

# 结直肠癌中 P53、nm23 的表达研究及临床意义

宋 枫 高 峰 董 亮 张 鑫 赵 勇

**摘 要** **目的** 探讨 P53、nm23 在结直肠癌中的表达及意义。**方法** 用免疫组化法测定 83 例结直肠癌组织中 P53、nm23 的表达情况。**结果** P53、nm23 在结直肠癌中的表达强度与肿瘤的浸润深度、组织学分级、淋巴转移、远处转移、预后等有关( $P < 0.05$ ),与病变部位、性别、年龄无关( $P > 0.05$ ),二者的阳性表达呈负相关。**结论** P53、nm23 在结直肠癌的发生、转移及预后中起重要作用,检测 P53、nm23 有助于评价及判断预后。

**关键词** 结直肠癌 P53 nm23 免疫组化 表达

**Study of the Expression and Significance of P53 and nm23 in Colorectal Adenocarcinoma.** Song Feng, Gao Feng, Dong Liang, Zhang Xin, Zhao Yong. Department of General Surgery in VIP Ward, Lanzhou Command General Hospital, Gansu 730050, China

**Abstract Objective** To study the expression and significance of P53 and nm23 in colorectal adenocarcinoma. **Methods** The expression of P53 and nm23 was examined by immunohistochemical technique in 83 cases of colorectal adenocarcinoma. **Results** In colorectal adenocarcinoma, the positive intensities of P53 and nm23 was associated with tumour depth, histological grade, lymph node metastasis diseases and distant metastasis disease ( $P < 0.01$ ), but not correlated with the tumour position, sex, age ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** P53 and nm23 may play an important role in the development and metastasis of colorectal adenocarcinoma. It is an useful marker for predicting the prognosis of colorectal adenocarcinoma.

**Key words** Colorectal adenocarcinoma; P53; nm23; Immunohistochemistry; Expression

肿瘤的发生是细胞内单基因或多基因发生改变决定的,抑癌基因的失活和癌基因的激活是正常细胞转化为癌细胞的主要原因<sup>[1~2]</sup>。P53 基因是一种抑癌基因,目前已有研究表明大部分的肿瘤组织中发现 P53 基因突变。nm23 是一种公认的肿瘤转移抑制基因,其表达水平与肿瘤的转移情况和癌细胞的分化程度有关。本研究的目的在于探讨 P53、nm23 表达与结直肠癌的发生、发展及预后的关系,为临床治疗提供科学依据。

## 材料与方法

1. 临床资料:收集我院 2004 年 9 月~2007 年 9 月诊治的结直肠癌患者中行结直肠癌根治术的 83 例患者作为研究对象,所有病例术前均未接受任何治疗;其中男性 56 例、女性 27 例;年龄 29~90 岁,平均 61 岁;肿瘤位于升结肠 7 例、横结肠 5 例、降结肠 11 例、乙状结肠 19 例、直肠 41 例;低分化腺癌 21 例、中分化腺癌 46 例、高分化腺癌 13 例、黏液腺癌 3 例;病变局限于黏膜下层 7 例、侵及肌层 11 例、侵及肠壁全层 65 例;淋巴转移 59 例,远处转移 9 例。DukesA 7 例、DukesB 17 例、DukesC 50 例、DukesD 9 例。

2. 方法:(1)试剂和方法:P53、nm23 单克隆抗体及有关试

剂均购于北京中山金桥生物技术有限公司,采用免疫组化的方法,具体方法按照试剂使用说明书执行,用已知阳性切片作阳性对照。(2)结果判断:P53 阳性定位于细胞核,nm23 阳性定位于细胞质或胞膜,随机计数 10 个高倍镜视野,统计阳性细胞数,阳性细胞数  $< 10\%$  为阴性,阳性细胞数在  $10\% \sim 25\%$  为弱阳性,阳性细胞数在  $50\% \sim 75\%$  为阳性,阳性细胞数  $> 75\%$  为强阳性。

