

卵巢癌 p53 蛋白表达与细胞增殖状态及预后的关系

邬东平¹, 陈惠祯¹, 龚玲玲²

Expression of p53 protein in ovarian cancer and its relationship to cell proliferative activity and prognosis

WU Dong-ping, CHEN Hui-zhen, GONG Lin-gling

Department of Obstetrics and Gynecology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, China

Abstract: **Objective** To study the expression of p53 protein in ovarian cancer and its relationship to cell proliferative activity, lymph node metastasis as well as prognosis. **Methods** The expression of p53 and PCNA was detected in 68 cases of ovarian cancer by means of S-P immunohistochemical technique. **Results** 52.9% of ovarian cancer was positive. The cell proliferative activity and the frequency of lymph node metastasis in p53-positive cases were significantly higher than those of p53-negative ($P < 0.05$). The survival rate in patients with p53-positive tumors was significantly shorter than those with p53-negative tumors ($P < 0.05$). **Conclusion** The abnormal expression of p53 and cell proliferation were associated with mutation and involved in human carcinogenesis and lymph node metastasis of ovarian cancer. Examination of p53 expression is of value in understanding the degree of malignancy and evaluating prognosis of the disease.

Keywords: Ovarian neoplasms; Protein p53; Prognosis; Immunohistochemistry

摘要: **目的** 探讨卵巢癌 p53 蛋白表达及其与细胞增殖活性、淋巴结转移及生存期的关系。 **方法** 采用 S-P 免疫组织化学方法检测 68 例卵巢癌中 p53 蛋白及 PCNA 的表达。 **结果** 52.9% 卵巢癌组织中存在 p53 蛋白的异常表达。 p53 蛋白阳性的卵巢癌其细胞增殖活性及淋巴结转移率均较阴性者为高 ($P < 0.05$)。其生存期也较阴性者明显缩短 ($P < 0.05$)。 **结论** p53 基因的突变以及由此导致的细胞异常增殖与卵巢癌的发生有关,且在其淋巴结转移中也起重要作用。检测 p53 蛋白表达对判断卵巢癌的恶性程度及预测预后具有重要参考价值。

关键词: 卵巢肿瘤; 蛋白 p53; 预后; 免疫组化

中图分类号: R737.31 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2003)04-0294-02

0 引言

p53 基因通过参与细胞周期的负调控而调节细胞的增殖和分化。故与细胞周期、细胞增殖密切相关^[1]。我们采用免疫组化 S-P 法对卵巢癌 p53 蛋白及增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的表达进行观察,以探讨 p53 蛋白表达与细胞增殖状态及预后的关系,并评价其临床应用价值。

1 材料与方法

1.1 材料 选择我院及一冶职工医院病理科 1990~1994 年存档资料完整并经病理证实的 68 例卵巢癌病例 (其中 35 例有淋巴结转移)。10 例正常卵巢组织作为对照。

1.2 方法 采用免疫组化 S-P 染色方法。用微波炉进行抗原修复。抗 p53 单抗、抗 PCNA 单抗及 S-P 试剂盒均购福州迈新生物技术开发公司,均为即用型。用已知阳性片作阳性对照,用 PBS 取代一抗作阴性对照。

1.3 染色结果判断及数据处理 p53 及 PCNA 阳性染色呈棕黄色,定位于细胞核。在高倍镜下 ($\times 400$) 计数 1000 个肿瘤细胞的阳性细胞百分率^[2]。p53 染色阳性细胞数超过 10% 记为阳性表达^[3]。统计学分析采用 χ^2 检验、 t 检验及 log-rank 检验,并用 Kaplan-Meier 法绘制生存期曲线。

2 结果

2.1 p53、PCNA 在卵巢癌中的表达

p53 蛋白及 PCNA 在正常卵巢组织中未见表达。在卵巢癌组织中 p53 蛋白阳性表达率为 52.9% (36/68)。经统计处理, p53 阳性表达组,其肿瘤细胞增殖活性明显高于 p53 蛋白阴性组 ($P < 0.05$)

收稿日期: 2002-12-24; 修回日期: 2003-05-07

作者单位: 1. 430071 武汉大学中南医院妇产科, 2. 病理科

(表 1)。

表 1 卵巢癌中p53蛋白表达与 PCNA 计数的关系

p53 蛋白表达	n	PCNA 计数值 ($\bar{x} \pm s$)
阳 性	36	76.4 \pm 18.1 *
阴 性	32	59.2 \pm 20.3

* $P < 0.05$

2.2 淋巴结转移与卵巢癌 p53、PCNA 表达的关系

表 2 提示淋巴结转移的卵巢癌组 p53 阳性表达率及 PCNA 计数值均明显高于无淋巴结转移组。

表 2 卵巢癌淋巴结转移p53、PCNA 表达的关系

淋巴结转移	n	p 53 蛋白 阳性表达 (%)	PCNA 计数值 ($\bar{x} \pm s$)
有	35	26 (74.3) *	78.2 \pm 19.2 *
无	33	16 (48.5)	60.8 \pm 20.1

