

TCTP、mTOR 在胃癌中的表达意义

张莉霞^{1,2)}, 肖菊香¹⁾, 锁爱莉¹⁾, 王颖¹⁾, 陈海燕¹⁾, 朱娇¹⁾

(1) 西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤内科, 陕西 西安 710061; 2) 西安一四一医院肿瘤内科, 陕西 阎良 710089)

[摘要] **目的** 探讨人肿瘤翻译控制蛋白 (TCTP)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 在胃癌组织中的表达并分析其与临床病理特征的关系. **方法** 采用免疫组织化学法检测 78 例胃癌及 10 例正常胃组织中 TCTP、mTOR 的表达. **结果** 胃癌组织中 TCTP、mTOR 蛋白的阳性表达率显著高于癌旁正常胃粘膜组织 ($P < 0.01$), 其表达水平与胃癌组织学分化类型、浸润深度、临床分期、淋巴结转移、远处转移明显相关 ($P < 0.05$); 而与胃癌患者性别、年龄及肿瘤生长部位之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$). 胃癌患者组织分化程度越低、浸润深度越深、临床分期愈高, TCTP、mTOR 表达阳性率愈高; 且有淋巴结转移及远处转移者 TCTP 阳性表达率明显高于无转移者 ($P < 0.05$). 生存期分析显示, TCTP、mTOR 表达阳性者与阴性者生存时间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$). **结论** TCTP、mTOR 的异常表达参与了胃癌的演进过程, 可能是胃癌患者预后的一个独立指标之一.

[关键词] 胃癌; 肿瘤翻译控制蛋白; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

[中图分类号] R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 04 - 0030 - 05

The Expression and Significance of TCTP and mTOR in Human Gastric Carcinoma

ZHANG Li-xia^{1,2)}, XIAO Ju-xiang¹⁾, SUO Ai-li¹⁾, WANG Ying¹⁾, CHEN Hai-yan¹⁾, ZHU Jiao¹⁾

(1) Dept. of Medical Oncology, The 1st Affiliated Hospital, Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi 710061; 2) Dept. of Medical Oncology, 141 Hospital of Xi'an, Xi'an Shaanxi 710089, China)

[Abstract] **Objective** To explore the expression of tumor translation control protein (TCTP) and mammalian target of rapamycin (mTOR) in gastric carcinoma and analyze the relationships between TCTP, mTOR and clinicopathological features. **Method** The levels of TCTP and mTOR were detected from tissues of 78 gastric cancer patients and 10 normal people by immunohistochemical assay. **Results** Positive expression rate of TCTP and mTOR was significantly higher in gastric cancer tissues than in adjacent normal tissues. The expression level of TCTP and mTOR was significantly related to types of gastric tissue differentiation, depth of invasion, clinical stage, lymph node metastasis and distant metastasis, but not significantly related to patient sex, age and tumor location. Patients with lower degree of differentiation, deeper invasion or higher clinical stage, the expression rates of TCTP and mTOR were higher. TCTP and mTOR expression rate of patients with lymph node and distant metastasis was significantly higher than those of without lymph node and distant metastasis. Survival analysis showed that survival time of patients with positive expression rate of TCTP and mTOR and with negative expression rate of TCTP and mTOR had statistically significant difference. **Conclusion** The abnormal expression of TCTP and mTOR is involved in the evolution of gastric cancer, and is an independent prognostic indicator for gastric cancer patients.

[Key words] Gastric cancer; Tumor translational control protein; Mammalian target of rapamycin

翻译控制肿瘤蛋白 (translationally controlled tumor protein, TCTP) 是一个具有多种功能的蛋白质, 具

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (30940023)

[作者简介] 张莉霞 (1983~), 女, 甘肃天水市人, 在读硕士研究生, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤临床工作.

