

# The Expression and Clinical Significance of nm23-H1 and E-Cadherin in Esophageal Squamous Cell Carcinomas

Qianhe Liao\*, Fei Mao, Dan Xu

Department of Pathology, Shuyang People's Hospital, Shuyang Jiangsu  
Email: \*lqh939@126.com

Received: Oct. 11<sup>th</sup>, 2016; accepted: Oct. 31<sup>st</sup>, 2016; published: Nov. 3<sup>rd</sup>, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## Abstract

**Objective:** The objective is to investigate the expressions of nm23-H1 and E-cadherin in esophageal squamous cell carcinomas, and to explore the correlation between the two and its relationship with clinical pathological features. **Methods:** The expressions of nm23-H1 and E-cadherin in the tumor tissues of 60 patients with esophageal squamous cell carcinomas were examined immunohistochemically by the EnVision method, and their relationships were compared. **Results:** The positive rates of nm23-H1 and E-cadherin in expression in the esophageal squamous cell carcinomas tissue were 38.3% (23/60) and 41.7% (25/60), respectively. The positive rates of nm23-H1 and E-cadherin in expression in the normal esophageal mucosa were 90.0% (9/10). The positive expression rates of nm23-H1 and E-cadherin in esophageal squamous cell carcinomas were significantly lower than those in normal esophageal mucosa. The expression of nm23-H1 and E-cadherin had no significant correlation with the patients' age, sex, histological type ( $P > 0.05$ ), but had correlation with degree of the differentiation, depth of tumor invasion, regional lymph node metastasis and TNM stage ( $P < 0.05$ ). Nm23-H1 had positive correlation with E-cadherin. **Conclusions:** The expression of nm23-H1 and E-cadherin in esophageal squamous cell carcinomas was obviously lower than that in normal esophageal mucosa. The abnormal expression of nm23-H1 and E-cadherin are closely related to the degree of the differentiation of the cancer, depth of tumor invasion, lymph node metastasis and clinical stage; nm23-H1 and E-cadherin may be used as reference for assessing the malignancy and metastasis of esophageal squamous cell carcinomas.

## Keywords

Esophageal Squamous Cell Carcinomas, nm23-H1, E-Cadherin, Immunohistochemistry

\*通讯作者。

# 食管鳞癌组织中nm23-H1和E-cadherin的表达及临床意义

廖谦和\*, 毛 飞, 徐 丹

沭阳人民医院病理科, 江苏 沭阳

Email: \*lqh939@126.com

收稿日期: 2016年10月11日; 录用日期: 2016年10月31日; 发布日期: 2016年11月3日

## 摘 要

目的: 研究转移抑制基因(nm23-H1)和E-钙粘附蛋白(E-cadherin)在食管鳞癌组织中表达情况, 了解两者之间的相关性及其与临床病理特征的关系。方法: 采用免疫组化EnVision法检测60例食管鳞癌组织中nm23-H1和E-cadherin的表达情况, 比较其相关性。结果: 食管鳞癌组织中nm23-H1和E-cadherin的阳性表达率分别为38.3% (23/60)和41.7% (25/60), 正常食管黏膜组织中nm23-H1和E-cadherin的阳性表达均为90.0% (9/10), nm23-H1和E-cadherin在食管鳞癌组织中的阳性表达率显著低于正常食管黏膜组织。nm23-H1、E-cadherin表达与食管癌患者的年龄、性别、组织类型无关( $P > 0.05$ ), 而与肿瘤分化程度、浸润深度、区域淋巴结转移及TNM分期有关( $P < 0.05$ )。nm23-H1和E-cadherin在食管鳞癌组织中的表达呈显著正相关。结论: nm23-H1和E-cadherin在食管鳞癌中的表达均为低表达, 并明显低于正常食管黏膜。nm23-H1和E-cadherin的异常表达与肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移及临床分期关系密切, nm23-H1和E-cadherin可以作为判定食管鳞癌恶性程度及转移等生物学行为的参考指标。

