

## 乳腺癌组织 PTEN 表达与血清 Pleiotrophin 水平的相关性研究

傅春玲, 徐金明, 张世琼, 刘定荣, 周 琪, 李 伟, 涂 伟

(重庆市涪陵中心医院病理科, 重庆 408000)

**【摘要】 目的** 探讨乳腺癌组织中 PTEN 蛋白表达与血清多效生长因子(Pleiotrophin, PTN)水平的关系。**方法** 采用免疫组化检测 52 例乳腺癌组织中 PTEN 蛋白表达, 采用特异性酶联免疫吸附实验检测该组患者术前血清 PTN 水平。**结果** PTEN 阴性组 36 例, 血清 PTN 平均值(566.34+464.51) pg/ml; PTEN 阳性组 16 例, 血清 PTN 平均值(408.68+170.77) pg/ml。两组比较血清 PTN 平均水平差异无统计学意义。**结论** 乳腺癌的发生发展是一个复杂的过程, 在乳腺癌的发生发展中 PTEN 和 PTN 或许是相互独立的因素, 它们之间的关系还需要更多的证据来证明。

**【关键词】** 乳腺癌; 磷酸酶及张力蛋白同源物; 多效生长因子

**【中图分类号】** R737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2014)14-2168-02

**Clinical significance of PTEN expression in tissue and pleiotrophin level in serum of breast cancer.** FU Chun-ling, XU Jin-ming, ZHANG Shi-qiong, LIU ding-rong, ZHOU Qi, LI Wei, TU Wei. Department of Pathology, Chongqing Fuling Central Hospital, Chongqing 408000, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression of PTEN in breast cancer tissues and the level of pleiotrophin in breast cancer serums and study its relationship. **Methods** Using immunohistochemical to detect the expression of PTEN protein in breast cancer tissues of 52 cases, and using specific enzyme-linked immunosorbent experiment to test the level of PTN in preoperative serum of patients in this group. **Results** There were 36 patients in PTEN negative group with an average serum PTN value as (566.34+464.51) pg/ml, while there were 16 cases in PTEN positive group with an average serum PTN value as (408.68+170.77) pg/ml. There was no statistically significant difference in the average serum PTN values between the two groups. **Conclusion** The development of breast cancer is a complicated process. In the development of breast cancer, PTN and PTEN may be independent of each other, and the relationship between them still needs more evidence to prove.

**【Key words】** Breast cancer; Phosphase and tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN); Pleiotrophin (PTN)

乳腺癌细胞的增殖和侵袭转移是一个极其复杂的多步骤动态过程, 所有过程都需要通过激活相应的细胞内信号转导途径来实现。10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物(Phosphase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)是一种抑癌基因, 在多种肿瘤中存在缺失或突变, 通过负调控 PI3K/AKT 通路参与细胞的增殖、凋亡、分化与迁移<sup>[1-3]</sup>。多效生长因子(Pleiotrophin, PTN)是一种可同肝素结合的分泌性生长、分化因子, 具有刺激细胞增殖与迁移、促进血管生成、促进神经系统及骨发育等功能, 其功能同 PTEN 基因敲除小鼠的表型有相符之处<sup>[4]</sup>。在本项研究中, 我们通过免疫组化和 ELISA 试验分别检测乳腺癌组织中 PTEN 蛋白表达和患者术前血清

PTN 水平, 揭示两者的关系。

### 1 材料与方法

**1.1 材料** 收集 2010-2012 年在我院就诊的乳腺癌患者术前血清标本 52 份, 分离血清后置 -80℃ 保存。术后收集患者匹配的组织标本 52 份, 所有标本均经常规 10% 福尔马林溶液固定, 石蜡包埋切片。患者年龄 38~78 岁, 中位年龄 49 岁。

**1.2 免疫组化染色** 兔抗人 PTEN 多克隆抗体购自中衫金桥生物技术有限公司, 用 Max Vision 两部法行免疫组化染色。用已知阳性标本作为对照, 用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照。PTEN 蛋白主要定位于细胞浆, 胞浆含有棕黄色颗粒的肿瘤细胞计为阳性细胞。随机选择 10 个高倍视野, 计数

1 000个肿瘤细胞,计算阳性细胞百分率。 $<10\%$ 为(-),  $10\% \sim 50\%$ 为(+),  $>50\%$ 为(++)。在分析时将(-)~(+)归为低表达,(++)归为高表达。低表达被认为是表达缺失。

1.3 ELISA检测 PTN-ELISA试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司,采用美国 Rayto 雷杜(RT-6100酶标仪)进行检测。每份标本进行双孔检测,取二者平均值作为最终结果进行统计分析。

