

文章编号:1005-6947(2008)10-1018-03

· 简要论著 ·

MadCAM-1 与整合素 $\beta 7$ 免疫细胞对人胃癌的影响

张多强¹, 李玉民², 赵新潮¹, 周文策², 李汛², 张著杰¹, 高鹏程¹, 曾峰³, 杨兰生³

(1. 甘肃省张掖市人民医院 普通外科, 甘肃 张掖 734000, 2. 兰州大学第一医院 普外科, 甘肃 兰州 730000, 3. 兰州大学第一医院 病理科, 甘肃 兰州 730000)

摘要:目的 探讨黏膜地址素细胞黏附分子-1 (MadCAM-1) 与 $\beta 7$ 免疫细胞对胃癌的影响。方法 用免疫组织化学 SP 法, 检测 50 例行胃癌根治术中收集的癌组织、癌旁组织和远癌(正常)胃黏膜组织中 MadCAM-1 与 $\beta 7$ 免疫细胞的表达。结果 MadCAM-1 在正常胃黏膜、癌旁组织及癌组织中的表达率分别为 78.0% (39/50), 64.0% (32/50), 40.0% (20/50)。癌组织中的阳性表达率明显低于癌旁组织 ($P < 0.01$) 和正常组织 ($P < 0.01$); 正常组织与癌旁组织比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); MadCAM-1 阳性组中 $\beta 7$ 的免疫细胞数量高于阴性组 ($P < 0.01$); MadCAM-1 阳性表达的各组组织中 $\beta 7$ 细胞数量存在统计量差异, 癌组织中 B_r 细胞明显少于癌旁及正常组织 ($P < 0.01$)。结论 MadCAM-1 参与肿瘤局部免疫过程, 与胃癌的发生有关; 其表达降低可能使 $\beta 7$ 免疫细胞浸润数量减少, 局部免疫力下降而致癌。
[中国普通外科杂志, 2008, 17(10):1018-1020]

关键词: 胃肿瘤/病理学; 黏膜地址素细胞黏附分子-1; $\beta 7$ 免疫细胞

中图分类号: R 735.2

文献标识码: B

黏膜免疫系统 (mucosal immune system) 是执行局部特异性免疫功能的主要场所。局部淋巴细胞的浸润主要通过淋巴细胞归巢发生联系, 对胃癌的发生发展产生重要影响。黏膜地址素细胞黏附分子-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MadCAM-1) 是主要表达在肠道黏膜淋巴组织或固有层血管内皮上的一种黏附分子, 它与淋巴细胞上的归巢受体分子整合素 $\alpha 4\beta 7$ 结合, 介导淋巴细胞向黏膜部位的定向归巢, 参与机体的局

部免疫^[1]。本研究采用免疫组织化学方法检测 MadCAM-1 及 $\beta 7$ 免疫细胞在远癌(正常)胃黏膜组织、胃癌旁组织及癌组织表达情况, 探讨 MadCAM-1 的变化与及其与 $\beta 7$ 免疫细胞对胃癌发生发展的影响, 为肿瘤免疫治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 标本及其一般资料

收集兰州大学第一医院 2002 年 1 月—2005 年 3 月行胃癌根治术 50 例患者的癌组织、癌旁组织和正常胃黏膜组织各 50 份, 经病理证实均为进展期胃腺癌。男 32 例, 女 18 例; 年龄 38 ~ 72 岁, 中位年龄 58 岁。贲门部癌 15 例, 胃体部胃窦部癌 35 例; 癌 ≤ 5 cm 者 16 例, > 5 cm 者 34 例。癌细胞浸润黏膜或浅肌层者 20 例, 浸润

基金项目: 2003 年吴阶平医学基金会资助项目 (63-A)

收稿日期: 2008-04-14; **修订日期:** 2008-09-02。

作者简介: 张多强, 男, 张掖市人民医院主治医师, 主要从事消化道肿瘤的基础与临床方面的研究。

通讯作者: 张多强 E-mail: zhangduoqiang@163.com

[16] Chang J, Park K, Bang YT, *et al.* Expression of transforming growth factor beta type II receptor reduces tumorigenicity in human gastric cancer cell [J]. *Cancer Res*, 1997, 15, 57(14): 2856-2859.

