



上皮钙粘素和 β -连环蛋白在皮肤Bowen病、鳞癌中的表达

上皮性钙粘素(E-cadherin)是一种钙依赖性跨膜糖蛋白,介导细胞同质粘附反应。E-cadherin发挥细胞粘附作用需与细胞内连接素(catenins, α -、 β -、 γ -catenin)结合。 β -catenin除与E-cadherin结合介导细胞同质粘附外,还参与Wnt信号转导通路激活cyclin D₁、c-myc等癌基因,作为候选癌基因与肿瘤发生密切相关。本研究采用免疫组化方法检测了E-cadherin和 β -catenin在正常皮肤、Bowen病和鳞癌中的表达,旨在探讨其在皮肤肿瘤中的可能作用及机制。

1 材料与方法

1.1 材料

选取西安交通大学第二附属医院皮肤科病理室2002年9月至2004年9月保存的石蜡包埋标本。其中,Bowen病(BD)28例、鳞癌(SCC)18例及正常人皮肤活检标本15例。患者年龄36至72岁,中位年龄51岁。

1.2 主要试剂

免疫组化试剂兔抗人E-cadherin(BA0475)、 β -catenin(BA0426)单克隆抗体、即用型SABC免疫组化试剂盒(含生物素化羊抗小鼠IgG),购自武汉博士德公司。

1.3 方法

将标本制备成5 μ m厚,常规脱蜡至水后,按试剂盒说明书操作。DAB显色,苏木素复染,脱水透明后封片,光镜下观察。PBS液代替一抗作阴性对照,以已知阳性片作阳性对照。

E-cadherin染色结果的判断标准:细胞膜出现黄色或棕黄色的细小颗粒着色为阳性细胞。参照Gonzalez等[1]的判断标准,根据阳性细胞所占的百分率判断:无着色为(-)、阳性细胞率<25%为(+)、25%~75%为(++)、>75%为(+++)。(++)为表达正常、(++)(-)为表达减弱或缺失。

β -catenin染色结果的判断标准:参照Maruyama等[2]的方法,分别从细胞膜、细胞质、细胞核三个方面判断 β -catenin在癌细胞内的分布,膜阳性细胞率>70%为正常表达,反之表达减弱或缺失;胞质或胞核阳性细胞率>10%为异位表达。膜表达减弱或缺失及异位表达均称为异常表达。

1.4 统计学方法

应用SPSS_{11.5}统计软件包进行统计,采用卡方检验及Fisher's 确切概率法。

2 结果

E-cadherin和 β -catenin在正常表皮组织中主要分布于角质形成细胞胞膜侧缘,出现强的棕黄色颗粒着色(图1)。24例(85.7%)BD患者E-cadherin表达减弱或完全缺失,与正常组织比较有显著性差异($\chi^2=29.10$, $P<0.001$)。有20例(71.4%)出现 β -catenin胞质和/或胞核内异位表达(图2)。15例(83.3%)SCC可见E-

cadherin表达减弱或完全缺失(P<0.001, 图3)。13例(72.2%)SCC β -catenin着色在胞质和/或胞核中, 胞膜着色减弱或消失(P<0.001, 图4)。

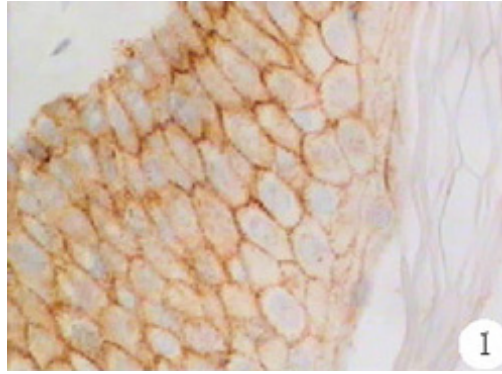


图1 β -catenin在正常表皮组织中的表达

Fig.1 Membranous expression of β -catenin in normal skin(Original magnification: $\times 400$)

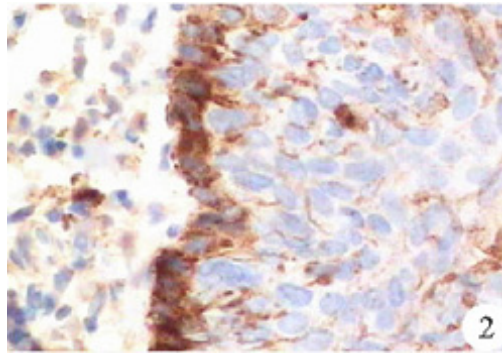


图2 Bowen病标本 β -catenin在胞质和/或胞核内异位表达

Fig.2 Abnormal expression of β -catenin in basal cell cytoplasm and nuclei in patients with Bowen's disease (Original magnification: $\times 400$)

