

文章编号:1005-6947(2007)04-0387-03

· 简要论著 ·

中下段直肠癌 E-cadherin, MMP-2 和 VEGF 表达与肿瘤侵袭转移的关系

吴泽宇, 罗中仁, 万进, 杜嘉林

(广东省人民医院 普通外科, 广东 广州 510080)

摘要:为探讨中下段直肠癌肿瘤组织 E-cadherin, MMP-2 和 VEGF 的表达及其与肿瘤侵袭转移的关系。笔者采用免疫组化技术检测 56 例中下段直肠癌肿瘤组织中 E-cadherin, MMP-2 和 VEGF 的表达。结果显示, 44.6% (25/56) 的中下段直肠癌 E-cadherin 表达阴性; 其中 T₃ 的阴性率为 63.0%, 明显高于 T₂ 和 T₁ 的 26.1% 和 33.3% ($P=0.028$)。淋巴结转移阳性的直肠癌 E-cadherin 表达阴性率为 62.1%, 明显高于淋巴结转移阴性者的 25.9% ($P=0.007$)。MMP-2 表达阳性率为 75.0% (42/56); 其中 T₃, T₂ 阳性率分别为 88.9%, 69.6%, 明显高于 T₁ 期的 33.3% ($P=0.013$)。浸润型直肠癌 MMP-2 表达率为 91.2%, 明显高于膨胀型的 40.0% ($P=0.001$)。淋巴结转移阳性者 MMP-2 表达率为 86.2%, 明显高于淋巴结转移阴性的 63.0% ($P=0.045$)。VEGF 表达率为 57.1% (32/56); 其中 T₃ VEGF 表达率为 74.1%, 明显高于 T₂ 和 T₁ 期的 43.5% 和 33.3% ($P=0.043$); 淋巴结转移阳性者 VEGF 表达率为 72.4%, 明显高于淋巴结转移阴性的 40.7% ($P=0.017$)。提示中下段直肠癌 E-cadherin 表达阴性和 MMP-2, VEGF 表达阳性与肿瘤侵袭和转移有密切关系。

[中国普通外科杂志, 2007, 16(4): 387-389]

关键词: 直肠肿瘤; 肿瘤浸润; 肿瘤转移; E-cadherin; MMP-2; VEGF

中图分类号: R735.37

文献标识码: B

侵袭和转移是影响直肠癌预后的主要因素。探索中下段直肠癌侵袭转移机制已成为当前直肠癌研究的工作重点。我科于 2001 年 12 月—2003 年 7 月行中下段直肠癌根治性切除 56 例, 本文检测该 56 例患者癌组织中 E-钙黏附素 (E-cadherin), 基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 表达, 并分析其与临床病理特征的关系, 旨在探讨中下段直肠癌侵袭转移的可能因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组男 37 例, 女 19 例; 平均年龄 60.5 (30~86) 岁。肿瘤距肛缘 4~11 cm。低位直肠癌 (距肛缘 ≤ 7 cm) 26 例, 中段直肠癌 (距肛缘 7~11 cm)

30 例。肿瘤直径 < 5 cm 者 38 例, ≥ 5 cm 18 例。Ming 分型: 膨胀型 15 例, 浸润型 34 例, 混合型 7 例。TNM 分期: I 期 5 例, II 期 22 例, III 期 29 例。病理学类型: 低分化腺癌 14 例, 中分化腺癌 37 例, 高分化腺癌 5 例。经腹前路切除术 40 例, 经腹会阴联合切除术 16 例。本组均按照 TME 标准进行手术切除。切除淋巴结共 661 枚, 平均 11.8 枚。HE 染色检出 29 例 190 枚淋巴结转移, 平均 6.6 枚。

