文章编号:1000-5404(2006)13-1443-03

论著

非小细胞肺癌组织中KAI1/CD82基因表达及意义

徐小杰,梅同华 (重庆医科大学附属第二医院呼吸内科,重庆 400010)

提 要:目的 探讨KAI1/CD82基因在非小细胞肺癌(NSCLC)组织中的表达水平及在癌细胞发生侵袭、转移过程中的意义。**方法** 采用S-P免疫组织化学方法检测62例NSCLC原发灶及22例淋巴结转移灶中KAI1/CD82蛋白的表达。**结果** KAI1/CD82蛋白在NSCLC组织中阳性表达率32.26%,明显低于癌旁正常肺组织(85.0%, $P<0.01$)。KAI1/CD82蛋白在低分化、TNM分期Ⅲ~Ⅳ期及有淋巴结转移肿瘤中表达显著降低($P<0.05$)。22例淋巴结转移灶与原发灶表达水平配对比较分析,淋巴结转移灶中KAI1/CD82蛋白表达水平显著低于原发灶($P<0.05$)。**结论** KAI1/CD82蛋白低表达可能参与了NSCLC的恶性进展,可作为判断NSCLC早期侵袭、转移的重要指标之一。

关键词:KAI1/CD82;非小细胞肺癌;转移;免疫组化
中图法分类号:R394.2;R730.23;R734.2 **文献标识码**:A

Expression and significance of KAI1/CD82 gene in non-small cell lung cancer

XU Xiao-jie, MEI Tong-hua (Department of Respiratory Diseases, The Second College of Clinical Medicine, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To study the expression of KAI1/CD82 in non-small cell lung carcinomas (NSCLC) and explore the mechanism of invasion and metastasis of tumor cells. **Methods** The S-P immunohistochemistry was used to detect the expression of KAI1/CD82 in 62 specimens of primary NSCLC and 22 specimens of lymph node metastatic tissues. Twenty specimens from the normal tissues adjacent to the tumor over 5 cm were used as negative controls. **Results** The expression level of KAI1/CD82 in NSCLC (32.26%) was lower than that in negative control tissues (85.0%) ($P<0.01$). KAI1/CD82 expression was low in the specimens of low differentiation, Ⅲ-Ⅳ stages, lymph node metastasis tumor ($P<0.05$). The expression of KAI1/CD82 in lymph node metastasis of 22 cases was lower than that in primary focus ($P<0.05$). **Conclusion** The decreased expression of KAI1/CD82 probably participates in malignant progression of NSCLC, and could be used an important index for invasion and metastasis of NSCLC.

Key words: KAI1/CD82; NSCLC; metastasis; immunohistochemistry

肺癌是危害人类健康的常见肿瘤之一,其侵袭转移是导致患者治疗失败和死亡的主要原因,直接影响患者的预后。KAI1/CD82基因是近年发现的一个新的肿瘤转移抑制基因,其表达与多种肿瘤的演进和预后密切相关[1],其中与前列腺癌的相关性最为密切。国内外有关KAI1/CD82蛋白表达与肺癌关系的研究很少,相关性尚不确定,结论也不尽一致。本研究采用免疫组化S-P法检测62例非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)及转移病灶中KAI1/CD82蛋白的表达情况,以探讨KAI1/CD82蛋白表达在NSCLC侵袭转移中的作用。

1 材料与方法

1.1 标本来源

选取我院2001年1月至2003年6月期间NSCLC患者手术切除的标本,共62例。其中男性40例,女性22例。年龄30~79岁,中位年龄56岁。按1997年的肺癌TNM分期方法[2],Ⅰ~Ⅱ期35例,Ⅲ~Ⅳ期27例。病理形态学分为:鳞癌36例,腺癌26例。其中淋巴结转移者22例。另取20例癌旁正常肺组织作为阴性对照,所取组织距离病灶切端5 cm以上。术中所取标本均于30 min内液氮冷冻后包埋,-70 ℃冰箱冻存备用。

1.2 试剂

KAI1/CD82一抗为鼠抗人单克隆抗体,为上海长岛生物技术开发公司提供的试剂盒。DAB显色液购自福州迈新生物技术开发公司。

作者简介:徐小杰(1976-),女,四川省宜宾市人,硕士研究生,医师,主要从事肺癌侵袭、转移方面的研究。电话:(023)67603334, E-mail:xxj760309@163.com
通讯作者:梅同华,电话:(023)63766038
收稿日期:2005-03-10;修回日期:2005-10-21

