

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.01.011

Moesin 和 E-cadherin 与甲状腺乳头状癌侵袭的相关性

刘畅¹, 陶晓峰², 高政南¹, 刘忠¹

Correlation of Moesin and E-cadherin with Invasion of Papillary Thyroid Carcinoma

Liu Chang¹, Tao Xiaofeng², Gao Zhengnan¹, Liu Zhong¹

1. Department of Endocrinology, Dalian Central Hospital, Dalian 116033, China, 2. Department of Pathology

Corresponding Author: Tao Xiaofeng, E-mail: taoxiaofeng_2000_2000@yahoo.com.cn

Abstract: Objective To assess the significance of Moesin and E-cadherin in invasion and metastasis of papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods** The expressions of Moesin and E-cadherin in 81 cases of PTC and normal thyroid tissues adjacent to cancer were analyzed by immunohistochemical staining. The correlation between these 2 factors (Moesin, E-cadherin) and clinical features of PTC such as gender, age, tumor size, invasion and lymph node metastasis were studied. **Results** The rates of immuno-positive staining of Moesin and E-cadherin in PTC were significantly higher than that in the normal thyroid tissues adjacent to cancer ($P < 0.01$). The positive expression rates of Moesin in PTC with age ≥ 45 years, local invasion, lymph node metastasis and in stage III ~ IV was higher than PTC with age < 45 years, without local invasion, without metastasis and in stage I ~ II. There was significant difference, respectively ($P < 0.01$). The positive expression rates of E-cadherin in PTC with age ≥ 45 years, local invasion, lymph node metastasis and in stage III ~ IV was lower than PTC with age < 45 years, without local invasion, without metastasis and in stage I ~ II. There was significant difference, respectively ($P < 0.01$). There was correlation between the expressions of Moesin and E-cadherin in PTC ($r = -0.494, P < 0.01$). **Conclusion** The high expressions of Moesin and the low expression of E-cadherin were related to invasion and metastasis of PTC. And the 2 factors have cooperative.

Key words: Papillary thyroid carcinoma; Moesin; E-cadherin

摘要: 目的 探讨膜突蛋白(Moesin)和上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)在甲状腺乳头状癌侵袭、转移中的作用。**方法** 采用免疫组织化学 SP 法,检测 81 例甲状腺乳头状癌和癌旁正常组织中 Moesin 和 E-cadherin 的表达,并将检测结果结合患者的临床资料(性别、年龄、肿瘤大小、局部侵犯、颈淋巴结转移、TNM 分期)等进行分析。**结果** 甲状腺乳头状癌中的 Moesin 和 E-cadherin 的阳性表达率与癌旁正常甲状腺组织之间的差异均有统计学意义($P < 0.01$)。患者年龄 ≥ 45 岁、肿瘤侵犯甲状腺被膜外、有颈淋巴结转移、III ~ IV 期甲状腺乳头状癌, Moesin 的阳性表达率增高,差异有统计学意义($P < 0.01$);而 E-cadherin 的阳性表达率降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。甲状腺乳头状癌中 Moesin 与 E-cadherin 的阳性表达具有相关性($r = -0.494, P < 0.01$)。**结论** 甲状腺乳头状癌中 Moesin 的高表达和 E-cadherin 的低表达与肿瘤的侵袭和转移有关,两者之间具有协同作用。

关键词: 甲状腺乳头状癌;膜突蛋白;上皮型钙黏蛋白

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2012)01-0044-04

0 引言

甲状腺乳头状癌是常见的恶性肿瘤,约占甲状腺

癌的 59.90%~89.00%。虽然甲状腺乳头状癌整体治疗效果及预后较好,但由于其中有 50%~80% 出现颈淋巴结转移,其侵袭和转移严重影响患者预后。Moesin(膜突蛋白)为胞质内细胞骨架蛋白,与 Ezrin(埃兹蛋白)、Radixin(根蛋白)共同组成 ERM 家族,在细胞骨架和细胞膜之间起连接作用。近年来其对肿瘤细胞黏附分子的调节(例如 E-cadherin)在肿瘤的浸润生长和转移中的作用逐渐被重视。本研究旨在

