

PTEN、p53 和 Survivin 表达在胃癌组织中的意义

张海鹏¹, 梁鹏锋², 苗 峰³ (1. 陕西省中医医院普外科, 西安 710003; 2. 陕西省渭南市中心医院普外科 714000; 3. 陕西省西安市儿童医院新生儿外科 710056)

【摘要】 目的 探讨 PTEN、p53 和 Survivin 表达在胃癌组织中的临床意义。**方法** 选择 2010~2013 年陕西省中医医院收治的 60 例胃癌患者的胃癌标本作为 A 组, 选择同期于陕西省中医医院手术切除吻合口切缘处的正常胃黏膜 60 例作为 B 组, 另取不典型增生胃黏膜石蜡标本 65 例作为 C 组, 采用免疫组织化学链霉亲和素方法检测 Survivin、PTEN 和 p53 基因在 3 组中的表达情况。**结果** 胃癌组织中的 Survivin、p53 基因阳性率高于其他两组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); Survivin 基因的阳性表达和 p53 阳性呈正相关 ($P < 0.05$), 和 PTEN 阴性率呈负相关 ($P < 0.05$); 统计结果显示, 3 种基因在胃癌不同病理指标中的阳性表达差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** Survivin、PTEN 和 p53 基因异常表达和胃癌发生有密切的关系, 其中 PTEN 与 p53 基因是判断胃癌生物学行为的重要指标, Survivin、PTEN、p53 基因在胃癌发生及发展中有着相互协同的作用。

【关键词】 Survivin 基因; PTEN 基因; p53 基因; 胃癌

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.18.020 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)18-2700-03

Clinical significance of PTEN, p53 and Survivin expression in gastric carcinoma ZHANG Hai-peng¹, LIANG Peng-feng², MIAO Feng³ (1. Department of Surgery, Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi 710003, China; 2. Department of General Surgery, Weinan Municipal Central Hospital, Weinan, Shaanxi 714000, China; 3. Department of Neonatal Surgery, Xi'an Municipal Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710056, China)

【Abstract】 Objective To investigate the expression and clinical significance of PTEN, p53 and Survivin in gastric carcinoma tissue. **Methods** The gastric carcinoma samples in 60 cases of gastric carcinoma in the 2010 and 2013 in Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected as the group A, at the same period 60 samples of normal gastric mucosa in anastomosis stoma incisal edge in this hospital as the group B and 65 paraffin samples of atypical dysplasia gastric mucosa as the group C. The immunohistochemical streptavidin-biotin method was adopted to detect the expression of Survivin, PTEN and p53 gene in these three groups. **Results** The positive rate of Survivin and p53 gene in the gastric cancer tissue were higher than the that in the other two groups, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the positive expression of Survivin gene was closely related with the p53 positive ($P < 0.05$), showing the positive correlation, and the negative correlated with PTEN negative rate ($P < 0.05$); the statistic results showed that the positive expression of three genes had statistical difference among different pathological indicators of gastric cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** The abnormal expression of Survivin, PTEN and p53 gene has the close relation with gastric cancer occurrence, in which PTEN and p53 gene are the important indicator for judging the biological behavior of gastric cancer, Survivin, PTEN and p53 gene have a mutual synergistic effect in the occurrence and development of gastric carcinoma.

【Key words】 Survivin gene; PTEN gene; p53 gene; gastric carcinoma

胃癌是世界上发病率较高的癌症, 中国是一个胃癌高发国家, 依据目前的研究结果, 胃癌病因学、发病机制和胃癌的转移机制等尚仍未完全研究清楚^[1-2]。本研究通过免疫组化法检测胃癌标本、不典型增生胃黏膜以及正常胃黏膜的 Survivin、张立蛋白同源物基因 (PTEN) 和 p53 的表达情况, 并进行比较, 同时分析各基因表达和患者的一般情况、肿瘤的浸润深度及分化程度等参数的相关性, 进一步阐明在胃癌的发生、发展中的具体分子调控机制, 从而有利于判断胃癌预后及为相应的治疗提供重要的理论依据, 现将情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010~2013 年陕西省中医医院收治的 60 例胃癌患者的胃癌标本作为 A 组, 选择同期于陕西省中医医院手术切除吻合口切缘处的正常胃黏膜 60 例作为 B 组, 另

