

增殖细胞核抗原在头颈部肿瘤中的应用进展

孙志敏, 李晓江

(昆明医科大学第三附属医院, 云南省肿瘤医院, 云南昆明 650118)

[摘要] 肿瘤细胞增殖活性与肿瘤生物学行为有关. 增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 是一种非组蛋白性的核蛋白, 与细胞增殖和 DNA 合成有关, 可反映细胞增殖程度和所处周期期, 它作为细胞增殖活性指标, 已广泛用于各种肿瘤的研究, 在常见的头颈部肿瘤中 PCNA 的表达可以作为其生物学行为及预后判断作用. 对增殖细胞核抗原在头颈部肿瘤中的应用进展作一综述.

[关键词] 增殖细胞核抗原; 头颈部肿瘤; 进展

[中图分类号] R739.91 [文献标识码] A [文章编号] 2095 - 610X (2013) 08 - 0157 - 03

The Progress in the Application of PCNA in Head and Neck Cancer

SUN Zhi - min, LI Xiao - jiang

(The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Tumor Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650118, China)

[Abstract] Tumor cell proliferation activity is related with tumor biological behavior. PCNA (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) is a kind of histone nucleoprotein, is associated with cell proliferation and DNA synthesis, can reflect the degree of cell proliferation and cycle period, it is as a cell proliferation activity indicator, has been widely used in a variety of tumor research, the expression of PCNA in common head and neck tumor can be used as the biological behaviour and prognosis judgement.

[Key words] PCNA; Head and neck cancer; Progress

肿瘤细胞增殖活性是指肿瘤组织的增殖状态, 它取决于进入细胞周期的增殖细胞 (包括 G1, S, G2 及 M 期) 及其在全体肿瘤细胞中所占比例, 它是反映肿瘤良恶性及恶性程度的重要指征, 与肿瘤的生物行为密切相关. 目前许多生物标记物可用于检测肿瘤细胞增殖活性, 其中增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 是一种非组蛋白性的核蛋白, 与细胞增殖和 DNA 合成有关, 是细胞增殖活性指标, 已广泛用于各种肿瘤的研究^[1]. 本文对 PCNA 分子结构、功能及其在头颈部肿瘤中的意义作一综述.

1 PCNA 的结构和功能

PCNA 是 Mlyachi 等于 1978 年在系统性红斑狼疮病人血清中存在的抗体进行荧光染色发现的, 因其存在于增殖性细胞中而被称为增殖细胞核抗原^[2]. 随后 Mathews 等^[3]研究发现 PCNA 与细胞周期调节蛋白 (cyclin) 属同一物质, 并与细胞增生分化有关. 随着研究的深入, 发现 PCNA 还参与了许多细胞重要事件, 如细胞 DNA 损伤修复、细胞周期调控、染色体重组、DNA 甲基化、以及细胞凋亡等. 总之, 在不同的调控通路中, PCNA 可以作为多种蛋白的功能转换因子发挥作用. PCNA 分子量约为 36 kDa, 它定位于核, 是 DNA 聚合酶 δ 的辅助蛋白, 能促进 DNA 聚合酶 δ 延伸 DNA 前导链的能力. 其结构是由 3 个首尾相接的同源单体组成, 每个单体含有空间结构相同的两个结构域,

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (8126031); 昆明医科大学研究生创新基金资助项目 (2012N20)

[作者简介] 孙志敏 (1985~), 女, 河北沧州市人, 在读硕士研究生, 主要从事头颈肿瘤基础与临床研究.

