

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.04.043

Fascin 蛋白在软骨肉瘤中的表达及其临床意义

李 伟¹ 胡海霞¹ 熊正文¹ 苏 红¹ 黄 勇¹ 李宏伟¹ 张华东² 牛晓东¹

(1 中国人民解放军 251 医院病理科 河北 张家口 075000; 2 河南平顶山市第五人民医院病理科 河南 平顶山 467031)

摘要 目的:分析 Fascin 蛋白在软骨肉瘤组织中的表达及其与软骨肉瘤临床病理因素的关系。**方法:**应用免疫组化 EnlivionTM 法分别检测和比较 70 例软骨肉瘤和 20 例软骨瘤中 Fascin 蛋白的表达情况。**结果:**(1) Fascin 在软骨肉瘤组和软骨瘤组中的阳性表达率分别为 64.29% 和 5.00%, 两组相比差异有统计学意义($X^2=21.88, P=0.00$); (2) Fascin 蛋白的表达与患者的年龄、性别无显著相关性($X^2=0.37, P=0.54; X^2=0.29, P=0.59$); Fascin 蛋白在肺转移组中的表达为 76.32%, 显著高于无肺转移组(50.00%), 两组相比差异有统计学意义($X^2=5.24, P=0.02$); Fascin 蛋白在间叶性软骨肉瘤、透明细胞软骨肉瘤的中表达分别与普通型软骨肉瘤相比, 无统计学意义($P>0.05$), 但去分化软骨肉瘤与普通型软骨肉瘤相比, 有统计学意义($P<0.05$); Fascin 在普通型软骨肉瘤的 I-III 级中的阳性表达率分别为 11.11%、61.90%、75.00%, 三者之间的差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**Fascin 参与了软骨肉瘤恶变的过程, 其高表达与软骨肉瘤的分化和转移有关。

关键词:Fascin 蛋白; 软骨肉瘤; 软骨瘤

中图分类号:R738.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)04-772-04

Expression of Fascin and its Clinical Significance in Chondrosarcoma

LI Wei¹, HU Hai-xia¹, XIONG Zheng-wen¹, SU Hong¹, HUANG Yong¹, LI Hong-wei¹, ZHANG Hua-dong², NIU Xiao-dong¹

(1 Department of Pathology, The 251th Hospital of PLA, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China;

2 Department of pathology, the 5th Hospital of Pingdingshan City, Henan, 467031, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the expression of fascin protein in chondrosarcoma and relationship with clinicopathological factors. **Methods:** The expression of fascin was detected by immunohistochemistry (Enlivion TM) in 70 cases of chondrosarcoma and 20 cases of chondroma. **Results:** ① The expression rate of fascin protein in chondrosarcoma and chondroma were respectively 64.29% and 5.00%, which was significantly higher in chondrosarcoma ($X^2=21.88, P<0.00$); ② The expression of fascin protein was not significantly related to age or gender ($X^2=0.37, P=0.54; X^2=0.29, P=0.59$); the expression rate of fascin was 76.32% in the chondrosarcoma with pulmonary metastasis, which was higher than that in the chondrosarcoma without pulmonary metastasis (50.00%) ($X^2=5.24, P=0.02$); no significant difference of fascin expression was found between conventional chondrosarcoma and mesenchymal chondrosarcoma or clear cell chondrosarcoma ($P>0.05$), but there was statistical difference between dedifferentiated chondrosarcoma and conventional chondrosarcoma ($P<0.05$). The expression of fascin in grade I-III of conventional chondrosarcoma were respectively 11.11%, 61.90%, 75.00%, and there was statistical difference among them ($P<0.05$). **Conclusion:** Fascin took part in the process of canceration of chondrosarcoma and was related to the metastasis and differentiation of chondrosarcoma.

