

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.20.024

文章编号: 1005-8982(2017)20-0113-04

结肠腺癌组织中 CDX2、OPN 的表达及意义

李志锋, 石荣亚, 刘进忠, 卞永生, 孙明德
(河北省保定市第一医院 普外科, 河北 保定 071000)

摘要:目的 探讨尾型同源盒转录因子 2(CDX2)与骨桥蛋白(OPN)在结肠腺癌组织的表达及其临床意义。**方法** 采用免疫组织化学链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法检测 CDX2 和 OPN 在 58 例结肠腺癌组织、30 例结肠腺瘤组织、30 例癌旁正常结肠组织中的表达,了解 CDX2、OPN 与结肠腺癌患者临床病理特征的关系,并分析两者的相关性。**结果** CDX2 在结肠腺癌、结肠腺瘤、正常结肠组织中阳性表达率分别为 62.1%(36/58)、86.7%(26/30)和 93.3%(28/30),结肠腺癌组织中的阳性表达率低于结肠腺瘤和正常结肠组织($P < 0.05$)。OPN 在结肠腺癌、结肠腺瘤、正常结肠组织中阳性表达率分别为 74.1%(43/58)、40.0%(12/30)和 26.7%(8/30),OPN 在结肠腺癌组织中的表达阳性表达率高于结肠腺瘤和正常结肠组织($P < 0.05$)。CDX2 阳性表达率与患者肿瘤浸润深度、分化程度相关($P < 0.05$);OPN 阳性表达率与浸润深度、有无淋巴结转移相关($P < 0.05$),与患者年龄、性别、肿瘤形态无关($P > 0.05$)。通过 Spearman 相关分析,结肠腺癌组织中 CDX2 与 OPN 的表达呈负相关($P < 0.05$)。**结论** CDX2、OPN 的表达可能与结肠腺癌的发生、发展及预后相关,且两者在结肠腺癌组织的表达呈负相关,联合检测可能对结肠癌早期诊断、预后评估具有一定指导意义。

关键词: 结肠肿瘤;结肠腺瘤;淋巴结转移;尾型同源盒转录因子 2;骨桥蛋白

中图分类号: R735.35

文献标识码: A

Expressions and significance of caudal-related homeobox 2 and osteopontin in colon adenocarcinoma tissues

Zhi-feng Li, Rong-ya Shi, Jin-zhong Liu, Yong-sheng Bian, Ming-de Sun
(Department of General Surgery, Baoding First Hospital, Baoding, Hebei 071000, China)

Abstract: Objective To explore expression and clinical significance of caudal-related homeobox 2 (CDX2) and osteopontin (OPN) in colon adenocarcinoma tissues. **Methods** The expressions of CDX2 and OPN in colon adenocarcinoma tissues of 58 cases, colon adenoma tissues of 30 cases and normal colon tissues of 30 cases were detected with immunohistochemical SP method. And their correlations with clinicopathological features were analyzed. **Results** The positive expression rate of CDX2 in the colon adenocarcinoma, the colon adenoma and the normal colon tissues was 62.1% (36/58), 86.7% (26/30) and 93.3% (28/30) respectively. The CDX2 positive expression rate in the colon adenocarcinoma was significantly lower than that in the colon adenoma and the normal colon tissues ($P < 0.05$). The positive expression rate of OPN in the colon adenocarcinoma, the colon adenoma and the normal colon tissues was 74.1% (43/58), 40.0% (12/30) and 26.7% (8/30) respectively. The OPN positive expression rate in the colon adenocarcinoma was significantly higher than that in the colon adenoma and the normal colon tissues ($P < 0.05$). The CDX2 positive expression rate in the colon adenocarcinoma was related with tumor infiltration depth and differentiation degree ($P < 0.05$). The OPN positive expression rate in the colon adenocarcinoma was related with tumor infiltration depth and lymph node metastasis ($P < 0.05$). Neither CDX2 nor OPN was correlated with age, sex or tumor shape. Spearman correlation analysis showed that there was a negative correlation between the expressions of CDX2 and OPN in the colon adenocarcinoma ($P < 0.05$). **Conclusions** The expressions of CDX2 and OPN may be correlated to the occurrence, development and prognosis of colon adenocarcinoma. CDX2 and OPN are in a

negative correlation in colon adenocarcinoma tissues. The combined detection is important for early diagnosis and prognosis assessment of colon adenocarcinoma.

