

E-cadherin 和 Ki-67 在结直肠癌组织中的表达及意义

何艳姣, 刘朝霞, 李洪利, 俞进, 李光

Expression and Significance of E-cadherin and Ki-67 in Colorectal Carcinoma

HE Yan-jiao, LIU Zhao-xia, LI Hong-li, YU Jin, LI Guang

Department of Pathology, Beijing Tiantan Hospital, Beijing 100050, China

Abstract: **Objective** To study the expression and significance of E-cadherin and Ki-67 in colorectal carcinoma. **Methods** Forty-eight colorectal carcinomas, 23 colorectal adenoma and 20 normal colorectal tissues were enrolled in this study. Immunohistochemistry method was used to detect the expressions of E-cadherin and Ki-67, then their relationship with the clinicopathological features of colorectal carcinomas was analyzed. **Results** The abnormal rate of E-cadherin in colorectal carcinomas (77.1%) was much higher than that of adenomas (24%) and normal tissues (5%), significant correlation was found ($P < 0.01$). Ki-67 positive index in colorectal carcinomas (67.60 ± 2.52)% was much higher than that of adenomas (38.44 ± 3.59)% and normal tissues (8.65 ± 1.10)%, significant correlation was found ($P < 0.01$). E-cadherin expression was associated with infiltrated depth and lymph node metastasis ($P = 0.020$, $P = 0.013$). Ki-67 expression was associated with gender and lymph node metastasis ($P = 0.011$, $P = 0.043$). Ki-67 positive index in E-cadherin normal expression and abnormal expression were (67.30 ± 18.87)% and (68.64 ± 11.99)%. Ki-67 positive index in E-cadherin abnormal expression was higher than normal expression, but no statistical significance. **Conclusion** E-cadherin and Ki-67 were important factors in occurrence and development of colorectal carcinoma, and associated with infiltration and metastasis of colorectal carcinoma, so they could be the index to evaluate prognosis and to guide treatment, but they had no cooperation in occurrence, development, infiltration and metastasis of colorectal carcinoma.

Key words: Colorectal tumor; E-cadherin; Ki-67

摘要: **目的** 探讨 E-cadherin 和 Ki-67 在结直肠癌中的表达及意义。 **方法** 应用免疫组化 SP 法检测 48 例结直肠癌、23 例结肠腺瘤和 20 例正常结肠组织中 E-cadherin 及 Ki-67 的表达,并分析其与结直肠癌临床病理特征的关系。 **结果** 结直肠癌、结肠腺瘤和正常结肠组织中 E-cadherin 异常表达率分别为 77.1%、24.0% 和 5.0%, 结直肠癌 E-cadherin 异常表达率明显高于结肠腺瘤和正常结肠组织, 组间比较差异有显著性 ($P < 0.01$)。 Ki-67 阳性指数在结直肠癌、结肠腺瘤及正常结肠组织中分别为 (67.60 ± 2.52)%、(38.44 ± 3.59)% 及 (8.65 ± 1.10)%。 结直肠癌的 Ki-67 阳性指数明显高于结肠腺瘤和正常结肠组织, 组间两两比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。 E-cadherin 表达与浸润深度和有淋巴结转移有关 ($P = 0.020$ 和 $P = 0.013$), 而与患者的年龄、性别、大体形态、分化程度无关。 Ki-67 表达与患者性别和有淋巴结转移有关 ($P = 0.011$ 和 $P = 0.043$), 而与患者的年龄、大体形态、分化程度、浸润深度无关。 E-cadherin 正常表达组和异常表达组的 Ki-67 阳性指数分别为 (67.30 ± 18.87)% 和 (68.64 ± 11.99)%。 E-cadherin 异常表达组 Ki-67 阳性指数略高于正常表达组, 但无统计学意义。 **结论** E-cadherin 和 Ki-67 是结直肠癌发生发展过程中的重要因子, 并与结直肠癌浸润转移有关, 可作为评估结直肠癌预后、指导治疗的指标, 但两者在结直肠癌发生、发展、侵袭和转移过程中没有协同作用。

关键词: 结直肠肿瘤; E-cadherin; Ki-67

中图分类号: R735.3 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2007)09-0699-04

0 引言

细胞粘附分子是介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质间粘附和维持组织结构形态的重要因素, 其

