

结肠腺瘤性息肉中p53、Ki-67、CD34表达及意义

江康伟, 陈焕伟, 杨利敏 (广东省农垦中心医院、湛江肿瘤医院, 广东湛江 524002)

摘要: **目的** 探讨结肠腺瘤性息肉中p53、Ki-67和CD34表达及其与病变程度的关系。**方法** 用免疫组化法检测38例低危和24例高危性结肠腺瘤性息肉中p53、Ki-67和CD34表达, 并分析其与病理指标的关系。**结果** 高危组中p53、Ki-67、CD34表达均明显高于低危组($P<0.01$ 或 0.05)。p53、Ki-67、CD34表达与息肉大小、个数、不典型增生及病理分型有关($P<0.01$ 或 0.05)。**结论** p53、Ki-67、CD34检测有助于分析结肠腺瘤性息肉的病变程度。

关键词: 结肠息肉; p53; Ki-67; CD34

中图分类号: R 737

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2018)01-0067-03

Expression and significance of p53, Ki-67 and CD34 in colon adenomatous polyps

JIANG Kang-wei, CHEN Huan-wei, YANG Li-min (Guangdong Agricultural Reclamation Center Hospital, Zhanjiang Tumor Hospital, Zhanjiang 524002, China)

Abstract: **Objective** To study the relationship between expression of p53, Ki-67 and CD34 and degree of lesion in colon adenomatous polyps. **Methods** The expression of p53, Ki-67 and CD34 was determined by immunohistochemistry in 38 low and 24 high risk cases of colon adenomatous polyps and their relation to pathological indexes was analyzed. **Results** Expression of p53, Ki-67 and CD34 was increased in high risk group compared with low risk group ($P<0.01$ or 0.05). Their expression was correlated with lesional size and number, atypical hyperplasia, and pathological classification ($P<0.01$ or 0.05). **Conclusion** The detection of p53, Ki-67 and CD34 is helpful to determine the lesional degree of colon adenomatous polyps.

Key words: colon polyps; p53; Ki-67; CD34

结肠息肉是结肠黏膜过度增生形成的新生物, 按Morson组织学分为非肿瘤性和肿瘤性, 其中肿瘤性中腺瘤性息肉与结肠癌的发生密切相关。而结肠息肉又以腺瘤性息肉最为常见, 故为了及时筛查出癌变的结肠息肉, 找出与息肉癌变相关的生物学标志物, 作者对本院的结肠腺瘤性息肉进行了p53、Ki-67和CD34测定, 以了解这些生物学指标在结肠腺瘤性息肉的表达及意义, 以期初步鉴别结肠息肉是否恶变提供实验依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集2014年5月至2017年10月广东省农垦中心医院结肠腺瘤性息肉患者(均经病理学证实)62例, 取其肠镜活检标本。其中男34例, 女28例, 年龄32~79岁, 平均35.0岁。按波士顿召开的第三次国际大肠

癌会议中大肠腺瘤组讨论建议的方案分为低危组(38例)和高危组(24例)。凡是单个、有蒂(或广基), 但 <2 cm管状腺瘤, 伴轻或中度不典型增生的腺瘤属低危组; 而有以下情况之一者则属高危组: 多个腺瘤、腺瘤直径 >2 cm、广基的绒毛状或混合型腺瘤、腺瘤有重度不典型增生。

1.2 方法

采用免疫组化SP法分别标记p53、Ki-67和CD34。鼠抗人p53、鼠抗人Ki-67、兔抗人CD34单克隆抗体和SP试剂盒均购自福州迈新公司。按低危组、高危组以及腺瘤大小、数量、不典型增生程度、病理状况等分别进行表达对比。

1.3 判定标准

判定标准参照1996年全国免疫组织化学技术与诊断标准化专题研讨会意见, 用普通显微镜选取肿瘤细胞较多的10个视野, 然后在高倍视野下进行观察。p53和Ki-67抗原染色定位于细胞核, 呈棕褐色为阳性, 计算阳性率。阳性细胞数占计数细胞的百分率 $\geq 25\%$ 为阳性, $<25\%$ 为阴性。CD34蛋白阳性表

收稿日期: 2017-12-05; 修订日期: 2018-01-15

作者简介: 江康伟(1984-), 男, 学士, 主治医师。

达定位于血管的内皮细胞浆,新生微血管均染色为红褐色。肿瘤内微血管密度(MVD)计算采用Weidner法。

1.4 统计学处理

使用SPSS 17.0统计软件进行分析。计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结肠腺瘤性息肉中p53、Ki-67和CD34的表达

