



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.024
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.024
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(7):1046-1049.

· 简要论著 ·

CADM1、E-cad 在肝细胞肝癌组织中的表达及临床意义

隋东明

(辽宁省盘锦市中医院 普通外科, 辽宁 盘锦 124000)

摘要

目的: 探讨原发性肝细胞肝癌(HCC)组织中细胞黏附分子1(CADM1)、上皮型黏附素(E-cad)的表达及临床意义。

方法: 采用免疫组化法检测84例HCC患者癌组织和癌旁组织中CADM1、E-cad的表达情况,并对CADM1、E-cad表达水平与患者临床病理特征的关系以及CADM1、E-cad两者表达的关系进行分析。

结果: CADM1与E-cad在HCC组织中表达阳性率明显低于癌旁组织($P<0.05$); CADM1、E-cad表达与HCC患者的临床分期进展及肿瘤包膜完整性有关($P<0.05$),而与患者年龄、组织分型无关(均 $P>0.05$); CADM1与E-cad在HCC组织中的表达呈明显正相关($r=0.405$, $P<0.05$)。

结论: CADM1、E-cad在HCC组织中呈低表达,且可能与HCC的发生发展、侵袭、转移密切相关,可作为预后指标。

关键词

癌, 肝细胞; 细胞黏附分子; 肿瘤浸润
中图分类号: R735.7

原发性肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种常见肿瘤,其发病率在全球范围内排第5位,在肿瘤致死原因中世界排第3位,每年约60万人由于HCC死亡。近年来HCC的发病率和病死率逐渐增高。复发转移是HCC病死率高的主要原因,但其复发转移机制仍不十分清楚,预防和治疗的手段缺乏。细胞黏附分子1(cell adhesion molecule 1, CADM1)是最近发现的肿瘤抑制基因。许多文献^[1-2]报道CADM1参与多数肿瘤的形成与发展。上皮型黏附素(E-cadherin, E-cad)是具有维持上皮细胞形态的作用,当E-cad表达下降时,细胞间的黏附作用减弱,肿瘤细胞间黏附作用降低,脱离原发灶可能性增加,进而产生浸润及转移^[3-5]。本研究通过免疫组织化学方法检测在HCC及癌旁组织中CADM1和E-cad两种蛋白的表达情况,进一步分析CADM1和E-cad表达水平与患者临床病理特点的联系,以及CADM1和E-cad之间可能存在的关系,从而初步探讨HCC的发生、转移机制。

1 材料与方法

1.1 标本来源

选取2003年06月—2013年07月我院行肝癌根治性切除、术前未行其他治疗且临床病理资料完整的84例HCC患者的手术标本(癌组织及癌旁组织),其中男64例,女20例;年龄35~79岁,中位年龄56岁;肝功能按Child-Pugh分级,A级76例,B级8例;无或轻度肝硬化60例,中重度肝硬化24例;肿瘤直径 <5 cm者40例, >5 cm者44例;术后病理诊断均为HCC,按Edmondson分级情况分为I级30例,II级30例,III~IV级24例。

1.2 方法

采用免疫组化并严格按照二步法免疫组化试剂盒操作说明书进行染色。每例蜡块4 μ m厚连续切片3张,进行免疫组化染色。一抗体工作液浓度均为1:150,石蜡切片常规脱蜡、水化,微波炉抗原热修复,加封闭血清,最后进行DAB显色,显微镜下控制,自来水冲洗终止反应,苏木素复染2 min,盐酸乙醇分化,自来水冲洗。然后梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封固。PBS代替一抗作为阴性对照。

1.3 结果判断

CADM1和E-cad蛋白均以细胞质和细胞膜内出

收稿日期: 2015-05-06; 修订日期: 2015-06-08。

作者简介: 隋东明, 辽宁省盘锦市中医院副主任医师, 主要从事肿瘤外科方面的研究。

通信作者: 隋东明, Email: cmu060810@163.com

现棕黄色颗粒为阳性。在高倍镜下 (× 200) 随机选取 8~10 个视野计算胞浆阳性染色细胞所占的百分数。阳性细胞数 < 10% 为阴性 (-) , > 10% 为阳性 (+) 。

1.4 统计学处理

对数据统计分析采用统计学软件 SPSS 19.0 进行, 采用 χ^2 检验比较计数资料, 相关性分析采用 Spearman 相关分析。

2 结 果

2.1 CADM1、E-cad 在肝癌和癌旁组织中的表达

CADM1、E-cad 阳性染色主要为细胞质和细胞膜内出现棕黄色颗粒 (图 1) 。HCC 组织中 CADM1、E-cad 的阳性表达率低于癌旁组织, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=18.6, P<0.0001$; $\chi^2=13.488, P<0.0001$) (表 1) 。

