

宫颈癌组织中 p15 基因表达及其生物学意义

李 霞

摘 要：目的 探索 p15 基因与宫颈癌的关系。方法 应用免疫组化 ABC 方法对 36 例宫颈癌组织中 p15 基因表达产物进行检测。结果 p15 基因产物的阳性表达率为 55.6% (20/36)，其表达率与宫颈癌病理类型无显著关系，但与宫颈癌的浸润、转移及病人的生存期显著相关 ($P<0.05$)。结论 p15 基因表达产物可以作为判断宫颈癌预后的指标。

关键词：宫颈癌；p15 基因；免疫组织化学

中图分类号 R737.33 ;Q786 文献标识码 A 文章编号 :1000-8578(2000)02-0099-02

p15 基因是一种新近发现的抑癌基因，在限制肿瘤发展，调节细胞生长方面发挥重要作用。研究发现 p15 基因及其产物在许多人类原发肿瘤和细胞株发生改变。为探索 p15 基因与宫颈癌的关系，我们进行了研究，现将结果报告如下。

1 材料与方法

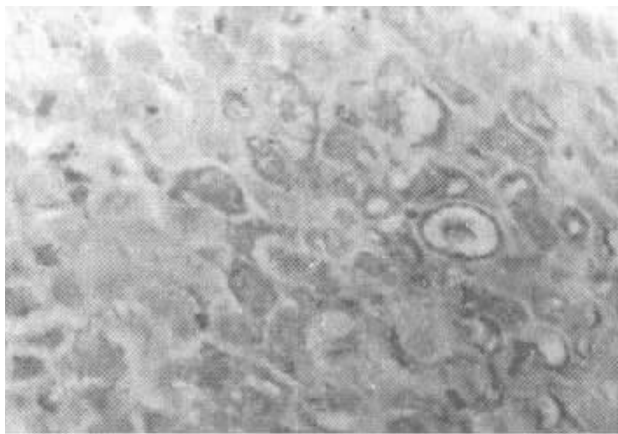
1.1 临床及病理资料 36 例宫颈癌标本取源于武汉第一医院、潍坊医学院附院，所有标本取出后立即投入液氮中，后移入 -70°C 冰箱保存备用。36 例肿瘤标本均经病理学检查确诊，其中子宫颈鳞癌 35 例，腺癌 1 例。高分化鳞癌 26 例，低分化鳞癌 8 例，未分化鳞癌 1 例；Figo 分期（1994 年修订分期）I、II 期 17 例；III、IV 期 19 例，有周围淋巴结转移者 24 例。宫颈癌术后生存期 ≥ 5 年者 29 例， <5 年者共 7 例。

1.2 主要试剂及方法 抗 p15 抗体为武汉博士德公司产品，稀释度为 1:50，ABC 试剂盒为 Vector 公司产品。冰冻肿瘤标本切成 $5\mu\text{m}$ 厚切片，先经微波炉修复抗原，PBS 洗涤后加牛血清蛋白 15 分钟，再加一抗（兔抗） 4°C 过夜，加生物素标记的二抗及 ABC 复合物（1:100） 37°C 各孵育 30 分钟，DAB 显色，透明中性胶封片。阳性对照采用已知的食道癌切片，阴性片对照采用 PBS 代替一抗。

2 结果

p15 基因表达产物 p15 蛋白为棕黄色细小颗粒，在细胞浆内和细胞核中都有表达，大部分位于细胞浆内，见附图。p15 基因表达与宫颈癌临床病

理特征及预后的关系见附表。



附图 卵巢癌 p15 蛋白表达阳性
附表 宫颈癌临床病理特征与 p15 基因表达的关系

临床病理学特征	例数	p15 基因表达		P 值
		阳性	阴性	
病理类型				
高分化鳞癌	26	17	9	>0.05
低分化鳞癌	8	2	6	
未分化鳞癌	1	1	0	
腺 癌	1	0	1	
Figo 分期				
I、Ⅱ期	17	13	4	<0.05
Ⅲ、Ⅳ期	19	7	12	
淋巴结转移				
阳 性	24	10	14	<0.05
阴 性	12	10	2	
生 存 期				
≥5 年	27	15	12	<0.05
<5 年	9	1	8	

