

- 116(1):66-68.
- [19] 邹华,高伟,田鹏,等.慢性鼻窦炎伴鼻息肉与 HLA-DPB1、DQB1 基因相关性研究[J].中国免疫学杂志,2011,27(10):899-902.
- [20] 孙筱放,黎青,孙逸平,等.中国广东汉族群体 HLA II 类基因多态性的研究[J].广州医学院报,1998,8(5):48.

• 短篇论著 •

- [21] GHILARDI N, KLJAVIN N, CHEN Q, et al. Compromised humoral and delayed-type hypersensitivity responses in IL-23-deficient mice[J]. J Immunol, 2004, 172(5): 2827-2833.

(收稿日期:2021-09-12 修回日期:2022-01-18)

VEGF、S-100P 及 clusterin 在腱鞘巨细胞瘤中的表达情况及临床意义

潘 媚¹,巫 娟¹,陈金蓉²

1. 四川省骨科医院病理科,四川成都 610041;2. 成都 416 医院病理科,四川成都 610051

摘要:目的 探讨血管内皮生长因子(VEGF)、钙结合蛋白 100(S-100P)及丛生蛋白(clusterin)在腱鞘巨细胞瘤中的表达情况及临床意义。方法 以 2018 年 8 月至 2021 年 2 月在四川省骨科医院就诊的腱鞘巨细胞瘤患者 72 例作为观察组,另选择同期在成都市 416 医院行健康体检的良性纤维病变者 72 例作为对照组,应用免疫组织化学法检测 VEGF、S-100P 及 clusterin 水平,并比较不同病理特征患者之间的差异。结果 观察组 VEGF、S-100P 及 clusterin 相对表达水平明显高于对照组($P < 0.05$);不同性别、年龄、肿瘤部位患者 VEGF、S-100P 及 clusterin 相对表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);不同局限性、包膜及肿瘤最大径患者 VEGF、S-100P 及 clusterin 相对表达水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。通过相关性分析,患者的 VEGF、S-100P 及 clusterin 水平与疾病的局限性、包膜及肿瘤最大径呈正相关($r = 0.321 \sim 0.852, P < 0.05$)。结论 腱鞘巨细胞瘤与 VEGF、S-100P 及 clusterin 的表达相关,VEGF、S-100P 及 clusterin 可能与腱鞘巨细胞瘤的包膜不完整及弥漫等病理特征有一定关系。

关键词:腱鞘巨细胞瘤; 血管内皮生长因子; 钙结合蛋白 100; 丛生蛋白; 病理特征; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.09.027

文章编号:1673-4130(2022)09-1145-03

中图法分类号:R446.6

文献标志码:A

腱鞘巨细胞瘤是临床较为常见的四肢肿物,其主要起源于腱鞘及肌腱之间的滑囊细胞,疾病进展较为缓慢,多为良性^[1]。有研究者将腱鞘巨细胞瘤作为炎性反应性疾病^[2]。而在 2013 年世界卫生组织将其称之为纤维组织细胞性肿瘤^[3]。钙结合蛋白 100 (S100P)通过对钙离子依赖性信号通路的介导作用,影响肿瘤细胞的增殖与分化。血管内皮生长因子 (VEGF)可通过调控局部病灶部位的肿瘤组织的新生血管,进一步对肿瘤细胞的浸润作用进行调控^[4]。丛生蛋白(clusterin)又名睾酮抑制性前列腺信使-2,其与恶性肿瘤疾病的相关研究较多,但是与腱鞘巨细胞瘤的研究较少^[5]。本研究主要通过腱鞘巨细胞瘤的免疫组织化学法研究及 VEGF、S-100P 及 clusterin 的表达规律对患者病理类型的诊断进行分析,为临床诊断提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性研究,以 2018 年 8 月至 2021 年 2 月在四川省骨科医院就诊的腱鞘巨细胞瘤患者 72 例作为观察组,其中男 23 例,女 49 例;年龄 24~65 岁,平均(40.00 ± 11.14)岁;体质量指

(24.85 ± 2.69)kg/m²;手足关节部位 29 例,膝关节 31 例,踝关节 12 例;局限型 51 例,弥漫型 21 例;完整包膜 29 例,不完整包膜 43 例。另选择同期成都 416 医院行健康体检的良性纤维病变者 72 例作为对照组,其中男 27 例,女 45 例;年龄 24~65 岁,平均(40.44 ± 11.61)岁;体质量指(24.66 ± 2.62)kg/m²。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患者均签署知情同意书,并经伦理委员会论证通过。

观察组纳入标准:(1)符合腱鞘巨细胞瘤诊断标准^[6];(2)入组前未进行抗肿瘤治疗;(3)签署知情同意书。排除标准:(1)严重心脏、肝、肾功能障碍;(2)中途退出本研究。

1.2 研究方法 分别对观察组及对照组的病变组织进行采集,采用 10% 中性甲醛水溶液固定,常规脱水,石蜡包埋后进行连续切片,切片的厚度设定为 4 μm,采用 pH6.0 的柠檬酸修复液对石蜡切片进行脱蜡及脱水,采用高压加热法对抗原进行修复。分别采用 1:100 的 VEGF、S-100P 及 clusterin 抗体进行滴加,在 4 °C 下进行孵育过夜,采用多聚物酶标二抗进行滴

