

胰腺癌组织黏蛋白MUC₁表达的意义

高志强, 丁志强, 陈勇军, 李晓云, 罗强, 陈忠

高志强, 丁志强, 陈勇军, 李晓云, 罗强, 陈忠, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科 湖北省武汉市 430030
通讯作者: 高志强, 430030, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科. gaozqyl@126.com
电话: 027-62415764
收稿日期: 2006-01-14 接受日期: 2006-02-08

摘要

目的: 探讨MUC₁在胰腺癌组织中的表达及其在胰腺癌诊断和治疗中的意义。

方法: 采用免疫组化方法检测43例原发性胰腺癌组织和15例正常胰腺组织中MUC₁的表达。

结果: MUC₁在胰腺癌组织中的阳性表达率为67.4%, 明显高于正常胰腺组织(20.0%), 与正常胰腺组织之间存在统计学差异($\chi^2 = 8.293$, $P < 0.01$)。MUC₁在胰腺癌组织中阳性表达率与胰腺癌淋巴结转移及TNM分期存在关联($\chi^2 = 5.180$, $P = 0.023$; $\chi^2 = 4.289$, $P = 0.038$)。

结论: MUC₁可作为胰腺癌患者预后评价指标, 并可用于诊断及作为免疫治疗的靶抗原。

关键词: 胰腺癌; 黏蛋白; MUC₁; 免疫组化

高志强, 丁志强, 陈勇军, 李晓云, 罗强, 陈忠. 胰腺癌组织黏蛋白MUC₁表达的意义. 世界华人消化杂志 2006;14(9):923-926
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/923.asp>

0 引言

胰腺癌(pancreatic cancer)是预后较差的恶性肿瘤之一, 其发病率有逐年上升趋势, 在西方国家已成为癌症死亡的第5位^[1]。由于胰腺癌发病早期无明显临床症状, 恶性程度高, 较早发生局部浸润和远处转移, 使得胰腺癌患者临床治疗效果差^[2]。因此, 寻找胰腺癌的早期诊断和治疗的新途径具有重要的现实意义。黏蛋白(MUC)是一类高度糖基化的高分子质量糖蛋白, 主要存在于体腔上皮细胞及其分泌的黏液中, 起保护和润滑功能, 参与了细胞间黏附、信息传导、作为细胞受体等多种功能。MUC₁是MUC黏蛋白家族的成员, 属I型跨膜蛋白^[3], 在多种肿瘤过度表达, 但MUC₁黏蛋白的表达与胰腺癌的临床病

理特征的关系报道较少。因此, 我们采用免疫组化的方法检测MUC₁在胰腺癌中的表达及意义, 以检测MUC₁在胰腺癌诊断和治疗中的意义。

1 材料和方法

1.1 材料 标本来源于华中科技大学同济医学院附属同济医院1997/2005手术切除的胰腺癌标本43例。男29例, 女14例。年龄20-79岁, 平均53岁。高分化癌11例, 中分化癌24例, 低分化癌8例。肿瘤位于胰头者29例, 位于胰体尾者14例。正常对照组标本, 取自法医学系非胰腺疾病死亡人员尸检标本15例, 男9例, 女6例, 年龄16-67岁, 平均48岁。胰腺标本经病理检查均无炎症、化生及增生性病变。MUC₁mAb(克隆系Ma695)购自北京中杉生物试剂公司, SP试剂盒及DAB显色剂购自福州迈新生物技术公司。

1.2 方法 采用SP免疫组化技术, 石蜡切片脱蜡水化, 30 mL/L H₂O₂室温孵育10 min, 以消除内源性过氧化物酶活性, 蒸馏水洗, 以微波法进行抗原修复, PBS浸泡5 min, 100 mL/L山羊血清封闭液室温孵育10 min, 滴加一抗4℃过夜, 生物素标记的二抗及辣根酶标记链霉卵白素37℃各30 min, DAB显色, 水洗、苏木精复染、脱水, 光学显微镜下对染色结果进行评估。非肿瘤着色细胞占总细胞的百分数大于或等于10%为阳性, 小于10%为阴性表达。仅在胰腺导管细胞顶膜表达为正常表达。