收稿日期:2010-12-30;修回日期:2011-04-20

作者单位:1. 116033 辽宁大连,大连市中心医院内分泌科,2. 病理科

通信作者:陶晓峰, E-mail: taoxiaofeng_2000_2000@yahoo.com.cn

作者简介:刘畅(1980-),女,硕士,主治医师,主要从事内分泌系统疾病的诊断与治疗

探讨甲状腺乳头状癌中 Moesin 和 E-cadherin 的表达及其与甲状腺乳头状癌侵袭和转移的关系,为甲状腺乳头状癌的临床治疗方案的选择和预后的判断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2005—2008 年在哈尔滨医科大学第二临床医学院手术治疗的甲状腺乳头状癌患者 81 例,均有完整的病历记录和病理资料。其中男 17 例,女 64 例,男女比例为 1:3.76;年龄 22~76 岁,中位年龄 52 岁。从病理科收集各病例组织蜡块,取标本距癌旁 0.5 cm 的正常甲状腺组织作健康对照。

1.2 试剂与方法

浓缩型鼠抗人 Moesin 单克隆抗体购自 NewMarkers 公司。浓缩型鼠抗人 E-cadherin 和羊抗鼠二抗购自北京中杉试剂公司。采用免疫组织化学 SP 法,实验步骤按说明书进行。用已知的阳性片作阳性对照;用 PBS 液代替一抗作空白对照。并将检测结果结合患者的临床资料进行统计分析。临床资料包括:性别、年龄、肿瘤大小、局部侵犯、颈淋巴结转移、TNM 分期。

1.3 结果判断

Moesin 在胞质内表达,呈棕色颗粒。E-cadherin 主要在胞膜表达,胞质也有表达。按染色强度和阳性细胞表达数,参考 Mathew 等^[1]分级标准:(-)为无表达;(+)<50%为细胞阳性表达或染色较浅;(+ +)≥50%为阳性表达或深染。(-)记为阴性,(+)和(+ +)记为阳性。

1.4 统计学方法

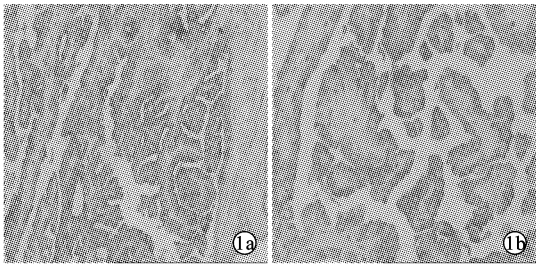
应用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析,两样本率的比较采用行×列 χ^2 检验;等级资料相关分析采用 Spearman 秩相关法,以相关系数 r 表示其相关性; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Moesin 和 E-cadherin 在甲状腺乳头状癌中的表达

Moesin 在胞质呈棕色颗粒分布,肿瘤组织表达从局部或灶性至弥漫性均有,以弥漫性为主,癌旁正常组织阳性表达以弥漫性为主,见图 1a。E-cadherin 在胞膜和胞质呈棕色颗粒分布,肿瘤组织表达从局部或灶性至弥漫性均有,以弥漫性为主,并且主要表达在胞质,见图 1b,癌旁正常组织阳性表达以弥漫性为主,主要表达在胞膜。

Moesin 在甲状腺乳头状癌中的阳性表达率均



1a; Moesin($\times 200$); 1b; E-cadherin($\times 400$)

图 1 甲状腺乳头状癌中 Moesin 和 E-cadherin 的阳性表达(SP)

Figure 1 The positive expression of Moesin and E-cadherin in PTC (SP)

高于癌旁正常甲状腺组织(P 均 <0.01),E-cadherin 在甲状腺乳头状癌中的阳性表达率低于癌旁正常甲状腺($P<0.01$),见表 1。相关性分析证实,在甲状腺乳头状癌中, Moesin 与 E-cadherin 的阳性表达具有相关性,见表 2。

