

Tenascin-W 在结直肠癌中的表达及临床意义

杨建华¹⁾, 杨丽红²⁾, 尹凤琼¹⁾, 周湘明¹⁾, 段宇珠¹⁾, 琚坚¹⁾

(1) 昆明医科大学第二附属医院特需病房, 云南昆明 650101; 2) 曲靖市人民医院消化科, 云南曲靖 655000)

[摘要] **目的** 探讨 Tenascin-W 在结直肠癌发生、发展中表达的变化及意义。 **方法** 收集昆明医科大学第二附属医院 2008 年 7 月至 2009 年 11 月病理科保存的 78 例结直肠癌石蜡标本、30 例同期在本院内镜中心用高频电凝摘除术切下的肠腺瘤石蜡包埋标本及同期 43 例内镜切除活检证实为溃疡性结肠炎的石蜡包埋标本, 14 例正常肠粘膜标本。采用免疫组织化学技术 S-P 法检测结直肠癌, 肠腺瘤、溃疡性结肠炎及正常肠粘膜组织中 Tenascin-w 的表达情况, 免疫组化结果采用 SPSS 软件作数据统计; 等级分组资料用 wilcoxon 秩和检验。 **结果** Tenascin-w 在正常肠粘膜组织无表达, 在结直肠癌组织, 溃疡性结肠炎组织, 肠腺瘤组织的表达无明显区别; Tenascin-w 表达与结直肠癌患者的性别、年龄无关; 与肿瘤的分化程度、浸润深度、淋巴结转移情况、远处转移情况, Ducks 分期相关。 **结论** Tenascin-w 在结直肠癌组织中的表达可以作为评估结直肠癌浸润转移的相关生物学指标, 对肿瘤的预后评估及指导治疗有着重要的意义。

[关键词] Tenascin-w; 结直肠癌; 表达; 意义

[中图分类号] R735.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 07 - 0054 - 05

Expression of Tenascin-W in Colorectal Cancer and Its Clinical Significance

YANG Jian-hua¹⁾, YANG Li-hong²⁾, YIN Feng-qiong¹⁾, ZHOU Xiang-ming¹⁾, DUAN Yu-zhu¹⁾,
JU Jian¹⁾

(1) VIP Room, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101; 2) Dept. of Gastroenterology, People's Hospital of Qujing, Qujing Yunnan 655000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the changes and significance of the expression of Tenascin-W in the occurrence and development of colorectal cancer. **Methods** We collected 78 cases of colorectal cancer disease stored paraffin specimens, 30 cases of Endoscopic Center in high-frequency electric coagulation removal of intestinal adenoma paraffin embedded specimens, 43 cases of endoscopic excision biopsy of ulcerative colitis and paraffin embedded specimens, and 14 cases of normal intestinal mucosal specimens, in the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University from 2008 July to 2009 November. S-P immunohistochemical method was used to detect the expression of Tenascin-w in colorectal cancer, adenomas, ulcerative colitis and normal intestinal mucosa. The results were statistically analyzed with SPSS11.5 software, and the grouped data were analyzed by Wilcoxon rank sum test. **Results** No expression of Tenascin-w in normal intestinal mucosa, there was no significant difference in expression of Tenascin-w between colorectal cancer, ulcerative colitis, and intestinal adenomas. Tenascin-w expression was not related to gender, age of patients with colorectal cancer, but was related to the degree of tumor differentiation, depth of invasion, lymph node metastasis, distant metastasis and Ducks staging. **Conclusion** The

[基金项目] 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金资助项目 (2011FB191)

[作者简介] 杨建华 (1964~), 女, 云南大理市人, 医学学士, 副教授, 主要从事功能性胃肠病及胃肠肿瘤的临床工作。

[通讯作者] 琚坚. E-mail:jujianyn@163.com

expression of Tenascin-w in colorectal carcinoma can be used to assess nodal related biological indicators of invasion and metastasis of colorectal carcinoma, and plays an important role in the prognosis and treatment of tumor.

[Key words] Tenascin-w; Colorectal cancer; Expression; Significance

大肠癌是发病率较高的恶性肿瘤之一, 包括结肠癌和直肠癌, 尤其是在经济发达的国家和地区, 占西方国家癌症死亡的第二位^[1]. 恶性肿瘤的形成和转移是一个多因素综合作用的结果, 结直肠癌起病隐袭, 病程长, 临床诊断时半数以上患者已属中晚期. 因此, 寻找结直肠癌的演进及预后的有价值的病理指标成为早期诊治和提高生存率的关键.

