

趋化因子受体 CXCR4 在甲状腺癌中的表达

王明华^{1,2}, 黄铁柱³, 惠震¹, 王耕¹, 李文仿¹

Expression of CXCR4 Chemokine Receptor in Thyroid Cancer

WANG Ming-hua^{1,2}, HUANG Tie-zhu³, HUI Zhen¹, WANG Geng¹, LI Wen-fang¹

1. Department of Endocrine and Vascular Surgery, Taihe Hospital of Yunyang Medical College, Shiyan 442000, China; 2. Medical College of Wuhan University; 3. Department of Anatomy, Yunyang Medical College

Abstract: **Objective** To investigate the expression and significance of chemokine receptor (CXCR4) in thyroid cancer, and provide basis for seeking new target in thyroid cancer therapy. **Methods** SP immunohistochemical technique was used to test the different expression of chemokine receptor (CXCR4) in tissues of thyroid cancer, nodular goiter, thyroid adenoma and normal thyroid tissues. The relation of CXCR4 expression in thyroid cancer with pathological type, the state of lymphatic metastasis, age and sex was analyzed. **Results** The expressional level of CXCR4 in thyroid cancer is high, and is closely related with pathological type and the state of lymphatic metastasis, however positive expression did not related to age and sex. **Conclusion** CXCR4 may contribute to the function in occurrence and development of thyroid cancer. The expression of CXCR4 in thyroid cancer might be used as a marker to evaluate prognosis and provide the important basis for seeking new curing targets of thyroid cancer therapy in clinic.

Key words: Thyroid cancer; Thyroid adenoma; Nodular goiter; CXCR4 chemokine receptor

摘要: **目的** 探讨趋化因子受体 CXCR4 在甲状腺癌中的表达及临床意义, 为临床治疗甲状腺癌寻求新的治疗靶点提供依据。 **方法** 采用免疫组化 SP 染色法检测甲状腺癌、结节性甲状腺肿、甲状腺腺瘤及正常甲状腺组织中 CXCR4 表达差异, 以及 CXCR4 在甲状腺癌中的表达与患者肿瘤病理类型、淋巴结转移状态、年龄及性别的关系。 **结果** CXCR4 在甲状腺癌组织中高表达, 与结节性甲状腺肿、甲状腺腺瘤及正常甲状腺组织中表达差异有统计学意义, 而且与患者淋巴结转移状态、病理类型密切相关, 与患者年龄、性别无关。 **结论** CXCR4 在甲状腺癌的发生发展中可能起到重要作用, CXCR4 在甲状腺癌中高表达, 与患者淋巴结转移状态、病理类型密切相关, 可作为甲状腺癌患者预后的指标, 本研究为临床寻找新的甲状腺癌治疗靶点提供了重要依据。

关键词: 甲状腺癌; 甲状腺腺瘤; 结节性甲状腺肿; CXCR4 趋化因子受体

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2008)02-0107-03

0 引言

趋化因子(chemokines)是指机体内一群能使细胞发生趋化运动的小分子细胞因子, 在抗感染和免疫中起关键性作用, 根据前两个半胱氨酸的位置, 可以分为四大类: CXC 趋化因子、CC 趋化因子、C 趋化因子和 CX3C 趋化因子。CXCR4 是趋化因子的家族成员, 在多种肿瘤中表达, 目前研究表明可能与乳腺癌、横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤等恶性肿瘤生长、侵袭和转移有密切关系^[1-3], 而与甲状腺疾病关系的研究报告尚不多见。本研究通过检测 CXCR4

在甲状腺疾病中的表达, 以期了解 CXCR4 在甲状腺癌的形成、生长和转移中的可能作用, 为临床寻求新的有效的甲状腺癌治疗靶点提供依据。

1 资料和方法

1.1 标本来源

收集本院 1996 年 1 月~2006 年 1 月住院甲状腺癌患者 78 例, 其中男 18 例, 女 60 例, 男女之比为 1:3.3。年龄 18~66 岁, 平均年龄 43.5 岁; 病理类型为乳头状腺癌 36 例、滤泡状腺癌 22 例、髓样癌 10 例、未分化癌 10 例。同时收集我院住院患者结节性甲状腺肿及甲状腺腺瘤各 50 例及正常甲状腺组织 20 例。每例标本均经 10% 福尔马林浸泡固定、石蜡包埋、4 μm 切片。

1.2 试剂与方法

1.2.1 试剂 兔抗人 CXCR4 抗体(BA0761)试

收稿日期: 2007-01-29; 修回日期: 2007-05-13

作者单位: 1. 442000 湖北十堰, 郧阳医学院附属太和医院内分泌血管外科; 2. 武汉大学医学院; 3. 郧阳医学院解剖学教研室

作者简介: 王明华(1970-), 男, 硕士, 副教授, 副主任医师, 主要从事甲状腺疾病的基础及临床研究工作

剂盒购自武汉博士德生物公司; 免疫组化试剂盒购自福州迈新公司; DAB 显色液购自福州迈新公司; 抗原修复液:pH 值6.0柠檬酸缓冲液(自备); PBS 缓冲液:0.1 mol 磷酸盐缓冲液(自备)。