3. 统计学处理:采用 SPSS 10.0 版本统计软件,应用  $\chi^2$  检验进行统计学处理。

4. 结果:见表 1、表 2。

## 讨 论

1. P53 基因是一种抑癌基因,含 11 个外显子和 10 个内含子组成,定位于 17P13.1,相对分子质量 53kDa,分为野生型和突变型两种,突变型 P53 基因是促癌基因,它能和野生型亚单位形成寡聚复合物,而阻止野生型 P53 基因抑制肿瘤形成的功能,引起细胞转化、癌变<sup>[3]</sup>。P53 的突变和缺失是许多肿瘤发生的重要原因之一,目前研究发现 P53 基因与人类 50% 的肿瘤有关<sup>[4]</sup>。免疫组化检测到的均为突变型 P53<sup>[5]</sup>,突变型 P53 基因不仅能促进癌细胞生长,而且能明显增强肿瘤细胞的侵袭能力,促进肿瘤的转移。本组资料显示:P53 基因阳性率为 81.9%,病变局限于黏膜下层为 57.1%、侵及肌层为 81.8%、侵

表 1 P53、nm23 在结直肠癌中的表达

| 病理特征  |          | n  | P53 |     |    |     |       | nm23 |     |    |     |       |
|-------|----------|----|-----|-----|----|-----|-------|------|-----|----|-----|-------|
|       |          |    | 阴性  | 弱阳性 | 阳性 | 强阳性 | P     | 阴性   | 弱阳性 | 阳性 | 强阳性 | P     |
| 组织学分级 | 低分化腺癌    | 21 | 3   | 4   | 9  | 5   | <0.01 | 10   | 5   | 3  | 3   | <0.01 |
|       | 中分化腺癌    | 46 | 7   | 12  | 11 | 16  |       | 16   | 11  | 11 | 8   |       |
|       | 高分化腺癌    | 13 | 5   | 3   | 2  | 3   |       | 2    | 2   | 5  | 4   |       |
|       | 黏液腺癌     | 3  |     |     | 1  | 2   |       | 1    | 1   | 1  |     |       |
| 浸润深度  | 黏膜层及黏膜下层 | 7  | 3   | 3   | 1  |     | <0.01 | 2    | 1   | 2  | 2   | <0.01 |
|       | 肌层       | 11 | 2   | 7   | 2  |     |       | 2    | 7   | 1  | 1   |       |
|       | 肠壁全层     | 65 | 10  | 9   | 20 | 26  |       |      | 25  | 11 | 16  |       |
| 淋巴转移  | 有        | 59 | 4   | 12  | 17 | 26  | <0.01 | 26   | 11  | 9  | 13  | <0.01 |
|       | 无        | 24 | 11  | 7   | 6  |     |       | 3    | 8   | 10 | 3   |       |
| 远处转移  | 有        | 9  |     | 2   | 1  | 6   | <0.01 | 4    | 3   | 1  | 1   | <0.05 |
|       | 无        | 74 | 9   | 17  | 22 | 26  |       | 25   | 16  | 18 | 15  |       |

表 2 P53、nm23 在结直肠癌中的表达

|      |         | n  | P53 |     |    |     |       | nm23 |     |    |     |       |
|------|---------|----|-----|-----|----|-----|-------|------|-----|----|-----|-------|
|      |         |    | 阴性  | 弱阳性 | 阳性 | 强阳性 | P     | 阴性   | 弱阳性 | 阳性 | 强阳性 | P     |
| 性别   | 男性      | 56 | 8   | 17  | 15 | 16  | >0.05 | 20   | 13  | 15 | 8   | >0.05 |
|      | 女性      | 27 | 7   | 2   | 8  | 10  |       | 9    | 6   | 4  | 8   |       |
| 年龄   | 29~50 岁 | 23 | 4   | 2   | 12 | 5   | >0.05 | 6    | 4   | 10 | 3   | >0.05 |
|      | 51~70 岁 | 42 | 8   | 16  | 5  | 13  |       | 16   | 10  | 6  | 10  |       |
|      | 71~90 岁 | 18 | 3   | 1   | 6  | 8   |       | 7    | 5   | 3  | 3   |       |
| 病变部位 | 升结肠     | 11 | 4   | 2   | 2  | 3   | >0.05 | 2    | 2   | 6  | 1   | >0.05 |
|      | 横结肠     | 4  |     | 1   | 1  | 2   |       | 1    | 1   | 2  |     |       |
|      | 降结肠     | 8  | 2   | 2   | 1  | 3   |       | 4    | 2   | 2  |     |       |
|      | 乙状结肠    | 23 | 4   | 7   | 5  | 7   |       | 9    | 5   | 3  | 9   |       |
|      | 直肠      | 37 | 5   | 6   | 10 | 16  |       | 13   | 9   | 6  | 6   |       |

