



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.010  
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract4067.shtml

· 基础研究 ·

# HSP27 和 claudin-10 在结直肠癌中的表达及其临床意义

蒋锐<sup>1</sup>, 裴海平<sup>2</sup>, 葛华<sup>3</sup>, 曾亮<sup>4</sup>

(1. 贵州省黔南州人民医院 普通外科, 贵州 都匀 558000; 2. 中南大学湘雅医院 胃肠外科, 湖南 长沙 410008; 3. 贵州省遵义市第一人民医院 普通外科, 贵州 遵义 563000; 4. 湖南省肿瘤医院 病理科, 湖南 长沙 410013)

## 摘要

**目的:** 探讨 HSP27 和 claudin-10 在结直肠癌中的表达及其临床意义。

**方法:** 应用免疫组化法检测 50 例结直肠癌组织、25 例结直肠腺瘤组织、50 例正常结直肠黏膜组织中 HSP27 和 claudin-10 的表达, 并分析结直肠癌中两者表达的关系以及与结直肠癌患者临床病理因素及预后的关系。

**结果:** 在结直肠癌组织、结直肠腺瘤组织、正常结直肠黏膜中 HSP27 阳性表达率分别为 54.0%、20.0%、16.0%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ); claudin-10 阳性表达率 72.0%、56.0%、54.0%, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 结直肠癌中 HSP27 与 claudin-10 的表达呈正相关 ( $r = 0.318$ ,  $P = 0.024$ )。单因素分析显示, HSP27 的阳性表达率与淋巴结转移有关 ( $P < 0.05$ ); claudin-10 的阳性表达率与肿瘤直径、浸润深度及淋巴结转移有关 (均  $P < 0.05$ )。生存分析显示, HSP27 和 claudin-10 阳性表达患者平均生存期明显低于各自的阴性表达患者 (均  $P < 0.05$ )。多因素分析显示, HSP27、claudin-10 表达及淋巴结转移是影响结直肠癌患者预后的独立风险因素 (均  $P < 0.05$ )。

**结论:** HSP27 在结直肠癌组织中表达上调, 并可能与 claudin-10 协同在结直肠癌转移中起重要作用。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(10):1355-1361]

## 关键词

结直肠肿瘤; 热休克蛋白质类, 小分子; 连接蛋白类  
中图分类号: R735.3

## Expressions of HSP27 and claudin-10 in colorectal carcinoma and their clinical significance

JIANG Rui<sup>1</sup>, PEI Haiping<sup>2</sup>, GE Hua<sup>3</sup>, ZENG Liang<sup>4</sup>

(1. Department of General Surgery, the People's Hospital of Qiannan, Duyun, Guizhou 558000, China; 2. Department of Gastrointestinal General Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 3. Department of General Surgery, the First People's Hospital of Zunyi, Zunyi, Guizhou 563000, China; 4. Department of Pathology, Hunan Tumor Hospital, Changsha 410013, China)

Corresponding author: JIANG Rui, Email: jrlucky52@163.com

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate the expressions of HSP27 and claudin-10 in colorectal carcinoma (CRC) and the clinical significance.

**Methods:** The expressions of HSP27 and claudin-10 in 50 specimens of CRC tissue, 25 specimens of

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30872463); 湖南省自然科学基金资助项目 (07JJ5016)。

收稿日期: 2014-07-19; 修订日期: 2014-09-10。

作者简介: 蒋锐, 贵州省黔南州人民医院主治医师, 主要从事胃肠外科方面的研究。

通信作者: 蒋锐, Email: jrlucky52@163.com

colorectal adenoma (CRA) tissue, and 50 specimens of normal colorectal mucosal tissue were determined by immunohistochemical staining. The relationship between HSP27 and claudin-10 expressions in CRC, and the relations of HSP27 and claudin-10 expressions with clinicopathological factors and prognosis of the CRC patients were analyzed.

**Results:** In CRC, CRA and normal colorectal mucosal tissue, the positive expression rate of HSP27 was 54%, 20% and 16% respectively, with statistical significance ( $P<0.001$ ), and the positive expression rate of claudin-10 was 72%, 56% and 54% respectively, with no statistical difference ( $P>0.05$ ). There was a positive correlation between HSP27 and claudin-10 expressions in CRC tissue ( $r=0.318$ ,  $P=0.024$ ). Univariate analysis showed that positive HSP27 expression was associated with lymph node metastasis ( $P<0.05$ ), and the positive claudin-10 expression was related to tumor diameter, invasion depth and lymph node metastasis (all  $P<0.05$ ). Survival analysis showed that the mean survival time in CRC patients with positive HSP27 or claudin-10 expression was significantly shorter than in those with its negative expression (both  $P<0.05$ ). Multivariate analysis showed that the HSP27 and claudin-10 expressions together with lymph node metastasis were the independent risk factors for the prognosis of the CRC patients.

