



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.01.014
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3760.shtml

· 基础研究 ·

大肠癌组织中 CEA 表达与肝转移的关系

徐元兵^{1,2}, 林源¹, 金钦文¹, 刘懿¹, 陈建思¹, 胡超华²

(1. 湖北省孝感市中心医院 普通外科 III, 湖北 孝感 433200; 2. 广西医科大学附属肿瘤医院 胃肠外科, 广西南宁 530021)

摘要

目的: 探讨癌胚抗原 (CEA) 在大肠癌组织中的表达及其与肝转移的关系。

方法: 采用免疫组化法分别检测伴肝转移大肠癌的原发灶与肝转移灶、无肝转移大肠癌组织以及正常肠管黏膜组织中 CEA 的表达, 比较 CEA 在上述 4 种组织中阳性表达率与表达强度的差异。

结果: 伴肝转移大肠癌的原发灶、肝转移灶、无肝转移大肠癌组织中 CEA 的阳性表达率分别为 97.22%、100%、91.67%, 均高于正常肠管黏膜组织 (19.44%) (均 $P < 0.05$)。4 种组织之间的 CEA 表达强度依次为: 肝转移灶 > 伴肝转移大肠癌原发灶 > 无肝转移大肠癌组织 > 正常肠管黏膜 (均 $P < 0.05$)。

结论: 大肠癌组织中 CEA 表达水平可能与其肝转移密切相关; CEA 的高表达可能预示大肠癌的肝转移风险增高。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(1):69-73]

关键词

肝肿瘤 / 继发性; 结直肠肿瘤; 癌胚抗原

中图分类号: R735.7

Relationship of CEA expression in colorectal cancer tissue and liver metastasis

XU Yuanbing^{1,2}, LIN Yuan¹, JIN Qinwen¹, LIU Yi¹, CHEN Jiansi¹, HU Chaohua²

(1. Department of General Surgery III, Xiaogan Central Hospital, Xiaogan, Hubei 433200, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Cancer Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Corresponding author: LIN Yuan, Email: gxlinyuan789@126.com

ABSTRACT

Objective: To investigate the carcino-embryonic antigen (CEA) expression in colorectal cancer tissue and its relationship with liver metastasis.

Methods: The CEA expressions in the tissues that included the primary lesion and liver metastases of liver metastatic colorectal cancer, and colorectal cancer without liver metastasis as well as normal colorectal mucosa were detected by immunohistochemical staining. The CEA positive expression rates and expression intensities among the above 4 types of tissues were compared.

Results: The CEA positive expression rate in the primary lesion and liver metastases of liver metastatic colorectal cancer, colorectal cancer tissue without liver metastasis and normal colorectal tissue was 97.22%, 100%, 91.67% and 19.44% respectively, which were all significantly higher than that in the normal colorectal mucosa (19.44%) (all $P < 0.05$). The CEA expression intensity in a significantly increased to decreased order was: liver metastases,

收稿日期: 2013-11-20; 修订日期: 2013-12-27。

作者简介: 徐元兵, 湖北省孝感市中心医院住院医师, 主要从事肝胆、胃肠、乳腺肿瘤方面的研究。

通信作者: 林源, Email: gxlinyuan789@126.com

primary lesion of liver metastatic colorectal cancer, colorectal cancer without liver metastasis and normal colorectal mucosa (all $P < 0.05$).

Conclusion: The CEA expression level in colorectal cancer tissue may closely be associated with liver metastasis, and high CEA expression of the colorectal cancer tissue may predict an increased risk of liver metastasis.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(1):69-73]

KEYWORDS Liver Neoplasms/second; Colorectal Neoplasms; Carcinoembryonic Antigen

CLC number: R735.7

结直肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一，其最常见的远处转移部位是肝脏^[1-3]。肝转移是影响大肠癌患者治愈率和生存率的重要因素^[4-7]。大肠癌的肝转移常常不伴有其他部位的转移而独立存在，但其转移机制尚未完全明了。癌胚抗原（CEA）常常在结直肠癌表达，与结直肠癌肝转移密切相关。本研究通过对比检测结直肠癌原发灶及肝脏转移灶组织中 CEA 的表达，探讨大肠癌组织 CEA 表达与肝转移的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2007 年 1 月—2012 年 4 月广西医科大学附属肿瘤医院结直肠癌患者 72 例，其中伴肝转移者（转移组）和无肝转移者（无转移组）各 36 例。36 例结直肠癌肝转移患者中男 22 例，女 14 例；中位年龄为（ 58 ± 14 ）岁；结肠癌患者 22 例，直肠癌患者 14 例。36 例结直肠癌无肝转移患者中男 21 例，女 15 例；中位年龄为（ 60 ± 11 ）岁；结肠癌患者 25 例，直肠癌患者 11 例。两组资料的性别、年龄及肿瘤部位的基本情况无统计学差异（ $P > 0.05$ ）（表 1）。所有患者均有完整临床及病理资料，均经术后病理确诊，术前均未行新辅助化疗、放疗及生物靶向等辅助治疗，术前检测肝肾功能均正常。