[通讯作者] 李晓江. E-mail: xiaojangle@yahoo.com.cn

因此每个 PCNA 分子有 6 个重复的结构域, 形成一个六边对称的封闭环状^[3,4]。一个完整的 PCNA 三聚体分子有 81 个天冬氨酸、57 个谷氨酸、54 个赖氨酸、24 个精氨酸和 6 个组氨酸, 整体显负电性。每个单体的内侧有 9 个赖氨酸和精氨酸, 使得环状结构内部为正电性, 因而其内部所带的正电荷恰好与 DNA 链磷酸基团末端的负电荷相互吸引^[5]。人类 PCNA 基因定位于 20 号染色体, 由 5 个内合子和 6 个外显子相互分隔构成。PCNA 作用于 DNA 合成过程, 特别是晚 G1 期与 S 期, 其含量在静止期细胞极少, G1 后期合成增加, S 期达高峰, G2/M 期明显下降^[6,7]。综上所述, PCNA 对细胞由 G1 期向 S 期过渡起到了重要的调节作用。肿瘤细胞的增殖情况与肿瘤组织的分化状态、侵袭能力以及预后密切相关^[8]。PCNA 量的变化与 DNA 合成相一致, 对 DNA 复制的调节起重要作用, 是判定细胞增殖活性的重要内源标记物, 许多研究已证实 PCNA 的合成和表达与细胞增殖状态有关^[9], 而细胞增殖活性又反映肿瘤恶性倾向。在正常细胞转化为肿瘤细胞乃至发生转移的过程中, 细胞进入 G1 期与 S 期时都有不同程度的 PCNA 表达。因此, PCNA 可作为反映肿瘤细胞增殖程度的指标。Trendell 等^[10]报道, PCNA 在恶性肿瘤组织的表达水平明显高于良性肿瘤, 可作为判断良恶性及预后的一个指标。

2 PCNA 在头颈部肿瘤中表达的意义

2.1 PCNA 在甲状腺肿瘤中的表达

甲状腺肿瘤是头颈部最常见的肿瘤。PCNA 蛋白表达与甲状腺滤泡上皮细胞的恶变及癌细胞的转移有关。张宏伟^[11]等研究发现 PCNA 蛋白表达从结节性甲状腺肿—腺瘤—癌呈现递增趋势, 并且其表达在有淋巴结转移组中差异有显著统计学意义, 有淋巴结转移组阳性率高于无淋巴结转移组阳性率。提示 PCNA 蛋白表达与甲状腺滤泡上皮细胞的恶变及癌细胞的转移有关。何晓燕^[12]等人在对 52 例甲状腺乳头状癌的研究中发现, 甲状腺微小癌 PCNA 阳性表达率 (43.8%) 明显低于包膜型和滤泡型乳头状癌 (88.9%), 两者之间存在显著差异。王风华等^[13]研究显示 PCNA 在甲状腺癌有被膜侵犯组中表达阳性率 (64.38%) 高于无被膜侵犯组表达阳性率 (26.32%), 两者有显著差异, 提示 PCNA 的表达与浸润程度有关。因此, 可认为 PCNA 是判断甲状腺乳头状癌的恶性程度和预后及淋巴结转移的重要指标。

2.2 PCNA 在鼻咽癌中的表达

鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC) 是指起源于鼻咽粘膜上皮和腺体的恶性肿瘤, 占头颈部肿瘤的首位。世界卫生组织调查报道, 全球有 80% 的鼻咽癌患者在中国。PCNA 在鼻咽癌中的表达, 其增殖指数可反映鼻咽癌的增殖状况, 并与鼻咽癌预后相关。敖敏^[14]等人在对鼻部良恶性肿瘤及慢性炎症的研究中发现, 在恶性肿瘤、良性肿瘤、慢性炎症各组之间的 PCNA 表达程度呈递增趋势, 差异有统计学意义。程庆等^[15]在对鼻咽癌及慢性鼻咽炎的鼻咽活检组织中 PCNA、p53 蛋白表达研究中发现, 随着 NPC 临床分期的增高, PCNA 增殖指数分级有增高的趋势。并且在 NPC 伴颈淋巴结转移组中 PCNA 增殖指数 I 级所占比例较无颈淋巴结转移组下降, 而 II、III、IV 级所占比例增加。PCNA 在鼻咽癌组织中常过表达, 且与肿瘤的临床分期和颈淋巴结转移呈负相关^[16,17]。

