

文章编号:1005-6947(2007)01-0085-02

· 简要论著 ·

PTEN 基因在甲状腺癌组织中的表达及其意义

李茂竹¹, 马琴¹, 林明臻², 李骞¹

(1. 潍坊医学院附属医院 普通外科, 山东 潍坊 261031; 2. 山东省潍坊市人民医院 肿瘤科, 山东 潍坊 261031)

摘要:为探讨 PTEN 基因在甲状腺癌中的表达及其与甲状腺癌生物学行为的关系,笔者采用免疫组化方法检测 PTEN 基因在不同甲状腺组织中的表达。结果显示,甲状腺癌组织 PTEN 基因的阳性表达率明显低于甲状腺正常组织和甲状腺腺瘤组织;PTEN 基因表达与甲状腺癌的 TNM 分期、淋巴结转移呈负相关。提示 PTEN 基因表达的降低在甲状腺癌的发生和转移过程中起重要作用。

[中国普通外科杂志, 2007, 16(1): 85-86]

关键词: 甲状腺肿瘤; 基因, PTEN; 基因表达

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** B

肿瘤的发生与癌基因的激活、抑癌基因的失活及细胞周期调控的异常密切相关。PTEN 基因是近 10 年来发现的抑癌基因,又名 MMAC1 或 TEP1。该基因具有调控细胞的生长、增殖、分化、凋亡、黏附和迁移等许多重要生物学行为,在肿瘤的发生、发展、转移过程中起着重要作用。本研究用免疫组织化学(免疫组化)方法检测我院 1998—2003 年手术切除并经病理证实的甲状腺癌、甲状腺腺瘤及甲状腺正常组织的 PTEN 基因的表达,探讨其与甲状腺癌生物学行为的关系及临床意义。

1 资料与方法

1.1 标本及其病例分组

1.1.1 甲状腺癌组 38 例。男 5 例,女 33 例;年龄 23~71 岁,中位年龄 45 岁。乳头状癌 21 例,滤泡状癌 13 例,未分化癌 4 例。按 UICC 国际分期标准,Ⅰ期 8 例,Ⅱ期 13 例,Ⅲ期 6 例,Ⅳ期 11 例。甲状腺癌组患者术前均未做放、化疗。

1.1.2 甲状腺腺瘤组 30 例。男 2 例,女 28 例;年龄 21~67 岁。

1.1.3 正常甲状腺组 30 例。男 3 例,女 27 例,年龄 21~65 岁。标本取自甲状腺手术时肉眼见病变以外的正常组织,且经组织学切片检查证实。

1.2 实验方法

所有组织标本均用 10% 福尔马林液固定,常规石蜡包埋,4 μ m 厚连续切片,分别做 HE 染色和免疫组化染色。

1.2.1 免疫组化染色 鼠抗人 PTEN 单克隆抗体及 SP 试剂盒均购于北京中山生物技术有限公司。采用 SP 免疫组化方法检测上述抗体对应的抗原。用已知阳性组织做阳性对照,以磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗做阴性对照。严格按照 SP 试剂盒说明书操作。

1.2.2 结果判定 PTEN 以细胞核出现明显的黄色或棕黄色颗粒为阳性染色,采用半定量积分法判断结果。阳性细胞 <6% 为 0 分,6%~25% 为 1 分,26%~50% 为 2 分,51%~75% 为 3 分,>75% 为 4 分。阳性强度黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分,上述两项积分相乘,0 分为阴性(-),1~4 分为弱阳性(+),5~8 分为中度阳性(++),9~12 分为强阳性(+++);(-)~(+)视为阴性表达,(++)~(+++)视为阳性表达。

