

# 粘蛋白 MUC1、MUC2 在大肠腺癌中的表达及其临床意义

于秀文<sup>1</sup>,冯美燕<sup>2</sup>,王静芬<sup>2</sup>

Expression of Mucin MUC 1 and MUC 2 in Colorectal Adenocarcinoma and Their Clinical Significance

YU Xiu-wen<sup>1</sup>, FENG Mei-yan<sup>2</sup>, WANG Jin-gfen<sup>2</sup>

1. Department of Pathology, Qi qi haer Medical College, Qi qi haer 161042, China; 2. Department of Pathology, The Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University

**Abstract: Objective** To explore the relationship between expression of mucin MUC1 and MUC2 and clinical-pathological parameters in colorectal adenocarcinoma and colorectal adenoma. **Methods** The expression of MUC1 and MUC2 were detected in 20 colorectal adenomas and 60 colorectal adenocarcinomas by immunohistochemical SP method. **Results** The positive expression rates of mucin MUC1 in 20 colorectal adenoma and 60 colorectal adenocarcinomas were 10% and 46.7%, but MUC2 were 100% and 58.3% respectively. The expression of mucin MUC1 was correlated with the degree of differentiation, but positively correlated with the depth of invasion, lymph node metastasis, Duke's staging and prognosis; mucin MUC2 expression was unrelated to differentiation, but negatively correlated to the depth of invasion, lymph node metastasis, Duke's staging and prognosis. **Conclusion** The up-regulation of mucin MUC1 expression or down-regulation of mucin MUC2 expression may be involved in carcinogenesis, progression, invasion and metastasis. And it is very important to predict the prognosis in colorectal adenocarcinomas.

**Keywords:** Colorectal adenocarcinoma; Colorectal adenoma; MUC1; MUC2; Immunohistochemistry

**摘要:**目的 探讨粘蛋白 MUC1 和 MUC2 在大肠腺癌及大肠腺瘤中的表达及其与临床各个病理参数之间的关系。方法 应用免疫组织化学方法对 60 例大肠腺癌和 20 例大肠腺瘤进行粘蛋白 MUC1、MUC2 检测。结果 20 例大肠腺瘤及 60 例大肠腺癌中,粘蛋白 MUC1 阳性表达率分别为 10%、46.7%;粘蛋白 MUC2 阳性表达率分别为 100%、58.3%。大肠腺癌中粘蛋白 MUC1 的表达与肿瘤的分化程度呈负相关,与浸润深度、淋巴结转移、Dukes 分期及生存期呈正相关。MUC2 的表达与分化程度无关,而与浸润深度、淋巴结转移、Dukes 分期及生存期均呈负相关。结论 MUC1 的上调表达或 MUC2 的下调表达可能参与了大肠腺癌的发生、发展、浸润及转移,对临床上判断预后具有较大的意义。

**关键词:** 大肠腺癌; 大肠腺瘤; MUC1; MUC2; 免疫组织化学

中图分类号: R735.3 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2004)04-0217-03

## 0 引言

粘蛋白(mucin 简称 MUC)是由体内多种上皮细胞分泌的大分子量的糖蛋白,是黏液的主要成分。在正常人体内,它主要存在于胃肠道、呼吸道、卵巢及乳腺等多种上皮组织中,对上皮起润滑和保护作用。而在肿瘤组织中 MUC 多出现异常表达。因此,MUC 可能作为一种新型肿瘤生物学标志物。我们应用免疫组织化学方法检测 MUC1 和 MUC2 在大肠腺癌及大肠腺瘤中的表达,从而揭示 MUC1 和 MUC2 与临床各个病理参数之间的关系,为其应

