

# 胃腺癌中 PTEN 的表达与 IGF R 的相关性

蒋 晖<sup>1</sup>, 余 锋<sup>2</sup>

Expression and Relativity between Tumor Suppressor Gene PTEN and IGF R in Gastric Adenocarcinoma

JIANG Hui<sup>1</sup>, YU Feng<sup>2</sup>

1. Department of Medical Oncology, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China; 2. Department of Pathology, Medical College, Wuhan University

**Abstract :Objective** To study the expression between tumor suppressor gene PTEN and IGF R in gastric adenocarcinoma , and to investigate the relationship between PTEN and IGF R and their connection with clinical pathological characteristics. **Methods** The expression level of PTEN and IGF R was detected by immunohistochemical SP technique in tumor and adjacent normal tissues of 60 patients with gastric adenocarcinoma. **Results** The positive rate of PTEN in tissues of 60 cases with gastric adenocarcinoma was 47.1 % , which was significantly lower than that in adjacent normal tissues (  $P=0.001$  ). The expression level of PTEN had no correlation with age and sex (  $P>0.05$  ) but it was significantly related to the extent of histological differentiation (  $P=0.009$  ) , the depth of tumor invasion (  $P=0.001$  ) , lymph node metastasis (  $P=0.004$  ) and clinical stage (  $P=0.002$  ). There was significantly negative correlation between PTEN and IGF R expression (  $r_s = -0.469$  ,  $P<0.001$  ). **Conclusion** The lost activity of tumor suppressor PTEN was closely related to the biological behavior of carcinoma of stomach. PTEN may control the expression of IGF R. PTEN and IGF R can serve as the markers in the diagnosis , treatment and prognosis of gastric adenocarcinoma.

**Key words :** Gastric adenocarcinoma ; Tumor suppressor gene PTEN ; Insulin-like growth factor I receptor (IGF R) ; Immunohistochemistry

**摘 要:**目的 研究抑癌基因 PTEN 和胰岛素样生长因子受体(IGF R)在胃腺癌组织中的表达,探讨 PTEN 与 IGF R 的相关性及其与胃癌临床病理学特征的关系。方法 采用免疫组织化学 SP 法检测 60 例胃腺癌患者肿瘤组织和癌旁正常组织中 PTEN 和 IGF R 的表达水平。结果 60 例胃腺癌组织中 PTEN 蛋白表达阳性率仅为 41.7 % ,明显低于癌旁正常组织,两者差异有统计学意义(  $P=0.001$  );其表达水平与年龄、性别无关(  $P>0.05$  ),与分化程度(  $P=0.009$  )、肿瘤浸润程度(  $P=0.001$  )、淋巴结转移(  $P=0.004$  )和临床分期(  $P=0.002$  )显著相关;在胃腺癌组织中 IGF R 和 PTEN 蛋白表达之间呈明显负相关(  $r_s = -0.469$  ,  $P<0.001$  )。结论 抑癌基因 PTEN 的失活与胃癌的生物学行为密切相关; PTEN 可能对 IGF R 的表达有着调控作用,联合检测两者可作为胃癌诊断、治疗和预后判断的参考指标。

**关键词:**胃腺癌; 抑癌基因 PTEN; 胰岛素样生长因子受体;免疫组化

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2008)12-0878-03

## 0 引言

胃癌是全世界第二位最为常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,其发生发展与众多因素有关,包括癌基因的激活、抑癌基因的失活、生长因子及其受体的异常表达等<sup>[2-3]</sup>。PTEN 是目前发现的第一个具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶双重活性的抑癌基因,具有抑制细胞生长、促进细胞凋亡、参与细胞周期调控、抑制血

管生成、抑制细胞黏附和转移的作用<sup>[4]</sup>。PTEN 可以使 PI3 K 的脂类产物 PIP2、PIP3 的 D3 位脱磷酸,对 PI3 K/Akt 通路控制的细胞生长和增殖有调控作用<sup>[5]</sup>。而胰岛素样生长因子受体(IGF R)所介导的 PI3 K/Akt 信号转导通路有促有丝分裂、抗细胞凋亡、促细胞恶性的作用<sup>[6]</sup>。为探讨 PTEN 与胃腺癌发生发展的关系,以及是否与 IGF R 存在相关性问题,本研究采用免疫组织化学 SP 法检测 60 例胃腺癌组织及癌旁正常黏膜组织 PTEN 和 IGF R 蛋白表达水平,分析 PTEN 与临床病理学特征的关系及与 IGF R 的相关性。

收稿日期:2007-11-22;修回日期:2008-05-30

作者单位:1. 430079 武汉,湖北省肿瘤医院肿瘤内科;  
2. 武汉大学医学院病理教研室  
作者简介:蒋晖(1969-),男,硕士,副主任医师,主要从事肿瘤内科研究工作