1.2 病理取材

正常结直肠癌肠管黏膜组织 36 例：取距离肿瘤 5~10 cm 切缘，术后病理证实无癌的正常结直肠组织；结直肠癌无任何远处部位转移的原发肿瘤组织 36 例；结直肠癌肝转移组原发灶组织 36 例；肝转移灶组织 36 例。上述病例存档的肿瘤组织和正常组织蜡块各一个，5 μm 切片行免疫组

化 Envision 法测定组织 CEA。

表 1 两组患者一般资料比较

参数	无转移组	转移组	P
年龄（岁）	58 ± 14	60 ± 11	0.130
性别			
男	21	22	0.810
女	15	14	
肿瘤部位			
结肠	22	25	0.458
直肠	14	11	
原发病灶 T 分期			
T ₁	0	0	0.020
T ₂	10	2	
T ₃	17	17	
T ₄	9	17	
淋巴结转移			
有	11	22	0.009
无	25	14	

1.3 免疫组织化学染色及结果判断

组织 CEA 评定标准：阳性表达级别采用双评分半定量法^[8]：阳性细胞比例计分：无阳性细胞 0 分；阳性细胞百分率 1%~25% 为 1 分；26%~50% 为 2 分；51%~75% 为 3 分；76%~100% 为 4 分。显色度计分：高倍镜（ $\times 400$ ）下取表达最强部位，按显色程度分，显色与背景相似者为 0 分；显色浅，略高于背景者为 1 分；中度显色，明显高于背景为 2 分；强染，显色深棕色为 3 分。总积分：将上述两种积分相加即得总积分，0 分为阴性（-），1~2 分为阳性（+），3~5 分为中度阳性（++），6~7 分为强阳性（+++）。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。计量资料的比较采用两样本的 t 检验，计数资料比较采用秩和检验及 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CEA在各组织中的表达情况

CEA在正常肠黏膜一般不表达,但在少数正常肠黏膜中可轻微表达,呈轻度淡黄色(图1),其阳性表达率为19.44%。在结直肠癌的胞浆中CEA表达较正常肠黏膜组织强,一般呈黄色颗粒状(图1),

其中无转移组中结直肠癌组织CEA表达阳性率为91.67%,转移组原发灶为97.22%。肝转移灶中CEA表达阳性率为100%,在肝转移性腺癌中,可见排列散乱的腺腔样细胞,其胞质和胞浆强染呈深黄色(图1)。各组织间CEA阳性表达率差异均有统计学意义(均 $P=0.000$)(表2)。