Key words: Fascin protein; Chondrosarcoma; Chondroma

Chinese Library Classification(CLC): R738.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)04-772-04

1 资料和方法

1.1 标本来源及病例资料

收集 2000 年 2 月至 2006 年 3 月期间, 经我院病理科检查确诊的 20 例软骨瘤和 70 例软骨肉瘤患者, 其中 70 例软骨肉瘤包括普通型软骨肉瘤 34 例、间叶性软骨肉瘤 11 例、去分化软骨肉瘤 17 例、透明细胞软骨肉瘤 8 例。患者的平均年龄 49 岁(22~71 岁), 男性 41 例, 女性 29 例; 术前患者均未接受放疗。普通型软骨肉瘤分为三级^[2], 分别代表低度、中度和高度

恶性: I 级、II 级和 III 级。全部组织标本经 10% 甲醛固定, 石蜡包埋, 连续 4 μm 厚切片, 裱于经烷基酚聚乙烯醚(APES)处理的载玻片上, 65 $^{\circ}\text{C}$ 烤箱烤片过夜以防止脱片、备用。

1.2 主要试剂和方法 Fascin 鼠抗人单克隆抗体、免疫组化

试剂盒及 DAB 底物显色剂均购自福州迈新生物技术有限公司。采用 EnVision 两步法, 步骤参照检测试剂盒说明书进行。用已知阳性切片作为阳性对照, 用 PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.3 结果判断

Fascin 染色以胞质为准, 其染色结果判定参照 Hashimoto 等^[3]的标准: 与同倍镜视野下血管内皮细胞胞质的染色同强度为中等。染色强度低于内皮细胞的为弱, 染色强度高于内皮细胞的为强。TMA 中每个组织块分别评分 0~+++, 0 为无染色, +

作者简介: 李伟(1983-), 男, 硕士研究生, 从事临床病理诊断,

E-mail: liwei-324@163.com, 电话: 18932738821

(收稿日期: 2013-04-23 接受日期: 2013-05-18)

为小于 10% 的细胞中至强染色或所有细胞均为弱染; ++ 为 10%~50% 细胞中至强染色; +++ 为大于 50% 细胞中至强染色。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计分析软件处理, 计数资料运用 χ^2 检验分析, 检验水准以 $P \leq 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 Fascin 在软骨瘤和软骨肉瘤组织中的表达

Fascin 蛋白的阳性反应物质在细胞质呈棕黄色颗粒状。Fascin 在软骨瘤中的表达阳性率为 5.00%, 而在软骨肉瘤中的表达阳性率为 64.29%, 显著高于其在软骨瘤中的表达, 两者相

比差异有统计学意义 ($\chi^2=21.88, P<0.01$), 见表 1, 图 1-2。

2.2 Fascin 在软骨肉瘤中的表达与其临床病理因素的关系

如表 2 所示, Fascin 蛋白的表达与患者的年龄、性别无显著相关性 ($\chi^2=0.37, P=0.54; \chi^2=0.29, P=0.59$); Fascin 蛋白在肺转移组中的表达为 76.32%, 显著高于无肺转移组的 50.00%, 两组相比差异有统计学意义 ($\chi^2=5.24, P=0.02$); Fascin 蛋白在间叶性软骨肉瘤、透明细胞软骨肉瘤的中表达分别与普通型软骨肉瘤相比, 无统计学意义 ($P>0.05$), 但去分化软骨肉瘤与普通型软骨肉瘤相比, 有统计学意义 ($P<0.05$); Fascin 蛋白在普通型软骨肉瘤 I、II 和 III 中的表达相比, 三者之间有统计学意义 ($\chi^2=7.64, P=0.02$), 见表 2。

表 1 Fascin 在软骨瘤和软骨肉瘤组织中的表达

Table 1 The expression of Fascin in chondroma and chondrosarcoma

Groups	n(cases)	Fascin				
		+	-	Positive rate(%)	χ^2	P
Chondroma	20	1	19	5.00	21.88	0.00
Chondrosarcoma	70	45	25	64.29		



图 1 Fascin 在软骨瘤中的表达(EnVision 法× 100)

Fig.1 The expression of Fascin in chondroma (EnVision 法× 100)

