

· 论 著 ·

# 异黏蛋白及波形蛋白在食管鳞状细胞癌组织中的表达及其预后的关系<sup>\*</sup>

付娟娟<sup>1</sup>, 徐 茜<sup>2</sup>, 杨晨晨<sup>2,3△</sup>

(1. 江苏省无锡市第五人民医院病理科, 江苏无锡 214000; 2. 新疆医科大学基础医学院, 新疆乌鲁木齐 830011; 3. 无锡太湖学院护理学院, 江苏无锡 214000)

**摘要: 目的** 分析食管鳞状细胞癌(ESCC)患者异黏蛋白(MTDH)的表达水平, 分析与上皮-间质转化(EMT)有关联的指标波形蛋白(Vimentin)的表达水平与 ESCC 预后的关系。 **方法** 采用组织芯片进行免疫组织化学染色, 芯片中包含 75 对食管鳞癌癌组织标本, 另含有与食管癌组织相对应的配对癌旁正常食管组织, 以距离病灶 3 cm 为标准, 另有 30 例食管癌组织为不成对的食管癌组织, 所有食管癌组织和正常食管组织均来源于组织芯片。采用免疫组织化学 SP 法分别检测 MTDH、Vimentin 的表达情况, 并且分析 MTDH、Vimentin 的表达与 ESCC 临床病理的关系, 采用 Kaplan-Meier 法对 MTDH 与 Vimentin 不同表达水平的患者术后生存率的差异进行比较。用 Spearman 相关性分析 MTDH 与 Vimentin 表达水平之间的关系。 **结果** 在食管癌细胞中, MTDH 的表达明显增多, 正常食管上皮细胞中也有少量表达。阳性细胞大部分在胞质表达, 在细胞核也有少量的表达, MTDH 的阳性表达主要呈浅黄、棕黄色或褐色颗粒。经统计学分析后, MTDH 在食管癌组织中的阳性表达率要明显高于配对癌旁正常食管上皮组织中的阳性表达率, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。MTDH 的表达与临床病理参数关系显示, MTDH 在食管癌中的表达与 N 分期( $P = 0.016$ )有关, 具体体现在  $N_1 \sim N_3$  分期 MTDH 阳性表达率明显高于  $N_0$  分期的患者。Vimentin 在食管癌细胞中的表达较多, 同时也可表达于少量正常食管上皮细胞, 阳性细胞主要为胞质表达, 呈褐色、棕黄色或浅黄颗粒。Vimentin 在食管癌组织中的表达要明显高于配对癌旁正常食管组织, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。另外通过统计 Vimentin 与食管癌病理特征的关系显示, Vimentin 在食管癌组织中的表达与 T 分期( $P = 0.019$ )及肿瘤的体积( $P = 0.040$ )有关。Kaplan-Meier 法分析显示, MTDH 高表达的患者生存时间越短, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而高表达 Vimentin 患者和低表达 Vimentin 患者二者生存率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Spearman 相关性分析结果显示, MTDH 与 Vimentin 在 ESCC 组织中表达水平呈正相关( $r = 0.218, P = 0.019$ )。 **结论** MTDH 和 Vimentin 的表达增加可能与食管癌的发生、发展及肿瘤细胞浸润转移密切相关。MTDH 对食管癌术后患者判断预后, 可能有一定的作用。

**关键词:** 食管鳞状细胞癌; 上皮-间质转化; 免疫组织化学 SP 法; 异黏蛋白; 波形蛋白

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.07.022

**中图法分类号:** R735.1

**文章编号:** 1673-4130(2020)07-0867-06

**文献标识码:** A

## Expression of MTDH and Vimentin in esophageal squamous cell carcinoma and its relationship with prognosis of esophageal cancer<sup>\*</sup>

FU Juanjuan<sup>1</sup>, XU Qian<sup>2</sup>, YANG Chenchen<sup>2,3△</sup>

(1. Department of Pathology, the Fifth People's Hospital of Wuxi, Wuxi, Jiangsu 214000, China; 2. College of Preclinical Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 3. College of Nursing, Wuxi Tai Hu University, Wuxi, Jiangsu 214000, China)

