

文章编号:1005-6947(2007)03-0279-03

· 简要论著 ·

# hTERT 及 c-myc 在肝癌组织中的表达及其意义

王可新, 胡三元, 靳斌, 姜旭生, 朱民, 陈波

(山东大学齐鲁医院 普通外科, 山东 济南 250012)

**摘要:**为探讨端粒酶逆转录酶(hTERT)和c-myc在肝癌发生、发展中的作用及两者表达的关系,笔者采用免疫组织化学方法检测40例肝癌组织及相应的癌旁组织、30例肝硬化组织和30例正常肝组织中hTERT和c-myc的表达,并进行对比研究。结果显示:肝癌组织中hTERT与c-myc阳性表达率明显高于正常肝组织、肝硬化组织、及癌旁组织(均 $P < 0.05$ );在伴淋巴结转移的肝癌组织中hTERT及c-myc阳性表达率高于无淋巴结转移者( $P < 0.05$ );hTERT与c-myc表达一致率为85.00%(34/40),c-myc在hTERT阳性的肝癌组织中的表达率明显高于hTERT阴性组( $P < 0.01$ )。提示hTERT及c-myc的过度表达在肝癌的发生发展过程中起重要作用;两者在肝癌组织中的表达关系密切。c-myc在转录水平上调控hTERT的表达,进而激活端粒酶,可能是肝癌发生发展的重要阶段。

[中国普通外科杂志,2007,16(3):279-281]

**关键词:**肝肿瘤/病理学;端粒酶逆转录酶;原癌基因蛋白质c-myc

**中图分类号:**R735.7 **文献标识码:**B

端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)是端粒酶催化亚单位,对端粒酶活性起决定作用<sup>[1]</sup>。c-myc是一种原癌基因,其过度表达可诱导细胞转化与肿瘤形成<sup>[2]</sup>。最近的研究<sup>[3]</sup>发现,hTERT的激活可能和c-myc的高表达有关。本研究采用免疫组织化学法检测肝癌、癌旁组织、肝硬化组织及正常肝组织中hTERT和c-myc的表达,旨在探讨hTERT和c-myc在肝癌发生、发展中的作用及两者表达的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例分组

本组所用的肝癌及相应的癌旁组织,肝硬化组织及正常肝组织标本均取自外科手术,并经病理检查证实。(1)肝癌组织:40例,男26例,女14例;年龄35~68岁。肝癌TNM分期:T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>期4例,T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>期11例,T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>期14例,T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>期6例,T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>期5例。有淋巴结转移19例,无淋巴结转移21例。(2)癌旁组织:40例,

均取自上组距肿瘤2cm的组织。(3)肝硬化组织:30例,男17例,女13例,年龄38~63岁,均为乙肝肝硬化。(4)正常肝组织:30例,男15例,女15例,年龄29~56岁。取自因肝脏良性疾病而行手术的患者。

### 1.2 实验方法

采用链菌素抗生物素-过氧化物酶法(streptavidin peroxidase, SP)检测hTERT及c-myc的表达,试剂盒购自北京中山生物技术有限公司和福州迈新公司。操作程序按说明书进行。以磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作阴性对照,用已知的阳性切片作阳性对照。结果判断:细胞核或细胞浆出现棕黄色颗粒为阳性细胞。

### 1.3 统计学处理

数据处理采用PEMS统计软件包行 $\chi^2$ 检验及Fisher精确概率法检验。检验水准: $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 hTERT及c-myc在肝癌、癌旁组织、肝硬化组织及正常肝组织中的表达

肝癌组织中hTERT和c-myc阳性表达率明显高于癌旁组织、肝硬化组织及正常肝脏组织,差异均具有显著性( $P < 0.05$ )(表1)。

收稿日期:2006-05-09; 修订日期:2006-08-28。

**作者简介:**王可新,男,山东新泰人,山东大学齐鲁医院主治医师,主要从事肝胆外科,肝移植方面的研究。

**通讯作者:**靳斌 E-mail:jinglewei@sdu.edu.cn。

**表1** hTERT及c-myc在肝癌、癌旁、肝硬化及正常肝组织中表达

组别	总例数	hTERT	c-myc
		n(%)	n(%)
肝癌组织	40	31(77.50)	33(82.50) <sup>+</sup>
癌旁组织	40	11(27.50)	15(37.50)
肝硬化组织	30	7(23.33)	14(46.67)
正常肝组织	30	1(3.33)	2(6.67)