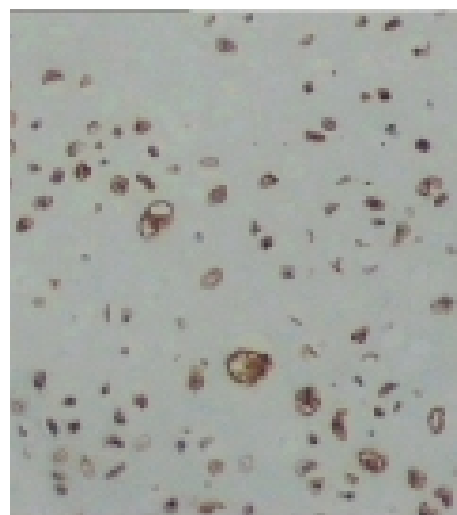


图 2 Fascin 在软骨肉瘤中的表达(EnVision 法× 100)

Fig.2 The expression of Fascin in chondrosarcoma (EnVision 法× 100)

3 讨论

人类的 Fascin 基因位于染色体 7p22, 其编码的蛋白分子量为 55kD, 能与 F-肌动蛋白特异相结合, 具有高度保守性^[4], 其在细胞运动、细胞粘附及细胞间通讯中起着重要作用^[5-8]。荣举等^[9]发现, 食管上皮细胞向食管癌细胞的恶性转化过程中, Fascin 基因表达上调, 提示 Fascin 可能参与了食管上皮细胞的恶性转化。张宁等^[10]研究显示, Fascin 蛋白的表达越高, 肺癌的分化程度越低。在人类乳腺癌细胞系 MDA-MB-435 中, Fascin 表达明显增加, 细胞动力和移动性得到巨大提高, 这可能是其导致细胞恶性行为产生的直接原因^[11]。此外, Fascin 在喉鳞状细胞癌、胃癌、卵巢浆液性癌、膀胱癌、子宫内膜癌等^[12-16]上皮源性肿瘤中也呈过表达, 且显示出与癌细胞浸润、转移密切关系。本研究结果表明, Fascin 在软骨肉瘤中的表达远远高于在软骨

瘤中的表达, 因而, 推测 Fascin 参与了软骨瘤恶变过程。这和杨强等^[17]研究的结果相符。其促进恶变的机制可能是: ① Fascin 基因的蛋白编码产物可能是 c-erbB-2 基因在细胞骨架上的一种效应蛋白, 而 Her2 具有酪氨酸激酶活性, 可以通过核因子 NF- κ B 激活 Fascin 的转录, 从而促进了细胞的动力学改变^[11]。② Fascin 第 39 位为丝氨酸为蛋白激酶 C(PKC)的磷酸化位点, 该位点的磷酸化可调节 fascin 蛋白与 F-actin 的结合活性^[18]以及细胞膜表面丝状伪足和微棘的形成^[19], 有利于细胞间连接分离, 进而促进细胞的运动、迁移^[20]。

通过分析 Fascin 与软骨肉瘤的临床病理因素的关系可知, Fascin 的表达与患者的年龄、性别无显著相关性; Fascin 的高表达与软骨肉瘤的转移相关, 提示与其预后有关; 此外, Fascin 蛋白在普通型软骨肉瘤的中表达分别与间叶性软骨肉瘤、透明细胞软骨肉瘤相比无显著性差异, 而与恶性度比较高的去分化软

表 2 Fascin 在软骨肉瘤中的表达与其临床病理因素的关系

Table 2 The relationship between expression of Fascin and clinicopathological factors in chondrosarcoma

Clinicopathological factors	n	Fascin			
	70	+	Clinicopathological factors (%)	X ²	P
Age					
≤55	33	20	60.60	0.37	0.54
>55	37	25	67.57		
Gender					
Male	39	24	61.54	0.29	0.59
Female	31	21	67.74		
Pathological type					
Popular type chondrosarcoma	9	1	11.11		
I	21	13	61.90	7.64	0.02
II	4	3	75.00		
III	10	7	70.00★		
Mesenchymal chondrosarcoma	17	13	76.47★	3.28	0.07
Clear cell chondrosarcoma	9	8	88.89★		
Dedifferentiated Chondrosarcoma					
Yes	38	29	76.32	5.24	0.02
No	32	16	50.00		

注:★与普通型软骨肉瘤比较。

Note:★ Compared with popular type chondrosarcoma.

