

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.04.009

CIP2A 在膀胱尿路上皮癌组织中的表达及其临床意义

伍耿青,薛义军,邹晓峰,张国玺,袁源湖,肖日海,王晓宁,龙大治,吴玉婷,杨军,刘佛林,刘敏,徐瑞权,徐刚

Expression and Clinical Significance of CIP2A in Bladder Urothelial Cell Carcinoma

WU Gengqing,XUE Yijun,ZOU Xiaofeng,ZHANG Guoxi,YUAN Yuanhu,XIAO Rihai,WANG Xiaoning, LONG Dazhi,WU Yuting,YANG Jun,LIU Folin,LIU Min,XU Ruiquan,XU Gang

Department of Urology,First Affiliated Hospital of Gannan Medical University,Institute of Urology,Gannan Medical University,Ganzhou 341000,China

Corresponding Author: ZOU Xiaofeng,E-mail:gyfyurology@126.com

Abstract: Objective To investigate the expression of cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A (CIP2A) in bladder urothelial carcinoma tissues and its relationship with clinical pathologic characteristics, and to discuss the feasibility of CIP2A as prognostic markers. **Methods** RT-PCR and Western blot were used to evaluate the mRNA and protein expression of CIP2A in cancer tissues and corresponding paracancerous tissues from 25 bladder urothelial carcinoma patients. A tissue microarray (TMA) containing specimens from 117 bladder urothelial cell carcinoma tissues and 30 paracancerous tissues was constructed and then immunohistochemistry was used to examine the protein expression of CIP2A. The correlations between CIP2A and clinicopathological characteristics and prognosis were also analyzed. **Results** CIP2A mRNA and protein were undetectable or very low in paracancerous tissues, but were dramatically elevated in cancer samples in 25 patients. The positive expression rate of CIP2A protein in bladder urothelial cell carcinoma tissues [76.9% (90/117)] was significantly higher than that in paracancerous tissues [6.7% (2/30)]. Such difference had statistic significance ($P<0.001$). CIP2A expression correlated with histological grade ($P<0.001$), tumor stage ($P<0.001$), tumor diameter ($P=0.002$) and lymph nodes metastasis ($P=0.046$); while it was not related with age, gender, tumor number and tumor recurrence ($P>0.05$). Kaplan-Meier univariate analysis showed that the overall and recurrence-free survival rates were significantly higher in the group with low expression of CIP2A than in the group with high expression of CIP2A ($P<0.001$). Cox proportional hazards model revealed that tumor stage, histological grade, and CIP2A expression were independent predictors of an unfavorable prognosis for overall survival rate ($P<0.001$, $P=0.001$ and $P=0.035$, respectively) and recurrence-free survival rates ($P<0.001$, $P<0.001$ and $P=0.003$, respectively). **Conclusion** The expression of CIP2A protein is significantly increased in bladder urothelial cell carcinoma tissues, which may be involved in the progress of bladder urothelial cell carcinoma. CIP2A may be a valuable biomarker for assessing the prognosis of bladder urothelial cell carcinoma.

Key words: Bladder urothelial cell carcinoma; Immunohistochemistry; Gene expression; Prognosis; CIP2A

摘要:目的 研究蛋白磷酸酶 2A 癌性抑制因子(cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A, CIP2A)在膀胱尿路上皮癌组织中的表达及其与临床病理特征的关系,探讨其成为膀胱尿路上皮癌预后指标的可行性。**方法** 应用 RT-PCR 和 Western blot 检测 CIP2A mRNA 和蛋白在 25 例膀胱尿路上皮癌和对应癌旁组织中的表达情况;应用组织芯片技术和免疫组织化学方法,检测 CIP2A 在 117 例膀胱尿路上皮癌和 30 例癌旁组织中的表达情况,分析 CIP2A 与膀胱尿路上皮癌患者临床病理特征及预后之间的关系。**结果** CIP2A mRNA

收稿日期:2012-06-12;修回日期:2012-08-22
作者单位:341000 江西赣州,赣南医学院第一附属医院
泌尿外科 赣南医学院泌尿外科研究所
通信作者:邹晓峰,E-mail:gyfyurology@126.com
作者简介:伍耿青(1978-),男,硕士,副主任医师,主要从事泌尿系统肿瘤的研究

