维普资讯 http://www.cqvip.com

443-445

42

文章编号：0253-3626(2000)04-0443-03 恶性肿瘤 E-Cadherin 相互关系

E－Cadherin与恶性肿瘤

R730.231

张 科[1] 综述；谯体义[2] 审校

(1. 云南省第一人民医院泌尿外科 昆明 650032；2. 重庆医科大学临床学院泌尿外科 重庆 400016)

中国图书分类法分类号：R730.2 文献标识码：A 收稿日期：1999-03-05

恶性肿瘤的浸润、转移是癌细胞与细胞外基质相互作用的结果，它是一个十分复杂的生物学现象，其关键步骤是癌细胞脱离原发灶并再附着转移部位。其中细胞粘附是一个重要因素，细胞表面的细胞粘附分子（cell adhesion molecules CAM)是粘附功能的执行者，它是细胞表面的跨膜糖蛋白分子，包括整合蛋白(Integrins)、免疫球蛋白超家族分子(Immunoglobulinsuperfamily)、钙粘蛋白(cadherins)、选择素(selectins)四类，对恶性肿瘤组织中粘附分子的表达和功能的研究深刻地揭示了恶性肿瘤浸润和转移的分子机制。

上皮钙粘蛋白(E-cadherin)是研究比较多的同质同嗜粘附分子，近年来成为肿瘤细胞浸润和转移研究的热点之一。本文综述E-cadherin的表达异常和功能紊乱与恶性肿瘤浸润、转移关系的研究进展。

1 cadherins 的分类及分布

cadherins至少有十种不同种类，通过基因克隆和免疫学比较，对三种cadherins有比较清楚的认识，它们是：①E-cadherin（epithelial cadherin)，也称之为uvomorulin、Arc-1、L-CAM或Cell-CAM 120/80，普遍存在于各类上皮细胞；②N-cadherin (Neural cadherin)，也称之为A-CAM、N-cal-CAM，主要分布于成人神经组织、肌肉组织和眼晶体中；③P－cadherin(placental cadherin)，主要发现于胎盘组织和表皮细胞[1]。

2 cadherins 的结构、功能和产生

生化分析表明，大多数cadherins为单链多肽，是一种含唾液酸糖基的跨膜糖蛋白，由700～750个氨基酸构成，分子量为80～124kD。分子中存在一个疏水团，位于跨膜区，氨基端在胞外，羧基端位于胞浆内，肽链大部分在胞外一侧并折叠成5个功能区，顺序分析发现其中四个功能区为同源序列，它们的跨膜远端的3个功能区含有钙结合部位，胞浆内的羧基末端通过与胞内的附着分子，其中包括α-、β-、及γ-连环蛋白(catenins)缔合，后者又与一种至今尚未鉴定的附着蛋白(X－蛋白)连接，将cadherins粘附到主要的骨架蛋白——肌动蛋白丝上。作为跨膜连接糖蛋白的cadherins，其主要功能表现在介导细胞间肌动蛋白丝的相互作用，发挥粘附功能[2]。其中，catenins又是cadherins发挥正常功能所必需的[3,4]。

E-cadherin是一种分子量120kD跨膜糖蛋白，编码基因位于人第16q22.1附近。其局限于源自外胚层、中胚层和内胚层的上皮，先合成为多肽前体，在高尔基复合体加上碳水化合物组后加工成为成熟的多肽，该成熟形式运至细胞表面，Ca^{2+}依赖性细胞-细胞接触使表面E-cadherin很快局限于其接触部位，与邻近细胞形成嗜同种性连接。结构分析表明E-cadherin作用如一细胞粘附拉链，在钙离子缺乏时，这种连接可被蛋白水解酶迅速破坏[3]。正常表达的cadherins与细胞之间的相互接触及粘连有很大关系，在细胞识别和组织形态发生上起重要作用。在胚胎发育时期，E-cadherin调节着细胞间的识别、粘附和组织形成，而在成年组织中，它促进上皮细胞间相互粘附，维持组织结构的完整性和极性[1]。

