

食管癌组织 TGIF 表达的意义

胡忠良, 文继舫, 郑 晖, 傅春燕

胡忠良, 文继舫, 郑晖, 傅春燕, 中南大学基础医学院病理学教研室
湖南省长沙市 410078
胡忠良, 男, 1973-02-05 生, 湖南省衡山县人, 汉族. 中南大学基础医学院
病理学教研室在职博士生, 讲师, 主要从事胃肠肿瘤研究.
项目负责人: 文继舫, 410078, 湖南省长沙市湘雅路 110 号, 中南大学基础
医学院病理学教研室. jifangwen@hotmail.com
电话: 0731-2650400 传真: 0731-2650400
收稿日期: 2004-03-20 接受日期: 2004-04-05

Expression of TGIF in esophageal carcinoma and its clinicopathological features

Zhong-Liang Hu, Ji-Fang Wen, Hui Zhen, Chun-Yan Fu

Zhong-Liang Hu, Ji-Fang Wen, Hui Zhen, Chun-Yan Fu, Department of
Pathology, Basic Medical Institute, Central South University, Changsha
410078, Hunan Province, China
Correspondence to: Ji-Fang Wen, Department of Pathology, Basic
Medical Institute, Central South University, 110 Xiangya Road, Changsha
410078, Hunan Province, China. jifangwen@hotmail.com
Received: 2004-03-20 Accepted: 2004-04-05

Abstract

AIM: To investigate the expression level of TG interacting factor (TGIF) in esophageal carcinomas, and the correlation between TGIF and clinicopathological features of esophageal carcinoma.

METHODS: A total of 32 specimens of esophageal carcinoma were investigated by immunohistochemical staining with a polyclonal antibody against TGIF. The expression of TGIF in esophageal carcinoma was detected and the relationship between the expression of TGIF and clinico-pathological features of esophageal carcinoma was analyzed.

RESULTS: The positive rates of TGIF in normal esophageal squamous epithelium and esophageal carcinoma were 60% and 71.2%, respectively, but the latter had stronger intensity staining. The expression level of TGIF in esophageal carcinoma was higher than that in normal esophageal squamous epithelium ($P=0.036$), but had no correlation with gender, depth of invasion, tumor grade and lymph node metastasis.

CONCLUSION: TGIF is a possible oncogene, and it may promote the progression of esophageal carcinomas via inhibiting both the TGF- β and retinoid signaling pathways.

Hu ZL, Wen JF, Zhen H, Fu CY. Expression of TGIF in esophageal carcinoma and its clinicopathological features. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12(8):1766-1768

摘要

目的: 探讨TGIF(TG interacting factor)蛋白在食管癌中的表达水平及其临床病理意义。

方法: 应用免疫组织化学 SP 法, 对 32 例食管癌的活检和手术切除标本进行抗人TGIF抗体免疫组织化学染色, 检测癌组织和癌旁组织TGIF的表达, 并分析TGIF的表达与食管癌临床病理特征之间的关系。

结果: TGIF在食管黏膜鳞状上皮和食管癌组织中阳性率分别为 60.0% 和 71.2%, 但后者以中度-强阳性为主. TGIF 蛋白在食管癌组织中的表达水平明显高于正常食管黏膜鳞状上皮($P=0.036$), 但与性别、肿瘤的分化、浸润深度及淋巴结的转移无关。

结论: TGIF通过抑制TGF- β 和视黄醛促进食管癌的发生与发展。

胡忠良, 文继舫, 郑晖, 傅春燕. 食管癌组织TGIF表达的意义. *世界华人消化杂志* 2004;12(8):1766-1768
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1766.asp>

0 引言

食管癌是一种严重威胁我国人民生命健康的常见肿瘤, 但其确切的发病机制尚不清楚^[1-4]. 许多肿瘤的发生与 TGF- β 相关, 多数肿瘤丧失了 TGF- β 介导的生长抑制作用^[5]. TGIF(TG-interacting factor, TGIF)能通过多种方式抑制 TGF- β 信号通路^[6-9]. MAPK 通路可磷酸化 TGIF 使其半衰期延长, 从而引起 TGIF 蛋白浓度升高^[7]. TGIF 功能的增强可能抑制 TGF- β 对细胞的负性调节作用. 为探讨 TGIF 在肿瘤发生中的作用, 我们应用免疫组织化学方法, 分析 TGIF 蛋白在食管癌中的表达水平及其临床病理意义。

