

结直肠锯齿状腺瘤、传统腺瘤及结直肠癌中端粒酶、p53及Ki-67的表达比较

吴又明¹ 丁彦青² 李纳¹ 王金生¹ 郭周庆¹ 冷雷¹ 黄东¹

1. 南方医科大学附属小榄医院病理科, 广东 中山 528415;
2. 南方医科大学附属南方医院病理科, 广东 广州 510515

[摘要] **背景与目的:** 结直肠锯齿状腺瘤(serrated adenoma, SA)是2000年被WHO正式命名为独立的一种疾病,与传统腺瘤(traditional adenoma, TA)和结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)比较有其独特的性质。本研究通过对锯齿状腺瘤、传统腺瘤和结直肠癌组织中端粒酶、p53及Ki-67的免疫组化表达比较,探讨锯齿状腺瘤与普通腺瘤的恶性潜能异同及与大肠腺癌的关系。**方法:** 运用免疫组化MaxVision法对37例锯齿状腺瘤、36例传统腺瘤,34例结直肠癌组织标本进行端粒酶、p53及Ki-67检测。**结果:** 端粒酶在锯齿状腺瘤、传统腺瘤和结直肠癌组间差异有统计学意义($P<0.05$),结直肠癌组阳性率高于锯齿状腺瘤组($P<0.05$),锯齿状腺瘤组高于传统腺瘤组($P<0.01$);Ki-67在锯齿状腺瘤与传统腺瘤两组差异无统计学意义($P>0.05$),结直肠癌组的阳性率则明显高于锯齿状腺瘤和传统腺瘤组($P<0.01$);结直肠癌组p53阳性率高于传统腺瘤组($P<0.01$),传统腺瘤组高于锯齿状腺瘤组($P<0.01$)。**结论:** 端粒酶、p53及Ki-67检测显示:锯齿状腺瘤是一种具有较强活性的腺瘤,端粒酶的激活可能在其癌变过程中起一定作用。

[关键词] 锯齿状腺瘤;传统腺瘤;端粒酶;P53;Ki-67

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.07.007

中图分类号: R735.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2013)07-0519-05

Comparison of telomerase, p53 and Ki-67 expression on colorectal serrated adenoma, traditional adenoma and colorectal cancer WU You-ming¹, DING Yan-qing², LI Na¹, WANG Jin-sheng¹, GUO Zhou-qing¹, LENG Lei¹, HUANG Dong¹ (1. Department of Pathology, Xiaolan Hospital of Southern Medical University, Zhongshan Guangdong 528415, China; 2. Department of Pathology, Nan Fang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou Guangdong 510515, China)

Correspondence to: WU You-ming E-mail: wuyou_ming@126.com

[Abstract] **Background and purpose:** Colorectal serrated adenoma (SA) was officially named in 2000 by the WHO as a separate disease, with unique properties compared with traditional adenoma (TA), and its relationship with colorectal cancer (CRC) is very concerned. This study was to analyze and compare the telomerase, p53 and Ki-67 immunohistochemical expression on the tissues of SA, TA and CRC. **Methods:** Immunohistochemistry was adopted to analyze the expression of telomerase, p53, and Ki-67 in 37 cases of SA, 36 cases of TA and 34 cases of CRC. **Results:** The p53-positive percentage of SA was significantly lower than that of TA ($P<0.01$), and the p53-positive percentage of TA was significantly lower than that of CRC ($P<0.01$). No significant difference of Ki-67 expression was found between SA and TA, and the Ki-67-positive percentage of SA and TA was lower than that of CRC ($P<0.01$). The telomerase-positive percentage of TA was significantly lower than that of SA ($P<0.01$), and the telomerase-positive percentage of SA was significantly lower than that of CRC ($P<0.05$). **Conclusion:** Telomerase, P53, and Ki-67 immunohistochemical analysis indicated that SA is a kind of proliferative adenoma, and telomerase activation may play a role in the cancer process.

