

人食管癌组织中 β_1 -整合素mRNA的表达及其意义

张军, 张文君, 郭家龙, 林意, 原野

■背景资料

食管癌是常见的恶性肿瘤, 尤其是我国鄂西北一带是该病的高发区, 病因还不清楚, 他的侵袭和转移是导致手术、放疗、化疗等治疗效果不佳和患者死亡的最主要原因。近年研究显示: 食管癌的发生、发展涉及多个基因、分子水平的异常, 是多个因素参与共同作用的结果。整合素作为黏附分子中一类跨膜蛋白, 是肿瘤细胞实现细胞与基质黏附的重要受体, 可通过改变肿瘤细胞黏附性、调控肿瘤细胞凋亡和血管形成而影响其侵袭转移。本研究结果与李娜 *et al* 的研究结果不同, 可能是实验所用方法不同, 但都提示 β_1 -integrin与食管癌的发生、发展及淋巴结转移密切相关。

张军, 张文君, 郭家龙, 林意, 原野, 郟阳医学院附属太和医院胸心外科 湖北省十堰市 442000
通讯作者: 张文君, 442000, 湖北省十堰市, 郟阳医学院附属太和医院超声科. pulushi68@126.com
电话: 0719-8801336
收稿日期: 2007-01-15 接受日期: 2007-01-31

Expression and significance of β_1 -integrin mRNA in human esophageal cancer

Jun Zhang, Wen-Jun Zhang, Jia-Long Guo, Yi Lin, Ye Yuan

Jun Zhang, Wen-Jun Zhang, Jia-Long Guo, Yi Lin, Ye Yuan, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, the Affiliated Taihe Hospital of YunYang Medical College, Shiyan 442000, Hubei Province, China
Correspondence to: Wen-Jun Zhang, Department of ultrasonography, the Affiliated Taihe Hospital of YunYang Medical College, Shiyan 442000, Hubei Province, China. pulushi68@126.com
Received: 2007-01-15 Accepted: 2007-01-31

Abstract

AIM: To investigate the expression of β_1 -integrin in human esophageal carcinoma and its correlation with clinical pathology.

METHODS: The expression of β_1 -integrin mRNA was detected in 30 cases of esophageal carcinoma and cancer-adjacent tissues by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR).

RESULTS: The expression of β_1 -integrin mRNA in esophageal carcinoma tissues was significantly higher than that in the normal esophageal tissues (1.205 ± 0.379 vs 0.470 ± 0.166 , $P = 0.003$), and it was also markedly higher in the cases with metastasis than that in the ones without metastasis (1.534 ± 0.229 vs 0.998 ± 0.160 , $P = 0.023$). With the elevation of histological grading, the expression of β_1 -integrin mRNA was also increased.

CONCLUSION: β_1 -integrin may play an important role in the malignant biological behavior of esophageal carcinoma.

Key Words: Esophageal carcinoma; β_1 -integrin; Reverse transcription-polymerase chain reaction

Zhang J, Zhang WJ, Guo JL, Lin Y, Yuan Y. Expression and significance of β_1 -integrin mRNA in human esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(12):1446-1448

摘要

目的: 研究 β_1 -整合素(β_1 -integrin)在人食管癌组织中的表达及其与食管癌的临床病理关系。

方法: 采用RT-PCR方法检测30例人食管癌组织及癌旁正常食管组织中 β_1 -integrin的表达。

结果: 食管癌组织及癌旁正常食管组织中都有不同程度 β_1 -integrin的表达, 并且前者明显高于后者(1.205 ± 0.379 vs 0.470 ± 0.166 , $P = 0.003$); 伴有淋巴结转移者食管癌组织 β_1 -integrin表达量明显高于无转移者(1.534 ± 0.229 vs 0.998 ± 0.160 , $P = 0.023$)。随食管癌分期增高, β_1 -integrin mRNA表达量也不断增高。

结论: β_1 -integrin可能在食管癌细胞的恶性生物学行为中具有重要的作用。

关键词: 食管癌; β_1 -整合素; 逆转录-聚合酶链式反应

张军, 张文君, 郭家龙, 林意, 原野. 人食管癌组织中 β_1 -整合素mRNA的表达及其意义. 世界华人消化杂志 2007;15(12):1446-1448
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1446.asp>

0 引言

食管癌是常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁着人们的健康, 且早期诊断率低、生存期短、预后差。食管癌的发生、发展涉及多个基因、分子水平的异常, 是多个因素参与共同作用的结果。在肿瘤侵袭进程中, 必须完成3个过程: 黏附细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的蛋白质, 降解ECM生长, 离开ECM转移到别处。整合素作为黏附分子中一类跨膜蛋白, 是肿瘤细胞实现细胞与基质黏附的重要受体, 可通过改变肿瘤

