

[文章编号] 1000-2200(2007)06-0662-03

。临床医学。

# S100A4蛋白在口腔鳞状细胞癌的表达及其意义

陈永锋<sup>1</sup>, 曹立宇<sup>2</sup>, 黄全顺<sup>1</sup>, 张 凯<sup>1</sup>

[摘要]目的: 探讨 S100A4蛋白在口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)的表达及其意义。方法: 采用免疫组化 SP法检测 61例 OSCC组织和 20例正常口腔黏膜(NOM)组织中 S100A4蛋白的表达情况, 并分析 S100A4蛋白的表达与 OSCC临床病理特征之间的关系。结果: NOM组织中 S100A4蛋白不表达, 在 OSCC组织中 S100A4蛋白的表达率为 24.6%, 两者差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在 OSCC中, S100A4蛋白的表达与组织学分级无关( $P > 0.05$ ), 与淋巴结转移有一定关系( $P < 0.01$ ); 结论: S100A4蛋白与 OSCC的侵袭和转移有一定关系, 是判断口腔鳞癌生物学行为、预测转移趋势的有价值指标之一。

[关键词] 口腔肿瘤; 癌; 鳞状细胞; S100A4蛋白; 免疫组织化学

[中国图书资料分类法分类号] R 739.8 R 730.261 [文献标识码] A

## Expressions of S100A4 Protein in oral squamous cell carcinoma and its significance

CHEN Yong-feng, CAO Li-yu, HUANG Quan-shun, ZHANG Kai

(1. Department of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004

2. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

[Abstract] Objective: To investigate the expressions of S100A4 protein in oral squamous cell carcinoma (OSCC) and its significance. Methods: Expression of S100A4 protein was detected by using immunohistochemistry SP method in 61 patients with OSCC and 20 cases of normal mucosa. Relationship between the expression of S100A4 protein and clinicopathological features was analyzed. Results: The positive expression rate of S100A4 protein was 24.6% in OSCC but negative expression in NOM. The difference in the positive expression rate of S100A4 protein was statistically significant between the OSCC and NOM ( $P < 0.05$ ). Expression of S100A4 protein in OSCC had positive correlation with lymph node metastasis ( $P < 0.01$ ), and no correlation with histological grading ( $P > 0.05$ ). Conclusion: S100A4 protein is related with invasion and metastasis of OSCC. Expression of S100A4 protein is significantly associated with tumor progression in OSCC, which was one of the valuable markers for predicting biological behavior and trend of metastasis of OSCC.

[Key words] mouth neoplasms; carcinoma; squamous cell; S100A4 protein; immunohistochemistry

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)的发生和转移与多种癌基因和抑癌基因有关。人类 S100A4基因是一种转移相关基因, 定位于人染色体 12q1, S100A4基因编码产物 S100A4蛋白是  $Ca^{2+}$ 结合蛋白 S100蛋白家族的成员。S100A4蛋白参与细胞内外的信号传导、细胞增生和分化、细胞间的黏附及细胞自身的运动等多个生理过程<sup>[1-4]</sup>。S100A4蛋白对肿瘤的发生和发展起重要作用。它可增加肿瘤细胞的运动性, 降低肿瘤细胞间的黏附力, 抑制细胞凋亡, 促进血管生成, 促进肿瘤侵袭和转移, 从而促进肿瘤的发生和发展。本文旨在通过免疫组化 SP法检测 OSCC中 S100A4蛋白的表达, 并分析其与临床病理特征之间的关系。

## 1 资料与方法

1.1 病例选择 标本来源于安徽医科大学第一附属医院口腔颌面外科 2001年 1月~2005年 5月手术切除并经病理证实的 61例 OSCC组织及 20例正常口腔组织。所有标本经 10%福尔马林固定、石蜡包埋。其中男 37例, 女 24例; 年龄 29~82岁。临床病理资料通过病历记录和组织病理报告获得。

1.2 主要试剂 S100A4蛋白兔多克隆抗体购自 Lab Vision公司, 工作浓度为 1:200。SP试剂盒购自北京中杉生物技术有限公司。

1.3 方法 所有标本均在同一条件下采用 SP法进行免疫组化染色。

1.4 免疫组化染色结果判断 S100A4蛋白免疫染色阳性物质呈棕黄色颗粒, 分别定位于细胞质和细胞膜上。两人双盲法观察切片, 每例随机选择 10个高倍镜视野共计算 1 000个细胞, 按阳性细胞数占总细胞数的比例计算阳性表达率进行划分: S100A4蛋白阳性细胞  $\geq 20\%$  为表达阳性。

