

酸性富含半胱氨酸分泌型蛋白的表达与食管鳞状细胞癌患者临床特征的关系

高杨, 李岩, 周海英, 闫继东, 吴爱萍

高杨, 李岩, 周海英, 闫继东, 河北唐山工人医院胸外科 河北省唐山市 063000
吴爱萍, 河北联合大学病理教研室 河北省唐山市 063000
高杨, 副主任医师, 主要从事消化系统肿瘤的外科治疗与研究。
作者贡献分布: 此课题由高杨设计; 研究过程由高杨、吴爱萍、李岩及周海英实施完成; 数据分析由高杨、周海英及李岩完成; 本论文写作由高杨、吴爱萍、李岩、周海英及闫继东共同完成。
通讯作者: 吴爱萍, 讲师, 063000, 河北唐山市路北区建设南路57号, 河北联合大学病理教研室。chan99@163.com
收稿日期: 2013-06-20 修回日期: 2013-07-06
接受日期: 2013-07-15 在线出版日期: 2013-07-28

Correlation between SPARC expression and clinical characteristics of esophageal squamous cell carcinoma

Yang Gao, Yan Li, Hai-Ying Zhou, Ji-Dong Yan, Ai-Ping Wu

Yang Gao, Yan Li, Hai-Ying Zhou, Ji-Dong Yan, Tangshan Worker's Hospital, Tangshan 063000, Hebei Province, China
Ai-Ping Wu, Department of Pathology, Hebei United University, Tangshan 063000, Hebei Province, China
Correspondence to: Ai-Ping Wu, Lecturer, Department of Pathology, Hebei United University, 57 Jianshe South Road, Lubei District, Tangshan 063000, Hebei Province, China. chan99@163.com
Received: 2013-06-20 Revised: 2013-07-06
Accepted: 2013-07-15 Published online: 2013-07-28

Abstract

AIM: To assess the correlation between the expression of secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) and clinical characteristics of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC).

METHODS: Ninety patients with ESCC were included in this study. Immunohistochemistry was performed to detect the expression of SPARC in ESCC specimens and tumor-adjacent tissue specimens collected from the above patients. Correlation between SPARC expression and clinical characteristics of patients with ESCC was then analyzed.

RESULTS: Of 90 ESCC specimens, 73 were posi-

tive for SPARC expression, and 17 were negative. In contrast, SPARC expression was not detected in all tumor-adjacent tissue samples. The positive rate of SPARC expression was significantly higher in ESCC than in tumor-adjacent tissue ($P < 0.05$). Positive SPARC signal was located mainly in the intercellular space (65 cases) and occasionally in the cytoplasm (8 cases). SPARC expression in tumor tissues was closely related to tumor stage and metastasis (both $P < 0.05$).

CONCLUSION: SPARC expression can be used as a predictor of ESCC stage and prognosis.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Esophageal squamous cell carcinoma; Secreted protein acidic and rich in cysteine; Immunohistochemistry; Survival

Gao Y, Li Y, Zhou HY, Yan JD, Wu AP. Correlation between SPARC expression and clinical characteristics of esophageal squamous cell carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(21): 2081-2085 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2081.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i21.2081>

摘要

目的: 观察食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)组织中酸性富含半胱氨酸分泌型蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)的表达与患者临床特征的关联。

方法: 收集90例诊断为ESCC患者的肿瘤组织及癌旁组织, 采用免疫组织化学检测肿瘤组织及癌旁组织中SPARC的表达, 并探讨其表达与食管癌患者临床特征的关系。

结果: 肿瘤组织中有73例SPARC表达阳性, 阳性率81.11%, 癌旁组织中SPARC表达均为阴性。肿瘤组织与癌旁组织SPARC表达阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$)。72.22%(65例)SPARC阳性表达均位于细胞间质, 少量(8.89%, 8例)位于