**Conclusion:** HSP27 expression is up-regulated in CRC tissue, which may probably be synergistic with claudin-10 to exert important effect on lymph node metastasis in CRC.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(10):1355-1361]

**KEYWORDS** Colorectal Neoplasms; Heat-Shock Proteins, Small; Connexins

**CLC number:** R735.3

结直肠癌 (colorectal carcinoma, CRC) 是常见的恶性肿瘤, 发生率在我国居恶性肿瘤第 4 位, 近 20 年发生率有上升趋势<sup>[1]</sup>。探讨其发生、发展、转移及预后的相关因素, 意义重大。本课题组前期通过蛋白质组方法, 筛选出结直肠癌与正常结直肠的多种差异表达蛋白<sup>[2]</sup>, 其中包括: HSP27、claudin-10, 而 claudin-10 在结直肠癌中表达的研究, 国内极少有相关报道。本研究通过检测这两种蛋白在结直肠癌中的表达, 探讨其与结直肠癌临床病理特征及预后的关系, 为结肠癌预后的判断、临床治疗策略的选择及肿瘤生物学特征的了解提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 材料

随机抽取湖南省肿瘤医院 2007 年 12 月—2009 年 4 月一期根治性手术切除, 切缘证实无肿瘤, 标本经病理确诊的结直肠癌标本 50 例。所有患者术前均未接受化疗、放疗或免疫治疗, 术后予以辅助化疗。男 27 例, 女 23 例; 年龄 23~76 岁, 平均 51.42 岁; 结肠癌 24 例, 直肠癌 26 例; 伴淋巴结转移与无淋巴结转移结直肠癌各 25 例; 高、中、低分化组各 11、25、14 例。TNM 分期: I、II、III、IV 期各 8、17、21、4 例。对照组为正常结直肠黏膜 50 例, 取自门诊肠镜检查, 镜下未见

病变且经病检确诊正常的结直肠黏膜组织。结直肠绒毛管状腺瘤 25 例 (腺瘤组), 年龄 20~74 岁, 平均 48.92 岁, 取自湖南省肿瘤医院 2004 年 9 月—2009 年 5 月手术切除、肠镜下活检或电切标本且均经病理证实。全部患者术后第 1 年内每个月随访 1 次, 以后每 3 个月随访 1 次, 建立完整的随访个人档案。患者的临床病理资料指标均编码后输入计算机系统, 生存时间是从手术后至死亡的时间。采用电话对患者进行随访, 记录患者的复发、转移及生存情况, 随访截至 2014 年 3 月 31 日, 1 例失访, 随访率 98%, 随访时间 28~68 个月, 中位随访时间为 42 个月。

### 1.2 主要试剂及仪器

鼠抗人热休克蛋白 27 免疫组化单克隆抗体 (福州迈新), claudin-10 多克隆抗体 (Santa Cruz); SP 试剂盒, DAB 显色试剂盒 (福州迈新)。全自动免疫组化仪 (Lab Vision Autostainer); 显微镜 (BX41 Olympus)。

### 1.3 实验方法及结果判定

(1) 切片制作: 每例石蜡包埋标常规做 4  $\mu\text{m}$  连续切片, 每例连续做 4 张, 一张行 HE 染色以观察细胞分化程度等病理特征, 另 2 张分别行 HSP27、claudin-10 免疫组织化学染色, 1 张备用。(2) HE 染色: 按常规方法。(3) SP 法免疫组化染色: 一抗浓度 1:200, 按 SP 试剂盒说明书操作。

用 PBS 液代替一抗作为每次染色的阴性对照。

免疫组化结果判断标准: 胞浆出现黄色颗粒为阳性, 采用 Sinicrope 等<sup>[3]</sup>改良法, 按照至少 5 个 400 倍视野下染色细胞计数所占比例分为 5 级, <5% 为 0 分, 5%~<25% 为 1 分, 25%~<50% 为 2 分, 50%~<75% 为 3 分, ≥ 75% 为 4 分。按照染色强度分为 3 级, 弱染色为 1 分, 中度染色为 2 分, 强染色为 3 分。每份切片记分 = 染色细胞分数 × 染色强度分数。所得分数 <2 分为阴性, ≥ 2 分为阳性。

