

α -SMA和梭形细胞Vimentin的表达及其与黏液纤维肉瘤患者预后的关系

吴国慧¹, 张燕²

Expression Levels of α -SMA and Vimentin in Spindle Cells and Their Relationship with Prognosis of Patients with Myxofibrosarcoma

WU Guohui¹, ZHANG Yan²

1. Department of Pathology, The Fourth Medical Center, PLA General Hospital, Beijing 100048, China; 2. Shinshu University School of Medicine, Matsumoto 390-8621, Nagano Prefecture, Japan

Abstract: Objective To analyze the expression levels of α -smooth muscle actin (α -SMA) and Vimentin in spindle cells and their relationship with the prognosis of patients with myxofibrosarcoma (MFS). **Methods** The imaging, clinical, and pathological data of 61 patients with MFS were collected. All patients were confirmed by surgical and postoperative pathological examination. Immunohistochemical methods were used to determine the positive proportion of α -SMA and Vimentin. The correlation between the expression levels of α -SMA and Vimentin in spindle cells and prognosis was analyzed. **Results** The positive rates of α -SMA and Vimentin expression in MFS tissues were 68.85% and 60.66%, respectively. The expression of Vimentin was not significantly correlated with 3-year OS and DFS ($P=0.351$, $P=0.284$). The expression of α -SMA was significantly correlated with OS and DFS ($P=0.030$, $P=0.017$), and patients with high expression of α -SMA have shorter OS and DFS. **Conclusion** Determining α -SMA level can help evaluate the prognosis of patients with MFS and guide clinical treatment.

Key words: α -SMA; Spindle cell Vimentin; Myxofibrosarcoma

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 目的 分析 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和梭形细胞Vimentin的表达及其与黏液纤维肉瘤(MFS)患者预后的关系。**方法** 收集2018年1月至2021年1月在中国人民解放军总医院第四医学中心收治的61例MFS患者的影像学资料、临床及病理学资料,所有MFS患者均经术后病理学检查证实。免疫组织化学法测定MFS患者 α -SMA和梭形细胞Vimentin的阳性比例并分析 α -SMA和梭形细胞Vimentin表达与预后的相关性。**结果** 在MFS组织中 α -SMA和Vimentin阳性表达率分别为68.85%和60.66%;Vimentin的表达与3年总生存期(OS)及无病生存期(DFS)无显著性相关($P=0.351$, $P=0.284$), α -SMA的表达与OS、DFS显著相关($P=0.030$, $P=0.017$), α -SMA高表达患者的OS、DFS较短。**结论** 测定 α -SMA水平有助于评估MFS患者预后,从而指导临床治疗。

关键词: α -SMA; 梭形细胞Vimentin; 黏液纤维肉瘤

中图分类号: R738.7

0 引言

黏液纤维肉瘤(Myxofibrosarcoma, MFS)是一种恶性软组织肉瘤,常表现为四肢或浅躯干处缓慢生长的无痛性肿块,主要涉及老年人,极易复发^[1]。数据显示,MFS局部复发率高达38%~60%,并且复发肿瘤的恶性程度远高于原发肿瘤^[2]。目前

局部扩大切除手术是治疗MFS的常见手段,但由于MFS具有沿血管和筋膜平面向外或肌内延伸的外周浸润性生长模式,可能引起手术后肿瘤复发,因此全面认识MFS是制定手术方案的关键^[3]。肿瘤标志物是指由恶性肿瘤细胞异常产生的物质,其水平变化可以反映肿瘤的发生、发展过程^[4-5]。研究发现, α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)可促进肿瘤血管生成或通过旁分泌抑制癌细胞周围组织的过度增殖,为癌细胞的快速生长创造良好的环境^[6]。上皮-间充质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)后癌细胞获得了形态学及蛋白层面上的间叶特点,有利于侵袭和转移,其中,梭形

