

STAT3 和 p38MAPK 在胃癌中的表达及临床意义

邓立力¹, 赵玉莹², 姜秋颖¹, 吕慧芳³, 信涛¹

(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150086; 2. 哈尔滨医科大学附属第四医院, 黑龙江 哈尔滨 150001; 3. 河南省肿瘤医院, 河南 郑州 450003)

摘要: [目的] 探讨 STAT3 和 p38MAPK 在胃癌中的表达及临床意义。[方法] 采用免疫组化法检测 80 例胃癌组织及 40 例癌旁组织中 STAT3 和 p38MAPK 的表达。[结果] 80 例胃癌组织中 STAT3 的阳性表达率为 72.5%, 明显高于癌旁组织的 17.5% ($P < 0.001$); STAT3 的表达与胃癌患者性别、年龄、浸润深度无关 ($P > 0.05$), 而与分化程度、淋巴结转移、TNM 分期、远处转移有关 ($P < 0.001$)。80 例胃癌组织中 p38MAPK 的阳性表达率为 71.3%, 明显高于癌旁组织的 12.5% ($P < 0.05$); p38MAPK 的表达与胃癌患者性别、年龄、淋巴结转移无关 ($P > 0.05$), 而与分化程度、浸润深度、TNM 分期、远处转移有关 ($P < 0.001$)。胃癌中 STAT3 和 p38MAPK 的表达呈正相关 ($r = 0.6986$, $P < 0.01$)。[结论] 胃癌中 STAT3 和 p38MAPK 均过表达, 可能与胃癌的发生发展有关。

关键词: 胃癌; STAT3; p38MAPK; 免疫组化

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)05-0383-04

The Expression of STAT3 and p38MAPK in Gastric Cancer and its Clinical Significance

DENG Li-li¹, ZHAO Yu-ying², JIANG Qiu-ying¹, et al.

(1. The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China; 2. The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the expression of STAT3 and p38MAPK in gastric cancer and its clinical significance. [Methods] The expression of STAT3 and p38MAPK in tissue samples from 80 cases with gastric cancer and 40 cases with cancer adjacent tissues were detected by immunohistochemical method. [Results] The positive rate of STAT3 in 80 cases with gastric cancer tissue was significantly higher than that in cancer adjacent tissues (72.5% vs 17.5%, $P < 0.001$). The expression of STAT3 in gastric cancer did not relate to age, gender and invasive depth ($P > 0.05$), but relate to differentiation, TNM staging, lymph node metastasis and distant metastasis ($P < 0.001$). The positive rate of p38MAPK in 80 cases with gastric cancer was significantly higher than that in cancer adjacent tissues (71.3% vs 12.5%, $P < 0.05$). The expression of p38MAPK in gastric cancer did not relate to age, gender and lymph node metastasis ($P > 0.05$), but relate to differentiation, invasive depth, TNM staging and distant metastasis ($P < 0.001$). There was a positive correlation between STAT3 and p38MAPK expression ($r = 0.6986$, $P < 0.01$). [Conclusion] Over expression of STAT3 and p38MAPK might be correlated to carcinogenesis in gastric cancer.

Key words: gastric cancer; STAT3; p38MAPK

信号传导与转录激活因子家族 (signal transduction and activators of transcription, STATs) 是一类由细胞因子、生长因子等多肽类配体激活的转录因子^[1], 以 STAT3 的研究最多。STAT3 激活后可诱导

多种与细胞增殖、分化、生存、凋亡密切相关的关键基因的异常高表达, 促进细胞增殖、恶性转化、阻碍细胞凋亡。有丝分裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPKs) 是一组酶兼底物的蛋白分子。p38MAPK 是 MAPKs 的亚类之一, 参与细胞的生长、分化、增殖的调节和恶性转化^[2]。细胞中 STAT3 和 p38MAPK 信号传导通路中的分子在不同

收稿日期: 2012-01-30; 修回日期: 2012-03-05

基金项目: 哈尔滨医科大学附属第二医院青年基金 (QN2006-20)

