

# 结直肠癌患者血清 p53 抗体检测的意义

张宏, 丛进春, 陈春生, 乔雷, 苏琪, 冯勇, 刘恩卿

张宏, 丛进春, 陈春生, 乔雷, 苏琪, 冯勇, 刘恩卿, 中国医科大学附属第二医院普外科 辽宁省沈阳市 110004  
 项目负责人: 张宏, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属第二医院普外科. zhanghong1203@yahoo.com.cn  
 电话: 024-83955074 传真: 024-23896876  
 收稿日期: 2004-03-11 接受日期: 2004-04-05

## 摘要

目的: 通过对结直肠癌患者血清 p53 抗体的检测, 分析其与临床病理特征的关系, 探讨其作为一种新的肿瘤标志物的临床意义。

方法: 选择 2002-04/2003-01 手术治疗的结直肠癌患者 132 例和同期非肿瘤患者 36 例为研究对象。用 ELISA 法定性检测血清 p53 抗体。

结果: 结直肠癌组中 53 例(40.2%)血清 p53 抗体阳性, 而对照组仅 1 例(2.9%)阳性。血清 p53 抗体与患者的性别, 年龄, 肿瘤位置及大小无关, 其阳性率在高分化腺癌为 17%, 中分化腺癌为 42%, 低分化腺癌为 64% ( $P=0.0007$ )。肝脏转移患者的血清 p53 抗体阳性率显著高于无肝转移患者 (75% vs 37%,  $P=0.0098$ )。发生淋巴结转移的患者, 血清 p53 抗体阳性率为 52%, 而没有淋巴结转移患者的阳性率为 33% ( $P=0.0261$ )。在不同的 Dukes 分期中, 血清 p53 抗体的阳性率分别为 A 期 14%, B 期 30%, C 期 44%, D 期 78% ( $P=0.0013$ )。

结论: 血清 p53 抗体可以反映结直肠癌的恶性生物学行为, 有助于临床判定病情, 监测疗效。

张宏, 丛进春, 陈春生, 乔雷, 苏琪, 冯勇, 刘恩卿. 结直肠癌患者血清 p53 抗体检测的意义. 世界华人消化杂志 2004;12(7):1726-1727  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1726.asp>

## 0 引言

结直肠癌发生 P53 基因突变者 60-70%, 而且突变频率与肿瘤的恶性生物学行为相关。血清 p53 抗体与 p53 基因突变显著相关, 从而开辟了检测 p53 基因突变的新途径<sup>[1-3]</sup>。而且血清学检测 p53 抗体这一方法还具有取材方便, 性质稳定, 操作简便的优点, 更受到众多学者的瞩目。我们通过对结直肠癌患者血清 p53 抗体的定性检测, 分析其与临床病理特征的关系, 探讨其作为一种新的肿瘤标志物的临床意义。

## 1 材料和方法

1.1 材料 2002-04/2003-01 手术治疗结直肠癌患者 132 例和同期非肿瘤患者 36 例。结直肠癌组平均年龄

64.8(32-87)岁, 男 74 例, 女 58 例。右半结肠癌 43 例, 左半结肠癌 33 例, 直肠癌 56 例。所有病例术前未采取化疗和/或放疗, 术后经病理组织学检查证实诊断。其中高分化腺癌 35 例, 中分化腺癌 69 例, 低分化腺癌 28 例。Dukes A 期 7 例, B 期 64 例, C 期 43 例, D 期 18 例。对照组平均年龄 65.3(33-75)岁, 男 19 例, 女 17 例。急性阑尾炎 9 例, 腹股沟疝 11 例, 腹部闭和伤 7 例, 单纯性下肢静脉曲张 3 例, 混合痔 6 例。

1.2 方法 术前 1 h 采取外周静脉血 10 mL, 室温静置 30 min, 4℃ 下 1 500 r/min 离心 10 min, 取上清放置 -80℃ 冰箱保存备用。血清 p53 抗体 ELISA 试剂盒为德国 Dianova 公司生产(购于 Cosmobio 公司), 严格按照说明书的要求操作。p53 抗体效价指数(titre index)大于 10% 为阳性。

