



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.12.024
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract4146.shtml

· 简要论著 ·

转录因子 Sp1 及 stat-3 在胃癌中的表达及意义

张鹏程¹, 梁鲁², 周大可³, 姚碧辉², 宋磊², 李燕³, 赵冀山³

(1. 山东省泰安市中医医院 外二科, 山东 泰安 271000; 内蒙古自治区包头市中心医院 2. 普外二科 3. 病理科, 内蒙古包头 014000)

摘要

目的: 研究转录因子 Sp1 及 stat-3 在胃正常组织、不典型增生组织及胃癌组织中的表达情况以及差异性, 探讨两种转录因子与胃癌临床病理参数的关系, 以及两者在表达过程中的相关性。

方法: 运用免疫组织化学方法检测 39 例胃癌组织、不典型增生组织以及正常组织 Sp1 及 stat-3 的表达情况, 研究探讨两种因子的表达情况以及与胃癌临床病理参数的关系及相关性。

结果: Sp1 在正常胃黏膜的阳性表达率为 23.08% (9/39), 在不典型增生组织中的阳性表达率为 38.46% (15/39), 在癌组织的阳性表达率为 71.79% (28/39); stat-3 在正常黏膜的阳性表达率为 17.95% (7/39), 不典型增生组织的阳性表达率为 35.90% (14/39), 在癌组织的阳性表达率为 66.67% (26/39); 胃癌组织中 Sp1 的阳性表达情况与淋巴结转移以及穿破浆膜密切相关。不同年龄、性别、部位、分化程度、大体类型之间无显著性差异 ($P>0.05$); 胃癌组织中 stat-3 的阳性情况与分化程度、淋巴结转移、大体类型以及穿破浆膜密切相关, 不同年龄、性别、部位之间无显著性差异 ($P>0.05$); 胃癌组织中转录因子 Sp1 与 stat-3 的表达水平之间呈正相关 ($r_s=0.403$, $P<0.05$)。

结论: Sp1 与 stat-3 在不同的组织中表达情况存在差异, 且两种因子分别与不同的病理参数密切相关。两种因子的联合监测对于胃癌的早期预防及治疗具有一定的指导意义。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(12):1714-1717]

关键词

胃肿瘤 / 病理学; 免疫组织化学技术; Sp1; stat-3
中图分类号: R735.2

胃癌的发生发展为复杂的生物学过程, 因素多种多样。目前胃癌的病因得到广泛认同的是环境因素和遗传因素。对于胃癌的院前检查主要通过血液、粪便以及 X 线。由于早期胃癌没有特异症状, 因此, 入院的患者多是已经出现了明显的临床症状, 而此时胃癌往往已经进入到进展期, 预后情况不好。转录因子 Sp1 和 stat-3 是近些年发现的两种转录因子, 笔者探讨两者与各项临床病理参数之间的关系, 以及两者表达的相关性, 明确两种转录因子与胃癌发生发展的关系, 期以能为胃癌的治疗提供一定的理论依据。

1 材料与方法

1.1 标本来源

收集 2010 年 1 月—2010 年 6 月期间在包头市中心医院及包头市肿瘤医院手术切除的标本共 39 例, 分别于癌灶、癌周不典型增生组织以及正常组织取材切片。入选标准: (1) 所有病例手术之前均未行放疗或者化疗; (2) 临床资料完整; (3) 无心脏、肝脏、脑、肾脏等重要器官疾病。切片完成后经 2 名病理医师诊断, 符合本实验要求。

1.2 实验方法

将存档标本制备 4 μm 切片后, 采用免疫组织化学 SP 法, 具体操作步骤按照说明书进行。分别检测 Sp1 和 stat-3 在胃癌组织、不典型增生组织和正常胃黏膜组织中的表达情况, 实验用多克隆抗体购自上海长岛生物技术有限公司。

收稿日期: 2014-07-15; 修订日期: 2014-10-17。

作者简介: 张鹏程, 山东省泰安市中医医院住院医师, 主要从事普通外科(肝胆胰)方面的研究。

通信作者: 梁鲁, Email: 1291201364@qq.com

1.3 结果判定标准

阳性者为细胞内出现黄染,在400倍视野范围内随机选择视野,计数100个细胞:(1)着色细胞低于10个为0级;11~25个为1级;26~50为2级;51~75为3级; ≥ 76 个为4级。(2)根据细胞的颜色深度分4个等级:无染色为0级;浅褐色为1级;褐色为2级;深褐色为3级。总等级为百分率等级与染色强度等级之积。最后结果判定:乘积小 ≤ 3 为阴性,3~6为弱阳性, >6 为强阳性。

