

食管癌 -连环蛋白、核因子 B 的表达及意义

王 蕾,刘惠民,梁 爽

Expression of β -cat and NF- κ B in Esophageal Carcinoma and Its Significance

WANG Lei, LIU Hui-min, LIANG Shuang

Department of Pathology, College of Medicine, Hebei University of Engineering, Handan 056029, China

Abstract: **Objective** To study the expression of β -cat and NF- κ B in human esophageal carcinoma and its significance. **Methods** The expression of β -cat and NF- κ B in 78 cases of esophageal carcinoma and 40 cases of normal esophageal were detected by immunohistochemical staining. **Results** The positive expression rate of β -cat in esophageal carcinoma was 70.51%, which was much higher than that in normal esophageal (22.50%) ($P < 0.05$). The positive expression rate of NF- κ B in esophageal carcinoma was 58.87%, and which was higher than that in normal esophageal (15.00%) ($P < 0.05$). The expression of β -cat was closely correlated with the differentiation, TNM and lymph nodes metastasis ($P < 0.05$), while NF- κ B positive staining was correlated with TNM and lymph nodes metastasis ($P < 0.05$). The expression of β -cat and NF- κ B in esophageal carcinoma was correlated ($P < 0.05$). **Conclusion** β -cat and NF- κ B is up-regulated in esophageal carcinoma, both of them may play an important role in metastasis and proliferation during the occurrence of esophageal carcinoma.

Key words: Esophageal carcinoma; β -cat; NF- κ B; Metastasis

摘 要: **目的** 探讨 β -cat 和 NF- κ B 在食管癌组织中的表达及意义。**方法** 采用免疫组化 SP 法检测 78 例食管癌和 40 例正常食管粘膜中 β -cat 和 NF- κ B 的表达情况。**结果** β -cat 在 78 例食管癌中的阳性率 70.51% 显著高于 40 例正常食管粘膜中的阳性率 22.50% ($P < 0.05$)。NF- κ B 在 78 例食管癌中的阳性率 58.87% 显著高于 40 例正常食管粘膜中的阳性率 15.00% ($P < 0.05$)。 β -cat 异常表达与食管癌的病理解分化程度、淋巴结转移和临床分期具有相关性 ($P < 0.05$)，NF- κ B 的表达与肿瘤淋巴结转移、病理分期相关 ($P < 0.05$)。食管癌中 β -cat 和 NF- κ B 的表达相关 ($P < 0.05$)。**结论** β -cat 和 NF- κ B 在食管癌中表达上调，两者可能共同参与了食管癌的转移，在食管癌的发生发展中起重要作用。

关键词: 食管癌; β -cat; NF- κ B; 转移

中图分类号: R735.1 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2008)11-0803-02

0 引言

肿瘤的转移是一个复杂的过程,已知许多细胞间信息传递分子参与该过程,而近年来细胞内信号转导中的一些信号分子与肿瘤之间关系的发现使得该领域的研究更加活跃。本研究拟用免疫组化 SP 法检测人食管鳞状细胞癌中 β -连环蛋白(β -catenin, β -cat)、核因子 B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的表达,初步探讨两者与食管癌的临床病理关系。

1 资料与方法

1.1 资料 收集 2000~2006 年在河北工程大学医学院病理学系进行病理检查的食管鳞状细胞癌石蜡包埋标本 78 例,所有病例根治性手术前均未行化疗或放疗。男 53 例,女 25 例。年龄 39~79 岁,平均

年龄 59.3 岁,中位年龄 58 岁。淋巴结转移 43 例,非淋巴结转移 35 例。按 WHO(1996)分类标准进行组织学分级:高分化 24 例,中分化 24 例,低分化 30 例。所有病例根据国际抗癌联盟(UICC)1997 年修订的 TNM 分期标准进行分期。另取胃镜检出的 40 例正常食管粘膜作为对照。

1.2 方法 (1)试剂:兔抗人 NF- κ B p65 多克隆抗体购自 Santa Cruz Biotechnology,鼠抗人单克隆抗体 β -cat 和即用型 SP 试剂盒均购自福州迈新公司。(2)步骤:采用免疫组化 SP 法,玻片经多聚赖氨酸行防脱片处理,微波抗原修复。染色过程按试剂盒说明操作。

1.3 结果判断 切片免疫组化染色以已知阳性的肺癌为阳性对照,以 PBS 代替一抗为阴性对照。染色均以细胞内出现棕黄色颗粒为阳性细胞,两名病理医生在显微镜下计数 10 个高倍视野,按阳性细胞所占百分比并参考着色强度分级如下:(-):阳性细胞数 $< 10\%$;(+):阳性细胞数 $10\% \sim 24\%$;(+

收稿日期:2007-11-02;修回日期:2008-02-20

作者单位:056029 河北邯郸,河北工程大学医学院病理学教研室

作者简介:王蕾(1975-),女,硕士,讲师,主要从事食管癌转移机制的研究

+) :阳性细胞数 25 %以上。

1.4 统计学方法 用 SPSS10.0 统计软件分析数据,采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 -cat、NF- B 在食管鳞状细胞癌中的表达 -cat 阳性物质分布于细胞核或胞膜,NF- B 阳性物质主要分布于胞浆。在 78 例食管癌中 -cat、NF- B 阳性表达率显著高于正常食管粘膜 ($P<0.05$),见表 1。

