课题研究 · 论著

抑癌基因 p16 在疣状胃炎和胃癌中的表达及其意义

肖 晨， 苏东星， 潘志刚， 陈庆洲， 陆才金， 林敬楠

基金项目：广西南宁市科学研究与技术开发计划项目(编号:200902081C－3)

作者单位：530031 广西,南宁市第二人民医院消化内科
作者简介：肖 晨(1979－),男,医学硕士,住院医师,研究方向:早期胃癌的诊断与治疗。E-mail:xiaochen2008nannin@163.com

[摘要] **目的** 探讨抑癌基因 p16 在疣状胃炎和胃癌中的表达及其意义。**方法** 应用免疫组织化学方法分别检测 56 例胃癌、56 例癌旁组织、60 例疣状胃炎和 60 例慢性浅表性胃炎活检组织中 p16 基因的 P16 蛋白表达情况。**结果** P16 蛋白表达顺序由低到高分别为胃癌→癌旁组织→疣状胃炎→慢性浅表性胃炎;P16 蛋白在胃癌的表达中显著低于癌旁组织、疣状胃炎和慢性浅表性胃炎($P<0.05$),而疣状胃炎的表达也显著低于慢性浅表性胃炎($P<0.01$),但癌旁组织和疣状胃炎之间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 抑癌基因 p16 可能参与了疣状胃炎向胃癌发生发展的过程。

[关键词] p16 基因； P16 蛋白； 疣状胃炎； 胃癌
[中图分类号] R 735.2 [文献标识码] A [文章编号] 1674－3806(2011)04－0303－03
doi:10.3969/j.issn.1674－3806.2011.04.05

Expression of tumor suppressor gene p16 in verrucous gastritis and gastric cancer and the clinical significance

XIAO Chen, SU Dong-xing, PANG Zhi-gang, et al. Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Nanning City, Guangxi 530031, *China*

[**Abstract**] **Objective** To investigate the expression of tumor suppressor gene p16 in verrucous gastritis and gastric cancer and the clinical significance. **Methods** Immunohistochemistry was used for testing the P16 protein of p16 gene in 56 cases of gastric cancer, and their adjacent tissues, 60 cases of verrucous gastritis and 60 cases of chronic superficial gastritis. **Results** The degree of expression of P16 protein by order was gastric cancer→their adjacent tissues→verrucous gastritis→chronic superficial gastritis. Expression of P16 protein was lowest in gastric cancer ($P<0.05$); Expression of P16 protein between adjacent tissues and verrucous gastritis showed no significant difference ($P>0.05$), and expression of P16 protein in verrucous gastritis was greatly lower than that in chronic superficial gastritis ($P<0.01$). **Conclusion** Tumor suppressor gene p16 may involve the process of development from verrucous gastritis to gastric cancer.

[**Key words**] Gene p16; P16 protein; Verrucous gastritis; Gastric cancer

疣状胃炎又称慢性糜烂性胃炎、痘疹状胃炎,常存在不同程度的肠上皮化生和不典型增生,与胃癌的发生发展存在一定关系。抑癌基因为一类调控细胞生长抑制肿瘤表型表达的基因,可通过纯合缺失或失活而引起细胞恶性转化。p16 为多肿瘤抑制基因,多项研究证明 p16 的表达与肿瘤的发生、发展及预后密切相关[1]。本研究通过检测 p16 基因表达产物 P16 蛋白在胃癌、癌旁组织、疣状胃炎和慢性浅表性胃炎组织中的表达情况,为研究疣状胃炎向胃癌发展提供新的理论依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取我院病理科存档的胃癌标本 56 例,同时取癌旁组织 56 例(距离肿瘤边缘 3～5 cm)。男性 40 例,女性 16 例,年龄(47.6±21.7)岁。另取我院胃镜室疣状胃炎活检组织 60 例,男 42 例,女 18 例,年龄(48.5±23.4)岁。慢性浅表性胃炎活检组织 60 例,男 40 例,女 20 例,年龄(45.8±21.6)岁。所有组织均使用 10% 中性甲醛溶液固

万方数据

定,石蜡包埋,常规 4 μm 切片,HE 染色。

1.2 检测方法 采用免疫组织化学(SP)法,兔抗人 P16 多克隆抗体由武汉博士德公司提供,兔免疫组化试剂盒及 DAB 试剂盒由福建迈新生物有限公司提供。实验操作步骤按照说明书进行,用已知的阳性胃癌和胃炎切片作为阳性对照,用 PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.3 诊断标准 P16 蛋白阳性定位主要在细胞核,也可在细胞质,细胞核或细胞质出现棕黄色颗粒为阳性细胞。以 >20% 的细胞可见阳性染色定为阳性,以 <20% 的细胞可见阳性染色定为阴性。

