

# 大肠癌中nm23-H1的表达及其与临床病理特征的关系

杨冬冬, 田素礼, 于金玲

## ■背景资料

大肠癌是常见的消化道恶性肿瘤, 其发病率占我国消化道癌的第2位; 随着我国人口老龄化、生活习惯、饮食结构以及环境的改变, 大肠癌的发病率呈上升趋势。影响大肠癌预后的主要因素是肿瘤的生长分化和侵袭转移, 其过程十分复杂, 诸多因素参与和调控大肠癌的上述生物学行为, 其中最引人注意的是多种(抑)癌基因。nm23是近年来被认为与大肠癌生长分化和侵袭转移关系密切的一个基因。

杨冬冬, 田素礼, 于金玲, 哈尔滨医科大学附属第四医院普外二科, 黑龙江省哈尔滨市 150001

通讯作者: 田素礼, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区颐园街37号, 哈尔滨医科大学附属第四医院普外二科。  
yangdongdong02@163.com  
电话: 0451-82576682

收稿日期: 2006-11-09 接受日期: 2006-12-01

## Expression of nm23-H1 and its relationship with clinicopathological characteristics in human colorectal carcinoma

Dong-Dong Yang, Su-Li Tian, Jin-Ling Yu

Dong-Dong Yang, Su-Li Tian, Jin-Ling Yu, Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Su-Li Tian, the Second Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 37 Yiyuan Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. yangdongdong02@163.com

Received: 2006-11-09 Accepted: 2006-12-01

## Abstract

**AIM:** To investigate the expression of nm23-H1 and its correlation with the clinicopathological characteristics in human colorectal carcinoma, and to explore the role of nm23-H1 expression in the carcinogenesis, development and metastasis of colorectal carcinoma.

**METHODS:** S-P immunohistochemical technique was used to detect the expression of nm23-H1 in 63 cases of colorectal cancer (including cancer and cancer-adjacent tissues), 16 cases of adenoma and 25 cases of normal colorectal tissues.

**RESULTS:** The level of nm23-H1 expression was significantly lower in colorectal cancer tissues than that in cancer-adjacent, normal mucosal or adenoma tissues (58.7% vs 90.5%, 96.0%, 93.8%,  $P < 0.05$ ), as well as in colorectal cancer patients with lymph node metastasis than that

in patients without metastasis (45.5% vs 73.3%,  $P < 0.05$ ). The expression of nm23-H1 was positively correlated with the differentiation degree ( $r = 0.192$ ,  $P < 0.05$ ), but negatively correlated with the depth of invasion ( $r = -0.263$ ,  $P < 0.05$ ). Nm23-H1 expression had no relationship with the sex and age of patients', the morphologic type, histological type and sizes of the tumors.

**CONCLUSION:** Down-regulation of nm23-H1 expression is an important molecular biological event in the carcinogenesis and progression of colorectal carcinoma, and can be used as an index for the judgment of tumor cell differentiation, invasion and lymph node metastasis.

**Key Words:** Colorectal carcinomas; nm23-H1; Immunohistochemistry

Yang DD, Tian SL, Yu JL. Expression of nm23-H1 and its relationship with clinicopathological characteristics in human colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(4):412-415

## 摘要

**目的:** 观察nm23-H1的表达与临床病理特征的关系, 探讨nm23-H1的表达与大肠癌发生、发展、转移的作用。

**方法:** 选取行结、直肠癌根治术的患者63例, 并取腺瘤组织16例做对照。应用免疫组化S-P法检测大肠癌患者癌组织、同源癌旁组织及正常黏膜组织和大肠腺瘤组织nm23-H1的表达。

**结果:** nm23-H1在癌组织中表达(58.7%)显著低于癌旁组织(90.5%)、正常黏膜组织(96.0%)及腺瘤组织(93.8%)( $P < 0.05$ )。在大肠癌组织中, 无淋巴结转移者nm23-H1表达(73.3%)显著高于有淋巴结转移者(45.5%)( $P < 0.05$ )。大肠癌中nm23-H1表达与肿瘤分化程度呈正相关( $r = 0.192$ ,  $P < 0.05$ ), 与肿瘤浸润深度呈负相关( $r = -0.263$ ,  $P < 0.05$ )。nm23-H1表达程度与患者年龄、性别、肿瘤大体分型、组织学类型、同期肿瘤大小均无关。