收稿日期: 2025-01-15; 修回日期: 2025-06-23

作者单位: 1. 100048 北京, 中国人民解放军总医院第四医学中心病理科; 2. 390-8621 长野县松本, 信州大学医学部

作者简介: 吴国慧, 女, 博士, 主治医师, 主要从事组织工程神经元中继器修复创伤性脊髓损伤的病理机制研究, ORCID: 0009-0004-1697-8959

细胞波形蛋白 (Vimentin) 是EMT标志物之一^[7]。研究显示^[8], α -SMA、梭形细胞Vimentin在恶性肿瘤组织中的表达水平较高, 在良性肿瘤组织或正常组织中不表达, 可通过免疫学、生物学及化学等方法测定。但目前尚无 α -SMA和梭形细胞Vimentin与MFS的相关研究, 故本研究旨在探讨 α -SMA、梭形细胞Vimentin在MFS患者中的表达及其与预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2018年1月至2021年1月在中国人民解放军总医院第四医学中心就诊的61例MFS患者的临床资料。其中, 男27例、女34例; 年龄23~83岁; 平均年龄 (59.18 $\pm$ 14.51) 岁; FNCLCC分级: I级8例、II级为20例、III级为33例; 38例病灶分布在下肢, 13例病灶分布在上臂, 10例病灶分布在腹部; 肿瘤大小 ≥ 5 cm者40例, < 5 cm者21例, 肿瘤平均大小为 (3.96 $\pm$ 4.72) cm。所有患者均知情同意。本研究获得本院伦理委员会批准 (2024KY0121-KS001)。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: (1) 经术后病理检查确诊MFS; (2) 患者均耐受手术; (3) 患者意识清楚, 能积极配合者。排除标准: (1) 合并其他恶性肿瘤, 如去分化脂肪肉瘤等; (2) 伴有自身免疫系统疾病者; (3) 术前行放疗、化疗、生物免疫治疗者。

1.3 检测方法

取术中病灶组织, 以4%中性甲醛在常温下固定, 经石蜡包埋后制备4 μ m切片, 向切片中加入3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶, 分别加入 α -SMA、梭形细胞Vimentin一抗 (以磷酸缓冲盐溶液代替一抗作阴性对照), 4 $^{\circ}$ C下静置12 h后, 加入生物素标记的 α -SMA、梭形细胞Vimentin二抗, 常温下孵育10 min, 二氨基联苯胺显色后进行苏木精-伊红染色, 中性树胶常规封片。免疫组织化学染色下随机取10个非重叠视野, 完成细胞阳性比例计算^[8]。由两位MFS病理学专家进行免疫组织化学染色结果评估, 均根据阳性细胞染色强度 (0: 无着色; 1: 微弱着色; 2: 中等强度着色; 3: 强着色) 和占肿瘤细胞总数的百分比 (0~100) 的乘积进行判读: < 25 为-, $\geq 25 \sim 100$ 为+, $\geq 100 \sim 200$ 为++, $\geq 200 \sim 300$ 为+++。

1.4 随访

电话及门诊复查的方式对患者进行随访, 全部患者均从手术之日开始计生存时间。所有患者术后

的前2年每3个月定期随访一次, 此后每年根据医院规定随访一次。无病生存期 (DFS) 指从患者手术之日起到发现复发的时间或死亡的时间或最后一次随访的时间。总生存期 (OS) 定义为手术后到患者死亡的时间或最后一次随访的时间。如果患者3个月内死于手术并发症, 生存分析时作为删失处理。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件进行统计分析, 计数资料采用例 (%) 表示, 生存分析采用Kaplan-Meier法, Log rank法进行显著性检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术后病理检查结果