取不典型增生胃黏膜石蜡标本 65 例作为 C 组。A 组中男 38 例, 女 22 例, 年龄 48~75 岁, 平均 (53.5 ± 2.8) 岁。B 组中男 34 例, 女 26 例, 年龄 46~77 岁, 平均 (52.8 ± 2.7) 岁。C 组中男 35 例, 女 30 例, 年龄 46~78 岁, 平均 (54.5 ± 3.6) 岁。所有标本均在术后用 40 g/L 甲醛进行固定处理, 并使用石蜡包埋。3 组患者在性别、年龄等一般资料方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 兔抗人 PTEN、山羊抗人 Survivin 相关性抗体、p53 相关性抗体, 山羊抗兔及兔抗山羊 SABC 试剂盒和 DAB 显色液均于博士德生物工程有限公司购买。标本进行常规的脱蜡水化之后, 置于 0.01 mol/L 的枸橼酸缓冲液中进行微波抗原修复, 并在室温下进行冷却。按照 SABC 试剂盒的说明书进行相关的操作, 其中 DAB 显色及苏木素的复染使用已知阳

性片与 PBS 分别进行阳性与阴性的对照。

1.3 评价指标 (1)Survivin 基因阳性表达判断:染色阳性信号棕黄色颗粒,大部分在细胞质,偶在细胞核。其中每张切片检测 5 个视野,染色强度高于背景则为阳性,阳性细胞数小于 10%为(+),10%~60%为(++),高于 60%则为(+++),染色强度和背景之间无明显差异则为(-)。(2)PTEN 基因的阳性表达判断:染色阳性呈棕黄色颗粒,于细胞质内,同样每张切片检测 5 个视野,阳性细胞小于 10%为(-),阳性细胞 10%~40%则为(+),介于 40%~70%为(++),高于 70%则为(+++)。(3)突变型 p53 基因阳性表达判断:染色阳性呈

棕黄色颗粒,在细胞核内。每张切片检测 5 个视野,其中阳性细胞数小于 5%则为(-),5%~25%则为(+),25%~50%则为(++),高于 50%为(+++)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行统计学分析,采用等级秩和检验及 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组中 Survivin 基因、PTEN 基因、突变型 p53 基因表达情况比较 胃癌组织中的 Survivin 基因、p53 基因阳性率高于其他两组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组中 Survivin 基因、PTEN 基因、突变型 p53 基因表达情况比较

基因	n	Survivin 基因				PTEN 基因				p53 基因			
		+	++	+++	阳性率(%)	+	++	+++	阳性率(%)	+	++	+++	阳性率(%)
		(n)	(n)	(n)		(n)	(n)	(n)		(n)	(n)	(n)	
A	60	11	16	18	75.00	8	9	14	51.67	9	10	20	65.00
B	60	0	0	0	0.00	15	21	24	100.00	0	0	0	0.00
C	65	4	10	12	40.00	15	18	22	84.62	4	7	9	30.77

2.2 Survivin 基因、p53 基因和 PTEN 表达之间的相关性 Survivin 基因的阳性表达和 p53 阳性关系密切呈正相关($P<0.05$);和 PTEN 阴性率呈负相关($P<0.05$),具体见表 2。

表 2 Survivin 基因、p53 基因和 PTEN 表达之间的相关性

基因		n	Survivin 阳性	P
p53	阳性	59	20	<0.05
	阴性	126	51	
PTEN	阳性	146	18	<0.05
	阴性	39	53	

表 3 胃癌各病理指标和 Survivin 基因、PTEN 基因、p53 基因阳性表达之间的关系[n(%)]

胃癌临床病理指标	n	Survivin 阳性	PTEN 阳性	p53 阳性
分化程度				
低	35	29(82.86) ^a	14(40.00) ^a	26(74.29) ^a
中、高	25	16(64.00)	17(68.00)	13(52.00)
浸润程度				
浆膜层及浆膜内	21	13(61.90) ^b	15(71.43) ^b	8(38.10) ^b
浆膜层外	39	32(82.05)	16(41.03)	31(79.49)
脏器转移				
有	10	8(80.00) ^c	2(20.00) ^c	8(80.00) ^c
无	50	37(74.00)	29(58.00)	31(62.00)
淋巴结转移				
有	41	29(70.73) ^d	16(39.02) ^d	32(78.05) ^d
无	19	16(84.21)	15(78.95)	7(36.84)