[17] Chen A, Davis BH, Sitrin MD, *et*

al. Transforming growth factor-beta 1 signaling contributes to Caco-2 cell growth inhibition induced by 1, 25 (OH)2D3 [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 283(4): G864-874.

[18] Nakamuta M, Morizono S, Tsuruta S, *et al.* Remote delivery and expression of soluble type II TGF-beta receptor in muscle prevents hepatic fibrosis in rats [J]. *Int J Mol Med*, 2005, 16(1): 59-64.

深肌层或全层者30例;低分化者28例,中高分化者22例;Borrmann分型I,II型者19例,III,IV型者31例;癌组织为切除肿瘤组织;癌旁组织为距肿瘤组织边缘3cm的胃黏膜组织,远癌(正常)组织为距肿瘤边缘大于6cm的胃黏膜组织且均经病理证实无癌细胞浸润的胃组织。取材组织均经10%甲醛溶液固定,石蜡包埋,4 μm 切片,分别进行HE染色和免疫组化染色。

1.2 实验方法

应用免疫组化方法(SP法)检测正常胃组织、癌旁组织及癌组织中MadCAM-1及浸润免疫细胞整合素 $\beta 7$ 的表达情况,并分析其变化与胃癌发生进展的关系。鼠抗人MadCAM-1单抗、SP试剂盒及DAB显色试剂盒均为ZYMED公司产品,整合素 $\beta 7$ 多抗、SP试剂盒及DAB显色试剂盒均为Santa Crue公司产品。免疫组化染色程序按试剂盒说明进行。MadCAM-1工作液浓度为1:100,整合素 $\beta 7$ 工作液浓度为1:350。每批染色均设立阴性对照,以磷酸盐缓冲液代替第一抗体;阳性对照以试剂公司所带胃溃疡组织做对照。

光镜下半定量结果判断标准:黏膜淋巴组织或固有层微小静脉血管内皮细胞胞浆呈黄色颗粒成管状或条索状为MadCAM-1染色阳性表达(图1-2)。无染色为(-);1~5条为(+);5~15为(++);>15为(+++);后三者定为MadCAM-1阳性表达。胃癌间质中浸润免疫细胞整合素 $\beta 7$ 阳性表达为胞浆呈现黄色、棕黄色颗粒。每张切片分别在癌巢之间间质、癌旁间质各观察5个高倍视野,计算平均个数以表示。

1.3 统计学处理

采用SPSS 10.0统计软件处理全部数据,组间差异采用Pearson χ^2 检验,Student t 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 MadCAM-1在正常胃黏膜组织、癌旁组织和癌组织中的表达

在胃癌组织、正常组织和癌旁组织中MadCAM-1表达在黏膜淋巴组织或固有层微小静脉血管内皮上,呈棕黄色的颗粒定位于细胞浆,成管状或条索状(图1-2);MadCAM-1在癌组织中

的阳性表达率明显低于正常组织($P < 0.01$)及癌旁组织($P < 0.01$);而正常组织与癌旁组织之间差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 MadCAM-1的表达与 $\beta 7$ 免疫细胞数量关系

3种组织均有 $\beta 7$ 表达阳性的免疫细胞存在,散在或集中分布于组织间质中,胞浆呈现黄色、棕黄色的颗粒。癌组织 $\beta 7$ 免疫细胞散在或集中于癌周、癌间质中(图3-4)。MadCAM-1阳性组中癌组织、癌旁组织和正常组织中 $\beta 7$ 免疫细胞的数量均明显高于MadCAM-1阴性组($P < 0.01$)(表2)。

