维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)02－0135－03

MUC2 和 E－钙粘附素在胃癌组织中的表达及其意义

张红凯，易永芬，李圆圆

(重庆医科大学基础医学院病理教研室,重庆 400016)

【摘 要】目的:了解粘蛋白(MUC2)和 E－钙粘附素(E－cadherin)在原发性胃癌组织中的表达及其与临床病理学行为之间的关系。方法:应用免疫组化的 S－P 法检测了 94 例原发性的胃癌组织标本中 MUC2 和 E－Cadherin 的表达。结果:MUC2 在胃癌组织中的表达的阳性率为 84%,不同组织学类型之间 MUC2 的表达程度有显著性差异($P<0.05$),尤其在粘液腺癌标本中均呈强阳性表达(7/7);E－cadherin 表达的阳性率为 56%(53/94),它的表达与肿瘤的分化有相关趋势,但统计学上并无显著性差异($P>0.05$);MUC2 的表达与 E－钙粘附素的表达之间有正相关关系($P<0.05$)。二者的表达与患者年龄、性别、肿瘤的发生部位、有无淋巴结转移、有无胃外器官的转移、肿瘤浸润的深度以及肿瘤的大小均无关($P>0.05$)。结论:MUC2 是研究不同组织学类型胃癌的较好指标,并可作为粘液腺癌的标志物;E－钙粘附素的表达与肿瘤的分化有关;MUC2 的高表达可能可以抑制 E－钙粘附素的功能。

【关键词】胃癌;MUC2 基因;粘附分子

【中国图书分类法分类号】R645.2 【文献标识码】A 【收稿日期】2002－07－22

The significance of the expression of MUC2 and E－cadherin in gastric carcinomas

ZHANG Hongkai, et al

(*Department of Pathology, College of Basic Medical Science, Chongqing Medical University*)

【Abstract】 *Objective*: To investigate the significance of the expression of MUC2 gene and E－cadherin in primary gastric cancers. *Methods*: The proteins were detected by immunohistochemistry. *Results*: The rate of the MUC2 gene expression was 84% and E－cadherin was 56%. The expression of MUC2 was strongly related to the different types of cancer and had strong expression in all mucinous carcinoma, but it had no significant difference in patients' age, gender, the location of the tumor, involvement of the lymph nodes, the depth of gastric wall invasion and the metastasis to other organs. As for the expression of E－cadherin, though it had the tendency that it might have the relation with tumor differentiation but significant statistics were not found. There was a positive relationship between the MUC2 and E－cadherin. *Conclusion*: MUC2 is a good marker for different types of gastric cancers, especially for studying the characteristics of mucinous carcinomas; E－cadherin may influence the differentiation of gastric cancer; MUC2 may have influence on E－cadherin and therefore contribute to the invasion and metastasis of gastric cancers.

【Key words】 Gastric carcinomas; MUC2 gene; Adhesion molecules

MUC2 是一种分泌性的糖蛋白,它在正常的胃粘膜中没有表达,在胃粘膜出现肠化生或恶变时有表达[1];E－钙粘附素(E－cadherin)是一种同质性的粘附分子,参与细胞与细胞之间的粘附,它在肿瘤组织的表达程度与肿瘤的浸润与转移有密切关系[2]。有体外实验证明 MUC1 的表达可以抑制 E－钙粘附素介导的肿瘤细胞的粘附,从而促进肿瘤的浸润与转移,但并未见研究 MUC2 与 E－钙粘附素相互关系的报道。本研究采用 S－P 法,测定二者在原发性胃癌组织中的表达,以期发现它们与临床病理学特点之间的联系,以及二者之间的关系。

1 材料与方法

1.1 实验标本

系统抽取重庆医科大学病理学教研室 1989 年 1 月～2000 年 12 月间的原发性胃癌手术标本 94 例,所有资料从原始记录中获得。标本均经 10%福尔马林固定,石蜡包埋,

作者介绍:张红凯(1973－),女,硕士生,
主要研究方向:胃癌浸润与转移机理。

基金项目:重庆市卫生局科研基金资助项目,编号:渝卫科教[2000]48 号。

维普资讯 http://www.cqvip.com

4μm 连续切片,常规 HE 染色,病理确诊。94 例胃癌患者中,男性 64 例,女性 30 例,年龄最小的 25 岁,最大的 75 岁,平均年龄 52.4 岁。肿瘤最大的直径 10cm,最小为 1cm。患者所患胃癌的组织学类型按世界卫生组织(WHO)推荐的标准。此外,淋巴结有无转移、肿瘤浸润深度、有无胃外器官转移等以术中记录、术后病理检查证实为准。

