

· 临床研究 ·

## E-cadherin 及 sE-cadherin 在 42 例前列腺癌中的表达及意义

高双友<sup>1</sup>, 宋蕊<sup>2</sup>, 李双利<sup>1</sup>, 刘俊江<sup>1</sup>, 黄克岭<sup>1</sup>, 李连印<sup>1</sup>

(华北煤炭医学院附属开滦医院: 1. 泌尿外科; 2. 心胸外科, 河北 063000)

**摘要:**目的 探讨 E-cadherin(E-cad)及 sE-cadherin(sE-cad)在前列腺癌侵袭、转移和预后中的意义。方法 采用免疫组织化学二步法及酶联免疫吸附测定法检测。结果 E-cad 在前列腺癌(Pca)、良性前列腺增生(BPH)组织中阳性表达率差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与 Pca 的病理分级无相关性;与临床分期显著相关;Pca 组血清 sE-cad 水平明显高于 BPH 组及正常组,与 Pca 的分期呈正相关,与病理分级无关。结论 E-cad 的表达下调,sE-cad 水平升高在前列腺癌发生、发展中起重要作用,其共同参与前列腺癌的浸润转移过程,二者是判断前列腺癌的生物行为及预后的重要因素。

**关键词:**前列腺癌;上皮性钙黏蛋白;可溶性上皮钙黏蛋白;

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.23.039

中图分类号:R737.25;R730.43

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)23-3240-02

## The expression and significance of E-cadherin and sE-cadherin in 42 cases of prostate cancer

GAO Shuang-you, SONG Rui, LI Shuang-li, et al,

(1. Department of Urinary Surgery; 2. Department of Cardiothoracic Surgery,

Affiliated KaiLuan Hospital, North China Coal Medical College, Hebei 063000, China).

**Abstract: Objective** To explore the values of the E-cad and the sE-cad in invasion, metastasis, prognosis in Pca. **Methods** experiment by the Immunohistochemical dichro-step method and enzyme-linked immunoadsorbent assay. **Results** Positive rate of E-cad in Pca group is lower than BPH, the difference was significant; There had no significant correlation between the E-cad positive expression and clinicopathologic classification; The low expression of E-cad was correlate clinical stage; The levels of sE-cad in serums of patient with Pca obviously higher than that in patients with BPH and normal control; There were significant correlations between sE-cad level with the tumor clinical stage, but no significant correlation with pathological grade. **Conclusion** The down regulation about expression of E-cad and the significant high serum concentrations of sE-cad may play an important role in the generation and development of Pca, They are strongly related with invasion and metastasis of Pca, can help to evaluate the biological behavior and prognosis of Pca.

**Key words:** Prostate cancer; Epithelium cadherin; Soluble epithelium cadherin

肿瘤的侵袭转移是癌症患者死亡的主要原因,控制肿瘤细胞的侵袭和转移仍是当今肿瘤研究中的重要课题。研究表明细胞黏附分子在肿瘤的发生、进展和侵袭转移中起重要作用。上皮性钙黏蛋白是一种  $Ca^{2+}$  依赖性维护上皮细胞形态、结构的完整性和极性的重要细胞黏附分子<sup>[1]</sup>,主要分布在各种上皮组织,维持上皮细胞之间黏附连结,保持肿瘤组织的完整性<sup>[2]</sup>,抑制肿瘤细胞脱离原发灶,从而抑制肿瘤转移。因此 E-cadherin(E-cad)的突变或异常表达直接影响肿瘤的侵袭、转移,并与生存和预后密切相关<sup>[3]</sup>。本研究检测 E-cad 在前列腺癌(Pca)、良性前列腺增生(BPH)组织中的表达情况,检测 sE-cadherin(sE-cad)在 Pca、BPH、正常组血清中的水平,旨在探讨 E-cad 及 sE-cad 在 Pca 侵袭转移、预后中的意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2006 年 1 月至 2009 年 1 月本院住院患者 113 例,均行手术治疗,根据术后病理检查结果分为两组, Pca 组 42 例, BPH 组 71 例;标本经 10% 甲醛溶液固定、常规石蜡包埋存档待用;113 例患者术前均抽取清晨空腹静脉血 5 mL,离心-70℃ 储存待测,根据术后病理检查结果分为 Pca、BPH 组两组血清标本。选取本院健康体检中心的健康男性 20 例留取血清标本作为正常组。病理分级按 Gleason 评分方法, 2~4、5~7、8~10 分分别为高(10 例)、中(13 例)、低分化(19 例)3 级;分期按 Jewett-whitmore-Prout 方法: A(8 例)、B(17 例)、C(12 例)、D 期(5 例)。

**1.2 试剂及方法** 即用型鼠抗人上皮性钙黏蛋白单克隆抗体

(ZM-0092)、免疫组化二步法试剂盒(PV-6002)等均购于北京中杉金桥生物技术有限公司。采用 ELISA 法测定 sE-cad,鼠抗人 sE-cad 单抗酶标板(8×12 孔)等购于上海浙沛生物科技有限公司(美国 ADL 公司产品),实验操作严格按试剂盒说明书进行。