[通讯作者] 肖菊香. E-mail: xiao_students@163.com

有调节细胞骨架、抗凋亡、生长与发育、肿瘤逆转、细胞分化、细胞应激反应、炎症反应等方面的功能. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 研究显示人体许多肿瘤的发生与 mTOR 信号通路异常有关. 目前它们在胃癌临床研究中报道较少. 本研究检测 TCTP 和 mTOR 在胃癌中的表达, 并探讨其临床意义.

1 材料与方法

1.1 材料

组织标本收集 2009 年 1 月至 2011 年 1 月西安交通大学第一附属医院临床资料完整的胃癌及同一患者癌旁组织石蜡标本 78 例及其正常胃组织 10 例. 入选标准: 年龄在 40~75 岁, 所有病例临床分期 \leq III 期且有开腹手术史, 术前均未行放化疗. 其中癌组织 78 例, 癌旁组织 78 例. 78 例患者中, 男性 43 例, 女性 35 例, 男女比例为 1.2:1; 年龄 41~75 岁, 中位年龄 60 岁, \leq 60 岁 39 例, >60 岁 49 例; 病灶部位: 胃体部 67 例, 胃贲门部 11 例. 组织分化程度: 高分化腺癌 7 例, 中分化腺癌 24 例, 低分化腺癌 31 例, 未分化癌 16 例; 浸润深度: 未穿透浆膜层 (T1+T2) 32 例, 穿透浆膜层 (T3+T4) 46 例. 有淋巴结转移 27 例, 无淋巴结转移 51 例. 有远处转移 30 例, 无远处转移 48 例. 10 例正常胃黏膜组织作为对照. 通过医院伦理委员会批准.

1.2 方法

主要试剂兔抗人 TcTP (ab37506) 多克隆抗体购自 Abcam; 兔抗人 mTOR 多克隆抗体购自北京博

奥森生物科技有限公司, ultra sensitive SP 免疫组化试剂盒和 DAB 显色试剂均购自福建迈新生物技术开发有限公司.

1.2.1 免疫组织化学法 检测胃癌及正常胃组织中 TCTP 蛋白、mTOR 蛋白的表达, 免疫组化采用 SP 二步法进行. 按照免疫组化试剂盒说明书进行.

1.2.2 免疫组织化学结果判读 免疫组化结果以胞浆出现黄褐色为阳性信号. 按照染色深浅, 阳性分为: 阴性 (-, 0 分)、弱阳性 (+, 1 分)、阳性 (++, 2 分) 与强阳性 (+++, 3 分); 按阳性染色细胞数所占比例分为: 0 (0 分)、1%~25% (1 分)、26%~50% (2 分)、51%~75% (3 分) 和 \geq 75% (4 分). 二者相加得分 \geq 3 分为阳性表达^[4].

1.3 统计学处理

采用 SPSS 统计软件进行处理. 采用卡方检验进行相关性分析、Kaplan-Meier 方法进行生存期分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 TCTP、mTOR 蛋白在胃癌、癌旁组织及正常胃粘膜组织中的表达

TCTP、mTOR 蛋白主要表达在细胞浆内, 呈黄褐色 (图 1、图 2). TCTP、mTOR 在胃癌组织中阳性表达率分别为 71.79%、51.28%; 在癌旁组织阳性表达率分别为 50.86%、24.6%, 在正常胃粘膜组织中阳性表达率分别为 10%、0.0%; TCTP、mTOR 在胃癌、癌旁组织及正常胃粘膜组织中表达差异具有统计学意义 ($P < 0.01$).