■背景资料

食管癌在我国的发病率较高, 是影响居民生命与健康的重要疾病之一。目前对于食管癌的临床治疗, 早期多以手术为主, 中晚期以放化疗为主。食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是食管癌中比较多见的一种病理类型。目前认为, 引起食管癌的相关危险因素主要有: 进食含亚硝胺类较多的食物(如喜欢腌制酸菜)或霉变食品、长期喜进烫食(如潮汕人食管癌发病率可能与长期喝功夫茶有关)、不良嗜好(如吸烟、饮酒)等。我国是食管癌高发地区, 位居肿瘤死亡第4位。

■同行评议者

王建国, 副教授, 南京医科大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系

■研发前沿

酸性富含半胱氨酸分泌型蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)又被称为骨连接蛋白,主要参与胚胎发育、血管生成、组织重塑、细胞更新及组织修复等。SPARC被认为与临床多种肿瘤的发生、发展和预后密切相关。

细胞质。肿瘤组织中SPARC表达与肿瘤分期、转移与否密切相关($P<0.05$)。

结论: 对ESCC患者进行SPARC检查, 可以作为预测食管鳞癌分期、转移的重要指标。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 食管鳞状细胞癌; 酸性富含半胱氨酸分泌型蛋白; 免疫组织化学; 生存

核心提示: 酸性富含半胱氨酸分泌型蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)在肿瘤患者肿瘤组织内存在较高的表达, 特别在组织修复与侵袭性恶性肿瘤相关的组织中, SPARC的表达量更高。对食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)患者进行SPARC检查, 可以作为预测食管鳞癌分期、转移的重要指标。可以为临床诊断、治疗ESCC提供新的思路和方法, 同时也为食管癌的诊治提供了特异性更高的分子标志物。

高杨, 李岩, 周海英, 闫继东, 吴爱萍. 酸性富含半胱氨酸分泌型蛋白的表达与食管鳞状细胞癌患者临床特征的关系. 世界华人消化杂志 2013; 21(21): 2081-2085 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2081.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i21.2081>

0 引言

食管癌在我国的发生率较高, 是影响居民生命与健康的重要疾病之一。目前对于食管癌的临床治疗, 早期多以手术为主, 中晚期以放化疗为主^[1]。食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是食管癌中比较多见的一种病理类型^[2]。酸性富含半胱氨酸分泌型蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)又被称为骨连接蛋白, 主要参与胚胎发育、血管生成、组织重塑、细胞更新及组织修复等^[3]。SPARC被认为与临床多种肿瘤的发生、发展和预后密切相关。已有文献表明^[4,5], 在ESCC患者的肿瘤组织中, 能见到明显的SPARC表达, 但SPARC表达量高低与食管癌临床特征和预后的研究较少, 因此, 笔者进行了研究。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究共纳入我院2010-01/2012-12诊断为ESCC的患者90例。其中男58例, 女32例, 年龄46-77岁, 平均年龄59.1岁 \pm 13.2岁。患者均已经手术治疗, 术后病理确诊为ESCC。收集手术切除的肿瘤组织标本和肿瘤组织边缘4 cm左

右处的癌旁组织, 并用甲醛溶液固定。患者在术前均未进行过放化疗或其他形式, 如分子靶向治疗等治疗。本研究在实施前已得到我院伦理委员会的批准。同时亦取得患者及家属充分理解、知情, 研究实施前均已签署知情同意书。SPARC鼠抗人单克隆抗体(Abcam公司), 二氨基联苯胺(DAB), 枸橼酸盐缓冲液, 赖氨酸白乳剂, 磷酸盐缓冲液(0.01 mol/L)等。

1.2 方法

1.2.1 检测: 分别取肿瘤组织与癌旁组织, 进行常规固定、脱水、石蜡包埋、切片、HE染色以及封片等工作。SPARC的阳性表达检查采用免疫组织化学PV法检测。PV试剂盒购自北京中山金桥生物技术有限公司。SPARC抗体首先进行稀释, 倍数为1:50, 所有操作均按试剂盒说明书进行。