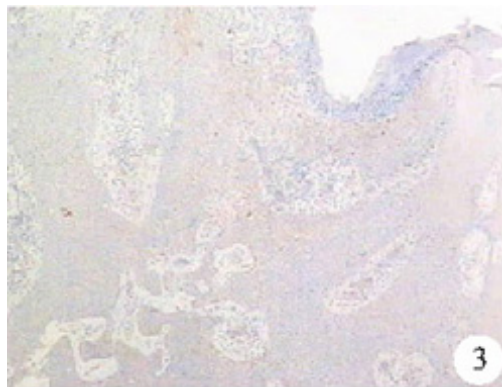
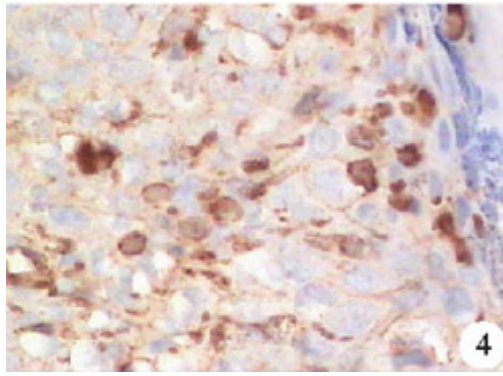


图3 SCC标本可见E-cadherin表达减弱或完全缺失

Fig.3 Expression of β -catenin in SCC patients, showing weakened or even loss of membrane immunostaining (Original magnification: $\times 100$)

SCC: Squamous cell carcinoma



β -catenin在SCC中的表达
Fig. 4 Expression of β -catenin protein in SCC
(Original magnification: $\times 400$)

3 讨论

E-cadherin介导的细胞粘附系统是上皮细胞建立与保持正常极性及其同型细胞紧密连接的分子基础，在正常上皮细胞生长的“接触抑制”中起着重要作用。 β -catenin连接膜结合钙粘素和肌动蛋白细胞骨架，调解细胞粘附和转移。 β -catenin不稳定表达增强了它的转录活性[3]。Wnt通路致癌的关键是 β -catenin降解障碍致使胞质内游离的 β -catenin聚集并与Tcf/lef结合进入胞核，激活下游靶基因cyclin D₁、c-myc的转录，导致肿瘤的发生。最近已有文献报道 β -catenin与子宫内膜癌、结直肠癌、滑膜肉瘤等多种肿瘤发生有关。

E-cadherin- β -catenin复合物通过介导细胞间粘附调节上皮的完整性。它的表达下调可能促成癌细胞的侵犯和转移。许多研究证实在多种癌中有E-cadherin, β -catenin或两者的异常表达，包括非黑素瘤皮肤癌。Lyakhovitsky[4]等收集正常皮肤、日光性弹组织变性、日光性角化病和SCC皮损切片，用E-cadherin和 β -catenin单克隆抗体作免疫组化染色，认为E-cadherin和 β -catenin的膜表达沿严重的日光性弹组织变性、日光性角化病、SCC顺序进行性降低，且二者的表达和肿瘤分化无相关性。Papadavid等[5]在恶化前和恶性非黑素瘤皮肤癌(NMST)中检测E-cadherin and α -, β -, and γ -catenins的免疫反应，用已有的组织病理标准和Ki-67指数评估它们的表达和肿瘤分化等级。他们认为，在SCC中，E-cadherin和catenins的异常表达在高Ki-67指数(>40%)的皮损比低Ki-67指数(<40%)的皮损更常见。而且，E-cadherin/catenin复合物的异常表达在SCC和Bowen病很常见，在一定比例的上皮内发育不良皮损，像非典型性鳞状增生皮损和光化性角化病也可见。

本研究显示，正常表皮组织中 β -catenin均为强阳性表达于细胞膜，在胞质和细胞核中几乎不着色，而在Bowen病和鳞癌组织中主要呈异常表达，大多数表现为在胞质和/或胞核内聚集表达。与Lyakhovitsky[4]和Papadavid[5]的研究结果相似。有趣的是，Bowen病中 β -catenin的异位表达主要位于基底细胞层，表现为胞质和/或胞核浓集的棕黄色颗粒沉着，其原因可能是恶性细胞的棘层松解可能使原处 β -catenin的表达增高[6]。

(责任编辑：段咏慧)

参考文献：

[1]Gonzalez MA, Pinder SE, Weneyk PM, et al. An immunohistochemical examination of the expression of E-cadherin, α and β/γ -catenins, and $\alpha 2$ and $\beta 1$ integrins in invasive breast cancer[J]. J Pathol, 1999, 187(5): 523-9.

[2]Maruyama K, Ochiai A, Akimoto S, et al. Cytoplasmic beta-catenin accumulation as a

predictor of hematogenous metastasis in human colorectal cancer[J]. *Oncology*, 2000, 59(4): 302-9.

[3] Jones LJ, Veale RB. Redistribution of beta-catenin in response to EGF and lithium signalling in human oesophageal squamous carcinoma cell lines[J]. *Cancer Cell Int*, 2003, 3(1): 13.

[4] Lyakhovitsky A, Barzilai A, Fogel M, et al. Expression of e-cadherin and beta-catenin in cutaneous squamous cell carcinoma and its precursors[J]. *Am J Dermatopathol*, 2004, 26(5): 372-8.

[5] Papadavid E, Pignatelli M, Zakyntinos S, et al. Abnormal immunoreactivity of the E-cadherin/catenin (alpha-, beta-, and gamma-) complex in premalignant and malignant non-melanocytic skin tumours[J]. *J Pathol*, 2002, 196(2): 154-62.

[6] Bayer-Gammer IB, Smoller BR. The expression of syndecan-1 is preferentially reduced compared with that of E-cadherin in acantholytic squamous cell carcinoma[J]. *J Cutan Pathol*, 2001, 28: 83-9.

[回结果列表](#)