论著

文章编号:1000-5404(2007)24-2354-03

半胱氨酰白三烯受体在几种表皮肿瘤及瘤样病变中的表达及意义

张 瑛,郝 飞,钟 华,钟白玉,唐书谦 (第三军医大学西南医院皮肤科,重庆市皮肤性病研究所,重庆 400038)

提 要:目的 探讨半胱氨酰白三烯受体(cysteinyl leukotriene receptor, CysLTR)在不同表皮肿瘤中的表达意义。**方法** 选择鳞状细胞癌、基底细胞癌、Bowen病、脂溢性角化病各15例,正常皮肤10例,应用免疫组织化学方法观察肿瘤细胞中半胱氨酰白三烯受体的表达。**结果** 与正常皮肤相比,半胱氨酰白三烯受体在鳞状细胞癌、基底细胞癌中的表达上调($P<0.05$),而在Bowen病及脂溢性角化病与正常皮肤近似($P>0.05$)。半胱氨酰白三烯两型受体在同一组织中的表达无显著性差异($P>0.05$)。**结论** 半胱氨酰白三烯受体的高表达可能在表皮细胞的异常增殖中发挥一定的作用。

关键词:表皮肿瘤;半胱氨酰白三烯受体

中图法分类号:R341;R730.23;R730.261 **文献标识码**:A

Expression and significance of cysteinyl leukotriene receptor in several epidermal carcinomas and tumor-like lesions

ZHANG Ying, HAO Fei, ZHONG Hua, ZHONG Bai-yu, TANG Shu-qian (Department of Dermatology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the expression of cysteinyl leukotriene receptor (CysLTR) in different epidermal tumors and its significance. **Methods** The expression of cysteinyl leukotriene receptor was detected by immunohistochemical technique in skin specimens of squamous cell carcinoma (SCC, $n=15$), basal cell carcinoma (BCC, $n=15$), Bowen's disease (BD, $n=15$), seborrheic keratosis (SK, $n=15$), Bowenoid papulosis (BP, $n=15$) and of 10 normal volunteers. **Results** As compared with normal epidermal cells, cysteinyl leukotriene receptor expression was significantly increased in SCC and BCC cells ($P<0.05$) and similar in BD and SK cells ($P>0.05$). CysLTR1 and CysLTR2 expressed without statistical difference in each skin specimen of any kind mentioned above. **Conclusion** The upregulated expression of cysteinyl leukotriene receptor may play a potential role in proliferation of epidermal cells.

Key words: epidermal carcinoma; cysteinyl leukotriene receptor

半胱氨酰白三烯受体(cysteinyl leukotriene receptor, CysLTR)是花生四烯酸脂氧化酶代谢通路产物白三烯的结合受体,分为CysLT1和CysLT2 2种亚型,均属G蛋白偶联受体(GPCR)[1]。近年来研究表明,半胱氨酰白三烯及其受体不仅在炎症中高表达,而且在多种肿瘤中表达上调,特别是与消化道肿瘤发生密切相关[2-5]。半胱氨酰白三烯受体与皮肤肿瘤关系的研究国内外鲜有报道,为此,我们应用免疫组织化学方法检测其在鳞状细胞癌等表皮肿瘤中及瘤样病变中的表达,并探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择我科2003年3月至2006年5月手术切除、资料保存完整的石蜡组织标本60例患者:包括鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma,SCC)15例,其中男性10例,女性5例,年龄36~82(60.60±13.61)岁,病程2个月至10年;基底细胞癌(basal cell carcinoma,BCC)15例,其中男性10例,女性5例,年龄45~87(63.73±11.76)岁,病程6个月至10年;Bowen病(Bowen's disease, BD) 15例,其中男性10例,女性5例,年龄29~87(66.60±13.61)岁,病程6个月至20年;脂溢性角化病(seborrheic keratosis,SK) 15例,其中男性10例,女性5例,年龄22~76(54.73±12.23)岁,病程2个月至30年;10份正常皮肤组织(normal skin, N)取自健康志愿者及外科手术切除的正常皮肤,其中男性7例,女性3例,年龄35~81(60.4±12.13)岁;各不同疾病组患者平均年龄与正常组相比无显著差异($P>0.05$),皮损取材均为面颈、四肢部位。上述标本均经正常组织

作者简介:张 瑛(1977-),女,甘肃省白银市人,硕士研究生,医师,主要从事白三烯受体与表皮肿瘤方面的研究。电话:(023)65398057,E-mail: yzhang@mail.tmmu.com.cn

