

nup88、Ataxin-3 和 PTEN 在结直肠癌中表达关系的研究

张建波

(平山县人民医院外 2 科 河北 平山 050400)

中图分类号: R735

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2015)14-2674-03

doi: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.14.070

摘要:目的 检测核孔蛋白复合体蛋白 88(nup88)、脊髓小脑共济失调症相关蛋白 3(Ataxin-3) 和第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源等位基因(PTEN)在结直肠癌中的表达特点,探讨三者的表达关系。方法 选择 2011 年 1~12 月平山县人民医院外 2 科 103 例结直肠癌术后患者作为观察组,选择 68 例正常结肠黏膜作为对照组,采用免疫组织化学检测两组 nup88、Ataxin-3 和 PTEN 的表达,分析其相关性。结果 观察组中 nup88 表达的阳性率显著高于对照组 [71.8% (74/103) 比 20.6% (14/68)] 观察组中 Ataxin-3 和 PTEN 表达的阳性率显著低于对照组 [35.0% (36/103) 比 82.4% (56/68), 19.4% (20/103) 比 73.5% (50/68)], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组中 nup88、Ataxin-3 和 PTEN 的表达在不同 Dukes 分期、有无淋巴结转移、是否有癌结节及脉管浸润间阳性率差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 线性相关分析显示,观察组中 nup88、Ataxin-3 与 PTEN 的表达无相关性 ($P > 0.05$)。结论 结直肠癌中 nup88、Ataxin-3 和 PTEN 异常表达,但是三者不具有协同作用,3 种蛋白可能是通过各自的通路发挥促肿瘤进展的作用。

关键词: 结直肠癌; 核孔蛋白复合体蛋白 88; 脊髓小脑共济失调症相关蛋白 3; 第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源等位基因

The Research of Nup88, Ataxin-3 and PTEN Expression Relations in Colorectal Cancer ZHANG Jian-bo. (Surgery Department Two, Pingshan County People's Hospital, Pingshan 050400, China)

Abstract: Objective To detect the expression characteristics of nuclear pore complex protein 88 (nup88), spinal cord cerebellar ataxia syndrome related proteins 3 (Ataxin-3) and phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN) in colorectal cancer, focusing on the expression relationships between them. Methods A total of 103 postoperative patients with colorectal cancer were chosen in Pingshan county in Surgery Department Two of Pingshan County People's Hospital from Jan. to Dec. 2011 as observation group and another 68 cases of normal colonic mucosa were included as control group, and nup88, Ataxin-3 and PTEN expression of the two groups were detected using immunohistochemical method and the correlation was analyzed. Results nup88 expression in observation group was significantly higher than that in control group [71.8% (74/103) vs 20.6% (14/68)], Ataxin-3 and PTEN expression rate in observation group were significantly lower than those in the control group [35.0% (36/103) vs 82.4% (56/68), 19.4% (20/103) vs 73.5% (50/68)], the difference were statistically significant ($P < 0.05$). The expression of nup88, Ataxin-3 and PTEN in observation group and Dukes staging, lymph node metastasis, whether to have carcinoma nodules and vascular invasion were closely related; linear correlation analysis showed nup88, Ataxin-3 in the observation group and the expression of PTEN had no relevance ($P > 0.05$). Conclusion The expression of nup88, Ataxin-3 and PTEN in colorectal cancer is abnormal, but no synergy of them is observed, so the three kinds of proteins may play the role of promoting tumor progression through their respective pathways.

Key words: Colorectal cancer; Nuclear pore complex protein 88; Spinal cord cerebellar ataxia syndrome related proteins-3; Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten

