DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.04.020

化以哪者为先,即哪一因素是始动因子,因本试验观测时间的间隔较长,未能发现它们的先后顺序,不能作出肯定的结论。但在LVH的持续阶段,二者可以互为因果,加速LVH的发展。

心肌组织内羟脯氨酸的浓度可代表MF的病变程度,而PVCA和CVF则分别代表MF病变的两种主要形式——血管周围纤维化和间质纤维化的病变程度[5]。在本实验中,PVCA在6周即已增高,以后持续增加;CVF在6周及14周均无明显变化,24周时则明显增高,均与IGF-1呈非同步变化。HC在14周开始增加,24周更加明显,似与IGF-1的变化趋势一致,但HC是PVCA和CVF动态变化的综合反应,不能得出与IGF-1呈非同步变化的结论。因此,IGF-1与MF的关系比较复杂,尚有待进一步探讨。

参考文献:

[1] Discussant P, Sowers J R. Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology[J]. Hypertension, 1997, 29(5): 691-699.
[2] Brand T, Schneider M D. The TGF-β superfamily in myocardium: ligand, receptors, transduction and function[J]. J Mol Cell Cardiol, 1995, 27(1): 5-18.
[3] Brand T, Schneider M D. Transforming growth factor-β signal transduction [J]. Circ Res, 1996, 78(2): 173-179.
[4] Ebensperger R, Acevdo E, Melendez J, *et al*. Selective increase in cardiac IGF-1 in a rat model of ventricular hypertrophy[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 243(1): 20-24.
[5] 于学军,戚文航,顾德官,等. 自发性高血压大鼠左室肥厚及心肌纤维化的动态变化[J]. 高血压杂志, 1999, 7(2): 159-162.
[6] Qian S W, Kondaiah P, Roberts A B, *et al*. cDNA cloning by PCR of rat transforming growth factor-β_1[J]. Nucleic Acids Res, 1990, 18(10): 3 059.
[7] Rajkumar K, Dheen T, Krsek M, *et al*. Impaired estrogen action in the uterus of insulin-like growth factor binding protein-1 transgenic mice[J]. Endocrinology, 1996, 137(7): 1 258-1 264.
[8] Yingling J M, Wang X F, Bassing C H. Signaling by the transforming growth factor-β receptors[J]. Biochim Biophy Acta, 1995, 1 242(2): 115-136.
[9] Guron G, Friberg P, Wickman A, *et al*. Cardiac insulin-like growth factor 1 and growth hormone receptor expression in renal hypertension[J]. Hypertension, 1996, 27(Part 2): 636-642.

(编辑 王 红)

经验与短篇

文章编号:1000-5404(2001)04-0412-01

上皮钙粘蛋白在原发性肝细胞癌中的表达

E-cadherin expression in primary hepatocellular carcinoma

张艳玲,梁 后杰 (第三军医大学附属西南医院肿瘤科,重庆 400038)

近年来,随着癌浸润、转移的分子生物学机制研究不断加深,细胞粘附分子在其中所起的作用越来越引起人们的关注。本研究细胞粘附分子(E-cadherin)在原发性肝细胞癌中的表达,探讨其与肝癌侵袭转移的关系。

1 材料与方法

1.1 标本

33例肝癌肝癌组织取自西南医院肝胆科1996~1999年手术切除,并经病理证实为原发性肝细胞癌的标本,20例距肝癌2 cm的癌旁肝组织作为对照。标本用福尔马林固定,常规石蜡包埋,连续切片,厚4μm,HE染色。

1.2 免疫组化

采用敏感的链霉菌素-生物素(S-P)法,鼠抗人E-cadherin为美国Santa Cruz产品,S-P免疫组织化学染色试剂盒购自福州迈新生物技术公司,DAB显色试剂盒为武汉博士德生物工程有限公司产品。用已知阳性的肝癌标本做阳性对照,用PBS代替一抗做空白对照。

1.3 方法(S-P法)

石蜡切片常规脱蜡至水,1%H_2O_2甲醇封闭内源性过氧化物酶30 min,经微波炉抗原修复后,依次加入正常工作血清,10 min,加一抗(1∶50,4 ℃过夜),二抗(生物素化兔抗鼠IgG 1∶100,30 min),S-P/HRP复合物(1∶100,30 min),上述步骤均以PBS缓冲液振洗3次,5 min/次,DAB显色,苏木精复染细胞核,常规脱水、透明、封片。