1.5 统计学方法 采用  $\chi^2$ 检验和秩和检验。

[收稿日期] 2006-09-05

[作者单位] 1 蚌埠医学院第一附属医院 口腔科, 安徽 蚌埠 233004 2 安徽医科大学第一附属医院 病理科, 安徽合肥 230022

[作者简介] 陈永锋(1974-), 男, 硕士, 主治医师。

[通讯作者] 曹立宇, 男, 副教授。

## 2 结果

2.1 定位观察 S100A4蛋白在 NOM组织中不表达(见图 1);在 OSCC组织中, S100A4蛋白表达主要位于细胞质中,少数位于细胞膜,阳性细胞以局灶分布为主,在淋巴细胞中亦有表达(见图 2)。

2.2 S100A4蛋白在 OSCC的表达及其与临床病理参数的关系 S100A4蛋白在 OSCC组织中的阳性表达率为 24.6%; S100A4蛋白在正常口腔组织中不表达,与 OSCC组织相比, S100A4蛋白的表达差异有统计学意义( $\chi^2=4.52$ ,  $P<0.05$ )。在 61例 OSCC组织中, S100A4蛋白的阳性表达与 OSCC的年龄、性别、部位、临床分期均无明显关系( $P>0.05$ )。S100A4蛋白的表达与组织学分级无关( $P>0.05$ ),淋巴结转移阳性表达高于无淋巴结转移者( $P<0.01$ )(见表 1)。

表 1 OSCC临床病理参数的关系与 S100A4蛋白的表达 (n)

参数	n	S100A4		$\chi^2$	P
		阴性	阳性		
性别	男	37	27	0.30	$>0.05$
	女	24	19		
年龄(岁)	$\geq 60$	31	22	0.67	$>0.05$
	$<60$	30	24		
部位	舌	18	12	1.48 <sup>Δ</sup>	$>0.05$
	牙龈	9	7		
	口底	7	5		
	唇	6	5		
	颊黏膜	14	11		
	软腭	7	6		
临床分期	T1	15	11	4.60 <sup>Δ</sup>	$>0.05$
	T2	30	24		
	T3	12	10		
	T4	5	1		
病理分级	I级	41	34	4.49 <sup>Δ</sup>	$>0.05$
	II级	13	7		
	III级	7	5		
淋巴结转移	有	16	8	7.55	$<0.01$
	无	45	38		

Δ示 H<sup>q</sup>值

## 3 讨论

S100蛋白家族是由 Mooré<sup>[5]</sup>从牛脑中首次分离的,包括 S100A4蛋白在内, S100蛋白家族是一个有 21个成员的  $Ca^{2+}$ 结合蛋白家族, S100蛋白通过对  $Ca^{2+}$ 的调节及与靶蛋白的相互作用,在体内发挥多种生物学功能<sup>[6]</sup>。其来源于上皮细胞和肿瘤细胞,主要与肿瘤的浸润和转移密切相关<sup>[1,7]</sup>。研究表

明, S100A4蛋白在很多的恶性肿瘤中高表达,如乳腺癌、结肠癌、胃肿瘤、食管鳞癌、骨肉瘤等肿瘤中高表达;在前列腺癌细胞中, S100A4蛋白显著高表达;在恶性肿瘤标本中比在良性肿瘤或正常组织中有高表达<sup>[8-10]</sup>。本研究中, S100A4蛋白在 OSCC中阳性表达率为 24.6%,在 NOM中不表达,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),这与已有的研究结果相符。

以共价键二聚体存在于细胞间质中 S100A4蛋白的存在是细胞之间信号传导,细胞与细胞基质相互联系、相互作用的基础,也是肿瘤细胞侵袭和转移的病理基础<sup>[11]</sup>。研究发现, S100A4蛋白是独立的预后参数,其组织表达同肿瘤的进展及淋巴结转移情况密切相关<sup>[13]</sup>,并认为 S100A4蛋白可能参与了癌转移通路的多个层面<sup>[11]</sup>。Fernandez-Fernandez等<sup>[12]</sup>推测高水平的 S100A4蛋白能促进 B3进入到细胞核,因此增加 B3对降解的寻靶作用。这成为 S100A4蛋白能在癌转移中起作用的根本原因。本研究发现, S100A4表达与淋巴结转移有一定关系,这提示 S100A4蛋白的表达与 OSCC癌细胞转移密切相关。