通讯作者:郝 飞,电话:(023)68754416,E-mail: haofei@mail.tmmu.com.cn

收稿日期:2007-05-23;修回日期:2007-09-14

病理检查，诊断明确。标本经 Bouin's 液固定，石蜡包埋，连续切片 5 μm 厚备用。

1.2　主要试剂

两型半胱氨酰白三烯受体多克隆抗体均为 Cayman Chemical 公司产品；S-P 试剂盒、DAB 显色剂均购自北京中杉生物有限公司。

1.3　方法

采用链霉素-生物素过氧化物酶（S-P）染色法并参照产品说明书进行，石蜡组织均进行热抗原修复，3% 的 H_2O_2、正常山羊血清进行封闭，一抗（兔抗人）浓度为 CysLT 1∶200，二抗为羊抗兔抗体，抗体的免疫产物用二氨基联苯胺（DAB）显色，苏木精淡染，梯度乙醇脱水，二甲苯透明，中性树胶封片。免疫染色阴性对照采用磷酸盐缓冲液（PBS）代替一抗。另外分别选择以已知 CysLT 蛋白阳性的寻常型银屑病石蜡切片作为阳性对照。

结果判定：高倍显微镜下见阳性染色为棕黄色颗粒。并对其染色强度采用 Image Pro Plus 5.1 软件系统测定平均积分光密度值进行半定量分析，光镜 200 倍视野下分别选取 5 个视野彩图，计算出平均积分光密度值，取其平均值。

1.4　统计学处理

用 SPSS 13.0 统计软件进行方差分析和 t 检验。

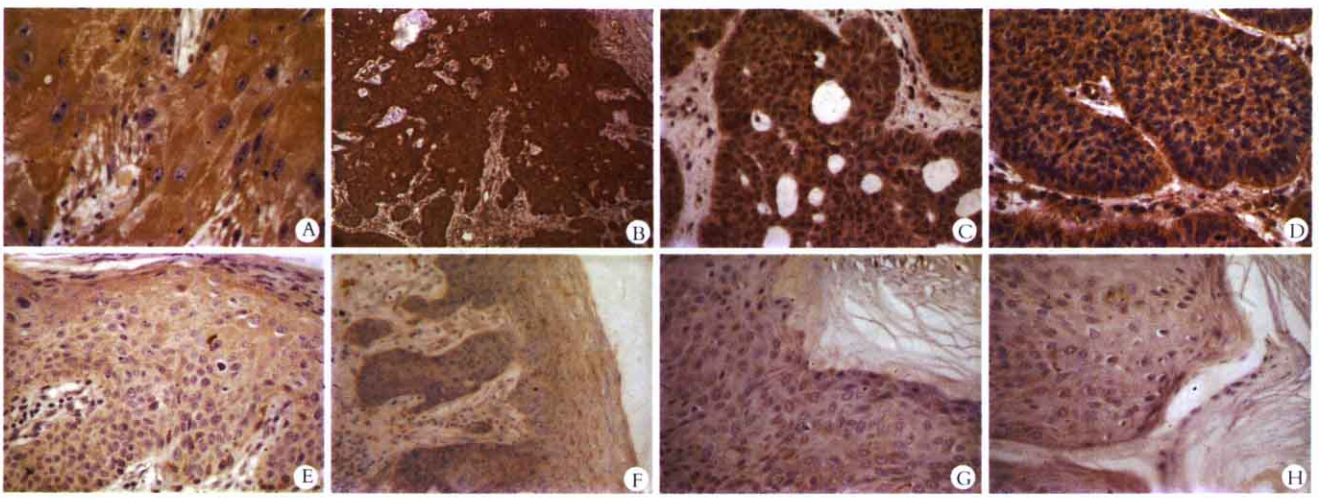
2　结果

2.1　半胱氨酰白三烯受体蛋白在皮肤肿瘤组织中的表达

半胱氨酰白三烯受体在表皮肿瘤组织、正常皮肤组织中均有表达，阳性染色主要分布于癌细胞巢、表皮细胞，蛋白阳性表达于阳性细胞细胞膜及细胞质内，细胞核未见明确表达（图 1）。

2.2　CysLT 在不同表皮肿瘤中表达的免疫组化平均积分光密度值比较

与正常表皮相比，各型半胱氨酰白三烯受体在鳞状细胞癌、基底细胞癌中的表达上调（$P<0.05$）。而半胱氨酰白三烯受体在 Bowen 病及脂溢性角化病表达与正常皮肤近似（$P>0.05$）。同一疾病组织中，各受体亚型表达无明显差异（$P>0.05$）（表 1）。