1 资料与方法

1.1 资料

选取我院病理科 2005 年 01 月~2006 年 12 月间存档的胃腺癌石蜡包埋标本 60 例,其中男性 48 例,女性 12 例,年龄 32~79 岁,中位年龄 56.7 岁,其中中高分化腺癌 22 例,低分化腺癌 38 例,有淋巴结转移者 37 例,无淋巴结转移者 23 例,TNM 分期 ~ 期 20 例, ~ 期 40 例,同时取距离肿瘤组织 >5 cm 且镜下证实无明显异常的胃组织 60 例作为正常标本,所有标本均经 10% 甲醛固定,常规石蜡包埋,4 μm 厚连续切片,分别进行 HE 和免疫组化染色。

1.2 试剂

兔抗人 IGF R 多克隆抗体购自武汉博士德公司,鼠抗人 PTEN 单克隆抗体、SP 试剂盒、DAB 显色剂均购自福州迈新公司。

1.3 检测方法

采用免疫组化 SP 法检测 PTEN、IGF R 的表达。将制备好的组织切片常规脱水处理后,行微波加热修复抗原,阻断内源性过氧化物酶活性,滴加正常封闭血清,再按步骤依次加入一抗、二抗和链霉菌抗生物素-过氧化物酶溶液,最后 DAB 显色,苏木素复染后观察结果。每次实验设阳性、阴性对照,阳性对照用购买的阳性照片,阴性对照用 PBS 液代替一抗。

1.4 结果判断

PTEN 表达阳性部位位于细胞核和细胞浆, IGF R 表达阳性部位位于细胞膜和细胞浆(图略)。参照文献<sup>[7]</sup>,高倍镜下观察 5 个视野,按阳性细胞数计: 10% 计为 0 分、11%~25% 为 1 分、26%~50% 为 2 分、50%~75% 为 3 分、>75% 为 4 分;按着色强度计:不着色为 0 分、淡黄色为 1 分、黄色为 2 分、棕黄色为 3 分。两者之积 3 分为阴性(-)、4~6 分为阳性(+)、>6 分为强阳性(++)。

1.5 统计学方法

实验结果应用 SPSS13.0 统计软件包分析处理,两样本率的比较用四格表<sup>2</sup>检验,相关性用 Spearman 等级相关分析,检验水准 = 0.05。

2 结果

2.1 免疫组化结果

在 60 例胃腺癌标本中 PTEN 蛋白表达阴性 35 例、阳性 17 例、强阳性 8 例; IGF R 表达阴性 18 例、阳性 29 例、强阳性 13 例。

2.2 PTEN 表达与临床病理特征的关系

从表 1 可以看出,PTEN 蛋白表达与病人的年

龄、性别无关 ( $P > 0.05$ ),与分化程度 ( $P = 0.009$ )、肿瘤浸润程度 ( $P = 0.001$ )、淋巴结转移 ( $P = 0.004$ )、临床分期 ( $P = 0.002$ ) 有显著相关性。

表 1 胃腺癌中抑癌基因 PTEN 的表达与临床病理特征的关系

临床病理特征	n	PTEN(例)		阳性率 (%)	$\chi^2$	P
		-	+			
组织类别						
癌组织	60	35	25	41.7	10.995	0.001
癌旁正常组织	60	17	43	71.7		
性别						
男	48	30	18	37.5	1.714	0.190
女	12	5	7	58.3		
年龄						
<60 岁	36	22	14	38.9	0.286	0.593
60 岁	24	13	11	45.8		
分化程度						
高中分化	22	8	14	63.6	6.898	0.009
低分化	38	27	11	28.9		
浸润程度						
未超过浆膜层	21	6	15	71.4	11.774	0.001
超过浆膜层	39	29	10	25.6		
淋巴结转移						
无	23	8	15	65.2	8.511	0.004
有	37	27	10	27.0		
临床分期						
+	20	6	14	70.0	9.909	0.002
+	40	29	11	27.5		

2.3 PTEN 和 IGF R 在胃腺癌中表达的相关性

由表 2 我们可以看出,60 例胃腺癌中 PTEN 和 IGF R 均阴性的 3 例,均为阳性的有 10 例,见表 2。经 Spearman 等级相关分析,在胃腺癌中两者的表达呈中度负相关 ( $r_s = -0.469, P < 0.001$ )。

