第38卷 第5期
2013年10月
贵 阳 医 学 院 学 报
JOURNAL OF GUIYANG MEDICAL COLLEGE
Vol. 38 **No.** 5
2013. 10

乳腺癌中TIP30蛋白的表达及意义

李 珀[1], 何 常[1*], 徐恒天[2], 胡 斌[1], 刘 辉[1], 陆钦丽[1]
(1. 贵阳医学院附院 病理科, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵阳市云岩区医院, 贵州 贵阳 550004)

[摘 要] **目的**: 探讨TIP30蛋白在乳腺癌中的表达及意义。**方法**: 采用免疫组织化学Envision法检测20例乳腺增生症及40例乳腺癌组织中TIP30的表达,分析TIP30在两种组织中表达差异,探讨TIP30的表达与乳腺癌临床分期及病理分级的关系。**结果**: (**1**)TIP30在乳腺癌中的阳性表达率明显低于在乳腺增生症组织中的表达率,差异具有统计学意义($P<0.001$);(**2**)TIP30蛋白在乳腺癌组织中的表达与淋巴结转移、临床分期及病理分级有关($P<0.05$),与乳腺癌发病年龄无关($P>0.05$)。**结论**: TIP30的表达在乳腺癌的发展、转移及预后中扮演着重要的角色。

[关键词] TIP30; 乳腺肿瘤; 癌; 乳腺增生症; 肿瘤分期; 免疫组织化学
[中图分类号] R737.9 [文献标识码] A [文章编号] 1000-2707(2013)05-0499-03

Expression of TIP30 in Breast Carcinoma and Its Significance

LI Po[1], HE Chang[1], XU Hengtian[2], HU Bin[1], LIU Hui[1], LU Qinli[1]
(*1. Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Yunyan District Hospital, Guiyang City, Guiyang 550004, Guizhou, China*)

[**Abstract**] **Objective**: To investigate the expression of tat interacting protein 30 (TIP30) in breast carcinoma and to explore its clinical significance. **Methods**: The expression of TIP30 in 20 specimens of intraductal proliferative lesions and 40 specimens of breast carcinoma was detected with Envision immunohistochemistry method. **Results**: 1. The positive rate of TIP30 expression was 40% (16/40) in breast carcinoma, and it was significantly lower than that in intraductal proliferative lesions (95%, 19/20) ($P<0.001$). 2. The expression of TIP30 in breast carcinoma related to lymph metastasis ($P<0.05$), clinical stage ($P<0.05$) and pathological gradings ($P<0.05$) of the disease, but not related to the ages of patients ($P>0.05$). **Conclusions**: TIP30 expression might play an important role in the development, metastasis, and prognosis of breast carcinoma.

[**Key words**] TIP30, breast neoplasms; carcinoma; intraductal proliferative lesions; neoplasm staging; immunohistochemistry

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率在全球均呈上升趋势。在我国许多城市,乳腺癌已位居女性恶性肿瘤的首位,而其转移和复发是患者常见的死亡原因,因此对乳腺癌患者的预后进行判断是乳腺癌综合治疗不可缺少的一部分。TIP30基因是由Shtivelman等[1]发现的一个新的肿瘤抑制基因,它在人类许多肿瘤的发生和发展中起着重要作用。通过对40例原发性乳腺浸润性导管癌及20例乳腺增生症组织中TIP30蛋白的检测,分析TIP30的表达与淋巴结转移、临床分期、病理分级以及乳腺癌发病年龄的相关性。

1 材料与方法

1.1 实验材料 随机收集病理科1998年1月~1998年12月乳腺浸润性导管癌手术标本40例,全部标本均经病理切片复查确诊,患者均为女性,年龄25~70岁,≤50岁15例,>50岁25例,平均

* *通信作者 E-mail: hechang_66@163.com

45.5 岁;其中伴有腋窝淋巴结转移者 20 例。临床分期:Ⅰ期 15 例,Ⅱ期 17 例,Ⅲ期 10 例;病理分级:1 级 13 例,2 级 17 例,3 级 10 例;再选择 20 例乳腺增生病作为对照组。

