

# P27 蛋白在牙源性肿瘤的表达

王 炼 卢 勇 魏于全 吴兰雁 杨 橙 蔡益新

**摘要** 采用免疫组织化学 S-P 法检测 40 例牙源性肿瘤中 P27 蛋白表达情况。结果显示: 不同类型牙源性肿瘤中有不同表达, 良性肿瘤组表达率为 30.0% (6/20), 恶性肿瘤组为 85.0% (17/20), 良恶性肿瘤组之间差异显著 ( $P < 0.005$ )。提示 P27 蛋白可能成为牙源性肿瘤有一定辅助诊断价值的标记物。

**关键词** P27 蛋白 牙源性肿瘤 免疫组织化学

P27 蛋白是近年发现的细胞周期蛋白依赖激酶抑制因子 (cyclin-dependent kinase inhibitors, CDKIs), 该因子在细胞周期调控中起着重要作用<sup>1~3</sup>。文献中尚未见 P27 与牙源性肿瘤关系的研究报告。作者新近用 P27 特异性单克隆抗体, 选择各种牙源性肿瘤作为研究对象, 研究其中 P27 蛋白质水平的表达情况。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

取自华西医科大学口腔医学院病理科 1969~ 1997 年存档的牙源性肿瘤, 共 40 例, 包括造釉细胞瘤 (AME) 8 例, 牙源性腺样瘤 (AOT) 6 例, 牙源性钙化囊肿 (COC) 6 例, 恶性造釉细胞瘤 (MAME) 4 例, 恶性牙源性钙化囊肿 (MCOC) 4 例, 颌骨中央性癌 (PC) 7 例及不能定类恶性牙源性肿瘤 (UMOT) 5 例, 并选了 5 例牙龈鳞癌作为对照组。

### 1.2 染色方法

采用敏感而特异的免疫组织化学 S-P 法。一抗为鼠抗人 P27 单克隆抗体, 由英国帝国医学院肿瘤研究所卢欣博士惠赠。LSAB 试剂盒为 Dako 公司产品。一抗浓度为 1:10, 二抗和三抗浓度均为 1:200。滴加一抗后置于 4 冰箱孵育过夜; DAB 显色采用缸染法, 统一显色 12 min; 余同常规 S-P 法。用已知 P27 表达阳性的软组织肉瘤切片作阳性对照。用 PBS 液取代第一抗体作阴性对照。

### 1.3 染色结果判断

以细胞胞浆内出现确切棕色染色为阳性, 无阳性细胞者为阴性, 阳性者按阳性强度计为弱阳性+, 强阳性#。

### 1.4 统计学处理采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结 果

P27 蛋白表达主要位于肿瘤细胞胞浆内, 良性牙源性肿瘤表达多为阴性或弱阳性, 恶性牙源性肿

瘤则多为阳性, 且以强阳性者居多。良性牙源性肿瘤组中 P27 表达阳性率为 30.0% (6/20), 恶性牙源性肿瘤组为 85.0% (17/20), 良性组与恶性组之间差异有显著性 ( $\chi^2 = 12.4, P < 0.005$ ), 见附表。

附表 40 例牙源性肿瘤 P27 表达

组织学类型	n	-	+	#	阳性率 (%)
造釉细胞瘤	8	5	2	1	37.5
牙源性钙化囊肿	6	5	1	0	16.7
牙源性腺样瘤	6	4	2	0	33.3
恶性造釉细胞瘤	4	2	2	0	50.0
恶性牙源性钙化囊肿	4	0	1	3	100.0
颌骨中央性癌	7	1	2	4	85.7
不能定类恶性牙源性肿瘤	5	0	0	5	100.0

不同类型牙源性肿瘤中 P27 蛋白的阳性信号分布不同, 如下:

造釉细胞瘤多数为阴性, 但部分造釉器样结构之基底层及星网层细胞呈阳性。恶性造釉细胞瘤细胞密集之恶变区常为阳性表现 (图 1, 2)。

牙源性钙化囊肿被覆上皮多为阴性, 但其中影细胞常为阳性, 少数影细胞周边细胞也呈阳性。恶性牙源性钙化囊肿主要表现为上皮成分阳性, 影细胞周边细胞更为明显 (图 3)。

牙源性腺样瘤上皮成分多为阴性, 但上皮之间

作者单位: 610041 华西医科大学口腔医学院口腔组织病理学教研室(王 炼, 卢 勇, 吴兰雁, 蔡益新), 华西医科大学第一临床医学院肿瘤生物治疗中心(魏于全), 华西医科大学口腔医学院重点实验室(杨 橙)

