

文章编号:1005-6947(2004)02-0138-02

· 简要论著 ·

细胞周期相关基因 Cyclin D1 在胆管癌中表达及其临床意义

徐晓军¹, 罗昆仑², 杨敖霖², 何振平³

(解放军第一〇一医院 1. 检验科 2. 普外科, 江苏 无锡 214044; 3. 第三军医大学西南医院 肝胆外科, 重庆 400038)

摘要:为探讨 Cyclin D1 基因与胆管癌发生发展的关系。笔者采用免疫组织化学方法,检测 48 例胆管癌和 8 例慢性炎症胆管组织中 Cyclin D1 的表达情况。结果显示:(1)胆管癌 Cyclin D1 阳性表达率为 58.3%,而慢性炎症胆管组织阳性表达率为 12.5%;(2)Cyclin D1 的表达与胆管癌的分化程度及有无远处或淋巴结转移有相关,而与其它病理学指标无关。提示 Cyclin D1 参与胆管癌的发生发展,其蛋白表达可作为胆管癌的诊断及预后的参考指标。

关键词:胆管肿瘤/病理学;胆管炎/病理学;细胞周期相关基因

中图分类号:R575.7; R735.8

文献标识码:B

Cyclin D1 基因是近年发现的重要原癌基因,其蛋白产物主要作用于细胞周期 G₁→S 期的转换,并对其进行正性调控。已证明在食管癌、乳腺癌以及肝癌等多种肿瘤中均有 Cyclin D1 过表达,过表达的 Cyclin D1 加速 G₁→S 期的转换,促进肿瘤细胞的增殖和生长。本文对 Cyclin D1 在胆管癌中如何表达以及与临床预后的关系进行研究,以探讨其在胆管癌发生发展中的可能作用。

1 材料与方法

1.1 病例与分组

1.1.1 胆管癌组 选择西南医院和解放军第一医院 1989~1998 年手术切除并经病理证实的胆管癌标本 48 例,其中 29 例伴有肝、胆囊、肠系膜、胰腺等处转移。男 28 例,女 20 例;平均年龄 48.7(29~70)岁。

1.1.2 慢性胆管炎组(对照组) 8 例为取自伴慢性胆管炎的胆管壁组织作为对照,均为非胆管癌患者。男 5 例,女 3 例;其中平均年龄 43(32~59)岁。

1.2 检测方法

上述标本均经 4% 多聚甲醛固定,常规石蜡包埋,5 μm 连续切片。采用 ABC 免疫组织化学染色法检测。抗 Cyclin D1 单抗(1:50)及 ABC 试剂盒均购自北京中山生物科技公司。Cyclin D1 蛋白以细胞核浆染成棕黄色为阳性。以 PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.3 统计学方法

结果采用 χ^2 检验进行统计分析。

2 结果

2.1 Cyclin D1 在胆管癌中的表达

48 例胆管癌组织中 28 例呈阳性表达,阳性率为 58.3%,阳性病例分别为管状腺癌 19 例,乳头状腺癌 5 例,黏液腺癌 3 例,腺鳞癌 1 例。对照组 8 例中仅 1 例阳性表达,阳性率为 12.5%,两者相比差异显著($P < 0.05$)。

2.2 胆管癌组织中 Cyclin D1 的表达与临床病理学指标间的关系

Cyclin D1 过表达与肿瘤的分化程度及有无远处或淋巴转移有关($P < 0.05$),低分化及有转移者阳性表达率明显高于高、中分化和无转移者;而与年龄、性别、肿瘤部位和大小及组织类型等无关(附表)。

收稿日期:2003-01-23; 修订日期:2003-07-28。

作者简介:徐晓军(1970-),女,甘肃临兆人,解放军第一〇一医院技师,主要从事胆管癌标志物方面的研究。

附表 Cyclin D1 表达与 48 例胆管癌的临床病理特征的关系

病理特征	Cyclin D1		P 值
	阳性	阴性	
性别			
男	15	13	>0.05
女	13	7	
年龄			
≥50	21	16	>0.05
< 50	7	4	
肿瘤大小			
≥5cm	17	16	>0.05
<5cm	11	4	
肿瘤位置			
胆总管上段	16	11	>0.05
胆总管中段	3	2	
胆总管下段	7	5	
胆总管中下段	2	2	
组织学类型			
管状腺癌	19	15	>0.05
乳头状腺癌	5	3	
黏液腺癌	3	2	
腺鳞癌	1	0	
分化程度			
高分化	11	14	<0.05
中分化	9	5	
低分化	8	1	
远处或淋巴结转移			
有	21	8	<0.05
无	7	12	

3 讨论

业已证实,在多种肿瘤中,Cyclin D1 以基因扩增和表达的形式存在并与淋巴结转移、组织浸润、细胞增殖和临床预后有关。这些发现均提示 Cyclin D1 在肿瘤的发生发展中起重要作用^[1~4]。

本实验显示:Cyclin D1 表达与胆管癌的分化程度和远处或淋巴结转移有关,而与年龄、性别、肿瘤大小及部位,以及组织学分类等无关,表明 Cyclin

D1 在抑制胆管癌细胞的分化诱导中起重要作用。Arber^[5]和 Schrupp^[6]等用反义 Cyclin D1 转染肺癌和直肠癌细胞,均发现在抑制 Cyclin D1 基因表达的同时,使细胞周期停滞于 G₁ 期,裸鼠致癌性明显下降。因此,采用抑制 Cyclin D1 过表达诱导肿瘤细胞分化和抑制肿瘤细胞生长,可能是治疗胆管癌的一种有效方法。

Ogure 等^[7]报道在所有长期生存的胆管癌患者中无 1 例有淋巴结或远处转移,故认为远处或淋巴结转移以及淋巴结转移范围是影响其预后的重要因素。本实验发现,胆管癌病例 Cyclin D1 阳性表达率为 58.3%,其阳性表达病例分化程度差,且常伴有远处或淋巴结转移,提示 Cyclin D1 表达的胆管癌患者预后较差。因此,Cyclin D1 蛋白表达可作为判断患者预后的重要参考指标。

参考文献:

- [1] Jiang W, Zhang YJ, Kahn S, *et al.* Altered expression of the cyclinD1 and retinoblastoma genes in human esophageal cancer [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90(9): 9026 - 9030.
- [2] Zhang YJ, Jiang W, Chen C, *et al.* Amplification and overexpression of cyclinD1 in human hepatocellular carcinoma [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1993, 196(5): 1010 - 1016.
- [3] Sherr CY. G1 Phase progression: cycling on cue [J]. Cell, 1994, 79(2): 551 - 555.
- [4] 游犁汀, 邹桂兰, 刘勇. p16, cyclin D1 和 PCNA 表达在胃癌早期诊断中的意义 [J]. 中国普通外科杂志, 2000, 9(4): 351 - 353.
- [5] Arber N, Doki Y, Han EKH, *et al.* Antisense of cyclinD1 inhibits the growth and tumorigenicity of human colon cancer cells [J]. Cancer Res, 1997, 57(15): 1569 - 1574.
- [6] Schrupp DS, Chen A, Consol U, *et al.* Inhibition of lung cancer proliferation by antisense cyclinD1 [J]. Cancer Gene Ther, 1996, 3(1): 131 - 135.
- [7] Ogure Y, Mizumoto R, Tabata M, *et al.* Rapidly growing mucinous cholangiocarcinoma [J]. World J Surg, 1993, 17(1): 85 - 93.