加后,在37℃下孵育45 min,采用DAB进行显色,苏木精进行复染。细胞浆内出现棕黄色或棕褐色颗粒物即为VEGF、S-100P及clusterin阳性。采用染色强度及阳性细胞的二级计数法对VEGF、S-100P及clusterin进行评分,无染色则为0分,淡黄色则为1分,黄褐色则为2分,深褐色则为3分。阳性细胞数目比例为<10%则为0分,10%~25%则为1分,>25%~50%则为2分,>50%~100%则为3分。染色强度及染色比例的评分乘积可作为以上蛋白表达程度的评价依据,<6分以下为低表达,≥6分则为高表达^[7]。

1.3 观察指标

1.3.1 两组患者 VEGF、S-100P 及 clusterin 相对表达水平比较 分别对观察组及对照组 VEGF、S-100P 及 clusterin 相对表达水平进行分析。

1.3.2 不同病理特征患者 VEGF、S-100P 及 clusterin 相对表达水平比较 分别对不同病灶部位、性别、年龄、病变程度、包膜完整性患者 VEGF、S-100P 及 clusterin 相对表达水平进行比较。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关性分析对 VEGF、S-100P 及 clusterin 相对表达水平与局限性、包膜及肿瘤最大径的相关性进行分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 VEGF、S-100P 及 clusterin 相对表达水平比较 观察组 VEGF、S-100P 及 clusterin 相对表达水平明显高于对照组 (*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 两组 VEGF、S-100P 及 clusterin 相对表达水平比较

组别	<i>n</i>	VEGF	S-100P	clusterin
观察组	72	3.27±1.21	4.62±0.87	4.42±1.03
对照组	72	1.44±0.81	1.02±0.48	0.88±0.22
<i>t</i>		10.664	7.833	28.520
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病理特征患者 VEGF、S-100P 及 clusterin 相对表达水平比较 不同性别、年龄、肿瘤部位患者 VEGF、S-100P 及 clusterin 相对表达水平比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05);不同局限性、包膜及肿瘤最大径患者 VEGF、S-100P 及 clusterin 相对表达水平比较,差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 2。

2.3 相关性分析 通过相关性分析,患者 VEGF、S-100P 及 clusterin 与疾病局限性、包膜及肿瘤最大径呈正相关 (*r* = 0.321~0.852), 见表 3。

表 2 不同病理特征患者 VEGF、S-100P 及 clusterin 相对表达水平比较

组别	<i>n</i>	VEGF	S-100P	clusterin
性别				
男	49	3.33±1.21	4.60±1.81	4.47±1.15
女	23	3.14±0.87	4.66±1.48	4.31±1.27
<i>t</i>		1.082	0.218	0.792
<i>P</i>		0.281	0.828	0.429
年龄(岁)				
≥45	50	3.42±1.53	4.55±1.22	4.51±1.23
<45	20	2.95±1.52	4.77±1.33	4.23±1.16
<i>t</i>		1.849	1.034	1.405
<i>P</i>		0.067	0.303	0.162
肿瘤部位				
手足	29	3.26±1.02	4.45±1.03	4.44±1.16
踝部	12	3.22±1.22	4.65±0.33	4.60±1.24
膝关节	31	3.32±1.63	4.77±2.16	4.33±1.16
<i>F</i>		0.236	0.412	0.562
<i>P</i>		0.526	0.410	0.369
局限性				
局限型	51	2.18±1.21	2.51±0.88	2.94±0.27
弥漫型	21	5.92±1.82	9.74±1.53	8.01±2.17
<i>t</i>		8.662	20.315	10.673
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001
包膜				
完整	29	2.88±1.57	2.56±1.33	2.55±1.17
不完整	43	3.53±1.28	6.01±1.22	5.68±1.25
<i>t</i>		2.723	16.220	15.512
<i>P</i>		0.007	<0.001	<0.001
肿瘤最大径(cm)				
≥2.8	29	3.51±1.02	5.02±1.03	5.55±1.02
<2.8	43	3.11±1.22	4.35±1.12	3.66±1.15
<i>t</i>		2.134	3.736	10.433
<i>P</i>		0.035	<0.001	<0.001

表 3 相关性分析

指标	VEGF	S-100P	clusterin
局限性			
<i>r</i>	0.459	0.523	0.623
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001
包膜			
<i>r</i>	0.521	0.520	0.852
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001
肿瘤最大径			
<i>r</i>	0.417	0.852	0.321
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

腱鞘巨细胞瘤主要是起源于腱鞘及关节滑膜层的良性病变,好发于手指、足部的腱鞘滑膜组织及小关节。有研究报道指出,腱鞘巨细胞瘤也可发生于臀部、腕部及肩部^[8]。腱鞘巨细胞瘤高发于 30~50 岁,女性患者发病率明显高于男性。在疾病进展中,肿瘤生长速度较为缓慢,结节的大小在多年内可维持在一定大小。2013 年世界卫生组织将其定义在纤维组织细胞瘤范畴^[9]。目前,按照肿瘤生长方式,可以将其分为局限型及弥漫型两种类型。局限型腱鞘巨细胞瘤主要发生在手部及腕关节,其比例可达 65%~89%^[9-10]。在手部病变部位中,主要以食指及中指作为主要病灶部位,而膝关节等下肢部位的腱鞘巨细胞瘤发病较少。