通讯作者: 邓立力, E-mail: dengdoctor@126.com

的组织中可能存在着交互作用。本研究拟通过免疫组织化学方法检测不同分化程度的胃癌组织中 STAT3 和 p38MAPK 的表达,分析两者在胃癌发生、发展中的作用及临床意义。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选取 2007 年 1 月至 2011 年 12 月哈尔滨医科大学附属第二医院住院胃癌患者 80 例,其中男性 42 例,女性 38 例;年龄 33~71 岁,中位年龄 47 岁。所有病例均有完整的临床及病理资料,术前未行放疗及化疗,术后均经病理证实为胃腺癌。高-中分化腺癌 40 例,低分化腺癌 40 例。临床分期采用国际抗癌联盟 (UICC)1988 年颁布的胃癌 TNM 分期法,其中 I~II 期 42 例,III~IV 期 38 例;有淋巴结转移 54 例,无淋巴结转移 26 例。所取标本均经 10%甲醛固定,石蜡包埋,5 μ m 连续切片。另随机抽取其中 40 例患者癌旁组织作为对照,癌旁组织距癌组织 5cm 以上,均经病理证实无癌组织浸润。

1.2 方法

采用免疫组织化学二步法。一抗选用兔抗人 STAT3 多克隆抗体 (稀释度为 1:300) 和兔抗人 p38MAPK 多克隆抗体 (稀释度为 1:200) (均购自 Santa Cruz 公司)。采用通用型二步法免疫组化检测试剂盒 (北京中杉金桥生物技术有限公司) 进行操作,操作步骤按试剂盒说明书进行。

1.3 结果判定

免疫组化染色以细胞浆或细胞核中出现棕黄色颗粒为阳性。结果通过双盲法由两位有经验的病理专家独立评估。每张染色切片随机选取 10 个高倍视野 ($\times 400$),每个视野中记数 100 个细胞。染色强度和阳性细胞数分别评分,总分=染色强度分值+阳性细胞计数分值。染色强度为不着色或阳性细胞数 < 10% 者为 0 分,染色强度为黄色或阳性细胞数在 10%~40% 者为 1 分,染色强度为棕黄色或阳性细胞数在 41%~70% 者为 2 分,染色强度为黄褐色或阳性细胞数 > 70% 者为 3 分。总分 ≤ 1 分判定为不表达 (无染色阳性信号),2~3 分为低水平阳性表达 (染色强度弱,阳性细胞数少),>4 分为高水平阳性表达 (染色强度较强,阳性细胞数较多)^[3]。以 PBS 代替一抗作为

阴性对照。

1.4 统计学处理

统计分析运用 SPSS10.0 软件进行,各项指标与临床病理因素的关系分析采用 χ^2 检验。STAT3 与 p38MAPK 相关性分析采用 Spearman 等级相关。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织中 STAT3 的表达

STAT3 阳性信号主要位于细胞浆中,在胞核中也有表达。阳性产物呈弥漫或散在的棕黄色颗粒 (图 1)。80 例胃癌组织中 STAT3 的阳性表达率为 72.5% (58/80),40 例癌旁组织中 STAT3 的阳性表达率为 17.5% (7/40),差异有统计学意义 ($\chi^2 = 32.49, P < 0.001$)。STAT3 在胃癌组织中的表达与患者性别、年龄、浸润深度无关 ($P > 0.05$),而与分化程度、淋巴结转移、TNM 分期及远处转移相关 ($P < 0.001$),见表 1。

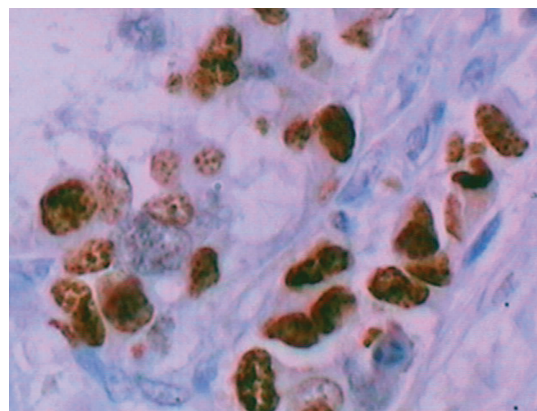


图 1 STAT3 在胃癌组织中的阳性表达 ($\times 400$)

