本文引用:袁圆,年峰. 胃癌组织中分化抑制蛋白 Id1 的表达及其临床意义[J]. 新乡医学院学报,2015,32(9):836-838.

【临床研究】

胃癌组织中分化抑制蛋白 Id1 的表达及其临床意义

袁 圆, 年 峰
(蚌埠医学院解剖学教研室,安徽 蚌埠 233030)

摘要: 目的 探讨分化抑制蛋白 Id1 在胃癌组织中的表达及其临床意义。**方法** 采用免疫组织化学法检测 88 例胃癌组织和 85 例癌旁组织中 Id1 蛋白的表达情况,并分析其与各临床病理特征之间的关系。**结果** Id1 在胃癌组织中的阳性表达率(63.6%)显著高于癌旁组织(18.9%)($P<0.01$)。胃癌组织中 Id1 的表达与淋巴结转移、临床分期、肿瘤大体类型以及浸润深度有关($P<0.05$),与患者年龄、性别、肿瘤直径及分化程度无关($P>0.05$)。**结论** Id1 蛋白在胃癌组织中呈异常高表达,可能与胃癌的发生、发展及浸润转移有关。

关键词: 胃癌;Id1 蛋白;免疫组织化学
中图分类号: R335.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2015)09-0836-03

Expression and clinical significance of differential inhibition protein Id1 in gastric carcinomas

YUAN Yuan, NIAN Feng
(*Department of Anatomy, Bengbu Medical College, Bengbu* 233030, *Anhui Province, China*)

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of differential inhibition protein Id1 in gastric carcinoma. **Methods** The expression of Id1 protein was examined in gastric carcinoma tissues ($n=88$) and para-cancerous tissues ($n=85$) with immunohistochemical technique. And the correlation of Id1 expression with clinical pathologic features in gastric carcinoma tissues was analyzed. **Results** The positive rate of Id1 in carcinoma tissues was 63.6%, which was significantly higher than that in para-cancerous samples (18.9%) ($P<0.01$). The expression of Id1 in gastric carcinoma was associated with lymph node metastasis, clinical stages, gross type and depth of tumor infiltration ($P<0.05$), but it was not associated with sex, age, size of tumor and degree of differentiation ($P>0.05$). **Conclusion** Over-expression of Id1 protein may has synergistic effect on the the tumor genesis, invasion and metastasis of gastric carcinoma.

Key words: gastric carcinoma; Id1 protein; immunohistochemistry

Id 蛋白是 bHLH 转录因子家族的一员,在哺乳动物体内存在 Id1、Id2、Id3 和 Id4 4 种分子,相对分子质量为 13 000 ~ 20 000。已有研究表明,Id 蛋白在成体组织和细胞中几乎不表达,但在多种肿瘤组织中呈过表达,并参与细胞异常增殖、细胞周期进展、分化抑制、基因组不稳定等多个分子事件[1-2]。因此,Id 蛋白作为一个候选癌基因得到临床和肿瘤基础研究者的关注。在已知的 4 种 Id 分子中,Id1 在肿瘤中的异常表达比其他 3 种更为普遍。Id1 在消化系统肿瘤如胰腺癌、结肠癌中均呈异常高表达。本研究采用免疫组织化学法检测胃癌组织中 Id1 蛋白的表达情况,并分析其与各临床病理特征之间的关系,以探讨其在胃癌发生发展中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集蚌埠医学院附属医院病理科 2004 年 10 月至 2005 年 10 月手术切除的胃癌石蜡标本 88 例,对应癌旁组织(距病灶 2 cm 的正常组织)石蜡标本 85 例(3 例无癌旁组织)。88 例患者术前均未接受抗癌治疗。男 64 例,女 24 例,男女比例为 8∶3,年龄 32 ~ 77 岁,中位年龄 62.5 岁;伴淋巴结转移 55 例,不伴淋巴结转移 33 例;浸润至黏膜层者 7 例,至肌层者 9 例,至浆膜层者 72 例。病理分级:低分化 11 例,中分化 41 例,高分化 36 例。按照国际抗癌联盟修订标准,临床病理分期:Ⅰ ~ Ⅱ期 49 例,Ⅲ ~ Ⅳ期 39 例。肿瘤直径:≤3 cm 21 例,3 ~ 5 cm 38 例,>5 cm 29 例。所有标本经病理科医师重新复查,严格筛选。