1.3 实验步骤

肺癌标本常规脱水、透明、石蜡包埋。5 μm 连续切片，经丙酮固定风干后，用3% H_2O_2甲醛溶液室温下孵育 15 min，S-P 法染色，DAB 显色，苏木精复染，常规脱水、透明、封片，光镜观察。用已知阳性染色片作为阳性对照，用 PBS 液代替一抗作为阴性对照。

1.4 结果判断

KAI1/CD82 免疫组化阳性产物呈棕褐色细颗粒状，定位于细胞膜上。每张切片选择 3 个视野（每个视野计数 100 个细胞）计算阳性染色细胞占细胞总数的百分率。阳性染色细胞 < 5% 归为阴性组；阳性染色细胞占 5% ~ 50% 之间为减弱表达组；阳性染色细胞≥50% 归为阳性组。

1.5 统计学方法

KAI1/CD82 在正常肺组织及 NSCLC 组织中表达的差异，KAI1/CD82 表达与临床病理因素的关系，以及在肿瘤原发灶及淋巴结转移灶之间表达的差异均采用 χ^2 检验。统计学处理采用 SPSS 11.0 软件完成。

2 结果

2.1 KAI1/CD82 在 NSCLC 组织及癌旁正常组织中的表达

KAI1/CD82 蛋白主要表达于非癌性细胞的膜部分，如支气管鳞状上皮、肺泡上皮，在肿瘤细胞膜上表达程度不一，阳性表达分布不均，呈不连续或粗颗粒状。20 例癌旁正常组织中 KAI1/CD82 蛋白阳性表达率为 85.0%（17/20），明显高于 62 例 NSCLC 组织中 KAI1/CD82 的阳性表达率 32.26%（20/62），两者间差异显著（$P<0.05$）。

2.2 KAI1/CD82 表达与 NSCLC 临床病理因素的关系

62 例 NSCLC 组织标本中 KAI1/CD82 蛋白在Ⅲ、Ⅳ期的阳性表达率为 18.52%（5/27），明显低于Ⅰ、Ⅱ期的 42.86%（15/35）（$P<0.05$）；高、中分化及低分化组阳性表达率分别为 43.24%（16/37）、16.00%（4/25），存在显著性差异（$P<0.05$）。KAI1/CD82 在伴淋巴结转移及未转移组中阳性表达率分别为 13.64%（3/22）、42.50%（17/40），前者显著低于后者（$P<0.05$）。见图 1，2。患者的年龄、性别、肿瘤的病理类型与 KAI1/CD82 表达无关。