在恶性肿瘤的侵袭和转移中起着重大作用。 E-钙粘素 (E-cadherin) 是一种依赖 Ca^{2+} 的跨膜糖蛋白, 它与胞浆相关蛋白 β -连环素 (β -catenin) 等形成复合物而发挥正常的细胞粘附和信号传递功能, 是肿瘤转移的抑制因素。 人体许多肿瘤的浸润和转移与 E-钙粘素表达减弱或丧失有关。 本研究拟采用免疫组

收稿日期: 2006-08-18; 修回日期: 2006-11-01

作者单位: 100050 北京天坛医院病理科

作者简介: 何艳姣 (1977-), 女, 博士, 住院医师, 主要从事临床病理研究

织化学 SP 法检测 E-cadherin 在正常结肠组织、结肠腺瘤组织及结直肠癌组织中的表达,并选择 Ki-67 指数作为反映结直肠癌增殖活性的指标,旨在探讨它们的异常表达与结直肠癌分化、转移等之间的关系。

1 材料和方法

1.1 材料

取自北京天坛医院 2003 ~ 2005 年间结直肠癌手术标本 48 例,均经病理证实。所有病例术前均未进行任何抗肿瘤治疗。常规 10 % 中性福尔马林固定、石蜡包埋。切片厚度 4 μm,常规 HE 染色。患者年龄 32 ~ 84 岁,平均 62.2 岁。其中男 28 例,女 20 例。大体形态:隆起型 19 例,溃疡型 29 例。分化程度:高分化 9 例,中分化 31 例,低分化 8 例。浸润深度:浅层 7 例,深层 41 例。淋巴结转移:无淋巴结转移 28 例,有淋巴结转移 20 例。并另取结肠腺瘤组织活检标本 23 例及正常结肠组织(远癌端正常组织)活检标本 20 例作为对照。

1.2 免疫组织化学染色 (链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶法,SP 法)

石蜡切片常规脱蜡至水,染色方法按 SP 试剂盒说明书步骤进行,0.01M 枸橼酸缓冲液(pH = 6.0)微波修复 18 分钟行抗原修复,第一抗体(鼠抗人 E-cadherin、Ki-67 单克隆即用型抗体均购自北京

中杉金桥公司)4 过夜。经 DAB 显色后,苏木素复染,中性树胶封片。阴性对照采用 0.01 M PBS (pH = 7.4) 液体代替一抗,其他步骤不变。SP 及 DAB 试剂盒均购自北京中杉金桥公司。

1.3 结果判定标准

E-cadherin 在正常情况下阳性染色定位于细胞膜,即连续的细胞膜染色。每张切片随机选取 10 个高倍视野,每个视野计数 100 个瘤细胞,计数阳性细胞百分比。无着色为(-),阳性瘤细胞数 90 % 为表达降低,>90 % 为表达正常。20 % 以上瘤细胞核和(或)浆染色为核和(或)浆表达。出现胞浆和(或)胞核表达为异位表达。异位表达和表达降低统归为异常表达^[1]。

Ki-67 主要表达于细胞核,染成黄棕色者为阳性,未被染成黄棕色者为阴性。每张切片随机选取 10 个高倍视野,每个视野计数 100 个肿瘤细胞,计算阳性标记细胞数的平均百分率。阳性细胞表达率 50 % 者为低表达,>50 % 者为高表达^[2]。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 10.0 统计分析软件进行分析,用 *t* 检验、卡方检验和确切概率法。