2.3 $\beta 7$ 免疫细胞在不同组织中的数量

MadCAM-1阳性表达组癌组织中 $\beta 7$ 数量明显少于癌旁及正常组织($P < 0.01$);癌旁组织多于正常组织($P < 0.01$)(表3)。

表1 MadCAM-1在不同胃组织中的表达

胃组织	例数	MadCAM-1阳性表达	
		例数	阳性率(%)
癌	50	20	40
癌旁	50	32	64 ¹⁾
正常	50	39	78 ¹⁾

注:1)与癌组织比较 $P < 0.01$

表2 MadCAM-1阳性组与阴性组中各组织 $\beta 7$ 细胞的数量关系

胃组织	$\beta 7$ 数量		P值
	MadCAM-1阳性	MadCAM-1阴性	
癌	168.68 ± 30.62	126 ± 21.88	<0.01
癌旁	283.54 ± 20.46	210 ± 25.4	<0.01
正常	236.39 ± 26.63	183 ± 22.5	<0.01

表3 MadCAM-1阳性组不同组织 $\beta 7$ 免疫细胞数量的关系

MadCAM-1阳性组	例数	$\beta 7$ 免疫细胞数($\bar{x} \pm s$)
癌	20	168.68 ± 30.62 ^{1),2)}
癌旁	32	283.54 ± 20.46 ²⁾
正常	39	236.39 ± 26.63

注:1)与旁组织比较, $P < 0.01$;2)与正常组织比较, $P < 0.01$

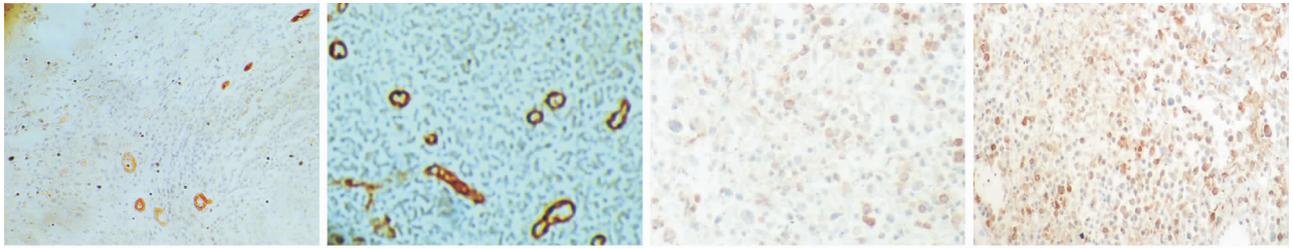


图1 MadCAM-1在癌组织中的表达(SP ×100) 图2 adCAM-1在正常胃组织中的表达(SP ×200)

图3 β7免疫细胞在癌组织中的表达(SP ×200) 图4 β7免疫细胞在正常组织中的表达(SP ×200)

3 讨论

机体抗癌效应主要由肿瘤浸润免疫细胞完成,包括肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)、肿瘤浸润树突状细胞、自然杀伤细胞(NK细胞)和淋巴因子活化的杀伤细胞(LAK细胞)等,其中TIL是以T细胞为主的一个异质性淋巴细胞群体,在机体免疫和抗肿瘤中起重要作用^[2],是目前关注的热点。

肿瘤局部间质中免疫细胞的反应性对肿瘤的发生发展产生严重影响,并影响肿瘤的预后。淋巴细胞的归巢及淋巴细胞表面的归巢受体,不但与黏膜免疫系统中局部特异性表达的趋化因子及胞外基质等因素有关,而且与黏膜免疫系统局部微环境表达的不同配体之间的相互作用有关^[3]。目前研究主要集中在探讨诸多体液因子、细胞因子及肿瘤的微环境变化对肿瘤浸润免疫细胞的影响方面^[4]。从淋巴细胞的归巢角度研究肿瘤发生发展报道颇少。Ohara^[5]报道MadCAM-1在胃炎组织中有变化,幽门螺旋杆菌感染组的表达明显高于无螺旋杆菌感染组。螺旋杆菌的感染与胃癌的发病有关。

