

OPG、OPGL 在骨肉瘤中的表达及其意义

周 鹏,邵增务,徐润冰

Expressions of OPG and OPGL in Osteosarcoma and Their Significance

ZHOU Peng, SHAO Zeng-wu, XU Run-bing

Department of Orthopedics, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Abstract :Objective To investigate the expression of OPG and OPGL in osteosarcoma and its significance. **Methods** The expression of OPG and OPGL in human osteosarcoma tissue, osteochondroma was detected by immunohistochemistry. **Results** The expressing rate of OPG was significant different between osteosarcoma and osteochondroma. The expressing rate of OPGL was not significant different between osteosarcoma and osteochondroma. **Conclusion** There was overexpression of OPG in human osteosarcoma. The expression of OPG may have a close correlation with the ossifying of osteosarcoma.

Key words :OPG; OPGL; Osteosarcoma; Osteochondroma

摘 要:目的 探讨 OPG 及 OPGL 在骨肉瘤中的表达及意义。方法 采用免疫组化方法研究骨肉瘤、骨软骨瘤中 OPG、OPGL 的表达并分析其差异性。结果 骨肉瘤与骨软骨瘤 OPG 的表达有显著性差异,骨肉瘤与骨软骨瘤 OPGL 的表达无显著性差异。结论 骨肉瘤中存在 OPG 高表达,可能与骨肉瘤的成骨性有关。

关键词:OPG; OPGL; 骨肉瘤; 骨软骨瘤

中图分类号:R738 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2006)10-0748-02

0 引言

骨肉瘤是最常见的原发性恶性骨肿瘤,好发于青少年,恶性程度高,预后差,致死率、致残率高。Osteoprotegerin (OPG), Osteoprotegerin Ligand (OPGL) 是近年来发现的重要的细胞传导通路因子,许多研究证实 OPG、OPGL 在骨质疏松、免疫性骨关节疾病、恶性肿瘤并发体液性高钙血症、癌症骨转移、骨巨细胞瘤等骨科疾病中起到了重要作用。本实验通过免疫组织化学方法研究 OPG、OPGL 在骨肉瘤及骨软骨瘤中的表达,并分析其表达差异性。

1 资料与方法

1.1 实验资料

收集同济医院 2001 年 1 月~2004 年 1 月手术切除石蜡包埋骨肉瘤标本 31 例,男性 18 例,女性 13 例,年龄 12~57 岁;骨软骨瘤标本 20 例,男性 11 例,女性 9 例,年龄 15~21 岁。标本经甲醛固定,常规石蜡包埋,切片厚度 5 μ m。兔抗 OPG、OPGL 抗体,SABC 试剂盒购自武汉博士德公司。

1.2 实验方法

采用免疫组织化学 SABC 法,染色步骤按 SABC 试剂盒说明操作,一抗工作浓度为 1:100,所有切片染色前均经抗原修复。

1.3 结果判定

光镜下观察染色切片,胞浆或胞膜出现棕黄色颗粒为阳性细胞。每张切片随机观察 5 个高倍视野按阳性细胞所占比例分为“-”:细胞未染色;“+”:阳性细胞 < 50%;“++”:阳性细胞 > 50%。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 10.0 软件分析。

2 结果

31 例骨肉瘤标本中,OPG 阳性率为 87% (27/31),且 16 例为强阳性表达,阳性切片中可见骨肉瘤细胞胞浆棕黄色颗粒,而对照组骨软骨瘤中 20 例标本中阳性率为 15% (3/20),且均为低表达。两组比较有显著性差异。在骨肉瘤各分型中,骨母细胞型 87% (13/15),软骨母细胞型 83% (5/6),纤维母细胞型 90% (9/10),各组间无显著性差异。OPGL 的阳性表达骨肉瘤 42% (13/31),骨软骨瘤 20% (4/20)。两组间无显著性差异。

3 讨论

OPG、OPGL 分别于 1997、1998 年被发现。现

收稿日期:2005-10-28;修回日期:2006-01-23

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院协和医院骨科

作者简介:周鹏(1975-),男,硕士在读,住院医师,主要研究方向为骨肿瘤

在他们被发现在骨代谢、免疫系统、心血管系统、内分泌等方面起到重要作用。而且今年来发现他们也参与许多骨肿瘤的发生、发展。比如骨巨细胞瘤^[1]、骨髓瘤^[2,3]、恶性肿瘤的骨转移^[4]、Paget's 骨病^[5]等。关于它们的研究多限于溶骨性骨肿瘤,而在成骨性骨肿瘤的方面报道极少,本实验通过研究 OPG、OPGL 在骨肉瘤中的表达,希望揭示其在骨肉瘤发生发展中起到的作用,并为下一步的研究打下基础。

