

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.06.016

瘦素、雌激素及雌激素受体在肺癌组织中的表达及其相关性

杨成喜¹,张 蕾¹,吴风雷¹,冯 文²

Relationship and Expression of Leptin, Estrogen and Estrogen Receptor in Lung Cancer Tissue

YANG Chengxi¹,ZHANG Lei¹,WU Fenglei¹,FENG Wen²

1. Department of Oncology, The First Lianyungang Hospital The Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical College, Lianyungang 222002, China, 2. Department of Gynaecology

Corresponding Author: FENG Wen; E-mail: fengw125@126.com

Abstract: Objective To study the expressions of Leptin, Estrogen and Estrogen receptor(ER) in lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. **Methods** The expressions of Leptin, Estrogen and Estrogen receptor were detected in 41 cases of lung adenocarcinoma and 32 cases of squamous cell carcinoma tissues by immunohistochemistry. **Results** In 41 cases of lung adenocarcinoma, the expression rates of Leptin, Estrogen and Estrogen receptor(ER) were 78.05%(32/41), 36.59%(15/41) and 60.98%(25/41), respectively, and higher than those in 32 lung squamous cell carcinoma 56.25%(18/32), 15.63%(5/32) and 37.5%(12/32), respectively ($P<0.05$). In 27 female cases with adenocarcinoma, the expression rate of ER was increased, compared 14 male cases with adenocarcinoma, 74.07%(20/27) vs. 35.71%(5/14) ($P<0.05$). However, the expressions of Leptin, Estrogen had no relations to gender, histology types, clinical stage ($P>0.05$). **Conclusion** Leptin, Estrogen and ER were highly expressed in lung adenocarcinoma. ER was highly expressed in female adenocarcinoma. The expressions of Leptin, Estrogen and Estrogen receptor(ER) may associated with the carcinogenesis and development of lung adenocarcinoma.

Key words: Leptin; Estrogen; Estrogen receptor; Adenocarcinoma of lung

摘 要:目的 探讨瘦素、雌激素及雌激素受体在肺腺癌及肺鳞癌组织中的表达及其意义。**方法** 对 41 例肺腺癌和 32 例肺鳞癌组织及标本行免疫组织化学染色,检测瘦素、雌激素和雌激素受体的表达,并比较瘦素、雌激素及雌激素受体在肺腺癌及肺鳞癌组织中表达的差异,探讨其与肺腺癌之间的关系。**结果** 41 例肺腺癌中瘦素、雌激素及雌激素受体阳性例数分别为 32 例(78.05%)、15 例(36.59%)及 25 例(60.98%);32 例肺鳞癌中瘦素、雌激素及雌激素受体阳性例数分别为 18 例(56.25%)、5 例(15.63%)及 12 例(37.5%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。27 例女性肺腺癌中,ER 阳性例数为 20 例(74.07%);14 例男性肺腺癌中,ER 阳性例数为 5 例(35.71%),差异有统计学意义($P<0.05$)。肺腺癌中瘦素、雌激素表达在性别、肺癌类型和临床分期间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 瘦素、雌激素及雌激素受体在肺腺癌组织中均呈高表达,女性肺腺癌中 ER 呈高表达,与肺腺癌的发生、发展和临床类型可能存在一定相关性。

关键词:瘦素;雌激素;雌激素受体;肺腺癌

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A

收稿日期:2012-06-29;修回日期:2012-12-05
基金项目:连云港市卫生局 2010 年科研项目资助课题(1103)
作者单位:1. 222002 江苏连云港,连云港市第一人民医院肿瘤内科 徐州医学院附属连云港医院肿瘤内科,2. 妇科
通信作者:冯文, E-mail: fengw125@126.com
作者简介:杨成喜(1965-),男,本科,主任医师,主要从事恶性肿瘤的诊断和治疗工作

