

[文章编号] 1000-2200(2009)01-0030-03

· 临床医学 ·

乙酰肝素酶在乳腺浸润性导管癌中的表达及其意义

郑晓东¹, 毛大华²

[摘要] 目的: 探讨乙酰肝素酶(Hpa)在乳腺浸润性导管癌发展过程中的作用及其临床意义。方法: 采用免疫组织化学法检测Hpa在14例乳腺纤维腺瘤和81例乳腺浸润性导管癌中的表达, 分析其与乳腺浸润性导管癌临床病理参数的关系。结果: 在乳腺浸润性导管癌组中Hpa的阳性表达率为72.96%, 显著高于在乳腺纤维腺瘤组中的表达($P < 0.005$); Hpa表达与肿瘤的组织学分级、肿瘤最大径、PTNM分期、淋巴结转移均有一定关系($P < 0.005$), 而与患者的年龄、月经状况均无明显关系($P > 0.05$)。结论: Hpa可能促进乳腺浸润性导管癌的生长、浸润和转移, 并在一定程度上标志着肿瘤的生物特征。

[关键词] 乳腺肿瘤; 乙酰肝素酶; 免疫组织化学; 肿瘤转移

[中国图书资料分类法分类号] R 737.9; R 392.31 [文献标识码] A

Expression of heparanase in invasive ductal carcinomas of the breast and its significance

ZHENG Xiao-dong¹, MAO Da-hua²

(1. Department of Breast, Institute of Tumor, Chongqing 400030;

2. Department of Breast, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang Guizhou 550004, China)

[Abstract] **Objective:** To study the role and clinical significance of heparanase (Hpa) in the progress of invasive ductal carcinomas of the breast. **Methods:** Hpa expression in 14 cases of fibroadenomas and 81 cases of invasive ductal carcinomas of the breast was examined by PV-9000 immunohistochemistry analysis. Its correlation with clinic-pathological parameters in the carcinomas of the breast was also studied. **Results:** The positive expression ratio of Hpa in the tissues of invasive ductal carcinomas of the breast was 72.96%, which was significantly higher than that in fibroadenomas ($P < 0.005$); Hpa expression was correlated with tumor's size, pTNM stage, histological grade and lymph node metastasis ($P < 0.005$), but was not significantly correlated with patients' menstruation status or age ($P > 0.05$). **Conclusions:** Hpa may accelerate the growth, invasion and metastasis of carcinomas of the breast. It reflects the biological characteristics of carcinomas of the breast to some degree.

[Key words] breast neoplasms; heparanase; immunohistochemistry; neoplasm metastasis

乳腺癌已成为女性最常见的恶性肿瘤,也是我国近年来发病率迅速增长的恶性肿瘤之一,约95%为源自上皮的浸润性乳腺癌,而在浸润性乳腺癌中,浸润性导管癌又占了大多数,约75%,其远处转移常常是导致治疗失败或患者死亡的根本原因^[1,2]。因此,关于乳腺癌浸润转移的研究已成为当前乳腺癌疾病研究领域重要的课题。本文用免疫组化方法检测Hpa在乳腺浸润性导管癌中的表达,以期探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 乳腺浸润性导管癌组81例,均为女性;年龄22~73岁。组织学分级:1级61例,2级11例,3级9例;有同侧腋窝淋巴结转移44例,无转移37例;按pTNM临床分期,Ⅰ期18例,Ⅱ期38例,Ⅲ期25例。乳腺纤维腺瘤组14例,均为女性;

年龄18~50岁。肿瘤术前未经放、化疗,所有标本均经病理证实^[1]。

1.2 主要试剂和设备 兔抗人Hpa多克隆抗体(武汉博士德生物工程公司)。免疫组化单染通用二步法(PV-9000)试剂盒, DAB显色剂(北京中杉金桥生物技术有限公司)。Bio-Mias图像处理系统、Olympus BX41型显微图像采集系统, LEICA光学摄像显微镜, 600型恒温水箱, 101-1-5型电热恒温鼓风干燥箱, PB203-N电子天平, 微波炉。