* $P < 0.05$

2.3 p53 蛋白表达与卵巢癌患者生存期的关系

随访 68 例患者,回访率 79.4% (54/68)。随访时间 3~5 年。54 例患者生存期情况见图 1。图 1 说明 p53 蛋白阴性者其生存期明显高于阳性者 (log-rank 检验, $\chi^2 = 6.01$, $P < 0.05$)。

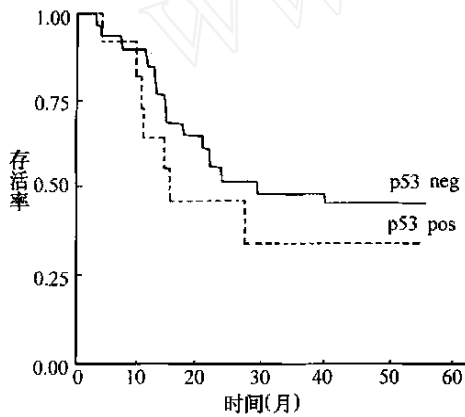


图 1 p 53 表达与存活时间曲线 (Kaplan-Meier 法)

3 讨论

在正常细胞中,野生型p53基因参与细胞周期的调控,阻止细胞从 G₁ 期进入 S 期,对细胞分裂和增殖起负调节作用。因此,野生型 p53 基因被认为是细胞生长的“监控器”。它编码产生分子量为 53000 的核磷酸蛋白,但半衰期很短,用免疫组化方法不易检出,而突变型p53蛋白半衰期延长,因此可以认为免疫组化法检测阳性即提示突变型p53 基因存在^[4]。我们发现 52.9% 的卵巢癌p53 蛋白表达阳性,提示在人类卵巢癌的发生过程中,p53 基因突变是一个重要的遗传学事件。

伴随着p53基因突变的发生,细胞的增殖活性是否一定增高? 我们选择细胞增殖状态理想的标记物

PCNA 进行研究。PCNA 是一种分子量为 36000 的酸性核蛋白,其表达在细胞增殖周期 G₁ 后期开始升高,G₁/S 期时达高峰,S 期持续高水平^[5]。这一特点说明该标记物适用于p53 基因突变时细胞增殖状态的研究。结果表明:p53 蛋白表达阳性的卵巢癌其细胞增殖活性明显高于阴性者。这一结果与 Yamaguchi^[6] 等在大肠癌中的研究结果一致。与野生型p53 基因不同,突变型p53 基因缺乏对细胞增殖的负调控作用。现已公认肿瘤细胞的增殖状态是反映肿瘤恶性程度的重要指标之一。因此,可以认为,p53 蛋白表达阳性的肿瘤中 PCNA 的高表达表明该肿瘤恶性程度较高。联合检测p53 和 PCNA 的表达情况对判断肿瘤的恶性程度有一定价值。

本研究表明,p53 蛋白表达与淋巴结转移有相关关系,提示p53 基因突变不仅与卵巢癌的发生有关,而且可能在其淋巴结转移的发生中也起重要作用。我们还观察到,有淋巴结转移者较无淋巴结转移者其卵巢癌细胞增殖活性明显增高,表明增殖活性较高的卵巢癌更易发生淋巴结转移。卵巢癌淋巴结转移能对明确病变期别和估计预后提供依据。因此,本研究结果为临床上判断卵巢癌转移的可能性提供了一个有价值的参考指标。

p53 阳性表达者预后较差,不仅表现在其更易发生淋巴结转移而且术后生存期明显短于阴性者。Yamaguchi 等^[6] 认为这可能与p53 阳性者有较高的细胞增殖活性有关。表明检测p53 蛋白表达不仅有助于判断肿瘤的恶性程度,而且对预测预后亦有较大的实用价值。

参考文献:

[1] ReevesME, DematteoRP. Genes and viruses in hepatobiliary neoplasia[J]. J Semin Surg Oncol, 2000, 19 (2): 84-89.

[2] JianS, Filli peMI, HallPA, et al. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen in gastric carcinoma[J]. J Clin Pathol, 1991, 44 (4): 665-669.

[3] 徐澍, 张维元. 鼻咽癌 p53 蛋白表达与生物学行为及预后的关系及其与 p 53 基因突变潜伏膜蛋白-1 表达的相关研究[J]. 中华病理学杂志, 2001, 30 (6): 546-549.

[4] GarciaRL, ColtreraMD, GownAM. Analysis of Proliferative grade using anti-PCNA/cyclin monoclonal antibodies in fixed embedded tissues, comparison with flow cytometric analysis[J]. Am J Pathol, 1989, 134 (4): 133-136.

[5] MiseK, TashiroS, YonigitaS, et al. Assessment of the biological malignancy of the pancreatic carcinoma: relationship of clinicopathological factors and prognosis[J]. J Clin Cancer Res, 1998, 4 (6): 1475-1478.

[6] YamaguchiA, KurosakaY, FushidaS, et al. Expression of p53 protein in colorectal cancer and its relationship to short-term prognosis[J]. Cancer, 1992, 90 (6): 2778-2783.

(刘红武校对)