

度与疾病本身的严重程度不呈正比。有学者认为儿童的认知功能是由基因与环境因素共同作用的结果,此外某些严重的疾病也可以导致 OSAHS 的发生^[13]。

本研究还发现,中重度 OSAHS 组血浆腺苷水平明显升高($41.9 \pm 17.7 \mu\text{g/L}$),与轻度 OSAHS 组与健康对照组比较有统计学意义($F = 4.165, P < 0.01$),而轻度 OSAHS 组与正常对照组无显著性差异($P > 0.05$)。同样的,有学者也发现 OSAHS 患者摄入腺苷受体拮抗剂咖啡后认知功能提高,表明血浆腺苷水平与 OSAHS 认知功能存在一定相关性^[14]。大量的证据表明内生性腺苷是促进清醒到睡眠这一过渡阶段的睡眠平衡因素;细胞外腺苷在清醒期则有选择性的聚集在基底核和皮质,在睡眠期间又缓慢的下降,OSAHS 患者反复出现夜间睡眠的觉醒,可以导致腺苷水平代偿性增高。此外,腺苷的血浆半衰期较短,且可被大多数细胞摄取,并经腺苷脱氢酶灭活,因此测定血浆中腺苷水平存在较多不稳定因素,需要采用含有腺苷灭活抑制剂的容器快速测定其含量。故本研究亦采用双嘧达莫化的试管抑制腺苷被快速灭活,所有血样收集后立即处理,并放置于 -70°C 冰箱待测。本研究结果显示轻度 OSAHS 组与正常对照组血浆腺苷水平无显著性差异($P > 0.05$),对于此现象不排除操作及测量过程中出现的误差,但也许对于轻度 OSAHS 组,其缺氧及夜间微觉醒程度不至于导致血浆腺苷水平的改变,而其具体的质变导致量变的过程仍需进一步研究。

综上所述,儿童 OSAHS 患者言语智商及操作智商偏低,而其血浆腺苷水平升高,提示可能是 OSAHS 儿童发生认知功能障碍的重要机制。

参考文献

1 Lumeng J, Chervin R. Epidemiology of pediatric obstructive sleep ap-

- nea[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 15(2): 242–252
- 2 Haensel A, Bardwell W, Mill P, *et al.* Relationship between inflammation and cognitive function in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2009, 13(1): 35–41
- 3 Kheirandish L, Gozal D. Neurocognitive dysfunction in children with sleep disorders[J]. *Dev Sci*, 2006, 9(4): 388–399
- 4 Bruin PF, Baagnato Mda C. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *J Bras Pneumol*, 2010, 36(2): 32–37
- 5 Findley LJ, Boykin M, Fallon T, *et al.* Plasma adenosine and hypoxemia in patients with sleep apnea[J]. *J Appl Physiol*, 1988, 64: 556–561
- 6 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会, 中华医学会耳鼻咽喉科学分会. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊疗指南草案(乌鲁木齐)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 42(2): 83–84
- 7 Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Pediatrics*, 2002, 109: 704–712
- 8 Beebe D. Neurobehavioral dysfunction in children with obstructive sleep apnea[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(8): e323
- 9 O'Brien LM, Gozal D. Behavioural and neurocognitive implications of snoring and obstructive sleep apnoea in children: facts and theory[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2002, 3(1): 3–9
- 10 Row BW. Intermittent hypoxia and cognitive function: implications from chronic animal models[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 618: 51–67
- 11 Halbower A, Degaonkar M, Barker P, *et al.* Childhood obstructive sleep apnea associates with neuropsychological deficits and neuronal brain injury[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(8): e301
- 12 Pears K, Fisher PA. Developmental, cognitive, and neuropsychological functioning in preschool – aged foster children: associations with prior maltreatment and placement history[J]. *J Dev Behav Pediatr*, 2005, 26(2): 112–122
- 13 Gozal D, Khtirandish L. Oxidant stress and inflammation in the snoring child: confluent pathways to upper airway pathogenesis and end-organ morbidity[J]. *Sleep Med Rev*, 2006, 10: 83–96
- 14 Norman D, Bardwell W, Lored J, *et al.* Caffeine intake is independently associated with neuropsychological performance in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2008, 12(3): 199–205

(收稿: 2012–04–17)

(修回: 2012–05–02)

