

CK、Tubulin- β 和 PCNA 在鼻咽癌放疗后复发组织中的表达及意义

熊晖¹, 孙宁², 姚运红¹, 李飞虹¹, 蔡琼珍¹

Expressions and Significances of CK, Tubulin- β and PCNA in Recurrence NPC Tissue after Radiotherapy

Xiong Hui¹, Sun Ning², Yao Yunhong¹, Li Feihong¹, Cai Qiongzhen¹

1. Department of Pathology, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China; 2. Institute of Oncology, Guangdong Medical College

Abstract: Objective To investigate the expressions of CK, Tubulin- β and PCNA in nasopharyngeal carcinoma(NPC) and the possible mechanism of NPC recurrence and metastasis after radiotherapy. **Methods** Experimental nude mice transplanted NPC F1 and S1 cell exposed to radiation. Cell morphology, proliferation and metastasis in vivo analyzed. CK, Tubulin- β and PCNA were detected using immunohistochemical SP method in nude mice transplanted tumor tissue and recurrence tumor tissue after radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. **Results** Tumor weights of F1 and S1 transplanted tumors after irradiation were lower than those of tumors without irradiation($P<0.05$). Each group had not pulmonary metastasis. After radiation, the rate of lymph node metastasis of S1 transplanted tumors was higher than that of F1 group but no significance($P>0.05$). The expression of PCNA in F1 transplanted tumors was higher than that in S1 transplanted tumors($P<0.05$), while CK and PCNA expressed in S1 transplanted tumors were increased than those in F1 transplanted tumors ($P<0.05$). The expression of PCNA in recurrent NPC after radiotherapy was higher than that in NPC($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed the positive correlation between the expression of CK and Tubulin- β , also Tubulin- β and PCNA; as well as the expression of CK had positive correlation with Tubulin- β and PCNA in recurrent NPC($P<0.05$). The expression of CK, Tubulin- β and PCNA were not related with age, sex, cervical lymph nody metastasis and clinical stage in both NPC and recurrent NPC group. **Conclusion** CK and Tubulin- β participated in the process of NPC post-radiotherapy recurrence through connection with cell proliferation, but couldn't be independent predictors of NPC recurrence.

Key words: CK; Tubulin; PCNA; Nasopharyngeal carcinoma; Radiation

摘要: 目的 研究鼻咽癌中 CK、Tubulin- β 及 PCNA 的表达, 探讨其与鼻咽癌放疗后复发和转移的可能机制。方法 裸鼠体内移植瘤实验观察鼻咽癌细胞 F1、S1 放射治疗前后的细胞形态、体内增殖和转移能力, 采用免疫组织化学 SP 法检测裸鼠移植瘤组织、鼻咽癌及放疗后复发组织中 CK、Tubulin- β 及 PCNA 的表达。结果 放疗后 F1、S1 裸鼠移植瘤瘤体质量分别较未放疗组的 F1、S1 裸鼠移植瘤瘤体质量低($P<0.05$)。各组均无肺转移, 放疗治疗后 S1 裸鼠移植瘤淋巴结转移率高于 F1 组, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。未放疗组 F1 裸鼠移植瘤组织中 PCNA 表达高于未放疗 S1 裸鼠移植瘤($P<0.05$); 放疗治疗后 S1 裸鼠移植瘤中 CK 和 PCNA 表达均高于放疗后的 F1 裸鼠移植瘤($P<0.05/0.01$)。鼻咽癌放疗后复发组织中 PCNA 表达高于鼻咽癌组($P<0.05$)。Spearman 相关分析显示, 鼻咽癌组织中 CK 与 Tubulin- β 、Tubulin- β 与 PCNA 表达呈正相关关系, 放疗后复发组织中 CK 与 Tubulin- β 和 PCNA 表达呈正相关($P<0.05$)。鼻咽癌及放疗后复发组织中 CK、Tubulin- β 及 PCNA 的表达与患者年龄、性别、颈部淋巴结转移和临床分期无关。结论 CK 和 Tubulin- β 参与鼻咽癌放疗后复发的过程, 并与细胞增殖关系密切, 但不能独立作为鼻咽癌放疗后复发的预测指标。