和蛋白在 25 例配对膀胱尿路上皮癌组织中的表达水平明显高于癌旁组织。免疫组织化学检测发现,膀胱尿路上皮癌组织中 CIP2A 蛋白的阳性表达率为 76.9%(90/117),明显高于

癌旁组织的 6.7% (2/30), 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。CIP2A 表达与肿瘤病理分级 ($P < 0.001$)、临床分期 ($P < 0.001$)、肿瘤大小 ($P = 0.002$) 和淋巴结转移 ($P = 0.046$) 有关, 但与年龄、性别及肿瘤数目无关 ($P > 0.05$)。Kaplan-Meier 单因素分析显示, CIP2A 蛋白高表达是总体生存率和无复发生存率的影响因素 ($P < 0.001$)。Cox 多因素风险比例模型显示, 与总生存率相关的独立预后因素为临床分期、肿瘤病理分级和 CIP2A 表达, 与无复发生存率相关的独立预后因素亦为临床分期、肿瘤病理分级和 CIP2A 表达。**结论** CIP2A 蛋白在膀胱尿路上皮癌组织中高表达, 可能与膀胱尿路上皮癌的进展有关, 其表达状态是膀胱尿路上皮癌患者独立预后因素。

关键词: 膀胱肿瘤; 免疫组织化学; 基因表达; 预后; CIP2A

中图分类号: R737.14; R730.2 **文献标识码:** A

0 引言

蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 的癌性抑制因子 (cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A, CIP2A) 是最近被识别的一种癌蛋白, 其主要功能是抑制 PP2A 对癌蛋白 c-Myc 的水解, 进而稳定肿瘤细胞内 c-Myc 蛋白的表达水平, 维持细胞恶性表型, 并在细胞的增殖和转化过程中起重要作用^[1]。CIP2A 在正常组织中不表达或呈低水平表达, 其过量表达可导致人正常细胞发生恶性转化^[1]。研究发现, CIP2A 在人类多种肿瘤中高表达^[2-12]。本研究应用 RT-PCR、Western blot 和基于组织芯片的免疫组织化学检测 CIP2A 在膀胱尿路上皮癌组织中的表达, 探讨其与膀胱尿路上皮癌患者临床病理特征及预后之间的关系。

1 资料与方法

1.1 标本资料

收集赣南医学院第一附属医院 2003 年 1 月至 2006 年 6 月间行手术切除并经病理证实为膀胱尿路上皮癌石蜡标本 117 例。所有患者具有完整的临床资料、病理资料及随访资料, 且术前未接受放、化疗 (包括膀胱灌注)。男 98 例, 女 19 例。年龄 31~82 岁, 中位年龄 58 岁。肿瘤病理分级按 WHO 标准: G1 31 例, G2 48 例, G3 38 例。临床分期按 UICC-TNM 标准: 浅表性癌 (Ta~T1) 63 例, 浸润性癌 (T2~T4) 54 例。单发 79 例, 多发 38 例。<3 cm 者 65 例, ≥3 cm 者 52 例。淋巴结转移者 28 例, 无淋巴结转移者 89 例。收集 30 例同期手术病例的癌旁组织标本作为对照 (距离癌组织 >5 cm, 且病理证实为正常膀胱黏膜组织)。所有

标本固定于 10% 中性福尔马林溶液, 石蜡包埋, 用以进行免疫组织化学染色。

另收集我院 2011 年 1 月~2011 年 7 月手术切除新鲜标本 25 例, 术后病理均证实为膀胱尿路上皮癌。男 19 例, 女 6 例。年龄 36~75 岁, 中位年龄 55 岁。WHO 病理分级: G1 7 例, G2 10 例, G3 8 例。UICC-TNM 临床分期: 浅表性癌 (Ta~T1) 14 例, 浸润性癌 (T2~T4) 11 例。每例分别取癌组织和癌旁组织 (距离癌组织 >5 cm, 经病理诊断证实无癌细胞浸润), 所有标本获取后迅速置于液氮中冷冻, 然后转至 -80℃ 冰箱内保存, 用于 RT-PCR 和 Western blot 检测。本研究获得赣南医学院第一附属医院医学伦理委员会的批准, 并获得患者的知情同意。

