

- 10 Kennedy MM, Lamb D, King G, Kerr KM. Cell proliferation, cell loss and expression of bcl-2 and P53 in human pulmonary neoplasms. *Br J Cancer* 1997;75:545
- 11 Chen N, Deng T, Chen P, Li L. The regulation of apoptosis by Bcl-2, bcl-X(L), Bcl-2alpha and Bax in chronic liver disease. *Zhonghua Neike Zazhi* 2000;39:808-810
- 12 Nakopoulou L, Stefanaki K, Vourlakou C, Manolaki N, Gakiopoulou H, Michalopoulos G. Bcl-2 protein expression in acute and chronic hepatitis cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Pathol Res Pract* 1999;195:19-24
- 13 Zhang B, Zhang D, Ma Y. Expressions of Bcl-2, Bax and Bak proteins in liver tissues of hepatitis B patients and their significance. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 1999;7:74-76
- 14 Hockenbery DM, Oltvai ZN, Yin XM, Millman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 function in an antioxidant pathway to prevent apoptosis. *Cell* 1993;75:241-251
- 15 Luo KX, Zhu YF, Zhang LX, He HT, Wang XS, Zhang L. In situ investigation of Fas/FasL expression in chronic hepatitis B infection and related liver diseases. *J Viral Hepat* 1997;4:303-307
- 16 Frommel TO, Yong S, Zarling EJ. Immunohistochemical evaluation of Bcl-2 gene family expression in liver of hepatitis C and cirrhotic patients: a novel mechanism to explain the high incidence of hepatocarcinoma in cirrhotics. *Am J Gastroenterol* 1999;94:178-182
- 17 Wyllie AH. Apoptosis. Death gets a break. *Nature* 1994;369:272-273
- 18 Kawakita N, Seki S, Sakaguchi H, Yanai A, Kuroki T, Mizoguchi Y, Kobayashi K, Monna T. Analysis of proliferating hepatocytes using a monoclonal antibody against proliferating cell nuclear antigen/cyclin in embedded tissues from various liver disease fixed in formaldehyde. *Am J Pathol* 1992;140:513-520
- 19 Ojanguren I, Ariza A, Llatjos M, Castella E, Mate JL, Navas-Palacios JJ. Proliferating cell nuclear antigen expression in normal regenerative and neoplastic liver, a fine-needle aspiration cytology and biopsy study. *Hum Pathol* 1993;24:905-908
- 20 Gapany C, Zhao M, Zimmermann A. The apoptosis protector, bcl-2 protein, is downregulated in bile duct epithelial cells of human liver allografts. *J Hepatol* 1997;26:535-542
- 21 Chen L, Yang Z, Qiu F. Studies on hepatocyte apoptosis, proliferation and oncogene c-fos expression in carbon tetrachloride-induced cirrhotic rat liver. *J Tongji Med Univ* 1999;19:53-55

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

• 研究快报 •

## 大肠组织中 PTEN 表达在大肠癌诊断与预后中的临床意义

孙文洲, 武春龙, 于丽波, 潘林娜

孙文洲, 武春龙, 于丽波, 潘林娜, 哈尔滨医科大学第三临床医学院  
黑龙江省哈尔滨市 150040  
项目负责人: 孙文洲, 150040, 黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路 150 号, 哈尔滨医科大学第三临床医学院. sunwenzhou2003@yahoo.com.cn  
电话: 0451-86677580-2022  
收稿日期: 2003-11-05 接受日期: 2003-12-06

### 摘要

目的: 探讨 PTEN 的表达在大肠癌发生、发展中的作用及其在预后判断中的临床意义。

方法: 采用免疫组化 S-P 方法对 12 例正常大肠组织, 45 例大肠癌组织进行 PTEN 蛋白表达的研究。

结果: 大肠癌组织中 PTEN 蛋白阳性表达率 (42.22%), 明显低于正常大肠组织 (91.67%), 两组比较有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。PTEN 蛋白表达与大肠癌肿瘤大小、患者年龄、组织分级、临床分期无关。PTEN 蛋白的表达与大肠癌淋巴结转移、远处脏器转移及预后有关。