注: + 与其余各组同一指标的比较,  $P < 0.05$

## 2.2 hTERT和c-myc表达与肝癌淋巴结转移的关系

伴淋巴结转移的肝癌组织的hTERT和c-myc阳性表达率均显著高于无淋巴结转移者( $P < 0.05$ ) (表2)。

**表2** TERT和c-myc表达与肝癌淋巴结转移的关系

组别	总例数	hTERT	c-myc
		n(%)	n(%)
伴淋巴结转移	19	18(94.74)	19(100.00)
无淋巴结转移	21	13(61.90)	14(66.67)
P值		0.021	0.001

## 2.3 肝癌组织中hTERT与c-myc表达的关系

31例hTERT阳性的肝癌组织中有29例c-myc表达阳性,9例hTERT阴性组中有5例无c-myc表达,两者表达一致率为85.00%(34/40)。c-myc在hTERT阳性的肝癌组织中的表达率明显高于hTERT阴性组( $P < 0.01$ ) (表3)。

**表3** 肝癌组织中hTERT与c-myc表达的关系

组别	总例数	c-myc(+)	c-myc(-)
		n(%)	n(%)
hTERT(+)	31	29(93.55)	2(6.45)
hTERT(-)	9	4(44.44)	5(55.56)
P值		0.003	0.003

## 3 讨论

端粒酶在肿瘤的发生发展中起着非常重要的作用<sup>[4]</sup>。端粒酶活性在大多数人体正常细胞(生殖细胞、胚胎细胞除外)和组织中几乎不表达,而在胃癌、结肠癌、宫颈癌等恶性肿瘤中总的表达率约为80%,表明端粒酶的表达可能是肿瘤形

成和发展的共同途径<sup>[5]</sup>。已有研究<sup>[6-8]</sup>表明hTERT是激活端粒酶的限速酶,对端粒酶活性起决定作用。因而,检测hTERT蛋白的表达,便可了解端粒酶活性的高低。本研究利用免疫组化法检测hTERT的表达,发现其在肝癌组织中的表达率明显高于癌旁组织、肝硬化组织及正常肝组织;而且伴淋巴结转移的肝癌组织中hTERT阳性表达率高于无淋巴结转移者,说明hTERT表达上调激活端粒酶在肝癌的发生发展、淋巴结转移中起重要作用。

c-myc是一种常见的原癌基因,它编码的蛋白参与细胞正常的分化和增殖,但在一定的条件下,c-myc过度表达可诱导细胞转化与肿瘤形成。已有研究<sup>[2]</sup>表明,在多种肿瘤细胞中存在c-myc过度表达。本组检测显示,c-myc在肝硬化组织和肝癌组织中的表达率分别为46.67%(14/30)及82.50%(33/40),明显高于在正常肝组织中的表达率6.67%(2/30)。说明c-myc过度表达可能是组织增生的一个标志<sup>[3]</sup>。c-myc在肝癌组织中的表达率明显高于在肝硬化组织中的表达率,且伴淋巴结转移的肝癌组织c-myc阳性表达率高于无淋巴结转移者。提示c-myc的过度表达与肝癌的演进一致,且与肝癌的生物学行为密切相关。

有研究<sup>[9-10]</sup>证实,在hTERT核心启动子5'端的E-box上存在着c-myc的结合位点,通过该位点c-myc能结合hTERT基因的DNA序列而有效地调节hTERT的表达,从而激活端粒酶,促使细胞永生。笔者通过对40例肝癌组织中c-myc与hTERT表达情况的比较分析发现,两者在肝癌组织中的表达具有显著相关性;其表达一致率为85.00%(34/40)。故推测,c-myc在转录水平上调控hTERT的表达,进而激活端粒酶,可能是肝癌发生发展的重要阶段。

### 参考文献:

- [1] Poremba C, Scheel C, Hero B, et al. Telomerase activity and telomerase subunits gene expression patterns in neuroblastoma; a molecular and immunohistochemical study establishing prognostic tools for fresh-frozen and paraffin-embedded tissues [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(13): 2582-2592.