1.4 统计学处理

SPSS 15.0 软件包处理, 计数资料采用  $\chi^2$  检验, HSP27 与 claudin-10 关系采用 Spearman 等级相关分析, 单因素生存率的比较采用 Kaplan-Meier 检验, 多因素生存率分析采用 COX 回归模型, 生存率的比较采用 Log-rank 检验。以  $\alpha=0.05$  为检验水准,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常结直肠黏膜, 腺瘤及癌中 HSP27 和 claudin-10 的表达

HSP27 和 claudin-10 的表达均定位于细胞胞浆, 呈浅黄色至棕褐色不等的颗粒, 灶性或弥漫性分布 (图 1)。HSP27 在正常组、结直肠腺瘤组、结直肠癌组中的阳性表达率分别为 16.0%、20.0%、54.0%, 多组间差异有统计学意义 ( $\chi^2=18.658, P=0.000$ )。HSP27 阳性表达率在两组间比较: 正常组与癌组, 腺瘤组与癌组差异有统计学意义 ( $\chi^2=15.868, P=0.000; \chi^2=7.876, P=0.005$ ); 正常组与腺瘤组, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.186, P=0.666$ )。claudin-10 在正常组, 腺瘤组, 癌组阳性表达率分别为 54.0%、56.0%、72.0%, 多组间差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) (表 1)。

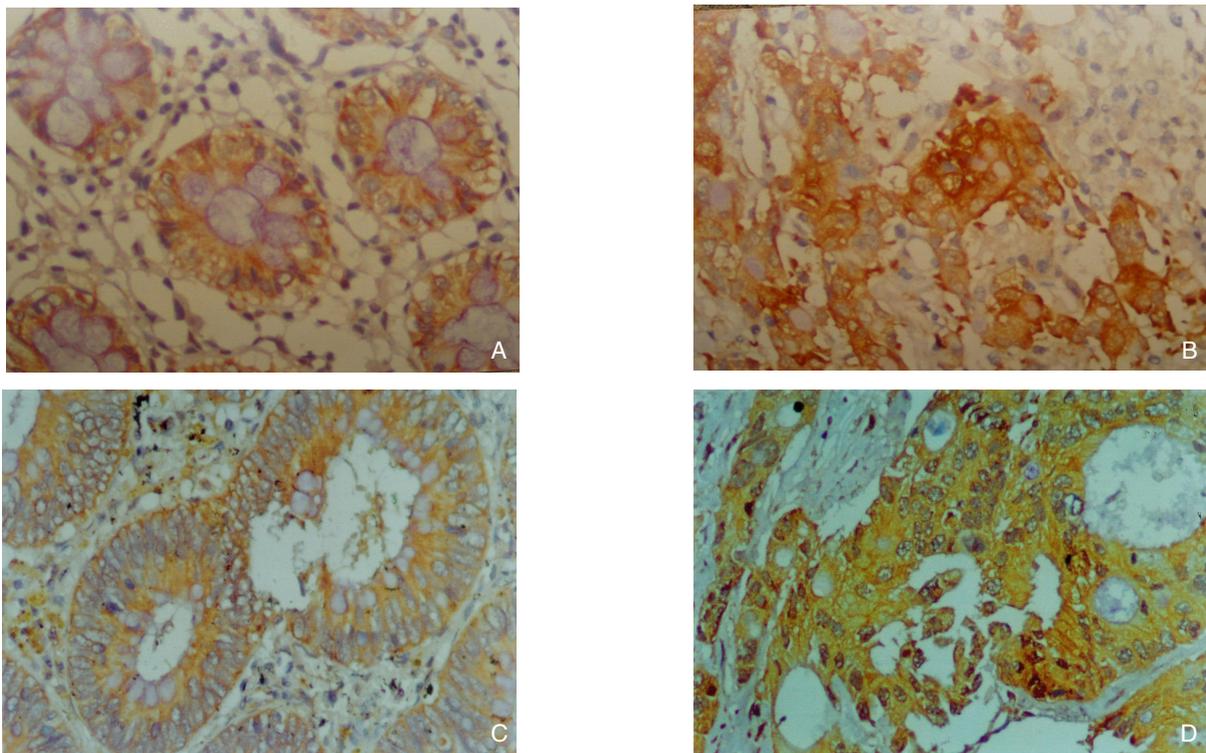


图 1 免疫组化染色结果 (×400) A: HSP27 在结直肠腺瘤中的表达; B: HSP27 在结直肠癌中的表达; C: claudin-10 在结直肠腺瘤中的表达; D: claudin-10 在结直肠癌中的表达