p53和Ki-67抗原染色定位于细胞核,呈棕褐色

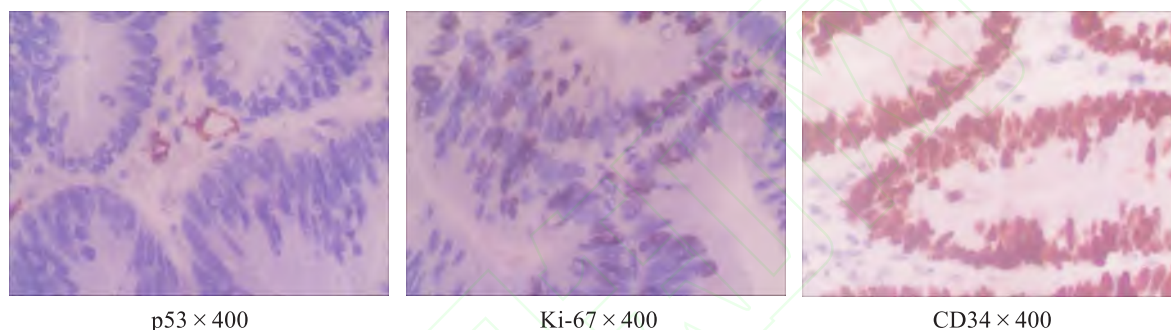


图1 低危组免疫组化典型图

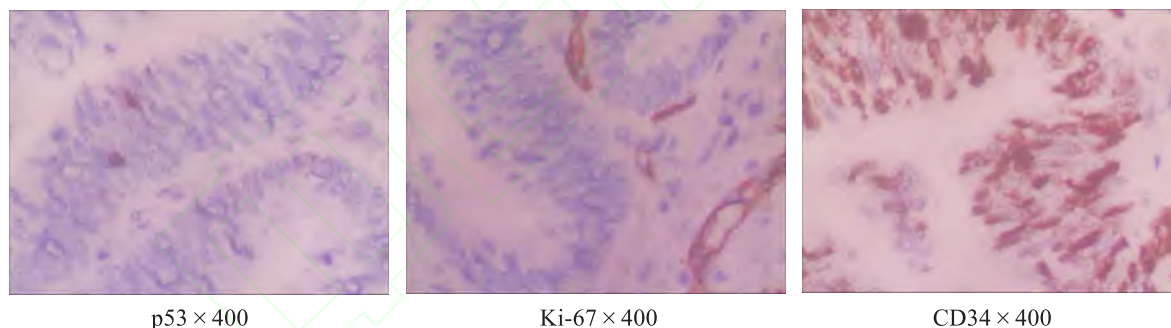


图2 高危组免疫组化典型图

2.2 结肠腺瘤性息肉中p53、Ki-67和CD34的表达与临床病理指标的关系

p53、Ki-67、CD34的表达与结肠腺瘤性息肉的病灶大小、病灶个数、不典型增生情况以及病理状况有关($P<0.05$ 或 0.01)。病灶越大、数量越多则表达越明显($P<0.05$ 或 0.01);重度不典型增生的表达高于轻、中度($P<0.01$);混合型腺瘤的表达明显高于管状腺瘤($P<0.01$)。详见表1。

3 讨论

由于结肠息肉绝大多数为腺瘤性,而结肠腺瘤性息肉又与结肠腺癌的发生密切相关。Khder等^[1]报道结肠息肉的各种病理类型中腺瘤性息肉的发生率

为阳性;而CD34则表达于血管内皮细胞胞浆内,均染色良好,阳性细胞胞浆内见红褐色颗粒,其免疫组化典型图详见图1和图2。p53在结肠腺瘤性息肉中的阳性率为20.9%(13/62),其中低危组4例(10.5%, 4/38),高危组9例(37.5%, 9/24),差异有统计学意义($P<0.05$)。Ki-67在结肠腺瘤性息肉中的阳性率为24.1%(15/62),其中低危组5例(13.2%, 5/38),高危组10例(41.7%, 10/24),差异有统计学意义($P<0.05$)。CD34表达的MVD值在低危组和高危组分别为 $(12.5 \pm 8.6)/HP$ 和 $(22.1 \pm 13.5)/HP$,两组间差异有统计学意义($P<0.01$)。

最高达76.5%。结肠腺瘤性息肉的癌变机率与患者的年龄、息肉的数目、体积的大小、病理组织学形态有关。潘益峰等^[2]报道大于40岁患者结肠息肉癌变率明显增高。结肠息肉的癌变与息肉的数目有关,多发息肉的癌变率高于单发息肉的癌变率^[3]。结肠息肉的大小与癌变有一定的相关性,直径 >20 mm的结肠息肉的癌变率达10%^[4]。于晓娜等^[5]研究发现,结肠息肉癌变与息肉的病理组织学类型密切相关,管状腺瘤癌变率较低,绒毛状腺瘤癌变率最高。波士顿召开的第三次国际大肠癌会议按其相关因素将结肠息肉分为低、高危组,为结肠息肉的分层治疗及随访指明了方向。

