

# 软骨肉瘤病理组织中 ROR2 的表达水平的研究

黄建军<sup>1</sup> 石莺<sup>2</sup> 刘泉<sup>1</sup> 陈忠益<sup>1</sup> 曾国庆<sup>1</sup> 赵柏阳<sup>1</sup>

(1. 厦门市海沧医院骨科, 福建 厦门 361026;

2. 厦门医学院病理学与病理生理学教研室, 福建 厦门 361023)

**【摘要】目的:**检测软骨肉瘤、骨软骨瘤和正常软骨组织中 ROR2 蛋白水平的差异, 探索 ROR2 在软骨肉瘤的发生和发展中的作用。**方法:**免疫组织化学 SP 法检测并分析 23 例软骨肉瘤、10 例骨软骨瘤及 10 例正常软骨组织中 ROR2 蛋白表达情况。**结果:**在骨软骨瘤中 ROR2 的阳性表达率为 65.2%(15/23), 明显高于骨软骨瘤组及正常软骨组织 ( $P < 0.05$ ); 且在不同组织学分级的软骨肉瘤中的阳性表达率随分化程度降低而逐渐增高 ( $P < 0.05$ )。**结论:**ROR2 蛋白高表达可能促进软骨肉瘤的恶性细胞的增殖能力, 在肿瘤的发生及发展起着重要的作用, 为进一步的研究和临床治疗提供病理学依据。

**【关键词】**ROR2 蛋白; 软骨肉瘤; 免疫组织化学

**【Abstract】Objective:**To detect the differences of protein levels of ROR2 in chondrosarcoma, osteochondroma and normal cartilage tissues, and to explore the role of ROR2 in the occurrence and development of chondrosarcoma. **Methods:**Using immunohistochemistry test (S-P methods), We examined the expressions of ROR2 in 23 cases of chondrosarcoma, 10 cases of osteochondroma and 10 cases of normal cartilage. **Results:**The expression of ROR2 in osteochondroma was 65.2%(15/23). The positive rate of ROR2 in chondrosarcoma was significantly higher than that in osteochondroma and normal cartilage tissue. The positive expression rate of ROR2 in chondrosarcoma rate gradually increased with decreasing degree of differentiation. **Conclusion:**High expression of ROR2 may promote the proliferative capacity of malignant cells in chondrosarcoma. ROR2 maybe plays an important role in the occurrence and development of tumors and provide a pathological basis for further research and clinical treatment.

**【中图分类号】**R738.1

**【文献标识码】**B

**【文章编号】**1672-3783 (2022) 04-10-030-03

软骨肉瘤 (chondrosarcoma, CHS) 是一类起源于间质细胞具有多分化潜能的恶性骨肿瘤, 起源于软骨组织的恶性肿瘤, 以产生软骨基质为特征<sup>[1-2]</sup>。Evans 等<sup>[3]</sup>根据软骨肉瘤的恶性程度将其分为 I、II、III 级三类, 即恶性程度为低、中、高。软骨肉瘤细胞对放疗、化疗等手段都不太敏感, 在手术切除后非常复发和转移, 预后较差<sup>[4]</sup>。本研究通过免疫组织化学 SP 法研究受体酪氨酸激酶样孤儿受体 2 (ROR2) 在软骨肉瘤中表达情况, 探讨其临床意义, 以期对软骨肉瘤的分子靶向治疗提供新的标记物, 改善患者预后。软骨肉瘤的分子靶向治疗具有特异性高、损伤小、毒副作用小的特点, 已成为继手术、放疗和化疗之后的新的治疗手段。因此, 寻找可用于治疗软骨肉瘤的靶点对于软骨肉瘤的治疗具有十分重要的意义。

基金项目: 福建省医学创新课题, 项目名称: ROR2 介导的 Wnt/Wnt5a 双信号通路在软骨肉瘤生长和转移中的作用机制研究。编号 (2018-CXB-31)

作者简介: 黄建军 (1975.3-), 男, 博士研究生, 汉族, 湖南省常宁市, 研究方向主要为骨肿瘤的发生、侵袭及转移机制, 主任医师。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料: 随机选取我院与原一七四医院 (暨厦门大学附属成功医院) 病理科 2010 年 1 月 ~ 2020 年 12 月期间手术切除经病理明确诊断为软骨肉瘤的存档病例, 复习原切片及免疫组织化学资料, 根据 2002 年 WHO 软组织与骨肿瘤病理学和遗传学分类标准<sup>[5]</sup>, 经两位资深病理医师阅片确定, 筛选出普通型软骨肉瘤 23 例, 其中男 11 例, 女 12 例; 患者年龄 6 ~ 75 岁, 中位年龄 41.2 岁; 发生部位: 股骨 9 例, 其他部位 14 例; 组织学分级 I 级 9 例、II 级 10 例、III 级 4 例; 所有患者为散发病例, 且为初次手术, 术前均未经放射治疗或化疗。另外选取骨软骨瘤 10 例及正常软骨组织 10 例作为对照。