1.2 主要试剂和仪器

兔抗人 CIP2A 多克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司; 免疫组织化学 SP 试剂盒及 DAB 显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司; Trizol 试剂、逆转录酶、Taq 酶、cDNA 合成试剂盒、PCR 试剂盒及引物等均为上海生工生物工程技术有限公司产品; 蛋白定量试剂盒及化学发光检测试剂盒为美国 Pierce 公司产品; 组织微阵列仪为 Beecher 公司产品; 石蜡切片机为德国 Leica 公司产品; GeneAmp PCR System9700 扩增仪为美国 PE 公司产品。

1.3 RT-PCR 检测

Trizol 法提取组织总 RNA, 紫外分光光度计检测 RNA 浓度和纯度, 按 cDNA 合成试剂盒说明书所述方法, 将总 RNA 反转录成 cDNA, 以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增。CIP2A 基因上游引物序列为 5'-CCATATGCTCACTCAGATGATGT-3', 下游引物序列为 5'-GTGTATCATCTCCACAGAGAGTT-3', 内参照 GAPDH 上游引物序列为 5'-GAAGGT-GAAGGTCGGAGTCA-3', 下游引物序列为 5'-AATGAAGGGCTCATTTGATGG-3'。PCR 反应条件如下: 94℃ 预变性 5 min, 94℃ 变性 30 s, 56℃ 退火 30 s, 72℃ 延伸 30 s, 共 30 个循环, 最后, 72℃ 延伸 5 min。PCR 扩增产物行 2% 琼脂糖凝胶电泳, 应用 Quantity One 软件进行分析, 以 CIP2A/GAPDH 条带灰度值的比值表示 CIP2A mRNA 相对表达量。

1.4 Western blot 检测

RIPA 裂解液提取组织总蛋白, BCA 法测定蛋白浓度, 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 分离蛋白质, 4℃, 110V 电转移至 PVDF 膜上, 5% 脱脂奶粉室温封闭 2h, 加入兔抗人 CIP2A 多克隆一抗 (稀释浓度 1:500), 4℃ 孵育过

夜,次日用 TBST 洗涤 3 次后,加入过氧化物酶标记的羊抗兔二抗(稀释浓度 1:5 000),室温下孵育 2 h, TBST 溶液洗膜 3 次,化学发光法显色,以 GAPDH 为内参照,应用 Quantity One 图像分析软件检测 CIP2A 及其内参蛋白条带积分光密度值,结果以 CIP2A 条带吸光度值与 GAPDH 条带吸光度值的比值反映蛋白表达水平。

1.5 组织芯片制作及免疫组织化学法

组织芯片制作过程采用我们已经发表的方法完成^[13],每个组织芯直径为 2 mm,每例组织取 1 个芯。应用免疫组织化学 SP 法,二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木精复染,染色步骤严格按试剂盒说明书进行。CIP2A 多克隆抗体工作浓度为 1:100,以已知阳性切片作为阳性对照,以磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照。CIP2A 蛋白阳性反应为棕黄色颗粒定位于细胞质和细胞膜,免疫组织化学结果采用半定量积分法对阳性细胞染色强度及阳性细胞率分别进行分级计分,染色强度以阳性细胞呈色反应为准:无特异性着色为 0 分,浅棕色为 1 分,棕黄色为 2 分,深棕色为 3 分。染色的阳性细胞所占比例按下列标准评定记分:阴性或阳性细胞<5%为 0 分,5%~25%为 1 分,>25%~50%为 2 分,>50%~75%为 3 分,>75%为 4 分。两种评分相乘,将结果分为:0 分为阴性(-),1~4 分为弱阳性(+),5~8 分为中等强度阳性(++),9~12 分为强阳性(+++)。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。CIP2A 与膀胱尿路上皮癌临床病理特征的关系应用 χ^2 检验。RT-PCR 和 Western blot 的各项数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数比较采用独立样本 t 检验。总生存率和无复发生存率的观察终点值分别为死亡和复发,死于与膀胱尿路上皮癌无关的原因、失访和未出现以上结局者为截尾数据。应用 Kaplan-Meier 法进行单因素分析,其差异应用 Log rank 检验。用 Cox 比例风险模型进行多因素分析。在所有的统计分析中以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