注:与中、高分化胃癌相比,^a $P<0.05$;与浸润至浆膜层外胃癌相比,^b $P<0.05$;与无脏器转移胃癌相比,^c $P<0.05$;与无淋巴结转移胃癌相比,^d $P<0.05$ 。

2.3 胃癌各病理指标和 Survivin 基因、PTEN 基因、p53 基因

阳性表达之间的关系 统计结果显示,3 种基因在胃癌不同病理指标中的阳性表达差异有统计学意义($P<0.05$),具体见表 3。

3 讨 论

已有研究表明,肿瘤细胞不仅存在增殖及分化方面的异常,还具有凋亡的异常,并且在细胞凋亡抑制方面,和恶性肿瘤发生、发展之间具有较为密切的关系。Survivin 基因属于一种凋亡抑制基因,在人体的生理状态之下,通过细胞凋亡的发生,对体内衰老的及异常的细胞进行清除,对人体内的组织动态平衡的保持具有积极的作用。研究表明在多步骤的肿瘤发生早期,多种因素均具有凋亡抑制作用,这样在促进细胞继续增殖方面就产生了有利的条件,同时有利于异常基因进一步积聚和表达,使细胞更加趋于恶性转化,对肿瘤发生和发展产生了积极的作用^[3-6]。本研究中 Survivin 基因在胃癌中的阳性表达率为 75.00%,在不典型增生胃黏膜中阳性表达率为 40.00%,而在正常的胃黏膜中则不表达,结果提示 Survivin 基因表达在胃癌恶性转化早期及进展期较为活跃,Survivin 基因和胃癌发生、发展具有密切的关系,Survivin 基因在胃癌组织和不典型增生癌前病变中异常的表达抑制了异常突变细胞凋亡的发生,扰乱细胞的生长及凋亡,从而促使了细胞逃离生长监控,加剧了肿瘤细胞的生长。PTEN 基因是一种抑癌基因,关于 PTEN 蛋白的表达有较多的研究,结果认为 PTEN 等位基因失活可通过 PTEN 蛋白的表达丢失来反映,可以用免疫组织化学方法进行相应的评估。

p53 基因蛋白在 17 号染色体的短臂上,蛋白产物定位在细胞核中,属于一种含有 393 个氨基酸的核蛋白,野生型 p53 的作用是抑制细胞的过度增殖,同时诱导细胞的凋亡,协调细胞凋亡和增殖的速度,同时具有防止细胞异常蓄积及恶性生长的作用,p53 基因突变之后,其表达就失去了抑制细胞增殖的作用,从而导致细胞增殖过度。p53 基因是迄今为止发现的和胃癌关系最为密切的一种肿瘤抑制基因。p53 缺失或者发生突变已经被证实和胃癌发生、发展具有密切关系^[7-12]。本研究结果显示,胃癌组织中的 Survivin 基因、p53 基因阳性率高于

其他两组,差异具有统计学意义($P<0.05$);Survivin 基因的阳性表达和 p53 阳性关系密切($P<0.05$),呈正相关,和 PTEN 阴性率呈负相关($P<0.05$);统计结果显示,3 种基因在胃癌不同病理指标中的阳性表达差异有统计学意义($P<0.05$)。研究结果显示,胃癌中 PTEN 和突变型 p53 的表达呈负相关关系。胃癌发生是一个关于多种癌基因激活及抑癌基因失活过程的协调作用,PTEN 与 p53 基因在胃癌组织中表达关系说明两者对胃癌发生、发展具有协同的作用。本研究同时发现胃癌组织中 Survivin 基因表达和 PTEN 基因表达具有负相关的关系,由此可见两者在胃癌发病过程中也具有协同的作用。

综上所述,Survivin、PTEN 和 p53 基因异常表达和胃癌发生有密切的关系,其中 PTEN 与 p53 基因是判断胃癌生物学行为的重要指标,Survivin、PTEN、p53 基因在胃癌发生及发展中有着相互协同的作用。

参考文献

- [1] 刘爱东,庞久玲,郭红辉. 基质金属蛋白酶-9 在胃癌中的表达及意义[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(18): 2226-2227.
- [2] 李岩. 胃癌肿瘤标志物及临床意义[J]. 实用医院临床杂志,2011,8(1):11-15.
- [3] 邓瑞,颜玉. VHL 和 Survivin 在胃癌中的表达及临床意义的探讨[J]. 黑龙江医药科学,2013,16(2):3-5.
- [4] 王宁,宋述安,赵志威,等. Survivin 与 VEGF 在良、恶性胃溃疡组织中的表达及研究[J]. 现代生物医学进展,2014,9(17):3269-3272.
- [5] 王波,邵晴,秦继宝. 生存素基因蛋白和阻抑素在胃癌中的表达及意义[J]. 检验医学与临床,2012,8(23):2862-

2863.