**Abstract: Objective** To analyze the expression level of Vimentin and metadherin (MTDH) in patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and prognosis of ESCC. **Methods** Take 75 pairs of esophageal squamous cell carcinoma tissues and normal adjacent esophageal tissues (3 cm, outside the lesion) and 30 unpaired esophageal cancer tissues (samples from tissue microarrays). The expression of MTDH and Vimentin

\* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2017D01C211)。

作者简介: 付娟娟, 女, 副主任医师, 主要从事女性生殖系统病理学研究。 △ 通信作者, E-mail: yccbys@163.com。

本文引用格式: 付娟娟, 徐茜, 杨晨晨. 异黏蛋白及波形蛋白在食管鳞状细胞癌组织中的表达及其预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(7): 867-872.

was detected by immunohistochemical SP method. The relationship between the expression of Vimentin and the clinical pathology of ESCC was compared by Kaplan-Meier method for the difference in postoperative survival rates of patients with different expression levels of MTDH and Vimentin. Spearman correlation was used to analyze the relationship between MTDH and Vimentin expression levels. **Results** MTDH was expressed higher in esophageal cancer cells and there was a little expression of MTDH in normal esophageal epithelial cells. The positive cells were mainly expressed in the cytoplasm and also in the nucleus. The positive expression of MTDH was mainly light yellow, brownish yellow or brown particles. Only statistical analysis showed that the expression of MTDH in esophageal cancer tissues was significantly higher than that of normal esophageal tissues which adjacent to the cancer tissues, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The relationship between the expression of MTDH and clinicopathological parameters showed that the expression of MTDH in esophageal cancer was associated with N stage ( $P = 0.016$ ), the positive expression rate of MTDH in  $N_1 - N_3$  stage was significantly higher than that in  $N_0$  stage. Vimentin was expressed more in esophageal cancer cells, and was also expressed in a small number of normal esophageal epithelial cells. The positive cells were mainly expressed in the cytoplasm and were light yellow, brownish yellow or brown particles. The expression of Vimentin in esophageal cancer tissues was significantly higher than that in normal esophageal tissues, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The expression of Vimentin in esophageal cancer was associated with T stage ( $P = 0.019$ ), and tumor volume ( $P = 0.040$ ). Kaplan-Meier analysis showed that patients had high expression of MTDH, shorter survival time, and survival rate of the two patients were different, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), while there was no significant difference in survival rate between patients with high expression of Vimentin and those with low expression of Vimentin ( $P > 0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that there was a significant positive correlation between MTDH and Vimentin expression in ESCC tissues ( $r = 0.218, P = 0.019$ ). **Conclusion** The increased expression of MTDH and Vimentin may be closely related to the occurrence and development of esophageal carcinoma and tumor cell invasion and metastasis. MTDH may have a certain effect on the prognosis of postoperative patients with esophageal cancer.

**Key words:** esophageal squamous cell carcinoma; epithelial-mesenchymal transition; immunohistochemical SP method; metadherin; Vimentin

在全球范围内食管癌的发病率和病死率分别位于恶性肿瘤的第 8 位和第 6 位<sup>[1]</sup>。由于局部浸润、淋巴结转移和远处转移,食管癌的病死率较高,且 5 年生存率较低,低于 20%<sup>[2-4]</sup>。食道鳞状细胞癌(ESCC)起源于食道上皮细胞。据相关统计显示,世界上每年超过 31 万人死于食管鳞状细胞癌。最近的研究发现食管癌的生物血清标记物不稳定,可能导致某些实验结果偏差。因此,筛选更好的肿瘤标志物成为一项监测发展的新热点。上皮-间质转化(EMT)为上皮来源的恶性肿瘤细胞提供了侵袭转移的条件<sup>[5-6]</sup>。EMT 是上皮细胞失去极性,失去与基底膜的连接,并转化为间充质表型的生物学过程。EMT 的特征通常是抑制细胞黏附受体 E-钙黏蛋白(E-cadherin)和细胞凋亡,促使细胞迁移和侵袭<sup>[7]</sup>,其在肿瘤转移和胚胎发育中起关键作用,在转移过程中,EMT 可破坏细胞间的紧密连接,并促进迁移,获得自我更新和干细胞样特性。异黏蛋白(MTDH)也称为星形胶质细胞升高基因-1(AEG-1)和富含赖氨酸的 CEACAM-1 相关蛋白(Lyric),最初被鉴定为癌基因,其可通过人类免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)或用 HIV 包膜糖蛋白(gp120)或肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )在原始胎儿星形胶质细胞