1.2 方法: 所有标本经 10% 中性缓冲甲醛固定, 常规取材、脱水, 石蜡包埋, 4 μm 厚切片, 连续切片, 贴于涂有 APES 的载玻片, 用 SP 法进行免疫组织化学法染色。鼠抗人 ROR2 单克隆抗体购自美国 novus 生物公司, 免疫组化 SP 试剂盒购、DAB 显色试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 0.01 mol/L 柠檬酸型抗原修复缓冲液 (100 ×)、苏木素复染液购自福州迈新生物技术有限公司。

1.3 免疫组化染色结果判断标准: (1) ROR2 蛋白阳性表达

主要定位于细胞浆中,表现为细胞浆内有棕黄色颗粒出现。显微镜下盲法阅片,400×高倍镜下随机观察10个视野(向同一方向移动切片,不重复,不重叠),每个视野计数100个肿瘤细胞中的阳性细胞数。免疫组织化学染色结果按照文献采用以下判断标准。以各视野中阳性细胞的平均百分数进行计分。0~5%为0分;6%~25%为1分;26%~50%为2分;51%~75%为3分;>75%为4分。(2)染色强度以多数阳性细胞呈现的染色特征为标准计分。细胞未着色为0分,染色呈淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。最后以阳性细胞的百分比和染色强度计分之之和所得总分进行结果判定。0~1分为阴性(-),2~3分为弱阳性(+),4~5分以上为强阳性(++).

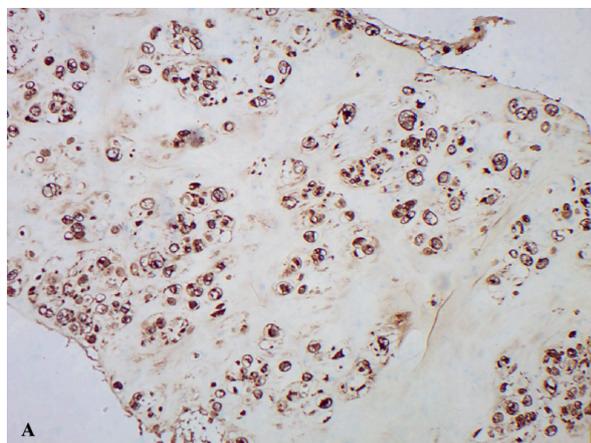
1.4 统计学分析 应用SPSS17.0统计软件,计数资料采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ROR2蛋白在不同临床分期的软骨肉瘤组织中表达

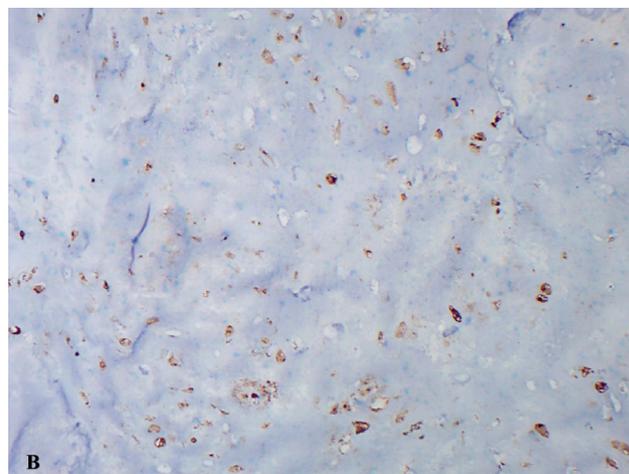
ROR2蛋白阳性表达特征为细胞膜和细胞浆内有棕黄色颗粒(图1)。ROR2蛋白在I期、II期、III期软骨肉瘤组织中的阳性率分别为33.3%(3/9)、80.0%(8/10)和100%(4/4),II、III期的阳性表达显著高于I期( $P<0.05$ ),但II期与III期间差异不明显( $P>0.05$ )。

ROR2在软骨肉瘤(A图)及软骨瘤(B图)中的表达情况(10×10)