- [6] 林英健,齐玲芝,于燕. 凋亡抑制基因 Survivin 在胃癌中的表达及临床分析[J]. 中国老年学杂志,2011,31(9): 1654-1655.
- [7] 李明,闫军,王春芳,等. 胃癌标本和正常胃组织中 p53 基因及其下游基因 METTL9 表达研究[J]. 中国医疗前沿,2010,5(23):37-38.
- [8] Liu Y, Xing R, Zhang X, et al. miR-375 targets the p53 gene to regulate cellular response to ionizing radiation and etoposide in gastric cancer cells[J]. DNA Repair,2013,12(9):741-750.
- [9] Li X, Cheung KF, Ma X, et al. Epigenetic inactivation of paired box gene 5, a novel tumor suppressor gene, through direct upregulation of p53 is associated with prognosis in gastric cancer patients[J]. Oncogene,2011,31(29):3419-3430.
- [10] Shimada S, Mimata A, Sekine M, et al. Synergistic tumour suppressor activity of E-cadherin and p53 in a conditional mouse model for metastatic diffuse-type gastric cancer[J]. Gut,2012,61(3):344-353.
- [11] 刘茜,魏玲. p53 基因及其相关蛋白与心血管疾病关系的研究进展[J]. 医学综述,2013,19(20):3692-3694.
- [12] 王琳,曹永成,牛爱军,等. 胃癌组织中 bcl-2、Bax、p16 和 p53 蛋白的表达和意义[J]. 分子诊断与治疗杂志,2013,4(6):397-399.

(收稿日期:2015-04-15 修回日期:2015-05-07)

(上接第 2699 页)

- 肺炎克雷伯菌耐药性的变迁研究[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(2):287-289.
- [5] Meier S, Weber R, Zbinden R, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing gram-negative pathogens in community acquired urinary tract infections; an increasing challenge for antimicrobial therapy[J]. Infection,2011,39(4): 333-340.
- [6] 毕礼明,朱冬云. 遗忘的药物——呋喃妥因在尿路感染中的应用[J]. 医学与哲学,2010,31(3):60-61.
- [7] 邱春华,王静,刘玉敏. 330 株铜绿假单胞菌耐药情况分析[J]. 第三军医大学学报,2014,36(15):1613-1618.
- [8] 冯娜娜,李华茵,宋元林,等. 医院铜绿假单胞菌性肺炎对抗菌药物耐药性及死亡率相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(13):2917-2919.
- [9] 阳志勇,匡艳华,刘双全,等. 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌的药物敏感性与耐药机制研究[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(23):5181.
- [10] 张昭勇,杨宏伟,李显东,等. 分离自 ICU 临床标本鲍曼不动杆菌耐药性及多药耐药株感染危险因素分析[J]. 国

际检验医学杂志,2012,33(5):545-547.

- [11] Lenie D, Alexandr N, Harad S. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Nat Rev Microbiol,2007,5(12):939-951.
- [12] 黄莹,韦柳华. 2009~2013 年我院鲍曼不动杆菌耐药性监测[J]. 药物流行病学杂志,2014,23(8):492-494.
- [13] 洪辉波,陈萍花,郭少君,等. 抗菌药物的使用量与医院感染常见病原菌耐药性的相关性研究[J]. 中国药房,2010,21(42):539-540.
- [14] 谢芬,丁永娟,周少丹,等. 两药联合应用抗多重耐药醋酸酐鲍曼复合不动杆菌的研究[J]. 中国药理学杂志,2010,6(45):476-478.
- [15] 丁力,张志清,樊德厚,等. 头孢哌酮/舒巴坦联合异帕米星对头孢吡肟耐药鲍曼不动杆菌的体外抗菌分析[J]. 中国医院药学杂志,2013,33(9):741-743.
- [16] 彭洋,盛朝辉,刘海玲,等. 1 例鲍曼不动杆菌感染高龄重症肺炎患者的药学监护[J]. 中国药师,2013,16(8):1223-1225.

(收稿日期:2015-03-12 修回日期:2015-04-21)