中诱导表达<sup>[8-9]</sup>。MTDH 在致癌作用中起关键作用。MTDH 过表达在多种肿瘤类型中均可见高表达,例如肝癌、乳腺癌、恶性肿瘤神经胶质瘤等,并且与临床状况预后不佳相关。相关研究也表明 MTDH 可通过 EMT 促进肝癌的转移,在肝癌细胞中 MTDH 的抑制导致 EMT 相关标志物 N-cadherin 和 Snail 的下调,以及 E-cadherin 的上调。但是在食管癌中 MTDH 与 EMT 相关蛋白的关系少有报道。本研究通过探讨 MTDH 及 EMT 相关因子波形蛋白(Vimentin)在 ESCC 组织中的表达及意义,探讨食管癌有关分子与 EMT 的关系,旨在为食管癌的侵袭转移机制的研究提供新的思路。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 75 对食管鳞状细胞癌组织及对应的配对癌旁正常食管组织(距病灶 3 cm 以外),另有 30 例食管癌组织为不成对的食管癌组织,所有食管癌组织和正常食管组织均来源于组织芯片。所有病例纳入符合美国癌症联合会(AJCC)2009 年第 7 版。

**1.2 主要试剂** MTDH 抗体(稀释浓度为 1:200, Abcam, 美国)、Vimentin 抗体(稀释浓度为 1:200,

Abcam, 美国), DAB 显色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司), 兔源性二抗(北京中山金桥生物技术有限公司)。

### 1.3 MTDH、Vimentin 检测方法及结果判定标准

光学显微镜下可观察到细胞核和或细胞质中出现淡黄色或者黄褐色颗粒染色, 即可判断为 MTDH 阳性; 细胞核和或细胞核呈黄棕色染色为 Vimentin 阳性, 每张切片分别随机选取 5 个高倍镜视野进行观察。阳性细胞比例评分如下: 0 分(无阳性肿瘤细胞), 1 分( $<10\%$  阳性肿瘤细胞), 2 分(阳性肿瘤细胞所占肿瘤细胞居于 10%~50%) 和 3 分(阳性肿瘤细胞所占比例 $>50\%$ )。染色强度根据以下标准分级: 0 分(无染色), 1 分(弱染色=淡黄色), 2 分(中度染色=黄棕色)和 3 分(强染色=棕色)。染色指数(SI)=染色强度得分 $\times$ 阳性细胞比例。高表达:  $4 \leq SI \leq 9$ ; 低表达:  $SI \leq 2$ 。结果由 2 位副高以上的病理科医生双盲进行诊断。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件包对数据进行处理和分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。计数资料采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法检验。采用 Spearman 相关性分析 MTDH 与 Vimentin 表达水平之间的关系,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 MTDH 在 ESCC 及配对癌旁正常食管组织中的表达及其与 ESCC 临床病理的关系** 免疫组织化学显示, 在食管癌细胞和少量正常食管上皮细胞中, 可见 MTDH 的阳性表达, 阳性细胞主要位于胞质, 在细胞核中, 也有部分 MTDH 的阳性表达, 呈浅黄色、棕黄色, 部分阳性表达呈褐色(图 1)。与癌旁正常食管组织比较, MTDH 在食管癌组织中的表达高于配对癌旁正常食管组织。