关键词: CK; Tubulin; PCNA; 鼻咽癌; 放射

中图分类号: R739.6 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2012)02-0161-05

0 引言

鼻咽癌放射敏感异质性的机制除可能与不同亚

收稿日期: 2011-5-17; 修回日期: 2011-10-20
基金项目: 广东省教育厅自然科学研究资助项目(Z03043)
作者单位: 1. 524023 广东湛江, 广东医学院病理学教研室;
2. 广东医学院肿瘤研究所
作者简介: 熊晖(1974-), 女, 硕士, 副教授, 主要从事鼻咽癌转移和放射敏感度的研究

克隆的细胞结构有关^[1]。细胞骨架是肿瘤细胞参与多种细胞反应最初的靶结构, 为了进一步论证, 本实验检测鼻咽癌及放疗后复发癌组织中细胞角蛋白(cytokeratin, CK)、微管蛋白(Tubulin)及增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的表达, 进一步探讨鼻咽癌放疗后复发和转移的可能机制。

1 资料和方法

1.1 细胞培养

人低分化鼻咽癌上皮细胞系 CNE-2Z 放射抵抗潜能亚克隆株 F1(以下简称 F1)、放射敏感潜能亚克隆株 S1(以下简称 S1)由本研究室建立并保存^[2]。常规复苏 F1、S1,用 RPMI1640 培养液(10% 小牛血清,0.056% NaHCO₃,青霉素 100 u/ml,链霉素 100 mg/ml),置于 37℃、5%CO₂ 的培养箱培养备用。

1.2 资料

收集我院附属医院病理科 2004—2006 年存档石蜡标本,其中鼻咽癌标本 28 例,鼻咽癌放疗后复发标本 25 例。鼻咽癌患者为初次诊断,诊断前未接受任何抗癌治疗;鼻咽癌放疗后复发患者只接受过放射治疗。所有病历资料完整,重新切片 HE 染色确定病理学类型。其中男 40 例,女 13 例,年龄 26~80 岁,中位年龄 50 岁。

1.3 主要试剂

RPMI1640 培养液为 Sigma 公司产品,SP-9000 免疫组织化学试剂盒、DAB 显色试剂盒、小鼠抗人单抗 CK、Tubulin-β 及 PCNA 购于北京中杉金桥生物技术有限公司。BALB/c 系裸小鼠(nu/nu)由广东中山大学肿瘤防治中心 SPF 裸鼠室提供。

1.4 方法

1.4.1 裸鼠体内移植瘤实验 实验分为未放射组和放射组,每组 F1、S1 细胞各接种 10 只裸鼠。用无血清 RPMI1640 制成 F1 和 S1 细胞悬液,以每只裸鼠 $1 \times 10^6 / 0.15 \text{ ml}$ 细胞数,用 7 号针头注入裸鼠右后肢腓肠肌皮下。测量各组瘤体体积变化,接种后 25 天处死未放射组裸鼠,放射组则给予⁶⁰Co 10 Gy 单次照射,照射后回笼饲养,于接种后 46 天处死裸鼠。裸鼠处死后进行全面解剖,按顺序分别对皮下移植瘤、肝脏及肉眼可见的淋巴结进行取材,剥离瘤体并称重,显微镜下观察肿瘤生长及转移情况。

1.4.2 组织学观察 全部裸鼠体内移植瘤标本、鼻咽癌及放疗后复发组织均经 4% 中性甲醛固定,梯度脱水、浸蜡、包埋、5 μm 连续切片、烘烤、脱蜡、HE 染色、透明和封片,光学显微镜下仔细观察肿瘤具体形态。

