

蚌埠医学院学报, 2010, 35(5):497-499.

[2] 谭毓铨, 王贵民. 重视胆囊切除术所致胆管损伤[J]. 中华肝胆外科杂志, 2005, 11(3):150.

[3] 郭红伟, 王玉莲. 腹腔镜胆囊切除术后并发症的防治体会[J]. 腹腔镜外科杂志, 2006, 11(5):425-426.

[4] 黄志强, 黄小强. 肝胆胰外科聚焦[M]. 北京: 人民军医出版社, 2005:196-199.

[5] 王秋生. LC胆管损伤的发生与防范[J]. 中华消化外科杂志, 2008, 7(1):78-80.

[6] 胡旭光, 郑成竹, 柯重伟, 等. 腹腔镜胆囊切除术后胆总管残留结石的转归[J]. 腹腔镜外科杂志, 2007, 12(2):155-156.

[文章编号] 1000-2200(2010)11-1138-02

· 临床医学 ·

## 乙酰肝素酶在舌鳞状细胞癌组织中的表达及其与肿瘤转移的关系

万宏坤<sup>1</sup>, 于小华<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的: 探讨乙酰肝素酶(Hpa)在舌鳞状细胞癌(舌鳞癌)组织中的表达及其与肿瘤淋巴结转移的关系。方法: 采用免疫组织化学方法检测49例舌鳞癌患者手术标本和10例正常对照组标本的Hpa表达情况。结果: 舌鳞癌组的Hpa表达水平明显高于正常对照组( $P < 0.05$ ); 恶性度高的舌鳞癌组明显高于低度恶性舌鳞癌组( $P < 0.05$ ); 有淋巴结转移的舌鳞癌组明显高于无转移舌鳞癌组( $P < 0.05$ )。结论: 舌鳞癌Hpa表达高于正常组织, 与肿瘤病理分级、临床分期及淋巴结转移呈明显相关关系。

**[关键词]** 舌肿瘤; 乙酰肝素酶; 淋巴结; 转移

**[中国图书资料分类法分类号]** R 739.86 **[文献标识码]** A

乙酰肝素酶(heparanase, Hpa)是一种 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸内切酶, 其通过裂解硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparin sulphate proteoglycan, HSPG)促进恶性肿瘤的侵袭和转移。Hpa的表达与癌细胞的转移潜能有关<sup>[1-2]</sup>。舌鳞状细胞癌(舌鳞癌)是最常见的口腔癌之一, 恶性程度较高, 生长速度快, 浸润性较强, 颈淋巴结转移率高<sup>[3]</sup>。本研究采用免疫组织化学S-P法检测Hpa在舌鳞癌及正常对照组中的表达情况, 探讨Hpa的表达与舌鳞癌发生、发展、临床分期及淋巴结转移间的关系。

### 1 材料与方法

**1.1 标本来源** 舌鳞癌组: 选择我院1995~2009年舌鳞癌手术切除标本49例, 术前均未接受化疗及放疗。其中男28例, 女21例; 年龄32~78岁。TNM分期: T<sub>1</sub>期13例, T<sub>2</sub>期14例, T<sub>3</sub>期12例, T<sub>4</sub>期10例。病理分级: 低度恶性(鳞癌I级)30例, 高度恶性(鳞癌II、III级)19例。对照组: 来源于舌部非恶性肿瘤患者手术标本切源正常舌组织10例。标本均经镜下病理检查证实。

**1.2 方法** 采用S-P法, 切片常规脱蜡, 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>封闭, 0.01%柠檬酸盐缓冲液(pH 6.0)中微波修复20 min, 多克隆抗体按1:50稀释孵育, 4℃过夜, 显

色, 苏木精复染, 中性树胶封片。免疫组织化学结果判定: 光镜下观察免疫组织化学染色后的切片, 随机选择5个高倍视野, 每视野平均观察100个肿瘤细胞, Hpa的表达根据阳性肿瘤细胞[细胞质和(或)细胞膜出现棕黄色颗粒]比例确定,  $\geq 10\%$ 为阳性,  $< 10\%$ 为阴性<sup>[4]</sup>。

**1.3 统计学方法** 采用 $\chi^2$ 检验。

### 2 结果

**2.1 舌鳞癌组和正常对照组Hpa表达检测结果** 49例舌鳞癌标本中31例检测阳性, 阳性率63.27%, 10例正常组织中Hpa检测均为阴性, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 10.91, P < 0.01$ )。舌鳞癌组不同肿瘤分化程度、不同肿瘤分期Hpa检测结果差异均有统计学意义( $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ )(见表1、2)。

表1 舌鳞癌组不同肿瘤分化程度Hpa检测结果比较(n)

分组	n	Hpa 检出例数	Hpa 阳性率(%)	$\chi^2$	P
低度恶性组	30	15	50.00		
高度恶性组	19	16	84.21	5.86	<0.05
合计	49	31	63.27		

**2.2 舌鳞癌组Hpa表达与淋巴结阳性的关系** 49例舌鳞癌标本中有26例术后经病理证实颈部淋巴结阳性, 阳性率53.06%; 正常对照组中0例阳性。颈部淋巴结阳性者Hpa阳性率明显高于阴性者( $P$

[收稿日期] 2010-03-09

[作者单位] 江苏省如东县人民医院1. 口腔科, 2. 病理科, 226400

[作者简介] 万宏坤(1969-), 男, 硕士, 副主任医师。

<0.01) 表达(见表 3)。

表 2 舌鳞癌组不同肿瘤分期 Hpa 检测结果比较(n)