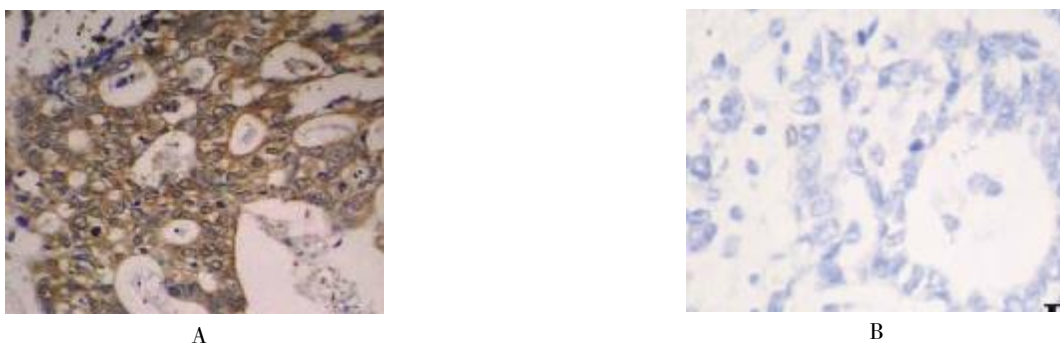


图 1 胃癌组织中 TCTP 蛋白的表达

Fig. 1 Expression of TCTP in gastric cancer tissues

A: 阳性表达 ($\times 400$); B: 阴性对照 ($\times 400$)

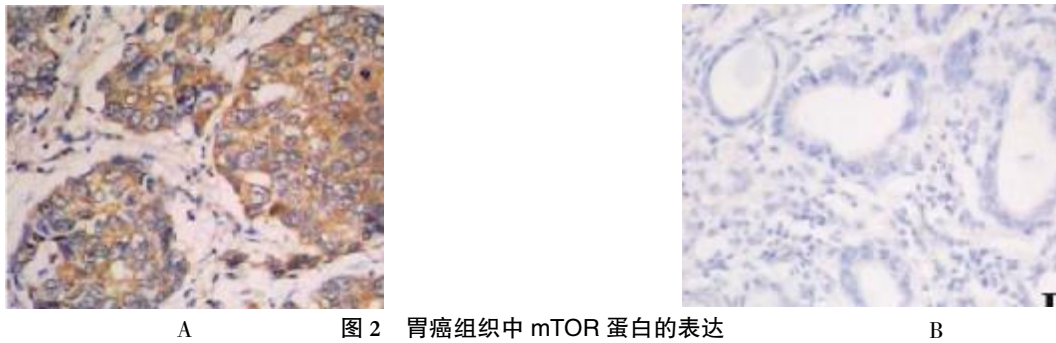


图 2 胃癌组织中 mTOR 蛋白的表达
Fig. 2 Expression of mTOR in ganstric cancer tissues
 A:阳性表达 (× 400); B:阴性对照 (× 400)

2.2 TCTP、mTOR 蛋白表达与胃癌临床病理特征的关系

TCTP、mTOR 蛋白的表达与组织分化类型、浸润深度、临床分期、淋巴结转移及远处转移情

况明显相关,而与胃癌患者性别、年龄、肿瘤生长部位之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1.

TCTP、mTOR 蛋白的表达与胃癌组织分级呈负相关.

表 1 mTOR、TCTP 表达与胃癌病理特征之间的关系
Tab. 1 mTOR and TCTP expression in relation to clinicopathologic variables

病理特征	n	mTOR 表达			TCTP 表达		
		阴性	阳性	阳性率 (%)	阴性	阳性	阳性率 (%)
性别							
男	43	22	21	48.84	14	29	67.44
女	35	16	19	54.29	8	27	77.14
年龄 (相关)							
≤60	39	21	18	46.15	15	28	71.79
>60	49	27	22	44.90	21	28	57.14
胃癌部位							
胃体	67	20	47	70.83	5	19	79.17
贲门	11	7	4	36.36	1	8	72.73
组织分化类型							
高	7	5	2	28.57	6	1	14.29**
中	24	17	7	29.17	12	12	50.00
低	31	13	18	58.06	6	25	80.65
未	16	3	13	81.25	4	12	72.00
分期							
I	14	12	2	14.29	8	6	42.86*
II	15	9	6	40.00	5	10	66.67
III	27	12	15	55.56	6	21	77.78
IV	22	5	17	77.27	3	19	86.36
T分期							
T1+T2	32	10	22	68.75**	17	15	46.88**
T3+T4	46	28	18	39.13	5	41	89.13
淋巴转移							
无	51	32	19	37.25**	19	32	62.75*
有	27	6	21	77.78	3	24	88.89
远处转移							
无	48	29	19	39.58**	18	30	62.50*
有	30	9	21	70.00	19	11	36.67