1.4.3 免疫组织化学染色 参照 SP 试剂盒说明书进行,各抗体的工作浓度均为 1:100。每一批组织进行免疫组织化学染色均设有已知的阳性对照和用 PBS 代替一抗的空白对照,由两人分别独立对实验结果进行双盲法评估。镜下分 5 个视野各计数 100 个细胞阳性表达情况。阳性细胞 <10% 为阴性(-),≥10% 为阳性(+)。鼻咽癌及放疗后复发组织结果细化判断:(1)按阳性细胞百分率计分:阳性细胞 <10% 计 0 分;10%~50% 计 1 分; >50% 计 2 分。(2)按染色强弱计分:淡黄色计 0 分;黄色计 1 分;棕黄色计 2 分。两项合并得 0~1 分为阴性

(-) ; 2~3 分为阳性(+) ; 4 分为强阳性(++)。

1.4.4 图像分析 每例裸鼠体内移植瘤组织免疫组织化学染色切片随机选取 5 个视野(×200),应用 HPIAS-1000 高清晰度彩色病理图文报告分析系统对免疫组织化学阳性信号进行图像分析,结果以净灰度表示^[3]。

1.5 统计学方法

数据资料用医学统计软件 SPSS 14.0,采用 t 检验、χ² 检验和 Spearman 等级相关分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 F1、S1 裸鼠移植瘤放射治疗前后体内生长特性

F1、S1 裸鼠体内成瘤率均达 100%。各组均无肺转移,未放射组 F1、S1 裸鼠移植瘤淋巴结转移分别为 4 例和 6 例,放射组 F1、S1 裸鼠移植瘤淋巴结转移分别为 7 例和 8 例,差异无统计学意义(P>0.05)。未放射组和放射组的 F1、S1 裸鼠移植瘤瘤体质量比较差异无统计学意义,放射治疗后的 F1 裸鼠移植瘤瘤体质量小于未放射的 F1 组(P<0.05),放射治疗后的 S1 裸鼠移植瘤瘤体质量也小于未放射的 S1 组(P<0.01),见表 1。

表 1 F1、S1 裸鼠移植瘤放射前后生长特性

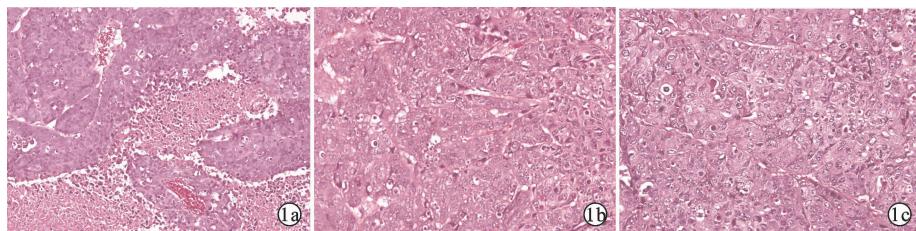
Table 1 Growth characteristics of F1 and S1 transplanted tumors after radiation

| Groups | n | Pulmonary metastasis | Lymph node metastasis | Tumor weigh(g) |
|--------|----|----------------------|-----------------------|----------------------------|
| F1 | 10 | 0 | 4 | 17.06 ± 5.31 [#] |
| S1 | 10 | 0 | 6 | 17.28 ± 1.26 |
| RF | 10 | 0 | 7 | 11.17 ± 4.75 [*] |
| RS | 10 | 0 | 8 | 11.54 ± 4.82 ^{**} |

Note: RF, F1 transplanted tumors after radiation. RS, S1 transplanted tumors after radiation. [#]: tumor nodule was too small in one case in this group. Compared with F, ^{*}: P<0.05; compared with S, ^{**}: P<0.01

