识码:A

ALDEHYDE DEHYDROGENASE 2 GENOTYPES AND DRINKING BEHAVIOR OF CHINESE IN JIANGSU PROVINCE

WU Jian-zhong, DING Jian-hua, GAO Chang-ming, LI Sur-ping, ZANG Yu, ZHOU Jian-nong, SU Ping, LIU Yan-ting, ZHOU Xue-fu, WANG Ru-hong, DING Bao-guo

(Department of Epidemiology, Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing 210009, China)

PCNA 的阳性细胞带上移,达 2~5 层不等,达到上皮的中层,其 50% 以上的阳性表达率达到 32% (38/120);原位癌时阳性细胞更多,排列弥漫,杂乱无章,50% 以上的阳性表达率高达 95% (40/42),经 χ^2 检验三者之间有显著差异 ($P < 0.01$)。这说明正常上皮基底细胞有一定的增殖,但不典型增生及原位癌中细胞增殖活性明显提高,增殖活性的提高可能与癌变的过程相关,亦可作为判断食管上皮癌变的指标之一。

参考文献:

- 1 Volant A, Nouabbaum JB, Groux MA, et al. P53 protein accumulation in oesophageal squamous cell carcinomas and precancerous lesions J. *J Clin Pathol*, 1995, 48(6):531~534.
- 2 Sanano H, Miyazaki S, Gooukan Y, et al. Expression of p⁵³ in hu-

- man esophageal carcinoma: An immunohistochemical study with correlation to proliferating cell nuclear antigen expression J. *Human Pathol*, 1992, 23(11):1238~1243.
- 3 Takashi W, Ichio S, Masayuki I, et al. Loss of 17p, mutation of the p53 gene, and overexpression of P⁵³ protein in esophageal squamous cell carcinomas J. *Cancer Res*, 1993, 53(4):846~850.
- 4 Wang LD, Hong J Y, Qiu SL, et al. Accumulation of p53 protein in human esophageal precancerous lesions: A possible early biomarker for carcinogenesis J. *Cancer Res*, 1993, 53(8):1783~1787.
- 5 Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U, Saai P, et al. Integrated p53 histopathologic/genetic analysis of premalignant lesions of the esophagus J. *Cancer Detect Prev*, 2000, 24(1):13~23.
- 6 Jaskiewicz K, De Groot KM. P53 gene mutants expression, cellular proliferation and differentiation in oesophageal carcinoma and non-cancerous epithelium J. *Anticancer Res*, 1994, 14(14):137~140.

收稿日期:2001-07-31; 修订日期:2001-10-03

基金项目:江苏省社会发展基金重点项目资金资助(BS99026-1)

作者简介:吴建中(1965-),男,江苏省通州市人,主管医师,原从事肿瘤遗传学研究工作,现主要从事肿瘤分子流行病学研究