1.2.2 结果判定: 免疫组织化学结果的判定由2位至少工作10年以上的病理科医师进行, 使用半定量评分系统对SPARC表达阳性的强度进行评定。对ESCC肿瘤组织中以及癌旁组织中细胞间质染色的阳性颗粒进行观察。染色评定标准如下: (1)阴性: (-), 细胞间质无阳性颗粒表达; (2)阳性: (+), 细胞间质有阳性颗粒表达, 阳性颗粒 $<30\%$; (3)强阳性: (++), 细胞间质有阳性颗粒表达, 阳性颗粒 $\geq 30\%$ 。

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件进行统计分析, 计数资料用百分率表示, 组间计数资料的比较采用 χ^2 检验, 全部统计方法均采用双侧检验, 将以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

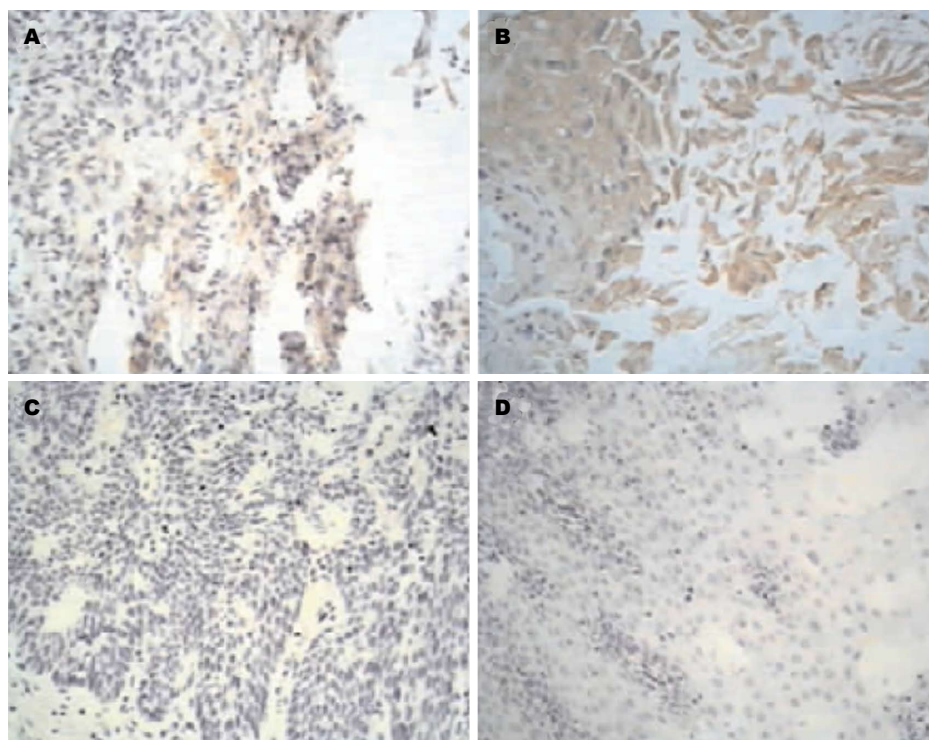
2 结果

2.1 ESCC肿瘤组织中与癌旁组织中SPARC的表达分析 经免疫组织化学检测, SPARC阳性颗粒的表达大多位于肿瘤组织细胞间质(图1A), 仅有8例样本中SPARC阳性颗粒的表达位于肿瘤组织细胞质(图1B)。肿瘤组织中大部分SPARC表达阳性(+、++), 小部分呈阴性(-)(图1C)。癌旁组织中, SPARC表达均为阴性(-)(图1D)。ESCC肿瘤组织中与癌旁组织中SPARC的阳性表达率差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.2 SPARC表达与临床特征的关联分析 我们对患者的性别、年龄、肿瘤分化程度、肿瘤分期、肿瘤转移与否、饮食喜好(饮酒, 腌制食品)、家族(食管癌)病史等情况进行关联研究。结果显示, SPARC的表达与患者的性别、年龄、肿瘤分化程度、饮食喜好、家族病史等因