A：鳞状细胞癌，1 亚型（S-P×400）；B：鳞状细胞癌，2 亚型（S-P×100）；C：基底细胞癌，1 亚型（S-P×400）；D 基底细胞癌，2 亚型（S-P×400）；E：Bowen 病，1 亚型（S-P×400）；F：Bowen 病，2 亚型（S-P×400）；G：脂溢性角化病，1 亚型（S-P×400）；H：脂溢性角化病，2 亚型（S-P×400）

图 1　半胱氨酰白三烯受体在皮肤肿瘤及瘤样病变织中的表达

表 1　CysLTR 在不同表皮中表达的免疫组化平均积分光密度值比较（$\bar{x}\pm s$）

受体	鳞状细胞癌	基底细胞癌	Bowen 病	脂溢性角化病	正常皮肤
CysLTR1	178.47±4.52[a]	177.01±4.78[a]	170.21±7.08	171.03±12.11	161.45±9.96
CysLTR2	179.38±4.15[a]	177.70±3.45[a]	167.80±6.39	167.70±9.10	166.71±6.87

a：$P<0.05$，与正常皮肤比较

3　讨论

CysLTR 有 2 种亚型 CysLTR1 和 CysLTR2，CysLTR1 多分布于脾脏、外周血白细胞（包括嗜酸性粒细胞和肺脏的平滑肌细胞与间质巨噬细胞），CysLTR2 在心脏、肾上腺髓质、胎盘和外周血白细胞分布最多[6]，我们的研究表明，CysLTR 2 种亚型在正常皮肤组织表达，主要分布于表皮全层细胞。其中以基底层细胞尤为显著，这可能与基底层为皮肤的生发层相关。阳性产物主要表达于阳性细胞细胞膜及细胞质内，细胞核未见明确表达，这与钟华等[7]的研究结果相符合。

近年来研究认为 CysLTR 与肿瘤细胞的生存、增殖和凋亡等机制相关。目前国内外对 CysLTR 及其受体在消化道肿瘤的发生发展机制的研究较多。Nielsen 等[8]发现 CysLTR1 在结肠癌中高表达。另有研究表明 CysLTR1 在结肠癌细胞细胞核上有表达：在非肿瘤性肠上皮细胞株 Int 407 和 IEC-6 中加入 CysLTR1 拮抗剂引起细胞凋亡，并且对于降低细胞增殖呈剂量依赖性，然而在肿瘤性肠上皮细胞株 Caco-2、SW480、HCT-116 和 HT-29 加入 CysLTR1 拮抗剂，会显著降低

细胞增殖，但对凋亡无影响，究其原因为肠肿瘤细胞株有其独特的特征即在细胞核上有 CysLTR1 表达，受体拮抗剂难以与其结合；使用 5-脂氧化酶抑制剂直接抑制 CysLTs 产生，通过损伤细胞 CysLTR1 信号通路，结果可以引起肿瘤细胞的凋亡，这证实了介导生存和增殖的 CysLTR1 信号通路的存在，重要的是肠上皮肿瘤细胞耐受 CysLTR1 拮抗剂诱导的凋亡，这种现象可以被细胞核的 CysLTR1 信号解释[9]。CysLTR 的配体 LTD4 可能的致瘤机制为：通过激活 β-连环蛋白信号，特别是在线粒体中促进与 Bcl 相关的 β-连环蛋白来提高细胞存活；与 Wnt-1 信号相似，LTD4 可增加 β-连环蛋白的水平，提高 TCF/LEF 启动子活性，并且证实炎症信号通路和细胞生存与凋亡的潜在致癌性信号有内在相关性[10]。但就 CysLTR 蛋白的表达与皮肤肿瘤的发生、发展的关系，国内外报道较少。我们研究显示，在皮肤鳞状细胞癌、基底细胞癌组织中 CysLTR 蛋白表达阳性，且显著高于正常皮肤组织（$P<0.05$），这可能提示 CysLTR 蛋白与高增殖恶性皮肤肿瘤的发生有一定相关性；而良性肿瘤脂溢性角化病、原位癌 Bowen 病及中表达与正常皮肤相似（$P>0.05$），这说明 CysLTR 蛋白与低增殖表皮肿瘤相关的可能性小。至于 CysLTR 如何影响表皮细胞增殖和分化的机制尚需深入研究。

参考文献：

[1] Coleman R A, Eglen R M, Jones R L, *et al*. Prostanoid and leukotriene receptors: a progress report from the IUPHAR working parties on classification and nomenclature[J]. Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res, 1995, 23: 283-285.

