

TGF- β 1、T R β 及 cyclinD1 在大肠癌的表达及其意义

郭新珍¹, 李怀斌², 杨玉秀², 刘正国³

Significance of TGF- β 1, T R β and cyclinD1 Expression in Colorectal Carcinoma

GUO Xin-zhen¹, LI Huai-bin², YANG Yu-xiu², LIU Zheng-guo³

1. Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Beijing 100050, China; 2. Department of Digestive, H \acute{e} nan Renmin Hospital; 3. Department of Pathology

Abstract :Objective To investigate the role of TGF- β 1, T R β , cyclinD1 expression in colorectal carcinoma. **Methods** SP immunostaining technique was used to examine the expression of TGF- β 1, T R β and cyclinD1 in colorectal adenomas and carcinomas. **Results** TGF- β 1 was expressed positively in 28.6% colorectal adenoma tissues while 57.1% in carcinoma ($P < 0.05$); T R β was expressed positively 51.8% in colorectal carcinoma tissues which was lower than adenoma tissues ($P < 0.01$); The expression of TGF- β 1, T R β in colorectal tissues was associated with colorectal carcinoma infiltration depth, lymph node metastasis; A negative correlation was observed between the expression of T R β and that of cyclinD1 ($P < 0.05$). **Conclusion** The overexpression of TGF- β 1 was highly related to the invasion or metastasis of colorectal carcinoma; Decreased expression of T R β was helpful not only to enhance cell growth resistance to TGF- β 1 but increase the invasion of colorectal carcinoma; cyclinD1 may played a role in the resistance of TGF- β 1.

Key words: Colorectal carcinoma; TGF- β 1; T R β ; CyclinD1; Immunohistochemistry

摘要:目的 探讨 TGF- β 1、T R β 及 cyclinD1 在大肠癌发生发展过程中的作用。方法 采用免疫组化 SP 法从蛋白水平分析 TGF- β 1、T R β 、cyclinD1 在大肠腺瘤及大肠癌组织中的表达情况。结果 TGF- β 1 蛋白阳性表达率在腺瘤组织为 28.6%, 大肠癌组织中为 57.1% ($P < 0.05$); T R β 在大肠癌组织中的表达率为 51.8%, 低于腺瘤组织 ($P < 0.01$); TGF- β 1、T R β 表达的改变与大肠癌浸润深度、淋巴结转移有关; T R β 和 cyclinD1 的表达呈负相关 ($P < 0.05$)。结论 TGF- β 1 的过表达与大肠癌侵袭转移演进密切相关; T R β 的失表达不仅有助于提高细胞对 TGF- β 1 的生长抵抗, 也增强了大肠癌的侵袭性; cyclinD1 在 TGF- β 1 的生长抵抗中可能发挥了某些作用。

关键词: 大肠癌; 转化生长因子 β 1; 转化生长因子 β 1 型受体; 细胞周期素 D1; 免疫组织化学

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2005)01-0033-02

0 引言

大肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一。转化生长因子 β 1 (Transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 作为细胞生长的负调控因子, 在抑制正常上皮细胞生长上起着重要作用。近来研究发现, 许多肿瘤细胞的恶性演进均伴随着其对 TGF- β 1 生长抑制反应性的丧失。TGF- β 1 型受体 (T R β) 是 TGF- β 1 信号转导中的重要分子。T R β 基因的缺失及变异可使 TGF- β 1 的信号转导通路受阻, 使细胞增殖失去控制。细胞周期素 D1 (cyclinD1) 是 G₁ 期细胞增殖信号的关键蛋白, 其过表达可使细胞过快的进入细胞周期, 造成恶性增殖。本文试图通过检测

TGF- β 1、T R β 、cyclinD1 三种基因产物在大肠癌组织中的表达进一步了解大肠癌的发生发展机制。

1 资料与方法

1.1 资料 56 例大肠癌及 21 例大肠腺瘤组织来源于河南省人民医院病理科 1999~2001 年手术切除的归档蜡块。男性 30 例, 女性 26 例, 平均年龄 (58.4 \pm 14.6) 岁。根据组织学类型分为高分化腺癌 14 例, 中分化腺癌 27 例, 低分化腺癌 15 例。所有标本经 10% 甲醛固定, 常规脱水后石蜡包埋, 4 μ m 连续切片。

