

肺癌患者血清 P53 抗体及肺癌组织 P53 表达对肺癌诊断价值的研究

吴翠翠¹, 修冬莹², 张雪琦¹

(1. 北华大学附属医院, 吉林 吉林 132011; 2. 吉林市疾病预防控制中心, 吉林 吉林 132013)

摘要:目的 探讨肺癌患者血清 P53 抗体水平及肺癌组织 P53 表达对肺癌诊断的价值. 方法 采用 ELISA 法检测肺癌患者血清 P53 抗体水平, 并采用免疫组化法检测肺癌组织 P53 表达情况. 结果 肺癌患者血清 P53 抗体 (17.84 ± 8.73) ng/L 水平比正常对照组 (5.43 ± 1.90) ng/L 显著升高 ($P < 0.001$), 肺癌患者血清 P53 抗体水平与肿瘤大小、淋巴转移、远端转移、TNM 分期有关. 肺癌患者癌组织 P53 表达的阳性率为 61.5% (168/273), 肺癌患者癌组织 P53 阳性表达率与肿瘤大小、淋巴转移、远端转移、TNM 分期、分化程度、病理类型有关. 结论 血清 P53 抗体水平与癌组织中的表达有着良好的平行关系, 测定血清 P53 抗体水平或检查肺癌患者癌组织 P53 的表达可对肺癌的诊断、分期、治疗和预后提供重要依据.

关键词:肺癌; P53 蛋白/抗体; TNM 分期

中图分类号: R446.6

文献标志码: A

On Diagnostic Value of Serum P53 Antibody Level and P53 Expression in Patients with Lung Cancer

Wu Cuicui¹, Xiu Dongying², Zhang Xueqi¹

(1. Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin 132011, China;

2. Jilin City Center for Disease Control and Prevention, Jilin 132013, China)

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of P53 antibody level and P53 expression in patients with lung cancer. **Methods** The level of serum P53 antibody and the expression of P53 in lung cancer tissue were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and immunology chemistry, respectively. **Results** The level of P53 antibody (17.84 ± 8.73) ng/L was significantly higher in serum from lung cancer patients than that in serum from normal control group (5.43 ± 1.90) ng/L ($P < 0.001$), and was related to the tumor size, lymph node metastasis, distal metastasis and TNM staging. The positive rate of P53 expression was 61.5% (168/273) in lung cancer tissue, and was related to the size of tumor, lymph node metastasis, distal metastasis, TNM stages, differentiation and pathologic type. **Conclusion** The level of serum P53 antibody was paralleled to its expression in cancer tissues. The detection of serum P53 antibody level or the tissue expression of P53 in lung cancer tissue can provide an important evidence for the diagnosis, staging, treatment and prognosis of lung cancer.

Keywords: lung cancer; P53 protein/antibody; TNM staging

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,全世界每年有21万例新发肺癌患者,占有恶性肿瘤的15%,发病率居第二位,死亡率在所有恶性肿瘤中居第一位^[1].在我国,肺癌的发病率和死亡率逐年上升.近年来,随着医疗技术的发展,基因诊断对肺癌的早期诊断有较大的临床应用价值.P53基因是迄今发现与人类肿瘤相关性最高的基因,基因编码P53蛋白释放入血可诱发机体自身免疫应答,产生P53自身抗体.

因此,检测血清中P53蛋白抗体和组织中P53蛋白的表达对肺癌的诊断和预后判断具有重要临床价值.

1 资料与方法

1.1 资 料

收集2010年1月—2011年12月在吉林大学第一医院PET/CT中心检查的273例肺癌患者,患者中男性187例,女性86例,年龄34~87岁,平均(59±17)岁.根据国际抗癌协会2009年修订的肺癌TNM分期标准:I期19例,II期48例,III期124例,IV期82例.经病理检查,其中小细胞肺癌73例,鳞癌58例,腺癌130例,腺鳞癌12例.

1.2 方 法

1.2.1 仪器设备及标本采集

所有患者于治疗前早晨6:00~7:00空腹采集静脉血5 mL,分离血清,-70℃保存;同时,按同样方法收集30名正常人血清,-70℃保存,待测.样本用Labsysten公司的Multiskan Ascent酶标仪测量.

1.2.2 血清P53抗体的测定

P53抗体(anti-P53)定量检测试剂盒(ELISA)由上海江莱生物科技有限公司提供,按说明书进行操作.

1.2.3 肺癌组织中P53的测定

P53免疫组化法(SP试剂盒)操作步骤:石蜡切片制作;SP三步法.结果分析:每张切片选择5张高倍视野(400倍),用显微镜观察细胞核内有棕色颗粒为阳性.