**1.3 结果判断** 免疫组化结果判断标准<sup>[4-5]</sup>:以细胞膜和(或)细胞质内出现棕黄色着色为阳性,在显微镜下观察并计数,< 25% 的癌细胞可见阳性染色定为阴性,≥25% 的癌细胞可见阳性染色定为阳性。癌细胞的染色强度分为 3 级:无着色为 1 级;浅黄色为 2 级;棕黄色为 3 级。每张切片的最后得分为两次评分乘积(1~6),将 1~6 分为两级:≥4 为阳性(+),<4 为表达阴性(-)。sE-cad 浓度值计算:在波长 450 nm 酶标仪上读取各孔的 OD 值,用标准物的浓度与 OD 值建立标准曲线的直线回归方程式(浓度=6.822 85-3.202 5×OD 值),将样品的 OD 值代入方程式,计算出浓度值。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS13.0 统计软件进行实验数据分析,组间采用  $\chi^2$  检验,取 Likelihood Ratio 似然比  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多样本间比较用方差分析,两样本比较方差齐时用  $t$  检验,方差不齐用  $t'$  检验;采用 Spearman 等级相关分析;以  $\alpha=0.05$ (双侧)为检验水准。

## 2 结果

## 2.1 E-cad 的表达结果

**2.1.1 E-cad 在 BPH、Pca 组织中的表达** E-cad 阳性表达率分别为 94.37%(67/71)、45.24%(19/42),差异有统计学意义

( $\chi^2=32.376, P<0.05$ )。

**2.1.2 E-cad 在 Pca 病理分级中的表达** 高、中、低 3 组阳性表达率分别为 70.00% (7/10)、53.85% (7/13)、26.32% (5/19), 差异无统计学意义 ( $\chi^2=5.780, P>0.05$ )。

**2.1.3 E-cad 在 Pca 临床分期中的表达** A、B、C、D 4 期阳性表达率分别为 87.50% (7/8)、47.06% (8/17)、25.00% (3/12)、20.00% (1/5), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=9.806, P<0.05$ )。将 4 期分为 A+B、C+D 即为早、晚期两组, 阳性表达率分别为 60.00% (15/25)、23.53% (4/17), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=5.642, P<0.05$ )。

## 2.2 sE-cad 检测结果

**2.2.1 正常组、BPH 组与 Pca 组 sE-cad 水平** 正常组 ( $5.651 0 \pm 1.030 3$ )  $\mu\text{g/L}$ 、BPH 组 ( $6.227 5 \pm 1.951 8$ )  $\mu\text{g/L}$ 、Pca 组 ( $12.486 0 \pm 6.173 1$ )  $\mu\text{g/L}$ , Pca 组与 BPH 组和正常组比较差异具有统计学意义 ( $F=41.364, P<0.001$ ), 而正常组与 BPH 组比较差异无统计学意义 ( $F=3.589 2, P>0.05$ )。

**2.2.2 Pca 病理分级中 sE-cad 水平** 高、中、低分化分别为 ( $10.121 3 \pm 3.390 4$ )  $\mu\text{g/L}$ 、( $14.728 8 \pm 9.408 2$ )  $\mu\text{g/L}$ 、( $15.499 0 \pm 5.312 6$ )  $\mu\text{g/L}$ , sE-cad 水平随病理分级的增高而增加, 但 3 组之间差异无统计学意义 ( $F=3.986 0, P>0.05$ )。

**2.2.3 Pca 临床分期中 sE-cad 水平** A ( $9.473 2 \pm 2.514 8$ )  $\mu\text{g/L}$ 、B ( $8.882 6 \pm 3.783 0$ )  $\mu\text{g/L}$ 、C ( $15.909 2 \pm 5.815 3$ )  $\mu\text{g/L}$ 、D ( $19.614 5 \pm 7.786 9$ )  $\mu\text{g/L}$  4 期 sE-cad 水平差异具有统计学意义 ( $F=9.805, P<0.001$ ); 将 4 期分为 A+B、C+D 即为早、晚期两组, (A+B) 期 ( $9.071 6 \pm 3.385 9$ )  $\mu\text{g/L}$ 、(C+D) 期 ( $16.999 0 \pm 6.437 2$ )  $\mu\text{g/L}$ , 发生转移的晚期 Pca 患者 sE-cad 水平较早期 Pca 显著升高, 差异有统计学意义 ( $F=3.614 5, t'=4.658 3, P<0.05$ )。

**2.3 E-cad 与 sE-cad 的相关性** E-cad 阴性表达组 sE-cad 水平 ( $14.451 3 \pm 6.788 7$ )  $\mu\text{g/L}$  显著高于阳性表达组 ( $9.093 5 \pm 3.337 1$ )  $\mu\text{g/L}$ , 差异有统计学意义 ( $F=4.138 4, P<0.05$ )。