2.2 胃癌组织中 p38MAPK 的表达

p38MAPK 阳性着色主要位于细胞浆中,在胞核中也有少量表达,阳性着色为棕黄色颗粒 (图 2)。80 例胃癌组织中 p38MAPK 的阳性表达率为 71.3% (57/80),40 例癌旁组织中 p38MAPK 的阳性表达率为 12.5% (5/40),差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。p38MAPK 在胃癌组织中的表达与患者性别、年龄、淋巴结转移无关 ($P > 0.05$),而与分化程度、浸润深度、TNM 分期和远处转移有关 ($P < 0.001$),见表 1。

表 1 STAT3、p38MAPK 表达与胃癌临床病理特征的关系

临床特征	例数	STAT3 表达			p38MAPK 表达		
		阳性(%)	χ^2 值	P 值	阳性(%)	χ^2 值	P 值
性别			0.051	0.821		0.283	0.595
女性	38	28(73.7)			26(68.4)		
男性	42	30(71.4)			31(73.8)		
年龄(岁)			0.348	0.556		0.456	0.499
<60	37	28(75.7)			25(67.6)		
≥60	43	30(69.8)			32(74.4)		
分化程度			30.340	<0.001		32.280	<0.001
高-中分化腺癌	40	18(45.0)			17(42.5)		
低分化腺癌	40	40(100)			40(100)		
浸润深度			0.195	0.659		37.880	<0.001
未及浆膜	21	16(76.2)			4(19.0)		
累及浆膜	59	42(71.2)			53(89.8)		
淋巴结转移			66.640	<0.001		0.063	0.802
无	26	8 (30.8)			19(73.1)		
有	54	50(92.6)			38(70.4)		
TNM 分期			27.450	<0.001		29.210	<0.001
I~II 期	42	20(47.6)			19(45.2)		
III~IV 期	38	38(100)			38(100)		
远处转移			14.610	<0.001		15.543	<0.001
无	54	32(59.3)			31(57.4)		
有	26	26(100)			26(100)		

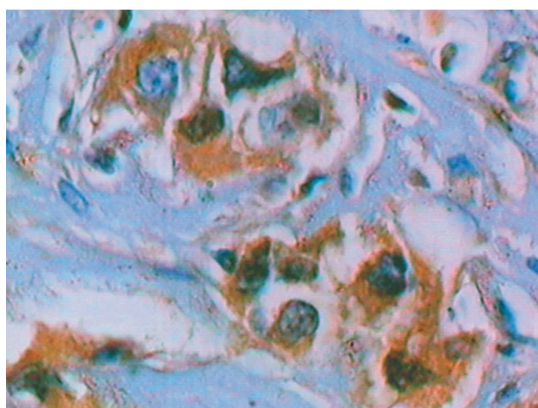


图 2 P38MAPK 在胃癌组织中的表达(×400)

2.3 胃癌组织中 STAT3 和 p38MAPK 表达的相关性

Spearman 等级相关分析结果显示,胃癌中 STAT3 和 p38MAPK 的表达呈明显正相关 ($r=0.6986, P<0.01$)。

3 讨论

JAK-STAT 信号传导通路的异常与肿瘤的关系

日益受到重视,在 STAT 家族中,STAT3 的分布较广且与肿瘤关系密切。本研究结果发现,STAT3 在胃癌组织中表达增高,明显高于癌旁组织,表明 STAT3 对胃癌的发生发展可能有着重要作用。MAPK 是 ras-MAPK 信号传导通路的核心,激活的 MAPK 将信号传导到细胞核内,使核内多种转录因子如 Jun、fos、Myc 的某些氨基酸残基磷酸化而活化,促进和调节某些与细胞生长和分化相关的基因表达^[4]。Seto 等^[5]发现 p38MAPK 在胃癌组织中活性增高,认为 p38MAPK 通路可能在胃癌的发生和发展中发挥作用。本研究显示, p38MAPK 在胃癌组织中的表达明显高于癌旁组织,与文献