[Key words] Serrated adenoma; Traditional adenoma; Telomerase; p53; Ki-67

大肠癌在我国人群中是最常见的恶性肿瘤之一, 在过去的20多年, 大多数国家或地区大肠癌发病呈上升趋势, 并以发病率低的发展中国家上升更为明显。结直肠锯齿状腺瘤(serrated adenoma, SA)是2000年被WHO^[1]正式命名为独立的一种疾病, 与传统腺瘤比较有其独特的性质, 锯齿状腺瘤作为结直肠锯齿状上皮源性肿瘤, 因其与微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)散发性大肠癌关系密切^[2-4], 近些年来受到相关专业的重视。本文运用免疫组织化学方法, 检测结直肠锯齿状病变、传统腺瘤及结直肠癌中端粒酶、p53及Ki-67的表达, 探讨锯齿状腺瘤与普通腺瘤的恶性潜能异同及与大肠腺瘤的关系。

1 材料和方法

1.1 材料

选自2007年11月—2012年11月南方医科大学附属小榄医院病理科活检标本, 由有经验的病理诊断医师进行筛选, 筛选出锯齿状腺瘤37例, 再随机抽样挑选传统腺瘤36例、腺癌34例作为样本。

1.2 方法

运用免疫组化方法对各组病例分别进行p53、Ki-67及端粒酶检测, 一抗及二抗采用福州迈新生物技术公司产品, 方法采用MaxVision方法。所有计数均主要计算阳性率高的区域, 计数细胞数 ≥ 100 个, p53及Ki-67的阳性表达细胞为细胞核内有棕黄色颗粒,

将p53结果分为低、中、高表达3组, 低表达组是阴性或阳性细胞数 $<25\%$, 中表达组是阳性细胞数在 $25\% \sim 50\%$, 高表达组是阳性细胞数 $>50\%$; Ki-67按阳性细胞比例分3组: 低表达组为阳性细胞数 $<40\%$, 中表达组阳性细胞数在 $40\% \sim 60\%$, 高表达组是阳性细胞数 $>60\%$; 端粒酶阳性为在细胞质内黄色颗粒, 也分为低、中、高表达3组, 低表达组是阴性或阳性细胞数 $<25\%$, 中表达组是阳性细胞数在 $25\% \sim 50\%$, 高表达组是阳性细胞数 $>50\%$ 。

1.3 统计学处理

对数据资料运用SPSS 17.0进行统计学处理, 采用Fisher确切概率法, 对于有显著差异的进一步进行两两比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

锯齿状腺瘤p53表达阳性区主要在隐窝处上皮, 表面上皮较少阳性(图1A、B); 传统腺瘤的p53表达阳性区主要在表面上皮(特别是有上皮内瘤变区域), 其他区域较少见(图1C); 结直肠癌则在所有癌细胞均具有高表达(图1D), 但在印戒细胞癌及类癌中低表达(各1例)。传统腺瘤与锯齿状腺瘤的p53表达(低、中、高3组分别比较, 即两组等级资料比较)差异有统计学意义($P < 0.01$), 传统腺瘤与腺癌的p53表达差异有统计学意义($P < 0.01$), 锯齿状腺瘤与腺癌的p53表达差异有统计学意义($P < 0.01$, 表1)。

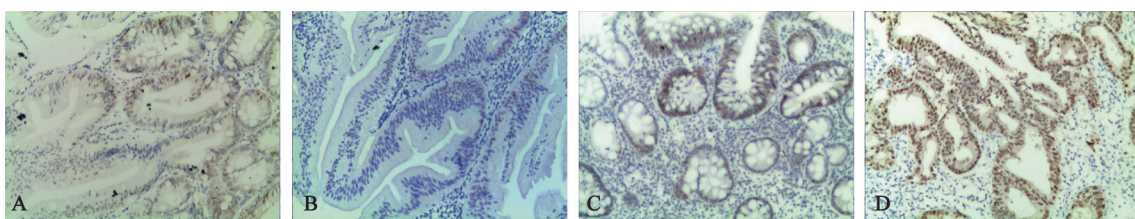


图1 MaxVision法检测p53的表达

Fig. 1 p53 expression detected by MaxVision method

($\times 100$)

A, B: The serrated adenoma p53-positive area was in the crypt epithelia, and the surface epithelium showed less p53-positive area; C: The traditional adenoma p53-positive area was mainly in the surface epithelium (intraepithelial neoplasia), and less common in other regions; D: p53 was highly expressed in all cancer cells in colorectal carcinoma.

表 1 锯齿状腺瘤、传统腺瘤及结肠直肠癌中p53表达

Tab. 1 p53 expression in colorectal serrated adenoma, traditional adenoma and colorectal cancer

Group	Serrated adenoma/%	Traditional adenoma/%	Colorectal cancer/%	χ^2	P
Low expression	30(81.1)	18(50.0)	1(2.9)	75.5*	<0.01**
Med expression	4(10.8)	17(47.2)	7(20.6)		
High expression	3(8.1)	1(2.8)	26(76.5)		
Total	37	36	34		

*: The total value of the chi-square among the 3 groups; **: Indicate P-value among the 3 groups.