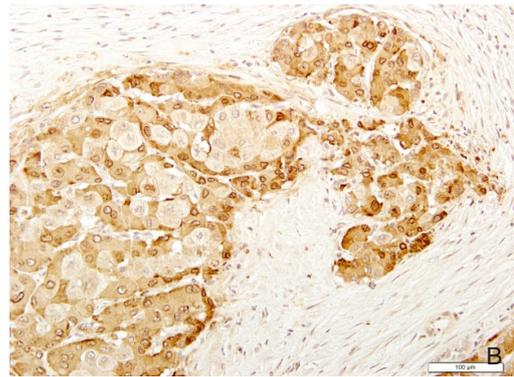
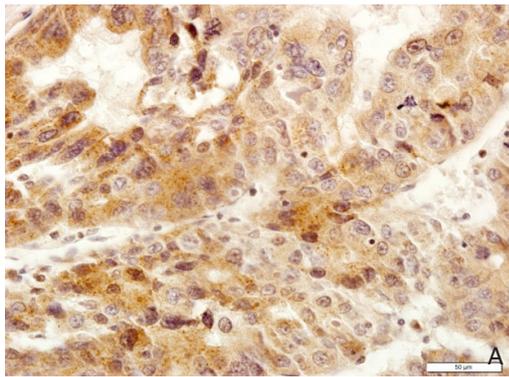


图 1 免疫组化检测 CADM1、E-cad 的表达 (× 200) A: CADM1 在 HCC 组织中的表达; B: E-cad 在 HCC 组织中的表达

Figure 1 Immunohistochemical staining for CADM1 and E-cad expressions (× 200) A: CADM1 expression in HCC tissue; B: E-cad expression in HCC tissue

表 1 CADM1、E-cad 在 HCC 组织和癌旁组织中的表达 [n(%)]
Table 1 CADM1 and E-cad expressions in HCC and paracancerous tissues [n(%)]

组织	CADM1		E-cad	
	(+)	(-)	(+)	(-)
HCC 组织	35 (41.7)	49 (58.33)	31 (36.9)	53 (63.09)
癌旁组织	68 (81.25)	16 (19.04)	63 (75)	21 (25)
χ^2	18.6		13.488	
P	< 0.0001		< 0.0001	

2.2 CADM1、E-cad 表达与患者临床病理特征的关系

CADM1 表达阳性率在 TNM 分期 III~IV ($P=0.002$) 、无或不完整包膜 ($P=0.006$) 的 HCC 组织中较低, 与患者的年龄、组织分型无关 (均 $P>0.05$) ; E-cad 表达阳性率在 TNM 分期 III~IV ($P=0.009$) 、无或不完整包膜 ($P=0.003$) 的 HCC 组织中表达较低, 与年龄、组织分型无关 (均 $P>0.05$) (表 2) 。

表 2 CADM1、E-cad 与肝癌临床病理特征的关系 [n(%)]
Table 2 The relations of CADM1 and E-cad expressions with clinicopathologic characteristics of HCC [n(%)]

因素	n	CADM1		P	E-cad		P
		(+)	(-)		(+)	(-)	
年龄 (岁)							
≤ 50	52	23 (44.23)	29 (55.76)	0.543	21 (40.38)	31 (59.61)	0.399
> 50	32	12 (37.5)	20 (62.5)		10 (31.25)	22 (68.75)	
组织分型							
高中分化	63	24 (38.09)	39 (61.99)	0.250	22 (34.92)	41 (65.07)	0.541
低未分化	21	11 (52.38)	10 (47.61)		9 (42.85)	12 (57.14)	
TNM 分期							
I~II	56	30 (53.57)	26 (46.42)	0.002	24 (42.85)	32 (57.14)	0.009
III~IV	28	5 (17.85)	23 (82.14)		7 (0.25)	21 (75)	
包膜							
无或不完整	34	9 (26.47)	24 (70.58)	0.006	6 (17.64)	28 (82.35)	0.003
有	50	26 (52.00)	24 (48.00)		25 (50.00)	25 (50.00)	

2.3 HCC 组织中 CADM1 和 E-cad 表达的关系

在分析84例HCC患者的癌组织标本中, 21例患者CADM1和E-cad同时呈阳性表达, 39例同时呈阴性表达, 两者表达呈正相关($r=0.405$, $P<0.0001$) (表3)。