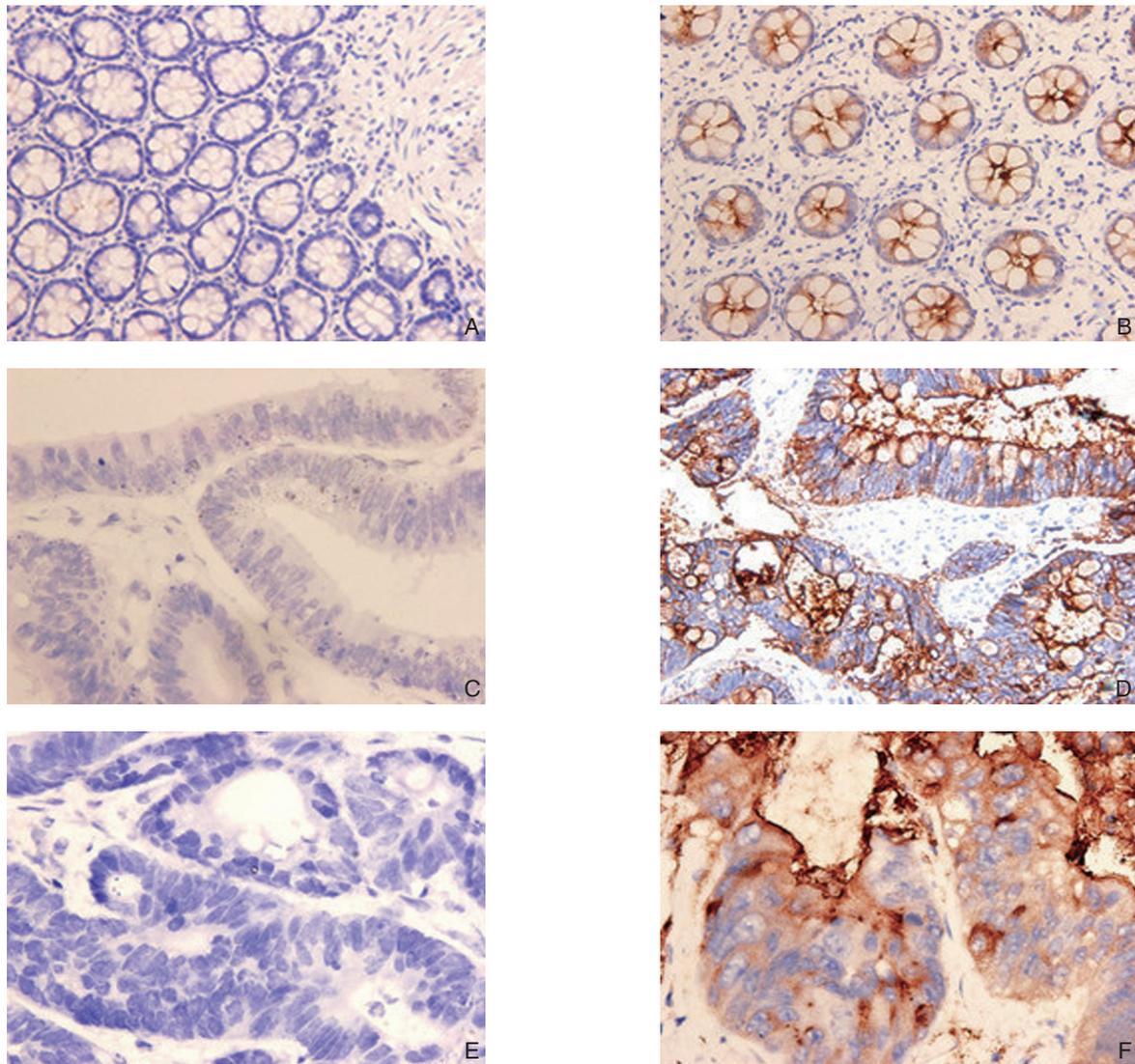


图1 免疫组化检测CEA在各组织中的表达(A, B: $\times 200$; C-F: $\times 400$) A: CEA阴性表达的正常直肠黏膜; B: CEA阳性表达的正常直肠黏膜; C: CEA阴性表达的在结肠癌组织; D: CEA阳性表达的结肠癌组织; E: CEA阴性表达的肝转移性腺癌组织; F: CEA阳性表达的肝转移性腺癌

Figure 1 Immunohistochemical staining for CEA expression (A, B: $\times 200$; C-F: $\times 400$) A: Normal colorectal mucosa with CEA negative expression; B: Normal colorectal mucosa with CEA positive expression; C: Colorectal cancer tissue with CEA negative expression; D: Colorectal cancer tissue with CEA positive expression; E: Liver metastatic colorectal adenocarcinoma with CEA negative expression; F: Liver metastatic colorectal adenocarcinoma with CEA positive expression

表 2 各组织 CEA 阳性表达率比较

Table 2 Comparison of the CEA positive rates among each studied tissue

组织	阳性	阴性	阳性表达率 (%)
正常肠管黏膜	7	29	19.44
无转移组原发灶	33	3	91.67
转移组原发灶	35	1	97.22
肝转移灶	36	0	100

2.2 CEA 在各组织中的表达强度比较

4 种不同来源的组织中, CEA 表达强度存在较大差异性。其中无转移组中原发灶组织 CEA 表达强度均较正常肠管黏膜高, 两者间差异有统计学意义 ($P=0.000$); 转移组中原发灶组织 CEA 表达强度明显高于无转移组原发灶组织表达强度 ($P=0.004$); 转移组中肝转移灶组织 CEA 其表达强度明显高于转移组原发灶组织 ($P=0.000$) (表 3)。

表 3 各组织间 CEA 表达强度比较

Table 3 Comparison of the CEA expression intensities among each studied tissue

组织	(-)	(+)	(++)	(+++)	P
正常肠管黏膜	29	7	0	0	—
无转移组原发灶	3	24	9	0	0.000
转移组原发灶	1	15	16	4	0.004
肝转移灶	0	4	14	18	0.000