表 2 胃腺癌中 IGF R 与 PTEN 表达的相关性

IGF R	PTEN			合计
	-	+	++	
-	3	10	5	18
+	22	5	2	29
++	10	2	1	13
合计	35	17	8	60

3 讨论

PTEN 基因定位于 10q23.3,全长 218kb,有 9 个外显子,8 个内含子,编码由 403 个氨基酸残基组成的蛋白,具有调节细胞生长和凋亡,抑制细胞黏附和转移的功能<sup>[8]</sup>。PTEN 基因突变、杂合性缺失或甲基化等改变,引起 PTEN 蛋白表达减少甚至缺失,失去对细胞生长的调控作用,最终可导致细胞的恶性变。本次研究发现,在 60 例胃腺癌中,PTEN

表达阳性率仅为 41.7%, 明显低于癌旁正常组织 ( $P = 0.001$ ); 高分化腺癌中 PTEN 蛋白表达水平要高于低分化腺癌 ( $P = 0.009$ ), 有淋巴结转移者要低于无淋巴结转移者 ( $P = 0.004$ ), 并与浸润程度 ( $P = 0.001$ )、临床分期 ( $P = 0.002$ ) 有关。此试验表明 PTEN 蛋白表达缺失可能与胃癌的生物学行为和预后密切相关, 对 PTEN 蛋白的检测可能有助于我们判断胃癌的恶性程度, 并有可能成为医生评估患者预后的判断指标之一。

IGF R 属于酪氨酸激酶受体家族, 是由四个亚基组成跨膜糖蛋白, 在调节细胞的生长和分化中起着重要的作用<sup>[9]</sup>。在许多恶性肿瘤中 IGF R 的表达水平常常会发生改变。有研究表明, 在胃癌中 IGF R 出现高表达率达 62%, 有淋巴结转移者 IGF R 往往呈现过高表达<sup>[7]</sup>。而 PTEN 对 IGF R 的表达可能有调控作用, 有研究人员发现用 PTENC DNA 转染到人胃腺癌细胞后, PTEN 高表达随即引起 IGF R 的表达明显下降<sup>[10]</sup>。本次试验中 PTEN 表达阴性的 35 例胃癌组织中有 32 例 IGF R 高表达, IGF R 和 PTEN 之间具有显著负相关 ( $r_s = -0.469, P < 0.001$ )。抑癌基因 PTEN 失活可能是导致 IGF R 高表达的原因之一, 这可能与 IGF R 受磷酸化调节和 PTEN 本身具有脂质磷酸酶活性有关, 具体的作用机制仍不十分清楚, 有待于我们进一步的研究。

总之, 胃癌组织中存在 PTEN 蛋白的低表达和 IGF R 的高表达, 两者可能存在相关性, 并可能与胃癌的发生发展有关; PTEN 基因的失活可能会导致 IGF R 表达上调, 细胞生长失控。对 PTEN 和 IGF R 的进一步研究, 有助于我们更深入的了解

胃癌发生发展的机制。

#### 参考文献:

- [1] Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 1999, 49(7): 33-64.
- [2] Tahara E. Molecular mechanism of stomach carcinogenesis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1993, 119(5): 265-272.
- [3] Chan AO, Luk JM, Jui WM, et al. Molecular biology of gastric carcinoma from laboratory to bedside[J]. J Gastroenterol Hepatol, 1999, 14(4): 1150-1160.
- [4] Goel A, Arnold CN, Niedzwiecki D, et al. Frequent inactivation of PTEN by promoter hypermethylation in microsatellite instability-high sporadic colorectal cancers [J]. Cancer Res, 2004, 64(9): 3014-3021.
- [5] Cantley L C, Neel B G. New insights into tumor suppression: PTEN suppresses tumor formation by restraining the phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(8): 4240-4245.
- [6] Grothey A, Voigt W, Schober C, et al. The role of insulinlike growth factor I and its receptor in cell growth, transformation, apoptosis, and chemoresistance in solid tumors [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1999, 125(3-4): 166-173.
- [7] Jiang Y, Wang L, Gong W, et al. A high expression level of insulin-like growth factor I receptor is associated with increased expression of transcription factor Sp1 and regional lymph node metastasis of human gastric cancer [J]. Clin Exp Metastasis, 2005, 21(8): 755-764.
- [8] Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer [J]. Science, 1997, 275(5308): 1943-1947.
- [9] Pearsall AE, Kahn RC. Differential roles of the insulin and insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptors in response to insulin and IGF-I [J]. J Biol Chem, 2004, 279(36): 38016-38024.
- [10] Hwang PH, Kim SY, Lee JC, et al. PTEN/MMAC1 enhances the growth inhibition by anticancer drugs with downregulation of IGF-II expression in gastric cancer cells [J]. Exp Mol Med, 2005, 37(5): 391-398.

[编辑:刘红武;校对:马福元]