

单羧酸转运蛋白 1、2 在不同病理级别星形细胞瘤组织中的表达

代爱军

河南科技大学第三附属医院 洛阳东方医院病理科, 河南 洛阳 471003

摘要: **目的** 分析单羧酸转运蛋白(MCT)1、2 在人星形胶质细胞瘤组织中的表达变化,探讨其与病理级别的关系。**方法** 从神经外科选取 55 例不同病理级别星形细胞瘤标本作为研究组,以正常脑组织标本(12 例)作为对照组。使用 HE 染色进行病理诊断分级,免疫组织化学显色与免疫印迹观察不同标本 MCT1、2 的表达变化。**结果** 不同病理级别肿瘤组织中 MCT1、2 表达均明显高于对照组(P 均 < 0.05),且随着病理级别的升高,肿瘤组织中 MCT1、2 表达递增(P 均 < 0.05),不同病理级别肿瘤组织间比较差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。**结论** 人星形胶质细胞瘤组织中 MCT1、2 表达明显增强,其强度与病理级别(肿瘤恶性程度)呈正相关。

关键词: 单羧酸转运蛋白 1; 单羧酸转运蛋白 2; 星形胶质细胞瘤; 病理级别

中图分类号: R 730.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)04-0504-03

星形细胞瘤是一种具有特定形态学改变与生物学行为的肿瘤,也是脑内最为常见的脑肿瘤,该肿瘤由星形细胞转变而来,多发生于大脑半球、小脑、脑干和脊髓等部位。星形细胞瘤的发病率较高,约占胶质瘤的 40% 以上,占颅内肿瘤的 17% 左右^[1]。根据 WHO 分级标准可将该肿瘤分为 I、II、III、IV 4 个病理级别,其病理分级与预后密切相关,尤其是 III、IV 级生长迅速,具有较强的侵袭性,预后较差,患者的病死率较高^[2]。单羧酸转运蛋白(MCT)1、2 是哺乳动物细胞膜上的跨膜转运体,存在于中枢神经系统,其表达升高与肺癌、大肠癌和前列腺癌的增殖和生长有关,但 MCT1、2 在不同病理级别星形细胞瘤中的表达变化以及与该肿瘤增殖生长的关系却少有报道。本研究对此进行了分析和探讨,旨在为临床治疗探寻新靶点,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例、标本与试剂 本研究所选取的标本均来自于我院神经外科收治的星形细胞瘤患者手术切除标本,共 55 例(研究组)。上述标本一部分用于病理检查,另一部分妥善保存备用。经查询和病理检验证实,患者均未接受放、化疗与免疫治疗。以正常脑组织标本 11 例作为对照组。主要试剂有多克隆山羊抗人 MCT1、多克隆兔抗人 MCT2 和购自 Santa Cruz 公司的单克隆小鼠抗人 GAPDH;辣根酶标记的山羊抗

兔 IgG、山羊抗小鼠 IgG 和鼠抗山羊 IgG;DAB 显色试剂盒与购自中杉金桥公司的二抗试剂盒。

1.2 免疫组织化学显色 常规固定各组组织,行石蜡包埋、连续切片,厚度控制为 5 μm 。脱蜡后采用 HE 染色并给予诊断、分级。接着选片采用两步法免疫组织化学显色。阴性对照一抗采用 0.01 mol/L 的 PBS 代替,其他步骤照常。最后分析图像,对免疫反应阳性细胞的积分光密度值(IOD)进行测定并记录。

1.3 免疫印迹 提取各组组织样品总蛋白,采用 SDS-PAGE 凝胶分离蛋白,以湿转方式将其转至硝酸纤维膜上,使用免疫印迹封闭液在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下封闭 90 min,分别加入 MCT1、MCT2 与 GAPDH 一抗,4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜孵育、PBST 洗膜后加入二抗,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 2 h、洗膜 DAB 试剂盒显色。测定灰度值,以 MCT1、MCT2 条带灰度值与内参 GAPDH 灰度值的比值为观察指标。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件对所有数据进行分析。以 $\bar{x} \pm s$ 表示各计量资料,均数比较采用方差分析,两两比较采用 LSD- t 法分析;计数资料用构成比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 诊断结果 根据世界卫生组织(WHO)对星形细胞瘤的诊断标准,本组 55 例标本的病理诊断结果见表 1。