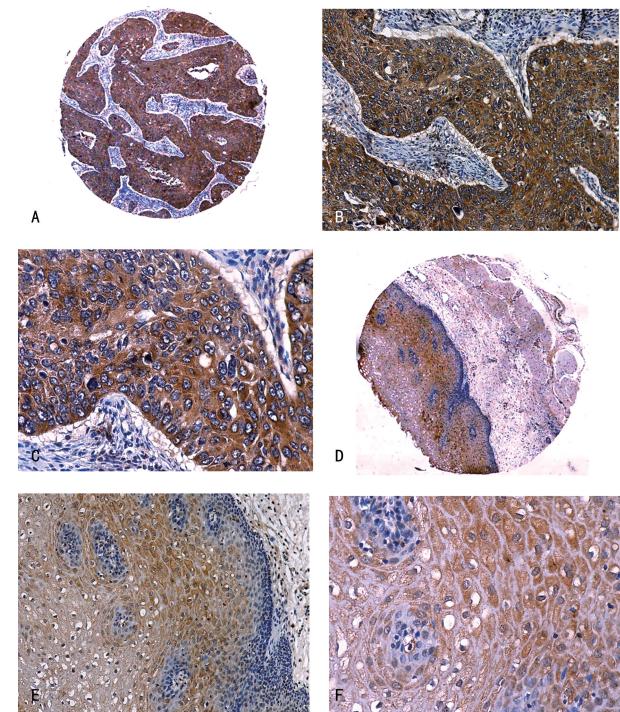
在 86 例食管鳞状细胞癌组织中, MTDH 的阳性表达率为 54.7%(47/86), 在配对癌旁正常食管组织中 MTDH 的阳性表达率为 14.1%(11/78), MTDH 在食管癌组织中的阳性表达率明显高于配对癌旁正常食管组织, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。MTDH 的表达与其他各临床病理参数的关系显示, MTDH 在食管癌中的表达与 N 分期( $P = 0.016$ )、分化程度( $P = 0.005$ )有关, 见表 1。

表 1 食管癌组织中 MTDH 的表达与临床病理参数的关系

项目	n	MTDH 的表达(n)		$\chi^2$	P
		高表达	低表达		
配对癌旁正常食管组织	78	11	67	47.748	0.000
癌组织	86	47	39		
性别					
男性	64	37	27	1.009	0.315
女性	22	10	12		
年龄(岁)				0.278	0.598

续表 1 食管癌组织中 MTDH 的表达与临床病理参数的关系

项目	n	MTDH 的表达(n)		$\chi^2$	P
		高表达	低表达		
>60	57	30	27		
$\leq 60$	29	17	12		
病理分级				4.169	0.124
I	6	3	3		
II	43	21	22		
III	32	23	9		
T 分期				0.087	0.558
T <sub>1</sub> ~T <sub>2</sub>	17	9	8		
T <sub>3</sub> ~T <sub>4</sub>	65	37	28		
N 分期				5.775	0.016
N <sub>0</sub>	50	22	28		
N <sub>1</sub> ~N <sub>3</sub>	34	24	10		
肿瘤体积(cm <sup>3</sup> )				0.760	0.684
<10	23	17	6		
10~20	27	17	10		
>20	32	22	10		
大体类型溃疡型	46	29	17	0.743	0.690
髓质型	6	29	17		
蕈伞型	24	3	3		
缩窄型	3	13	11		



注: A 为食管癌组织( $\times 40$ ); B 为食管癌组织( $\times 200$ ); C 为食管癌组织( $\times 400$ ); D 为配对癌旁正常食管组织( $\times 40$ ); E 为配对癌旁正常食管组织( $\times 200$ ); F 为配对癌旁正常食管组织( $\times 400$ )。

图 1 MTDH 在食管癌及配对癌旁正常食管组织中的表达

**2.2 MTDH 的表达与食管癌预后的关系** 高表达 MTDH 患者术后生存时间较短, 低表达 MTDH 的患者, 术后生存时间更长, 两者中位生存时间比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 患者 Kaplan-Meier 生存曲