结直肠癌临床常见,病变进展中多种蛋白出现变化。核孔蛋白复合体蛋白 88(nuclear pore complex protein 88, nup88) 作为核孔蛋白的重要成员,可加速肿瘤细胞增殖,并参与物质的转运,其对多种肿瘤有明显的促进作用,也对调节肿瘤的转移有重要影响^[1]。脊髓小脑共济失调症相关蛋白 3(spinal cord cerebellar ataxia syndrome related proteins-3, Ataxin-3) 是一种多聚谷氨酰胺蛋白,是泛素-蛋白酶体途径中重要的去泛素化酶,在全身多种组织中表达。Ataxin-3 的功能主要与细胞骨架形成、调控转录和细胞生长周期的调节有关^[2]。第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物基因(phosphatase and tension homologue deleted on chromosome ten, PTEN) 是抑癌基因,通过抑制细胞增殖和抑制肿瘤血管生成而发挥作用^[3]。本实验应用免疫组织化学技术,检测结直肠癌中 nup88、Ataxin-3 和 PTEN 的表达,探讨三者的表达特点及表达关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 1~12 月平山县人民医院外 2 科行结直肠癌根治手术的患者作为观察组,均经病理学确诊。共 103 例,其中男 53 例,女 50 例,年龄 54~78 岁,平均 (65 ±

4) 岁。其中结肠癌 70 例,直肠癌 33 例,高分化癌 45 例,中分化癌 30 例,低分化癌 28 例; Dukes 分期 A+B 期 63 例, C+D 期 40 例。另外选择 68 例结直肠癌根治手术患者作为对照组,距离肿瘤边缘 >10 cm 切端经病理证实为正常结肠黏膜组织,其中男 34 例,女 34 例,年龄 55~75 岁,平均 (66 ± 4) 岁。两组性别、年龄等一般临床资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 nup88、Ataxin-3 和 PTEN 蛋白检测 将切除的组织制成厚度为 4 μm 的石蜡包埋切片,切片于 50~60℃ 烤箱内烤片 30~40 min 后待测, nup88(检测试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,批号: 101017)、Ataxin-3(检测试剂盒购自上海金标生物科技有限公司,批号: 1011562) 和 PTEN(检测试剂盒购自上海美轩生物科技有限公司,批号: 100772) 均购自北京中杉金桥公司,蛋白的

检测采用免疫组织化学法,应用二步法进行检测,均在病理科完成,由经验丰富的病理主管技师完成,严格质量控制。

1.3 结果的判定标准 nup88、Ataxin-3 和 PTEN 以在细胞质中出现棕黄色颗粒为阳性反应细胞,选择有代表性的染色集中的肿瘤细胞密集区进行判断(400 倍),计数 10 个视野,计算阳性细胞百分率,以阳性细胞 ≥ 25% 为阳性, < 25% 为阴性^[2-3]。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 13.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较采用 t 检验,两变量比较采用 Spearman 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 nup88、Ataxin-3 和 PTEN 表达阳性率的比较 观察组中 nup88 表达的阳性率显著高于对照组, Ataxin-3 和 PTEN 表达的阳性率显著低于对照组 ($P < 0.01$),见表 1。

2.2 观察组中 nup88、Ataxin-3 和 PTEN 阳性表达的病理特征 观察组中 nup88、Ataxin-3 和 PTEN 的表达阳性率在不同肿瘤 Dukes 分期、有无淋巴结转移、是否有癌结节及脉管浸润间差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 2。

表 1 nup88、Ataxin-3 和 PTEN 在观察组与对照组中表达阳性率的比较

[例(%)]

组别	例数	nup88				Ataxin-3				PTEN			
		+	-	χ^2	P	+	-	χ^2	P	+	-	χ^2	P
观察组	103	74(71. 8)	29(28. 2)	43. 080	0. 000	36(35. 0)	67(65. 0)	37. 0264	0. 000	20(19. 4)	83(80. 6)	49. 603	0. 000
对照组	68	14(20. 6)	54(79. 4)			56(82. 4)	12(17. 5)			50(73. 5)	18(26. 5)		

nup88: 复合体蛋白 88; Ataxin-3: 脊髓小脑共济失调症相关蛋白 3; PTEN: 张力蛋白同源位点基因; 观察组: 取癌组织组; 对照组: 取正常结肠黏膜组织组

表 2 观察组中 nup88、Ataxin-3 和 PTEN 表达的阳性率在不同临床特征中的比较

[例(%)]