细胞外基质与基底膜在肿瘤的浸润和转移中起重要作用, 肿瘤的浸润和转移必须先突破细胞外基质及基底膜, 这是肿瘤细胞向周围浸润的生化基础^[2]. Tenascin 是一种细胞外基质糖蛋白, 具有促进和调节多种细胞功能, 如细胞粘附、信号处理等, 炎症反应、肿瘤的发生及浸润中均有重要作用^[3]. 促进细胞的迁移、增殖和分化^[4-6], 它与其它的细胞外基质分子有着广泛的交互作用, 在肿瘤的侵袭过程中起着重要作用.

目前已经发现 5 种 Tenascin 家族的成员, 分别是 Tenascin-C, Tenascin-R, Tenascin-W, Tenascin-X 以及 Tenascin-Y^[7]. Tenascin 家族中, 目前研究最多的是 Tenascin-C, Yoshida 等^[8]的研究发现, 癌细胞中 Tenascin-C 表达阳性者术后 5 a 生存率明显低于阴性者, 提示癌细胞中 Tenascin-C 表达阳性者预后不良. 但 Tenascin-C 在正常组织中也有显著的表达水平, 部分恶性肿瘤组织表达仍然在正常范围内, 且 Tenascin-C 在有急慢性肝炎、肝硬化等肝脏疾病时表达也会升高. Tenascin-C 是目前研究较为广泛, 研究结论较为一致的 Tenascin 的成员. Tenascin-C 在各种肿瘤组织过度表达, 且其表达与肿瘤的恶性生物学行为显著相关, 是目前研究较多, 且较为公认的一种肿瘤标记物^[9,10], 在多种肿瘤中发现 Tenascin-C 与 Tenascin-W 共表达. Tenascin-W 是 Tenascin 家族中的一个新成员, 在胚胎时期的多种组织中都有表达, 在某些成熟组织中亦有少量表达, 而在许多肿瘤中有丰富表达^[11,12], 随着肿瘤恶性程度增高, 其表达越明显^[13,14]. 有关 Tenascin-W 在结直肠癌组织中的表达, 国外报道较少, 国内尚未见报道. 本研究同时检测 Tenascin-W 在结直肠癌组织、肠腺瘤、溃疡性结肠炎、正常肠粘膜中的表达情况, 探讨 Tenascin-W 在结直肠癌发生、发展中表达的变化及意义.

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集昆明医科大学第二附属医院 2008 年 7 月至 2009 年 11 月病理科保存的结直肠癌石蜡标本 78 例、30 例同期在内镜中心用高频电凝摘除术切下的肠腺瘤石蜡包埋标本及同期 43 例内镜切除活检证实为溃疡性结肠炎的石蜡包埋标本, 14 例正常肠粘膜标本. 78 例癌症患者有完整的临床资料, 术前均未行放疗化疗及其它辅助治疗, 排除心、肝、脑、肾、胃、胰腺等疾患, 经病理诊断证实均为结直肠腺癌. 其中男性 42 例, 女性 36 例, 年龄 37~83 岁 (年龄 < 50 岁, 27 例; 年龄 ≥ 50 岁, 51 例), 平均年龄 57.6 岁. 肿瘤直径小于 5 cm 者 42 例; 大于 5 cm 者 36 例, 高中分化腺癌 32 例; 低分化腺癌 46 例, 浸润深度限于肌层者 37 例, 超出肌层者 41 例, 31 例有淋巴结转移; 47 例未发现淋巴结转移, 37 例出现了远处转移; 41 例无远处转移, 39 例处于 Ducks (A/B); Ducks (C/D) 期患者有 39 例. 所有患者 Ducks 分期及组织学分级程度均来自病历原始记载. 30 例肠腺瘤标本中, 轻度不典型增生 8 例, 中度不典型增生 13 例, 重度不典型增生 9 例. 所有肠腺瘤、溃疡性结肠炎标本均经活检及病理组织学证实无癌细胞浸润或癌前病变, 全部排除心、肝、脑、肾、胃、胰腺等疾患.