近年研究表明, S100A4基因有可能作为一个评估肾癌患者预后的重要指标<sup>[13]</sup>。因此, S100A4蛋白有可能成为一个能够预测肿瘤病情发展及指导临床治疗的标志物<sup>[13,9]</sup>。在 OSCC中, S100A4蛋白的表达与肿瘤的淋巴结转移有关,对 OSCC S100A4蛋白可作为一很好的预测因子,可能成为抗转移治疗的靶点。

(本文图 1、2见封三)

### [参 考 文 献]

- [1] Mazzucchelli L. Protein S100A4: Too long overlooked by pathologists. *J. Am J Pathol* 2002; 160(1): 7-13.
- [2] Rosy Ç, Ueki T, Agrami P, et al. Overexpression of S100A4 in pancreatic ductal adenocarcinomas is associated with poor differentiation and DNA hypomethylation. *J. Am J Pathol* 2002; 160(1): 45-50.
- [3] Kinura K, Endo Y, Yonemura Y, et al. Clinical significance of S100A4 and E-cadherin related adhesion molecules in non-small cell lung cancer. *J. Int J Oncol* 2000; 16(6): 1125-1131.
- [4] Tarabkina S, Scott DJ, Herzik P, et al. The dimerization interface of the metastasis-associated protein S100A4 (MTS1): In vivo and in vitro studies. *J. Biol Chem* 2001; 276(26): 24212-24222.
- [5] Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *J. Biochem Biophys Res Commun* 1965; 19(6): 739-744.
- [6] Donato R. S100: A multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *J. Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33(7): 637-668.
- [7] Sherbet GV, Lakshmi MS. S100A4 (MTS1) calcium binding protein in cancer growth, invasion and metastasis. *J. Anticancer Res* 1998; 18(4A): 2415-2421.

[文章编号] 1000-2200(2007)06-0664-02

# 角膜缘干细胞自体移植联用羊膜治疗复发性翼状胬肉

王爱莲<sup>1</sup>, 王剑锋<sup>1</sup>, 刘 瑶<sup>2</sup>

[摘要]目的: 观察自体角膜缘干细胞移植联合羊膜移植治疗复发性翼状胬肉的临床疗效。方法: 自体角膜缘干细胞移植联合羊膜移植治疗复发性翼状胬肉 30例, 术后随访 1年, 观察胬肉复发及手术并发症情况。结果: 无复发及睑球粘连等并发症发生。结论: 自体角膜缘干细胞移植联合羊膜移植治疗复发性翼状胬肉是安全有效的治疗方法。

[关键词] 翼状胬肉; 角膜缘; 自体移植; 羊膜

[中国图书资料分类号] R 777.33 [文献标识码] A

## Limbus cornea stem cell autograft transplantation with fresh amnion for recurrent pterygium

WANG Ai-lian<sup>1</sup>, WANG Jian-feng<sup>1</sup>, LIU Yao<sup>2</sup>

(1. Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, 233000)

(2. Department of Ophthalmology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the effect of limbus cornea stem cell autograft transplantation with fresh amnion in treatment of recurrent pterygium. Methods: Thirty patients with recurrent pterygium were treated. Complications and pterygium recurrence were analyzed. Patients were followed for at least 1 year. Results: The treatment was significantly effective and no recurrent pterygium occurred. Conclusion: Limbus cornea stem cell autograft transplantation with fresh amnion is a safe and effective method.

[Key words] pterygium; limbus cornea; autograft transplantation; amnion

翼状胬肉是眼科常见疾病, 手术后复发率较高, 文献报道为 20%~50%。反复复发易导致睑球粘连, 角膜瘢痕加重, 影响眼球运动和视力。我们采用角膜缘干细胞移植联合羊膜移植的方法治疗复发性翼状胬肉, 随访观察疗效满意, 现作报道。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2005年门诊复发性翼状胬肉 30例, 共 30眼。男 11例, 女 19例; 年龄 40~75岁。据上次手术时间 6个月~10年。并发睑球粘连 7例(7眼), 已行 2次手术者 9例(9眼)。翼状胬肉头部侵入角膜 > 3 mm, 基底 > 60°。治疗后随访 1年,

