

· 论 著 ·

[文章编号] 1007-385X(2007)01-0069-06

生长抑素受体亚型与 EGFR 在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义

刘 欣¹, 田慧芳¹, 王秀问², 丁吉远³ (1. 山东大学医学院, 济南 250012; 2. 山东大学齐鲁医院肿瘤中心, 济南 250012; 3. 济南军区总医院病理科, 济南 250031)

[摘 要] **目的:** 探讨生长抑素受体(somatostatin receptor , SSTR)亚型 SSTR2A、SSTR5 与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor , EGFR)在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer , NSCLC)组织中的异常表达及其临床意义。**方法:** 用免疫组化(S-P 法)检测 SSTR2A、SSTR5 和 EGFR 3 种蛋白在 62 例 NSCLC 组织标本和 7 例癌旁肺组织标本中的表达情况, 并进行预后随访。**结果:** 在 62 例 NSCLC 组织中, SSTR2A 蛋白阳性表达 30 例, 占 48.3%; SSTR5 阳性表达 44 例, 占 70.9%。SSTR2A、SSTR5 蛋白表达与 NSCLC 的 TNM 分期有密切相关($P < 0.05$), 但与 NSCLC 患者的年龄、性别、吸烟与否、病理类型、肿瘤大小和淋巴结转移均无明显相关($P > 0.05$)。同组中, EGFR 蛋白在癌旁肺组织中无一例表达, 而在 NSCLC 组织中有 35 例阳性, 占 56.4%; EGFR 蛋白的表达与 NSCLC 患者的年龄、性别、吸烟与否、肿瘤组织类型、肿瘤大小、TNM 分期、病理分级及淋巴结转移均无显著差异($P > 0.05$)。SSTR2A、SSTR5 蛋白表达与 EGFR 蛋白的表达呈负相关关系。SSTR2A、SSTR5 蛋白阳性表达者的 3 年生存率分别为 64.5% 和 65.9%, 阴性表达者为 45.2% 和 22.2%, 两者之间差异显著($P < 0.05$); EGFR 蛋白阳性表达者的 3 年生存率为 30.8%, 阴性表达者为 69.4%, 两者之间差异显著($P < 0.05$); **结论:** SSTR2A、SSTR5 和 EGFR 的表达能提示非小细胞肺癌的生物学行为, 三者的联合检测对非小细胞肺癌淋巴结转移、病理分期及预后的评估有临床意义。

[关键词] 肺肿瘤; 生长抑素受体; 表皮生长因子受体; 免疫组化; 预后

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

Expression of somatostatin receptor subtypes and epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer and their clinical significance

LIU Xin¹, TIAN Hui-fang¹, WANG Xiu-wen², DING Ji-yuan³ (1. Medical College of Shandong University, Ji'nan 250012, China; 2. Oncology Center, Qilu Hospital, Shandong University, Ji'nan 250012, China; 3. Department of pathology, General Hospital, PLA Jinan Military Area Command, Ji'nan 250012, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of somatostatin receptors (SSTR) subtypes (SSTR2A, and SSTR5) and epidermal growth factor receptor (EGFR) in non-small cell lung cancer (NSCLC) and their clinical relevance. **Methods:** The expressions of SSTR2A, SSTR5, and EGFR in 62 NSCLC specimens and 7 adjacent normal lung tissues were examined using immunohistochemical method (S-P). All patients were followed up in this study. **Results:** The positive rates of SSTR2A and SSTR5 in the 62 specimens were 48.3% (30 cases) and 70.9% (44 cases), respectively. The positive rates of SSTR2A and SSTR5 were closely related to TNM stage ($P < 0.05$), but not to patients' ages, sexes, smoking history, pathological types, tumor sizes, and lymph metastases ($P > 0.05$). In the same group, EGFR expressed in 56.4% (35 cases) of NSCLC specimens, but was not expressed in the 7 normal specimens. The positive rate of EGFR was not related to the ages, sexes, smoking history, histological types, tumor sizes, TNM stages, pathological classification, and lymph metastases ($P > 0.05$). There was a negative correlation between the EGFR expression with the expression of SSTR2A and SSTR5 in NSCLC tissues. The 3-year survival rates were 64.5% and 65.9% in patients positive of SSTR5 and SSTR2A, respectively; and were 45.2% and 22.2% for those negative of SSTR5 and SSTR2A, respectively ($P < 0.05$). The 3-year survival rate was 30.8% for patients positive of EGFR protein and 69.4% for those negative of it ($P < 0.05$). **Conclusion:** The expressions of SSTR2A, SSTR5, and EGFR can reflect the biology behavior

