经验交流

文章编号:1000-5404(2010)14-1586-02

甲状腺乳头状癌中趋化因子受体 CCR7 的表达

宝 荣[1],王 佾[2],张 薇[3],廖开友[3],宋传伟[4],刘兆琳[5],关海霞[3] (400700 重庆,重庆市第九人民医院:病理科[1],普外科[2];110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院内分泌科,内分泌研究所[3];274031 山东 菏泽,山东省菏泽市立医院:普外科[4],病理科[5])

[关键词] 甲状腺乳头状癌;趋化因子受体;CCR7
[中图法分类号] R736.1 [文献标志码] B

趋化因子与趋化因子受体结合后可参与多种生理和病理过程,如细胞生长、发育、分化、凋亡、组织损伤和肿瘤的生长、转移等[1,2]。本研究通过检测趋化因子 CCR7 在甲状腺组织中的表达,探讨 CCR7 在甲状腺乳头癌的发生、发展和转移中的可能作用。

1 资料与方法

1.1 研究标本来源

病例来自 2002 – 2006 年在菏泽市立医院行手术治疗的甲状腺乳头状癌患者 100 例,其中男性 17 例,女性 83 例,年龄 16 ~66 岁,平均 45 岁。收集其临床病理学资料,包括肿瘤的甲状腺外侵袭情况、淋巴结转移和肿瘤分期(参照美国癌症联合委员会现行标准[3])。同时收集结节性甲状腺肿 30 例(男性 11 例,女性 19 例,年龄 21 ~50 岁,平均 38 岁)及甲状腺腺瘤 30 例(男性 9 例,女性 21 例,年龄 26 ~49 岁,平均 42 岁)及癌对侧正常甲状腺组织 20 例(男性 5 例,女性 15 例,年龄 20 ~45 岁,平均 30 岁)。每例标本均经 10% 福尔马林浸泡固定、石蜡包埋、4 μm 切片。

1.2 试剂

CCR7 单克隆抗体购自美国 R&D 公司,Ki-67 单克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司。S-P 试剂盒和浓缩型 DAB 试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 免疫组化染色方法

采用 S-P 法。用已知阳性结果的标本切片作为阳性对照,阴性对照使用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗进行,所有对照均与研究标本在同一条件下进行染色。

1.4 结果判读

采用双盲法判定 CCR7 阳性表达,以肿瘤细胞膜、胞质出现棕黄色颗粒为阳性。全部细胞均无显色为 0 分;弱阳性或散在中等强度阳性显色为 1 分;散在强阳性显色或大部分细胞中等强度阳性显色为 2 分;大部分细胞强阳性显色为 3 分。通过 Ki-67 的表达计算 Ki-67 增殖指数:以胞核染为棕黄色定义为阳性细胞,选择 5 ~10 个高倍镜(400 ×)视野进行计数,计算 Ki-67 阳性细胞数占总细胞数的百分数,即为 Ki-67 增殖指数。

1.5 统计学分析

分类数据采用频率和百分数表示,连续变量应用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS 13.0 软件,分类变量采用 χ^2 检验,连续变量采用 t 检验。

[基金项目] 国家自然科学基金(30801120);辽宁省创新团队课题(T2008204)
[通信作者] 关海霞,E-mail: guanhaixia@yahoo.cn

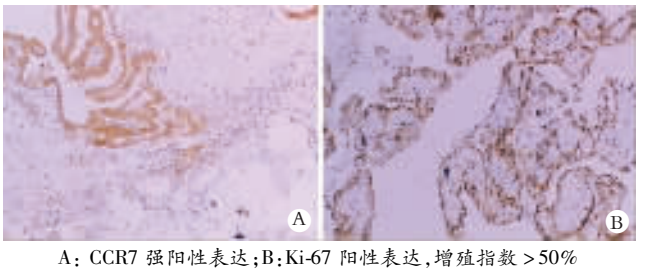
2 结果

2.1 CCR7 在不同标本甲状腺组织中的表达

CCR7 在正常甲状腺组织中不表达,在结节性甲状腺肿、甲状腺腺瘤、甲状腺癌中表达的总阳性率分别为 13%、20% 和 58%,甲状腺癌阳性率显著增高($P < 0.01$)。CCR7 在甲状腺癌中的表达多为细胞膜或细胞质散在的中等强度至强阳性显色,或大部分细胞中等强度阳性显色,仅有 8 例呈现大部分细胞强阳性显色(图 1A)。在结节性甲状腺肿、甲状腺腺瘤、甲状腺癌中表达的染色评分均值分别为 0.13、0.23 和 1.03,显著高于正常甲状腺组织($P < 0.01$)。