统计学处理 计量指标用 t 检验, 计数指标用 mean±SD 检验。所有统计分析用 Statview version 5.0.1 (SAS institute Inc 产品) 统计软件处理,  $P < 0.05$  为差异有显著性。

## 2 结果

2.1 血清 p53 抗体阳性率 在 132 例结直肠癌患者中 53 例(40.2%)血清 p53 抗体呈阳性, 而对照组仅 1 例(2.9%)阳性, 两组间有显著的差异 ( $P < 0.0001$ )。

2.2 p53 抗体与结直肠癌临床病理特征 血清 p53 抗体的出现与结直肠癌患者的年龄, 性别及肿瘤的大小、位置、大体形态无关, 而与肿瘤的分化程度, 有无肝脏转移或淋巴结转移及 Dukes 分期有关(表 1)。血清 p53 抗体的阳性率在高分化腺癌为 17%, 中分化腺癌为 42%, 低分化腺癌为 64% ( $P=0.0007$ )。在发生肝脏转移的患者, 血清 p53 抗体的阳性率为 75%, 而没有肝脏转移的患者中阳性率为 37%。统计学显示有显著差异 ( $P=0.0098$ )。在淋巴结转移的患者, 血清 p53 抗体的阳性率为 52%, 而在没有淋巴结转移的患者中阳性率为 33% ( $P=0.0261$ )。在不同的 Dukes 分期中, 血清 p53 抗体的阳性率分别为 A 期 14%, B 期 30%, C 期 44%, D 期 78%, 差异有显著性 ( $P=0.0013$ )。

表 1 结直肠癌血清 p53 抗体与临床病理特征

	p53 抗体阴性 <i>n</i> = 79 (59.8%)	p53 抗体阳性 <i>n</i> = 53(40.2%)	阳性率
年龄 (岁)	64.3 ± 10.3	65.5 ± 9.2	
男	42	32	43%
女	37	21	36%
肿瘤大小 (mm)	43.4 ± 10.4	44.3 ± 11.8	
肿块型	14	11	44%

溃疡型	48	23	32%
浸润型	17	19	53%
右半结肠	27	16	37%
左半结肠	20	13	39%
直肠	32	24	43%
高分化腺癌	29	6	17%
中分化腺癌	40	29	42% <sup>b</sup>
低分化腺癌	10	18	64%
肝脏转移 阴性	76	44	37%
肝脏转移 阳性	3	9	75% <sup>b</sup>
淋巴结转移 阴性	54	26	33%
淋巴结转移 阳性	25	27	52% <sup>a</sup>
Dukes A 期	6	1	14%
B 期	45	19	30%
C 期	24	19	44% <sup>b</sup>
D 期	4	14	78%

<sup>a</sup>P < 0.05, <sup>b</sup>P < 0.01.

### 3 讨论

血清p53抗体是突变型p53蛋白激发人体免疫系统产生的免疫反应产物。由于p53基因错义突变而产生的突变型p53蛋白半衰期明显延长,导致其在细胞内蓄积,机体对这一非正常蛋白的免疫耐受丧失,而产生p53抗体。此外,人们发现血清p53抗体的产生还依赖于突变型p53蛋白与热休克蛋白70家族成员(HSP70)的结合。P53/HSP70复合物可作为靶抗原激发机体的自身免疫应答,产生p53抗体。p53抗体多数属于IgG,少数属于IgM。而且理化性质非常稳定,在-80℃长期保存,对抗体活性几乎无影响。这一良好的特性使其便于临床应用。血清p53抗体的阳性率在结直肠癌患者中为23-68%<sup>[4-7]</sup>,在健康人群为1-4%<sup>[5,7-8]</sup>。我们研究显示血清p53抗体在结直肠癌中的阳性率为40.2%,在对照组的非肿瘤患者中为2.9%。这一结果充分说明血清p53抗体和结直肠癌有显著的相关性,可以作为诊断的辅助指标之一。