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

2.3 TCTP、mTOR 蛋白表达与胃癌生存时间的关系

所有患者随访 3 a, 随访率 100%. TCTP、mTOR 蛋白表达与胃癌预后关系 (表 2), mTOR 表达阳性与 mTOR 表达阴性患者 1 a 生存率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), TCTP 表达阳性与 TCTP 表达阴性的 1 a、2 a 生存率差异有统计学意义 ($P <$

0.05). TCTP、mTOR 表达阳性的患者平均生存时间分别为 10.04、9.08 个月; 表达阴性的患者平均生存时间为 18.25、18.70 个月. 经过 Log Rank 统计学检验, 得出 TCTP、mTOR 阳性和 TCTP、mTOR 阴性患者生存时间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 3、图 4.

表 2 TCTP、mTOR 表达与胃癌预后的关系

Tab. 2 Relation between TCTP, mTOR expression and the prognosis of gastric cancer

项目	n	1 a 生存率 (%)	2 a 生存率 (%)	3 a 生存率 (%)
mTOR 阳性	24	70.0*	47.7	31.4
mTOR 阴性	54	91.2	64.5	48.2
TCTP 阳性	25	63.4*	35.5*	21.8
TCTP 阴性	73	87.5	62.3	39.7

与 3 a 生存率比较, * $P < 0.05$.