[基金项目] 山东省科技攻关项目(No. 2004GG3202017)

[作者简介] 刘 欣(1976-), 女, 山东济南人, 硕士, 主治医师, 主要从事临床肿瘤治疗方面的研究, 现工作单位为济南军区总医院肿瘤科

[通讯作者] 王秀问, E-mail: wangxw12@ yahoo. com

of lung cancer, and the examination of them may be helpful for evaluation of the lymph node metastases, pathological classification, and prognosis of NSCLC.

[Key words] lung neoplasms; somatostatin receptor; epidermal growth factor receptor; immunohistochemical method; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2007, 14(1):69-74]

近年的研究表明,多种肿瘤细胞株表达生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)。生长抑素及其类似物不仅能够明显抑制多种体外培养的肿瘤细胞增殖,而且能够抑制荷瘤裸鼠的肿瘤生长^[1]。SSTR在肺癌,特别是在小细胞肺癌和支气管类癌中高表达,亚型SSTR1 mRNA在非小细胞肺癌中鳞癌的表达率高于腺癌^[2-3]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)属于跨膜受体,当与不同配体结合后被活化,向细胞内传递增殖信号,在局部增殖方面发挥重要作用,参与肿瘤移动、黏附、浸润和血管生成等^[4-5]。已经证实,表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及EGFR高表达的肿瘤患者预后较差,生长抑素可以通过干扰生长因子的合成及阻断细胞内调节细胞生长信号的传递而抑制肿瘤生长^[6]。本研究应用免疫组织化学染色方法,检测62例非小细胞肺癌(non small cell lung carcinoma, NSCLC)组织标本中SSTR亚型SSTR2A、SSTR5和EGFR的表达情况,并探索两者表达的关系,及其在NSCLC诊治中的临床意义。

1 材料与方法

1.1 病例选择

收集1999年8月至2005年2月于我院行根治性手术切除(肺叶切除术或全肺切除术和淋巴结清扫术)并经病理证实的NSCLC患者(术前未经化疗,放疗)石蜡包埋标本62份。62例患者中男38例,女24例;年龄37~77岁,中位年龄56.5岁。各病例的病历均详细记录患者年龄、性别、吸烟史、瘤体大小、病理类型、组织分化程度、TNM分期、淋巴结转移情况及随访生存时间。依据WHO《肺肿瘤组织学分型》(2000年)标准分类方法进行组织学分类,其中腺癌21例、鳞癌33例、大细胞癌1例、腺鳞癌7例(因为大细胞癌和腺鳞癌例数太少,组织学分类仅以腺癌和鳞癌划分)。依据肿瘤分级标准(依据组织结构、异型性、核分裂象等)分为高、中、低分化组。肿瘤分期按国际抗癌联盟(UICC,1997)的TNM分期标准,分为I期、II期、III期。瘤体大小以3 cm为界分为两组。有淋巴结转移为转移组,余

为非转移组。按吸烟多少分为高水平组和低水平组,以400支/年为界。另外取癌旁正常肺组织7例(距肿块10 cm以上)作对照分析(男7例,女3例,年龄35~72岁)。

