

# Galectin-3 在肾细胞癌中的表达及意义\*

古爱军<sup>1</sup> 周林玉<sup>1</sup> 石结武<sup>1</sup> 谈宜傲<sup>1</sup> 王子夜<sup>1</sup> 王凤龙<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:研究 Galectin-3 在肾细胞癌中的表达,探讨它与肾细胞癌的临床病理意义。方法:用免疫组化 SP 法检测 Galectin-3 在 83 例肾细胞癌和 18 例正常肾组织中的表达,结合临床病理数据,分析其与肾细胞癌临床病理特征之间的关系。结果:Galectin-3 在透明细胞癌中的阳性表达率为 38.89%(21/54),在乳头状细胞癌中的阳性表达率为 68.42%(13/19),在嫌色细胞癌中的阳性表达率为 80.00%(8/10),正常肾组织中阳性表达率为 11.11%(2/18)。差异有统计学意义。Galectin-3 在肾细胞癌中的表达与肾细胞癌病理学分级、临床分期、淋巴结转移及病理类型有关( $P < 0.05$ );而与患者性别、年龄和肿瘤直径无关( $P > 0.05$ )。结论:Galectin-3 的高表达与肾细胞癌,特别是乳头状细胞癌和嫌色细胞癌的发生、发展密切相关,为肾细胞癌的鉴别诊断及临床治疗提供了可参考的指标。

**[关键词]** 肾肿瘤;Galectin-3;免疫组织化学

**[中图分类号]** R737.11 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2012)01-0025-04

## Expression and significance of Galectin-3 in renal cell carcinoma

GU Aijun ZHOU Linyu SHI Jiewu TAN Yiao WANG Ziyue WANG Fenglong

(Department of Urology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, 230001, China)

Corresponding author: ZHOU Linyu, E-mail: zhoulinyua@163.com

**Abstract Objective:** To study the Galectin-3 in renal cell carcinoma, discuss the expression with renal cell carcinoma of pathological significance. **Method:** Using immunohistochemistry SP method to detect Galectin-3 in 83 cases of renal cell carcinoma and 18 patients with normal renal tissue of expression, combined with clinical pathologic data, analyzing the renal cell carcinoma of the relationship between the clinical and pathological features. **Result:** Galectin-3 in clear cell carcinoma of the positive expression rate was 38.89%(21/54), in the papillary carcinoma of the positive expression rate was 68.42%(13/19), in a chromophobe carcinoma of the positive expression rate was 80.00%(8/10), normal kidney tissues positive expression rate is 11.11%(2/18). A statistically significant difference. Galectin-3 in renal cell carcinoma of the renal cell cancer expression and the clinical stages of classification, and lymph node metastasis and the pathological types related( $P < 0.05$ ); With the patient and gender, age and tumor diameter( $P > 0.05$ ) has nothing to do. **Conclusion:** Galectin-3 high expression and renal cell carcinoma, especially papillary carcinoma and a chromophobe carcinoma is closely related to the occurrence and development of renal cell carcinoma, the differential diagnosis of clinical treatment and provide the reference index.

**Key words** kidney neoplasms; Galectin-3; immunohistochemistry

肾癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤,发病率仅次于膀胱癌,按病理类型划分,75%为透明细胞癌;15%为乳头状细胞癌(分嗜酸性细胞癌和嗜碱性细胞癌两种);5%为嫌色细胞癌;另外还有集合管癌和未分类癌等不到1%的比较少见的类型。病因尚不清楚,它的发生发展及转移是一个复杂的过程,其中可能涉及许多肿瘤相关因子的参与和调控。Galectin(半乳糖凝集素)即 $\beta$ -半乳糖苷结合蛋白,属于凝集素家族,Galectin-3是Galectin(半乳糖凝集素)家族的一员,广泛表达于正常组织和肿瘤组织中,参与多种生理和病理过程,包括细胞生长和凋亡、细胞黏附及新生血管形成和肿瘤浸润与转移等。该研究应用免疫组化方法检测 Galectin-3 在

