

胃腺癌组织层粘连蛋白受体表达的意义

刘丽华, 王士杰, 单保恩, 郝国桢, 高建国, 张 召

刘丽华, 高建国, 张召, 承德医学院附属医院肿瘤科 河北省承德市 067000
王士杰, 单保恩, 河北省肿瘤研究所 河北省石家庄市 050011
郝国桢, 河北医科大学第二医院内科 河北省石家庄市 050000
刘丽华, 女, 1972-12-08 生, 河北省承德市人, 汉族, 2003 年河北医科大学
硕士, 主治医师
项目负责人: 刘丽华, 067000, 河北省承德市南营子大街 36 号, 承德市承德
医学院附属医院肿瘤科. cdlihua1iu@yahoo.com.cn
电话: 0314-2279385
收稿日期: 2004-11-29 接受日期: 2004-12-21

Expression and significance of laminin receptor in gastric adenocarcinoma

Li-Hua Liu, Shi-Jie Wang, Bao-En Shan, Guo-Zhen Hao,
Jian-Guo Gao, Zhao Zhang

Li-Hua Liu, Jian-Guo Gao, Zhao Zhang, Department of Oncology, the
Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, China
Shi-Jie Wang, Bao-En Shan, Hebei Cancer Institute, Shijiazhuang 050011,
China
Guo-Zhen Hao, Department of Internal Medicine, the Second Hospital
of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China
Correspondence to: Li-Hua Liu, Department of Oncology, the Affiliated
Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, China.
cdlihua1iu@yahoo.com.cn
Received: 2004-11-29 Accepted: 2004-12-21

Abstract

AIM: To determine the expression of laminin receptor (LN-R) in gastric adenocarcinoma and its clinicopathological significance.

METHODS: Immunohistochemical staining was performed on 76 cases of paraffin-embedded gastric adenocarcinoma tissues and 10 normal gastric mucosa tissues with mouse-anti-human LN-R polyclonal antibodies.

RESULTS: The expression of LN-R in gastric adenocarcinoma was significantly higher than that in normal gastric mucosa tissues ($P < 0.05$). The expression was significantly associated with differentiation degree, Borrmann stage, invasion depth, tumor size and lymphatic node metastasis ($\chi^2 = 10.606, 9.979, 6.838, 7.611, 12.509, P < 0.05$). The positive expression was negatively correlated with the survival time ($\chi^2 = 9.980, P < 0.05$).

CONCLUSION: LN-R might act as an important index for judging the invasiveness, metastasis and prognosis of gastric adenocarcinoma.

Key Words: Gastric adenocarcinoma; Laminin receptor; Immunohistochemistry

Liu LH, Wang SJ, Shan BE, Hao GZ, Gao JG, Zhang Z. Expression and significance of laminin receptor in gastric adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(5):644-647

摘要

目的: 探讨LN-R在判断胃腺癌浸润转移及预后中的作用。

方法: 应用免疫组织化学S-P法检测76例胃腺癌组织和10例正常胃组织中LN-R的表达水平, 比较LN-R的不同表达率与生存率的关系。

结果: LN-R在胃腺癌组织中阳性表达率为51.3%, 较正常组织(10.0%)显著增高($P < 0.05$), 与分化程度、Borrmann分型、浸润深度、肿块大小、淋巴结转移程度比较关系显著($\chi^2 = 10.606, 9.979, 6.838, 7.611, 12.509, P < 0.05$), LN-R阳性表达者的生存时间较阴性者短($\chi^2 = 9.980, P < 0.05$)。

结论: LN-R是判断胃腺癌浸润转移及预后的重要指标。

关键词: 胃腺癌; 层粘连蛋白受体; 免疫组化

刘丽华, 王士杰, 单保恩, 郝国桢, 高建国, 张召. 胃腺癌组织层粘连蛋白受体表达的意义. *世界华人消化杂志* 2005;13(5):644-647
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/644.asp>

0 引言

侵袭和转移是恶性肿瘤患者的主要死亡原因。层粘连蛋白(laminin, LN)是细胞外基质中重要的成分之一^[1]。做为基膜的骨架成分, 他可促进血管内皮细胞的形成, 而同时成熟的血管内皮细胞亦分泌LN构成基底膜成分, 上皮性肿瘤转移首先要突破基底膜, LN在其中发挥重要作用, LN通过层粘连蛋白受体(laminin receptor, LN-R)在体内外发挥生物活性^[2]。正常情况下, LN-R只分布在良性细胞的基底面, 而在恶性肿瘤组织中却分布在癌细胞的整个表面, 使癌细胞更容易与基底膜黏附, 以利于其侵袭和转移。我们应用免疫组化方法检测LN-R在胃腺癌组织中的表达情况, 探讨其在胃腺癌浸润、转移及预后中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 我院1997/1998年未经放化疗手术切除的胃腺癌病理标本76例, 男52例, 女24例, 年龄20-78