1.2 主要试剂

SSTR2A(SS-800)和SSTR5(SS-890)抗体,均为兔抗人多克隆抗体,购自Gramsch实验室(Schwabhausen, Germany),工作液配制为1:1 000。EGFR抗体为兔抗人单克隆抗体,购自北京中杉金桥生物技术有限公司,工作液配制为1:100。

1.3 实验方法

采用免疫组织化学方法(S-P法)检测上述非小细胞肺癌、癌旁组织中SSTR2A、SSTR5和EGFR的表达。具体操作步骤简述如下:石蜡切片常规二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化;柠檬酸缓冲液高温高压抗原修复;滴加过氧化酶阻断液室温10 min,磷酸盐缓冲液(pH 6.9)冲洗后滴非免疫性动物血清室温10 min,分别滴加第一抗体即抗SSTR抗体(抗SSTR2A、SSTR5抗体,稀释度为1:1 000)和EGFR抗体(1:100),4℃冰箱孵育过夜;PBS冲洗后滴加生物素标记的第二抗体室温10 min;PBS冲洗后滴加链霉素亲和素-过氧化物酶溶液室温10 min, PBS冲洗后DAB显色,冲洗,苏木精复染,封片,显微镜观察。SSTR用已知的胰腺癌阳性切片作为阳性对照,EGFR用已知的乳腺癌阳性切片作为阳性对照。用PBS代替一抗作阴性对照。

1.4 结果判断

背景清晰光镜下观察,阳性染色为细胞内具有清晰可见和定位准确的棕黄色颗粒。SSTR2A主要定位于肿瘤细胞膜,少量细胞质染色。SSTR5主要定位于肿瘤细胞胞膜和胞质。EGFR定位于肿瘤细胞胞膜和胞质。高倍镜下(×200)下随机计数5个视野,按阳性细胞数占肿瘤细胞的比例进行分级:阴性(-)为无棕黄色染色或染色阳性肿瘤细胞数<10%;弱阳性(+)为阳性细胞数10%~24%;中等阳性(++)为阳性细胞数25%~49%;强阳性(+++)为阳性细胞数≥50%。

1.5 统计学处理

采用 SPSS10.0 统计软件进行 Logistic 回归分析, 采用四格表确切概率 χ^2 检验, Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, Log-rank 检验进行显著性检验。检验显著性水准为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 SSTR2A、SSTR5 和 EGFR 蛋白在 NSCLC 和正常肺组织中的表达

在正常肺组织和 NSCLC 组织中 SSTR2A 主要定位于细胞膜上, 少量细胞质染色。SSTR5 表达定

位于细胞质和细胞膜上, 呈棕黄色颗粒状分布。其中在 7 例癌旁肺组织中 SSTR2A 和 SSTR5 的阳性表达率分别为 1/7 和 2/7; 在非小细胞肺癌组织中 SSTR2A 和 SSTR5 的阳性表达率分别为 48.3% 和 70.9%。在非小细胞肺癌组织中, EGFR 表达阳性率为 56.4%, 阳性染色主要分布于细胞膜和细胞质, 呈弥漫性或颗粒性着色; EGFR 在癌旁肺组织中未见阳性染色(图 1)。癌组织 SSTR2A、SSTR5 和 EGFR 表达与癌旁组织相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。