1 材料和方法

1.1 材料 中南大学湘雅医院病理科 2000-2001 年食管癌石蜡包埋组织 32 例. 男 29 例, 女 4 例, 年龄 37-75 岁(平均 59 \pm 9 岁); 高分化 12 例, 中分化 13 例, 低分化 7 例. 所有标本经 40 g/L 甲醛固定, 常规石蜡包埋, 临床资料和病理诊断准确无误. 并分别选用 20 例食管癌的远断端(距肿块边缘均在 5 cm 以上)作为对照组. 全部蜡块均切成 4 μ m 厚, 60 $^{\circ}$ C 干烤 4 h, 进行免疫组织化学染色. 多克隆性抗 TGIF 抗体(羊)sc-9826 为 Santa Cruz Biotechnology, Inc. 产品, 工作浓度为 1:100; SP-Streptavidin Peroxidase kit 购自北京中山生物技术有限公司。

1.2 方法 辣根过氧化酶标记的 SP 法. 即: 石蜡切片常规

脱蜡至水, 30 mL/L 过氧化氢-甲醇封闭 5 min, PBS (pH7.2)漂洗后置EDTA中, 微波炉抗原修复 10 min, PBS 漂洗后依次滴加一抗 37 °C 30 min 并 4 °C 过夜, 二抗 37 °C 30 min, 辣根酶标记的链霉卵白素工作液 30 min 及显色底物, 于显微镜监视下显色, 自来水充分冲洗终止反应, 苏木素复染, 脱水, 透明, 封片(以 PBS 代替一抗为阴性对照). TGIF 阳性表达以细胞质或细胞核出现明显的棕黄色颗粒为准. 免疫组织化学染色阳性细胞分4级: 无棕黄色颗粒(-); 轻度棕黄色颗粒(+); 中度棕黄色颗粒(++); 重度棕黄色颗粒(+++).

统计学处理 等级资料的秩和检验(Kruskal Wallis' of Nemenyis'), 检验水准: $\alpha = 0.05$.

2 结果

TGIF 蛋白的表达主要定位于胞质, 多位于核周, 部分为核阳性. 他在部分食管黏膜鳞状上皮中表达(图 1), 阳性率 60%, 但多为轻度阳性. 食管癌组织 TGIF 蛋白的阳性率为 71.2%, 阳性程度以中度-强阳性为主. 统计学分析表明 TGIF 蛋白在食管癌组织中的表达水平明显高于正常食管黏膜鳞状上皮(图 1)($P = 0.036$), 但

与性别、肿瘤的分化、浸润深度及淋巴结的转移无关(表 1)($P > 0.05$).

表 1 食管癌中 TGIF 的表达及其临床病理联系

分类	n	TGIF 表达				阳性例数(%)
		-	+	++~+++		
组织类型 肿块	32	9	10	13	23 (71.9)	
断端	20	8	11	1	12 (60.0) ^a	
年龄 ≤ 50	8	5	2	1	4 (37.5)	
年龄 > 50	24	4	8	12	19 (83.3) ^a	
男	29	8	10	11	21 (72.4)	
女	3	1	0	2	2 (66.7)	
高分化	12	3	2	7	9 (75.0)	
中分化	13	5	5	3	8 (61.5)	
低分化	7	1	3	3	6 (85.7)	
淋巴结转移 有	7	2	2	3	5 (71.4)	
否	14	1	5	8	13 (92.9)	
浸润 肌层	7	1	2	4	6 (85.7)	
全层	14	2	5	7	12 (85.7)	

^a $P < 0.05$.



图 1 食管组织 TGIF 蛋白表达. A: 食管癌阳性; B: 正常阴性.

3 讨论

TGIF 基因定位于 18p11, 属于同型结构域 TALE 家族. 他参与多种生物的发育过程, TGIF 的基因突变致功能失活后, 能引起人前脑无裂畸形^[10]. TGIF 表达缺失型雄性果蝇尽管外观正常, 但丧失了生殖能力^[11-12]. 此外, TGIF 可抑制 TGF- β 和视黄醛等细胞信号通路, 而 TGF- β 和视黄醛能抑制上皮细胞生长, 诱导细胞的分化和凋亡. TGIF 在肿瘤发生中的作用尚不明确, Voorter *et al*^[13]通过比较基因组杂交发现在膀胱移行细胞癌中 18p11 存在基因扩增, 人类 TGIF 蛋白的过表达能使酵母细胞通过 G1 期细胞周期阻滞点^[14], Luo *et al*^[15]发现在卵巢癌患者的血清中存在针对 TGIF 的抗体. 我们的研究表明 TGIF 蛋白在食管癌组织中有过表达, Nakakuki *et al*^[16]发现在食管癌细胞系中有 TGIF 基因的扩增, TGIF 有可能通过抑制 TGF- β 和视黄醛这两条信号通路而促进食管癌的发生与发展, TGIF 在食管癌中可能起癌基因的作用. 但 TGIF 的表达与性别、肿瘤的分

化、浸润深度及淋巴结的转移无关.

