

文章编号:1005-6947(2008)10-1021-04

· 简要论著 ·

胃癌组织中 KAI1 和 β -catenin 的表达及其意义

魏斌¹, 王强², 陈志奇¹, 和利稼¹, 张俊东¹

(1. 大庆油田总医院 普通外科, 黑龙江 大庆 163001; 2. 中国医科大学附属盛京医院 胃肠外科, 辽宁 沈阳 110004)

摘要:目的 探讨胃癌组织中 KAI1 和 β -catenin 在胃癌的发生、发展、浸润和转移中的作用。方法 应用 SP 免疫组化技术, 检测 54 例胃腺癌中 KAI1 和 β -catenin 的表达, 并分析其与临床病理特征的关系和两基因之间的相关性。结果 胃癌组织中 KAI1 低表达; β -catenin 异常表达, 且异常表达率与胃癌的淋巴转移、远隔转移、临床分期有关。多个因素的分组间差异有显著性 ($P < 0.05$), 两者的表达呈负相关 ($r = -0.286, P < 0.05$)。结论 胃癌组织中 KAI1 和 β -catenin 的表达与某些临床病理特征有关, 且两种表达存在相关性。检测两者的表达水平对胃癌的诊断和预后可能有一定的参考价值。 [中国普通外科杂志, 2008, 17(10): 1021-1024]

关键词: 胃肿瘤/病理学; KAI1; β -catenin; 免疫组化法; 肿瘤转移抑制基因

中图分类号: R 735.2

文献标识码: B

胃癌的发病原因尚未明了, 肿瘤的转移是胃癌患者术后死亡的主要原因。研究表明, 胃癌的发生、发展涉及多个基因改变的过程。KAI1 基因的表达产物与其他四次跨膜超家族(TM4SF)成员互相结合^[1], 抑制肿瘤细胞增殖、黏附、转移。 β -catenin 在维持组织正常形态结构中发挥重要作用。本文通过对胃癌组织 KAI1 和 β -catenin 的表达与临床病理特征的关系性及两基因相关性的研究, 探讨它们在胃癌的发生、发展、浸润和转移中的作用。

1 材料及方法

1.1 标本及其一般资料

(1) 胃癌组: 选择临床及病理资料齐全的中国医科大学附属第二医院普通外科 2001—2003 年手术切除并经病理证实为胃腺癌 54 例, 均未进行化疗或放疗。本组男 37 例, 女 17 例; 年龄 38~78 (平均 61.6) 岁。高分化腺癌 19 例, 中分化 17 例, 低分化 18 例。无淋巴转移 29 例, 有淋巴转移 25 例。无远隔转移 43 例, 有远隔转移 11 例。根据 1997 年国际抗癌联盟(UICC)制定的

TNM 分期标准, I 期 12 例, II 期 14 例, III 期 16 例, IV 期 12 例。(2) 对照组: 正常胃黏膜组 15 例, 标本取自胃溃疡或十二指肠溃疡手术标本中正常胃黏膜组织, 并经病理证实且排除重度不典型增生。其中男 10 例, 女 5 例, 年龄 44~77 (平均 58) 岁。

1.2 材料

KAI1 鼠抗人单克隆抗体(SC-17752)购自美国 Santa Cruz 公司; β -catenin 鼠抗人单克隆抗体(50381459)购自北京中山生物制品有限公司; SP 试剂盒及 DAB 显色试剂盒购自福州市迈新生物技术开发公司(AR1022)。

1.3 实验方法

采用 SP 免疫组化检测上述抗体对应的抗原, 所有实验操作按说明书规范进行。用已知 KAI1 阳性表达的前列腺癌组织切片作 KAI1 阳性对照; 用已知 β -catenin 阳性表达的乳腺癌切片作阳性对照; 磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗分别作阴性对照。KAI1 染色阳性者胞浆内见棕黄色染色。随机选择 5 个视野, 计数 200 个肿瘤细胞, 计算其中 KAI1 染色阳性百分比。细胞染色分为 3 级^[2]: $\geq 50\%$ 为阳性; $5\% \sim 50\%$ 为弱阳性; $\leq 5\%$ 为阴性。 β -catenin 表达主要位于细胞膜, 正常表达时细胞膜呈棕褐色细小颗粒状。染色分级判断标准按照 Jawhari 等^[3]方法: 0 分为表达基本消失; 1 分为细胞浆表达; 2 分为异质性表达减弱;

