

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2006)11-0994-03

## EZH2 和 PTEN 基因在前列腺癌组织中表达及其相关性

宋力, 崔小健, 苏大军, 谭国良 (天津市公安医院泌尿外科, 天津 300045)

### Expressions and correlation of EZH2 and PTEN in prostate cancer

SONG Li, CUI Xiao-Jian, SU Da-Jun, TAN Guo-Liang

Department of Urology, Gong'an Hospital, Tianjin 300045, China

**【Abstract】** AIM: To investigate the expressions and correlation of EZH2 and PTEN in prostate cancer for the purpose of illustrating their relations to pathological grading and clinical phase.

**METHODS:** The expressions of EZH2 and PTEN in 60 cases of prostate cancer were detected with immunohistochemistry of SABC. **RESULTS:** The expression rates of EZH2 and PTEN were 98.3% and 25.0%. The expressions of EZH2 and PTEN had significant differences in different pathological grading and clinical phases ( $P < 0.05$ ). Meanwhile, we also found there was a negative correlation between EZH2 and PTEN ( $P < 0.05$ ). The expressions of EZH2 and PTEN had no correlation with age, sex, tumor size and location. **CONCLUSION:** The relation of EZH2 and PTEN may play an important role in the tumorigenesis and tumor progression in prostate cancer. As a testing method, the research can be the index for estimating the level of malignant and progression of the prostate cancer, and expectedly provide some references for diagnosis and treatments.

**【Keywords】** prostate neoplasms; EZH2; PTEN; gene expression

**【摘要】**目的: 研究 EZH2 和 PTEN 在前列腺癌标本中的表达及其相关性与前列腺癌临床分期及病理分级的关系。方法: 用免疫组织化学 SABC 法对 60 例前列腺癌 EZH2 和 PTEN 的表达进行检测。结果: 前列腺癌组织 PTEN 和 EZH2 蛋白的阳性表达率分别为 25.0% 和 98.3%。PTEN 和 EZH2 的阳性表达在不同病理分级及病理分期之间有差异 ( $P < 0.05$ ), 同时两者的表达存在负相关 ( $P < 0.05$ ), 但与患者的性别、年龄、肿瘤的大小、部位均无关。结论: PTEN 和 EZH2 有相关性, 可能在前列腺癌的发生发展过程中起关键作用, 并可作为判定前列腺癌恶性程度及进程参考的指标。

**【关键词】** 前列腺肿瘤; EZH2 基因; PTEN 基因; 基因表达

**【中图分类号】** R737.25 **【文献标识码】** A

## 0 引言

前列腺癌 (Pca) 高发于老年男性, 是最多见的恶

性肿瘤之一。在欧美国家前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤。随着在我国发病率的不断提高, 其诊治日益受到重视。PTEN 和 EZH2 作为前列腺癌的相关基因, 在前列腺癌的发生、发展和转移中起重要作用<sup>[1-4]</sup>。我们采用免疫组织化学 SABC 法对前列腺癌标本 PTEN 和 EZH2 蛋白进行检测, 旨在探讨它们在前列腺癌中的表达及其相互关系。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 确诊前列腺癌石蜡包埋存档标本 60 例, 年龄 51 ~ 79 (平均 66) 岁。按国际抗癌协会 (UICC) 的 TNM 分期标准, T<sub>1</sub> 期 15 例、T<sub>2</sub> 期 22 例、T<sub>3</sub> 期 10 例、T<sub>4</sub> 期 13 例, 高分化, Gleason 评分 2 ~ 4 分 28 例, 中分化, Gleason 5 ~ 7 分 15 例, 低分化, Gleason 8 ~ 10 分 17 例。有转移者 13 例。鼠抗人 PTEN mAb 和 SABC 试剂盒由北京中杉金桥生物技术有限公司提供。兔抗人 EZH2 多克隆抗体由 Abcam 公司提供。石蜡切片机 (德国 Leitz), 显微镜 (Olympus)。

**1.2 方法** 采用免疫组织化学 SABC 法, 各步骤按说明书进行, 以微波枸橼盐进行抗原修复, DAB 显色, 同时用 PBS 代替一抗作为染色的阴性对照, 用已知前列腺癌阳性切片作阳性对照。按半定量积分法判定 PTEN 蛋白表达结果: 细胞阳性染色为细胞质内出现黄色、棕黄色、棕褐色颗粒。阳性细胞率: 镜下随机选择 10 个高倍镜视野的 1000 个肿瘤细胞, 计算一个高倍镜视野的阳性细胞的平均百分率, 阳性细胞 ≤ 25% 为 0 分, 26% ~ 50% 为 1 分, 51% ~ 75% 为 2 分, > 75% 为 3 分, 阳性染色强度: 黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分。将细胞阳性率和阳性染色强度两者的积分相乘: 0 分为阴性 (-), 1 和 2 分为弱阳性 (+), 3 和 4 分为中度阳性 (++) , 6 和 9 分为强阳性 (+++ )。