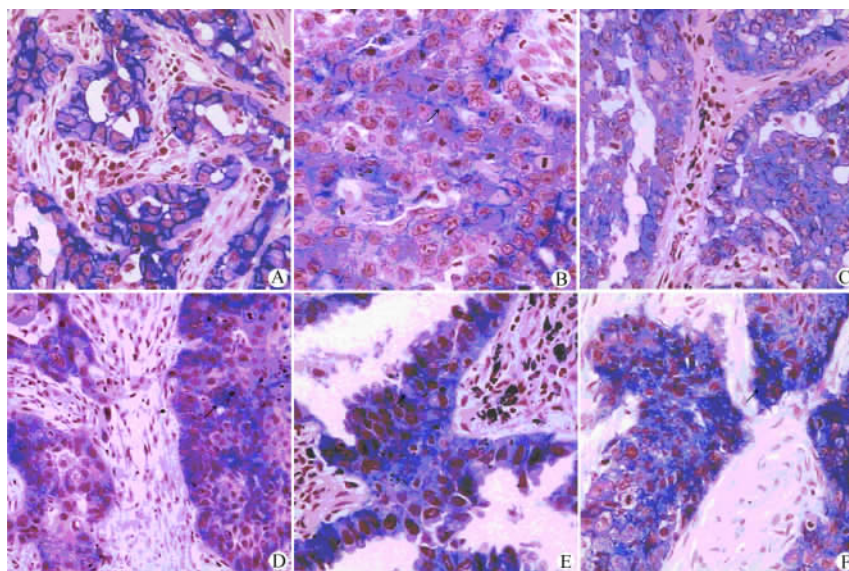


图 1 SSTR2A、SSTR5 和 EGFR 在肺癌组织中的表达(S-P, $\times 200$)

Fig.1 Expression of SSTR2A, SSTR5, and EGFR in lung cancer tissues

A: SSTR2A in adenocarcinoma; B: SSTR2A in squamous cell carcinoma; C: SSTR5 in adenocarcinoma;
D: SSTR5 in squamous cell carcinoma; E: EGFR in adenocarcinoma; F: EGFR in squamous cell carcinoma

2.2 SSTR2A、SSTR5 和 EGFR 蛋白表达及与 NSCLC 患者临床病理特征之间的关系

SSTR2A 和 SSTR5 的表达与患者年龄、性别、肿瘤的大小、肿瘤组织类型及淋巴结转移均无显著差异($P > 0.05$)。而与肿瘤的 TNM 分期有显著差异($P < 0.05$)。61.9% 的肺腺癌过度表达 EGFR, 表达率略高于肺鳞癌的 51.5%($P > 0.05$)。同样 EGFR 的表达水平与患者年龄、性别、肿瘤的大小、TNM 分期、肿瘤的淋巴结转移及病理分级均无显著差异($P > 0.05$, 表 1)。

2.3 NSCLC 组织中 SSTR2A、SSTR5 和 EGFR 表达与生存的关系

SSTR2A 表达阳性组患者的 3 年生存率为 64.5%, 高于阴性组的 45.2%, Log-rank 检验为

4.56, 两者差异有统计学意义($P < 0.05$, 图 2)。SSTR2A 阴性组的中位生存期为 32 个月, 低于阳性组的中位生存期 36 个月($P = 0.326, P > 0.05$)。SSTR5 表达阳性组的 3 年生存率为 65.9%, 高于阴性组的 22.2%(图 3), Log-rank 检验为 4.01, 两者差异有统计学意义($P < 0.05$)。SSTR5 表达阴性组的中位生存期为 32 个月, 低于阳性组的中位生存期 40 个月($P = 0.453, P > 0.05$)。EGFR 表达阴性组 3 年生存率为 69.4%, 高于阳性者的 30.8%, Log-rank 检验为 12.41。两者差异有统计学意义($P < 0.05$, 图 4)。EGFR 表达阳性组的中位生存期为 24 个月, 低于阴性组的中位生存期 50 个月($P = 0.004, P < 0.05$)。

表 1 SSTR2A、SSTR5 和 EGFR 在 NSCLC 中的表达及其与临床病理特征间的关系

Tab.1 Relationships between clinical and pathological characteristics of NSCLC patients with expression of SSTR2A, SSTR5, and EGFR