1.4 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肠上皮化生和不典型增生检出率 疣状胃炎和慢性浅表性胃炎肠上皮化生检出率分别为 16.7%(10/60)和 5.0%(3/60),差异有统计学意义($\chi^2=4.227$,$P=0.037$);不典型增生检出率分别为 20.0%(12/60)和 6.7%(4/60),差异有统计学意义($\chi^2=4.615$,$P=0.031$)。

2.2 P16 蛋白在不同组织中的表达 P16 蛋白的表达由低到高分别为胃癌→癌旁组织→疣状胃炎→慢性浅表性胃炎。四组间表达差异有统计学意义($P<0.01$);P16 蛋白在胃癌组中的表达显著低于癌旁组、疣状胃炎组和慢性浅表性胃炎组($P<0.05$),而疣状胃炎的表达也显著低于慢性浅表性胃炎组($P<0.01$),但癌旁组和疣状胃炎组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 P16 蛋白在四种组织中的表达情况比较

组 别	例数	表现情况		阳性率(%)
		阳性表达(+)	阴性表达(-)	
胃癌组	56	12	44	21.4
癌旁组	56	27	29	48.2
疣状胃炎组	60	30	30	50.0
慢性浅表性胃炎组	60	56	4	93.3

注:四组阳性率比较,$\chi^2=62.40$,$P<0.01$

3 讨论

3.1 疣状胃炎是一种特殊类型的慢性胃炎,具有特殊内镜征象和病理改变,临床表现缺乏特异性诊断,主要依靠胃镜下黏膜活检,该病在国内的检出率为 3.9% ~9.8%[2,3]。由于疣状胃炎的胃黏膜组织发生不同程度的炎症,同时常常伴有部分肠上皮化生和不典型增生,而肠上皮化生和不典型增生被认为是胃癌的癌前病变,因此,许多学者研究疣状胃炎是否可以发展为胃癌。姚忆蓉等[4]对 73 例疣状胃炎进行了 5 年随访,发现有 4 例发生癌变,病理检查提示为黏膜内癌,同时在随访中发现了从疣状胃炎-不典型增生-息肉-早期胃癌逐渐癌变的过程。丁世华等[5]回顾分析 778 例疣状胃炎病理资料,并与同期 862 例慢性浅表性胃炎、376 例慢性萎缩性胃炎病理资料进行对比,结果疣状胃炎肠上皮化生和不典型增生检出率显著高于慢性浅表性胃炎组。本组在疣状胃炎的组织中,肠上皮化生和不典型增生检出率分别为 12.7% 和 14.1%,显著高于慢性浅表性胃炎组,结果提示疣状胃炎可能与胃癌的发生有相关性。

3.2 胃癌的发生发展是一个多因素、多基因、多阶段综合作用的复杂过程,而癌基因的激活和抑癌基因的失活在胃癌的发生中发挥了重要作用[6]。p16 基因定位于人第 9 号染色体 21 区域,其表达产物 P16 蛋白为细胞周期负调控蛋白,通过抑制细胞素 D1 与 CDK4 结合,降低抑癌基因 Rb 磷酸化,阻止细胞由 G1 期进入 S 期进而抑制细胞增殖[7]。p16/MTSI 基因变异主要有纯合缺失、DNA 异常甲基化、点突变、杂合缺失等。这些变化均可引起 p16 转录失活。Jang 等[8]研究发现 43% 的胃癌及 59% 的胃癌旁组织有 p16 基因启动子超甲基化,在癌旁组织中 p16 基因启动子超甲基化与慢性炎症的程度、腺体萎缩密切相关。本研究发现,P16 蛋白在胃癌中的表达最低,表明 p16 基因参与了胃癌的发生发展。而 P16 蛋白在癌旁组织和疣状胃炎中的表达差异无统计学意义,但均低于在慢性浅表性胃炎中的表达,说明 P16 蛋白表达降低主要开始于癌前病变和胃癌早期,疣状胃炎中已经存在 P16 蛋白的缺失,疣状胃炎可能是胃黏膜组织癌变的中间阶段。

总之,疣状胃炎可能具有向胃癌转变的潜能,机体内存在从慢性浅表性胃炎向疣状胃炎再到胃癌发生的过程,抑癌基因 p16 失活可能参与疣状胃炎发展为胃癌的过程。

参考文献

1 姚 尧,邹 扬. Bmi-1、p16 基因与实体瘤关系的研究进展[J]. 实用医学杂志,2009,25(18):3162 -3164.
2 陈晓娟,黄梅芳,邓长生. 疣状胃炎 539 例临床分析[J]. 山东医药,2004,44(34):30 -31.
3 林国伟,黄 跃,李剑英,等. 疣状胃炎 1897 例临床分析[J]. 中国内镜杂志,2005,11(12):1320 -1321.

