

DOI:10. 3971/j. issn. 1000-8578. 2011. 10. 011

EGFR、TSLC1 在不同喉病变组织中的表达及意义

张婷婷^{1*}, 崔颖², 蔡雯¹, 张本²

Expression and Significance of EGFR and TSLC1 in Different Laryngeal Lesions

ZHANG Ting-ting^{1*}, CUI Ying², CAI Wen¹, ZHANG Ben²

1. Department of Otolaryngology, Liaoning Medical College, Jinzhou 121001, China; 2. Department of Otolaryngology, The First Affiliated Hospital of Liaoning Medical College(*: Present: Rizhao Hospital of TCM, Rizhao 276800)

Corresponding Author: CUI Ying, E-mail: yingwu2002@163. com

Abstract: Objective To investigate epidermal growth factor receptor(EGFR), tumor suppressor of non-small cell lung cancer 1(TSLC1)in the throat benign lesions and precancerous lesions and cancer of the larynx in both the rule and expression analysis of the organization. Explore glottis of mechanisms that provide for laryngeal cancer prevention. **Methods** Throat benign lesions, and laryngeal precancerosis with 30 cases, using immunohistochemical staining (SP) detection in which the expression of EGFR, TSLC1. **Results** From throat benign lesions → precancerous lesions → laryngeal of the larynx, the increasing trend of EGFR expression, the expression TSLC1 dropped, the difference is statistically ($P<0.01$). Laryngeal EGFR, TSLC1 expression without correlation($P>0.05$). **Conclusion** EGFR and TSLC1 in the throat by a benign lesion to precancerous lesions and cancer of the development process may play an important role.

Key words: EGFR; TSLC1; Throat benign lesions; Laryngeal precancerosis; Laryngeal

摘要:目的 研究表皮生长因子受体(EGFR)、肺癌肿瘤抑制因子 1(TSLC1)在喉良性病变、癌前病变与喉癌的表达规律及两者在喉癌组织表达的相关性分析。探讨声门型喉癌发生的可能机制,为喉癌防治提供理论依据。**方法** 喉良性病变、癌前病变与喉癌各取 30 例,采用免疫组织化学染色(SP 法)检测其中 EGFR、TSLC1 的表达。**结果** 从喉良性病变→癌前病变→喉癌的过程中,EGFR 表达呈递增趋势,TSLC1 表达呈递减趋势,差异具有统计学意义($P<0.01$)。喉癌组织 EGFR、TSLC1 的表达无相关性($P>0.05$)。**结论** EGFR 与 TSLC1 在喉组织癌变过程中可能发挥重要作用。

关键词: EGFR; TSLC1; 喉良性病变; 喉癌前病变; 喉癌

中图分类号:R739. 65 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2011)10-1137-03

0 引言

喉恶性肿瘤的早期诊断与早期治疗,因其具有极高的治愈率和最大限度保留器官的功能而在临床上愈来愈受到重视。然而早期喉癌与癌前病变的诊断、病程的演变、治疗等至今尚无统一的看法^[1]。声带息肉是最常见的喉组织良性病变,病因尚不十分清楚,可能与长期发声不当、长期不良刺激或慢性炎症有关。癌前病变包括声带白斑、喉乳头状瘤、不典型增生,是恶性肿瘤发生前的一个特殊阶段,本身并非恶性,但在某些因素作用下,很容易变为喉癌(或

肉瘤)。喉癌(carcinoma of the larynx)是来源于喉黏膜上皮组织的恶性肿瘤,最常见的病理类型为喉鳞状细胞癌。其发生与吸烟、酗酒、长期吸入有害物质及乳头状瘤病毒感染等因素有关,发病率在耳鼻喉科领域中居第三位。

表皮生长因子受体(EGFR)是原癌基因 C-erbB-1(HER-1)的表达产物,是一个跨膜受体,与一系列复杂、重要的生物进程有关。EGFR 过度表达与细胞的癌变有关,见于人类多种恶性肿瘤,并和肿瘤的发生、发展、增殖、转移以及血管形成密切相关^[2]。TSLC1 (tumor suppressor of non-small cell lung cancer 1)是一种新的肿瘤抑制基因(tumor-suppressor gene, TSG),最早是 Gomyo 等^[3]于 1999 年分析人类染色体 11q23. 2 区域所发现的。2001 年 Kuramochi 等^[4]研究人类肺癌时,通过功能性互

收稿日期:2010-09-19;修回日期:2011-04-21
作者单位:1. 121001 辽宁锦州,辽宁医学院耳鼻咽喉头颈外科学;2. 辽宁医学院附属第一医院耳鼻喉科(*:现工作单位:276800 山东日照,日照市中医医院)
通信作者:崔颖, E-mail: yingwu2002@163. com
作者简介:张婷婷(1983-),女,硕士,主要从事喉肿瘤的研究

补的方法证明 TSLC1 具有抑制肿瘤发展能力。本实验通过检测 EGFR 和 TSLC1 在声带息肉、癌前病变、喉癌的表达情况及规律,探讨他们之间的关系,为临床应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 标本选择