DOI:10.7683/xxyxyxb.2015.09.012
收稿日期:2015 - 01 - 26
基金项目:安徽省自然科学基金项目(编号:11040606M163);博士研究生科研启动基金资助项目(编号:2010BR030)
作者简介:袁 圆(1984 -),女,河南商丘人,硕士,助教,研究方向:肿瘤病理学。

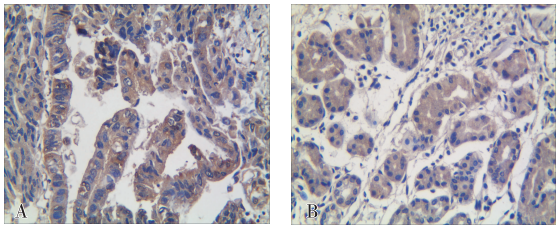
1.2　方法　采用链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连结法(streptaridin-peroxidase,SP)检测 Id1 蛋白的表达,具体操作方法按说明书进行。浓缩型 Id1 兔抗人多克隆抗体购自美国 Santa Crus 公司,SP 试剂盒购自福州迈新生物技术开发公司,以试剂所附已知阳性照片作为阳性对照,以磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline,PBS)代替一抗作为阴性对照。

1.3　评定标准　Id1 蛋白阳性染色主要定位于细胞质,呈棕黄色至棕褐色。高倍镜下对每张切片随机选择 5 个视野,每个视野连续计数 200 个细胞,以阳性细胞数所占比例评分:0% ~ 10% 为 0 分,11% ~30% 为 1 分,31% ~50% 为 2 分,>50% 为 3 分。同时对染色强度进行评分:0 分为无色,1 分为淡黄色,2 分为棕黄色,3 分为棕褐色。以二者乘积为最后得分:0 分为阴性,1 ~4 分为弱阳性,>4 分为强阳性[3]。

1.4　统计学处理　应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,采用 χ^2 检验和秩和检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　胃癌组织和癌旁组织中 Id1 的表达　Id1 阳性表达产物主要定位于细胞质,呈棕黄色至棕褐色颗粒(图 1)。88 例胃癌组织中 56 例(63.6%)Id1 表达阳性,85 例癌旁组织中 16 例(18.9%)Id1 表达阳性,2 组 Id1 的阳性表达率比较差异有统计学意义($\chi^2=35.735$,$P<0.01$)。



A:胃癌组织;B:癌旁组织。

图 1　胃癌组织和癌旁组织 Id1 免疫组织化学染色(SP,×400)

Fig. 1　Immunohistostaining of Id1 in gastric carcinoma tissues and para-cancerous tissues(SP,×400)

2.2　Id1 的表达与各临床病理参数的关系　结果见表 1。Id1 的表达与淋巴结转移、临床分期、肿瘤大体类型以及浸润深度有关($P<0.05$),与患者性别、年龄、肿瘤直径、分化程度无关($P>0.05$)。

表 1　胃癌中 Id1 蛋白的表达与临床病理学特征的关系

Tab. 1　Correlation of Id1 expression with clinical pathologic features in gastric carcinoma tissues