2.2 ROR2蛋白在正常软骨组织、骨软骨瘤及软骨肉瘤中的表达

ROR2蛋白在骨软骨瘤中的阳性表达率(20%,2/10)及软骨肉瘤中阳性表达率(65.2%,15/23)明显高于正常软骨组织(0%,0/10)( $P<0.05$ ),软骨肉瘤中ROR2的阳性表达率明显高于骨软骨瘤( $P<0.05$ )。



## 3 讨论

受体酪氨酸激酶样孤儿受体2(ROR2)位于9号染色体上,编码一个104kD的膜蛋白,带有一个受体酪氨酸激酶(RTK)结构域<sup>[6]</sup>。ROR2是RTK家族的成员,参与调节细胞存活、增殖、分化、粘附和迁移,在各种组织和器官<sup>[7]</sup>的形态发生和组织分化中发挥重要作用。已有的研究表明,ROR2参与调节成骨细胞的存活和分化从而影响骨发育和重塑<sup>[8]</sup>。ROR2基因的纯合子突变导致常染色体隐性遗传病罗宾诺综合征,其特征是肢体短促以及脊柱和骨骼畸形<sup>[9]</sup>。ROR2的杂合子突变与短指B型综合征相关,其特征是手指和脚趾<sup>[10]</sup>远端段缺失。有研究表明,ROR2在肺癌、胃癌、鼻咽癌和肝癌中表达下调,而在肾癌、乳腺癌、结肠癌和骨肉瘤中表达上调,表明ROR2的表达失衡于多种恶性肿瘤的发展密切相关,且在不同恶性肿瘤的发生发展中发挥不同的作用<sup>[11-16]</sup>。

我们的研究结果显示,ROR2蛋白的阳性表达率在软骨肉瘤、骨软骨瘤较正常软骨组织显著增高( $P<0.05$ )。在不同临床分期的软骨肉瘤组织中ROR2蛋白阳性表达也存在差异。软骨肉瘤II、III期的阳性表达显著高于I期( $P<0.05$ ),表明ROR2蛋白的表达与软骨肉瘤恶性程度密切相关,随软骨肉瘤分级的升高,ROR2的阳性表达率越高,提示其表达上调可能对骨肉瘤细胞的恶性生物学行为有促进作用。因此,若在基因敲除实验探索生物行为学、表观遗传学层面,继续深入ROR2对骨肉瘤细胞的影响,将为软骨肉瘤发病机制提供更多理论基础,以及为临床特异性治疗靶点提供新的思路。

## 参考文献

[1]Yoshitaka T,Kawai A,Miyaki S,etal.Analysis of microRNAs expressions in chondrosarcoma[J].Orthop Res,2013,31(12):1992-1998. (下转第034页)

开展康复治疗活动期间,医护人员需要尊重患者的个人隐私,了解患者的身心需求,坚持安全为主的康复治疗原则。同时,医护人员需要结合院内环境为患者营造一个温馨舒适、团结安宁的氛围,患者在轻松、温暖的环境下可以减少自身的身心负担,减轻自身的压力,更好的康复<sup>[6-7]</sup>。通过集体活动、运动、生活技能等多样式康复治疗,可改善情感、认知、行为等功能,延缓衰退。而多样化的集体活动可增强患者的社交能力,让患者能够逐渐恢复融入社会的自信心,最终适应新生活。为了保证康复治疗的效果,建议医院在开展活动的时候尽量从院内病人的年龄段、文化程度、生活习惯、个人爱好、特长等角度入手,让患者根据自己的爱好来参加相关的集体活动进行锻炼,这种方式可更进一步提升患者的参与积极性,对增强患者的自信心有一定帮助<sup>[8-9]</sup>。

本次研究对收治的慢性精神病患者予以治疗研究,结果表明研究组在对照组基础治疗的基础上联合康复治疗,患者在集体化活动、心理指导干预、运动指导下病症有显著改善,治疗结果均优于对照组( $p < 0.05$ )。综上所述,康复治疗干预可提升慢性精神病患者院内治疗效果,患者康复结果好,可推广。

(上接第 031 页)

[2] Mosier SM, Patel T, Strenge K and Mosier AD. Chondrosarcoma in childhood: the radiologic and clinical conundrum[J]. Radiol Case Rep, 2012, 6(10): 32-42.

[3] Evans HL, Ayala AG, Romsdahl MM. Prognostic factors in chondrosarcoma of bone: a clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading[J]. Cancer, 1977, 40(10): 818-831.