万方数据

4　姚忆蓉,周中源,徐诗光,等.疣状胃炎 82 例胃镜随访观察[J].河南医科大学学报,1995,30(4):425 - 427.
5　丁世华,刘　俊,王建平,等.疣状胃炎与胃癌的关系探讨[J].海南医学,2010,21(9):11 - 12.
6　Schutte M, Hruban RH, Geradts J, et al. Abrogation of the Rb/p16 tumor-suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas[J]. Cancer Res, 1997, 57(15):3126 - 3130.
7　Honda T, Tamura G, Endoh Y, et al. Expression of tumor suppressor and tumor-related proteins in differentiated carcinoma, undifferentiated carcinoma with tubular component and pure undifferentiated carcinoma of the stomach[J]. Jpn J Clin Oncol, 2005, 35(10):580 - 586.
8　Jang TJ, Kim DI, Shin YM, et al. p16(INK4a) promoter hypermethylation of non-tumorous tissue adjacent to gastric cancer is correlated with glandular atrophy and chronic inflammation[J]. Int J Cancer, 2001, 93(5):629 - 634.

[收稿日期　2010 - 12 - 10][本文编辑　黄晓红　韦　颖]

课题研究 · 论著

经咽鼓管鼓室注入地塞米松治疗难治性突发性聋的临床观察

陈　爽,　黄　岳,　易景成,　梁冬泳

基金项目:广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题(编号:Z2009008)

作者单位:530022　广西,南宁市第一人民医院耳鼻喉科
作者简介:陈　爽(1971 -),女,大学本科,医学学士,副主任医师,研究方向:耳鼻咽喉头颈外科。E-mail:sarahchen5901@126.com

[**摘要**]　**目的**　观察经咽鼓管鼓室内注入地塞米松对难治性突发性聋的治疗效果。**方法**　对 36 例(36 耳)常规治疗无效的突发性聋患者用电子喉镜经咽鼓管口逆向鼓室内注入地塞米松约 5 mg,1 次/2d,共 5 次。在治疗开始前 1 d 和治疗结束后 3 d,分别测试受治疗耳的纯音听阈,比较受损频率纯音听阈均值(PTA),下降 15 dB HL 以上为有效。**结果**　36 例经治患者 20 例有效,16 例无效,有效率为 55.56%。治疗前 PTA 为(71.63 ± 10.60)dB HL,治疗后为(43.07 ± 12.33)dB HL,治疗后比治疗前明显降低($P < 0.05$)。**结论**　经咽鼓管逆行鼓室内注入地塞米松可作为常规治疗无效的突发性聋患者的再次挽救治疗的有效手段,也可以作为对激素治疗有禁忌证的突发性聋患者的治疗方法。

[**关键词**]　突发性聋;　鼓室内注入;　地塞米松
[**中图分类号**]　R 764.437　[**文献标识码**]　A　[**文章编号**]　1674 - 3806(2011)04 - 0305 - 03
doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2011.04.06

Clinical observation of treatment of intractable sudden deafness by injecting dexamethasone to drum chamber via eustachian tube　*CHEN Shuang, HUANG Yue, YI Jing-cheng, et al. Department of Otolaryngology, the First People's Hospital of Nanning, Guangxi* 530022, *China*

[**Abstract**]　**Objective**　To observe the efficacy of treatment of intractable sudden deafness by injecting dexamethasone to drum chamber via eustachian tube. **Methods**　Dexamethasone 5 mg was injected to drum chamber via drum chamber under video laryngoscope in 36 cases(36 ears) for whom routine therapy is ineffective. The pure tone hearing thresholds of injected ears were tested at 1 days before and at 3 days after treatment respectively. The limiting mean of pure tone audiometry(PTA) in impaired fraquency was compared, decreasing more than 15 dB HL was defined as effective. **Results**　20 cases were effective, 16 casese were ineffective in 36 cases. The effective rate was 55.56%. PTA was (71.63 ± 10.60) dB HL before treatment, PTA was (43.07 ± 12.33) dB HL after treatment. There was a significant decrease($P < 0.05$). **Conclusion**　Injecting dexamethasone to drum chamber via drum chamber is a effective secondly therapeutic mean for sudden deafness patients for whom routine therapy is ineffective, also

万方数据