$\alpha 4\beta 7$ /MAdCAM-1的黏附机制在肠黏膜相关淋巴免疫系统中起了重要作用,MAdCAM-1分子特异性表达,可以提高表达 $\alpha 4\beta 7$ 类型免疫细胞(包括T细胞、B细胞、单核细胞、嗜酸性细胞、嗜碱粒细胞、分化的肥大细胞)向血管内皮的黏附^[1,6]。本研究通过对MadCAM-1表达的变化及 $\beta 7$ 免疫细胞在胃癌组织中的表达,结果显示,胃癌组织的MadCAM-1表达低于癌旁组织及正常组织,在胃癌患者从正常组织、癌旁组织至癌组织,其MadCAM-1的表达呈现逐渐降低的趋势。从MadCAM-1阳性表达组织 $\beta 7$ 免疫细胞浸润数量的变化发现,癌组织中 $\beta 7$ 细胞低于正常及癌旁组织,且MadCAM-1阳性的癌组织、癌旁组织和正常组织 $\beta 7$ 免疫细胞的数量明显高于MadCAM-1阴性者。提示在胃癌局部免疫过程中,浸润淋巴细胞的数量的减少与MadCAM-1在内皮细胞上的

表达减少有关,表明 $\alpha 4\beta 7$ /MAdCAM-1的黏附机制在胃癌局部免疫反应中起重要作用。可能是MadCAM-1的减少引起浸润淋巴细胞黏附能力降低,降低了对局部癌细胞的免疫攻击及相关反应,从而影响了肿瘤的发生发展。可见MadCAM-1的变化是胃癌的发生发展过程中的重要分子事件。

基于淋巴细胞对肿瘤局部免疫的重要影响,目前采取过继性细胞免疫治疗,已在临床肿瘤治疗中取得效果。本研究结果提示对肿瘤免疫治疗,不仅要注重免疫细胞的局部杀伤作用,也要重视免疫细胞的定向归巢受体的问题^[7]。提高MadCAM-1在血管内皮细胞上的表达,不失为肿瘤免疫治疗的一种方法。

参考文献:

- [1] Toshihide nishimuar. Expression of potential lymphocyte trafficking mediator molecules in the mammary gland [J]. EDP Sciences, 2003, 34(1): 4-6.
- [2] 张洪臣,张树华,边风国. 胃癌的局部免疫细胞反应 [J]. 中国普通外科杂志, 2001, 10(3): 18-22.
- [3] Bell LV, Else KJ. Mechanisms of leucocyte recruitment to the inflamed large intestine: redundancy in integrin and addressin usage [J]. Parasite immunol, 2008, 30(3): 163-170.
- [4] Buggins AG, Milojkovic D, Arno MJ, et al. Microenvironment produced by acute myeloid leukemia cells prevents T cell activation and proliferation by inhibition of NF- κ B, c-Myc, PRB pathways [J]. Immunol, 2001, 167(10): 6021-6024.
- [5] Ohara H, Isomoto H, Wen C Y, et al. Expression of mucosal addressin cell adhesion molecule 1 on vascular endothelium of gastric mucosa in patients with nodular gastritis [J]. World Gastroenterol, 2003, 9(12): 2701-2704.
- [6] Palecanda A, Marshall JS, Li X, et al. Selective antibody blockade of lymphocyte migration to mucosal sites and mast cell adhesion [J]. Leuk, Biol, 1999, 65(6): 649-657.
- [7] Coto A, Arimura Y, Shionmura Y, et al. Antisense therapy of MAdCAM-1 for trinitrobenzenesulfonic acid-induced murine colitis [J]. Inflamm Bowel dis, 2006, 12(8): 758-65.