

食管癌 Fhit 蛋白表达丢失的临床病理研究

赵 坡,吕亚莉,钟 梅,李志军

摘要:目的 探讨食管癌 Fhit 蛋白表达与临床病理的关系。方法 采用免疫组化方法,检测 53 例食管癌 Fhit 表达并分析其与组织学分级、临床分期的关系。结果 癌组织 Fhit 表达为 23/53 例(43.4%),而癌旁非肿瘤粘膜为 47/53 例(88.7%),相差有非常显著性($P < 0.001$)。Fhit 蛋白表达癌在癌组织学分级中的分布为 级癌 55.6% (5/9), 级癌 40.6% (13/32), 级癌 41.7% (5/12),相差无显著性($P > 0.05$)。Fhit 蛋白表达癌在临床分期中的分布为 期癌 77.8% (7/9), 期癌 42.9% (15/35), 期癌 11.1% (1/9),相差有非常显著性($P < 0.001$)。结论 Fhit 表达状况可能与食管癌的侵犯和转移相关。

关键词:食管癌;Fhit;免疫组化

中图分类号:R735.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8578(2002)06-0463-02

Lossoffra gilehistidinetriad proteinex pressionineso phagealcarcinoma

ZHAOPo,LUYa -li,ZHONGMei,etal

Department of Pathology, Chinese General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

Abstract: Objective Toinvesti gatetheex pressionoffra gilehistidinetriad protein,Fhitandthe possible relationshi pbetweenFhitex pressionandclinico patholo gicalindicesineso pha gealcarcinoma. **Methods** DetectingFhit proteinex pressionin53casesofeso pha gealcarcinomaandan al ysingitsrelationshi ptohistolo gical grade andclinicalsta geb yimmunohistochemicalmethod. **Results** Theex pressionofFhit proteinwas positivein23/53 (43.4%) casesofcancertissueandin47/53 (88.7%) casesofad jacentnon -tumoraltissue.Therewasasi g-nificantdifferenceintheex pressionofFhit proteinbetweencancerandad jacentnon -tumoraltissue ($P < 0.001$).ItwasshowedthatFhit proteinwasex pressedin5/9 (55.6%),13/32 (40.6%) and5/12 (41.7%) casesofcarcinomasin grade , and ,res pectivelyandnodifferencewasfoundbetweenthe gradesoftumor ($P > 0.05$).Thesi gnificantdifferenceintheex pressionofFhitwasfoundbetweencancersonclinicalsta ge (7/9,77.8%), (15/35,42.9%) and (1/9,11.1%),res pectively ($P < 0.001$). **Conclusion** Lossof Fhit proteinex pressionma ybeassociatedwithinvasionandmetastasisintheeso pha gealcarcinoma.

Keywords: Esopha gealcancer;Fhit;immunohistochemistr y

脆性三联组氨酸基因(Fragilehistidinetriad, FHIT)最近在国外成功分离并定位于染色体 3p14.2^[1]。FHIT 基因不仅横跨家族性肾细胞癌的易位断点 t(3:8)(p14.2; q24),同时也见于大多数人类的共同脆性位点 FRA3B。FHIT 基因结构及表达的异常见于多种类型的肿瘤细胞株和原发瘤组织,包括肺癌^[2,3]、乳腺癌^[4]、头颈部癌^[5]、胰腺癌^[6]、宫颈癌^[7]和结直肠癌^[8]等,食管癌中 FHIT 基因或表达的异常国外已有少量研究^[9,10],目前尚未见中国食管癌中 FHIT 基因蛋白(Fhit)原位表达的报道,我们现报告食管癌 Fhit 表达状况及其与临床病理指标的可能关

系。

1 资料与方法

1.1 样本 53 例食管鳞状细胞癌手术标本为我院 2000 ~ 2001 年存档病例,其中男性 41 例、女性 12 例;年龄最小为 37 岁、最大为 74 岁、平均为 57.8 岁。其中 50 岁以下组为 11 人,50 岁以上组为 42 人;按组织学分级:其中 级癌 9 例、 级癌 32 例、 级癌 12 例;按临床分期: 期癌 9 例、 期癌 35 例、 期癌 9 例;以癌旁非肿瘤形态粘膜作为自身对照。

1.2 免疫组织化学染色 切片脱蜡至水,在 3% 过氧化氢-甲醇中浸泡 10min 以灭活内源性过氧化氢酶,采用枸橼酸-微波-SP 法在 10mmol/L 枸橼酸(pH 6.0)中煮沸 5min,保温 10min,10% 羊血清封闭。兔抗人 FHIT (Zymed, 购自北京中山公司)抗体稀释度为 1:200,4 ℃ 过夜;免疫组化染色均按 SP 药盒(Zymed)说明书进行。

收稿日期:2002-01-15;修回日期:2002-05-13
作者单位:100853 北京,解放军总医院病理科

1.3 判断标准 胞浆着棕黄色者为 Fhit 蛋白阳性染色。先按染色强度计分:0 分为无色,1 分为浅黄色,2 分为棕黄色,3 分为棕褐色;再按阳性细胞所占百分比计分:0 分为阴性,1 分为阳性细胞 10%,2 分为 11% ~ 50%,3 分为 51% ~ 75%,4 分为 > 75%。染色强度与阳性细胞百分比的乘积 2 分为免疫反应阳性(+)。

1.4 统计方法 采用 Fisher sexact 确切概率法(双侧)检验判断 Fhit 表达与各病理指标的相互关系, $P < 0.05$ 为相差有显著性意义。