3 E-cadherin 与肿瘤

目前对E-cadherin表达的研究涉及多种人体肿瘤，包括胃癌、肝癌、乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、食道癌等。大量的实验和临床研究证明，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。E-cadherin具有肿瘤转移抑制功能，E-cadherin基因是一个重要的肿瘤转移抑制基因。

3.1 原发灶

原发灶中cadherins的表达可归纳为四种类型：

作者介绍：张 科（1971- ），男，住院医师，硕士

维普资讯 http://www.cqvip.com

①全部瘤细胞同质性地显著表达一种或多种cadherins(保存型)；②瘤体内局灶性减低使cadherins表达呈异质性分布或瘤体内均匀性降低(减低型)；③cadherins表达完全丧失；④瘤细胞虽然能表达某种*cadherins*却未能相互粘附。

实验表明，E-cadherin的表达水平是肿瘤分化的标志。Brabant[5]等研究了甲状腺正常组织，良性增生组织和肿瘤的滤泡上皮，用Northern Blot和免疫荧光的方法发现正常甲状腺及多发性结节性甲状腺肿等良性增生的细胞E-cadherin表达及mRNA水平很高，而甲状腺恶性肿瘤中E-cadherin表达及mRNA水平很低或缺失。1993年Dorudi[6]等运用免疫组织化学和原位分子杂交方法对72例结肠癌石蜡包埋组织进行了研究，结果发现在44例高分化和中等分化结肠癌中36例有E-cadherin阳性表达，而28例低分化癌中有24例表达丧失，两者差别有统计学意义，这提示E-cadherin表达的减少或丧失与结肠癌分化程度有关。1996年Wakatsuki[7]等对90例肾盂、输尿管、膀胱移行细胞癌进行了分析，11例分化良好的肿瘤E－cadherin均表达正常，49例中等分化者只有24例表达正常，而30例低分化的肿瘤有25例无表达。结果显示E-cadherin的表达与癌细胞的分化程度呈负相关。在前列腺癌[8,9]、乳腺癌[10,11]等恶性肿瘤的研究中都有类似发现。

3.2 浸润和转移

E-cadherin表达水平下降与肿瘤浸润及转移能力相关。Moll[10]用免疫组化方法检测85例原发性浸润性乳腺癌中E-cadherin的表达，发现67例导管癌中，41例分化好和中等分化的E-cadherin染色与周围组织接近，26例分化差的导管癌依然有表达，只是染色呈异质性或点状分布，在小叶癌中，16例无论单结节还是弥散型均无表达，甚至3例原位癌也无表达，显示这两种癌不同的侵袭方式，小叶癌通常更大范围地侵袭周围结缔组织，具有更高的恶性程度，E-cadherin的丢失可能是小叶癌形成过程中的一个早期事件。Cheng[8]用免疫组化方法检测了53例前列腺癌原发灶及14例淋巴结转移灶中E-cadherin表达情况，53例原发灶中有30例E-cadherin表达接近正常，而14例转移灶中，有12例表达接近丧失。Richmond[9]报道随着前列腺癌癌灶浸润程度的增加及远处转移的增多，E-cadherin正常表达逐渐减少，表明其表达变化与前列腺癌分期有关。

大量基础实验研究表明cadherins是肿瘤扩散、转移的抑制性因素。细胞丧失E-cadherin而获得浸润能力。MDCK是无浸润能力的犬肾上皮细胞，当用E-cadherin的单克隆抗体作用后，它获得了浸润鸡心肌组织的能力；另外，经Harvay或Moloney肉瘤病毒转化后的MDCK细胞丧失了原有的uvomorulin(E-cadherin)而获得了浸润能力[12]。Frixen等把E-*cadherin*的cDNA转染给高侵袭性的肿瘤细胞株，能使这些细胞出现分化表型，失去侵袭性，但当转染的细胞用抗E-cadherin的抗体处理，分化表型又能逆转成失分化表型，恢复侵袭性[13]。