2.3 PCNA 在喉癌中的表达

喉癌 (carcinoma of larynx) 是头颈部常见恶性肿瘤之一, 占头颈部恶性肿瘤的 3.3% ~ 8.1%。PCNA 蛋白可能与喉鳞状细胞癌的进展及侵袭性和转移倾向有关。李俊^[18]等研究发现 PCNA 在不同 TNM 分期中的表达具有显著差异性, III、IV 期的表达阳性率明显高于 I、II 期, 复发组患者、有颈淋巴结转移及远处转移患者的 PCNA 蛋白表达较强, 癌细胞分化程度低者其 PCNA 蛋白表达相对较强。研究发现 PCNA 蛋白表达较强时, 术后生存率较低, 提示 PCNA 蛋白的表达量与癌细胞的分化程度、危险性存在密切的关系, 可作为判断喉鳞状细胞癌预后的重要指标。PCNA 的表达还可能增强喉癌对化疗的敏感性。利显民^[19]等研究发现喉癌组织中 PCNA 表达阳性者对化疗的敏感性明显高于 PCNA 阴性表达者, 两者差异有统计学意义。PCNA 的表达与颈淋巴结转移亦有关, 在有淋巴结转移者中表达阳性率明显高于无淋巴结转移者。很多研究都表明 PCNA 在喉癌和咽癌中的活性较高, 使肿瘤细胞处于失控增殖状态, 在肿瘤发展中起重要作用。

2.4 PCNA 在腮腺肿瘤中的表达

腮腺肿瘤属于涎腺肿瘤, 是头颈部常见肿瘤之一。PCNA 阳性表达率不仅与腮腺肿瘤病理分级一致, 而且在预测腮腺肿瘤生物学活性, 复发、转移及生存率方面有明显意义。朱彤好^[20]等研究发现 PCNA 在正常腮腺组织的导管及腺泡中均有表达, 呈弱阳性和阳性, 而无强阳性表达。在腮腺腺样囊性癌中 PCNA 表达阳性率 (86.21%) 明显较腮腺多形性腺瘤中的表达阳性率 (68.75%) 高, PCNA

免疫组化染色阳性率各组间差异有非常显著性。

2.5 在颌面部肿瘤的表达

PCNA 在颌面部恶性肿瘤中的表达明显良性肿瘤, 且随着肿瘤恶性程度的增高而增高, 肿瘤的恶性程度和肿瘤的 PCNA 阳性程度呈正相关。颌面部恶性肿瘤内微血管密度和 PCNA 的表达与其 CT 表现有明显相关性, CT 表现中肿瘤边界、强化时期、增强程度及有无淋巴结转移与微血管密度明显相关, 而肿瘤大小、边界、密度、强化时期及增强程度与 PCNA 明显相关。吕玉波等^[21]在对颌面部恶性肿瘤 CT 表现与微血管生成及增殖细胞核抗原表达的相关性研究研究发现, 微血管密度和 PCNA 与 CT 表现间的相关性。PCNA 表达在肿瘤 >3 cm 组、不清晰组、混杂密度组、动脉期强化组、增强后在 CT 差值 > 20 Hu 组中高于肿瘤 ≤ 3 cm 组、边界清晰组、均匀密度组、实质期强化组、增强前 CT 值差 ≤ 20 Hu 组, 两者差异均有统计学意义。

3 小结

综上所述, PCNA 作为细胞增生活性研究的生物标记物是肯定的, 因其可用于常规病理组织研究, 且方法简单, 有很大临床应用价值。目前的研究也显示了 PCNA 在头颈部肿瘤生物学行为及预后判断中的作用, 因此, 作为临床工作者的我们希望, PCNA 作为一项头颈部肿瘤生物标记物应用并指导临床治疗。

[参考文献]

