

E-cadherin、 β -catenin、FAK 在大肠癌的表达及其意义

李 刚¹, 王万里², 魏 莉²

Expression of E-cadherin, β -catenin and FAK in Colorectal Carcinoma and Their Significance

LI Gang, WANG Wan-li², WEI Li²

1. Hènan Provincial Tumor Hospital, Zhengzhou 450003, China; 2. The Third People's Hospital of Zhengzhou

Abstract: **Objective** To investigate the role of β -catenin, E-cadherin and FAK in the carcinogenesis and progression of colorectal carcinoma. **Methods** Expression of β -catenin, E-cadherin and FAK was examined immunohistochemically in 12 cases of normal colorectal mucosa, 28 cases of colorectal adenoma, 49 cases of colorectal carcinoma. **Results** The rate of cytoplasmic and/or nuclear expression of β -catenin was 61.2% in colorectal carcinoma, which was significantly higher than that in colorectal adenoma (35.7%, $P < 0.05$). The rate of the reduced membranous expression of β -catenin and E-cadherin was 67.3%, 57.1% respectively in colorectal carcinoma, which was significantly higher than that in the colorectal adenoma and normal colorectal epithelium. The rate of FAK expression was 65.3% in colorectal carcinoma, which was significantly higher than that in the colorectal adenoma and in the normal colorectal epithelium ($P < 0.01$). In addition, the last four kinds of expression was associated with degree of soakage, lymph node metastasis and Dukes stage. There was a positive correlation between FAK expression and the reduced membranous expression of β -catenin might play a role in the carcinogenesis and progression of colorectal carcinoma. **Conclusion** The cytoplasmic and/or nuclear expression of β -catenin, the reduced membranous expression of β -catenin and E-cadherin and FAK expression might be related to the invasion and metastasis of colorectal carcinoma, in which FAK might restrain the adhesion among carcinoma cells.

Key words: β -cat; E-cad; FAK; Colorectal; Carcinoma

摘要:目的 探讨 β -连环素(β -cat)、上皮钙黏附素(E-cad)和黏着斑激酶(FAK)在大肠癌发生、发展中的作用。方法 采用免疫组织化学方法检测了 12 例正常大肠黏膜, 28 例大肠腺瘤及 49 例大肠癌组织的 β -cat、E-cad 和 FAK 表达情况。结果 大肠癌 β -cat 异位表达率 61.2%, 显著高于大肠腺瘤(35.7%, $P < 0.05$)。大肠癌 β -cat、E-cad 膜表达缺失率分别为 67.3%、57.1%, 显著高于正常大肠黏膜和大肠腺瘤($P < 0.01$, $P < 0.01$)。大肠癌 FAK 阳性率 65.3%, 高于大肠腺瘤和正常大肠黏膜($P < 0.01$)。 β -cat 异位表达、 β -cat 和 E-cad 膜表达缺失、FAK 表达与大肠癌的浸润程度、淋巴结转移和 Dukes 分期等因素有关。大肠癌中, FAK 表达与 β -cat、E-cad 膜表达缺失及 β -cat 异位表达呈正相关。结论 β -cat 异位表达可能参与了大肠癌的发生、发展。 β -cat 和 E-cad 膜表达缺失、 β -cat 异位表达、FAK 表达可能与大肠癌的侵袭和转移有关, 此过程中, FAK 可能抑制了癌细胞之间的黏附。

关键词: β -连环素; 上皮钙黏附素; 黏着斑激酶; 大肠癌

中图分类号: R735.3⁺4 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2005)09-0542-03

0 引言

β -cat 能与 E-cad 结合介导同型细胞间的黏附, E-cad/ β -cat 结构和功能异常在肿瘤侵袭和转移中发挥重要作用。FAK 是胞质酪氨酸激酶, 具有调节细胞与 ECM(细胞外基质)黏附的作用, 与肿瘤侵袭和转移密切相关。本研究采用免疫组化技术检测了

β -cat、E-cad 和 FAK 在正常大肠黏膜、大肠腺瘤和大肠癌的表达情况, 以了解 β -cat、E-cad 和 FAK 在大肠癌发生、发展中的作用。

1 材料和方法

1.1 标本 癌组织来源于 2003 年 1 月~2003 年 10 月河南省人民医院普外科手术切除的标本, 全部患者术前未接受放疗和化疗。12 例正常大肠黏膜、28 例大肠腺瘤来自 2003 年河南省人民医院内镜室

收稿日期: 2005-01-25; 修回日期: 2005-03-11

作者单位: 1. 450003 郑州, 河南省肿瘤医院; 2. 郑州市第三人民医院



镜下切除的标本。

1.2 主要试剂 鼠抗人 E-cadherin 单克隆抗体、鼠抗人 β -catenin 单克隆抗体均为 Zymed 公司产品。兔抗人 FAK 多克隆抗体购自武汉博士德生物公司。

