

# Expression and Significance of E-Cadherin and CD31 in Colorectal Cancer

Hongmei Sun<sup>1</sup>, Jinbao Wu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Inner Mongolia University of Science and Technology Baotou Medical University Graduate School, Baotou Inner Mongolia

<sup>2</sup>Inner Mongolia Institute of Digestive Diseases, The Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou Inner Mongolia

Email: [jqbwu@163.com](mailto:jqbwu@163.com)

Received: Sep. 7<sup>th</sup>, 2018; accepted: Sep. 23<sup>rd</sup>, 2018; published: Sep. 30<sup>th</sup>, 2018

---

## Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignancies. Metastasis and infiltration play an important role in the development and progression of colorectal cancer. E-cadherin and CD31 are associated with metastasis, invasion, tumor staging, disease progression, and prognosis of colorectal cancer. This article describes the expression and significance of these two proteins in colorectal cancer.

## Keywords

Colorectal Cancer, E-Cadherin, CD31

---

# E-Cadherin、CD31在大肠癌中的表达及意义

孙红梅<sup>1</sup>, 武金宝<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>内蒙古科技大学包头医学院研究生学院, 内蒙古 包头

<sup>2</sup>包头医学院第二附属医院内蒙古消化病研究所, 内蒙古 包头

Email: [jqbwu@163.com](mailto:jqbwu@163.com)

收稿日期: 2018年9月7日; 录用日期: 2018年9月23日; 发布日期: 2018年9月30日

---

## 摘要

大肠癌(Colorectal cancer, CRC)是最常见的恶性肿瘤之一。转移及浸润在大肠癌发生、发展过程中起着

---

\*通讯作者。

重要的作用, E-cadherin、CD31与大肠癌的转移、浸润、肿瘤分期、疾病进展及预后相关。本文就这两种蛋白在大肠癌中的表达及意义展开讲述。

## 关键词

大肠癌, E-cadherin, CD31

Copyright © 2018 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

## 1. 引言

大肠癌(Colorectal cancer, CRC)是最常见的恶性肿瘤之一。大肠癌是男性的第三大常见癌症类型,也是女性第二大常见的癌症类型,2012年全球发病人数为136万人,死亡人数为69.4万人[1]。CRC的发病率与死亡率均呈现着迅速增长趋势,并且第一次来医院诊断时往往就已经处于大肠癌的中晚期,因此大肠癌的发展趋势不得不引起大家的关注。然而值得我们庆幸的是,大肠癌的发生发展是一个缓慢的自然病程。由于93%的大肠癌来源于腺瘤,然而从腺瘤发展到癌则需要3~17年,这也就为筛查和早诊断提供了时间基础[2]。早诊断可以发现大肠癌的癌前病变和早期癌,为CRC提供有效的防治,进而能有效提高大肠癌患者的生存率,最终降低大肠癌的死亡率[3]。E-cadherin属于依赖于钙离子的粘附分子的超家族[4],E-钙粘蛋白的功能丧失与肿瘤的发生与转移有关[4][5][6],这些已经被证实。目前大量研究表明新生血管的生成作为各种人类肿瘤的预后标志物[7][8][9][10][11]。因此,CD31在大肠癌中能较好地反映病程进展,其阳性细胞表达数高,预后差,可以作为大肠癌预后指标之一[12]。因而,本文对E-cadherin及CD31在结直肠癌中的表达及意义作一综述。

## 2. E-Cadherin、CD31的结构及生物学特性

### 2.1. E-Cadherin的结构及生物学特性

钙黏附蛋白是一类依赖于钙离子的跨膜糖蛋白,由约720~750左右的氨基酸构成,其主要作用为介导细胞间同质黏附。E-cadherin是广泛地存在于各种上皮源组织中的分子量为124KD,单链I型的钙依赖性粘附分子家族的经典亚族成员。E-cadherin基因定位于16号染色体q22.1,是一个重要的肿瘤转移抑制基因,于1995年由Berx首先克隆[13]。正常上皮的完整性和极性就是由它进行维持的,然而这一作用需要钙离子的参与[14]。钙黏附蛋白识别和介导同种细胞间的黏附反应主要通过胞外区的粘附识别位点,此识别位点由组-丙-缬(HAV)序列组成。当E-cadherin表达降低或E-cadherin的黏附功能被其他因素损害时,其完整性被破坏,极性紊乱,肿瘤细胞更加活跃,活动范围变大,因此肿瘤细胞就比较容易脱离原发灶发生侵袭转移。

