

整合素 $\alpha_5\beta_1$ 和 nm23 在乳腺癌中的表达及临床意义

陈 晋¹, 吴诚义²

Expression of integrin $\alpha_5\beta_1$ and nm23 in breast cancer and their clinical significance

CHEN Jin, WU Chengyi

Department of General Surgery, 2nd Hospital of Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400010, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of integrin $\alpha_5\beta_1$ and nm23 and their clinical significance in breast cancer and the correlation between them. **Methods** Expression of integrin $\alpha_5\beta_1$ and nm23 was examined immunohistochemically in 51 cases of breast cancer and 10 cases of normal breast tissues. **Results** The low expression of integrin $\alpha_5\beta_1$ in breast cancer tissues is associated with the metastasis of lymph nodes and the tissues' low differentiation. The low expression of nm23 in breast cancer tissues is associated with the metastasis of lymph nodes. The level of expression of integrin $\alpha_5\beta_1$ and nm23 in breast cancer tissues is positively correlated. **Conclusion** The low expression of integrin $\alpha_5\beta_1$ and/or nm23 is a useful marker that can predict prognosis and identify high aggressive, metastatic potential in patients with breast cancer early stage.

Keywords: Breast cancer; Integrin $\alpha_5\beta_1$; nm23

摘要:目的 研究整合素 $\alpha_5\beta_1$ 及 nm23 在乳腺癌中的表达及临床意义, 以及两者之间的相关性。方法 采用免疫组织化学 S-P 法, 检测 51 例乳腺癌和 10 例正常乳腺组织的整合素 $\alpha_5\beta_1$ 及 nm23 的表达情况。结果 乳腺癌中整合素 $\alpha_5\beta_1$ 的低表达与淋巴结转移阳性、组织分化低密切相关; 乳腺癌中 nm23 的低表达与淋巴结转移阳性密切相关; 乳腺癌中整合素 $\alpha_5\beta_1$ 的表达水平与 nm23 的表达水平呈正相关。结论 整合素 $\alpha_5\beta_1$ 和/或 nm23 的低表达可作为早期识别具有高浸润和转移潜能的乳腺癌并判断其预后的有用指标。

关键词: 乳腺癌; 整合素 $\alpha_5\beta_1$; nm23

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578 (2003) 06-0472-03

0 引言

整合素是一大类调节细胞-基质以及细胞-细胞相互作用的细胞粘附分子, 它可改变肿瘤细胞的侵袭和转移状态。nm23 基因(肿瘤转移抑制基因)是 Steeg 等^[1]于 1988 年首先发现的与肿瘤转移抑制相关的基因。本研究联合检测乳腺癌中整合素 $\alpha_5\beta_1$ 和 nm23 的表达, 了解其在乳腺癌中的作用及其相关性。

1 材料和方法

1.1 材料

51 例人乳腺癌石蜡标本, 均来自 2000 ~ 2001 年重庆医科大学附属第一医院中心病理室, 经 HE 染色证实为乳腺癌, 采取随机抽样方法获得。全部病例均

为女性, 年龄 28 ~ 76 岁, 平均 48.12 岁。每个石蜡标本切片 2 张, 组织学分级按 Scarff-Bloom-Richardson 法分为 3 级, 其中 Ⅰ级 20 例, Ⅱ级 27 例, Ⅲ级 4 例。有淋巴结转移的 28 例, 无淋巴结转移的 23 例。51 例患者均接受手术治疗, 术前未作化学、放射等治疗, 另取 10 例正常乳腺标本作对照。

1.2 试剂与方法

抗整合素 $\alpha_5\beta_1$ 单克隆抗体(小鼠抗人)购自美国 Chemicon 公司。抗 nm23-H1 单克隆抗体(鼠抗人)、一抗工作液和即用型 Ultra Sensitive TMS-P 试剂盒等, 均购自福州迈新生物技术开发公司。采用免疫组化 S-P 法, 操作步骤按说明书进行。整合素 $\alpha_5\beta_1$ 用高温高压修复抗原。

1.3 染色结果判断标准

整合素 $\alpha_5\beta_1$ 以细胞膜或胞浆出现棕色颗粒为阳性细胞。按肿瘤细胞着色深浅, 分为无反应或微弱反应(); 棕色反应(); 深棕色反应() 3 组,