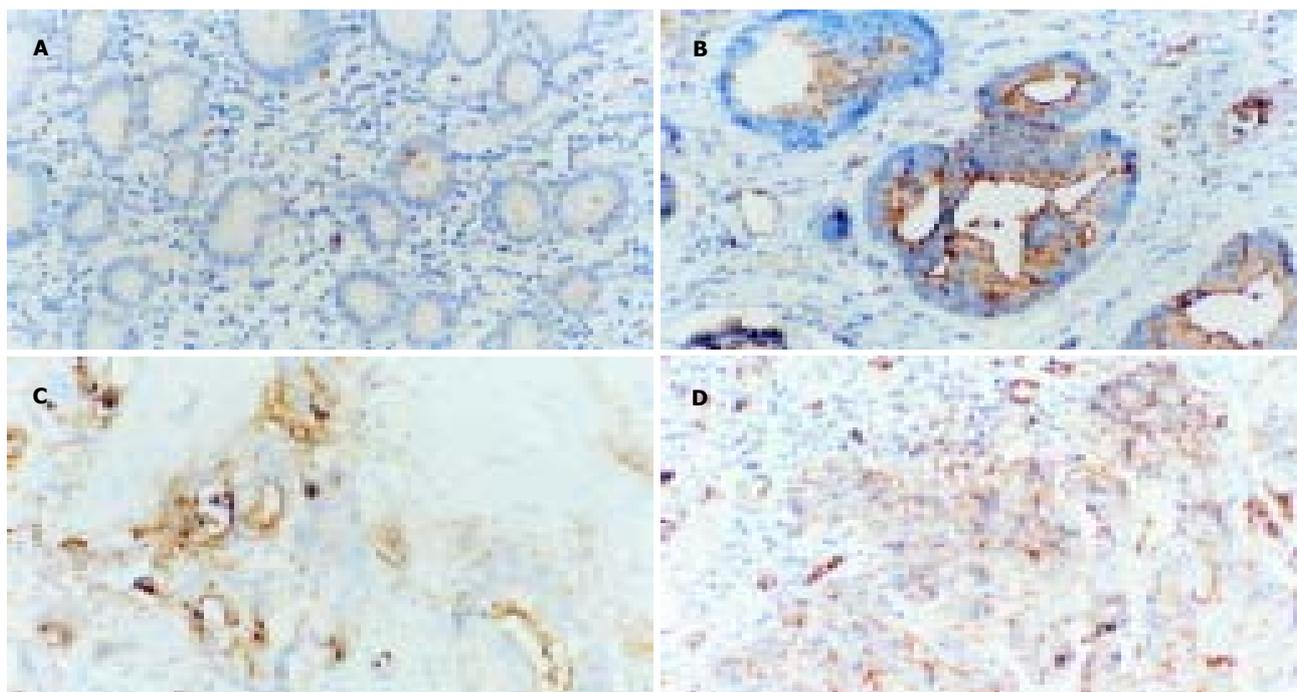


图1 LN-R在胃黏膜中的表达 S-P×200. A: 正常胃黏膜; B: 高度分化胃腺癌; C: 中度分化胃腺癌; D: 低分化胃腺癌.

(中位 54) 岁. 高分化 10 例, 中分化 23 例, 低分化 43 例; Borrmann I 型 11 例, II 型 17 例, III 型 40 例, IV 型 8 例; 肿瘤浸润黏膜层 (M) 和黏膜下层 (Sm) 8 例, 固有肌层 (Pm) 28 例, 浆膜下 (SS) 和穿透浆膜层 (Se) 40 例; 肿块大小: 直径 ≥ 3 cm 45 例, 直径 < 3 cm 31 例; 淋巴结转移: 阳性 44 例, 阴性 32 例. 对照组为 10 例正常胃黏膜组织. 判断标准参照《WHO1997 年国际胃癌肿瘤组织学分类》^[2]. 所有标本常规石蜡包埋, 连续切片厚 5 μm . 均有术后 5 a 随访资料. 鼠抗人 LN-R 购自北京中山生物技术公司.