线见图 2。

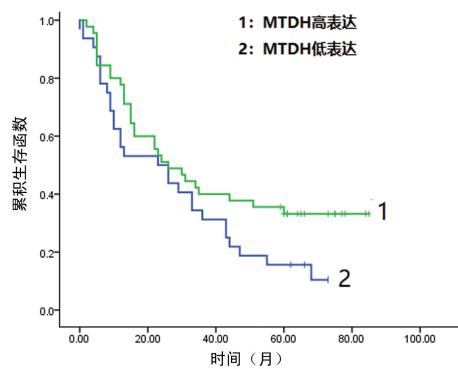
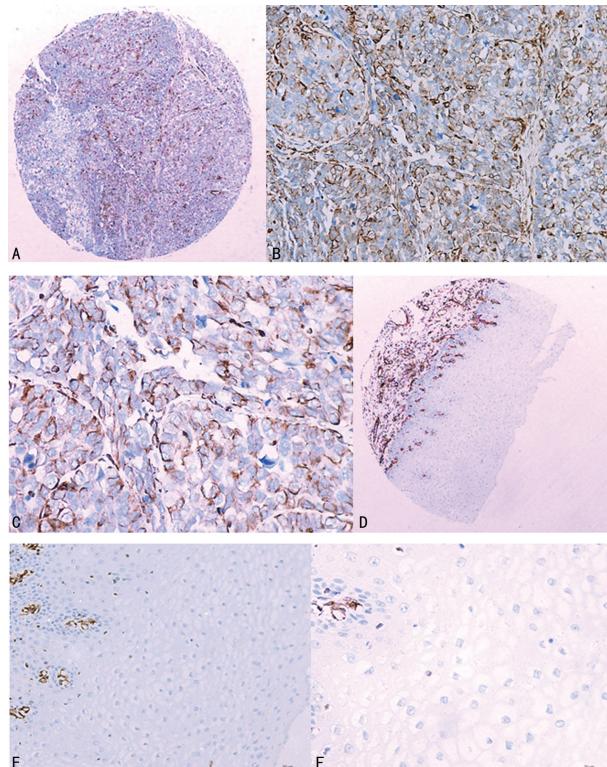


图 2 MTDH 高表达者与 MTDH 低表达者 Kaplan-Meier 生存曲线



注: A 为食管癌组织 (SP×40); B 为食管癌组织 (SP×200); C 为食管癌组织 (SP×400); D 为配对癌旁正常食管组织 (SP×40); E 为配对癌旁正常食管组织 (SP×200); F 为配对癌旁正常食管组织 (SP×400)。

图 3 Vimentin 在食管癌及配对癌旁正常食管组织中的表达

**2.3** Vimentin 在 ESCC 及配对癌旁正常食管组织中的表达及其与 ESCC 临床病理的关系 免疫组化结果显示, Vimentin 在食管癌细胞和正常食管上皮细胞中均有表达, 在食管癌细胞中表达更多, 阳性细胞主要定位在胞质, 阳性表达呈浅黄、棕黄色或褐色颗粒, 见图 3。

在 105 例食管鳞癌组织中, Vimentin 的阳性表达率为 51.4% (54/105), 在配对癌旁正常食管组织中 Vimentin 的阳性表达率为 12.0% (9/105), Vimentin 在食管癌组织中的阳性表达率明显高于配对癌旁正

常食管组织, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。Vimentin 在  $T_3 \sim T_4$  期、 $N_1 \sim N_3$  期、肿瘤体积  $> 20 \text{ cm}^3$  的表达分别高于  $N_0$  分期及肿瘤体积  $< 20 \text{ cm}^3$  的食管癌组织, 而在不同性别 ( $P = 0.480$ )、不同年龄 ( $P = 0.407$ )、不同病理分级 ( $P = 0.160$ )、不同大体类型 ( $P = 0.242$ ) 的食管癌中, Vimentin 蛋白的表达比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

表 2 食管癌组织中 Vimentin 的表达与临床病理参数的关系

项目	n	Vimentin 的表达 (n)		$\chi^2$	P
		高表达	低表达		
配对癌旁正常食管组织	75	9	66	29.896	0.000
癌组织	105	54	51		
性别				0.499	0.480
男性	77	38	39		
女性	28	16	12		
年龄(岁)				0.686	0.407
$> 60$	70	34	36		
$\leq 60$	35	20	15		
病理分级				3.660	0.160
I	40	24	16		
II	56	24	32		
III	9	6	3		
T 分期				5.526	0.019
$T_1 \sim T_2$	16	4	12		
$T_3 \sim T_4$	86	49	37		
N 分期				5.610	0.018
$N_0$	47	18	29		
$N_1 \sim N_3$	55	34	21		
肿瘤体积 ( $\text{cm}^3$ )				6.416	0.040
$< 10$	20	8	12		
$10 \sim 20$	25	13	13		
$> 20$	36	21	15		
大体类型				4.189	0.242
溃疡型	51	30	21		
髓质型	25	14	9		
蕈伞型	5	5	0		
其他	74	40	34		