1.2 方法

采用免疫组织化学技术 S-P 法检测结直肠癌, 肠腺瘤、溃疡性结肠炎组织中 Tenascin-W 的表达情况, 以 PBS 液代替一抗做阴性对照, 参照免疫组织化学试剂盒说明书进行. 术后病理标本均已行 HE 染色证实诊断, 使用多聚赖氨酸处理的防脱载玻片, 所有石蜡标本 4 μm 厚切片, 每例连续切 3 张 (一张做 Tenascin-w 的免疫组化染色, 一张以 PBS 液代替一抗做阴性对照, 最后一张 HE 染色证实), 使组织粘附于防脱载玻片上, 置于 60℃ 烤箱中 1 小时, 取出备用, SP 法免疫组化染色.

1.3 统计学方法

免疫组化结果采用 SPSS 软件作数据统计; 等级分组资料用 wilcoxon 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 Tenascin-w 在不同组织中的表达

免疫组化显示：78 例结直肠癌组织中，阴性表达率 6.4% (5/78)；弱阳性表达率为 29.5% (23/78)；阳性表达率为 24.4% (19/78)；强阳性表达率为 39.7% (31/78)，见图 1~4，见表 1。

2.2 Tenascin-w 在结直肠癌、肠腺瘤、溃疡性结肠炎中表达的比较

Tenascin-w 在结直肠癌组织与溃疡性结肠炎组织中的表达经统计检验 $Z = -2.121$, $P = 0.034$ (> 0.0167 直肠癌)，Tenascin-w 在结直肠癌组织与肠腺瘤组织的表达检验统计结果为 $Z = -0.159$, $P = 0.874$ (> 0.0167)，Tenascin-w 在溃疡性结肠炎组

织与肠腺瘤组织的表达检验统计结果为 $Z = -1.554$, $P = 0.123$ (> 0.0167)，Tenascin-w 在上述三种组织中的表达无明显区别，见表 2。

2.3 Tenascin-w 表达与结直肠癌临床特征的关系

Tenascin-w 表达与结直肠癌临床特征的关系两组比较差异无统计学意义 ($Z = -0.942$, $P = 0.346$)，见表 3。

2.4 Tenascin-w 表达与结直肠癌生物学行为和分期的关系

Tenascin-w 在结直肠癌中的表达与肿瘤的分化程度、浸润深度、淋巴结转移情况、远处转移情况，Dukes 分期相关，因此结直肠癌中 Tenascin-w 的表达及强度对病人的临床预后判断有帮助，见表 4。

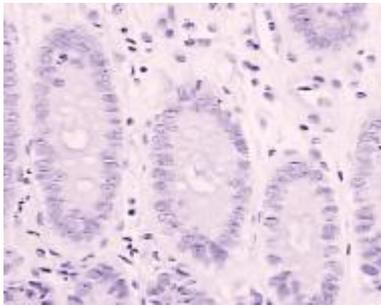


图 1 Tenascin-w 在正常结直肠组织中无表达 (SP×400)
Fig. 1 Negative expression of Tenascin-w in normal colon-rectum tissues (SP×400)

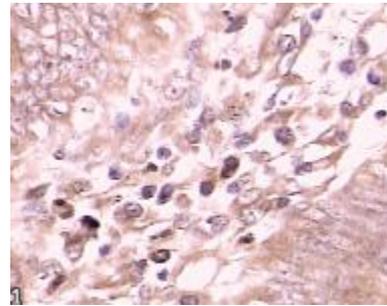


图 3 Tenascin-w 在溃疡性结肠炎中的表达 (SP×400)
Fig. 3 Expression of Tenascin-w in ulcerative colitis and rectitis (SP×400)

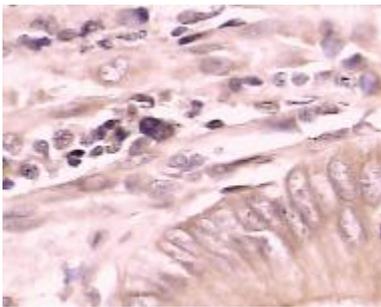


图 2 Tenascin-w 在肠腺瘤中的表达 (SP×400)
Fig. 2 Expression of Tenascin-w in enteric adenoma (SP×400)

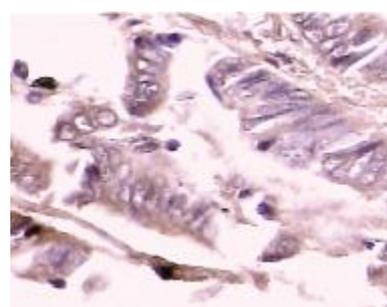


图 4 Tenascin-w 在结直肠癌中的表达 (SP×400)
Fig. 4 Expression of Tenascin-w in colorectal cancer (SP×400)