Parameter	N	SSTR2A(n)		SSTR5(n)		EGFR(n)	
		-	+	-	+	-	+
Age							
< 60	41	21	20	12	29	18	23
≥ 60	21	11	10	6	15	9	12
Sex							
Male	38	20	18	11	27	16	22
Female	24	12	12	7	17	11	13
Smoking history							
Yes	44	23	21	12	32	17	27
No	18	9	9	6	12	10	8
Histology							
Squamous	33	17	16	9	24	16	17
Adenocarcinoma	21	11	10	6	15	8	13
Tumor size							
T ₁₋₂	34	18	16	10	24	10	24
T ₃	28	14	14	8	20	12	16
Differentiation							
G ₁	30	14	16	7	23	15	15
G ₂	24	13	11	7	17	10	14
G ₃	8	5	3	4	4	2	6
TNM stage							
I - II	40	16	24*	6	34*	18	22
III	22	16	6	12	10	9	13
Lymph metastasis							
N ₀	24	14	10	6	18	11	13
N _x	38	18	20	12	26	16	22

* P < 0.05 compared between two parameters in the same group

2.4 SSTR2A、SSTR5 和 EGFR 表达的关系

在 62 例 NSCLC 中, SSTR2A 阳性的 NSCLC 30 例, 其中 EGFR 表达阳性 11 例, EGFR 表达阴性 19 例; SSTR2A 阴性的 NSCLC 32 例, 其中 EGFR 表达阳性 24 例, EGFR 表达阴性 8 例($\chi^2 = 9.2552, P < 0.05, r = -0.386$); SSTR2A 与 EGFR 的表达呈显著负相关。

62 例 NSCLC 中, SSTR5 阳性的 NSCLC 44 例, 其中 EGFR 表达阳性 17 例, EGFR 表达阴性 27 例; SSTR5 阴性的 NSCLC 18 例, 其中 EGFR 表达阳性

18 例, EGFR 表达阴性 0 例($\chi^2 = 19.56, P < 0.05, r = -0.386$); SSTR5 与 EGFR 的表达有非常密切的关系。

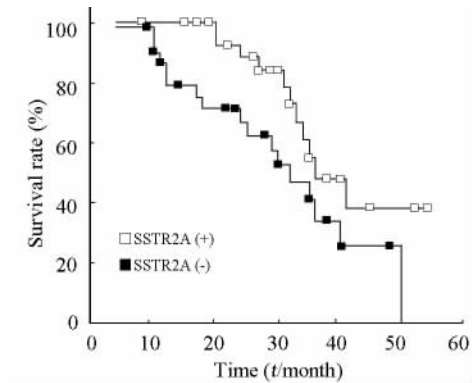


图 2 SSTR2A 表达阳性组与阴性组 NSCLC 患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig. 2 Kaplan-Meier curves in NSCLC patients positive and negative of SSTR2A

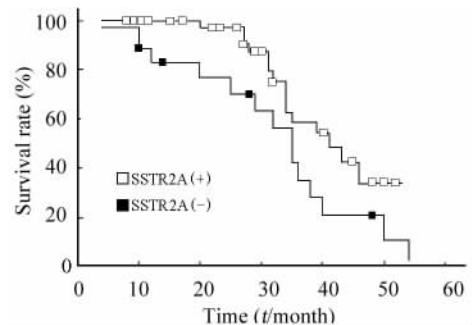


图 3 SSTR5 表达阳性组与阴性组 NSCLC 患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig. 3 Kaplan-Meier curves in NSCLC patients positive and negative of SSTR5

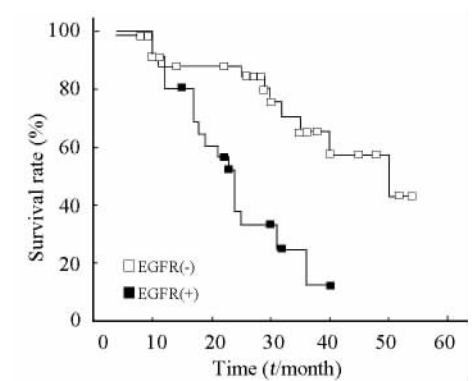


图 4 EGFR 表达阳性组与阴性组 NSCLC 患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig. 4 Kaplan-Meier curves in NSCLC patients positive and negative of EGFR