1.4 统计学处理

采用统计学软件SPSS 13.0, Sp1与stat-3在不同组织表达的差异性以及临床病理参数之间的关系采用 χ^2 检验或确切概率法,为计数资料,两中转录因子的相关性分析采用Spearman相关性分析。取 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 Sp1 在不同组织中的表达

Sp1阳性细胞为棕黄色或棕褐色颗粒,主要定位于细胞核,在39例胃癌组织中的阳性表达率为71.79%(28/39),在正常胃黏膜的表达率为23.08%(9/39),在不典型增生组织中的表达率为38.46%(15/39);癌组织与不典型增生组织、正常组织与癌组织的阳性表达率间差异均具有统计学意义($P < 0.05$),不典型增生组织与正常组织的阳性表达率间差异无统计学意义($P > 0.05$) (表1)。

2.2 stat-3 在不同组织中的表达

stat-3阳性细胞为棕黄色或棕褐色颗粒,主要定位于细胞浆,在39例胃癌组织中的阳性表达率为66.67%(26/39),在正常黏膜的表达率为17.95%(7/39),不典型增生组织的表达率为35.90%(14/39);癌组织与不典型增生组织、正常组织与癌组织的阳性表达率间差异均具有统计学意义($P < 0.05$),不典型增生组织与正常组织的阳性表达率间差异无统计学意义($P > 0.05$) (表1)。

2.3 转录因子 Sp1 在胃癌中的表达与临床病理参数的关系

胃癌组织中Sp1的阳性表达情况与淋巴结转

移以及穿破浆膜等临床病例参数有关($P < 0.05$),而与年龄、性别、部位、分化程度、大体类型等临床病例参数无关($P > 0.05$) (表2)。

表1 Sp1和stat-3在胃癌组织及对照组中的阳性表达情况 (n=39)

组别	Sp1 阳性率 (%)	χ^2	P	stat-3 阳性率 (%)	χ^2	P
胃癌组织	74.36	8.647	0.0061 ¹⁾	66.67	7.295	0.0121 ¹⁾
不典型增生	38.46	2.139	0.2202 ²⁾	35.90	3.152	0.1252 ²⁾
正常组织	23.08	18.324	0.0003 ³⁾	17.95	18.719	0.0003 ³⁾

注:1)与不典型增生组织比较;2)与正常组织比较;3)正常组织与胃癌组织比较

表2 39例胃癌组织中Sp1与临床病理参数之间的关系

临床病理参数	n	阳性 (n)	阴性 (n)	阳性率 (%)	χ^2	P
年龄(岁)						
≥ 60	21	16	5	76.19	0.423	0.723
< 60	18	12	6	66.67		
性别						
男	29	22	7	75.86	0.900	0.424
女	10	6	4	60.00		
分化程度						
低分化	20	17	3	85.00	3.444	0.082
中-高分化	19	11	8	57.89		
淋巴结转移						
有	30	25	5	83.33	8.328	0.008
无	9	3	6	33.33		
出浆膜情况						
出浆膜	18	18	0	100.00	12.796	0.000
未出浆膜	21	10	11	47.62		
部位						
胃底(体)	34	26	8	76.47	2.790	0.125
胃窦	5	2	3	40.00		
大体分型						
早期	4	1	3	25.00	4.696	0.060
进展期	35	27	8	77.14		

2.4 转录因子 stat-3 在胃癌中的表达与临床病理参数的关系

胃癌组织中stat-3的阳性情况与分化程度、淋巴结转移、大体分期以及穿破浆膜等临床病理参数密切相关,而与年龄、性别、部位等临床病例参数无关($P > 0.05$) (表3)。

2.5 胃癌组织中转录因子 Sp1 与 stat-3 表达的关系

胃癌组织中转录因子Sp1与stat-3的表达水平之间呈正相关($r=0.403$, $P < 0.05$) (表4)。

表 3 39 例胃癌组织中 stat-3 与临床病理参数之间的关系

临床病理参数	n	阳性 (n)	阴性 (n)	阳性率 (%)	χ^2	P
年龄 (岁)						
≥ 60	21	14	7	66.67	0.000	1.000
< 60	18	12	6	66.67		
性别						
男	29	21	8	72.41	1.638	0.253
女	10	5	5	50.00		
分化程度						
低分化	20	18	2	90.00	9.800	0.002
中-高分化	19	8	11	42.11		
淋巴结转移						
有	30	24	6	80.00	10.133	0.003
无	9	2	7	22.22		
出浆膜情况						
出浆膜	18	16	2	88.89	7.238	0.008
未出浆膜	21	10	11	47.62		
部位						
胃底 (体)	34	23	11	67.65	0.112	1.000
胃窦	5	3	2	60.00		
大体分型						
早期	4	0	4	0.00	8.686	0.009
进展期	35	26	9	74.29		