表3 HCC 组织中 CADM1、E-cad 表达的关系

Table 3 The relationship between CADM1 and E-cad expressions in HCC tissue

CADM1	E-cad		<i>r</i>	<i>P</i>
	(+)	(-)		
(+)	21	14	0.405	<0.0001
(-)	10	39		

3 讨 论

CADM1具有抑制肿瘤能力, 一种跨膜蛋白由CADM1基因编码, 这种跨膜蛋白的细胞外结构与免疫球蛋白超家族相似, CADM1在Ca²⁺/Mg⁺细胞信号传导中起作用^[6-7]。在淋巴瘤、非小细胞肺癌、宫颈癌和结肠癌等多种肿瘤中, CADM1表达下降或缺如^[8-10]。近期有许多文献发现CADM1基因的肿瘤抑制作用通过抑制细胞生长及诱导凋亡产生^[11-12]。在肝癌研究中该基因鲜见报道。Yang等^[13]应用免疫组化法得出, CADM1的表达与肿瘤分期等指标呈负相关。本文研究方法采用免疫组化SP法, 检测84例HCC患者标本, 结果显示CADM1在HCC组织的表达低于癌旁组织, 差异有统计学意义($P<0.05$); CADM1表达与HCC临床分期进展及无或不完整包膜呈负向关系(均 $P<0.05$), 推测CADM1可能与肝癌侵袭和转移相关。

钙依赖性黏附分子家族中E-cad是最重要的成员, 在人和动物的上皮细胞中广泛表达, 其主要作用是调节胚胎形态、保持成人结构完整性、结构极性等方面有着非常重要的作用, E-cad通过与细胞骨架发生作用, 构成具有锚定作用的复合物。研究发现经多种途径干扰、破坏癌中E-cad黏附系统, E-cad黏附系统的受损导致癌细胞从原发灶脱落, 最后引起癌细胞的浸润和转移的发生^[14-17]。本文中癌旁组织中的E-cad表达结果呈阳性, 而在HCC组织中表达较少, 提示E-cad表达缺失可能与肝癌的发生相关, 与一些文献报道一致^[18-20]。E-cad的表达在HCC各组织分型中无明显差异($P>0.05$), 而

与HCC临床分期进展及无或不完整包膜呈负向关系(均 $P<0.05$), 提示E-cad可能与HCC的侵袭和转移相关。

本研究对HCC组织中E-cad与CADM1的表达进行相关分析, 结果表明E-cad与CADM1的表达存在正相关。细胞间的相互黏附通过CADM1与E-cad介导, CADM1和E-cad在HCC组织中表达均减少, 通过研究与临床病理分期, 发现两者呈正相关($r=0.405$, $P<0.0001$)。推测E-cad和CADM1在肝癌发生发展、侵袭、转移过程中存在协同作用。

因此, E-cad与CADM1可能在HCC发生发展、侵袭、转移起重要作用, 有可能成为HCC判断预后的重要指标。联合检测CADM1、E-cad的表达水平, 有助于HCC患者预后的评估及恶性程度、转移潜能的综合判断。

参考文献

- [1] Kuramochi M, Fukuhara H, Nobukuni T, et al. TSLC1 is a tumor-suppressor gene in human non-small-cell lung cancer [J]. *Nat Genet*, 2001, 27(4):427-430.
- [2] 王广义, 吕国悦, 张平, 等. TRAIL联合喜树碱体外诱导肝癌细胞凋亡的研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2008, 17(1):21-24.
- [3] Aoki R, Yasuda M, Torisu R, et al. Relationship between lymph node metastasis and E-cadherin expression in submucosal invasive gastric carcinomas with gastric-phenotype[J]. *J Med Invest*, 2007, 54(1/2):159-167.
- [4] Pour-Jafari H, Ghavami S, Maddika S. Mitochondrial Physiology and Toxicity (Mitotoxicity); Importance for the Immune System, Programmed Cell Death and Cancer[J]. *Curr Med Chem*, 2005, 4(4):439-448.
- [5] Yin XM, Ding WX. Death receptor activation-induced hepatocyte apoptosis and liver injury[J]. *Curr Mol Med*, 2003, 3(6):491-508.
- [6] Yamada D, Yoshida M, Williams YN, et al. Disruption of spermatogenic cell adhesion and male infertility in mice lacking TSLC1/GSF4, an immunoglobulin superfamily cell adhesion molecule[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(9):3610-3624.
- [7] Shingai T, Ikeda W, Kakunaga S, et al. Implications of nectin-like molecule-2/IGSF4/RA175/SgIGSF/TSLC1/SynCAM1 in cell-cell adhesion and transmembrane protein localization in epithelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(37):35421-35427.
- [8] Lung HL, Cheung AK, Xie D, et al. TSLC1 is a tumor suppressor gene associated with metastasis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(19):9385-9392.

