



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.03.023
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.03.023
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(3):426-429.

· 简要论著 ·

细胞核 Snail 因子在胰腺癌上皮-间质转化中的作用

吴天山, 郭飞

(新疆医科大学第一附属医院 急救中心外科, 新疆 乌鲁木齐 830054)

摘要

目的: 探讨细胞核因子 Snail 在胰腺癌组织中的表达及与胰腺癌上皮-间质转化 (EMT) 过程的相关性。
方法: 采用免疫组织化学方法检测 77 例胰腺癌组织 (研究组) 与 13 例正常胰腺组织 (对照组) 中的 Snail、Slug、E-cadherin、vimentin 的表达。

结果: 研究组中胰腺癌患者胰腺组织中 Snail、Slug、E-cadherin、vimentin 的表达阳性率为 70.13%、68.83%、36.36%、72.73%。对照组 13 例正常胰腺组织中 Snail、Slug 均不表达, E-cadherin、vimentin 的表达阳性率分别为 92.31%、7.69%。胰腺癌组织中 Snail 表达与 E-cadherin 表达呈负相关 ($r=-0.225, P=0.025$), 与 vimentin 表达呈正相关 ($r=0.493, P<0.01$); Slug 表达与 vimentin 表达呈正相关 ($r=0.358, P=0.001$)。Slug 的表达与肿瘤分化程度及肿瘤 TNM 分期有关、E-cadherin 的表达与淋巴结的转移与肿瘤分化程度有关、vimentin 的表达与淋巴结转移、肿瘤分化程度及肿瘤 TNM 分期有关 (均 $P<0.01$)。

结论: Snail 的高表达可能通过调控 EMT 过程在胰腺癌的发展过程中发挥作用, 是胰腺癌浸润和转移的重要生物学指标。

关键词

胰腺肿瘤; 上皮-间质转化; Snail

中图分类号: R735.9

胰腺癌是恶性程度极高、预后极差的一类恶性肿瘤, 其5年生存率仅为5%左右^[1]。其浸润和转移是导致胰腺癌死亡结果的主要原因。上皮-间质转化 (EMT) 过程中上皮细胞失去细胞极性, 转化为具有较高侵袭、迁移能力的间质表型^[2]。大量研究中表明EMT是上皮细胞来源的恶性肿瘤转移与侵袭的重要生物学过程^[3]。转录因子Snail、Slug及上皮细胞标记物E-cadherin, 间叶细胞标记物vimentin可引发EMT过程, 可能是促使胰腺癌转移及浸润的原因^[4-5]。本文采用免疫组织化学方法监测77例胰腺癌组织中Snail、Slug、E-cadherin、vimentin的表达, 统计分析其与胰腺癌EMT过程的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取新疆医科大学第一附属医院2004—2014年10年内经胰十二指肠手术切除的胰腺组织77例作为研究组。另选取正常供肝附带胰腺组织13例作为对照组。所有胰腺组织均经过甲醛固定, 石蜡包埋, 切片等处理。研究组所有标本均经过术后病理学诊断为胰腺癌。根据国际抗癌联盟 (UICC)^[6]及世界卫生组织 (WHO)^[7]标准进行评定。研究组中男45例, 女32例, 年龄43~79岁, 平均年龄 (65.73 ± 9.69) 岁; 其中胰头癌65例, 胰体癌8例, 胰尾癌4例; 高分化15例, 中分化43例, 低分化19例; 42例有淋巴结转移, 35例无淋巴结转移; 7例发生远处转移; TNM分期: Ia期3例, Ib期14例, IIa期31例, IIb期23例, III期0例, IV期6例。兔抗人Snail、Slug、E-cadherin、vimentin抗体购自北京博奥森生物技术有限公司, SP免疫组化试剂盒及DAB显色液购自美国Invitrogen公司。

收稿日期: 2014-12-30; 修订日期: 2015-02-21。

作者简介: 吴天山, 新疆医科大学第一附属医院主治医师, 主要从事急诊外科方面的研究。

通信作者: 吴天山, Email: wutianshandaifu@163.com

1.2 方法

1.2.1 免疫组化方法^[8-9] 组织标本连续切片,经脱蜡、水化、PBS 缓冲液冲洗、抗原修复、滴加羊血清封闭液后,滴加一抗室温静置 1 h。PBS 冲洗后滴加二抗室温静置 1 h,冲洗后 DAB 显色 10 min,苏木精复染 2 min,盐酸酒精分化,冲洗脱水后封片镜检。