1.3 实验方法 采用免疫组化 SP(链霉卵白素-过氧化物酶)法。

1.4 结果判定

E-cad、 β -cat、FAK 阳性反应均为棕黄色颗粒。 β -cat 染色结果判定标准按 Maruyama 等^[1]方法,细胞膜染色超过肿瘤细胞总数的 70% 为正常表达,反之为膜表达缺失;以细胞浆或细胞核染色超过肿瘤细胞总数的 10% 为胞浆或胞核阳性表达,胞浆或胞核阳性表达称为异位表达。E-cad 细胞膜染色超过肿瘤细胞总数的 70% 为正常表达,反之为膜表达缺失。FAK 染色结果判定从光镜下分析:A:按切片中细胞染色深浅记分:0 分:细胞无显色;1 分:显色为浅黄;2 分:显色为棕黄;3 分:显色为棕褐色。B:按切片中显色细胞的比例评分:1 分:显色细胞占切

片中癌细胞总数的 20% 以下;2 分:21% ~ 70% 癌细胞显色;3 分:71% 以上癌细胞显色。每例肿瘤积分 = A × B。按积分高低分为“-”(阴性)积分为 0 分;“+”(弱阳性)积分 1 ~ 4 分;“++”(强阳性)积分大于 4 分(图略)。

1.5 统计学处理

统计工具采用 SPSS10.0 版软件。样本率比较采用 χ^2 检验和四格表精确概率法,相关分析采用 Spearman 相关分析,对实验分组资料以 $\alpha = 0.05$ 作为检验水准。

2 结果

2.1 E-cad、 β -cat、FAK 在不同大肠黏膜的表达,见表 1。

2.2 β -cat、E-cad、FAK 表达与大肠癌临床病理因素的关系,见表 2。

2.3 FAK 表达与 β -cat 和 E-cad 膜表达缺失成正相关 ($P < 0.01$, $r = 0.498$; $P < 0.01$, $r = 0.408$),见表 3。

表 1 β -cat、E-cad、FAK 在不同大肠黏膜的表达

组织类型	n	β -cat (%)		E-cad (%)	FAK 阳性 (%)
		异位表达	膜表达缺失	膜表达缺失	
正常黏膜 ^a	12	0	1(8.3)	2(16.7)	2(16.7)
大肠腺瘤 ^b	28	10(35.7)	2(7.1)	4(14.3)	11(39.3)
大肠癌 ^c	49	30(61.2)	33(67.3) **	28(57.1) **	32(65.3) **

注: ** $P < 0.01$; b 与 c 比较 $P < 0.05$; b、c 分别与 a 比较 $P < 0.01$

表 2 β -cat、E-cad、FAK 的表达与大肠癌临床病理因素的关系

临床病理因素	n	β -cat (%)		E-cad (%)	FAK 阳性 (%)
		异位表达	膜表达缺失	膜表达缺失	
癌部位					
结肠	20	11(55.0)	15(75.0)	10(50.0)	14(70.0)
直肠	29	19(65.5)	18(62.1)	18(62.1)	18(62.1)
浸润深度					
肌层	13	4(30.8)	5(38.5)	3(23.1)	4(30.8)
全层	36	26(72.2) **	28(77.8) *	25(69.4) **	28(77.8) **
分化程度					
高	19	10(52.6)	15(78.9)	13(68.4)	14(73.3)
中	16	13(81.3)	12(75.0)	10(62.5)	12(75.0)
低	14	7(50.0)	6(42.9)	5(35.7)	6(42.9)
淋巴结转移					
有	19	17(89.5) **	17(89.5) **	16(84.2) **	18(94.7) **
无	30	13(42.3)	16(53.3)	12(40.0)	14(46.7)
Dukes 分期					
AB 期	27	10(37.0)	14(51.9)	10(37.0)	12(44.4)
CD 期	22	20(90.0) **	19(86.4) *	18(81.8) **	20(90.9) **

注: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

表 3 FAK 表达与 β -cat 和 E-cad 表达的相关性

FAK	β -cat 膜表达缺失			E-cad 膜表达缺失		
	有	无	合计	有	无	合计
+	27	5	32	23	9	32
-	6	11	17	5	12	17
合计	33	16	49	28	21	49

