

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.02.019

整合素 $\alpha 3\beta 1$ 在食管鳞状细胞癌组织中的表达及意义

朱红波¹,龙志国²,李 凯¹,贾国凤¹,张 睿¹

Expression and Significance of Integrin $\alpha 3\beta 1$ Expression in Esophageal Squamous Cell Carcinoma

Zhu Hongbo¹, Long Zhiguo², Li Kai¹, Jia Guofeng¹, Zhang Rui¹

1. Department of Pathology, Dongfeng Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, China; 2. Taihe Hospital Affiliated of Hubei University of Medicine

Corresponding Author: Long Zhiguo, E-mail: zglong1976@126.com

Abstract: Objective To study the correlation between expression of integrin $\alpha 3\beta 1$ in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and clinicopathologic conditions. **Methods** Immunohistochemical assay was used to determine the expression of integrin $\alpha 3\beta 1$ in ESCC (135 cases), normal esophagus tissues (40 cases). **Results** In ESCC, the positive rate of integrin expression was significant higher (82.96%, 112/135) than that in normal esophagus tissues (12.5%, 5/40) ($P < 0.001$). The expression of integrin $\alpha 3\beta 1$ was correlated to TNM stages, depth of tumor invasion and regional lymph node metastasis. **Conclusion** The up-regulation of integrin $\alpha 3\beta 1$ in ESCC promoted invasion and metastasis of tumor cells. The expressions of integrin $\alpha 3\beta 1$ could be applied as a cogent indicator clinically to assess the malignant grade of ESCC, and predict prognoses of the patients.

Key words: Esophageal squamous cell carcinoma; Integrin $\alpha 3\beta 1$; Prognosis

摘要:目的 研究整合素 $\alpha 3\beta 1$ 在食管鳞状细胞癌(ESCC)中的表达及临床意义。**方法** 采用免疫组织化学方法检测 135 例 ESCC 及 40 例正常食管中整合素 $\alpha 3\beta 1$ 的表达。**结果** 在正常食管组织和 ESCC 中,整合素 $\alpha 3\beta 1$ 的阳性表达率分别为 12.5% (5/40)、82.96% (112/135),其差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。整合素 $\alpha 3\beta 1$ 的表达与 ESCC 的 TNM 分期、肿瘤浸润深度和局部淋巴结转移呈正相关。**结论** 整合素 $\alpha 3\beta 1$ 表达上调能促进 ESCC 细胞的侵袭和转移。整合素 $\alpha 3\beta 1$ 的表达可应用于临床,作为评估 ESCC 恶性程度和预测患者预后等的有力指标。

关键词: 食管鳞状细胞癌;整合素 $\alpha 3\beta 1$;预后

中图分类号:R735.1 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2012)02-0195-03

0 引言

食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)为食管癌最常见的病理类型。其术后局部及远处复发率高,5 年生存率很低,故寻求与预后有关的敏感、特异的生物学指标对于临床及科研工作都有重大意义。本研究采用免疫组织化学方法检测整合素 $\alpha 3\beta 1$ 在食管鳞癌肿瘤组织中的表达情况,探讨其在食管鳞癌术后患者中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 标本来源

收稿日期:2011-05-26;修回日期:2011-07-20

作者单位:1. 442008 湖北十堰,湖北医药学院附属东风医院病理科;2. 湖北医药学院附属太和医院

通信作者:龙志国, E-mail: zglong1976@126.com

作者简介:朱红波(1977-),女,硕士,主治医师,主要从事消化道和乳腺肿瘤的研究

收集湖北医药学院附属东风医院 1995 年 1 月—2005 年 7 月病理科存档的手术切除食管癌石蜡标本,筛选出组织学类型为鳞状细胞癌及其亚型的病例 135 例,确定其肿瘤分化程度、浸润深度和有无局部淋巴结转移,并结合临床资料进行肿瘤 TNM 分期。另随机抽取 40 例正常食管组织作为对照组。用免疫组织化学技术检测食管鳞癌及正常食管组织中整合素 $\alpha 3\beta 1$ 。

1.2 主要试剂

羊抗人整合素 $\alpha 3\beta 1$ 多克隆抗体试剂盒及 DAB 显色试剂盒均购于北京中杉金桥生物技术有限公司。以肺鳞癌组织为阳性对照,以 0.01M PBS (pH7.4)代替一抗作为空白对照。

1.3 实验方法

采用免疫组织化学 LsAB 法,按操作说明对 4 μm 厚石蜡切片进行组织化学染色,检测 ESCC 和正常食管组织标本中整合素 $\alpha 3\beta 1$ (稀释度为 1:40)。

1.4 实验结果判定

选取染色质量较好的区域,随机选择 5 个高倍视野,每个视野计数 200 个细胞,分别由 3 位病理医师对染色强度或阳性细胞百分数作评估,再综合其结果进行评分。整合素 $\alpha 3\beta 1$ 为棕黄色颗粒,均弥漫定位于细胞质,根据染色强度评分:0 分为阴性(-),不着色;1 分为弱阳性(+),染色浅;2 分为中等强度阳性(++),染色介于 1 分与 3 分之间;3 分为强阳性(+++),染色深。