文章编号:1005-6947(2007)03-0281-03

· 简要论著 ·

# Survivin 在肝细胞性肝癌中的表达及其临床意义

龙厚勇<sup>1</sup>, 刘君<sup>1</sup>, 郑启昌<sup>2</sup>

(1. 山东省泰安市中心医院 普通外科, 山东泰安 271000; 2. 华中科技大学同济医学院协和医院 普通外科, 湖北 武汉 430022)

**摘要:**为研究 survivin 与肝细胞肝癌(HCC)临床特征的关系,探讨其对 HCC 的早期诊断及治疗的意义。笔者应用免疫组织化学(SABC)法,检测 survivin 在 39 例 HCC 组织、4 例正常肝组织和 8 例肝硬化组织中的表达,并分析 HCC 及不同病理学特征与 survivin 蛋白表达的关系。结果显示,HCC 组织、正常肝组织、肝硬化组织中 survivin 基因的阳性表达率依次为 61.3%,0% 和 0%;HCC 组织与后 2 组间差异有显著性( $P < 0.05$ );随 HCC 分化程度的降低,survivin 的阳性表达率明显上升( $P < 0.05$ )。提示 survivin 的表达水平在 HCC 的发生、发展中具有重要意义,有望成为一新的肿瘤标志物而应用于临床。

[中国普通外科杂志,2007,16(3):281-283]

**关键词:** 癌,肝细胞; Survivin 蛋白; 免疫组织化学

**中图分类号:** R657.3

**文献标识码:** B

原发性肝细胞癌(HCC)是我国常见的恶性肿瘤,其发生、发展机制尚未完全阐明。目前研究发现,细胞凋亡抑制在肝癌的发生发展中可能占有重要地位,但尚未找到有效靶点。survivin 是近年来发现的凋亡抑制蛋白家族(IAP)的新成员,由于其独特的结构、特殊的组织分布及明显

的抗凋亡生物学特性而引起了学者们的浓厚兴趣。本研究应用免疫组织化学(免疫组化)方法,检测 survivin 单克隆抗体对 39 例 HCC 标本中 survivin 的表达,初步探讨其与 HCC 的发生、发展和浸润转移的关系,以及其临床应用的意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 标本来源

所有 47 例标本均为泰山医学院附属泰安医院 2001-2005 年手术切除的标本,并经病理学证实诊断。(1)肝细胞肝癌组,39 例,男 23 例,

**收稿日期:**2006-02-15; **修订日期:**2006-09-22。

**作者简介:**龙厚勇,男,山东滕州人,泰安市中心医院普外科主治医师,主要从事肝胆外科基础与临床方面的研究。

**通讯作者:**龙厚勇 E-mail:lhy110@21cn.com

[2] Geng Z, Zhang D, Liu Y. Expression of telomerase hTERT in human non-small cell lung cancer and its correlation with c-myc gene [J]. Chin Med J (Eng), 2003, 116(10): 1467-1470.

[3] Latil A, Vidaud D, Valeri A, et al. hTERT expression correlates with MYC over-expression in human prostate cancer [J]. Int J Cancer, 2000, 89(2): 172-176.

[4] Wang W, Luo HS, Yu BP. Expression of NF-kappaB and human telomerase reverse transcriptase in gastric cancer and precancerous lesions [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(2): 177-181.

[5] Yu J, Dubeau L. Telomerase and malignant transformation [J]. Cancer Treat Res, 2002, 107(1): 213-228.

[6] Jeong Seo E, Jung Kim H, Jae Lee C, et al. The role of

HPV oncoproteins and cellular factors in maintenance of hTERT expression in cervical carcinoma cells [J], 2004, 94(1): 40-47.

[7] Wu TC, Lin P, Hsu CP, et al. Loss of telomerase activity may be a potential favorable prognostic marker in lung carcinomas [J]. Lung Cancer, 2003, 41(2): 163-169.

[8] 靳斌, 姜希宏, 王学浩, 等. 反义人端粒酶 RNA 亚基对胆囊癌端粒酶活性及细胞生长的抑制作用[J]. 中华实验外科杂志, 2004, 21(12): 1422-1424.

[9] Kyo S, Takakura M, Inoue M, et al. Telomerase activity in cancer as a diagnostic and therapeutic target [J]. Histol Histopathol, 2000, 15(3): 813-817.

[10] Wang J, Hannon GJ, Beach DH. Risky immortalization by telomerase [J]. Nature, 2000, 405(6788): 755-756.