

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2016.07.13

P53、Bcl-2 在正常食管黏膜、Barrett 食管及食管腺癌中的表达及临床意义

肖菲菲, 张永宏

(贵州医科大学附属医院 消化内科, 贵州 贵阳 550000)

摘要:[目的]通过免疫组织化学技术探讨 P53、Bcl-2 在正常食管黏膜、Barrett 食管、食管腺癌中的表达探讨及临床意义及其相关性。[方法]收集我院 2011~2013 年内镜活检的明确诊断的 Barrett 食管、食管腺癌及正常食管黏膜组织标本各 30 例,并将 Barrett 食管根据异型增生程度分为不伴不典型增生、轻度不典型增生、中度不典型增生、重度不典型增生。应用免疫组织化学技术检测其 p53 及 Bcl2 的表达。[结果]90 例患者中正常食管黏膜 30 例、11 例不伴不典型增生、9 例轻度不典型增生、5 例中度不典型增生、5 例重度不典型增生、30 例食管腺癌各组中 Bcl-2 蛋白表达阳性率分别为 3.3%、6.7%、9.1%、22.2%、40%、60%、70%;BCL2 表达强度随 Barrett 食管不典型增生增生程度依呈递增趋势,各组间比较,差异有统计学意义。各组中 p53 蛋白表达阳性率则分别为 6.7%、18.2%、33.3%、40%、80%、80.0%,除重度不典型增生与食管腺癌组间差异无显著性意义外,其它各组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。[结论]随着 Barrett 食管不典型增生程度的加重,Bcl-2、P53 也随之升高。p53、Bcl-2 过度表达与 Barrett 食管进展到食管腺癌有相关性。

关键词:p53;Bcl-2;Barrett 食管;食管腺癌

中图分类号:R735.1

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2016)07-0538-03

Expressions of P53 and Bcl-2 in normal esophageal mucosa, Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma and its clinical significance

XIAO Fei-fei, ZHANG Yong-hong

(Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550000, China)

Corresponding author: XIAO Fei-fei, E-mail: 515846116@qq.com

Abstract:[Objective] To explore the expressions of P53 and Bcl-2 by immunohistochemical techniques in normal esophageal mucosa, Barrett esophagus, esophageal adenocarcinoma and to explore the clinical significance and relevance. [Methods] From January 2011 to June 2013 esophageal mucosa from Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma and normal tissues were collected in our hospital (30 cases in each group). According to atypical proliferous degree, Barrett's esophagus was divided into all atypical hyperplasia degree of dysplasia, mild dysplasia, moderate dysplasia and severe dysplasia. The expression of Bcl-2 and p53 protein was detected by immunohistochemical method. [Results] Ninety patients included 30 cases of normal esophageal mucosa, 11 without atypical hyperplasia, 9 of mild dysplasia, 5 of moderate dysplasia, 5 of severe atypical hyperplasia. In 30 cases of esophageal adenocarcinoma, the positive expression of Bcl-2 in each group was 3.3%, 6.7%, 9.1%, 22.2%, 40%, 60%, 70% respectively. BCL 2 expression intensity with Barrett's esophagus showed an increasing trend in accordance with the degree of proliferation with statistical difference among the groups. The positive expression of p53 protein was 6.7%, 18.2%, 33.3%, 40%, 80%, 86.7%, with significant difference between these groups except that between severe atypical hyperplasia and esophageal adenocarcinoma group ($P < 0.05$). [Conclusion] With Barrett's esophagus dysplasia progression, Bcl-2 and P53 increased. P53, Bcl-2 overexpression had close correlation with the development of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma.