Keywords: colon adenocarcinoma; colon adenoma; lymph node metastasis; caudal-related homeobox 2; osteopontin

结肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤,其全球发病率位居恶性肿瘤第 3 位,近年来发病率呈逐年上升的趋势,严重威胁人类健康^[1]。尾型同源盒转录因子-2(caudalrelated homeobox 2, CDX2)是同源盒基因家族中重要成员,能够调节肠上皮细胞的增殖、分化,对维持肠上皮细胞的表型起关键作用。骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)是一种分泌性的磷酸化糖蛋白,在多种组织细胞中发现,具有促进细胞的黏附、迁移功能,参与细胞的增殖、浸润等病理过程。本文通过免疫组织化学法检测 CDX2、OPN 在结肠腺癌中的表达情况,探讨其与结直肠癌发生、发展的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2013 年 2 月-2015 年 10 月河北省保定市第一医院手术切除的 58 例结肠腺癌患者资料。其中,男性 33 例,女性 25 例;年龄 33~78 岁,平均 63.8 岁。病理类型:高、中分化腺癌 35 例,低分化腺癌 23 例。有淋巴结转移 32 例,无淋巴结转移 26 例。同时选取 30 例距结肠癌组织 5 cm 非癌结肠组织和 30 例结肠镜切除腺瘤组织作为对照。所有患者术前未做放、化疗等相关抗癌治疗。

1.2 方法

标本均中性甲醛固定,常规石蜡包埋后行 4 μm 厚连续切片。石蜡切片经脱蜡、水化,按免疫组织化学链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法(streptavidin-peroxidase, SP)染色,显微镜下观察切片染色。OPN 兔抗人单克隆抗体购于上海研晶生物技术公司,CDX2 鼠抗人单克隆抗体、SP 通用型免疫组织化学法试剂盒及二氨基联苯氨显色试剂盒均购于福州迈新生物技术公司。

1.3 结果判断

CDX2 蛋白阳性染色定位于细胞核,OPN 阳性定位于细胞质,根据染色强度、阳性细胞数所占比例综合评分,由 2 位高年资病理医师盲法判读。着色强度:无着色为 0 分,浅黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,深褐色为 3 分;阳性细胞百分率:阳性细胞百分数 ≤ 5% 为 0 分,6%~25% 为 1 分,26%~50% 为 2 分, > 50% 为 3 分;2 项得分相加,0~2 分为阴性(-), ≥

3 分为阳性(+)

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件,计数资料以率或百分比表示,两组用 χ^2 检验($1 < T \leq 5$ 时,校正),3 组行列表资料的 χ^2 检验,如差异有统计学意义则行两两比较用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.0125$; CDX2 与 OPN 的关系用 Spearman 相关性检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CDX2、OPN 在结肠腺癌、结肠腺瘤、正常结肠组织中的表达

CDX2、OPN 在肿瘤细胞胞核、胞质中为浅黄色、棕黄色、深褐色颗粒。CDX2 在结肠腺癌、结肠腺瘤、正常结肠组织中的阳性表达率分别为 62.1%(36/58)、86.7%(26/30)和 93.3%(28/30),经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2 = 13.081, P = 0.001$),CDX2 在结肠腺癌中阳性表达率低于结肠腺瘤和正常结肠组织。OPN 在结肠腺癌、结肠腺瘤、正常结肠组织中的阳性表达率分别为 74.1%(43/58)、40.0%(12/30)和 26.7%(8/30),经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2 = 20.804, P = 0.000$),OPN 在结肠腺癌的阳性表达率高于结肠腺瘤和正常结肠组织。见表 1。