Ki-67的表达结果见表2。锯齿状腺瘤的表达主要在隐窝处上皮，表面上皮较少表达(图2A)；传统腺瘤主要在表面上皮(特别是有上皮内瘤变区域)，其他区域表达较弱(图2B)；腺癌细胞则所有区域均呈高表达(图2C)，但在印戒细胞癌及类癌中低表达(各1例)。传统腺瘤与

锯齿状腺瘤的Ki-67表达(低、中、高3组分别比较，即两组等级资料比较差异无统计学意义($P=0.142$))，锯齿状腺瘤与腺癌的Ki-67表达差异有统计学意义($P<0.01$)，传统腺瘤与腺癌的Ki-67表达差异有统计学意义($P<0.01$)。

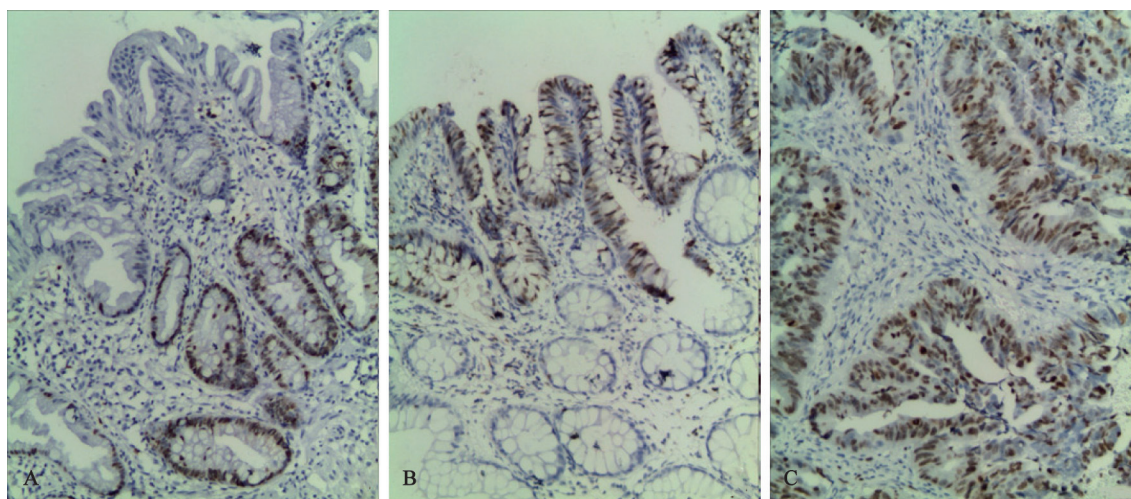


图 2 MaxVision法检测Ki-67的表达

Fig. 2 Ki-67 expression detected by MaxVision method

($\times 100$)

A: The serrated adenoma Ki-67-positive area was in the crypt epithelia, and less positive in surface epithelium; B: The traditional adenoma Ki-67-positive area was mainly in the surface epithelium (especially in intraepithelial neoplasia), and less common in other regions; C: Ki-67 was highly expressed in all cancer cells in colorectal carcinoma.

表 2 锯齿状腺瘤、传统腺瘤及结肠直肠癌中Ki-67表达

Tab. 2 Ki-67 expression in colorectal serrated adenoma, traditional adenoma and colorectal cancer

Group	Serrated adenoma/%	Traditional adenoma/%	Colorectal cancer/%	χ^2	P
Low expression	0	3(8.3)	0	40.0*	<0.01**
Med expression	28(75.6)	22(61.1)	4(11.8)		
High expression	9(24.4)	11(30.6)	30(88.2)		
Total	37	36	34		

*: The total value of the chi-square among the 3 groups; **: Indicate P-value among the 3 groups.

端粒酶的表达结果见表3。锯齿状腺瘤主要表达在有锯齿状改变的细胞膜上及部分细胞质中(图3A)，传统腺瘤则表达在近表面的上皮层(特别是有上皮内瘤变区域，图3B)，腺癌细胞则所有区域均具存在高表达(图3C)，但在印戒细胞癌及类癌中表达稍弱(各1例)。传统腺瘤与

锯齿状腺瘤的端粒酶表达(低、中、高3组分别比较，即两组等级资料比较)差异有统计学意义($P<0.01$)，传统腺瘤与腺癌的端粒酶表达差异有统计学意义($P<0.01$)，锯齿状腺瘤与腺癌的端粒酶表达差异有统计学意义($P<0.05$)。

表3 锯齿状腺瘤、传统腺瘤及结直肠癌中端粒酶的表达

Tab. 3 Telomerase expression in colorectal serrated adenoma, traditional adenoma and colorectal cancer					
Group	Serrated adenoma/%	Traditional adenoma/%	Colorectal cancer/%	χ^2	P
Low expression	5(13.5)	9(25.0)	1(2.9)	51.3*	<0.01**
Med expression	8(21.6)	23(63.9)	1(2.9)		
High expression	24(64.9)	4(11.1)	32(94.2)		
Total	37	36	34		

*: The total value of the chi-square among the 3 groups; **: Indicate P-value among the 3 groups.