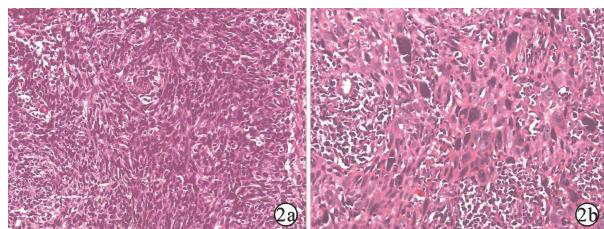
2.2 病理学观察

HE 切片观察,F1、S1 裸鼠移植瘤及鼻咽癌标本均为分化型未角化鳞癌。放射治疗后 F1、S1 裸鼠移植瘤组织坏死严重,边缘仅余少量癌细胞,存活癌细胞主要分布在小血管周围,见图 1a。癌细胞及胞核肿胀,胞质空泡化,丧失对染料的亲和性,显示出对射线的反应,见图 1b、1c。放射治疗后的 S1 裸鼠移植瘤组织中癌细胞普遍大于放射治疗后的 F1 裸鼠移植瘤组织中癌细胞。鼻咽癌放疗后复发组织中部分癌细胞表现为细胞与胞核明显增大,细胞形态异型性比未接受放射治疗的鼻咽癌细胞更为明显,出现较多的瘤巨细胞,细胞核形态不规则,部分癌细胞为不规则的梭形,见图 2。



1a:cancer cells surrounding small vessels in transplanted tumors after radiation(HE \times 100);1b:F1 transplanted tumor tissue after radiation(HE \times 200);1c:S1 transplanted tumor tissue after radiation(HE \times 200)

图 1 放射治疗后 F1、S1 裸鼠移植瘤组织
Figure 1 F1 and S1 transplanted tumors after radiation



2a:nasopharyngeal carcinoma tissue;
2b:recurrent nasopharyngeal carcinoma tissue after radiotherapy
图 2 鼻咽癌组织及鼻咽癌放疗后复发组织(HE \times 200)

Figure 2 Recurrent and not-recurrent nasopharyngeal carcinoma tissue after radiotherapy(HE \times 200)

2.3 F1、S1 裸鼠移植瘤中 CK、Tubulin- β 及 PCNA 的表达

CK 和 Tubulin- β 表达于细胞质或细胞膜,PCNA 表达定位在细胞核。未放射组 F1 裸鼠移植瘤组织中 PCNA 阳性为 9 例,表达灰度高于未放射的 S1 裸鼠移植瘤($P<0.05$);两组的 CK 和 Tubulin- β 表达差异无统计学意义($P>0.05$)。未放射组 F1 裸鼠淋巴结转移瘤中 CK、Tubulin- β 及 PCNA 与 S1 裸鼠淋巴结转移瘤比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。放射治疗后 S1 裸鼠移植瘤中 CK 和 PCNA

表达均高于放射治疗后的 F1 裸鼠移植瘤($P<0.05/0.01$),CK、Tubulin- β 在放射治疗后 S1 裸鼠淋巴结转移瘤中的表达明显高于放射治疗后 F1 裸鼠淋巴结转移瘤,见表 2。

2.4 CK、Tubulin- β 及 PCNA 在鼻咽癌组织与鼻咽癌放疗后复发组织中的表达

28 例鼻咽癌组织中 CK、Tubulin- β 和 PCNA 阳性表达率分别为 67.86%(19/28)、75.00%(21/28)和 78.57%(22/28)。鼻咽癌放疗后复发组织中 CK、Tubulin- β 和 PCNA 的阳性率分别为 72.00%(18/25)、88.00%(22/25)和 100.00%(25/25)。鼻咽癌放疗后复发组织中 PCNA 的表达高于鼻咽癌组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。Spearman 相关分析显示,鼻咽癌组织中 CK 与 Tubulin- β 、Tubulin- β 与 PCNA 表达的呈正相关,鼻咽癌放疗后复发组织中 CK 与 Tubulin- β 和 PCNA 呈正相关,见表 4。不同年龄、性别、颈部淋巴结转移和临床分期的鼻咽癌组织及鼻咽癌放疗后复发组织中 CK、Tubulin- β 及 PCNA 的表达差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 5、6。