表 1 食管癌和正常食管粘膜中 -cat、NF- B 的表达

Tab 1 The expression of -cat and NF- B in esophageal carcinoma and normal esophageal

组别	例数	-cat		P	NF- B		P
		阳性例数	阳性率 (%)		阳性例数	阳性率 (%)	
食管癌	78	46	58.97		55	70.51	
正常食管	40	9	22.50	<0.05	6	15.00	<0.05

2.2 食管癌组织中 -cat、NF- B 表达与临床病理指标之间的关系 -cat 阳性表达与食管癌的病理分化程度、淋巴结转移和临床分期具有相关性 ($P<0.05$),NF- B 的阳性表达与肿瘤淋巴结转移、病理分期相关 ($P<0.05$)。NF- B 和 -cat 的阳性表达与患者的性别、年龄、肿瘤的部位、大小无显著相关 ($P>0.05$),见表 2。

表 2 食管癌组织中 -cat、NF- B 的表达与临床病理特征的关系

Tab 2 Correlation between expression of -cat、NF- B and clinicopathologic characteristics of esophageal carcinoma

临床病理特征	例数	-cat		P	NF- B		P
		阳性例数	阳性率 (%)		阳性例数	阳性率 (%)	
分化程度							
高分化	24	11	45.83		14	58.33	
中分化	24	15	62.50		18	75.00	
低分化	30	20	66.67	<0.05	23	76.67	>0.05
淋巴结转移							
有转移	43	27	62.79		30	69.77	
无转移	35	19	54.29	<0.05	25	71.43	<0.05
病理分期							
+	37	18	48.65		24	64.86	
+	41	28	68.29	<0.05	31	75.61	<0.05

2.3 食管癌组织中 -cat 与 NF- B 表达之间的关系 78 例食管癌中 -cat 和 NF- B 共同阳性率为 32.78 %,均为阴性 35.09 %, -cat 阳性、NF- B 阴性为 13.97 %,NF- B 阳性、-cat 阴性为 21.02 % ($\chi^2=5.34, P<0.05$),表明食管癌中 -cat 和 NF- B 的表达具有正相关性。

3 讨论

在细胞内, -cat 与 cad 胞内肽段结合形成复合体(cadherin-catenin complex, ccc)。当 -cat 的酪氨酸磷酸化后即与 ccc 分离,游离的 -cat 作为信号

转导分子参与 Wnt 信号通路。上皮钙黏蛋白(epithelial-cadherin, E-cad)由于失去锚着连接,细胞黏附功能降低,导致细胞分散程度增加、移动加强和侵袭。部分 -cat 进入核内,与转录调控因子结合,使这些因子失去调控基因转录的作用,导致与细胞增殖有关的基因转录,使细胞过度增殖。因此,现在认为 -cat 是一种促癌因子^[1],它的功能异常是导致细胞向癌变方向发展的原因之一^[2-3]。本研究发现 -cat 的表达与肿瘤的浸润深度、TNM 分期、分化程度及有无淋巴结转移有关。

核因子 NF- B 是具有多向性转录调节功能的核转录因子。当受到各种细胞外信号刺激时被激活,进入细胞核与靶基因上的特异性位点结合,发挥调节作用。田芳等^[4]通过免疫细胞化学法和 Western blot 法发现,NF- B 的亚单位 p50、p65 在食管鳞癌细胞系中的表达升高,并通过 EMSA 法证实了进入到核内的 p50、p65 具有与 DNA 结合并促进转录的能力。我们对 78 例食管癌石蜡标本研究发现 NF- B 在食管癌中的阳性率显著高于正常食管粘膜中的阳性率,且其表达与食管癌淋巴结转移相关,表明其参与了食管癌的发生发展。这与 Sasaki 等^[5]的研究相符。

已证明,糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 能使 -cat 磷酸化,同时 GSK-3 又是 I B 激酶/ I B-NF B 通路中的成员,能使某些蛋白因子泛素化而调节信号转导乃至细胞增殖。Wnt 信号系统和 NF- B 信号系统通过 GSK-3 进行了“交谈”^[6]。本实验证实 -cat 与 NF- B 在食管癌组织中的表达有相关性。

总之, -cat 与 NF- B 在食管癌中均过度表达且相关,两者可能在食管癌细胞转移上共同起作用,导致肿瘤细胞的转移。

参考文献:

[1] Peifer M. -catenin as oncogene: the smoking gun[J]. Science, 1997, 275(5307): 1752-1753.
[2] Rimm DL, Caca K, Hu G, et al. Frequent nuclear/ cytoplasmic localization of -catenin without exon 3 mutation in malignant melanoma[J]. Am J Pathol, 1999, 154(2): 325-329.
[3] Chan TA, Wang ZH, Dang LH, et al. Targeted inactivation of CTNNB1 reveals unexpected effects of beta 3/catenin mutation[J]. Proc Natl Acad Sci, USA, 2002, 99(12): 8265-8270.
[4] 田芳, 许培荣, 侯卫红, 等. NF- B 信号通路在食管鳞癌细胞系中的激活[J]. 肿瘤防治研究, 2006, 33(1): 11-14.
[5] Sasaki N, Morisaki T, Hashizume K, et al. Nuclear factor- kappa- p65 (RelA) transcription factor is constitutively activated in human gastric carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(12): 4136-4142.
[6] 黄华艺, 查锡良. 连环蛋白与肿瘤[J]. 中华病理学杂志, 2000, 29(3): 227-229.

[编辑:刘红武;校对:马福元]