TGF- β 1 和 MMP-2 在口腔鳞状细胞癌的表达及其与肿瘤浸润和转移相关性研究

胡振宇

摘要 目的 通过观察 TGF- β 1 和 MMP-2 在口腔鳞状细胞癌的表达情况, 探讨研究其与肿瘤浸润和转移相关性。
方法 运用免疫组化染色方法观察 TGF- β 1 和 MMP-2 在 36 例手术切除的口腔鳞状细胞癌组织中的表达情况, 并与正常组织

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目(Y208274)

作者单位: 310014 杭州, 浙江省人民医院

中的表达做对比,比较有无转移者的 TGF- β 1 和 MMP-2 表达情况,分析二者表达与肿瘤浸润和转移的相关性。**结果** 癌组织组 TGF- β 1 和 MMP-2 阳性表达明显高于正常组织,相比均有统计学意义($P < 0.05$);淋巴结转移者与无转移者 TGF- β 1 灰度值分别为 $59.47\% \pm 3.26\%$ 、 $17.51\% \pm 1.64\%$,MMP-2 分别为 $76.92\% \pm 5.48\%$ 、 $14.22\% \pm 1.35\%$,比较均有显著性差异($P < 0.05$);相关性分析显示二者表达与肿瘤浸润转移显著相关。**结论** TGF- β 1 和 MMP-2 在口腔鳞状细胞癌中高表达,其与肿瘤浸润和转移密切相关。

关键词 口腔鳞状细胞癌 TGF- β 1 MMP-2 浸润转移

Expression of TGF- β 1 and MMP-2 in Oral Squamous Cell Carcinoma and Its Correlation with Tumor Invasion and Metastasis. Hu Zhenyu. Zhejiang Provincial People's Hospital, Zhejiang 310014, China

Abstract Objective To explore the correlation of TGF- β 1 and MMP-2 with tumor invasion and metastasis by observing their expression in oral squamous cell carcinoma. **Methods** To observe the expression of TGF- β 1 and MMP-2 in oral squamous cell carcinoma in 36 cases of surgical resection by immunohistochemical staining, and to compare with normal tissue. **Results** TGF- β 1 and MMP-2 positive expression in cancer tissue was significantly higher than that in normal tissue ($P < 0.05$ or 0.01). TGF- β 1 gray value of lymph node metastasis patients and no metastasis patients were $59.47\% \pm 3.26\%$ and $17.51\% \pm 1.64\%$, the value of MMP-2 were $76.92\% \pm 5.48\%$ and $14.22\% \pm 1.35\%$, and there was significant difference between two groups ($P < 0.05$). The correlation analysis showed that the expression of TGF- β 1 and MMP-2 has significantly correlation with tumor invasion and metastasis. **Conclusion** High expression of TGF- β 1 and MMP-2 in oral squamous cell carcinoma can be obviously related to tumor invasion and metastasis.

Key words Oral squamous cell carcinoma; TGF- β 1;MMP-2;Invasion and metastasis

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是发生在口腔颌面部最常见的恶性肿瘤,发生率较高,且近年来呈上升趋势,目前在口腔黏膜原发恶性肿瘤中占 90% 以上,在头颈部肿瘤中占 40% 左右,具有易转移特性,5 年生存率为 50% ~ 60%^[1,2]。细胞外基质与基膜是肿瘤转移的屏障,而基质金属蛋白酶(matrix metallo proteinases, MMPs)是诱导其降解的关键酶类,在肿瘤转移中发挥重要作用^[3]。本研究通过对基质金属蛋白酶-2(MMP-2)及转化生长因子- β 1(TGF- β 1)在口腔鳞状细胞癌中的表达情况,探讨其表达高低与肿瘤浸润和转移的相关性,以期对 OSCC 临床治疗提供科学依据。

材料与方法

1. 标本及一般情况:标本均来源于笔者医院 2010 年 1 月 ~ 2012 年 6 月口腔鳞状细胞癌手术患者,共 36 例,每例患者均取癌原发灶及癌旁正常组织,均经病理证实为鳞状细胞癌。其中男性 25 例,女性 11 例,患者年龄 40 ~ 76 岁,平均年龄 58.95 ± 2.17 岁。其中高分化 14 例,中分化 17 例,低分化 5 例;有淋巴结转移者 10 例,无淋巴结转移者 26 例。