用于临床诊断、治疗及判断预后提供依据。

## 1. 材料与方法

1.1 标本来源 大肠腺瘤组织 20 例及原发性大肠腺癌 60 例均随机选自黑龙江省肿瘤医院 1996 年 1 月至 1997 年 12 月手术切除并经病理证实的石蜡包埋组织标本,所有病例均有完整的随访资料。60 例大肠腺癌中,男性 33 例,女性 27 例;发病年龄 20~75 岁,平均年龄 52.88 岁;发生部位结肠 19 例,直肠 41 例;根据 1989 年 WHO 肿瘤组织学分类:高、中、低分化各 20 例;侵及肌层以上者 34 例,侵及浆膜和/或浆膜以外器官 26 例;有淋巴结转移者 23 例,无淋巴结转移者 37 例;Dukes 分期中 A 期 19 例,B 期 13 例,C 期 23 例,D 期 5 例;生存期大于 5 年者 32 例,小于 5 年者 28 例。

收稿日期:2003-09-22;修回日期:2003-12-10

作者单位:1.161042 黑龙江齐齐哈尔医学院病理教研室;2. 黑龙江哈尔滨医科大学附属第三医院

1.2 主要试剂 鼠抗人 MUC1 单克隆抗体 (Ma695), 鼠抗人 MUC2 单克隆抗体 (Ccp58) 及 SP 免疫组织化学试剂盒均购自北京中山生物技术公司。

1.3 方法 本实验采用免疫组织化学 SP 法。1 抗的工作浓度为 1:50。所有标本均经 10% 中性福尔马林溶液固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 4 $\mu$ m 厚连续切片, 分别用 HE 染色及免疫组织化学染色。以高温高压枸橼酸盐行抗原修复, DAB 显色, 其余步骤按说明书操作。以胃癌的阳性切片作阳性对照, PBS 代替第一抗体作阴性对照。

1.4 结果判定 MUC1、MUC2 粘蛋白均定位于细胞浆, 根据阳性细胞所占比例分为: 阳性细胞  $\leq$  5% 或细胞无棕色颗粒与背景一致为“-”; 阳性细胞 30% 为“+”; 30% < 阳性细胞  $\leq$  60% 为“++”; 阳性细胞 > 60% 为“+++”。根据阳性细胞染色强度分为: 阴性为“-”; 弱阳性为“+”; 阳性为“++”; 强阳性为“+++”。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 软件, 所得数据采用卡方检验。

## 2 结果

### 2.1 粘蛋白 MUC1、MUC2 在大肠腺瘤与大肠腺癌中的表达

粘蛋白 MUC1 阳性染色位于细胞浆及管状腺腔的腔缘, 胞浆内呈弥漫性均质性阳性, 以核周明显, 细胞核不着色。20 例大肠腺瘤中, 2 例阳性, 阳性率为 10% (图 1); 60 例大肠腺癌中, 28 例阳性, 阳性率为 46.7% (图 2), 经卡方检验具有统计学意义 ( $P=0.003$ )。粘蛋白 MUC2 阳性染色也位于细胞浆, 以核周及核膜明显, 有的胞浆内呈弥漫性均质性阳性, 细胞核不着色。20 例大肠腺瘤中, 20 例阳性, 阳性率为 100% (图 3); 60 例大肠腺癌中 33 例阳性, 阳性率为 55.0% (图 4), 经卡方检验差异具有显著性 ( $P=0.000$ )。

### 2.2 粘蛋白 MUC1、MUC2 与大肠腺癌的临床病理参数的关系

MUC1 的阳性表达与患者的发病年龄、性别、部位、肿物大小均无相关性。而与分化程度呈负相关, 与大肠腺癌的浸润深度、淋巴结转移、生存期均有明显的正相关关系。

MUC2 的阳性表达与发病年龄、性别、发生部位、肿物大小及分化程度均无关, 而与浸润深度、淋巴结转移、生存期则有明显的负相关关系。粘蛋白 MUC1、MUC2 与大肠腺癌的临床各病理参数的关系, 见表 1。

### 2.3 粘蛋白 MUC1 与 MUC2 的相关性

MUC1 与 MUC2 呈明显的负相关, MUC1 阴性的肿瘤组织, MUC2 多呈阳性; MUC1 阳性的组织, MUC2 多呈阴性。经卡方检验具有统计学意义, 见表 2。

