

E-cadherin、 α -catenin 在 II 期结直肠癌中的表达及与预后的关系

余争垚 郑伯安 董全进 王建军 牟虹

【摘要】目的 探讨 II 期结直肠癌 E-cadherin、 α -catenin 表达情况及与预后的关系。方法 收集 45 例 II 期结直肠癌手术患者的切除组织石蜡标本(其中 30 例包括距结直肠癌组织 5cm 以外的正常黏膜组织)。采用免疫组化法检测结直肠癌组织与癌旁正常黏膜组织中 E-cadherin、 α -catenin 表达情况,并分析两者的表达与患者临床特征、预后的关系。结果 结直肠癌组织中 E-cadherin、 α -catenin 阳性表达率分别高于癌旁正常黏膜组织,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。E-cadherin 阳性表达率与结直肠癌的浸润深度、有无静脉侵犯有关(均 $P < 0.05$),与患者性别、年龄、肿瘤直径、分化程度、有无淋巴结转移或淋巴管侵犯、病理组织学类型等均无关(均 $P > 0.05$); α -catenin 阳性表达率与有无静脉侵犯有关($P < 0.05$),与患者性别、年龄、肿瘤直径、分化程度、浸润深度、有无淋巴结转移或淋巴管侵犯、病理组织学类型等均无关(均 $P > 0.05$)。经 Kaplan-Meier 生存分析,E-cadherin、 α -catenin 阳性表达者总生存率明显高于阴性表达者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 E-cadherin、 α -catenin 表达强度与 II 期结直肠癌患者预后有关,其表达越弱,患者预后越差。

【关键词】结直肠癌 E-cadherin α -catenin 预后

Expression of α -catenin and E-cadherin in patients with stage II colorectal cancer and their relation to prognosis YU Zhengyao, ZHENG Bo'an, DONG Quanjing, et al. Department of Anorectal Surgery, Chun'an People's Hospital, Hangzhou 311700, China

【Abstract】Objective To investigate the expression of E-cadherin and α -catenin in patients with stage II colorectal cancer and their relation to the prognosis of patients. Methods Paraffin specimens of cancer tissue were collected from 45 patients with stage II colorectal cancer, and 30 specimens of normal mucosa from whom were also collected. The expression of E-cadherin and α -catenin were examined by immunohistochemistry, and the relationship with the prognosis of patients was analyzed. Results The rate of positive expression of E-cadherin and α -catenin in tumor tissues were higher than that in normal tissues (both $P < 0.05$). Moreover, the expression of E-cadherin was positively correlated with the depth of invasion and venous invasion (all $P < 0.05$), but not with age, sex, tumor diameter, differentiation degree, lymph node metastasis, histopathological type and lymphatic vessel invasion (all $P > 0.05$). The positive expression of α -catenin was correlated with venous invasion($P < 0.05$), but not with age, sex, tumor diameter, differentiation degree, depth of invasion, lymph node metastasis, histopathological type and lymphatic vessel invasion ($P > 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the survival rates of patients with positive E-cadherin and α -catenin expression were significantly higher than those with negative expression(all $P < 0.05$). Conclusion The expression of E-cadherin and α -catenin is negatively correlated to the prognosis of patients with stage II colorectal cancer.

【Key words】Colorectal cancer E-cadherin α -catenin Prognosis

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.7.2017-2646

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2016KYB251)

作者单位:311700 杭州,淳安县第一人民医院(浙江省人民医院淳安分院)肛肠外科(余争垚、王建军),病理科(牟虹);浙江省人民医院肛肠外科(郑伯安、董全进)

通信作者:余争垚,E-mail:yuyuyaoyao12345@sina.com

近年来,结直肠癌发病率逐渐上升^[1]。随着美国国家综合癌症网络、欧洲肿瘤内科学会指南的更新,结直肠癌的治疗不断规范。Ⅲ、Ⅳ期结直肠癌患者术后须行辅助化疗已达共识,但对于 II 期结直肠癌患者术后是否行辅助化疗尚有争议。因此,对 II 期结直肠癌术后是否行化疗,需要一个可靠、有效的评价指标。笔者对 E-cadherin、 α -catenin 在 II 期结直肠癌中的表达及与预后