## 关键词

食管鳞状细胞癌, nm23-H1, E-cadherin, 免疫组织化学

## 1. 引言

食管癌是全球十大恶性肿瘤之一, 其发病率高、危害大。迄今为止, 有关食管癌的病因尚未明了, 癌症的浸润和转移是威胁患者生命的主要原因, 研究证明转移抑制基因(nm23-H1)和钙粘附蛋白-E (E-cadherin)与肿瘤的发生发展有一定的相关性[1] [2], 但其在食管癌组织中的作用报道较少。本研究采用EnVision免疫组化法检测食管鳞癌中nm23-H1和E-cadherin的表达情况, 探讨其表达特点及临床意义。

## 2. 材料与方

### 2.1. 材料

收集我院2010年1月至2015年12月手术切除食管癌根治性标本60例(食管癌组), 其中男38例, 女22例, 年龄46~80岁, 平均64.5岁, 其中 $\leq 60$ 岁14例,  $> 60$ 岁46例。所有病例术前均无其他恶性肿瘤或严重内科疾病, 术前均未接受化疗、放疗及免疫治疗, 术后经病理证实均为食管鳞状细胞癌。肿瘤浸润、淋巴结转移及pTNM分期按UICC标准第7版[3]进行。组织学类型: 高分化鳞癌10例、中分化鳞癌26例, 低分化鳞癌24例。食管癌I期10例, II期31例, III期17例, IV期2例。淋巴结转移情

况：有淋巴结转移 26 例，无淋巴结转移 34 例。正常食管组织 10 例(正常组)，标本取自食管断端，距癌缘约 10 cm，均经病理检查确认为正常组织。

## 2.2. 方法

### 2.2.1. 标本处理和抗体

食管癌手术标本经 10% 中性福尔马林固定，常规石蜡切片，HE 染色。免疫组织化学采用 EnVision 法，所用试剂购自基因科技(上海)有限公司，抗体为 nm23-H1 (37.6)、E-cadherin (EP700Y)，所有一抗工作浓度均为 1:50。采用试剂公司提供的阳性切片为阳性对照，用 PBS 代替一抗作为阴性对照。

### 2.2.2. 阳性结果判定

nm23 阳性细胞标记定位在细胞浆，为棕黄色颗粒。E-cadherin 阳性细胞标记定位在细胞浆和胞膜。染色结果按每张切片阳性细胞百分率及染色强度分别计分。阳性细胞百分率判定：<5% 为 0 分，6%~25% 为 1 分，26%~50% 为 2 分，51%~75% 为 3 分。>75% 为 4 分。染色强度判定：无着色或与背景均匀一致的淡黄色为 0 分，浅棕黄色为 1 分，棕黄色为 2 分，棕褐色为 3 分。根据两项指标的乘积进行最终计分判定：0 分为阴性(-)；1~4 分为弱阳性(+); 5~8 分为阳性(++); 9~12 分为强阳性(+++)。

### 2.2.3. 统计学方法

用 SPSS15.0 统计软件分析，采用  $\chi^2$  检验， $P < 0.05$  认为差异具有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 两组 nm23-H1、E-cad 阳性表达率比较

nm23-H1 主要表达在正常食管黏膜和食管鳞癌细胞浆内，呈黄色或棕黄色；E-cadherin 主要表达在正常食管黏膜和食管鳞癌细胞浆和胞膜，呈黄色或棕黄色。正常组食管黏膜组织中 nm23-H1 阳性表达 9 例，阳性率 90.0%；食管癌组 nm23-H1 阳性表达 23 例，阳性率 38.3%；食管癌组 nm23-H1 表达明显低于正常组的阳性率，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。正常组食管黏膜组织中 E-cadherin 阳性表达 9 例，阳性率 90.0%；食管癌组 E-cadherin 阳性表达 25 例，阳性率 41.7%；食管癌组 E-cadherin 表达明显低于正常组的阳性率，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 3.2. nm23-H1、E-cadherin 表达与临床病理参数间的关系