1.2.2 方法 CXCR4 的检测均根据试剂盒提供方法操作。以博士德公司提供的阳性切片作为染色的阳性对照,以 PBS 代替一抗作为每次染色的阳性对照。结果判定:胞浆或胞核内含黄色颗粒为阳性细胞。评分标准:将染色强度评分(无色为 0 分;淡黄色为 1 分;棕黄色为 2 分;棕褐色为 3 分)和阳性细胞率评分(<5% 0 分;5%~25% 1 分;25%~50% 2 分;50%~75% 3 分;>75% 4 分)之积为该病例评分值,将评分值分为 0 分(-)(阴性),1~2 分(+)(弱阳性),3~6 分(++)(阳性),>6 分(+++)(强阳性)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计分析软件进行分析,实验数据用 χ^2 分析方法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,值取双侧。

2 结果

2.1 CXCR4 在甲状腺癌、甲状腺腺瘤、结节性甲状腺肿、正常甲状腺组织中的表达

CXCR4 在正常甲状腺组织中不表达,在甲状腺癌、甲状腺腺瘤、结节性甲状腺肿中表达(图略)的总阳性率(阳性与强阳性之和)为 100%、50%、30%,三种疾病两两比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。在结节性甲状腺肿中 CXCR4 的表达均为阳性,没有强阳性,在甲状腺瘤中出现强阳性表达,但强阳性表达率低,甲状腺癌中强阳性表达率显著增高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 CXCR4 在甲状腺癌、正常甲状腺组织、结节性甲状腺肿及甲状腺腺瘤中的表达

病理分型	例数	CXCR4(++)		CXCR4(+++)	
		例数	阳性率(%)	例数	阳性率(%)
甲状腺癌	78	41	52.6	37	47.4
甲状腺腺瘤	50	15	30.0	10	20.0
结节性甲状腺肿	50	15	30.0	0	0
正常甲状腺组织	20	0	0	0	0

2.2 CXCR4 在各型甲状腺癌、淋巴结转移中的表达

未分化癌与分化型癌(乳头状腺癌、滤泡状腺癌、髓样癌)之间的 CXCR4 强阳性表达的差异有统计学意义($P < 0.05$);有淋巴结转移的甲状腺癌与

无淋巴结转移的甲状腺癌的 CXCR4 强阳性表达的差异有统计学意义($P < 0.05$);分化型癌各种病理类型中,CXCR4 强阳性表达的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 CXCR4 在各型甲状腺癌、淋巴结转移中的表达

病理分型	例数	CXCR4(++)		CXCR4(+++)	
		例数	阳性率(%)	例数	阳性率(%)
分化型癌					
乳头状腺癌	36	24	66.7	12	33.3
滤泡状腺癌	22	12	54.5	10	45.5
髓样癌	10	4	40.0	6	60.0
未分化型	10	1	10.0	9	90.0
有淋巴结转移	18	4	22.2	14	77.8
无淋巴结转移	60	39	65.0	21	35.0

2.3 各种类型甲状腺癌中的年龄分布

甲状腺癌的高发年龄在 20~60 岁之间,小于 20 岁的几乎都是甲状腺乳头状癌,未分化癌的发病年龄偏大,大部分在 40 岁以上,见表 3。

表 3 各种类型甲状腺癌中的年龄分布

年龄组(岁)	例数	乳头状腺癌	滤泡状腺癌	髓样癌	未分化癌
<19	8	8	0	0	0
20~39	32	16	12	3	1
40~59	29	11	8	6	4
>60	9	1	2	1	5

2.4 CXCR4 在甲状腺癌中的表达与性别、年龄的关系

18 例男性甲状腺癌 CXCR4 阳性和强阳性表达率分别为 55.6% 和 44.4%,60 例女性甲状腺癌 CXCR4 阳性和强阳性表达率分别为 51.7% 和 44.4%,两者比较差异无统计学意义($P > 0.05$);各年龄组 CXCR4 阳性、强阳性表达分析,各组间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 4 CXCR4 在甲状腺癌中的表达与性别、年龄的关系

组别	例数	CXCR4(++)		CXCR4(+++)	
		例数	阳性率(%)	例数	阳性率(%)
年龄(岁)					
<19	8	4	50.0	4	50.0
20~39	32	17	53.1	15	46.9
40~59	29	15	53.6	14	46.4
>60	9	5	55.6	4	44.4
性别					
男	18	10	55.6	8	44.4
女	60	31	51.7	29	48.3