1.2 方法 采用 S-P 法免疫组化染色如下: 石蜡切片脱蜡、水化; 30 ml/L 过氧化氢孵育; 抗原修复; 滴加一抗 (LN-R 原液 1 : 80 稀释); 滴加生物素标记的二抗; 加辣根过氧化物酶标记的链霉卵白素工作液; DAB 显色, 苏木素复染, 透明, 封片. 以 PBS 代替一抗, 其他步骤不变作为阴性对照. 以乳腺癌标本作为阳性对照. 细胞膜或细胞质中出现棕黄色颗粒, 着色细胞数 $\geq 10\%$ 为阳性, 着色细胞数 $< 10\%$ 为阴性.

统计学处理 应用 SPSS10.0 软件进行数据处理, χ^2 检验用于比较计数资料, 用 Kaplan-Meier 法作生存分析, Logrank 法比较患者生存率. 生存时间的计算是从手术日期起到随访日期或由于复发、转移而死亡的日期为止.

2 结果

2.1 胃腺癌组织 LN-R 的表达 LN-R 阳性表达于癌细胞的表面, 呈黄色颗粒状, 与阴性细胞比较差别明显 (图 1). 76 例胃腺癌组织中 LN-R 阳性表达 39 例 (51.3%),

10 例正常胃组织 LN-R 阳性表达 1 例 (10.0%), LN-R 在胃腺癌组织的表达明显高于正常胃组织 ($P < 0.05$). LN-R 在胃腺癌组织中的表达水平与分化程度、Borrmann 分型、浸润深度、肿块大小、淋巴结转移情况均有明显的关系 ($P < 0.05$, 表 1).

2.2 LN-R 表达与生存时间的关系 应用 Kaplan-Meier 法计算结果显示 LN-R 阳性表达者的生存时间明显短于阴性表达者 (用 Logrank 分析 $\chi^2 = 9.980$, $P < 0.05$), 随着 LN-R 表达程度的增高生存时间缩短, (图 2).

3 讨论

LN-R 又称为层粘连蛋白结合蛋白, 是 LN 发挥作用的媒介. LN 是细胞外基质中非胶原糖蛋白中最重要的成分之一, 与 IV 型胶原结合形成基底膜骨架, 影响细胞黏附、运动, 调节细胞生长、分化, 并与肿瘤的浸润、转移等有关, 通过 LN-R 在体内外发挥重要生物学活性. 正常上皮及良性组织细胞仅在其基底膜面可被 LN-R 抗体着染, 而癌细胞则在整个细胞表面可见阳性反应. 在本组研究中, LN-R 在胃腺癌组织与正常胃组织的表达相比有显著性差异 ($P < 0.05$). 正常上皮的 LN-R 极化在基底膜表面, 而恶性肿瘤中 LN-R 可扩散到整个细胞, 癌细胞表面有更多的未结合 LN-R, 为恶性肿瘤粘着于基底膜并进一步侵袭创造了条件. 在癌细胞转移过程中, 涉及到多种因素, 而癌细胞与基膜的作用是关键性步骤. 癌细胞在转移过程中至少要三次穿过基膜: 突破癌细胞下基膜而浸润结缔组织, 穿过脉管基膜而进入脉管, 再穿出脉管基膜, 转移进入靶组织. Liotta 报道^[3], 高度恶性肿瘤细胞表面较低度恶性肿瘤细胞

表1 LN-R 在胃腺癌中的表达情况(76例)

肿瘤特征		n	阳性表达(%)	χ^2	P
分化程度	高	10	2(20.0)	10.606	0.014
	中	23	13(56.5)		
	低	43	24(55.8)		
Borrmanna分型	I	11	2(18.2)	9.979	0.019
	II	17	6(35.3)		
	III	40	26(65.0)		
	IV	8	5(62.5)		
浸润深度	M、Sm	8	2(25.0)	6.838	0.033
	Pm	28	11(39.3)		
	SS、Se	40	26(65.0)		
肿块大小	<3cm	31	10(32.3)	7.611	0.006
	≥3cm	45	29(64.4)		
淋巴结转移	Negative	32	9(28.1)	12.509	0.002
	≥30%	29	21(72.4)		

有更多未结合的LN-R, 并认为瘤细胞表面LN-R的多少直接影响LN促进转移的能力. 如人浸润性乳腺癌细胞质膜特异性结合LN的能力较正常或良性乳腺癌高50倍^[4], 提示LN-R不仅数量增加, 而且其结合的活性也提高, 这为恶性肿瘤细胞粘着于基膜创造了条件. 张鸿来 *et al*^[5]应用PCR技术扩增LN-R cDNA, 然后将其受体单克隆抗体处理肿瘤细胞, 结果肿瘤细胞浸润和转移能力受到抑制, 进一步证明了LN-R的表达数量与生物活性在胃腺癌浸润转移中的作用.