收稿日期: 2008-03-31; 修订日期: 2008-08-27。

作者简介: 魏斌, 男, 大庆油田总医院主治医师, 主要从事胃癌的临床基础方面的研究。

通讯作者: 王强 E-mail: wangq@cmu2h.com

3分为保留细胞膜的表达。0~2分者为异常阳性表达；染色结果由2名病理科医师采用双盲原则评定。

1.4 统计学处理

对所有统计资料采用SPSS11.5软件包进行统计分析。KAI1和 β -catenin各相关因素的差异性及相关性研究采用 χ^2 检验及Fisher精确概率法统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 KAI1和 β -catenin在两组中的表达

KAI1在正常胃组织中的阳性表达率(100%)远高于胃癌组织(35.2%)($P < 0.01$)。 β -catenin在正常胃组织中的正常表达率为100%，未见异常表达，几乎全部定位于细胞膜，在细胞-细胞连接侧呈连续线状、同质和极性分布，胞质也有

很弱的着色；在胃癌组织中的异常表达率为70.4%，细胞膜不着色或着色不稳定，部分着色淡或点状、间断状着色，极性不明显或完全消失，两者有统计学差异($P < 0.01$)(表1)(图1-4)。

2.2 胃癌组织中KAI1和 β -catenin的表达与临床病理因素的关系

KAI1在胃癌组织中的阳性表达率与胃癌的肿瘤浸润深度、淋巴转移、远隔转移、临床分期及病理分化程度；5个因素的分组间差异有显著性(均为 $P < 0.05$)，KAI1在胃癌组织中的阳性表达率与患者的性别、年龄、肿瘤大小无关。 β -catenin的异常表达率与胃癌的肿瘤浸润深度、淋巴转移、远隔转移、临床分期及肿瘤的病理分化程度有关；各因素的分组间差异有显著性(均为 $P < 0.05$)， β -catenin的阳性表达率与患者的性别、年龄、肿瘤大小无关(表2)。

表1 KAI1及 β -catenin在两组中的表达

分组	n	KAI1的表达		P值	β -catenin的表达		P值
		阴性例(%)	阳性例(%)		正常表达例(%)	异常表达例(%)	
胃癌	54	35(64.8)	19(35.2)	<0.01	16(29.6)	38(70.4)	<0.01
对照	15	0(0)	15(100)		15(100)	0(0)	

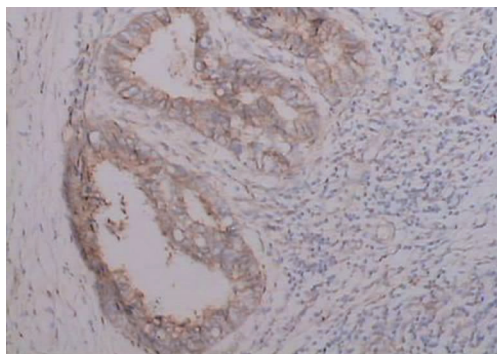


图1 KAI1在正常胃组织中定位于胞浆的阳性表达(S-ABC $\times 400$)

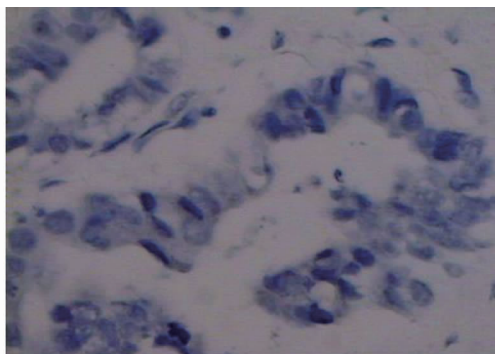


图2 胃癌组织中KAI1的阴性表达(S-ABC $\times 400$)

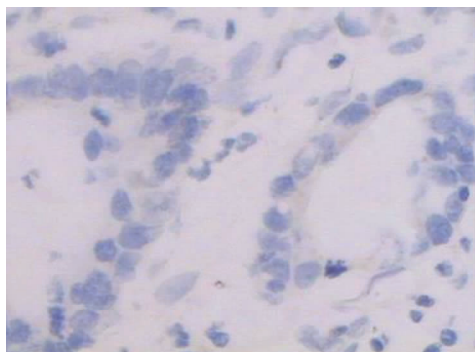


图3 β -catenin在正常胃组织中的正常表达(S-ABC $\times 400$)