■相关报道

有学者曾对36例食管癌患者的肿瘤组织进行免疫组织化学检测, 发现绝大多数组织样本中SPARC阳性颗粒表达均位于癌细胞的细胞胞质中, 只有极少数的标本SPARC阳性颗粒位于癌细胞的细胞核内。国外的研究亦证明, 在食管癌与乳腺癌患者中, 大部分SPARC阳性颗粒表达位于癌细胞的细胞间质, 少量表达于肿瘤细胞内。在本研究中的结果与既往报道一致。



■创新盘点
SPARC表达量高低与食管癌临床特征和预后的研究较少, 因此, 笔者进行了研究。

图 1 SPARC在食管鳞状细胞癌细胞与正常细胞中的表达(HE × 200). A: SPARC在基质中的阳性表达; B: SPARC在肿瘤细胞及基质中的阳性表达; C: SPARC在肿瘤细胞中的阴性表达; D: SPARC在正常细胞中的阴性表达. SPARC: 酸性富含半胱氨酸分泌型蛋白。

表 1 ESCC肿瘤组织中与癌旁组织中SPARC的表达分析 ($n = 90$, mean ± SD)

分组	阳性表达(n)	阴性表达(n)	阳性表达率(%)
肿瘤组织	73	17	81.11 ^a
癌旁组织	0	90	0

^a $P < 0.05$ vs 癌旁组织组. SPARC: 酸性富含半胱氨酸分泌型蛋白; ESCC: 食管鳞状细胞癌。

素的关联无统计学意义($P > 0.05$). SPARC的表达与肿瘤分期、肿瘤转移与否等因素的关联有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

3 讨论

随着实验研究已经证实, SPARC在肿瘤患者肿瘤组织内存在较高的表达, 特别在组织修复与侵袭性恶性肿瘤相关的组织中, SPARC的表达量更高^[6]。有学者曾对36例食管癌患者的肿瘤组织进行免疫组织化学检测, 发现绝大多数组织样本中SPARC阳性颗粒表达均位于癌细胞的细胞胞质中, 只有极少数的标本SPARC阳性颗粒位于癌细胞的细胞核内^[7]。国外的研究亦证明^[8], 在食管癌与乳腺癌患者中, 大部分SPARC阳性颗粒表达位于癌细胞的细胞间质, 少量表达于肿瘤细胞内。本研究中的结果与既往报道一致。

ESCC患者的肿瘤细胞中可观察到与增生、凋亡、分化与转移相关的多种基因的表达发生变化^[9]。SPARC是正常细胞恶变和肿瘤发生发展过程中一个重要的分子, SPARC可以调控多种肿瘤相关细胞因子及其受体的相互作用和多种信号传导通路以及蛋白水解酶的表达水平, 并且具有调节肿瘤组织内血管生成、促进上皮间叶细胞转化(epithelial mesenchymal transtion, EMT)转变的作用^[10,11]。但是, SPARC对肿瘤的影响具有组织特异性, 原因可能包括^[12,13]: (1)特定肿瘤内的蛋白水解酶对SPARC蛋白进行了特异性的剪切, 而不同的蛋白水解片段对肿瘤产生的影响不同; (2)不同肿瘤的细胞因子及其受体的表达情况不同, 细胞因子的亲和力也不同; (3)SPARC蛋白的表达对一系列细胞因子及其受体的表达有调控作用。进一步研究SPARC在不

■应用要点

对ESCC患者进行SPARC检查, 可以作为预测食管鳞癌分期、转移的重要指标. 可以为临床诊断、治疗ESCC提供新的思路和方法, 同时也为食管癌的诊治提供了特异性更高的分子标志物.