1.4 统计学方法 应用SPSS18.0统计学软件进行数据分析,计量资料应用独立样本 $t$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 乳腺癌组织中PTEN的表达 PTEN阳性定位于乳腺癌细胞浆,着色深浅不一,散在分布,细胞核表达较少(图1)。PTEN在乳腺癌组织中的表达:阴性36例,强阳性16例。

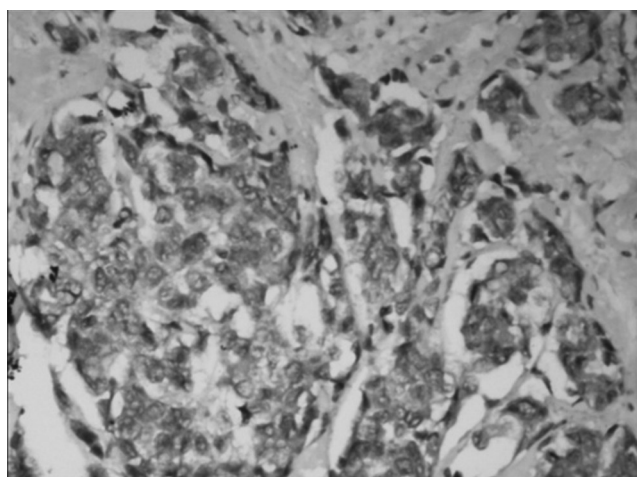


图1 PTEN在乳腺癌组织中的表达

2.2 乳腺癌患者血清中PTN水平 检测52例乳腺癌患者血清PTN水平,最小值129.1 pg/ml,最大值2 000.0 pg/ml,平均值509.7 pg/ml。

2.3 PTEN与PTN的关系 PTEN阴性组36例,血清PTN平均值(566.34+464.51) pg/ml; PTEN阳性组16例,血清PTN平均值(408.68+170.77) pg/ml。两组比较血清PTN平均水平差异无统计学意义( $t=1.31$ ,  $P=0.20$ )。

## 3 讨论

PTEN是一种抑癌基因,在多种肿瘤中存在缺失或突变,通过负调控PI3K/AKT通路参与细胞的增

殖、凋亡、分化与迁移。PTN功能同PTEN基因敲除小鼠的表型有相符之处。

Li等<sup>[5]</sup>对PTEN缺失的小鼠胚胎成纤维细胞和正常小鼠胚胎成纤维细胞的基因表达状况进行了基因芯片分析,发现PTN在PTEN缺失细胞中和PTEN基因敲除小鼠的乳腺癌组织中高达,PTEN通过PI3K-AKT途径参与调控PTN表达,而PTN稳定沉默后导致磷酸化AKT还原,并显著降低细胞的生长和成瘤能力。Suzuki等<sup>[6]</sup>发现,Rituximab(利妥昔单抗,美罗华)在治疗B细胞淋巴瘤中可介导上调PTEN表达,抑制PI3K/AKT信号和PTN表达。由此推测,PTN可能通过PTEN/AKT信号通路的调节,影响肿瘤细胞生长。

基于上述推测,本研究将乳腺癌PTEN结果分为阳性组和阴性组,对血清PTN水平分析,结果两组比较血清PTN平均水平差异无统计学意义。乳腺癌的发生发展是一个复杂的过程,在乳腺癌的发生发展中PTEN和PTN或许都不是一个独立的因素,它们之间的关系还需要更多的证据来证明。

## 参考文献

- [1] Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer [J]. Science, 1997, 275(5308): 1943-1947.
- [2] Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, et al. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers [J]. Nat Genet, 1997, 15(4): 356-362.
- [3] Lee JO, Yang H, Georgescu MM, et al. Crystal structure of the PTEN tumor suppressor: implications for its phosphoinositide phosphatase activity and membrane association [J]. Cell, 1999, 99(3): 323-334.
- [4] Deuel TF, Zhang N, Yeh HJ, et al. Pleiotrophin: a cytokine with diverse functions and a novel signaling pathway [J]. Arch Biochem Biophys, 2002, 397(2): 162-171.
- [5] Li G, Hu YC, Huo YY, et al. PTEN deletion leads to up-regulation of a secreted growth factor pleiotrophin [J]. J Biol Chem, 2006, 281(16): 10663-10668.
- [6] Suzuki E, Chen HM, Baritaki S, et al. Rituximab-mediated upregulation of PTEN expression and inhibition of both the PI3K/AKT pathway and pleiotrophin (PTN) expression in B-NHL: roles in cell growth inhibition and chemosensitization [J]. Blood, 2006, 108: 2374.

(收稿日期:2014-01-13)