的关系作了研究,以探讨这 2 项指标对术后化疗的指导意义,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2010 年 1 月至 2016 年 1 月在淳安县第一人民医院手术治疗的 45 例Ⅱ期结直肠癌患者的石蜡标本。入选标准:(1)术后经病理学证实为结直肠癌;(2)术前均未接受任何治疗;(3)术前 CT 诊断为Ⅱ期结直肠癌;(4)均为中国汉族人种;(5)均经过根治性手术治疗。患者男 32 例,女 13 例;年龄 23~76(54.4±14.2)岁。其中 30 例患者的标本同时包括距结直肠癌组织 5cm 以外的正常黏膜组织。本研究经医院伦理委员会审查通过,所有患者签署知情同意书。

1.2 检测方法 采用免疫组化法。使用鼠抗人 α -catenin 单克隆抗体(中国北京中山生物技术有限公司)、即用型鼠抗人 E-cadherin 单克隆抗体(中国福州迈新生物技术开发中心)、Envision system 试剂盒(丹麦 DAKO 基因有限公司)。石蜡标本经二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化,切片经微波抗原修复;采用 Envision 法染色、苏木素复染、切片脱水透明、封片。以已知阳性切片作为阳性对照,以 PBS 代替一抗作为阴性对照。E-cadherin 阳性标准:沿细胞边界的细胞膜均匀染有棕黄色。 α -catenin 阳性标准:细胞膜均匀染有棕黄色。根据染色强度分为阴性、中度阳性、强阳性,并将中度阳性、强阳性归为阳性表达。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 20.0 统计软件。计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Kaplan-Meier 法绘制患者的生存曲线,并采用 log-rank 检验分析结直肠癌组织中 E-cadherin、 α -catenin 表达与患者预后的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Ⅱ期结直肠癌组织与癌旁正常黏膜组织中 E-cadherin、 α -catenin 表达比较 Ⅱ期结直肠癌组织中 E-cadherin、 α -catenin 阳性表达率均为 84.4%(38/45),免疫组化结果见图 1a、2a(插页);癌旁正常黏膜组织中 E-cadherin、 α -catenin 阳性表达率均为 100.0%(30/30),免疫组化结果见图 1b、2b(插页)。Ⅱ期结直肠癌组织中 E-cadherin、 α -catenin 阳性表达率均明显低于癌旁正常黏膜组织,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.2 Ⅱ期结直肠癌组织中 E-cadherin、 α -catenin 表达与患者临床特征的关系 E-cadherin 阳性表达率与Ⅱ期结直肠癌患者浸润深度、有无静脉侵犯有关(均 $P<$

0.05),与患者年龄、性别、肿瘤直径、分化程度、有无淋巴结转移、病理组织学类型、有无淋巴管侵犯等均无关(均 $P>0.05$); α -catenin 阳性表达率与有无静脉侵犯有关($P<0.05$),与患者年龄、性别、肿瘤直径、分化程度、浸润深度、有无淋巴结转移、病理组织学类型、有无淋巴管侵犯等均无关(均 $P>0.05$),见表 1。

2.3 Ⅱ期结直肠癌组织中 E-cadherin、 α -catenin 表达与患者预后的关系 随访至 2017 年 5 月 31 日。在Ⅱ期结直肠癌患者中,7 例 E-cadherin 阴性表达者 1、3、5 年生存率分别为 85.7%、42.9%、0.0%,38 例阳性表达者 1、3、5 年生存率分别为 94.7%、65.8%、39.5%;E-cadherin 阳性表达者总生存率明显高于阴性表达者,差异有统计学意义($P<0.05$),生存曲线见图 3。7 例 α -catenin 阴性表达者 1、3、5 年生存率分别为 85.7%、28.6%、0.0%,38 例 α -catenin 阳性表达者 1、3、5 年生存率分别为 94.7%、68.4%、39.5%; α -catenin 阳性表达者总生存率明显高于阴性表达者,差异有统计学意义($P<0.05$),生存曲线见图 4。

