

# 膀胱癌脆性组氨酸三联体 Fhit 蛋白表达及其意义

陈立新<sup>1,2</sup>, 叶章群<sup>1</sup>, 黄力<sup>2</sup>, 姚启盛<sup>2</sup>, 王小康<sup>2</sup>

关键词:膀胱肿瘤;Fhit 基因;免疫组织化学

中图分类号:R737.14 文献标识码:D

文章编号:1000-8578(2007)09-0733-01

## 0 引言

脆性组氨酸三联体 (Fragile histidine triad, Fhit) 基因是 1996 年 Ohta 等<sup>[1]</sup>用定位克隆及外显子捕获技术在 3p14.2 首先克隆出来的,在多种肿瘤中均有改变。我们应用免疫组化 SP 法检测 58 例膀胱癌的 Fhit 蛋白表达情况,以探讨 Fhit 基因异常表达与膀胱上皮肿瘤发生、发展的关系。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 收集邵阳医学院附属太和医院泌尿外科膀胱癌手术切除标本 58 例。其中,鳞状细胞癌 4 例,腺癌 5 例,膀胱移行细胞癌 49 例。膀胱无移行细胞癌,按 WHO 膀胱肿瘤分类标准分组, I 级 23 例, II 级 16 例, III 级 10 例,按 UICC 临床分期, Tis ~ T1 期(表浅性肿瘤) 35 例, T2 ~ T4 (浸润性肿瘤) 14 例;另外,收集正常膀胱组织切除标本 10 例。

1.2 检测方法 所有标本经 10% 福尔马林固定,石蜡包埋,4 μm 连续切片。Fhit 抗体购于北京中山生物技术公司,根据试剂盒说明书操作,用已知阳性染色的乳腺癌切片作为阳性对照,用 PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.3 结果判断 观察 Fhit 蛋白分布、阳性强度和阳性率,按参考文献<sup>[2]</sup>方法来确定 Fhit 蛋白表达。

1.4 统计方法 SPSS 12.0 统计软件行<sup>2</sup>检验。

## 2 结果

2.1 正常膀胱组织、膀胱鳞状细胞癌、腺癌和移行细胞癌 Fhit 基因表达

10 例正常膀胱组织 Fhit 蛋白表达均为阳性 (10/10); 4 例膀胱鳞状细胞癌、5 例腺癌 Fhit 蛋白表达均为阳性 (9/9); 49 例膀胱移行细胞癌 Fhit 蛋白表达阳性率 46.9% (23/49), 为细胞浆和细胞核染色。

## 2.2 Fhit 基因表达与膀胱移行癌病理分级、临床分期的关系

本组膀胱移行细胞癌 49 例中, Fhit 蛋白阳性表达率为 46.9% (23/49), 在 I、II、III 级肿瘤中阳性表达率分别为 60.9%、43.8% 和 20%, I 级与 III 级比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。临床分期中, Fhit 蛋白阳性表达率在表浅性肿瘤中为 54.3% (19/35), 浸润性肿瘤中阳性表达为 28.6% (4/14), 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 1 Fhit 基因表达与膀胱移行癌病理分级、临床分期的关系

组 织	例 数	Fhit		P
		+	-	
正常组织	10	10	0	
膀胱肿瘤	49	23	26	
病理分级				
	23	14	9	
	16	7	9	< 0.05*
	10	2	8	
临床分期				
Tis ~ T1	35	19	16	> 0.05
T2 ~ T4	14	4	10	

\* I 级与 III 级比较

## 3 讨论

Fhit 蛋白存在于大多数正常组织中。目前发现多种肿瘤组织中 Fhit 蛋白表达存在频繁地丢失, 提示 Fhit 基因

为多种肿瘤的候选抑制基因。Fhit 蛋白是三联组氨酸 (Histidine triad, HIT) 蛋白家族成员, 其抑制肿瘤的作用机制仍不明确, 可能与以下方面有关: (1) 具有 Ap3A 水解酶的作用; (2) mRNA 脱帽功能; (3) Fhit 底物复合物作用。

关于 Fhit 是否为抑癌基因, 目前还存在争议: (1) Fhit 的异常转录本往往和正常转录本同时存在; (2) Fhit 基因的失活原因主要是纯合性缺失及异常转录本, 很少见突变, 这与经典的抑癌基因不同; (3) Fhit 基因在肿瘤细胞系中的纯合性缺失远高于肿瘤组织。因此, 其缺失可能是肿瘤基因组的不稳定引起的, 是肿瘤发生过程中的伴随事件。

本研究中, 正常膀胱组织 Fhit 蛋白表达均为阳性, 膀胱移行细胞癌组织 Fhit 蛋白的阳性表达率为 46.9% (23/49), 随组织学分级升高而表现逐渐降低的趋势, I 级与 III 级比较, 差异具有统计学意义, 这与国内外相关研究结果相似<sup>[3]</sup>, 提示 Fhit 蛋白表达减少与癌组织分化程度具有相关关系。同时, Fhit 蛋白的阳性表达率也随临床分期增加而减低。另外, 本组中 4 例膀胱鳞癌和 5 例膀胱腺癌的 Fhit 蛋白表达均为阳性, 未见相关文献报道, 提示 Fhit 基因异常在膀胱移行细胞癌和膀胱鳞癌、腺癌发生发展中所起作用不同。也可能因标本量小, 出现误差。

Fhit 蛋白可能为一重要的肿瘤抑制基因蛋白, 其异常表达可作为膀胱移行细胞癌的肿瘤标志物。但其预后价值仍有待于结合病人随访情况进一步确定。Fhit 蛋白在不同类型膀胱上皮肿瘤中表达的差异是否表明膀胱移行细胞癌与膀胱鳞癌、腺癌发生机制上的不同, 有待于进一步研究。

## 参考文献:

[1] Ohta M, Inoue H, Cotticelli MG, et al. Fhit gene spanning the chromosome 3p14.2 fragile site and renal carcinoma associated t(3;8) breakpoint is abnormal in digestive tract cancer [J]. Cell, 1996, 84(4): 587-597.

[2] 赵坡, 宋欣, 宁元元, 等. 肝细胞癌脆性组氨酸三联体 Fhit 蛋白表达丢失研究 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2004, 10(1): 52-54.

[3] 曾友俊, 候宁, 赵坡, 等. 膀胱癌脆性组氨酸三体 Fhit 蛋白表达缺失及其意义 [J]. 诊断病理学杂志, 2004, 11(2): 105-107.

[编辑:刘红武;校对:杨 卉]

收稿日期:2006-11-14;修回日期:2007-03-21  
作者单位:1. 430030 华中科技大学同济医学院同济医院泌尿外科;2. 邵阳医学院附属太和医院泌尿外科  
通讯作者:叶章群, E-mail: clxdr@raho.com.cn  
作者简介:陈立新(1965-), 男, 在读博士, 主任医师, 主要从事男性泌尿生殖系统肿瘤基础和临床研究