收稿日期: 2002-10-07; 修回日期: 2003-04-18

作者单位: 1. 400010 重庆医科大学附属第二医院普外科; 2. 重庆医科大学附属第一医院普外科

计算、两组每例切片 5 个高倍视野中阳性染色细胞数的百分率,将 组和阳性细胞数 75% 的定为低表达组;>75% 的定为高表达组。

nm23 基因蛋白表达主要为胞浆着色,呈棕色颗粒状,偶尔可见胞核着色。根据着色强度分为 4 级,深棕色为(+++),棕色为(++),浅黄色为(+),未着色为(-),分别记下各级染色强度细胞在整张切片病变范围所占的百分比(每例至少观察 200 个细胞),凡病变细胞未着色和着色细胞数 30% 者均定为低表达组;>30% 者为高表达。

两者均以已知的阳性片作阳性对照,以 PBS 代替一抗作阴性对照。

1.4 统计处理

根据资料性质分别采用行 × 列表, χ^2 检验, Fisher's 检验, Wilcoxon 秩和检验和 Spearman 相关分析。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 整合素 $\alpha_5\beta_1$ 和 nm23 在正常乳腺组织与乳腺癌中的表达

整合素 $\alpha_5\beta_1$ 和 nm23 的阳性表达主要位于乳腺细胞胞浆。两者在正常乳腺组织中的高表达率均高于乳腺癌,但无显著性意义 ($P > 0.05$)。

2.2 整合素 $\alpha_5\beta_1$ 和 nm23 的表达与乳腺癌淋巴结转移的关系

整合素 $\alpha_5\beta_1$ 高表达率在有淋巴结转移的病例中较低,而在无淋巴结转移的病例中明显增加,分别为 21.43% (6/28) 和 52.17% (12/23); 低表达率则相反,分别为 78.57% (22/28) 和 47.83% (11/23), 两组病例的低、高表达率的差别有显著性意义 ($\chi^2 = 5.227, P < 0.05$)。 nm23 高表达率在有淋巴结转移的病例中较低,而在无淋巴结转移的病例中明显增加,分别为 46.43% (13/28) 和 73.91% (17/23); 低表达率则相反,分别为 53.57% (15/28) 和 26.09% (6/23), 两组病例的低、高表达率的差别有显著性意义 ($\chi^2 = 3.938, P < 0.05$)。

2.3 整合素 $\alpha_5\beta_1$ 和 nm23 的表达与乳腺癌组织学分级的关系

整合素 $\alpha_5\beta_1$ 低表达率随肿瘤组织学分级的增高而增加,分别为 45% (9/20)、74.07% (20/27) 和 100% (4/4); 而高表达率随组织学分级的增高而降低,分别为 55% (11/20)、25.93% (7/27) 和 0(0/4), 和 级各组之间 $\alpha_5\beta_1$ 的低、高表达率的差别有显著性意义 ($\chi^2 = 6.4904, P < 0.05$)。虽然 nm23 低表达率随肿瘤组织学分级的增高而增加,高表达率随组织学分级的增高而下降,但在 和 级各

组之间 nm23 的表达率无显著性差异 ($\chi^2 = 2.2301, P > 0.05$)。

2.4 乳腺癌中整合素 $\alpha_5\beta_1$ 与 nm23 表达之间的相互关系

整合素 $\alpha_5\beta_1$ 与 nm23 的表达呈正相关 ($P < 0.05$), 整合素 $\alpha_5\beta_1$ 表达水平高,则 nm23 表达水平也高;整合素 $\alpha_5\beta_1$ 表达水平低,则 nm23 表达水平也低,见表 1。

表 1 51 例乳腺癌中整合素 $\alpha_5\beta_1$ 与 nm23 表达之间的相互关系

$\alpha_5\beta_1$ 表达	nm23 表达		合计
	低表达	高表达	
低表达	18	15	33
高表达	3	15	18
合计	21	30	51

$r = 0.3678, P = 0.0079$

2.5 整合素 $\alpha_5\beta_1$ 、nm23 的表达与乳腺癌患者其他临床指标的关系

统计学分析,整合素 $\alpha_5\beta_1$ 及 nm23 的表达与乳腺癌患者的年龄、临床分期、受体状态等指标均无相关性 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 整合素 $\alpha_5\beta_1$ 、nm23 的表达与乳腺癌患者其他临床指标的关系

临床指标	$\alpha_5\beta_1$		nm23	
	低表达	高表达	低表达	高表达
年龄				
<40 岁	5	4	3	6
40~60 岁	25	10	16	19
>60 岁	3	4	2	5
临床分期				
	3	5	3	5
	25	11	14	22
	5	2	4	3
受体状态				
ER +	19	10	11	18
-	14	8	10	12
PR +	13	4	7	10
-	20	14	14	20

