

卵巢癌组织中 PTEN 和 P53 蛋白的表达及其与卵巢癌临床特点的关系*

刘晓燕¹, 张晶², 魏振彤¹

(1. 吉林大学第一医院肿瘤妇科, 长春 130021; 2. 福建省厦门市第二医院检验科 361021)

[摘要] **目的** 对卵巢癌组织中 PTEN 和 P53 蛋白的表达情况进行研究, 探讨其与卵巢癌临床特点的关系。**方法** 选择 2013 年 12 月至 2014 年 12 月吉林大学第一医院肿瘤妇科手术切除卵巢上皮癌标本 50 例和正常卵巢组织标本 50 例作为研究对象, 免疫组织化学染色法测定组织中 PTEN 和 P53 的表达情况, 观察卵巢癌组织中 PTEN 和 P53 的表达和卵巢癌临床特点的关系。**结果** 卵巢癌组织中 PTEN 阳性率明显低于正常卵巢组织 ($P < 0.05$), P53 阳性率明显高于正常卵巢组织 ($P < 0.05$)。卵巢癌 II 期和 III~IV 期的 PTEN 阳性率明显低于 I 期, 高分化卵巢癌组织中 PTEN 阳性率明显高于低分化和中分化卵巢癌组织 ($P < 0.05$)。卵巢癌 II 期和 III~IV 期的 P53 阳性率明显高于 I 期 ($P < 0.05$), 低分化卵巢癌组织中 P53 阳性率明显高于中分化和高分化卵巢癌组织 ($P < 0.05$)。**结论** 卵巢癌组织中 PTEN 表达降低, P53 表达升高, PTEN 和 P53 的表达和卵巢癌的临床分期及分化程度关系密切。

[关键词] 卵巢肿瘤; p53; PTEN; 临床分期; 分化程度

[中图分类号] R737.31

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)02-0182-03

Expression of PTEN and P53 protein in ovarian cancer tissue and its relationship with clinical characteristics of ovarian cancer*

Liu Xiaoyan¹, Zhang Jing², Wei Zhentong¹

(1. Department of Gynecology and Oncology, First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Xiamen Municipal Second Hospital, Xiamen, Fujian 361021, China)

[Abstract] **Objective** To study the expressions of PTEN and P53 protein in ovarian cancer tissue and to investigate their relationship with the clinical characteristics of ovarian cancer. **Methods** Fifty specimens of operatively resected ovarian epithelial cancer and 50 specimens of normal ovarian tissue in the First Hospital of Jilin University from December 2013 to December 2014 were selected as the study objects. The expressions of PTEN and P53 in ovarian cancer tissue were examined by immunohistochemical staining method. The relationship between the PTEN and P53 expressions with the clinical characteristics of ovarian cancer were observed. **Results** The PTEN positive rate of ovarian cancer tissue was significantly lower than that of normal ovarian tissue ($P < 0.05$). The P53 positive rate of ovarian cancer tissue was significantly higher than that of normal ovarian tissue ($P < 0.05$). The PTEN positive rate of ovarian cancer stage II and stage III-IV was lower than that of stage I ($P < 0.05$). The PTEN positive rate of well-differentiated ovarian cancer tissue was higher than that of moderately differentiated and poorly differentiated tissue ($P < 0.05$). The P53 positive rate of ovarian cancer stage II and III-IV was significantly higher than that of stage I ($P < 0.05$), the P53 positive rate of poorly differentiated ovarian cancer tissue was higher than that of moderately differentiated and well-differentiated tissue ($P < 0.05$). **Conclusion** The PTEN expression in ovarian cancer tissue is decreased and the P53 expression is increased, the expression of PTEN and P53 is closely related to the clinical stage and differentiation degree of ovarian cancer.