2 结果

2.1 食管癌组织及癌旁粘膜的 Fhit 表达 Fhit 蛋白主要表达于癌旁正常或非肿瘤性食管粘膜和癌组织上皮细胞的胞质以及一些间质细胞如淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞的胞核及胞质(图略)。本组 53 例正常/肿瘤配对标本中,与癌旁正常或非肿瘤粘膜比较,癌组织 Fhit 表达阳性者为 23/53 例(43.4%),癌旁正常或非肿瘤粘膜为 47/53 例(88.7%),二者比较,相差有非常显著性($P < 0.001$)。癌组织 Fhit 表达阴性为 30 例(56.6%) (图略)。

2.2 Fhit 蛋白表达与癌组织学分级、临床分期的关系 本组 53 例食管癌标本中,Fhit 阳性癌在癌组织学分级中的分布为 级癌 55.6% (3/9), 级癌 40.6% (13/32), 级癌 41.7% (5/12),各组织学分级癌组间比较,相差无显著性($P > 0.05$)。Fhit 阳性癌在临床分期中的分布为 期癌 77.8% (7/9), 期癌 42.9% (15/35), 期癌 11.1% (1/9),各临床分期癌组间比较,相差有非常显著性($P < 0.001$)。

2.3 Fhit 蛋白表达与患者年龄、性别的关系 本研究结果中 Fhit 阳性癌在 50 岁以下年龄组分布为 54.5% (6/11);在 50 岁以上年龄组的分布为 40.5% (17/42),二组比较,相差无显著性($P > 0.05$)。Fhit 阳性癌在男性组的分布为 43.9% (18/41);在女性组的分布为 41.7% (5/12),相差无显著性($P > 0.05$)。

3 讨论

在正常情况下,Fhit 存在于大多数正常组织中。国外发现多种肿瘤组织中 Fhit 表达存在频繁地降低或丢失,并发现与 FHIT 基因转录及缺失有关,故提示 FHIT 基因为多种肿瘤的候选抑制基因^[1]。Fhit 蛋白抑制肿瘤的机理可能与以下方面有关:(1)具有 Ap3A 水解酶的作用。Ap3A 为 ATP 类似物,能以底物方式提供磷酸基因从而提高蛋白激酶的活性。因此 Fhit 表达下降时 Ap3A 水平升高可增强生长信号传导途径,阻断抑制途径或凋亡通道导致肿瘤的发生和发展;(2) mRNA 脱帽功能。Fhit 蛋白具有去除 mRNA 帽类似

物的作用,影响重要基因 mRNA 的翻译;(3) Fhit-底物复合物作用。Fhit 蛋白还可与其底物结合通过 Fhit-底物复合物产生抑癌作用,其抑癌作用可能比其水解酶作用更重要。国外 Shimada 和 Mori 等^[9,10] 发现 Fhit 蛋白表达降低或丢失在食管肿瘤发生和演化中具有重要作用。本研究与该作者的结果比较,食管癌组织 Fhit 蛋白表达丢失率为 56.6% (30/53),证实了国外的发现。本文中食管癌组织 Fhit 蛋白表达丢失率略低于国外的结果(77.9%,70%),可能与选用样本及数量的差异有关。本文结果中 Fhit 蛋白阳性表达癌在各临床分期组中的分布有非常显著性差异($P < 0.001$),提示 Fhit 蛋白表达减少与癌组织侵袭和转移相关,亦与国外的结果一致。本文结果提示 Fhit 蛋白为一种与食管癌发生和转移相关的重要抑癌蛋白。Fhit 蛋白用免疫组化方法易于检测,可能成为一种新的分子指标监测患者预后。

参考文献:

- [1] Croce CM, Sozzi Gand Huebner K. Role of FHIT in human cancer [J]. J Clin Oncol, 1999, 17 (5): 1618 - 1624.
- [2] Burke L, Khan MA, Freeman AN, et al. Allelic deletion analysis of the FHIT gene predicts poor survival in non-small cell lung cancer [J]. Cancer Res, 1998, 58 (12): 2533 - 2536.
- [3] Sozzi G, Pastorino U, Moira ghi L, et al. Loss of FHIT function in lung cancer and preinvasive bronchial lesions [J]. Cancer Res, 1998, 58 (22): 5032 - 5037.
- [4] Campiglio M, Pekarsky Y, Menard S, et al. FHIT loss of function in human primary breast cancer correlates with advanced stage of the disease [J]. Cancer Res, 1999, 59 (16): 3866 - 3869.
- [5] Kisielewski AE, Xiao GH, Liu SC, et al. Analysis of the FHIT gene and its products in squamous cell carcinomas of the head and neck [J]. Oncogene, 1998, 17 (1): 83 - 91.
- [6] Sorio C, Baron A, Orlandini S, et al. The FHIT gene is expressed in pancreatic ductal cells and is altered in pancreatic cancers [J]. Cancer Res, 1999, 59 (6): 1308 - 1314.
- [7] Birrer MJ, Hendricks D, Farley J, et al. Abnormal Fhit expression in malignant and premalignant lesions of the cervix [J]. Cancer Res, 1999, 59 (20): 5270 - 5274.
- [8] Hao XP, Willis JE, Pretlow TG, et al. Loss of Fra gile Histidine Triad Ex pression in colorectal carcinomas and premalignant lesions [J]. Cancer Res, 2000, 60 (1): 18 - 21.
- [9] Shimada Y, Sato F, Watanabe G, et al. Loss of fra gile histidine triad gene expression is associated with progression of esophageal squamous cell carcinoma, but not with the patient's prognosis and smoking history [J]. Cancer, 2000, 89 (1): 5 - 11.
- [10] Mori M, Mimori K, Shiraishi T, et al. Altered expression of Fhit in carcinoma and precarcinomatous lesions of the esophagus [J]. Cancer Res, 2000, 60 (5): 1177 - 1182.

(刘红武校对)