3 讨论

生长抑素为促进生长激素抑制素,既通过直接机制影响细胞增殖,减少有丝分裂原激活的蛋白激酶级联反应,激活磷酸蛋白磷酸化酶,加强 EGFR 和腺苷酸环化酶活性;又通过减少自分泌和(或)旁分泌激活生长因子的释放发挥间接作用^[7-10]。已确认 SSTR 有 5 种不同的分子亚型,即 SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5。SSTR 在不同的病变组织中表达不同的亚型,其表达程度、部位、方式和相应的肿瘤组织有明显差异,而且其表达与肿瘤的发生发展和预后关系密切^[9]。

本研究结果表明,SSTR 亚型 SSTR2A 和 SSTR5 的表达在 NSCLC 中与患者的年龄、性别、吸烟与否、病理类型、分化程度及淋巴结转移均无关($P > 0.05$),与 Kumar^[12]和 Blaker^[13]的报道相符。但与患者的 TNM 分期有关($P < 0.05$)。SSTR2A 和 SSTR5 随 TNM 的分期呈下降趋势,受体表达减少使机体对癌细胞增殖抑制作用减弱,有利于肺癌的发展,说明 SSTR2A 和 SSTR5 亚型可能与肺癌的发展有关。

人类的许多肿瘤都检测到 EGFR 表达,并通过自分泌、旁分泌作用促进肿瘤生长。文献^[14]报道在 NSCLC,EGFR 过度表达率在 13%~80% 左右。本研究利用免疫组化法检测了 62 例 NSCLC 患者肿瘤组织和癌旁组织的 EGFR 的表达。结果显示,NSCLC 患者 EGFR 表达阳性率为 56.4%,其中鳞癌为 51.5%,腺癌为 61.9%,肺腺癌的表达率略高于肺鳞癌。比较 EGFR 表达与肺癌临床病理关系发现,NSCLC 患者 EGFR 表达与患者年龄、性别、吸烟与否、肿瘤组织类型、肿瘤大小、TNM 分期、病理分级及淋巴结转移均无显著差异。但综合临床病理因素判断预后,EGFR 的表达与肺癌患者的预后相关($P = 0.0023, P < 0.05$)。

EGFR 表达与 NSCLC 预后之间的关系目前尚存在争议。研究^[16-17]发现 EGFR 在晚期或转移 NSCLC 呈高表达,并与预后负相关。但本研究未观察到 EGFR 表达随分期增加而增加,可能与本组病例数较少有关。Meert 等^[14]的荟萃分析发现,I 期、II-III 期和 I 期-IV 期中 EGFR 表达分别为 50.0%、53.8% 与 48.9%,与本结果相符。生存曲线可以看出,EGFR 表达阳性者预后差,中位生存期为 24 个月,明显低于不表达组(50 个月),这与报道^[15-18]一致。

恶性肿瘤的形成是涉及多因素、多基因共同作用的复杂过程。本实验表明,SSTR2A、SSTR5 表达阳性及阴性两组 NSCLC EGFR 的表达差异明显。当 SSTR2A、SSTR5 在 NSCLC 组织中表达阳性时,EGFR 表达则明显减少;当 SSTR2A、SSTR5 在 NSCLC 组织中表达阴性时,EGFR 表达增多。随访结果显示:SSTR2A、SSTR5 表达阳性的 NSCLC 较 SSTR2A、SSTR5 阴性的 NSCLC 生存期长、预后好;相反 EGFR 阳性的 NSCLC 较 EGFR 阴性的 NSCLC 生存期短、预后差,这提示生长抑素受体及 EGFR 在人体 NSCLC 组织中的表达呈负相关。其机制可能是 SSTR 通过抑制促肿瘤生长的细胞因子或激素的合成与分泌而诱导肿瘤细胞凋亡的^[19-20]。