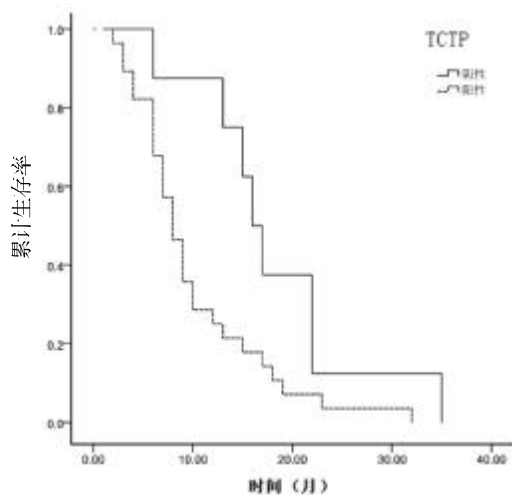


图 3 mTOR 表达与生存时间关系

Fig. 3 Relation between mTOR expression and overall survival time

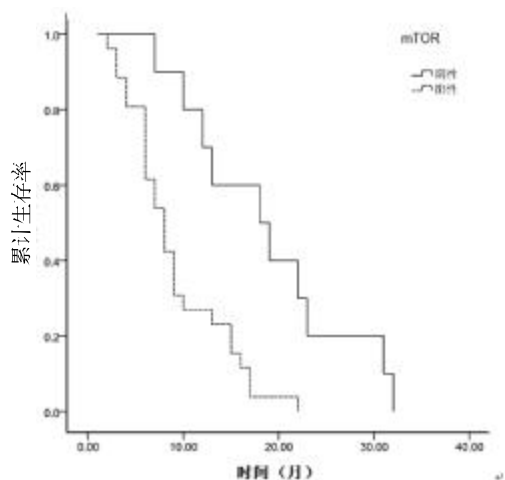


图 3 TCTP 表达与生存时间关系

Fig. 3 Relation between TCTP expression and overall survival time

3 讨论

翻译控制肿瘤蛋白 (translationally controlled tumor protein, TCTP) 是一个广泛表达于真核生物中具有多种生物学功能的蛋白质, 它参与细胞生长、细胞周期调控、肿瘤的恶性转化和调节细胞凋亡等. TCTP 最初是在艾氏腹水瘤细胞中被鉴定出来的, 随后发现其是在各种细胞中广泛表达并与细胞生长相关的一个蛋白质. 裂殖酵母 TCTP 蛋白的精细结构后发现 TCTP 的结构与 Mss4/Dss4 蛋白家族类似^[2]. TCTP 的表达在转录水平、翻译水平上都受到高度的调控, 并且许多胞外信号也可以调节 TCTP 的表达. 最近的一些研究突出显示了 TCTP 在细胞周期进程、恶性肿瘤转化过程和细胞分化过程中的作用^[3]. 另外, TCTP 在细胞外有组胺释放因子的功能和抗凋亡的活性等^[3]. 研究报道 TCTP 在卵巢癌、结肠癌、皮肤鳞状细胞癌、乳腺癌等多种肿瘤组织中高表达, 且其表达水平与癌组织的分级有着正相关^[4-7]. Zhu 等^[8]发现在肝切除后的再生中 TCTP mRNA 转录上调, 尤其在再生的 3~12 h 内显著上调, 在肝癌中 TCTP mRNA 转录也上调. TCTP mRNA 的过表达可能在肝组织增殖中有着周期特异性, 并在肝脏增殖和肝癌发生中起重要作用. Kloc M^[9]等研究报道, 高表达 TCTP 的卵巢癌细胞侵袭性更强. 褚忠华^[10]等研究显示 TCTP 促进结肠癌细胞增殖、迁移和侵袭. 郭泽^[11]等研究报道: TCTP 在人皮肤鳞状细胞癌组织中高表达, 且其表达水平与癌组织的分级有着正相关关系. 李嗣杰等^[12]报道 TCTP 在乳腺癌组织中阳性表达率为 64.89%, 并且表达阳性的患者生存时间明显短于阴性表达的患

者. TCTP 已经被证实, 在多种肿瘤组织中存在高表达, 但其在胃癌组织中的表达尚未见报道.

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是存在于胞浆中一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 属于磷酸肌醇激酶相关蛋白激酶家族 (phosphoinositide kinase-related kinase, PIKK), mTOR 信号通路由于处于生长调节的中心, 磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) /Akt/ mTOR 信号通路活化与多种肿瘤发生密切相关. 近几年来, mTOR 通路在胃癌中研究较多, 它能够加速细胞周期、减少细胞凋亡、并促进肿瘤细胞的迁移. 现已发现许多肿瘤如乳腺癌、前列腺癌、肺癌中都 mTOR 信号通路的调节异常. PI3K/Akt/mTOR 信号通路活化与多种肿瘤发生密切相关, 在脑胶质瘤、乳腺癌、卵巢癌中早已有报道^[13-15]. 国内徐大志、袁火忠^[16,17]等人在胃癌标本中检测到 mTOR 的阳性表达率在 51.4% ~ 53.7% 之间. Kim M 等^[18]报道, TCTP 在宫颈癌细胞中高表达能激活 PI3K/Akt 通路从而促进癌细胞的存活及转移.

本实验结果显示 TCTP、mTOR 蛋白在胃癌组织中阳性表达率分别为 71.79%、51.28%, 癌旁组织中阳性表达率分别为 50.86%、24.6%, 正常胃粘膜组织中阳性表达率分别为 15.36%、0%. TCTP、mTOR 蛋白在胃癌组织中的表达明显高于癌旁组织及正常胃组织. 并且随着临床分期、浸润深度的增高, 阳性表达率逐渐增高, 淋巴结转移阳性的胃癌组织明显高于阴性者. 据上述结果显示, TCTP 阳性表达的胃癌可能更具有侵袭及转移能力, TCTP、mTOR 蛋白有望成为胃癌判断预后的指标之一.