3 讨 论

CEA 存在于结肠和直肠的柱状上皮细胞和杯状细胞中, 其表达通常在胚胎早期 (9~14 周) 开始, 持续终生。通常情况下, 正常成人结肠可产生少量的 CEA, 而在癌变的结肠直肠组织中 CEA 的分泌量增加。多数学者^[9]认为 CEA 在肿瘤发生及转移的各个不同阶段均起着不同的作用, 同时 CEA 作为内源性免疫抑制剂宿主特异性和非特异性免疫反应, 贯彻转移过程的始终。此外, CEA 还可以通过淋巴管和血管最终进入血液, 故在血清中检测 CEA 含量变化是目前诊断筛查结肠直肠癌和观察治疗效果的一种常用方法^[10]。曾有学者^[11-16]通过临床研究及实验室研究提示, 大肠癌患者血清 CEA 水平与肝转移的发生密切相关。Duffy 等^[9]更是建议结肠直肠癌术后, 每隔 2~3 个月应检测 CEA 的水平, 至少持续 3 年, 以便及时发现肝转移^[17-18]。

然而, Ishizuka 等^[17]却提出, 用术前 CEA 水平来预测结肠直肠癌患者的预后并不那么准确。

影响血清 CEA 水平的因素很多, 包括肿瘤细胞 CEA 的生成率、肿瘤的部位、大小、分级、血供等。此外, 血清 CEA 的水平还受肿瘤细胞表面抗原的表达率影响^[19]。在有些患者中, 可能肿瘤细胞内 CEA 的含量已经很高, 而血清 CEA 的水平却仍在正常范围。由此可以推断, 测定组织细胞内 CEA 水平来预测大肠癌患者的预后, 其价值可能较血清 CEA 高。Rao 等^[20]通过对大肠癌组织及肝转移灶组织活检, 测定其细胞内 CEA 的表达水平, 发现大肠癌原发灶组织及肝转移灶组织中 CEA 的表达量均较正常肠管组织高。

本研究发现, 肝转移组和无肝转移组的原发肿瘤组织 CEA 的表达阳性率及强度均较正常肠管黏膜高。同时有肝转移的结肠直肠癌组织 CEA 表达较单纯结肠直肠癌无任何其他部位转移的组织 CEA 表达阳性率及强度均高, 并且肝转移灶组织中 CEA 的表达亦较原发灶的表达强。这种现象提示, CEA 高表达的细胞可能与结肠直肠癌的肝脏转移有着密切的关系, 大肠癌肝转移的细胞可能以 CEA 高表达的细胞为主。因此, 术后常规检测肿瘤组织 CEA 的含量和表达强度, 对于结肠直肠癌根治性手术后评估其肝转移的风险, 可能会带来帮助。

本研究结果显示, 组织 CEA 的表达与结肠直肠癌肿瘤细胞肝内转移存在着一定的关系。转移组及无转移组组织学 CEA 的表达情况提示 CEA 在大肠癌不同组织中差异性表达可能预示大肠癌的肝转移风险。结肠直肠癌术后常规检测其癌灶组织中 CEA 的表达含量及其表达强度, 可能会使结肠直肠癌术后肝内转移风险预测的可靠性得到进一步的提高。作为结肠直肠癌肿瘤根治性切除后行辅助性化疗或生物靶向治疗的参考指导, 或许可以有效减少或延缓结肠直肠癌术后肝内转移的发生, 由此延长患者的生存期和改善患者的预后。

综上所述, CEA 在大肠癌不同组织中表达的差异性可能预示大肠癌的肝转移风险。本实验也为进一步开展 RT-PCR 检测 CEA 在结肠直肠癌肝转移中基因水平的表达提供了一定的理论依据。组织中 CEA 表达强度的在预测结肠直肠癌肝转移方面的意义, 值得更进一步深入的研究。

