中国现代普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg
2025年7月 第28卷 第7期 Jul. 2025 Vol. 28 No. 7

PTEN和NF-κBp65在胃癌中的表达及其临床意义

李金泽[1,2] 刘丹丹[2] 田湘萍[2] 田淑月[2] 许建民[2]

[1]山东第二医科大学临床医学院 （山东 潍坊 261000）
[2]潍坊市益都中心医院 消化内科 （山东 潍坊 262500）

【摘要】探讨胃癌组织中磷酸酶与张力蛋白同源物（PTEN）、核因子-κBp65（NF-κBp65）的表达规律及其临床意义。采用荧光定量PCR法及免疫组织化学SP法分析70例胃癌组织中PTEN和NF-κBp65的表达情况，进一步分析与胃癌临床病理特征的关系，并采用Spearman等级相关系数分析PTEN和NF-κBp65表达的相关性。胃癌癌旁正常组织中PTEN mRNA和蛋白表达水平较高，NF-κBp65 mRNA和蛋白水平较低；在胃癌组织中，PTEN mRNA和蛋白表达水平明显下调，NF-κBp65 mRNA和蛋白水平明显上调（$P<0.05$）。随着胃癌分化程度的降低、浆膜浸润深度的增加、临床分期的升高以及淋巴结转移的出现，PTEN的表达呈现显著的降低趋势（$P<0.05$），而NF-κBp65的表达呈现上升趋势（$P<0.05$）。PTEN及NF-κBp65两者表达呈负相关（$r=-0.459$，$P<0.001$）。PTEN和NF-κBp65在胃癌组织与癌旁正常组织中的表达存在差异，且均与胃癌的发生、发展密切相关。通过检测这两种因子有助于为胃癌的诊断提供证据，从而提高胃癌的诊治率。

【关键词】胃肿瘤•磷酸酶与张力蛋白同源物•核因子-κBp65
【中图分类号】R735.2
【文献标识码】B DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.07.012
【文章编号】1009-9905（2025）07-0571-03

胃癌发病机制较为复杂，尚未完全阐明，其发生与癌基因激活、抑癌基因失活及免疫逃逸等有关[1-2]。磷酸酶与张力蛋白同源物（phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN）是癌症中突变率第二高的肿瘤抑制因子[3]，其突变主要发生在晚期胃癌[4]。其编码的蛋白可以抑制磷脂酰肌醇-3-激酶（phosphoinositide-3-kinase, PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B, PKB或AKT）信号转导通路[5]。而PI3K/AKT信号通路的过度激活会影响细胞的生理调节功能，使细胞凋亡受到抑制，从而使肿瘤细胞进展。核因子-kappa B p65（nuclear factor kappa B p65, NF-κBp65）是一种参与调控细胞分化和凋亡的细胞核转录因子，NF-κBp65的异常激活可以拮抗细胞的凋亡[6]，使细胞过度生长，从而促进了肿瘤细胞群体的生存和增殖。目前PTEN和NF-κBp65在胃癌发生发展中的意义尚不明确。本研究主要通过检测70例原发性胃癌组织标本及癌旁正常组织中PTEN和NF-κBp65的表达，从而探讨PTEN和NF-κBp65在胃癌发生、发展过程中的相关临床特征、相互关系及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集潍坊市益都中心医院2021年9月—2024年9月经手术切除的原发性胃癌组织标本70例，所有患者术前均未接受放疗和化疗，未合并免疫缺陷疾病，病历资料完整。其中男41例，女29例；年龄40～79岁，平均（64.26±11.96）岁；肿瘤组织经术后病理学检查诊断为原发性胃腺癌，其中低分化腺癌45例，中分化腺癌17例，高分化腺癌8例；38例样本存在浆膜浸润；33例样本存在淋巴结转移；TNM分期为Ⅰ/Ⅱ期19例，Ⅲ/Ⅳ期51例。本研究经过潍坊市益都中心医院伦理委员会审核通过（YDCH2024-248）。

