文章编号:1000-5404(2011)17-1883-02

短篇论著

# 癌胚抗原相关细胞黏附分子6蛋白在肝细胞癌组织中的表达及临床意义

李 科,刘明华 (400038 重庆,第三军医大学西南医院急诊科)

[摘要] **目的** 研究癌胚抗原相关细胞黏附分子6(carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 6,CEACAM6)蛋白在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)组织中的表达及其与临床病理参数的关系。**方法** 采用免疫组织化学S-P法检测62例肝细胞癌、18例肝炎肝硬化、10例肝海绵状血管瘤组织中CEACAM6蛋白的表达,并分析其与肝细胞癌的临床病理参数的关系。**结果** 在肝炎肝硬化、肝海绵状血管瘤组织中未见CEACAM6蛋白表达,在肝细胞癌组织中CEACAM6蛋白的阳性表达率为69.4%(43/62),与肝炎肝硬化、肝海绵状血管瘤组相比,差异有统计学意义($P<0.01$,$\chi^2=31.2$)。肝细胞癌组织中CEACAM6蛋白的表达与肿瘤分期、门静脉癌栓、肿瘤包膜等临床病理学参数明显相关($P<0.01$)。**结论** 肝细胞癌组织中CEACAM6蛋白的表达与肿瘤发生、发展和侵袭转移明显相关,CEACAM6可能是防治肝细胞癌及其侵袭转移的有效靶点。

[关键词] 癌;肝细胞;癌胚抗原相关细胞黏附分子-6;侵袭转移
[中图法分类号] R730.23; R735.7 [文献标志码] A

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是全球第3位恶性肿瘤的死亡原因,在我国则居第二位,而且近年来发病率呈持续上升趋势。癌症死因主要是癌症的转移与复发,为此"癌转移"是21世纪生命科学需要迫切解决的问题。癌胚抗原相关细胞黏附分子6(carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 6,CEACAM6)是一种肿瘤转移抑制基因,主要调节细胞的黏附,使肿瘤细胞不易脱离从而抑制肿瘤浸润和转移[1]。研究表明其表达下调与多种肿瘤的浸润转移有关,并且与某些恶性肿瘤的预后密切相关[2]。有关CEACAM6基因与肝细胞癌转移的相关性研究国内外报道甚少。本研究用免疫组织化学S-P法研究CEACAM6蛋白在肝细胞癌中的表达及其与临床病理参数之间的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取本院肝胆科2005年1月至2007年12月临床资料齐全的肝细胞癌患者手术切除的标本62例,诊断均经病理学证实。其中男性43例,女性19例,年龄30~65岁,平均41岁,患者手术前未经任何抗癌治疗。每例标本均包括肝癌组织及癌旁肝组织。以肿块长径作为肿瘤直径,肿瘤数目多于1个者,取直径最大的肿瘤及癌旁肝组织,取材标本经分装后液氮保存并石蜡包埋,记录患者病历号并编号,由病理科医生进行诊断和病理分级,病理分级标准参照世界卫生组织(WHO)制定的分级标准[3],分期标准参照中国抗癌协会肝癌专业委员会制定的标准[4]。选取同期肝炎肝硬化的肝脏组织18例(为肝炎肝硬化合并脾亢行脾切除和门奇断流术患者),肝海绵状血管瘤10例(肝海绵状血管瘤手术切除患者)。

### 1.2 试剂

S-P山羊超敏试剂盒购于福州迈新生物技术公司,CEACAM6兔抗人多抗为美国Santa Cruz公司产品,山羊抗兔IgG购于深圳达科维公司。实验程序按试剂盒说明书进行。采用已知阳性组织切片作阳性对照,TBS代替一抗作阴性对照。