TGIF 为核蛋白, 但我们的研究却表明阳性信号主要定位于胞质, 散在分布于胞核, 这可能是由于 TGIF 蛋白的合成必须在胞质中进行, 胞质中积聚大量 TGIF 前体蛋白的缘故. 总之, TGIF 在肿瘤发生中的作用有待进一步的研究.

4 参考文献

- 1 王立峰, 张丽红, 刘明, 张伟, 王吾如, 王洪平, 刘伯齐, 金玉生, 靳玉兰, 韩志楷, 曲平, 刘义, 丁镇伟, 林培中. 食管癌及其癌前病变组织 p16 蛋白表达的研究. 世界华人消化杂志 2003;11:90-91
- 2 周勇安, 谷仲平, 王线妮, 马群凤. 共聚焦定量分析 WAF1-S 基因表达对人食管癌细胞系 EC109 生长的作用. 世界华人消化杂志 2002;10:628-632
- 3 周海波, 颜云, 李国庆, 丰义宽, 辛桂霞. 食管癌组织中 DPC4 基因的失活. 世界华人消化杂志 2002;10:102-103
- 4 王立东, 陈虹, 郭丽梅. 肿瘤抑制基因 p53-Rb 系统变化与食管癌变关系研究及展望. 世界华人消化杂志 2001;9:367-371
- 5 Wieser R. The transforming growth factor-beta signaling pathway in tumorigenesis. *Curr Opin Oncol* 2001;13:70-77
- 6 Wotton D, Knoepfler PS, Laherty CD, Eisenman RN, Massague J. The Smad transcriptional corepressor TGIF recruits mSin3. *Cell Growth Differ* 2001;12:457-463

- 7 Lo RS, Wotton D, Massague J. Epidermal growth factor signaling via Ras controls the Smad transcriptional co-repressor TGIF. *EMBO J* 2001;20:128-136
- 8 Pessah M, Prunier C, Marais J, Ferrand N, Mazars A, Lallemand F, Gauthier JM, Atfi A. c-Jun interacts with the corepressor TG-interacting factor (TGIF) to suppress Smad2 transcriptional activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6198-6203
- 9 Chen F, Ogawa K, Nagarajan RP, Zhang M, Kuang C, Chen Y. Regulation of TG-interacting factor by transforming growth factor-beta. *Biochem J* 2003;371(Pt 2):257-263
- 10 Gripp KW, Wotton D, Edwards MC, Roessler E, Ades L, Meinecke P, Richieri-Costa A, Zackai EH, Massague J, Muenke M, Elledge SJ. Mutations in TGIF cause holoprosencephaly and link NODAL signalling to human neural axis determination. *Nat Genet* 2000;25:205-208
- 11 Wang Z, Mann RS. Requirement for two nearly identical TGIF-related homeobox genes in Drosophila spermatogenesis. *Development* 2003;130:2853-2865
- 12 Ayyar S, Jiang J, Collu A, White-Cooper H, White RA. Drosophila TGIF is essential for developmentally regulated transcription in spermatogenesis. *Development* 2003;130:2841-2852
- 13 Voorter C, Joos S, Bringuier PP, Vallinga M, Poddighe P, Schalken J, du Manoir S, Ramaekers F, Lichter P, Hopman A. Detection of chromosomal imbalances in transitional cell carcinoma of the bladder by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 1995;146:1341-1354
- 14 Edwards MC, Liegeois N, Horecka J, DePinho RA, Sprague GF Jr, Tyers M, Elledge SJ. Human CPR (cell cycle progression restoration) genes impart a Far-phenotype on yeast cells. *Genetics* 1997;147:1063-1076
- 15 Luo LY, Herrera I, Soosaipillai A, Diamandis EP. Identification of heat shock protein 90 and other proteins as tumour antigens by serological screening of an ovarian carcinoma expression library. *Br J Cancer* 2002;87:339-343
- 16 Nakakuki K, Imoto I, Pimkhaokham A, Fukuda Y, Shimada Y, Imamura M, Amagasa T, Inazawa J. Novel targets for the 18p11.3 amplification frequently observed in esophageal squamous cell carcinomas. *Carcinogenesis* 2002;23:19-24

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

WJG 和世界华人消化杂志全文网站免费开通

本刊讯 *World Journal of Gastroenterology* (WJG) 和世界华人消化杂志出版的电子版全文已上传, 于 2003-04-15 开通. WJG 包括: 1995-2004 年 1-12 期及特刊. 世界华人消化杂志包括: 1993-2004 年第 1-5 期及特刊.