表 1 正常甲状腺和甲状腺乳头状癌中 Moesin 和 E-cadherin 的阳性表达率

Table 1 The positive of expression rate of Moesin and E-cadherin in normal thyroid and PTC

Histological type	<i>n</i>	Moesin	E-cadherin
Normal thyroid tissues	81	3(3.7%)	81(100%)
Papillary thyroid carcinoma	81	48(59.3%)	35(43.2%)
χ^2		57.949	64.241
<i>P</i>		0.000	0.000

表 2 甲状腺乳头状癌中 Moesin 与 E-cadherin 表达的相关性分析(例)

Table 2 The correlation between the expression of Moesin and E-cadherin in PTC (cases)

E-cadherin	Moesin	
	Negative	Positive
Negative	9	37
Positive	24	11
<i>r</i>	-0.494	
<i>P</i>	0.000	

2.2 甲状腺乳头状癌中 Moesin 和 E-cadherin 的表达与临床因素的关系

Moesin 在年龄 ≥ 45 岁、腺外型、有颈淋巴结转移、Ⅲ~Ⅳ期甲状腺乳头状癌的阳性表达率分别高于年龄 <45 岁、腺内型、无颈淋巴转移、Ⅰ~Ⅱ期,差异有统计学意义($P<0.01$),而 E-cadherin 在年龄 ≥ 45 岁、腺外型、有颈淋巴转移、Ⅲ~Ⅳ期甲状腺乳头状癌的阳性表达率分别低于年龄 <45 岁、腺内型、无颈淋巴转移、Ⅰ~Ⅱ期,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

表 3 甲状腺乳头状癌中 Moesin 和 E-cadherin 的表达及其与临床因素的关系

Table 3 The relation between the expression of Moesin and E-cadherin in PTC with clinical features

Clinical feature	Cases	Moesin			E-cadherin		
		Positive	χ^2	<i>P</i>	Positive	χ^2	<i>P</i>
Gender							
Male	17	9			8		
Female	64	39	0.356	>0.05	27	0.130	>0.05
Age (years)							
<45	22	5			19		
≥45	59	43	16.696	<0.01	16	22.921	<0.01
Tumor size(cm)							
≤2	42	22			17		
2~4	33	21	2.525	>0.05	15	0.308	>0.05
>4	6	5			3		
Local invasion							
Gland type	23	6			19		
Gland appearance	58	42	14.640	<0.01	16	20.319	<0.01
Lymph node metastasis							
Metastasis	49	39			13		
No metastasis	32	9	21.239	<0.01	22	14.061	<0.01
TNM stage							
I ~ II	32	8			25		
III ~ IV	49	40	25.716	<0.01	10	26.279	<0.01

3 讨论

恶性肿瘤的侵袭和转移是导致肿瘤患者死亡的主要原因。近年研究发现, Moesin 和 E-cadherin 在此过程中扮演了重要的角色。

Moesin 是一种细胞骨架蛋白, 属 ERM 家族成员之一, 三成员常联合表达于许多细胞膜突出部位如伪足、微绒毛等, 参与细胞形态改变、细胞膜结构组建及细胞运动、黏附、相关信号转导, 在肿瘤细胞的运动、黏附、侵袭中发挥重要作用。目前, Moesin 蛋白与肿瘤相关性的研究报道比较少。Kobayashi 等^[2]通过免疫组织化学方法, 在口腔鳞状细胞癌的研究中, 证实 Moesin 的表达与肿瘤大小、颈淋巴结转移、侵袭模式、分化和淋巴细胞浸润等因素相关联, 而在有淋巴结转移的大多数标本中膜突蛋白高表达。李婷婷等^[3]的研究也证实了 Moesin 在喉癌中高表达与喉癌的临床分期、T 分级、淋巴结转移以及分化程度有关。陶晓峰等^[4]研究表明, Moesin 在肝细胞癌的发生、发展过程中可能发挥重要作用。伍明等^[5]研究表明, Moesin 的表达水平与人脑星形细胞瘤的恶性程度密切相关。目前, 通过对其基因序列的改变以及表达调控的研究, 使其有望成为基因

