

Pdlim7 在不同组织学类型肉瘤中的表达及鉴别诊断意义

蒋世杰, 边立会, 蓝 腾, 杨 帆, 黄愉峰, 黄元君, 肖胜军, 刘光华

基金项目: 广西高校大学生创新创业计划项目(编号:201510601002)

作者单位: 541001 广西, 桂林医学院(蒋世杰, 蓝 腾, 杨 帆, 黄愉峰, 黄元君); 541199 广西, 桂林医学院第二附属医院病理科(边立会, 肖胜军), 耳鼻喉科(刘光华)

作者简介: 蒋世杰(1994 -), 男, 大学本科在读, 研究方向: 恶性肿瘤。E-mail: jiangshijiede@163.com

通讯作者: 刘光华(1968 -), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 头颈部肿瘤的诊治。E-mail: liu8101@126.com

[摘要] **目的** 检测 PDZ 和 LIM 结构域蛋白 7(Pdlim7)在不同组织学类型肉瘤中的表达,探讨其与不同组织学类型肉瘤临床病理诊断的意义。**方法** 采用免疫组化 SP 法检测 214 例不同组织学类型肉瘤中 Pdlim7 的表达,同时探讨各类型肉瘤中 Pdlim7 的表达情况。**结果** Pdlim7 在不同组织学类型的肉瘤中均有不同程度的表达,且表达存在差异。**结论** Pdlim7 在不同组织学类型肉瘤中表达存在差异,对肉瘤的临床病理诊断具有一定应用价值。

[关键词] 肉瘤; PDZ 和 LIM 结构域蛋白 7(Pdlim7); 免疫组织化学

[中图分类号] R 738.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)06-0518-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.06.05

Expressions of Pdlim7 in sarcomas with different histological types and significances for differential diagnosis
JIANG Shi-jie, BIAN Li-hui, LAN Teng, et al. Guilin Medical University, Guangxi 541001, China

[Abstract] **Objective** To detect the expressions of Pdlim7 in different histological types of sarcoma and to explore their clinical significances. **Methods** Immunohistochemical SP method was used to detect the expressions of Pdlim7 in 214 cases of different histological types of sarcoma and the expressions of Pdlim7 in various sarcomas. **Results** There were significant differences in the Pdlim7 expressions among different histological types of sarcomas. **Conclusion** The expressions of Pdlim7 are different in different histological types of sarcomas, which may has a certain value in clinical and pathological diagnosis of sarcomas.

[Key words] Sarcoma; Pdlim7; Immunohistochemistry

PDZ 和 LIM 结构域蛋白 7(Pdlim7),也被称为 Enigma,是 PDZ-LIM 蛋白的一种,由 N-末端的 PDZ 结构域和 C-末端 LIM 结构域构成^[1]。LIM 结构域结合蛋白激酶和 PDZ 结构域结合肌动蛋白丝,参与基因转录、细胞有丝分裂的调控与细胞骨架的形成^[2,3]。同时 Pdlim7 与肿瘤的发生发展及侵袭和转移密切相关^[4]。此外,Pdlim7 促进成骨细胞的分化成熟和骨形成^[5]。Pdlim7 蛋白参与肌动蛋白细丝的装配,同时参与基因表达调控和细胞骨架的调控^[6]。Pdlim7 的具体机制仍不清楚^[1],故我们实验采用免疫组化 SP 法,检测 Pdlim7 在不同组织学类

型肉瘤中的表达差异,探讨其在各种组织学类型肉瘤中表达的病理诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选桂林医学院附属医院病理科 2011-01~2015-06 期间的 214 例不同组织学类型肉瘤病理切片进行分析。Pdlim7 兔多克隆抗体一抗(ProteintechTM, Cat. No. 10221-1-AP)1:100 稀释;二抗及检测试剂盒为 UltraSensitive SP(Mouse)超敏 SP(鼠)试剂盒(迈新, KIT-9701)。
1.2 方法 采用免疫组化 SP 法检测 Pdlim7 表达,按试剂盒操作说明进行:组织切片于 60℃ 烤片 1 h,

