

非小细胞肺癌 E-Cadherin 表达的免疫组化研究

褚晓源,陈龙邦,王靖华,张 群

摘要:目的 研究 E-Cad 在非小细胞肺癌(NSCLC)的表达及其临床意义。方法 应用链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶(SP)法染色技术测定 65 例 NSCLC 组织标本 E-Cad 蛋白的表达水平,并分析其与病理类型、区域淋巴结转移、肿瘤大小、病理分级及 TNM 分期之间的关系。结果 E-Cad 在正常肺组织细胞膜上均清晰染色,在 NSCLC 组织中异常表达率为 52.31%,显著高于正常肺组织($P < 0.01$),且 E-Cad 的表达与肺癌区域淋巴结转移、病理分级及 TNM 分期有关($P < 0.05$),但与肿瘤大小和病理类型无关($P > 0.05$)。结论 检测 E-Cad 的表达,有可能为临床判断 NSCLC 区域淋巴结转移、病变的发展以及评估预后提供依据。

关键词:钙粘蛋白;肺肿瘤;免疫组化

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8578(2001)06-0424-02

Study on Expression of E-Cadherin in Human Non-Small Cell Lung Cancer

CHUXiao-yuan, CHEN Long-bang, WANG Jin-g-hua, et al

Department of Oncology, Nanjing General Hospital of PLA, Nanjing 210002, China

Abstract: **Objective** To study the clinical significance of the expression of E-Cadherin (E-Cad) in non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** By using SP immunohistochemical method with anti-E-Cad monoclonal antibody, we detected the expression of E-Cad protein in 65 cases of NSCLC and studied its correlation with histological types, local lymph node metastases, the size of tumor mass, pathological grades and TNM stages. **Results** Expression of E-Cad was clearly evident on the cell membrane of 15 normal lung tissues. Abnormal expression rate (52.31%) of E-Cad in NSCLC was much higher than that in the normal lung tissues ($P < 0.01$), and it was also correlated with the stage of local lymph node metastases, pathological grades and the TNM stages ($P < 0.05$), but had no correlation with histological types or the size of tumor mass. **Conclusion** The data demonstrated that expression of E-Cad might be used as a objective indicator of the metastatic potential of local lymph node, extent of invasion and the prognosis in NSCLC.

Keywords: E-Cadherin; Lung neoplasms; Immunohistochemistry

上皮型钙粘蛋白(E-Cadherin, E-Cad)是一类细胞表面粘附分子,不但参与细胞与细胞、细胞与细胞外基质间的特异性粘连,而且在多种人类肿瘤的侵袭和转移过程中均起重要作用^[1,2]。为了解非小细胞肺癌(NSCLC)组织中 E-Cad 的表达状况及其临床意义,我们采用链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶(SP)法染色技术,对存档的 65 例 NSCLC 石蜡组织标本的 E-Cad 状况进行检测。

1 材料与方 法

1.1 标本 全部选自我院 1994~1999 年手术切除后经病理证实的非小细胞肺癌标本 65 例,男性 50 例,女性 15 例;年龄 38~75 岁,平均年龄 58.8 岁。

按 WHO《肺肿瘤组织学分型》(1981)标准包括肺鳞癌 32 例,肺腺癌 33 例;病理学分级, G1 10 例, G2 23 例, G3 32 例。根据 1992 年 UICC 的 TNM 分期标准分期为 Ⅰ期 11 例、Ⅱ期 22 例、ⅢA 期 28 例,ⅢB~Ⅳ期 4 例。伴有区域淋巴结转移 36 例,无区域淋巴结转移者 29 例。取其中 15 例标本远离肺癌组织的正常肺组织作为对照。标本均经中性福尔马林溶液固定,石蜡包埋,4μm 切片。

1.2 抗体 E-Cad 单克隆抗体(克隆号 4A2)及链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶免疫组织染色试剂盒均为美国 Maxim 公司产品,购自福州迈新生物技术公司。

1.3 免疫组织化学染色 石蜡切片常规脱蜡水化,内源性过氧化物酶阻断 10min,一抗孵育过夜(4℃),二抗孵育 20min(室温),链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶孵育 20min(室温),DAB 显色,苏木素衬染后常规脱水,透明,封片。

收稿日期:2000-01-10;修回日期:2001-07-27

作者单位:210002 南京军区南京总医院肿瘤内科

对照 用已知正常肺组织切片同时同一条件下染色作为阳性对照,用 PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.4 判断标准^[3] E-Cad 阳性染色标准主要为细胞膜/或细胞浆出现棕黄色颗粒。根据肿瘤组织细胞的染色率和染色强度进行评判,正常表达:肿瘤组织阳性染色的细胞数 > 90%,且染色强度相同于对照组;异常表达:肿瘤组织阳性染色的细胞数 < 90%,或肿瘤组织阳性染色的细胞数 < 90%,但染色强度弱于对照组。