1.2 E-cadherin, MMP-2 和 VEGF 的采用免疫组织化学技术检测

直肠癌组织 4 μm 石蜡切片经二甲苯脱蜡、梯度酒精水化后, 柠檬酸缓冲液微波法修复抗原; 3% 过氧化氢阻断内源性过氧化物酶的活性; 分别加入 E-cadherin、MMP-2 和 VEGF 抗体, 4℃ 过夜; DAB 显色, 显微镜下观察 3~10 min, 阳性显色为棕色或红色; 蒸馏水冲洗, 苏木素复染, 0.1% 盐酸分化, 磷酸盐缓冲液 (PBS) 返蓝; 切片经梯度酒精脱水干燥, 中性树脂胶封固; 光镜下观察结果。结果判定: 阳性染色者在细胞膜或细胞浆有棕黄色颗粒沉着。阳性细胞占肿瘤细胞 ≥ 25% 为阳性, < 25% 为阴性。

基金项目: 广东省医学科学基金资助项目。

收稿日期: 2006-06-06; **修订日期:** 2006-11-06。

作者简介: 吴泽宇, 男, 安徽合肥人, 广东省人民医院主治医师, 主要从事消化道肿瘤方面的研究。

通讯作者: 吴泽宇 E-mail: rainy1977@21cn.com

1.3 统计学处理

临床病理资料的分析采用配对资料 χ^2 检验和 Pearson 秩和检验。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 E-cadherin 表达与临床病理特征的关系

44.6% (25/56) 患者癌组织中 E-cadherin 表达阴性,其中 T₃ 期的阴性率为 63%,明显高于 T₂ 和 T₁ 期的 26.1% 和 33.3% ($P = 0.028$)。低分化直肠癌 E-cadherin 表达阴性率为 78.6%,明显高于高分化和中分化的 40.0% 和 32.4% ($P = 0.012$)。淋巴结转移阳性者 E-cadherin 表达阴性率为 62.1% (18/29),明显高于淋巴结转移阴性的 25.9% (7/27) ($P = 0.007$)。E-cadherin 表达阴性与性别、年龄、肿瘤位置、侵犯肠壁周径及 Ming 分型无关 ($P > 0.05$)。

2.2 MMP-2 表达与临床病理特征的关系

癌组织中 MMP-2 表达阳性率为 75.0% (42/56);其中 T₃, T₂ 阳性率分别为 88.9% 和 69.6%,明显高于 T₁ 的 33.3% ($P = 0.013$)。浸润型直肠癌 MMP-2 阳性率为 91.2%,明显高于膨胀型的 40.0% ($P = 0.001$)。淋巴结转移阳性者 MMP-2 阳性率为 86.2% (25/29),明显高于淋巴结转移阴性的 63.0% (17/27) ($P = 0.045$)。MMP-2 表达与性别、年龄、肿瘤位置、侵犯肠壁周径及分化程度无关 ($P > 0.05$)。

2.3 VEGF 表达与临床病理特征的关系

VEGF 表达阳性率为 57.1% (32/56);T₃ 期的阳性率为 74.1%,明显高于 T₂ 和 T₁ 期的 43.5% 和 33.3% ($P = 0.043$);淋巴结转移阳性者 VEGF 表达阳性率为 72.4% (21/29),明显高于淋巴结转移阴性的 40.7% (11/27) ($P = 0.017$)。VEGF 表达与性别、年龄、肿瘤直径、侵犯肠壁周径、Ming 分型及分化程度无关 ($P > 0.05$)。

3 讨论

E-cadherin 是分子质量为 120-kD 跨膜糖蛋白,广泛分布于上皮细胞间,具有钙依赖性的同型细胞黏附作用,对维持组织结构的完整性和极性以及细胞分化等功能起着重要作用。E-cadherin 表达减弱或缺失则是肿瘤浸润和转移过程中的关键事件。本研究发现,44.6% (25/56) 的中下段直肠癌 E-cadherin 表达阴性。T₃ 期阴性率明显高于 T₂ 和 T₁ ($P = 0.028$)。淋巴结转移阳性者的 E-cadherin 阴性率明显高于淋巴结转移阴性者