表 2 放射前后 F1、S1 裸鼠移植瘤 CK、Tubulin- β 及 PCNA 的表达($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Expressions of CK, Tubulin- β and PCNA in F1 and S1 transplanted tumors before and after radiation($\bar{x} \pm s$)

| Groups | n | CK | | Tubulin- β | | PCNA | |
|--------|----|----------|----------------------------------|------------------|----------------------------------|----------|---------------------|
| | | Positive | Netgrayscale | Positive | Netgrayscale | Positive | Netgrayscale |
| F1 | 10 | 4 | 36.31 ± 7.12 | 4 | 42.55 ± 7.58 | 9 | 94.12 ± 12.30 |
| S1 | 10 | 4 | 42.50 ± 6.78 | 5 | 52.73 ± 19.65 | 8 | $81.32 \pm 11.57^*$ |
| FLN | 4 | 1 | 26.44 ± 5.80 | 1 | 25.67 ± 5.29 | 2 | 32.24 ± 8.14 |
| SLN | 6 | 1 | 20.23 ± 4.93 | 2 | 29.10 ± 7.35 | 2 | 29.10 ± 6.51 |
| RF | 10 | 4 | 53.60 ± 9.17 | 6 | 78.60 ± 8.83 | 7 | 80.74 ± 12.18 |
| RS | 10 | 8 | $89.76 \pm 15.32^{**}$ | 8 | 83.9 ± 17.08 | 9 | $93.29 \pm 11.70^*$ |
| RFLN | 7 | 1 | 16.50 ± 4.68 | 2 | 32.75 ± 6.32 | 1 | 17.49 ± 5.26 |
| RSLN | 8 | 4 | $50.07 \pm 13.54^\blacktriangle$ | 4 | $53.20 \pm 14.33^\blacktriangle$ | 1 | 17.22 ± 4.95 |

Note:FLN,lymph node metastasis of F1 without radiation. SLN,lymph node metastasis of S1 without radiation. RFLN,lymph node metastasis of F1 after radiation. RSLN,lymph node metastasis of S1 after radiation.Compared with F,^{*}: $P<0.05$, compared with RF,^{**}: $P<0.01$,compared with RFLN,[▲]: $P<0.01$

表3 CK、Tubulin-β及PCNA在鼻咽癌与鼻咽癌放疗后复发组织中的表达

Table 3 Expressions of CK, Tubulin-β and PCNA in NPC tissue and recurrent NPC tissue after radiotherapy

| Groups | n | Positive rates(%) | | |
|-------------------------------------|----|-------------------|------------|--------------|
| | | CK | Tubulin-β | PCNA |
| NPC | 28 | 19(67.86%) | 21(75.00%) | 22(78.57%) |
| Recurrent NPC after radiotherapy | 25 | 18(72.00%) | 22(88.00%) | 25(100.00%)* |

Note: compared with NPC, *; $P < 0.05$

表4 鼻咽癌及放疗后复发组织中CK、Tubulin-β及PCNA表达的相关分析

Table 4 Correlation analysis on CK, Tubulin-β and PCNA in NPC tissue and recurrent NPC tissue after radiotherapy

| CK | n | Tubulin-β | | | PCNA | | | |
|----------------------------------|----|-----------|---|----|------|---|----|---|
| | | - | + | ++ | - | + | ++ | |
| NPC | - | 9 | 5 | 4 | 0 | 3 | 4 | 2 |
| + | 12 | 2 | 6 | 4 | 2 | 5 | 5 | |
| ++ | 7 | 0 | 1 | 6 | 1 | 2 | 4 | |
| Recurrent NPC after radiotherapy | - | 7 | 1 | 4 | 2 | 0 | 2 | 5 |
| + | 9 | 2 | 5 | 2 | 0 | 1 | 8 | |
| ++ | 9 | 0 | 1 | 8 | 0 | 2 | 7 | |