[参考文献]

- [1] MASUNAGA R, KOHNO H, DHAR D K, et al. Cyclooxygenase-2 expression correlates with tumor neovascularization and prognosis in human colorectal carcinoma patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6 (10): 4 064 - 4 068.
- [2] THAW P, BAXTER N J, HOUNSLOW A M, et al. Structure of TCTP reveals unexpected relationship with guanine nucleotide-free chaperones [J]. *Nature Structural Molecular Biology*, 2001, 8 (8): 701 - 704.
- [3] BOMMER U A, ANDTLIELE B J. The translationally controlled tumour protein (TCTP) [J]. *Int J Biochemistry and Cell Biology*, 2004, 36 (3): 379 - 385.
- [4] KLOC M, TEJPAL N, SIDHU J, et al. Inverse relationship between TCTP/RhoA and p53/cyclin A/actin expression in ovarian cancer cells [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2012, 50 (3): 358 - 367.
- [5] CHU Z H, LIU L, ZHENG C X, et al. Proteomic analysis identifies translationally controlled tumor protein as a mediator of phosphatase of regenerating liver-3-promoted proliferation, migration and invasion in human colon cancer cells [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124 (22): 3 778 - 3 785.
- [6] 谭文彬, 周广起, 王宵, 等. IRE-BP1 蛋白与肝癌细胞耐药性发生机制的研究 [J]. *国外医学医学地理分册*, 2013, 34 (1): 54 - 56.
- [7] LI S J, JIA H Y, WU D, et al. Expression of translationally controlled tumor protein in human breast cancer and its clinical significance [J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2011, 31 (9): 1 560 - 1 563.
- [8] ZHU W L, CHENG H X, HAN N. Messenger RNA expression of translationally controlled tumor protein (TCTP) in liver regeneration and cancer [J]. *Anticancer Res*, 2008, 28 (3A): 1 575 - 1 580.
- [9] KLOC M, TEJPAL N, SIDHU J, et al. Inverse relationship between TCTP/RhoA and p53/cyclin A/actin expression in ovarian cancer cells [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2012, 50 (3): 358 - 367.
- [10] CHU Z H, LIU L, ZHENG C X, et al. Proteomic analysis identifies translationally controlled tumor protein as a mediator of phosphatase of regenerating liver-3-promoted proliferation, migration and invasion in human colon cancer cells [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124 (22): 3 778 - 3 785.
- [11] 郭泽, 吴迪, 周炳荣, 等. 翻译控制肿瘤蛋白在鳞状细胞癌和细胞株 A431 及 SCL-1 中的表达 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2012, 45 (9): 655 - 658.
- [12] LI S J, JIA H Y, WU D, et al. Expression of translationally controlled tumor protein in human breast cancer and its clinical significance [J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2011, 31 (9): 1 560 - 1 563.
- [13] CHOEG, HORVATHS, CLOUGHESY T F, et al. Analysis of the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway in glioblastoma patients in vivo [J]. *Cancer Res*, 2003, 63 (4): 2 742 - 2 746.
- [14] NEVE R M, HORVATHS, HYNES N E. Distinct roles for phosphoinositide 3-kinase, mitogen activated protein kinase and P38MAPK in mediating cell cycle progression of breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2002, 21: 4 567 - 4 576.
- [15] PHILP A J, CAMPBELLIG, LEET C, et al. The phosphatidylinositol 3-kinase p85 alpha gene is an oncogene in human ovarian and colon tumors [J]. *Cancer Res*, 2001, 61 (2): 7 426 - 7 429.
- [16] 徐大志, 夏良平, 林桐榆, 等. 磷酸化的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白在胃癌组织中的表达 [J]. *中山大学学报*. 2009, 30 (3): 304 - 307.
- [17] 袁火忠, 黄兴伟, 谢敏明, 等. Grb2 和 mTOR 在胃癌中的表达 [J]. *广东医学*, 2011, 32 (19): 2 544 - 2 545.
- [18] KIM M, JUNG J, LEE K, et al. Roles of ERK, PI3 kinase, and PLC-gamma pathways induced by overexpression of translationally controlled tumor protein in HeLa cells [J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2009, 485 (1): 82 - 87.

(2014-02-23 收稿)