1.2.4 统计学处理

数据资料使用SPSS 13.0统计学软件进行处理和分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计量资料均采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结 果

2.1 肺癌患者血清P53抗体检测结果

肺癌患者血清P53抗体(17.84±8.73)ng/L水平比正常对照组(5.43±1.90)ng/L显著升高($P<0.001$),肺癌患者血清P53抗体水平与年龄、性别、吸烟史、病理类型和分化程度无关,与肿瘤大小、淋巴转移、远端转移、TNM分期有关,肿瘤<30 mm时,P53抗体水平为(13.15±6.42)ng/L,肿瘤≥30 mm时,P53抗体水平为(20.19±5.96)ng/L.无淋巴结转移时,P53抗体水平为(7.01±6.25)ng/L,发生淋巴结转移时,P53抗体水平为(18.65±5.84)ng/L.无远端转移时,P53抗体水平为(16.84±4.59)ng/L,发生远端转移时,P53抗体水平为(20.18±3.84)ng/L.TNM不同分期的具体数据见表1.

表1 肺癌患者血清P53抗体水平
Tab.1 Level of P53 antibody of patient's serum with lung cancer

临床参数		<i>n</i>	P53 抗体水平/(ng·L ⁻¹)	χ^2	<i>P</i>
肺癌组		273	17.84±8.73	12.34	0.001
年龄/岁	<60	94	18.43±6.19	0.845	0.5
	≥60	179	17.53±5.92		
性别	男	187	18.13±7.14	1.036	0.5
	女	86	17.22±6.14		
	无	47	17.71±5.37		
吸烟史/a	<5	22	17.25±6.57	1.284	0.2
	5~10	36	17.13±6.71		
	11~20	75	18.24±5.68		
	>20	93	18.00±4.94		
肿瘤	<30 mm	91	13.15±6.42	2.483	0.02
	≥30 mm	182	20.19±5.96		

表 1(续)

临床参数		<i>n</i>	P53 抗体水平/(ng·L ⁻¹)	χ^2	<i>P</i>
病理类型	鳞癌	95	17.22±5.45	1.869	0.1
	腺癌	110	17.53±4.70		
	腺鳞癌	21	17.24±6.34		
	小细胞癌	47	20.08±6.97		
分化程度	高分化	27	16.23±6.24	2.034	0.5
	中分化	44	16.17±5.56		
	低分化	185	18.55±4.81		
	未分化	17	16.99±5.17		
淋巴结转移	无	19	7.01±6.25	9.907	0.001
	有	254	18.65±5.84		
远端转移	无	191	16.84±4.59	2.146	0.05
	有	82	20.18±3.84		
TNM 分期	I 期	19	9.62±6.37	4.851	0.001
	II 期	48	15.67±4.14		
	III a 期	74	18.14±3.98		
	III b 期	50	19.36±4.68		
	IV 期	82	19.82±4.17		
健康对照组		30	5.43±1.90		

2.2 肺癌患者癌组织 P53 表达情况

肺癌患者癌组织 P53 表达的阳性率为 61.5% (168/273),肺癌患者癌组织 P53 阳性表达率与年龄、性别、吸烟史无关,与肿瘤大小、淋巴转移、远端转移、TNM 分期、分化程度、病理类型有关. 肿瘤直径<30 mm 和≥30 mm 时,P53 阳性表达率分别为 42.9% 和 70.9%. 有、无淋巴结转移时,P53 阳性表达率分别为 65.4% 和 10.5%. 有、无远端转移时,P53 阳性表达率分别为 55.5% 和 76.5%. TNM 不同分期时具体数据见表 2.

表 2 肺癌患者癌组织 P53 的阳性表达
Tab. 2 Positive expression of lung cancer tissue P53

临床参数		<i>n</i>	P53 抗体水平/%	χ^2	<i>P</i>
年龄/岁	<60	94	64.9(61/94)	3.241	0.1
	≥60	179	59.8(107/179)		
性别	男	187	62.6(127/187)	2.017	0.25
	女	86	59.3(51/86)		
吸烟史/a	无	47	59.6(28/47)	0.894	0.5
	<5	22	59.1(13/22)		
	5~10	36	61.1(22/36)		
	11~20	75	62.7(47/75)		
	>20	93	62.4(58/93)		
肿瘤大小	<30 mm	91	42.9(39/91)	12.84	0.001
	≥30 mm	182	70.9(129/182)		
病理类型	鳞癌	95	60.0(57/95)	9.581	0.001
	腺癌	110	58.2(64/110)		
	腺鳞癌	21	57.1(12/21)		
	小细胞癌	47	74.5(35/47)		
分化程度	高分化	27	37.0(10/27)	10.12	0.001
	中分化	44	47.7(21/44)		
	低分化	185	67.6(125/185)		
	未分化	17	70.6(12/17)		

表 2(续)