肾细胞癌中的表达,旨在探讨它与肾细胞癌的临床病理意义。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

选自我院病理科 2007~2011 年存档肾细胞癌腊块标本 83 例,所有标本均有完整的临床病理诊断资料,患者术前均未做任何治疗。年龄 37~79 岁,平均 64.1 岁;其中男 56 例,女 27 例。病理类型:透明细胞癌 54 例,乳头状细胞癌 19 例(嗜酸性细胞癌 14 例,嗜碱性细胞癌 5 例),嫌色细胞癌 10 例;Furhman 分级:Ⅰ级 28 例,Ⅱ级 34 例,Ⅲ级 21 例;TNM 分期: $T_1$  期 25 例, $T_2$  期 29 例, $T_3$  期 21 例, $T_4$  期 8 例;有淋巴转移者 26 例,无淋巴转移者 57 例;另取 18 例远离肿瘤 2 cm 以上的正常肾组织作为对照组。

\* 基金项目:安徽省自然科学基金(No:07021020)

<sup>1</sup> 安徽医科大学附属医院泌尿外科(合肥,230001)

通信作者:周林玉, E-mail: zhoulinyua@163.com

### 1.2 试剂与方法

即用型兔抗人 Galectin-3 单克隆抗体为北京博奥森生物技术有限公司产品, S-P 试剂盒(含二抗、DAB 显色剂)购于北京中杉金桥生物技术有限公司。

石蜡包埋组织 4 μm 厚连续切片, 临用前常规 90℃ 烤 10 min, 后二甲苯、乙醇脱蜡至水, 3% 双氧水浸泡 10 min, 封闭内源性过氧化物酶活性。微波枸橼酸盐抗原修复, 降至室温水洗后 PBS 洗 3 次每次 5 min, 滴加正常山羊血清封闭, 阻断非特异性结合, 37℃ 孵育 15 min。加一抗(工作浓度 1 : 400)4℃ 过夜, PBS 洗 3 次每次 5 min; 滴加生物素标记二抗, 37℃ 孵育 20 min, PBS 洗 3 次每次 5 min, 滴加辣根过氧化物酶标记的链霉素卵白素工作液 37℃ 孵育 12 min, DAB 显色, 苏木素复染, 脱水、干燥中性树脂封片。用 PBS 代替一抗作为阴性对照。

### 1.3 结果判读

免疫组化结果判定方法: Galectin-3 阳性部位主要定位于细胞质, 胞膜、胞核和间质也有不同程度表达。有棕黄色颗粒且染色强度高于背景的非特异性着色为阳性细胞。无染色或与阴性对照一致为阴性。采用阳性染色强度结合阳性细胞所占百分数进行判断。染色强度分数标准: 无色为 0 分; 浅黄色为 1 分; 棕黄色为 2 分; 棕褐色为 3 分。高倍镜下每张切片随机观察 4 个视野计数阳性细胞数, 1%~10% 为 1 分; 11%~50% 为 2 分, 51%

~75% 为 3 分; >75% 为 4 分。两项得分相乘, 满 3 分为“+”; 4 分为“++”; 5 分以上为“+++”, “+~+++”为阳性表达。

### 1.4 统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计分析软件行数据分析处理, 采用  $\chi^2$  检验、Fisher's 精确概率法进行检验分析, 统计学意义水平界定为  $P < 0.05$ 。