($P = 0.007$)。此结果与文献报道^[1-2]一致。本结果还提示 E-cadherin 表达阴性与直肠癌分化程度存在密切联系。

MMP-2 是 MMPs 家族中的主要成员之一,又称“明胶酶”,主要降解 IV 型和 V 型胶原及明胶等。文献报道,结直肠癌肿瘤组织 MMP-2 表达明显高于正常肠黏膜组织,其表达与淋巴结转移^[3]、浸润深度^[4]以及分期^[5]密切相关。本研究发现,75.0% 的中下段直肠癌 MMP-2 表达阳性;T₃ 和 T₂ 期的阳性率明显高于 T₁ 者 ($P = 0.013$)。浸润型直肠癌 MMP-2 表达阳性率明显高于膨胀型 ($P = 0.001$)。淋巴结转移阳性者 MMP-2 阳性率明显高于淋巴结转移阴性者 ($P = 0.045$)。

VEGF 是人类最重要的血管生长因子,参与肿瘤血管形成、增殖和凋亡等过程,在肿瘤侵袭和转移过程中起着重要作用。文献报道结直肠癌 VEGF 表达阳性率为 46.8% ~ 66%^[6-8],其表达与肿瘤直径^[9]、浸润深度^[8]、淋巴管侵袭和淋巴结转移^[10]密切相关。本研究发现,57.1% 中下段直肠癌 VEGF 表达阳性;T₃ 期的表达率明显高于 T₂ 和 T₁ 者 ($P = 0.043$);淋巴结转移阳性者 VEGF 表达率明显高于淋巴结转移阴性者 ($P = 0.017$),与文献报道一致。与 Kazama S^[9]报道不同的是,本文未发现中下段直肠癌 VEGF 表达与肿瘤大小有关。

本研究结果提示,中下段直肠癌 E-cadherin 表达阴性和 MMP-2, VEGF 表达阳性与肿瘤侵袭和转移有密切关系,可作为判断预后的参考指标。

参考文献:

- [1] Hori H, Fujimori T, Fujii S, *et al.* Evaluation of tumor cell dissociation as a predictive marker of lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma [J]. *Dis Colon Rectum*, 2005, 48(5): 938-945.
- [2] Bendardaf R, Elzagheid A, Lamul H, *et al.* E-cadherin, CD44s and CD44v6 correlate with tumour differentiation in colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2005, 13(5): 831-835.
- [3] Masaki T, Sugiyama M, Matsuoka H, *et al.* Matrix metalloproteinases may contribute compensationally to tumor invasion in T₁ colorectal carcinomas [J]. *Anticancer Res*, 2003, 23(5): 4169-4173.
- [4] Curran S, Dundas SR, Buxton J, *et al.* Matrix metalloproteinase/tissue inhibitors of matrix metalloproteinase phenotype identifies poor prognosis colorectal cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(24): 8229-8234.
- [5] Sis B, Sagol O, Kupelioglu A, *et al.* Prognostic significance of matrix metalloproteinase-2, cathepsin D, and tenascin-C expression in colorectal carcinoma [J]. *Pathol Res Pract*, 2004, 200(5): 379-387.

文章编号:1005-6947(2007)04-0389-02

· 简要论著 ·

不同类型肠梗阻内毒素移位时段变化的实验研究

张志明¹, 张才全²

(1. 北京军区总医院 263 临床部 普通外科, 北京 101149; 2. 重庆医科大学第一附属医院 普通外科, 重庆 400016)

摘要: 建立不同类型肠梗阻动物模型后, 观察肠梗阻不同时段内毒素移位情况。取 SD 大鼠 136 只, 随机分为正常对照组(A组)、假手术组(B组)、单纯性肠梗阻组(C组)、急性肠系膜上动脉缺血组(D组)和急性肠系膜动静脉血运障碍组(E组)。各组均在腹腔麻醉下无菌手术, 制模后不同时段取下腔静脉血后放血处死。用基质偶氮色法测定血浆内毒素浓度。结果示单纯性肠梗阻组 6h 后血浆内毒素显著升高 ($P < 0.05$); D, E 组血运障碍后 0.5h 时血浆内毒素显著升高, 尔后 6h 内各时段继续升高 ($P < 0.05$)。提示血运障碍性肠梗阻早期即有肠道内毒素移位。

