

## OPN、COX-2 在骨肉瘤组织中的表达及临床意义

廖有乔<sup>1</sup>, 何明武, 姚忠军, 刘有余, 杨帆, 胡军

关键词: 免疫组化; 骨肉瘤; 环氧合酶-2; 血管内皮细胞生长因子; 骨桥蛋白

中图分类号: R738.1 文献标识码: B

文章编号: 1000-8578(2008)03-0226-01

### 0 引言

有研究表明, OPN 是细胞外基质中一种主要的蛋白质, 在生物体内肿瘤生长过程中新生血管形成机制中起重要作用。OPN 的受体和血管重建关系密切, 整合素 3 和 OPN 的共同表达可以刺激内皮细胞的迁移。COX-2 是前列腺素合成过程中的关键限速酶, 在肿瘤细胞中均有高表达<sup>[1]</sup>。本研究采用 SP 免疫组织化学方法检测 OPN、COX-2 在骨肉瘤和良性骨肿瘤组织病理切片中的表达, 同时分析 57 例骨肉瘤和 11 例良性骨肿瘤患者的临床资料, 以探讨两者与骨肉瘤发生、发展的关系及其临床意义。

### 1 资料与方法

1.1 资料 选取 1997~2004 年华中科技大学同济医学院附属同济医院提供的 57 例行手术切除且保存完好的骨肉瘤组织的石蜡标本(均为原位癌), 其中男 36 例, 女 21 例, 年龄 6~65 岁, 平均年龄 21 岁。同时选取 11 例良性成骨性肿瘤和 5 例正常骨塑形部位的石蜡标本作对照。随访时间为 8 月~7.5 年(平均 3 年), 在此期间, 20 例发生了肺转移, 3 例复发, 23 例死亡。

1.2 免疫组织化学方法 采用 SP 免疫组织化学染色方法, OPN 和 COX-2 单克隆抗体均购于北京中山生物技术公司, 工作浓度为 1:100。以 PBS 代替一抗, 作空白对照, 以正常骨组织作阴性对照。

1.3 结果判定 用乳腺癌组织的阳性切片作阳性对照, 以 PBS 置换一抗作阴性对照, 胞浆中见清晰棕色颗粒者为阳

性细胞。高倍镜下观察 5 个视野计数, 按阳性细胞所占比例分为: +, 阳性细胞 < 25%, ++, 阳性细胞数为 25%~50%, +++, 阳性细胞 > 50%, 以细胞无棕色或背景一致为阴性。

1.4 统计学方法 所有结果采用 SPSS10.0 统计软件包进行卡方检验, 相关性采用 Spearman 等级相关分析。检测水准为  $\alpha = 0.05$ 。

### 2 结果

在骨再造塑形组织中: OPN 无染色或染色极淡, 衬细胞无阳性染色; 而 COX-2 在许多间质细胞如成骨细胞, 破骨细胞和内皮细胞均有表达。

在良性成骨性肿瘤中: OPN 可见局灶性染色, 阳性细胞数为 5~20% (均数为 10%, 标准差 6.81); COX-2 可见广泛染色, 且较 OPN 染色强, 每个切片约有 80% 阳性肿瘤细胞染色, 标准差为 1。

在骨肉瘤组织中: OPN 呈斑片状染色, 阳性细胞数为 0~60% (均为 7%, 标准差 12.75); COX-2 染色明显, 阳性细胞数为 5~90% (均数 60%, 标准差 23.97)。

### 3 讨论

我们的研究表明, OPN 在单核细胞和巨噬细胞中有不同程度的表达, 不管是良性成骨性肿瘤还是骨肉瘤组织中, OPN 均呈斑片状分布。OPN 作为主要的骨基质蛋白, 在骨沉积部位和矿化的板层骨中亦有表达, 这个结果与 Dodds 等<sup>[2]</sup>的研究结果一致。OPN 在肿瘤组

织中的表达较正常组织上调, 而且可以用免疫组织化学方法检测。

COX-2 诱导肿瘤细胞即单核巨噬细胞等产生 VEGF<sup>[3]</sup>, 肿瘤组织内缺氧诱导 COX-2 促进肿瘤血管生成<sup>[4]</sup>。

Nemoto 等<sup>[5]</sup>设计了 OPN 缺乏小鼠动物模型, 注射了黑色素瘤细胞的小鼠在骨和肺组织中形成的肿瘤数较野生型显著减少, 表明 OPN 与肿瘤的发生和迁移有关。在人类肿瘤中 OPN 的临床意义也有较多研究。如乳腺癌患者较正常女性的 OPN 血浆水平显著提高, 而且随着 OPN 血浆水平升高, 转移率增加, 存活率减少<sup>[6]</sup>。

我们的研究提示 OPN 蛋白在大多数骨肿瘤切片中都有表达, 而在骨再造塑形组织切片中无表达, 因此, 骨肿瘤组织中 OPN 的表达上调就要高度关注, 怀疑恶变可能。尽管 COX-2 和 OPN 在骨肉瘤组织中的表达有相关性, 而且 COX-2 可以作为骨肉瘤患者的预后标志物, 但本研究尚不能说明 OPN 的表达与骨肉瘤的预后明显有关。

### 参考文献:

- [1] 高雪芹, 韩金祥. 环氧合酶-2 研究的历史回顾与启示[J]. 医学与哲学, 2005, 26(1): 28-29.
- [2] Dodds RA, Connor JR, James IE, et al. Human osteoclasts, not osteoblasts, deposit osteopontin onto resorption surfaces: an in vitro and ex vivo study of remodeling bone[J]. J Bone Miner Res, 1995, 10(11): 1666-1680.
- [3] 高雪芹, 张维东, 蔡生业. 非甾体类抗炎药抗癌作用研究进展[J]. 国外医学肿瘤分册, 1999, 26(4): 211-213.
- [4] 牛新捷, 王作仁. 环氧合酶-2 与血管生成的关系[J]. 国外医学生理病理科学与临床手册, 2002, 22(1): 59-61.
- [5] Nemoto H, Rittling SR, Yoshitake H, et al. Osteopontin deficiency reduces experimental tumor cell metastasis to bone and soft tissues[J]. J Bone Miner Res, 2001, 16(4): 652-659.
- [6] Singhal H, Bautista DS, Tonkin KS, et al. Elevated plasma osteopontin in metastatic breast cancer associated with increased tumor burden and decreased survival[J]. Clin Cancer Res, 1997, 3(4): 605-611.

[编辑: 刘红武; 校对: 马福元]

收稿日期: 2007-09-14; 修回日期: 2007-12-07

作者单位: 442000 湖北十堰, 郧阳医学院附属太和医院骨外科

作者简介: 廖有乔(1972-), 男, 硕士, 副主任医师, 从事显微骨科和骨肿瘤研究