

# E-上皮钙黏附素和 PTEN 在胆管癌中的表达

谷化平<sup>1</sup>, 尚培中<sup>1</sup>, 冯骥良<sup>1</sup>, 周翠玲<sup>2</sup>

关键词:胆管癌; E-上皮钙黏附素; PTEN 基因; 基因表达调控; 免疫组织化学

中图分类号: 735.8 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2005)06-0364-02

## 0 引言

E-上皮钙黏附素(E-cadherin, ED)和 PTEN 抑癌基因表达均与许多肿瘤的发生、侵袭和预后密切相关。我们采用免疫组化方法,探讨上述两种基因蛋白表达与胆管癌临床预后的关系,为判断肿瘤预后提供参考指标。

## 1 材料和方法

1.1 标本来源 取解放军第 251 医院 1990 年 2 月~2003 年 8 月间手术切除并经病理证实的胆管癌标本 43 例,其中男性 29 例,女性 14 例,平均年龄 49.8 ± 12.4 岁(24~70 岁);高、中分化癌 29 例、低分化癌 14 例;伴有转移者 26 例(包括淋巴结、肝、胆囊、肠系膜和胰腺等),无转移者 17 例。按 TNM 分期: 期 7 例, 期 16 例, 期 12 例, 期 8 例。取慢性胆管炎胆管壁 10 例作对照。所有标本均采用 10%福尔马林固定,常规石蜡包埋,连续切片厚 4~5 μm。

1.2 试剂来源 鼠抗人 ED 单克隆抗体和兔抗人 PTEN 多克隆抗体、生物素化酪胺盐和催化信号放大(catalyzed signal amplification, CSA)试剂盒均为丹麦 Dako 公司产品。

1.3 免疫组织化学染色 采用 CSA 法,按照文献方法操作<sup>[1]</sup>。实验用已知 ED 和 PTEN 阳性胃癌组织作为阳性对照,用 PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.4 结果判断 ED 和 PTEN 阳性信号在细胞质和细胞膜有棕黄色染色。其阳性判定参见文献标准<sup>[1]</sup>。统计学处理采用配对资料的 <sup>2</sup> 检验,  $P < 0.05$  为差异有显著性意义。

## 2 结果

2.1 ED 和 PTEN 蛋白的表达 ED 和 PTEN 免疫组织化学染色阳性产物呈棕黄色或棕褐色,定位于细胞质和细胞膜,见图 1、2。10 例慢性胆管炎组织均呈 ED 和 PTEN 不同程度的阳性表达。43 例

胆管癌中,ED 和 PTEN 阳性表达分别为 53.5% (23/43)和 39.5% (17/43)。 <sup>2</sup> 检验,ED 和 PTEN 在胆管癌中的表达阳性率均显著低于慢性胆管炎 ( $P < 0.05$ )。

2.2 ED 和 PTEN 蛋白表达与胆管癌临床病理学特征的关系 ED 和 PTEN 表达与胆管癌患者的性别、年龄和组织学类型无关,但与胆管癌的分化程度、TNM 分期和转移状况密切相关,见表 1。

表 1 ED 和 PTEN 表达与胆管癌临床病理特征的关系

组别	病例数	ED 表达	PTEN 表达
		阳性例数(%)	阳性例数(%)
性别			
男	29	17(58.6)	11(37.9)
女	14	6(42.9)	6(42.9)
年龄(岁)			
< 50	24	14(70.8)	12(50.0)
50	19	9(52.6)	5(26.3)
组织学类型			
腺癌	29	18(62.1)	15(51.7)
乳头状腺癌	7	2(28.6)	1(14.3)
黏液腺癌	5	2(40.0)	1(20.0)
腺鳞癌	2	1(50.0)	0(0.00)
分化程度			
高、中分化癌	29	20(69.0)	17(55.2)
低分化癌	14	3(21.4) *	2(21.4) *
TNM 分期			
~	23	17(73.9)	14(60.9)
~	20	6(30.0)	5(25.0)
转移情况			
无	26	18(69.2)	17(65.4)
有	17	5(29.4)	2(11.8)