治疗和药物作用靶点^[6]。本研究结果显示, Moesin 在甲状腺乳头状癌中的表达显著高于癌旁正常组织, 说明 Moesin 在甲状腺乳头状癌的发生、发展过程中发挥重要作用。Speck 等^[7]对果蝇上皮细胞的 Moesin 表达情况进行研究, 结果显示, Moesin 通过抑制 Rho 途径来维持上皮细胞正常的极性和完整性, 而 Moesin 的缺乏将导致 Rho 途径激活, 将使上皮细胞特性缺失。在甲状腺乳头状癌发生过程中, 随着细胞极性越来越紊乱, 异型性越来越明显, 为了恢复和维持正常的细胞形态, 机体代偿性产生 Moesin 增多; 或者是由于编码 Moesin 的基因突变, 虽然机体产生大量 Moesin 蛋白, 但变异的 Moesin 蛋白不能抑制 Rho 途径来维持细胞的正常形态, 从而使 Rho 途径激活, 导致细胞恶性转化。相关内容尚需要进一步研究。Moesin 在肿瘤侵犯甲状腺被膜外、有颈淋巴结转移、III ~ IV 期甲状腺乳头状癌的表达更高, 说明 Moesin 在甲状腺乳头状癌的侵袭和转移发挥重要的作用, 这可能与其对肿瘤细胞黏附分子的调节(例如 E-cadherin)有关。

E-cadherin 是一种广泛分布于上皮细胞的钙依赖性糖蛋白, 主要介导同质细胞间的黏附, 并起

细胞骨架作用,维持组织结构的完整性和上皮极性。E-cadherin 介导细胞黏附的缺失或降低在多数肿瘤侵袭转移发展过程中是重要的步骤,E-cadherin 表达下降或缺失,细胞间的相互黏附力减弱,造成肿瘤细胞容易分散而向外浸润性生长,脱离原发灶而发生转移^[8-9]。本研究结果显示,E-cadherin 在甲状腺乳头状癌中的表达显著低于癌旁正常组织,并且在肿瘤侵犯甲状腺被膜外、有颈淋巴转移、Ⅲ~Ⅳ期甲状腺乳头状癌的表达更低,说明 E-cadherin 在甲状腺乳头状癌的发生、发展和侵袭、转移中都发挥了重要作用。本研究发现,E-cadherin 与 Moesin 之间呈现负相关,但是这不能理解为 Moesin 表达的增加抑制了 E-cadherin 的表达,也没有相关的研究证实,而 Pujuguet 等^[10]提出的 Ezrin 干扰 E-cadherin 在细胞膜的转运理论,可能有助于理解两者在甲状腺乳头状癌中的关系,同为 ERM 家族成员的 Moesin,可能也有相似的作用,即 Moesin 通过使 E-cadherin 在细胞内聚集和细胞膜表面 E-cadherin 减少,进一步促进了甲状腺乳头状癌的侵袭和转移,也就是说,Moesin 与 E-cadherin 之间存在负相的协同促进作用。

本研究结果还显示,甲状腺乳头状癌中 Moesin 和 E-cadherin 的表达与年龄有关,即在甲状腺乳头状癌中,Moesin 在 ≥ 45 岁组的表达高于 < 45 岁组,而 E-cadherin 在 ≥ 45 岁组的表达低于 < 45 岁组,也就是说年龄 ≥ 45 岁的患者可能具有更强的侵袭性和更高的转移性,预后相对较差。李振东等^[11]对 268 例甲状腺癌术后患者生存情况的随访中发现,年龄 < 45 岁的患者 5 年和 10 年生存率均明显高于年龄 ≥ 45 岁的患者,也同样说明,年龄对甲状腺乳头状癌的预后提示作用。因此,在临床外科手术处理年龄 < 45 岁的甲状腺乳头状癌患者时,在没有确凿的侵袭和转移证据的情况下,一定要谨慎,以免给患者造成不必要的损伤,影响患者的生存质量。