[Key words] ovarian neoplasms; p53; PTEN; clinical stage; differentiation degree

在女性生殖道恶性肿瘤中, 卵巢癌的发病率仅低于宫颈癌及子宫内膜癌, 卵巢癌的病死率则居于首位, 大部分卵巢癌为卵巢上皮癌, 因卵巢癌早期没有明显的临床症状, 并且发展比较快, 很多患者就诊时已为卵巢癌晚期^[1]。因卵巢癌的诊断比较晚, 治疗效果比较差, 转移率和复发率比较高, 探讨卵巢癌的发病机制, 探索新的治疗靶点对卵巢癌的诊治具有重要意义。在多种遗传相关性疾病和恶性肿瘤中 PTEN 基因存在缺失或者突变, 和恶性肿瘤的生长、发育关系密切, 在肿瘤的形成过程中发挥重要作用^[2-3]。P53 基因参与细胞分化、凋亡及老化的调控, 能够抑制肿瘤增殖, 促进细胞凋亡, 在肿瘤的发生、发展中也发挥重要作用^[4-5]。本研究为探讨 PTEN 和 P53 蛋白和卵巢癌的关系, 对卵巢癌组织中 PTEN 和 P53 蛋白的表达情

况进行研究, 并分析其与卵巢癌临床特点的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 12 月至 2014 年 12 月吉林大学第一医院肿瘤妇科手术切除卵巢上皮癌标本 50 例和正常卵巢组织标本 50 例作为研究对象, 卵巢癌组织标本患者平均年龄 (51.3±5.1) 岁, 正常卵巢组织标本患者年龄 (48.3±6.4) 岁, 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。卵巢癌组织标本患者手术治疗前没有进行过手术及放化疗, 手术治疗方式为卵巢癌全面分期手术及肿瘤细胞减灭术, 手术切除卵巢癌组织经病理证实为卵巢浆液性腺癌组织, 其中卵巢癌临床分期 I 期 8 例, II 期 15 例, III~IV 期 27 例; 有淋巴结转移 31 例, 无淋巴结转移 19 例; 低分化 30 例, 中分化 14 例, 高分化 6 例。正常卵巢组织

为良性卵巢囊肿手术切除的正常卵巢组织。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂和仪器 兔抗人 PTEN(美国 Sigma 公司), 兔抗人 P53(美国 Sigma 公司), 免疫组织化学染色试剂盒(上海西唐生物科技有限公司), 二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒(上海西唐生物科技有限公司)等; 显微镜(上海精宏实验设备有限公司), 切片机(上海精宏实验设备有限公司)等。

1.2.2 实验方法 制备组织切片: 将手术切除的卵巢癌组织和正常卵巢组织标本用甲醛固定, 石蜡常规包埋, 切片机将其切成 5 μm 的切片, 进行 PTEN 和 P53 的免疫组织化学染色。参照免疫组织化学试剂盒的说明测定组织中 PTEN 和 P53 的表达情况。阳性对照为卵巢癌阳性切片组织, 阴性对照为磷酸盐缓冲液(PBS)液代替一抗。结果判定: 每个切片组织选择 8 个高倍视野计算阳性细胞占细胞总数的百分比, 细胞核和(或)细胞质内有棕色颗粒的细胞为阳性细胞, PTEN 阴性为细胞内没有棕色颗粒或者细胞质内浅棕色颗粒小于 5%; PTEN 阳性为细胞内有深棕色颗粒或者浅棕色颗粒大于或等于 5%。P53 阴性为细胞内没有棕色颗粒或者细胞质内浅棕色颗粒小于 5%, P53 阳性为细胞内有深棕色颗粒或者浅棕色颗粒大于或等于 5%。

1.2.3 主要观察指标 卵巢癌组织和正常卵巢组织中 PTEN 和 P53 的表达情况, 卵巢癌组织中 PTEN 和 P53 的表达情况和卵巢癌临床特点的关系。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行分析, 计数资料用率表示, 组间采用 χ² 检验, 检验水准 α=0.05, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 卵巢癌组织和正常卵巢组织中 PTEN 的表达情况比较 卵巢癌组织中 PTEN 阳性率明显低于正常卵巢组织(χ²=14.324, P=0.000), 见表 1。