临床参数		<i>n</i>	P53 抗体水平/%	χ^2	<i>P</i>
淋巴结转移	无	19	10.5(2/19)	14.69	0.001
	有	254	65.4(166/254)		
远端转移	无	191	55.5(106/191)	13.37	0.001
	有	82	75.6(62/82)		
TNM 分期	I 期	19	10.5(2/19)	16.24	0.001
	II 期	48	41.7(20/48)		
	III a 期	74	70.3(52/74)		
	III b 期	50	68.0(34/50)		
	IV 期	82	73.2(60/82)		
合计		273	61.5(168/273)		

3 讨 论

肺癌目前是世界上最常见的恶性肿瘤之一,是一种严重威胁人民健康和生命的疾病,肺癌的发生、发展是多基因参与的复杂过程. P53 基因是迄今发现与人类肿瘤相关性最高的基因,而野生型 P53 基因是一种抑癌基因,它的失活对肿瘤形成起重要作用. P53 蛋白(突变型)是 P53 基因突变的产物,是一种肿瘤促进因子,可消除正常 P53 的功能. 恶性肿瘤突变基因编码的 P53 蛋白释放入血. 可诱发机体自身免疫应答,产生 P53 自身抗体. 本文研究结果表明:P53 抗体与患者的性别、年龄、吸烟史、病理类型、分化程度均无明显关系,而与肺癌的分期、肿瘤大小、淋巴结转移、远端转移有关,与国内外有关学者的结论不尽相同. Martiin 等^[2-5]学者认为血清 P53 抗体测定可早期诊断肺癌,甚至在亚临床时即可诊断. 但本文研究^[6]表明: I 期肺癌的阳性率不高,只有 10.5%,且水平不高. 其早期诊断的价值尚需进一步临床循证医学的验证;但 II, III, IV 期肺癌阳性表达率均很高,分别为 II 期 41.7%、III a 期 70.3%、III b 期 68%、IV 期 73.2%,对肺癌的诊断具有重要的临床价值. 血清 P53 抗体水平对肺癌患者预后的价值本文未做深入研究, III, IV 期的血清 P53 抗体水平亦高,似乎对肺癌患者的预后有一定价值. 但国内外学者对此问题尚有争议,认为血清 P53 抗体是非小细胞肺癌的危险因素,而对小细胞肺癌尚存在较大的分歧^[7-9]. 由于血清 P53 抗体水平及其肺癌组织 P53 表达均与肺癌患者的肿瘤大小、病理类型、分化程度、TNM 分期和淋巴结转移相关^[10-11],因而无论是血清 P53 抗体还是肺癌组织 P53 的高表达,均表明肿瘤的程度在恶化,因此对肺癌的诊断、分期、治疗和预后具有重要的临床价值.

参考文献:

[1] Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer Statics [J]. CA Cancer J Clin, 2007, 57(1): 43-66.

[2] 苏春康, 李晓莉, 李秀琴, 等. 血清及胸水 P53 抗体检测对肺癌的临床诊断意义 [J]. 保健医学研究与实践, 2010, 7(1): 36-37.

[3] 潘辉, 蔡曦光. 肺癌患者血清中表皮生长因子受体、HER-2、U1-A snRNP、P53 自身抗体研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2011, 31(18): 1417-1418.

[4] 潘洁茹. 肺癌患者血清 P53 抗体的诊断意义 [J]. 医药前沿, 2013(4): 196-197.

[5] Li Y, Karjalainen A, Koskinen H, *et al.* P53 Automati Bodies Predict Subsequent Development of Cancer [J]. Int J Cancer, 2005, 114(1): 157-160.

[6] 唐怀民, 黄根池. 血清 VEGF 和 P53 与非小细胞肺癌的相关性研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(9): 1469-1470.

[7] 王晓彬, 靳海龙, 韩毅. 血清 P53 蛋白、P53 抗体在 III 期非小细胞肺癌患者的检测 [J]. 中国医刊, 2013, 48(3): 45-47.

[8] 张腾宙, 雷法特. 维、汉两民族非小细胞肺癌患者血清中 P53 抗体的表达及其临床意义 [J]. 新疆医科大学学报, 2014, 37(2): 135-137.

[9] Tan D F, Li Q, Rammath N, *et al.* Prognostic Significance of Expression of P53 Oncoprotein in Primary (Stage II-IIIa) Non-small Cell Lung Cancer [J]. Anticancer Res, 2003, 23(2): 1665-1672.

[10] Steels E, Paesmans M, Berghmans T, *et al.* Role of P53 as a Prognostic Factor for Survival in Lung Cancer: a Systematic Review of the Literature with a Meta-analysis [J]. Eur Respir J, 2001, 18(4): 705-719.

[11] 李媛媛, 孙纳, 李晓波, 等. 应用 Meta 分析方法分析血清 P53 抗体和肺癌预后关系 [J]. 中华医学杂志, 2004, 28(3): 177-178.

【责任编辑:陈丽华】