### 2.2. CD31的结构及生物学特性

CD31又名血小板内皮细胞粘附分子-1(Platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1)是一种I型跨膜糖蛋白,其分子量为130kDa,其中约40%为碳水化合物[15][16]。其中574个氨基酸的胞外结构域由六个约100个氨基酸的免疫球蛋白同源域组成,其中两个氨基属于免疫球蛋白超家族折叠的I2组[17]。CD31的基因位于17号染色体长臂末端的75kb,属于粘附分子免疫球蛋白超家族成员。由胞外区、

跨膜区、胞质区三个部分组成 CD31 的蛋白结构[18]。CD31 常被用来作为血管内皮细胞的标志物, 是因为在发育和成熟个体的所有血管内皮细胞都有高度表达的 CD31。

### 3. E-Cadherin、CD31 与结直肠癌的浸润、转移

#### 3.1. E-Cadherin 与结直肠癌的浸润和转移

恶性肿瘤的浸润和转移是多基因、多因子参与的, 由量变到质变的复杂繁琐的过程, 关系到肿瘤细胞骨架的重排、变形, 从原发灶脱落形成一个新的癌巢, 这一过程是通过肿瘤细胞增殖和血管生成完成的, 然后又发生再次转移, 如此恶性循环。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程[19]。也就是说, 通过这一转化过程, 上皮细胞丢失上皮源性标志物, 进而获得表达间叶源性标志物。由于 E-cadherin 蛋白是主要的上皮源性标志物之一, 因此 EMT 导致其表达降低, 进而导致极性紊乱, 最终导致大肠癌的发生发展及转移[20] [21]。还有一种观点认为, E-cadherin 基因是一种抑制癌症的因子[22]。有关于 E-cadherin 与大肠癌转移的研究结果不尽相同, 有研究结果显示[23], 血清中 E-钙粘蛋白的水平与结直肠癌进展之间没有显著地统计学关系。然而, 骆赞采用免疫组织化学的方法表明 E-cadherin 表达在癌组织、癌旁组织及正常膜组织中梯度升高[24]。有研究[25]通过组织芯片, 应用免疫组化法表明癌细胞淋巴结转移的越多, E-cadherin 的表达越差。这与钟宝元等研究结果一致[26]。Piura 等研究发现[27], 随着肿瘤分期升高, E-cadherin 的表达呈下降趋势。王红建等研究结果显示[28], E-cadherin 在中低分化、伴有淋巴结转移及 Dukes C + D 期大肠癌的阳性表达率显著低于高分化、无淋巴结转移及 Dukes A + B 期大肠癌。总之, E-cadherin 的低表达会造成同质细胞间的粘附功能下降或缺失, 因而其在大肠癌的侵袭和转移中起重要作用[29]。

#### 3.2. CD31 与结直肠癌的浸润、转移

说起“微环境”想必大家并不陌生, 微环境的稳定是保证细胞正常生长、繁殖的重要条件, 微环境的稳定需要调节剂进行有规律、有条理的维持。当微环境的成分发生异常的变化可导致细胞发生不正常的生长。因此, 肿瘤的微环境对肿瘤的生长和转移也是非常关键的。肿瘤微环境的主要成分是血管内皮细胞, 不同的生物调节剂包括 CD31 [30]和 VEGF (Vascularendothelial growth factor)对肿瘤的微环境进行调节[31]。目前已经证明新生血管的生成对肿瘤的生长及转移有至关重要的作用[32] [33] [34]。由于肿瘤细胞的增殖伴随着 VEGF 的激活与基质金属蛋白酶(MMP)及其他粘附分子等的激活, 进而导致细胞外及血管基膜被降解, 产生大量生长因子及基质水解酶, 从而促使微血管的新生不断活跃, 导致肿瘤快速增殖及转移[35]。Saad 等人[36] CD31 MVD 与肿瘤大小有显著相关性, 而且他们发现与血管淋巴管的侵犯和淋巴结转移相关, 这与我国李建国等[11]研究结果相似。在 Cammarota 等[37]的研究中, CD31 与肿瘤分期显著相关[38]。但是对于 CD31 仍有不同的声音, CD31 与较大肿瘤, 较高的分级和较高的肿瘤分期相关, 而与淋巴结转移没有显著关联[39]。