3 讨论

侵袭和转移是恶性肿瘤的重要生物学特征^[2]。黏附分子在恶性肿瘤的发生、浸润和转移中起着重要作用,其中 E-cadherin 是与结直肠癌浸润和转移较为密切的黏附分子。E-cadherin 是一种主要介导细胞间黏附的钙依赖性跨膜糖蛋白,其基因定位于染色体 16q22,广泛分布于成人的上皮细胞,与细胞的黏附有关^[3]。E-cadherin 在肿瘤细胞中缺失表达与患者预后不良有关^[4]。此外,E-cadherin 表达与恶性肿瘤分化程度、浸润深度、转移特性等相关^[5]。体外研究证实,E-cadherin 黏附能力的丧失是获得去分化和有侵袭力表型的第一步^[6],同时证实 E-cadherin 能抑制肿瘤浸润转移的^[7-8]。高钧等^[9]回顾了 227 例结肠癌患者的临床资料,探讨了结肠癌组织中 E-cadherin 表达与结肠癌复发、转移及生存的关系,结果显示 E-cadherin 表达缺失可能与结肠癌复发、转移和不良生存预后有关。Ngan 等^[10]采用免疫组化法检测了 140 例结直肠癌组织中 E-cadherin 蛋白表达情况,结果显示术后生存期 >5 年的患者 E-cadherin 蛋白表达强度明显高于生存期 <5 年的患者。本研究结果显示,E-cadherin 在癌旁正常黏膜组织中呈高表达;E-cadherin 在结直肠癌组织中表达较弱,且与结直肠癌的浸润、转移有关。此外,E-cadherin 阳性表达的结直肠癌患者生存率明显高于阴性表达者。

catenin 是一组膜内蛋白,包括 α -catenin(102kDa)、

表 1 II 期结直肠癌组织中 E-cadherin、 α -catenin 表达与患者临床特征的关系[例(%)]

临床特征	n	E-cadherin 表达				α -catenin 表达			
		阴性	中度阳性	强阳性	P 值	阴性	中度阳性	强阳性	P 值
年龄									
≤60 岁	25	5(20.0)	7(28.0)	13(52.0)	>0.05	3(12.0)	9(36.0)	13(52.0)	>0.05
>60 岁	20	2(10.0)	9(45.0)	9(45.0)		4(20.0)	8(40.0)	8(40.0)	
性别									
男	32	5(15.6)	11(34.4)	16(50.0)	>0.05	5(15.6)	11(34.4)	16(50.0)	>0.05
女	13	2(15.4)	5(38.5)	6(46.1)		2(15.4)	6(46.1)	5(38.5)	
肿瘤直径									
<3cm	1	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	>0.05	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	>0.05
3~5cm	31	7(22.6)	11(35.5)	13(41.9)		5(16.1)	13(41.9)	13(41.9)	
>5cm	13	0(0.0)	4(30.8)	9(69.2)		2(15.4)	4(30.8)	7(53.8)	
分化程度									
高分化	5	0(0.0)	1(20.0)	4(80.0)	>0.05	1(20.0)	1(20.0)	3(60.0)	>0.05
中分化	27	3(11.1)	12(44.4)	12(44.4)		5(18.5)	11(40.7)	11(40.7)	
低分化	13	4(30.8)	3(23.1)	6(46.1)		1(7.7)	5(38.5)	7(53.8)	
浸润深度									
肌层	40	4(10.0)	15(37.5)	21(52.5)	<0.05	7(17.5)	13(32.5)	20(50.0)	>0.05
浆膜层	4	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)		0(0.0)	3(75.0)	1(25.0)	
浆膜外	1	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	
淋巴结转移									
有	43	6(13.9)	15(34.9)	22(51.2)	>0.05	6(13.9)	16(37.3)	21(48.8)	>0.05
无	2	1(50.0)	1(50.0)	0(0.0)		1(50.0)	1(50.0)	0(0.0)	
病理组织学类型									
乳头状腺癌	5	1(20.0)	3(60.0)	1(20.0)	>0.05	1(20.0)	0(0.0)	4(80.0)	>0.05
管状腺癌	26	2(7.7)	9(34.6)	15(57.7)		3(11.5)	11(42.3)	12(46.2)	
黏液腺癌	14	4(28.6)	4(28.6)	6(42.8)		3(21.4)	6(42.8)	5(35.7)	
静脉侵犯									
有	37	3(8.1)	13(35.1)	21(56.8)	<0.05	4(10.8)	13(35.1)	20(54.1)	<0.05
无	8	4(50.0)	3(37.5)	1(12.5)		3(37.5)	4(50.0)	1(12.5)	
淋巴管侵犯									
有	43	6(13.9)	16(37.3)	21(48.8)	>0.05	7(16.3)	16(37.3)	20(46.4)	>0.05
无	2	1(50.0)	0(0.0)	1(50.0)		0(0.0)	1(50.0)	1(50.0)	