1.5 统计分析 阳性率的比较采用 χ^2 检验

2 结果

2.1 E-Cad 表达的定位 E-Cad 阳性染色定位于细胞膜/或细胞浆中,不同区域的染色程度差异不明显,阳性产物呈弥漫或散在的棕黄色颗粒。15 例正常肺组织均清晰染色,细胞间连接部位染色较为明显。

2.2 E-Cad 在 NSCLC 组织的表达情况 E-Cad 的表达与 NSCLC 临床生物学的关系如表 1 所示:E-Cad 在 NSCLC 组织异常表达率明显高于正常肺组织 ($P < 0.01$)。鳞癌和腺癌的异常表达率相差无明显 ($P > 0.05$)。在不同的病理分级和不同的临床分期,肺癌 E-Cad 的异常表达率存在显著差异 ($P < 0.05$);但在不同肿瘤大小中的表达相差无明显 ($P > 0.05$)。将本组 65 例标本根据有无区域淋巴结转移情况分为两组,即淋巴结转移组及无淋巴结转移组,附表显示 E-Cad 在伴有区域淋巴结转移组的异常表达率明显高于无淋巴结转移组 ($P < 0.05$)。

表 1 E-Cad 的表达与 NSCLC 临床生物学的关系

临床病理因素	例数	E-Cad 表达		P 值
		正常表达 (%)	异常表达 (%)	
组织类型				
肺癌组织	65	31 (47.69)	34 (52.31)	<0.01
正常肺组织	15	15 (100.00)	0 (0)	
病理类型				
鳞癌	32	14 (43.75)	18 (56.25)	>0.05
腺癌	33	17 (51.52)	16 (48.48)	
肿瘤大小 (cm)				
<3.0	18	8 (44.44)	10 (55.55)	>0.05*
3.0-5.0	31	14 (45.16)	17 (54.84)	
>5.0	16	9 (56.25)	7 (43.75)	
病理分级				
G1	10	9 (90.00)	1 (10.00)	<0.05**
G2	23	14 (60.87)	9 (39.13)	
G3	32	8 (25.00)	24 (75.00)	
TNM 分期				
Ⅰ期	33	21 (63.64)	12 (36.36)	<0.05
Ⅱ期	32	10 (31.25)	22 (68.75)	
淋巴结转移				
有	36	13 (36.11)	23 (63.89)	<0.05
无	29	18 (62.07)	11 (37.93)	

* P 为不同肿瘤大小三组之间两两比较, ** P 为不同病

理分级之间两两比较

3 讨论

上皮型钙粘蛋白 (E-Cad) 是一类钙离子依赖性跨膜糖蛋白,广泛分布于成人上皮细胞,通过胞浆连环素与细胞骨架蛋白连接,以维护上皮细胞的形态和结构的完整性。体外培养的肺癌、乳腺癌、胰腺癌、肾癌和膀胱癌中发现 E-Cad 不同程度表达下降或不表达。大量临床研究资料表明,E-Cad 与多种肿瘤的分化程度、侵袭转移能力和病情发展相关^[4-6],其中 Sulzer 等报道了 111 例 NSCLC,发现 E-Cad 表达下降与肺癌低分化、淋巴结转移和预后下降有关。

目前,有关 E-Cad 蛋白表达与 NSCLC 发生、侵袭转移及预后的关系报道较少。本实验采用针对 E-Cad 的单克隆抗体对 65 例肺鳞、腺癌标本进行免疫组化检测发现,E-Cad 在肺癌组织的异常表达率为 52.31%,明显高于正常肺组织 ($P < 0.01$),其中鳞癌异常表达率为 56.25%,腺癌为 48.48%,上述结果与文献报道基本一致。统计结果表明,E-Cad 异常表达与肺癌区域淋巴结转移有关,有区域淋巴结转移的肿瘤组织异常表达率明显高于无转移者 ($P < 0.05$),并且发现 E-Cad 与肺癌的病理分级和 TNM 分期有关,低分化肺癌和晚期肺癌的 E-Cad 异常表达率均显著高于高分化和早期肺癌 ($P < 0.05$)。以上说明 E-Cad 该指标不仅与 NSCLC 区域淋巴结转移有关,是判断肺癌淋巴结转移的一个重要指标,而且与肺癌的恶性程度和病变的进展有关。因此,E-Cad 有可能是临床判断非小细胞肺癌淋巴结转移、病变的发展以及评估预后的一个较好指标。

参考文献:

- [1] Takeich M. Cadherin cell adhesion receptors as morphogenetic regulator [J]. Science, 1991, 251 (8): 1451-1456.
- [2] Hiraguri S, Godfrey T, Nakamura S, et al. Mechanisms of inactivation of E-cadherin in breast cancer lines [J]. Cancer Res, 1998, 58 (11): 1972-1978.
- [3] Hirohashi S. Inactivation of the E-cadherin mediated cell adhesion system in human cancers [J]. Am J Pathol, 1998, 153 (3): 333-337.
- [4] Kadowaki T, Shiozaki H, Inoue M, et al. E-cadherin and adherens junction expression in human esophageal cancer [J]. Cancer Res, 1994, 54 (2): 291-295.
- [5] Sulzer MA, Leers MP, Van Noorden JA, et al. Reduced E-cadherin expression is associated with increased lymph node metastasis and unfavorable prognosis in non-small cell lung cancer [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157 (9): 1319-1324.
- [6] Blok P, Craanen ME, Dekker W, et al. Loss of E-cadherin expression in early gastric cancer [J]. Histo pathology, 1999, 34 (5): 410-416.

(刘红武校对)