1.5 统计学方法

应用 SPSS13.0 软件进行统计分析。两组间表达程度的比较采用秩和检验,两组间阳性表达率的比较采用 χ^2 检验,检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 整合素 $\alpha 3\beta 1$ 的表达情况

正常食管组织中整合素 $\alpha 3\beta 1$ 的阳性表达率为 12.5%(5/40),而 ESCC 中整合素 $\alpha 3\beta 1$ 的阳性表达率为 82.96%(112/135),较正常组织中表达增高,见表 1、图 1、图 2,其差异有统计学意义($P < 0.001$)。

表 1 整合素 $\alpha 3\beta 1$ 在 ESCC 和正常食管组织中的表达差异
Table 1 Difference of integrin $\alpha 3\beta 1$ expression between ESCC and normal esophagus tissues

	n	Integrin $\alpha 3\beta 1$				Positive rate(%)	P
		-	+	++	+++		
ESCC	135	23	62	43	7	82.96	
Normal esophagus tissues	40	35	5	0	0	12.5	<0.001

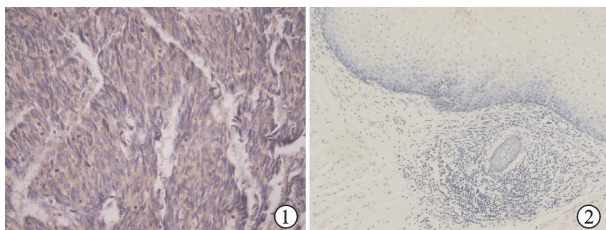


图 1 整合素 $\alpha 3\beta 1$ 在 ESCC 肿瘤细胞中呈阳性表达(LsAB 法 $\times 200$)

Figure 1 Cytoplasmic positive expression of integrin $\alpha 3\beta 1$ in ESCC(LsAB $\times 200$)

图 2 整合素 $\alpha 3\beta 1$ 在正常食管组织中呈阴性表达(LsAB 法 $\times 100$)

Figure 2 Negative expression of integrin $\alpha 3\beta 1$ in normal esophagus tissues(LsAB $\times 100$)

2.2 整合素 $\alpha 3\beta 1$ 表达程度与 ESCC 临床病理特征间的关系

整合素 $\alpha 3\beta 1$ 的表达程度与 ESCC 的 TNM 分期、肿瘤浸润深度和局部淋巴结转移有关,而与患者年龄、性别及肿瘤的分化程度无关,见表 2。

表 2 整合素 $\alpha 3\beta 1$ 表达程度与临床病理特征间的关系
Table 2 Correlation between clinicopathological characteristics and integrin $\alpha 3\beta 1$

Clinicopathological characteristics	Integrin $\alpha 3\beta 1$ (n = 135)				P
	-	+	++	+++	
Gender					
Female	3	10	7	1	
Male	52	36	6	0.824	
Age(years)					
<60	14	38	28	4	
≥ 60	9	23	16	3	0.930
TNM stages					
< III	18	41	17	2	
$\geq III$	5	21	26	5	<0.001
Regional lymph node metastasis					
No	20	43	27	1	
Yes	3	19	16	6	0.003
Differentiation					
Well	5	12	4	1	
Moderately	11	37	30	5	0.109
Poorly	8	13	8	1	
Tumor invasion					
Mucosa and submucosa	8	15	4	0	
Muscularis propria	6	14	13	2	0.013
Adventitia and adjacent structure	9	33	26	5	

3 讨论

整合素(integrin)是一类广泛分布于细胞表面的跨膜糖蛋白受体,属黏附分子,由两条跨膜多肽链 α 和 β 以非共价方式结合而成的异二聚体。Boudreau 等^[1]研究认为 α 亚基的胞内域参与调节整合素与配体的特异性结合, β 亚基则与黏着斑的形成及信号转导有关。目前已证实有至少 24 个 α/β 配对的整合素异二聚体^[2]。整合素 $\beta 1$ 主要介导细胞与 ECM 之间的黏附^[3],而整合素 $\alpha 3$ 亚基只能与整合素 $\beta 1$ 亚基构成整合素异二聚体即整合素 $\alpha 3\beta 1$,整合素 $\alpha 3\beta 1$ 不仅是基底膜受体,而且在调节细胞黏附、迁移及细胞骨架重组过程中发挥了重要的作用,参与皮肤、肾脏、脑、肝脏、肺、骨骼肌及涎腺的发育^[4]。另外,大量研究表明,在多种肿瘤中整合素 $\alpha 3\beta 1$ 的异常表达与肿瘤的形成、复发和转移有关。但对不同类型的肿瘤的报道中,整合素 $\alpha 3\beta 1$ 对细胞