- [1] 邓志鸿. PCNA 在肿瘤病理学上的应用[J]. 临床与实验病理学杂志, 1994, 10(4):331.
- [2] MATHEWSMB, BERNSTEINRM, FRANZA B R J R, et al. Identity of the proliferating cell nuclear antigen and cyclin [J]. Nature, 1984, 309(5966):374 - 376.
- [3] MAGA G, HOBSEHER U. Proliferating cell nuclear antigen(PCNA): Adaneer with manypartners[J]. Journal of Cell Seience, 2003, 116(15):3 051 - 3 060.
- [4] KRISHNATSR, KONGXP, GARYS, et al. Crystal strueture of the eukaryotie DNAPolymerase proecessivity factor PCNA[J]. Cell, 1994, 79:1 233 - 1 243.
- [5] 宋楠萌, 桑建利, 徐恒. 增殖细胞核抗原(PCNA)的分子结构及其生物学功能研究进展 [J]. 自然科学进展, 2006, 16(10):1 201 - 1 209.
- [6] LANDBERG G, TAN E M, ROOS G. Flow cytometric multiparameter analysis of proliferating cell nuclear antigen/cyclin and Ki-67 antigen [J]. Exp Cell Res, 1990, 187: 111 - 118.
- [7] ZHU S C, LI R. Impact of simu ltaneous assay, the PCN-A, cy clinD1, and DNA content with specimens before and after preoperative rad io therapy on prognos is of esophageal cancer- possible incorporation into clinical TNM staging system [J]. World J Gastroentero, l 2005, 11(25): 3823.
- [8] 孙红敏, 苑中. P73及PCNA蛋白与子宫内膜癌浸润转移的关系[J]. 医药论坛杂, 2011, 32(4):26 - 28.
- [9] ANDO T, KAWABE T, OHARA H, et al. Involvement of t- he interact ion between p21 and prolif erating cell nuclear antigen for the maintenance of G2/M arrest aft er DNA damage [J]. J Biol Chem, 2001, 276 (46):42 971 - 42 977.
- [10] TRENDELL-SMITH N J, OATES J, CROCKER J. The e- valuation of salivary gland tumour using proliferating cell nuclear antigen[J]. J Laryngol Otol, 1997, 111(6):551.
- [11] 张宏伟, 贾文霞, 刘育艳, 等. p27、PCNA、TTF-1在甲状腺良恶性肿瘤中的表达及意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2004, 16(6):390 - 392.
- [12] 何晓燕, 何雪云, 郑俊. 甲状腺乳头状癌中PCNA 的表达及意义[J]. 实用肿瘤学杂志, 2008, 22(3):263 - 264.
- [13] 王风华, 宋晶莹. 92例甲状腺癌中细胞增殖蛋白表达及其意义[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(6):1 102 - 1 103.
- [14] 敖敏, 何刚, 梁传余. PCNA (增殖细胞核抗原)在鼻部肿瘤中表达的临床研究[J]. 四川医学, 2006, 27(4): 422 - 423.
- [15] 程庆, 魏晶晶, 黄翔. 增殖细胞核抗原和p53基因在鼻咽癌中的表达及相关性研究[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2005, 19(14):643 - 645.
- [16] 莫浩元, 张昌卿, 冯凯涛, 等. 鼻咽癌组织中P53和PCNA 表达与临床分期、VCA/IgA、EA/IgA、放射敏感性和预后的关系[J]. 癌症, 2004, 23(11):1 551 - 1 553.
- [17] 石卫民, 范义湘, 黎静, 等. 鼻咽癌18F-FDG PET/CT标准化摄取值与肿瘤组织葡萄糖转运蛋白-1及增殖细胞核抗原过度表达的关系 [J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(6):431 - 434.
- [18] 李俊, 江孝清, 周绪红. p73和PCNA的表达与喉鳞状细胞癌的预后[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2005, 19(24):1 121 - 1 124.
- [19] 利显民, 江美芳. 喉癌PCNA和survivin 的表达与肿瘤化疗敏感性的关系[J]. 广东医学院学报, 2010, 28(2): 129 - 131.
- [20] 朱形好, 王靖虢, 丁熙, 等. 腮腺肿瘤中PCNA、Ki67的表达及意义[J]. 温州医学院学报, 2006, 36(3):258 - 260.
- [21] 吕玉波, 李传亭, 张东生, 等. 颌面部恶性肿瘤CT表现与微血管生成及增殖细胞核抗原表达的相关性研究 [J]. 中国医学影像技术, 2004, 20(2):189 - 192.

(2013 - 05 - 12 收稿)