[中国普通外科杂志, 2007, 16(4): 389-390]

关键词: 内毒素类; 细菌移位; 肠梗阻

中图分类号: R657.2

文献标识码: B

目前认为肠道细菌移位是导致内源性感染难以控制的原因。肠道是多系统器官衰竭(MSOF)的靶器官和始动器官。本实验采用肠梗阻大鼠动物模型, 测定不同类型性肠梗阻发生后不同时段血浆中内毒素的浓度, 以了解肠梗阻后内毒素移位的变化规律。

1 资料与方法

1.1 动物和分组

SD 大鼠 136 只, 由重庆医科大学实验动物中心提供, 雌雄不限, 体重 250~300g。实验前禁食 12h, 自由饮水。按绞窄性肠梗阻发生的血流动力学变化的不同类型, 随机分为下列各组: A 组,

为正常对照组 ($n = 8$); B 组, 为假手术组 ($n = 32$); C 组, 为单纯性肠梗阻组 ($n = 32$); D 组为急性肠系膜上动脉缺血组 ($n = 32$); E 组, 为急性肠系膜动静脉血运障碍组 ($n = 32$)。

1.2 模型制备

5% 异戊巴比妥钠按 50mg/kg 腹腔注射麻醉。麻醉满意后固定动物, 术野常规备皮消毒, 无菌操作, 取腹部正中长约 2.5cm 切口逐层入腹, 按下列方式手术: A 组麻醉后采集标本; B 组开腹后只翻动肠管; C 组入腹后距末端小肠 5cm 处结扎小肠; D 组仅结扎肠系膜上动脉根部; E 组距末端小肠 5cm 处结扎肠管, 于其近侧 12cm 处再结扎小肠, 同时结扎该肠段的动静脉。B~E 组手术后关腹。

1.3 标本收集

A 组于麻醉后取下腔静脉血后放血处死; 其余各组于制模后 0.5, 2, 4, 6h 再次麻醉(分 4 批, 每批 8 只), 开腹收集下腔静脉血, 以 500r/min 离

收稿日期: 2006-03-07; 修订日期: 2006-12-21。

作者简介: 张志明, 男, 内蒙古鄂尔多斯人, 北京军区总医院主治医师, 主要从事胃肠外科方面的研究。

通讯作者: 张志明 E-mail: zzmhzzxr@sina.com

- [6] Onogawa S, Kitadai Y, Tanaka S, *et al.* Expression of VEGF-C and VEGF-D at the invasive edge correlates with lymph node metastasis and prognosis of patients with colorectal carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(1): 32-39.
- [7] Kawakami M, Furuhashi T, Kimura Y, *et al.* Quantification of vascular endothelial growth factor-C and its receptor-3 messenger RNA with real-time quantitative polymerase chain reaction as a predictor of lymph node metastasis in human colorectal cancer [J]. *Surgery*, 2003, 133(3): 300-308.
- [8] Ochs AM, Wong L, Kakani V, *et al.* Expression of vascular

endothelial growth factor and HER2/neu in stage II colon cancer and correlation with survival [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2004, 4(4): 262-267.

- [9] Kazama S, Kitayama J, Watanabe T, *et al.* Expression pattern of vascular endothelial growth factor-C in human colorectal normal mucosa and neoplastic mucosa [J]. *Hepatogastroenterology*, 2004, 51(56): 391-395.

- [10] 贺荣芳, 胡忠良, 沈明, 等. 胃癌组织中 PTEN, VEGF, MMP-9 的表达及相关性研究 [J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14(3): 173-177.