nm23-H1 和 E-cadherin 表达与食管癌患者的年龄、性别、组织类型无关( $P > 0.05$ )，而与肿瘤分化程度、浸润深度、区域淋巴结转移及 TNM 分期有关( $P < 0.05$ )。nm23-H1 和 E-cadherin 阳性表达率均随着病理组织学分级升高而下降，nm23-H1 阳性率高分化与中分化( $\chi^2 = 4.45, P < 0.05$ )，高分化与低分化( $\chi^2 = 11.65, P < 0.01$ )，比较差异具有显著意义，中分化与低分化比较差异无显著意义( $\chi^2 = 1.91, P > 0.05$ )。E-cadherin 阳性率高分化与中分化( $\chi^2 = 4.87, P < 0.05$ )，高分化与低分化( $\chi^2 = 12.75, P < 0.01$ )，比较差异具有显著意义，中分化与低分化比较差异无显著意义( $\chi^2 = 1.26, P > 0.05$ ) (见表 1)。

### 3.3. nm23-H1 和 E-cad 表达的相关性

nm23-H1、E-cadherin 在食管鳞癌组织中均出现低表达，并与组织分化程度、浸润深度、淋巴结转移和 TNM 分期相关，在食管低分化鳞癌组织中 nm23-H1、E-cadherin 表达丢失的比率明显高于高分化鳞癌，在有淋巴结转移的食管鳞癌中 nm23-H1、E-cadherin 表达丢失的比率明显高于无淋巴结转移的肿瘤组织，在 III~IV 期食管鳞癌组织中 nm23-H1、E-cadherin 表达丢失的比率明显高于 I~II 期的肿瘤组织。经等级相关性分析，nm23-H1 和 E-cadherin 在食管鳞癌组织中的表达呈显著正相关( $r = 0.507, P < 0.05$ )。

**Table 1.** Expression of nm23-H1 and E-cadherin in esophageal squamous cell carcinoma and its relationship with clinical pathological parameters**表 1.** 食管鳞癌组织 nm23-H1、E-cadherin 的表达与临床病理参数间的关系

| 病理参数                           | n  | nm23-H1 阳性表达 |       | P 值   | E-cadherin 阳性表达 |       | P 值   |
|--------------------------------|----|--------------|-------|-------|-----------------|-------|-------|
|                                |    | n            | %     |       | n               | %     |       |
| 年龄(岁)                          |    |              |       |       |                 |       |       |
| <60 岁                          | 14 | 6            | 42.9  | >0.05 | 7               | 50.0  | >0.05 |
| ≥60 岁                          | 46 | 17           | 37.0  |       | 18              | 39.1  |       |
| 性别                             |    |              |       |       |                 |       |       |
| 男                              | 38 | 13           | 34.2  | >0.05 | 15              | 39.5  | >0.05 |
| 女                              | 22 | 10           | 45.5  |       | 10              | 45.5  |       |
| 组织学类型                          |    |              |       |       |                 |       |       |
| 高分化                            | 10 | 10           | 100.0 | <0.05 | 10              | 100.0 | <0.05 |
| 中分化                            | 26 | 7            | 26.9  |       | 8               | 30.8  |       |
| 低分化                            | 24 | 6            | 25.0  |       | 7               | 29.2  |       |
| 浸润深度                           |    |              |       |       |                 |       |       |
| T1、T2                          | 38 | 19           | 50.0  | <0.05 | 20              | 52.6  | <0.05 |
| T3、T4                          | 22 | 4            | 18.2  |       | 5               | 22.7  |       |
| 淋巴结转移                          |    |              |       |       |                 |       |       |
| N <sub>0</sub>                 | 34 | 17           | 50.0  | <0.05 | 19              | 55.9  | <0.05 |
| N <sub>1</sub> 、N <sub>2</sub> | 26 | 6            | 23.1  |       | 6               | 23.1  |       |
| pTNM 分期                        |    |              |       |       |                 |       |       |
| I、II                           | 41 | 18           | 44.0  | <0.05 | 18              | 43.9  | <0.05 |
| III、IV                         | 19 | 5            | 26.3  |       | 7               | 1.9   |       |