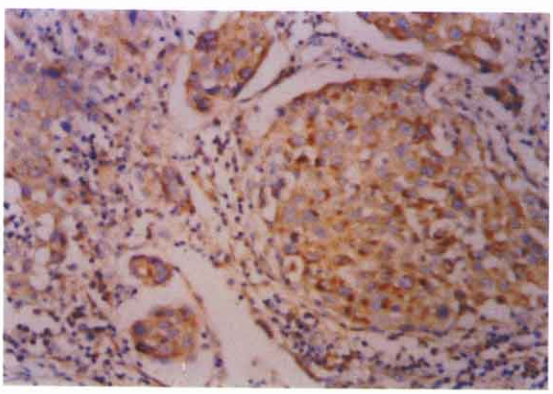


图 1 肺鳞癌中 KAI1/CD82 蛋白阳性表达 （S-P ×200）

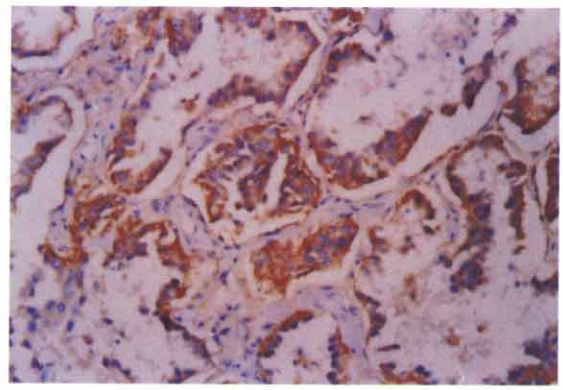


图 2 肺腺癌中 KAI1/CD82 蛋白阳性表达 （S-P ×200）

2.3 NSCLC 转移灶的 KAI1/CD82 表达与其原发灶表达的关系

22 例淋巴结转移灶中 KAI1/CD82 表达阳性 1 例（4.55%），表达减弱 1 例（4.55%），表达阴性 20 例（90.91%）；而相应的 NSCLC 原发灶 KAI1/CD82 表达阳性 3 例（13.64%），表达减弱 5 例（22.73%），表达阴性 14 例（63.64%）。淋巴结转移灶的 KAI1/CD82 蛋白表达水平显著低于相应的原发灶（$P<0.05$）。

3 讨论

肺癌的侵袭、转移是一个极其复杂的多因素调控和多步骤发展的过程。包括了转移促进基因激活及转移抑制基因缺失、失活，并涉及到肿瘤细胞、机体、靶细胞之间的相互影响和作用[3]。KAI1 基因（Kang Ai 1），中文名为“抗癌 1 号”，是 1995 年 Dong 等[4]自转移到 AT6.1 细胞系中的人第 11 号染色体中分离到的特异性肿瘤转移抑制基因。定位于人类染色体 11P11.2，编码含 267 个氨基酸的蛋白质分子，该蛋白与 CD82 完全相同，故又称 KAI1/CD82 蛋白，属于跨膜 4 超家族（transmembrane 4 super-family，TM4SF）成员，其生物学功能至今仍不十分清楚，但它们在细胞膜上的定位和广泛的糖基化提示它们在细胞与细胞之间以及细胞与细胞外基质的相互作用中发挥功能[5]。而这些作用在肿瘤的侵袭和转移中具有十分重要的意义[6]。在对肿瘤细胞系的研究中人们还发现 KAI1 基因水平下降与肿瘤细胞间、细胞与基质间黏附减弱，体内外侵袭能力增强密切相关[7]。

Higashiyama 等[8]用免疫组化的方法检测了 200 例 NSCLC 患者癌组织中 KAI1/CD82 蛋白的表达，结果显示 32.50% 患者 KAI1/CD82 表达阳性，15.50% 表达下降，52.0% 表达阴性。本研究 KAI1/CD82 在 NSCLC 原发灶中的阳性表达率 32.26% 与上述结果相似。Arihiro 等[9]研究发现 KAI1/CD82 蛋白在良性和恶性的软组织肿瘤中表达分别为 83.0% 和 37.0%，两

者差异有显著性（$P<0.05$）。同时其他学者也发现 KAI1/CD82 在多种恶性肿瘤如卵巢癌、子宫内膜癌、胰腺癌等中表达减少。本研究检测了 62 例 NSCLC 组织及 20 例癌旁正常肺组织 KAI1/CD82 表达，显示 NSCLC 组织中 KAI1/CD82 表达明显降低（$P<0.05$），与上述结论一致。提示 KAI1/CD82 异常表达可能与肿瘤的发生有关。

在 KAI1/CD82 表达状况与肺癌关系的研究中，本研究显示，KAI1/CD82 在分期较早、分化较高的 NSCLC 中表达强，在伴有淋巴结转移的原发灶中表达显著降低，并在肿瘤进展后期下调。与 Tagawa[10] 及 Adachi 等[11] 研究的结果基本一致。提示 KAI1/CD82 与 NSCLC 的演进密切相关，能显著抑制淋巴结转移和远处脏器的转移。

Higashiyama 等[8] 比较已发生转移的 NSCLC 原发灶和淋巴结、肝转移灶中 KAI1/CD82 蛋白的表达，发现转移灶中 KAI1/CD82 表达低于原发灶，并显著下调。本研究检测 22 例淋巴结转移性 NSCLC 中 KAI1/CD82 表达，结果显示 KAI1/CD82 在 4.55% 的转移灶中表达阳性，与相应的原发灶相比显著下降，提示 KAI1/CD82 的表达可能影响患者体内 NSCLC 细胞的转移能力，其表达下调可能是导致 NSCLC 细胞转移的重要因素之一。

综上所述，KAI1/CD82 蛋白在 NSCLC 细胞侵袭和转移中起着相当重要的作用，检测 KAI1/CD82 表达可作为评估 NSCLC 转移潜能的指标之一。为临床早期诊断和评估 NSCLC 的侵袭转移潜能及发展阶段，进而指导治疗方案的选择提供了重要的分子生物学依据。

参考文献：

[1] MUNEYUKI T, WATANABE M, YAMANAKA M, *et al*. KAI1/CD82 expression as a prognostic factor in sporadic colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2001, 21(5): 3581 - 3587.