综上所述,甲状腺乳头状癌中 Moesin 的高表达和 E-cadherin 的低表达与肿瘤的侵袭和转移有关,两者之间具有协同作用。甲状腺乳头状癌的切除范围和颈部淋巴结的清扫问题一直存在争议,可以结合甲状腺乳头状癌的组织学亚型^[12]及临床因素并联合检测 Moesin 和 E-cadherin 的结果,细化外科处理原则,有利于患者的预后及生存质量的提高。

参考文献:

- [1] Mathew J, Hines JE, Obafunwa JO, et al. CD44 is expressed in hepatocellular carcinomas showing vascular invasion [J]. J Pathol, 1996, 179(1): 74-79.
- [2] Kobayashi H, Sagara J, Kurita H, et al. Clinical significance of cellular distribution of moesin in patients with oral squamous cell carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10 (2): 572-580.
- [3] Li TT, Xu XY, Wang X, et al. The expression of Moesin in laryngeal carcinoma and its related clinical factors[J]. Chin Arch Otolaryngol-head neck Surg, 2007, 14(1): 37-40. [李婷婷, 徐秀玉, 王鑫, 等. 膜组织结构伸展刺蛋白在喉癌中的表达[J]. 中国耳鼻咽喉-头颈外科, 2007, 14(1): 37-40.]
- [4] Tao XF, Wang QM, Jin XM. Expression of ezrin and moesin and their clinicopathologic significance in hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Clin Exp Pathol, 2007, 23(1): 30-32. [陶晓峰, 王齐敏, 金晓明. 肝细胞癌中 Ezrin、Moesin 表达的临床病理学意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2007, 23(1): 30-32.]
- [5] Wu M, Tang WT, Tang Z, et al. Expression and significance of Moesin in human astrocytomas[J]. Chin J Neurosurg Dis Res, 2010, 9(1): 15-18. [伍明, 唐薇婷, 唐智, 等. Moesin 在人脑星形细胞瘤的表达及意义[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2010, 9(1): 15-18.]
- [6] Sala-Valdés M, Ursa A, Charrin S, et al. EWI-2 and EWI-F link the tetraspanin web to the actin cytoskeleton through their direct association with ezrin-radixin-moesin proteins[J]. J Biol Chem, 2006, 281(28): 19665-19675.
- [7] Speck O, Hughes SC, Noren NK, et al. Moesin functions antagonistically to the Rho pathway to maintain epithelial integrity [J]. Nature, 2003, 421(6918): 83-87.
- [8] Zhang JF, Hang QY, Fang JQ, et al. Expression of MMP-9 and E-cadherin in Early Gastric Carcinoma and Metastatic Lymph Node[J]. Cancer Res Prev Treat, 2009, 36(12): 1043-1046. [张景芳, 黄庆玉, 房建强, 等. 早期胃癌及转移淋巴结中 E-cadherin 和 MMP-9 的表达[J]. 肿瘤防治研究, 2009, 36(12): 1043-1046.]
- [9] Zhang QY, Li KX, Li Y, et al. Polymorphisms in E-cadherin (CDH1) Gene Promoter and Susceptibility of cervical cancer[J]. Cancer Res Prev Treat, 2010, 37(8): 926-930. [张倩影, 李魁秀, 李琰, 等. E-钙黏蛋白基因多态性与子宫颈癌发病风险的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37(8): 926-930.]
- [10] Pujuguet P, Del Maestro L, Gautreau A, et al. Ezrin regulates E-cadherin-dependent adherens junction assembly through Rac1 activation[J]. Mol Biol Cell, 2003, 14(5): 2181-2191.
- [11] Li ZD, Dong HL, Li SC, et al. Re-operation for thyroid carcinoma[J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2005, 40(11): 859-861. [李振东, 董慧蕾, 李树春, 等. 甲状腺癌局部切除术后再手术 268 例临床经验总结[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(11): 859-861.]
- [12] Gao M, Li XL, Yu Y, et al. Progress of Clinical Pathology and application of PET-CT on thyroid carcinoma[J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2006, 41(6): 419-424. [高明, 李小龙, 于洋, 等. 甲状腺癌的临床病理及 PET-CT 的诊断价值[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 41(6): 419-424.]

[编辑: 黄国玲; 校对: 杨 卉]