统计学处理: 采用 SPSS 10.0 统计软件, 用 Fisher 确切概率法进行率的比较, 相关分析用 Spearman 等级相关。P < 0.05 为差异有统计学意义。

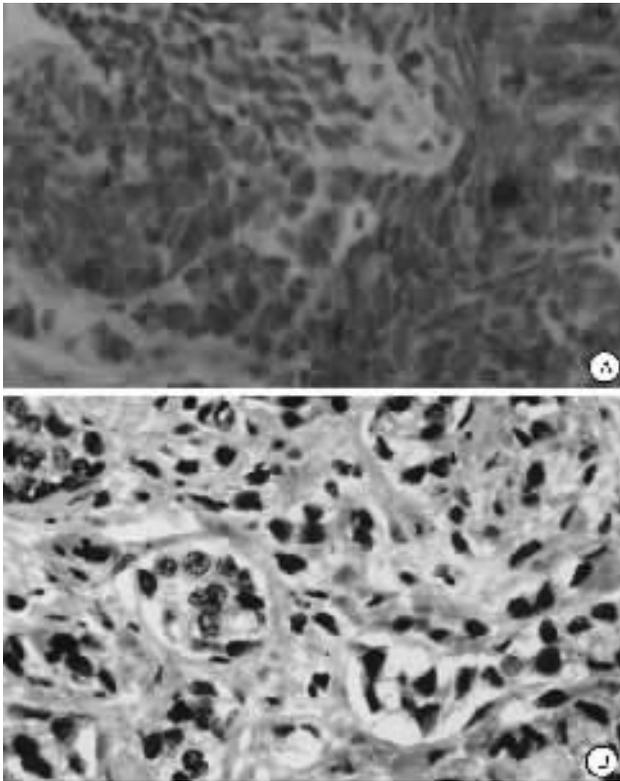
## 2 结果

PTEN 染色大多定位于细胞质, 极少数定位于细

收稿日期 2006-02-22; 接受日期 2006-03-06

作者简介: 宋力, 副主任医师, 副教授。Tel: (022) 23142446 Email: songli@sina.com

胞膜,细胞核几乎不表达(图1A),EZH2染色大多定位于细胞核(图1B)。PTEN和EZH2各自在前列腺癌不同临床分期和病理分级中的表达不同(表1)。前列腺癌组织中的阳性表达率为98.3%,PTEN蛋白阳性表达率为25.0%。EZH2蛋白在各临床分期、病理分级以及有无转移组中的阳性表达率有差异( $P < 0.05$ )。PTEN蛋白阳性表达率在高、中、低分化组的差异均有显著性( $P < 0.05$ )。转移组PTEN的阳性表达率明显低于非转移组( $P < 0.05$ )。PTEN、EZH2的表达强度在各临床分期、病理分级以及有无转移均存在明显差异( $P < 0.05$ )。两基因蛋白的表达与患者的性别、年龄、肿瘤的大小、部位均无关( $P > 0.05$ ,表1)。



A PTEN ; B EZH2.

图1 前列腺癌组织EZH2和PTEN表达阳性

### 3 讨论

EZH2是PcG(polycomb group)基因家族的重要成员之一,在PcG基因家族中,EZH2起着核心作用。EZH2参与染色质结构的形成、基因表达调节以及生长控制,具有多潜能性<sup>[3-5]</sup>。Zetter等<sup>[6]</sup>也发现恶性前列腺癌与局限性前列腺癌、良性肿瘤比,EZH2 mRNA明显增加。Kaplan-Meier统计分析EZH2染色浓度升高大于3倍与31%患者临床治疗失败明显相关,EZH2蛋白可预测前列腺癌手术治疗的疗效<sup>[7]</sup>。Varambally等<sup>[3]</sup>研究发现EZH2在人类前列腺癌演

化过程中具有重要作用。在从原发性前列腺癌向转移前列腺癌的演化过程中,EZH2基因被活化,同时多个基因的转录受到了抑制,而非被活化。这种抑制具有成组抑制的特征。这些被抑制的基因中,许多是抑制肿瘤演化进程的抑癌基因。EZH2基因通过其C末端一个高度保守SET(Su(var)3-9,E(z) and trithorax)区介导转录抑制<sup>[8]</sup>。