Note: For NPC, CK and Tubulin-β: $r = 0.695$, $P = 0.000$; CK and PCNA: $r = 0.279$, $P = 0.151$; Tubulin-β and PCNA, $r = 0.460$, $P = 0.014$; For recurrent NPC, CK and Tubulin-β: $r = 0.500$, $P = 0.011$; CK and PCNA: $r = 0.044$, $P = 0.834$; Tubulin-β and PCNA: $r = 0.275$, $P = 0.184$

表5 鼻咽癌组织CK、Tubulin-β及PCNA表达与临床特征的关系

Table 5 The relationships between the expressions of CK, Tubulin-β and PCNA in NPC tissue and clinical characteristics

| Clinical characteristics | n | CK | | P | | Tubulin-β | | P | | PCNA | | P | |
|--------------------------------|----|----|----|--------------|---|-----------|--------------|---|----|--------------|---|---|--------------|
| | | - | + | (χ^2) | - | + | (χ^2) | - | + | (χ^2) | - | + | (χ^2) |
| Age(years) | | | | | | | | | | | | | |
| ≤50 | 16 | 6 | 10 | 0.25 | 6 | 10 | 0.08 | 4 | 12 | 0.32 | | | |
| >50 | 12 | 3 | 9 | 0.085 | 1 | 11 | 1.75 | 2 | 10 | 0.004 | | | |
| Gender | | | | | | | | | | | | | |
| Male | 23 | 6 | 17 | 0.15 | 5 | 18 | 0.23 | 5 | 18 | 0.45 | | | |
| Female | 5 | 3 | 2 | 0.890 | 2 | 3 | 0.081 | 1 | 4 | 0.266 | | | |
| Cervical lymph node metastasis | | | | | | | | | | | | | |
| Positive | 10 | 3 | 7 | 0.32 | 2 | 8 | 0.33 | 4 | 6 | 0.09 | | | |
| Negative | 18 | 6 | 12 | 0.058 | 5 | 13 | 0.207 | 2 | 16 | 1.702 | | | |
| Clinical stage | | | | | | | | | | | | | |
| I ~ II | 23 | 8 | 15 | 0.35 | 6 | 17 | 0.43 | 4 | 19 | 0.24 | | | |
| III ~ IV | 5 | 1 | 4 | 0.013 | 1 | 4 | 0.081 | 2 | 3 | 0.266 | | | |

Note: Chi-square tests

表6 鼻咽癌放疗后复发组织中CK、Tubulin-β及PCNA表达与临床特征的关系

Table 6 The relationships between the expressions of CK, Tubulin-β and PCNA in recurrent NPC tissue after radiotherapy and clinical characteristics

| Clinical characteristics | n | CK | | P | | Tubulin-β | | P | | PCNA | | P | |
|--------------------------------|----|----|----|--------------|---|-----------|--------------|---|----|--------------|---|---|--------------|
| | | - | + | (χ^2) | - | + | (χ^2) | - | + | (χ^2) | - | + | (χ^2) |
| Age(years) | | | | | | | | | | | | | |
| ≤50 | 15 | 5 | 10 | 0.28 | 3 | 12 | 0.2 | 0 | 15 | | | | |
| >50 | 10 | 2 | 8 | 0.074 | 0 | 10 | 0.773 | 0 | 10 | 1.00 | | | |
| Gender | | | | | | | | | | | | | |
| Male | 17 | 5 | 12 | 0.36 | 2 | 15 | 0.47 | 0 | 17 | | | | |
| Female | 8 | 2 | 6 | 0.062 | 1 | 7 | 0.36 | 0 | 8 | 1.00 | | | |
| Cervical lymph node metastasis | | | | | | | | | | | | | |
| Positive | 22 | 6 | 16 | 0.47 | 2 | 20 | 0.3 | 0 | 22 | | | | |
| Negative | 3 | 1 | 2 | 0.217 | 1 | 2 | 0.070 | 0 | 3 | 1.00 | | | |
| Clinical stage | | | | | | | | | | | | | |
| I ~ II | 19 | 5 | 14 | 0.36 | 2 | 17 | 0.45 | 0 | 19 | | | | |
| III ~ IV | 6 | 2 | 4 | 0.035 | 1 | 5 | 0.101 | 0 | 6 | 1.00 | | | |