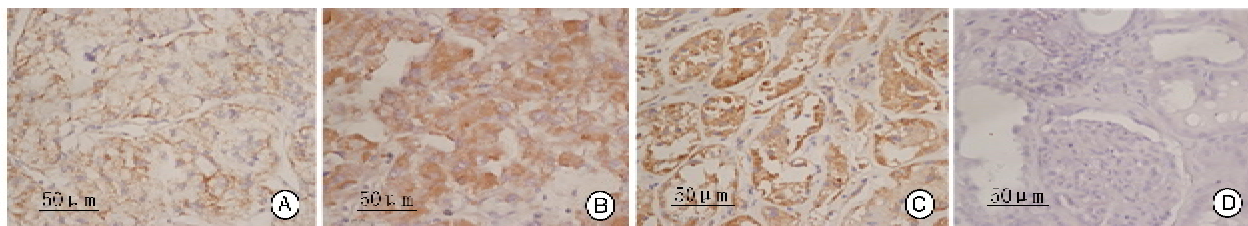
## 2 结果

### 2.1 Galectin-3 在肾细胞癌中的表达

Galectin-3 在肾细胞癌中的表达主要定位于胞质, 胞膜、胞核和间质中有不同程度表达, 阳性例数为 42 例, 阳性表达率为 50.60% (42/83)。Galectin-3 在透明细胞癌中的阳性表达率为 38.89% (21/54), 在乳头状细胞癌中的阳性表达率为 68.42% (13/19), 在嫌色细胞癌中的阳性表达率为 80.00% (8/10), 正常肾组织中阳性表达率为 11.11% (2/18), 差异有统计学意义(图 1)。Galectin-3 在乳头状细胞癌和嫌色细胞癌中的表达高于透明细胞癌, 差异有统计学意义。见表 1。

### 2.2 Galectin-3 的表达与肾细胞癌临床病理参数的关系

本研究发现, 随着临床分期及病理分级的增高, Galectin-3 的表达呈递增趋势, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 有淋巴结转移者较无转移者表达率高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 患者性别、年龄和肿瘤直径各间无明显差异, 无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。



A: 透明细胞癌中的阳性表达; B: 乳头状细胞癌中的阳性表达; C: 嫌色细胞癌中的阳性表达; D: 正常肾组织中的阴性表达。

图 1 Galectin-3 在肾细胞癌和正常肾组织中的表达 (SP×400)

表 1 Galectin-3 在肾细胞癌中的表达

分类	n	Galectin-3 的表达				
		-	+	++	+++	%
正常肾组织(对照)	18	16	2	0	0	11.11
肾细胞癌	83	41	13	17	12	50.60
透明细胞癌	54	33	7	8	6	38.89
乳头状细胞癌	19	6	4	6	3	68.42
嫌色细胞癌	10	2	3	3	2	80.00

正常肾组织 vs 肾细胞癌 ( $\chi^2 = 9.383, P = 0.002$ ); 透明细胞癌 vs 乳头状细胞癌 ( $\chi^2 = 4.926, P = 0.026$ ); 透明细胞癌 vs 嫌色细胞癌 ( $\chi^2 = 5.755, P = 0.016$ ); 乳头状细胞癌 vs 嫌色细胞癌 ( $\chi^2 = 0.425, P = 0.515$ )。

表 2 Galectin-3 的表达与肾细胞癌临床病理参数的关系

临床病理参数	n <sub>A</sub>	Galectin-3 在 A 中的表达				n <sub>B</sub>	Galectin-3 在 B 中的表达			
		阳性例数	阳性率/%	$\chi^2$	P 值		阳性例数	阳性率/%	$\chi^2$	P 值
年龄										
≤65 岁	25	9	36.00	0.163	0.686	14	10	71.43	0.013	0.909
>65 岁	29	12	41.38			15	11	73.33		
性别										
男	37	14	37.84	0.055	0.815	19	14	73.68	0.043	0.836
女	17	7	41.18			10	7	70.00		
肿瘤直径										
≤7 cm	26	10	38.16	0.004	0.951	17	12	70.59	0.066	0.797
>7 cm	28	11	39.29			12	9	75.00		
病理分级										
I 级	18	3	16.67			10	4	40.00	8.514	0.014
II 级	21	9	42.86	6.692	0.035	13	11	84.62		
III 级	15	9	60.00			6	6	100		
临床分期										
T <sub>1</sub> +T <sub>2</sub>	34	9	26.47	4.630	0.031	20	12	60.00	4.800	0.028
T <sub>3</sub> +T <sub>4</sub>	20	12	60.00			9	9	100		
淋巴结转移										
有	18	12	66.67	8.766	0.003	8	8	100	4.063	0.044
无	36	9	25.00			21	13	61.90		