0 引言

肺癌是严重威胁人类健康的呼吸系统恶性肿瘤,已成为全球癌症的首要死因,其中肺腺癌约占 20%,有逐年上升趋势。肺腺癌一般女性多发,男:女=1:2^[1],瘦素受体在肺癌组织中的表达明显高于正常肺组织^[2]。是否存在瘦素(Leptin)、雌激素(estrogen,E)等分泌的紊乱?瘦素、雌激素等分泌的紊乱与肿瘤的临床病理特征是否有关?为此我们

做了临床相关研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

41 例患者均来自连云港市第一人民医院 2008 年 1 月—2012 年 4 月经病理证实的肺腺癌患者,年龄 45~71 岁,中位年龄为 47.6 岁。其中男性 14 例,女性 27 例,均为初次治疗。其中ⅢA 期 19 例、ⅢB 期 15 例、Ⅳ期 7 例。对照组为同时期的肺鳞癌患者 32 例,年龄 43~72 岁,中位年龄为 51.2 岁。其中男性 27 例,女性 5 例,均为初次治疗。期中ⅢA 期 12 例、ⅢB 期 15 例、Ⅳ期 5 例。有完整的随访资料,随访从初次治疗日至 2012 年 4 月底(包含随访期间死亡者)。以上所有病例经过医院伦理委员会批准,并经受试者同意。

1.2 方法

主要试剂为鼠抗人雌激素受体(estrogen receptor,ER)单克隆抗体,即用型 SP 试剂盒,瘦素兔抗人抗体。所有病例的肺组织按常规方法福尔马林溶液固定,石蜡包埋,将不同标本的蜡块制成厚度为 4 μm,连续切片 9 张,留取 1 张行 HE 染色进行病理诊断,另 8 张分为两组行免疫组织化学染色。鼠抗人雌激素受体采用 1:40 稀释。实验中用 PBS(磷酸盐缓冲液)代替一抗为阴性对照,用已知典型阳性切片作为阳性对照。瘦素兔抗人抗体采用 1:100 稀释。实验中用 PBS 代替一抗为阴性对照,以脂肪组织的染色结果作为阳性对照。

雌激素的试剂由贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司提供,瘦素的试剂由博士德生物有限公司提供,雌激素受体的试剂由长海长嘉生物有限公司提供。

所有病例给予吉西他滨或长春瑞滨+顺铂为主的化疗方案,21 天为一周期。

所有病例在初次治疗前空腹查血雌激素(E),两疗程后复查。

1.3 结果判断

血雌激素(E)检测结果高于正常值即判定为阳性。标本中瘦素以细胞质呈棕黄色或棕褐色为阳性细胞,ER 以细胞核呈棕黄色或棕褐色为阳性细胞,计算出阳性细胞百分数(即阳性细胞百分数=阳性表达的细胞/全部细胞总数),并取其均值设为阳性表达率。按染色强度和阳性细胞百分数进行判定,(1)瘦素:阳性结果为细胞着棕黄色或≥50%细胞着黄色;阴性结果为细胞不着色或<50%细胞着黄色、淡黄色^[3]。(2)ER:阳性结果为细胞着棕黄色>25%^[4]。

1.4 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析,统计方法采用 χ^2 检验和 Fisher's 精确检验法;确立检验水准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 瘦素、E、ER 在肺腺癌及肺鳞癌组织中表达

肺腺癌组织中的瘦素(78.05%,32/41)、E(36.59%,15/41)、ER(60.98%,25/41)阳性表达率分别高于肺鳞癌组织(56.25%,18/32;15.63%,5/32;37.50%,12/32),经统计学处理,差异均有统计学意义(P 均<0.05),见图 1。