**结论:** nm23-H1表达下调是大肠癌发生、发展中的重要分子生物学事件, 可作为提示肿瘤分化、侵袭和淋巴结转移的一项指标。

**关键词:** 大肠癌; nm23-H1; 免疫组化

杨冬冬, 田素礼, 于金玲. 大肠癌中nm23-H1的表达及其与临床病理特征的关系. 世界华人消化杂志 2007;15(4):412-415  
http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/412.asp

## 0 引言

恶性肿瘤的转移是一个复杂的生物学行为, 随着分子生物学的发展, 一种肿瘤转移抑制基因nm23被鉴定出来, 研究发现他与多种恶性肿瘤的浸润及转移密切相关<sup>[1-3]</sup>. 大肠癌转移与nm23基因表达相关性的研究较少, 且尚存在争论. 为此, 我们采用免疫组化方法检测大肠癌组织中nm23-H1基因蛋白的表达, 探讨nm23-H1基因表达与大肠癌临床病理特征的关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2005-02/2006-02行结、直肠癌根治术的患者, 取癌组织及距癌组织边缘3 cm的癌旁组织各63例、正常的结、直肠组织25例, 并取腺瘤组织16例做对照. 63例癌组织中男39例、女24例, 平均年龄59(43-82)岁. 组织学分型: 高分化腺癌9例、中分化腺癌34例、低分化腺癌20例. 有淋巴结转移33例, 无淋巴结转移30例。

**标本采集过程:** 手术中, 于肿瘤组织、距肿瘤边缘3 cm的癌旁组织及手术切缘(正常黏膜)各取一块组织(大小约1 cm<sup>3</sup>). 置入40 g/L甲醛溶液中固定. 同时测量肿瘤大小, 观察大体分型, 记录患者临床资料. 另采集因大肠良性病变行大肠部分切除术的标本16例作为对照组。

**1.2 方法** 标本用甲醛固定, 石蜡包埋, 连续切片4 μm厚, 分别行组织学观察及免疫组化染色(SP法). nm23-H1抗体及S-P试剂盒均购于福州迈新生物技术开发有限公司. nm23-H1的表达主要位于胞质内, 染色阳性信号为胞质呈棕黄色颗粒. 阴性(-): 全部细胞无显色或阳性细胞数<30%; 阳性(+): 阳性细胞数占30%-60%; 强阳性(++): 阳性细胞数>60%。

**统计学处理** 应用SPSS10.0统计软件根据资料性质采用 $\chi^2$ 检验、秩和检验及相关系数,  $P<0.05$ 有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同组织的nm23-H1表达** 大肠癌组织

表 1 不同组织的nm23-H1表达

分组	n	nm23-H1的表达程度			阳性率(%)
		-	+	++	
正常黏膜	25	1	18	6	96.0
腺瘤组织	16	1	11	4	93.8
癌旁组织	63	6	39	18	90.5
癌组织	63	26	31	6	58.7

中nm23-H1表达阳性率58.7%(37/63), 显著低于癌旁组织90.5%(57/63)及正常黏膜组织96.0%(24/25), (均 $P<0.05$ ). 腺瘤组织nm23-H1阳性率93.8%(15/16), 癌组织与腺瘤组织比较有显著性差异( $P<0.05$ ), 而正常黏膜组织、癌旁组织与腺瘤组织比较无明显差异( $P>0.05$ )(表1)。

**2.2 不同组织分化程度的结直肠癌中nm23-H1的表达** 在结直肠癌组织中, 高分化组nm23-H1阳性率(6/9)66.7%; 中分化组阳性率61.8%(21/34); 低分化组阳性率50.0%(10/20). 三者比较有显著性差异, 其表达与肿瘤分化程度呈正相关( $r=0.192, P<0.05$ )(表2)。

**2.3 不同浸润深度的结直肠癌中nm23-H1的表达** 在结直肠癌组织中, 浸润至黏膜层者nm23-H1阳性率83.3%(5/6); 至肌层者阳性率75.0%(9/12); 至浆膜及周围脂肪组织者阳性率51.1%(23/45). 三者比较有显著性差异, 其表达与肿瘤浸润深度呈负相关( $r=-0.263, P<0.05$ )(表2)。

**2.4 nm23-H1在有淋巴结转移的癌组织中的表达** 癌组织中, 有淋巴结转移者nm23-H1阳性率45.5%(15/33); 无淋巴结转移者阳性率73.3%(22/30). 二者比较, 有显著性差异( $P<0.05$ )(表2)。