Figure 1 Results of immunohistochemical staining (×400) A: HSP27 expression in colorectal adenoma; B: HSP27 expression in colorectal cancer; C: Claudin-10 expression in colorectal adenoma; D: Claudin-10 expression in colorectal cancer

表 1 HSP27 和 claudin-10 在正常结直肠黏膜、结直肠腺瘤、结直肠癌中的表达

Table 1 Expressions of HSP27 and claudin-10 in normal colorectal mucosal tissue, colorectal adenoma and colorectal cancer

组别	n	HSP27			claudin-10		
		阴性	$\chi^2$	P	阳性	$\chi^2$	P
正常结直肠黏膜	50	8 (16.0)			27 (54.0)		
结直肠腺瘤	25	5 (20.0)	18.658	0.000	14 (56.0)	3.839	0.147
结直肠癌	50	27 (54.0)			36 (72.0)		

## 2.2 HSP27 和 claudin-10 在结直肠癌的表达与临床病理参数之间的关系

HSP27 的阳性表达率与与淋巴结转移有关 ( $P < 0.05$ ), 与性别、年龄、肿瘤部位、分化程度、

直径、浸润深度无关 (均  $P > 0.05$ ); claudin-10 的阳性表达与淋巴结转移、肿瘤直径, 浸润深度有关 (均  $P < 0.05$ ), 与性别、年龄、肿瘤部位及分化程度无关 (均  $P > 0.05$ ) (表 2)。

表 2 HSP27 和 claudin-10 与结直肠癌临床病理参数之间的关系

Table 2 Expressions of HSP27 and claudin-10 with the clinicopathologic factors of colorectal cancer

临床病理参数	n	HSP27			claudin-10		
		阳性	$\chi^2$	P	阳性	$\chi^2$	P
性别							
男	27	16 (59.3)	0.654	0.419	18 (66.7)	0.828	0.363
女	23	11 (47.8)			18 (78.3)		
年龄 (岁)							
≤ 40	12	6 (50.0)	0.102	0.750	10 (83.3)	1.006	0.316
> 40	38	21 (55.3)			26 (68.4)		
部位							
结肠	24	13 (54.2)	0.001	0.982	17 (70.8)	0.031	0.860
直肠	26	14 (53.8)			19 (73.1)		
分化程度							
高	11	7 (63.6)	4.096	0.129	9 (81.8)	0.727	0.695
中	25	10 (40.0)			17 (68.0)		
低	14	10 (71.4)			10 (71.4)		
肿瘤直径 (cm)							
< 5	21	9 (42.9)	1.810	0.179	11 (52.4)	6.913	0.009
≥ 5	29	18 (62.1)			25 (86.2)		
浸润深度							
肌层以内	14	5 (35.7)	2.617	0.106	6 (42.9)	8.192	0.004
浆膜及浆膜外	36	22 (61.1)			30 (83.3)		
淋巴结转移							
有	25	18 (72.0)	6.522	0.011	22 (88.0)	6.349	0.012
无	25	9 (36.0)			14 (56.0)		
远处转移							
有	4	4 (100.0)	3.704	0.054	4 (100.0)	1.691	0.193
无	46	23 (50.0)			32 (69.5)		

## 2.3 结直肠癌中 HSP27 和 claudin-10 的相关性

50 例结直肠癌标本中, HSP27 和 claudin-10 表达相一致共 33 例, 占 66% (33/50), 其中两者表达均为阴性 10 例, 均为阳性 23 例。Spearman 等级相关性分析两者呈正相关性 ( $r=0.318$ ,  $P=0.024$ ) (表 3)。

表 3 结直肠癌组织中 HSP27 和 claudin-10 表达的相关性  
Table 3 Correlation between the HSP27 and claudin-10 expressions