**2.4** Vimentin 的表达与食管癌预后的关系 Kaplan-Meier 法分析显示, Vimentin 的高表达组食管癌患者生存率高于低表达组, 但差异无统计学意义 ( $P = 0.335$ )。见图 4。

**2.5** MTDH 与 Vimentin 表达水平的相关性分析 Spearman 相关性分析结果显示, MTDH 与 Vimentin 在 ESCC 组织中表达水平呈显著正相关 ( $r = 0.218$ ,

$P=0.019$ ), 见表 3。

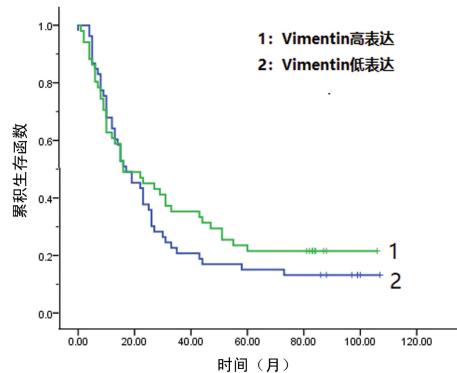


图 4 Vimentin 高表达者与 Vimentin 低表达者 Kaplan-Meier 生存曲线

表 3 MTDH 与 Vimentin 在 ESCC 组织中表达的相关性分析( $n$ )

MTDH	Vimentin	
	+	-
+	17	30
-	13	26

### 3 讨 论

相关研究证实 EMT 牵涉到多个生物学过程, EMT 是转移的主要机制, 与上皮肿瘤的恶性行为进展有关, 因此已成为癌症预防和治疗的候选目标。EMT 在肿瘤中参与肿瘤的侵袭转移, 在肿瘤进展期, 肿瘤细胞具有 EMT 的表现: 细胞间黏附力变弱, E-cadherin 的表达下降, 细胞连接受损, 导致上皮极性和细胞间粘连减少。上皮功能丧失通常伴有细胞运动性增加和表达间充质基因。在侵袭性肿瘤中, EMT 是特征性地通过减少上皮标志物(E-cadherin)的表达和上调间充质基因标记(N-钙黏蛋白)来实现, 在 EMT 中, 上皮细胞由圆形演变为纺锤形细胞形态, 出现 Vimentin 的上调表达, 肿瘤细胞的极性继而会消失, 促使细胞黏附能力下降, 继而增加了细胞的运动能力, 这有助于更多的基质细胞黏附特征并增加肿瘤细胞的运动性和侵袭性。ZHOU 等<sup>[10]</sup>研究发现 EMT 是细胞获得逃逸能力的过程, 是从上皮层侵入间质并形成转移灶的过程, 与多种肿瘤, 如卵巢癌的预后密切相关。

食管癌发生浸润和转移与 EMT 相关, EMT 被认为是肿瘤细胞迁移和侵袭过程中最关键的步骤<sup>[11]</sup>, 一般来说, 钙黏蛋白表达的缺失或减少及间质标志物的诱导上调是 EMT 发生的主要标志。在 EMT 过程中, 除了上皮性标志物 E-cadherin 表达的变化, 还常常伴随有间质性标志物 Vimentin 表达的改变。Vimentin 即波形蛋白, 属中间丝蛋白, 主要表达于间叶组织细胞中, 而在上皮细胞中几乎不表达。Vimentin 可通过参与调节细胞黏附及改变细胞骨架结构, 诱导

EMT 发生。大量研究结果证实, 在多种恶性上皮性肿瘤组织中, E-cadherin 蛋白表达下调, 而 Vimentin 蛋白表达上调, 且 E-cadherin 低表达和 Vimentin 高表达与肿瘤 EMT 及侵袭转移等因素密切相关。因此, 本研究采用免疫组化染色分析中 EMT 相关蛋白 Vimentin 表达量的变化。DUARTE 等<sup>[12]</sup>研究发现波形蛋白在细胞分裂过程中表现出明显的可塑性, 支持细胞的基本功能和重组。波形蛋白丝在有丝分裂过程中重新分布到细胞皮层, 形成一个与皮层肌动蛋白交织在一起并影响其组织的坚固的骨架, 促进有丝分裂进程。本研究结果发现, Vimentin 在食管癌组织中的表达主要为强阳性或中度阳性, 在癌旁正常食管组织中的表达为阴性或弱阳性, 在食管癌组织中的阳性表达率明显高于癌旁正常组织, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。而 Vimentin 的升高在很多肿瘤中都被视为发生 EMT 的转化, 本研究与其结果相似, 在食管癌组织中的表达升高, 提示 EMT 转化与肿瘤发生相关。有研究报道, 食管鳞癌组织中 E-cadherin 表达降低, Vimentin 表达升高, 说明 EMT 的发生与肿瘤的侵袭转移相关, 本研究与其相似。本研究发现, 在食管癌中 Vimentin 表达升高, Vimentin 在食管癌中的表达与 T 分期( $P=0.016$ )、N 分期( $P=0.018$ )、肿瘤体积( $P=0.040$ )有关, 证实食管鳞癌中确实存在 EMT 的现象, EMT 在肿瘤的发现中起到了促进肿瘤侵袭、转移的作用。