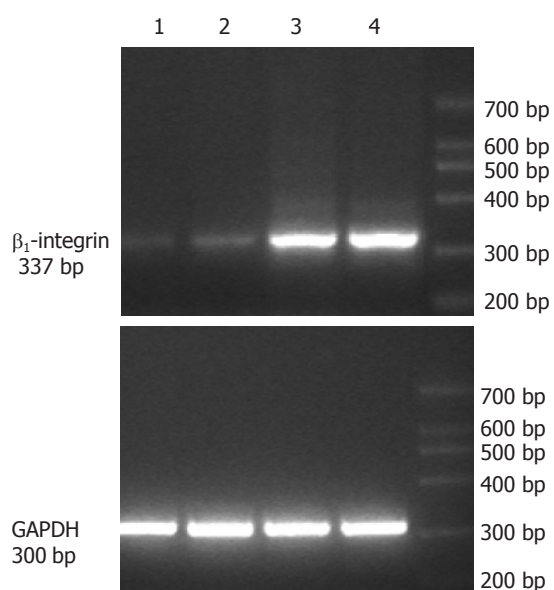


图1 β_1 -integrin mRNA的表达. 1-2: 癌旁正常组织; 3-4: 癌组织.

细胞黏附性、调控肿瘤细胞凋亡和血管形成而影响其侵袭转移^[1]. 现已证实不同特定的整合素受体与多种癌症发病及侵袭、转移有关. 我们用RT-PCR方法检测了 β_1 -integrin mRNA在食管癌组织中的表达, 以探讨 β_1 -integrin与食管癌发生、发展和转移等特性之间的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2002-05/2006-05期间邵阳医学院附属太和医院胸外科手术切除的食管癌组织标本30例, 患者年龄为44-70(平均57.16)岁, 其中男28例, 女2例, 术前均未经放化疗. 所有标本经病理学检查确诊为食管鳞状细胞癌. 临床分期依照国家抗癌联盟TNM分期标准. 每例标本均于术后30 min内采集食管癌组织及周围正常食管组织(距肿瘤边缘>5 cm)并立即放入液氮中保存. TRIzol试剂盒、逆转录试剂盒均购自美国Invitrogen公司; 紫外分光光度计产自Beckman公司; PCR仪及凝胶成像系统为Bio-Rad公司.

1.2 方法

1.2.1 组织总RNA提取及浓度测定 取液氮保存的食管癌配对标本(癌组织和癌旁正常组织), 按TRIzol试剂盒说明书提取总RNA, DEPC水溶解, 紫外分光光度计进行纯度和浓度检测.

1.2.2 逆转录-聚合酶链式反应(RT-PCR)检测 β_1 -integrin mRNA表达 按照试剂盒说明书步骤(Fermentas #k1622)将所提RNA逆转录成cDNA, 4℃保存, 用于PCR反应. 引物设计:

表1 食管癌组织 β_1 -integrin mRNA表达

类别	n	β_1 -integrin mRNA
癌旁正常组织	30	0.470 ± 0.166^a
癌组织	10	1.205 ± 0.379

^a $P < 0.01$ vs 癌组织.

β_1 -integrin上游引物: 5'-AATGAAGGGCGTGTTGGTAG-3'; 下游引物: 5'-CGTTGCTGGCTTCACAAGTAC-3'; 扩增片段为337 bp. 选入GAPDH为内参, 上游引物: 5'-CGCGGGCTCTCCAGAACATCAT-3'; 下游引物: 5'-CCAGCC-CCAGCGTCAAAGGTG-3'; 扩增片段为300 bp. 反应条件: 94℃预变性4 min, 94℃变性1 min, 59℃退火1 min, 72℃延伸30 s, 循环27次. 扩增的cDNAs进行20 g/L琼脂糖凝胶电泳, EB染色, 通过灰度扫描比较 β_1 -integrin和内参GAPDH的相对表达量.

统计学处理 数据采用SPSS11.5统计软件进行处理, 所得数值以均数±标准差(mean±SD)表示, 组间比较采用方差分析和t检验, $P < 0.05$ 为具有统计学意义.

2 结果

2.1 食管癌组织 β_1 -integrin mRNA表达 SO 30例食管癌和癌旁正常组织中 β_1 -integrin PCR产物琼脂糖凝胶电泳结果见图1. 经灰度扫描分析后, 测得各期 β_1 -integrin PCR产物定量值见表1. 统计分析提示, 食管癌组织中 β_1 -integrin mRNA表达水平明显高于癌旁正常食管组织, 两者之间差异有统计学意义($P < 0.05$).

2.2 β_1 -integrin mRNA的表达与食管癌转移及分期 伴有淋巴结转移者 β_1 -integrin mRNA的表达高于无转移者($P < 0.05$). 随食管癌分期增高, β_1 -integrin mRNA表达量也不断增高(表2).