未钙化、结构不良的牙釉质样嗜酸性匀质红染物表现为阳性。

颌骨中央性癌均为不同分化程度的鳞癌,分化较好者以强阳性表达较多,而且其阳性分布规律为:癌巢周边呈基底细胞分化之细胞常为阴性或弱阳性,而癌巢中央呈棘细胞及角化细胞分化者则为较强阳性。分化较差者阳性相对较弱。牙龈癌对照组与颌骨中央性癌相似,均呈阳性。

不能定类恶性牙源性肿瘤均呈阳性。

### 3 讨 论

#### 3.1 P27 研究概况

P27 是新近发现的 CDK1s 家族之一,在细胞周期增殖和分化调控中起非常重要作用,是一种主要的肿瘤抑制候选基因<sup>1-3</sup>。P27 又称为 Kip1,定位于染色体 12p13 上<sup>4,5</sup>,由 198 个氨基酸残基组成,能抑制不同类型细胞周期蛋白与周期蛋白依赖激酶的结合或抑制该复合物的激活,阻碍 G<sub>1</sub> 进入 S 相。P27 的表达受转化生长因子 β(TGF-β) 和接触抑制所诱导,属翻译后水平的调节<sup>6</sup>。p27 与 p21 部分结构相同,而且功能相似,二者基因突变均罕见于人类肿瘤<sup>6,7</sup>。Rasmussen 等<sup>8</sup> 曾检测 21 例人原发性乳腺癌的 p27 RNA 水平,发现约 50% 呈高水平表达。

#### 3.2 良、恶性牙源性肿瘤中 P27 蛋白表达

本研究从蛋白质水平观察了 P27 在牙源性肿瘤的表达情况,结果显示:良性肿瘤多呈阴性或弱阳性,恶性肿瘤多呈阳性且以强阳性居多,良、恶性肿瘤阳性率的差异有显著性。选作对照的 5 例牙龈鳞癌均呈阳性。上述结果显示 P27 蛋白在牙源性肿瘤良、恶性鉴别上有可能成为具有一定辅助诊断价值的标记物。Morosetti 等<sup>9</sup> 提出野生型 p27 的概

念,本研究似乎支持这一观点,可能 p27 基因也象 p53 基因一样,野生型为肿瘤抑制基因,而突变型则为“癌基因”。是否在牙源性肿瘤中存在较广泛的 p27 基因突变? 文献中尚未见报道,有待进一步研究。

(本文图见中心插页 2)

### 4 参考文献

- Hirama T, Koeffler HP. Role of the cyclin-dependent kinase inhibitors in the development of cancer. *Blood*, 1995, 86(3): 841
- Kamb A. Cell-cycle regulators and cancer. *Trends Genet*, 1995, 11(4): 136
- Spirin KS, Simpson JF, Takeuchi S, et al p27/Kip1 mutation found in breast cancer. *Cancer Res*, 1996, 56: 2400
- Ponce-Castaneda MV, Lee MH, Latres E, et al p27/Kip1 chromosomal mapping to 12p12-12p13.1 and absence of mutations in human tumors. *Cancer Res*, 1995, 55: 1211
- Pietenpol JA, Bohlander SK, Sato Y, et al Assignment of the human p27/Kip1 gene to 12p13 and its analysis in leukemias. *Cancer Res*, 1995, 55: 1206
- 李 巍, 杜传书 哺乳动物细胞中周期蛋白依赖激酶抑制物的研究进展. *国外医学遗传学分册*, 1996, 19(5): 237
- Kawamata N, Morosetti R, Miller CW, et al Molecular analysis of the cyclin-dependent kinase inhibitor gene p27/Kip1 in human malignancies. *Cancer Res*, 1995, 55(11): 2266
- Rasmussen UB, Wolf C, Mattei MG, et al Identification of a new interferon-α-inducible gene (p27) on human chromosome 14q32 and its expression in breast carcinoma. *Cancer Res*, 1993, 53(17): 4096
- Morosetti R, Kawamata N, Gombart AF, et al Alterations of the p27/Kip1 gene in non-Hodgkin's lymphomas and adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*, 1995, 86: 1924

(1997-09-11 收稿)

## Expression of P27 Protein in Odontogenic Tumors

Wang Lian, Lu Yong, Wu Lanyan, et al

College of Stomatology, West China University of Medical Sciences

Wei Yuquan

Centre for Biotherapy of Cancer, the First Affiliated Hospital, West China University of Medical Sciences

### Abstract

The expression of P27 protein was investigated in 40 cases of odontogenic tumors by immunohistochemical S-P assay. The results showed that P27 expression varied in different types of odontogenic tumors. Positive signals were present in 17/20 (85.0%) of the malignant odontogenic tumors, but in 6/20 (30.3%) of the benign ones ( $P < 0.005$ ). It was suggested that P27 protein had certain practical value in the differentiation diagnosis of odontogenic tumors.

**Key words:** P27 protein odontogenic tumor immunochemical technique