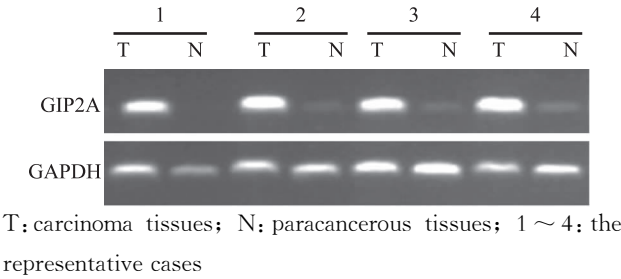
2 结果

2.1 RT-PCR 结果

25 例膀胱尿路上皮癌组织中,CIP2A mRNA 相对表达量为 (0.653 ± 0.027) ;癌旁配对组织中,CIP2A 相对表达量为 (0.311 ± 0.054) ,差异有统计学意义($t = 13.615, P < 0.001$),见图 1。

2.2 Western blot 结果

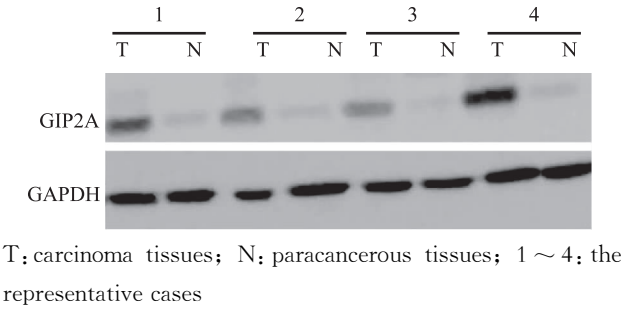
与 RT-PCR 结果一致,25 例膀胱尿路上皮癌组织中 CIP2A 蛋白相对表达量为 (0.588 ± 0.051) ,癌旁配对组织中,CIP2A 蛋白相对表达量为 (0.271 ± 0.015) ,差异有统计学意义($t = 15.124, P < 0.001$),见图 2。



T; carcinoma tissues; N; paracancerous tissues; 1~4; the representative cases

图 1 RT-PCR 检测 CIP2A mRNA 在膀胱尿路上皮癌和癌旁组织中的表达

Figure 1 Expression of CIP2A mRNA in bladder urothelial cell carcinoma tissues and corresponding paracancerous tissues detected by RT-PCR



T; carcinoma tissues; N; paracancerous tissues; 1~4; the representative cases

图 2 Western blot 检测 CIP2A 蛋白在膀胱尿路上皮癌和癌旁组织中的表达

Figure 2 Expression of CIP2A protein in bladder urothelial cell carcinoma tissues and corresponding paracancerous tissues detected by Western blot

2.3 免疫组织化学结果

免疫组织化学检测结果显示,CIP2A 蛋白在膀胱尿路上皮癌组织中的阳性表达率为 76.9%(90/117),其中(+)29 例,(++)42 例,(+++)19 例;对照组 30 例癌旁组织中,CIP2A 阳性表达率为 6.7%(2/30),CIP2A 在膀胱尿路上皮癌组织中的阳性表达率明显高于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.001$),见图 3。CIP2A 蛋白表达与膀胱尿路上皮癌患者肿瘤病理分级($P < 0.001$)、临床分期($P < 0.001$)、肿瘤大小($P = 0.002$)和淋巴结转移($P = 0.046$)有关,与年龄、性别及肿瘤数目无关($P > 0.05$),见表 1。

2.4 CIP2A 蛋白表达与膀胱尿路上皮癌患者总生存率的关系

117 例膀胱尿路上皮癌患者随访时间为 5~90 月,中位随访时间 64.7 月,失访 8 例,随访率 93.2%,总体 5 年生存率 58%。Kaplan-Meier 单因素分析结果显示,膀胱尿路上皮癌患者的总生存率与肿瘤临床分期、病理分级、淋巴结转移、肿瘤数目和 CIP2A 表达情况相关,分期晚、病理分级高、有淋巴结转移、肿瘤多发及 CIP2A 高表达者的生存时间短(均 $P<0.001$),见表 2。总生存曲线分析结果显示,CIP2A 蛋白高表达组[(++)~(+++)]患者的总体生存率明显低于 CIP2A 蛋白低表达组[(-)~(+)]患者,差异有统计学意义(Log rank 检验, $\chi^2 = 22.113, P<0.001$),见图 4。Cox 多因素风险比例模型分析显示,肿瘤临床分期($P<0.001$)、病理分级($P=0.001$)和 CIP2A 表达($P=0.035$)是影响膀胱尿路上皮癌患者总生存率的独立预后因素,见表 3。