及肠壁全层为 84.6%，低分化腺癌为 85.7%、中分化腺癌为 84.7%、高分化腺癌为 61.5%、黏液腺癌为 100%；有淋巴转移为 93.2%、无淋巴转移为 54.2%，有远处转移为 100%、无远处转移为 78.3%；性别、年龄及病变部位无明显差别（ $P>0.05$ ）。表明 P53 基因过度表达与肿瘤的浸润、分化、转移、预后有关，而与病人的性别、年龄及病变部位无关，与文献报道一致<sup>[6,7]</sup>。

2. nm23 是采用差异杂交技术从低转移鼠 K-1735 黑色素瘤细胞系 CDNA 文库中鉴定的一种基因，该基因 mRNA 水平及编码产生的蛋白质在多种高转移表型的实验性肿瘤中明显减少，nm23 位于 19q21，有 5 个外显子及 24 个内含子构成，1988 年 Steeg 等首先发现 nm23 基因与癌转移能力相关<sup>[8]</sup>。本组资料显示：nm23 基因阳性率为 65.1%，病变局限于黏膜下层为 71.4%、侵及肌层为 81.8%、侵及肠壁全层为 61.5%，低分化腺癌为 52.4%、中分化腺癌为 65.2%、高分化腺癌为 84.6%、黏液腺癌为 66.7%；有淋巴转移为 55.9%、无淋巴转移为

87.5%，有远处转移为 55.6%、无远处转移为 59.0%；表明 nm23 在组织分化程度较高的高、中分化腺癌中表达高，在分化程度较低的低分化腺癌中表达水平较低，有统计学意义（ $P<0.01$ ）；在肿瘤的淋巴转移中表现为有淋巴转移明显低于无淋巴转移（ $P<0.05$ ），表明 nm23 基因对结直肠癌的转移有明显的抑制作用。nm23 抑制转移的机制尚未完全清楚。有研究发现，nm23 蛋白有与二磷酸核苷激酶（NDPK）相同的氨基酸序列和 NDPK 活性，因此认为 nm23 抑制转移能力可能与发挥 NDPK 样功能有关<sup>[9]</sup>。它能使 GDP 还原为 GTP，而 GTP 有调节细胞膜蛋白的功能，参与跨膜信息的传递。另外，nm23 还参与微管的聚合和分解，影响细胞骨架状态，通过调节细胞内微管系统的状态和阻断肿瘤信息的传递而抑制肿瘤的转移<sup>[10,11]</sup>。因此，nm23 可作为判断转移的标志物，对预后的估计有重要意义。

3. 本研究中 P53、nm23 在结直肠癌中的阳性表达呈负相关，P53 高表达而 nm23 低表达的患者有淋巴转移及远处转移，肿瘤分化程度低，表示预后不良。

因此,检测 P53、nm23 有利于更好地评价及判断患者的预后。

### 参考文献

- 1 Itahana K, Dimri GP, Hara E, *et al.* A role for p53 in maintaining and establishing the quiescence growth arrest in human cells [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (20): 18206 – 18214
- 2 Murdoch WJ, Van Kirk EA. Steroid hormonal regulation of proliferative, p53 tumor suppressor, and apoptotic response of sheep ovarian surface epithelial cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2002, 186 (1): 61 – 67
- 3 Norberg T, Klaar S, Karf G, *et al.* Increased p53 mutation frequency during tumor progression – results from abreast cancer cohort [J]. *cancer Res*, 2001, 61 (22): 8317 – 8321
- 4 Montero S, Guzman C, Vargas C, *et al.* Prognostic value of cytosolic p53 protein in breast cancer [J]. *Tumor Biol*, 2001, 22 (5): 337
- 5 Batsakis JG, NI – Naggar AK. P53: fifteen years after discovery [J]. *Advan Anato Pathol*, 1995, 2: 71
- 6 汪建平, 杨祖立, 王磊, 等. 结直肠癌临床病理特征与预后的多因素回归分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2003, 25 (1): 59 – 61
- 7 赵东兵, 高纪东, 单毅, 等. 结直肠癌根治术后转移复发的特点及预后分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2006, 9 (4): 291 – 293
- 8 Steeg PS, Bevilacqua G, Kopper L, *et al.* Evidence for a novel gene associated with low tumor metastatic potential [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1988, 80 (3): 200
- 9 Steeg PS, Cohn KH, Leone A, *et al.* Tumor metastasis and nm23: current concepts [J]. *Cancer cells*, 1994, 3: 257
- 10 Leone A, Flatow V, Kihg CR, *et al.* Reduced tumor incidence, metastasis potential and cytosine responsiveness of nm23 transfected melanoma cells [J]. *Cell*, 1991, 65 (1): 25
- 11 Stahl TA, Leene A, Rosengerd AM, *et al.* Identification of a second human nm23 gene, nm23 – H2 [J]. *Cancer Research*, 1991, 51: 445  
(收稿: 2009 – 11 – 16)  
(修回: 2009 – 12 – 17)