结论: PTEN 蛋白的异常表达参与了大肠癌的癌变过程, PTEN 可以作为判断大肠癌浸润和转移的分子学指标, 并对大肠癌预后有一定的参考价值。

孙文洲, 武春龙, 于丽波, 潘林娜. 大肠组织中 PTEN 表达在大肠癌诊断与预后中的临床意义. 世界华人消化杂志 2004;12(4):993-994  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/993.asp>

### 0 引言

PTEN 是近年来发现的一种新的抑癌基因, 具有双重特异性磷酸酶活性, 人类多种肿瘤中存在 PTEN 的异常表达, 国内外关于 PTEN 基因突变分析方面的文献较多, 但关于 PTEN 基因在大肠癌组织中表达的文献较少, 本文采用免疫组化 S-P 方法研究正常大肠组织、大肠癌组织 PTEN 蛋白表达, 分析其与临床病理特征、患者预后的关系, 初步探讨 PTEN 在大肠癌进展中的作用机制, 为大肠癌的临床治疗、预后判断提供理论依据。

### 1 材料和方法

1.1 材料 收集我院外科 1994-01/1997-10 手术标本存档蜡块, 大肠癌组织 45 例, 上述实验标本蜡块存档完好, 临床病理资料完整, 并均获 5 a 以上的随访, 病理分型和组织分级按 WHO 分类标准, 分期按 TNM 标准. 患者年龄 25-71 岁, 平均 58 岁. 男 31 例, 女 14 例. 肿瘤位于右半结肠 8 例, 左半结肠 6 例, 横结肠 2 例, 直肠 29 例. 术前未接受化疗及放疗. 选取 45 例大肠癌组织中 12 例癌旁组织, 经病理学检查确诊为正常组织, 作为正常对照组. 蜡块常规制备 4  $\mu$ m 连续切片 2 张, 1 张行 HE 染色复查诊断, 另 1 张行免疫组化检测。

1.2 方法 免疫组化染色采用S-P法, 兔单克隆抗PTEN蛋白抗体为美国NEOMARKER公司产品, S-P试剂盒由福州迈新生物技术公司提供. 用已知的阳性切片作为阳性对照, 用PBS代替一抗作阴性对照. 实验严格按试剂盒说明书操作. 结果判定: 用光学显微镜检查显色反应. PTEN的阳性染色主要定位于细胞质中, 偶可见于细胞核或细胞膜, 以出现棕黄色颗粒为阳性信号. 判断标准: 每例均随机观察5个高倍视野, 用半定量积分法判断结果, 每张切片阳性细胞数小于5%为0分, 6-25%为1分, 26-50%为2分, 51-75%为3分, 大于75%为4分; 阳性强度黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分. 二者积分相乘, 0分为阴性(-), 1-4分为弱阳性(+), 5-8分为中度阳性(++), 9-12分为强阳性(+++).

统计学处理 数据经SAS软件处理, 采用 $\chi^2$ 检验进行统计学分析.

## 2 结果

PTEN在正常大肠组织中阳性率为91.67%, 大肠癌组织中PTEN表达率为42.22%, 大肠癌组织中PTEN蛋白表达与正常大肠组织有显著性差异( $P < 0.05$ , 表1).

患者的年龄、肿瘤的大小、病理分级、临床分期与PTEN的表达无关. 伴有3个以上淋巴结转移、有远处脏器转移的肿瘤, PTEN的表达与对照组比较明显下降, 有显著差异( $P < 0.05$ ). 存活5a以上者的PTEN蛋白阳性表达率58.33%(14/24), 明显高于死亡者23.81%(5/21), 两组之间有显著差异( $P < 0.05$ , 表2).