病理特征	例数	nup88				Ataxin-3				PTEN			
		+	-	χ^2	P	+	-	χ^2	P	+	-	χ^2	P
是否有癌结节													
无	76	50(65. 8)	26(34. 2)	5. 255	0. 022	31(40. 8)	45(59. 2)	4. 346	0. 037	19(25. 0)	57(75. 0)	5. 774	0. 016
有	27	24(88. 9)	3(11. 1)			5(18. 5)	22(81. 5)			1(3. 7)	26(96. 3)		
脉管浸润													
无	70	45(64. 3)	25(35. 7)	6. 172	0. 013	31(44. 3)	39(55. 7)	8. 373	0. 004	18(25. 7)	52(74. 3)	5. 536	0. 019
有	33	29(87. 9)	4(12. 1)			5(15. 2)	28(84. 8)			2(6. 1)	31(93. 9)		
淋巴结转移													
无	65	41(63. 1)	24(36. 9)	6. 696	0. 010	29(44. 6)	36(55. 4)	7. 237	0. 007	18(27. 7)	47(72. 3)	7. 710	0. 006
有	38	33(86. 8)	5(13. 2)			7(18. 4)	31(81. 6)			2(5. 3)	36(94. 7)		
Dukes 分期													
A + B	63	39(61. 9)	24(38. 1)	7. 924	0. 005	32(50. 8)	31(49. 2)	17. 908	0. 000	17(27. 0)	46(73. 0)	5. 936	0. 015
C + D	40	35(87. 5)	5(12. 5)			4(10. 0)	36(90. 0)			3(7. 5)	37(92. 5)		

nup88: 复合体蛋白 88; Ataxin-3: 脊髓小脑共济失调症相关蛋白 3; PTEN: 张力蛋白同源位点基因; 观察组: 取癌组织组

2.3 观察组中 nup88、Ataxin-3 与 PTEN 表达的相关性 线性相关性分析显示,观察组中 nup88、Ataxin-3 与 PTEN 的表达无明显相关($r = -0.231$, $P = 0.372$; $r = 0.043$, $P = 0.417$)。

3 讨论

泛素-蛋白酶体途径是细胞内重要的蛋白质调控方式,其主要构成成分包括泛素及启动酶和蛋白酶体系统,其在发挥作用时最重要的功能是降解需要精确调控的短半衰期蛋白和发生折叠异常的内质网,并通过启动酶系统活化泛素,进行有效的调控。Ataxin-3 作为体内重要的去泛素化酶,其异常表达时使对泛素-蛋白酶体途径的平衡调节失调。Ataxin-3 在体内高表达,其低表达对恶性肿瘤的发生和进展也有一定作用^[4]。PTEN 是第一个具有磷酸酯酶活性的肿瘤抑制基因^[5],其编码产物具有磷酸酶活性,能使细胞内第二信使磷脂酰肌醇(3,4,5)-三磷酸去磷酸化,负性调节磷脂酰肌醇 3-激酶途径,使细胞凋亡和(或)抑制细胞周期进程,并诱导其停止在 G1 期,从而抑制细胞增殖^[6]。Nup88 是核孔复合物的一种,通过细胞核双膜形成水溶性通道,连接细胞核和细胞质并进行有效的物质交换,以保证细胞周期和细胞生长的进行^[7-8]。相关研究显示,nup88 在多种恶性肿瘤中高表达,并对肿瘤进展起重要作用^[9-10]。

本研究采用免疫组织化学技术检测结直肠癌中 nup88、Ataxin-3 和 PTEN 的表达,结果显示,观察组中 nup88 表达的阳性率显著高于对照组,观察组中 Ataxin-3 和 PTEN 表达的阳性率显著低于对照组,提示 3 种蛋白异常表达是肿瘤发生的重要因素。观察组中 nup88、Ataxin-3 和 PTEN 的表达阳性率在不同 Dukes 分期、有关淋巴结转移、是否有癌结节及脉管浸润间差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),提示 3 种

蛋白参与肿瘤的进展。nup88、Ataxin-3 和 PTEN 异常表达时通过调控细胞因子、生长因子和连接蛋白,进而对生长因子的生物利用度进行有效调控,诱导细胞迁移,使肿瘤细胞具有侵袭性。由于 Dukes 分期、淋巴结转移、是否有癌结节及脉管浸润均为结直肠癌患者判断预后和生物学行为的重要指标,因此联合检测 nup88、Ataxin-3 和 PTEN 的表达可能与预后相关。是否有癌结节及脉管浸润均反映肿瘤的侵袭性生长能力,因此 3 种蛋白异常表达是肿瘤浸润性生长及播散的可能性标志物。线性相关分析显示,观察组中 nup88、Ataxin-3 和 PTEN 的表达无相关性,提示三者不具有相关性。因此 3 种蛋白对结直肠癌发生、发展过程中的作用,可能是通过各自的通路发挥作用的。

