

肌腱蛋白 C 在直肠癌及胃癌组织中的表达及临床意义

赵寅生¹, 周昌莉¹, 蔡春林², 沙泉¹

摘要 目的 研究肌腱蛋白 C (TN-C) 在直肠癌及胃癌组织中的表达及其临床意义。方法 采用免疫组织化学技术, 分别对 34 例直肠癌及 29 例胃癌组织标本进行处理, 分析 TN-C 在直肠癌及胃癌不同分化程度及临床分期中的表达强度。结果 34 例直肠癌标本及 29 例胃癌标本均呈阳性表达; 随着病理学分级的增高 TN-C 的表达逐渐增强, 高分化与中分化、中分化与低分化癌变组织中 TN-C 表达相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 随着临床分期的增加, TN-C 的表达也逐渐增强, I ~ II 期直肠癌和胃癌患者组织 TN-C 表达与 III ~ IV 期患者相比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 在直肠癌及胃癌组织中均有 TN-C 的表达, 且表达量与肿瘤分化程度及临床分期相关。

关键词 肌腱蛋白 C; 直肠癌; 胃癌; 免疫组化

中图分类号 R 392.31

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)10-1528-03
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.10.025

肌腱蛋白 C, 又称细胞粘素 C (tenascin C, TN-C) 是近年来发现的新型细胞外基质成分之一, 主要参与胚胎形成、肿瘤的发生、增殖及其转移、组织创伤后的修复和纤维化及细胞衰老等过程^[1-2]。研究^[3-4]显示 TN-C 主要参与肿瘤的生长、转移、血管发生及免疫抑制, 且 TN-C 在乳腺癌、肾癌等恶性肿瘤中高表达, 与肿瘤的侵袭转移及其预后相关。该研究旨在观察 TN-C 在消化道肿瘤直肠癌及胃癌中的表达情况及其临床意义。

1 材料与方法

1.1 标本 本研究所有标本采集于解放军第 105 医院 2015 年 10 月 ~ 2016 年 3 月住院患者行外科手术切除的原发性直肠癌标本 34 例, 原发性胃癌标本 29 例。标本均经 4% 中性甲醛固定, 石蜡包埋, HE

常规染色后明确诊断。其中直肠癌标本男 21 例, 女 13 例; 年龄 41 ~ 78 (55.1 ± 7.9) 岁。依据病理学分级其中高分化 11 例, 中分化 13 例, 低分化 10 例。依据国际抗癌联盟 (UICC) 1997 年修订的直肠癌 P-TNM 分期标准: I 期 10 例; II 期 7 例; III 期 9 例; IV 期 8 例。胃癌标本男 18 例, 女 11 例, 年龄 39 ~ 82 (59.3 ± 9.1) 岁。依据病理学分级其中高分化 11 例, 中分化 9 例, 低分化 9 例。按照世界卫生组织 (2008 版) 修订的胃癌分期标准: I 期 10 例; II 期 4 例; III 期 6 例; IV 期 9 例, 所有患者术前未接受化疗, 对照组为同期肠息肉及胃溃疡患者组织各 5 例。**1.2 实验方法** 所得石蜡标本每例选取最佳部位切取 2 张切片, 切片厚度为 4 μm 。脱蜡, 脱水, 采用免疫组化 SP 法进行检测, 抗体按照说明书进行操作。抗 TN-C 鼠抗人克隆抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司; 免疫组化试剂、DAB 显色剂均购自福建迈新生物技术公司。采用已知乳腺癌标本作为阳性对照, 以 PBS 代替一抗作为阴性对照。结果判定: 以肿瘤细胞外基质出现特异性棕黄色颗粒为 TN-C 阳性表达, 无着色者判定为 TN-C 阴性表达。TN-C 染色分布于细胞间质局部判定为 (+); TN-C 在基质中大量表达形成条索状分布判定为 (++)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件进行分析, 利用 Fisher 精确检验分析组间率的差异, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肠息肉组织和直肠癌组织中 TN-C 的表达情况 利用免疫组织化学技术检测肠息肉组织和直肠癌组织中 TN-C 的表达。结果显示: 对照组的肠息肉组织中均未显示 TN-C 的表达 (图 1A), 直肠癌组织中均可见不同程度的 TN-C 的表达 (图 1B)。提示, TN-C 与直肠癌的发生发展相关。