MTDH 是一种与恶性细胞高度相关的新型致癌基因, 参与增殖、细胞凋亡、血管生成等生物学过程<sup>[13-14]</sup>。MTDH 参与多种癌症相关的细胞信号通路, MTDH 能促血管生成和促转移途径。MTDH 促进细胞存活, 抑制凋亡, 并通过多种途径促进肿瘤进展。进一步研究报道, MTDH 也与 EMT 相关, 在肝细胞癌中, MTDH 和 E-cadherin、 $\beta$ -catenin、Snail 和 N-cadherin 的表达有关。MTDH 在致癌作用中起关键作用, 包括肿瘤的发生、转移和化学耐药性。MTDH 促进能通过 PI3K/Akt 的磷酸化而促进肿瘤的发生; 此外, MTDH 增强血管生成因子的表达, 例如缺氧诱导因子 1- $\alpha$  和基质金属蛋白酶 9, 并促进内皮细胞向成纤维细胞转化。异常表达和 MTDH 的功能障碍参与各种肿瘤的发生和发展, 包括乳腺癌、胶质母细胞瘤、胃癌和前列腺癌等。ZHANG 等<sup>[15]</sup>研究表明 MTDH 在结肠癌的组织和细胞中高表达, 且 MTDH 的表达与年龄、肿瘤部位、TNM 分期及组织学分化程度有关, 高 MTDH 表达者的生存率要明显低于低表达者, COX 回归分析显示 MTDH 表达水平是影响大肠癌患者预后的独立因素。DHIMAN 等<sup>[16]</sup>研究提出 MTDH 可能是多个肿瘤的治疗靶点, 包括乳腺癌、前列腺癌、肝癌和食道癌。MTDH 的高表达与前列腺癌有关, 另外, MTDH 在功能上与 Ha-Ras 癌基因

相互作用并导致黑素细胞的进展。MTDH 的表达还与乳腺癌干细胞的生长及对紫杉醇和曲妥珠单抗的耐受有关。同时, MTDH 在唾液腺肿瘤中的表达升高,并与患者的预后有关。MTDH 的表达增加也与肝细胞癌的复发和转移有关。在结肠癌中 MTDH 可以激活基质金属蛋白酶 9,发挥促癌作用。MTDH 的增加也与 AKT/PI3K 介导的头颈部鳞状细胞转移有关。相关研究报道显示,胃癌和非小细胞肺癌中, MTDH 可通过肌动蛋白的细胞骨架重塑调节癌细胞的转移。多项研究报道 MTDH 与鳞状细胞癌的高表达有关<sup>[17-18]</sup>, MTDH 在食管癌中的表达与 N 分期 ( $P=0.016$ ) 相关;发生淋巴结转移的患者 MTDH 表达的阳性率明显高于未发生淋巴结转移患者,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。结合 Kaplan-Meier 生存曲线,患者 MTDH 的表达越高,术后中位生存时间越短,低 MTDH 表达的患者生存时间更长 ( $P=0.001$ ),说明 MTDH 蛋白表达程度与食管癌的恶性程度有一定的关系,且与预后密切相关,因此,推测可以通过检测食管癌组织中 MTDH 的蛋白表达水平来判断食管癌进程,并对食管癌的预后帮助有一定的帮助。

另外,本研究发现 MTDH 与 Vimentin 在食管癌组织中的表达水平呈正相关 ( $r=0.218, P=0.019$ ),提示 MTDH 和 Vimentin 在食管癌的发生、发展中二者相互影响,可能具有促进作用。