收稿日期:2016-01-09

通讯作者:肖菲菲, E-mail: 515846116@qq.com

Key words: P53; Bcl-2; Barrett esophagus; esophageal adenocarcinoma

Barrett食管(BE)是指食管下段正常鳞状上皮被单层柱状上皮所替代,伴有肠上皮化生,属于食管腺癌(EAC)的癌前病变。Barrett食管作为食管腺癌的癌前期病变,BE发生食管腺癌的危险性为普通人群的125倍^[1-2]。突变的P53基因在许多肿瘤发展过程中,严重影响着细胞周期的改变和凋亡基因的转化,促使肿瘤的发生。BE向EAC发展的主要原因之一是P53基因突变。BCL-2(B celllymphoma/leukemia-2,B细胞淋巴瘤/白血病)是研究B细胞滤泡性淋巴瘤时首次发现的基因。BCL-2蛋白有一个疏水区为C末端,BCL-2蛋白借C末端与细胞膜相连,而位于N端的BCL-2跨膜区主要在BCL-2阻碍细胞死亡、调控细胞生长、延长细胞寿命过程中发挥重要作用^[3]。因此,我们利用免疫组化方法测P53、BCL-2在组织中的表达,了解正常食管黏膜—异型增生—食管腺癌的演变规律,是我们此次试验的目的。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本研究中所有组织切片均取自2011年1月~2013年3月我院胃镜活检标本,经病理活检证实。其中Barrett食管30例,食管腺癌30例,食管正常黏膜30例做对照。30例Barrett食管中,男性占18例,女性占12例,平均年龄54岁。食管腺癌30例,男性占20例,女性占10例,平均年龄70岁;正常食管黏膜组织30例中,男性占16例,女性占14例,平均年龄58岁。

1.2 诊断标准

病理确诊符合Barrett食管的诊断:胃镜下可见食道下段粉红色柱状上皮取代鳞状上皮,其病变范围>3cm,以粉红色柱状上皮为中心,四壁取活检,经病理证实符合IM。根据Riddell分期标准,将Barrett食管分为不伴上皮异型增生的11例和伴上皮异型增生的19例,并根据其异型增生的程度不同,分为轻度、中度、重度。

1.3 方法

采用免疫组化EnVision法,将制好的病理组织切片后,经二甲苯脱蜡、梯度乙醇(依次为100%、95%、85%、75%的乙醇)水化后行免疫组化染色。切片微波抗原修复,余步骤严格按照试剂说明书进行。经DAB(3,3'-二氨基联苯胺)显色,苏木素复染,梯度乙醇脱水(依次为70%、80%、90%、100%的乙醇)、中性树胶封固。在显微镜下观察,以食管腺癌为阳性对照组,以PBS(磷酸盐缓冲液)代替一

抗作为阴性对照组。试验所用鼠抗人单克隆抗体Hep(OCH1E)和免疫组化试剂盒均购于上海基因公司。

1.4 统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件,阳性率以百分比(%)表示,各组间阳性率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

随着Barrett食管不典型增生程度的加重,其BCL2阳性率逐级递增,见表1。

表1 BCL-2在Barrett食管组织细胞中的表达

组别	例数	BCL-2			BCL-2 阳性率/%
		(+)	(++)	(+++)	
无不典型增生	11	1	0	0	9.1
轻度不典型增生	9	1	1	0	22.2
中度不典型增生	5	1	1	0	40
重度不典型增生	5	1	1	1	60

正常食管黏膜组织30例中,仅有1例BCL-2表达。Barrett食管中的Bcl-2阳性率显著高于正常食管黏膜组织,食管腺癌中有21例表达,正常食管黏膜与Barrett食管及食管腺癌比较 $P < 0.05$,见表2。

表2 BCL-2在各组食管疾病中的表达 例(%)

组别	例数	阳性	阴性
正常食管黏膜组织	30	1(3.3)	29(96.7)
Barrett食管	30	8(26.7)	22(73.3)
食管腺癌	30	21(70.0)	9(30)

p53蛋白随着Barrett食管不典型增生程度的加重,其P53阳性率逐级递增,见表3。

表3 P53在Barrett食管组织细胞中的表达

组别	例数	P53			P53 阳性率/%
		(+)	(++)	(+++)	
无不典型增生	11	1	1	0	18.2
轻度不典型增生	9	1	2	0	33.3
中度不典型增生	5	1	1	0	40
重度不典型增生	5	1	3	0	80