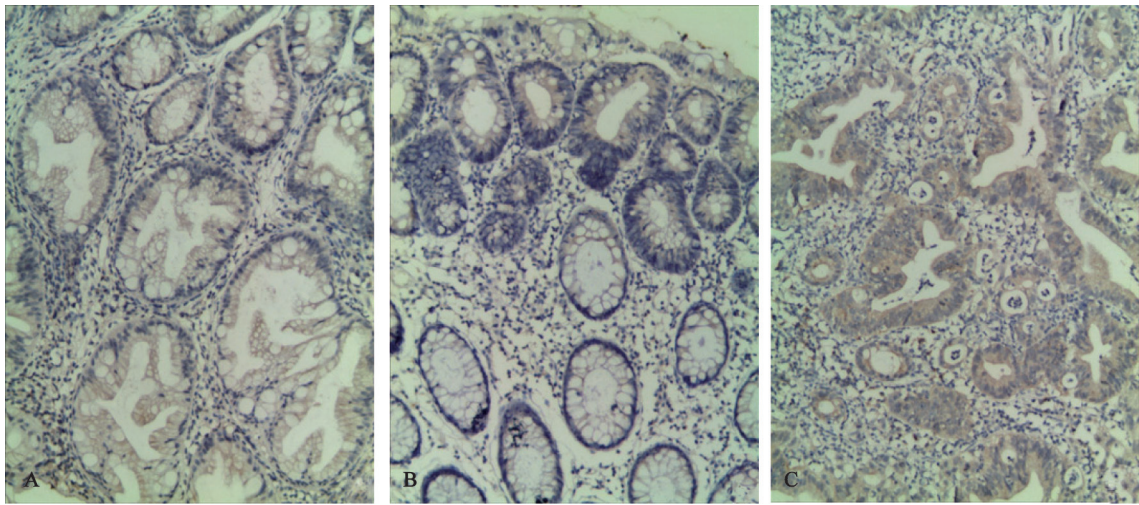


图3 MaxVision法检测端粒酶的表达

Fig. 3 Telomerase expression detected by MaxVision method

($\times 100$)

A: Telomerase was expressed mainly on the cell membrane and partly in the cytoplasm in the serrated adenoma; B: The traditional adenoma telomerase positive area was mainly in the surface epithelium (especially in intraepithelial neoplasia), and less common in other regions; C: Telomerase was highly expressed in all cancer cells in colorectal carcinoma.

3 讨 论

端粒酶是由RNA、蛋白质构成的核酸蛋白,可在体内以酶结构中的RNA成分(与端粒重复序列互补)为模板,在染色体末端催化添加TTAGGG重复序列。在生殖细胞中由于有端粒酶表达,其端粒不随年龄增长而缩短,故生殖细胞为永生细胞。由于端粒缩短和端粒酶无活性,体细胞通常逐渐衰老死亡。仅有极少数细胞偶然通过激活端粒酶而逃避程序性老化,其生存延长可能给另外的基因损伤积累提供机会,导致肿瘤进行性发展。在大多数癌细胞系和肿瘤细胞中端粒酶均有高水平表达^[5]。表明端粒酶的激活表达与细胞的无限增殖有密切关系,通过解除细胞衰老过程中的增生受限,端粒酶的重新活化可能是体细胞向肿瘤转化的关键步骤。

已有研究^[6]发现锯齿状改变的局部上皮细胞凋亡受抑制,上皮细胞从隐窝移行至上皮表面这一过程延迟,推测这可能是形态改变的成因,端粒酶激活正好可解释这一部分上皮细胞凋亡受抑制的现象。