### 4. E-Cadherin、CD31 与结直肠癌的预后关系

#### 4.1. E-Cadherin 与结直肠癌的预后关系

虽然目前有很多研究显示 E-cad 在结直肠癌中的表达与预后有密切关系, 但其对预后的判断价值, 不同研究者有着不一致的观点。Wenwen 等[40]发现 E-cadherin 阳性表达组 5 年生存率为 61.4%, 阴性表达组为 26.3%, 说明 E-钙粘蛋白可以视为肿瘤侵袭性的重要标志。这一观点与 Palaghia 的研究结果一致[41]。秦乐[42]采用 Cox 回归分析显示, 结直肠癌预后与 E-cadherin 阳性表达(OR = 1.98, 95% CI: 1.41~6.45, P < 0.05)有关; E-cadherin 阳性组的 3 年内无疾病进展生存率显著高于阴性组, 这与马思平等[43]的研究

结论大致相同。高钧等[44]回顾分析了 227 例结肠癌患者的临床资料, 研究结果表明, E-cadherin 阳性表达组的中位生存时间显著高于缺失表达组。判断大肠癌患者预后是可参考 E-cadherin 的表达情况。

## 4.2. CD31 与结直肠癌的预后关系

肿瘤血管生成的指标微血管密度(MVD)已经作为高危因素来评价患者的预后[45]。张莎莎等[46]研究通过免疫组化的方法检测 CD31 标记的 MVD, 研究发现有淋巴结转移的肿瘤组织微血管数量显著高于无淋巴结转移组, 并且还观察到 CD31 的表达与 Dukes 分期有关, 由于淋巴结转移与 Dukes 分期这两种临床特征作为患者预后有关的因素, 因而提示 CD31 与大肠癌患者预后相关。有研究表明[40], CD31 与总体生存期短之间也存在相关性, 但与疾病复发无关。

## 5. 小结

E-cadherin 对评估肿瘤的恶性程度、预测转移、判断预后具有重要参考价值。大量研究表明, E-cadherin 与人类多种恶性肿瘤的预后有关。被称之为血管内皮细胞的标志物的 CD31, 与大肠癌的转移、浸润及预后相关。肿瘤的微血管数目愈多, 肿瘤细胞就越易于进入血液循环, 进而发生转移。

## 6. 展望

大肠癌是一种发病率和病死率均较高的恶性肿瘤, 其防治已成为临床和科研的重点[47]。在我国, 随着百姓生活水平的进步及生活习惯的改变, 大肠癌的发病率仍居高不下。尽管大肠癌的诊断及治疗已取得相当大的进展, 但是不得不承认大肠癌的发病率及死亡率在我国乃至世界范围内都逐年上升。大肠癌早期临床症状隐匿, 大多数病人到医院就诊时已经是中晚期, 因此对于大肠癌的早期诊断就显得尤为重要, 为治疗提供时间基础。大肠癌的死因大多是因为转移、浸润, 如果能在大肠癌发生转移和浸润的早期给予准确的临床评估及精准的治疗方案, 那么 CRC 的病死率会得到有效控制。

## 基金项目

国家自然科学基金项目, 编号 81550020, 内蒙古自然基金项目, 编号 2018LH08081, 包头医学院科学研究基金, 编号 BYJJ-YF 201626, 包头市社会发展科技支撑项目, 编号 2017S2001-5-03。

## 参考文献

- [1] Pudenz, M., *et al.* (2014) Impact of Soy Isoflavones on the Epigenome in Cancer Prevention. *Nutrients*, **6**, 4218-4272. <https://doi.org/10.3390/nu6104218>
- [2] 韩英, 李世荣, 盛剑秋. 开展大肠肿瘤“伺机性筛查”提高早诊早治水平[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(7): 581-583.
- [3] 孙才坚, 姚淇, 徐静罡, 郁宝铭. 社区大肠癌因症就诊早发现及监测的前瞻性研究[J]. 中国肿瘤, 2004, 13(4): 201-203.
- [4] Kwiatkowski, P., Godlewski, J., Śliwińska-Jewsiewicka, A., *et al.* (2009) Cell Adhesion Molecules in the Process of Carcinogenesis and Metastasis. *Polish Annals of Medicine*, **16**, 128-137.
- [5] Paschos, K.A., Canovas, D. and Bird, N.C. (2009) The Role of Cell Adhesion Molecules in the Progression of Colorectal Cancer and the Development of Liver Metastasis. *Cellular Signalling*, **21**, 665-674. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2009.01.006>
- [6] Kouso, H., Yano, T., Maruyama, R., *et al.* (2013) Differences in the Expression of Epithelial-Mesenchymal Transition Related Molecules between Primary Tumors and Pulmonary Metastatic Tumors in Colorectal Cancer. *Surgery Today*, **43**, 73-80. <https://doi.org/10.1007/s00595-012-0344-0>
- [7] Saad, R.S., El-Gohary, Y.L., Memari, E., Liu, Y.L. and Silverman, J.F. (2005) Endoglin (CD105) and Vascular Endothelial Growth Factor as Prognostic Markers in Esophageal Adenocarcinoma. *Human Pathology*, **36**, 955-961. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2005.06.019>