3 讨论

鼻咽癌是华南地区常见的头颈部恶性肿瘤,主要病理学类型为分化型非角化性癌。鼻咽癌放疗后易复发和(或)远处转移,主要原因之一是鼻咽癌存在放射敏感^[2]。电子显微镜观察显示S1细胞具有大量微丝、微管,线粒体嵴小而少,可能是导致其增殖慢、放射敏感度低的原因^[1]。微管等结构是否与鼻咽癌放射敏感异质性有关,本实验通过研究F1和S1的CK、Tubulin-β和PCNA的表达差异,探讨鼻咽癌放射治疗后复发的可能影响因素,为进一步提高鼻咽癌治疗效果提供实验依据。

实验在瘤结节体积无统计学差异的前提下(实验最后瘤体质量也证实),10 Gy单次照射后F1、S1裸鼠移植瘤瘤体质量均分别小于未放射组,说明放射治疗有效。CK和Tubulin-β是细胞骨架系统的组成部分,有学者提出不同程度的细胞骨架异常可能与横纹肌肉瘤的转移潜能不同有关^[4]。国外研究结果^[5]显示Tubulin-β与直肠癌放射抵抗性有关,I型角蛋白与直肠癌放射敏感度有关。放射治疗后S1裸鼠移植瘤及淋巴结转移瘤中CK表达均高于相应的放射治疗后F1组,放射治疗后S1裸鼠淋巴结转移瘤中Tubulin-β的表达明显高于放射治疗后F1裸鼠淋巴结转移瘤,结合未放射组和放射组S1裸鼠移植瘤淋巴结转移率均高于相应F1组,实验结果提示,当细胞受到射线影响时,角蛋白和微管蛋白异常表达,并改变细胞表型使其恶性特征如转移增强,放射抵抗潜能的S1放射治疗后转移率较高可

能与 CK 和 Tubulin- β 高表达有关。CK、Tubulin- β 表达与鼻咽癌患者年龄、性别、颈部淋巴结转移和临床分期无关,结合动物实验结果,提示 CK 与 Tubulin- β 作为细胞反应的靶结构,只是参与辐射引起细胞变化的过程,尚不能作为判断鼻咽癌转移及放射敏感度的独立预测指标。Spearman 相关分析显示 CK 与 Tubulin- β 的表达在鼻咽癌组织和鼻咽癌放疗后复发组织中均呈正相关关系,提示 CK 与 Tubulin- β 受射线影响的变化是同步的,这一结果与国外报道^[5]不同,考虑可能是由使用不同类型 CK 单抗检测引起,或由检测的标本组织学类型不同所致。鼻咽癌组织中 Tubulin- β 与 PCNA 的表达呈正相关关系,而鼻咽癌放疗后复发组织中 CK 与 PCNA 的表达呈正相关,说明细胞骨架与放射后细胞的增殖程度密切相关,提示不同条件下鼻咽癌细胞的增殖与不同细胞结构有关。

对 PCNA 与鼻咽癌放射敏感度及放疗效果间的关系,文献报道不一。张少伟等^[6]认为高 PCNA 表达鼻咽癌对放射线敏感,患者预后好。朱小东等^[7]的研究结果提示 PCNA 可能仅与肿瘤的发生有关,而与其放射敏感度没有相关性。有学者建议^[8]以放疗后 PCNA 初始变化预测放射敏感度。本实验与文献报道的不完全相符,未放射组 F1 裸鼠移植瘤组织中 PCNA 阳性表达高于未放射的 S1 裸鼠移植瘤,结果符合 Bergonie 和 Tribondeau 提出的经典定律。放射治疗后 S1 裸鼠移植瘤中 PCNA 表达高于放射治疗后的 F1 裸鼠移植瘤,鼻咽癌放疗后复发组织中 PCNA 的表达高于鼻咽癌组,结合 HE 切片观察,鼻咽癌放疗后复发组的癌细胞核异型性比鼻咽癌组更为明显,提示具有放射抗性的鼻咽癌放射治疗后仍能保持较好的增殖能力,放射治疗后的细胞增殖活跃可能是鼻咽癌放疗后复发及转移的基础。因本实验非配对资料,无法判断鼻咽癌放疗后复发组在放疗前的 PCNA 表达情况,综上结果考虑 PCNA 表达仅反映了细胞的增殖状态,尚不能单独作为鼻咽癌放射敏感度或放疗后复发可能性的预测指标。

