

[文章编号] 1007-385X(2007)01-0079-02

· 短篇论著 ·

## 端粒酶基因在胃癌、胃黏膜异型增生和肠上皮化生组织中的表达及意义

### Expression of telomerase in gastric cancer, atypical hyperplasia, and intestinal metaplasia tissues and its significance

耿明<sup>1,2</sup>, 曹永成<sup>2</sup>, 郇艳红<sup>2</sup>, 付质杰<sup>2</sup>, 朱明华<sup>1</sup>(1. 第二军医大学长海医院病理科, 上海 200433; 2. 济南军区总医院病理科, 济南 250031)

**[摘要]** **目的:** 检测胃癌和癌前病变组织中的端粒酶基因的表达, 探讨其与胃癌发生的关系和在胃癌诊断中的意义。 **方法:** 收集本院病理科不同类型胃癌 96 例, 胃黏膜轻、中、重度异型增生 57 例, 肠上皮化生 19 例组织存档蜡块。用原位杂交法检测端粒酶基因(human telomerase RNA, hTR)和端粒酶催化亚单位基因(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)在胃癌、胃黏膜异型增生和肠上皮化生组织中的表达。 **结果** 胃癌、异型增生和肠上皮化生组织中 hTR 和 hTERT 的阳性率分别为 86.5% 和 88.5%、36.8% 和 36.8%、5.2% 和 5.2%。胃癌组织端粒酶基因表达明显高于癌前病变组织。 **结论:** 端粒酶可能参与了胃癌的发生与发展, 且与肿瘤细胞的分化程度和生物学行为有关。

**[关键词]** 端粒酶; 胃癌; 异型增生组织

**[中图分类号]** R730 **[文献标志码]** A

端粒酶活性与恶性肿瘤的无限增殖有密切关系, 几乎所有的肿瘤细胞内端粒酶都有强阳性的表达<sup>[1-3]</sup>。端粒酶在肿瘤发生和发展中的作用已成为一个新的研究热点<sup>[4-5]</sup>。本实验应用原位杂交技术检测了端粒酶基因(human telomerase RNA, hTR)和端粒酶催化亚单位基因(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)在胃癌、胃黏膜异型增生和肠上皮化生组织中的表达, 以探讨端粒酶基因表达与胃癌发生的关系和在胃癌诊断中的意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床材料

收集济南军区总医院病理科 2000 - 2004 年存档蜡块, 其中不同类型胃癌 96 例, 胃黏膜轻、中、重度异型增生 57 例, 肠上皮化生 19 例。

### 1.2 原位杂交检测胃癌组织 hTR 和 hTERT 的表达

按照原位杂交试剂盒(购自北京中山公司)说明要求, 分别使用 hTR mRNA 和 hTERT mRNA 探针进行原位杂交, 最后以 DAB-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 显色, 苏木精复染。hTR、hTERT 原位杂交以细胞质出现棕黄色颗粒为阳性。根据阳性细胞在同类细胞中所占比例的多少将染色结果分为 4 个等级:(-)为无阳性细胞或 <5% 的细胞呈阳性反应;(+)为 5% ~ 24% 的细胞呈阳性反应;(++)为 25% ~ 50% 的细胞呈阳性反应;(+++为 >50% 的细胞呈阳性反应。

### 1.3 统计学处理

数据采用 SAS8.0 软件进行  $\chi^2$  分析。

## 2 结果与讨论

在 96 例不同类型胃癌中, hTR 和 hTERT 阳性率分别为 86.5% 和 88.5%; 57 例异型增生组织中 hTR 和 hTERT 阳性率为 36.8% 和 36.8% (图 1); 19 例肠上皮化生有均有 1 例 hTR 和 hTERT 呈阳性, 阳性率均为 5.2%。详见表 1。不同类型(高、低分化腺癌, 黏液腺癌, 黏液细胞癌)胃癌 hTR 和 hTERT 的阳性率无差异( $P > 0.05$ )。胃癌与异型增生和肠上皮化生 hTR 和 hTERT 的阳性率有非常显著的差异( $P < 0.01$ ), 轻、重度异型增生有显著的差异( $P < 0.05$ ), 异型增生与肠上皮化生差异非常显著( $P < 0.01$ )。

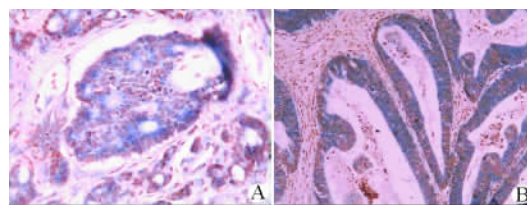


图 1 原位杂交检测 hTERT 和 hTR mRNA 在胃癌和胃黏膜异型增生组织的表达( $\times 100$ )

A: 低分化管状腺癌组织胞质和胞膜中 hTERT mRNA 阳性;