2.2 CDX2、OPN 在结肠腺癌表达与临床病理特征的关系

CDX2 在结肠腺癌阳性表达与患者肿瘤浸润深度、分化程度相关($P < 0.05$),OPN 阳性表达与浸润深度、有无淋巴结转移相关($P < 0.05$);与患者年龄、性别、肿瘤形态无相关性($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 CDX2、OPN 在结肠腺癌组织中表达的相互关系

CDX2 阳性表达的 36 例结肠腺癌组织中 OPN 表 1 结肠腺癌、结肠腺瘤、正常结肠组织中 CDX2、OPN 的表达 例(%)

组别	CDX2		OPN	
	阳性	阴性	阳性	阴性
结肠腺癌组织(n=58)	36(62.1)	22(37.9)	43(74.1)	15(25.9)
结肠腺瘤组织(n=30)	26(86.7)	4(13.3)	12(40.0)	18(60.0)
正常结肠组织(n=30)	28(93.3)	2(6.7)	8(26.7)	22(73.3)

阳性表达 23 例(63.9%),CDX2 阴性表达的 22 例结肠腺癌组织中 OPN 阳性表达 20 例(90.9%),结肠腺癌组织中 CDX2 表达与 OPN 表达呈负相关($r = -0.299, P=0.022$)。

表 2 临床病理特征与 CDX2、OPN 在结肠腺癌表达的关系例

临床病理特征	例数	CDX2 阳性	χ^2 值	P 值	OPN 阳性	χ^2 值	P 值
性别							
男性	33	20	0.070	0.792	23	0.342	0.559
女性	25	16			20		
年龄							
≥60 岁	30	19	0.042	0.837	21	0.554	0.456
<60 岁	28	17			22		
肿瘤形态							
隆起型	26	15	0.383	0.536	19	0.028	0.868
溃疡型	32	21			24		
分化程度							
高、中分化	35	26	5.595	0.018	23	2.252	0.133
低分化	23	10			20		
浸润深度							
T ₁ 、T ₂	20	17	5.412	0.020	10	7.454	0.006
T ₃ 、T ₄	38	19			33		
淋巴结转移							
有	32	18	1.027	0.311	28	5.184	0.023
无	26	18			15		

3 讨论

尾型同源相关基因是调节胃肠组织增殖分化的基因家族,其中的 CDX2 基因及其相关蛋白 CDX2 在人体消化道肿瘤发生机制中发挥重要作用^[2-3]。CDX2 基因位于人体染色体 13q12 和 13q13,全长 22~23 kb,由 3 个外显子和 2 个内含子构成。CDX2 作为抑癌基因的角色存在于正常大肠黏膜中,对肠上皮细胞的分化过程起关键作用。CDX2 参与调节肠上皮细胞的分化可能是通过调控 Wnt 信号转导通路来实现的。该通路的激活可募集胞质内游离的 β 连环素(β -catenin), β -catenin 活化后转入细胞核,与转录因子 T 细胞因子(t-cell factor,TCF)/淋巴增强因子结合,导致细胞的异常增殖。CDX2 通过抑制 β -catenin/TCF 活性调控 Wnt 信号的转导,从而影响细胞生长、发育及分化。CDX2 还可以通过降低环氧合酶 2 转录而抑制肿瘤发生^[4]。研究证实,在大肠腺癌

患者的组织中 CDX2 呈低表达,CDX2 的下调表达可能参与大肠腺癌的发生、发展,对临床临床诊断、判断预后具有较大的意义。但对于 CDX2 在大肠肿瘤中下调表达的原因尚未明确,还需进一步研究。