重点观察羊膜、角膜情况。

1.2 手术方法 新鲜羊膜: 来源于免疫过筛排除各种传染病的健康剖宫产产妇, 剥离的羊膜用生理盐水、庆大霉素、林可霉素、两性霉素充分冲洗, 上皮面向上贴于盐水纱布上保持湿润。手术均在显微镜下完成, 行盐酸奥布卡因表面麻醉和利多卡因球结膜下局部浸润麻醉。剥除胬肉的头部和体部, 尽量分离增生的瘢痕组织, 使角膜创面和暴露的巩膜面平整。取颞上方角膜缘组织, 附带部分球结膜, 长度略大于角膜创面, 宽度约 1 mm, 平铺于角膜创面, 10-0 尼龙线缝合固定移植组织, 勿使边缘卷曲, 角膜侧和球结膜侧保持正常的生理方向和位置。羊膜上皮面向上平铺于巩膜创面, 勿使羊膜下有积气、积血, 10-0 尼龙线固定于浅层巩膜, 球结膜覆盖于周边羊膜上, 睑球粘连者穹窿部羊膜勿绷紧, 以不影响眼球转动为宜。术后滴激素、抗生素眼液预防感染, 减轻炎

[收稿日期] 2006-04-18

[作者单位] 1 蚌埠医学院第一附属医院 眼科, 安徽 蚌埠 233004;

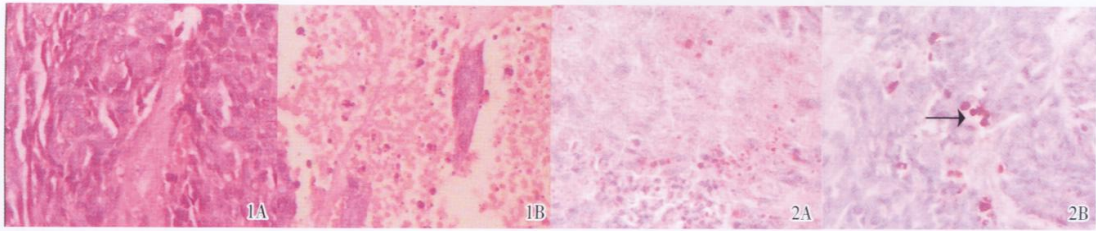
2 东南大学附属中大医院 眼科, 江苏 南京 210009

[作者简介] 王爱莲(1975-), 女, 硕士, 主治医师。

- [8] Taylor S, Herrington S, Prime W, et al. S100A4 (PgK4) protein in colon carcinoma and liver metastases: Association with carcinoma cells and T-lymphocytes. *J. Br J Cancer* 2002, 86(3): 409-416
- [9] Davies BR, O'Donnell M, Dulkan GC, et al. Expression of S100A4 protein is associated with metastasis and reduced survival in human bladder cancer. *J. J Pathol* 2002, 19(3): 292-299
- [10] Yonemura Y, Endou Y, Kimura K, et al. Inverse expression of S100A4 and E-cadherin is associated with metastatic potential in gastric cancer. *J. Clin Cancer Res* 2000, 6(11): 4 234-4 242

- [11] Jenkins SR, Barnacough R, West CR, et al. S100A4 regulates cell motility and invasion in an in vitro model for breast cancer metastasis. *J. Br J Cancer* 2004, 90(1): 253-262
- [12] Fernandez-Fernandez MR, Veprinsev DB, Fersht AR. Proteins of the S100 family regulate the oligomerization of p53 tumor suppressor. *J. Proc Natl Acad Sci USA* 2005, 102(13): 4 735-4 740
- [13] 周海宽, 赵永斌, 郑少斌, 等. S100A4基因差异表达与肾癌细胞分化、转移的关系. *第一军医大学学报*, 2005, 25(6): 712-714

赖氨匹林对小鼠移植乳腺癌的生长抑制和诱导凋亡作用(正文见第 633 页)