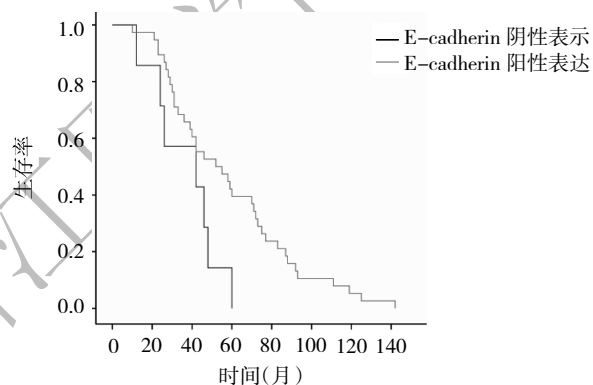
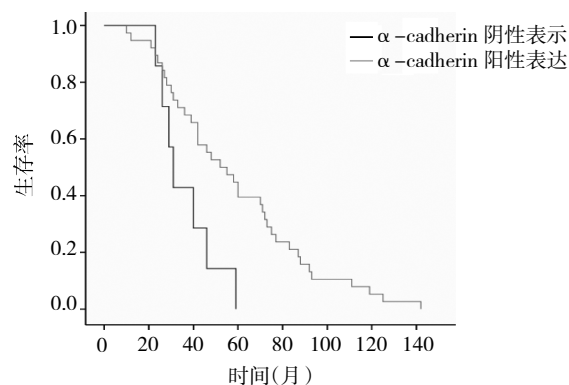


图 3 E-cadherin 表达阳性与阴性 II 期结直肠癌患者的生存曲线

图 4 α -catenin 表达阳性与阴性 II 期结直肠癌患者的生存曲线

β -catenin(88kDa)、 γ -cat(82kDa)。其中 α -catenin 基因位于染色体 5q21-22, 编码 906 个氨基酸^[1]。研究表明,

α -catenin 在维持正常组织形态方面发挥着重要作用, 若它缺失或异位表达, 可使癌细胞获得恶性增生、浸润

转移的能力^[12]。E-cadherin 功能的发挥,不仅需要钙离子的存在,还需要与其配体——连环素(包括 α -catenin、 β -catenin 和 γ -catenin)、细胞骨架——肌动蛋白丝连接,发挥其黏附功能。若无 α -catenin,即使在正常 E-cadherin 表达的情况下,细胞也不能相互黏附^[13]。 α -catenin 的基因产物与 E-cadherin 胞浆区形成复合体,再与细胞骨架中的肌动蛋白微丝结合,发挥其黏附功能,使相邻细胞形成稳定连接。 α -catenin 基因丢失或 α -catenin 蛋白突变,都可导致细胞失去黏附功能。因此 α -catenin 的正常表达是 E-cadherin 发挥黏附功能的必要条件,而 E-cadherin 与 α -catenin 结合是 E-cadherin 介导的细胞黏附功能的关键步骤。本研究结果显示, α -catenin 在癌旁正常黏膜组织中呈高表达,在结直肠癌组织中表达强度减弱; α -catenin 阳性表达率与有无静脉侵犯有关。生存分析发现, α -catenin 阳性表达者生存率明显高于阴性表达者。

综上所述,E-cadherin、 α -catenin 表达强度与 II 期结直肠癌患者预后有关,其表达越弱,患者预后越差。对于 E-cadherin 和/或 α -catenin 表达阴性者,应严密随访,必要时予以辅助化疗;对于 E-cadherin 和/或 α -catenin 表达阴性者,无需辅助化疗。