注:A 为透明细胞癌;B 为乳头状细胞癌和嫌色细胞癌总和。

### 3 讨论

Galectin 具有特殊的氨基酸序列,与含 β-半乳糖苷残基的糖结合物具有很高的亲和力,广泛存在于从线虫到人类各级动物中。Galectins 是一大类蛋白家族,目前发现的该蛋白家族有 15 种,具有两个典型的特点:①含有特殊的保守氨基酸序列。②对 β-半乳糖具有亲合性。它们分原型、嵌合型及串联重复性三种类型。Galectin-3 是其中唯一的嵌合型成员,是一种细胞内和细胞外凝集素,由 12 个氨基酸残基组成的 N 端结构域、C 端的糖识别结构域和富含脯氨酸、络氨酸和甘氨酸的重复结构域构成<sup>[1]</sup>。羧基末端的糖结合域可被胰蛋白酶裂解为包含 140 个氨基酸残基的糖结构识别域,这是作为 Galectins 标志的分子结构<sup>[2]</sup>。Galectin-3 主要存在于细胞质中,也可存在于细胞核、细胞表面或细胞外,提示其功能具有多样性。Galectin-3 与细胞内糖蛋白、细胞表面分子和细胞外基质蛋白相互作用,表现出各种生物学特性,包括细胞的生长、黏附、血管形成以及凋亡,且与肿瘤的侵袭、转移密切相关<sup>[3]</sup>。国内外大量研究证实,Galectin-3 的高表达与甲状腺癌、乳腺癌、咽喉癌、宫颈癌、胃肠道等恶性肿瘤密切相关,但在泌尿系统肿瘤中的研究不多,特别是在肾细胞癌中的研究且有争议。

本实验应用免疫组化法检测 Galectin-3 在肾细胞癌中的表达,发现 Galectin-3 在肾细胞癌中总的阳性表达率为 50.60% (42/83),其中在透明细胞癌中的阳性表达率为 38.89% (21/54),在乳头

状细胞癌中的阳性表达率为 68.42% (13/19),在嫌色细胞癌中的阳性表达率为 80.00% (8/10),正常肾组织中阳性表达率为 11.11% (2/18)。差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。Galectin-3 在乳头状细胞癌和嫌色细胞癌中的表达明显高于透明细胞癌,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。本研究还发现,随着临床分期及病理分级的增高,Galectin-3 的表达呈递增趋势,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );有淋巴结转移者较无转移者表达率高,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );患者性别、年龄和肿瘤直径各间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。Dancer 等<sup>[4]</sup>的研究发现 Galectin-3 在嗜酸性细胞癌和嫌色细胞癌中高表达。表达率分别为 95.7% 和 90.5%。在肾透明细胞癌中的表达率为 34.3%。但在 Fuhrman 分级中高级别透明细胞癌中 Galectin-3 的表达率 (55%) 明显高于低级别癌 (21%),差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。从而可以为肾细胞癌的鉴别诊断及临床治疗及其判断预后提供了可参考的指标。Sakaki 等<sup>[5]</sup>研究发现,Galectin-3 在肾透明细胞癌特别是 Caki-1, Caki-2, A704, ACHN and KPK-1 癌株中呈高表达。且病理分级高者、有远处转移者 Galectin-3 的表达均明显高于低级别癌和无远处转移者。可以作为肾透明细胞癌的分子水平预测。然而 Mersebueqer 等<sup>[6]</sup>研究发现肾癌中的 Galectin-3 是下调的,且与临床病理分级和预后呈负相关,认为 Galectin-3 的表达缺失跟肾透明细胞癌的进展密切相关,并能减少患者的生存率。国内陈伟