### 1.3 结果判定

CEACAM6表达以细胞膜和(或)细胞质中出现清晰黄色颗粒为阳性判定标准。高倍显微镜(10×40)下观察细胞着色情况,免疫组织化学半定量评分标准[5]:即对每张切片的阳性细胞率及阳性细胞着色强度分别进行分级记分,然后根据两项之和确定其阳性表达强度。每张切片任意选5个视野,观察其细胞着色强度,无表达为阴性(0分)、阳性颗粒呈浅黄色为可疑阳性(1分)、浅棕色为弱阳性(2分)、棕黄色为阳性(3分)、棕褐色为强阳性(4分)。计算阳性细胞百分数(5个视野的平均数),无表达为阴性(0分)、1%~15%为可疑阳性(1分)、16%~50%为弱阳性(2分)、51%~85%为阳性(3分)、86%~100%为强阳性(4分)。按公式(阳性细胞表达强度×阳性细胞百分数)/2计算出该标本的表达强度指数。

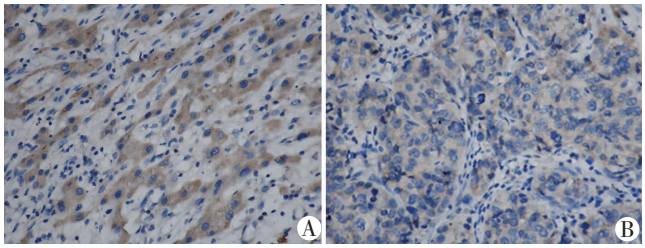
### 1.4 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件进行$\chi^2$检验。

## 2 结果

在肝炎肝硬化、肝海绵状血管瘤组织中未检测到CEACAM6的表达,而在62例肝细胞癌组织中有43例检测到不同程度的CEACAM6表达(图1),阳性表达率为69.4%(43/62),与肝炎肝硬化和肝海绵状血管瘤组织相比,差异有统计学意义($P<0.01$)。肝细胞癌组织中CEACAM6蛋白的表达与肿瘤包膜、肿瘤分期、静脉癌栓和肿瘤分化显著相关($P<0.01$),而与患者年龄和HBV感染与否无关($P>0.05$),见表1。

[通信作者] 刘明华,E-mail:mhliu4cq@yahoo.cn



A:肝炎肝硬化组织;B:肝细胞癌组织

**图1 CEACAM6蛋白在肝炎肝硬化组织与肝细胞癌组织中的表达** (S-P ×400)

**表1 肝细胞癌中CEACAM6蛋白表达与临床病理因素的关系**

| 病理参数 | 例数 | CEACAM6蛋白表达 | | 阳性率(%) | $\chi^2$ | *P*值 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | − | + | | | |
| 年龄 | | | | | | |
| ≤35岁 | 27 | 13 | 14 | 51.85 | 1.016 | 0.374 |
| >35岁 | 35 | 16 | 19 | 54.29 | | |
| HBV感染 | | | | | | |
| $HBsAg^+$ | 49 | 23 | 26 | 53.06 | 0.005 | 0.944 |
| $HBsAg^-$ | 13 | 6 | 7 | 53.85 | | |
| 肿瘤包膜 | | | | | | |
| 完整 | 23 | 11 | 12 | 52.17 | 31.012 | 0.002 |
| 不完整 | 39 | 18 | 21 | 72.41 | | |
| 分期 | | | | | | |
| Ⅰ或Ⅱ | 29 | 11 | 18 | 62.09 | 22.192 | <0.001 |
| $Ⅲ_a$或$Ⅲ_b$ | 33 | 10 | 23 | 69.70 | | |
| 静脉癌栓 | | | | | | |
| 有 | 25 | 6 | 19 | 76.00 | 15.934 | <0.001 |
| 无 | 37 | 17 | 20 | 54.05 | | |

## 3 讨论

研究表明,CEACAM6在人类多种肿瘤组织中呈高表达而且其表达有重要的临床意义[6-9]。在结肠癌中CEACAM6过表达提示肿瘤预后差、无瘤生存时间短,并且与细胞分化有关[7-8]。Duxbury等[10]研究表明在胰腺癌CEACAM6过表达与不利的病理特征和差的预后有关。在胃癌组织中CEACAM过表达,但其表达水平与临床病理参数没有显著相关性[11]。本研究中,在肝炎肝硬化、肝海绵状血管瘤组织中未检测到CEACAM6的表达,而在62例肝细胞癌组织中有43例检测到不同程度的CEACAM6表达,阳性表达率为69.4%(43/62),与肝炎肝硬化和肝海绵状血管瘤组织相比,差异有统计学意义($P<0.01$)。肝细胞癌组织中CEACAM6蛋白的表达与肿瘤包膜、肿瘤分期、静脉癌栓和肿瘤分化显著相关($P<0.01$),而与患者年龄和HBV感染与否无关($P>0.05$)。提示CEACAM表达与肝细胞癌的发生、发展和侵袭转移显著相关。