1.3 染色 标本常规固定、石蜡包埋,连续切片,切片厚度4 μm,进行HE染色, Hpa免疫组化染色,每组均设阳性、阴性对照。实验步骤参照试剂盒说明书进行。

1.4 结果判定 用HE切片观察肿瘤一般形态、组织学分级。免疫组化片中以胞质(Hpa)或胞膜(c-erbB-2)出现棕黄色颗粒判断为阳性细胞^[3,4]。用Bio-Mias图像处理系统在400倍高倍镜下随机选择5个上皮或癌变视野检测阳性染色的积分光密度值(IOD值),该值反映免疫组化染色强度,按IOD值由低至高分别记0、1、2、3分;再在相同视野下按照阳性细胞百分比记分:阳性细胞<25%记0分,

[收稿日期] 2007-05-08

[作者单位] 1. 重庆市肿瘤研究所乳腺科, 400030; 2. 贵阳医学院附属医院 乳腺科, 贵州 贵阳 550004

[作者简介] 郑晓东(1974-),男,硕士,主治医师。

25% ~ 50% 记 1 分, >50% ~ 75% 记 2 分, >75% ~ 100% 记 3 分。两者积分之和 ≥ 3 分判断为免疫组化阳性染色。

1.5 统计学方法 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 Hpa 在乳腺组织中的免疫组化染色观察 乳腺浸润性导管癌组织中 Hpa 阳性颗粒呈棕黄色, 主要定位于肿瘤细胞中胞体肥大的细胞胞质中, 部分血管内皮细胞也有表达, 阳性表达肿瘤细胞的特点是胞体大, 呈多角形或椭圆形, 聚集成巢, 胞质丰富, 核大而异形性明显。乳腺纤维腺瘤组织中未见表达 (见图 1、2)。

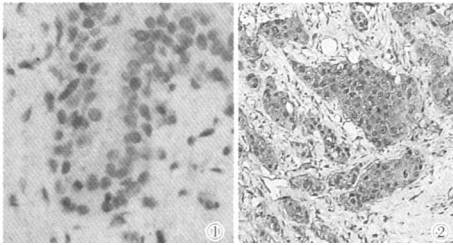


图 1 乳腺纤维腺瘤, Hpa 免疫组化阴性表达 ($\times 100$) 图 2 乳腺浸润性导管癌, Hpa 免疫组化阳性表达 ($\times 100$)

2.2 Hpa 表达在乳腺纤维腺瘤组和乳腺浸润性导管癌组中的比较 81 例乳腺浸润性导管癌组织中有 59 例 (72.84%) 阳性表达, 14 例乳腺纤维腺瘤组织均未见表达 (0.00%)。阳性率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 26.91, P < 0.005$)。

2.3 乳腺浸润性导管癌中 Hpa 阳性表达与临床病理参数间的关系 Hpa 的表达与月经状况和年龄均无明显关系 ($P > 0.05$); 而与肿瘤大小、组织学分级、有无同侧腋窝淋巴结转移和临床分期均有关 ($P < 0.05 \sim P < 0.005$) (见表 1)。

3 讨论

Hpa 是肿瘤的重要功能酶, 是体内惟一能够降解硫酸乙酰肝素蛋白多糖 (heparanase sulfate proteoglycan, HSPG) 的一种 β -D-葡萄糖醛酸内切酶, 在特定的部位裂解 HSPG, 并通过促使 HSPG 释放和活化肝素结合型生长因子 (如 bFGF 和 VEGF) 影响肿瘤的血管生成^[5,6]。

Hpa 在转移性的恶性肿瘤细胞中普遍存在, 在正常组织中, Hpa mRNA 的表达仅限于造血细胞和胎盘, 而正常乳腺和乳腺良性病变组织却很少或几乎不表达。本组发现, Hpa 在乳腺浸润性导管癌中

