

bcl-x1 在膀胱癌组织中的表达及其与细胞凋亡之间的关系

谢庆祥¹, 林吓聪¹, 张闽峰², 郭以河²

关键词: 膀胱肿瘤; 细胞凋亡; bcl-x1

中图分类号: R737.14 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2006)10-0773-02

0 引言

bcl-x1 是新发现的 bcl-2 家族成员, 能够抑制细胞凋亡, 但对其在膀胱癌中的作用了解甚少。我们应用免疫组化方法结合原位细胞凋亡检测法检测 bcl-x1 在正常膀胱和膀胱癌组织中的表达, 并探讨其与肿瘤细胞凋亡之间的关系。

1 资料与方法

1.1 资料 收集膀胱移行细胞癌存档的石蜡包埋标本 88 例, 年龄 15~81 岁, 中位年龄 52 岁。男 67 例, 女 21 例。按 WHO 分级标准: Ⅰ级 28 例, Ⅱ级 35 例, Ⅲ级 25 例; 按 UICC 分期: T₀~1 期 57 例, T₂~4 期 31 例。77 例获随访 1 年以上, 复发 19 例。12 例正常膀胱粘膜作为对照。免疫组化方法采用 SABC 方法。bcl-x1(1:100, 抗原热修复) 为兔抗多克隆抗体, DAB 显色, 苏木素复染。PBS 替代

一抗作为阴性对照。细胞凋亡检测采用原位细胞凋亡 TUNEL 检测法。

1.2 结果判断 bcl-x1 阳性染色主要分布于细胞浆和部分细胞核中, 呈棕黄色或棕褐色。按阳性细胞数分为: 阴性(-)、阳性(+) 细胞数 1%~25%、(++) 26%~50% 和(+++) >50% 四个等级。凋亡指数: 至少计数 500 个癌细胞中的凋亡阳性细胞百分比。

1.3 统计学方法 采用 χ^2 检验和 *t* 检验。

2 结果

膀胱癌组织中 bcl-x1 阳性表达率为 62.5% (55/88), 显著高于正常膀胱组织的 33.3% (4/12), $P < 0.05$ 。膀胱癌组织中 bcl-x1 表达随肿瘤病理分级、分期增高而增强 ($P < 0.05$), 与肿瘤复发之间也存有显著关系 ($P < 0.05$), 见表 1。

本组对 55 例膀胱癌组织中 bcl-x1 表达与细胞凋亡之间关系进行分析: 21 例膀胱癌 bcl-x1 阴性表达者平均细胞凋亡指数为 10.1 ± 3.2 , 34 例 bcl-x1 阳性表达者平均细胞凋亡指数为 7.1 ± 2.1 , $P < 0.01$ 。

收稿日期: 2005-07-22; 修回日期: 2006-03-01

基金项目: 漳州市科技计划资助项目 (Z01085)

作者单位: 1. 363000 福建漳州, 解放军第 175 中心医院泌尿外科; 2. 病理科

作者简介: 谢庆祥 (1967-), 硕士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事泌尿外科临床与基础的研究

然而, 本法有其局限性, 如疗程较长, 需反复多次治疗不能一次性根治; 对较大直径的肿瘤, 无水酒精的弥散范围受到限制等, 因此需采用多点、多方向、多平面注射以弥补其不足。

获得较好疗效的关键是对注射治疗成功的正确判断。治疗成功的标志^[3]有: (1) 随着注射次数增加, 穿刺针刺入肿瘤内的抵抗增加和注入酒精时阻力增大; (2) 超声图像显示肿瘤边缘高回声环以及周围包绕的低回声晕圈或两者同时存在; (3) 较大肿瘤则应显示整个肿瘤变为弥漫性强回声斑片状改变; (4) 近期肿瘤缩小或 AFP 逐渐下降, 每个疗程后, 休息 2~3 个月期间, 病灶继续缩小; (5) CT 显示肿瘤原为低密度改变, 注射造影剂后肿瘤无早期增强现象。超声介入治疗是一项新型微创技术, 具有创伤

小、痛苦轻、恢复快、可重复多次治疗等优点, 便于基层医院开展^[4]。

总之, B 超普通探头引导下肝穿刺肿瘤内无水酒精注射最显著的优点是安全性高, 是目前治疗肝癌确实有效、安全、微创的方法。

参考文献:

- [1] 吕明德, 陈俊伟, 匡铭. 超声引导无水酒精注射治疗肝细胞癌 [J]. 现代临床普通外科, 1997, 2(2): 73-74.
- [2] 沈康年. 中晚期原发性肝癌的治疗 [J]. 中国普通外科杂志, 1999, 8(2): 81-82.
- [3] 郭佳, 杨甲梅, 吴孟超, 等. 超声介入无水酒精瘤内注射治疗肝癌的意义 [J]. 中国实用外科杂志, 2001, 21(8): 494.
- [4] 吕明德, 匡铭, 陈俊伟. 介入超声治疗肝细胞癌 [J]. 中华普通外科杂志, 1998, 13(1): 57-58.