本实验偏重从形态方面进行研究,CK、Tubu-

lin- β 及 PCNA 在鼻咽癌放疗后复发和转移中的具体参与机制有待进一步探讨。

参考文献:

- [1] Yuan J, Sun N, Wang LJ, et al. Radiation sensitivity and the heterogeneity of nasopharyngeal carcinoma morphological differences observation[J]. J Practical Oncol, 2007, 22(4): 304-307. [袁健, 孙宁, 王丽京, 等. 鼻咽癌放射敏感性异质性的形态学差异观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2007, 22(4): 304-307.]
- [2] Jiang JH, Yu ZH, Wang J, et al. Radiation sensitivity of nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Raolio Med Prot, 2002, 22(4): 286-287. [姜桔红, 余忠华, 王捷, 等. 鼻咽癌细胞系放射敏感性的异质性[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2002, 22(4): 286-287.]
- [3] Guo YS, Peng L, Gao X. Effects of cyclooxygenase-2 in hepatocellular carcinoma invasion and metastasis[J]. Tianjin Med J, 2007, 35(3): 167-169. [郭运生, 彭利, 高霞. COX-2 在肝细胞癌侵袭转移中的作用[J]. 天津医药, 2007, 35(3): 167-169.]
- [4] Zhang HY, Yang GH, Bu H, et al. Study of cytoskeleton in human rhabdomyosarcoma cell lines with different metastatic potential[J]. Tumor, 2002, 22(4): 291-293. [张红英, 杨光华, 步宏, 等. 不同转移潜能的人体横纹肌肉瘤细胞系细胞骨架的研究[J]. 肿瘤, 2002, 22(4): 291-293.]
- [5] Allal AS, Khne T, Reverdin AK, et al. Radioresistance-related proteins in rectal cancer [J]. Proteomics, 2004, 4 (8): 2261-2269.
- [6] Zhang SW, Lin LX, Shen JH, et al. The expression and Clinical significance of nm23 and PCNA gene protein in nasopharyngeal carcinoma[J]. Henan J Oncol, 2001, 14(2): 84-85. [张少伟, 林连兴, 沈金辉, 等. nm23 与 PCNA 蛋白在鼻咽癌中的表达及临床意义[J]. 河南肿瘤学杂志, 2001, 14(2): 84-85.]
- [7] Zhu XD, Liu YX, Wang AY, et al. The expression of p15, bcl-2 and PCNA in nasopharyngeal carcinoma and the correlation to radiosensitivity[J]. Cancer Res Prev Treat, 2004, 31(12): 768-769, 775. [朱小东, 刘颖新, 王安宇, 等. p15, bcl-2 及 PCNA 在不同放射敏感度的鼻咽癌组织中的表达及其相关性研究[J]. 肿瘤防治研究, 2004, 31(12): 768-769, 775.]
- [8] Zhang MQ, Cai SM, Ding YQ, et al. Changes of PCNA and Radiosensitivity in uterine cervical carcinoma [J]. Practical J Cancer, 2000, 15(5): 502-504. [张美琴, 蔡树模, 丁亚琴, 等. 增殖细胞核抗原变化与宫颈癌放射敏感度的关系研究[J]. 实用癌症杂志, 2000, 15(5): 502-504.]

[编辑: 刘红武; 校对: 周永红]