所有患者术后均经病理学检查证实为MFS, 收集患者的影像学、临床及病理学资料, 包括高级别MFS的代表性免疫组织化学染色图像, 见图1。

2.2 α -SMA及Vimentin表达情况

α -SMA和Vimentin在MFS组织中的阳性表达率分别为68.85%和60.66%。

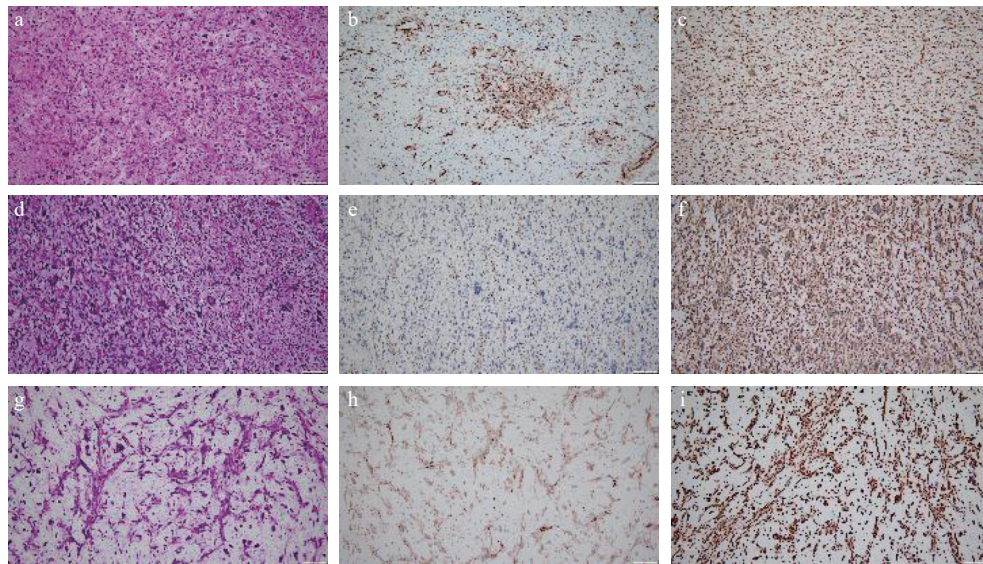
2.3 α -SMA及Vimentin表达与平均OS、DFS的相关性

Vimentin的表达与OS、DFS无显著性相关 ($P = 0.351$, $P = 0.284$), α -SMA的表达与OS、DFS显著相关 ($P = 0.030$, $P = 0.017$), α -SMA高表达的OS、DFS较短, 见图2。

3 讨论

MFS约占所有软组织肉瘤的20%, 浅表病变常由多个可触及的结节组成, 而深部病变常形成单个肿块, 其组织病理常表现为细胞外基质的黏液成分、多形性梭形细胞和曲线血管^[9-12]。Tsuchie的研究表明, 由于MFS独特的组织病理学特征和生长模式、缺乏限制肿瘤生长的假包膜和沿筋膜层扩散的趋势、频繁出现肺转移和淋巴结转移等原因, 增大了MFS的治疗难度^[13]。

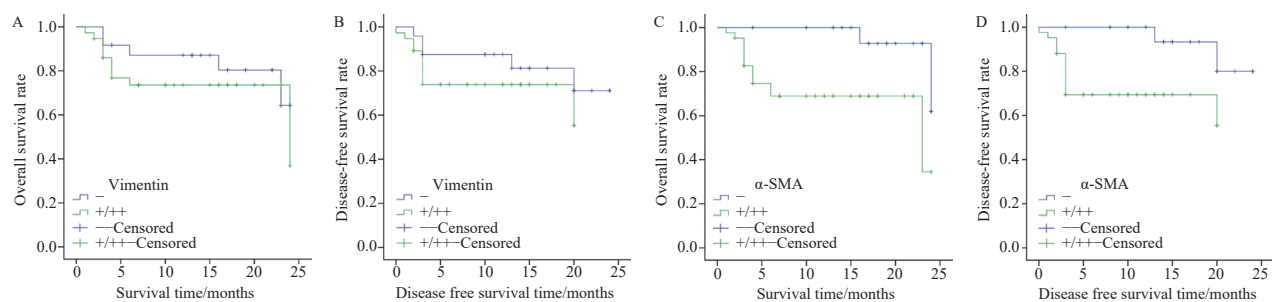
近年来, 越来越多的MFS被报道, Tjarks的报道显示, 6例MFS患者在头颈部和肢端部位出现无痛性肿块^[14]; Zhang在2006年报道中显示, 具有髓母细胞瘤手术和放射治疗史的20岁患者出现了左侧枕骨头皮下的MFS, 而头颈部的MFS极其罕见, 约占MFS的3%^[15]。Ma发现了一例与原发性肺MFS相关的肺静脉癌栓, 当肿瘤栓子迁移到颈动脉或脑动脉, 使其闭塞, 会对患者的生命造成严重威胁^[16]。Liu的研究中, MFS转移率为19.3%, 其中26例患者