脱蜡至水,柠檬酸盐缓冲液高温高压修复 3 min;3% H₂O₂ 甲醇溶液封闭内源性过氧化物 10 min,PBS 冲洗 3 次,3 min/次;一抗 1:100 稀释(PBS 作为阴性对照),室温孵育 1 h,PBS 冲洗 3 次,3 min/次;二抗放大剂室温孵育 15 min,PBS 冲洗 3 次,3 min/次;二抗室温孵育 15 min,PBS 冲洗 3 次,3 min/次;DAB 显色 3 min。自来水冲洗,苏木素复染,脱水封固。

1.3 免疫组化结果评判标准 Pdlim7 表达于细胞胞质,呈棕黄色即判定为阳性,其中弱阳性为(+)、中等阳性为(++)、强阳性为(+++)。

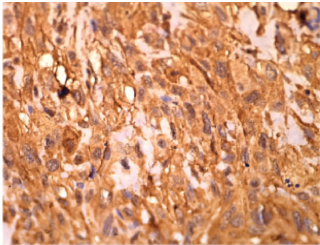
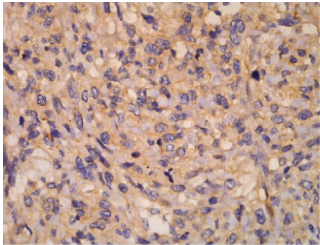


图 1 平滑肌肉瘤病理 Pdlim7(+)表达图

图 2 平滑肌肉瘤病理 Pdlim7(+++)表达图

2 结果

2.1 Pdlim7 在同一组织学类型肉瘤中的表达情况 在本研究中收集的所有肉瘤组织中 Pdlim7 均有不同程度的表达,例如在平滑肌肉瘤及子宫内 膜间质瘤的表达如图 1~4 所示,在平滑肌肉瘤中 Pdlim7 表达为(+)(见图 1);而另一平滑肌肉瘤 Pdlim7 表达为(+++) (见图 2);在子宫内 膜间质瘤 Pdlim7 表达为(+)(见图 3);而在另一子宫内 膜间质瘤 Pdlim7 表达为(+++) (见图 4)。结果表明,Pdlim7 在同一组织学类型肉瘤中的表达存在一定差异。

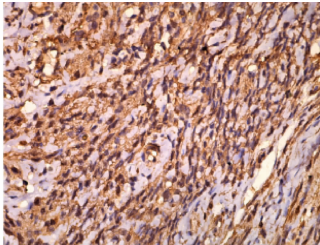
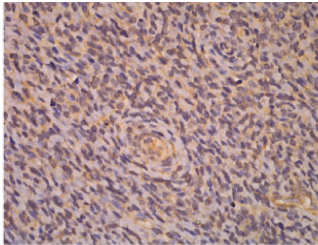


图 3 子宫内 膜间质瘤病理 Pdlim7(+)表达图

图 4 子宫内 膜间质瘤病理 Pdlim7(+++)表达图

2.2 Pdlim7 在不同组织学类型肉瘤间的表达及同一组织学类型肉瘤内表达情况 对 214 例不同组织学类型的肉瘤中的 Pdlim7 表达进行回顾性分析,Pdlim7 在横纹肌肉瘤、未分化肉瘤、软骨肉瘤、滤泡树突细胞肉瘤、恶性胃肠间质瘤中均为低表达;在肌纤维母细胞肉瘤和卡波西肉瘤中均为中等表达;在平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤、脂肪肉瘤、骨肉瘤、多形性分化肉瘤、子宫内 膜间质肉瘤、血管肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、胶质肉瘤、上皮样肉瘤中均为不同程度的中低表达;而在纤维肉瘤和尤因肉瘤中均为低中高表达,且出现了少量病例强阳性表达,其意义有待进一步研究。见表 1。

表 1 214 例不同组织学类型肉瘤的 Pdlim7 表达情况[n(%)]