#### 4 结 论

食管癌组织癌细胞中存在 EMT 现象,参与食管癌的浸润及转移,MTDH 在食管癌的发生、发展中表达水平显著上升,且与发生淋巴结转移密切相关,可能具有促进食管癌发生及肿瘤细胞浸润转移的作用,其机制可能与 MTDH 与 Vimentin 相互促进彼此的表达相关。本研究为阐明食管癌的发病机制提供了资料,也为食管癌的临床诊断治疗和预后分析提供了理论依据。联合检测 MTDH 和 Vimentin 的表达可作为更为理想的肿瘤标记物辅助食管癌的诊断。

#### 参考文献

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistic, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] 李鹏,王拥军,陈光勇,等.中国早期食管鳞状细胞癌及癌前病变筛查与诊治共识(2015年·北京)[J].中国实用内科杂志,2016,55(1):17-31.
- [3] 李雨微,张曙光.伽马刀联合化疗对局部淋巴结转移性食管癌患者的临床疗效及免疫功能的影响[J].中国医科大学学报,2019,48(3):19-23.
- [4] 邵志鹏,赵松,杨洋,等.表浅型食管癌淋巴结转移的 CT 诊断及相关因素分析[J].河南医学研究,2018,27(6):39-41.
- [5] CHO E S, KANG H E, KIM N H, et al. Therapeutic implications of cancer epithelial-mesenchymal transition (EMT) [J]. Arch Pharm Res, 2019, 42(1): 14-24.
- [6] JIA D, LI X, BOCCI F, et al. Quantifying cancer epithelial-mesenchymal plasticity and its association with stemness and immune response[J]. J Clin Med, 2019, 8(5): 725.
- [7] FENG L M, WANG X F, HUANG Q X. Thymoquinone induces cytotoxicity and reprogramming of EMT in gastric cancer cells by targeting PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. J Biosci, 2017, 42(4): 547-554.
- [8] 孙志亮. TGF-β1 通过 F-actin 聚合促进乳腺癌细胞 MCF-7 发生上皮-间质转化[J].中国药理学通报,2017,33(5): 735-736.
- [9] 谭烨,尤楠,郑璐,等. COMMD7 调控肝癌干细胞间充质-上皮转化过程抑制其侵袭转移能力[J].第三军医大学学报,2017,39(17):1691-1695.
- [10] ZHOU J Y, YAN D, LU Y L, et al. CD44 expression predicts prognosis of ovarian cancer patients through promoting epithelial-mesenchymal transition (EMT) by regulating Snail, ZEB1, and Caveolin-1[J]. Front Oncol, 2019, 9(8): 1-11.
- [11] 夏海峰.癌基因 RMP 在食管鳞癌中的表达及与肿瘤侵袭转移及 EMT 相关性研究[D].苏州,苏州大学:2016.
- [12] DUARTE S, VIEDMA-POYATOS Á, NAVARRO-CARRASCO E, et al. Vimentin filaments interact with the actin cortex in mitosis allowing normal cell division[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4200.
- [13] LIU X, WANG D, LIU H, et al. Knockdown of astrocyte elevated gene-1(AEG-1) in cervical cancer cells decreases their invasiveness, epithelial to mesenchymal transition, and chemoresistance[J]. Cell Cycle, 2014, 13(11): 1702-1707.
- [14] 王漾. AEG-1 和 EphA7 蛋白在中耳鳞癌中的表达及其临床意义[D].河南:郑州大学,2015.
- [15] ZHANG L Q, LI C L, CAO L J, et al. MicroRNA-877 inhibits malignant progression of colorectal cancer by directly targeting MTDH and regulating the PTEN/Akt pathway[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11(1): 2769-2781.
- [16] DHIMAN G, SRIVASTAVA N, GOYAL M, et al. Metadherin: a therapeutic target in multiple cancers[J]. Front Oncol, 2019, 9(5): 1955-1968.
- [17] 杨宣琴,赵园园,杜海燕,等.食管鳞状细胞癌中 MTDH 和 c-myc 的表达及意义[J].临床与实验病理学杂志,2017,33(6):680-682.
- [18] 陈蔚华,裴婧,贾云香. EGFR、MTDH、ERCC1 在口腔特殊亚型的鳞状细胞癌中的表达及临床意义[J].口腔医学研究,2018,22(6):623-626.