表 1 膀胱尿路上皮癌患者临床病理特征与 CIP2A 蛋白表达的关系

Table 1 Correlation between CIP2A protein expression and clinicopathological factors in the patients with bladder urothelial cell carcinoma

Characteristics	Cases	CIP2A				Positive rate(%)	χ^2	P
		0	+	++	+++			
Age (years)								
≤58	63	15	13	23	12	76.2	1.658	0.646
>58	54	12	16	19	7	77.8		
Gender								
Male	98	23	24	37	14	76.5	2.060	0.560
Female	19	4	5	5	5	78.9		
Tumor stage								
Ta~T1	63	22	21	16	4	65.1	41.497	<0.001
T2~T4	54	5	8	26	15	90.7		
Histologic grade								
G1	31	16	10	5	0	48.3	32.928	<0.001
G2	48	9	13	18	8	81.2		
G3	38	2	6	19	11	94.7		
Lymph node status								
N0	89	23	26	27	13	74.2	6.042	0.046
N1,N2	28	4	3	15	6	85.7		
Tumor size (cm)								
<3	65	21	17	14	13	67.7	15.184	0.002
≥3	52	6	12	28	6	88.5		
Multiplicity								
Single	79	19	23	23	14	75.9	5.385	0.146
Multiple	38	8	6	19	5	78.9		

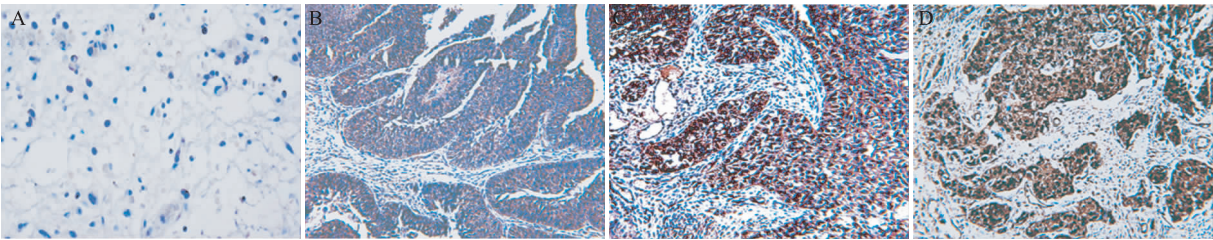
2.5 CIP2A 蛋白表达与膀胱尿路上皮癌患者无复发生存率的关系

对 80 例保留膀胱手术患者的随访发现,43 例 CIP2A 低表达者的复发率为 44.2%,37 例 CIP2A 高表达者的复发率为 83.8%。Kaplan-Meier 单因素分析结果显示,膀胱尿路上皮癌患者的无复发生存率与肿瘤临床分期、病理分级和 CIP2A 表达情况相关,分期晚、病理分级高及 CIP2A 高表达者的无复发生存时间短(均 $P<0.001$),见表 4。无复发生存曲线分析结果显示,CIP2A 蛋白高表达组患者的无复发生存率明显低于 CIP2A 蛋白低表达组患者,差异有统计学意义(Log-rank = 32.347, $P<0.001$),见图 5。Cox 多因素风险比例模型分析显示,肿瘤临床分期($P<0.001$)、病理分级($P<0.001$)和 CIP2A 表达($P=0.003$)是影响膀胱尿路上皮癌患者无复发生存率的独立预后因素,见表 5。

表 2 膀胱尿路上皮癌患者总生存率的单因素分析(Log rank 检验)

Table 2 Univariate analysis of overall survival for the patients with bladder urothelial cell carcinoma (Log rank test)