表 1 Tenascin-w 在不同组织中的表达情况 [n (%)]

Tab. 1 Expression of Tenascin-w in different tissues [n (%)]

组别	n	Tenascin-w 表达			
		阴性	弱阳性	阳性	强阳性
溃疡性结肠炎组	43	7(16.3)	15(34.9)	11(25.6)	10(23.2)
肠腺瘤组	30	3(10.0)	7(23.3)	9(30.0)	11(36.7)
结直肠癌组	78	5(6.4)	23(29.5)	19(24.4)	31(39.7)
正常肠粘膜组	14	14(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2 Tenascin-w 在结直肠癌、肠腺瘤、溃疡性结肠炎中表达的比较 (n)

Tab. 2 Comparison of Tenascin-w expression between ulcerative colitis and rectitis, ulcerative colitis and rectitis and colorectal cancer (n)

对比组	Z	P	检验水准调整值 a'	检验结果
结直肠癌组与 溃疡性结肠炎组	-2.121	0.034	0.016 7	-
结直肠癌组与肠腺瘤组	-0.159	0.874	0.016 7	-
溃疡性结肠炎组与 肠腺瘤组	-1.544	0.123	0.016 7	-

表 3 Tenascin-w 表达与结直肠癌临床特征的关系 (n)

Tab. 3 The correlation between Tenascin-w expression and clinical characteristics of colorectal cancer (n)

患者特征	n	Tenascin-w 表达				Z	P
		阴性	弱阳性	阳性	强阳性		
年龄 (岁)							
< 50	27	3	7	9	8	-1.026	0.305
≥50	51	2	16	10	23		
性别							
男	42	4	16	4	18	-0.942	0.346
女	36	1	7	15	13		

表 4 Tenascin-w 表达与结直肠癌生物学行为和分期的关系 (Wilcoxon 秩和检验) (n)

Tab. 4 The correlation between Tenascin-w expression and biological behaviour and staging of colorectal cancer(Wilcoxon rank test) (n)

临床病理学特征	n	Tenascin-w 表达				Z	P
		阴性	弱阳性	阳性	强阳性		
肿瘤大小 (cm)							
< 5	42	1	17	11	13	-1.376	0.169
≥5	36	4	6	8	18		
组织分化程度							
高 / 中分化	32	3	3	9	17	-2.242	0.025
低分化	46	2	20	10	14		
浸润深度							
≤ 肌层	37	0	6	16	15	-2.044	0.041
> 肌层	41	5	17	13	16		
淋巴结转移情况							
阴性	47	5	19	11	12	-3.714	0.000
阳性	31	0	4	8	19		
远处转移							
无	41	4	14	14	10	-2.609	0.009
有	37	1	9	5	21		
Ducks 分期							
A/B	39	2	18	12	7	-3.498	0.000
C/D	39	3	5	7	24		

各个领域.

3 讨论

结直肠癌 (Colorectal cancer) 是临床上最常见的恶性肿瘤之一. 经济发展, 生活水平的提高, 日常高脂肪、高热量饮食是结直肠癌发病的危险因素^[15]. 据统计 90% 的肿瘤患者死于肿瘤的转移, 常规的手术治疗、化疗、放疗难以对其进行有效逆转, 如何有效地早期检测和靶点治疗肿瘤的侵袭转移, 寻找新的肿瘤标志物对恶性肿瘤的早期检测及预防复发转移有重要作用, 是降低癌症恶性行为的关键.

本研究中 Tenascin-w 在正常肠粘膜无表达, 在结直肠癌组织中的表达与肿瘤患者的年龄、性别、肿瘤大小及生长部位无关, 而与肿瘤的分化程度、浸润深度、淋巴结转移, 远处转移情况及 Ducks 分期有关, 分化差的 Tenascin-w 的表达强度高, 分期越晚, Tenascin-w 阳性表达的病人的预后明显比阴性表达的病人差. 结直肠癌中 Tenascin-w 的表达可能通过抑制癌细胞的分化, 使癌细胞处于低分化阶段; 抑制癌细胞之间的粘附, 促进了结直肠癌的恶性演进, 其具体的机制尚不清楚, 有待于进一步的研究. Degen^[16]等研究发现, 在正常人血清中未检测出有 Tenascin-W 表达, 在绝大多数结直肠癌患者血清中均发现 Tenascin-W 表达显著升高, 因此认为 Tenascin-w 具有促进上皮细胞生长的作用, 与结直肠癌的发生有关, 是一种结直肠癌的肿瘤标记. 肠腺瘤是目前较公认的结直肠癌癌前病变, 溃疡性结肠炎也有 5%~10% 的癌变可能, 因此在上述组织中也检测出有 Tenascin-W 表达.