2.2 Ki-67 在不同标本甲状腺组织中的表达

Ki-67 在正常甲状腺组织中不表达,在结节性甲状腺肿、甲状腺腺瘤、甲状腺癌中表达的阳性率分别为 10%($n = 3$)、17%($n = 5$) 和 67%($n = 67$),甲状腺癌表达阳性率显著增高($P < 0.01$)(图 1B)。结节性甲状腺肿、甲状腺腺瘤、甲状腺癌组织的 Ki-67 增殖指数分别为(3.1 ± 6.5)、(8.3 ± 10.3)和(39.7 ± 17.4),显著高于正常甲状腺组织($P < 0.01$)。



A: CCR7 强阳性表达;B:Ki-67 阳性表达,增殖指数 >50%

图 1 甲状腺乳头状癌 CCR7 和 Ki-67 阳性表达 (S-P ×100)

2.3 CCR7 表达与甲状腺乳头状癌临床病理特征的关系

CCR7 在甲状腺乳头状癌的表达水平与患者性别无关。在有甲状腺外侵袭和肿瘤分期Ⅲ/Ⅳ期的甲状腺乳头状癌中,CCR7 的表达有增高的趋势,但是没有统计学意义。有淋巴结转移的甲状腺乳头状癌病例 CCR7 表达的阳性率[1 分:9 例(25%)、2 分:15 例(42%)、3 分:6 例(17%)]和染色评分(1.58)与无淋巴结转移者[1 分:12 例(19%)、2 分:14 例(22%)、3 分:2 例(3%);染色评分:0.72] 相比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 甲状腺乳头状癌中 CCR7 表达与 Ki-67 表达的相关性

将 CCR7 的表达评分与 Ki-67 增殖指数进行相关分析,两者间没有显著相关性($r = 0.51$, $P > 0.05$)。

3 讨论

CCR7 是一种重要的趋化因子受体,在一定程度上影响肿瘤

的发生、发展。Schmausser 等[4]研究发现 CCR7 可增加胃病变上皮的癌变概率。CCR7 在多种肿瘤细胞迁移、侵袭和转移过程中发挥着重要的作用。Yan 等[5]报道,CCR7 在胃癌中的表达伴有淋巴结转移的显著高于无淋巴结转移者,并且与肿瘤大小、浸润深度、淋巴管浸润和 TNM 分期密切相关;Wang 等[6]发现 CCR7 在头颈鳞癌转移灶中的表达量是原发灶的 10 倍之多。

本研究中 CCR7 在正常甲状腺组织中不表达,在结节性甲状腺肿和甲状腺腺瘤中仅有散在弱阳性表达,而在甲状腺乳头状癌组织中,无论是表达阳性率和染色强度均明显增加,与 Gonzalez 等[7]的研究结果相似。这提示 CCR7 在甲状腺癌的发生、发展过程中可能起到重要的作用。与 CXCR4 在甲状腺癌中的表达程度(90% ~100%)比较[7,8],CCR7 在癌中的表达量较低;但是与 CXCR4 在良性甲状腺组织中也有较多表达相比,CCR7 在甲状腺癌中表达的特异性较高。

本研究还发现 CCR7 的表达与某些甲状腺乳头状癌的临床病理特征相关。在有淋巴结转移的病例中,CCR7 阳性表达率和表达评分明显高于无淋巴结转移的病例。在有甲状腺外侵袭和肿瘤分期Ⅲ/Ⅳ期的甲状腺乳头状癌中,CCR7 的表达也有增高的趋势,这与 Wagner 等[9]的研究结果类似。