1.2 主要试剂与方法 抗 TGF- β 1、抗 T R β 多克隆抗体均为 Santa Cruz Biotechnology 公司产品, 抗 cyclinD1 单克隆抗体为 Zymed 公司产品, 抗体稀释液购自北京中山生物技术有限公司。采用链霉素亲生物素-过氧化物酶免疫组化法 (SP 法)。免疫组化

收稿日期: 2004-03-01; 修回日期: 2004-04-21

作者单位: 1. 100050 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心; 2. 河南省人民医院消化内科; 3. 病理科

染色程序按试剂盒说明进行。

1.3 染色结果判断标准 TGF-1、T R 和 cyclinD1 蛋白阳性反应均为棕黄色颗粒。TGF-1 蛋白定位于胞浆, T R 蛋白定位于胞膜/胞浆, 两者均以着色细胞超过其细胞总数的 10% 为阳性。cyclinD1 蛋白定位于胞核, 部分为胞浆表达, 以核着色且着色细胞超过其总数的 5% 为阳性。

1.4 统计学处理 两样本率比较采用 χ^2 检验, 相关关系用等级相关分析, 检验水准 (α) 定为 0.05, 统计工具应用 SPSS 10.0 软件。

2 结果

2.1 TGF-1、T R 和 cyclinD1 表达

TGF-1 蛋白阳性表达率在腺瘤组织中为 28.6%, 在大肠癌组织中为 57.1%, 二者比较差异有显著性 ($P < 0.05$); T R 在腺瘤组织的阳性表达率为 90.5%, 在肠癌组织中的表达率为 51.8%, 二者比较差异有显著性 ($P < 0.01$); cyclinD1 蛋白阳性表达率在腺瘤及癌组织中分别为 38.1% 和 33.9%, 二者差异无显著性 ($P > 0.05$)。

2.2 TGF-1、T R 和 cyclinD1 表达与大肠癌生物学行为的关系

三种基因蛋白表达与大肠癌患者的年龄、性别、肿瘤部位无关 (未附表), TGF-1、T R 与大肠癌浸润深度、淋巴结转移有关, 与组织分化程度无关; cyclinD1 与各种临床病理参数无关, 见表 1。

表 1 TGF-1、T R 和 cyclinD1 表达与大肠癌生物学行为的关系

临床病理参数	例数	TGF-1		T R		cyclinD1	
		阳性数 (%)	P	阳性数 (%)	P	阳性数 (%)	P
分化程度							
高分化	14	8 (57.1)		9 (64.3)		6 (42.9)	
中分化	27	13 (48.1)		14 (51.9)		8 (29.6)	
低分化	15	11 (73.3)	0.287	6 (40.0)	0.425	5 (33.3)	0.475
浸润深度							
粘膜或粘膜下层	13	4 (30.8)		10 (76.9)		5 (38.5)	
肌层或全层	43	28 (65.1)	0.028	19 (23.1)	0.038	14 (32.6)	0.952
淋巴结转移							
+	22	17 (77.3)		4 (18.2)		10 (45.5)	
-	34	15 (44.1)	0.014	25 (73.5)	0.0001	9 (26.5)	0.143

2.3 T R 和 cyclinD1 表达的关系

56 例大肠癌中 T R 和 cyclinD1 共阳性者 3 例, 共阴性者 16 例, T R 阳性表达而 cyclinD1 阴性表达者 26 例, T R 阴性表达而 cyclinD1 阳性表达者 16 例, 二者的表达呈负相关 ($P < 0.05$)。

3 讨论

正常肠上皮细胞增殖、分化、脱落处于机体严格调控之下。癌发生的机制之一是细胞对负反馈因子的反应性发生改变使细胞逃脱了正常的生长调控。TGF-1 是细胞生长的抑制因子, 其受体广泛表达于正常上皮细胞、内皮细胞等的细胞膜上。若因基因变异或其他因素造成有功能的 TGF-1 受体数量下调, 则可能使细胞不受 TGF-1 的生长抑制作用, 从而造成恶性增殖。

许多研究表明, TGF-1 在多种肿瘤组织中存在过表达, 且与肿瘤演进有关^[1,2]。本研究发现, 与腺瘤组织比较, 大肠癌组织中 TGF-1 表达明显增高, 并且与癌的浸润深度、淋巴结转移有关。提示 TGF-1 的表达与大肠癌进展密切相关, 检测 TGF-