表 1 MUC1、MUC2 与大肠腺癌临床病理参数的关系

临床病理参数	例数	MUC1		P	MUC2		P
		-	+		-	+	
年龄	50	23	10	0.291	7	16	0.189
	>50	37	22		18	19	
性别	男	33	17	0.799	16	17	0.297
	女	27	15		9	18	
部位	直肠	41	21	0.782	19	22	0.400
	结肠	19	11		6	13	
肿物大小	<5	20	9	0.418	9	11	0.785
	5	40	23		16	24	
分化程度	高分化	20	15	0.038	4	16	0.052
	中分化	20	10		11	9	
	低分化	20	7		10	10	
浸润深度	未侵及浆膜	34	23	0.018	9	25	0.009
	侵及浆膜	26	9		16	10	
淋巴结转移	无	37	24	0.034	9	28	0.001
	有	23	8		16	7	
Dukes 分期	AB	32	22	0.019	11	21	0.002
	CD	28	10		21	7	
生存期	5	32	21	0.037	8	24	0.008
	<5	28	11		17	11	

表 2 MUC1 与 MUC2 的相关性

	MUC1 +	MUC1 -	P
MUC2 +	8	27	0.000
MUC2 -	20	5	

## 3 讨论

MUC1 基因是通过筛选从乳腺癌、胰腺癌等细胞系构建的 cDNA 表达文库克隆而得到的。人的 MUC1 基因定位于染色体 1q21, cDNA 长 1821bp。MUC1 基因的编码产物 MUC1 粘蛋白是一种具有跨膜序列的附膜糖蛋白<sup>[1]</sup>。本研究结果表明, MUC1 在大肠腺瘤中阳性表达率为 10%, 在大肠腺癌中的阳性表达率为 46.7%, 与国外 Limbur gPJ 等<sup>[2]</sup>报道的 MUC1 (克隆号为 MA5) 在大肠腺癌阳性率为 100% (40/40), 大肠腺瘤的表达率为 76.0% (42/55) 存在一定的差异。这可能由于 MUC1 的单克隆抗体不同, 作用的抗原决定簇不同, 但 MUC1 在从大肠腺瘤到大肠腺癌的过程中呈现上调表达的趋势是一致的, 提示 MUC1 的上调表达可能参与了大肠腺癌的发生。MUC1 的阳性表达还与大肠腺癌的分化程度呈负相关, 与浸润深度、淋巴结转移、

Dukes 分期及生存期呈明显的正相关,这些结果提示,MUC1 的上调表达可能参与了大肠腺癌的侵袭与转移,并对其预后有一定的影响。因此,通过检测 MUC1 的表达,有助于判断大肠腺癌的进展情况和估计预后。其作用机制可能是由于癌细胞膜表面高密度 MUC1 分子可阻碍膜表面固定的配体与受体相互作用,可降低胞外基质内整合素介导的细胞间相互作用<sup>[3]</sup>。而且 MUC1 上的 SialylLewis<sup>x</sup> 表位可作为 E-选择素的配体与血管内皮细胞上的 E-选择素作用,使癌细胞易于黏附穿过血管壁,从而有利于肿瘤转移侵袭<sup>[4]</sup>。

MUC2 基因是 1989 年由美国学者 Gum 等人自人小肠 cDNA 表达文库中克隆到的一种粘蛋白核心肽基因,定位于 11p 15.3 ~ 15.5 上,此基因的表达产物 MUC2 粘蛋白是一种分泌性粘蛋白<sup>[5]</sup>。由于其广泛表达于肠黏膜中,因此被称为肠粘蛋白。MUC2 粘蛋白在大肠腺瘤及大肠腺癌中表达降低<sup>[6]</sup>。而本研究显示,MUC2 在大肠腺瘤中表达阳性率为 100%,呈高表达趋势,与文献报道有所不同,这可能由于大肠腺瘤的例数过少,原因尚有待进一步扩大病例深入研究。在大肠腺癌中 MUC2 表达阳性率为 58.3%,MUC2 的阳性表达与分化程度无关,而与浸润深度、淋巴结转移、Dukes 分期以及生存期呈明显的负相关,表明 MUC2 的下调表达可能参与了大肠腺癌的侵袭、转移并影响了预后。提示 MUC2 的高表达对患者有利,是一种预后良好因子。因此,通过检测 MUC2 的表达,有助于指导临床的诊断和治疗,并对预后的判断提供了一定的依据。