2.2 胃溃疡组织和胃癌组织中的 TN-C 的表达情况 利用免疫组织化学技术检测胃溃疡组织和胃癌组织中 TN-C 的表达。结果显示: 对照组的胃溃疡肉组织中均未显示 TN-C 的表达 (图 2A), 胃癌组织

2017-03-17 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81273245); 安徽省自然科学基金 (编号: 1608085MH222)

作者单位: 安徽医科大学¹ 免疫学教研室及过敏与免疫研究中心、² 病理与生理学教研室, 合肥 230032

作者简介: 赵寅生, 男, 硕士研究生;

沙泉, 女, 教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: qsha2@yahoo.com

中均可见不同程度的 TN-C 的表达(图 2B)。提示, TN-C 与胃癌的发生发展相关。

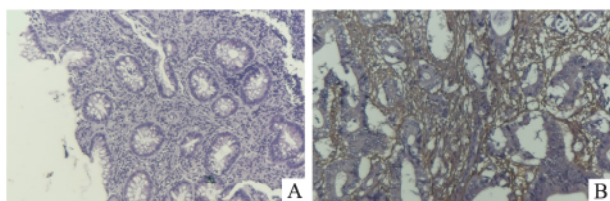


图1 肠息肉组织和直肠癌组织中 TN-C 的表达 SP×200
A: 肠息肉组织; B: 直肠癌组织

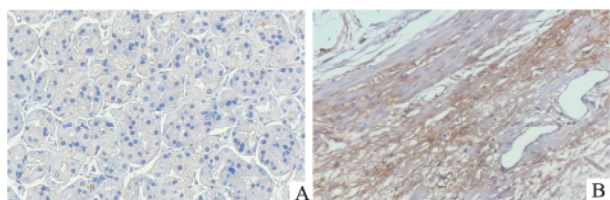


图2 胃溃疡组织和胃癌组织中的 TN-C 的表达 SP×200
A: 胃溃疡组织; B: 胃癌组织

2.3 直肠癌组织中 TN-C 的表达和临床病理参数之间的联系 34 例直肠癌标本中 TN-C 均呈阳性表达。随着病理学分级的升高,阳性表达程度增强, TN-C 在高分化与中分化、中分化与低分化间的表达差异有统计学意义($P < 0.05$),其中高分化组 TN-C(+) 8 例, TN-C(++) 3 例;中分化组 TN-C(+) 6 例, TN-C(++) 7 例;低分化组 TN-C(+) 4 例, TN-C(++) 6 例。中分化组与高分化组、低分化组比较,差异有统计学意义($P = 0.008, 0.001$)。且随着临床分期的增加, TN-C 的表达也逐渐增强, III ~ IV 期直肠癌的 TN-C 表达与 I ~ II 期相比较,差异有统计学意义($P < 0.05$); I ~ II 期组中 TN-C(+) 13 例, TN-C(++) 4 例; III ~ IV 期组中 TN-C(+) 5 例, TN-C(++) 12 例, III ~ IV 期组与 I ~ II 期组相比较差异有统计学意义($P = 0.001$)。

2.4 胃癌组织中 TN-C 的表达和临床病理参数之间的相关性 29 例胃癌标本中 TN-C 均呈阳性表达。随病理学分级的升高阳性表达程度增强, TN-C 在高分化与中分化、中分化与低分化间的表达差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中高分化组 TN-C(+) 7 例, TN-C(++) 4 例;中分化组 TN-C(+) 6 例, TN-C(++) 3 例;低分化组 TN-C(+) 3 例, TN-C(++) 6 例,中分化组与高分化组、低分化组比较差异有统计学意义($P = 0.029, 0.012$)。且随着临床分期的增加, TN-C 的表达也逐渐增强, III ~ IV 期胃癌的