3 讨论

p15 基因又称多肿瘤抑制基因 MTS₂，定位于人染色体 9p21 区，所编码的 p15 蛋白为细胞周期蛋白 D/CDK 激酶的抑制因子，p15 蛋白与 CDK₄ 和 CDK₆ 结合，抑制 CDK₄-cyclinD 和 CDK₆-cyclinD，抑制细胞增殖^[1]。p15 基因纯合子缺失或过度甲基化导致该基因失活，使细胞无限制生长^[2,3]。p15 基因表达受 TGF-β 诱导表明其在 G₁ 期的阻断作用^[1]。目前已在许多肿瘤和细胞株中发现有 p15 基因异常，如白血病、神经胶质瘤、肺癌、非何杰金氏病、头颈部鳞癌等^[4,5]。文献中有关 p15 基因缺失的报道较多，但有关 p15 基因表达产物检测的报道极少，在所检索的国内外文献中，未见有 p15 基因产物在宫颈癌中表达的报道。

Combart 等^[6]研究发现 p15 基因的纯合子缺失出现在 p16 基因发生纯合子缺失时，而 p16 发生纯合子缺失时不一定出现 p15 的缺失，故认为 p15 可能补充 p16 的缺失。目前已公认 p16 缺失导致肿瘤的发生，但如果再有 p15 的缺失则更易导致肿瘤的发生，作者曾对 72 例宫颈癌进行 p16 基因表达的研究，结果发现宫颈癌中 p16 基因产物阳性表达率为 66.6%。并且与宫颈癌的浸润转移和病人生存期有关。本组资料中，p15 基因表达率为 55.6%，因而说明宫颈癌中同时存在 p15、p16 基因的改变。

本组资料显示 p15 基因表达与宫颈癌的组织分

化类型无显著关系，这可能与具体病例选择及病例数量影响实验结果有关，有待进一步研究。p15 基因表达与患者的生存期及有无浸润转移有关，p15 基因表达阳性者宫颈癌患者的预后好，生存期长，因而提示 p15 基因表达产物可作为判断宫颈癌病程和预后的指标之一，必将为从分子水平预测宫颈癌的发生和发展找到依据，同时由于 p15 基因分子量小，易于标定，特异性强，可成为比 p53、p16 基因更有力的基因治疗的侯补者。

参考文献：

[1] Hannon G. J, Beach D. p15 INK4B is a potential effector of TGF-β-induced cell cycle [J]. Nature, 1994, 371: 257 ~ 261.

[2] Merlo A, Herman JG, Maol, et al. 5' CpG island methylation is associated with transcriptional silencing of tumor suppressor p16 in human cancer [J]. Nat Med, 1995, 1: 686 ~ 692.

[3] Herman JG, Jen J, Merlo A, et al. Hypermethylation-associated inactivation indicated a tumor suppressor role for p15 INK4B [J]. Cancer Res, 1996, 56: 722 ~ 727.

[4] HaHa Y, Hirama T, Miller CW, et al. Homozygous deletions of p15 and p16 gene in adult T-cell leukemia [J]. Blood, 1995, 85: 2699 ~ 2704.

[5] Washimi O, Nagntake M, OSada H, et al. In vivo occurrence of p16 and p15 alternations preferential, in non-small cell lung cancer [J]. Cancer Res, 1995, 55: 514 ~ 517.

[6] Combart AF, Morosetti R, Miller Cw, et al. Deletion of the cyclin-dependent kinase inhibitor gene p16 and p15 in non-Hodgkin's Lymphomas [J]. Blood, 1995, 86: 1574 ~ 1539.

Expression of p15 Protein in the Patients of Cervix Carcinoma

LI Xia

Department of Obstetrics and Gynecology, Wuhan First Hospital, Wuhan 430030, China

Abstract : Objective In order to investigate the prognostic value of p15 protein in the prediction for patient with cervix carcinoma. We examined the expression of p15 protein in 36 case of cervix carcinoma by immunohisto-chemical staining. **Result** p15 protein positive rate was 55.6% (20/36), the expression of p15 protein did not correlate with pathological pattern (*P* < 0.05), but it correlated with neoplasm invade and with lymphnode metastasis and with survival period of patient (*P* < 0.05). **Conclusion** p15 protein expression may be a promising predictor for the prognosis of patient with cervix carcinoma.

Key words : p15 protein ; Cervix carcinoma ; Immunohistochemistry