2.2 卵巢癌组织和正常卵巢组织中 P53 的表达情况比较 卵巢癌组织中 P53 阳性率明显高于正常卵巢组织(χ²=8.934, P<0.05), 见表 1。

表 1 卵巢癌组织和正常卵巢组织中 PTEN 的表达情况比较[n(%)]

| 组别 | n | PTEN | P53 |
|--------|----|----------|----------|
| 卵巢癌组织 | 50 | 17(34.0) | 33(66.0) |
| 正常卵巢组织 | 50 | 46(92.0) | 9(18.0) |

2.3 卵巢癌组织中 PTEN 的表达情况和卵巢癌临床特点的关系 卵巢癌组织中 PTEN 的表达情况和卵巢癌的临床分期和分化程度相关, 不同的临床分期之间 PTEN 阳性率比较差异有统计学意义(P<0.05), 其中 II 期和 III~IV 期的 PTEN 阳性率明显低于 I 期(χ²=5.957, 11.707, P=0.015, 0.001), II 期 PTEN 阳性率和 III~IV 期 PTEN 阳性率比较差异无统计学意义(χ²=0.393, P=0.531); 有淋巴结转移卵巢癌组织中 PTEN 阳性率和无淋巴结转移卵巢癌组织 PTEN 阳性率之间比较差异无统计学意义(P>0.05); 不同分化程度卵巢癌组织中 PTEN 阳性率比较差异有统计学意义, 其中高分化卵巢癌组织中 PTEN 阳性率明显高于低分化和中分化卵巢癌组织(χ²=10.250, 5.487, P=0.001, 0.019), 低分化卵巢癌组织中 PTEN 阳性率和中分化卵巢癌组织 PTEN 阳性率比较差异无统计学意义(χ²=0.174, P=0.677), 见表 2。

表 2 卵巢癌组织中 PTEN 的表达情况和卵巢癌临床特点的关系

| 指标 | n | PTEN[n(%)] | χ ² | P |
|----------|----|------------|----------------|-------|
| 临床分期 | | | 13.007 | 0.002 |
| I 期 | 8 | 5(62.5) | | |
| II 期 | 15 | 2(13.3) | | |
| III~IV 期 | 27 | 2(7.4) | | |
| 淋巴结转移 | | | 0.193 | 0.660 |
| 有 | 31 | 5(16.1) | | |
| 无 | 19 | 4(21.1) | | |
| 分化程度 | | | 11.059 | 0.004 |
| 低分化 | 30 | 3(10.0) | | |
| 中分化 | 14 | 2(14.3) | | |
| 高分化 | 6 | 4(66.7) | | |

2.4 卵巢癌组织中 P53 的表达情况和卵巢癌临床特点的关系 卵巢癌组织中 P53 的表达情况和卵巢癌的临床分期和分化程度相关, 不同的临床分期之间 P53 阳性率比较差异具有统计学意义(P<0.05), 其中 II 期和 III~IV 期的 P53 阳性率明显高于 I 期(χ²=7.738, 11.264, P=0.005, 0.000), II 期 P53 阳性率和 III~IV 期 P53 阳性率比较差异无统计学意义(χ²=0.105, P=0.746); 有淋巴结转移卵巢癌组织中 P53 阳性率和无淋巴结转移卵巢癌组织 P53 阳性率之间比较差异无统计学意义(P>0.05); 不同分化程度卵巢癌组织中 P53 阳性率比较差异有统计学意义, 其中低分化卵巢癌组织中 P53 阳性率明显高于中分化卵巢癌组织和高分化卵巢癌组织(χ²=4.127, 5.428, P=0.042, 0.020), 中分化卵巢癌组织中 P53 阳性率也高于高分化卵巢癌组织, 但差异无统计学意义(χ²=0.471, P=0.492), 见表 3。