2 结果

2.1 E-cadherin 和 Ki-67 在结直肠癌、结肠腺瘤及正常结肠组织中的表达情况

表 1 结直肠癌中 E-cadherin 和 Ki-67 表达与临床病理指标的关系

Index	Cases	E-cadherin		Ki-67	
		abnormal expression value (%)	<i>P</i>	positive index value (%) ($\bar{x} \pm s$)	<i>P</i>
age (years)					
60	8	5 (62.5)	0.282	62.38 ± 21.30	0.358
> 60	40	32 (80.0)		68.65 ± 16.67	
sex					
male	28	22 (78.6)	0.772	72.89 ± 12.89	0.011
female	20	15 (75.0)		60.20 ± 20.40	
gross morphous					
protrude	19	15 (78.9)	0.804	65.53 ± 16.19	0.510
ulcer	29	22 (75.9)		68.97 ± 18.34	
differentiated grade					
high	9	6 (57.9)	0.512 *	62.88 ± 21.67	0.450 *
middle	31	24 (68.8)	0.529	68.32 ± 17.03	0.875
low	8	7 (88.0)	0.312	69.33 ± 16.05	0.492
invasive depth					
superficial	7	3 (42.9)	0.020	71.14 ± 20.82	0.567
deep	41	34 (82.9)		67.00 ± 17.00	
lymphatic metastasis					
present	20	19 (95.0)	0.013	71.59 ± 16.84	0.043
absent	28	18 (64.3)		60.20 ± 17.19	

*、 、 is high/middle、middle/low、high/low comparison respectively

结直肠癌 48 例中, E-cadherin 正常表达 11 例, 异常表达 37 例, 异常表达率为 77.1%, 见图 1、2; 结肠腺瘤 25 例中, E-cadherin 正常表达 19 例, 异常表达 6 例, 异常表达率为 24.0%; 20 例正常结肠组织中, E-cadherin 正常表达 19 例, 异常表达 1 例, 异常表达率为 5.0%。结直肠癌 E-cadherin 异常表达率明显高于结肠腺瘤和正常结肠组织, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

Ki-67 阳性指数在结直肠癌、结肠腺瘤及正常结肠组织中分别为 $(67.60 \pm 2.52)\%$ 、 $(38.44 \pm 3.59)\%$ 及 $(8.65 \pm 1.10)\%$ 。可见, 结直肠癌的 Ki-67 阳性指数明显高于结肠腺瘤和正常结肠组织, 组间两两比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

经统计学分析, E-cadherin 表达与浸润深度和有无淋巴转移有关 ($P = 0.020$ 和 $P = 0.013$), 而与患者的年龄、性别、大体形态、分化程度无关。Ki-67 表达与患者性别和有无淋巴转移有关 ($P = 0.011$ 和 $P = 0.043$), 而与患者的年龄、大体形态、分化程度、浸润深度无关。

2.2 结直肠癌中 E-cadherin 与 Ki-67 表达的关系

E-cadherin 正常表达组和异常表达组的 Ki-67 阳性指数分别为 $(67.30 \pm 18.87)\%$ 和 $(68.64 \pm 11.99)\%$ 。E-cadherin 异常表达组 Ki-67 阳性指数略高于正常表达组, 但无统计学意义。E-cadherin 与 Ki-67 表达无关, 见表 2。

表 2 结直肠癌中 E-cadherin 表达与 Ki-67 表达的关系

E-cadherin	Ki-67		P
	low	high	
normal	1	10	0.214
abnormal	10	27	

3 讨论

3.1 E-cadherin 在结直肠癌中的表达及意义

E-cadherin 是钙粘附蛋白超家族的成员之一, 是最重要也是近几年研究最深入的一类钙粘附蛋白。E-cadherin 被看作是上皮细胞选择性粘着剂, 以维持组织结构的完整性和极性, E-cadherin 表达下调或不表达是上皮细胞离散的分子基础, 提示 E-cadherin 具有肿瘤侵袭和转移抑制功能^[3,4]。

目前, E-cadherin 已成为研究恶性肿瘤侵袭和转移的热点之一, 如膀胱癌^[4]、甲状腺乳头状癌^[5]等。大量的研究表明, E-cadherin 表达下降或丧失与肿瘤低分化、高侵袭、高转移和高复发率呈正相关, 是预示肿瘤进展及患者预后的指标之一。

本研究结果显示, 结直肠癌中 E-cadherin 异常

表达率明显高于结肠腺瘤和正常结肠组织, 组间比较差异有显著性, 表明 E-cadherin 在结直肠癌的发生发展中起一定作用。关于 E-cadherin 与肿瘤分化程度、浸润深度和淋巴转移的关系的研究, 结果不一致。有文献报道结直肠癌中 E-cadherin 的表达与肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴转移与预后密切相关, 可以作为评估预后的独立因素^[6,7]。也有研究认为 E-cadherin 表达缺失与结直肠癌浸润转移潜能并无确定关系, 不能作为结直肠癌独立的预后指标^[8]。本研究结果表明, E-cadherin 的异常表达与患者年龄、性别、肿瘤的大体形态、分化程度、浸润深度均无关, 而与有无淋巴转移有关, 表明 E-cadherin 的表达与结直肠癌的浸润和转移有关, 提示其可以作为评估结直肠癌预后的指标。造成研究结果差异的原因可能是肿瘤的侵袭和转移是一个复杂的过程, 有多种因素参与。而 E-cadherin 作为其中的因素之一, 同时还必须与 catenins 结合后才能发挥作用, catenins 异常也会影响其功能。