## 实验动物骨性关节炎内侧副韧带力学特性

臧 虎 朴成东 高 峰 马洪顺

**摘 要** **目的** 比较正常和骨性关节炎动物模型膝关节内侧副韧带的拉伸力学性能指标, 确定骨性关节炎对内侧副韧带拉伸力学性质有无影响。**方法** 实验用大鼠由长春高新医学动物实验中心提供, 均为 6 月龄雄性大鼠复制骨性关节炎模型。在日本岛津电子万能试验机上对正常和病态组各 10 个试样进行拉伸实验。拉伸实验的速度为 5mm/min。以多项式用最小二乘法处理实验数据。**结果** 正常对照组最大载荷为  $(26.12 \pm 4.00)$  N, 最大应力为  $(40.93 \pm 6.71)$  MPa, 最大位移为  $(3.08 \pm 0.77)$  mm, 最大应变为  $(9.51 \pm 2.36)\%$ ; 模型组最大载荷为  $(12.05 \pm 2.07)$  N, 最大应力为  $(21.28 \pm 4.17)$  MPa, 最大位移为  $(2.32 \pm 0.56)$  mm, 最大应变为  $(7.04 \pm 1.79)\%$ 。**结论** 正常对照组各项拉伸性能指标显著大于模型组 ( $P < 0.05$ ), 骨性关节炎对膝关节内侧副韧带力学性质具有一定影响。

**关键词** 大鼠 骨性关节炎 模型 内侧副韧带 拉伸 力学性质

**The Mechanical Properties of Medial Collateral Ligament in Animal Model of Osteoarthritis.** Zang Hu, Piao Chengdong, Gao Feng, Ma Hongshun. Sino – Japanese Friendship Hospital of Jilin University, Jilin 130031, China

**Abstract Objective** To compare the mechanical properties of animal knee lateral collateral ligament tensile between the normal and atherosclerotic animal model of osteoarthritis, and to identify if there are effects of osteoarthritis on the animal knee lateral collateral ligament tensile mechanical properties. **Methods** The experimental rats were provided by the Changchun High Medical Center for animal experiments. The 6 – month – old male rats were the copying model of osteoarthritis. The tensile experiments at electron Shimadzu universal testing machine was carried out on ten of normal and pathological specimens. The speed of the tensile experiments was 5mm/min. Experimental data were processed by polynomial least square method. **Results** The tensile maximum load of normal control group was  $(26.12 \pm 4.00)$  N, maximum stress was  $(40.93 \pm 6.71)$  MPa, maximum displacement was  $(3.08 \pm 0.77)$  mm, and maximum strain was  $(9.51 \pm 2.36)\%$ . The tensile maximum load of model group was  $(12.05 \pm 2.07)$  N, maximum stress was  $(21.28 \pm 4.17)$  MPa, maximum displacement was  $(2.32 \pm 0.56)$  mm, and maximum strain was  $(7.04 \pm 1.79)\%$ . **Conclusion** The tensile performance of normal control group was significantly greater than that of the model group ( $P < 0.05$ ). Osteoarthritis had some effect on the animal knee lateral collateral

作者单位: 130031 长春, 吉林大学中日联谊医院(臧虎); 130041 长春, 吉林大学第二医院(朴成东、高峰); 130022 长春, 吉林大学南岭校区工程力学系(马洪顺)

通讯作者: 马洪顺, 电子信箱: mahs@jlu.edu.cn