HSP27	claudin-10		合计	r	P
	阴性	阳性			
阴性	10	13	23	0.318	0.024
阳性	4	23	27		
合计	14	36	50		

## 2.4 结直肠癌中 HSP27 和 claudin-10 与生存预后的关系

HSP27 阳性组平均生存时间为 ( $43.218 \pm 2.276$ ) 个月, 中位生存时间为 44 个月; 阴性组为 ( $52.292 \pm 1.916$ ) 个月, 中生存时间为 54 个月; HSP27 阳性组生存时间比阴性组缩短, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=5.594$ ,  $P=0.018$ )。claudin-10 阳性组平均生存时间为 ( $44.137 \pm 2.057$ ) 个月, 中位生存时间为 44 个月; 阴性组为 ( $54.071 \pm 1.376$ ) 个月, 中生存时间为 54 个月; claudin-10 阳性组生存时间比阴性组缩短, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=5.001$ ,  $P=0.025$ ) (图 2)。

## 2.5 影响结直肠癌患者生存的单因素分析

单因素分析显示, 肿瘤分化程度、肿瘤浸润深度以及有无淋巴结转移、HSP27 及 claudin-10 表达水平是影响患者生存时间的重要因素 (均  $P < 0.05$ ) (表 4)。

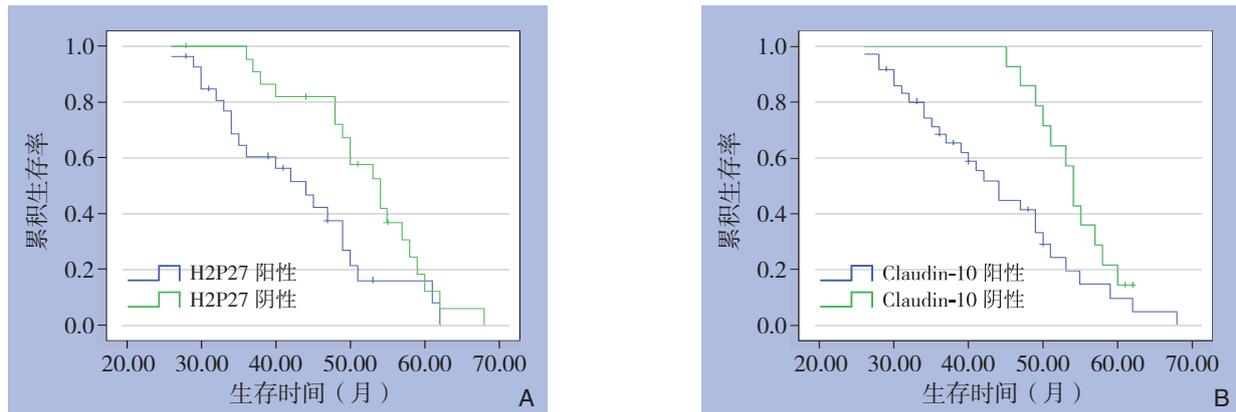


图 2 不同 HSP27 和 claudin-10 表达状态结直肠癌患者生存率比较 A: HSP27 表达阳性与阴性患者的生存曲线; B: claudin-10 表达阳性与阴性患者的生存曲线

Figure 2 Comparison of the survival rate between colorectal cancer patients with different HSP27 and claudin-10 expression statuses A: Survival curves of patients with HSP27 positive and negative expression; B: Survival curves of patients with claudin-10 positive and negative expression

表 4 临床病理特征与结直肠癌生存预后关系的单因素分析  
Table 4 Univariate survival analysis of the relationship between clinicopathologic factors and prognosis in colorectal cancer patients

临床病理参数	n	5 年生存率	$\chi^2$	P
性别				
男	27	13 (48.1)	0.109	0.741
女	23	10 (43.5)		
年龄 (岁)				
≤ 40	12	7 (58.3)	0.967	0.325
> 40	38	16 (42.1)		
部位				
结肠	24	11 (45.8)	0.001	0.982
直肠	26	12 (46.2)		
分化程度				
高	11	8 (72.7)	6.606	0.037
中	25	12 (48.0)		
低	14	3 (21.4)		
肿瘤直径 (cm)				
< 5	21	12 (57.1)	1.810	0.179
≥ 5	29	11 (37.9)		
浸润深度				
肌层以内	14	10 (71.4)	5.062	0.024
浆膜及浆膜外	36	13 (36.1)		
淋巴结转移				
有	25	7 (28.0)	6.522	0.011
无	25	16 (64.0)		
远处转移				
有	4	1 (25.0)	0.772	0.380
无	46	22 (47.8)		
HSP27 表达				
阴性	23	16 (69.6)	9.522	0.002
阳性	27	7 (25.9)		
claudin-10 表达				
阴性	14	11 (78.6)	8.305	0.004
阳性	36	12 (33.3)		