本研究发现,SSTR2A、SSTR5 阳性组的 3 年生存率分别为 64.5% 和 65.9%,SSTR2A、SSTR5 阴性组 3 年生存率分别为 45.2% 和 22.2%,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。SSTR2A 和 SSTR5 表达阴性者生存曲线明显低于 SSTR2A 和 SSTR5 表达阳性者,说明受体表达减少使机体对癌细胞增殖抑制作用减弱,侵袭性增大,有利于肺癌的发展,预后差。

EGFR 阳性组的 3 年生存率明显低于 EGFR 阴性组,分别为 30.8% 和 69.4%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明 SSTR2A、SSTR5 阴性和 EGFR 阳性的肿瘤恶性程度高、分裂增殖快、浸润性强、预后差、生存期短。因此 SSTR2A、SSTR5 和 EGFR 表达对 NSCLC 生存率及生存期预后的评估具有一定的指导意义。

[参考文献]

- [1] Keri G, Erchegyi J, Horvath A, et al. A tumor selective somatostatin analog (TT-232) with strong *in vitro* and *in vivo* antitumor activity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(22): 12513-12518.
- [2] Fujita T, Yamaji Y, Sato M, et al. Gene expression of somatostatin receptor subtypes, SSTR1 and SSTR2, in human lung cancer lines[J]. Life Sci, 1994, 55(23): 1797-1806.
- [3] OByrne KJ, Halmos G, Pinski J, et al. Somatostatin receptor expression in lung cancer[J]. Eur J Cancer, 1994, 30A(11): 1682-1687.
- [4] Meert AP, Martin B, Delmotte P, et al. The role of EGFR expression on patient survival in lung cancer: A systematic review with meta-analysis[J]. Eur Respir J, 2002, 20(4): 975-981.
- [5] Selvaggi G, Novello S, Torri V, et al. Epidermal growth factor overexpression correlates with a poor prognosis in completely resected non-small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2004, 15(1): 28-32.
- [6] Milas I, Komaki R, Hachiya T, et al. Epidermal growth factor re-

- ceptor, cyclooxygenase-2, and BAX expression in the primary non-small cell lung cancer and brain metastases[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(3): 1070-1076.
- [7] Koutsilieris M, Mitsiades C, Dimopoulos T, *et al.* Combination of dexamethasone and a somatostatin analogue in the treatment of advanced prostate cancer[J]. *Expert Opin Investig Drug*, 2002, 11(2): 283-293.
- [8] Cordelier P, Esteve JP, Bousquet C, *et al.* Characterization of the antiproliferative signal mediated by the somatostatin receptor subtype sst5[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1997, 94(17): 9343-9348.
- [9] Kreienkamp HJ, Honck HH, Pichter D. Coupling of rat somatostatin receptor subtypes to a G-protein gated inwardly rectifying potassium channel (GIRK1) [J]. *FEBS Lett*, 1997, 419(1): 92-94.
- [10] Zapata PD, Ropero PM, Valencia AM, *et al.* Autocrine, regulation of human prostate carcinoma cell proliferation by somatostatin through the modulation of the SH2 domain containing protein tyrosine phosphatase (SHP)-1 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(2): 915-926.
- [11] Taniyama Y, Suzuki T, Mikami Y, *et al.* Systemic distribution of somatostatin receptor subtypes in human: An immunohistochemical study [J]. *Endocr J*, 2005, 52(5): 605-611.
- [12] Kumar U, Grigorakis SI, Watt HL, *et al.* Somatostatin receptors in primary human breast cancer: Quantitative analysis of mRNA for subtypes 1-5 and correlation with receptor protein expression and tumor pathology [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 92(2): 175-186.
- [13] Blaker M, Schmitz M, Gocht A, *et al.* Differential expression of somatostatin receptor subtypes in hepatocellular carcinomas [J]. *J Hepatol*, 2004, 41(1): 112-118.
- [14] Meert AP, Martin B, Verdebout JM, *et al.* Correlation of different markers (p53, EGFR, c-erbB-2, Ki-67) expression in the diagnostic biopsies and the corresponding resected tumors in non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2004, 44(3): 295-301.
- [15] Selvaggi G, Novello S, Torri V, *et al.* Epidermal growth factor overexpression correlates with a poor prognosis in completely resected non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(1): 28-32.
- [16] Volm M, Drings SP, Wodrich W. Prognosis significance of the expression of c-fos, c-jun, and c-erbB-1 oncogene product in human squamous cell lung carcinomas [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1993, 119(9): 507-510.
- [17] Brabender J, Danenberg KD, Metzger R, *et al.* Epidermal growth factor receptor and HER2-neu mRNA expression in non-small cell lung cancer is correlated with survival [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(7): 1850-1855.
- [18] Szokoloczi O, Schwab R, Petak I, *et al.* TT232, a novel signal transduction inhibitory compound in the therapy of cancer and inflammatory diseases [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2005, 25(4-6): 217-235.
- [19] Schwab RE, Froidevaux S, Paku S, *et al.* Antiproliferative efficacy of the somatostatin analogue TT-232 in human melanoma cells and tumours [J]. *Anticancer Res*. 2001, 21(1A): 71-75.
- [20] Pinski J, Halmos G, Yano T, *et al.* Inhibition of growth of MKN45 human gastric-carcinoma xenografts in nude mice by treatment with bombesin/gastrin-releasing-peptide antagonist (RC-3095) and somatostatin analogue RC-160 [J]. *Int J Cancer*, 1994, 57(4): 574-580.

