

胃癌患者胃黏膜组织中 CDC25A、CerbB-2 及 P27 的表达及作用机制分析

巩 波, 马松炎

(惠州市第三人民医院 消化科, 广东 惠州 516001)

摘要:[目的]研究胃癌患者胃黏膜组织中 CDC25A、CerbB-2 及 P27 的表达及作用机制。[方法]选取从 2016 年 3 月~2018 年 3 月我院收治的胃癌患者 100 例进行研究,作为胃癌组。另取同期于我院进行胃镜检查的胃炎患者 100 例为对照组。分别采集 2 组患者的胃黏膜组织,采用免疫组织化学 SP 法检测 CDC25A、CerbB-2 及 P27 的表达情况,并分析上述各项指标表达情况与胃癌患者临床病理特征的关系。[结果]胃癌组织中的 CDC25A、CerbB-2 阳性率相对对照组较高,而 P27 阳性率相对对照组较低(均 $P < 0.05$)。TNM 分期为 I~II 期、分化程度为中高分化、无淋巴结转移的胃黏膜组织 CDC25A 阳性率相比 TNM 分期为 III~IV 期、分化程度为低分化、有淋巴结转移的胃黏膜组织较低(均 $P < 0.05$)。有淋巴结转移为黏膜组织 CerbB-2 阳性率相比无淋巴结转移胃黏膜组织较高(均 $P < 0.05$)。TNM 分期为 I~II 期、分化程度为中高分化、无淋巴结转移的胃黏膜组织 P27 阳性率相比 TNM 分期为 III~IV 期、分化程度为低分化、有淋巴结转移的胃黏膜组织较高(均 $P < 0.05$)。[结论]胃癌患者 CDC25A、CerbB-2 存在明显高表达,而 P27 存在显著低表达,且 CDC25A、P27 表达情况与胃癌患者的 TNM 分期、分化程度以及淋巴结转移存在密切相关,CerbB-2 仅与淋巴结转移有关。

关键词:胃癌;CDC25A;CerbB-2;P27;临床病理特征

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2019.03.11

中图分类号:R735.2 **文献标志码:**A

Expression and mechanism of CDC25A, CerbB-2 and P27 in gastric mucosa of patients with gastric cancer

GONG Bo, MA Song-yan

(Department of Gastroenterology, the third People's Hospital of Huizhou, Guangdong, Huizhou 516001, China)

Corresponding author: GONG Bo, E-mail: jgy_111@sina.com

Abstract:[Objective]To study and analyze the expression and mechanism of CDC25A, CerbB-2 and P27 in the gastric mucosa of patients with gastric cancer. [Methods]A total of 100 patients with gastric cancer admitted to our hospital from March 2016 to March 2018 were selected for the study, which was recorded as the gastric cancer group. Another 100 patients with gastritis who underwent gastroscopy in our hospital at the same time were taken as the control group. The gastric mucosa tissues of the two groups were collected, and the expression of CDC25A, CerbB-2 and P27 were detected by immunohistochemistry SP method, and the relationship between the expression of the above indicators and the clinical and pathological features of the gastric cancer patients was analyzed. [Results]The positive rates of CDC25A and CerbB-2 in gastric cancer tissues were higher than the control group, while the positive rates of P27 were lower than the control group (all $P < 0.05$). TNM stage was I~II, degree of differentiation of high differentiation, lymph node metastasis of gastric mucosa tissue CDC25A positive rate compared with TNM stage was III~IV, degree of differentiation of low differentiation, lymph node metastasis of gastric mucosa tissue was lower (all $P < 0.05$). The positive rate of CerbB-2 with lymph node metastasis was higher than that without lymph node metastasis (all $P < 0.05$). TNM stage was I~II, degree of differentiation of

收稿日期:2018-12-03

作者简介:巩 波,女,硕士研究生,住院医师

通讯作者:巩 波,E-mail:jgy_111@sina.com

high differentiation, lymph node metastasis of gastric mucosa tissue P27 positive rate compared with TNM stage was III ~ IV, degree of differentiation of low differentiation, lymph node metastasis of gastric mucosa tissues was higher (all $P < 0.05$). [Conclusion] CDC25A and CerbB-2 were significantly over-expressed in gastric cancer patients, while P27 was significantly low expressed, and CDC25A and P27 were closely related to TNM stage, differentiation degree and lymph node metastasis in gastric cancer patients, while CerbB-2 was only related to lymph node metastasis.