Variable	Cases	Mean survival time (months)	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
Age (years)				
≤58	54	53.7	45.100 – 62.292	0.159
>58	63	66.5	58.244 – 74.927	
Gender				
Male	98	59.9	53.156 – 66.560	0.939
Female	19	53.6	42.088 – 65.136	
Tumor stage				
Ta~T1	63	76.2	69.772 – 82.686	<0.001
T2~T4	54	40.9	33.053 – 48.720	
Histologic grade				
G1	31	78.1	69.532 – 86.724	<0.001
G2	48	66.4	57.148 – 75.610	
G3	38	36.7	28.269 – 45.760	
Lymph node status				
N0	89	67.6	60.924 – 74.304	<0.001
N1,N2	28	38.8	28.720 – 48.925	
Tumor size (cm)				
<3	65	65.5	57.772 – 73.161	0.061
≥3	52	53.6	44.125 – 63.156	
Multiplicity				
Single	79	68.9	62.486 – 75.378	<0.001
Multiple	38	41.7	30.584 – 52.785	
CIP2A expression				
Low	56	75.6	68.909 – 82.340	<0.001
High	61	40.2	33.686 – 46.699	



A:paracancerous tissues with negative expression of CIP2A (-)；B:carcinoma tissues with weak expression of CIP2A (+)；C:carcinoma tissues with moderate expression of CIP2A (++)；D:carcinoma tissues with strong expression of CIP2A (+++)
图 3 CIP2A 蛋白在膀胱尿路上皮癌和癌旁组织中的表达(SP × 200)

Figure 3 Expressions of CIP2A protein in bladder urothelial cell carcinoma and paracancerous tissues(SP × 200)

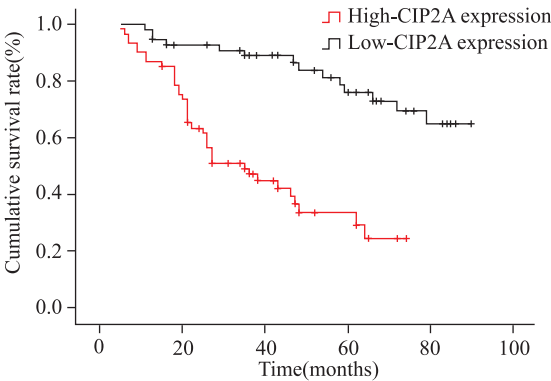


图 4 CIP2A 蛋白高表达组和低表达组膀胱尿路上皮癌患者总生存曲线

Figure 4 The overall survival curves of the patients with bladder urothelial cell carcinoma by high and low expressions of CIP2A protein

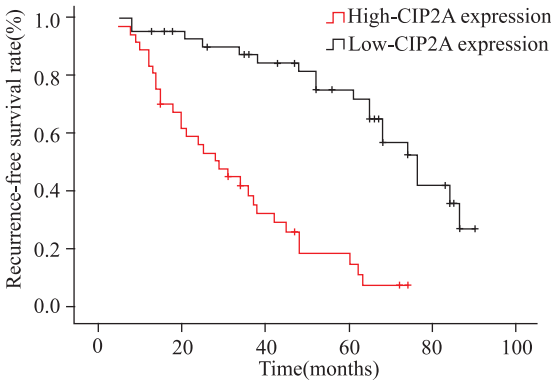


图 5 CIP2A 蛋白高表达组和低表达组膀胱尿路上皮癌患者无复发生存曲线

Figure 5 The recurrence-free survival curves of bladder urothelial cell carcinoma patients by high and low expressions of CIP2A protein

表 3 膀胱尿路上皮癌患者总生存的 Cox 多因素回归分析结果

Table 3 Cox regression multivariate analysis of overall survival for the patients with bladder urothelial cell carcinoma

Risk factors	Regression coefficient	Stanand error	Wald	P	Relative risk	95% CI
Tumor stage	1.341	0.364	13.560	<0.001	3.824	1.872-7.810
Histologic grade	1.020	0.318	10.251	0.001	2.772	1.485-5.175
CIP2A expression	0.351	0.166	4.453	0.035	1.421	1.025-1.969

表 4 膀胱尿路上皮癌患者无复发生存率的单因素分析 (Log rank 检验)

Table 4 Univariate analysis of recurrence-free survival for the patients with bladder urothelial cell carcinoma (Log rank test)