[2] LABABEDE O, MEZIANE M A, RICE T W. TNM staging of lung cancer: a quick reference chart[J]. Chest, 1997, 115(11): 223 - 235.

[3] 李　军，王　威，李　玉，等. KAI1/CD82 基因表达与非小细胞肺癌转移关系的初步研究[J]. 中国医科大学学报，2003，32(6)：519 - 521.

[4] DONG J T, LAMB P W, RINKER-SCHAEFFER C W, *et al*. KAI1, a metastasis suppressor gene for prostate cancer on human chromosome 11P11.2[J]. Science, 1995, 268(5212): 884 - 886.

[5] 杨　景，柳凤轩，阎晓初，等. KAI1 基因蛋白表达与大肠癌转移及预后的关系[J]. 第三军医大学学报，2003，25(24)：2234 - 2236.

[6] HU W L, LI Y Q, HE H X, *et al*. KAI1/CD82 gene expression in benign prostatic hyperplasia and late-stage prostate cancer in Chinese [J]. Asian J Androl, 2000, 2(3): 221 - 224.

[7] SHIBAGAKI N, HANADA K, YAMASHITA H, *et al*. Overexpression of CD82 on human T cells enhances LFA-1/ICAM-1-mediated cell-cell adhesion: functional association between CD82 and LFA-1 in T cell activation[J]. Eur J Immunol, 1999, 29(12): 4081 - 4091.

[8] HIGASHIYAMA M, KODAMA K, YOKOUCHI H, *et al*. KAI1/CD82 expression in nonsmall cell lung carcinoma is a novel, favorable prognostic factor: an immunohistochemical analysis[J]. Cancer, 1998, 83(3): 466 - 474.

[9] ARIHIRO K, INAI K. Loss of KAI1/CD82 expression in bone and soft tissue tumors is not associated with lung metastasis[J]. Pathol Res Pract, 2001, 197(9): 627 - 633.

[10] TAGAWA K, ARIHIRO K, TAKESHIMA Y, *et al*. Down-regulation of KAI1 messenger RNA expression is not associated with loss of heterozygosity of the KAI1 gene region in lung adenocarcinoma[J]. Jpn J Cancer Res, 1999, 90(9): 970 - 976.

[11] ADACHI M, TAKI T, IEKI Y, *et al*. Correlation of KAI1/CD82 gene expression with good prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. Cancer Res, 1996, 56(8): 1751 - 1755.

（编辑　栾　嘉）

关于数字的用法

在各种出版物上数字的用法总的原则是：凡是可以使用阿拉伯数字，而且又很得体的地方均应使用阿拉伯数字。以下两种情况必须使用阿拉伯数字：

1　公历世纪、年代、年、月、日和时刻　　例如：公元前 5 世纪、20 世纪 90 年代、1995 年 6 月 8 日 14 时 30 分。

表示年份要写全称，1995 年不能写成 95 年或'95 年；1953 - 1958 年不能写成 1953 - 58 年。年月日可以写成 1995-06-08。时刻用":"分隔的形式。如：13 时 45 分 8 秒可以写成 13:45:08。

2　计数和计量（整数、小数、分数、百分数、均数）包括序数、编号　　4 位和 4 位以上的数字采用三位分节法，不用"千分撇"，节与节之间留半个阿拉伯数字的空隙（如 2 431 改为 2 431）。年份、部分代号、仪器型号等非计量数字不用分节，也不加千分撇。尾数"0"多，5 位以上的数字，可以用"万""亿"表示，但不宜以十、百、千、百万、十亿等汉字表示，例如 3 579 000 可写成 357.9 万但不能写成 3 百 57 万千或 357 万 9 千。

本刊编辑部