2. 主要试剂:TGF- β 1 兔抗人多克隆抗体、MMP-2 兔抗人多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司);SP 免疫组化试剂盒、DAB 显色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司)。

3. 方法:运用免疫组化染色方法观察 TGF- β 1 和 MMP-2 在 36 例手术切除的口腔鳞状细胞癌组织中的表达情况,并与正常组织中的表达情况做对比,分析 TGF- β 1 和 MMP-2 表达与肿瘤浸润和转移的相关性,进行统计学分析。

4. 免疫组化方法及结果判定:采用常规免疫组织化学 S-P 法。组织标本均为经 10% 中性甲醛液固定,石蜡包埋组织块,制成 $4\mu\text{m}$ 切片,免疫组化程序按试剂盒说明逐步进行。TGF- β 1、MMP-2 阳性表达判断以实质细胞胞膜或胞质出现黄色或棕黄色颗粒为准,采用华中科技大学同济医学院 HPLAS-1000 病理图像分析系统进行定量及图像分析。

5. 统计学方法:运用 SPSS 17.0 软件进行统计,数据计量资料应用 t 检验;计数资料应用 χ^2 检验,相关性分析采用 Spearman 等级相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 免疫组化法检测 TGF- β 1 表达情况:癌组织组 TGF- β 1 阳性表达明显高于正常组织组,两组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)(表 1、图 1、图 2)。

表 1 免疫组化法检测 TGF- β 1 表达情况

组别	<i>n</i>	阳性表达(<i>n</i>)	阳性率(%)	χ^2	<i>P</i>
癌组织组	36	20	55.56	7.024	0.036
正常组织组	36	4	11.11		

2. 免疫组化法检测 MMP-2 表达情况:癌组织中 MMP-2 阳性表达明显高于正常组织,两组相比差异有统计学意义($P < 0.01$)(表 2,图 3,图 4)。

3. TGF- β 1、MMP-2 表达与肿瘤浸润和转移的相关性分析:有转移者与无转移者 TGF- β 1 灰度值分别为 $59.47\% \pm 3.26\%$ 、 $17.51\% \pm 1.64\%$,MMP-2

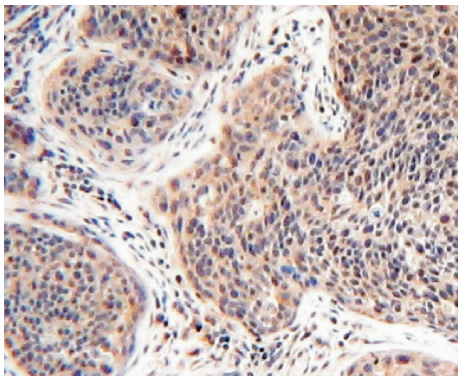


图 1 癌组织 TGF-β1 免疫组化 (×100)

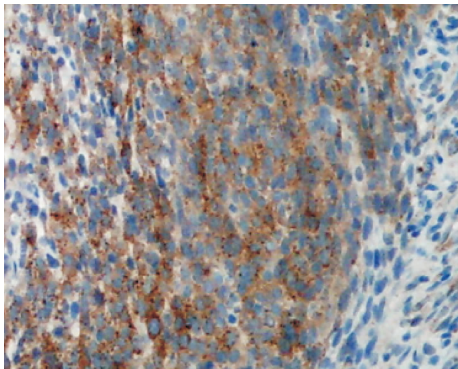


图 2 正常组织 TGF-β1 免疫组化 (×200)

表 2 免疫组化法检测 MMP-2 表达情况

组别	n	阳性表达(n)	阳性率(%)	χ^2	P
癌组织组	36	29	80.56	19.617	0.000
正常组织组	36	1	2.78		

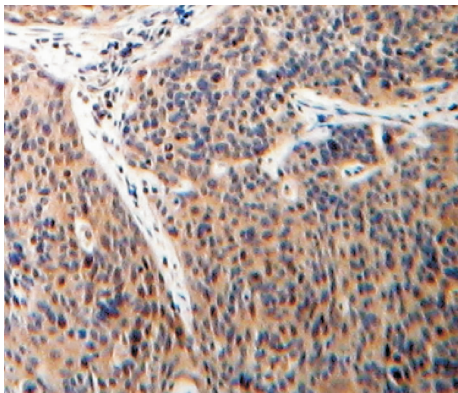


图 3 癌组织 MMP-2 免疫组化 (×100)