结果相符。本研究进一步分析了 STAT3 和 p38MAPK 表达与胃癌患者临床病理特征的关系,发现 STAT3 和 p38MAPK 在胃癌组织中的表达均与患者的性别、年龄无关,而与肿瘤的分化程度、TNM 分期、有无远处转移关系密切,提示 STAT3 和 p38MAPK 在肿瘤的生长、分化、转移中起重要作用, STAT3 和 p38MAPK 阳性表达可能与胃癌患者的预后相关。

本研究结果显示, p38MAPK 和 STAT3 均在正常细胞中就有表达的胞浆蛋白,正常组织中主要表达于细胞浆中;而在胃癌组织中, p38MAPK 和 STAT3 的表达程度明显增高,并且随着胃癌组织分化程度的降低,两者的表达明显增强,表明两者的表达与胃癌的恶性程度有关,从另一个方面说明了 p38MAPK 和 STAT3 的异常激活在诱导胃癌的发生、发展和分化中可能充当重要角色。此外,我们的研究还发现,在胃癌组织中 p38MAPK 和 STAT3 表达范围不仅仅局限于胞浆,在胞核也有出现,提示我们在胃癌的发生中,可能存在 p38MAPK 和 STAT3 从细胞浆移位到细胞核,发挥转录调控因子作用的过程,这有待于进一步的实验研究。

有研究发现 p38MAPK 在体外能直接磷酸化 STAT3-C 末端的保守的丝氨酸残基 ser-727, STAT 可能是 MAPK 的作用底物之一^[6]。在某些刺激作用下,可能既有 MAPK 通路的激活,也有 STAT3 的激活,而当用 p38MAPK 的特异性抑制剂 SB203580 干预脂多糖 (LPS) 刺激的 MS-H 细胞时,STAT3 Tyr-705 磷酸化表达明显减少,提示 STAT3 和 p38MAPK 可能存在相关性,MAPK 处于这两条通路的关键位置^[7]。这与我们的研究结果相符合,本研究结果显示,p38MAPK 和 STAT3 的表达具有正相关关系,STAT3 的表达随着 p38MAPK 表达的增高而增高。提示以 p38MAPK 和 STAT3 为代表的细胞内两大信号传导通路,可能共同参与了正常胃黏膜细胞向癌细胞的转化。

本研究仅从组织学角度研究了 p38MAPK 和 STAT3 在不同分化程度的胃癌组织中的表达和两者的相关性,简单探讨了细胞内两大信号传导通路 ras-MAPK 和 JAK-STAT 在胃癌发生、发展中的作用及其相互关系,更深层次的机制需要在分子生物学角度上作进一步研究。

参考文献:

- [1] Rhee YH,Jeong SJ, Lee HJ, et al. Inhibition of STAT3 signaling and induction of SHP1 mediate antiangiogenic and antitumor activities of ergosterol peroxide in U266 multiple myeloma cells[J]. BMC Cancer, 2012, 12(1):28.
- [2] Liu Z, Xu X, Chen L, et al. Helicobacter pylori CagA inhibits the expression of Runx3 via Src/MEK/ERK and p38MAPK pathways in gastric epithelial cell [J]. J Cell Biochem, 2012, 113(3):1080-1086.
- [3] Axiotis CA, Monteagudo C, Merino MJ, et al. Immunohistochemical detection of P-glycoprotein in endometrial adenocarcinoma[J]. Am J Pathol, 1991, 138(4): 799-806.
- [4] Mattie MD, McElwee MK, Freedman JH. Mechanism of copper-activated transcription: activation of AP-1, and the JNK/SAPK and p38MAPK signal transduction pathways[J]. J Mol Biol, 2008, 383(5):1008-1018.
- [5] Seto M, Ohta M, Asaoka Y, et al. Regulation of the hedgehog signaling by the mitogen-activated protein kinase cascade in gastric cancer[J]. Mol Carcinog, 2009, 48(8):703-712.
- [6] Ravichandran K, Tyagi A, Deep G, et al. Interleukin-1 beta-induced iNOS expression in human lung carcinoma A549 cells: involvement of STAT and MAPK pathways [J]. Indian J Exp Biol, 2011, 49(11):840-847.
- [7] Wölflle SJ, Strebovsky J, Bartz H, et al. PD-L1 expression on tolerogenic APCs is controlled by STAT-3[J]. Eur J Immunol, 2011, 41(2):413-424.