1 有助于判断大肠癌的进程及侵袭转移趋势。作为一种细胞生长的负调控因子, TGF-1 水平在癌组织中较正常组织高, 目前认为原因如下: TGF-1 在肿瘤的发生上扮演了双重角色。早期, TGF-1 可通过抑制细胞生长、促进分化等作用发挥抑癌作用。当细胞发生恶性演变时, 癌细胞逐渐减弱和丧失了对 TGF-1 生长抑制的反应, 而其大量自分泌的 TGF-1 则可能通过旁分泌作用发挥其他功能, 如诱导新生血管形成、促进细胞外基质合成等从而加速了癌细胞的生长及转移^[3]。

TGF-1 信号通路的完整性是维持细胞正常生长的必需条件。近来研究提示, T R 的表达减少是机体细胞逃逸 TGF-1 的生长负调控作用从而增殖失控导致癌变的一个重要改变^[4]。本研究发现, 癌原发灶中 T R 的表达较腺瘤组织减少, 浸润肌层或全层和有淋巴结转移者 T R 的表达均较低, 提示在大肠癌发生发展过程中, T R 的失表达不仅有助于细胞逃逸 TGF-1 的生长抑制作用, 且增强了肿瘤的侵袭性。

(下转第 39 页)

- [3] 左文述,徐忠法,刘奇. 现代乳腺肿瘤学[M]. 第1版. 山东: 山东科学技术出版社,1996. 193-196.
- [4] 阚秀. 乳腺癌临床病理学[M]. 第1版. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1993. 44-48.
- [5] 马正中,阚秀,刘树范. 诊断细胞病理学[M]. 第1版. 河南: 河南科学技术出版社,2000. 505-510.
- [6] 回允中. 阿克曼外科病理学[M]. 第8版(下卷). 辽宁: 辽宁教育出版社,1999. 1591 - 1592.

[编辑:周永红;校对:安凤]

(上接第34页)

cyclinD1 是 G₁ 期细胞增殖信号的关键蛋白,其的过表达可缩短 G₁/S 期的转换,导致细胞增殖失控,故被认为是癌基因。正常肠上皮细胞无 cyclinD1 蛋白表达。本研究较突出的发现是大肠癌组织中 cyclinD1 的阳性表达与 T R 的阳性表达呈负相关。Zhang 等^[5]在动物实验中发现 T R 在增生的大肠腺瘤隐窝区失表达,且 T R 的失表达与 cyclinD1 的过表达有相关性,认为前者有助于肿瘤细胞逃避正常的生长调控,而后者则促进了细胞的不当增生与恶性转化。本文与此研究相似,提示 cyclinD1、T R 两者的表达可能有一定关系,但确定二者是否存在因果关系需从基因调控方面深入研究。

通过检测 TGF- β 1、T R 及 cyclinD1 在大肠癌的表达,有助于阐明大肠癌细胞 TGF- β 1 抵抗的原因。但在大肠癌的研究仍处于初步阶段时,尚存在一些问题需要解决:肿瘤细胞过量自分泌的 TGF- β 1 是否与受体系统活性改变有关,其能否作为一种细胞恶性生长的肿瘤标志? cyclinD1 和 T R

的表达是否具有因果关系? 尚有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Naef M, Ishiwata T, Ftiss H, et al. Differential localization of transforming growth factor- β isoforms in human gastric mucosa and overexpression in gastric carcinoma[J]. Int J Cancer, 1997, 71: 131-137.
- [2] Picon A, Gold LI, Wang J, et al. A subset of metastatic human colon cancers expresses elevated levels of transforming growth factor- β 1[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1998, 7(6): 497-504.
- [3] Pasche B. Role of transforming growth factor beta in cancer[J]. J Cell Physiol, 2001, 186(2): 153-168.
- [4] Matsushita M, Matsuzaki K, Date M, et al. Down-regulation of TGF- β receptors in human colorectal cancer: implications for cancer development[J]. Br J cancer, 1999, 80(1-2): 194-205.
- [5] Zhang T, Nanney LB, Peeler MO. Decreased transforming growth factor type II receptor expression in intestinal adenomas from Min/+ Mice is associated with increased cyclinD1 and cyclin-dependent kinase 4 expression[J]. Cancer Res, 1997, 17(9): 1638-1643.

[编辑:安凤;校对:杨卉]