表 2 SPARC表达与临床特征的关联分析 (*n*)

相关因素	<i>n</i>	阳性(+ / ++)	阴性	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别				0.225	0.984
男	58	47	11		
女	32	26	6		
年龄(岁)				2.896	0.105
<60	53	40	13		
≥60	37	33	4		
肿瘤分化程度				0.545	0.800
低分化	16	14	2		
中分化	53	45	8		
高分化	21	14	7		
肿瘤分期				34.12	0.002
I	8	2	6		
II	39	31	8		
III/IV	43	40	3		
肿瘤转移				7.79	0.001
有	40	38	2		
无	50	34	16		
饮食喜好				0.89	0.867
有	25	20	5		
无	65	53	12		
家族病史				0.10	0.186
有	8	5	3		
无	82	68	14		

同肿瘤内的作用机制及调节机制将有助于深入理解SPARC及其亚基对恶性肿瘤侵袭转移、血管形成的病理生理过程, 并能为癌症的治疗提供新的思路.

研究认为^[14], 与ESCC有密切联系的蛋白质如果出现改变, 会在肿瘤组织中、血液或体液中留下可以查找的证据, 临床上称为肿瘤标志物. 近几年来, 关于食管癌肿瘤标志物的寻找在持续进行, 发现了一些可能作为潜在的食管癌肿瘤标志物的相关蛋白或基因, 如: 人体抑癌基因53(*p53*)、鳞癌细胞抗原(SCC-Ag)、细胞角蛋白19片段(CYFR21-1)等. 但是随着研究的不断深入, 发现真正能够应用于临床诊断、预测食管癌发生、发展的肿瘤标志物较少. 如*p53*与SCC-Ag的敏感度较差, 用于预测食管癌转移与否的意义较小. CYFR21-1对中晚期患者, 特别是出现肿瘤复发或转移的患者具有较高的敏感性, 能够提示食管癌患者是否存在肿瘤的复发或转移. 但是, 一些文献报道, CYFR21-1对于病灶较大的肿瘤有较好的敏感性, 但是对于小肿瘤特别在微小肿瘤, 效果不理想^[15].

SPARC是近年来研究的一个新热点, 已

有一些报道认为SPARC可能与多种肿瘤的发生、发展、预后密切相关. 本研究对SPARC在ESCC患者肿瘤组织内的表达进行了观察, 发现SPARC在ESCC患者肿瘤组织内的表达率较高, 达到了81.11%, 在癌旁组织中表达均呈阴性, 提示SPARC可能作为临床预测食管癌的一种潜在的生物标志物. 进一步对SPARC表达与否和食管癌临床特征进行了关联分析, 发现SPARC的表达与ESCC患者的肿瘤分期、肿瘤转移存在关联, 说明SPARC有可能用来预测ESCC患者的肿瘤分期, 并能对判断是否出现肿瘤转移提供证据. SPARC的表达受到的影响因素较少, 能够较为客观在反应ESCC患者的检测结果. 此外, SPARC在ESCC患者肿瘤组织内出现明显的上调且又为分泌蛋白, 这就为通过检测SPARC蛋白来预测食管癌的转移、预后指明了研究方向.

总之, 对ESCC患者进行SPARC检查, 可以作为预测食管鳞癌分期、转移的重要指标. 可以为临床诊断、治疗ESCC提供新的思路和方法, 同时也为食管癌的诊治提供了特异性更高的分子标志物.