1.2 方法

1.2.1 荧光定量PCR 提取组织中RNA及合成

[基金项目]潍坊市卫生健康委科研项目（WFWSJK-2024-205）
[通信作者]许建民，E-mail: jianminxu1977@163.com

cDNA的步骤均严格按照说明书所述步骤完成。PCR循环参数设置:95 ℃预变性30 s,95 ℃ 5 s、60 ℃ 30 s,40个循环,共重复测定3次,统计PTEN和NF-κBp65 mRNA相对表达水平。实验所需PCR引物购自Sangon公司,引物序列见表1。Trizol试剂购自Invitrogen公司,逆转录PCR试剂盒购自Takara公司。

表1　qRT-PCR引物序列

基因	上游引物5′-3′	下游引物5′-3′
PTEN	GCTTGTCAATCCCTTCTACG	CAGCCAACCATCTTGTCTAACT
NF-κBp65	ACCTCGACGCATTGCTGTG	CTGGCTGATCTGCCCAGAAG
GAPDH	GCACCGTCAAGGCTGAGAAC	TGGTGAAGACGCCAGTGGA

1.2.2　免疫组织化学染色　多聚甲醛固定样本后常规石蜡包埋、切片、脱蜡、水化、修复抗原,磷酸盐缓冲液冲洗,封闭非特异性位点,将切片与一抗(1∶1000, proteintech)放置在4 ℃恒温箱中孵育过夜,细胞磷酸盐缓冲液冲洗后二抗孵育,再次磷酸盐缓冲液冲洗后苏木精复染并梯度乙醇脱水,封片后镜下观察,其余步骤严格按照试剂盒所述步骤进行。结果判定:每一切片随机选取5个高倍视野(×100)观察,PTEN及NF-κBp65均大部分在细胞质中表达,PTEN及NF-κBp65均以细胞质内出现棕黄色颗粒状沉淀的细胞数>10%为阳性表达,≤10%为阴性表达。

1.3　统计学处理　采用SPSS27.0软件。计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示,行t检验;计数资料以例数或百分比(%)表示,行χ^2检验。采用Spearman等级相关系数进行分析和评估两个变量之间的线性关系。P<0.05表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　胃癌组织和癌旁组织中PTEN和NF-κBp65的表达　荧光定量PCR可见,与癌旁正常组织相比,胃癌组织中PTEN mRNA表达水平低,NF-κBp65 mRNA表达水平高,差异有统计学意义(P<0.05),见表2。免疫组织化学染色可见,与癌旁正常组织相比,胃癌组织中PTEN蛋白表达水平低,NF-κBp65蛋白表达水平高,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表2　胃癌组织和癌旁组织中PTEN和NF-κBp65 mRNA的表达($\bar{x}\pm s$,n=70)

组别	例数	PTEN mRNA	NF-κBp65 mRNA
胃癌组织	70	0.49±0.17	2.71±0.92
癌旁组织	70	0.76±0.13	1.12±0.53
t值		−10.656	13.013
P值		<0.001	<0.001

表3　PTEN和NF-κBp65蛋白在胃癌组织和癌旁组织中的表达水平[例(%)]

组别	例数	PTEN蛋白		NF-κBp65蛋白	
		阳性	阴性	阳性	阴性
胃癌组织	70	33(47.14)	37(52.86)	44(62.86)	26(37.14)
癌旁组织	70	60(85.71)	10(14.29)	19(27.14)	51(72.86)
χ^2值		23.349		18.038	
P值		<0.001		<0.001	

2.2　PTEN和NF-κBp65表达与胃癌临床病理特征的关系　PTEN和NF-κBp65的表达与患者的年龄和性别无直接关系(P>0.05)。随着胃癌分化程度的降低、浆膜浸润深度的增加、临床分期的升高及淋巴结转移的出现,PTEN的表达呈现显著的降低趋势(P<0.05),而NF-κBp65的表达呈现上升趋势(P<0.05)。见表4。

表4　PTEN蛋白与NF-κBp65蛋白的表达与胃癌临床病理特征的关系[例(%)]