[2] 钟 华，郝 飞，向明明. 湿疹患者血清和皮损内白三烯水平测定[J]. 中华皮肤科杂志，2005，38(11)：702-703.

[3] Zhong H, Hao F, Xiang M M, *et al*. Evaluation and interference of serum and skin lesion levels of leukotrienes in patients with eczema[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2006, 75(1): 51-55.

[4] Adamek-Guzik T, Guzik T J, Czerniawska-Mysik G, *et al*. Urinary leukotriene levels are increased during exacerbation of atopic eczema/dermatitis syndrome. Relation to clinical status[J]. Allergy, 2002, 57(8): 732-736.

[5] Nielsen C K, Campbell J I, Ohd J F, *et al*. A novel localization of the G-protein-coupled CysLT1 receptor in the nucleus of colorectal adenocarcinoma cells[J]. Cancer Res, 2005, 65(3): 732-742.

[6] 林熙然. 白三烯修饰剂治疗异位性皮炎及其他皮肤病[J]. 世界核心医学期刊文摘：皮肤病学分册，2005，1(5)：1-3.

[7] 钟 华，郝 飞，钟白玉，等. 亚急性湿疹和银屑病患者皮损中半胱氨酰白三烯受体的表达[J]. 中华皮肤科杂志，2006，39(11)：629-631.

[8] Nielsen C K, Ohd J F, Wikstrom K, *et al*. The leukotriene receptor CysLT1 and 5-lipoxygenase are upregulated in colon cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2003, 525: 201-204.

[9] Paruchuri S, Mezhybovska M, Juhas M, *et al*. Endogenous production of leukotriene D4 mediates autocrine survival and proliferation *via* CysLT1 receptor signalling in intestinal epithelial cells[J]. Oncogene, 2006, 25(50): 6660-6665.

[10] Mezhybovska M, Wikstrom K, Ohd J F, *et al*. The inflammatory mediator leukotriene D4 induces beta-catenin signaling and its association with antiapoptotic Bcl-2 in intestinal epithelial cells[J]. J Biol Chem, 2006, 281(10): 6776-6784.

（编辑 栗 嘉）

（上接2353页）

近视盘或黄斑部呈杏黄色/橘红色，圆形或近球形的隆起，大多伴有不同程度的局限于肿瘤部位的浆液性视网膜脱离，早期在肿瘤相应处有视野缺损，随着病程进展视力与视野不断的恶化。少见情况下，可产生闭角型青光眼或新生血管性青光眼，导致剧烈的眼痛以致失明[2]。该病早期应与脉络膜黑色素瘤、脉络膜转移癌、黄斑盘状变性、脉络膜骨瘤、中心性浆液性脉络膜视网膜病变鉴别[1]。患者7年前右眼曾患“中心性浆液性脉络膜视网膜病变”，但一直未到医院随访，就诊时病情已晚，故该病变与脉络膜血管瘤之间是否相关已无法定论。由于肿瘤影响了正常的脉络膜血运，视网膜外层组织缺氧，产生血管形成因子或血管刺激因素，刺激虹膜和前房角形成一层纤维血管膜，完全性周连虹膜前黏连导致继发性闭角型青光眼。一层纤维血管膜，完全性周边虹膜前黏连导致继发性闭角型青光眼。

脑膜瘤是颅内和椎管内最常见的肿瘤之一，好发部位在静脉窦附近，肿瘤大多起源于硬脑膜深层内的蛛网膜绒毛细胞，也可源于脑膜的成纤维细胞，组织学分为脑膜上皮型、纤维细胞型、移行型、沙粒体型、血管母细胞型和血管瘤型。该患者在眼球内和颅内同时发生2种不同性质的肿瘤实属巧合。通过对该病例的诊治，我们认为脉络膜血管瘤位于黄斑区者，在早期时应注意与中心性浆液性脉络膜视网膜病变鉴别诊断，尤其是对诊断不明确者应定期随访。对眼底不能窥见的新生血管性青光眼，应常规行眼球B超检查，排出球内占位的可能，必要时行头颅MRI或CT检查，以免漏诊延误病情和早期治疗时机。

关键词： 脉络膜血管瘤；脑膜瘤

中图法分类号： R739.7 **文献标识码：** B

参考文献：

[1] 李凤鸣. 中华眼科学(中册)[M]. 北京：人民卫生出版社，2005：2053-2054.

[2] 孙宪丽. 眼部肿瘤临床与组织病理诊断[M]. 北京：科学技术出版社，2006：132-134.

（编辑 汪勤俭）