3.2 Ki-67 在结直肠癌中的表达及意义

研究肿瘤增殖动力学的一个重要方面是检测肿瘤细胞的增殖活性, 细胞增殖活性可以判断肿瘤恶性程度及评估肿瘤的生物行为, 是判断肿瘤预后的指标之一。目前用于检测肿瘤细胞增殖活性的方法有很多, Ki-67 的检测是其中之一。Ki-67 的表达与细胞周期密切相关, 它代表的细胞群体包括 G₁、S、G₂ 和 M 期的细胞, 并且在有丝分裂后可迅速降解或失去抗原决定簇, 是全面可靠评估增殖活性的客观指标, 比 PCNA 更可靠, 成为临床上监测人类恶性肿瘤转归的一个重要指标^[9]。

许多研究表明, 在人体的多种恶性肿瘤中, 如胃癌、乳腺癌、卵巢癌以及膀胱癌^[10]等, 不管肿瘤的大小、浸润的深度和组织学类型如何, 即便是早期病变, 转移的发生伴随着 Ki-67 阳性指数的增加而增加。关于 Ki-67 抗原表达与肿瘤分化程度的关系, 目前尚无一致的观点。有文献报道 Ki-67 抗原表达与大肠癌的分化程度有关^[11], 而 Jansson 等认为, Ki-67 抗原标记指数变异范围大, 与年龄、性别、部位、Dukes 分期、生长方式、细胞分化、DNA 含量无关^[12]。本研究的结果表明, 结直肠癌有淋巴转移的 Ki-67 阳性指数显著高于无淋巴转移者, 但与患者的年龄、肿瘤的大体形态、分化程度和浸润深度无关, 即 Ki-67 抗原在结直肠癌中的表达与肿瘤的转移和预后呈正相关, 可作为判断预后的参考指标, 对指导临床治疗有一定的意义。

3.3 E-cadherin 与 Ki-67 表达及细胞增殖的关系

有文献报道, E-cadherin 不仅是一种浸润转移



抑制物,而且还是一种重要的接触性细胞生长抑制物,其抑制细胞增殖的能力是通过上调细胞周期素依赖性激酶抑制剂 p27 进而作用于细胞周期实现的。E-cadherin 表达减弱后造成 p27 的下调,使细胞增殖增加;E-cadherin 表达减弱还能抑制细胞凋亡,间接地使检测到的细胞增殖增加^[13]。本研究表明 E-cadherin 异常表达与 Ki-67 过表达无关。提示肿瘤的侵袭和转移是个复杂的过程,二者虽然均可用于评估结直肠癌的预后,指导治疗,但二者在结肠癌发生、发展、侵袭和转移过程中没有协同作用。

(本文图见第 738 页)

参考文献:

[1] Waltzer L, Bienz M. The control of β -catenin and TCF during embryonic development and cancer [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 1999, 18(2): 231-246.

[2] 江忠清,曲军英,朱凤川,等. CD44v6、Ki-67 在宫颈癌的表达及临床意义[J]. *福建医科大学学报*, 2001, 35(4): 332-335.

[3] Zbar AP, Simopoulos C, Karayiannakis AJ. Cadherins: an integral role in inflammatory bowel disease and mucosal restitution[J]. *J Gastroenterol*, 2004, 39(5): 413-421.

[4] Bornman DM, Mathew S, Alsrueh J, et al. Methylation of the E-cadherin gene bladder neoplasia and in normal urothelial expression from elderly individuals[J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(3): 834-835.

[5] Naito A, Lease H, Kuzushina T, et al. Clinical significance of E-cadherin expression in thyroid neoplasms[J]. *J Surg Oncol*, 2001, 76(3): 176-180.

[6] Karatzas G, Karayiannakis AJ, Syrigos KN, et al. E-cadherin expression correlates with tumor differentiation in colorectal cancer[J]. *Hepatogastroenterology*, 1999, 46(25): 232.