2.2 各组 MCT1、MCT2 的表达 各组均有 MCT1、MCT2 表达,其中对照组 MCT1 表达在星形细胞瘤与

血管内皮细胞中, MCT2 表达在神经元细胞与少量胶

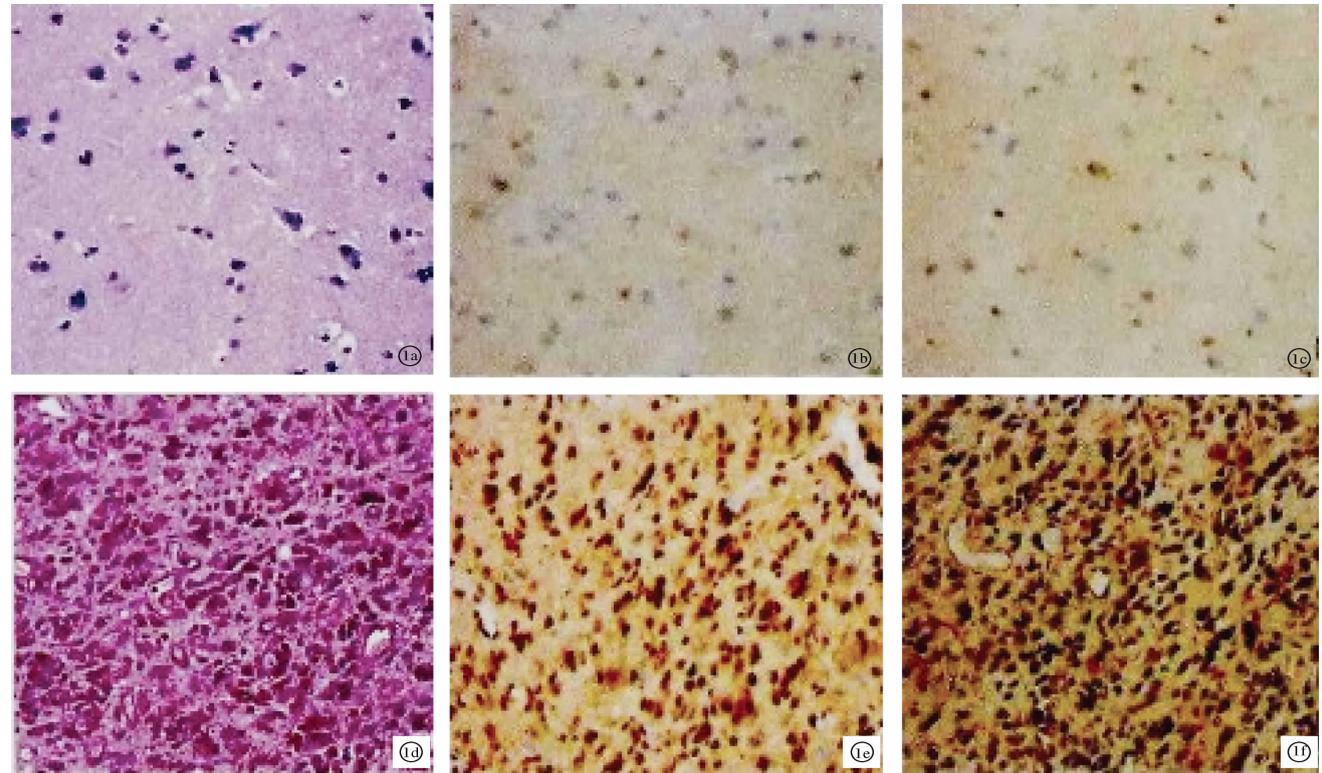
表 1 本组 55 例星形细胞瘤标本的病理诊断结果

病理级别	例数	构成比 (%)
星形细胞瘤(I 级)	11	20.0
弥漫性星形细胞瘤(II 级)	13	23.6
间变性星形细胞瘤(III 级)	16	29.1
胶质母细胞瘤(IV 级)	15	27.3