1.4 结果判断及统计学处理

以细胞呈清晰棕色为阳性,每张切片分别观察10个高倍视野,每个高倍视野计数100个肿瘤细胞或非肿瘤肝细胞内免疫染色阳性细胞数,计算出每张切片的阳性细胞百分数,按阳性细胞百分数分为4个等级,低于5%为阴性(-),5%~25%为(+),26%~50%为(++),51%以上为(+++)。统计学处理采用χ^2检验。

2 结果

2.1 E-cadherin在肝癌及癌旁组织中的表达

E-cadherin呈棕黄色颗粒,主要分布在胞膜和胞浆中。在33例肝细胞癌组织中E-cadherin染色阳性11例,表达总阳性率为33.33%,其中阳性强度以(+)~(++)为主;癌旁组织阳性率为77.78%,癌组织与癌旁组织阳性率差异有显著性($P<0.05$)。

2.2 E-cadherin表达与肝细胞癌转移的关系

将未转移组与转移组作比较,未转移组肝癌中E-cadherin的阳性率为42.9%;已转移组则为16.7%,两组比较,差异有显著性($P<0.05$)。

(下转415页)

作者简介:张艳玲(1966-),女,云南省昆明市人,硕士研究生,主治医师,主要从事肿瘤的放疗化疗方面的研究。电话:(023)68752516
收稿日期:2000-07-12;修回日期:2000-12-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

不断的血管生成。以基因剔除的方法阻断血管刺激因子 IGF-Ⅱ的正常表达或分别给予重组的血管生成抑制剂 IFN-α, minocycline 及 TNP-470, 均导致肿瘤内血管密度减少, 肿瘤奇迹般缩小, 与此同时处于增殖期的肿瘤细胞数并未减少, 但肿瘤细胞凋亡指数明显提高[6], 我们的实验结果与之一致。目前对此现象的解释认为血管形成通过旁分泌机制调控了肿瘤细胞凋亡发生, 由血管内皮细胞、巨噬细胞及其它一些宿主细胞产生的血管生长因子通过介导血管形成而支持肿瘤细胞生长, 抑制肿瘤细胞凋亡[7,8]。间接提示阻断血管生长因子的血管生成作用可能通过促进肿瘤细凋亡的途径而影响肿瘤生长。

本实验还发现给予 VEGF 抗体后在增多的凋亡肿瘤细胞附近可见较多凋亡的微血管内皮细胞, 处于增殖期的内皮细胞少见。抑制 VEGF 的作用能够促进内皮细胞凋亡而导致血管消退, Alon 等[9] 在新生儿视网膜病变的研究中有类似的报道。Alon 发现将新生鼠暴露于高氧环境后 VEGF 表达降低的同时凋亡的内皮细胞增加, 视网膜血管形成减少, 相反在暴露于高氧的起始时期给予眼内注射 VEGF 可以抑制内皮细胞凋亡而使视网膜血管重建。本结果提示抑制内皮细胞增殖, 促进内皮细胞凋亡可能是 VEGF 抗体发挥抗血管生成作用的途径之一。

对于高度血管化肿瘤, 封闭 VEGF 功能有很大治疗意义已在横纹肌肉瘤, 恶性胶质瘤, 平滑肌肉瘤等多种肿瘤实验性动物模型中取得显著抑瘤效果。本结果在证实 VEGF 抗体对人骨肉瘤 OS-732 血管形成及肿瘤生长抑制作用的同时进一步探讨其机制, 表明 VEGF 可能成为抗骨肉瘤血管生成治疗的一个理想靶点。

参考文献:

[1] King K L, Cidlowski J A. Cell cycle and apoptosis: comman pathways to life and death[J]. J Cell Biochem, 1995, 58(2): 175—180.

[2] 李颖嘉, 王　东, 高奉浔. VEGF 抗体对骨肉瘤 OS-732 血管生成的抑制作用[J]. 第三军医大学学报, 1999, 21(7): 495—498.

[3] 付生法. 检测血管生长因子作用的鸡胚绒毛尿囊膜技术[J]. 军事医学科学院院刊, 1993, 17(4): 294.