a: SMA(positive with a focal pattern), Vim(+); b: SMA(positive with a focal pattern), Vim(+); c: SMA(positive with a focal pattern), Vim(+); d: SMA(-), Vim(+); e: SMA(-), Vim(+); f: SMA(-), Vim(+); g: SMA(+), Vim(+); h: SMA(+), Vim(+); i: SMA(+), Vim(+).

图1 高级别黏液纤维肉瘤的代表性免疫组织化学染色图像

Figure 1 Representative immunohistochemical staining images of high-grade myxofibrosarcoma



A: Vimentin had no significant correlation with OS; B: Vimentin was not significantly associated with DFS; C: α -SMA was significantly correlated with OS; D: α -SMA was significantly correlated with DFS.

图2 Vimentin和 α -SMA与OS和DFS的关系

Figure 2 Relationship of Vimentin and α -SMA with OS and DFS

发生肺转移, 3例分别发生髌骨、股骨和腰椎的骨转移, 1例表现为腹股沟淋巴结转移和肺转移^[17]。由此可知, MFS的预后较差, 由于 α -SMA和梭形细胞Vimentin在许多癌症中均有所表达, 因此检测MFS组织中 α -SMA和梭形细胞Vimentin的表达情况, 有助于从另一个侧面判断MFS的恶性生物学行为, 以便指导MFS的综合诊治。为此, 本研究检测了61例MFS组织中 α -SMA和梭形细胞Vimentin的表达情况, 进一步探讨它们与MFS生存预后之间的关系。

α -SMA是一类形成微丝的球状多功能蛋白, 属于真核细胞骨架的必需元件, 可发挥快速聚合、解聚等作用, 通过为细胞提供支持实现信号转导^[8]。相关研究显示, α -SMA基因能与血清应答因子 (Serum response factor, SRF) 结合并促进肿瘤细胞转录, 使肿瘤细胞获得运动能力, 因而促进肿瘤

细胞的侵袭和转移, 增加MFS患者复发风险, 预后较差^[18]。Lionarons的研究也证实钙黏蛋白、 β -连环蛋白、 α -SMA等EMT指标与SRF相互作用后, 可调控组织纤维化进程, 从而促进肿瘤的发生、发展^[19]。本研究结果还显示, α -SMA的表达与OS、DFS具有显著相关, α -SMA高表达的OS、DFS较短。Liu的研究结果显示^[20], 肺癌组织 α -SMA mRNA相对表达量明显高于癌旁组织和正常组织, 癌旁组织及正常组织无 α -SMA蛋白阳性表达, 表明 α -SMA在实体瘤中均出现高表达, 与本研究结果相吻合, 提示 α -SMA高表达与肿瘤分化程度和肿瘤治疗效果可能有一定相关性。

Vimentin是一种丰富的细胞质中间丝蛋白质, 其主要在成纤维细胞、皮细胞、淋巴细胞中表达, 具有较强的抗压能力, 并能增加体内细胞的弹性, 在稳定细胞内结构中起重要作用, 且具有信号转导