表 1 乳腺浸润性导管癌中临床病理参数与 Hpa 表达的关系 (n)

临床病理参数	n	Hpa 表达		χ^2	P
		阳性	阳性率 (%)		
月经状况					
已绝经	40	31	77.50	0.87	>0.05
未绝经	41	28	68.29		
年龄 (岁)					
<50	47	33	70.21	0.39	>0.05
≥ 50	34	26	76.41		
组织学分级 (cm)					
≤ 2	61	39	63.93	9.90	<0.005
>2	20	20	100.00		
肿瘤大小					
T1	29	17	58.62	4.62	<0.005
T2 + T3	52	42	80.77		
淋巴结状况					
+	44	42	95.45	24.90	<0.005
-	37	17	45.95		
临床分期					
I 期	18	7	38.89	19.87	<0.005
II 期	38	27	71.05		
III 期	25	25	100.00		

呈高表达, 乳腺纤维腺瘤无表达。Friedmann 等^[7]发现, 在结肠癌进展的早期可以检测到肝素酶基因及蛋白质的表达, 在腺瘤期, 外观正常的结肠组织中未检测到该酶的表达。而且细胞从严重的不典型增生经高分化到低分化结肠癌的进展过程中肝素酶水平逐渐增加, 说明 Hpa 过表达提示恶性肿瘤发生。因此, Hpa 的表达可能对鉴别乳腺组织的良、恶性病变有一定参考意义。

本组表明, Hpa 阳性率与肿瘤组织学分级有关。乳腺癌的组织学分级法包括了对浸润性癌的生长方式及细胞特征的评估, 分级愈高肿瘤分化程度愈差, 细胞生长愈活跃, 侵袭、转移能力愈强^[8]。说明 Hpa 表达可能提示肿瘤恶性程度较高。本组还发现, 在乳腺浸润性导管癌中, Hpa 阳性率与肿瘤大小有关, 与乳腺浸润性导管癌临床分期有关, 在同侧腋窝淋巴结转移组显著高于无转移组, 说明 Hpa 在肿瘤的进展和淋巴结转移过程中可能具有重要作用。Hpa 能够促进肿瘤血管生成, 为肿瘤的生长、浸润和转移提供了物质基础。丰富薄弱的新生血管形成不仅增加肿瘤细胞进入循环的机会, 而且肿瘤细胞还可以侵入邻近与毛细血管伴行的淋巴管, 或通过淋巴-静脉连接进入淋巴管, 促进淋巴道转移; 另外, HSPG 经 Hpa 降解后所得的降解产物, 可抑制激活的 T 淋巴细胞的免疫功能^[9], 降低机体对肿瘤细胞尤其是循环中肿瘤细胞的免疫监视功能, 使肿瘤更容易得以生存和生长, 形成转移灶。

[文章编号] 1000-2200(2009)01-0032-02

· 临床医学 ·

自体角膜缘干细胞移植治疗翼状胬肉疗效观察

刘莉, 汪建

[摘要] 目的: 观察自体角膜缘干细胞移植治疗翼状胬肉的临床疗效。方法: 在显微镜下采用胬肉切除联合自体角膜缘干细胞移植治疗初发性和复发性翼状胬肉 270 例(286 眼), 术后随访 6~42 个月。结果: 259 眼痊愈, 27 眼复发, 其中原发性翼状胬肉复发率 9.0%, 复发性翼状胬肉复发率 11.4%。结论: 联合自体角膜缘干细胞移植简单易行, 复发率低, 是治疗翼状胬肉行之有效的方法。