OPN 是一种分泌型钙结合磷酸化糖蛋白,其存在于人体破骨细胞、成骨细胞、T 细胞、巨噬细胞、肾、血管平滑肌细胞等多种细胞。OPN 有 2 种受体:①钙依赖性的整合素受体,OPN 可通过特有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列整合素受体位点与其结合;②细胞表面黏附分子 CD44 受体。OPN 通过与 2 种受体结合,可增强细胞黏附,介导细胞移行,在肿瘤细胞的发生、浸润及转移等方面发挥关键作用^[5]。

OPN 通过与多种受体结合,活化基质金属蛋白酶,降解细胞外基质,可改变细胞骨架结构,引起细胞骨架蛋白重组,促使肿瘤细胞的趋化、黏附、移行,从而增强肿瘤细胞侵袭能力^[6-7]。OPN 还可以促进肿瘤血管形成。研究发现,在胃癌中 OPN 和血管内皮生长因子 C 均呈高表达且表达水平呈正相关^[8]。

本实验发现,CDX2 在结肠腺癌中的阳性表达率低于结肠腺瘤、正常结肠组织,而 OPN 的阳性表达率高于结肠腺瘤、正常结肠组织。CDX2 在结肠腺癌阳性表达率与患者肿瘤浸润深度、分化程度相关;OPN 阳性表达率与浸润深度、有无淋巴结转移相关。通过 Spearman 相关分析发现,CDX2 与 OPN 在结肠腺癌组织中表达呈负相关。CDX2 可能作为转录因子方式调节 OPN 的表达^[9],CDX2 表达降低或者缺失可能会引起信号通路的调控异常,促使 OPN 表达升高,导致癌细胞的增殖、浸润及转移。

恶性肿瘤的发生、发展是一个多基因、多因子共同作用的结果。CDX2 与 OPN 在结肠腺癌的发生、浸润及转移过程中可能发挥重要作用。两者联合检测对于结肠腺癌诊断、鉴别诊断及预后评估具有重要意义。但结肠腺癌组织是通过何种机制造成 2 项指标的变化,以及两者在结肠癌的发生、发展过程中的作用关系,还有待进一步研究。

参 考 文 献:

- [1] 王宁,孙婷婷,郑荣寿,等. 中国 2009 年结直肠癌发病和死亡资料分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(7): 515-520.
- [2] BAE J M, LEE T H, CHO N Y, et al. Loss of CDX2 expression is associated with poor prognosis in colorectal cancer patients[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(5): 1457-1467.
- [3] MICHAEL P, HYUNJIN S, ADRIANNA K, et al. Intestinal mas-

- ter transcription factor CDX2 controls chromatin access for partner transcription factor binding[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(2): 281-292.
- [4] 苏帅, 陈鑫, 姜葵, 等. CDX2、COX-2 和 NF- κ B 在胃癌和癌前病变中的表达和意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2013, 40(22): 1387-1390.
- [5] CAO D X, LIZ J, JIANG X O, et al. Osteopontin as potential biomarker and therapeutic target in gastric and liver cancers[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(30): 3923-3930.
- [6] SHEVDE L A, DAS S, CLARK D W, et al. Osteopontin: an effector and an effect of tumor metastasis [J]. *Current Molecular Medicine*, 2010, 10(1): 71-81.
- [7] SHOJAEI F, SCOTT N, KANG X L, et al. Osteopontin induces growth of metastatic tumors in a preclinical model of non-small lung cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31(1): 26-37.
- [8] 刘秀平, 陈世耀, 高虹, 等. OPN 和 VEGF-C 在胃癌中的表达及其临床意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(24): 2243-2247.
- [9] ZHANG X, TETSUYA T, TSUTOMU M, et al. Expression of Osteopontin and caudal-related homeobox gene 2: indications of phenotypes and prognosis in advanced gastric cancer[J]. *Journal of Fuzhou General Hospital*, 2010, 17(4): 212-217.

(童颖丹 编辑)