1.2 实验方法　采用免疫组化方法测定 TIP30 的表达所有标本均经 10% 中性福尔马林固定,常规石蜡包埋,切片、脱蜡、梯度酒精下行入水、苏木素染色、分化、伊红染色、脱水、透明封片。免疫组织化学染色方法按试剂盒说明书进行,采用 Envision 法。每批染色均设立阳性对照(已知阳性的乳腺癌)及阴性对照(PBS 代替一抗)。TIP30 工作浓度为 1∶100(一抗及 Envision 试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司)。TIP30 蛋白阳性结果判定:阳性结果以阳性细胞占视野内上皮细胞总数的百分率及其染色强度两方面进行结果判断。(**1**)以阳性细胞所占百分比分为 4 级计分,阳性细胞率 ≤5% 计 0 分,阳性细胞率 6% ~25% 计 1 分,阳性细胞率 26% ~50% 计 2 分,阳性细胞率 >50% 计 3 分。(**2**)按染色强度来分,不着色 0 分,黄色 1 分,棕黄色 2 分,黄褐色 3 分。两种评分相加,0 ~2 分为阴性(-);3 ~6 分为阳性(+)。

1.3 统计学方法　应用 SPSS 16.0 统计软件包对计数资料进行分析,癌组织与对照组间 TIP30 表达阳性率比较采用 χ^2 检验;癌组织中 TIP30 表达阳性率与临床病理相关因素的关系用 2 关联性分析,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TIP30 表达　TIP30 蛋白主要在细胞浆表达,阳性信号呈棕色颗粒或团块状,TIP30 在乳腺癌中的阳性表达率明显低于在乳腺增生症组织中的表达率,差异具有统计学意义($P<0.001$)。见表 1。

表 1　TIP30 在乳腺癌和乳腺增生症组织中的表达
Tab.1　The positive expression of TIP30 in breast carcinomas and in intraductal proliferative lesions

分组	n	TIP30	
		阳性	阳性率(%)
乳腺癌组	40	16	40
乳腺增生症组	20	19	95

2.2 TIP30 表达与乳腺癌临床病理的关系　TIP30 蛋白在乳腺癌组织中的表达与淋巴结转移、临床分期及病理分级有关($P<0.05$),与乳腺癌发病年龄无关($P>0.05$)。见表 2.

表 2　TIP30 表达与乳腺癌临床病理因素的关系
Tab.2　The correlation between TIP30 expression in breast carcinomas and the clinico-pathological factors

相关因素		n	TIP30		
			阳性数	阳性率(%)	P
淋巴结转移	(有)	20	3	15	<0.05
	(无)	20	13	65	
临床分期	I 期	15	10	67	<0.05
	II 期	17	5	29	
	III 期	8	1	13	
肿瘤分级	1 级	13	9	69	<0.05
	2 级	17	5	29	
	3 级	10	2	20	
年龄	≤50 岁	15	7	47	>0.05
	>50 岁	25	9	36	

3 讨论

TIP30 蛋白是由 TIP30 基因编码的一种30 kD 的 Tat(transactivator of transcription)结合蛋白(tat-interactive protein),是 Xiao H 等[2]在研究人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)的体外转录时发现的,其作为 HIV 转录的辅助因子可以和 Tat 相互结合特异性地促进 HIV 增殖。TIP30 蛋白属于短链脱氢酶和还原酶超家族成员,能够和 NADPH 相结合感受细胞内的氧化还原状态,发挥重要的生物学功能[3]。有文献报导 TIP30 在人类的各种组织中包括心、肝、肺、脑、肾、肌肉和胰腺等均广泛表达,而在胃癌、食管癌以及非小细胞肺癌等恶性肿瘤组织中表达缺失[4-7]。在乳腺癌中,TIP30 基因的研究文献报道不一。Zhao 等[8]对术后的乳腺癌患者研究发现 TIP30 表达与腋窝淋巴结转移和血管浸润负相关,认为 TIP30 基因抑制乳腺癌转移,是乳腺癌的一个新的预后指标。Zhang 等[9]发现 TIP30 表达与乳腺癌的肿瘤大小、分级及淋巴转移无关。本试验数据显示,TIP30 基因在乳腺癌组织中的表达明显低于乳腺增生症对照组,表明 TIP30 蛋白的表达可能与乳腺癌的发生、发展相关。本实验还表明,TIP30 蛋白的表达还可能与乳腺癌淋巴结转移、临床分期及病理分级有关,而与乳腺癌发病年龄无关,其原因可能系 TIP30 作为转录辅助因子,可调节凋亡相关基因的表达从而促进细胞凋亡和抑制肿瘤转移[10-12]。TIP30 可抑制骨桥蛋白(osteopontin,OPN)的转录,

使 OPN 呈低表达，而 OPN 与多种肿瘤细胞的发生、发展、浸润、转移有关，并且在多种肿瘤组织中呈高表达，若上调 TIP30 表达则可降低 OPN 表达，从而抑制肿瘤转移[13-14]。TIP30 能抑制血管生成刺激因子 1 而上调血管生成刺激因子 2(血管生成刺激因子 1 的抑制因子)的表达，同时还能诱导脑特异性血管生成抑制因子 1 和富半胱酸的酸性蛋白的表达，从而抑制肿瘤新生血管形成；TIP30 亦可通过抑制血管内皮细胞因子来抑制肿瘤新生血管形成，以限制肿瘤的生长、发展[14]。所以，对乳腺癌中 TIP30 表达的研究对乳腺癌的综合治疗及预后有着一定的指导作用。

4　参考文献

[1] Shtivelman E. A link between metastasis and resistance to apoptosis of variant small cell lung carcinoma[J]. Oncogene,1997 (14):2167 -2173.