Key words: Gastric cancer; CDC25A; CerbB-2; P27; Clinicopathologic features

胃癌是一种发生于胃部的消化道恶性肿瘤疾病,在全球范围内具有较高的发病率,其死亡率在我国所有恶性肿瘤疾病中位居前列,严重威胁患者的生命健康安全^[1]。由于胃癌在发病早期具有较强的隐匿性,从而使得临床上大部分患者一经确诊便已是中晚期,丧失了手术根治的最佳时机^[2]。因此,寻找一种有效的胃癌早期诊断标志物显得尤为重要,亦是目前临床研究的热点。其中 CDC25A 属于 CDK1 上游的磷酸酶,主要作用更是调节 CDK1 的活性,而 CDK1 属于周期蛋白依赖性蛋白激酶,在细胞周期的调控过程中发挥着极其重要的作用^[3],因此,作者推测 CDC25A 可能参与了胃癌的发生、发展过程,值得临床重点关注。CerbB-2 属于细胞来源癌基因之一,其已被证实在多种恶性肿瘤的发生、发展过程中起着至关重要的作用^[4]。P27 蛋白属于细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂之一,其表达的缺失或下调会促使细胞周期调控出现紊乱,进一步导致肿瘤细胞的活跃增殖无序生长,进一步可能导致胃癌的发生^[5]。鉴于此,本文通过研究胃癌患者胃黏膜组织中 CDC25A、CerbB-2 及 P27 的表达及作用机制,旨在为临床胃癌患者的早期诊断,治疗以及预后评估提供参考依据,现作以下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取从 2016 年 3 月~2018 年 3 月我院收治的胃癌患者 100 例为胃癌组。纳入标准:①所有患者均经手术病理组织活检确诊为胃癌;②年龄 ≥ 18 周岁;③入院前均未接受放疗、化疗等相关抗肿瘤治疗。排除标准:①合并其他恶性肿瘤疾病者;②无法正常交流沟通或存在精神疾病者;③正参与其他研究者;④临床病历资料缺失者。其中男 63 例,女 37 例,年龄 34~78 岁,平均年龄(55.39 \pm 10.37)岁;TNM 分期:I~II 期 34 例,III~IV 期 66 例;分化程度:低分化 54 例,中高分化 46 例;有淋巴结转移 57 例,无淋巴结转移 43 例。另取同期于我院进行胃镜检查的胃炎患者 100 例为对照组。男 60 例,女 40 例,年龄 32~79 岁,平均年龄(55.44 \pm 10.42)岁。2 组上述各项指标比较,差异无统计学意义(P

> 0.05),具有可比性。所有患者及其家属已知情同意,且医院伦理委员会予以批准。

1.2 研究方法

分别采集 2 组患者的胃黏膜组织,采用免疫组织化学 SP 法检测 CDC25A、CerbB-2 及 P27 的表达情况,具体操作严格按照 SP 检测试剂盒说明书进行;考片后予以脱蜡以及水化处理,放置于浓度为 3% 的双氧水中进行 10 min 的孵育,随后予以微波抗原修复,滴加一抗后将切片放置于 4℃ 条件下过夜,随后加入生物素标记的二抗以及辣根没标记的链酶卵白素工作液,予以 DAB 显色,苏木精复染,脱水,透明,采用中性树脂胶封固。其中 SP 检测试剂盒购自北京中山生物技术有限公司;兔抗人 CDC25A 单克隆抗体购自 Abcam 公司;兔抗人 CerbB-2 单克隆抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司;小鼠 P27 抗人单克隆抗体购自北京中山生物技术有限公司;DAB 显色剂购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 结果判定