Variable	Cases	Mean recurrence-free survival time (months)	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
Age (years)				
≤58	32	46.1	36.583 – 55.690	0.101
>58	48	56.4	47.452 – 65.347	
Gender				
Male	65	52.9	45.326 – 60.499	0.530
Female	15	46.4	35.240 – 57.591	
Tumor stage				
Ta~T1	55	63.2	55.401 – 71.152	<0.001
T2~T4	25	31.5	23.259 – 39.781	
Histologic grade				
G1	27	68.4	58.401 – 78.215	<0.001
G2	33	52.9	43.928 – 61.988	
G3	20	26.2	17.711 – 34.639	
Tumor size (cm)				
<3	50	55.4	47.446 – 63.336	0.278
≥3	30	46.0	34.534 – 57.553	
Multiplicity				
Single	62	53.9	47.029 – 60.919	0.649
Multiple	18	47.2	29.793 – 64.537	
CIP2A expression				
Low	43	68.7	61.050 – 76.334	<0.001
High	37	32.7	26.062 – 39.431	

表 5 膀胱尿路上皮癌患者无复发生存的 Cox 多因素回归分析结果

Table 5 Cox regression multivariate analysis of recurrence-free survival for the patients with bladder urothelial cell carcinoma

Risk factors	Regression coefficient	Stanard error	Wald	P	Relative risk	95% CI
Tumor Stage	1.462	0.334	19.201	<0.001	4.315	2.244-8.298
Histologic grade	1.729	0.359	23.199	<0.001	5.632	2.788-11.381
CIP2A expression	1.115	0.372	8.989	0.003	3.049	1.471-6.321

3 讨论

膀胱尿路上皮癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,其生物学行为复杂多变。尽管肿瘤的分级、分期在膀胱尿路上皮癌的治疗和预后的判断中起重要作用,但这些指标尚不能完全反映该肿瘤的生物学特性。近年来,许多学者开始对更能反映肿瘤生物学特性的肿瘤分子标志物的预后作用进行深入研究。

CIP2A 是新近发现的原癌基因,定位于人染色体 3q13.13, DNA 长度约为 38.8 kb, mRNA 长度为 4 284 bp, 含有 21 个外显子, 蛋白相对分子质量为 102 kDa。CIP2A 可直接结合于癌转录因子 c-Myc, 抑制 PP2A 对 c-Myc 氨基端的第 62 位丝氨酸(S62)的去磷酸化作用, 从而抑制 c-Myc 蛋白水解, 稳定 c-Myc 蛋白表达水平, 在维持细胞恶性表型、阻止细胞衰老、促进细胞增殖和体内肿瘤生长方面起关键作用。

本研究中,我们在 mRNA 和蛋白水平上检测了膀胱尿路上皮癌组织中 CIP2A 的表达情况, RT-PCR 和 Western blot 结果表明, 肿瘤组织中 CIP2A 表达明显高于相应的癌旁组织, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。免疫组织化学结果表明, CIP2A 蛋白在膀胱尿路上皮癌组织中的阳性表达率 (76.9%) 明显高于癌旁组织 (6.7%), 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。转录水平及翻译水平结果均提示, 在膀胱尿路上皮癌组织中 CIP2A 表达明显上调, 提示 CIP2A 可能与膀胱尿路上皮癌的发生发展有关, 这与 CIP2A 在其他肿瘤中的研究结果相似。

Côme 等^[8]发现 CIP2A 表达与乳腺癌淋巴结转移、P53 突变、细胞增殖标志物 Ki67 及 PCNA 相关。Böckelman 等^[9]发现, CIP2A 蛋白表达与结直肠癌细胞的分化程度密切相关, 分化程度越差者, CIP2A 蛋白表达水平越高。Ren 等^[10]发现 CIP2A 蛋白表达与肾癌细胞的组织学分级、临床病理分期和淋巴结转移相关。本研究发现, CIP2A 蛋白在低分化癌组织中的阳性表达率明显高于高分化组织 ($P < 0.001$), 在肿瘤直径 ≥ 3 cm 的癌组织中阳性表达率高于肿瘤直径 < 3 cm 的癌组织 ($P = 0.002$), 表明 CIP2A 可能与抑制癌细胞的分化成熟, 促进肿瘤生长有关。本研究结果还提示, 肌层浸润性膀胱癌中 CIP2A 表达明显高于非肌层浸润性膀胱癌 ($P < 0.001$), 提示 CIP2A 在膀胱癌的进展中起一定作用。因此, 临床通过检测 CIP2A 蛋白的表达, 有助于非肌层浸润性膀胱癌和肌层浸润性膀胱癌的鉴别。CIP2A 蛋白在淋巴结转移组的阳性率高于无淋巴结转移组 ($P = 0.046$), 提示 CIP2A 高表达的膀胱尿路上皮癌患者易发生转移。