[4] Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana C D, *et al*. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor KDR correlates with vascularity, metastasis and proliferation of human colon cancer[J]. Cancer Res, 1995, 55(18): 3 964—3 968.

[5] Lu C, Tanigawa N. Spontaneous apoptosis is inversely related to intra-tumoral microvessel density in gastric carcinoma[J]. Cancer Res, 1997, 57(2): 221—224.

[6] Christofori G, Naik P, Hanahan D. Deregulation of both imprinted and expressed alleles of the insulin like growth factor Ⅱ gene during β-cell tumorigenesis[J]. Nat Genet, 1995, 10(2): 196—201.

[7] Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorgensis[J]. Cell, 1996, 86(3): 353—364.

[8] Tanaka S, Wands J R. Insulin receptor substrate 1 overexpression in human hepatocellular carcinoma cells prevents transforming growth factor β1-induced apoptosis[J]. Cancer Res, 1996, 56(15): 3 391—3 394.

[9] Alon T, Hemo I, Itin A, *et al*. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity[J]. Nat Med, 1995, 1(10): 1 024—1 028.

（编辑　薛国文）

（上接 412 页）

3　讨论

E-cadherin 为一种钙依赖性的跨膜糖蛋白, 参与形成和维护正常细胞间的联结, 是介导细胞间联结最重要的一类分子。上皮钙粘蛋白(E-cadherin)主要存在于人和动物的上皮细胞, 是维护上皮细胞形态和结构的完整性和极性的重要分子[1]。人类 E-cadherin 基因定位于 16 号染色体 q22.1。E-cadherin 在人类癌肿中的表达情况已有较多的报道, 尽管其研究结果不尽一致, 但已证实和癌肿生物学行为之间存在必然联系。其内在本质是 E-cadherin 表达下降, 致其介导的细胞粘附特性减弱, 从而继发一系列的癌细胞浸润、播散、转移的病理过程。

1989 年, Behrens[2] 发现 E-cadherin 的粘附功能丧失可使细胞获得高侵袭表型。无侵袭力的 MDCK 细胞表面表达较多的 E-cadherin 分子。体外试验从正反两方面充分证明 E-cadherin 确有抑制侵袭转移功能[3,4]。大量临床研究也证明, 临床各主要肿瘤, 包括乳腺癌[5] 等, E-cadherin 丧失或下调与肿瘤细胞高侵袭转移性、肿瘤病期进展和病人预后不良密切相关[1]。因此, 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。

本研究发现, E-cadherin 在肝细胞癌的阳性率为 33.33%, 显著低于癌旁肝组织的 E-cadherin 阳性率 77.78%, 说明 E-cadherin 表达异常可能与肝细胞癌的发生有一定关系。而转移组 E-cadherin 的阳性率 16.7% 明显低于未转移组 42.9%（$P<0.05$), 提示, E-cadherin 的下调使肝癌细胞出现高侵袭转移表型, 同种细胞间的粘附减弱或丧失, 癌细胞扩散, 向其他部位转移。对 E-cadherin 在侵袭转移中作用的深入研究可望找到新的治疗方法。

关键词: 肝癌; E-cadherin; 肿瘤浸润
中图法分类号: R735.7　　文献标识码: B

参考文献:

[1] Birchmeier W. Cadherin expression in carcinomas: role of the formation of cell junction and the prevention of invasiveness[J]. Biochim Biophys Acta, 1994, 1 198(1): 11—26.

[2] Behrens J, Mareel M M, Van Roy F M, *et al*. Dissecting tumor cell invasion: Epithelial cell acquire invasive properities after the loss of uvomorulin-mediated cell-cell adhesion[J]. J Cell Biol, 1989, 108(6): 2 435—2 447.

[3] Frixen U H, Behrens J, Sachs M. E-cadherin-medicated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells[J]. J Cell Biol, 1991, 113(1): 173—185.

[4] Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogentic regulator[J]. Science, 1991, 251(5 000): 1 451—1 455.

[5] Moll R, Mitze M, Frixen U H, *et al*. Differential loss of E-cadherin expression in infiltrating ductal and lobular breast carcinoma[J]. Am J Pathol, 1993, 143(6): 1 731—1 742.

（编辑　陈聪连）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net