4 参考文献

- [1] Fang JY, Dong HL, Sang XJ, et al. Colorectal cancer mortality characteristics and predictions in China, 1991–2011[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(17): 7991–7995. DOI:10.7314/APJCP.2015.16.17.7991.
- [2] 黎景佳,叶进,庄士民,等. 表皮生长因子受体信号通路调控 E-cadherin 表达影响喉癌细胞增殖和侵袭的机制[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2015, 22:14–20.
- [3] Lecuit T, Yap AS. E-cadherin junctions as active mechanical integrators in tissue dynamics[J]. Nat Cell Biol, 2015, 17(5):533–539. DOI:10.1038/ncb3136.
- [4] Rosa M, Han HS, Ismail-khan R, et al. Bet α -catenin expression patterns in matched pre- and post- neoadjuvant chemo-therapy-resistant breast cancer[J]. Ann Clin Lab Sci, 2015, 45(1):10–16.
- [5] Lin YC, Wu MY, Li DR, et al. Prognostic and clinicopathological features of E-cadherin, α -catenin, β -catenin, γ -catenin and cyclin D1 expression in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(22): 3235–3239. DOI:10.3748/wjg.v10.i22.3235.
- [6] Lioni M, Brafford P, Andl C, et al. Dysregulation of claudin-7 leads to loss of E-cadherin expression and the increased invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells[J]. Am J pathol, 2007, 170:709–721. DOI:10.2353/ajpath.2007.060343.
- [7] Chu Q, Ling MT, Feng H, et al. A novel anticancer effect of garlic derivatives: inhibition of cancer cell invasion through restoration of E-cadherin expression[J]. Carcinogenesis, 2006, 27:2180–2189. DOI:10.1093/carcin/bgl054.
- [8] Herzig M, Savarese F, Novatchkova M, et al. Tumor progression induced by the loss of E-cadherin independent of β -catenin/Tcf-mediated Wnt signaling[J]. Oncogene, 2007, 26: 2290–2298. DOI:10.1038/sj.onc.1210029.
- [9] 高钧, 孙燕, 赵秀兰, 等. NGAL MMP-9 和 E-cadherin 在结肠癌中的表达及其与预后的关系[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(6):324–327. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2011.06.007.
- [10] Ngan CY, Yamamoto H, Seshimo I, et al. A multivariate analysis of adhesion molecules expression in assessment of colorectal cancer[J]. J Surg Oncol, 2007, 95:652–662. DOI:10.1002/jso.20638.
- [11] 卢玉娟, 罗神, 杨雅莹, 等. 高尔基体 α -甘露糖苷酶 II、E-cadherin 和 α -catenin 在卵巢上皮肿瘤组织和不同转移能力的卵巢癌细胞中的表达[J]. 肿瘤, 2012, 12(11):899–906.
- [12] 刘学飞, 李文会, 辛彦. Numb 和 α -catenin 蛋白在胃癌中的表达及其临床病理意义[J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(12):896–899. DOI:10.3760/cma.issn.1673-422X.2015.12.004.
- [13] 贺华勇, 朱小勇, 乔士兴. 环氧酶-2 和 α -连接蛋白在结肠癌中的表达及临床意义[J]. 临床外科杂志, 2011, 19(10):672–674. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2011.10.008.

(收稿日期:2017-11-01)

(本文编辑:陈丹)

欢迎关注《浙江医学》微信

本刊微信公众平台(服务号)于 2015 年 9 月正式开通上线。您可以扫描右侧二维码或者通过搜索微信号“zjyxzzs”进行关注,及时获取杂志相关资讯及学术动态。微信平台提供的服务内容:论文检索、稿件查询、最新资讯、当期目录、过刊浏览等。其中期刊内容有些为全文,有些为概要,所有文章均可登录本刊官网(www.zjyxzzs.com)获取全文。

微信服务号“浙江医学杂志社”欢迎您的关注,也欢迎您把此信息分享给您的朋友。



本刊编辑部