CDC25A 以细胞核出现黄色为阳性,CerbB-2 以细胞膜出现棕色为阳性,P27 以细胞核出现黄色为阳性。每张切片分别随机选取 3 个高倍视野,对每张切片的细胞染色程度以及阳性细胞占比进行评分,通过半定量积分法综合评价结果。①染色程度计分:无色即 0 分;浅黄色即 1 分;深黄色即 2 分;褐色即 3 分。②阳性细胞占比计分:无阳性细胞即 0 分;阳性细胞占比 $\leq 25\%$ 即 1 分;阳性细胞占比在 25%~50%即 2 分;阳性细胞占比 $> 50\%$ 即 3 分。将染色程度以及阳性细胞占比计分之总和记为总分,总分 > 3 分记为阳性,总分 ≤ 3 分记为阴性^[6]。

1.4 观察指标

比较不同胃黏膜组织中 CDC25A、CerbB-2 及 P27 的表达情况,分析 CDC25A、CerbB-2 及 P27 的表达与胃癌患者临床病理特征的关系。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件对所有数据进行分析,分别以例(%), $\bar{x} \pm s$ 表示计数、计量数据,分别予以 χ^2 、 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同胃黏膜组织中 CDC25A、CerbB-2 及 P27 的表达情况比较

胃癌组织中的 CDC25A、CerbB-2 阳性率相比对照组较高,而 P27 阳性率相比对照组较低(均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同胃黏膜组织中 CDC25A、CerbB-2 及 P27 的表达情况比较 例(%)

组别	例数	CDC25A	CerbB-2	P27
胃癌组	100	83(83.00) ¹⁾	46(46.00) ¹⁾	39(39.00) ¹⁾
对照组	100	25(25.00)	11(11.00)	88(88.00)

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 CDC25A 表达与胃癌患者临床病理特征的关系分析

TNM 分期为 I ~ II 期、分化程度为中高分化、无淋巴结转移的胃黏膜组织 CDC25A 阳性率相比 TNM 分期为 III ~ IV 期、分化程度为低分化、有淋巴结转移的胃黏膜组织较低(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 CDC25A 表达与胃癌患者临床病理特征的关系分析 例(%)

临床病理特征	例数	CDC25A 阳性率	χ^2	P 值	
性别	男	63	54(85.71)	0.889	0.346
	女	37	29(78.39)		
年龄/岁	<60	52	43(82.69)	0.007	0.932
	≥60	48	40(83.33)		
TNM 分期	I ~ II 期	34	19(55.88)	26.848	0.000
	III ~ IV 期	66	64(96.97)		
分化程度	低分化	54	50(92.59)	7.656	0.006
	中高分化	46	33(71.74)		
淋巴结转移	有	57	52(91.23)	6.360	0.012
	无	43	31(72.09)		

2.3 CerbB-2 表达与胃癌患者临床病理特征的关系分析

有淋巴结转移为黏膜组织 CerbB-2 阳性率比无淋巴结转移胃黏膜组织较高(均 $P < 0.05$)。见表 3。

2.4 P27 表达与胃癌患者临床病理特征的关系分析

TNM 分期为 I ~ II 期、分化程度为中高分化、无淋巴结转移的胃黏膜组织 P27 阳性率相比 TNM 分期为 III ~ IV 期、分化程度为低分化、有淋巴结转移

的胃黏膜组织较高(均 $P < 0.05$)。见表 4。

表 3 CerbB-2 表达与胃癌患者临床病理特征的关系分析 例(%)

临床病理特征	例数	CerbB-2 阳性率	χ^2	P 值	
性别	男	63	32(50.79)	1.575	0.209
	女	37	14(38.84)		
年龄/岁	<60	52	25(48.08)	0.188	0.664
	≥60	48	21(43.75)		
TNM 分期	I ~ II 期	34	15(44.12)	0.073	0.786
	III ~ IV 期	66	31(46.97)		
分化程度	低分化	54	26(48.15)	0.218	0.641
	中高分化	46	20(43.48)		
淋巴结转移	有	57	36(63.16)	15.710	0.000
	无	43	10(23.26)		