收集辽宁医学院附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科 2004—2009 年间手术治疗后的病理标本。其中声带息肉患者 30 例,男 15 例,女 15 例,平均年龄 52.7 岁。癌前病变 30 例,包括声带白斑 10 例,喉乳头状瘤 8 例,不典型增生 12 例,其中男 20 例,女 10 例,平均年龄 58.3 岁。喉癌取声门型鳞状细胞癌 TXM0N0,未发生局部浸润,淋巴结转移和远处转移的患者 30 例,其中男 22 例,女 8 例,平均年龄 62.6 岁。入选标准:(1)经病理检查分别证实为声带息肉、声带白斑、喉乳头状瘤、不典型增生、喉鳞状细胞癌;(2)喉癌患者术前均未行化、放疗;(3)有完整的临床病理资料。

1.2 主要试剂

第一抗体:浓缩型兔抗人 EGFR,TSLC1 多克隆抗体;通用型 SP 免疫组织化学染色试剂盒;DAB 显色试剂盒。以上均购自上海蓝基生物科技有限公司。

1.3 免疫组织化学染色

将存档的石蜡标本重新制备切片行免疫组织化学法染色,采用免疫组织化学 SP 法。以 PBS 代替一抗作阴性对照,以已知的 EGFR、TSLC1 阳性片作阳性对照。

1.4 结果判定

喉组织免疫组织化学评分参照 Lu 等^[5]采用半定量积分法:在全片上、下、左、右、中各随机选取一个 400 倍视野,观察每个视野中阳性细胞的染色强度及该强度细胞占视野中所有细胞的百分率。按阳性细胞所占百分比及着色深浅进行结果判定。(1)按切片中细胞着色深浅评分:0 分,细胞无着色;1 分,浅黄色;2 分,棕黄色;3 分,棕褐色。(2)按阳性细胞数占同类细胞数的百分比,<30% 为 1 分,30%~70% 为 2 分,>70% 为 3 分。取两项评分的乘积作为总积分,0~1 分为阴性(-),2~3 分为弱阳性(+),>4 分为阳性(++).

1.5 统计学方法

采用 SPSS 12.0 统计软件对实验数据进行 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。相关性检验用 Spearman 相关分析,以 $\alpha=0.05$ 为显著性检验水准。

2 结果

2.1 EGFR、TSLC1 的表达与喉良、恶性病变的关系

声带息肉组 EGFR 阳性表达率均较低,癌前病变组表达率较高,喉癌组织表达率更高,见图 1,具有递增趋势,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。TSLC1 在声带息肉组表达率高,见图 2,癌前病变组,喉癌组表达率逐渐降低,具有递减趋势,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

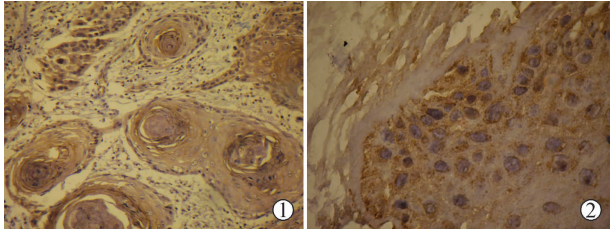


图 1 EGFR 在喉癌组中的表达

Figure 1 The expression of EGFR in laryngeal cancer tissue

图 2 TSLC1 在声带息肉组中的表达

Figure 2 The expression of TSLC1 in polyp of vocal cord tissue

表 1 EGFR 在各组中的表达情况

Table 1 EGFR in each group of expression situation

Groups	Cases	-	+	++	Positive rate(%)
Polyp of vocal cord	30	26	4	0	13.33
Precancerous lesions	30	14	11	5	53.33 [▲]
Laryngeal cancer	30	4	17	9	86.67 ^{*#}

Note: [▲]: Polyp of vocal cord group vs. precancerous lesions group, $\chi^2=28.9687, P<0.01$; ^{*}: precancerous lesions group compared with the laryngeal cancer groups, $\chi^2=7.3046, P<0.01$; [#]: Polyp of vocal cord vs. laryngeal group, $\chi^2=4.3584, P<0.05$

表 2 TSLC1 在各组中的表达情况

Table 2 TSLC1 in each group of expression situation

Groups	Cases	-	+	++	Positive rate(%)
Polyp of vocal cord	30	2	17	11	93.33
Precancerous lesions	30	14	12	4	53.33 [▲]
Laryngeal cancer	30	23	7	0	23.33 ^{*#}

Note: [▲]: Poly of vocal cord group vs. precancerous lesions group, $\chi^2=32.7802, P<0.01$; ^{*}: precancerous lesions group compared with the laryngeal cancer group, $\chi^2=21.7572, P<0.01$; [#]: Polyp of vocal cord vs. laryngeal group, $\chi^2=15.4908, P<0.01$

