

大肠癌中 EGFR、E-cadherin 的表达及其相关性研究

代劲松,王卫星*

Study on Expression of EGFR, E-cadherin and Their Correlation in Colorectal Cancer

DAI Jing-song, WANG Wei-xing*

Department of General Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China (present:433300 Working in the People's Hospital of Jianli County, * Corresponding author)

Abstract: Objective To study the expression of EGFR (epidermal growth factor receptor), E-cadherin and their correlation in colorectal cancer. **Methods** 45 cases of colorectal cancer were collected. The expression of EGFR and E-cadherin was tested using immunohistochemical staining, and the expression features were analyzed. **Results** In the colorectal cancer tissue, EGFR expression was related to the invasion depth ($P < 0.05$) and Duke's stage ($P < 0.05$), and the expression of E-cadherin was related to the invasion depth ($P < 0.01$), Duke's stage ($P < 0.05$) and the degree of differentiation ($P < 0.01$). EGFR expression was negatively related to E-cadherin expression ($r_s = -0.6466, P < 0.01$). **Conclusion** The expression of EGFR and E-cadherin was related to the clinical pathologic factors, which may be regarded as a prognostic marker of colorectal cancer. The decrease of E-cadherin expression may be related to the increase of EGFR expression.

Key words: Colorectal cancer; EGFR; E-cadherin

摘要:目的 研究大肠癌中表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)的表达以及它们的相关性。方法 收集 2001~2003 年手术治疗的 45 例大肠癌的临床资料,采用免疫组织化学 SP 法检测大肠癌组织中 EGFR、E-cadherin 蛋白的表达。结果 EGFR 的表达与大肠癌的浸润深度($P < 0.05$)和 Duke's 分期($P < 0.05$)相关,E-cadherin 的表达与大肠癌的浸润深度($P < 0.05$)、Duke's 分期($P < 0.05$)及分化程度($P < 0.01$)均有关,且两者表达呈显著负相关($r_s = -0.6466, P < 0.01$)。结论 EGFR、E-cadherin 的表达与大肠癌的恶性行为相关,可作为大肠癌的预后判断的指标。E-cadherin 表达下调可能与 EGFR 表达增加有关。

关键词: 大肠癌;表皮生长因子受体;上皮型钙黏蛋白

中图分类号:R735.3⁺4;R730.23 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2005)10-0630-02

0 引言

大肠癌是胃肠道常见的恶性肿瘤,早期不易发现,晚期患者手术疗效差,且对放化疗不敏感,对大肠癌的侵袭转移机制及分子生物学治疗的探讨具有重要意义。关于 EGFR 与 E-cadherin 在肿瘤中的表达均有研究,但对于大肠癌中两者表达的相关性如何,目前国内尚无详细报道。本研究采用免疫组化 SP 法同时检测大肠癌中这两种蛋白的表达,对此进行了探讨。

1 资料与方法

1.1 资料 收集 2001 年 1 月~2003 年 12 月手术切除的大肠癌病理标本共 45 例。其中,结肠癌 22

例,直肠癌 16 例,盲肠癌 7 例;男 26 例,女 19 例,年龄 18~77 岁,中位年龄 54 岁。所有患者术前未行放化疗,术中仔细探查有无远处及肠系膜淋巴结转移。

1.2 方法 分别行免疫组化染色检测 EGFR 及 E-cadherin。鼠抗人 EGFR 单克隆抗体、鼠抗人 E-cadherin 单克隆抗体及 SP 超敏试剂盒均购自福州迈新生物技术开发公司。检测过程按试剂盒所要求的操作步骤进行,同时该试剂盒附有阳性和阴性对照片。光镜下用高倍视野对每个组织切片中癌组织区域连续计数 500 个肿瘤细胞,计算其中阳性细胞所占的比率。EGFR 阳性信号为细胞膜或细胞浆呈淡黄、棕黄或棕褐色,按阳性细胞数分为 4 级:阳性细胞数低于 5%为阴性(0);5%~24%为弱阳性(1+);25%~50%为中阳性(2+);大于 50%为强阳性(3+)^[1]。E-cadherin 阳性信号为细胞膜呈淡黄、棕黄或棕褐色,按阳性细胞数分别 4 级:阳性细胞数低于 25%为阴性

收稿日期:2005-01-25;修回日期:2005-02-21

作者单位:430060 武汉大学人民医院普外科(现工作单位:433300 监利县人民医院普外科,*通讯作者)



(0);25%~50%为弱阳性(1+);51%~75%为中阳性(2+);大于75%为强阳性(3+)^[2]。

1.3 统计学处理 率或构成比的比较采用²检验。EGFR与E-cadherin表达的相关性分析采用Spearman等级相关检验。

2 结果

2.1 EGFR的表达 45例大肠癌组织中,EGFR<2+表达23例(51.1%),EGFR=2+表达22例(48.9%)。随着EGFR表达升高,大肠癌浸润层次加深(P<0.05),Duke's分期越晚(P<0.05),分化程度无显著差异(P>0.05)(见表1)。