3.1 OPG、OPGL 与骨肉瘤的成骨性

众所周知,骨肉瘤的组织学特点是大量肿瘤样骨及成骨性肿瘤细胞的形成。现已发现 OPG 的主要功能是抑制破骨细胞的分化,抑制成熟破骨细胞的骨吸收活性并诱导其凋亡。OPG 作用于破骨细胞抑制骨吸收有三条途径: OPG 最主要的作用是与 OPGL (RANKL) 相结合,阻止 RANK 与 RANKL 结合,拮抗 RANKL 对破骨细胞分化和活性的影响; 破骨细胞细胞膜上存在一种分子质量为 140 KD 的蛋白质,OPG 可以与该蛋白特异结合直接抑制破骨细胞功能。这一过程没有 RANKL 及其受体 RANK 的参与; 通过干扰基质细胞与破骨细胞之间的相互作用,诱导破骨细胞凋亡。而 OPGL (RANKL) 可促进破骨细胞分化,增强成熟破骨细胞的活力,阻止破骨细胞凋亡。OPGL 与破骨细胞表面的 RANK 结合后,激活的 RANK 将信号传入细胞内。RANK 膜内区有 3 个结合位点,与 TNFR 相关因子 (TNF receptor-associated factors, TRAFs) 中的 RAF1、2、3、5 及 6 结合后,可激活转录因子 NF- κ B 和蛋白激酶 JNK,从而促进破骨细胞的增殖、分化、成熟及骨吸收活性。骨肉瘤的发生发展过程中可能存在类似机制,从而使骨肉瘤产生大量的肿瘤样骨。

3.2 OPG、OPGL 与骨肉瘤的发展机制

研究证实 OPGL 可阻止树突状细胞凋亡、促进 T 细胞增殖,这些作用可被 OPG 阻断,而激活的 T 细胞表达的 OPGL 可直接促进破骨细胞生成,由于此机制骨肉瘤细胞通过分泌大量 OPG,既形成大量肿瘤骨,可能又在骨肉瘤的早期发生的免疫逃避机制中起到了重要作用。

另外 Emery 等于 1998 年确认了 OPG 为 TRAIL 的第五个受体,现已证实 OPG 是 TRAIL3 个诱骗受体中的一个,而 TRAIL 具有大量、快速诱导凋亡的作用,这一点只有 FasL 可以与其相提并论,但与后者不同的是,TRAIL 仅诱导转化细胞、肿瘤细胞和病毒感染细胞发生凋亡,而能够使正常细胞逃逸它的杀伤作用。并且有试验证实 OPG 可以对抗 TRAIL 对骨髓瘤细胞^[6]、乳腺癌细胞^[7]的凋亡作用。如果通过干预骨肉瘤细胞 OPG 的表达,可能会提高骨肉瘤对 TRAIL 的敏感性,从而找到一个治疗骨肉瘤的更有效的措施,这也是我们下一步的研究方向。

本实验研究结果表明,OPG 在骨肉瘤中高表达,这提示其可能在骨肉瘤的发生、发展及骨肉瘤的成骨性中起重要作用。

参考文献:

- [1] Huang L, Xu J, Wood DJ, et al. Gene Expression of Osteoprotegerin Ligand, Osteoprotegerin, and Receptor Activator of NF- κ B in Giant Cell Tumor of Bone [J]. *Am J Pathol*, 2000, 156 (3): 761-767.
- [2] Pearse RN, Sordillo EM, Yaccoby S, et al. Multiple myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to stimulate bone destruction and promote tumor progression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98 (20): 11581-11586.
- [3] Standal T, Seidel C, Hjertner O, et al. Osteoprotegerin is bound, internalized, and degraded by multiple myeloma cells [J]. *Blood*, 2002, 100 (8): 3002-3007.
- [4] Capparelli C, Kostenuik PJ, Morony S, et al. Osteoprotegerin prevents and reverses hypercalcemia in a murine model of humoral hypercalcemia of malignancy [J]. *Cancer Res*, 2000, 60 (4): 783-787.
- [5] Wuyts W, Van Wesenbeeck L, Morales-Piga A, et al. Evaluation of the Role of RANK and OPG Genes in Paget's disease of Bone, *Bone* 2001, 28 (1): 104-107.
- [6] Claire M, Shipman P, Peter I, Croucher. Osteoprotegerin Is a Soluble Decoy Receptor for Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand/ Apo2 Ligand and Can Function as a Paracrine Survival Factor for Human Myeloma Cells [J]. *CANCER Res*, 2003, 63 (5): 912-916.
- [7] Neville-Webbe HL, Cross NA, Eaton CL, et al. Osteoprotegerin (OPG) produced by bone marrow stromal cells protects breast cancer cells from TRAIL-induced apoptosis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 86 (3): 269-279.

[编辑:周永红]