[2] Xiao H,Tao Y,Greenblatt J,et al. A cofactor. TIP30,specifically enhances HIv-1 Tat-activated transcription[J]. Proc Natl Acad Sci USA,1998(95):2146 -2151.

[3] Ei Omari K,Bird LE,Nichols CE,et al. Crystal structure of CC3(TIP30):implication for its role as a tumor supressor[J]. Biol Chem,2005 (18):18229 -18236.

[4] 马运超，李丛丛，赵健，等. 肿瘤转移抑制基因 Tip30 / CC3 研究进展[J]. 动物医学进展,2007(3):65 -69.

[5] 徐忠凯，郑春宇，孙少川，等. TIP30 在胃癌组织中的表达及其对胃癌血管生成的影响[J]. 中国现代普通外科进展,2009(2):110 -113.

[6] 刘向阳，许江宾，王喜利，等. TIP30 蛋白在食管鳞癌中的表达[J]. 医药论坛杂志, 2008(19):41 -42.

[7] 张霞，刘庆宏，陈樟树，等. TIP30 蛋白表达对非小细胞肺癌复发和存活率预测的价值[J]. 中国癌症杂志, 2006(3):183 -185.

[8] Zhao J, Lu Ba, Ma Y, et al. TIP30/CC3 expression in breast carcinoma: relation to metastasis, clinicopathologic parameters, and P53 expression[J]. Hum Pathal, 2007 (2):293 -298.

[9] Zhang DH, Wong LL, Tai LK, et al. Overexpression of CC3/TIP30 is associated with HER-2/neu status in breast cancer[J]. Cancer Res Cli Oncol,2005(9):603 -608.

[10] Li X,Zhang Y,Cao S,et al. Reduetion of TIP30 correlates with poor prognosis of gastric cancer patients and its restoration drastically inhib its tumor growth and metastasis [J]. Int J Cancer,2009(3):713 -712.

[11] Shi M,Zhang X,Wang P, et al. TIP30 regulates apoptosis-regulated genes in its Apoptotic signal transduction pathway. World[J]. Gastroenterol,2005(2):221 -227.

[12] Zhao J,Chen J,Lu B,et al. TIP30 induces apoptosis under oxidative stress Through stabilization of p53 messenger RNA in human hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res, 2008(11):4133 -4141.

[13] Tong X,Li K,Luo Z,et al. Decreased TIP30 expression promotoes tumor metastasis in lung cancer[J]. AM J Pathol,2009(5):1931 -1939.

[14] Zhao J,Lu B,Xu H,et al. Thirty-kilodalton Tat-interacting protein suppresses tumor metastasis By inhibition of osteopontin transcription in human hepatocellular carcinoma[J]. Hepatoloqy,2008(1):265 -275.

(2013-05-03 收稿,2013-06-08 修回)
编辑:文箐颖

(上接第 498 页)

4　参考文献

[1] 刘岳启. 江苏农村中学生心理健康状况分析[J]. 中国健康心理学杂志,2007(4):320 -321.

[2] 于连政，侯书文，刘奇男，等. 辽宁省中学生心理健康状况及其环境影响因素[J]. 中国学校卫生 2007(2): 129 -130.

[3] 姬成伟，吴谷江，韩江涛，等. 太原市城市初中生心理健康状况调查[J]. 中国校医,2009(3):247 -250.

[4] 李玉欣，赛音朝格图，张艳敏，等. 汉族与蒙古族大学生父母养育方式比较研究[J]. 中国临床心理学杂志, 2003(4): 307 -308.

[5] 张志群，郭兰婷. 中学生父母教养方式及其相关因素研究[J]. 中国行为医学科学,2004(2):188 -190.

[6] 李建芬，陈文明，鲁文兴，等. 普洱市初中学生父母教养方式调查研究. 中国民康医学[J]. 2009(5):528 - 532.

[7] 经承学，王琳琳. 广西壮族自治区青少年心理健康状况调查[J] 实用儿科临床杂志(儿童保健). 2008(23): 1833 -1835.

(2013-06-06 收稿,2013-07-22 修回)
编辑:潘　娅