正常食管黏膜组织30例中,仅有2例P53表

达。食管腺癌中的 P53 阳性率显著高于正常食管黏膜组织及 Barrett 食管,正常食管黏膜与 Barrett 食管及食管腺癌比较 $P < 0.05$,见表 4。

表 4 P53 在各组食管疾病中的表达 例(%)

组别	例数	阳性	阴性
正常食管黏膜组织	30	2(6.7)	28(93.3)
Barrett 食管	30	11(36.7)	19(63.3)
食管腺癌	30	24(80.0)	6(20.0)

3 讨论

我们应用免疫组织化学技术所测得的 P53 为突变型。这种突变型 p53 可以阻碍细胞的死亡,这一作用与 BCL-2 相似^[4]。本实验研究结果表明 P53、BCL-2 在正常食管组织、Barrett 食管、食管腺癌中均有表达,但在正常食管组织中较低,在 HGD、EAC 中阳性表达率较高,也可表明随着疾病的进展 P53、Bcl-2 表达逐渐增高;在 30 例 Barrett 食管中,30 例食管腺癌中,P53 在重度异型增生及食管腺癌之中的阳性表达率在 80% 以上,但在 19 例异型增生中总体表达率仅为 47.4%,与有一些研究发现,P53 基因突变在食管腺癌及重度异型增生中总体发生率可达 80% 以上,不太相符,分析原因在于:①本次病理组织取材较少,导致阳性细胞数较少;②病例标本量少。因此,从本实验可以得出随着肠化生程

度的加重,P53、BCL-2 表达的阳性率也随之升高。

综上所述,P53、BCL-2 在异型增生 Barrett 食管中表达随着化生程度的加重,阳性率越高,说明在肿瘤发生发展过程中与细胞生长活跃和细胞凋亡受阻有很大的关系,P53、BCL-2 有望成为 Barrett 食管上皮化生的生物学标志物。对 BE 的诊断、防治及预后判断有一定的临床价值。

P53、BCL-2 在正常食管黏膜、Barrett 食管(不伴不典型增生,伴轻、中、重度不典型增生)、食管腺癌黏膜中的表达依次增高,提示 P53、BCL-2 可作为食管癌前病变的生物标记物,检测 P53、BCL-2 可作为对食管癌前病变的干预及食管癌的预防的手段。

参考文献

- [1] 莫宏波,刘誉,陈万群.食管腺癌生物标记物的研究进展[J].肿瘤防治研究,2005,32(8):519-521.
- [2] KAWAKAMI K, BRABENDER J, LORD R V, et al. Hypermethylated APC DNA in plasma and prognosis of patients with esophageal adenocarcinoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92:1805-1811.
- [3] 王妍,何慧仪.宫颈癌相关基因的研究进展[J].中华肿瘤防治杂志,2011,18(16):1316-1320.
- [4] SAROSI G, BROWN G, JAISWAL K, et al. Bone marrow progenitor cells contribute to esophageal regeneration and metaplasia in a rat model of Barrett's esophagus[J]. Dis Esophagus, 2008, 21:43-50.

(上接第 537 页)

- [10] 刘涛,张超,吕伟,等.VEGF-C 在直肠癌中的表达及其意义[J].重庆医学,2009,38(5):508-509,511.
- [11] DIAS FJ, ISSA JP, BARBOSA AP, et al. Effects of low-level laser irradiation in ultrastructural morphology, and immunoexpression of VEGF and VEGFR-2 of rat masseter muscle[J]. Micron, 2012, 43:237-244.
- [12] 符炜,李爱娜,王玉兰,等.CCX-CKR 与 VEGF-C 在人直肠癌中的表达及临床意义[J].安徽医科大学学

报,2012,47(2):178-180.

- [13] 李靖涛,高春,赵洪川,等.CTHRC1 和 VEGF-C 在直肠癌组织中的表达及相关性[J].世界华人消化杂志,2009,17(13):1318-1323.
- [14] 王铭河,师英强,陆洪芬,等.Ⅱ、Ⅲ期直肠癌组织中 COX-2 和 VEGF-C 的表达及其与肿瘤血管生成及预后的关系[J].中国癌症杂志,2006,16(7):557-561,567.