表 4 P27 表达与胃癌患者临床病理特征的关系分析 例(%)

临床病理特征	例数	P27 阳性率	χ^2	P 值	
性别	男	63	28(44.44)	2.122	0.145
	女	37	11(29.73)		
年龄/岁	<60	52	23(44.23)	1.246	0.264
	≥60	48	16(33.33)		
TNM 分期	I ~ II 期	34	20(58.82)	8.509	0.004
	III ~ IV 期	66	19(28.79)		
分化程度	低分化	54	15(27.78)	6.214	0.013
	中高分化	46	24(52.17)		
淋巴结转移	有	57	12(21.05)	17.948	0.000
	无	43	27(62.79)		

3 讨论

胃癌是我国最为常见的恶性肿瘤之一,其发病率以及死亡率在所有恶性肿瘤中仅次于肺癌,尽管目前胃癌的临床诊断以及治疗具有显著的进步,但进展期胃癌预后普遍不良,5 年生存率尚未达到 40%^[7-8]。而对胃癌患者进行早期有效的诊断和治疗,是有效改善患者预后的重要途径之一。其中细胞周期主要是指细胞从分裂结束开始直到下一次细胞分裂结束为止的过程,其与细胞的增殖、分化存在密切相关^[9-10]。而无线细胞增殖属于肿瘤的主要病理特征,细胞周期调控紊乱是其主要发病机制之一。CDC25A 以及 P27 是目前临床所发现的调控细胞周期的重要因子,可能参与了肿瘤的发生、发展^[11-12]。而 CerbB-2 是临床上应用较为广泛的诊断

胃癌的常用标志物之一^[13-14]。

本文结果显示,胃癌组织中的 CDC25A、CerbB-2 阳性率相比对照组较高,而 P27 阳性率相比对照组较低,这符合傅华等的研究报道^[15-16],说明了 CDC25A、CerbB-2 在胃癌患者中存在明显高表达,而 P27 存在明显低表达。分析原因,CDC25A 可直接作用于 CDK1 基因,促使其和调节亚基细胞因子 B1 相结合,从而在细胞有丝分裂过程中发挥至关重要作用,进一步促进了肿瘤的发生。CerbB-2 具有络氨酸蛋白激酶活性,在正常状态下其处于非激活状态,在细胞生长、繁殖、分裂的调节以及控制肿瘤的生长中起着至关重要的作用,而当机体受到某些致癌因素的作用后,会导致 CerbB-2 的结构或表达失控而被激活,从而发挥肿瘤转化活性。P27 蛋白活性易受多种因素影响,而当其表达降低或缺失是,可能会引起细胞增殖失控,进一步促进肿瘤的发生。此外,TNM 分期为 I ~ II 期、分化程度为中高分化、无淋巴结转移的胃黏膜组织 CDC25A 阳性率相比 TNM 分期为 III ~ IV 期、分化程度为低分化、有淋巴结转移的胃黏膜组织较低,究其原因,CDC25A 可通过去磷酸化激活 CDK1 的活性,从而促进细胞周期转换,完成细胞的有丝分裂,促进肿瘤的发生、发展。另外,有淋巴结转移为黏膜组织 CerbB-2 阳性率相比无淋巴结转移胃黏膜组织较高,其主要原因可能是 CerbB-2 具有络氨酸激酶活性,其结构和表皮生长因子受体相似,可通过和表皮生长因子配体相结合,从而促进肿瘤细胞的分裂、增殖^[17-18]。本文结果还显示了 TNM 分期为 I ~ II 期、分化程度为中高分化、无淋巴结转移的胃黏膜组织 P27 阳性率相比 TNM 分期为 III ~ IV 期、分化程度为低分化、有淋巴结转移的胃黏膜组织较高,其中主要原因在于:随着 P27 表达的逐渐降低,功能随之丧失,癌细胞分化程度更差,从而导致肿瘤细胞的侵袭转移能力增强。