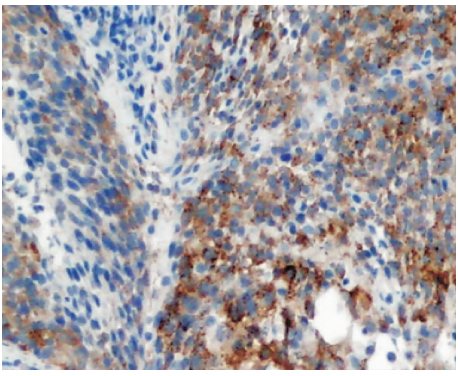


图 4 正常组织 MMP-2 免疫组化 (×200)

MMP-2、TGF-β1 表达与肿瘤浸润和转移呈显著相关。

讨 论

侵袭和转移是恶性肿瘤最明显的特征之一,是影响预后的重要因素,在其发生过程中细胞外基质和基膜重塑是关键环节,正常情况下,细胞外基质维持动态平衡,在参与细胞外基质降解的酶系中,基质金属蛋白酶及基质金属蛋白酶抑制剂起到了关键作用^[4]。口腔鳞状细胞癌临床并不少见,一般起源于口腔黏膜上皮,易发生颈部淋巴结转移,加之口腔颌面部血供淋巴循环丰富,为肿瘤转移提供了便利条件,因此,防止转移成为 OSCC 治疗的关键^[5]。因口腔部位的特殊性,手术治疗又多遗留瘢痕等,常给患者生理、心理造成极大的影响,而从口腔癌的发生机制上找寻防治手段成为研究的焦点。现代研究多从分子层面揭示肿瘤发生发展的可能机制,基质金属蛋白酶(MMPs)是一组锌离子依赖性内肽酶,目前 14 个亚型已被发现,且研究证实 MMP-2 与肿瘤的侵袭和转移的关系最为密切^[6]。TGF-β1 是一种多功能的蛋白质,对多种细胞的生长、分化具有调控作用,且正常和肿瘤细胞均可分泌,近年来其在肿瘤发生发展中的作用已越来越受重视,研究表明多种肿瘤中 TGF-β1 过表达与肿瘤的进展、预后有关^[7]。目前已有研究表明 MMP-2 是 OSCC 转移的重要生物学标志,与淋巴结转移和临床分期密切相关,监测及表达可辅助口腔鳞状细胞癌的诊疗,而 TGF-β1 在口腔鳞状细胞癌中的表达研究相对较少,有待深入探讨^[8]。

本研究通过观察 MMP-2 及 TGF-β1 在口腔鳞状细胞癌中的表达情况,意在探讨其与肿瘤浸润和转移的相关性,进一步探讨其可能的分子生物学机制。研究结果显示癌组织组 TGF-β1 和 MMP-2 阳性表达明显高于正常组织,相比均有统计学意义($P <$

灰度值分别为 $76.92\% \pm 5.48\%$ 、 $14.22\% \pm 1.35\%$,比较均有显著性差异($P < 0.05$);Spearman 相关系数进行相关性分析,数值如下,MMP-2: $r = 0.837$, $P = 0.000$;TGF-β1: $r = 0.628$, $P = 0.009$ 结果显示

0.05);转移者与无转移者 TGF- β 1 灰度值分别为 59.47% $\pm$ 3.26%、17.51% $\pm$ 1.64%, MMP-2 分别为 76.92% $\pm$ 5.48%、14.22% $\pm$ 1.35%,比较均有显著性差异($P < 0.05$);相关性分析显示二者表达与肿瘤浸润转移显著相关。TGF- β 1 和 MMP-2 在口腔鳞状细胞癌中高表达,其表达与肿瘤浸润和转移密切相关,具体机制则需进一步研究探讨。

参考文献

- 1 陈中,张素欣,张雨温. MMP1、TIMP1 和 TIMP3 在口腔鳞状细胞癌中的表达及临床意义[J]. 现代口腔医学杂志,2011,25(6):408-412
- 2 Becher N,Hein M,Uldbjerg N,et al. Balance between matrix metalloproteinases (MMP) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP) in the cervical mucus plug estimated by determination of free non-complexed TIMP [J]. Reprod Biol Endocrinol,2008,6(2):45-49
- 3 柳海,李秀,吴强. MMP-2、TIMP-2 在口腔鳞状细胞癌中表达的