2.2 性别对瘦素、E、ER 在肺腺癌者中表达的影响

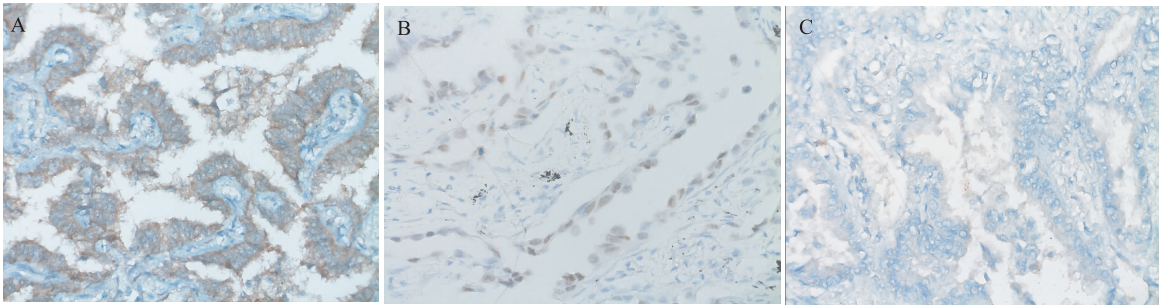
女性肺腺癌中的瘦素、E 阳性表达与男性组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。而女性肺腺癌中的 ER 阳性表达高于男性组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.3 临床分期对瘦素、E、ER 在肺腺癌患者中表达的影响

临床分期对瘦素、E、ER 阳性表达均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

3 讨论

E作为人体内环境调节的主要因素之一,不仅



A: the positive expression of Leptin;B: the positive expression of Estrogen;C: the negative expression of Leptin

图 1 瘦素和 ER 在肺腺癌组织中的表达(HE ×400)

Figure 1 The expression of Leptin and Estrogen receptor in lung adenocarcinoma(HE ×400)

表 1 性别对瘦素、E 和 ER 在肺腺癌者中表达的影响
[n(%)]

Table 1 The gender effect on expressions of Leptin, Estrogen and Estrogen receptor [n(%)]

Gender	Cases	Leptin (+)	Estrogen (+)	Estrogen receptor (+)
Female	27	23(85, 19)	11(40, 74)	20(74, 07)
Male	14	9(64, 29)	4(28, 57)	5(35, 71)
P		≥0. 05	≥0. 05	<0. 05

表 2 临床分期对瘦素、E 和 ER 在肺腺癌患者中表达的影响
[n(%)]

Table 2 The Clinic stage effect on expressions of Leptin, Estrogen and Estrogen receptor in lung adenocarcinoma [n(%)]

Stages	Cases	Leptin (+)	Estrogen (+)	Estrogen receptor (+)
Ⅲ A	19	14(73, 68)	8(42, 11)	10(52, 63)
Ⅲ B+ Ⅳ	22	18(81, 82)	7(31, 82)	15(68, 18)
P		≥0. 05	≥0. 05	≥0. 05

有着重要的生理作用,还与多种肿瘤的发生、发展关系密切^[5-7]。E 的促癌作用已在多种肿瘤中得到证实,包括非小细胞肺癌(NSCLC)。ER 的表达与肺癌的发生、发展关系密切^[8]。相对于男性,女性非吸烟者肺癌的比例提示,性别依赖的激素可能在其发生中起一定作用。在体外研究中还发现,E 通过 ERB 介导的信号转导激活肺癌细胞基因转录并刺激 NSCLC 细胞的增生,抗雌激素抑制其生长^[8-10]。进一步研究还发现,E 促进肺腺癌细胞增殖具有性别差异,E 促进女性肺腺癌细胞增殖,ICI 182、780 抑制其增殖,但 E 并不促进男性肺腺癌细胞增殖^[11]。本研究显示:E、ER 在肺腺癌组织中的表达明显高于在肺鳞癌组织中的表达,两者之间差异有统计学意义($P<0.05$)。ER 在肺腺癌组织中表达有明显性别差异($P<0.05$),与文献报道一致。E 在肺腺癌组织中表达没有明显性别差异。临床分期对 E、ER 在肺腺癌中的表达没有明显影响。