近年来诸多研究均提示, Tenascin-W 是一个与肿瘤侵袭有关的指标, 但目前尚不清楚 Tenascin-W 在肿瘤发生中的作用. 推测其可能通过抑制癌细胞的粘附, 加速肿瘤新生血管的形成, 促进了肿瘤的侵袭转移, 加速了肿瘤细胞的恶性进展. 在这些方面的深入研究可能对细胞基质成分在组织发育和肿瘤发生的作用有进一步了解. 因此, Tenascin-w 可能通过结直肠癌中的表达及强度很可能可以帮助我们对病人的临床预后进行判断, 对指导预后具有潜在价值. 随着研究的不断深入, 相信 Tenascin-w 可以作为评估结直肠癌浸润转移的相关生物学指标, 对肿瘤的预后评估及指导治疗有着重要的意义. 相信随着分子生物学的发展及新技术手段的开发应用, 更多分子标志物将应用于结直肠癌的诊断、治疗及预后评估等

[参考文献]

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.
- [2] BOURDON M A, WIKSTRAND C J, FURTHMAYR H, et al. Human glioma-mesenchymal extracellular matrix antigen defined by monoclonal antibody [J]. Cancer Res, 1983, 43(6):2 796-2 805.
- [3] TIITTA O, WAHLSTROM T, VIRTANEN I, et al. Tenascin in inflammatory conditions and neoplasms of the urinary bladder [J]. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol, 1993, 63(5):283-287.
- [4] CHIQUET-EHRISMANN R. Tenascins [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2004, 36(6):986-990.
- [5] TUCKER R P, DRABIKOWSKI K, HESS J F, et al. Phylogenetic analysis of the tenascin gene family: evidence of origin early in the chordate lineage [J]. BMC Evol Biol, 2006, 7(6):60.
- [6] HSIA H C, SCHWARZBAUER J E. Meet the Tenascins Multifunctional and mysterious [J]. J Biol Chem, 2005, 280(29):26 641-26 644.
- [7] TRUONG L D, PINDUR J, FOSTER S, et al. Tenascin expression in nephrogenesis and in normal or pathologic feature and functional implications [J]. Nephron, 1996, 72(4):499-506.
- [8] YOSHIDA T, ISHIHARA A, HIROKAWA Y, et al. Tenascin in breast cancer development is epithelial tenascin a marker for poor prognosis [J]. Cancer, 1995, 90(1):65.
- [9] 张炜明, 李百周, 郑肇巽, 等. 肌糖蛋白在乳腺癌中的表达与侵袭的关系 [J]. 南京医科大学学报, 2004, 24(3):208-211.
- [10] CHIQUET-EHRISMANN R. Tenascins. a growing family of extracellular matrix proteins [J]. Experientia, 1995, 51(9-10):853-862.
- [11] DEGEN M. Tenascin-W is a novel marker for activated tumor stroma in low-grade human breast cancer and influences cell behavior [J]. Cancer Res, 2007, 67(19):9 169-9 179.
- [12] DRPARKIN, MR BRAY, MR FERLAY. Global cancer statistical [J]. CA cancer J Clin, 2005, 55(2):74-108.
- [13] 徐永成. 大肠癌的流行病学和病因研究 [J]. 医学综述, 2005, 11(7):220-222.
- [14] 郝希山, 王殿昌. 腹部肿瘤学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2002:308-311.
- [15] 章晓慧, 许岸高. 大肠癌危险因素的病例对照研究 [J]. 临床消化病杂志, 2010, 22(5):289-293.
- [16] DEGEN M, BRELLIER F, SCHENK S, et al. Tenascin-W, a new marker of cancer stroma, is elevated in sera of colon and breast cancer patients [J]. Int J Cancer, 2008, 122(11):2 454-2 461.

(2014-05-12 收稿)