**2.5 不同组织学类型、不同大体分型及不同肿瘤大小的结肠癌中nm23-H1的表达** 癌组织中, 乳头状腺癌nm23-H1阳性率55.6%(5/9); 管状腺癌阳性率60.1%(26/43); 黏液状腺癌阳性率57.1%(4/7); 腺鳞状癌、腺瘤恶变阳性率50.0%(2/4). 四者比较, 无显著性差异( $P>0.05$ ). 隆起型阳性率65.2%(15/23), 浸润型阳性率53.3%(16/30), 溃疡型阳性率50.0%(5/10), 三者比较无显著性差异( $P>0.05$ ), 肿瘤纵径>3 cm阳性率60.7%(17/28), <3cm阳性率57.1%(20/35), 二者比较无显著性差异( $P>0.05$ )(表2)。

**2.6 不同年龄、性别nm23-H1的表达** nm23-H1的表达与病人的年龄、性别无相关性( $P>0.05$ )(表2)。

## ■ 相关报道

Berney *et al* 研究认为nm23-H1既具有大肠肿瘤转移抑制功能, 也与肿瘤浸润发展呈负相关. 赵茜 *et al* 研究提示nm23-H1表达与大肠癌分化程度和淋巴结转移密切相关. 但也有一些学者提出了相反结论, 认为大肠癌中nm23-H1的表达与其浸润、转移、分期无明显关系。

### ■应用要点

在大肠癌中, nm23-H1的降表达是大肠癌发生、发展中的重要分子生物学事件, 可作为提示肿瘤分化、侵袭和淋巴结转移的一项指标。检测nm23-H1在肿瘤细胞中的表达情况, 可以早期发现具有转移潜能的肿瘤, 有助于选择合适的治疗措施。

表 2 nm23-H1表达与大肠癌患者临床病理特征的关系

临床病理因素		n	nm23-H1的表达程度			阳性率	P值
			-	+	++		
性别	男	39	15	20	4	61.5%	>0.05
	女	24	11	11	2	54.2%	
年龄	<60岁	36	16	18	2	55.6%	>0.05
	≥60岁	27	10	13	4	62.9%	
大小 (d/cm)	≤3	28	11	16	1	60.7%	>0.05
	>3	35	15	15	5	57.1%	
组织学类型	乳头状腺癌	9	4	4	1	55.6%	>0.05
	管状腺癌	43	17	22	4	60.1%	
	黏液状腺癌	7	3	3	1	57.1%	
	腺鳞状癌腺癌恶变	4	2	2	0	50.0%	
大体分型	隆起型	23	8	13	2	65.2%	>0.05
	浸润型	30	14	13	3	53.3%	
	溃疡型	10	5	4	1	50.0%	
分化程度	高分化	9	3	4	2	66.7%	<0.05
	中分化	34	13	18	3	61.8%	
	低分化	20	10	9	1	50.0%	
淋巴结转移	有	33	18	13	2	45.5%	<0.05
	无	30	8	18	4	73.3%	
浸润深度	黏膜	6	1	4	1	83.3%	<0.05
	肌层	12	3	7	2	75.0%	
	浆膜及周围脂肪组织	45	22	20	3	51.5%	

### 3 讨论

大肠癌的生长分化和侵袭转移, 其过程十分复杂, 诸多因素参与和调控大肠癌的上述生物学行为; 其中最引人注意的是多种(抑)癌基因<sup>[4-6]</sup>。nm23-H1基因是1988年Steeg *et al*<sup>[1]</sup>从鼠K-1735黑色素瘤的具有不同转移潜力的细胞系中, 经差示杂交分离出来的。人类的nm23基因定位于17号染色体长臂上, 该基因全长8.5 kb, 由5个外显子及4个内含子组成。该基因主要存在于胞质和脂膜上。该基因编码一种分子量约为17 kDa的蛋白质, 具有二磷酸核苷激酶(NDPK)活性, NDPK的生物学功能是参与体内三磷酸核苷的生成, 通过影响微管聚合状态及G蛋白介导的信号传导通路, 而调节细胞代谢, 从而对肿瘤的增殖、分化、侵袭及转移起重要作用<sup>[1-2,7-8]</sup>。1991年Stahl *et al*<sup>[9]</sup>发现了第二种nm23, 故分别将其定名为nm23-H1和nm23-H2, 分别编码NDPK的A亚基和B亚基。Leone *et al*<sup>[10]</sup>首先报道约22%结肠癌中有nm23等位基因缺失。Berney *et al*<sup>[11]</sup>研究认为nm23-H1既具有大肠肿瘤转移抑制功能, 也与肿瘤浸润发展呈负相关。赵茜 *et al*<sup>[12]</sup>研究提示nm23-H1表达与大肠癌分化程度和淋巴结转移密切相关。但也有一些学者提出了相反结论, 认为大肠癌中nm23-H1的表达与其浸润、转移、分期无明显关系<sup>[13-15]</sup>。