[关键词] 翼状胬肉; 干细胞; 移植; 自体; 角膜缘

[中国图书资料分类法分类号] R 777.33; R 329.24

[文献标识码] A

Limbal corneae stem cell autograft transplantation for treatment of pterygium

LIU Li, WANG Jian

(Huangshi AIER Ophthalmologic Hospital, Huangshi Hubei 435000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of limbal corneae stem cell autograft transplantation in treatment of pterygium. **Methods:** Two hundred seventy cases (286 eyes) of primary and recurrent pterygium were treated by excising the pterygium under microscope, combined with limbal corneae stem cell autograft transplantation. All the cases were followed up for 6 - 42 months. **Results:** Two hundred fifty-nine eyes healed and twenty-seven eyes recurred. The recurrence rates were 9.0% and 11.4% for the cases of primary pterygium and recurrent pterygium, respectively. **Conclusions:** Excision of pterygium combined with limbal stem cell transplantation is easy to operate and has a low recurrence rate. It is an effective procedure for treatment of pterygium

[Key words] pterygium; stem cells; transplantation, autologous; limbus corneae

翼状胬肉是眼表疾病常见病、多发病。患者常常因为外观异常, 眼部刺激症状及遮盖瞳孔区不同程度地影响视力而就诊。临床以手术治疗为主, 传统的单纯胬肉切除术复发率高达 24%~89%^[1]。2004 年 5 月至 2007 年 7 月, 我院用自体角膜缘干细胞移植治疗翼状胬肉取得较好疗效, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 270 例(286 眼)中男 112 例(121 眼), 女 158 例(165 眼); 年龄 19~81 岁。193 眼为原发性翼状胬肉, 93 眼为复发性翼状胬肉, 复发胬肉二次手术与前次手术相隔 3~6 个月以上。

1.2 手术方法 手术均表面麻醉加局部麻醉, 手术显微镜下进行。(1)切除胬肉: 沿胬肉头部前处用圆刀背部钝性剥离, 将胬肉头部完整干净自角膜面剔除; 复发性胬肉与角膜粘连牢固尽量剔除干净,

[收稿日期] 2007-09-04

[作者单位] 湖北省黄石市爱尔眼科医院, 435000

[作者简介] 刘莉(1969-), 女, 副主任医师。

因此, 我们推测, Hpa 可能促进乳腺浸润性导管癌的生长、浸润和转移, 并在一定程度上标志着肿瘤的恶性程度和生物学特征, 可能是筛选乳腺浸润性导管癌高危转移患者的一个可靠指标, 其阳性表达可能提示不良预后, 可望成为肿瘤治疗的新靶点之一。

[参考文献]

- [1] Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumor: Pathology and genetics of tumor of breast[M]. Lyon: IARC Press, 2003.
- [2] 邵志敏. 21 世纪乳腺癌治疗的展望[J]. 中国癌症杂志, 2005, 15(5): 405-407.
- [3] Ochiumi T, Tanaka S, Oka S, et al. Clinical significance of angiopoietin-2 expression at the deepest invasive tumor site of advanced colorectal carcinoma[J]. Int J Oncol, 2004, 24(3): 539-547.
- [4] 王宁菊, 刘新兰, 韩恩善. c-erbB-2 基因在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 广西医学杂志, 2002, 24(11): 366-368.
- [5] Hulett MD, Freeman C, Hamdorf BJ, et al. Cloning of mammalian heparanase, an important enzyme in tumor invasion and metastasis[J]. Nat Med, 1999, 5(7): 803-809.
- [6] Gohji K, Katsuoka Y, Okamoto M, et al. Human heparanase: roles in invasion and metastasis of cancer[J]. Hinyokika Kiyo, 2000, 46(10): 757-762.
- [7] Friedmann Y, Vlodavsky I, Aingorn H, et al. Expression of heparanase in normal, dysplastic, and neoplastic human colonic mucosa and stroma. Evidence for its role in colonic tumorigenesis[J]. Am J Pathol, 2000, 157(4): 1167-1175.
- [8] Carriago MT, Henson DE. The histological grading of cancer[J]. Cancer, 1995, 75(2): 146-163.
- [9] Eccles SA. Heparanase: breaking down barriers in tumors[J]. Nat Med, 1999, 5(7): 735-736.