瘦素是肥胖基因编码的分泌型蛋白质,虽由脂肪组织产生,但在人体多种组织中表达。与瘦素受体(OB-R)特异结合后则发挥生物学作用,如维持能量代谢平衡,调节胰岛素、生长激素等激素的分泌,促进造血干细胞的分化增殖,促进生长发育,调节炎症、免疫功能及促血管生成等^[12]。Tanaka 等^[13]实验发现去卵巢大鼠两周后血清瘦素水平开始增加,体质量与血清瘦素水平的增加都可以被生理剂量的 E 治疗阻断,E 治疗的多个剂量组中每一个剂量组血清瘦素浓度都与体质量存在明显的正相关。去卵巢大鼠以及去卵巢后 E 替代治疗大鼠血清瘦素水

平改变受 E 影响的同时与体质量变化存在着密切关系^[14]。Kristensen 等^[15]报道 E 增加体外培养的脂肪细胞瘦素的分泌以及瘦素 mRNA 的表达,E 也可以增加大鼠血清瘦素及瘦素 mRNA 水平,体外实验 E 直接刺激脂肪细胞瘦素分泌以及瘦素 mRNA 的表达。这些研究都表明 E 对脂肪组织瘦素的产生具有直接的促进作用。瘦素进入血液循环后,可游离或与特异性运输蛋白结合,通过双向激酪氨酸蛋白激酶(janus kinase, JAK)及信号转导激活蛋白(signal transducers and activators of transcription, STAT)途径介导信号转导,而产生效应。如在卵巢,瘦素通过受体使 STAT 磷酸酪氨酸化,抑制卵细胞成熟,从而影响卵巢颗粒细胞 E 的分泌^[16]。表明瘦素与 E 有明显相关性。本研究显示:瘦素在肺腺癌组织中表达明显高于在肺鳞癌组织中表达,两者之间差异有统计学意义($P<0.05$),与 E、ER 表达一致,具有一定相关性,与文献报道一致。瘦素在肺腺癌组织中表达没有明显性别差异,临床分期对瘦素在肺腺癌中的表达没有明显影响。

综上所述,瘦素、E 及 ER 在肺腺癌组织中高表达,可能均参与肺腺癌的发生过程,具有一定相关性。ER 在肺腺癌组织中高表达有明显性别差异,与临床类型有一定相关性。瘦素及 E 在肺腺癌组织中表达没有明显性别差异,以及临床分期对瘦素、E 及 ER 在肺腺癌中的表达没有明显影响。是否与病例数偏少有关,有待进一步分析研究。

参考文献:

[1] Tang ZQ. Medorn oncology[M]. 2nd edition. Shanghai:Shanghai Medical University Press,2000;864. [汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 2 版. 上海:上海医科大学出版社,2000;864.]

[2] Yang CX,Zhang L,Song ZY, *et al.* Expression of Leptin receptor and Estrogen2 receptor in lung carcinoma[J]. Xian Dai Yu Fang Yi Xue, 2012, 39(15): 3932-5. [杨成喜,张蕾,宋子炎,等. 瘦素受体及雌激素受体在肺癌中的表达[J]. 现代预防医学, 2012, 39(15): 3932-5.]

[3] Hu F, Xiao XL, Pu DM, *et al.* Expression and significance of leptin and its receptor in cervical cancer[J]. Zhongguo Zu Zhi Hua Xue Yu Xi Bao Hua Xue Za Zhi, 2006, 15(3): 297-301. [胡斐,效小莉,濮德敏,等. 瘦素及其受体在宫颈癌中的表达和意义[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2006, 15(3): 297-301.]

[4] Yan M, Chen XB, Wang SL, *et al.* Expression of ER and AR in lung cancer[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2008, 11(1): 126-9. [闫明,陈小兵,王淑玲,等. 雌激素和雄激素受体在肺癌中的表达[J]. 中国肺癌杂志, 2008, 11(1): 126-9.]

[5] Bardin A, Hoffmarm P, Boulle N, *et al.* Involvement of estrogen receptor beta in ovarian carcinogenesis[J]. Cancer Res, 2004, 64(16): 5861-9.

[6] Howell A, Phippen J, Elledge RM, *et al.* Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma; a prospectively planned combined survival analysis of two multi-center trials[J]. Cancer, 2005,104(2):236-9.