1 本系统的功能

电子杂志: 关键词搜索, 高级搜索 (期刊全名、ISSN、年度、单位、题名、摘要、作者). 高影响力论文排序: 点击次数, 下载次数, 引用次数. 高影响力论文即特别受同行关注, 影响范围广, 被点击次数、下载次数、引用次数多的论文. 一篇论文如果能进入高影响力论文行列, 其研究成果一般多有创新性, 学术水平较高, 学术价值较大, 因而影响力大. 投稿须知包括: 投稿细则, 述评, 研究原著, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告等要求及书写格式.

2 网址

WJG (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.asp>)

世界华人消化杂志 (<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.asp>)

3 论文摘要格式

岳茂兴, 邹德威, 闵庆旺, 牛恩喜, 杨善芝, 张坚, 刘志国, 崔少杰, 方伟武, 周雪峰, 高铁山, 化楠. 中国首次载人航天航天员主着陆场区医疗保障及救护.

世界华人消化杂志 2004年 5月;12(5):1009-1014

中国首次载人航天航天员主着陆场区医疗保障及救护

岳茂兴, 邹德威, 闵庆旺, 牛恩喜, 杨善芝, 张坚, 刘志国, 崔少杰, 方伟武, 周雪峰, 高铁山, 化楠.

100101, 北京市, 中国人民解放军第306医院载人航天主着陆场医疗救护队. yuemx@ns.cetin.net.cn

目的: 探讨中国首次载人航天主着陆场区航天员医疗保障及救护的经验体会. 方法: 结合我们参加中国首次载人航天航天员医疗保障及救护的体会, 8次在直升机上的医疗救护演练经验, 2次突发意外事故乘直升机远距离实施医疗救护的体会, 多次在载人航天医疗救护车上的医疗救护演练体会. 并参考国内外相关资料, 对载人航天航天员意外伤害提出有效的防治预案. 结果: 主要针对首飞载人航天航天员可能发生意外伤害的原因, 创新地把一个高质量的 ICU 全天候前移至草原上、沙漠里, 载体是载人航天医疗救护直升机及医疗救护车, 可以确保意外情况下航天员的安全. 创造了反应速度第一; 技术装备第一. 使救治规则、卫勤保障原则更趋于合理, 抢救成功率更高. 载人航天医疗保障系统在装备、方案、试验等方面能满足安全性的要求. 航天员主着陆场的医疗卫勤保障工作能够体现急救医学“快速反应, 立体救护”的理念. 载人航天医疗救护直升机在航天员的医疗保障及救护中起着十分重要的作用, 他有机动性强、速度快、飞行高度较低的优点, 在草原及沙漠地区都可着落实施救护. 结论: 返回着陆场区的航天员实施快速医疗救护, 能保障航天员安全, 圆满完成载人航天任务.

论文目次

目次网页包括: 岳茂兴, 邹德威, 闵庆旺, 牛恩喜, 杨善芝, 张坚, 刘志国, 崔少杰, 方伟武, 周雪峰, 高铁山, 化楠. 中国首次载人航天航天员主着陆场区医疗保障及救护. 世界华人消化杂志 2004年 5月;12(5):1009-1014. 功能目次包括: 点击率: 71, 下载率: 9, 引用率: 0, 摘要, 相关文章, 被引用次数, HTML, PDF.

4 全文

全文网页包括: 投稿, 摘要, PDF, 被引用, 点击率: 72, 下载率: 9, 相关文章, 相关评论, 图片及参考文献外链接.

5 投稿查询

投稿查询网页包括: 编号, 刊名, 题目, 作者, E-mail, 收稿, 送审, 审回, 退稿, 接受, 审稿费, 出版费, 彩色图制作费, 黑白图制作费, 英文摘要加工费, 英文全文加工费, 加急费, 其他, 发票编号, 送修, 修回, 重修, 编辑, 入库, 卷号, 期号, 起止页. (世界胃肠病学杂志 2004-06-15)