统计学处理 计数资料采用 χ^2 检验, 所得数据运用SPSS 12.0软件系统进行处理, $P < 0.05$ 为结果有统计学意义。

2 结果

2.1 MUC₁在胰腺组织中的表达 胰腺癌组织43例中有29例MUC₁呈阳性表达(阳性率67.4%), 可见棕黄色或深棕色颗粒。阳性信号主要位于细胞质中(图1A)。在正常对照组15例中有12例为MUC₁阴性表达(图1B), 只有3例呈弱阳性表达(阳性率20.0%)。MUC₁在胰腺癌中的阳性表达率和在正常胰腺组织中的阳性表达率差异有显著

■背景资料

胰腺癌(carcinoma of pancreas)为发生在胰腺外分泌部分腺体的癌。由于其早期症状不明显且位置隐蔽, 早期诊断困难, 发现时多已是晚期, 治疗效果极差。寻求早期诊断方法和有效的治疗措施一直是医学工作者努力的目标。肿瘤标志物检测及肿瘤生物学治疗在近年得到了广泛而深入的研究, 并带来了医学的进步。肿瘤生物学治疗的基础是肿瘤相关抗原的存在。随着多种与肿瘤的发生、发展密切相关的肿瘤抗原的发现并广泛应用于临床, 越来越多的肿瘤患者得到了更早的诊断, 治疗效果有了很大提高。

■创新盘点

MUC₁与多种肿瘤相关已有较多研究,但MUC₁与胰腺癌临床病理特征的研究较少。本研究主要探讨了MUC₁与胰腺癌的临床病理的关系,有利于指导胰腺癌的诊断治疗。

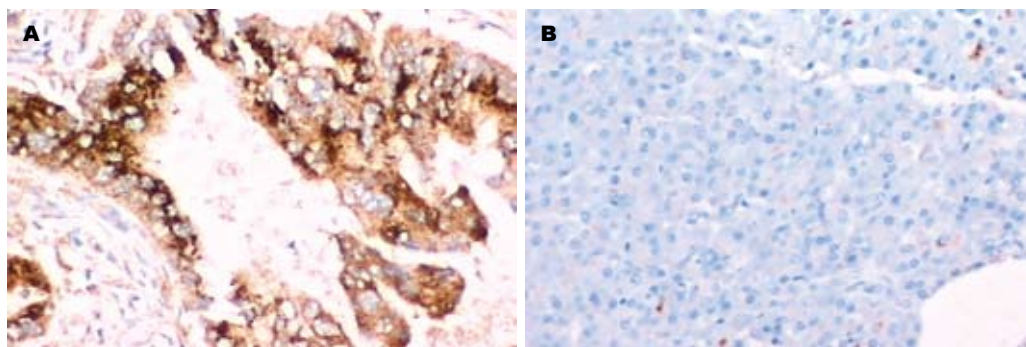


图 1 MUC₁在胰腺组织中表达(SP × 200). A: 胰腺癌; B: 正常胰腺.

表 1 胰腺癌组织中MUC₁表达和临床病理特征的关系

项目		MUC ₁ 阳性表达	
TNM分期	I – II	9/18	50.0%
	III – IV	20/25 ^a	80.0%
组织学分化	高	6/11	54.5%
	中	18/24	75.0%
	低	5/8	62.5%
肿瘤部位	胰头	20/29	67.0%
	胰体尾	9/14	64.3%
淋巴转移	有转移	19/23	82.6%
	无转移	10/20 ^a	50.0%

^aP<0.05.

性($\chi^2 = 8.293$, $P = 0.004 < 0.01$).

2.2 MUC₁的表达与胰腺癌临床病理的关系
MUC₁在胰腺癌中的表达随淋巴结转移的出现及肿瘤TNM分期的升高而明显增高,存在显著统计学意义($P < 0.05$).但与肿瘤位置及分化程度无明显相关.说明MUC₁表达随肿瘤病变进展逐渐增强(表1).

