

p16re quiresfunctionalretinoblastoma protein[J].ProcNatAcad Sci USA,1995,92 (14) :6289-6293.

[9] LeeTL,Leun gWK,ChanMW,etal.Detectionof gene promoter hypermethylationinthetumorandserumof patientswith gastric carcinoma[J].ClinCancerRes,2002,8 (6) :1761-1766.

[10] BianYS,OsterheldMC,FontolletC,etal. p16inactivationby methylationoftheCDKN2A promoteroccursearly duringneoplastic progressioninBarrett 'sesophagus[J].Gastroenterology, 2002,22 (4) :1113-1121. (李奇明校对)

论著摘要

p-gp、bcl-2 和 bax 蛋白在人脑胶质瘤中的表达 方胜¹,袁先厚²,裴永恩¹,王国安³

关键词:脑胶质瘤;p-gp;bax;bcl-2
中图分类号:R739.41 文献标识码:D
文章编号:1000-8578(2003)01-0072-01

本组收集 1997 年 3 月~1998 年 3 月 63 例脑胶质瘤石蜡标本,利用 S-P 免疫组化方法,检测其 p-gp、bcl-2、bax 蛋白表达,并探讨临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 63 例脑胶质瘤发病年龄 7~69 岁,平均 37.2 岁。男性 41 例,女 22 例。包括原发性星形细胞瘤 Ⅱ级 12 例,Ⅲ级 23 例,Ⅳ级 20 例。手术化疗后复发性星形细胞瘤 Ⅱ级 4 例,Ⅲ级 3 例,Ⅳ级 1 例。Ⅱ级星形细胞瘤以纤维型为主,Ⅲ级星形细胞瘤主要为间变型,Ⅳ级为多形性胶质母细胞瘤。JSB-1 p-gp 抗体、bax 抗体和 bcl-2 抗体均购自福州迈新公司,为即用型。

1.2 方法 免疫组化方法详细步骤按迈新公司提供的 S-P 试剂盒说明进行。结果判定:(1) p-gp 结果判断:瘤细胞中 p-gp 表达位于胞浆内,呈棕黄色。阳性细胞不均匀,呈散或灶性分布。表达分 3 级:(-)无阳性细胞或阳性细胞 <5 个,且着色较淡者为阴性;(+)阳性细胞 >5 个,但 >30% 为阳性;(++)阳性细胞 >30%,且着色强者为强阳性。 bax 和 bcl-2 结果判断:瘤细胞中 bax、bcl-2 蛋白的表达位于胞膜或胞浆内,呈棕黄色。阳性细胞不均匀,呈散在或灶性分布。按照大于 5% 以上胞质呈棕黄色者为 bax 和 bcl-2 蛋白阳性。表达分 4 级:(-)无着色或与背景色无差别;(+)仅

有 <25% 癌细胞明显阳性,或大多数癌细胞轻度阳性;(++) :26% ~50% 癌细胞明显阳性;(+++) :>51% 癌细胞明显阳性。统计学处理用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 p-gp 的表达 63 例星形细胞瘤 p-gp 阳性率为 39.68%, 其中 8 例复发性胶质瘤再次手术前化疗病例,阳性表达率 87.5% (7/8),提示化疗与未化疗肿瘤 p-gp 表达存在显著性差异($\chi^2=6.5537, P<0.025$)。肿瘤病理分级 Ⅱ级胶质瘤 p-gp 阳性表达率 25%, Ⅲ级 38.46%, Ⅳ级 52.39%, ($\chi^2=47.6162, P<0.005$)。5 例正常脑组织 p-gp 表达均阴性。

2.2 bcl-2 和 bax 蛋白的表达 63 例中 34 例 bcl-2 阳性,约 53.97%。其中 Ⅱ级 31.25%, Ⅲ级 50%, Ⅳ级 76.19%, $\chi^2=7.6671, P<0.05$ 。而 5 例正常脑组织中 bcl-2 均表达阴性。63 例中 31 例 bax 表达阳性,约 49.21%, 其中 Ⅱ级 37.5%, Ⅲ级 53.83%, Ⅳ级 52.38%, $\chi^2=1.1824, P<0.5$ 。5 例正常脑组织中 bax 均表达阴性。

2.3 复发性星形细胞瘤的 p-gp、bcl-2 与 bax 蛋白表达 8 例复发性星形细胞瘤中 p-gp、bcl-2 阳性表达均为 7/8 (87.5%), bax 阳性表达 3/8 (37.5%)。与原发星形细胞瘤的 p-gp、bcl-2、bax 表达比较,p-gp 增加、 $P<0.025$;bcl-2 增加、 $P<0.05$; bax 减低不明显、 $P>0.05$ 。原发星形细胞瘤 bcl-2/bax 阳性表达比率为 0.

9643,复发星形细胞瘤 bcl-2/bax 阳性表达率比值为 2.3333,复发星

形细胞瘤 bcl-2/bax 比值增高。

3 讨论

肿瘤细胞对化疗药物的敏感性是脑胶质瘤术后化疗效果的主要因素。Abe 等发现胶质瘤化疗后较化疗前 MRP 和 p-gp 阳性表达率均增高,认为 MRP 和 p-gp 表达是获得性的或原发性的。kiwit 观察在胶质细胞恶变过程中,伴有 p53、myras 等癌基因被激活的同时,mdr1 即被激活。mdr1mRNA 异常活化,p-gp 表达增多,这是导致首次化疗失败的部分原因。

本实验显示 5 例正常脑组织无 p-gp 表达;8 例曾进行化疗的复发性胶质瘤 p-gp 阳性表达率为 7/8 (87.5%),明显高于未进行化疗的肿瘤 p-gp 阳性表达率(39.68%), $P<0.025$ 。提示脑胶质瘤既有原发性耐药又可能产生化疗诱导或增强肿瘤细胞耐药性的双重因素。分化程度高的肿瘤 p-gp 表达量明显低于分化程度差的肿瘤, $P<0.005$ 。

随着细胞凋亡因子和化疗诱导肿瘤细胞凋亡研究的深入。Mcpake 等发现 bax 与化疗的敏感性或耐药性有密切关系,而与 bcl-2、bcl-XL、bcl-XS、bak、Mcl-1 无关。Weller 等也提出除 bax 与化疗敏感性有关外,与 p53、p21、MDM2、bcl-2 无关。Hara 等提出 bax 蛋白表达减少,是脑胶质瘤转移和肿瘤生长所必需的。本组研究表明,正常脑组织无 bcl-2、bax 表达。bcl-2 表达随星形细胞瘤恶性程度的增加而增加, $P>0.05$ 。而 bax 表达与星形细胞瘤恶性程度无关, $P>0.05$ 。Kaluza 等提出在肿瘤细胞中,bcl-2 强表达,而 bax 弱表达是肿瘤复发的可靠根源。本组研究 8 例复发性星形细胞瘤中,p-gp 表达和 bcl-2 表达 87.5%,bax 阳性表达 37.5%, bcl-2/bax 比值较原发星形细胞瘤明显增大。提示胶质瘤中 p-gp 和 bcl-2 强表达,bax 弱表达,bcl-2/bax 增大是预示肿瘤复发的指标。(贺文校对)

收稿日期:2002-04-25;修回日期:2002-06-17
基金项目:湖北省 2000 年重点指令性计划资助项目(2002p1508)
作者单位:1.435000 黄石市中心医院神经外科;2. 武汉大学中南医院神经外科;3. 武汉大学人民医院神经外科