综上所述,结直肠癌中 nup88、Ataxin-3 和 PTEN 异常表达,但是三者不具有协同作用,3 种蛋白可能是通过各自的通路发挥促肿瘤进展的作用。

参考文献

- [1] 田延锋,赵增仁,李芳,等. NUP88 蛋白在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(11): 1446-1448.
- [2] 曾丽霞,马韵,王超,等. 胃癌中 Ataxin-3 表达及与临床病理学的意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2013, 29(7): 726-728.
- [3] 李春雷,陈钟. NF- κ B 和 PTEN 蛋白在肝细胞肝癌中的表达及其意义[J]. 南通大学学报: 医学版, 2013, 33(4): 291-293.
- [4] 汤建光,沈璐,唐北沙,等. SUMO-1 共价修饰 ataxin-3 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2006, 33(11): 1037-1043.
- [5] 李爱萍,夏晓伟,陈颜凤,等. PTEN 基因在胃癌组织中的表达及其对患者预后的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013, 20(6): 562-564.
- [6] 赵林,修银铃,陈说,等. PTEN 和 AKT 在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(6): 502-505.
- [7] 舒文秀,陈燕,何静,等. 藤黄酸对急性白血病细胞 U937 增殖和凋亡的影响及对核孔蛋白 Nup88 的调控作用[J]. 中草药, 2008, 39(1): 74-78.

两类主动脉夹层患者的 CT 表现及生存分析研究

邹 丹*, 陈凤鸣

(核工业四一六医院急诊科 成都 610081)

中图分类号: Q27

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2015) 14-2676-03

doi: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2015. 14. 071

摘要:目的 研究两类主动脉夹层的 CT 征象,比较两类患者的生存时间,以指导临床治疗,降低主动脉夹层患者的病死率。方法 回顾和追踪分析 2004 年 2 月至 2014 年 9 月核工业 416 医院急诊科收治的 31 例主动脉夹层患者的临床资料,据患者 CT 征象,采用 Stanford 分类系统将主动脉夹层患者分为 A 型夹层(14 例)和 B 型夹层(17 例),比较两种患者的高血压、撕裂性疼痛等症状、CT 表现和生存时间。结果 A 组患者主要是胸部疼痛,而 B 组则是背部疼痛,两组胸部撕裂痛发生率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。A 组心包积液发生率为 85.7% (12/14),B 组为 41.2% (7/17),比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。A 组 3 年生存率仅为 14.2%,B 组为 71.4%,比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 对于主动脉夹层,CT 是诊断和分型的重要依据,A 型主动脉患者的病死率高于 B 型主动脉夹层患者。

关键词: 主动脉夹层; 电子计算机断层扫描; Stanford 分型; 撕裂痛

The Research on the CT Manifestations and Survival in Two Types Aortic Dissection Patients ZOU Dan, CHEN Feng-ming. (Department of Emergency, Nuclear Industry 416 Hospital, Chengdu 610081, China)

Abstract: **Objective** To study the CT features of two types aortic dissection and the survival time of two types of patients to guide the clinical treatment and reduce the mortality of patients with aortic dissection. **Methods** A retrospective summary of 31 aortic dissection patients in Nuclear Industry 416 Hospital from Feb. 2004 to Sep. 2014 was done. The 31 patients were divided into type A (14 cases) and type B (17 cases) using the Stanford classification system according to the CT signs. The hypertensive symptom, tearing pain, CT performance and survival time. **Results** The chest pain was the main symptom in the group A patients, while the main symptom of group B was back pain. Chest tearing pain incidence of the two groups was statistically significantly different ($P < 0.05$). Pericardial effusion occurrence rate of group A was 85.7% (12/14), of group B was 41.2% (7/17), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). 3 years survival rate of group A was only 14.2%, of group B was 71.4%, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** For aortic dissection, CT is an important basis for the diagnosis and typing, the mortality of type A aortic is higher than that of type B.