注:与高、中分化癌比较,\*  $P < 0.05$ ;与 ~ 期比较,  $P < 0.05$ ;与无转移比较,  $P < 0.05$

## 3 讨论

ED 主要存在于人和动物的上皮细胞,是一类介导细胞之间相互黏附的钙依赖性跨膜蛋白,参与形成和维护正常细胞间的连接。由于 ED 是上皮细胞中的黏附分子,故对维护正常上皮细胞的形态和结构完整性的极性起着重要作用,其阳性表达有抑制肿瘤转移的功能。当 ED 表达下降或缺失,细胞

收稿日期:2004-06-10;修回日期:2004-09-06

作者单位:1. 075000 河北张家口,解放军第 251 医院病理科;2. 河北北方学院附属一院普外科



间的相互黏附力下降,造成细胞容易分散而向外周浸润性生长,一旦获得转移的必要条件,就可脱离原发灶而发生侵袭和转移<sup>[1,2]</sup>。PTEN 是 1997 年发现的继 p53 之后在人类肿瘤中缺失和突变率最高的一种新型抑癌基因。通过结构预测显示,PTEN 与细胞骨架蛋白和张力蛋白高度同源,提示 PTEN 可能参与细胞骨架重组并影响细胞迁移能力;对 PTEN 基因功能研究提示 PTEN 具有磷酸酰肌醇 3,4,5-三磷酸(PIP3)和磷酸质酶(PTP)活性,能使 PIP3 去磷酸化而抑制 PIP3/Akt(PKB)信号传导途径,进而影响细胞的分化。当 PTEN 抑癌基因突变或缺失可能构成一个新的信号转导途径,与人类恶性肿瘤的发生、发展关系密切<sup>[3,4]</sup>。本研究结果显示,ED 和 PTEN 基因蛋白表达阳性率在胆管癌组织中均显著低于慢性胆管炎组织。ED 和 PTEN 阳性表达的胆管癌分化程度高、TNM 分期高和转移率低。表明 ED 和 PTEN 的下调与胆管癌的发生密切相关,并在胆管癌的细胞分化、临床进展和转移过程中

起着重要的作用。检测两者基因的表达对估计胆管癌的转移及判断患者生存状况有重要意义,可作为评估胆管癌生物学行为和预后的参考指标。

(本文图见封 3)

#### 参考文献:

- [1] 谷化平,刘艳茹,尚培中.nm23H1 和 E-cadherin 基因蛋白在胆管癌组织中的表达[J]. 中国现代普通外科进展,2002,5(1):29-31.
- [2] Chen HC,Chu RY,Hsu Pn,et al. Loss of E-Cadherin expression correlates with poor differentiation and invasion into adjacent organs in gastric adenocarcinomas[J]. Cancer lett,2003,201(1):97-106.
- [3] Mutter GL,Ince TA,Baak JP,et al Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium[J]. Cancer Res,2001,61(11):4311-4314.
- [4] Depwski PL,Rosenthal SI,Roes JS.Loss of expterssion of the PTEN gene protein product is associated with poor outcome in breast cancer[J]. Mod Pathol,2001,14(7):672-676.

[编辑:贺文;校对:安凤]

(上接第 349 页)

- [5] Funaki NO,Tanaka J,Ohshio G,et al. Cytokeratin 20 mRNA in peripheral venous blood of colorectal carcinoma patients[J]. Br J Cancer,1998,77(8):1327-1332.
- [6] Dorudi S, Kinrade E, Marshall NC, et al. Genetic detection of lymph node micrometastases in patients with colorectal cancer[J]. Br J Surg,1998,85(1):98-100.
- [7] Funaki NO,Tanaka J,Itami A,et al. Detection of colorectal carcinoma cells in circulating peripheral blood by reverse transcription-polymerase chain reaction targeting cytokeratin20mRNA[J]. Life Sciences,1997,60(9):643-652.
- [8] McDonnell S,Navre M,Coffey RJ Jr,et al. Expression and localization of the matrix metalloproteinase pump-1(MMP-7) in