骨肉瘤相比差异显著,说明肿瘤的分化越差、恶性度越高,Fascin 蛋白表达越高;Fascin 蛋白的表达与软骨肉瘤的病理学分级密切相关,随着软骨肉瘤分级的升高,Fascin 的阳性率逐渐升高,而 Fascin 高表达的III级软骨肉瘤可能有较高的转移倾向。

综上所述,Fascin 在软骨瘤恶变的过程中起着重要作用,与其分化和转移均有显著相关性,但其具体详细的相关机制尚有待于进一步的研究探讨。

参考文献(References)

- [1] Choi PJ. Fascin immunoreactivity for preoperatively predicting lymph-node metastases in peripheral adenocarcinoma of the lung 3 cm or less in diameter[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2006, 30(3): 538-542
- [2] 刘彤华主编. 诊断病理学 第二版 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2006: 806
Liu Tong-hua editor. Diagnosis Pathology. The second edition [M]. Beijing: People Health Publishing House, 2006: 806
- [3] Hashimoto Y, Skacel M, Lavery IC, et al. Prognostic significance of Fascin expression in advanced colorectal cancer: an immunohistochemical study of colorectal adenomas and adenocarcinomas [J]. BMC Cancer, 2006, 9(6): 241-252
- [4] 刘俊, 李灼日. Fascin、MMP-9 与胆管癌的相关性研究进展[J]. 中国现代手术学杂志, 2011, 15(2): 156-159
Liu Jun, Li Zhuo-ri. The correlation study between Fascin, MMP-9 and cancer of bile duct[J]. Chinese Journal of Modern Operative Surgery, 2011, 15(2): 156-159
- [5] Chen L, Yang S, Jakoncic J, et al. Migrastatin analogues target Fascin to block tumour metastasis [J]. Nature, 2010, 464 7(91): 1062-1066
- [6] Jawhari AU, Buda A, Jenkins M. et al. Fascin an actin-binding protein, modulates colonic epithelial cell invasiveness and differentiation in vitro[J]. American Journal of Pathology, 2003, 162(1): 69-73
- [7] 张连海, 牛兆建, 仲西瑶, 等. 利用组织芯片研究 Fascin 在食管癌中的表达[J]. 中国临床医学, 2006, 13(6): 924-926
Zhang Lian-hai, Niu Zhao-jian, Zhong Xi-yao, et al. The study expression of Fascin in esophageal cancer by tissue microarray [J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2006, 13(6): 924-926
- [8] Tubb BE, Mu l holland DJ, Vog I W, et al, Testis fascin(FSCN3):A novel paralog of the actin-binding protein fascin expressed specifically in the elongate spermatid head [J]. Experimental Cell Research, 2002, 275(1): 92-95
- [9] 荣举, 许丽艳, 蔡唯佳, 等. Fascin1 基因在永生食管上皮细胞癌变中的表达[J]. 癌症, 2004, 23(29): 243-248
Rong Ju, Xu Li-yan, Cai Wei-jia, et al. Expression of Fascin 1 Gene in the Process of the Immortalized Esophageal Carcinoma Carcinogenesis[J]. Chinese Journal of Cancer, 2004, 23(29): 243-248
- [10] 张宁, 沈洋, 胡刚. Fascin 蛋白在人肺癌组织中的表达及临床意义 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2010, 3(30): 309-323
Zhang Ning, Shen Yang, Hu Gang. Expression of Fascin in human lung carcinoma and its relationship with clinical significance[J]. Acta Universitatis Medicinalis Nanjing(Natural Science), 2010, 3(30): 309-323