本组病例中34例结直肠癌中32例端粒酶高表达,只有两例中、低表达,其中1例为印戒细胞癌,另1例为类癌,可能是因为印戒细胞癌更多地是通过MSI途径,类癌主要是通过其他途径引起的细胞恶变。锯齿状腺瘤中有24例高表达,13例中低表达,锯齿状腺瘤与结直肠癌两者之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。传统腺瘤与结直肠癌比较差异有统计学意义($P < 0.01$),说明锯齿状腺瘤比传统腺瘤更易通过端粒酶激活而恶变。也可以说端粒酶生物学活性改变,可被看成是大肠恶性肿瘤发生及发展的一个重要信号。

p53在腺瘤中高表达组有26/34,低表达组

只有1/34例,而锯齿状腺瘤高表达组只有3/37,低表达组有30/37例,两者差异有统计学意义($P<0.05$),说明癌变组织中p53表达阳性率明显高于锯齿状腺瘤,与代小娟等^[7]所得结论相同。传统腺瘤中高表达只有1/36,低表达组有18/36,其表达与锯齿状腺瘤及腺癌均有极显著差异,说明p53突变在传统腺瘤恶变过程中起着更重要的作用,锯齿状腺瘤恶变的途径更多地可能是通过其他途径(如端粒酶激活)来实现的。

Ki-67的表达在锯齿状腺瘤与传统腺瘤间差异无统计学意义($P=0.142$),与在腺癌中的表达相比,差异均有统计学意义($P<0.01$),与王鲁平等^[8]的结果一致,它们在阳性分布的部位上各有特点,锯齿状腺瘤阳性部位主要表现在隐窝中下部,传统腺瘤主要表达在隐窝表面,特别是那些有上皮内瘤变的部位,而腺癌则是弥漫性强表达。这些表现也正符合它们的增生活性特点,锯齿状腺瘤是由于隐窝中下部细胞的增殖形成了锯齿状结构,传统腺瘤的恶变则主要是从表面上皮而来,腺癌则是所有细胞具有很强的增殖活性。

此组病例中有1例印戒细胞癌及1例类癌,两者在P53、Ki-67及端粒酶的表达均较低,其癌变的过程可能与p53突变及端粒酶的激活关系不大,印戒细胞癌可能更多地是通过MSI途径转

变而来。

[参 考 文 献]

- [1] HAMILTON S R, ALTONEN L A. World Health Organization, et al. Pathology and genetics of tumours of the digestive system [M]. Michigan IARC Press, 2000, 105-118.
- [2] JESS J R, BAKER K, ZLOBEC I, et al. Advanced colorectal polyps with the molecular and morphological features of serrated polyps and adenomas: concept of a "fution" pathway to colorectal cancer [J]. Histopathology, 2006, 49(2): 121-131.
- [3] SNOVER D C, JASS J R, FENOGLIO-PREISER C, et al. Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept [J]. Am J Clin Pathol, 2005, 124(3): 380-391.
- [4] 周智勇, 韩英, 王鲁平. 微卫星不稳定在结直肠锯齿状病变中的研究 [J]. 中华内科杂志, 2009, 48(5): 402-405.
- [5] KIM N W, PIATYSZEK M A, PREWSE K R, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer [J]. Science, 1994, 266(5193): 2011-2015.
- [6] TATEYAMA H, LI W, TAKAHASHI E, et al. Apoptosis index and Apoptosis-related antigen expression in serrated adenoma of the colorectum: the saw-toothed structure may be related to inhibition of apoptosis [J]. Am J Surg Pathol, 2002, 26(3): 249-256.
- [7] 代小娟, 韩英, 王鲁平. 连环素、P53、Ki-67在结直肠锯齿状腺瘤与腺瘤/癌组织表达的比较 [J]. 中国医药导报, 2010, 12(4): 631-632.
- [8] 王鲁平, 陈健, 宁浩勇, 等. 结直肠锯齿状病变发病情况及其恶性潜能的病理学观察 [J]. 中华病理学杂志, 2010, 39(7): 447-451.

(收稿日期: 2013-04-01 修回日期: 2013-05-29)

《抗癌》杂志2013年征订启事

《抗癌》杂志于1988年创刊,主管单位为上海市科学技术协会,主办单位为上海市抗癌协会。《抗癌》杂志是供癌症患者及其家属阅读的公益性科普期刊,树立了为科研服务的思想意识,坚持以读者为导向,架起读者和医院之间的桥梁。杂志刊号: CN31-1664/R ISSN 1008-3065。欢迎广大读者订阅。

杂志为季刊,每期48页。本刊季末出版,每期5元,全年共20元整。征订方式请通过邮局汇款。

通讯地址: 上海市东安路270号6号楼3楼《抗癌》杂志社收。

邮 编: 200032

电 话: 021-64043766

传 真: 021-64043766

电子邮件: anti-cancer@163.com