

• 论 著 •

CCR5 的表达在乳腺癌的诊断与转移中的临床价值*

郭满盈¹⁽¹⁾, 陈 扬²⁽²⁾, 王 栋²

(1. 解放军第 98 医院:(1)检验科;(2)院部, 浙江湖州 313000; 2. 上海第二军医大学解剖学教研室 200433)

摘要:目的 探讨趋化因子受体 CCR5 在乳腺癌组织及其腋窝转移淋巴结中的表达及意义。方法 用免疫组织化学方法检测 35 例乳腺癌及其腋窝转移淋巴结组织、20 例乳腺纤维腺瘤组织(对照组)中的 CCR5。结果 乳腺癌组织 CCR5 阳性率为 74.2%(26/35), 乳腺纤维腺瘤组织中未发现 CCR5 的表达, 两种组织阳性表达率差异显著, $P < 0.01$ 。腋窝淋巴结转移灶中, CCR5 阳性者 21 例(60.0%, 21/35), 原发灶和腋窝淋巴结转移灶 CCR5 同时阳性者 21 例。结论 CCR5 在乳腺癌组织及其腋窝淋巴结中有异常表达, 其可能在乳腺癌的发生、发展及转移中发挥作用。

关键词: 乳腺肿瘤; 趋化因子受体 5; 乳腺癌; 肿瘤转移

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.04.004

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)04-0392-02

Expression and significance of chemokine receptor CCR5 for the diagnosis and metastasis of breast cancer*

Guo Manying¹, Chen Yang², Wang Dong³

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Office of Hospital, the 98th Hospital of PLA, Huzhou Zhejiang 313000, China, 3 Teaching and Research Section of Anatomy, the Second Military Medical University, Shanghai 200433)

Abstract: Objective To explore the expression of chemokine receptor CCR5 in breast cancer tissue and metastatic axillary nodes, and its clinical significance. **Methods** CCR5 was detected by immunohistochemical staining in 35 cases of breast cancer specimens and metastatic axillary nodes and 20 cases of breast fibroadenoma specimens(normal control). **Results** The positive rate of CCR5 in breast cancer tissue was 74.2%(26/35), higher than that in breast fibroadenoma ($P < 0.05$). The positive rate of CCR5 in metastatic axillary nodes was 60.0%(21/35), and there were 21 cases with positive expression of CCR5 in primary cancer tissue and metastatic axillary nodes simultaneously. **Conclusion** CCR5, which could be expressed abnormally in breast cancer tissues and metastatic axillary nodes, might play an important role in carcinogenesis, development and metastasis of breast cancer.

Key words: breast neoplasms; chemokine receptor5; neoplasm metastasis

趋化因子受体 5 (chemokine receptor 5, CCR5)是与 G 蛋白耦联的细胞趋化蛋白受体,主要表达于白细胞上如单核细胞、T 细胞、树突细胞及 NK 细胞等,与包括肿瘤在内的许多疾病的发生、发展有密切关系^[1-2]。文献报道数种趋化因子受体如 CXCR4、CCR6 及 CCR7 等与乳腺癌细胞的生长和转移有关^[3-4]。本研究对发生转移的乳腺癌组织原发灶及其腋窝淋巴结转移灶中的 CCR5 进行了检测,探讨 CCR5 在乳腺癌发生、发展及其腋窝淋巴结转移中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 35 例乳腺癌患者为该院住院病例,均为女性,平均年龄 52 岁,所有病例术后均经病理学检查确诊为浸润性导管癌,均发生腋窝淋巴结转移,术前未接受化疗、放疗及其他治疗。按 AJCC 的 TNM 分期标准:Ⅱ期 19 例,Ⅲ期 16 例。女性乳腺纤维腺瘤患者 20 例,平均年龄 36 岁。所有病例近期均无急性炎性及糖尿病等慢性病史。

1.2 方法 用免疫组织化学方法检测乳腺癌组织、腋窝淋巴结转移灶及乳腺纤维腺瘤组织中 CCR5 的表达。无菌操作下收集手术切除的乳腺肿块及淋巴结,经 4%多聚甲醛固定,石蜡包埋,切片。主要步骤为:(1)石蜡切片常规脱蜡至水;(2)0.3% H₂O₂ 室温反应 20 min;(3)抗原修复,100℃,10 min,2 次;(4)加工作浓度的一抗,37℃,1 h;(5)加生物素化羊抗鼠 IgG,37℃,30 min;(6)加酶,37℃,30 min;(7)DAB 染色,苏木素衬染;(8)树脂封片,镜检。磷酸盐缓冲液代替一抗作阴