1.2 实验所用试剂及染色方法

1.2.1 试剂 抗 MUC2 单抗购自美国 Neomarkers 公司,抗 E-钙粘附素单抗及超敏 S-P 染色试剂盒购自福州迈新生物技术公司。

1.2.2 免疫组化染色 免疫组化染色步骤按说明书进行(MUC2 的单抗用 PBS 溶液 1:50 稀释)。实验中以 PBS 溶液代替一抗做阴性对照。

1.2.3 染色结果的判断 染色强度记分:无色计为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分;再以阳性细胞数占肿瘤细胞总数的百分比来记分,当阳性细胞数小于总数的 5%时计为 0 分,5%～25%为 1 分,26%～50%为 2 分,大于 50%为 3 分。染色强度得分与阳性细胞数得分相乘,0 分计为阴性"-",1～3 分计为弱阳性"+",4～5 分计为中度阳性"++",大于或等于 6 分时计为强阳性"+++"。

1.3 统计方法

采用 SPSS 统计软件。数据间用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为具有显著差异标准。

2 结 果

2.1 MUC2 在胃癌组织中的表达

MUC2 在正常的胃腺上皮中没有着色。而在癌细胞中,MUC2 呈弥漫性胞浆着色。在所研究的样本中 MUC2 阳性比例为 84%,其中强阳性的比例占 41%。不同组织学类型肿瘤组织中 MUC2 阳性表达比例不同,其差异有显著性意义($P<0.05$)(表 1)。阳性表达在粘液腺癌、中高分化腺癌、低分化腺癌、印戒细胞癌中的比例分别为:100%,且均为强阳性表达;94%,其中强阳性比例只有 64%;70%,其中强阳性比例 22%;81%,而其中强阳性比例仅有 19%。MUC2 的表达在患者的年龄、性别、肿瘤发生部位、肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移、有无胃外器官转移、肿瘤大小等方面没有显著性差异($P>0.05$)(表 2),但是强阳性、中度阳性、弱阳性、阴性病例浸润至浆膜/外膜的比例分别为 85%、73%、65%、50%;同样,表达强阳性、中度阳性、弱阳性、阴性的病例有淋巴结转移的比例分别为 72%、50%、47%、44%;在直径大于 3cm 肿瘤中这种比例分别为 79%、73%、65%、44%。

2.2 E-钙粘附素在胃癌组织中的表达

E-钙粘附素在胃癌组织中的表达主要呈弥漫性胞浆和/或胞膜染色,表达的阳性比例为 56%。在中高分化腺癌、低分化腺癌、印戒细胞癌、粘液腺癌中阳性表达的比例分别为:70%,52%,52%,29%。尽管其表达的比例有差异,但统计学分析没有显著性($P>0.05$)。此外,它的表达患者的年龄、性别、肿瘤发生计学分析没有显著性($P>0.05$)。此外,它的表达患者的年龄、性别、肿瘤发生部位、肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移、有无胃外器官的转移以及肿瘤大小等均无关(表 2)。

3 讨 论

本研究发现,MUC2 在肿瘤组织中呈弥散的胞浆染色,阳性率为 84%,其表达与肿瘤的组织学类型密切相关($P<0.05$),尤以在粘液腺癌中表达最强,全部都为强阳性染色。这比汪荣泉等研究的阳性率稍高(67%,31/46)[1],但与 Pinto-de-Sousa 等的研究一致[3]。由于 MUC2 在粘液腺癌中的高表达,所以他们也认为 MUC2 可以作为粘液腺癌的标志。此外,由于 MUC2 的结构与人 vWF 因子相似,所以可能如 vWF 一样,参与肿瘤细胞迁移与扩散[4]。这可能可以解释本研究发现,即 MUC2 的阳性程度与肿瘤浸润深度、淋巴结的累及、肿瘤大小呈正比关系。Sternberg 等应用反义核酸抑制结肠癌细胞株中 MUC2 基因的表达使瘤细胞在裸鼠体内成瘤率以及向肝转移的能力均大大降低[5],有力地说明了 MUC2 是影响瘤细胞浸润与转移能力的重要因素。

表 1 MUC2 与 E-钙粘附素在不同类型胃癌中的表达

组织学类型	n	MUC2*				E-cadherin			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++
中高分化腺癌	33	2	3	7	21	10	8	5	10
低分化腺癌	23	7	6	5	5	11	5	3	4
印戒细胞癌	31	6	9	10	6	15	8	4	4
粘液腺癌	7	0	0	0	7	5	2	0	0