3 讨论

胰腺癌起病隐匿,早期无特异性症状和体征,在诊断明确时多已属晚期,治疗效果不佳,预后极差^[4]. 5 a生存率 I, II期为30%, III期和IV期分别只有7.9%和0%^[5].目前在西方国家胰腺癌发病率及病死率仍然很高^[6],在我国的发病率亦有上升趋势^[7].寻找对胰腺癌敏感和特异的诊断方法和有效的治疗方法已成为临床医务工作的重要组成部分.黏蛋白(mucins, MUC)是广泛分布于机体正常各黏膜表面的高分子量的糖蛋白,对正常的上皮起保护作用,同时还介导信号传导和细胞黏附.而在肿瘤组织中MUC多出现异常表达,表现为量和质的改变并与肿瘤的浸润、转移及预后相关^[8-10]. MUC₁属于黏蛋白家族中的

I型跨膜蛋白,由三部分组成,即胞外段,跨膜段和胞内段.在正常腺上皮细胞, MUC₁有较低表达.主要分布于腺细胞表面,呈顶端表达,极性分布.主要起物理屏障和维护环境的稳定、信号传导作用,并可释放某些活性分子、参与细胞免疫^[11-12]. MUC₁在多种肿瘤组织中异常表达^[13-18],表现为量的增加和结构改变.其畸形糖基化或糖基化不全,使MUC₁暴露出新的蛋白表位或新的糖抗原.其同种型MUC_{1/V}具有肿瘤特异性.因此, MUC₁已作为一种肿瘤生物学标志物运用于乳腺癌、卵巢癌、胃肠肿瘤等的诊断和微小淋巴结转移检测.胡晓宁 *et al*^[19]将MUC₁运用于乳腺癌前哨淋巴结阴性患者的检测,在发现微小转移并指导治疗方面发挥了积极作用.本结果提示MUC₁在胰腺癌组织中过度表达,且患者TNM分期越高, MUC₁表达越高. Hinoda *et al*^[20]也报道MUC₁在胰腺癌中有过量表达,且MUC₁的表达与TNM分期、患者生存期有显著相关关系.这说明MUC₁在胰腺癌的侵袭和转移过程中发挥着重要的作用.其发挥作用的可能作用机制为: (1)直接促进肿瘤的生长和加速其转移,这可能与抗黏附作用相关. Spicer *et al*^[21]研究表明, MUC₁功能缺陷鼠能显著降低致癌基因诱导的乳腺肿瘤的生长及减缓肿瘤转移的倾向. (2)通过分子间相互作用,促进癌基因的表达和抑制抗癌基因的表达^[22]. (3)高表达MUC₁黏蛋白的肿瘤组织存在某种免疫逃逸机制,包括MUC₁分子对抗原抗体结合的空间位阻作用、中央型免疫耐受、肿瘤细胞抗原组成的改变、肿瘤细胞分泌的免疫抑制物的作用及诱导CTL凋亡^[23].

胰腺癌的早期无特异性症状,诊断十分困难.影像学检查阳性结果需肿瘤发展到一定大小才会出现.各项标志物检查的敏感性和特异性均不能达到单独运用于临床的要求.往往需

要多项指标的联合检查并结合临床及影像学资料才能得出较可靠的诊断. 在本研究中, MUC₁黏蛋白在胰腺癌组织中的阳性率为67.4%, 与正常胰腺组织存在显著差异, 有望成为胰腺癌的一个鉴别诊断指标. 本研究同时表明, MUC₁黏蛋白的表达与胰腺癌的TNM分期及胰腺周围淋巴结转移之间有着明显的正相关趋势. 胰腺癌的TNM分期及有无淋巴结转移是胰腺癌的两个重要的预后指标, 这已为很多研究所证实. 故MUC₁黏蛋白的表达可作为患者预后的一个指标. MUC₁具有抗原性, 在肿瘤中, 由于糖基化不全及异常糖基化, 肽表位暴露, 可诱导抗肿瘤的免疫应答, 使MUC₁成为一种生物治疗的靶分子^[24]. 最近, 对MUC₁疫苗的研究已取得很大进展^[25-26], 尤以治疗乳腺癌的研究较为深入^[27-29]. 本研究证明, MUC₁在胰腺癌, 特别是在有淋巴结转移的胰腺癌中高表达, 是一种能较好反映胰腺癌临床病理特征的生物学标志物, 可能成为胰腺癌靶向治疗的潜在靶点, 随着对MUC₁与胰腺癌相关关系的逐步深入认识, 将针对MUC₁的疫苗及其他治疗方式运用于胰腺癌的治疗存在着广阔前景, 有进一步研究开发的价值.