腺瘤性息肉向腺癌的顺序演变理论已被许多基

表1 结肠腺瘤性息肉中p53、Ki-67和CD34的表达与临床病理指标的关系

临床病理指标	n	p53	Ki-67	CD34(MVD值)
病灶大小				
< 2 cm	38	2	3	(6.5±0.9)/HP
≥2 cm	24	11	12	(23.5±8.6)/HP
病灶个数				
单个	38	4	3	(8.7±1.3)/HP
多个	24	9	12	(30.0±12.8)/HP
不典型增生情况				
轻	21	1	2	(3.5±0.8)/HP
中	17	1	1	(18.5±5.8)/HP
重	24	11	12	(25.2±18.0)/HP
病理状况				
管状腺瘤	38	2	2	(6.4±0.8)/HP
绒毛状腺瘤	13	4	5	(38.4±18.6)/HP
混合型腺瘤	11	7	8	(28.6±15.9)/HP

基础研究证实，在癌前病变到癌的过程中基因起着关键的作用。p53基因的突变(缺失)使细胞增殖加快，细胞凋亡受到抑制，促进腺瘤性息肉向腺癌发展。大量文献表明p53突变在结肠腺瘤癌变过程中起关键作用^[6]。p53在正常组织、低级别腺瘤、高级别腺瘤、腺癌中表达逐渐增强，大肠癌p53表达率为50%~80%，腺瘤p53表达率小于10%，正常大肠组织未见表达，说明p53突变具有阶段性，其遗传学改变主要发生在腺瘤性息肉转变为腺癌阶段。本研究显示，p53在低危组中的表达与高危组明显不同，在低危组腺瘤中低表达，而在高危组中呈较高表达，说明p53对腺瘤性息肉的生长和恶性转化具有重要的促进作用。

Ki-67是反映细胞增殖情况的一个指标，主要表达在细胞核中，与细胞的有丝分裂相关，其高低表达显示了肿瘤细胞增殖速度的快慢，水平越高肿瘤细胞的恶性程度越高。因此在临床上多用于癌症的预后分析，同时可通过结合形态学以鉴别病变的良恶性^[7]。本研究中发现，高危组Ki-67表达率明显高于低危组，说明在腺瘤性息肉癌变的过程中伴有细胞群体增殖活动性的增强，随着增殖指数的上升，其癌变机率也明显增加。

肿瘤的发展有赖于肿瘤内微血管的生长，而MVD是预测肿瘤的发生、发展及预后的重要标志

物，目前多用免疫组化方法标记肿瘤内微血管。CD34是最有效标记血管内皮细胞的抗体，可通过计算新生微血管数目，判断肿瘤内微血管的生长能力，从而判断肿瘤的良恶性。肿瘤恶性组织中的CD34呈过表达状态，而良性组织中CD34则呈弱表达或不表达。刘红等^[8]研究发现，正常大肠黏膜、大肠腺瘤和腺癌组织中，CD34表达的MVD计数呈上升趋势，提示血管生成在大肠癌的发展中占有重要的地位，并且有助于鉴别肿瘤的良恶性，提高了恶性肿瘤的诊断率。本组研究结果表明，低危组MVD计数明显低于高危组，大腺瘤及腺瘤有重度不典型增生者病灶边缘的MVD明显高于病灶中心，与以上文献结果一致。

综上所述，p53、Ki-67和CD34在结肠腺瘤性息肉中的高表达预示其存在恶性潜能，特别是高危人群。我们将继续追踪本组患者，明确其恶变机率，以便进一步明确p53、Ki-67和CD34的检测意义，这对于大肠癌的早期诊断和广泛性筛查有重要的意义，也对结肠息肉的分层治疗有一定的指导作用。

参考文献：

[1] Khder S A,Trifan A,Danciu M, et al. Colorectal polyps: clinical, endoscopic, and histopathologic features[J]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2008, 112(24): 59-65.

[2] 潘益峰, 张明五, 金明娟, 等. 结直肠癌的息肉中Caspase通路上基因表达水平[J]. 浙江大学学报(医学版), 2011, 15(3): 35-36.

[3] 林小兰, 刘圣活, 李珍. 550例大肠息肉的临床病例分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2011, 16(2): 139-140.

[4] 苏芳, 罗雁, 李宇琛, 等. 结肠息肉癌变因素分析[J]. 首都医学, 2012, 11(22): 28-29.

[5] 于晓娜, 邵顺子, 沈才飞, 等. 大肠息肉癌变相关危险因素分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(29): 3866-3869.

[6] 彭晓峰, 余志金, 钟选芳, 等. 大肠侧向发育型肿瘤p53、c-myc和Ki-67的表达研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2014, 30(9): 1058-1060.

[7] 刘萍, 肖秀丽, 龙汉安, 等. Ki67和P53在大肠癌组织中表达的临床病理意义及其相关性探讨[J]. 中华消化内镜杂志, 2013, 36(6): 567-572.

[8] 刘红, 吴静, 林香春, 等. 结肠息肉癌变过程中内镜微血管特征与MVD IGF-1 STAT3表达相关性研究[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(10): 499-503.