注:"*"$\chi^2=29.9$,$P<0.001$;

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 粘蛋白和 E－钙粘附素在胃癌中的表达与其生物学行为之间的关系

生物学行为	n	MUC2*				E－cadherin			
		－	＋	＋＋	＋＋＋	－	＋	＋＋	＋＋＋
年龄									
≤40 岁	19	3	6	5	5	10	7	1	1
>40 岁，≤60 岁	48	10	9	10	19	20	9	8	11
>60 岁	27	3	2	7	15	11	7	3	6
性别									
男	64	10	10	14	30	28	17	7	12
女	30	6	7	8	9	13	6	5	6
部位									
上 1/3 部位	13	1	2	0	10	3	4	1	5
中 1/3 部位	23	4	3	6	10	11	7	2	3
下 1/3 部位	58	11	12	16	19	27	12	9	10
浸润深度									
粘膜以及粘膜下	7	3	2	0	2	4	1	0	2
肌层	19	5	4	6	4	9	3	5	2
浆膜和/或外膜	68	8	11	16	33	28	19	7	14
淋巴结转移									
无转移	40	9	9	11	11	20	8	5	7
有转移	54	7	8	11	28	21	15	7	11
胃外器官转移									
无转移	70	13	12	18	27	32	19	8	11
有转移	24	3	5	4	12	9	4	4	7
肿瘤大小									
≤3cm	29	9	6	6	8	12	7	3	7
3～6cm	52	5	10	15	22	20	15	6	11
>6cm	13	2	1	1	9	9	1	3	0

我们发现 E－钙粘附素的表达有与肿瘤分化程度相关的趋势(中高分化腺癌中表达最高，粘液腺癌中的比例最低)。这个结果支持 Mayer 等的观点：E－钙粘附素可以调节肿瘤管状结构的形成，如果表达缺失，肿瘤则丧失管状分化，呈浸润性和弥漫性生长[6]。同时本结果与张成武等人研究的结论也基本相同，他们认为 E－钙粘附素的表达与胃癌的分化有关，但与淋巴结转移、胃壁浸润等临床病理学指标之间无关[7]。

至于 MUC2 与 E－钙粘附素的关系，国内外尚未见文献报道。在本次实践中，MUC2 在粘液腺癌中全部为强阳性表达，而 E－钙粘附素在粘液腺癌中的表达比例最低，且均为弱阳性表达。因此，我们推测，MUC2 可能可抑制 E－钙粘附素的表达和/或功能，从而促使肿瘤细胞浸润和转移。但具体机制需进一步研究。

研究结果显示：粘蛋白 MUC2 在不同组织学类型的胃癌中表达比例不同，因而可以作为研究不同类型胃癌的较好指标，尤其可作为粘液腺癌的标志物；E－钙粘附素是一种较好的肿瘤分化的标志；MUC2 可能干扰了 E－钙粘附素的功能。

参 考 文 献

[1] 汪荣泉，房殿春，刘为纹. 胃癌及癌前病变组织中 MUC2 基因的表达[J]. 世界华人消化杂志，2000；8(3)：285－288.

[2] Christofori G，Semb H. The role of the cell－adhesion molecule E－cadherin as a tumor－suppressor gene [J]. Trends Biochem Sci，1999；24(2)：73－76.

[3] Pinto－de－Sousa J，David L，Reis CA，et al . Mucins MUC1，MUC2，MUC5AC and MUC6 expression in the evaluation of differentiation and clinico－biological behavior of gastric carcinoma [J]. Virchows Arch，2002；440(3)：304－310.

[4] Perez－Vilar J，Hill RL. The structure and assembly of secreted mucins [J]. J Biol Chem，1999；274(45)：31751－31754.

[5] Sternberg LR，Byrd JC，Yunker CK，et al. Liver colonization by human colon cancer cells is reduced by antisense inhibition of MUC2 mucin synthesis [J]. Gastroenterology，1999；116(2)：363－371.

[6] Mayer B，Johnson JP，Leitl F，et al. E－cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer：down－regulation correlates with cellular dedifferentiation and glandular disintegration. [J]Cancer Res，1993；53(7)：1690－1695.

[7] 张成武，徐文娟，赵仲生，等. E－钙粘附素在胃癌表达的临床意义[J]. 癌症，2000；19(1)：57－60.