综上所述,CCR7 阳性表达与甲状腺乳头状癌的恶性侵袭程度,尤其是淋巴结转移有密切关系,可以作为判断甲状腺癌预后的一个指标。但是,CCR7 的表达并未表现出与代表肿瘤细胞增殖水平的 Ki-67 指数相关,提示 CCR7 在促进癌细胞增殖方面的作用似乎弱于其促进肿瘤细胞迁徙、转移的作用。

参考文献:

[1] Baggiolini M. Chemokines in pathology and medicine[J]. J Intern Med, 2001, 250(2): 91 - 104.
[2] Frederick M J, Clayman G L. Chemokines in cancer[J]. Expert Rev Mol Med, 2001, 3(19): 1 - 18.
[3] Cooper D S, Doherty G M, Haugen B R, *et al*. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2006, 16(2): 109 - 142.
[4] Schmausser B, Endrich S, Brandlein S, *et al*. The chemokine receptor CCR7 is expressed on epithelium of non-inflamed gastric mucosa, *Helicobacter pylori* gastritis, gastric carcinoma and its precursor lesions and up-regulated by *H. pylori*[J]. Clin Exp Immunol, 2005, 139(2): 323 - 327.
[5] Yan C, Zhu Z G, Yu Y Y, *et al*. Expression of vascular endothelial growth factor C and chemokine receptor CCR7 in gastric carcinoma and their values in predicting lymph node metastasis[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(6): 783 - 790.
[6] Wang J, Xi L, Hunt J L, *et al*. Expression pattern of chemokine receptor 6 (CCR6) and CCR7 in squamous cell carcinoma of the head and neck identifies a novel metastatic phenotype[J]. Cancer Res, 2004, 64(5): 1861 - 1866.
[7] Gonzalez H E, Leiva A, Tobar H, *et al*. Altered chemokine receptor expression in papillary thyroid cancer[J]. Thyroid, 2009, 19(9): 957 - 965.
[8] 王明华, 黄铁柱, 惠震, 等. 趋化因子受体 CXCR4 在甲状腺癌中的表达[J]. 肿瘤防治杂志, 2008, 35(2): 107 - 109.
[9] Wagner P L, Moo T A, Arora N, *et al*. The chemokine receptors CXCR4 and CCR7 are associated with tumor size and pathologic indicators of tumor aggressiveness in papillary thyroid carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(10): 2833 - 2841.

(收稿:2009-12-27;修回:2010-03-28)
(编辑 邓强庭)

热烈祝贺本刊编委冯华教授获得“世界华人神经外科杰出贡献奖”



2010 年 6 月 19 日,第三军医大学西南医院神经外科主任、《第三军医大学学报》常务编委冯华教授,在成都召开的第四届世界华人神经外科学术大会上荣获“世界华人神经外科杰出贡献奖”。世界华人神经外科学术大会是由世界华人神经外科协会发起举办全世界华人神经外科最高级别的盛会,每两年举办一次。为表彰在世界神经外科领域做出巨大贡献的华裔神经外科专家,大会设立了“世界华人神经外科杰出贡献奖”。冯华教授是目前全军唯一获此殊荣的神经外科专家。

冯华教授 博士生导师,从事神经外科医疗、教学、科研 20 余年,所领导的神经外科是国内最早开展脑磁图诊断及微创外科治疗顽固性癫痫、帕金森氏病、难治性精神病等功能神经疾病的外科手术、脑内窥镜手术、神经导航显微手术、脑功能区病变功能导航及唤醒麻醉下手术、脑胶质瘤光动力学诊治等多项微创伤神经外科新技术的单位之一。承担国家 863、国家自然科学基金等各级科研项目 17 余项;以第一完成人获包括 1 项国家科技进步二等奖、1 项军队科技进步一等奖在内的各级科技成果奖 9 项 获军队院校育才银奖及军队专业技术岗位津贴。担任中华医学会神经外科分会常委、中国医师协会神经外科分会常委、重庆医学会神经外科专业委员会主任委员、全军神经外科专业委员会常委、世界华人神经外科协会委员等学术职务。



贡献奖荣誉证书及奖杯