组织学类型	例数	低表达(+)	中等表达(++)	高表达(+++)
纤维肉瘤	54	42(77.8)	9(16.7)	3(5.5)
平滑肌肉瘤	26	16(61.5)	10(38.5)	0(0.0)
滑膜肉瘤	26	23(88.5)	3(11.5)	0(0.0)
脂肪肉瘤	25	23(92.0)	2(8.0)	0(0.0)
骨肉瘤	11	10(90.9)	1(9.1)	0(0.0)
多形性未分化肉瘤	11	8(72.7)	3(27.3)	0(0.0)
横纹肌肉瘤	9	9(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
子宫内 膜间质肉瘤	8	5(62.5)	3(37.5)	0(0.0)
血管肉瘤	7	6(85.7)	1(14.3)	0(0.0)
恶性纤维组织细胞瘤	7	6(85.7)	1(14.3)	0(0.0)
软骨肉瘤	5	5(100.0)	0(0.0)	0(0.0)

续表 1

组织学类型	例数	低表达(+)	中等表达(++)	高表达(+++)
尤文肉瘤	5	2(40.0)	2(40.0)	1(20.0)
肌纤维母细胞肉瘤	5	0(0.0)	5(100.0)	0(0.0)
卡波西肉瘤	3	0(0.0)	3(100.0)	0(0.0)
未分化肉瘤	3	3(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
胶质肉瘤	3	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)
滤泡树突细胞肉瘤	2	2(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
恶性胃肠间质瘤	2	2(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
上皮样肉瘤	2	1(50.0)	1(50.0)	0(0.0)

3 讨论

3.1 Pdlim7 是 PDZ-LIM 蛋白家族的一员,与转录因子 Tbx5 和 Tbx4 共表达并绑定^[7]。PDZ-LIM 蛋白由 N 末端 PDZ 结构域和一个或三个 C 末端 LIM 结构域构成^[8]。PDZ 结构域和 LIM 结构域都是蛋白质相互作用模块,为多结构域蛋白质家族提供了多种相互作用机会^[2]。PDZ-LIM 蛋白参与信号转导,细胞迁移和分化的调控^[9~12]。Camarata 等^[8]认为 Pdlim7 参与肌动蛋白细胞骨架形成。Pdlim7 参与肌动蛋白细丝的装配,其定位于肌动蛋白丝是通过其 PDZ 结构域和与 LIM 结构域结合的相关肌动蛋白共定位骨骼肌中的 Z 线^[13],同时参与基因表达调控和细胞骨架的调控^[14],且能促进成骨细胞的分化成熟和

骨形成^[15]。Pdlim7 表达于骨骼肌与部分非骨骼肌组织中,其在肿瘤中的表达情况及作用研究甚少,且对肉瘤的鉴别诊断未见报道。我们通过研究 Pdlim7 在各种肉瘤中的表达得出结果:其不同组织学类型肉瘤中表达存在一定差异,且在同一类型肉瘤内表达也存在一定差异。

3.2 Liu 等^[6]在 Pdlim7 抑制了骨肉瘤细胞的恶性表型的研究中表明,Pdlim7 在骨肉瘤组织中表达下调,当在骨肉瘤中恢复其表达时,它能抑制细胞增殖和迁移能力,说明其可以作为肿瘤抑制因子。然而 Jung 等^[16]在 Pdlim7 在小鼠的实验中通过 MDM2 抑制 P53 促进肿瘤细胞生存,表明它是一个癌基因,能够促进肿瘤生长,所以 Pdlim7 对肿瘤作用的具体机制有待进一步探讨。

3.3 本研究结果表明,Pdlim7 在不同组织学类型的肉瘤中均有不同程度的表达,且存在一定的表达差异,表明其在肉瘤的鉴别诊断中具有一定的参考意义。Pdlim7 在肉瘤中表达的意义及与肿瘤分级分期的关系有待于进一步探讨。