血清p53抗体的阳性率在肿瘤细胞组织分化程度低、伴有肝脏转移或淋巴结转移的患者中显著升高,并且与Dukes分期的进展成正相关。我们发现血清p53抗体在结直肠癌Dukes分期的各个阶段均可出现。其中在A期的阳性率为14%,B期的阳性率为30%,并且随分期的进展,阳性率呈升高趋势。这说明血清p53抗体的出现是结直肠癌的一种不良生物学特征,表明肿瘤具有更大的恶性度和侵袭性。Houbiers et al<sup>[9]</sup>也认为血清

p53抗体与肿瘤细胞分化程度,肿瘤形态,侵袭血管等恶性生物学行为有关。Kressner et al<sup>[10]</sup>认为血清p53抗体是独立的预后因素,术前血清p53抗体水平升高的患者生存期明显缩短。因此我们主张对于术前血清p53抗体阳性的患者,应在手术切除后采取辅助性治疗来改善预后。

总之,我们认为血清p53抗体可以反应结直肠癌的恶性生物学特征,从而有助于临床判定病情,指导治疗,监测疗效。相信随着对其研究的不断深入,血清p53抗体的应用将会有更广阔的前景。

### 4 参考文献

- Hammel P, Soussi T. Serum p53 antibody assay: Evaluation in colorectal cancer. *Rev Med Interne* 2000;21:167-173
- Broll R, Duchrow M, Oevermann E, Wellm C, Schwandner O, Schimmelpennig H, Roblick UJ, Bruch HP, Windhovel U. P53 autoantibodies in sera of patients with a colorectal cancer and their association to p53 protein concentration and p53 immunohistochemistry in tumor tissue. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:22-27
- Takeda A, Shimada H, Nakajima K, Imaseki H, Suzuki T, Asano T, Ochiai T, Isono K. Monitoring of p53 autoantibodies after resection of colorectal cancer: Relationship to operative curability. *Eur J Surg* 2001;167:50-53
- Shiota G, Ishida M, Noguchi N, Oyama K, Takano Y, Okubo M, Katayama S, Tomie Y, Harada K, Hori K, Ashida K, Kishimoto Y, Hosoda A, Suou T, Kanbe T, Tanaka K, Nosaka K, Tanida O, Kojo H, Miura K, Ito H, Kaibara N, Kawasaki H. Circulating p53 antibody in patients with colorectal cancer. Relation to clinicopathologic features and survival. *Dig Dis Sci* 2000;45:122-128
- Takeda A, Shimada H, Nakajima K, Yoshimura S, Suzuki T, Asano T, Ochiai T, Isono K. Serum p53 antibody as a useful marker for monitoring of treatment of superficial colorectal adenocarcinoma after endoscopic resection. *Int J Clin Oncol* 2001;6:45-49
- Takeda A, Shimada H, Nakajima K, Imaseki H, Okazumi S, Takayama W, Hayashi H, Iwasaki K, Sasagawa S, Chou A, Natsume T, Kouno T, Kondou S, Maeda T, Hori S, Suzuki T, Ochiai T, Isono K. Detection of serum P53 antibodies in colorectal cancer patients and the clinical significance of post-operative monitoring. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999;26:2189-2194
- Shibata Y, Kotanagi H, Andoh H, Koyama K, Itoh H, Kudo S. Detection of circulating anti-p53 antibodies in patients with colorectal carcinoma and the antibody's relation to clinical factors. *Dis Colon Rectum* 1996;39:1269-1274
- Angelopoulou K, Diamandis EP, Sutherland DJ, Kellen JA, Bunting PS. Prevalence of serum antibodies against the p53 tumor suppressor gene protein in various cancers. *Int J Cancer* 1994;58:480-487
- Houbiers JG, van der Burg SH, van de Watering LM, Tollenaar RA, Brand A, van de Velde CJ, Melief CJ. Antibodies against p53 are associated with poor prognosis of colorectal cancer. *Br J Cancer* 1995;72:637-641
- Kressner U, Glimelius B, Bergstrom R, Pahlman L, Larsson A, Lindmark G. Increased serum p53 antibody levels indicate poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998;77:1848-1851