4 参考文献

- Rosewicz S, Wiedenmann B. Pancreatic carcinoma. *Lancet* 1997; 349: 485-489
- Barkin JS, Goldstein JA. Diagnostic and therapeutic approach to pancreatic cancer. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 400-409
- Moniaux N, Escande F, Porchet N, Aubert JP, Batra SK. Structural organization and classification of the human mucin genes. *Front Biosci* 2001; 6: D1192-D1206
- Freelove R, Walling AD. Pancreatic cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2006; 73: 485-492
- 郑树森, 黄东胜, 李启勇, 梁延波, 王伟林, 沈岩, 张珉, 吴健, 徐骁, 俞军. 胰腺癌的早期诊断是提高疗效的关键. *中华外科杂志* 2003; 41: 322-323
- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30
- 王丽, 杨功煊, 李辉, 陆星华. 1991-2000年中国胰腺癌病死率的变迁. *中华内科杂志* 2005; 44: 509-513
- Handra-Luca A, Lamas G, Bertrand JC, Fouret P. MUC1, MUC2, MUC4, and MUC5AC expression in salivary gland mucoepidermoid carcinoma: diagnostic and prognostic implications. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 881-889
- Cozzi PJ, Wang J, Delprado W, Perkins AC, Allen BJ, Russell PJ, Li Y. MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC and MUC6 Expression in the Progression of Prostate Cancer. *Clin Exp Metastasis* 2005; 22: 565-573
- Hebbar V, Damera G, Sachdev GP. Differential expression of MUC genes in endometrial and cervical tissues and tumors. *BMC Cancer* 2005; 5: 124
- Brayman M, Thathiah A, Carson DD. MUC1: a multifunctional cell surface component of reproductive tissue epithelia. *Reprod Biol Endocrinol* 2004; 2: 4
- Stepensky D, Tzehoval E, Vadai E, Eisenbach L. O-glycosylated versus non-glycosylated MUC1-derived peptides as potential targets for cytotoxic immunotherapy of carcinoma. *Clin Exp Immunol* 2006; 143: 139-149
- Karsten U, von Mensdorff-Pouilly S, Goletz S. What makes MUC1 a tumor antigen? *Tumour Biol* 2005; 26: 217-220
- Patel KN, Maghami E, Wreesmann VB, Shaha AR, Shah JP, Ghossein R, Singh B. MUC1 plays a role in tumor maintenance in aggressive thyroid carcinomas. *Surgery* 2005; 138: 994-1001
- Singh AP, Chauhan SC, Bafna S, Johansson SL, Smith LM, Moniaux N, Lin MF, Batra SK. Aberrant expression of transmembrane mucins, MUC1 and MUC4, in human prostate carcinomas. *Prostate* 2006; 66: 421-429
- Baldus SE, Wienand JR, Werner JP, Landsberg S, Drebber U, Hanisch FG, Dienes HP. Expression of MUC1, MUC2 and oligosaccharide epitopes in breast cancer: prognostic significance of a sialylated MUC1 epitope. *Int J Oncol* 2005; 27: 1289-1297
- Boonla C, Srija B, Thuwajit P, Cha-On U, Puapairoj A, Miwa M, Wongkham S. MUC1 and MUC5AC mucin expression in liver fluke-associated intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4939-4946
- Yuan SF, Li KZ, Wang L, Dou KF, Yan Z, Han W, Zhang YQ. Expression of MUC1 and its significance in hepatocellular and cholangiocarcinoma tissue. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4661-4666
- 胡晓宁, 李玉兰, 张殿龙. 乳腺癌前哨淋巴结阴性患者CK20及MUC1检测的临床意义. *中国肿瘤临床与康复* 2005; 12: 132
- Hinoda Y, Ikematsu Y, Horinouchi M, Sato S, Yamamoto K, Nakano T, Fukui M, Suehiro Y, Hamanaka Y, Nishikawa Y, Kida H, Waki S, Oka M, Imai K, Yonezawa S. Increased expression of MUC1 in advanced pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2003; 38: 1162-1166
- Spicer AP, Rowse GJ, Lidner TK, Gendler SJ. Delayed mammary tumor progression in Muc-1 null mice. *J Biol Chem* 1995; 270: 30093-30101
- Levi E, Klimstra DS, Andea A, Basturk O, Adsay NV. MUC1 and MUC2 in pancreatic neoplasia. *J Clin Pathol* 2004; 57: 456-462
- Mukherjee P, Ginardi AR, Madsen CS, Sterner CJ, Adriance MC, Tevethia MJ, Gendler SJ. Mice with spontaneous pancreatic cancer naturally develop MUC-1-specific CTLs that eradicate tumors when adoptively transferred. *J Immunol* 2000; 165: 3451-3460
- Acres B, Limacher JM. MUC1 as a target antigen for cancer immunotherapy. *Expert Rev Vaccines* 2005; 4: 493-502
- 张淑芳, 台桂香. 以MUC1为靶点的肿瘤疫苗的研究进展. *吉林大学学报(医学版)* 2004; 30: 489-491
- Hanisch FG. Design of a MUC1-based cancer vaccine. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 705-708
- Miles D, Papazisis K. Rationale for the clinical development of STn-KLH (Theratope) and anti-MUC-1 vaccines in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2003; 3: S134-S138
- Mukherjee P, Madsen CS, Ginardi AR, Tinder TL, Jacobs F, Parker J, Agrawal B, Longenecker BM,