TN-C 表达与 I ~ II 期相比较,差异有统计学意义($P < 0.05$), I ~ II 期组中 TN-C(+) 11 例, TN-C(++) 3 例; III ~ IV 期组中 TN-C(+) 4 例, TN-C(++) 11 例, III ~ IV 期组与 I ~ II 期组相比差异有统计学意义($P = 0.003$)。

3 讨论

TN-C 主要是由未成熟的成纤维细胞合成的细胞外基质糖蛋白,在神经组织、软骨组织、皮肤组织等组织中均有少量表达,然而在一些病理状态如肿瘤发展、伤口修复及炎症反应中表达水平均显著升高^[5]。另外,多篇文献^[6-7]报道 TN-C 在多种肿瘤组织中均有高水平的表达,如乳腺癌和肺癌。研究^[8]表明 TN-C 还可以通过增强成纤维细胞生长因子表达及对转化生长因子- β 等信号通路的调节促进肿瘤细胞的增殖,并诱导肿瘤血管的生成^[9-10]。

消化道肿瘤直肠癌和胃癌是临床比较常见的恶性肿瘤,随着经济条件的改善,生活水平的提高,饮酒、高热量高脂肪饮食是直肠癌和胃癌的高危因素^[11]。据统计有 90% 的恶性肿瘤患者死于肿瘤的转移^[12],常规的外科手术以及放化疗对恶性肿瘤难以进行有效逆转,所以找寻新的肿瘤标志物对肿瘤的发现以及后期预防复发转移十分重要。

肿瘤组织的细胞外基质与正常组织的细胞外基质截然不同, TN-C 作为近年来肿瘤细胞外基质成分的研究热点之一,其主要参与创伤的修复及纤维化、胚胎的形成、肿瘤的形成等^[13-14]。TN-C 在正常组织的基本不表达,有研究^[15-16]报道 TN-C 在乳腺癌、胰腺癌、膀胱癌等恶性肿瘤中过表达,对恶性肿瘤的诊断、复发及预后具有提示意义。肿瘤组织中的 TN-C 可能与肿瘤的增殖、黏附、迁移及血管形成有关。

本研究显示直肠癌和胃癌的不同病理分级所表达的部位也有区别。在高分化的直肠癌和胃癌组织中 TN-C 主要以接近肿瘤假包膜和血管部位的间质强阳性弥漫性表达为主,在低分化的直肠癌和胃癌组织中 TN-C 主要以肿瘤细胞胞质表达为主,间质表达不明显。同时 TN-C 在肿瘤细胞及肿瘤间质的表达水平均与直肠癌及胃癌的临床分期及分化程度密切相关,提示其可能与直肠癌及胃癌的发生发展及恶性程度相关。

综上所述,本研究显示在直肠癌及胃癌中高表达 TN-C,且其表达水平与直肠癌及胃癌的临床分期及分化程度相关。理论上可通过分子生物学技术下

调 TN-C 表达, 从而阻断肿瘤细胞的浸润和转移途径, 达到治疗肿瘤的目的, 延长患者的生存周期。今后本研究将进一步探究不同方法检测 TN-C 浓度, 为治疗直肠癌及胃癌提供新的方向和理论依据。