表 2 对照组与不同病理级别星形细胞瘤组织中 MCT1、MCT2 的 IOD 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MCT1	MCT2
对照组	12	3.49 ± 0.26	1.27 ± 0.20
A 组	11	4.78 ± 0.90 *	4.17 ± 0.12 *
B 组	13	8.76 ± 0.62 *	5.63 ± 0.30 *
C 组	16	16.32 ± 0.34 *	20.76 ± 1.12 *
D 组	15	31.95 ± 0.36 *	35.48 ± 0.57 *
P 值		<0.05	<0.05

注:与对照组比较, * P < 0.05。



注: 1a: 正常脑组织 HE; 1b: 正常脑组织 MCT1; 1c: 正常脑组织 MCT2; 1d: 高级别星形细胞瘤 HE; 1e: 高级别星形细胞瘤 MCT1; 1f: 高级别星形细胞瘤 MCT2。

图 1 星形细胞肿瘤 MCT1、MCT2 在肿瘤组织中和对照组中的表达情况 (×400)

质细胞中。将 55 例标本按照病理诊断结果分为星形细胞瘤组(A 组)、弥漫性星形细胞瘤组(B 组)、间变性星形细胞瘤组(C 组)、胶质母细胞瘤组(D 组)4 组。A~D 组中 MCT1 分布于瘤细胞胞核与胞质中, MCT2 分布于瘤细胞胞质与胞膜上。星形细胞肿瘤 MCT1、MCT2 在肿瘤组织和对照组中的表达情况见图 1、表 2。结果显示, A、B、C、D 4 组 MCT1、2 的表达均明显高于对照组(P 均 < 0.05), 且随着级别的升高, 肿瘤组织中 MCT1、2 表达递增(P 均 < 0.05), A、B、C、D 4 组间比较差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。

3 讨论

单羧酸转运蛋白家族(MCTs)是一种重要的跨膜转运体, 可参与丙酮酸、乳酸等三羧酸的跨膜转运, 其中 MCT1、2、4 等亚型存在于中枢神经系统, 而在正常

组织中各亚型间具有组织分布特异性, MCT1 几乎可见于肌肉、心、肝、肾等所有组织中, 而 MCT2 则存在于肝、肾等少量器官组织中^[3]。目前, 在正常生理条件下有关 MCT 的分布和功能方面的论述较多, 但在星形细胞瘤中作用仍不十分明确。临床研究表明, 在细胞癌变过程中 MCT1、2 经常呈高表达, Lin 等^[4]经观察发现 MCT1、2 不仅在 HL60、sw480 等多株肿瘤细胞中高表达, 在肺癌、大肠癌和前列腺癌组织中也呈高表达趋势。提示 MCT1、2 在不同肿瘤组织中可能存在相似的病理生理作用。临床研究证实, MCT1 在高级别胶质瘤中高表达, 而在低级别胶质瘤组织和正常脑组织中却未见表达上调, 其可能为神经系统某些肿瘤的治疗靶点^[5-7]。

本研究显示, 在星形细胞瘤中 MCT1、2 表达与正常脑组织比较显著增强, 其中恶性程度较高的 C、D 组表达更为强烈, 且病理级别越高表达越强, 各组间

表达情况具有明显差异。而 MCT1、2 在星形细胞瘤中高表达可能与其增殖和生长具有特殊的细胞生物学意义。与正常细胞相比,肿瘤细胞具有无限增殖能力,同时需要消耗大量能量,而糖酵解是肿瘤细胞代谢获取能量的主要方式^[8-10]。在糖酵解过程中肿瘤细胞可导致细胞内大量的酸性代谢产物聚集,其中乳酸蓄积后会反馈抑制糖酵解,导致细胞内 pH 值下降,进而可限制原癌基因激活,增强肿瘤对化疗药物的易感性,进而诱导细胞凋亡。而肿瘤细胞内的 pH 值高于细胞外,细胞内更趋向于碱化,其与 MCT 表达异常有关^[10-12]。经研究表明,MCT1、2 可将星形细胞瘤细胞内的乳酸与 H⁺ 转运至胞外,碱化细胞内环境,进而抑制细胞凋亡,促进其增殖和生长,提示 MCT1、2 的高表达是星形细胞碱化的分子机制之一^[12-15]。