指标	n	Id1 表达		χ^2	P
		−	+		
性别					
男	64	20	44	2.622	0.105
女	24	12	12		
年龄/岁					
<50	8	4	4	0.699	0.403
≥50	80	28	52		
分化程度					
高分化	36	16	20		
中分化	41	10	31	0.327	0.567
低分化	11	6	5		
浸润深度					
黏膜层	7	7	0		
肌层	9	3	6	7.015	0.008
浆膜层	72	22	50		
淋巴结转移					
无	33	21	12	16.971	0.000
有	55	11	44		
临床分期					
Ⅰ ~ Ⅱ	49	23	26	5.283	0.022
Ⅲ ~ Ⅳ	39	9	30		
肿瘤直径/cm					
≤3	21	8	13		
>3 ~5	38	16	22	0.797	0.372
>5	29	8	21		
大体类型					
溃疡型	75	23	52		
结节型	2	2	0		
糜烂型	6	0	2	6.623	0.010
浸润型	5	3	2		

3　讨论

Id1 蛋白又称分化抑制因子 1 或 DNA 结合抑制因子 1,具有螺旋-环-螺旋结构,从属于 bHLH 转录因子家族,是 Benezra 等[1]首先从小鼠红白血病细胞 cDNA 文库中克隆出来的,具有抑制细胞分化、促进细胞增殖的作用。作为一个新发现的、独特的细胞调控因子,Id1 正得到越来越多的关注,其主要分布于胚胎以及未分化成熟的组织中,在成人体内,除在胸腺及生殖腺中有微量表达外,所有分化成熟的组织中均几乎不表达。

研究表明,在多种肿瘤组织中,Id1 蛋白均存在异常高表达,如神经胶质瘤、胰腺癌、肺癌、食管鳞状细胞癌、甲状腺髓质癌、乳腺癌以及子宫内膜癌等[4-8]。并且其高表达与细胞周期中细胞增殖和凋亡有关,并可影响肿瘤细胞发生、肿瘤血管生成及肿瘤转移等分子生物学行为。Zhao 等[9]研究发现,Id1 在结、直肠癌组织中的阳性表达明显高于相应癌旁组织,并且其表达随临床分期的增高而增强。Mcallister 等[10]研究提示,通过抑制 Id1 基因的表达可以显著降低肿瘤的浸润性。Li 等[11]研究发现,

Id1 在肾癌组织中呈高表达,在癌旁组织低表达或不表达,表达阳性率与肿瘤发展阶段、病理分级呈正相关。本研究采用免疫组织化学法检测胃癌组织中 Id1 蛋白的表达情况,结果显示 Id1 蛋白在胃癌组织中的表达率显著高于相应癌旁组织,并且其表达阳性率与胃癌淋巴结转移、临床分期、浸润深度以及大体类型有关,提示 Id1 蛋白过表达与胃癌的恶性生物学行为相关,为进一步揭示 Id1 在各种肿瘤的发生、发展及浸润转移中的具体作用提供了理论依据。但本研究未发现 Id1 高表达与胃癌的分化程度有关,这可能是由于本研究收集的胃癌标本例数过少,导致实验结果存在一定局限性,还需扩大样本量,增加观察指标进一步加以研究证实。

参考文献:

[1] Benezra R, Davis R L, Lockshon D, *et al*. The protein ID: a negative regulator of helix-loop-helix DNA binding proteins [J]. *Cell*, 1990, 61(1): 49-59.

[2] Han S, Guo C, Hong L, *et al*. Expression and significance of Id1 helix-loop-helix protein over expression in gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2004, 216(1): 63-71.

[3] Coppe J P, Ltahana Y, Moore D H, *et al*. ID1 and ID2 proteins as molecular markers for human prostate cancer progression [J]. *Clin Caner Res*, 2004, 10(6): 2044-2051.

[4] Langlands K, Down G A, Kealey T, *et al*. ID proteins are dynamically expressed in normal epidermis and dysregulated in squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(21): 5929-5933.

[5] 李晓莉,赵艳滨,孙立春,等. ID 基因在多种肺癌细胞中的表达及意义[J]. 现代生物医学进展,2006,6(2):36-38.

[6] Hu Y C, lam K Y, law S, *et al*. Identification of differentially expressed genes in esophageal squamous cell carcinoma by CDNA expression array: over expression of Fra-1, Neogenin, ID1 and CDC25B genes in ESCC [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(8): 2213-2221.