- [9] Braillon A. Is the American Association for the Study of Liver Diseases recommendation for hepatocellular carcinoma screening a cul-de-sac?[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(21):3369-3370.
- [10] Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, et al. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis[J]. Liver Int, 2012, 32(9):1407-1414.
- [11] Mao X, Seidlitz E, Truant R, et al. Re-expression of TSLC1 in a non-small-cell lung cancer cell line induces apoptosis and inhibits tumor growth[J]. Oncogene, 2004, 23(33):5632-5642.
- [12] 杨盛力, 陈孝平, 张万广, 等. PDCD5在肝癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2008, 17(7):721-724.
- [13] Yang YX, Yang AH, Yang ZJ, et al. Involvement of tumor suppressor in lung cancer 1 gene expression in cervical carcinogenesis[J]. Int J Gynecol Cancer, 2006, 16(5):1868-1872.
- [14] Nowacki S, Skowron M, Oberthuer A, et al. Expression of the tumor suppressor gene CADM1 is associated with favourable outcome and inhibits cell survival in neuroblastoma[J]. Oncogene, 2008, 27(23):3329-3338.
- [15] Ruan GR, Qin YZ, Chen SS, et al. Abnormal expression of the programmed cell death 5 gene in acute and chronic myeloid leukemia[J]. Leuk Res, 2006, 30(9):1159-1165.
- [16] Wang N, Lu HS, Guan ZP, et al. Involvement of PDCD5 in the regulation of apoptosis in fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis[J]. Apoptosis, 2007, 12(8):1433-1441.
- [17] Yang YH, Zhao M, Li WM, et al. Expression of programmed cell death 5 gene involves in regulation of apoptosis in gastric tumor cells[J]. Apoptosis, 2006, 11(6):993-1001.
- [18] Zhou Y, Li G, Wu J, et al. Clinicopathological significance of E-cadherin, VEGF, and MMPs in gastric cancer[J]. Tumour Biol, 2010, 31(6):549-558.
- [19] de Lima JM, de Souza LG, da Silva ID, et al. E-cadherin and metalloproteinase-1 and-7 polymorphisms in colorectal cancer[J]. Int J Biol Markers, 2009, 24(2):99-106.
- [20] 陈科全, 刘思德, 白杨, 等. CADM1表达下调与大肠腺癌发生发展的关系[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2011, 20(6):498-501.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 隋东明. CADM1、E-cad在肝细胞肝癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(7):1046-1049. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.024

Cite this article as: SUI DM. CADM1 and E-cad expressions in hepatocellular carcinoma and clinicopathologic significance[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(7):1046-1049. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.024

欢迎订阅《临床与病理杂志》

《临床与病理杂志》(原刊名《国际病理科学与临床杂志》《国外医学·生理、病理科学与临床分册》, 2014年1月起启用现刊名)是由教育部主管、中南大学主办、国内外公开发行的国家级医学学术期刊(双月刊, 刊号: CN 43-1521/R, ISSN 2095-6959)。大16开, 双月28日出版。本刊在保持特色, 介绍国外医学研究领域的新动态、新技术、新经验的基础上, 将以“临床与病理”为报道主旨, 注重基础与临床相结合, 侧重报道专业内基础对临床的指导性和综合实用性, 以期服务于广大医学特别是临床医学工作者。本刊主要栏目有: “研究论著” “专家述评” “特色专栏” “临床病例讨论” “综述”等。

本刊已被“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”、美国《化学文摘》(CA)、中国知网(CNKI)等国内外多家重要数据库和检索系统收录。2008年被教育部科技司评为“中国高校特色科技期刊”, 2010年, 2012年连续两届被教育部科技司评为“中国高校优秀科技期刊”。

地址: 湖南省长沙市湘雅路110号湘雅医学院50号信箱《临床与病理杂志》编辑部 邮政编码: 410078

电话: 0731-84805495, 84805496 传真: 0731-84804351

Email: editor@lebl.net

《临床与病理杂志》编辑部