有文献报道,MUC1 与 MUC2 呈分离趋势<sup>[7]</sup>。本研究结果亦与此一致。AjiokaY 等<sup>[8]</sup>联合检测

MUC1、MUC2 粘蛋白在大肠腺癌中的表达,把大肠腺癌分为四个表型即 MUC2+/MUC1-、MUC2+/MUC1+、MUC2-/MUC1+、MUC2-/MUC1-、这些表型与大肠腺癌的浸润、转移及预后都具有明显的相关性。因此,通过联合检测 MUC1 和 MUC2 的表达,为大肠腺癌的诊断、治疗以及进一步判断预后提供了一定的客观依据。

(本文图见封 3)

#### 参考文献:

- [1] 张立新,李春海.MUC1 粘蛋白的免疫生物学作用及其在肿瘤生物治疗中的应用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2000,7 (3): 191-203.
- [2] LimburgPJ,AhlquistDA,GilbertJA,etal.ImmunodiscriminationofcolorectalneoplasiausingMUC1antibodies:discrepant findingsintissueversustool[J].DiagnosticDisSci,2000,45 (3):494-499.
- [3] WeselingJ,VandervalkSW,VosHL,etal.Epithelial(MUC1) overexpressioninhibitsintegrin-mediatedadhesiontoextracellular matrixcomponents[J].JCellBiol,1995,129:255-265.
- [4] HanskiC,DrechslerK,HanischFG,etal.Alteredsialylationof theMUC1 proteincorecontributes tocoloncancer-associated increaseofmucinboundSialylLewis(x) expression[J].Cancer Res,1993,53:4082-4088.
- [5] AllenA,HuttonDA,PearsonJP.TheMUC2 gene product: a humanintestinalmucin[J].IntJBiochemCellBiol,1998,30 (7):797-801.
- [6] HaraA,SaegusaM,MitomiH,etal.Colonicmucin carbohydratecomponentsincolorectal tumorsandtheir possible relationship toMUC2,P53andDCCimmunoreactivities[J].PatholRes Pract,2000,196 (3):159-166.
- [7] 王立顺,朱讯.MUC1 和 MUC2mRNA 在不同肿瘤组织的表达及其意义[J]. 中国肿瘤临床,2000,27 (4):258-261.
- [8] AjiokaY,AllisonLJ,JaassJR.SignificanceofMUC1andMUC2 mucinexpressionincolorectal cancer[J].J ClinPathol,1996,49 (7):560-564.

[编辑校对:安凤]

## 宫颈鳞癌 survivin 与 VEGF 表达的相关性研究

(正文见 223 页)