分组	n	Hpa 检出例数	Hpa 阳性率(%)	$\chi^2$	P
T <sub>1-2</sub>	27	12	44.44		
T <sub>3-4</sub>	22	19	86.36	9.17	<0.01
合计	49	31	63.27		

表 3 舌鳞癌组 Hpa 表达与淋巴结阳性的关系(n)

分组	n	Hpa 检出例数	Hpa 阳性率(%)	$\chi^2$	P
颈部淋巴结(+)	26	22	84.62		
颈部淋巴结(-)	23	9	39.13	10.86	<0.01
合计	49	31	63.27		

### 3 讨论

舌鳞癌是口腔癌中常见的恶性肿瘤,其中以高分化鳞癌居多,中分化鳞癌次之,低分化少见。本组高分化鳞癌 30 例,中低分化鳞癌 19 例。舌鳞癌颈淋巴结转移率 40%~80%<sup>[5]</sup>,本组中颈淋巴结转移率 53.06%,其中高分化鳞癌组有 9 例颈淋巴结阳性,可能与肿瘤临床 T 分期及肿瘤生长时间有关。舌鳞癌的生存率及转移率与临床分期及病理分级相关,临床分期越高其生存率越低,而其转移率越高。

Hpa 是目前发现的哺乳动物细胞中唯一可以降解硫酸乙酰肝素蛋白多糖(heparin sulphate proteoglycan, HSPGs)的内切糖苷酶,HSPGs 是构成细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和基膜(basement membrane, BM)的重要成分。能成功降解 ECM 和 BM 是癌细胞转移的首要条件。Hpa 一般表达于正常机体的胎盘滋养细胞、免疫器官及活化的免疫细胞等具有转移潜能的细胞中<sup>[3]</sup>。众多研究表明<sup>[6-7]</sup>,Hpa 也高表达于某些恶性肿瘤组织以及细胞系中,且和肿瘤的低分化及高侵袭性相关。目前认为,Hpa 参与肿瘤转移的主要机制包括血管生成和肿瘤细胞浸润转移两个方面,主要通过两种机制:(1)破坏细胞-细胞或者细胞-基质之间的连接,促使肿瘤细胞更容易侵入 ECM 或者 BM;(2)通过释放生物活性分子与硫酸肝素结合促进细胞增殖<sup>[8]</sup>。

本研究中 49 例舌鳞癌标本中 Hpa 表达阳性 31

例(63.27%),10 例正常组织中 Hpa 表达均为阴性。高中分化鳞癌 Hpa 表达率较低(50.00%),而低分化鳞癌的 Hpa 表达率较高(84.21%),T<sub>3-4</sub>标本中 Hpa 阳性率(86.36%)显著高于 T<sub>1-2</sub>标本(44.44%),提示 Hpa 表达与舌鳞癌病理分化及临床分期明显相关。

舌鳞癌最常见、最基本的转移途径是淋巴转移,颈部淋巴结转移是预示舌鳞癌区域复发和远处转移的最可靠证据<sup>[9]</sup>,因此确定是否有淋巴转移可以决定该患者是否采取进一步针对颈淋巴结转移的辅助治疗措施,如放射治疗等。本研究分析 Hpa 表达与淋巴结转移之间的关系,发现颈部淋巴结阳性组 26 例中 Hpa 阳性率(84.62%),明显高于颈部淋巴结阴性组(39.13%),提示 Hpa 表达与舌鳞癌颈部淋巴结转移有相关性。因此,我们推测,抑制肿瘤组织内 Hpa 表达,有可能阻断癌细胞侵袭途径,同时破坏肿瘤区新生血管生长,导致肿瘤坏死并阻断转移路径。

#### [参考文献]

- [1] Simizu S, Suzuki T, Muroi M, *et al.* Involvement of disulfide bond formation in the activation of heparanase[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(16):7841-7844.
- [2] Cohen I, Maly B, Simon I, *et al.* Tamoxifen induces heparanase expression in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(14):4069-4071.
- [3] McKenzie E, Tyson K, Stamps A, *et al.* Cloning and expression profiling of Hpa2, a novel mammalian heparanase family member[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 276(3):1170-1177.
- [4] Nakayama T, Ito M, Ohtsuru A, *et al.* Expression of the ETS21 proto-2ETS oncogene in human gastric carcinoma: correlation with tumor invasion[J]. *Am J Pathol*, 1996, 149(6):1931-1939.
- [5] 孙明磊, 温玉明, 王昌美, 等. 临床舌鳞癌 N0 患者的颈部处理[J]. *实用口腔医学杂志*, 2003, 19(4):349-351.
- [6] Koliopoulos A, Friess H, Kleeff J, *et al.* Heparanase expression in primary and metastatic pancreatic cancer[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(12):4655-4659.
- [7] El-Assal ON, Yamanoi A, Ono T, *et al.* The clinicopathological significance of heparanase and basic fibroblast growth factor expressions in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(5):1299-1305.
- [8] Vlodevsky I, Goldshmidt O, Zeharia E, *et al.* Mammalian heparanase: involvement in cancer metastasis, angiogenesis and normal development[J]. *Semin Cancer Biol*, 2002, 12(2):121-129.
- [9] Sano D, Myers JN. Metastasis of squamous cell carcinoma of the oral tongue[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2007, 26(3):645-649.