## 3 讨论

人类 E-cad 基因 (CDH1) 位于 16q22.1<sup>[6]</sup>, 相对分子质量为 120 kD, 于 1995 年由 Bexx 首先克隆。E-cad 被视为抑制肿瘤浸润及转移因子, 其与前列腺癌的关系日益受到重视, 其异常表达与前列腺癌进展期、肿瘤转移和预后差相关<sup>[7]</sup>。Kallakury 等<sup>[8]</sup>对 118 例前列腺癌的研究发现肿瘤恶性程度越高, 细胞分化越差, E-cad 表达下降或缺失的比率越高, 发生浸润转移的概率越大, 预后越差, E-cad 异常表达与 Gleason 分级、分期呈正相关。

本研究显示, BPH 组织中, E-cad 多数呈阳性表达, 阳性细胞定位于细胞质或细胞膜上, 呈棕黄色 (封 2 图 1); 而 Pca 组织多数呈阴性表达 (表达下调或异常表达), 两组差异有统计学意义, 同时 E-cad 的表达与临床分期相关, 分期越晚 E-cad 的阳性表达率就越低 (异常表达率就越高), 相互之间差异显著, 且早、晚期比较差异更为显著。E-cad 表达与前列腺癌的分化程度无关, 但研究发现分化程度越低, E-cad 阳性表达率就越低 (异常表达率就越高), 与以往研究不相一致。考虑其原因为, 在肿瘤形成的过程中, 受到多种致癌因素的影响, 而控制肿瘤分化的基因有多种, E-cad 仅是其中一个因素, 其异常表达不足以对肿瘤的分化程度产生决定性影响, 见封 2 图 2~4 (E-cad 在 Pca 不同分化阶段的阳性表达情况)。

E-cad 在体内有组织型和可溶型两种存在形式, 组织型 E-cad 是一种的跨膜糖蛋白, 在特定条件下, 其可经蛋白酶降解脱落成分子质量约为 80 kD 的 sE-cad。Kuefer 等<sup>[9-10]</sup>研究认

为, sE-cad 可作为预测前列腺癌进展和转移的指标, sE-cad 水平与前列腺癌的恶性程度呈正相关。本研究结果表明, Pca 患者血清 sE-cad 水平明显高于 BPH 组及正常组, 差异有统计学意义, 而正常组与 BPH 组 sE-cad 水平差异无统计学意义, sE-cad 水平与前列腺癌的分期呈正相关, 且早期与晚期患者差异有统计学意义, 晚期患者较早期患者明显升高; sE-cad 水平虽然随着病理分级的增高而增高, 但与病理分级无关。目前有关这方面的研究较少且结论不一, 尚需扩大样本量, 进一步证实 sE-cad 与病理分级的关系。

本研究通过以 E-cad 在 Pca 组织中表达情况, 将 42 例 Pca 分为阳性、阴性表达组, 测定 sE-cad 水平, 结果显示 sE-cad 与 E-cad 呈负相关。

综上所述, 研究表明, E-cad 的表达下调、sE-cad 平升高与 Pca 侵袭转移密切相关, 二者是判断 Pca 生物学行为及预后的重要因素。目前向上皮性肿瘤细胞中转移 E-cad 基因, 以抑制肿瘤细胞的浸润转移成为肿瘤治疗领域的热点, 本研究为前列腺癌引入有效的靶分子进行基因治疗和生物治疗提供了一个新的思路。

## 参考文献:

- [1] 雷淑慧, 蒋幼凡. 上皮型钙黏附蛋白及其连环蛋白的生物学特征以及在肺癌中的研究[J]. 重庆医学, 2006, 35 (13): 1226.
- [2] 刘喜波, 孟春琴. E-cadherin 在乳腺癌中的表达及意义[J]. 重庆医学, 2005, 34(3): 430.
- [3] Shibata T, Hirohashi S. E-cadherin cell adhesion system in human cancer[J]. Seikagaku, 2006, 78 (7): 647.
- [4] Ito R, Oue N, Zhu X, et al. Expression of integrin-linked kinase is closely correlated with invasion and metastasis of gastric carcinoma[J]. Virchows Arch, 2003, 442(2): 118.
- [5] 戚晓平, 钱斌, 林考兴, 等. 前列腺癌组织中 ILK 和 E-cadherin 的表达及其意义[J]. 实用癌症杂志, 2004, 5(19): 478.
- [6] Halbleib JM, Nelson WJ. Cadherins in development: cell adhesion, sorting, and tissue morphogenesis[J]. Genes Dev, 2006, 20(23): 3199.
- [7] 王红军, 史成章, 秦先峰, 等. Ezrin, FAK, E-cadherin 在大肠癌组织中的表达及其意义[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 15(6): 591.
- [8] Kallakury BV, Sheehan CE, Winn-Deen E, et al. Decreased expression of catenins (alpha and beta), p120 CTN, and E-cadherin cell adhesion proteins and E-cadherin gene promoter methylation in prostatic adenocarcinomas [J]. Cancer, 2001, 92(11): 2786.
- [9] Kuefer R, Hofer MD, Gschwend JE, et al. The role of an 80 kD fragment of E-cadherin in the metastatic progression of prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(17): 6447.
- [10] Kuefer R, Hofer MD, Zorn CS, et al. Assessment of a fragment of e-cadherin as a serum biomarker with predictive value for prostate cancer[J]. Br J Cancer, 2005, 92 (11): 2018.