的功能,可维持间充质细胞可塑性,有助于EMT后癌细胞的迁移^[21-22]。此外,Vimentin的表达还可促进VAV2介导的Rac1对局部黏附斑激酶的稳定,调节肿瘤细胞的黏附功能,使肿瘤细胞向远处迁移^[23]。Vimentin和骨桥蛋白相互作用后可诱导EMT,并进一步激活Wnt/ β -catenin和GSK-3/Snail等信号通路,从而参与肿瘤细胞转移并促进肿瘤发展^[23]。Vimentin能通过结合14-3-3调节蛋白,调控信号分子活性,抑制caspase-3、Bax等凋亡抑制因子表达,使凋亡基因Bcl2、Bax比值失衡,并增强癌基因活性,从而影响患者预后^[24]。本研究结果显示,梭形细胞Vimentin的表达与OS、DFS无显著性相关,这可能与梭形细胞Vimentin阳性表达主要见于梭形肿瘤细胞的胞质中有关。同时,Li等学者通过生存分析发现Vimentin表达与食管梭形细胞鳞状细胞癌的预后无显著相关性,与本研究结果一致^[25]。

黏液纤维肉瘤1级患者与黏液瘤组织学表现相似,容易混淆。黏液瘤组织学特点富含黏液样基质,其内散在少量肿瘤细胞,胞体小,核小,浓染,胞质少,可星状突起,可见少量巨噬细胞,胞质含脂质小滴,黏液物中悬浮疏松分布的网状纤维,很少有胶原纤维和血管,并伴有折光性及形成特征性充盈液体囊腔,免疫组织化学特点前者Vimentin常弥漫阳性,而 α -SMA常阴性,可进行鉴别诊断^[26]。

MFS由于FNCLCC分级及 α -SMA和Vimentin的检测对肿瘤的治疗及预后判断具有重要意义。本研究根据不同的FNCLCC分级及 α -SMA和Vimentin检测指数分别辅以适当的肿块局部放疗或化疗,所有患者均采用手术局部扩大切除,即肿瘤的切除范围为肿瘤及周围1~2 cm的正常脂肪或肌肉组织,1~2级以肿块局部放疗为主,3级还需辅以适当化疗,并在治疗前、化疗2周期后、化疗4周期后、治疗结束后检测 α -SMA和Vimentin指数,并根据所测数据及时调整化疗方案。因此MFS的FNCLCC分级及 α -SMA和Vimentin的检测对肿瘤的治疗具有指导作用。

这项研究的优势在于,每份组织病理学报告以及局部复发或远处转移患者的所有组织学标本都由两位MFS病理学专家独立审查。而本研究不足之处在于这项研究只代表了在单一机构接受治疗的患者,其结果可能会受到治疗手段和病理分期的影响,同时这项研究是以人群为基础的,没有考虑他们的转诊情况、社会经济因素和年龄。此外,这项研究跨越的时间较长,在此期间,治疗方案可能会发生改变,从而导致研究结果出现偏倚。

