文章编号:1000-5404(2005)18-1863-02

论著

整合素 β_1 在骨肉瘤中的表达及其临床意义

高 天,郭乔楠 (第三军医大学西南医院病理科,重庆 400038)

提 要:目的 研究整合素 β_1 亚单位在骨肉瘤中的表达,探讨与骨肉瘤预后的关系。**方法** 应用免疫组织化学方法检测整合素 β_1 在34例骨肉瘤中的表达情况,并结合临床资料分析其对预后的影响。**结果** 34例骨肉瘤中25例整合素 β_1 阳性(73.5%)。整合素 β_1 的表达水平与骨肉瘤 Dahlin 分型、年龄及性别无关,而与骨母细胞型骨肉瘤以及骨肉瘤总体死亡率相关。**结论** 整合素 β_1 可能是一项新的评估骨肉瘤预后的生物学指标。

关键词: 骨肉瘤;整合素 β_1;预后
中图法分类号: R392.11;R730.2;R738.1 **文献标识码:** A

The expression of integrin β_1 and its prognostic significance in osteosarcoma

GAO Tian, GUO Qiao-nan (Department of Pathology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of integrin β_1 in human osteosarcoma and its relationship to prognosis. Methods The expression of integrin β_1 was measured by immunohistochemistry and its relationship to prognosis was analyzed statistically. Results Twenty-five of 34 osteosarcoma specimens were found positive staining of integrin β_1 (73.5%). The expression levels of integrin β_1 was not related to Dahlin classification of osteosarcoma, age and sex, but significantly increased in the osteoblast type and was related to poor survival. Conclusion Integrin β_1 can serve as a new biological indicator for the prognosis in osteosarcoma.

Key words: osteosarcoma; integrin β_1; prognosis

骨肉瘤是发生于青少年的一种恶性程度很高的侵袭性疾病。β_1 类整合素是普遍存在的细胞膜受体,它的表达直接影响细胞的生物学行为。大量研究表明,整合素 β_1 在乳腺癌、卵巢癌、肺癌等的侵袭、转移乃至预后中有一定程度的关系。本研究应用改良 S-P 方法对34例骨肉瘤组织进行整合素 β_1 的检测,并进行回顾性研究,以探讨其在骨肉瘤中的表达与预后的关系。

1 材料与方法

1.1 标本来源

收集本院1995-2005年经手术切除或穿刺活检34例典型的骨肉瘤病例,所有患者均经病理证实。按照 Dahlin 分型包括骨母细胞型17例,软骨母细胞型7例,纤维母细胞型6例,皮质旁骨肉瘤2例,小细胞型骨肉瘤2例。

1.2 临床资料

34例骨肉瘤患者,其中男14例,女20例,年龄13~67岁。术后随访率100%,回访率83%,随访时间为1995-2004年。3年存活率为44.72%,5年存活率为34.78%。

1.3 免疫组化染色

全部标本经10%甲醛固定,常规石蜡包埋,4 μm 厚连续切片,梯度酒精脱水,行链菌素亲生物素蛋白过氧化酶连接法(S-P法)免疫组化染色,按微波炉抗原修复的方法进行。所用整合素 β_1 单克隆抗体,购于武汉博士德生物试剂公司,此抗体为浓缩型,本实验按1:100浓度进行稀释。S-P 免疫组化试剂盒及 DAB 显色剂均购于北京中山生物技术公司。PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 8.0 统计软件。整合素 β_1 表达与骨肉瘤临床病理的关系应用 χ^2 检验。生命表法计算累积生存率,确切概率法检验整合素 β_1 的表达与总体病死率以及与年龄、性别的关系。

2 结果

2.1 骨肉瘤整合素 β_1 的表达

整合素 β_1 亚单位免疫组化阳性产物呈棕褐色细颗粒状,主要定位于肿瘤细胞胞浆(图1)。骨肉瘤各种类型细胞,包括骨母细胞、软骨母细胞、纤维母细胞等均可见阳性反应。34例骨肉瘤中25例整合素 β_1 阳性,阳性率73.5%。

作者简介:高 天(1978-),女,黑龙江省齐齐哈尔市人,硕士研究生,医师,主要从事肿瘤病理学方面的研究。电话:13637915827
通讯作者:郭乔楠,电话:(023)68754433,E-mail: qiaonan85@263.net
收稿日期:2005-07-12;修回日期:2005-08-25

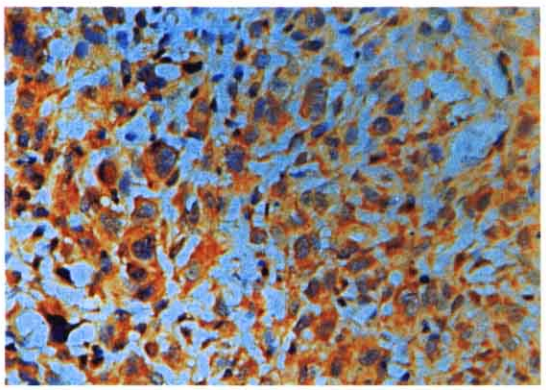


图1 人骨肉瘤中整合素 β_1 的表达,主要位于胞浆 (S-P×400)

Fig 1 Integrinβ_1 expression mainly in the cytoplasma of human osteosarcoma cells (S-P×400)