3.3 肿瘤的预后

E-cadherin可以作为判断肿瘤病人预后的一个指标。Siitonen[11]用免疫组化及原位杂交的方法检测了109例原发性浸润性乳腺导管癌冰冻标本，发现E-cadherin表达正常组5年无瘤生存率为70%，明显高于表达异常组，而表达异常组癌复发率是表达正常组的2.9倍，他认为E-cadherin可作为乳腺导管癌的一个独立预后指标。Shimazui[14]报道膀胱癌患者E-cadherin表达正常组术后5年生存率明显高于表达异常组，免疫组化测定E-cadherin对判断膀胱癌预后有重要价值。Nakanishi[15]对154例上尿路移行细胞癌患者5年生存率的研究中也有类似发现。Johanna[16]经体外实验发现，E-cadherin染色阳性的膀胱癌细胞易与培养的正常尿路上皮细胞粘附，但不能向深部浸润生长，染色阴性膀胱癌细胞不容易与尿路上皮粘附，但可以以散在细胞的形式扩散到远处尿路上皮并且向深部浸润。这可能说明了染色阴性的病例膀胱癌复发率较高的原因。

关于E-cadherin与恶性肿瘤分级、分期及浸润、转移、预后的关系，也有不同研究结果的报道。Lipponen[17]据研究结果认为E-cadherin表达水平与乳腺癌的直径、淋巴结转移、组织学分期无统计学相关。Hong[18]等研究115例尿路移行细胞癌，其结果E-cadherin表达降低与存活率间无相关性，与膀胱癌复发的关系无统计学意义。造成以上结果的原因可能是由于这些研究仅局限于运用免疫组化技术来探讨E-cadhrein的免疫反应性，而忽视了其功能变化的重要性，也可能与其暂时性丢失后再表达有关，同时也说明肿瘤的分化、浸润和转移是一个复杂的生物过程，很可能是多种因素相互作用的结果，肿瘤浸润、转移尚需要诸如细胞移行等多种细胞活动的参与。

4 E-cadherin 粘附功能失调机理探讨

研究表明即使大量表达E-cadherin的癌灶也可发生远处转移，这种转移癌细胞如何脱离原发灶的详

维普资讯 http://www.cqvip.com

细生化机理目前尚未清楚，可能是：①catenins等胞浆蛋白的功能失调[3,4]或catenins使E-cadherin分子的酪氨酸磷酸化，导致细胞E—cadherin粘附系统功能紊乱[4]；②包括肝细胞生长因子/播散因子受体在内的多种酪氨酸激酶，通过影响E-cadherin相关蛋白的磷酸化作用，直接或间接地干扰其介导的粘附作用[19]，正是维持E-cadherin粘附功能的细胞系统发生上述紊乱，其表达正常的癌细胞才可彼此脱离和转移；③E-cadherin蛋白水解导致其暂时性局限性缺失，也与原发灶癌细胞的脱离有关[20]。

5 小结与展望

总之，已有大量实验证实癌组织细胞较正常组织细胞间粘附能力低，E-cadherin在多种癌组织中表达水平的降低或丧失与细胞的低分化、高侵袭有关。但在临床上，它能否作为监视肿瘤转移、复发的标志，作为可靠的测量预后的指标，尚需进行大量的、多方面的研究工作。关于E-cadherin基因突变的研究也需进一步深入开展。另外，已有实验证实E-cadherin不能离开catenins发挥作用，故今后需加强catenins与E-cadherin共同表达的研究。

已知E-cdherin与细胞的活动和浸润密切相关，操纵和调节其表达以控制肿瘤的浸润和转移，有其广阔的远景，这方面基础研究的成果肯定会给肿瘤的基因治疗带来新的途径。

参 考 文 献

[1] Takeichi M.Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator[J]. Science (Washington). 1991;251(8): 1451-1455.

