

趋化因子受体 CXCR4 在食管癌中的表达及临床意义

The Expression of the Chemokine Receptor CXCR4 in Esophageal Cancer and its Clinical Significance//XIE Song-ping,ZENG Wen-hui,ZUO Tao,et al.

谢颂平,曾文慧,左涛,黄杰,康敢军,董平,郑志水
(武汉大学人民医院,湖北 武汉 430060)

摘要: [目的] 探讨 CXCR4 在食管癌中的表达及意义。[方法] 应用免疫组织化学方法检测 82 例食管癌组织、20 例癌旁食管组织中 CXCR4 的表达。[结果] CXCR4 在癌旁食管组织无表达,在 82 例食管癌组织中的阳性表达率为 64.6%(53/82)。CXCR4 表达与食管癌患者的年龄、性别无关,而与分化程度、TNM 分期、浸润深度、组织学类型和淋巴结转移有关。[结论] CXCR4 在食管癌中高表达, CXCR4 可能是促进食管癌侵袭和转移的一个重要分子。

关键词: 食管癌; CXCR4; 免疫组化

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)06-0446-02

食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 具有高度的侵袭性。淋巴结转移是食管癌的主要转移方式。研究发现趋化因子 CXCL12 与受体 CXCR4 通过诱导靶细胞趋化性迁移及细胞骨架的重排, 增强靶细胞的黏附能力, 从而与肿瘤的发生、发展关系密切。我们采用免疫组化法研究 CXCR4 在食管癌组织的表达, 探讨其与食管癌进展、淋巴结转移的关系。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选择 2010 年 5 月至 2011 年 5 月在武汉大学人民医院胸外科行手术切除的食管癌患者 82 例。其中男性 68 例, 女性 14 例; 年龄 47~79 岁, 平均年龄 57.5 岁; TNM 分期: I~II 期 63 例、IIIa 期 19 例; 病理组织学类型: 鳞癌 55 例, 腺癌 27 例; 伴有淋巴结转移 32 例, 无淋巴结转移 50 例。20 例癌旁食管组织(取自距癌组织边缘大于 5cm 处)作为对照。手术前所有病例均未行化学药物治疗或放射治疗, 所有标本均经病理组织学确诊为食管癌。

1.2 检测方法

鼠抗人单克隆抗体 CXCR 4 购自武汉博士德公

司, SP 免疫组化试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。将所有石蜡切片进行 2 μ m 切片, 进行 SP 染色法: 切片脱蜡至水; 3% H_2O_2 孵育 30min 对内源性过氧化物酶进行灭活; 枸橼酸钠缓冲液 PBS 进行抗原修复, 滴加山羊血清封闭非特异性抗原; 滴加一抗 CXCR4 (CXCR4 1:100) 4 $^{\circ}$ C 过夜; 滴加二抗, 室温下孵育 30min, 然后 DAB 染色, 苏木素复染, 常规脱水, 透明, 干燥, 封片。

1.3 结果判定标准

CXCR4 表达于癌细胞的细胞膜和细胞质, 呈黄色, 细胞核不染色。由两名病理科医生双盲观测, 400 倍光镜下随机选取 10 个视野, 共计数 1 000 个肿瘤细胞, 以定位明确、染色明显为标准, 计算阳性细胞百分数。阳性细胞数 <20% 为阴性表达, $\geq 20\%$ 为阳性表达。

1.4 统计学处理

应用 SPSS13.0 软件进行统计学分析, 采用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 食管癌和癌旁组织中 CXCR4 表达

食管癌、癌旁组织中 CXCR4 表达的阳性率分别为 64.6%(53/82)、0, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

收稿日期: 2011-12-29

通讯作者: 黄杰, E-mail: songping0428@126.com

2.2 CXCR4 表达与食管癌临床病理特征的关系

男、女性组食管癌 CXCR4 阳性表达率分别为 64.7%(44/68) 和 64.3%(9/14), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。≥60 岁、<60 岁组食管癌 CXCR4 阳性表达率分别为 61.76%(21/34) 和 66.67%(32/48), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。高中、低分化组食管癌 CXCR4 阳性表达率分别为 53.57%(30/56) 和 88.46%(23/26), 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。浸润食管壁浅肌层、深肌层、外层组 CXCR4 阳性率分别为 45.45%(10/22)、64.10%(25/39) 和 85.71%(18/21), 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。临床 I~II 和 III 期的食管癌组织 CXCR4 阳性率分别为 58.73%(30/56) 和 84.21%(16/19), 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。伴淋巴结转移组 CXCR4 阳性率为 84.38%(27/32), 无淋巴结转移组阳性率为 52.00%(26/50), 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