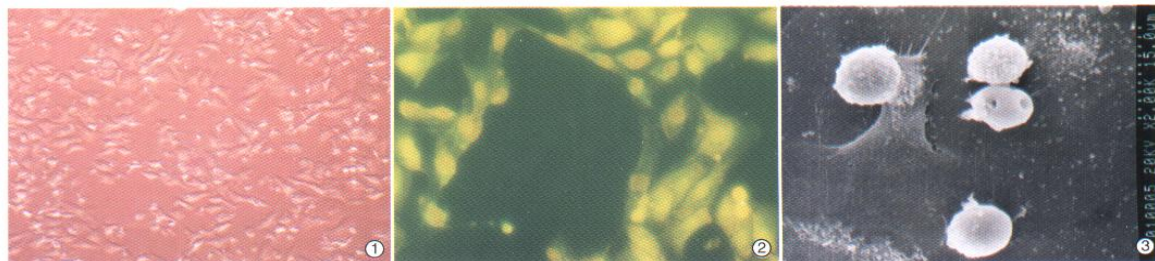
human gastric and colon carcinoma[J]. Mol Carcinog,1991,4(6):527-533.

- [9] Denis MG,Lipart C,Leborgne J,et al. Detection of disseminated tumor cells in peripheral blood of colorectal cancer patients[J]. Int J Cancer,1997,74(5):540-544.
- [10] Greenson J K,Isenhardt CE,Rice R,et al. Identification of occult micrometastases in pericolic lymph nodes of DukesB colorectal cancer patients using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49[J]. Cancer,1994,73(3):563-569.

[编辑:周永红;校对:贺文]

## 紫杉醇抗人骨肉瘤作用的实验研究

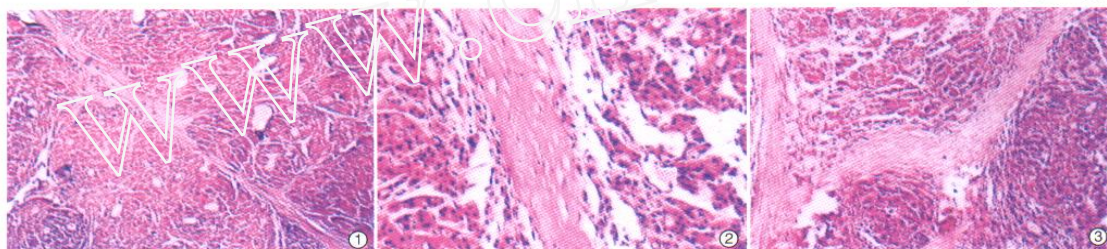
(正文见 333 页)



- 图1 10nM 紫杉醇处理 48h 后对 MG-63 细胞的细胞毒作用  
图2 紫杉醇处理 24h 后诱导 MG-63 细胞凋亡, 凋亡细胞数增加  
图3 G2 期 MG-63 细胞扫描电镜 ( $\times 2000$ )

## 肝左叶纤维板层型肝细胞癌 1 例

(正文见 353 页)



- 图1 癌细胞呈团、梁状排列 (HE  $\times 20$ )  
图2 癌细胞多角形、胞浆丰富、颗粒状, 伊红染色深; 胞核多形, 染色质集中于核周, 呈囊泡样, 核仁明显, 可见核分裂 (HE  $\times 100$ )  
图3 癌巢间可见呈板层排列的纤维基质, 富含血管 (HE  $\times 40$ )

## 巢式 RT-PCR 扩增 CK20、MMP-7 诊断大肠癌淋巴结微转移的初步研究

(正文见 346 页)



图1 大肠淋巴结转移性腺癌 (微小转移)( $\times 200$ )

## E- 上皮钙黏附素和 PTEN 在胆管癌中的表达

(正文见 364 页)

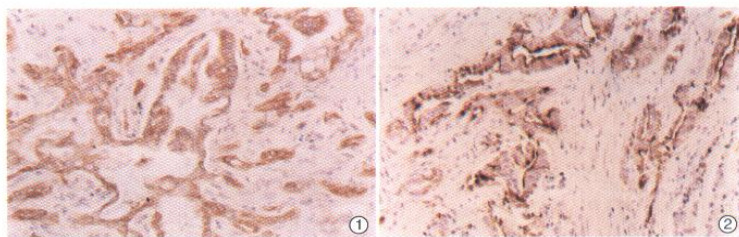


图1 胆管癌组织 ED 免疫组织化学阳性染色 (CSA  $\times 200$ )  
图2 胆管癌组织 PTEN 免疫组织化学阳性染色 (CSA  $\times 200$ )