3 讨论

肿瘤细胞的浸润及转移是十分复杂的生物学现象, 重要环节之一是瘤细胞与细胞外基质相互作用, 脱离原发灶并与正常细胞相互作用, 其中细胞黏附是关键. 在恶性肿瘤侵袭转移过程中肿瘤细胞表达的多种细胞黏附分子起着极其重要的作用^[2]. 整合素(integrins)是黏附分子中由 α 和 β 两个亚基组成的以非共价键连接成异二聚体的一类跨膜糖蛋白, 主要介导细胞与细胞外

■同行评价

本文研究了人食管癌组织中 β_1 -整合素mRNA的表达及其意义. 文章选题新颖, 方法先进, 结果可信, 有较高实际意义.

表 2 食管癌组织 β_1 -integrin mRNA的表达与临床病理特征的关系

临床病理类型	<i>n</i>	β_1 -integrin mRNA
淋巴结转移		
无	5	0.998 ± 0.160
有	25	1.534 ± 0.229 ^a
组织分级		
I	5	0.704 ± 0.102
II	20	1.298 ± 0.492 ^c
III	5	1.993 ± 0.611 ^d

^a $P < 0.05$ vs 无淋巴结转移组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs I型组。

基质的黏附, 研究表明, β_1 亚基分别与 $\alpha 1$ 、 $\alpha 5$ 、 αV 等亚基组合构成整合素分子, 与其配体IV型胶原蛋白、纤连蛋白和层黏连蛋白等结合, 调节细胞的多种功能及肿瘤细胞的侵袭转移^[3]。目前对 β_1 -integrin在肝癌、胰腺癌、肺癌、卵巢癌、直肠癌等上的研究较多^[4-8], 发现 β_1 -integrin的表达与这些肿瘤的侵袭、转移、预后都不同程度相关, 但对其与食管鳞癌的关系报道相对较少。本研究结果表明, β_1 -integrin在人食管鳞癌组织中表达高于癌旁正常组织, 在有淋巴结转移与无淋巴结转移组其表达率亦存在差异, 随着组织分期的增高, β_1 -integrin表达进一步增高。这一点与李娜 *et al*^[9]的研究结果不同, 可能是实验所用方法不同, 但都提示 β_1 -integrin与食管鳞癌的发生、发展及淋巴结转移密切相关。整合素和ECM蛋白相互作用为细胞黏附提供“抛锚点”的同时, 也起始了调解细胞黏附和迁移的信号传导, 行使了整合素“由外到内”(outside-in)的信

号传导功能; 有研究发现, β_1 -integrin和PI3K/Akt信号通路是IGF-1诱导的人的骨髓瘤细胞黏附和迁移的关键调节因子^[10], 而 β_1 -integrin又是通过什么机制调节食管鳞癌的侵袭、转移还有待于进一步研究。

4 参考文献

- 1 Parise LV, Lee J, Juliano RL. New aspects of integrin signaling in cancer. *Semin Cancer Biol* 2000; 10: 407-414
- 2 Nair KS, Naidoo R, Chetty R. Expression of cell adhesion molecules in oesophageal carcinoma and its prognostic value. *J Clin Pathol* 2005; 58: 343-351
- 3 Skubitz AP. Adhesion molecules. *Cancer Treat Res* 2002; 107: 305-329
- 4 王旦, 黄智铭, 黄磊, 吴建胜, 陈向荣, 徐昌隆, 陈民新, 韩清锡. 肝细胞肝癌组织中整合素 α_6 及 β_1 mRNA的表达研究. *中华内科杂志* 2006; 45: 582-583
- 5 黄涛, 秦仁义, 裘法祖. 胰腺癌组织中蛋白激酶C α 、整合素 $\beta 1$ 的表达. *郑州大学学报(医学版)* 2005; 40: 1096-1098
- 6 贾慧, 郭其森, 韩明勇. 整合素 $\alpha_5\beta_1$ 在非小细胞肺癌组织中的表达及临床意义. *肿瘤防治杂志* 2005; 12: 593-595
- 7 靳双玲, 常瑞霞, 肖鹏. 整合素 $\alpha_5\beta_1$ 在卵巢上皮性癌中的定性及定量研究. *中国妇幼保健* 2006; 21: 833-836
- 8 李智, 庄竞, 韩广森, 刘永刚, 黄涛. 人结直肠癌组织中E-cadherin、整合素 $\alpha 5\beta 1$ 的表达. *郑州大学学报(医学版)* 2005; 40: 880-882
- 9 李娜, 王洪兴, 王淑秀, 张哲莹, 杨晓煜. 食管鳞癌组织中 $\beta 1$ 整合素的表达及其与生物学行为的关系. *新乡医学院学报* 2006; 23: 139-140
- 10 Tai YT, Podar K, Catley L, Tseng YH, Akiyama M, Shringarpure R, Burger R, Hideshima T, Chauhan D, Mitsiades N, Richardson P, Munshi NC, Kahn CR, Mitsiades C, Anderson KC. Insulin-like growth factor-1 induces adhesion and migration in human multiple myeloma cells via activation of beta1-integrin and phosphatidylinositol 3'-kinase/AKT signaling. *Cancer Res* 2003; 63: 5850-5858

电编 郭海丽 编辑 王晓瑜