[编辑: 周永红]

Relationships between expression of
bcl-xl and pathological features of bladder cancer

Pathological features	n	bcl-xl expression			
		-	+	++	+++
Grades					
	28	14	7	4	3
	35	13	10	6	6
	25	6	4	5	10
Stages					
T0~1	57	25	15	10	8
T2~4	31	8	6	6	11
Recurrence					
Yes	19	5	3	4	7
No	58	25	15	9	9

3 讨论

细胞凋亡障碍导致突变细胞继续进入细胞周期,引起激活的癌基因和缺陷的抑癌基因累积,从而参与恶性肿瘤的发生。研究已显示多种细胞凋亡调控分子异常与膀胱癌的发病有密切关系^[5]。bcl-x 基因是第二种具有抑制细胞凋亡作用的 bcl-2 家族成员,能够拷贝两种不同的蛋白,一种是由 241 个氨基酸组成、与 bcl-2 有 47% 同源,具有抑制细胞凋亡功能的长链 bcl-xl;另一种由 178 个氨基酸组成、具有促进细胞凋亡功能的短链 bcl-xs^[1]。研究表明 bcl-xl 异常与多种肿瘤的发生有密切关系。Cheung 等^[2] 研究显示 myc 转基因鼠仅 9.3% 发生 B 细胞瘤,而 myc/bcl-xl 双转基因鼠 100% 发生浆细胞瘤;此外,一些报道显示 bcl-xl 异常与结肠癌、肾癌等的发生有密切关系^[3,4]。有关膀胱癌中 bcl-xl 的研究目前较少。Kirsh 等^[5] 报道了 bcl-x 在膀胱癌组织中表达增强,其主要成分为 bcl-xl;最近, Gazzaniga 等^[6] 研究发现浅表膀胱癌组织中 bcl-x 也主要以 bcl-xl 形式表达,表达率为 36.6%。

本组结果显示,膀胱癌组织中 bcl-xl 阳性表达率为 62.5%,显著高于正常膀胱组织的 33.3%,提示 bcl-xl 异常高表达参与膀胱癌的发病过程。同时,

本组结果显示膀胱癌组织中 bcl-xl 阳性表达者细胞凋亡指数显著低于阴性表达者,提示 bcl-xl 表达与膀胱癌细胞凋亡之间密切相关,bcl-xl 高表达能够抑制细胞凋亡,表明由于 bcl-xl 异常高表达导致细胞凋亡减少、细胞累积增多,最终促使膀胱癌的发生发展。上述研究结果提示 bcl-xl 有望成为膀胱癌治疗新的靶基因。

有关 bcl-xl 与肿瘤生物学行为之间的关系目前研究较少。Gazzaniga 等^[6] 发现 bcl-xl 表达能够预示浅表膀胱癌的术后复发,但在胃癌、结肠癌、肾肿瘤中并没有发现 bcl-xl 表达与肿瘤预后之间的密切关系^[2,3,7],这可能与肿瘤异质性有关。本研究结果显示随着膀胱癌病理分级、分期的增高,bcl-xl 表达也增强,而且复发者 bcl-xl 表达也显著高于无复发者,提示 bcl-xl 表达与膀胱癌恶性程度、浸润深度和有无术后复发密切相关,有望成为膀胱癌生物学行为新的标记物。

参考文献:

- [1] Gonzalez-garcia M, Perez-Ballester R, Ding L, et al. bcl-XL is the major bcl-x mRNA form expressed during murine development and its product localizes to mitochondria [J]. *Development*, 1994, 120(10): 3033-3042.
- [2] Cheung WC, Kim JS, Linden M, et al. Novel targeted deregulation of c-Myc cooperates with Bcl-X(L) to cause plasma cell neoplasms in mice [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(12): 1763-1773.
- [3] Gobe G, Rubin M, Williams G, et al. Apoptosis and expression of Bcl-2, Bcl-XL, and Bax in renal cell carcinomas [J]. *Cancer Invest*, 2002, 20(3): 324-332.
- [4] Ma XT, Wang S, Ye YJ, et al. Constitutive activation of STAT3 signaling pathway in human colorectal carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(11): 1569-1573.
- [5] Kirsh EJ, Baunoch DA, Stadler WM. Expression of bcl-2 and bcl-x in bladder cancer [J]. *J Urol*, 1998, 159(4): 1348-1353.
- [6] Gazzaniga P, Gradilone A, Giuliani L, et al. Expression and prognostic significance of LIVIN, SURVIVIN and other apoptosis-related genes in the progression of superficial bladder cancer [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(1): 85-90.
- [7] 邬万新, 江悦琴, 姜叙诚. Caspase-3 和 bcl-xl 在胃癌中表达的意义 [J]. *癌症*, 2001, 20(7): 726-729.

[编辑:安 凤]