- 临床病理研究[J]. 中国肿瘤,2009;15(6):251-254
- 4 李峰,满大鹏,南晓利,等. CD147 和 MMP-2 在口腔鳞状细胞癌中的表达及意义[J]. 黑龙江医药,2011,34(4):25-26
 - 5 Vasala K,Pakko P,Turpeenniemi-Hujanen T. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) immunoreactive protein in urinary bladder cancer: a marker of favorable prognosis [J]. Anticancer Res,2009,28(3):1757-1761
 - 6 叶金海,邢树忠,吴煜农. 口腔鳞状细胞癌上皮型钙依赖黏附蛋白及基质金属蛋白酶-2 表达的意义[J]. 口腔医学,2008,24(6):331-333
 - 7 孙桃姣,朱友家,陈建刚. 转化生长因子 β 1 和转化生长因子 β II 受体蛋白在口腔鳞状细胞癌中的表达[J]. 武汉大学学报,2010,25(5):542-544
 - 8 胡晓宁,李玉兰,金磊. MMP-2 和 TIMP-2 在口腔鳞状细胞癌中表达的意义[J]. 中国肿瘤临床与康复,2010,15(6):503-505
- (收稿日期:2012-07-30)
(修回日期:2012-10-15)

IMP3 在三阴性乳腺癌中的表达及其临床意义

邓再兴 陈莉萍 朱 凯 赖世平 纪存丽

摘 要 目的 研究胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 3(insulin-like growth II mRNA-binding protein 3,IMP3)在三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer,TNBC)的表达及其临床意义。**方法** 收集 62 例 TNBC 组织标本,免疫组织化学法检测 ER(estrogen receptor)、PR(progesterone receptor)和 HER-2(human epidermal growth factor receptor 2)的表达,同时随机挑选 60 例非 TNBC(non-triple-negative breast cancer,non-TNBC)作为对照组,并分析 IMP3 表达与乳腺癌患者临床病理特征的关系。**结果** IMP3 蛋白在 TNBC 组和 non-TNBC 组的阳性表达率分别为 56.5% 和 8.3%,IMP3 在 TNBC 组和 non-TNBC 组表达差异有统计学意义($P < 0.001$)。IMP3 的表达与组织学分级、Ki67 指数间有统计学意义($P < 0.01$),组织学分级越高及 Ki67 指数高者 IMP3 的表达越高。**结论** TNBC 高表达 IMP3 蛋白。IMP3 与肿瘤的增殖和高侵袭性相关,并有可能成为 TNBC 靶向治疗的潜在靶点。

关键词 乳腺肿瘤 三阴性乳腺癌 IMP3 免疫组织化学

Expression and Clinical Significance of IMP3 in Triple-negative Breast Cancer. Deng Zaixing, Chen Liping, Zhu Kai, Lai Shiping, Ji Cunli. Department of Pathology, Huzhou Maternity & Child Health Hospital, Zhejiang 313000, China

Abstract Objective To study the expression of Insulin-like growth II mRNA-binding protein 3 (IMP3) in triple-negative breast cancer (TNBC) and its clinical significance. **Methods** A total of 62 triple-negative breast cancer samples were collected. Expression of ER, PR and HER-2 was detected by immunohistochemical staining, and compared with those of 60 cases of non-TNBC, then the correlation of IMP3 expression with patients' clinical and pathological features was analyzed. **Results** The positive expression rates of IMP3 in TNBC and non-TNBC were 56.5% and 8.3% respectively and its difference had statistical significance ($P < 0.001$). The expression of IMP3 was correlated to histological grade and Ki67 index and its difference had statistical significance ($P < 0.01$). There was high positive rate in high grade and high Ki67 index patients. **Conclusion** IMP3 protein highly expressed in TNBC. IMP3 is association with tumor proliferation and invasiveness, and it may be a potential target for targeted therapy of TNBC.

Key words Breast neoplasms; Triple-negative breast cancer; IMP3; Immunohistochemistry

基金项目:浙江省医药卫生研究计划基金资助项目(2011KYA152);湖州市科技局自然科学基金资助项目(2011Y203)

作者单位:313000 浙江省湖州市妇幼保健院病理科(邓再兴、陈莉萍、朱凯、赖世平);乳腺外科(纪存丽)