- [11] Grothey A, Hashizume R, Ji H, ET AL. C-erbB-2/HER-2 upregulates fascin, an actin-binding protein associated with cell motility in human breast cancer cell lines[J]. *Oncogene*, 2000, 19(42): 4864-4875
- [12] 孙静, 田军, 吴桂卿, 等. Ezrin 和 Fascin 在喉鳞状细胞癌组织中的表达及意义[J]. *现代医药卫生*, 2012, 28(3): 339-342
- Sun Jing, Tian Jun, Wu Gui-qing, et al. Expression and significance of Ezrin and Fascin in human laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Modern Medicine & Health*, 2012, 28(3): 339-342
- [13] 王蓓, 李凯, 封国生. fascin 蛋白在 76 例胃癌中的表达及其与临床、病理因素的关系[J]. *中日友好医院学报*, 2007, 21(1): 12-14
- Wang Pei, Li Kai, Feng Guo-sheng. Expression of fascin in gastric carcinoma and its relationship with clinical and pathologic factor[J]. *Journal of China-Japan Friendship Hospital*, 2007, 21(1): 12-14
- [14] 雷琳, 白娇, 任青. Fascin 基因在卵巢浆液性癌中的表达及其意义[J]. *西部医学*, 2011, 23(5): 822-824
- Lei Lin, Bai Jiao, Ren Qing. Expression and significance of fascin in ovarian serous carcinoma [J]. *Medical Journal of West China*, 2011, 23(5): 822-824
- [15] 阿布德, 杨为民. Fascin 蛋白在膀胱癌中的表达及临床意义[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2010, 25(8): 626-628
- A Bude, Yang Wei-min. The Expression and Clinical Significance of Fascin in Bladder Cancer [J]. *Journal of Clinical Urology*, 2010, 25(8): 626-628
- [16] 黄岭, 马晓欣, 舒红. fascin 在子宫内膜病变中的表达及意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2008, 18(2): 198-201
- Huang Ling, Ma Xiao-xin, Shu Hong. Expression and significance of fascin in endometrial lesions[J]. *China Journal of Modern medicine*, 2008, 18(2): 198-201
- [17] 杨强, 卢朝辉, 罗玉凤, 等. fascin 蛋白在结、直肠腺瘤和癌中的表达及意义[J]. *诊断病理学杂志*, 2006, 13(5): 359-361
- Yang Qiang, Lu Zhao-hui, Luo Yu-feng, et al. Significance of fascin expression in colorectal adenoma and carcinoma [J]. *Chinese Journal of Diagnostic Pathology*, 2006, 13(5): 359-361
- [18] Ono S, Yamakita Y, Yamashiro S, et al. Identification of an actin binding region and a protein kinase C phosphorylation site on human fascin[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(4): 2527-2533
- [19] Adams JC, Clelland JD, Collett GD, et al. Cell_matrix adhesions differentially regulate fascin phosphorylation [J]. *Mol Biol Cell*, 1999, 10(2): 4177-4190
- [20] Chen L, Yang S, Jakoncic J, et al. Migrastatin analogues target fascin to block tumor metastasis[J]. *Nature*, 2010, 464(7291): 1062-1066

(上接第 777 页)

- [16] Chiquete, E, Ruiz-Sandoval, MC, Alvarez-Palazuelos, LE, et al. Hypertensive intracerebral hemorrhage in the very elderly [J]. *Cerebrovascular diseases*, 2007, 24(2/3): 196-201
- [17] Pontes Neto OM, Fernandes RM, Sander HH, et al. Obstructive sleep apnea is frequent in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage and is related to perihematoma edema[J]. *Cerebrovascular diseases*, 2010, 29(1): 36-42
- [18] Wu CH, Yang RL, Huang SY, et al. Analysis of thrombin-antithrombin complex contents in plasma and hematoma fluid of hypertensive intracerebral hemorrhage patients after clot removal[J]. *European journal of neurology*, 2011, 18(8): 1060-1066
- [19] Zheng JS, Yang F, Xu QS, et al. Treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage through keyhole transsylvian approach[J]. *The Journal of craniofacial surgery*, 2010, 21(4): 1210-1212
- [20] Ritter MA, Droste DW, Hegedus K, et al. Role of cerebral amyloid angiopathy in intracerebral hemorrhage in hypertensive patients[J]. *Neurology*, 2005, 64(7): 1233-1237