1.2.2 判定方法^[10] 切片均选取 10 个高倍视野,每个视野计数 100 个细胞,以阳性细胞数所占比例得出结果。细胞核 Snail、Slug 均以棕黄色或棕褐色染色为阳性。阳性细胞比例划分为 0% (-)、1%~49% (+)、50%~70% (++)、>70% (+++);统计为低表达 (-)~(+) 及高表达 (++)~(+++)。细胞膜与胞质中 E-cadherin、vimentin 棕黄色为阳性。E-cadherin 阳性细胞比例划分为 <10% (-)、10%~49% (+)、50%~70% (++)、>70% (+++);统计为低表达 (-) 及高表达 (+)~(+++)。vimentin 阳性细胞比例划分为 0% (-)、1%~49% (+)、50%~70% (++)、>70% (+++);统计为低表达 (-) 及高表达 (+)~(+++)。

1.3 统计学处理

所有数据均使用 SPSS 19.0 进行统计学处理,组间阳性率比较采用 χ^2 检验,表达相关性比较采用 Spearman 等级相关分析。检验标准取 0.05。

2 结果

2.1 两组 Snail、Slug、E-cadherin、vimentin 表达

研究组中,胰腺癌患者胰腺组织中 Snail、

Slug、E-cadherin、vimentin 的表达阳性率为 70.13%、68.83%、36.36%、72.73%;对照组 13 例正常胰腺组织中 Snail、Slug 均不表达,E-cadherin、vimentin 的表达阳性率分别为 92.31%、7.69%。两组各蛋白表达分布存在差异,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$) (表 1)。

表 1 两组 Snail、Slug、E-cadherin、vimentin 表达 [n (%)]

组别	Snail	Slug	E-cadherin	vimentin
研究组	54 (70.13)	53 (68.83)	28 (36.36)	36 (46.75)
对照组	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (92.31)	1 (7.69)

2.2 Snail、Slug 与 E-cadherin、vimentin 表达的相关性

胰腺癌组织中 Snail 表达与 E-cadherin 表达呈负相关 ($r = -0.225$, $P = 0.025$),与 vimentin 表达呈正相关 ($r = 0.493$, $P < 0.01$)。Slug 表达与 E-cadherin 不相关 ($P > 0.05$),与 vimentin 表达呈正相关 ($r = 0.358$, $P = 0.001$)。

2.3 Snail、Slug、E-cadherin、vimentin 与病理因素关系

Slug 的表达与肿瘤分化程度及肿瘤 TNM 分期有关 ($P < 0.05$); E-cadherin 的表达与淋巴结的转移与肿瘤分化程度有关 ($P < 0.01$); vimentin 的表达与淋巴结转移、肿瘤分化程度及肿瘤 TNM 分期有关 ($P < 0.01$)。Snail 的表达与各病理因素均不无明显关系 ($P > 0.05$); 肿瘤有无远处转移与所有的因子表达均无明显关系 ($P > 0.05$) (表 2)。

表 2 Snail、Slug、E-cadherin、vimentin 与病理因素关 (n)

因素	n	Snail		P	Slug		P	E-cadherin		P	vimentin		P
		低	高		低	高		低	高		低	高	
淋巴结转移													
有	35	21	14	>0.05	19	16	>0.05	33	2	<0.01	29	6	<0.01
无	42	17	25		19	23		16	26		12	30	
远处转移													
有	70	33	37	>0.05	35	35	>0.05	43	27	>0.05	40	30	>0.05
无	7	5	2		3	4		6	1		1	6	
分化													
高	15	7	8	>0.05	8	7	<0.05	4	11	<0.01	10	5	<0.01
中	43	23	20		26	17		40	3		28	15	
低	19	8	11		4	15		17	2		3	16	
TNM 分期													
Ia/Ib	17	6	11	>0.05	7	10	<0.01	12	5	>0.05	7	10	<0.01
IIa	31	20	11		24	7		19	12		29	2	
IIb/IV	30	12	18		7	23		18	12		5	25	

3 讨论

3.1 EMT与肿瘤的关系

上皮细胞是人类生物演变进化形成的终端细胞,对机体有保护、吸收、分泌等功能,其通过两面极性紧密的黏附在一起,阻滞了细胞的迁移能力^[11]。而EMT过程则破坏了上皮细胞的极性,从而使细胞获得了迁移能力,变成了具有间质细胞形态的细胞,其结构松散少有连接^[12-13]。EMT最早是在20世纪60年代由哈佛Elizabeth Hay发现并定义的,某些因素诱发相关基因表达及蛋白功能改变,引起细胞表型发生变化,获得侵袭迁移能力,促使了肿瘤细胞的原位浸润及远处迁移。EMT过程相关因子众多,国内朱光辉等^[14]研究中发现EMT的相关蛋白Snail、Slug、E-cadherin、N-cadherin在胰腺癌的演变及预后中起重要作用。马伟等^[15]发现Snail与E-cadherin的联合检测可以作为胃癌恶性程度及预后的参考指标。阿里木江等^[16]对口腔鳞状细胞癌患者采用免疫组化方法检测EMT相关蛋白的表达,发现转录因子Snail、Slug、Twist常可引发EMT,在口腔鳞状细胞癌的演变及转移过程中发挥重大作用。杨阳等^[17]对既往研究的综述中提到EMT促进食管癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌的发生和转移,EMT引发的相关肿瘤预后欠佳。