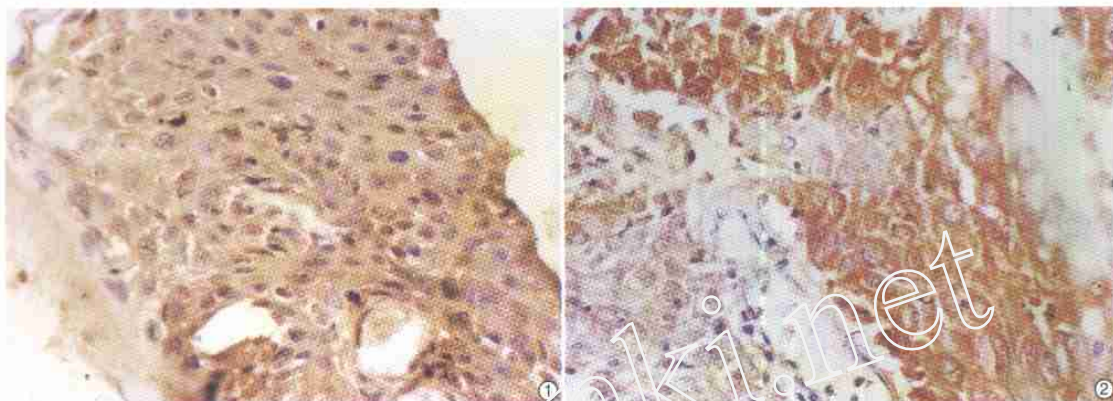


图1 survivin 在宫颈鳞癌中的表达, × 400 倍

图2 VEGF 在宫颈鳞癌中的表达, × 400 倍

## 粘蛋白 Muc1、Muc2 在大肠癌中的表达及其临床意义

(正文见 217 页)

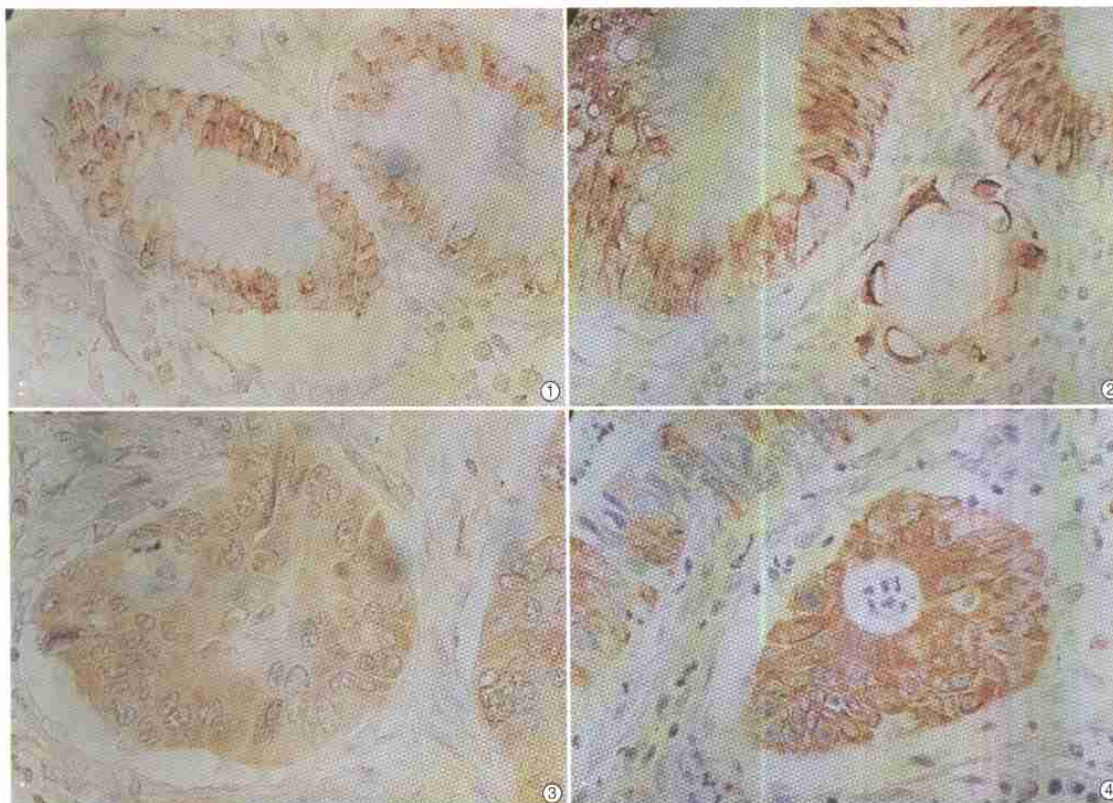


图1 粘蛋白 Muc1 在大肠腺癌细胞浆中表达 (SP × 400)

图2 粘蛋白 Muc2 在大肠腺癌核周胞浆中表达

图3 粘蛋白 Muc1 在大肠腺癌细胞浆中表达

图4 粘蛋白 Muc2 在大肠腺癌细胞浆中表达