[7] Lee T K, Man K, Ling M T, *et al*. Over expression of ID1 induces cell proliferation in hepatocellular carcinoma through inactivation of P16/RB pathway [J]. *Carcinogenesis*, 2003, 24(11): 1729-1736.

[8] Sablitzky F, Moore A, Bromley M, *et al*. Stage and subcellular specific expression of ID proteins in male germ and sertoli cells implicates distinctive regulatory roles for ID proteins during meiosis, spermatogenesis, and Sertoli cell function [J]. *Cell Growth Differ*, 1998, 9(12): 1015-1024.

[9] Zhao Z R, Zhang Z Y, Zhang H, *et al*. Over expression of ID1 protein is a marker in colorectal cancer progression [J]. *Oncol Rep*, 2008, 19(2): 419-424.

[10] Mcallister S D, Christian R T, Horowitz M P, *et al*. Cannabidiol as a novel inhibitor of ID1 gene expression in aggressive breast cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(11): 2921-2927.

[11] Li X, Zhang Z, Xin D, *et al*. Prognostic significance of ID1 and its association with EGFR in renal cell cancer [J]. *Histopathology*, 2007, 50(4): 484-490.

(本文编辑:王 燕 英文编辑:王 燕)

(上接第 835 页)

KIM-1、β_2-MG 水平能更敏感地反映肾损伤情况,可作为诊断子痫前期并发早期肾损伤的生物标志物。

参考文献:

[1] Telang M A, Bhutkar S P, Hirwani R R. Analysis of patents on preeclampsia detection and diagnosis: a perspective [J]. *Placenta*, 2013, 34(1): 2-8.

[2] Holston A M, Qian C, Yu K F, *et al*. Circulating angiogenic factors in gestational proteinuria vithout hypertension [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(4): 392.

[3] Prakash J. The kidney in pregnancy: a journey of three decades [J]. *Indian J Nephrol*, 2012, 22(3): 159-167.

[4] 李晓琚,庄守纲. 发展中国家急性肾损伤的发病特点和治疗[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2014,15(5):466-468.

[5] 魏晓存,刘慧姝,何玉甜. 重度子痫前期并发急性肾损伤临床分析[J]. 中华产科急救电子杂志,2013,2(4):280-283.

[6] 张萍,肖燕,严茹红. 尿微量蛋白检测在肾脏疾病中的诊断价值[J]. 苏州大学学报:医学版,2007,27(2):285-286.

[7] Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury[J]. *Biomarkers*, 2011, 16(Suppl 1): S22-S30.

[8] Biesen W V, Vanholder R, Lam iere N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(6): 1314-1319.

[9] Ichimura T, Asseldonk E J, Humphreys B D, *et al*. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers aphagocytic phenotype on epithelial cells[J]. *Clin Invest*, 2008, 118(5): 1657-1668.

[10] 黄倩,韩子明,赵德安,等. 硫化氢对大鼠肾间质单核/巨噬细胞表面特异性标志抗原和肾损伤分子-1 表达的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(23):1812-1816.

[11] Andrea B K, Mirjan M, Van Timmeren M M, *et al*. Reduction of Proteinuria in adriamycin-induced nephropathy is associated with-reduction of renal kidney injury molecule(KIM-1) over time[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 296(5): 1136-1145.

[12] 胡中慧,王全军,廖明阳. 肾损伤的生物标志物研究进展[J]. 毒理学杂志,2009,23(6):490-493.

[13] 张小佛. 急性肾损伤患儿血抗增殖蛋白联合尿中性粒细胞明胶相关脂质运载蛋白、肾损伤分子-1 检测的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志,2014,29(10):769-772.

[14] Dieterle F, Perenes E, Cordier A, *et al*. Urinary clusterin, cystatin C, β_2-microglobulin and total protein as markers to detect drug-induced kidney ingury[J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28(5): 463-469.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)