参考文献

- 1 Kremery J, Gupta R, Sadleir RW, et al. Loss of the cytoskeletal protein Pdlim7 predisposes mice to heart defects and hemostatic dysfunction[J]. PLoS One, 2013, 8(11):e80809.
- 2 Kremery J, Camarata T, Kulisz A, et al. Nucleo-cytoplasmic functions of the PDZ-LIM protein family: new insights into organ development[J]. Bioessays, 2010, 32(2):100-108.
- 3 Durick K, Wu RY, Gill GN, et al. Mitogenic signaling by Ret/ptc2 requires association with enigma via a LIM domain[J]. J Biol Chem, 1996, 271(22):12691-12694.
- 4 刘文斌,罗非君,曹 亚. EB 病毒编码的潜伏膜蛋白 1 参与鼻咽癌侵袭和转移的研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2010, 30(6):484-488.
- 5 Liu H, Bargouti M, Zughaier S, et al. Osteoinductive LIM mineralization protein-1 suppresses activation of NF-kappaB and selectively regu-

- lates MAPK pathways in preosteoclast[J]. Bone, 2010, 46(5):1328-1335.
- 6 Liu H, Huang L, Zhang Z, et al. LIM mineralization protein-1 inhibits the malignant phenotypes of human osteosarcoma cells[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(4):7037-7048.
- 7 Krause A, Zacharias W, Camarata T, et al. Tbx5 and Tbx4 transcription factors interact with a new chicken PDZ-LIM protein in limb and heart development[J]. Dev Biol, 2004, 273(1):106-120.
- 8 Camarata T, Snyder D, Schwend T, et al. Pdlim7 is required for maintenance of the mesenchymal/epidermal Fgf signaling feedback loop during zebrafish pectoral fin development[J]. BMC Dev Biol, 2010, 10:104.
- 9 Dawid IB, Breen JJ, Toyama R. LIM domains: multiple roles as adapters and functional modifiers in protein interactions[J]. Trends Genet, 1998, 14(4):156-162.
- 10 Fanning AS, Anderson JM. PDZ domains: fundamental building blocks in the organization of protein complexes at the plasma membrane[J]. J Clin Invest, 1999, 103(6):767-772.
- 11 Bach I. The LIM domain: regulation by association[J]. Mech Dev, 2000, 91(1-2):5-17.
- 12 Kadrmas JL, Beckerle MC. The LIM domain: from the cytoskeleton to the nucleus[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2004, 5(11):920-931.
- 13 Guy PM, Kenny DA, Gill GN. The PDZ domain of the LIM protein enigma binds to beta-tropomyosin[J]. Mol Biol Cell, 1999, 10(6):1973-1984.
- 14 Sangadala S, Boden SD, Viggeswarapu M, et al. LIM mineralization protei1 potentiates bone morphogenetic protein responsiveness via a novel interaction with Smurf1 resulting in decreased ubiquitination of Smads[J]. J Biol Chem, 2006, 281(25):17212-17219.
- 15 Nakagawa N, Hoshijima M, Oyasu M, et al. ENH, containing PDZ and LIM domains, heart/skeletal muscle-specific protein, associates with cytoskeletal proteins through the PDZ domain[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 272(2):505-512.
- 16 Jung CR, Lim JH, Choi Y, et al. Enigma negatively Regulates p53 through MDM2 and promotes tumor cell survival in mice[J]. J Clin Invest, 2010, 120(12):4493-4506.

[收稿日期 2017-01-17][本文编辑 韦 颖]

《中国临床新医学》杂志编辑部启事

为了加强与市、县医疗单位的交流与合作,提高广大业务技术人员医学论文的写作水平,《中国临床新医学》杂志编辑部的有关专家将分期分批赴各市、县医疗卫生单位进行“医学论文写作”、“医学文献检索”和“医学统计学应用”等有关方面的学术讲课。各医疗卫生单位如有这方面的需求,敬请与编辑部联系。联系电话:0771-2186013。

• 本刊编辑部 •