综上所述,MFS患者 α -SMA和梭形细胞Vimentin的阳性表达率存在明显异常,且 α -SMA水平与MFS复发相关,测定 α -SMA水平有助于评估MFS患者的预后,及时调整治疗方案,对巩固疗效、促进康复具有重要意义。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Chen MKY, Henderson CJA, Rutland T, *et al.* Rare Mimic of a Myxofibrosarcoma: Cutaneous Myxoid Spindle Cell Squamous Cell Carcinoma as a Complication of Chronic Osteomyelitis[J]. *Am J Dermatopathol*, 2022, 44(7): 526-528.
- [2] 罗容,胡培安,解添淞,等.黏液纤维肉瘤影像学表现、临床特征及病理学的相关性研究[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(8): 734-739. [Luo R, Hu PA, Xie TS, *et al.* The correlation of imaging, clinical features and pathology of myxoidfibrosarcoma[J]. *Zhongguo Ai Zheng Za Zhi*, 2021, 31(8): 734-739.]
- [3] 柯晓婷,刘佶阳,赖清泉.黏液纤维肉瘤增强MRI“尾征”研究进展[J]. *中国医学影像技术*, 2021, 37(8): 1251-1254. [Ke XT, Liu JY, Lai QQ. Researchprogress of "tail sign" of myxosarcoma on enhanced MRI[J]. *Zhongguo Yi Xue Ying Xiang Ji Shu*, 2021, 37(8): 1251-1254.]
- [4] 史丽芸,张荣,胡雪娥,等.黏液纤维肉瘤5例临床病理分析[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(12): 1698-1701. [Shi LY, Zhang R, Hu XE, *et al.* AMyxofibrosarcoma: a pathological analysis of 5 cases[J]. *Zhongguo Lin Chuang Yan Jiu*, 2020, 33(12): 1698-1701.]
- [5] Mühlhofer H, Gersing A, Pfeiffer D, *et al.* Preoperative Evaluation of Myxofibrosarcoma: Prognostic Value and Reproducibility of Different Features on MRI[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(10): 5793-5800.
- [6] 李羿兴,艾麦提·牙森,马文梅,等.转化生长因子 β 1和 α 平滑肌肌动蛋白在肝内胆管癌血管形成中的作用[J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52(1): 7-12. [Li YX, Aimaiti-YS, Ma WM, *et al.* Roles of transforming growth factor β 1 and smooth muscle actin in angiogenesis of intra-hepatic cholangiocarcinoma[J]. *Shanxi Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2021, 52(1): 7-12.]
- [7] 金华,闫志毓,谢晓丽,等. β -catenin、Bcl-2、CD99、Vimentin、SMA在肉瘤样癌诊断中的作用初探[J]. *诊断病理学杂志*, 2021, 28(12): 1035-1039. [Jin H, Yan ZY, Xie XL, *et al.* Role of β -catenin, Bcl-2, CD99, Vimentin and SMA in the diagnosis of sarcomatoid carcinoma[J]. *Zhen Duan Bing Li Xue Za Zhi*, 2021, 28(12): 1035-1039.]
- [8] 张珊珊,祁晓莉,秦云,等.Ki-67、CD34、 α -SMA、Desmin在乳腺叶状肿瘤患者中的表达及其与预后的相关性[J]. *医学综述*, 2020, 26(14): 2855-2858, 2865. [Zhang SS, Qi XL, Qin Y, *et al.* Expression of Ki-67, CD34, α -SMA and Desmin in patients with Phyllodes Tumors of Breast and Its Correlation with Prognosis[J]. *Yi Xue Zong Shu*, 2020, 26(14): 2855-2858, 2865.]
- [9] 闫振宇,曹学增,买春阳,等.乳腺化生性癌的临床病理特征和免疫组织化学及鉴别诊断分析[J]. *重庆医学*, 2017, 46(32): 4520-4522. [Yan ZY, Cao XZ, Mai CY, *et al.* Clinicopathological