3 讨论

趋化因子是 1992 年第二届关于趋化作用细胞因子讨论大会上命名的,是分子量为 8 ~ 12 kDa 的分泌型小分子多肽细胞因子。趋化因子受体属七次跨膜 G 蛋白偶联受体超家族,趋化因子通过作用趋化因子受体参与多种生理和病理过程。趋化因子 CXCL12 即基质细胞衍生因子 1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1), 研究表明, CXCL12 与其受体 CXCR4 在恶性肿瘤的浸润转移中有重要作用,与恶性肿瘤的发生、侵袭、转移关系密切^[4,5]。已有文献报道趋化因子及其受体与卵巢癌、乳腺癌、肾癌等恶性肿瘤生长和转移直接相关,尤其是趋化因子 CXCL12 及其特异性受体 CXCR4 可能在黑素瘤、横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤等恶性肿瘤的特异性转移中具有重要的作用。

本研究通过免疫组化法检测甲状腺癌、结节性甲状腺肿、甲状腺腺瘤及正常甲状腺组织中 CXCR4 表达差异,以及 CXCR4 在甲状腺癌中的表达与患者肿瘤病理类型、淋巴结转移状态、年龄及性别的关系。

本实验中 CXCR4 在正常甲状腺组织中不表达,而在甲状腺癌组织中的阳性表达率为 100%,与 Castellone MD 等^[6]报道的结果相近。CXCR4 在结节性甲状腺肿、甲状腺腺瘤及甲状腺癌等三种疾病中都有不同程度的表达,且阳性表达率逐渐升高, CXCR4 在结节性甲状腺肿、甲状腺腺瘤及甲状腺癌中的表达强度也有明显差别,在结节性甲状腺肿中没有强阳性表达,在甲状腺癌中有很高的强阳性表达率。提示 CXCR4 在甲状腺癌的发生发展过程中可能起到重要的作用。

本研究还发现 CXCR4 在甲状腺癌的不同病理类型表达也有不同,虽然所有甲状腺癌均为阳性表达,但 CXCR4 在未分化癌中的强阳性表达率明显高于其在分化型癌中的强阳性表达率,且随着病理分化程度的降低强阳性的表达率逐渐升高;但在分化型癌各种病理类型中, CXCR4 强阳性表达率没有明显差异。在有淋巴结转移的病例中 CXCR4 强阳性表达率明显高于无淋巴结转移的病例。从以上分析结果来看 CXCR4 强阳性表达与细胞分化程度低、淋巴结转移有密切关系,可以作为判断甲状腺癌预后的一个指标,即 CXCR4 强阳性表达提示预后可能不良。Hwang JH 等^[7]研究发现,在甲状腺未

分化癌株 ARO 中, CXCR4 趋化因子受体高表达,而在正常甲状腺组织中不表达,而且, CXCR4 的配体 CXCL12 能增加 ARO 细胞的迁移,但并不能影响其增殖。Castellone MD 等^[6]研究发现 SDF-1 可诱导甲状腺癌细胞增殖、迁移,这种效应能被 CXCR4 的抗体所抑制,这给我们治疗甲状腺癌,特别是治疗效果不好、高表达 CXCR4 的甲状腺癌提供了一个新的途径。

从各种类型甲状腺癌中的年龄分布中可以看出,甲状腺癌的高发年龄在 20 ~ 60 岁之间,未分化癌的发病年龄偏大,大部分在 40 岁以上,提示甲状腺癌的发病年龄与病理类型可能有一定关系。CXCR4 在各年龄组及不同性别甲状腺癌中的表达无明显差异,提示 CXCR4 在甲状腺癌中的表达与患者年龄及性别的关系可能不大。

综上所述, CXCR4 可作为甲状腺癌患者预后的指标之一,即 CXCR4 在甲状腺癌中的强阳性表达提示该病例的预后可能不良。此外,趋化因子 CXCR4 与其受体 CXCL12 在甲状腺癌的发生发展过程中可能起到重要作用,故阻断两者的作用环节可能为治疗甲状腺癌提供新策略。

参考文献:

- [1] Muller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis[J]. Nature, 2001, 410(6824):50-56.
- [2] Libura J, Drukala J, Majka M, et al. CXCR4/SDF-1 Signaling is active in rhabdomyosarcoma cells and regulates location, chemotaxis, and adhesion[J]. Blood, 2002, 100(7):2597-2606.
- [3] Geminder H, Sagi Assif O, Goldberg L, et al. A possible role for CXCR4 and its ligand, the CXC chemokine stromal cell-derived factor-1, in the development of bone marrow metastases in neuroblastoma[J]. J Immunol, 2001, 167(8):4747-4757.
- [4] Balkwill F. Chemokine biology in cancer[J]. Semin Immunol, 2003, 15(1):49-55.
- [5] Murphy PM. Chemokines and the molecular basis of cancer metastasis[J]. N Eng J Med, 2001, 345(11):833-835.
- [6] Castellone MD, Guarino V, De Falco V, et al. Functional expression of the CXCR4 chemokine receptor is induced by RET/PTC oncogenes and is a common event in human papillary thyroid carcinomas[J]. Oncogene, 2004, 23(35):5958-5967.
- [7] Hwang JH, Hwang JH, Chung HK, et al. CXC chemokine receptor 4 expression and function in human anaplastic thyroid cancer cells[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(1):408-416.

[编辑:贺文;校对:安凤]