3 讨论

整合素家族是一组跨膜糖蛋白,由 两个亚单位非共价连接而成的异二聚体^[2]。整合素对肿瘤的主要作用有^[3]: 介导肿瘤细胞和细胞外基质的粘附,促进肿瘤细胞的浸润和转移;在循环系统和血小板、白细胞相互作用,使肿瘤细胞逃避宿主的免疫监测; 介导信息从细胞外基质向细胞内传递,其异常信息传递将促进肿瘤细胞失控性生长、分化与

远处转移。本研究发现整合素 $\alpha_5\beta_1$ 的表达与淋巴结转移相关 ($P < 0.05$) ,淋巴结转移阳性,则整合素 $\alpha_5\beta_1$ 总的表达水平低;淋巴结转移阴性,则整合素 $\alpha_5\beta_1$ 总的表达水平高。同时还发现整合素 $\alpha_5\beta_1$ 的表达与乳腺癌组织学分级相关,组织学分级越低, $\alpha_5\beta_1$ 高表达率越高,而低表达率越低。本组 10 例正常乳腺的 $\alpha_5\beta_1$ 表达水平明显高于乳腺癌。

nm23 基因的蛋白产物具有二磷酸核苷激酶 (NDPK) 活性,而 NDPK 在体内具有多种生物学作用,可介导二磷酸与三磷酸核苷的相互转化,通过调节三磷酸鸟苷的结合蛋白,影响微管聚合,参与 G 蛋白调控的信号传递,影响细胞有丝分裂时纺锤体的形成,且具有转录翻译调控、分化抑制等功能^[4,5]。本实验中,我们发现 nm23 基因的低表达率在有淋巴结转移组中高于无淋巴结转移组,并随组织学分级的增高而增加;而 nm23 基因的高表达率则相反,在有淋巴结转移组中低于无淋巴结转移组,并随组织学分级的增高而降低。nm23 基因的低表达率和高表达率在有淋巴结转移组中与无淋巴结转移组之间的差异有显著性意义 ($P < 0.05$) ,而在不同的组织学分级之间无显著性差异,因此我们认为, nm23 基因的表达与乳腺癌有无淋巴结转移密切相关,其表达水平与乳腺癌淋巴结转移呈负相关,而与组织学分级无关,这与 Sawan 等^[6]的研究结论一致。

整合素 $\alpha_5\beta_1$ 和 nm23 基因在乳腺癌中表达的相关性研究,尚未见报道。本研究显示两者表达呈正相关关系 ($P < 0.05$)。整合素 $\alpha_5\beta_1$ 介导细胞与细

胞,细胞与基质粘附的作用在生理和肿瘤情况下均可发生,而粘附作用是肿瘤浸润转移的重要环节。本实验发现在正常乳腺和乳腺癌中均有整合素 $\alpha_5\beta_1$ 表达,所不同的是前者表达水平高于后者,基因调节机制不同可能是原因之一,根据本实验结果,我们认为 nm23 基因除对细胞的生长、分化和信息的传递有调节作用外,还可能通过调节整合素 $\alpha_5\beta_1$ 的表达而影响肿瘤的转移,整合素 $\alpha_5\beta_1$ 和 nm23 均为低表达提示肿瘤侵袭转移能力强,因而联合检测两者的表达可预测乳腺癌的恶性程度和预后,对临床诊治具有重要的参考价值。

参考文献:

- [1] Steeg PS, Bevilacqua G, Koopman L, et al. Evidence for a novel gene associated with low tumor metastatic potential [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1988, 80 (3): 200-204.
- [2] Hynes RO. Integrins: a family of cell surface receptors [J]. *Cell*, 1987, 48 (4): 549-554.
- [3] 袁建达, 邵志敏, 韩企夏, 等. 整合素亚型 $\alpha_5\beta_1$ 基因抑制乳腺癌增殖和转移的作用 [J]. *实用癌症杂志*, 1999, 14 (1): 1-5.
- [4] Liotta LA, Steeg PS. Clues to the function of nm23 and a new protein in development, signal transduction, and tumor metastasis provided by studies of dictyostelium discoideum [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82 (14): 1170-1172.
- [5] Okabe K, Kaswabe T, Homma Y, et al. Identification of a differentially expressed gene in mouse embryoid leukemia cells with nm23/NDPK [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, 182 (3): 987-994.
- [6] Sawan A, Lascu I, Veron M, et al. NDPK/nm23 expression in human breast cancer in relation to relapse, survival, and other prognostic factors: An immunohistochemical study [J]. *J Pathol*, 1994, 172 (1): 27-34.

(安凤校对)