表 4 Sp1 与 stat-3 在胃癌组织中表达情况的相关性分析

Sp1	stat-3		r	P
	(+)	(-)		
(+)	22	6	0.403	0.011
(-)	4	7		

3 讨 论

转录因子 Sp1 是第一个被发现的转录因子, 属于 Sp1/Kruppel 家族, 参与多种多样的细胞功能 (增殖、凋亡、分化), 主要借助 GC/GT 盒发挥对基因转录的作用^[1-3]。目前在多种恶性肿瘤 (例如食管癌、大肠癌以及胰腺癌) 中都已经发现有高表达的 Sp1^[4-6]。

其次, 与 Sp1 密切相关的肿瘤发生信号转导通路有很多, 其中经典的一条为 TGF- β (转化生长因子- β) 通路^[7], 另外, Sp1 与 TGF- β 之间有一定的反馈关系, Sp1 可以直接调控 TGF- β 及其受体的表达水平, 后者也可以增强 Sp1 的亲合力^[8]。

Sp1 与肿瘤的关系密切, VEGF 与肿瘤发生发展密切相关^[9], 其中就包含着 Sp1 的结合位点, 与此类似的还有 Notch/DLL4 通路^[10]; 另外, 有学者^[11] 研究发现, Sp1 的表达率在癌组织明显高于正常组织, 与浸润情况和淋巴转移等临床病理参数相关。本研究发现转录 Sp1 在正常组织中成弱阳性或无表达, 而在胃癌组织中多呈现阳性表达, 两种组织

中表达具有明显差异。此外, Sp1 的高表达与淋巴转移及浆膜穿破密切相关, 因此推断, 转录因子 Sp1 在胃癌发生发展以及浸润转移等各个方面都发挥重要作用, 针对胃癌的靶向治疗以及早期的监测, 甚至对于晚期的干预, Sp1 都是一个非常有价值的靶点及检测指标。

stat-3 是家族的代表因子, 目前多数学者认为它是癌基因, 其家族成员广泛参与各种组织肿瘤的发生发展, 其中, 实体肿瘤以及血液系统疾病与 stat-3 的关系尤为密切^[12]。另外, stat-3 在肿瘤血管生成生长过程中也发挥着重要作用^[13]。本研究发现, stat-3 由正常组织至胃癌组织, 其表达情况呈递增趋势, 且胃癌组织中 stat-3 的阳性表达情况与分化程度、淋巴结转移情况、大体分期以及出浆膜情况相关, 而与年龄、性别、部位等病理参数之间关系不大 ($P>0.05$)。因此推断, stat-3 的可以作为预测胃癌患者预后的指标, 利用特异性药物来抑制胃癌中 stat-3 在的异常高表达, 可能有助于阻止胃癌的快速发展, 从而改善胃癌患者的预后情况。

本研究发现在胃癌组织中, Sp1 和 stat-3 的表达水平之间具有一定的相关性 ($r=0.403$, $P<0.05$), 结合近年来提出的多基因协同作用假说, 推断两种因子之间可能存在协同作用。但是由于与病理参数之间的关系不尽相同, 因此两者的异常表达可能在胃癌的演变中各自发挥不同的作用。另外, Sp1、stat-3 能否成为胃癌早期检测的指标, 以及能否成为胃癌基因治疗的靶点, 仍需要我们进一步的深入探索研究。

参考文献

- [1] Safe S, Abdelrahim M. Sp transcription factor family and its role in cancer [J]. Euro J Cancer, 2005, 41(16):2438-2448.
- [2] 薛丽香, 翁默, 吴军峰, 等. Sp1 和 Sp3 介导的转录调控 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2006, 22(2):106-110.
- [3] Hagen G, Müller S, Beato M, et al. Sp1-mediated transcriptional activation is repressed by Sp3 [J]. EMBO J, 1994, 13(16):3843-3851.
- [4] Maurer GD, Leopold JH, Scheme DM, et al. Analysis of specific transcriptional regulators as early predictors of independent prognostic relevance in resected colorectal cancer [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(4):1123-1132.
- [5] 陈泉宁, 袁平, 范跃祖, 等. 转录因子 Sp1 在胰腺癌中的表达及其与预后的关系 [J]. 同济大学学报: 医学版, 2009, 30(3):5-8.
- [6] Zhang W, Kadam S, Emerson BM, et al. Site-specific acetylation by p300 or CREB binding protein regulates erythroid Krüppel-like factor transcriptional activity via its interaction with the SWI-SNF