收稿日期:2006-03-07; 修订日期:2006-10-28。

作者简介:李茂竹,男,山东平度人,潍坊医学院附属医院主任医师,主要从事甲状腺肿瘤诊治方面的研究。

通讯作者:李茂竹 E-mail:LMZ135896@yahoo.com.cn。

视为阳性表达。

1.3 统计学处理

用SPSS10.0统计软件进行统计学处理,采用 χ^2 检验,非参数Sperman等级相关检验。

2 结果

2.1 PTEN 蛋白的表达

PTEN 阳性细胞见胞核出现明显的黄色或棕黄色颗粒。PTEN 蛋白在正常甲状腺组织、甲状腺腺瘤中的阳性率分别为 100% 和 80%, 均显著高于甲状腺癌组织中的 42.1% ($P < 0.05$); 即 PTEN 在甲状腺癌中表达显著降低。PTEN 在正常甲状腺组织和甲状腺腺瘤中的表达差异无显著性 ($P > 0.05$) (表 1)。

表 1 PTEN 蛋白在正常甲状腺及病变组织中的表达

组别(组织)	n	PTEN 蛋白的表达				表达率 (%)
		-	+	++	+++	
正常甲状腺	30	0	0	12	18	100 ¹⁾
甲状腺腺瘤	30	1	5	20	4	80.01 ¹⁾
甲状腺癌	38	13	9	7	9	42.1

注:1) 甲状腺癌组比较, $P < 0.05$

2.2 PTEN 表达与甲状腺癌的发病年龄、性别、肿瘤大小、临床病理分期、淋巴结转移的关系

PTEN 表达与患者年龄、性别和肿瘤大小的关系不明显(均为 $P > 0.05$), 但临床分期高、淋巴有转移者 PTEN 阳性表达率显著低于淋巴无转移者 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 PTEN 表达与甲状腺癌临床病理特征的关系

临床病理特征	例数	PTEN(+ + ~ + + +)		P 值
		例(%)		
年龄(岁)				
<45	12	6(50.0)		>0.05
>45	26	10(38.5)		
性别				
男	8	3(37.5)		>0.05
女	30	13(43.3)		
肿瘤直径(cm)				
<4	23	9(39.1)		>0.05
≥	15	7(46.7)		
分期				
I~II	21	11(52.4)		<0.05
III~IV	17	5(29.4)		
淋巴结转移				
无	25	14(56.0)		<0.05
有	13	2(15.4)		

3 讨论

PTEN 基因是人类发现的第一个有磷酸酶活性的抑癌基因; 现已证明, 它可使 PI-3K 信号途径中的主要信号分子 PIP3 等磷脂酰肌醇去磷酸化, 从而发挥重要的对肿瘤负调节作用^[1-2]。PTEN 在胆系等多数肿瘤中失表达或表达减少^[3], 但关于在甲状腺癌的发生发展过程中是否有 PTEN 表达水平的改变以及其所起的作用报道较少。本实验结果显示, 甲状腺正常组织、甲状腺腺瘤、甲状腺癌组织中 PTEN 表达水平依次降低, 甲状腺癌组织中 PTEN 的表达率最低, 提示 PTEN 表达水平降低与甲状腺癌的发生有密切关系; 同时还发现有淋巴结转移的 PTEN 表达水平显著低于无淋巴结转移者, 且甲状腺癌分期高的 1 组, PTEN 表达水平低于分期低的 1 组。表明在甲状腺癌的发展过程中 PTEN 蛋白表达随恶性程度升高而呈进行性下降。提示 PTEN 可能被视为甲状腺癌恶性程度的潜在标志物。PTEN 在甲状腺癌的进展、转移、预后中有重要的评价作用, 其表达水平可望作为判断甲状腺癌病程及预后的参考指标。

参考文献:

- [1] Li J, Yen C, Liaw D, *et al.* PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast and prostate cancer [J]. *Science*, 1997, 275 (5308): 1943 - 1947.
- [2] Wang YE, Wu X, Suzuki H, *et al.* Inactivation of the tumor suppressor PTEN/MMAC1 in advanced human prostate cancer through loss of expression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95 (26): 5246 - 5250.
- [3] 崔平, 普莘, 赵晓霞, 等. 胆系恶性肿瘤 p16, PTEN 和 nm23 基因的表达及其意义 [J]. *中国普通外科杂志*, 2006, 15 (3): 195 - 197.