本研究还表明, LN-R与胃腺癌的分化程度、Borrmann分型相关, 随着肿瘤分化程度减低、肿块体积增大、浸润深度增加, LN-R表达增高, 提示LN-R与浸润、转移有关. LN-R还与胃腺癌的淋巴结转移密切相关. 在这方面国内外报道很少, 李晓玲 *et al*^[6]对胃癌的研究表明67 KD-LR在印戒细胞癌中的表达率最高, 弥漫性生长的胃癌具有较高的浸润转移能力, 提示67 KD-LR阳性表达的细胞具有较高侵袭力, 且与胃癌病期进展密切相关. Fujita^[7]对早期胃癌的研究表明LN表达的减少或消失是判断肿瘤侵袭基底膜

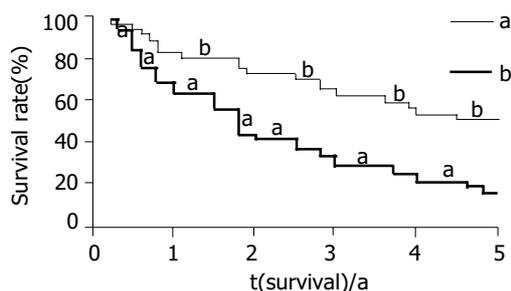


图2 LN-R表达与生存时间的关系.

或决定肿瘤浸润生长方式的重要指标. 有人用ELISA检测血清中LN水平结果表明, 胃癌组显著高于正常组, 淋巴结转移组高于无淋巴结转移组, 肝转移组高于肝无转移组. Daneker *et al*^[8]对结肠癌的研究证实癌细胞分化越低, 合成LN的能力就越低, 而低分化的癌细胞及其组织内多种细胞分泌蛋白水解酶的水平却较高. 张林 *et al*^[9]用免疫组化S-P法检测胃腺癌组织中LN的表达结果表明, 在胃癌组织中LN的表型与分化程度有关: 分化型癌多呈连续线状型、间断线状型或碎片状型, 而未分化型癌则呈完全缺失型或碎片状型, LN表达类型还与胃癌的浸润深度及淋巴结转移有明显关系, 因而认为LN是胃癌浸润转移的指标. LN-R通过结合LN能促进肿瘤细胞IV型胶原酶的释放^[10]. LN-R利于癌的血源性转移可能有两种途径: (1) 如果癌细胞表面的LN-R是未被占据而呈游离状态, 癌细胞可借助LN-R直接结合到宿主的LN; (2) 如果LN-R被占据而呈饱和状态, 则癌细胞借助其结合的LN为桥梁, 连接到基膜中的IV型胶原上. 瘤细胞对LN的亲合性成为影响肿瘤细胞浸润和转移的重要因素之一. 他不与组织来源有关, 而与转移能力有关. 对可转移的细胞无论癌或肉瘤, 都可选择性地与IV型胶原组织粘着. 而不转移的肉瘤细胞偏爱I型胶原(存在于结缔组织基质). 因此, LN-R可能通过增加IV型胶原蛋白的形式来促进LN与其结合, 促进细胞转移、浸润. 由此可见, LN-R在胃腺癌浸润、转移中起重要作用, 反映了肿瘤的恶性行为, 是一个有意义的指标. 通过对患者生存时间进行随访, 比较二者的关系, 我们发现LN-R与生存时间呈负相关. 因此LN-R可作为胃腺癌的预后指标之一.