参考文献

- [1] 许浩, 王家胜, 杨恒, 等. 射频消融对比手术切除治疗孤立性结肠直肠癌肝转移肿瘤的 Meta 分析 [J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(7):835-840.
- [2] 孙小飞, 石磊, 高志慧. 直肠癌 Miles 术后会阴切口一期缝合引流方法的选择 [J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(10):1306-1307.
- [3] Stein A, Rüssel J, Peinert S, et al. The role of peri-operative treatment in resectable liver metastases of colorectal cancer [J]. Ther Adv Med Oncol, 2010, 2(6):389-398.
- [4] 柯恩明, 邹耀祥, 何宁, 等. 结肠癌肝转移预后影响因素的分析 [J]. 中国普通外科杂志, 2011, 20(10):1044-1046.
- [5] 周进学, 曹新广, 陈小兵, 等. 结肠癌肝转移复发再次肝切除术的疗效与预后分析 [J]. 中国普通外科杂志, 2011, 20(10):1029-1032.
- [6] 张言, 李启驹, 王伟, 等. 结肠癌肝转移患者的预后因素分析 [J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(4):438-441.
- [7] 缪巍, 张成武. 结肠癌术中门静脉化疗对外周血微转移的影响 [J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(6):795-797.
- [8] Kawasaki H, Altieri DC, Lu CD, et al. Inhibition of apoptosis by survivin predicts shorter survival rates in colorectal cancer [J]. Cancer Res, 1998, 58(22):5071-5074.
- [9] Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Tumor markers in colorectal cancer: European Group on Tumor Markers (EGTM) guidelines for clinical use [J]. Eur J Cancer, 2007, 43(9):1348-1360.
- [10] 秦海春, 刘俊, 杜廷义, 等. 大肠癌手术前后外周血 CEA 蛋白、CEAmRNA 的变化及临床意义 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(3):499-500.
- [11] Aarons CB, Bajenova O, Andrews C, et al. Carcinoembryonic antigen-stimulated THP-1 macrophages activate endothelial cells and increase cell-cell adhesion of colorectal cancer cells [J]. Clin Exp Metastasis, 2007, 24(3):201-209.
- [12] Jessup JM, Samara R, Battle P, et al. Carcinoembryonic antigen promotes tumor cell survival in liver through an IL-10-dependent pathway [J]. Clin Exp Metastasis, 2004, 21(8):709-717.
- [13] 罗威, 宋彦伟, 邓小强, 等. 结肠癌同时性肝转移同期手术与分期手术的疗效比较 [J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(4):434-437.
- [14] 李宁, 沈世强, 刘建超. 血清 CA19-9、CA242、CEA 及 CA125 在胰腺癌诊断和预后中的价值 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(3):300-304.
- [15] 王兵济, 范彪, 熊斌. 血清多肿瘤标志物蛋白芯片检测系统在结肠直肠癌诊断中的价值 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2010, 31(1):83-86.
- [16] Holt AD, Kim JT, Murrell Z, et al. The role of carcinoembryonic antigen as a predictor of the need for preoperative computed tomography in colon cancer patients [J]. Am Surg, 2006, 72(10): 897-901.
- [17] Ishizuka D, Shirai Y, Sakai Y, et al. Colorectal carcinoma liver metastases: clinical significance of preoperative measurement of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels [J]. Int J Colorectal Dis, 2001, 16(1):32-37.
- [18] Misiakos EP, Karidis NP, Kouraklis G. Current treatment for colorectal liver metastases [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(36):4067-4075.
- [19] Pakdel A, Naghibalhossaini F, Mokarram P, et al. Regulation of carcinoembryonic antigen releases from colorectal cancer cells [J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(4):3695-3704.
- [20] Rao US, Hoerster NS, Thirumata S, et al. The influence of metastatic site on the expression of CEA and cellular localization of β -catenin in colorectal cancer [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(3):505-512.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 徐元兵, 林源, 金钦文, 等. 大肠癌组织中 CEA 表达与肝转移的关系 [J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(1):69-73. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.01.014

Cite this article as: XU YB, LIN Y, JIN QW, et al. Relationship of CEA expression in colorectal cancer tissue and liver metastasis [J]. Chin J Gen Surg, 2014, 23(1):69-73. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.01.014

《中国普通外科杂志》声明

我们发现, 近期有人假冒《中国普通外科杂志》编辑部的名义, 在互联网上发布征稿信息或谎称能包在本刊发表学术论文, 并向投稿人、作者收取发表费, 这不仅严重损害了我编辑部的声誉, 更严重侵犯了投稿人、作者的合法权益。在此, 本编辑部郑重声明: 本刊没有设立其他采编点和分支机构, 也从未委托任何单位和个人组稿。我刊用稿以文章的学术质量为唯一标准, 实行三审制和匿名审稿制, 不向作者收取审稿费用; 版面费是在稿件经三审定稿、录用、发排后按相关规定收取。敬请各位投稿人、作者在投稿前认真核对本编辑部联系方式, 保护自己的合法权益, 以免上当受骗。

请作者投稿前确认以下信息:

中国普通外科杂志投稿网站: www.zpwz.net

编辑部联系方式: 0731-84327400; Email: pw4327400@126.com

编辑部地址: 湖南省长沙市开福区湘雅路 87 号湘雅医院内 1-102

中国普通外科杂志编辑部