临床病理特征	例数	PTEN蛋白				NF-κBp65蛋白			
		阳性(n=33)	阴性(n=37)	χ^2值	P值	阳性(n=44)	阴性(n=26)	χ^2值	P值
性别									
男	41	19(46.34)	22(53.66)	0.026	0.873	24(58.54)	17(41.46)	0.791	0.374
女	29	14(48.28)	15(51.72)			20(68.97)	9(31.03)		
年龄(岁)									
<50	16	10(62.50)	6(37.50)	1.963	0.161	11(68.75)	5(31.25)	0.308	0.579
≥50	54	23(42.59)	31(57.41)			33(61.11)	21(38.89)		
分化程度									
低	45	16(35.56)	29(64.44)			33(73.33)	12(26.67)		
中	17	11(64.71)	6(35.29)	7.020	0.030	10(58.82)	7(41.18)	10.923	0.004
高	8	6(75.00)	2(25.00)			1(12.50)	7(87.50)		
浸润深度									
无浆膜浸润	32	22(68.75)	10(31.25)	11.044	0.001	12(37.50)	20(62.50)	16.234	<0.001
有浆膜浸润	38	11(28.95)	27(71.05)			32(84.21)	6(15.79)		
淋巴结转移									
是	33	9(27.27)	24(72.73)	9.892	0.002	28(84.85)	5(15.15)	12.933	<0.001
否	37	24(64.86)	13(35.14)			16(43.24)	21(56.76)		
TNM分期									
Ⅰ/Ⅱ期	19	14(73.68)	5(26.32)	7.372	0.007	7(36.84)	12(63.16)	7.560	0.006
Ⅲ/Ⅳ期	51	19(37.25)	32(62.75)			37(72.55)	14(27.45)		

2.3 PTEN和NF-κBp65在胃癌中的相关性分析 在胃癌组织中PTEN的表达与NF-κBp65的表达具有相关性，两者呈负相关（r=-0.459，P<0.001），见表5。

表5 NF-κBp65和PTEN蛋白在胃癌组织中表达的关系

NF-κBp65蛋白表达	例数	PTEN蛋白表达		r值	P值
		阳性	阴性		
阳性	44	13	31	-0.459	<0.001
阴性	26	20	6		

3 讨论

PTEN是最早被发现的具有磷酸酶活性的抑癌基因，参与双链断裂修复和核苷酸切除修复[4]。其位于染色体10q23.3上，共有9个外显子，长1212 bp，mRNA长度为5.5 kb，可以编码磷脂酰肌醇-3，4，5-三磷酸酶。研究证明，PTEN抑制肿瘤是通过多种传导途径发挥作用，PI3K/AKT信号通路参与肿瘤细胞增殖、转移、凋亡[7-8]。PTEN可以使PIP3去磷酸化，负性调节PI3K下游信号通路，抑制AKT蛋白家族并影响其下游通路，将细胞周期阻断在G_1期，从而显著抑制细胞增殖，并诱导凋亡发生[9]。同时，PTEN也能通过抑制MAPK途径或使FAK去磷酸化来抑制肿瘤进展[10]。

NF-κB属于Toll样受体4的下游信号蛋白因子[11]，其包括5个亚基：RelA（p65）、RelB、c-Rel、前体蛋白NF-κB1（p105/p50）和NF-κB2（p100/p52）。这5种蛋白两两组合可以形成15种不同的二聚体[12]。NF-κB可以通过调控与细胞分化和凋亡相关基因的表达来抑制肿瘤细胞的分化和凋亡[13]。NF-κBp65的过度激活可能是炎症与肿瘤之间关联的机制之一，NF-κB过度激活可上调凋亡抑制因子的表达，拮抗细胞的凋亡[6]，使细胞过度生长，从而促进胃癌细胞的发生。

本研究采用PCR法及免疫组织化学法对胃癌及癌旁正常组织中的PTEN及NF-κBp65的表达水平进行检测，结果显示，PTEN及NF-κBp65阳性表达率与肿瘤分化、浸润深度、淋巴结转移及肿瘤TNM分期有关。相比较于癌旁正常组织，PTEN在胃癌组织中表达低，因此PTEN表达可能与胃癌的进展过程有关。NF-κBp65在胃癌组织中表达高于癌旁正常组织，这提示NF-κBp65过表达可能是胃癌发生、发展的因素之一。此外，本研究显示胃癌中PTEN与NF-κBp65的表达呈负相关，这与李鹏等[13]的研究基本一致，这提示NF-κBp65的表达会随着PTEN表达的降低而上调，但具体作用机制并未明确，目前仍需要进一步研究PTEN与NF-κBp65的相关作用机制。