性对照。阳性显示为细胞膜、细胞浆呈棕褐色,部分细胞核亦呈棕褐色,背景为紫蓝色。表达以超过 10%的肿瘤细胞染色为阳性。同时,忽略较弱或可疑的染色。

1.3 统计学处理 为 χ^2 检验。

2 结 果

35 例乳腺癌组织中有 26 例表达 CCR5,阳性率为 74.2%(26/35),未表达 CCR5 的有 9 例;20 例乳腺纤维腺瘤组织中未检测到 CCR5 的阳性表达,两种组织阳性表达率差异显著, $P < 0.01$ 。Ⅱ期 19 例中有 13 例阳性,阳性率为 68.4%(13/19),Ⅲ期 16 例中有 13 例阳性,阳性率为 81.3%(13/16),各期 CCR5 阳性表达率无显著性差异, $P > 0.05$ 。腋窝淋巴结转移灶中,CCR5 阳性者 21 例(60.0%, 21/35),Ⅱ期 19 例中有 10 例阳性,阳性率为 52.6%(10/19),Ⅲ期 16 例中有 11 例阳性,阳性率为 68.8%(11/16),各期 CCR5 阳性表达率无显著性差异, $P > 0.05$ 。原发灶和腋窝淋巴结转移灶 CCR5 同时阳性者 21 例。

3 讨 论

趋化因子(chemokine)是由多种细胞产生的,对中性粒细胞、单核细胞或淋巴细胞具有显著趋化活性的小分子产物,其生理作用由特异性趋化因子受体介导,趋化因子及其受体参与多种生理、病理过程,如:调控造血干细胞迁移及归巢;介导 HIV 感染宿主细胞;参与恶性肿瘤的生长、肿瘤组织血管生成、癌细胞浸润和转移等^[5-7]。

* 基金项目:南京军区科技创新课题(09MA010)。

乳腺癌在许多大中城市已居妇女恶性肿瘤的首位,发病率呈逐年上升趋势,其发病机制未明^[8-9]。研究表明,包括乳腺癌在内的恶性肿瘤的发生、发展及转移与趋化因子及趋化因子受体有密切关系,部分趋化因子及其受体可通过促进肿瘤细胞的增殖和肿瘤组织中血管的生成而促进肿瘤的生长和转移^[7]。2001 年 Muller 等发现乳腺癌细胞高表达趋化因子受体 CXCR4,而肺、骨骼等组织则分泌趋化因子 SDF-1(CXCR4 的唯一配体),从而“吸引”乳腺癌细胞,引起癌转移^[10]。Andre1 等率先发现乳腺癌组织细胞上有 CCR6 的表达,且其表达与靶器官的定向转移有关^[11]。迄今为止,在乳腺癌组织细胞上已发现有多种趋化因子受体的表达,其转移的途径(经淋巴道或血道)及靶器官都与所表达的趋化因子受体种类有关。本组对乳腺癌组织上 CCR6、CCR7 及 CXCR4 等趋化因子受体的表达情况也进行过研究,发现其表达率与癌细胞是否发生转移有关^[12-13]。

本组曾对未发生转移的原位乳腺癌组织上 CCR5 的表达情况进行过初步探讨^[14],现对发生转移的乳腺癌组织原发灶及其腋窝淋巴结转移灶中 CCR5 的表达情况进行了检测,结果发现,35 例乳腺癌组织中有 26 例表达 CCR5,阳性率为 74.2% (26/35),未表达 CCR5 的有 9 例;20 例乳腺纤维腺瘤组织未检测到 CCR5 的阳性表达,两种组织阳性表达率差异显著, $P < 0.01$ 。癌组织上表达的 CCR5 可能在乳腺癌的生长、血管生成等方面发挥作用,未表达 CCR5 的乳腺癌组织上也可能存在其他趋化因子受体的表达。腋窝淋巴结转移灶中,CCR5 阳性者 21 例(60.0%, 21/35),原发灶和腋窝淋巴结转移灶 CCR5 同时阳性者 21 例。腋窝淋巴结转移灶中表达的 CCR5 可能在促进癌细胞淋巴结转移方面发挥作用,未发现 CCR5 表达的转移灶中可能有其他趋化因子受体的表达。各期癌组织及腋窝淋巴结转移灶中 CCR5 的表达率无显著性差异,提示 CCR5 在肿瘤发生、发展的多个时期就存在重要作用,也可能与标本量少有关。总之,CCR5 在乳腺癌组织及其腋窝淋巴结中的异常表达提示其可能在肿瘤的生长和淋巴结转移中有重要作用。因为趋化因子受体作用网络和肿瘤生长转移的复杂性,CCR5 在乳腺癌发生、发展及转移中的具体作用机制还需要进一步的实验探讨。