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.12.025
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract4147.shtml

· 简要论著 ·

大肠癌组织中 miRNA-21 表达水平及其与预后的研究

胡小苗¹, 李明忠²

(湖北省荆州市第一人民医院 1. 胃肠外科 2. 肿瘤外科, 湖北 荆州 434000)

摘要

目的: 探讨 miRNA-21 在大肠癌中的表达及其意义。

方法: 检测 90 例大肠癌患者肿瘤组织以及癌旁组织中 miRNA-21 的表达水平, 并对其表达水平与临床预后的关系进行分析。

结果: miRNA-21 在肿瘤组织中表达量明显升高, ($P < 0.05$); miRNA-21 在直径 > 6 cm 的肿瘤中的表达水平显著高于 < 6 cm 者; 在 > 70 岁的肿瘤患者中的表达水平明显高于 < 70 岁者 ($P < 0.05$)。miRNA-21 的高表达与生存期下降密切相关 ($HR = 2.416$, 95% CI: 1.314~4.445, $P = 0.005$), 而 miRNA-21 低表达的患者其生存期显著上升 ($HR = 2.100$, 95% CI: 1.157~3.813, $P = 0.015$), 特别是 TNM1 期和 2 期的患者。

结论: 检测 miRNA-21 的表达对大肠癌诊断及预后的判断有临床意义。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(12):1717-1720]

关键词

结直肠肿瘤; miRNA-21; 预后

中图分类号: R735.3

大肠癌是临床上最为常见的肿瘤之一, 在所有的肿瘤发生率中约占 10%, 并且每年造成 123 万

的患者死亡^[1]。中国是大肠癌的高发国家, 其大肠癌的发生人数为世界第三, 致死人数为世界第五, 并且随着饮食结构以及环境因素等的不断改变, 大肠癌在国内的发生正在不断增高^[2]。对于大肠癌早期患者, 其肿瘤的预后相对令人满意, 但往往 2/3 的大肠癌在诊断时已经出现了临近组织或远处器官的转移, 因此如何早期诊断大肠癌的发生, 是大

收稿日期: 2014-09-28; 修订日期: 2014-11-09。

作者简介: 胡小苗, 湖北省荆州市第一人民医院副主任医师, 主要从事胃肠肿瘤方面的研究。

通信作者: 李明忠, Email: limingzhong0123@163.com

complex [J]. *MOL Cell Boil*, 2001, 21(7):2413-2422.

[7] Jungert K, Buck A, Buchholz M, et al. Smad-Sp1 complexes mediate TGFbeta-induced early transcription of oncogenic Smad7 in pancreatic cancer cells[J]. *Carcinogenesis*, 2006,27(2):2392-2401.

[8] Jennings R, Alsarraj M, Wright KL, et al. Regulation of the human transforming growth factor beta type II receptor gene promoter by novel Sp1 sites [J]. *Oncogene*, 2001, 20(47):6899-6909.

[9] Duan H, Heckman CA, Boxer LM. Histone deacetylase inhibitors down-regulate bcl-2 expression and induce apoptosis in t (14; 18) lymphomas [J]. *Mol Cell Boil*, 2005, 25(5):1608-1619.

[10] 张安华, 孙华文, 苏锦松, 等. Notch1/DLL4 信号通路在胃癌浸润和转移中的作用及其相关性 [J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(4):374-378.

[11] 蒋梦真. KLF5、Sp1 和 Cyclin D1 在胃癌组织中表达及意义的研究 [D]. 昆明: 昆明医学院, 2009:15.

[12] Yu H, Jove R. The STATs of cancer--new molecular targets come of age [J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(2):97-105.

[13] Niu G, Wright K L, Huang M, et al. Constitutive Stat-3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis [J]. *Oncogene*, 2002, 21(13):2000-2008.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 张鹏程, 梁鲁, 周大可, 等. 转录因子 Sp1 及 stat-3 在胃癌中的表达及意义 [J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(12):1714-1717. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.12.024
Cite this article as: ZHANG PC, LIANG L, ZHOU DK, et al. The expression and significance of transcription factor Sp1 and stat-3 in gastric carcinoma [J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(12):1717-1717. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.12.24