2.2 整合素 β_1 的表达与骨肉瘤病理分型的关系

资料显示,整合素 β_1 的表达与骨肉瘤的组织学分型无显著性差异($P>0.05$),见表1。

表1 骨肉瘤 Dahlin 分型与整合素 β_1 表达的关系

Tab 1 Relationship of human osteosarcoma Dahlin type with integrin β_1 expression

Tumor type	Integrin β_1 expression		Total
	+	−	
Osteoblast osteosarcoma	13	4	17
Chondroblast osteosarcoma	6	1	7
Fibroblast osteosarcoma	4	2	6
Others	2	2	4
Total	25	9	34

2.3 整合素 β_1 与骨肉瘤预后的关系

经确切概率法检验整合素 β_1 高表达与患者的年龄、性别无显著性差异(年龄:$P=0.234$;性别:$P=0.718$),χ^2 检验与 Dahlin 分型无显著性差异($\chi^2=1.892$,$P>0.05$)。确切概率法检验总体病死率与整合素 β_1 阳性表达有显著差异($P=0.029$)。其中在骨母细胞型骨肉瘤中整合素 β_1 的表达与病死率有显著性差异($P=0.02$)。

3 讨论

骨肉瘤是骨最常见的原发性恶性肿瘤,其发病率占恶性骨肿瘤的21%左右。整合素 β_1 是整合素分子家族中重要的 β 亚单位,能与不同的亚单位结合,构成细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的绝大多数受体,是细胞与细胞间,尤其是细胞与 ECM 不可缺少的粘附因子[1]。近来研究表明,整合素与ECM间的相互作用会影响信号转导以及某些转录因子和成骨细胞基因的表达[2],并且在成骨细胞中有多种整合素亚单位可以表达,如,整合素 α_1,α_2,α_3,α_4,α_5,α_6,α_V,β_1,β_3,和 β_5[3,4]。

目前整合素 β_1 免疫组化已广泛应用于乳腺癌、胃癌、大肠癌、卵巢癌、肺癌、子宫内膜癌、胆囊癌、肝癌等的研究中,发现整合素 β_1 的表达与有这些肿瘤的侵袭、转移、预后有不同程度的关系,但其表达与骨肉瘤的侵袭、预后的关系国内尚少见报道。研究表明,在不同肿瘤组织中整合素 β_1 表达部位也有所不同,如在乳腺癌、胆囊癌中主要位于胞浆,少部分位于胞膜;而在胶质瘤中主要位于胞膜、胞核中。我们的资料显示,整合素 β_1 主要位于人骨肉瘤细胞的胞浆中(图1),与文献报道一致。本研究结果表明,整合素 β_1 的高表达与骨肉瘤患者的年龄、性别无关,与骨肉瘤的组织学分型亦无显著性差异。因此,我们不能把整合素 β_1 作为骨肉瘤 Dahlin 分型诊断及鉴别诊断的依据。本资料显示,3年生存率为44.72%,5年生存率为34.78%,在所报道的范围内(3年生存率为35%~83%,5年生存率为20%~79%)[5]。

本研究表明,总体病死率与整合素 β_1 表达有显著性差异($P<0.05$)。整合素 β_1 在不同组织中的表达意义亦不同。如在胶质瘤中其阳性率Ⅲ、Ⅳ级明显高于Ⅰ、Ⅱ级,在正常脑组织中则有少量表达;在正常子宫内膜腺细胞及间质整合素 β_1 呈强阳性表达,而在癌组织中,阳性细胞面积明显减少;在胃癌和大肠癌中,其正常组织或癌旁组织中整合素 β_1 呈弱表达或阴性表达,而在癌组织中呈强阳性。而本实验结果显示,整合素 β_1 的阳性表达与死亡率呈正相关,即整合素 β_1 的阳性表达越强,预后越好,与以往文献报道结果不同。提示整合素 β_1 在评估骨肉预后上有一定的价值。另外,我们观察到在骨母细胞型骨肉瘤中整合素 β_1 阳性表达与病死率有显著性差异($P=0.02$,$P<0.05$),即在骨母细胞型骨肉瘤中,整合素 β_1 的阳性表达越强,预后越好。但因我们的研究例数尚少,整合素 β_1 的表达与骨肉瘤的预后判断的意义尚待于进一步探讨。

参考文献:

[1] Uhm J H, Gladson C L, Rao J S. The role of integrins in the malignant phenotype of gliomas [J]. Front Biosci, 1999, 4: D188-D199.

[2] Carvalho R S, Kostenuik P J, Salih E, *et al*. Selective adhesion of osteoblastic cells to different integrin ligands induces osteopontin gene expression[J]. Matrix Biol, 2003, 22(3): 241-249.

[3] Bennett J H, Carter D H, Alave A L, *et al*. Patterns of integrin expression in a human mandibular explant model of osteoblast differentiation[J]. Arch Oral Biol, 2001, 46(3): 229-238.

[4] Siebers M C, ter Brugge P J, Walboomers X F, *et al*. Integrins as linker proteins between osteoblasts and bone replacing materials. A critical review[J]. Biolmaterials, 2005, 26(2): 137-146.

[5] Davis A M, Bell R S, Goodwin P J. Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review[J]. J Clin Oncol, 1994, 12(2): 423-431.

(编辑 张大春)