Key words: Aortic dissection; Computed tomography; Stanford classification; Tearing pain

主动脉夹层又被称为夹层主动脉瘤,是急诊科较为常见的疾病。目前大多研究认为其是由高血压、急性心肺疾病和结缔组织病等各种疾病引起内膜破裂^[1-2],血液经破口处进入主动脉壁,并在中层纵向劈开,导致内膜与外膜分离,形成并列的血流通路^[3]。血液直接进入血管壁,使血管中层分离,形成真腔和假腔两个独立的血流通路。主动脉夹层好发于升主动脉的右侧壁和降主动脉的近段。据国外研究报道,主动脉夹层的发病率约为 3/10 万,男性发病率是女性的 2~5 倍^[4]。主动脉夹层缺乏特异的临床表现,其症状与心肌梗死、急性肺栓塞等疾病相似,其重要的特征是严重的胸背部撕裂痛,但这种典型疼痛只见于 50% 的主动脉夹层患者^[5]。而有研究指出,主动脉夹层血管破裂的发生率较腹主动脉瘤高 2 倍,对于急性 A 型主动脉夹层预后很差,2 周病死率高达 80%;慢性主动脉夹层血管破裂发生率也很高,5 年生存率不足 20%^[6-7]。近年来随着影像学的飞跃发展,特别是 CT 的广泛应用在确诊主动夹层中发挥着重要作用^[8]。此外,临床上常用的主动脉夹层 Stanford

分类系统也是依据 CT 影像学表现而定的,这对制订治疗方案和判断患者预后尤为关键。本研究主要探讨主动夹层患者 CT 影像分型的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾和追踪分析 2004 年 2 月至 2014 年 9 月核工业 416 医院急诊科收治的 31 例主动脉夹层患者的临床资料,男 22 例、女 9 例,年龄 23~76 岁,平均(61±7)岁,其中 14 例患者出现撕裂样疼痛。上述患者参照 Stanford 分类系统分为 A(A 型累及升主动脉)、B(B 型未累及到升主动脉)两组。其中 A 型主动脉夹层 14 例,男 8 例、女 6 例,年龄 23~64 岁,平均(47±6)岁;B 型主动脉夹层 17 例,男 9 例、女 8 例,年龄 25~75 岁,平均(47±6)岁。

1.2 检查方法 所有主动脉夹层患者采用西门子 Sensation 64 层螺旋 CT 检查。首先进行 CT 平扫,嘱患者仰卧位,调整好呼吸后进行扫描。主要扫描参数如下:管电流为 150 mA,管电压 120 kV,球管转速为 0.6 r/s,准直 16 mm×0.6 mm。螺距 0.8,视野为 320 mm,矩阵为 512×512。扫描范围自主动脉弓上方至耻骨联合,扫描的时间约为 30 s^[9]。增强 CT 扫描,采用高压注射器经肘前静脉团注入 90 mL 非离子型对比剂,控制流速为 5 mL/s,采用团注跟踪触发扫描。

1.3 检查指标 入院时,检查患者生命体征,注意有无高血压、主动脉狭窄等并发症以及胸背部撕裂痛。读片时,注意观察内膜钙化的移位、主动脉直径、真腔、假腔、胸腔积液或积血情况。CT 增强图像上观察低密度的内膜瓣、真假腔和主要动脉分支受累情况^[10]。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,两组生存率比较采用 Log-rank 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

[8] Knoess M, Kurz AK, Goreva O *et al.* Nucleoporin 88 expression in hepatitis B and C virus-related liver diseases [J]. World J Gastroenterol 2006, 12(36): 5870-5874.

[9] Brustmann H, Hager M. Nucleoporin 88 expression in normal and neoplastic squamous epithelia of the uterine cervix [J]. Ann Diagn

Pathol 2009, 13(5): 303-307.

[10] Schneider J, Martínez-Arribas F, Torrejón R. Nup88 expression is associated with myometrial invasion in endometrial carcinoma [J]. Int J Gynecol Cancer 2010, 20(5): 804-808.

收稿日期: 2014-10-08 修回日期: 2014-11-30 编辑: 相丹峰