等<sup>[7]</sup>也同样认为 Galectin-3 在肾细胞癌中低表达,且与肾细胞癌的分期和分级均呈负相关。近年来大量公开数据表明 Galectin-3 在肿瘤中表达并且其表达水平与肿瘤的恶性程度有密切关系。Galectin-3 在肾癌中作用的统一性结论不一致的原因可能与研究实验的方法和技术不同、癌症类型的高特异性有关。本实验中,随着肾癌病理分级和临床分期的增加,Galectin-3 表达率也明显增高,有淋巴结转移者也较无转移者表达率高,均提示 Galectin-3 与肾细胞癌的发生发展、浸润转移关系密切。本实验还发现 Galectin-3 在乳头状细胞癌和嫌色细胞癌中的表达明显高于透明细胞癌。但从预后来讲,乳头状细胞癌和嫌色细胞癌比透明细胞癌预后要好些。我们认为,Galectin-3 的表达量变化取决于肿瘤细胞的具体类型,与肿瘤细胞表达的特异细胞因子相关。据研究,Galectin 蛋白是一种强大的炎性信号,作为一种嗜酸性化学诱导剂,可趋化嗜酸性粒细胞,这些可从一定程度上解释这一现象。虽然具体机制不很明确,但为肾细胞癌的鉴别诊断及临床治疗提供了可参考的指标。肿瘤的发生发展是一个复杂的动态过程,Galectin-3 的一些生物学特性如调节细胞黏附、参与血管生成、抑制凋亡、促进浸润转移等共同参与,以及与其他肿瘤相关因子协同作用,可能为肾细胞癌发生发展的重要因素。

参考文献

[1] BARONDES S H, COOPER D N, GITT M A, et al. Galectins, structure and function of a large family of animal lectins[J]. J Biol Chem, 1994, 269: 20807 - 20810.

[2] ELLERHORST J, TRONCOSO P, XU X C, et al. Galectin-1 and galectin-3 expression in human prostate tissue and prostate cancer[J]. Urol Res, 1999, 27: 362 - 367.

[3] LIU F T, PATTERSON R J, WANG J L. Intracellular functions of galectins[J]. Biochim Biophys Acta, 2002, 1572: 263 - 273.

[4] DANCER J Y, TRUONG L D, ZHAI Q, et al. Expression of Galectin-3 in renal neoplasms; a diagnostic, possible prognostic marker[J]. Arch Pathol Lab Med, 2010, 134: 90 - 94.

[5] SAKAKI M, FUKUMORI T, FUKAWA T, et al. Clinical significance of Galectin-3 in clear cell renal cell carcinoma[J]. J Med Invest, 2010, 57: 152 - 157.

[6] MERSEBURGER A S, KRAMER M W, HENNENLOTTER J, et al. Loss of galectin-3 expression correlates with clear cell renal carcinoma progression and reduced survival[J]. World J Urol, 2008, 26: 637 - 642.

[7] 陈伟, 黄卡特, 张方毅, 等. Galectin-3 蛋白在肾细胞癌中的表达及意义[J]. 中国全科医学, 2007, 10: 628 - 629.

(收稿日期: 2011-07-19)

泌尿外科及其相关标准医学名词使用标准

宜用	不宜用	宜用	不宜用	宜用	不宜用
直肠阴道隔	直肠阴道膈	前哨淋巴结	信号淋巴结	附睾结核	结核性附睾炎
化学睾丸切除	化学性阉割	性腺发育不全	特纳综合征	皮质醇增多症	库欣综合征
迪特尔危象	游走肾危象	肾素瘤	球旁细胞瘤	肾错构瘤	肾血管平滑肌脂肪瘤
海绵肾	髓质海绵肾	肾积液	脓肾	原发复合征	原发综合征
脐区	中腹部	精直小管	直细精管	综合征	综合症
直肠阴道隔	直肠阴道膈	腹主动脉	主动脉腹部	变移上皮	移行上皮
血流动力学	血液动力学	血常规	血象	血红蛋白	血色素
肛提肌	提肛肌	苏木精	苏木素	适应证	适应症
肾衰竭	肾功能衰竭	神经元	神经原	肾素瘤	球旁细胞瘤
剖宫产术	剖腹产术	泌尿器	泌尿器官	内镜	内窥镜
原淋巴细胞	淋巴母细胞	尿生殖膈	尿生殖隔	库欣综合征	皮质醇增多综合征
抗结核	抗痨	抗生素	抗菌素	瘢痕	疤痕
精子减少	精子减少症	前列腺增生	前列腺增生症	苏木精-伊红染色	HE 染色
阴茎缺如	先天性阴茎缺如	造口术	造瘘术	隐睾	隐睾症