### 2.6 影响结直肠癌患者生存的多因素分析

将单因素分析有意义的指标进行多因素分析, 结果显示: HSP27 表达水平、claudin-10 表达水平和有无淋巴结转移是影响预后的独立风险因素 (均  $P < 0.05$ ) (表 5)。

表 5 临床病理特征与结直肠癌生存预后关系的多因素分析  
Table 5 Multivariate analysis of the relationship between clinicopathologic factors and prognosis in colorectal cancer patients

变量	$\beta$	SE	HR (95% CI)	P
分化程度	0.035	0.096	1.036 (0.858~1.251)	0.715
浸润深度	0.098	0.106	1.103 (0.896~1.357)	0.354
淋巴结转移	-0.792	0.249	0.453 (0.278~0.737)	0.001
HSP27 表达	0.764	0.320	2.147 (1.147~4.018)	0.017
claudin-10 表达	0.464	0.169	1.590 (1.142~2.214)	0.006

### 3 讨论

热休克蛋白 (heat shock protein, HSP), 也被称为“分子伴侣”, 在生理、病理及应激状态下, 提高细胞对应激损伤的耐受性, 稳定细胞内蛋白构象, 调节细胞分化, 阻止细胞凋亡的发生。其中 HSP27 属于小分子热休克蛋白家族成员之一。笔者的先期研究通过蛋白质组学方法, 筛选出多个与结直肠癌侵袭及预后有关的多种蛋白, 其中包括 HSP27 和 claudin-10<sup>[4]</sup>。本研究结果显示, HSP27 在结直肠癌组中的阳性表达率显著高于正常组和结直肠腺瘤组。这提示 HSP27 的高表达可

能与结直肠癌的发生发展有关。现有的研究证实：HSP27 参与调节细胞生长分化，调节多种凋亡基因如：NF- $\kappa$ B、细胞色素 C、p53、Bax、c-myc 通路上的多个环节<sup>[5-6]</sup>，以及保护线粒体膜，抑制氧自由基的产生等途径抑制细胞凋亡，本应凋亡的突变细胞得以存活，受损伤刺激的细胞存活率及突变率增高，获得恶性潜能。Concannon 等<sup>[7]</sup>发现 HSP27 通过干扰细胞色素 C 介导的 caspase-3 的活化，发挥抑制凋亡的作用。此外，HSP27 参与细胞内 NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B/IKK 信号转导的激活，调控相关基因的转录，促进细胞的增生，抑制细胞凋亡，在肝癌的发生发展过程中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。对其病理特征分析发现，HSP27 的阳性表达率仅与淋巴结转移有关，与性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤直径、分化程度及浸润深度无关。这说明 HSP27 的异常高表达在结直肠癌淋巴结的转移过程中发挥重要作用，增加肿瘤细胞的恶性潜能，增强其侵袭性及转移性。有较多的研究支持本研究的结果，Guo 等<sup>[9]</sup>检测发现 HSP27 在转移潜能最高的 HCCLM6 肝癌细胞株中 mRNA 表达水平显著高于无转移潜能的 Hep3B 细胞株，并证实 HSP27 通过参与 PKC  $\beta$ -ERK (1/2) 和 PKC  $\beta$ -p38 MAPK 信号通路，在肿瘤的侵袭转移过程中发挥作用，恶性潜能增强。Li 等<sup>[9]</sup>发现在转移能力较强的鼻咽癌 S18 肿瘤细胞株中 HSP27 显著上调表达，并证实 HSP27 参与 NF- $\kappa$ B 介导的 MMP 的激活。此外，Lee 等<sup>[11]</sup>发现 HSP27 可通过调节 STAT3 参与 MMP-2 的表达，增强肿瘤降解基底膜及细胞外基质的能力，从而增强肿瘤侵袭和转移能力<sup>[12]</sup>。