CEACAM6过表达与癌细胞侵袭性的生物学行为明显相关的原因还不清楚。但新近研究结果表明,CEACAM6过表达与更耐受失巢凋亡现象有关[12],而且能增加Akt和c-Src激酶的活性[9]。对失巢凋亡现象产生耐受是具有更强的侵袭能力和体内转移潜能的转化细胞的属性[13]。对失巢凋亡现象产生耐受的、过表达CEACAM的细胞居于肝脏从而促进复发。过表达CEACAM获得更强的侵袭能力与IGF-IR和MMP2表达上调有关,可能依赖CEACAM过表达诱导Akt活化。c-Src依赖的MMP9活性调控促进CEACAM过表达诱导的细胞侵袭能力[14]。本研究中肝细胞癌组织中有CEACAM表达,而且其表达水平与肝细胞癌的肿瘤分期、分化、静脉癌栓等肿瘤侵袭转移相关的临床病理参数显著相关,提示在肝细胞癌中CEACAM过表达促进了肝细胞癌的侵袭和转移,但具体的分子机制有待进一步的实验研究。

## 参考文献:


[1] 魏亮, 柳建军. 癌胚抗原相关细胞黏附分子1在膀胱癌中的研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(19): 2943-2945.

[2] 蔡永杰, 赵兴波, 李明江, 等. CEACAM6在卵巢癌中的表达及临床意义[J]. 中国医药导报, 2009, 6(9): 25-26.

[3] Adesina A M, Rauch R A. Ganglioglioma and Gangliocytoma[J]. Atlas of Pediatric Brain Tumors, 2010, 5: 181-191.

[4] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9(6): 324.

[5] Bilotas M, Baranao R I, Buquet R, *et al*. Effect of GnRH analogues on apoptosis and expression of Bcl-2, Bax, Fas and FasL proteins in endometrial epithelial cell cultures from patients with endometriosis and controls[J]. Hum Reprod, 2006, 22(3): 644-653.

[6] Chan C H, Stanners C P. Recent advances in the tumour biology of the GPI-anchored carcinoembryonic antigen family members CEACAM5 and CEACAM6[J]. Curr Oncol, 2007, 14(2): 70-73.

[7] 潘海邦, 王波, 杨爱军, 等. 胃癌组织中CEACAM6、MMP-9的表达及其与临床病理的关系[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(24): 2632-2635.

[8] 郑璐, 梁平, 李靖, 等. HDGF、VEGF在人肝细胞癌中的表达及其与肿瘤血管生成的关系[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(7): 680-683.

[9] Yao D F, Dong Z Z, Yao M, *et al*. Specific molecular markers in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2007, 6(3): 241-247.

[10] Duxbury M S, Matros E, Clancy T, *et al*. CEACAM6 is a novel biomarker in pancreatic adenocarcinoma and PanIN lesions[J]. Ann Surg, 2005, 241(3): 491-496.

[11] Yasui W, Oue N, Ito R, *et al*. Search for new biomarkers of gastric cancer through serial analysis of gene expression and its clinical implications[J]. Cancer Sci, 2004, 95(5): 385-392.

[12] Camacho-Leal P, Stanners C P. The human carcinoembryonic antigen (CEA) GPI anchor mediates anoikis inhibition by inactivation of the intrinsic death pathway[J]. Oncogene, 2008, 27(11): 1545-1553.

[13] Karapetis C S, Khambata-Ford S, Jonker D J, *et al*. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 359(17): 1757-1765.

[14] Ieta K, Tanaka F, Utsunomiya T, *et al*. CEACAM6 gene expression in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Br J Cancer, 2006, 95(4): 532-540.


(**收稿**:2011-03-05;**修回**:2011-04-19)

(编辑 栾 嘉)