- features, immunohistochemistry and differentialdiagnostic analysis of metaplastic breast carcinoma[J]. *Chongqing Yi Xue*, 2017, 46(32): 4520-4522.]
- [10] Zambo I, Vesely K. WHO classification of tumours of soft tissue and bone 2013: the main changes compared to the 3rd edition[J]. *Cesk Patol*, 2014, 50(2): 64-70.
- [11] Teurneau H, Engellau J, Ghanei I, *et al*. High Recurrence Rate of Myxofibrosarcoma: The Effect of Radiotherapy Is Not Clear[J]. *Sarcoma*, 2019, 2019: 8517371.
- [12] 李二亮, 王文己, 韩兴文, 等. 基于Oncomine数据库分析SOX4基因在黏液纤维肉瘤中的表达及预后生存[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2020, 46(6): 78-82. [Li EL, Wang WJ, Han XW, *et al*. SOX4 gene expression and survival analysis inmyxofibrosarcoma based on Oncomine database[J]. *Lanzhou Da Xue Xue Bao(Yi Xue Ban)*, 2020, 46(6): 78-82.]
- [13] Tsuchie H, Kaya M, Nagasawa H, *et al*. Distant metastasis in patients with myxofibrosarcoma[J]. *Ups J Med Sci*, 2017, 122(3): 190-193.
- [14] Tjarks BJ, Ko JS, Billings SD. Myxofibrosarcoma of unusual sites[J]. *J Cutan Pathol*, 2018, 45(2): 104-110.
- [15] Zhang B, Bai M, Tian R, *et al*. Idiopathic and radiation-induced myxofibrosarcoma in the head and neck-case report and literature review[J]. *Chin Neurosurg J*, 2021, 7(1): 48.
- [16] Ma R, Wang GL, Liu JB, *et al*. Perioperative Cerebral Infarction Secondary to Pulmonary Vein Tumor Thrombus in a Patient with Lung Myxofibrosarcoma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(8): 959.
- [17] Liu H, Zhang X, Zhang S, *et al*. Analysis of prognostic factors in 171 patients with myxofibrosarcoma of the trunk and extremities: a cohort study[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(16): 1322.
- [18] Wang Y, Mack JA, Maytin EV. CD44 inhibits α -SMA gene expression via a novel G-actin/MRTF-mediated pathway that inter-sects with TGF β R/p38MAPK signaling in murine skin fibroblasts[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(34): 12779-12794.
- [19] Lionarons DA, Hancock DC, Rana S, *et al*. RAC1P29S Induces a mesenchymal phenotypic switch via serum response factor to promote melanoma development and therapy resistance[J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(1): 68-83.
- [20] 刘学武, 刘敏, 刘翼, 等. α -平滑肌肌动蛋白、乏氧诱导因子-1 α 在肺癌中的表达及对放化疗疗效的影响[J]. *健康研究*, 2021, 41(4): 402-405, 411. [Liu XW, Liu M, Liu Y, *et al*. Expression of α -SMA and HIF-1 α in lung cancer and its effects onthe efficacy of chemoradiotherapy[J]. *Jian Kang Yan Jiu*, 2019, 41(4): 402-405, 411.]
- [21] Takashima Y, Murakami T, Inoue T, *et al*. Manifestation of osteoblastic phenotypes in the sarcomatous component of epithelial carcinoma and sarcomatoid carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317704365.
- [22] Paulin D, Lilienbaum A, Kardjian S, *et al*. Vimentin: Regulation and pathogenesis[J]. *Biochimie*, 2022, 197: 96-112.
- [23] Chen Z, Fang Z, Ma J. Regulatory mechanisms and clinical significance of vimentin in breast cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 111068.
- [24] 谢金玲, 卓少元. Vimentin在原发性肝癌发生发展及凋亡过程中的作用[J]. *中国肿瘤*, 2017, 26(2): 130-134. [Xie JL, Zhuo SY. Role of Vimentin in Progressionand Apoptosis of Primary Liver Cancer[J]. *Zhongguo Zhong Liu*, 2017, 26(2): 130-134.]
- [25] Li XM, Song X, Zhao XK, *et al*. The alterations of cytokeratin and vimentin protein expressions in primary esophageal spindle cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 356.
- [26] 柳维军, 杜春梅, 鲁丹萍, 等. 粘液纤维肉瘤3例临床病理分析并文献复习[J]. *西南军医*, 2019, 21(3): 252-255. [Liu WJ, Du CM, Lu DP, *et al*. Clinicopathological analysis of 3 cases of myxofibrosarcoma and literature review[J]. *Xi Nan Jun Yi*, 2019, 21(3): 252-255.]

[编辑: 黄园玲; 校对: 杨卉]

作者贡献:

吴国慧: 实验设计与执行、数据处理、论文撰写

张 燕: 数据收集、论文修订