综上所述,人星形胶质细胞瘤组织中 MCT1、2 表达明显增强,MCT1、2 可能对人星形胶质细胞瘤的增殖与生长具有特殊的生物学意义。MCT1、2 表达强度与星形胶质细胞瘤的病理级别(肿瘤恶性程度)呈正相关。

参考文献

- [1] 刘光普,胡威,温嘉霖,等. AEG-1 在不同级别星形细胞瘤的表达及临床意义[J]. 新医学,2014,45(8):501-504.
- [2] 朱淑娟,孙善全,汪克建,等. 水通道蛋白 4 和内向整流性钾通道 4.1 在星形细胞瘤组织中的共定位及表达差异[J]. 重庆医科大学学报,2013,38(9):974-978.
- [3] Halestrap AP, Wilson MC. The monocarboxylate transporter family-role and regulation[J]. IUBMB Life,2012,64(2):109-119.
- [4] Lin RY, Vera JC, Changanti RS, et al. Human monocarboxylate transporter 2 (MCT2) is a high affinity pyruvate transporter[J]. J Biol Chem,1998,273(44):28959-28965.
- [5] 李文娟,孙善全,朱淑娟,等. 单羧酸转运蛋白 1、2 在人星形胶质细胞瘤中的表达变化及其与病理级别之间的关系[J]. 解剖学杂志,2014,37(1):54-57.
- [6] 叶佳,陈玮琳. 星形细胞上调基因-1 与肿瘤的关系[J]. 国际肿瘤学杂志,2011,38(1):9-12.
- [7] Helmlinger G, Sckell A, Dellian M, et al. Acid production in glycolysis-impaired tumors provides new insights into tumor metabolism[J]. Clin Cancer Res,2002,8(4):1284-1291.
- [8] 钟小燕,孙善全,张波,等. 单羧酸转运体-2 在大鼠脑组织的定位[J]. 解剖学杂志,2012,35(2):177-180.
- [9] 李倩,何笑冬,舒小镭,等. 单羧酸转运蛋白 1、2 在乳腺浸润性导管癌中的表达变化及其与病理级别之间的关系[J]. 中国老年学杂志,2014,27(10):2724-2726.
- [10] 马冬梅,麦力,吴晓彬,等. 单羧酸转运蛋白基因过表达对 MDA-MB-231 乳腺癌细胞生物学行为的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2014,30(1):37-41.
- [11] 朱超男,石云,王平,等. MCT1、CD147、CD44 mRNA 在非小细胞肺癌中的表达相关性及其意义[J]. 第二军医大学学报,2012,33(5):528-531.
- [12] 王晓澍,游潮,孙晓川. MCT1、CD147 在人胶质瘤中的表达、相关性及其与预后的关系[J]. 第三军医大学学报,2010,32(9):985-988.
- [13] 韩松,董韬,于春泳,等. MCT1/CD147 在人胶质瘤中的表达与预后的相关性[J]. 中国实用神经疾病杂志,2014,17(1):1-3.
- [14] 王晓澍,唐文渊,游潮. MCT1 表达位置改变对胶质瘤细胞能量合成、细胞内 pH 值及凋亡的影响[J]. 重庆医学,2012,41(10):937-939.
- [15] 王浩,胡继良,徐菲,等. 星形细胞瘤周水肿区 CD105、VEGF 的表达及意义[J]. 神经损伤与功能重建,2012,7(6):425-428.

收稿日期:2014-11-06 修回日期:2014-12-18 编辑:王海琴