侵袭力的影响不同。在胶质瘤、黑色素瘤中,整合素 $\alpha 3\beta 1$ 的表达升高^[5-7];与之相反,在脑膜瘤、卵巢透明细胞癌及肺腺癌^[8-10]中,整合素 $\alpha 3\beta 1$ 表达下降,并且在肺腺癌中整合素 $\alpha 3\beta 1$ 低表达者预后差。在消化系统不同部位肿瘤中,整合素 $\alpha 3\beta 1$ 表达也有显著差异。目前对食管癌中整合素 $\alpha 3\beta 1$ 表达情况的报道较少,Hori 等^[11]用流式细胞术对裸鼠人食管鳞状细胞癌 T₁T 型细胞模型的研究中发现在原发及转移的肿瘤细胞中均有整合素 $\alpha 3\beta 1$ 的表达(表达率分别为 49.5%和 73.2%)。Hu 等^[12]也证实整合素 $\alpha 3\beta 1$ 在食管鳞癌细胞株中 mRNA 水平的表达较正常食管鳞状上皮上调 2 倍。本研究中,12.5%的正常食管鳞状上皮表达整合素 $\alpha 3\beta 1$,82.96%的食管鳞癌表达整合素 $\alpha 3\beta 1$,且呈弥漫分布,证明食管鳞癌中整合素 $\alpha 3\beta 1$ 表达明显上调,与文献报道相符。以往报道中,整合素 $\alpha 3\beta 1$ 与食管鳞癌的侵袭性、临床病理特征及预后的关系尚不清楚。有研究提示食管癌中整合素 $\alpha 3\beta 1$ 中 $\alpha 3$ 亚基糖基的改变可能与侵袭性有关^[13]。本研究显示,整合素 $\alpha 3\beta 1$ 的表达程度与食管鳞癌的 TNM 分期、局部淋巴结转移和肿瘤浸润深度呈正相关,与患者年龄、性别、肿瘤分化程度的关系差异无统计学意义,提示整合素 $\alpha 3\beta 1$ 表达上调能促进食管鳞癌细胞的侵袭和转移。而整合素 $\alpha 3\beta 1$ 的表达程度与预后负相关,其可作为临床评估食管鳞癌预后的指标。

参考文献:

- [1] Boudreau NJ, Jones PL. Extracellular matrix and integrin signalling: the shape of things to come[J]. *Biochem J*, 1999, 339 (Pt 3): 481-488.
- [2] Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines[J]. *Cell*, 2002, 110(6): 673-687.
- [3] Sun P, Xu YL. Advances of Integrin and its receptor antagonists[J]. *Chin Pharmaceuticals*, 2007, 16(11): 1-3. [孙沛, 许云祿. 整合素及其拮抗剂的研究进展[J]. *中国药业*, 2007, 16 (11): 1-3.]
- [4] Kredberg JA. Functions of alpha3beta1 integrin[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2000, 12(5): 548-553.
- [5] Kishima H, Shimizu K, Tamura K, et al. Monoclonal antibody ONS-M21 recognizes integrin alpha3 in gliomas and medulloblastomas[J]. *Br J Cancer*, 1999, 79(2): 333-339.
- [6] Fukushima Y, Ohnishi T, Arita N, et al. Integrin alpha3beta1-mediated interaction with laminin-5 stimulates adhesion, migration and invasion of malignant glioma cells[J]. *Int J Cancer*, 1998, 76(1): 63-72.
- [7] Schumacher D, Schaumburg-Lever G. Ultrastructural localization of alpha-3 integrin subunit in malignant melanoma and adjacent epidermis[J]. *J Cutan Pathol*, 1999, 26(7): 321-326.
- [8] Chen J, Xu XP. Expression of integrin- $\alpha 3$ mRNA in meningiomas and its biological significance[J]. *Chin J Cancer*, 2002, 21(5): 526-529. [陈坚, 许先平. 脑膜瘤中整合素 $\alpha 3$ mRNA 表达及其生物学意义[J]. *癌症*, 2002, 21(5): 526-529.]
- [9] Adachi M, Taki T, Huang C, et al. Reduced integrin alpha3 expression as a factor of poor prognosis of patients with adenocarcinoma of the lung [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(3): 1060-1067.
- [10] Kato N, Sasou S, Teshima S, et al. Overexpression of laminin-5 gamma2 chain in clear cell carcinoma of the ovary[J]. *Virchows Archiv*, 2007, 450(3): 273-278.
- [11] Hori T, Yamashita Y, Ohira M, et al. A novel orthotopic implantation model of human esophageal carcinoma in nude rats: CD44H mediates cancer cell invasion in vitro and in vivo[J]. *Int J cancer*, 2001, 92(4): 489-496.
- [12] Hu YC, Lam KY, Law S, et al. Profiling of differentially expressed cancer-related genes in esophageal squamous cell carcinoma(ESCC) using human cancer cDNA arrays: overexpression of oncogene MET correlates with tumor differentiation in ESCC[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(11): 3519-3525.
- [13] Jamasbi RJ, Stoner GD, Foote LJ, et al. A monoclonal antibody to a carbohydrate epitope expressed on glycolipid and on $\alpha 3\beta 1$ integrin on human esophageal carcinoma[J]. *Hybrid Hybridomics*, 2003, 22(6): 367-376.

[编辑校对: 黄园玲]