综上所述，PTEN在胃癌组织中低表达，NF-κBp65在胃癌组织中高表达，两者呈负相关，两者与胃癌的发生、发展密切相关，检测PTEN及NF-κBp65有助于为胃癌的早期诊断提供证据，从而提高胃癌的早期诊治率，同时有助于预测胃癌的恶性程度及预后，为胃癌的治疗提供新的思路。

参 考 文 献

[1] 杨洁，彭志红，吴宏博.miR-93表达与内镜黏膜下剥离术治疗老年早期胃癌预后的关系及其靶向抑癌基因的生物信息学分析[J].中国内镜杂志，2020，26（9）：11-18. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2020.09.003.

[2] 刘立，盖金娜，尹作文，等.趋化因子CXCL5调控NF-κB与Wnt/β-catenin信号通路抑制肿瘤免疫促进胃癌的机制研究[J].肿瘤防治研究，2020，47（5）：340-345. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1156.

[3] Liu A, Zhu Y, Chen W, et al. PTEN dual lipid-and protein-phosphatase function in tumor progression[J]. Cancers, 2022, 14（15）: 3666. DOI: 10.3390/cancers14153666.

[4] 蒋志斌，李伟，王顺，等.微卫星不稳定性和PTEN突变对可切除胃癌辅助化疗疗效和预后预测的临床观察[J].临床肿瘤学杂志，2024，29（6）：545-550. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2024.06.005.

[5] 刘红兵，张皓渝，林兆博，等.PTEN/PI3K/AKT信号通路系统与胃癌研究进展[J].中国现代普通外科进展，2020，23（3）：244-247. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2020.03.023.

[6] 吕迪，尚尧，李孝彪，等.中等强度有氧运动通过抑制NF-κB通路过度激活影响4T1乳腺癌小鼠肿瘤生长研究[J].西南师范大学学报（自然科学版），2021，46（4）：53-60. DOI: 10.13718/j.cnki.xsxb.2021.04.011.

[7] Akbarzadeh M, Mihanfar A, Akbarzadeh S, et al. Crosstalk between miRNA and PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in cancer[J]. Life Sciences, 2021, 285（6）: 119984. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119984.

[8] Li P, Huang D, Gu X. Exploring the dual role of circRNA and PI3K/AKT pathway in tumors of the digestive system[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 168（3）: 115694. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115694.

[9] 张雯博，杜姗，牛亚飞.Stat3、Pten蛋白在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J].妇儿健康导刊，2024，3（4）：24-26. DOI: 10.3969/j.issn.2097-115X.2024.4.whbb202404008.

[10] 潘丹，陈国荣，金茹.PTEN基因和增殖细胞核抗原在喉鳞状细胞癌中的表达及其意义[J].温州医学院学报，2009，39（3）：260-263. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2138.2009.03.018.

[11] 张丽柯，徐全晓，李媛媛，等.胃癌组织中NF-κB、PD-1、PD-L1的表达及其临床意义.国际医药卫生导报，2024，30（15）：2519-2523. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2024.15.011.

[12] 罗欢，何兰，何迎春，等.核因子-κB（NF-κB）与核因子E2相关因子2（Nrf2）信号通路交互对结直肠癌防治及中药研究的启示[J].中国临床药理学杂志，2021，37（10）：1266-1271，1276. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.10.031.

[13] 李鹏，杨桂芳，陈建欧，等.PTEN、NF-κBp65和CyclinD1在胃腺癌中的表达及其与肿瘤临床病理间的相关性[J].癌变·畸变·突变，2007，19（5）：366-369. DOI: 10.3969/j.issn.1004-616X.2007.05.006.

（收稿日期：2025-02-06）