参考文献

- [1] Franz M, Grün K, Betge S, et al. Lung tissue remodelling in MCT-induced pulmonary hypertension: a proposal for a novel scoring system and changes in extracellular matrix and fibrosis associated gene expression [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(49): 81241–54.
- [2] Gutsche K, Randi E B, Blank V, et al. Intermittent hypoxia confers pro-metastatic gene expression selectively through NF- κ B in inflammatory breast cancer cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 101: 129–42.
- [3] Midwood K S, Chiquet M, Tucker R P, et al. Tenascin-C at a glance [J]. *J Cell Sci* 2016, 129(23): 4321–7.
- [4] Choi P W, Yang J, Ng S K, et al. Loss of E-cadherin disrupts ovarian epithelial inclusion cyst formation and collective cell movement in ovarian cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(4): 4110–21.
- [5] Stathopoulos G T, Kalomenidis I. Malignant pleural effusion: tumor-host interactions unleashed [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(6): 487–92.
- [6] Ishiwata T, Takahashi K, Shimanuki Y, et al. Serum tenascin-C as a potential predictive marker of angiogenesis in non-small cell lung cancer [J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(1B): 489–95.
- [7] Oskarsson T, Acharyya S, Zhang X H, et al. Breast cancer cells produce tenascin C as a metastatic niche component to colonize the lungs [J]. *Nat Med*, 2011, 17(7): 867–74.
- [8] Chiba T, Ishisaki A, Kyakumoto S, et al. Transforming growth factor- β 1 suppresses bone morphogenetic protein-2-induced mesenchymal-epithelial transition in HSC-4 human oral squamous cell carcinoma cells via Smad1/5/9 pathway suppression [J]. *Oncol Rep*, 2016, 37(2): 713–20.
- [9] Zagzag D, Shiff B, Jallo G I, et al. Tenascin-C promotes microvascular cell migration and phosphorylation of focal adhesion kinase [J]. *Cancer Res* 2002, 62(9): 2660–8.
- [10] Chiquet-Ehrismann R, Chiquet M. Tenascins: regulation and putative functions during pathological stress [J]. *J Pathol*, 2003, 200(4): 488–99.
- [11] Chen J, Yuan W, Wu L, et al. PDGF-D promotes cell growth, aggressiveness, angiogenesis and EMT transformation of colorectal cancer by activation of Notch1/ Twist1 pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 30(11): 149–53.
- [12] Cavallaro U, Christofori G. Multitasking in tumor progression: signaling functions of cell adhesion molecules [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1014: 58–66.
- [13] Brösicke N, Faissner A. Role of tenascins in the ECM of gliomas [J]. *Cell Adh Migr*, 2015, 9(1–2): 131–40.
- [14] Ozkan G, Ulusoy S, Guvercin B, et al. A new player in chronic kidney disease mineral and bone disorder: tenascin-C [J]. *Int J Artif Organs* 2015, 38(9): 481–7.
- [15] Xu Y, Li Z, Jiang P, et al. The co-expression of MMP-9 and Tenascin-C is significantly associated with the progression and prognosis of pancreatic cancer [J]. *Diagn Pathol*, 2015, 10: 211.
- [16] Berndt A, Richter P, Kosmehl H, et al. Tenascin-C and carcinoma cell invasion in oral and urinary bladder cancer [J]. *Cell Adh Migr*, 2015, 9(1–2): 105–11.

The expression and clinical significance of tenascin C in rectal cancer and gastric cancer

Zhao Yinsheng¹, Zhou Changli¹, Cai Chunlin², et al

(¹Dept of Immunology and Allergy and Immunology Research Center,

²Dept of Pathophysiology, Anhui Medical University, Hefei 230032)

Abstract Objective To study the expression and clinical significance of tenascin C (TN-C) in rectal cancer and gastric cancer. **Methods** Immunohistochemistry technique was used to exam the expression of TN-C in 34 cases of rectal cancer and 29 cases of gastric cancer tissue. The correlation between TN-C expression and clinicopathologic stage in rectal cancer and gastric cancer was analyzed. **Results** All 34 cases of rectal cancer tissues and 29 cases of gastric cancer expressed TN-C. The expression of TN-C gradually increased with the pathological grading. There was statistically significance ($P < 0.05$) of TN-C expression in cancer tissues of high differentiation compared with moderate differentiation, and moderate differentiation compared with low differentiation. The expression of TN-C in cancer tissues gradually enhanced with the clinical stage. There was statistically significance ($P < 0.05$) of TN-C expression in I ~ II rectal cancer and gastric cancer compared with that in III ~ IV rectal and gastric cancer. **Conclusion** The expression of tenascin C in rectal cancer and gastric cancer is correlated with tumor differentiation and clinical stage.

Key words tenascin C; rectal cancer; gastric cancer; immunohistochemistry