#### 4. 讨论

nm23 是一种转移抑制基因, 该基因家族有 6 个成员, 其中 nm23-H1 基因与肿瘤转移关系最为密切, 是目前最引人注目的肿瘤转移抑制基因之一。其编码蛋白存在于几乎所有正常组织中, nm23 基因的正常表达是人体抑制肿瘤转移的重要作用机制之一, 其表达降低与肿瘤转移潜能有关。已有研究表明, nm23-H1 在高分化的肿瘤细胞中也呈高水平表达, 而在低分化及具有高度转移潜能的肿瘤细胞中不表达或仅有微弱表达, 该抗体是判断肿瘤转移的一项重要指标[1] [2]。还有研究表明, nm23 异常表达与老年喉癌复发有关[4]。本组研究显示, nm23-H1 在食管鳞癌和正常食管黏膜中均有阳性表达, 而在食管癌组中的表达明显低于正常组, 且与食管鳞癌组织分化程度、淋巴结转移状态以及临床分期有关( $P < 0.05$ ), 与文献报道相符[5]。

E-cadherin 蛋白位于 16q22.1, 属于钙黏蛋白家族, 在正常状态下, 该蛋白表达于各种上皮细胞中, 它通过控制组织结构和保持组织完整性的机制在细胞的生长和发育中起重要作用。当 E-cadherin 表达降低, 细胞间的相互粘附力下降, 细胞容易脱落而向外周扩散侵袭性生长。E-cadherin 是一种重要的细胞黏附分子, 能抑制肿瘤细胞脱离原发灶, 因而被认为是重要的肿瘤转移抑制因子之一[6]。已有研究表明, E-cadherin 在多种上皮性恶性肿瘤中出现低表达, 如子宫内膜癌、肺癌、皮肤鳞癌、浸润性乳腺癌[7]。

还有研究表明, E-cadherin 在胃癌的转移中具有主要作用[8]。本组研究显示, E-cadherin 在食管鳞癌和正常食管黏膜中均有阳性表达, 而在食管癌组中的表达明显低于正常组, 且与食管鳞癌组织分化程度、淋巴结转移状态以及临床分期有关( $P < 0.05$ )。

本实验研究结果显示, nm23、E-cadherin 在食管鳞癌中的表达均为低表达, 并明显低于正常食管黏膜, 提示这二项指标在食管癌早期或食管癌的发生发展中起着重要作用, 可能参与了食管癌的侵袭转移过程。nm23、E-cadherin 的异常表达提示了肿瘤恶性侵袭行为, 预示患者预后不良。

## 参考文献 (References)

- [1] Zhang, Y., Luo, X., Fan, B., *et al.* (2015) Effect of CO<sub>2</sub> Pneumoperitoneum on the Proliferation Human Ovarian Cancer Cell Line SKOV-3 and the Expression of NM23-H1 and MMP-2. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **291**, 403-411. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-014-3414-2>
- [2] Cao, X.J., Hao, J.F., Yang, X.H., *et al.* (2012) Prognostic Value of Expression of EGFR and nm23 for Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Medical Oncology*, **29**, 263-271. <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-010-9782-y>
- [3] Edge, S.B., Byrd, D.R., Comoton, C.C., *et al.* (2009) AJCC Cancer Staging Manual. 7th Edition, Springer, New York.
- [4] Lovato, A., Marioni, G., Manzato, E., *et al.* (2015) Elderly Patients at Higher Risk of Laryngeal Carcinoma Recurrence Could Be Identified by a Panel of Two Biomarkers (nm23-H1 and CD105) and pN+ Status. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **272**, 3417-3424. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-014-3310-1>
- [5] 张明伟, 王芳, 张雷, 等. 基因 nm23-H1 和 TGFβ<sub>1</sub> 在人体食管癌中的表达及其临床病理关系的意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(8): 43-44.
- [6] 马杰, 李宝生, 闫婧, 等. 食管癌组织中 E-cadherin 的表达及其与临床病理特征和预后关系的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(1): 31-34.
- [7] 邸永辉, 苗杰. 食管组织中 Cx43 和 E-cad 的表达及其相关性分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(10): 1099-1100.
- [8] Tang, B., Peng, Z.H., Yu, P.W., *et al.* (2011) Expression and Significance of Cx43 and E-Cadherin in Gastric Carcer and Metastatic Lymph Nodes. *Medical Oncology*, **28**, 502-508. <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-010-9492-5>

### 期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [acm@hanspub.org](mailto:acm@hanspub.org)