[4] Sakimura R, Tanaka K, Yamamoto S, et al. The effects of histone deacetylase inhibitors on the induction of differentiation in chondrosarcoma cells[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(8): 275-282.

[5] Leethanakul C, Patel V, Gillespie J, et al. Distinct pattern of expression of differentiation and growth-related genes in squamous cell carcinomas of the head and neck revealed by the use of laser capture microdissection and cDNA arrays[J]. Oncogene, 2000, 19(28): 3220-3224.

[6] Ford CE, Qian Ma SS, Quadir A, et al. The dual role of the novel Wnt receptor tyrosine kinase, ROR2, in human carcinogenesis Int[J]. Cancer, 2013, 133(4): 779-787.

[7] Sonomoto K, Yamaoka K, Oshita K, et al. Interleukin-1 $\beta$  induces differentiation of human mesenchymal stem cells into osteoblasts via the Wnt-5a/receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2 pathway[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(9): 3355-3363.

[8] Yang T, Zhang J, Cao Y, et al. Wnt5a/Ror2 mediates temporomandibular joint subchondral bone remodeling[J]. Dent Res, 2015, 94(6): 803-812.

[9] Huang J, Shi Y, Li H, Tan D, et al. Knockdown of receptor

## 参考文献

[1] 林志新, 钱玮, 吴义萍. 精神病合并结核病 23 例临床诊治分析[J]. 慢性病学杂志, 2020, 21(3): 406-407.

[2] 胡晓龙, 陈婷婷. 社会工作视角下社区精神障碍患者职业康复服务的研究进展[J]. 中国社会医学杂志, 2020, 37(2): 128-131.

[3] 唐慧. 思维导图引导式训练对精神分裂症患者社会功能及生活质量的影响[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(5): 1223-1227.

[4] 方英. 精神科患者采用精准化护理模式护理的临床效果观察[J]. 黑龙江中医药, 2020, 49(2): 242-243.

[5] 孙晓华. 慢性精神分裂症患者的群体开放护理模式应用及康复效果[J]. 中外医疗, 2020, 39(17): 133-135.

[6] 程苓苓. 跌倒风险评估及干预对住院慢性精神疾病患者跌倒防范的效果评价[J]. 当代护士(上旬刊), 2020, 27(9): 107-109.

[7] 李群, 黎海云, 陈英. 利培酮结合护理干预对慢性精神病患者服药依从性的影响[J]. 中国医药科学, 2020, 10(21): 156-158.

[8] 郝金金. 分析整体护理对慢性精神病人行为改善的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(56): 289.

[9] 杨美荣, 杜海晶, 石晓娟. 朗读训练对于改善慢性精神分裂症患者阴性症状的疗效研究[J]. 华北理工大学学报(医学版), 2021, 23(3): 217-221.

tyrosine kinase-like orphan receptor 2 inhibits cell proliferation and colony formation in osteosarcoma cells by inducing arrest in cell cycle progression[J]. Oncol Lett, 2015, 10(5): 3705-3711.

[10] He L, Yang Z, Zhou J, et al. The clinical pathological significance of FRAT1 and ROR2 expression in cartilage tumors[J]. Clin Transl Oncol, 2015, 17(6): 438-445.

[11] Tamhankar PM, Vasudevan L, Kondurkar S, et al. Identification of novel ROR2 gene mutations in Indian children with Robinow syndrome[J]. Clin Res Pediatr Endocrinol, 2014, 6(36): 79-83.

[12] Schwabe GC, Tinschert S, Buschow C, et al. Distinct mutations in the receptor tyrosine kinase gene ROR2 cause brachydactyly type B[J]. Am J Hum Genet, 2000, 67(4): 822-831.

[13] Lu BJ, Wang YQ, Wei XJ, et al. Expression of WNT-5a and ROR2 correlates with disease severity in osteosarcoma[J]. Mol Med Rep, 2012, 5(8): 1033-1036.

[14] Li L, Ying J, Tong X, et al. Epigenetic identification of receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2 as a functional tumor suppressor inhibiting beta-catenin and AKT signaling but frequently methylated in common carcinomas[J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71(9): 2179-2192.

[15] Wright TM, Brannon AR, Gordan JD, et al. Ror2, a developmentally regulated kinase, promotes tumor growth potential in renal cell carcinoma[J]. Oncogene, 2009, 28(27): 2513-2523.

[16] Lu BJ, Wang YQ, Wei XJ, et al. Expression of WNT-5a and ROR2 correlates with disease severity in osteosarcoma[J]. Mol Med Rep, 2012, 5(8): 1033-1036.