综上所述,CDC25A、CerbB-2 表达的上调以及 P27 表达的下调可能参与了胃癌的发生、发展过程,临床工作中可能通过对上述 3 项指标表达情况进行联合检测,从而有利于胃癌的早期诊断,进一步为治疗方案的制定提供指导作用,达到改善患者预后的目的。

参考文献

- [1] 葛磊,朱金锋,于震,等.磷酸化胰岛素样生长因子 1 受体蛋白在胃癌组织中的表达及预后意义[J].中华肿瘤杂志,2017,39(12):916-918.
- [2] 滕飞,徐志远,吕航,等.雷公藤内酯抑制热休克蛋白 70 逆转 MKN45 胃癌细胞阿帕替尼耐药[J].中华肿瘤杂志,2018,40(2):92-98.
- [3] 张利宣,曲艺.表没食子儿茶素没食子酸酯调控 CDC25A 表达与抑制食管癌细胞增殖作用及机制[J].中国药业,2015,33(9):10-11.
- [4] Wang L,Liu L,Wang J,et al. Inhibitory Effect of Artesunate on Growth and Apoptosis of Gastric Cancer Cells[J]. Arch Med Res,2017,48(7):623-630.
- [5] 杨冬野,焦洋,檀碧波,等. Gli1 基因在胃癌组织中的表达及其对胃癌细胞生物学特性的影响[J]. 吉林大学学报(医学版),2018,44(1):63-67.
- [6] 刘润,高海燕,杨春燕,等. p27 蛋白及 cyclin B1 在慢性胃病及胃癌患者胃粘膜中的表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志,2017,32(12):1931-1933.
- [7] Li Y, Ji S, Fu LY, et al. Knockdown of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 3 Inhibits Proliferation and Invasion in Human Gastric Cancer Cells[J]. Oncol Res, 2017,25(5):721-731.
- [8] 王小俊,刘友东,季承博,等. 超氧化物歧化酶 2 基因在胃癌组织中的表达及其对胃癌细胞生物学行为的影响[J]. 中华实验外科杂志,2018,35(8):1545-1547.
- [9] 丁顺斌,王简勤,蔡明春,等. miR-630 在胃癌组织中的表达变化及对胃癌细胞 SGC-7901 增殖、侵袭能力的影响[J]. 山东医药,2017,57(15):9-12.
- [10] 李元春,何静,张浩民,等. VEGF、CD44 v6 及 p27 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国老年学杂志,2015,35(17):4881-4883.
- [11] 刘亮,刘江惠,巨英超,等. 胃腺癌 CDC25A 表达及青蒿琥酯干预的实验研究[J]. 解放军医学杂志,2017,42(7):623-627.
- [12] 张文静. 乳腺癌中 CDC25A 和 P57 kip2 蛋白表达与病理分级及临床分期的关系[J]. 河北医药,2016,38(10):1471-1474.
- [13] Hou D, Che Z, Chen P, et al. Suppression of AURKA alleviates p27 inhibition on Bax cleavage and induces more intensive apoptosis in gastric cancer [J]. Cell Death Dis, 2018,9(8):781-782.
- [14] 贾振军,郭雪洁,苗新东,等. p16、p53、CerbB2 和 ki-67 在胃癌及癌前病变中的表达及意义[J]. 中国现代普通外科进展,2014,17(8):611-615.
- [15] 傅华,于爱军,陈凯,等. CDC25A 与 CDK1 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 河北医学,2018,24(1):80-83.
- [16] 曹世堂,易小兵,王玉华,等. 幽门螺旋杆菌感染与胃癌组织中 p27、CyclinD1、MIF 蛋白表达的相关性分析[J]. 实用医院临床杂志,2017,14(5):154-157.
- [17] 韩璐,孙吉瑞,赵文明,等. 胃癌组织中 CerbB-2 EGFR bcl-2 P53 Ki-67 的表达及相关性[J]. 河北医学,2018,24(1):159-162.
- [18] 贾毅,李钧,郭凯庆,等. 胃腺癌组织中 CerbB-2、CK20 及 KI67 的表达与淋巴结转移及远期预后的关系[J]. 中国实用医刊,2017,44(1):1-3.