VEGF 主要位于机体 6 号染色体中,通过基因编码形成 VEGF 蛋白,可与血管内皮细胞特异性结合,促进血管生长因子形成^[7]。本研究中,观察组 VEGF 相对表达水平明显高于对照组,且随着肿瘤最大径增大及局限性改变,VEGF 相对表达水平明显上升。在疾病的进展中,当突破包膜及局限性降低时,肿瘤细胞的增殖需要获取较多的氧气及营养物质,新生的毛细血管代偿性增多,但是在新生毛细血管的形成过程中,由于受到局部病灶部位的肿瘤细胞及炎性细胞的双重影响,病灶部位的血管内皮功能发生明显紊乱,进一步造成内皮细胞特异性表达 VEGF^[11]。而局部病灶部位的血管密度分析虽然可以在一定程度上反映局部病灶部位的血管形成情况,但是其对病灶部位的采样具有明显依赖性。S-100P 在肿瘤细胞的异常表达与患者肿瘤细胞的生长、浸润及转移密切相关^[10]。本研究中,观察组 S100P 相对表达水平较对照组明显升高,且不同局限性、包膜及肿瘤最大径患者 S-100P 相对表达水平比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。有研究报道认为,腱鞘巨细胞瘤患者组织中基因启动子区域的甲基化状态与患者的浸润程度及临床分型存在一定相关性,局部病灶部位的甲基化状态情况越高,患者的浸润程度及临床分型严重程度越高^[12]。clusterin 是从睾丸液体中分离得到,在多种肿瘤组织中呈现较高表达水平,同时在组织重建、结构重建、扩膜转运对巨噬细胞具有趋化性,在一定程度上促进了肿瘤细胞进展。在本研究中,虽然腱鞘巨细胞瘤不是恶性肿瘤,多数为良性肿瘤,但是观察组 clusterin 相对表达水平明显高于对照组,且 clusterin 与疾病的局限性、包膜及肿瘤最大径呈正相关,说明 clusterin 在腱鞘巨细胞瘤的疾病进展中发挥重

要作用。

综上所述,腱鞘巨细胞瘤与 VEGF、S-100P 及 clusterin 表达可能相关,VEGF、S-100P 及 clusterin 与腱鞘巨细胞瘤的包膜不完整弥漫型、局限性、肿瘤最大径等病理特征可能存在一定关系。

参考文献

- [1] 林奕城,袁勇,郭立,等.膝关节髌下脂肪垫占位性病变的 MRI 表现[J].临床放射学杂志,2021,40(4):771-775.
- [2] 魏石.富于巨细胞的骨病变[J].中华病理学杂志,2021,50(3):277-281.
- [3] BYERS J, YIN H, RYTTING H, et al. PD-L1 expression in angiomyoid fibrous histiocytoma[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):2183.
- [4] 马世伟,吕丰.改良菱形皮瓣修复手指肿瘤切除术后遗留软组织缺损创面[J].中华手外科杂志,2020,36(6):478-479.
- [5] 徐小丽,王娟,张娜,等.超声在局限型腱鞘巨细胞瘤诊断中的应用价值[J].中国超声医学杂志,2020,36(11):1031-1034.
- [6] ZENG P, ZHANG A, SONG L, et al. Giant cell tumour of the tendon sheath of the spine: clinical features and imaging findings[J]. Insights Imag, 2021, 12(1):98-104.
- [7] WANG J, DU Z, YANG R, et al. Surgical strategy of pediatric benign sacral tumors[J]. J Pediatr Orthop, 2021, 41(4):227-235.
- [8] CRIM J, DYROFF S L, STENSBY J D, et al. Limited usefulness of classic MR findings in the diagnosis of tenosynovial giant cell tumor[J]. Skeletal Radiol, 2021, 50(8):1585-1591.
- [9] LAMIAA H, OSSAMA A, MAZEN K, et al. Osteoclast-like giant cells: focus on entities relevant to dermatopathology and underlying pathogenesis[J]. Am J Dermatopathol, 2021, 43(3):163-173.
- [10] ZHURAKIVSKA K, TROIANO G, MONTELLA M, et al. Oral health and molecular aspects of malignant fibrous histiocytoma patients: a systematic review of the literature[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(4):1426.
- [11] SHIBAYAMA H, MATSUI Y, KAWAMURA D, et al. Fibroma of tendon sheath of the hand in a 3-year-old boy: a case report[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2020, 21(1):732.
- [12] HÜSEYİN B Ç, SİBEL K, ENGIN E, et al. Tenosynovial giant cell tumor in the hand: experience with 173 cases [J]. J Hand Surg Asian Pac Vol, 2020, 25(2):158-163.

(收稿日期:2021-10-22 修回日期:2022-01-03)