3 讨论

3.1 E-cad、 β -cat 与大肠癌

皮钙黏附素是一种跨膜糖蛋白分子,参与建立和维持细胞间的连接^[2]。 β -cat 是与 E-cad 的细胞内区作用的一种蛋白质。最新发现,在高分化大肠腺瘤自侵袭性肿瘤转化的过程中,E-cad 表达缺失,E-cad 功能下调与癌症的低分化浸润性生长相一致,在某些情况下,细胞交界处 E-cad 表达下降与肿瘤的分级有密切关系,可能是预后不良的指标^[3,4]。结果表明,E-cad 在大肠腺瘤的表达情况与正常黏膜没有差别,而在大肠癌膜表达缺失率则明显上升,且与大肠癌的浸润深度、淋巴结转移和 Dukes 分期有关,提示 E-cad 膜表达缺失可能参与了大肠癌的形成,且与大肠癌的侵袭和转移有关,是大肠癌生物学行为的分子标记物。 β -cat 在正常大肠黏膜上皮细胞的表达主要限于细胞膜上,而在大肠腺瘤中出现细胞异位表达。向德兵等^[5]的研究提示: β -cat 异位表达率大肠腺瘤癌变组织高于大肠腺瘤和大肠癌。结果表明, β -cat 异位表达率腺瘤组高于正常黏膜组,腺癌组高于腺瘤组,提示 β -cat 异位表达可能是大肠癌发生的早期事件,有可能作为大肠癌变的早期指标。同时发现 β -cat 异位表达、膜表达缺失与大肠癌浸润深度、淋巴结转移和 Dukes 分期有关,提示 β -cat 异位表达、膜表达缺失可能与大肠癌侵袭转移有密切关系,在预测肿瘤转移潜能,指导临床处理有重要意义。

3.2 FAK 与大肠癌

FAK 属于非受体蛋白酪氨酸激酶^[6]。FAK 具有调节细胞与 ECM (细胞外基质)黏附的功能。Withers 等^[7]的研究显示:FAK 活性与其酪氨酸磷酸化水平密切相关。结肠癌中 FAK 酪氨酸磷酸化水平升高,活性增强。Ayaki M 等^[8]应用 west blot analysis 分析了 FAK 在正常大肠黏膜组织(N)、原发性大肠腺癌(T)、大肠癌肝转移组织(M)的表达情况后发现:FAK 表达在 T 显著高于 N,M 显著低

于 T,提示 FAK 在原发性大肠腺癌高表达可能促进了肿瘤的侵袭和转移,在转移组织低表达可能有利于肿瘤的定植。结果表明,FAK 阳性率腺癌组高于腺瘤组和正常黏膜组,提示 FAK 表达升高可能参与了大肠癌的发生。同时发现 FAK 阳性率与大肠癌浸润深度、淋巴结转移和 Dukes 分期有关,提示 FAK 可能与大肠癌浸润转移有密切关系,是预测大肠癌生物学行为的有价值的分子生物学指标。

3.3 FAK 与 E-cad、 β -cat 的相互关系

结果表明,在大肠癌中,FAK 的表达与 E-cad、 β -cat 的膜表达缺失存在正相关关系,提示 FAK 可能抑制了肿瘤细胞之间的黏附。Avizienyte 等^[9]的研究表明:在人类 KMRC 结肠癌细胞,scr 介导的 E-cad 的下调需要整合素调控的 FAK 的磷酸化,即 FAK 活性的提高可导致 E-cad 表达下调。

参考文献:

- [1] Maruyama K, Ochiai A, Akimoto S, et al. Cytoplasmic beta-catenin accumulation as a predictor of hematogenous metastasis in human colorectal cancer[J]. *Oncology*, 2000, 59(4): 302-309.
- [2] Nigam AK, Savage FJ, Boulos PB, et al. Loss of cell-cell and cell-matrix adhesion molecules in colorectal cancer[J]. *Br Cancer*, 1993, 68(3): 507-514.
- [3] Gunther K, Brabletz T, Kraus C, et al. Predictive value of nuclear beta-catenin expression for the occurrence of distant metastases in rectal cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 1998, 41(10): 1256-1261.
- [4] Dorudi S, Hanby AM, Poulson R, et al. Level of expression of E-cadherin mRNA in colorectal cancer correlates with clinical outcome[J]. *Br J cancer*, 1995, 71(3): 614-616.
- [5] 向德兵, 吴晓华, 李增鹏, 等. 大肠癌 β -连环素和上皮钙黏附素表达及意义[J]. *肿瘤防治杂志*, 2002, 9(1): 39-42.
- [6] 倪俊, 陈玉林. 黏着斑激酶[J]. *生理科学进展*, 1999, 30(4): 367-369.
- [7] Wither BE, Hanks SK, Fry DW. Correlations between the expression phosphotyrosine content and enzymatic activity of focal adhesion kinase, PP125FAK, in tumor and nontransformed cell[J]. *Cancer Biochem Biophys*, 1996, 15(3): 127-139.
- [8] Ayaki M, Komastu K, Mukai M, et al. Reduced expression of FAK in liver metastases compared with matched primary human colorectal adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(10): 3106-3112.
- [9] Avizienyte E, Wyke AW. Scr-induced deregulation of E-cadherin in colon cancer cells requires integrin signaling[J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(8): 632-638.

[编辑:刘红武]