4 参考文献

- 1 Kibbey MC, Yamamura K, Jun SH, Grant DS, Kleinman HK. Enhancement of tumor growth by basement membrane: modulate of growth and angiogenesis by laminin-derived synthetic peptides. *Cancer Treat Res* 1994;71:267-275
- 2 宁浩勇, 虞积耀. 食管和胃肿瘤组织学分型. *诊断病理学杂志*, 2001;7-20
- 3 Liotta LA. Tumor invasion and metastasis-role of the extracellular matrix: Rhoads memorial award lecture. *Cancer Res* 1986;46:1-9
- 4 张青云, 周柔丽. 层粘连蛋白受体及其在肿瘤转移中的作用. *生理科学进展* 1991;22:314-319
- 5 张鸿来, 张卫国, 吴秉铨. 利用聚合酶链式反应技术扩增层粘连蛋白受体的 cDNA. *北京医科大学学报* 1994;26:33-34
- 6 李晓玲, 王艳萍, 吴东瑛, 张素敏, 辛彦. PTEN 基因编码蛋白及上皮钙粘蛋白和层粘连蛋白受体与胃癌浸润转移的关系. *中华医学杂志* 2003;83:599-601
- 7 Fujita J. Correlation between laminin and fibronectin on the basement membrane and tumor progression in early gastric cancer: an immunohistochemical study. *Hokkaido Igaku Zasshi* 2000;75:25-34
- 8 Daneker GW Jr, Mercurio AM, Guerra L, Wolf B, Salem RR, Bagli DJ, Steele GD Jr. Laminin-expression in colorectal carcinomas varying in degree of differentiation. *Arch Surg* 1987;122:1470-1474
- 9 张林, 付红梅, 金树珍, 周成刚. 层粘连蛋白与胃癌分化、浸润、和转移. *实用肿瘤学杂志* 1999;13:26-27
- 10 Turpeenniemi-Hujanen T, Thorgeirsson UP, Rao CN, Liotta LA. Laminin increased the release of type IV collagenase from malignant cells. *J Biol Chem* 1986;261:1883-1889

编辑 潘伯荣 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

《世界华人消化杂志》、《世界胃肠病学杂志（英文版）》 变更刊期获得批复

本刊讯 山西省新闻出版局于 2005-02-18 及 2005-02-25 发布文件, 分别批准《世界胃肠病学杂志(英文版)》、《世界华人消化杂志》变更刊期。

根据新出报刊[2005]58 号文件, 《世界胃肠病学杂志(英文版)》自 2005-01-01 起改为周刊发行, 每月 7、14、21、28 日出版。

根据晋新出报刊发[2005]15 号文件, 《世界华人消化杂志》自 2005-01-01 起改为半月刊发行, 每月 1、15 日出版。

世界华人消化杂志入编《中文核心期刊要目总览》 2004 年版内科学类的核心期刊

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》2004 年版编委会, 依据文献计量学的原理和方法, 经过研究人员对相关文献的检索、计算和分析, 并通过学科专家评审, 世界华人消化杂志被确定为内科学类的核心期刊, 编入《中文核心期刊要目总览》2004 年版(第四版)。本版核心期刊研究, 被列为“2001 年国家社会科学基金项目”。该书定于 2004 年 7 月由北京大学出版社出版。

该书已于 1992, 1996, 2000 年出版过三版, 在社会引起了较大反响。图书情报界、学术界、出版界和科研管理部门对该项研究成果都给予了较高评价, 普遍认为他适应社会需要, 为国内外图书情报部门对中文学术期刊的评估和选购提供了参考依据, 促进了中文期刊编辑和出版质量的提高, 已成为具有一定权威性的参考工具书。为了及时反映中文期刊发展变化的新情况, 《中文核心期刊要目总览》2004 年版编委会, 开展了新版核心期刊的研究工作, 课题组认真总结了前三版的研究经验, 对核心期刊评价的基础理论、评价方法(定量评价指标体系、核心期刊的学科划分、核心期刊数量)、评价软件、核心期刊的作用与影响等问题进行了深入研究, 在此基础上, 进一步改进评价方法, 使之更加科学合理, 力求使评价结果能更准确地揭示中文期刊的实际情况。本版核心期刊定量评价, 采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录等 7 个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库达 51 种, 统计文献量达到 943 万余篇次(1999-2001 年), 涉及期刊 1 万 2 千种。本版还加大了专家评审力度, 1873 位学科专家参加了核心期刊评审工作。经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出 1800 种核心期刊, 分属七大编 75 个学科类目。该书由各学科核心期刊表、核心期刊简介、专业期刊一览表等几部分组成, 不仅可以查询学科核心期刊, 还可以检索正在出版的学科专业期刊, 是图书情报、新闻出版、科研成果管理等部门和期刊读者的不可或缺的参考工具书。

该书由北京大学图书馆和北京高校图书馆期刊工作研究会合编, 北京大学图书馆戴龙基馆长和蔡蓉华研究馆员任主编, 北京高校图书馆期刊工作研究会成员馆、中国科学院文献中心、中国社会科学院文献中心、中国人民大学学报资料中心等相关单位的百余名专家和期刊工作参加了研究。(世界胃肠病学杂志 2004-05-05)