3.2 相关因子表达与胰腺癌 EMT 的相关性

EMT可能是胰腺癌发病的主要因素之一,在其细胞的阳性表达上,Snail的表达率达到78%,Slug表达率达到50%,在低氧刺激下Twist亦可被激活^[10]。在低分化或未分化的癌细胞MiaPaCa-2、Panc-1中Snail的表达率明显高于高分化的癌细胞Capan-1、AsPC-1等^[18]。但是也有相悖的结论,Cates等^[19]研究中发现Twist及Slug在胰腺导管癌、胰腺炎及正常胰腺组织中也表达,且与组织分化及预后无关。EMT过程的早期主要是E-cadherin参与的钙粘素转换以及波形蛋白vimentin参与的细胞骨架转化。E-cadherin为一种上皮细胞标志物,有研究^[20]也显示间叶细胞标志物vimentin在胰腺癌细胞中具有高表达率。Imai等^[21]对卵巢癌细胞进行缺氧处理,可以上调Snail的表达抑制E-cadherin表达。Shah等^[22]在对胰腺癌细胞研究中发现,抑制抗癌药物吉西他滨的耐药性可下调vimentin、Snail、Slug等的表达,引发EMT。本研究中胰腺癌患者胰腺组织中Snail、Slug、E-cadherin、vimentin的表达阳性率为70.13%、68.83%、

36.36%、72.73%。正常胰腺组织中Snail、Slug均不表达,E-cadherin、vimentin的表达阳性率分别为92.31%、7.69%。Slug的表达与肿瘤分化程度及肿瘤TNM分期相关;E-cadherin的表达与淋巴结的转移与肿瘤分化程度相关;vimentin的表达与淋巴结转移、肿瘤分化程度及肿瘤TNM分期相关;而Snail的表达与病理因素均无关。本研究中还发现胰腺癌组织中Snail表达与E-cadherin表达呈负相关,与vimentin表达呈正相关;Slug表达与E-cadherin不相关,与vimentin表达呈正相关,即胰腺癌组织中Snail表达可能调控E-cadherin及vimentin的表达。本次研究中缺少回访资料,对于各因素对于胰腺癌患者的生存率的分析还有待进一步探究。

综上,细胞核转录因子Snail可能是胰腺癌发生、发展及转移的关键因素,其可以通过调控相关蛋白的表达促使EMT过程在胰腺癌的浸润转移中发挥作用。

参考文献

- [1] 王靖思,刘玉琴,陈兰羽,等. 上皮-间质转化与肝纤维化的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(20):2857-2862.
- [2] 李玉亮,王永正,王晓华,等. 动脉灌注吉西他滨联合125I粒子胰腺内植入治疗进展期胰腺癌[J]. 山东大学学报:医学版, 2007, 45(4):393-396.
- [3] 成志云,彭俊纯,吕颖慧. 上皮-间充质转化对肝纤维化作用的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(8):928-936.
- [4] Brabletz T, Jung A, Spaderna S, et al. Opinion: migrating cancer stem cells-an integrated concept of malignant tumour progression[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(9):744-749.
- [5] Yilmaz M, Christofori G. EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion[J]. Cancer Metastasis Rev, 2009, 28(1/2):15-33.
- [6] 张敏. 国际抗癌联盟与中国理事[J]. 中国肿瘤, 2010, 19(9):626-629.
- [7] Lüttges J, Schemm S, Vogel I, et al. The grade of pancreatic ductal carcinoma is an independent prognostic factor and is superior to the immunohistochemical assessment of proliferation[J]. J Pathol, 2000, 191(2):154-161.
- [8] 刘俊峰,连家燕,聂钊铭,等. EnVision法在病理免疫组织化学检测中的应用[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(20):2941-2942.
- [9] 杨军,康安静,苏宝山,等. 免疫组织化学检测结果判读进展[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2014, 8(20):3699-3703.
- [10] Hotz B, Arndt M, Dullat S, et al. Epithelial to mesenchymal transition: expression of the regulators snail, slug, and twist in pancreatic cancer[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(16):4769-4776.
- [11] 王宏刚,黄晓丹,季国忠. EMT的信号通路及microRNA在肿瘤中的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(34):3672-3678.
- [12] 张梅,李晓玫. 细胞骨架蛋白与肾脏疾病[J]. 肾脏病与透析肾移



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.03.024
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.03.024
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(3):429-434.