表1 前列腺癌组织PTEN、EZH2表达 (n)

参数	n	PTEN				EZH2			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++
临床分期									
T <sub>1</sub>	15	8	2	4	1	0	7	6	2
T <sub>2</sub>	22	16	4	2	0	1	5	10	6
T <sub>3</sub>	10	9	1	0	0	0	1	4	5
T <sub>4</sub>	13	12	1	0	0	0	1	3	9
病理学分级									
高分化	28	18	5	4	1	0	11	9	8
中分化	15	11	2	2	0	1	2	7	5
低分化	17	16	1	0	0	0	1	7	9
转移									
有	13	12	1	0	0	0	0	1	12
无	47	33	7	6	1	1	14	22	10

PTEN基因因为近年来发现的一种抑癌基因,现已证实该基因的突变、失活与多种肿瘤的发生发展密切相关。McMenamin等<sup>[5]</sup>研究发现前列腺癌患者预后越差,恶性程度越高,其PTEN蛋白水平越低,可以认为PTEN表达缺失是前列腺癌不良预后的病理标志物。Li等<sup>[1]</sup>应用RT-PCR方法检测多种肿瘤细胞系和移植瘤中PTEN基因的突变率,发现前列腺癌的突变率为100%。Ali等<sup>[4]</sup>证明PTEN在前列腺癌等部位的失活非常频繁。PTEN基因的突变,失去了对细胞生长的负调控,导致肿瘤进行生长。PTEN直接使PIP3(磷酸酰肌醇23A,52三磷酸)的D3位去磷酸化,抑制细胞生长和促进凋亡的<sup>[9]</sup>。PTEN能抑制细胞的转移、扩散、聚集黏附<sup>[10]</sup>,可以抑制细胞的G1-S期进程<sup>[11]</sup>。

我们研究表明两者之间存在相关性,在前列腺癌的发生发展过程中除了各自发挥作用之外,可能还存在协同作用,作用机制还有待于进一步的深入研究。PTEN和EZH2作为前列腺癌的相关基因,对他们的检测,有助于我们判定前列腺癌恶性程度及进程,同时也为前列腺癌的治疗提供了新的思路。

## 【参考文献】

- [1] Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer [J]. *Science*, 1997, 275: 1943-1947.
- [2] Tie F, Prasad-Sinha J, Birve A, et al. A1-Megadalton ESC/ E(z) complex from drosophila that contains Polycomblike and RPD3 [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23: 3352-3357.
- [3] Varambally S, Dhanasekaran SM, Ming N, et al. The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer [J]. *Nature*, 2002, 419: 624-629.
- [4] Ali IU, Schriml LM, Dean M. Mutational spectra of PTEN/MMAC1 gene: a tumor suppressor with lipid phosphatase activity [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(22): 1922-1932.
- [5] McMenamin ME, Soung P, Perera S, et al. Loss of PTEN expression in paraffin-embedded primary prostate cancer correlates with high Gleason score and advanced stage [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(17): 4291-4296.
- [6] Zetter BR, Banyard J. Cancer: The silence of the genes [J]. *Nature*, 2002, 419(6907): 572-573.

- [7] Tang X, Milyavsky M, Shats I, et al. Activated p53 suppresses the histone methyltransferase EZH2 gene [J]. *Oncogene*, 2004, 23(34): 5759-5769.
- [8] Chen H, Rossier C, Antonarakis SE. Cloning of a human homolog of the Drosophila enhancer of zeste gene (EZH2) that maps to chromosome 21q22.2 [J]. *Genomics*, 1996, 38: 30-36.
- [9] Maehama T, Dixon JE. The tumor suppressor, PTEN/MMAC1, dephosphorylates the lipid second messenger phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(22): 13375-13378.
- [10] Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha in common human cancers and their metastases [J]. *Cancer Res*, 1999, 59: 5830-5835.
- [11] Cheney IW, Neuteboom STC, Vaillancourt MT, et al. Adenovirus mediated gene transfer of MMAC1/ PTEN to glioblastoma cell inhibits Sphasesentry by the recruitment of p27kip1 into cyclin E/COK2 complexes [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(10): 2318-2323.