[7] Takano N, Lizuka N, Hazama S, *et al.* Expression of estrogen receptor-alpha and beta mRNAs in human gastric[J]. Cancer Lett,2002,176(2):129-35.

[8] Stabile LP, Davis AL, Gubish CT, *et al.* Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen[J]. Cancer Res,2002,62(7):2141-50.

[9] Hershberger PA, Vasquez AC, Kanterewicz B, *et al.* Regulation of endogenous gene expression in human non-small cell lung cancer cells by estrogen receptor ligands[J]. Cancer Res, 2005,65(4):1598-605.

[10] M rquez-Garb n DC, Chen HW, Fishbein MC, *et al.* Estrogen receptor signaling pathways in human non-small cell lung cancer[J]. Steroids,2007,72(2):135-43.

[11] Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, *et al.* Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas[J].

Cancer Res,2005,65(5):1642-6.

[12] Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, *et al.* Leptin in human physiology and therapeutics[J]. Front Neuroendocrinol,2010, 31(3):377-93.

[13] Tanaka M, Nakaya S, Kumai T, *et al.* Effects of estrogen on serum leptin levels and leptin mRNA expression in adipose tissue in rats[J]. Horm Res, 2001,56(3-4):98-104.

[14] Pinilla L, Seoane LM, Gonzalez L, *et al.* Regulation of leptin level by gonadal function in rate [J]. Eur J Endocrinol, 1999, 140(5):468-73.

[15] Kristensen K, Pedersen SB, Richelsen B. Regulation of leptin by steroid hormones in rat adipose tissue[J]. Biophys Biophys Res Commun, 1999,259(3):624-30.

[16] Jin HL, Wang XJ. Research progress of polycystic ovary syndrome with insulin, leptin and androgen[J]. Fudan Xue Bao(Yi Xue Ban),2010,37(2):236-40. [金华良,王兴娟. 胰岛素、瘦素、雄激素与多囊卵巢综合征发病机制研究进展[J]. 复旦学报(医学版),2010,37(2):236-40.]

[编辑:刘红武;校对:邱颖慧]



• 消息会讯 •

《肿瘤防治研究》杂志征订征稿启事

《肿瘤防治研究》杂志创刊于 1973 年,由中华人民共和国卫生部主管,湖北省卫生厅、中国抗癌协会、湖北省肿瘤医院主办的肿瘤专业学术期刊,为国内历史最为悠久的肿瘤专业刊物。杂志是中文核心期刊、中国科技论文统计源期刊、中国科学引文数据库来源期刊(CSCD)、湖北省优秀医学期刊、中国抗癌协会系列刊物。被美国 CA、CSA、Ulrich PD、波兰 IC、英国 CABI、Global Health、日本 JST 及国内所有大型数据库收录。

主要栏目有:专家论坛、基础研究、临床研究、临床诊断、临床应用、流行病学、综述、技术交流、短篇论著、研究简报、病例报道、消息会讯等。它是我国肿瘤防治研究领域一面镜子和窗口。

新的一年,本刊将组织更多优秀的专题以回馈广大读者,希望广大朋友们一如既往地给予本刊以热忱的关注;将优秀稿件投往《肿瘤防治研究》以支持我国肿瘤学术期刊的发展,订阅《肿瘤防治研究》以关注我国肿瘤防治研究事业取得的进步。同时,编辑部将进一步加强自身建设,努力提升办刊能力,紧紧围绕内容为王、快速反应的要旨,竭尽全力打造精品期刊,以回报朋友们的支持与厚爱。

邮发代号:38-70;国外代号:MO6482;订价:15.00 元/册;出版周期:月刊
中国标准连续出版物号:ISSN 1000-8578 CN 42-1241/R
投稿网站: <http://www.zlfzyj.com> E-mail: zlfzyjzz@163.vip.com
电话/传真:027-87670126
通信地址:武汉市洪山区卓刀泉南路 116 号《肿瘤防治研究》编辑部 邮政编码:430079