2.2 EGFR、TSLC1 在喉癌组织中表达的相关性

经 Spearman 等级相关分析,在 30 例喉癌组织

中,EGFR 呈高表达,而 TSLC1 呈低表达,两者同时阳性的有 3 例,同时阴性的有 2 例,两者表达一致率为 16.67%,无明显相关性($r = -0.0431, P > 0.05$),见表 3。

表 3 EGFR、TSLC1 在喉癌组织中表达的相关性
Table 3 EGFR, TSLC1 in laryngeal carcinoma expressed dependencies

EGFR	TSLC1		Total	<i>r</i>	<i>P</i>
	Positive	Negative			
Positive	3	23	26	-0.0431	>0.05
Negative	2	2	4		
Total	5	25	30		

3 讨论

EGFR 在生理状态下是细胞生长的调节因子,其信号可介导细胞的生长、增殖、分化、黏附、移动、存活及内环境的稳定等生命现象。EGFR 所介导的信号转导通路与肿瘤的发生、发展关系密切,在非小细胞肺癌、乳腺癌、消化道癌等都存在 EGFR 的表达或高表达^[6]。本研究发现喉癌组织中存在 EGFR 的高表达(26/30),明显高于喉组织癌前病变的表达率(16/30),癌前病变组表达率高于声带息肉组(4/30),差异具有统计学意义。表明 EGFR 在喉癌的发生、发展过程中可能起重要的作用。

TSLC1 是一种新的肿瘤抑制基因, Masuda 等^[7]通过在 Madin 2 Darby 犬肾细胞株中重新表达耦联绿色荧光蛋白的 TSLC1 蛋白,激光扫描聚焦显微镜观察发现 TSLC1 的细胞定位与细胞黏附分子极其相似。故认为 TSLC1 蛋白表达下降,其细胞黏附功能下降,就有可能发生浸润或扩散。在原发性肿瘤中,细胞间黏附的失败是肿瘤细胞浸润和转移的第一步^[8],肿瘤抑制基因 TSLC1 表达下调或缺失,与多种机体肿瘤的发生有关^[9],但目前在喉癌中的研究甚少。本研究表明 TSLC1 表达下调或缺失同样也可能在喉癌的发生、发展过程中起着重要的作用。

EGFR 属于酪氨酸激酶受体家族,信号转导的共同通路主要是 Ras/Raf/MEK/Erk 和 PI3K/Akt。而 TSLC1 属于免疫球蛋白超家族分子 IGSF^[10],与神经细胞黏附分子 NCAM1(neural cell adhesion

molecule, NCAM) 和 NCAM2 具有很高的同源性。TSLC1 蛋白含有胞外区、跨膜区和胞质区,这三个区域可能与 TSLC1 蛋白功能有着重要的关系。

综上所述,EGFR、TSLC1 在喉癌的发生、发展中具有重要作用,检测声带息肉、喉癌前病变、喉癌中 EGFR、TSLC1 的表达,可以为临床判断喉癌的发生及恶性程度及预后提供参考,有助于深入研究肿瘤细胞凋亡、侵袭转移的分子水平调控机制。

参考文献:

[1] Ferlito A, Carbone A, Rinaldo A, et al. "Early" cancer of the larynx: the concept as defined by clinicians, pathologists and biologists[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1996, 105(3): 245-250.

[2] 陈海蛟, 王浩, 王秋雁, 等. 表皮生长因子信号通路对前列腺癌细胞 DU145 表面整合素 $\alpha 5$ 、 $\beta 1$ 的调控[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(14): 966-969.

[3] Gomyo H, Arai Y, Tanigami A, et al. A 2-Mb sequence-ready contig map and a novel immunoglobulin superfamily gene IGSF4 in the LOH region of chromosome 11q23. 2[J]. Genomics, 1999, 62(2): 139-146.

[4] Kuramochi M, Fukuhara H, Nobukuni T, et al. TSLC1 is a tumor-suppressor gene in human non-small-cell lung cancer[J]. Nat Genet, 2001, 27(4): 427.

[5] Lu CD, Altieri DC, Tanigawa N. Expression of a novel anti-apoptosis gene, survivin, correlated with tumor cell apoptosis and p53 accumulation in gastric carcinomas[J]. Cancer Res 1998, 58(9): 1808-1812.

[6] Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 1995, 19(3): 183-232.

[7] Masuda M, Yageta M, Fukuhara H, et al. The tumor suppressor protein TSLC1 is involved in cell adhesion [J]. J Biol Chem, 2002, 277(34): 31014-31019.

[8] Hirohashi S, Kanai Y. Cell adhesion system and human cancer morphogenesis [J]. Cancer Sci, 2003, 94(7): 575-581.

[9] Murakami Y. Involvement of a cell adhesion molecule, TSLC1/IGSF4, in human oncogenesis[J]. Cancer Sci, 2005, 96(9): 543-552.

[10] Yamada D, Yoshida M, Williams YN, et al. Disruption of spermatogenic cell adhesion and male infertility in mice lacking TSLC1/IGSF, an immunoglobulin superfamily cell adhesion molecule[J]. Mol Cell Biol, 2006, 26(9): 3610-3624.

[编辑校对: 黄国玲]