■名词解释

1 MUC黏蛋白是一族由多肽骨架和通过O-糖苷键与多肽骨架连接的糖基侧链组成的高糖基化、高分子量的糖蛋白, 其核心肽内含O-糖基化位点、富含苏氨酸和/或丝氨酸的一前一后的重复序列(TR)区域为特征. 到目前为止, 人类已经克隆出至少12个独特的MUC黏蛋白基因.

2 MUC₁黏蛋白是一种I型跨膜蛋白, 又称附膜蛋白, 分子量在240-450 ku, 其中O-连接的糖类占其80%. 在MUC中MUC₁基因克隆最早, 他定位于染色体1q21-24. MUC₁具有高度多态性, 由于不同等位基因TR数目的不同, 致使他在不同组织中出现不同的表达型.

■同行评价

本研究起点不高,但MUC₁黏蛋白的表达与胰腺癌的临床病理特征的关系报道相对较少,有一定意义。

- Gendler SJ. Mucin 1-specific immunotherapy in a mouse model of spontaneous breast cancer. *J Immunother* 2003; 26: 47-62
- 29 Scholl SM, Balloul JM, Le Goc G, Bizouarne N, Schatz C, Kieny MP, von Mensdorff-Pouilly S,

Vincent-Salomon A, Deneux L, Tartour E, Fridman W, Pouillart P, Acres B. Recombinant vaccinia virus encoding human MUC1 and IL2 as immunotherapy in patients with breast cancer. *J Immunother* 2000; 23: 570-580

电编 张敏 编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

•消息•

第十二届全国胆道外科学术会议征文通知

本刊讯 中华医学会外科学分会胆道外科学组拟定于2006-07在辽宁省沈阳市召开第12届全国胆道外科学术会议. 此次会议由全国胆道外科学组委托中国医科大学附属第二医院(盛京医院)承办, 中国实用外科杂志社协办. 大会将全面展示我国胆道外科近年来的新进展、新成果. 届时将邀请国内外知名肝、胆外科专家作专题演讲. 凡参会者均颁发国家级继续教育学分证书. 现将征集论文的有关事宜通知如下:

1 征文内容

征文内容包括: (1)胆道外科学基础研究(胆道解剖与胆道疾病、胆石成因、胆道感染、胆道肿瘤、胆胰管结合部异常与胆道先天性疾病). (2)胆道外科的临床研究(胆囊、胆管结石、胆道肿瘤、意外性胆囊癌、胆道损伤、肝移植后胆道狭窄等). (3)胆道外科诊断与治疗的新技术、新方法(腹腔镜技术、内镜技术、介入技术、影像技术等). (4)胆道外科疾病的其他诊疗经验等.

2 征文要求

征文要求包括: (1)请寄论文全文及800字以内的摘要各一份. 4号字打印, 附电子稿件. 无摘要者恕不受理. (2)论文要求科学性强、数据可靠、重点突出、文字精炼且未经发表者. 论文须由作者所在单位审查盖章同意, 并在信封正面注明会议征文字样. (3)截稿时间: 2006-05-08(当地邮戳为准). 稿件邮寄地址: 辽宁省沈阳市和平区三好街36号 中国医科大学附属第二医院 第一微创、胆道外科; 邮政编码: 110004. 联系人: 吴硕东. 投稿E-mail地址: wushuodong@yahoo.com.cn.