最近研究认为, CIP2A 表达是判断肿瘤预后的重要指标。Böckelman 等^[11]研究发现, CIP2A 在卵巢癌组织中的过度表达与卵巢癌患者总体生存率降低相

关, Teng 等^[12]发现 CIP2A 蛋白表达是影响结肠癌患者预后的独立因素。本研究对 117 例有完整随访资料的膀胱尿路上皮癌患者术后总体生存时间的分析发现, CIP2A 蛋白高表达组患者术后总生存时间明显短于 CIP2A 蛋白低表达组患者 ($P < 0.001$)。Cox 比例风险模型多因素分析进一步表明, CIP2A 蛋白阳性表达可能是膀胱尿路上皮癌患者术后总体生存时间的独立影响因素 ($P = 0.035$)。因此, CIP2A 将有望成为监测膀胱尿路上皮癌患者生存预后一个新的生物学指标。本研究结果还提示, 在评估术后复发风险方面, CIP2A 低表达患者术后无复发生存率显著高于 CIP2A 高表达患者 ($P < 0.001$), CIP2A 高表达是膀胱尿路上皮癌患者术后复发的独立高危因素 ($P = 0.003$), 说明 CIP2A 的表达可以作为判断膀胱尿路上皮癌术后复发的重要指标。同时还可能为膀胱尿路上皮癌的分子靶向治疗提供新的靶点和思路。

参考文献:

- [1] Junttila MR, Puustinen P, Niemelä M, *et al.* CIP2A Inhibits PP2A in Human Malignancies[J]. *Cell*, 2007, 130(1): 51-62.
- [2] Khanna A, Böckelman C, Hemmes A, *et al.* MYC-dependent regulation and prognostic role of CIP2A in gastric cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(11): 793-805.
- [3] Böckelman C, Hagström J, Mäkinen LK, *et al.* High CIP2A immunoreactivity is an independent prognostic indicator in early-stage tongue cancer[J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(12): 1890-5.
- [4] Ma L, Wen ZS, Liu Z, *et al.* Overexpression and small molecule-triggered downregulation of CIP2A in lung cancer[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20159.
- [5] Dong QZ, Wang Y, Dong XJ, *et al.* CIP2A is overexpressed in non-small cell lung cancer and correlates with poor prognosis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(3): 857-65.
- [6] Basile JR, Czerninski R. The role of CIP2A in oral squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 10(7): 700-2.
- [7] Chen KF, Liu CY, Lin YC, *et al.* CIP2A mediates effects of bortezomib on phospho-Akt and apoptosis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oncogene*, 2010, 29(47): 6257-66.
- [8] Côme C, Laine A, Chanrion M, *et al.* CIP2A is associated with human breast cancer aggressivity[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(16): 5092-100.
- [9] Böckelman C, Koskensalo S, Hagström J, *et al.* CIP2A overexpression is associated with c-Myc expression in colorectal cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(5): 289-95.
- [10] Ren J, Li W, Yan L, *et al.* Expression of CIP2A in renal cell carcinomas correlates with tumour invasion, metastasis and patients' survival[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(12): 1905-11.
- [11] Böckelman C, Lassus H, Hemmes A, *et al.* Prognostic role of CIP2A expression in serous ovarian cancer[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(7): 989-95.
- [12] Teng HW, Yang SH, Lin JK, *et al.* CIP2A is a predictor of poor prognosis in colon cancer[J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(5): 1037-47.
- [13] Xue YJ, Lu Q, Sun ZX. CD147 overexpression is a prognostic factor and a potential therapeutic target in bladder cancer[J]. *Med Oncol*, 2011, 28 (4): 1363-72.