[收稿日期] 2006 - 10 - 24

[修回日期] 2006 - 12 - 19

[本文编辑] 郁晓路

· 科技动态 ·

NF- κ B 通过调节 GM-CSF 促进乳腺癌的溶骨性骨转移

骨骼转移是乳腺癌最常见的并发症,也是造成晚期患者高病死率的主要原因。与前列腺癌骨转移灶以病理性骨增生为主不同,乳腺癌的骨转移呈现一个溶骨的特征。其中破骨细胞和肿瘤细胞之间存在的一个相互促进的恶性循环,被认为是导致溶骨主要作用环节,但是具体的分子机制一直不明。

密歇根大学王存玉等的研究为最终揭示乳腺癌溶骨性骨转移的分子机制迈出了实质性的一步。在研究中,他们使用了左心室肿瘤细胞注射的骨转移裸鼠模型,发现 NF- κ B 活性抑制以后,肿瘤细胞向小鼠胫骨转移的数量明显减少,骨质丢失的现象也有了显著的抑制。组织切片染色后显示转移灶破骨细胞浸润的数量也明显降低。作为转录因子,NF- κ B 是通过调控下游什么基因来促进乳腺癌细胞骨转移的呢?该研究进一步用基因芯片比较了 NF- κ B 活性抑制后细胞基因表达谱的改变,发现 GM-CSF 是表达下降最多的基因。随后使 NF- κ B 活性抑制的细胞回复表达 GM-CSF,结果细胞的溶骨性骨转移的能力也得到了显著的回复。用 RNA 干扰或抗体阻断的方法证实 GM-CSF 对于肿瘤细胞的骨转移也是必须的。最后,作者在体内和体外分别观察了 GM-CSF 对于破骨细胞分化成熟的影响,发现 GM-CSF 可以显著地促进破骨细胞数量的上调。

NF- κ B 一直是作为免疫调控分子和一些肿瘤细胞的凋亡抵抗分子为研究者所熟知。作者研究结果提示,NF- κ B 可能在肿瘤的溶骨性骨转移的过程中也发挥作用,并且 GM-CSF 是介导这一作用的关键因子。该研究为临床上肿瘤骨转移的预防和治疗提供了有益的线索,并且解释了部分接受 GM-CSF 修饰肿瘤疫苗的病人出现严重骨转移并发症的原因。

[裘建明 摘译,陈涛涌 审阅. Park BK, Zhang H, Zeng Q, *et al.* *Nat Med*, 2007, 13(1): 62-69.]