1998 年，Furuse 等从鸡肝中得到了一种紧密连接的片段，命名为 claudin，作为一个多基因家族，目前已有 24 个成员被发现。不同的 claudin 成员以多种组合方式参与构成紧密连接 (tight junctions, TJ)，其功能是增强细胞间黏附力，保持细胞极性和屏障作用，参与细胞增殖、分化的调节和细胞间信号的转导<sup>[13]</sup>。claudin-1, 2, 3, 4, 7 发现在肝癌、结直肠癌和胰腺癌中存在异常表达<sup>[14]</sup>。有报道 claudin-10 在鸡的卵巢动物模型中的表达水平显著高于正常卵巢细胞，认为与肿瘤的发生有关<sup>[15]</sup>。本研究证实 claudin-10 的阳性表达与淋巴结转移、肿瘤直径，浸润深度相关 ( $P < 0.05$ )，肿瘤恶性程度越高，表现为肿瘤生

长迅速，肿瘤直径较大，呈浸润性生长，浸润深度较深，早期易发生淋巴结转移。这些病理特征提示其具有更高的恶性潜能，在肿瘤恶性演进过程中具有重要意义。Németh 等<sup>[16]</sup>发现 claudin-10 在伴有明显肝组织侵犯的胆管癌病例中，其表达水平显著高于未发生肝组织侵犯的病例。Huang 等<sup>[17]</sup>证实高表达 claudin-10 的肝癌组织，其微血管密度明显高于低表达 claudin-10 的癌旁肝组织，具有更强的侵袭转移能力。紧密连接结构和功能的完整性是抑制肿瘤细胞发生侵袭及转移的屏障，而 claudins-10 是保证紧密连接功能正常的结构基础，其异常高表达导致紧密连接结构完整性和功能性发生破坏，致使肿瘤细胞黏聚力降低，细胞极性丧失，肿瘤细胞更易脱离癌灶，浸润侵袭能力增强；细胞间屏障功能减弱及通透性的增高，更多营养物质和生长因子供肿瘤生长，肿瘤微血管密度增加，这些都将促使肿瘤细胞更具侵袭性和转移性，恶性潜能增加。另有研究发现在上调表达 claudin-10 的肝癌细胞株中 MMP-2 活性增强，在 claudin-10 转录子中 MT1-MMP mRNA 转录和蛋白表达增强，肝癌细胞的活力，侵袭力和迁移能力增强，表现出明显的恶性表型<sup>[18]</sup>。在肿瘤转移的后期（降解阶段），基质金属蛋白酶 (MMP) 发挥着关键作用<sup>[19]</sup>，claudin-10 通过多种途径激活 MMP，降解细胞外基质，肿瘤细胞沿着缺失的基底膜向周围组织浸润，在肿瘤侵袭和转移中发挥重要作用。

肿瘤患者预后与肿瘤细胞的恶性潜能有关，恶性潜能越大的肿瘤细胞，具有更强的侵袭和转移性，早期更易发生淋巴结转移，预后越差<sup>[20]</sup>。HSP27 和 claudin-10 阳性表达组的术后平均生存时间较阴性组显著缩短，COX 多因素分析证实：HSP27 表达水平、claudin-10 表达水平和有无淋巴结转移是影响预后的独立风险因素。HSP27 和 claudin-10 的上调表达，增强了肿瘤细胞的恶性潜能，导致预后较差。据 Spearman 等级相关性验证，HSP27 与 claudin-10 的表达呈正相关性，提示两者在结直肠癌侵袭及转移过程中起到协同作用。据已有的研究表明，HSP27 与 claudin-10 可通过多种不同的途径参与 MMP 的激活和表达，故由此笔者猜测：对 MMP 激活和表达的调控可能是 HSP27 与 claudin-10 协同作用的交汇点，从而增强结直肠癌的侵袭性及转移性，但具体细节还不清楚，需

继续探讨。

本课题组前期经筛选出的异常表达蛋白 HSP27 及 claudin-10, 经本研究证实在结直肠癌淋巴结的转移过程中发挥重要作用, 且两者可能呈协同促进作用, 增加肿瘤细胞的恶性潜能, 增强其侵袭性及转移性的异常高表达, 是影响预后的独立风险因素。