表1 PTEN在不同大肠组织的表达

组别	n	PTEN				阳性率(%)
		-	+	++	+++	
正常大肠组织	12	1	6	3	2	91.67
大肠癌组织	45	26	18	1	0	42.22

表2 大肠癌组织中PTEN的表达与临床及病理学特征之间的关系

临床病理因素	n	PTEN		P 值
		(-)	(+ - +++)	
年龄(年)				> 0.05
≤ 50	19	9	10	
>50	26	17	9	
肿瘤大小(cm)				> 0.05
≤ 3	14	7	7	
>3	31	19	12	
淋巴结转移				< 0.05
0-3	19	7	12	
>3	26	19	7	
组织分化				> 0.05

高, 中	25	13	12	
低	20	13	7	
TNM分期				> 0.05
I+ II	10	4	6	
III+ IV	35	22	13	
远处转移				< 0.05
无	36	18	18	
有	9	8	1	
生存时间(年)				< 0.05
≥ 5	24	10	14	
<5	21	16	5	

## 3 讨论

PTEN基因是1997年发现并命名的一种抑癌基因, 立即成为癌变机制研究的热点, 其定位于10q23.3, 研究发现, 人体多种肿瘤有第10q23.3染色体的杂合性丢失, 并与肿瘤的发生、发展有关. PTEN有促进细胞凋亡、参与细胞周期调控、抑制细胞黏附等重要的生物学功能<sup>[1-4]</sup>. PTEN基因的异常表达使PTEN的正常功能减弱, 导致癌细胞黏附力下降、细胞分化降低、从而侵袭性增强, 发生淋巴结转移.

本研究结果表明, PTEN在正常大肠组织, 大肠癌组织中的表达逐级降低, 大肠癌组织中的表达为42.22%, 与国内报道的结果类似<sup>[5]</sup>. Gu et al<sup>[6]</sup>利用基因转染实验研究发现, PTEN可使FAK脱磷酸化, 从而阻止整合素介导的细胞迁移和局灶黏附的形成, 也可阻断Shc/MAOK通路, 抑制细胞的无方向性随机迁移. PTEN失活或突变有利于肿瘤细胞的浸润和转移的发生. 本研究结果表明与此相符, 有多个淋巴结转移、远处脏器转移的肿瘤中, PTEN的表达明显下降. 侵袭转移导致的恶性发展, 使患者的生存期缩短, 本研究发现, PTEN表达减弱伴有患者生存期的缩短, 提示PTEN表达的下降参与大肠癌的进展, 可能对预测患者的预后有一定的价值.

## 4 参考文献

- 1 Tamura M, Gu J, Matsumoto K, Aota S, Parsons R, Yamada KM. Inhibition of cell migration, spreading, and focal adhesions by tumor suppressor PTEN. *Science* 1998;280:1614-1617
- 2 Liliental J, Moon SY, Lesche R, Mamillapalli R, Li D, Zheng Y, Sun H, Wu H. Genetic deletion of the PTEN tumor suppressor gene promotes cell motility by activation of Rac1 and Cdc42 GTPases. *Curr Biol* 2000;10:401-404
- 3 Hwang PH, Yi HK, Kim DS, Nam SY, Kim JS, Lee DY. Suppression of tumorigenicity and metastasis in B16F10 cells by PTEN/MMAC1/TEP1 gene. *Cancer Lett* 2001;172:83-91
- 4 Haier J, Nicolson GL. PTEN regulates tumor cell adhesion of colon carcinoma cells under dynamic conditions of fluid flow. *Oncogene* 2002;21:1450-1460
- 5 林震, 张桂英. 大肠黏膜癌变过程中PTEN和P27的表达及相关性研究. *中国现代医学杂志* 2002;12:29-32
- 6 Gu JG, Tamura M, Yamada KM. Tumor suppressor PTEN inhibits integrin and growth factor-mediated mitogen-activated protein (MAP) kinase signaling pathways. *J Cell Biol* 1998;143:1375-1383