[7] Adam E, Annika A, Riyad B, et al. E-cadherin expression pattern in primary colorectal carcinomas and their metastases reflects disease outcome[J]. *World J Gastroenterology*, 2006, 12(27): 4304-4309.

[8] van der Wurff AA, Vermeulen SJ, van der Linden EP, et al. Patterns of β - and γ -catenin and E-cad expression in colorectal adenoma and carcinoma[J]. *J Pathol*, 1997, 182(3): 325-330.

[9] 胡明球,李月明. Ki-67 蛋白与泌尿系肿瘤[J]. *国外医学泌尿系统分册*, 2004, 24(6): 773-777.

[10] Kamai T, Takaqi K, Asami H, et al. Decreasing of p27kip1 and cyclin E protein levels is associated with progression from superficial into invasive bladder cancer[J]. *Br J cancer*, 2001, 84(9): 1242-1251.

[11] 侯滨,单吉贤,辛彦,等. Ki-67 抗原表达与大肠癌转移及预后的关系[J]. *中国医科大学学报*, 2000, 29(1): 29-30.

[12] Jansson A, Sun XF. Ki-67 expression in relation to clinicopathological variables and prognosis in colorectal adenocarcinomas[J]. *APMIS*, 1997, 105(9): 730-734.

[13] 丁印鲁,赵荣宇,由翠珍,等. E-cadherin 和 PCNA 在肝细胞癌中表达关系的研究[J]. *肿瘤防治杂志*, 2002, 9(3): 255-256.

[编辑:周永红;校对:安 凤]

· 简讯 ·

欢迎订阅《肿瘤研究与临床》杂志

《肿瘤研究与临床》是由中华人民共和国卫生部主管,中华医学会、山西省肿瘤研究所、山西省肿瘤医院主办的肿瘤学专业学术期刊,是中华医学会系列杂志之一,被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)等国际著名检索期刊及国内各大检索数据库收录,为中国科技核心期刊、中国生物医学核心期刊、中国肿瘤学类核心期刊。主要栏目:专论、基础研究、临床研究、技术改进、调查报告、讲座、综述、短篇及个案报告、消息等。

《肿瘤研究与临床》为月刊,大 16 开,72 页,随文插印彩图,每月 28 日出版。每期定价 6.00 元,全年 72.00 元。本刊刊号 ISSN 1006-9801 CN11-5355/R 邮发代号:22-137,国外发行代号 M04755(中国图书贸易总公司),全国各地邮局(所)均可订阅。如邮局订阅延误,可直接汇款至编辑部补订。

联系地址:山西省太原市职工新街 3 号

邮编:030013

联系电话:0351-4650389、4650386

传真:0351-4651415

E-mail: zlyjylc@163.com、zlyjylc@sina.com

网址: http://www.zlyjylc.com.cn

可调控重组腺相关病毒对 MCF-7 细胞基因转染效率及表达的研究

(正文见 667 页)

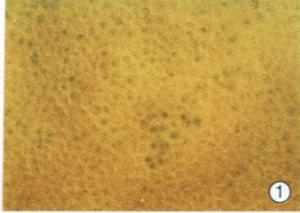


图 1 AAV-LacZ 病毒感染 MCF7 细胞 48h 以 X-Gal 试剂盒染色 (高倍镜 × 400)

E-cadherin 和 Ki-67 在结直肠癌组织中的表达及意义

(正文见 699 页)

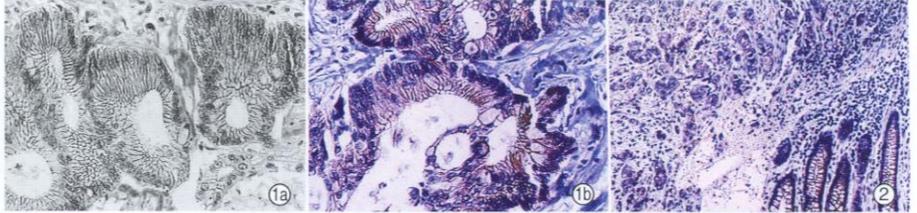


图 1 结肠高(a)、中 (b) 分化腺癌, E-cadherin 在胞膜呈阳性表达(SP × 200)