编辑 许昌泰

· 经验交流 · 文章编号 1000-2790(2006)11-0996-01

## 改良非脱垂子宫经阴道切除术 20 例

胡晓玲, 肖帆, 李美芳, 彭清妹, 朱晓云

(井冈山学院临床医学系妇产科教研室, 江西吉安 343000)

【关键词】子宫切除术, 阴道式, 子宫脱垂  
【中图分类号】R713.42 【文献标识码】B

1 临床资料 改良非脱垂子宫经阴道切除术 (promote transabdominal hysterectomy, pTVH) 20 例, 其中子宫肌瘤 18 例, 子宫腺肌症 1 例, 宫颈上皮非典型增生 1 例, 年龄 32~51 (平均 44.4) 岁, 切除子宫质量 50~650 (平均 198.3) g。非脱垂子宫经腹切除 (transabdominal hysterectomy, TAH) 15 例, 其中子宫肌瘤 11 例, 子宫腺肌症 3 例, 宫颈裂伤 1 例, 年龄 34~51 (平均 45.2) 岁, 切除子宫质量 80~550 (平均 182) g。TAH 按传统的经腹子宫切除方法进行, TVH 手术: 在联合麻醉成功后, 取头低臀高位, 暴露和牵引子宫, 在宫颈黏膜下注入生理盐水, 于膀胱沟下方约 0.3 cm 处, 环切宫颈黏膜一周, 用输卵管钩形钳钩取圆韧带和输卵管, 切断缝扎。锁边缝合腹膜及阴道残端, 阴道内置碘伏纱块, 留置导尿, 术毕。pTVH 改良: 麻醉、体位准备完毕后, 注入稀释美蓝 10 mL 于膀胱内, 环切宫颈黏膜前揉压两侧主韧带, 使之松弛, 如果前腹膜反折打开困难, 可先处理双侧子宫血管, 然后用手从后腹膜反折进入盆腔, 顶住前腹膜反折, 用血管钳夹住子宫膀胱腹膜反折, 切开进腹。为避免损伤膀胱, 在夹前腹膜时, 可用金属导尿管置入膀胱并往上翘, 圆韧带及附件近端留线, 以利检查

附件和止血, 锁边缝合阴道残端及腹膜, 预防切口出血和附件脱垂。pTVH 1 例膀胱损伤, 修复后留置导尿 5 d, 按期出院, 同期 TAH 无脏器损伤。pTVH 盆腔引流液水平平均 37.5 mL, 术中出血 2 种术式记录虽然相似, 但 pTVH 术后输血 1 例, 同期 TAH 输血 5 例。

2 讨论 研究表明, pTVH 较 TAH 损伤小, 被广大患者接受<sup>[1]</sup>。本研究提示 pTVH 在手术时间、术后排气时间、下床活动时间、术后住院时间均缩短, 术后疼痛、术后病率也明显低于 TAH<sup>[2]</sup>。该手术锐性加钝性分离上推膀胱和直肠, 进腹快; 分三钳 (中弯、大弯、柯克钳) 分别钳夹骶主韧带、子宫血管、阔韧带及附件, 用固有韧带钩形钳钩取圆韧带及输卵管, 解决了手术的关键。手术的另一个关键是打开前腹膜, 本改良方法先打开后腹膜, 从子宫后方用指头探入子宫膀胱陷凹, 然后用血管钳夹取、切开, 为避免损伤膀胱, 可先注入美蓝在膀胱内, 或用金属导尿管指引。如有膀胱损伤, 立即修补缝合, 术后留置导尿 3~5 d。此法安全, 有利于初学者开展。本术在阴道孔隙间操作, 手术野小, 因此要求术者有深厚的女性生殖系统解剖学基础知识和熟练的手术基本功, 钳夹处理各韧带和组织必须紧贴子宫, 缝扎近端不少于 0.3~0.5 cm, 结扎、缝合和止血技巧必须到位, 其次是掌握手术适应证, 子宫大小不是主要指标<sup>[3]</sup>。

## 【参考文献】

- [1] 刘穗玲, 李小民. 阴式子宫切除术治疗子宫肌瘤 50 例临床分析 [J]. *中山医科大学学报*, 2002, 23(4): 316-319.
- [2] 李节良, 尹吉梅. 改进的非脱垂子宫经阴道切除术 [J]. *现代妇产科进展*, 2003, 12(2): 137-138.
- [3] 唐家岭, 叶明, 黄子健, 等. 阴式子宫切除粉碎术与经腹子宫切除对比分析 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2005, 6(2): 109-111.

编辑 潘伯荣

收稿日期 2005-06-07; 接受日期 2005-06-24

作者简介 胡晓玲, 教授, 主任医师. Tel: (0796) 8830808 Email: huxiaoling123@163.com