· 简要论著 ·

胰腺内副脾表皮样囊肿 1 例并文献复习

杜宁, 郭卫东, 王祖森, 吴力群, 邹浩

(青岛大学医学院附属医院 肝胆外科, 山东 青岛 266000)

摘要

目的: 探讨胰腺内副脾表皮样囊肿 (ECIPAS) 的流行病学特点、临床特点及治疗。

方法: 报道 1 例 ECIPAS, 并检索总结近 30 多年国内外的 37 篇文献 41 例患者, 分析该病的流行病学特点、临床表现、影像学特点及治疗。

结果: ECIPAS 是一种非常罕见的良性疾病, 全球报道共 42 例, 女性多发, 男女比例 1:1.6, 不具有典型的临床特点及影像学特征, 常常被误诊为胰腺良性或恶性囊性疾病, 误诊率为 95.2%, 明确诊断需手术切除后病理检查, 一般首选手术治疗 (腹腔镜手术或开腹手术), 手术方式包括囊肿切除和保脾或非保脾的胰体尾切除术。

结论: ECIPAS 是一种非常罕见的良性疾病, 不具有典型的临床特点及影像学特征, 术前明确诊断比较困难, 需手术后病理检查明确诊断。

关键词

胰腺 / 畸形; 副脾, 胰腺内; 表皮样囊肿

中图分类号: R657.5

副脾 (accessory spleen, AS) 在人群中的

发生率较低, 其中大部分副脾位于脾门区, 少部分位于或附着于胰腺尾部的副脾, 临床上称为胰腺内副脾 (intrapancreatic accessory spleen, IPAS)。脾囊肿也是一种少见的病变, 而发生在 IPAS 的表皮样囊肿 (epidermoid cyst in intrapancreatic accessory spleen, ECIPAS) 更为罕见。国内外尚

收稿日期: 2014-12-30; 修订日期: 2015-02-17。

作者简介: 杜宁, 青岛大学医学院附属医院住院医师, 主要从事肝胆胰临床方面的研究。

通信作者: 郭卫东, Email: gwdrk@126.com

植杂志, 2003, 12(3):272-277.

[13] Peinado H, Olmeda D, Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype?[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(6):415-428.

[14] 朱光辉, 岑刚, 黄陈, 等. HIF-1 α 和EMT相关蛋白在胰腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(9):2022-2030.

[15] 马伟, 吴继锋, 张红, 等. 转录因子Snail及黏附分子E-cadherin在胃癌中的表达[J]. 临床与实验病理学杂志, 2007, 23(1):48-52.

[16] 阿里木江·吾守, 潘红芽, 田臻, 等. Twist、Snail、Slug在口腔鳞状细胞癌中的表达及其与各临床病理因素的关系[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2011, 9(3):183-188.

[17] 杨阳, 樊海宁, 邓勇. 上皮-间充质转化对消化系统肿瘤及纤维化作用的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(4):312-315.

[18] Yin T, Wang C, Liu T, et al. Expression of snail in pancreatic cancer promotes metastasis and chemoresistance[J]. J Surg Res, 2007, 141(2):196-203.

[19] Cates JM, Byrd RH, Fohn LE, et al. Epithelial-mesenchymal transition markers in pancreatic ductal adenocarcinoma[J].

Pancreas, 2009, 38(1):e1-6.

[20] 殷涛, 王春友, 赵刚, 等. Snail在胰腺癌中的表达及其与上皮-间叶转化的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(6):695-696.

[21] Imai T, Horiuchi A, Wang C, et al. Hypoxia attenuates the expression of E-cadherin via up-regulation of SNAIL in ovarian carcinoma cells[J]. Am J Pathol, 2003, 163(4):1437-1447.

[22] Shah AN, Summy JM, Zhang J, et al. Development and characterization of gemcitabine-resistant pancreatic tumor cells[J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(12):3629-3637.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 吴天山, 郭飞. 细胞核Snail因子在胰腺癌上皮-间质转化中的作用[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(3):426-429. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.03.023

Cite this article as: WU TS, GUO F. Role of nucleus factor Snail on epithelial-mesenchymal transformation in pancreatic cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(3):426-429. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.03.023