图 2 结肠低分化腺癌, E-cadherin 在胞膜、胞浆和胞核均不表达 (左上)。而癌旁正常结肠粘膜, E-cadherin 在胞膜呈阳性表达 (右下)(SP × 100)

平阳霉素乳剂对增生期毛细血管瘤细胞微环境的影响

(正文见 690 页)

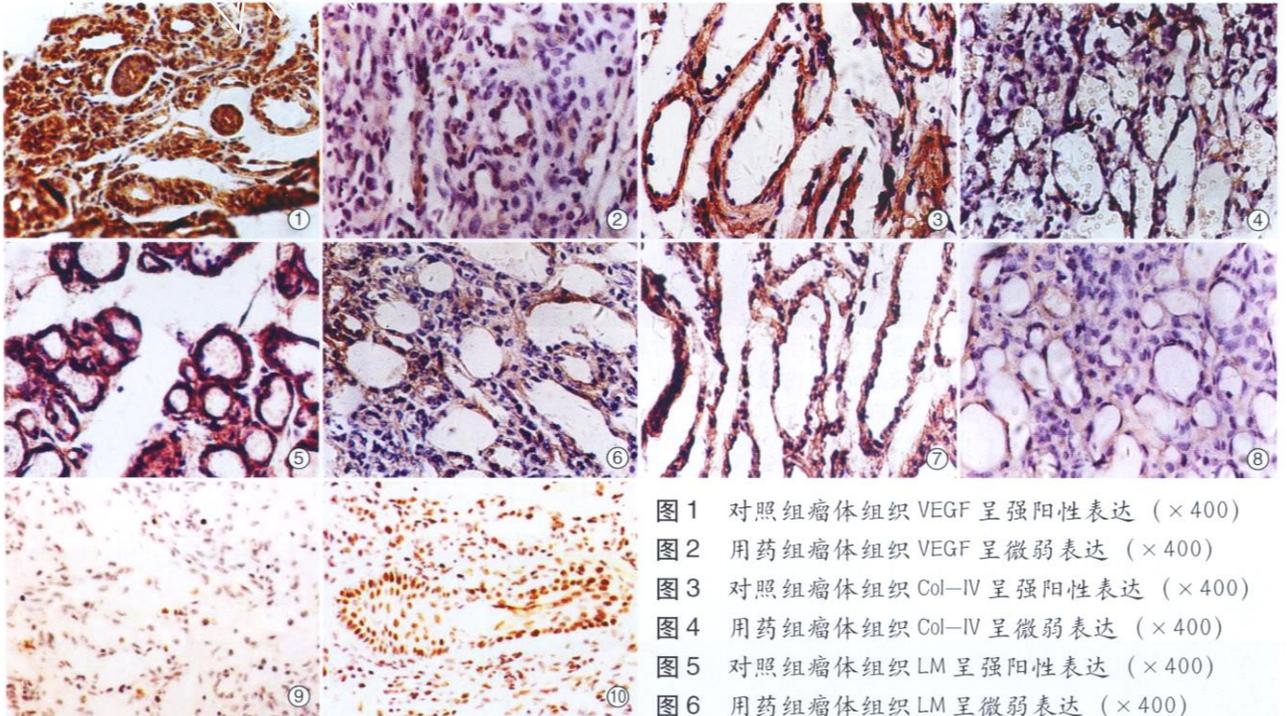


图 1 对照组瘤体组织 VEGF 呈强阳性表达 (× 400)

图 2 用药组瘤体组织 VEGF 呈微弱表达 (× 400)

图 3 对照组瘤体组织 Col-IV 呈强阳性表达 (× 400)

图 4 用药组瘤体组织 Col-IV 呈微弱表达 (× 400)

图 5 对照组瘤体组织 LM 呈强阳性表达 (× 400)

图 6 用药组瘤体组织 LM 呈微弱表达 (× 400)

图 7 对照组瘤体组织 FN 呈强阳性表达 (× 400)

图 8 用药组瘤体组织 FN 呈微弱表达 (× 400)

图 9 对照组中少量凋亡细胞分散于正常细胞中 (TUNEL × 400)

图 10 用药组中可见大量凋亡细胞,且趋于形成血管腔结构的细胞发生凋亡者明显居多 (TUNEL × 400)