- [8] 李真. Hsa-miR-506-3p 靶向 ERK-2/ETS-1 抑制胃癌血管新生及侵袭转移的功能及机制研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [9] 薛淑萍. VASH1、MVD 在 NSCLC 中的表达及意义[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2016.
- [10] 贾玉峰. 微血管密度对食管鳞状细胞癌预后的价值[J]. 中国社区医师, 2015, 31(31): 81-83.
- [11] 赖春风, 程纬民. 血管内皮生长因子及血小板源生长因子家族与肺癌转移及预后关系的研究进展[J]. 广西医学, 2015, 37(9): 1305-1308.
- [12] 李建国, 马国章, 杨志伟, 等. CD31 和 Ki-67 在大肠癌组织中的表达和相关性研究[J]. 中国误诊学杂志, 2004, 1(4): 22-24.
- [13] Berx, G., Staes, K., van Hengel, J., *et al.* (1995) Cloning and Characterization of the Human Invasion Suppressor Gene E-Cadherin (CDH1). *Genomics*, **26**, 281-289. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(95\)80212-5](https://doi.org/10.1016/0888-7543(95)80212-5)
- [14] 张志发, 严群, 黄志勇. 粘附分子 Cadherin 与肝癌生物学特性的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(7): 697-701.
- [15] Newman, P.J., Berndt, M.C., Gorski, J., *et al.* (1990) PECAM-1 (CD31) Cloning and Relation to Adhesion Molecules of the Immunoglobulin Gene Superfamily. *Science*, **247**, 1219-1222. <https://doi.org/10.1126/science.1690453>
- [16] Newton, J.P., Hunter, A.P., Simmons, D.L., *et al.* (1999) CD31 (PECAM-1) Exists as a Dimer and Is Heavily N-Glycosylated. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **261**, 283-291. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.1018>
- [17] Paddock, C., Zhou, D., Lertkiatmongkol, P., *et al.* (2016) Structural Basis for PECAM-1 Homophilic Binding. *Blood*, **127**, 1052-1061. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-07-660092>
- [18] Cao, G., O'Brien, C.D., Zhou, Z., *et al.* (2002) Involvement of Human PECAM-1 in Angiogenesis and *in Vitro* Endothelial Cell Migration. *American Journal of Physiology—Cell Physiology*, **282**, C1181-C1190.
- [19] Lim, J. and Thiery, J.P. (2012) Epithelial-Mesenchymal Transitions: Insights from Development. *Development*, **139**, 3471-3486. <https://doi.org/10.1242/dev.071209>
- [20] Buda, A. and Pignatelli, M. (2011) E-Cadherin and the Cytoskeletal Network in Colorectal Cancer Development and Metastasis. *Cell Communication & Adhesion*, **18**, 133-143.
- [21] Li, N., Chen, X.B., Wan, X.B., *et al.* (2008) Relationship between Expression of CEA, E-Cadherin and Liver Metastasis in Colorectal Cancer. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, **5**, 429-432.
- [22] Fiocca, R., Luinetti, O., Villani, L., *et al.* (2001) Molecular Mechanisms Involved in the Pathogenesis of Gastric Carcinoma: Interactions between Genetic Alterations, Cellular Phenotype and Cancer Histotype. *HepatoGastroenterology*, **48**, 1523-1530.
- [23] Cepowicz, D., Zareba, K., Pryczynicz, A., *et al.* (2017) Blood Serum Levels of E-Cadherin in Patients with Colorectal Cancer. *Original Paper*, **12**, 186-191.
- [24] 骆赞. Foxq1 与 E-cadherin 蛋白在大肠癌中的表达及临床意义[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
- [25] 隋立荣, 吕英志, 孙立斌, 王谦, 杨凤英, 李沈一. 应用组织芯片研究 E-cadherin 在大肠癌的表达[J]. 中国病理生理杂志, 2007(7): 1439-1441.
- [26] 钟宝元, 刘清泉, 等. STAT3 及其磷酸化 STAT3 和 E 钙黏蛋白在结直肠癌组织中的表达及意义[J]. 中华胃肠外科杂志, 2014, 17(6): 594-597.
- [27] Piura, B., Rabinovitch, A., Aizenberg, N. and Wolfson, M. (2005) Cadherins in Malignancies of the Female Genital Tracta. *Horefah*, **14**, 261-265.
- [28] 王红建, 史成章, 秦先锋, 黄秋实. Ezrin/FAK 及 E-cadherin 在大肠癌组织中的表达及其临床意义[J]. 世界华人消化杂志, 2007(6): 591-595.
- [29] Kanazawa, N., Oda, T., Gunji, N., *et al.* (2002) E-cadherin Expression in the Primary Tumors and Metastatic Lymph Nodes of Poorly Differentiated Types of Rectal Cancer. *Surgery Today*, **32**, 123. <https://doi.org/10.1007/s005950200004>
- [30] Park, S., DiMaio, T.A., Scheef, E.A., *et al.* (2010) PECAM1 Regulates Proangiogenic Properties of Endothelial Cells through Modulation of Cell and Cell Matrix Interactions. *American Journal of Physiology—Cell Physiology*, **299**, C1468-C1484.
- [31] Yang, L., Guan, H., He, J., Zeng, L., *et al.* (2012) VEGF Increases the Proliferative Capacity and eNOS/NO Levels of Endothelial Progenitor Cells through the Calcineurin/NFAT Signaling Pathway. *Cell Biology International*, **36**, 2127.
- [32] 王保才. Lgr5 对结直肠癌肿瘤血管生成的影响及其机制研究[D]: [硕士学位论文]. 广州市: 南方医科大学, 2011.
- [33] 黄礼年. 血管内皮生长因子与人非小细胞肺癌的相关性研究[D]: [博士学位论文]. 济南市: 山东大学, 2010.