B: 重度异型增生胃黏膜组织胞质 hTR mRNA 阳性

端粒酶是一种具有逆转录酶活性的核酸蛋白, 可以催化染色体末端端粒的合成, 保持染色体的稳

**[作者简介]** 耿明(1962-), 男, 山东省邹平县人, 主任医师, 博士生, 主要从事肿瘤病理方面的研究

**[通讯作者]** 朱明华, E-mail: mhzhu2000@hotmail.com

定性,使细胞具有持续分裂的潜能。hTRT 和 hTR 是端粒酶的重要组成部分,与端粒酶活性密切相关<sup>[6]</sup>。在原发性肿瘤、癌细胞系中,hTRT mRNA 均有较高的表达。端粒酶阴性组织中则检测不到 hTRT mRNA 的表达。所以,hTRT 基因的表达与端粒酶的活性有着极为密切的关系<sup>[7]</sup>。

实验结果表明,hTR 与 hTRT 的表达密切相关。两者都表现出与天然端粒酶所具有的一样活性,而

其中任何一方突变,均可导致端粒酶的活性丧失<sup>[8]</sup>。同时,hTR 与 hTRT 在胃癌和癌前病变中的阳性率存在差异,提示在肿瘤形成的不同阶段,hTR、hTRT 及端粒酶活性的表达又具有不同步性,hTR 表达早于端粒酶在肿瘤中的激活,而 hTRT 是调控激活端粒酶的限速因子,其表达基本与端粒酶活性相一致。

表 1 hTR 和 hTRT 在胃癌、胃黏膜异型增生和肠上皮化生组织中的表达

组别	例数	hTR					hTRT				
		-	+	++	+++	%	-	+	++	+++	%
高分化腺癌	24	4	7	8	5	83.3	3	8	9	4	87.5
低分化腺癌	28	3	5	11	9	89.3	3	5	10	10	89.3
黏液腺癌	21	3	6	8	4	85.7	2	6	7	6	90.5
黏液细胞癌	23	3	3	9	8	86.9	3	5	9	6	87.0
轻度异型增生	17	15	2	0	0	11.8	15	2	0	0	11.8
中度异型增生	20	13	6	1	0	36.0	13	6	1	0	35.0
重度异型增生	20	9	6	4	1	55.5	10	6	3	1	55.0
肠上皮化生	19	18	1	0	0	5.2	18	1	0	0	5.2
合计	172	68	36	41	27		67	39	39	27	

在胃癌的发生过程中,hTR 及 hTRT 活性异常增生即呈现高表达,并随着病变进展和分化程度的不同,hTR 及 hTERT 的阳性率和表达程度依次增高,提示:(1)端粒酶参与了胃癌的发生与发展。在胃黏膜异型增生组织中,部分病例也有 hTR 及 hTRT 活性的表达,表明在癌前病变组织中,已经开始出现基因的突变,但还没有表现出恶性肿瘤生物学特征。(2)hTR 及 hTRT 的表达水平与肿瘤细胞的分化程度和生物学行为有关。hTR、hTRT 在高分化胃癌中表达较弱,在低分化型胃癌中表达较强。其他学者<sup>[9]</sup>在对子宫内膜癌和肺癌的研究中,也发现该现象。(3)检测胃癌和癌前病变端粒酶基因表达为进一步研究胃癌的发生机制和靶向治疗提供了新的依据,并可作为诊治和评价预后的重要参考指标。

#### [参考文献]

- [1] 卫立辛,吴孟超.端粒酶:肿瘤治疗研究的新希望[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2006,13(5):325-328.
- [2] Helder MN, Wisman GB, van der Zee GJ. Telomerase and telomeres: From basicbiology to cancer treatment[J]. Cancer Invest, 2002, 20(1): 82-101.
- [3] Hayashidani Y, Hiyama E, Murakami Y, et al. Attenuation of te-

lomerase activity by hammerhead ribozymes targeting human telomerase RNA and telomerase reverse transcriptase in pancreatic carcinoma cells[J]. Hiroshima J Med, 2005, 54(1): 21-28.

- [4] Yang SM, Fang DC, Luo YH, et al. Growth regulation and cancer: Alterations of telomerase activity and terminal restriction fragment in gastric cancer and its premalignant lesions[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2001, 16(8): 876-882.
- [5] Kuniyasu H, Kitadai Y, Mieno H, et al. Helicobacter pylori infection is closely associated with telomere reduction in gastric mucosa[J]. Oncology, 2003, 65(3): 275-282.
- [6] 顾栋桦,郑庆玲.端粒酶作为肿瘤标志物在病理诊断中的应用[J].国外医学:肿瘤学分册,2004,31(6):412-414.
- [7] Jady BE, Bertrand E, Kiss T. Human telomerase RNA and box H/ACA scaRNAs share a common Cajal body-specific localization signal[J]. J Cell Biol, 2004, 164(5): 637-639.
- [8] Li S, Crothers J, Haqq CM, et al. Cellular and gene expression responses involved in the rapid growth inhibition of human cancer cells by RNA interference-mediated depletion of telomerase RNA[J]. J Boil Chem, 2005, 25(1): 75-79.
- [9] Wang SZ, Sun JH, Zhang W, et al. Telomerase activity in cervical intraepithelial neoplasia[J]. Chin Med J, 2004, 117(2): 202-206.

[收稿日期] 2006-09-06

[修回日期] 2007-01-30

[本文编辑] 王莹