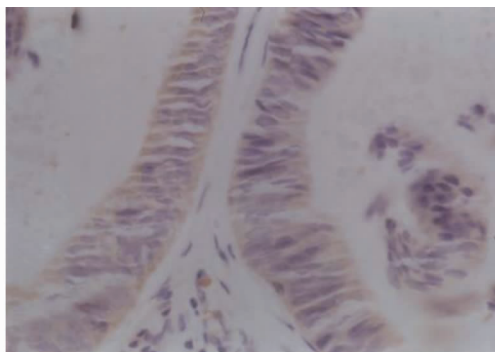


图4 β -catenin在胃癌组织中异常表达(S-ABC $\times 400$)

表2 KAI1, β -catenin 在胃癌组织中表达与病理因素的关系

临床病理因素	n	KAI1 的表达		P 值	β -catenin 的表达		P 值
		阴性例(%)	阳性例(%)		正常表达例(%)	异常表达例(%)	
性别							
男	37	23(62.2)	14(37.8)	0.547	9(24.3)	28(75.7)	0.208
女	17	12(70.6)	5(29.4)		7(41.2)	10(58.8)	
年龄(岁)							
≥60	30	22(73.3)	8(26.7)	0.372	7(23.3)	23(76.7)	0.305
<60	24	13(54.2)	11(45.8)		9(37.5)	15(62.5)	
肿瘤大小							
≥5 cm	17	8(47.1)	9(52.9)	0.064	3(17.6)	14(82.4)	0.981
<5 cm	37	27(73.0)	10(27.0)		13(35.1)	24(64.9)	
浸润深度							
浆膜下	15	7(46.7)	8(53.3)	0.018	11(73.3)	4(26.7)	0.000
浸透浆膜	39	28(71.8)	11(28.2)		5(12.8)	34(87.2)	
分化程度							
高	19	7(36.8)	12(63.2)	0.000	10(52.6)	9(47.4)	0.006
中低	35	28(80.0)	7(20.0)		6(17.1)	29(82.9)	
淋巴转移							
无	29	14(48.3)	15(51.7)	0.006	13(44.8)	16(55.2)	0.001
有	25	21(84.0)	4(16.0)		3(12.0)	22(88.0)	
远隔转移							
无	43	24(55.8)	19(44.2)	0.017	16(37.2)	27(62.8)	0.041
有	11	11(100)	0(0)		0(0)	11(100)	
TNM 分期							
I + II	26	12(46.2)	14(53.8)	0.006	13(50.0)	13(50.0)	0.010
III + IV	28	23(82.1)	5(17.9)		3(10.7)	25(89.3)	

2.3 胃癌组织中 KAI1 与 β -catenin 表达的相关性

胃癌组织中 KAI1 阳性表达与 β -catenin 的异常表达呈负相关($r = -0.286, P < 0.05$)(表3)。

表3 胃癌组织中 KAI1, β -catenin 的表达的相关性

KAI1 的表达	β -catenin 的表达		P 值	r 值
	正常表达	异常表达		
阴性	7	28	0.037	-0.286
阳性	9	10		

3 讨论

KAI1 和 TM4SF 成员如整合素, 钙黏素^[4]彼此连接, 提示其通过信号转导在细胞黏附、运动、

侵袭和转移抑制中有重要作用。Tatawa 研究显示, KAI1 基因通过改变细胞-细胞、细胞-基质的相互作用而影响癌细胞的侵袭和转移^[5]。KAI1 基因高表达能增强癌细胞 Ca²⁺ 依赖的同型细胞黏附, 减弱与纤连蛋白的黏附^[6-7]。Takao-ka 通过转染正义或反义 KAI1 基因至肿瘤细胞发现, 其表达并不影响肿瘤细胞的体外生长, 但可提高非钙依赖的细胞凝聚能力, 抑制细胞运动能力和侵袭能力, 使细胞对纤粘连蛋白的结合力及迁移能力下降。以上结果提示, KAI1 可能通过其参与调节细胞的黏附作用而影响细胞运动、转移和增生进而发挥其抑制肿瘤的功能。

Lee 等^[8]研究表明, KAI1 表达的丧失与胃癌预后差有关。Tsutsumi S 等^[9]对 174 例胃癌组织样本行免疫组化检测, 结果显示, KAI1 的低表达

预示着胃癌患者存在转移及预后不佳。本研究表明,KAI1 蛋白在正常胃组织中表达丰富,但在胃癌组织中的阳性率仅为 35.2%,KAI1 表达与肿瘤的浸润深度、淋巴转移、远隔转移、TNM 分期以及与肿瘤分化程度有关,随着胃癌恶性程度的增高及其转移的发生,KAI1 的表达逐渐减少,对肿瘤转移抑制的功能已渐减弱,甚至丧失。