表 3 卵巢癌组织中 P53 的表达情况和卵巢癌临床特点的关系

| 指标 | n | P53[n(%)] | χ ² | P |
|----------|----|-----------|----------------|-------|
| 临床分期 | | | 12.233 | 0.002 |
| I 期 | 8 | 1(12.5) | | |
| II 期 | 15 | 11(73.3) | | |
| III~IV 期 | 27 | 21(77.8) | | |
| 淋巴结转移 | | | 0.806 | 0.369 |
| 有 | 31 | 19(61.3) | | |
| 无 | 19 | 14(73.7) | | |
| 分化程度 | | | 7.071 | 0.029 |
| 低分化 | 30 | 24(80.0) | | |
| 中分化 | 14 | 7(50.0) | | |
| 高分化 | 6 | 2(33.3) | | |

3 讨 论

晚期卵巢癌的治疗原则是肿瘤细胞减灭术和辅助化疗, 卵巢癌的化疗以铂类和紫杉醇为主, 由于卵巢癌大多发现时已为卵巢癌晚期, 治疗效果比较差, 远处转移和复发率高, 5 年生存率比较低, 因此研究卵巢癌的发生机制, 探索新的治疗靶点具有重要的意义^[6-7]。卵巢癌的发生是比较复杂的过程, 由多种基因参与, 和多种抑癌基因的异常表达关系密切, 不同抑癌基因的表达方式和抑癌机制不同。卵巢癌发生的机制尚不十分明确, 细胞周期的调控机制异常是肿瘤发生、发展的共同特征, 细胞周期调控具有双向调控作用, 由多种正负调节蛋白进行正负双向调节, 任何一方发生异常都会引起细胞的生长失去控

制,引起肿瘤细胞的发生、发展。

PTEN 基因是一种抑癌基因,具有双特异磷酸酶活性,具有磷酸酶活性和抑癌基因的特性^[8-9],能够调节肿瘤细胞的增殖和凋亡,在肿瘤细胞的粘连和转移方面也具有重要作用,和肿瘤的生长关系密切,在肿瘤的形成过程中具有重要作用,在多种遗传相关性疾病和恶性肿瘤中存在 PTEN 基因缺失和突变^[10-11]。P53 含有 10 个内含子和 11 个外显子,有突变型 P53 和野生型 P53,野生型 P53 是一种抑癌基因,抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡,突变型 P53 是一种癌基因,促进肿瘤细胞增殖,促进癌症的发生、发展^[12-13]。野生型 P53 抑制细胞的分裂和生长,在 P53 基因突变或者缺失后,对细胞的监控作用消失,细胞发生突变,染色体出现畸形,引起细胞的癌变^[14-15]。本研究结果表明,卵巢癌组织中 PTEN 阳性率明显低于正常卵巢组织,而 P53 阳性率明显高于正常卵巢组织。PTEN 基因和卵巢癌的临床分期和分化程度有关,和淋巴结转移没有明显相关性,卵巢癌的临床分期越高。PTEN 的阳性率越低;卵巢癌的分化程度越高,PTEN 的阳性率越高。考虑 PTEN 基因缺失可能是卵巢癌的晚期事件,在卵巢癌的发展和恶化中发挥一定作用,可以成为卵巢癌预后和组织分化的指标。本研究检测的突变型 P53 基因和卵巢癌的临床分期和分化程度也有一定关系,但与淋巴结转移没有明显相关性,表明突变型 P53 能够促进卵巢癌的细胞增殖转化,对卵巢癌的发生、发展具有促进作用,对卵巢癌的诊治及预后评估也具有一定意义。