#### 参考文献

- [1] Gellad ZF, Provenzale D. Colorectal cancer: national and international perspective on the burden of disease and public health impact[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(6):2177–2190.
- [2] Pei H, Zhu H, Zeng S, et al. Proteome analysis and tissue microarray for profiling protein markers associated with lymph node metastasis in colorectal cancer[J]. *J Proteome Res*, 2007, 6(7):2495–2501.
- [3] Go M, Kojima T, Takano K, et al. Expression and function of tight junctions in the crypt epithelium of human palatine tonsils[J]. *J Histochem Cytochem*, 2004, 52(12):1627–1638.
- [4] 裴海平, 朱红, 李宜雄, 等. 大肠癌临床分期相关蛋白的蛋白质组学研究 [J]. *中国普通外科杂志*, 2007, 16(4):327–330.
- [5] Antognelli C, Palumbo I, Aristei C, et al. Glyoxalase I inhibition induces apoptosis in irradiated MCF-7 cells via a novel mechanism involving Hsp27, p53 and NF- $\kappa$  B[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(2):395–406.
- [6] 刘世敏, 李解方. HSP27 在前列腺癌组织中的表达及其临床意义 [J]. *中南医学科学杂志*, 2013, 41(3):247–252.
- [7] Concannon CG, Orrenius S, Samali A. HSP27 inhibits cytochrome c-mediated caspase activation by sequestering both pro-caspase-3 and cytochrome c[J]. *Gene Expr*, 2001, 9(4/5):195–201.
- [8] Guo K, Kang NX, Li Y, et al. Regulation of HSP27 on NF-kappaB pathway activation may be involved in metastatic hepatocellular carcinoma cells apoptosis[J]. *BMC Cancer*. 2009, 9:100. doi: 10.1186/1471-2407-9-100.
- [9] Guo K, Liu Y, Zhou H, et al. Involvement of protein kinase C beta-extracellular signal-regulating kinase 1/2/p38 mitogen-activated protein kinase-heat shock protein 27 activation in hepatocellular carcinoma cell motility and invasion[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(3):486–496.
- [10] Li GP, Wang H, Lai YK, et al. Proteomic profiling between CNE-2 and its strongly metastatic subclone S-18 and functional characterization of HSP27 in metastasis of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Proteomics*, 2011, 11(14):2911–2920.
- [11] Lee JW, Kwak HJ, Lee JJ, et al. HSP27 regulates cell adhesion and invasion via modulation of focal adhesion kinase and MMP-2 expression[J]. *Eur J Cell Biol*, 2008, 87(6):377–387.
- [12] Zheng H, Takahashi H, Murai Y, et al. Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(5A):3579–3583.
- [13] Ozawa T, Sugawara K, Tsuruta D. The discovery of epidermal tight junctions[J]. *Exp Dermatol*, 2014, 23(6):393–394.
- [14] Holczbauer Á, Gyöngyösi B, Lotz G, et al. Distinct claudin expression profiles of hepatocellular carcinoma and metastatic colorectal and pancreatic carcinomas[J]. *J Histochem Cytochem*, 2013, 61(4):294–305.
- [15] Seo HW, Rengaraj D, Choi JW, et al. Claudin 10 is a glandular epithelial marker in the chicken model as human epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(9):1465–1473.
- [16] Németh Z, Szász AM, Tátrai P, et al. Claudin-1, -2, -3, -4, -7, -8, and -10 protein expression in biliary tract cancers[J]. *J Histochem Cytochem*, 2009, 57(2):113–121.
- [17] Huang GW, Ding X, Chen SL, et al. Expression of claudin 10 protein in hepatocellular carcinoma: impact on survival[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(8):1213–1218.
- [18] Ip YC, Cheung ST, Lee YT, et al. Inhibition of hepatocellular carcinoma invasion by suppression of claudin-10 in HLE cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(11):2858–2867.
- [19] Vilen ST, Suojanen J, Salas F, et al. Trypsin-2 enhances carcinoma invasion by processing tight junctions and activating ProMT1-MMP[J]. *Cancer Invest*, 2012, 30(8):583–592.
- [20] Park YH, Lee JI, Park JK, et al. Clinical Significance of Lymph Node Ratio in Stage III Colorectal Cancer[J]. *J Korean Soc Coloproctol*, 2011, 27(5):260–265.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 蒋锐, 裴海平, 葛华, 等. HSP27 和 claudin-10 在结直肠癌中的表达及其临床意义 [J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(10):1355–1361. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.010  
**Cite this article as:** JIANG R, PEI HP, GE H, et al. Expressions of HSP27 and claudin-10 in colorectal carcinoma and their clinical significance[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(10):1355–1361. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.010