- [34] 赵建华. 血管生成与肿瘤转移[J]. 中国实验诊断学, 2001(4): 201-204.
- [35] 袁梅琴, 钟海均. 血小板内皮细胞黏附分子-1 (PECAM-1)与肿瘤关系研究进展[J]. 海峡药学, 2016, 10(28): 6-8.
- [36] Chung, J., Braunschweig, T., Hong, S., *et al.* (2014) Assessment of Vascular Endothelial Growth Factor in Formalin Fixed, Paraffin-Embedded Colon Cancer Specimens Using a Well-Based Reverse Phase Protein Array. *Proteome Science*, **12**, 27. <https://doi.org/10.1186/1477-5956-12-27>
- [37] Cammarota, R., Bertolini, V. and Penne, G. (2010) The Tumor Microenvironment of Colorectal Cancer: Stromal TLR-4 Expression as a Potential Prognostic Marker. *Journal of Translational Medicine*, **8**, 112. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-8-112>
- [38] Tien, Y.W., Chang, K.J., Jeng, M., *et al.* (2001) Tumor Angiogenesis and Its Possible Role in Intravasation of Colorectal Epithelial Cells. *Clinical Cancer Research*, **7**, 1627-1632.
- [39] Salem, Y.M., Hanan, L.M., Hanaa, M.I., *et al.* (2017) Role of VEGF, CD105, and CD31 in the Prognosis of Colorectal Cancer Cases. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s12029-017-0014-y>
- [40] Sun, W., Dou, J., Zhang, L., *et al.* (2017) Expression of CD133, E-cadherin and WWOX in Colorectal Cancer and Related Analysis. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **2**, 245-249.
- [41] Palaghia, M., Mihai, C., Lozneau, L., Ciobanu, D., Trofin, A.M., Rotariu, A., *et al.* (2016) E-cadherin Expression in Primary Colorectal Cancer and Metastatic Lymph Nodes. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, **57**, 205-209.
- [42] 秦乐, 曾妍. E-cadherin 缺失表达与结直肠癌患者预后相关性多元 Cox 回归分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(1): 7-9.
- [43] 马思平, 单吉贤, 王辉. E-cadherin 和  $\beta$ -catenin 在大肠癌组织中的表达及与预后的关系[J]. 实用肿瘤学杂志, 2003, 17(4): 268-270.
- [44] 高钧, 孙燕, 赵秀兰, 等. NGALMMP-9 和 E-cadherin 在结肠癌中的表达及其与预后的关系[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(6): 324-327.
- [45] Des Guetz, G., Uzzan, B., Nicolas, P., *et al.* (2006) Microvessel Density and VEGF Expression Are Prognostic Factors in Colorectal Cancer. *British Journal of Cancer*, **94**, 1823-1832. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603176>
- [46] 张莎莎, 冯一中. 大肠腺癌中微血管密度和 Ki67 表达及其临床意义[J]. 江苏医药, 2011, 37(11): 1266-1269.
- [47] 杨琳, 郭宝文, 赵魁. IGF-II 和 IGF-IR 在大肠癌中的表达[J]. 山东医药, 2005, 10(9): 8-10.

#### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2330-1589, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

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

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