3 讨 论

CXCR4 是肿瘤细胞表达最为普遍的趋化因子受体, 与 CXCL12 特异性结合后可激活肿瘤细胞内多种信号通路; 和肿瘤的生长、侵袭、转移及血管新

生密切相关^[1]。目前多项研究表明, 多种肿瘤中均存在 CXCR4 的过度表达。本研究结果也显示食管癌组织中存在 CXCR4 蛋白的过表达。研究表明, CXCR4 表达与食管癌的分化程度、淋巴结转移及预后有一定的相关性^[2]。本研究结果显示食管癌组织 CXCR4 的表达与肿瘤浸润深度、分化程度、TNM 分期、淋巴结转移和组织学类型密切相关。

Muller 等^[3]研究表明, CXCR4 在乳腺癌细胞中的表达要明显高于正常乳腺细胞, 其特异性配体 CXCL12 与乳腺癌细胞的 CXCR4 结合后可转导调节肌动蛋白聚合和伪足形成的信号, 从而导致乳腺癌细胞的趋化和侵袭, 而功能性阻断这一受体可抑制癌细胞的转移, 因此他们认为 CXCL12-CXCR4 信号途径在乳腺癌的转移中具有重要作用。Kang 等^[4]通过检测 120 例乳腺癌组织中 CXCR4 的表达发现, CXCR4 阳性表达与淋巴结转移和远处转移相关; Li 等^[5]则发现高表达 CXCR4 的乳腺癌患者预后较差。本研究发现 III 期食管癌组织 CXCR4 蛋白阳性表达率(84.21%)明显高于 I~II 期(58.73%), 肿瘤浸润深度越深和伴淋巴结转移组食管癌 CXCR4 蛋白阳性表达率越高。由此推测, CXCR4 可能参与了食管癌的浸润与发展, 高表达 CXCR4 的食管癌细胞在 CXCL12-CXCR4 生物轴的作用下, 逆浓度梯度转移至分泌 CXCL12 较高的器官, 形成器官的特异性转移, 但其具体机制仍需要进一步研究。

参考文献:

- [1] Balkwill F. The significance of cancer cell expression of the chemokine receptor CXCR4 [J]. Semin Cancer Biol, 2004, 14(3): 171-179.
- [2] Kaifi JT, Yekebas EF, Schurr P, et al. Tumor-cell homing to lymph nodes and bone marrow and CXCR4 expression in esophageal cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(24): 1840-1847.
- [3] Müller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis [J]. Nature, 2001, 410(6824): 50-56.
- [4] Kang H, Watkins G, Douglas-Jones A, et al. The elevated level of CXCR4 is correlated with nodal metastasis of human breast cancer [J]. Breast, 2005, 14(5): 360-367.
- [5] Li YM, Pan Y, Wei Y, et al. Upregulation of CXCR4 is essential for HER2-mediated tumor metastasis [J]. Cancer Cell, 2004, 6(5): 459-469.

表 1 食管癌组织中 CXCR4 表达与临床及病理特征之间的关系

临床特征	例数	CXCR4		阳性表达率 (%)	χ^2	P 值
		阳性	阴性			
年龄(岁)					0.209	>0.05
≥60	34	21	13	61.76		
<60	48	32	16	66.67		
性别					0.0009	>0.05
男性	68	44	24	64.70		
女性	14	9	5	64.29		
TNM 分期					4.16	<0.05
I、II	63	37	26	58.73		
III 期	19	16	3	84.21		
分化程度					9.46	<0.05
高、中	56	30	26	53.57		
低	26	23	3	88.46		
淋巴结转移					4.546	<0.05
无	50	26	24	52.00		
有	32	27	5	84.38		
组织学类型					4.99	<0.05
腺癌	27	22	5	81.48		
鳞癌	55	31	24	56.36		
浸润深度					7.626	<0.05
浅肌层	22	10	12	45.45		
深肌层	39	25	14	64.10		
外层	21	18	3	85.71		