参考文献

- [1] Wang X, Li X, Fu X, et al. Eliminating ovarian cancer stem cells: a potential therapeutic target for ovarian cancer chemoresistance[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2015, 16(4):270-278.
- [2] He ZP, Chen AY, Rojanasakul Y, et al. Gallic acid, a phenolic compound, exerts anti-angiogenic effects via the PTEN/AKT/HIF-1 α /VEGF signaling pathway in ovarian cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1):291-297.
- [3] Wu H, Wang K, Liu W, et al. Recombinant adenovirus-mediated overexpression of PTEN and KRT10 improves cisplatin resistance of ovarian cancer in vitro and in vivo[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2):6591-6597.
- [4] Wang J, Gao Q, Li Q. Adenovirus type 12 E1B 55-kilodalton oncoprotein promotes p53-mediated apoptotic response of ovarian cancer to cisplatin[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(8):6569-6577.
- [5] Zhang RT, Shi HR, Ren F, et al. Misregulation of polo-like protein kinase 1, P53 and P21 (WAF1) in epithelial ovarian cancer suggests poor prognosis[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(3):1235-1242.
- [6] Al-Alem L, Curry J. Ovarian cancer: involvement of the matrix metalloproteinases [J]. *Reproduction*, 2015, 150(2):55-64.
- [7] Bocheva Y, Bochev P, Ivanov S. Ca-125 in diagnosis and monitoring of patients with ovarian cancer [J]. *Akush Ginekol (Sofia)*, 2015, 54(1):11-17.
- [8] Chen QY, Qin R, Fang YE, et al. Berberine sensitizes human ovarian cancer cells to cisplatin through miR-93/PTEN/Akt signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(3):956-965.
- [9] Liu ZL, Ren YA, Pangas SA, et al. FOXO1/3 and PTEN depletion in granulosa cells promotes ovarian granulosa cell tumor development[J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29(7):1006-1024.
- [10] Li JW, Jiang KL, Zhao FJ. Icariin regulates the proliferation and apoptosis of human ovarian cancer cells through microRNA-21 by targeting PTEN, RECK and Bcl-2[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(6):2829-2836.
- [11] 李红梅, 王德华. PTEN 在卵巢癌中的表达及其相关性研究[J]. *山西中医*, 2014, 30(7):44-46.
- [12] Liu T, Qin WX, Hou LC, et al. microRNA-17 promotes normal ovarian cancer cells to cancer stem cells development via suppression of the LKB1-p53-p21/WAF1 pathway[J]. *Tumor Biology*, 2015, 36(3):1881-1893.
- [13] Hayano T, Yokota Y, Hosomichi K, et al. Molecular characterization of an intact p53 pathway subtype in high-grade serous ovarian cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e0114491.
- [14] Liu Q, Sui R, Li R, et al. Biological characteristics of Taxol-resistant ovarian cancer cells and reversal of Taxol resistance by adenovirus expressing p53[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 11(2):1292-1297.
- [15] 李娟. C-erbB2、p53 基因在卵巢癌组织中的表达及临床意义[J]. *海南医学院学报*, 2013, 19(7):892-894.

(收稿日期:2016-07-01 修回日期:2016-09-05)

(上接第 181 页)

- Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease[J]. *Circ Res*, 2010, 107(5):677-684.
- [9] Long G, Wang F, Duan Q, et al. Human circulating microRNA-1 and microRNA-126 as potential novel indicators for acute myocardial infarction [J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(6):811-818.
- [10] Sun X, Zhang M, Sanagawa A, et al. Circulating microRNA-126 in patients with coronary artery disease: correlation with LDL cholesterol [J]. *Thromb J*, 2012, 10(1):16.

- [11] Diehl P, Fricke A, Sander L, et al. Microparticles: major transport vehicles for distinct microRNAs in circulation [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(4):633-644.
- [12] Roberto VP, Tiago DM, Gautvik K, et al. Evidence for the conservation of miR-223 in zebrafish (*Danio rerio*): implications for function [J]. *Gene*, 2015, 566(1):54-62.
- [13] Edelstein LC, Bray PF. microRNAs in platelet production and activation [J]. *Blood*, 2011, 117(20):5289-5296.

(收稿日期:2016-07-20 修回日期:2016-09-08)