2.2 E-cadherin的表达 45例大肠癌组织中,E-cadherin<2+表达30例(66.7%),E-cadherin=2+表达15例(33.3%)。随着E-cadherin表达下调,大肠癌的浸润层次加深(P<0.01),Duke's分期越晚(P<0.05),分化程度越低(P<0.01)(见表1)。

2.3 EGFR与E-cadherin表达的相关性 两者表达呈显著负相关(rs=-0.6466,P<0.01)(见表2)。

表1 EGFR、E-cadherin与大肠癌临床病理因素的关系

Table with 7 columns: Clinical pathological factors, n, EGFR (<2+, 2+), P, E-cadherin (<2+, 2+), P. Rows include differentiation degree, invasion depth, and stage.

表2 大肠癌中EGFR与E-cadherin表达的相关性(例)

Table with 5 columns: EGFR expression, E-cadherin expression (0, 1+, 2+, 3+). Shows the relationship between EGFR and E-cadherin expression levels.

rs = - 0.6466, P < 0.01

3 讨论

EGFR及E-cadherin均与大肠癌的恶性行为相关,可作为大肠癌预后判断的指标^[3,4]。本研究也得出了与之一致的结论。目前研究主要探讨了两者各自与大肠癌的关系,EGFR主要介导细胞的分裂增殖信号,其过度表达却与大肠癌的浸润转移相关,E-cadherin介导上皮细胞间的黏附,其表达下调却与大肠癌的分化程度有关,因此,本研究综合检测此

两种指标,这对于揭示大肠癌的发病机制具有重要意义。

本研究发现,EGFR与E-cadherin的表达呈显著负相关。导致这一结果的可能机制为:EGFR表达增加引起E-cadherin表达下调;E-cadherin表达下调引起EGFR表达增加;或者EGFR表达增加与E-cadherin表达下调共同受某一因素的影响。目前发现EGFR表达增加确能引起E-cadherin表达下调^[5]。

与E-cadherin表达下调相比,EGFR的过度表达可能对大肠癌的发生与进展起更主要的作用^[7]。EGFR过度传递生长信号,增加特异基因的转录,可以导致细胞恶性转化,而其对肿瘤浸润转移的影响,可能是通过下调E-cadherin的表达或使β-catenin酪氨酸残基磷酸化降低E-cadherin/β-catenin复合物的稳定性而得以实现的,但对于EGFR表达增加引起E-cadherin表达下调的具体机制目前还不很清楚。单纯的E-cadherin表达下调不可否认会影响细胞间的黏附,促进上皮源型肿瘤细胞的转移,但还没有足够的证据表明其能促进细胞的恶性转化。

同时,这一发现对于大肠癌分子生物学治疗也有其指导意义。因为这两种指标在大肠癌中的表达呈显著负相关,故针对两者之一的治疗可能相互影响。如针对EGFR过度表达使用EGFR单克隆抗体LST174等可能上调E-cadherin的表达,而通过抑制或解除E-cadherin基因启动子甲基化^[6]等措施增加E-cadherin的表达,则可能降低EGFR过度表达导致的肿瘤浸润转移的能力。

参考文献:

[1] 姚根有,阮俊,赵仲生,等. 细胞周期素E和表皮生长因子受体在乳腺癌中的表达及与预后的关系[J]. 中华普通外科杂志, 2004, 19(8): 483-485.
[2] 孙红,刘小平,李明众,等. 上皮型钙粘蛋白在宫颈癌中的表达及其临床意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2000, 22(6): 496-498.
[3] 戴起宝,许东坡,高凌云,等. 表皮生长因子受体在结肠直肠癌的表达及临床病理意义[J]. 福建医科大学学报, 1999, 33(1): 31-33.
[4] 黄水清,徐霞峰,樊克武,等. 上皮型钙粘蛋白在大肠癌中的表达[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2002, 9(4): 48-50.
[5] 高艳景,袁孟彪,辛华,等. EGFR反义寡脱氧核苷酸硫代修饰片段调节人肝癌细胞中E-cadherin mRNA表达的研究[J]. 癌症, 2001, 20(3): 255-257.
[6] F. Graziano, F. Arduini, A. Ruzzo, et al. Combined analysis of E-cadherin gene(CDH1) promoter hypermethylation and E-cadherin protein expression in patients with gastric cancer: implications for treatment with demethylating drugs[J]. Annals of oncology, 2004, 15(3): 489-492.

[编辑:张麟]