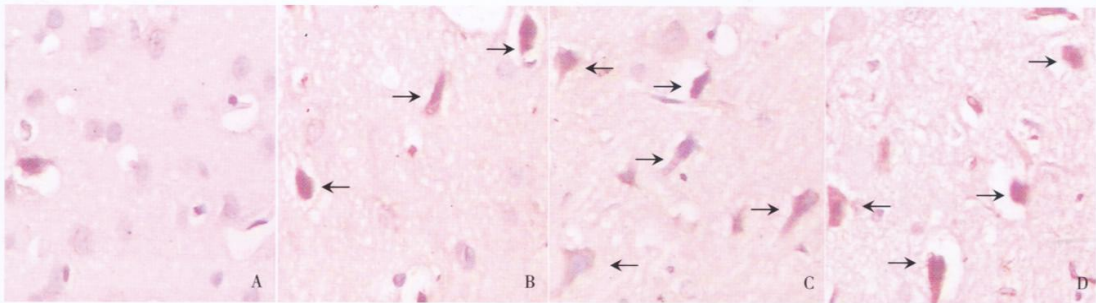
A: NS 组 B: Aspirin 350 mg/kg 组

A: NS 组 B: Aspirin 350 mg/kg 组

图1 NS组和 Aspirin 350 mg/kg 组对小鼠肿瘤的组织学影响(x400)

图2 NS组和 Aspirin 350 mg/kg 组诱导荷瘤小鼠肿瘤细胞凋亡(x400)

姜黄素对大鼠缺血再灌注损伤的保护作用(正文见第 637 页)



A:假手术组 B:缺血再灌注组 C:尼莫地平组 D:Cur 40 mg/kg 组

图1 姜黄素对 HSP70 阳性细胞的影响(免疫组化标记,箭头标示的为阳性细胞,x400)

$\gamma$ -干扰素对肝纤维化大鼠肝 Fas、Fas-L 表达的影响(正文见第 643 页)

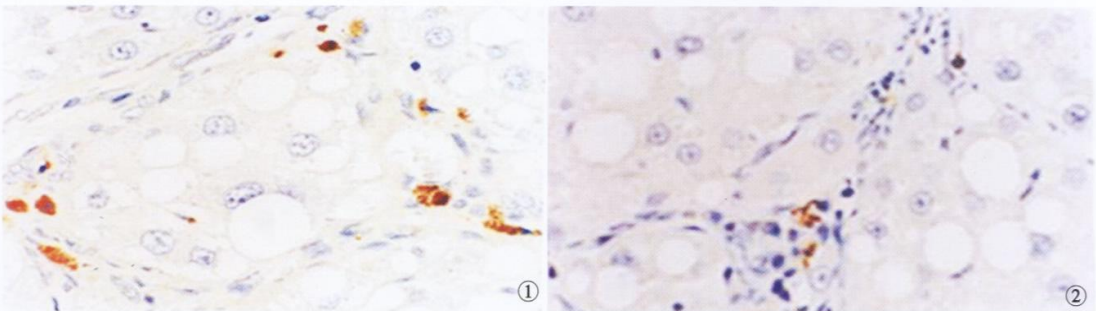


图1 Fas 在纤维间隔、肝窦的表达(EnVision 法,DAB 显色,x400)

图2 Fas-L 在纤维间隔中的表达(EnVision 法,DAB 显色,x400)

S100A4 蛋白在口腔鳞状细胞癌的表达及其意义(正文见第 662 页)

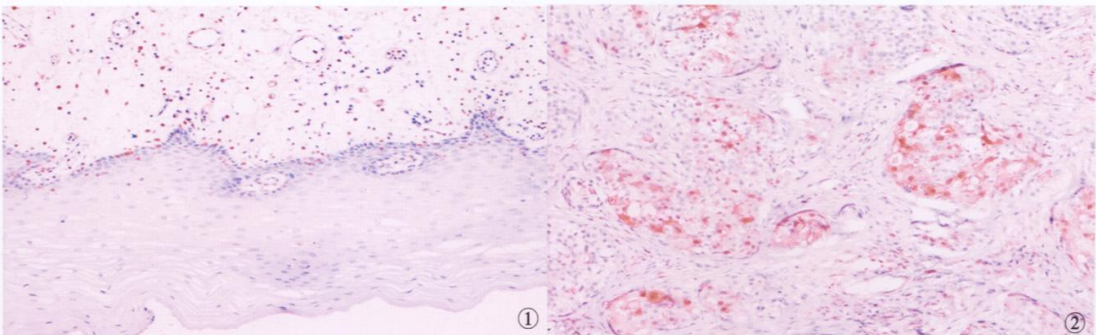


图1 正常口腔黏膜组织中 S100A4 蛋白不表达(SP 法 x200)

图2 中分化口腔鳞癌中 S100A4 蛋白表达(SP 法 x200)