已有研究证实 β -catenin 与 E-cadherin 形成复合体,在维持上皮细胞极性、黏附性方面起着重要作用;同时 β -catenin 对钙素功能的调节也非常关键,即使钙黏素表达正常,如 β -catenin 表达或功能异常,钙黏素仍旧无法发挥作用^[10]。Brabletz 等^[11]的研究表明,89%的高分化腺癌在其侵袭前沿的肿瘤细胞中出现 β -catenin 的异常表达,即核内的 β -catenin 表达增加,同时伴有一定程度的胞内 β -catenin 弥漫性表达。Jawhari 等^[3]用免疫组化方法检测 89 例胃癌组织,结果显示 β -catenin 异常表达率为 44.94%,胃黏膜不典型增生异常表达率为 57%。由此可见, β -catenin 的表达异常不仅是胃癌发生发展中的常见事件,也是早期事件。本研究表明, β -catenin 在正常胃黏膜清晰表达,未见异常表达。在胃癌中的异常表达为 70.4%,与 Jawhari 等研究结果相似;且其表达与肿瘤浸润深度、淋巴转移、远隔转移、TNM 分期以及与肿瘤病理分化程度存在有关,提示 β -catenin 的异常表达影响了上皮细胞正常功能,使其极性消失、黏附能力下降,进而使肿瘤获得高侵袭转移的潜能。

Kim 等^[12]研究指出, β -catenin 的增高可以间接影响 KAI1 表达的下调,前者的增加抑制了后者的表达,并且是有效地抑制了 KAI1 的启动子,进而使肿瘤具有了转移的潜能。本实验显示胃癌组织中 KAI1 阳性表达与 β -catenin 异常表达呈负相关, ($P < 0.05$, $r = -0.286$),即 KAI1 的阳性表达率随着 β -catenin 异常表达的升高而降低。提示 KAI1 基因对肿瘤的转移抑制功能降低和 β -catenin 异常表达影响细胞黏附功能,两者共同

影响着细胞的侵袭及转移,但是目前国内外对两者间的关系研究较少。至于具体如何相互作用,还需要更深入的研究。

参考文献:

- [1] Maecker HT, Tood SC, Levy S. The tetraspanin superfamily: molecular facilitators [J]. *FASEB J*, 1997 (6): 428 - 442.
- [2] Lee HS, Lee HK, Kim HS, et al. Tumor suppressor gene expression correlates with gastric cancer prognosis [J]. *J Pathol*, 2003, 200 (1): 39 - 46.
- [3] Jawhari A, Jordan S, Poole S, et al. Abnormal immunoreactivity of the E-cadherin-catenin complex in gastric carcinoma: relationship with patient survival [J]. *Gastroenterology*, 1997, 112 (1): 46 - 54.
- [4] Sho M, Adachi M, Taki T, et al. Transmembrane 4 superfamily as a prognostic factor in pancreatic cancer [J]. *Int J Cancer*, 1998, 79 (5): 509 - 516.
- [5] Tatawa K, Arihiro K, Takeshima Y, et al. Down-regulation of KAI1 messenger RNA expression is not associated with loss of heterozygosity of the KAI1 gene region in lung adenocarcinoma [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1999, 90 (9): 970 - 976.
- [6] Takaoka A, Hinoda Y, Satoh S, et al. Suppression of invasive properties of colon cancer cells by a metastasis suppressor KAI1 gene [J]. *Oncogene*, 1998, 16 (11): 1443 - 1453.
- [7] Takaoka A, Hinoda Y, Sato S, et al. Reduced invasive and metastatic potentials of KAI1-transfected melanoma cells [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1998, 89 (4): 397 - 404.
- [8] Lee HS, Lee HK, Kim HS, et al. Tumour suppressor gene expression correlates with gastric cancer prognosis [J]. *J Pathol*, 2003, 200 (1): 39 - 46.
- [9] Tsustumi S, Shimura T, Morinaga N, et al. Loss of KAI1 expression in gastric cancer *Hepatogastroenterology* [J]. 2005, 52 (61): 281 - 284.
- [10] 刘臻, 王贵友, 崔东旭, 等. 乳腺癌中 β -catenin 基因突变和表达的研究 [J]. *中国普通外科杂志*, 2007, 16 (1): 55 - 57.
- [11] Brabletz T, Jung A, Reu S, et al. Variable beta-catenin expression in colorectal cancers indicates tumor progression driven by the tumor environment. [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98 (18): 10356 - 10361.
- [12] Kim JH, Kim B, Cai L, et al. Transcriptional regulation of a metastasis suppressor gene by Tip60 and beta-catenin complexes [J]. *Nature*, 2005, 434 (7035): 921 - 926.