[2] 王学铭. 钙依粘附蛋白和神经细胞粘附分子的结构与功能[J]. 生命的化学, 1995;15(2):18-20.

[3] 傅诚强. E-cadherin及其相关蛋白catenins与癌肿浸润和转移[J]. 国外医学外科学分册, 1996:23(5):283-285.

[4] Shiozaki H, Lihara K, Oka H.et al.Immunohistochemical detection of α -catenin expression in human cancer[J]. Am J Path.1994;144(4):667-674.

[5] Brabant G. Hoang-Vu C. Cetin Y, et al. E-cadherin, A *differentiation marker in thyroid malignancies*[J].Cancer Res. 1993;53(20):4987-4993.

[6] Dorudi S, Sheffield JP, Poulsom R, et al. E-cadherin expression in colorectal cancer, an immunocytochemical and in situ hybridization study[J]. Am J Path. 1993;142(2):981-986.

[7] Wakatsuki SJ, Watanabe R, Saito K, et al. Loss of human E-cadherin (E-CD) correlated with invasiveness of transitional cell cancer in the renal pelvis, ureter and urinary bladder[J]. Cancer Lett, 1996;103(1):11-17.

[8] Cheng L, Nagabhushan M, Pretlow TP, et al. Expression of E-cadherin in primary and metastatic prostate cancer[J]. Am J Path.1996;148(5):1375-1380.

[9] Richmond PJM, Karayiannakis AJ, Nagafuchi A, et al. Aberrant E-cadherin and α -catenin expression in prostate cancer: correlation with patient survival[J]. Cancer Res, 1997;57 (15):3189-3193

[10] Moll R,Mitze M, Frixen UH, et al.Differential loss of E-cadherin expression in infiltrating ductal and lobular breast carcinoma[J]. Am J Path. 1993;143(9):1731-1742.

[11] Siitonen SM,Kononen JT, Helin HJ, et al. Reduced E-cadherin expression is associated with invasiveness and unfavorable prognosis in breast cancer[J]. Am J Clin Path, 1996; 105(10):394-402.

[12] Behrens J, Willian G. Epithelial cell acquire invasive properties after the loss of uvomorulin-mediated cell-cell adhesion[J]. J Cell Biol.1989;108(6):2435-2447.

[13] Frixen UH, Behrens J, Sachs M,et al. E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells[J]. J Cell Biol. 1991;113(1):173-185.

[14] Shimazui T, Schalken JA, Giroldi LA, et al. Prognostic value of cadherin-associated molecules (α -, β - and γ -catenins and p120cas) in bladder tumors[J]. Cancer Res. 1996;56(18): 4154-4158.

[15] Nakanishi K, Kawai T, Torikata C, et al. E-cadherin expression in upper-urinary-tract carcinoma[J]. Int J Cancer, 1997;74(5):446-449.

[16] Johanna MJ,Rebel cornelin DE, Thijissen Vermey M,et al. E-cadherin expression determines the mode of replacement of normal urothlium by human bladder carcinoma cell[J]. Cancer Res,1994;54(20):5488-5492.

[17] Lipponen P, Saarelainen E, Ji H, et al. Expression of E-cadherin as related to other prognostic factors and survival in breast cancer[J]. J Pahtol, 1994;174(2):101-109.

[18] Hong RL, Pu YS, Hsieh TS, et al. Expression of E-cadherin and exon V6-containing isoforms of CD44 and their prognostic values in human transitional cell carcinoma[J]. J Urol, 1995;153 (6): 2025-2028.

[19] Boyer B, Richa J, Solter D,et al. E-cadherin expression during the acidic FGF-induced dispersion of a rat bladder carcinoma cell line[J]. Exp Cell Res.1992;201(2):349-357.

[20] Takeichi M. Cadherins in cancer:Implications for invasion and metastasis[J]. Curr Opin Oncol, 1993;5(4):806-810.