4 参考文献

- 1 郁婷婷, 李硕, 傅敏根, 曹日昇, 朱宏, 施瑞华. miR-130b在食管鳞癌中的表达及对食管鳞癌细胞增殖和迁移的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1685-1692
- 2 许牧, 曹毅, 蒋蒙蒙, 揭志刚, 李正荣. miR495、miR551a靶向干扰PRL-3表达抑制胃癌腹膜转移. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1693-1700
- 3 韩伟, 杨迷玲, 翟丽丽, 单丽辉, 柴翠翠, 齐蕾, 胡成乙, 王立峰. 胃癌中SPARC、TGFβ1和Ki-67的表达及意义. 临床与实验病理学杂志 2011; 27: 594-597, 602
- 4 庞霞, 李晟磊, 赵志华, 张红新, 高冬玲. TGF-β1、TIEG1和Stathmin蛋白在食管鳞状细胞癌组织中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2013; 21: 327-331
- 5 杨迷玲, 翟丽丽, 马丽华, 齐蕾, 单丽辉, 柴翠翠, 胡成乙, 王立峰. SPARC和VEGF在胃癌组织中的表达及与血管生成的关系. 诊断病理学杂志 2012; 19: 52-55
- 6 瞿文娟, 陈德智, 李志勇. 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白的研究进展. 国际内分泌代谢杂志 2012; 32: 94-96
- 7 冯丹, 蔡建, 张颖一, 卫子然, 王雅杰. SPARC在恶性肿瘤中的研究进展. 医学研究杂志 2011; 40: 13-16
- 8 杨万广, 王万鹏, 张谢夫. ALDH1A2、MMP2和E-cadherin在结肠癌组织中的表达及相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21: 362-366
- 9 郑秋青, 凌志强, 李沛, 程蕾, 毛伟敏. RASSF1A在食管鳞癌组织中的表达、甲基化状态及其与预后之间的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3134-3139
- 10 刘方方, 葛军辉, 刘惠敏, 何金, 袁振刚, 王良哲, 马小梅. 核转录因子-κB在原发性胃肠道弥漫性大B细胞淋巴瘤中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1476-1482
- 11 董明霞, 杨彦华, 于建宪. 胃癌组织SPARC表达及其意义. 齐鲁医学杂志 2011; 26: 105-107, 110
- 12 张剑, 吴敏, 王丽娟, 张红巧, 师广勇, 巴楠, 张自森, 闫琳, 郑晓珂. SLP-2 siRNA对裸鼠胃癌移植瘤细胞增殖

- 13 及凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1740-1744
尹杰, 陈国卫, 刘斯, 刘玉村. SPARC对胃癌细胞系
HGC27体内侵袭能力及MMP-2表达的影响. 中国医
药导刊 2010; 12: 1387-1388
- 14 杨筱瑶, 宋海燕, 王爽, 李婷婷. 富含半胱氨酸的酸性

- 分泌蛋白在糖尿病及其并发症的研究进展. 临床荟萃
2012; 27: 1917-1920
- 15 邵颖铤, 李静, 陈英, 杨春敏, 范勤, 唐合兰, 贾敏, 王建昌, 辛
益妹. 正加速度暴露下急性胃黏膜损伤胃组织中MDA、
SOD水平的变化. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1733-1739

编辑 田滢 电编 鲁亚静



■同行评价

本文可以为临床
诊断、治疗ESCC
提供新的思路和
方法, 同时也为食
管癌的诊治提供
了特异性更高的
分子标志物, 值得
临床推广, 具有
一定临床实用价值。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》 影响因子 0.873

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2011年《世界胃肠病学杂志(英文版)》总被引频次6 979次, 影响因子0.873, 综合评价总分88.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第1位、第3位、第1位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第11位、第156位、第18位; 其他指标: 即年指标0.219, 他引率0.89, 引用刊数619种, 扩散因子8.84, 权威因子2 144.57, 被引半衰期4.7, 来源文献量758, 文献选出率0.94, 地区分布数26, 机构分布数1, 基金论文比0.45, 海外论文比0.71。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界胃肠病学杂志(英文版)》再度被收录为“中国科技核心期刊”(中国科技论文统计源期刊)。根据2011年度中国科技论文与引文数据库(CSTPCD 2011)统计结果,《世界胃肠病学杂志(英文版)》荣获2011年“百种中国杰出学术期刊”称号。