参考文献

[1] 李文磊,章阳,孟凡云,等. 乳腺浸润性导管癌及其腋窝转移淋巴

结中 CCR5 的表达变化及意义[J]. 山东医药,2009,49(10):19-20.
 [2] 姚晓莉,童鹤翔,涂毅,等. CCL5 及其受体在乳腺癌组织中的表达及其意义[J]. 中华实验外科杂志,2007,24(5):590-592.
 [3] 陈宏武,吴国英,张国君. CXCR4 表达对乳腺癌进展及预后的意义[J]. 国际肿瘤学杂志,2011,38(8):36-38.
 [4] 马向涛,余力伟,付静. 乳腺浸润性导管癌腋窝淋巴结转移与趋化因子受体 CCR6/CCL20 表达的关系[J]. 中华实验外科杂志,2008,25(5):580-581.
 [5] 关众,曹明智,章阳,等. 中国汉族乳腺癌人群趋化因子受体 5 基因 m303 位点突变观察[J]. 山东医药,2010,50(22):22-23.
 [6] 沈三弟,吴爱国,赵志. 5-杂氮-2'-脱氧胞苷降低了乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的体外迁移能力[J]. 重庆医学,2010,39(10):1209-1211.
 [7] 郭满盈,陈扬,王栋,等. 乳腺癌患者外周血中趋化因子及其受体的研究[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(1):54-55.
 [8] 任丽,陈瑛. 乳腺癌骨转移的实验室检测进展[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(2):137-138.
 [9] 刘莉莉,陈亮,林永志,等. 血清 CA153、CA125 和 CEA 联合检测在乳腺癌诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(9):858-859.
 [10] Muller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis[J]. Nature,2001,410(6824):50-56.
 [11] Andre1 F, Cabioglu N, Assil H, et al. Expression of chemokine receptors predicts the site of metastatic relapse in patients with axillary node positive primary breast cancer[J]. Ann Oncol,2006,17(6):945-951.
 [12] 郭满盈,陈扬,吴林松,等. 乳腺癌组织趋化因子受体 CXCR4 的表达与意义[J]. 国际检验医学杂志,2007,28(10):888-889.
 [13] 郭满盈,罗媛辉,陈扬,等. 趋化因子受体 CCR6 及 CCR7 在乳腺癌组织上的表达与意义[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(1):28-29.
 [14] 王栋,郭满盈,郭葆玉. 趋化因子受体 5 在乳腺浸润性导管癌组织的表达及意义[J]. 第二军医大学学报,2005,26(6):657-659.

(收稿日期:2011-10-11)

(上接第 391 页)

测患者预后的依据。

参考文献

[1] 钱令涛,郭景鹏. 重型颅脑外伤血糖水平与白细胞变化及其对病情预后关系的研究[J]. 安徽卫生职业技术学院学报,2008,7(2):23-24.
 [2] 徐跃,郭莲. 急性创伤性脑损伤后凝血病患者的血糖水平与预后的相关性研究[J]. 中国全科医学,2011,14(2):614-616.
 [3] 戴桂良,刘石保. 颅脑外伤应激性血糖水平与病情转归的相关性分析[J]. 中国医疗前沿,2010,5(3):19.
 [4] 陈贱兰,肖淑莲,范地福. 高血糖水平与颅脑外伤患者预后的分析[J]. 中国现代医学杂志,2009,19(5):794-795.
 [5] 路红社,朱诚,粟波,等. 大鼠颅脑伤后血糖变化[J]. 第二军医大学学报,1996,17(4):333-335.
 [6] 吴国彪,任安洲. 重型颅脑损伤患者血糖水平升高的临床研究[J]. 实用神经疾病杂志,2005,8(4):20-21.

[7] 安刚,杨阳. 颅脑外伤患者血糖变化与预后的关系[J]. 临床和实验医学杂志,2007,6(1):67.
 [8] 吴向东,张或,王福生,等. 颅脑外伤急性期血糖水平与病情预后关系的研究[J]. 中国现代医学杂志,2002,12(1):66-67.
 [9] 庞克军,马树海,柴迎春,等. 重型脑外伤应激性高血糖存活患者血糖转归情况观察[J]. 中国现代医药杂志,2008,10(9):46-47.
 [10] Nyquist P. Management of acute intracranial and intraventricular hemorrhage [J]. Crit Care Med,2010,38(3):946-953.
 [11] Song EC, Chul K, Jeong SW, et al. Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage [J]. Stroke,2003,34(9):2215.
 [12] Salim A, Hadjizacharia P, Dubose J, et al. Persistent hyperglycemia in severe traumatic brain injury: an independent predictor of outcome[J]. Am Surg,2009,75(1):25-29.

(收稿日期:2011-10-11)