本研究与前一种结果相一致, 通过对63例

结、直肠癌患者及16例大肠腺瘤患者进行的研究, 发现癌组织中nm23-H1的表达显著低于正常黏膜组织、癌旁组织及腺瘤组织。nm23-H1基因的表达与肿瘤分化程度呈正相关, 与肿瘤浸润深度呈负相关, 有淋巴结转移者nm23-H1表达低于无转移者, 而其表达程度与患者年龄、性别、肿瘤大体分型、组织学类型、同期肿瘤大小均无关。以上结果表明: 在大肠癌中, nm23-H1的降表达是大肠癌发生、发展中的重要分子生物学事件, 可作为提示肿瘤分化、侵袭和淋巴结转移的一项指标。检测nm23-H1在肿瘤细胞中的表达情况, 可以早期发现具有转移潜能的肿瘤, 有助于选择合适的治疗措施。

### 4 参考文献

- 1 Steeg PS, Bevilacqua G, Kopper L, Thorgerirsson UP, Talmadge JE, Liotta LA, Sobel ME. Evidence for a novel gene associated with low tumor metastatic potential. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 200-204
- 2 Steeg PS, Cohn KH, Leone A. Tumor metastasis and nm23: current concepts. *Cancer Cells* 1991; 3: 257-262
- 3 刘茗露, 刘斌, 邢传平, 陈一伟. 胃癌组织中KAI1、nm23及P53的表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 491-496
- 4 蔡善荣, 郑树, 张苏展. 不同年龄组大肠癌预后多因素分析的比较. *中华肿瘤杂志* 2005; 17: 483-485
- 5 张渊智, 武子涛, 李世荣. 原发性结直肠癌594例的临床病理与遗传易感性. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1809-1813
- 6 谭颖, 姚宇亮, 林连捷, 郑长青. 大肠癌基因治疗. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1451-1454
- 7 Lee CS, Gad J. nm23-H1 protein immunoreactivity

- in intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Pathol Int* 1998; 48: 806-811
- 8 MacDonald NJ, De la Rosa A, Benedict MA, Freije JM, Krutsch H, Steeg PS. A serine phosphorylation of Nm23, and not its nucleoside diphosphate kinase activity, correlates with suppression of tumor metastatic potential. *J Biol Chem* 1993; 268: 25780-25789
  - 9 Stahl JA, Leone A, Rosengard AM, Porter L, King CR, Steeg PS. Identification of a second human nm23 gene, nm23-H2. *Cancer Res* 1991; 51: 445-449
  - 10 Leone A, McBride OW, Weston A, Wang MG, Anglard P, Cropp CS, Goepel JR, Lidereau R, Callahan R, Linehan WM. Somatic allelic deletion of nm23 in human cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 2490-2493
  - 11 Berney CR, Fisher RJ, Yang J, Russell PJ, Crowe PJ. Protein markers in colorectal cancer: predictors of liver metastasis. *Ann Surg* 1999; 230: 179-184
  - 12 赵茜, 吴秋良, 梁小曼, 区穗芳, 谢秀琴. uPA、uPAR、nm23-H1在大肠癌中的表达及其与肿瘤侵袭和转移的关系. *肿瘤防治研究* 2004; 31: 694-696
  - 13 Heide I, Thiede C, Poppe K, de Kant E, Huhn D, Rochlitz C. Expression and mutational analysis of Nm23-H1 in liver metastases of colorectal cancer. *Br J Cancer* 1994; 70: 1267-1271
  - 14 Campo E, Miquel R, Jares P, Bosch F, Juan M, Leone A, Vives J, Cardesa A, Yague J. Prognostic significance of the loss of heterozygosity of Nm23-H1 and p53 genes in human colorectal carcinomas. *Cancer* 1994; 73: 2913-2921
  - 15 Lee JC, Lin YJ, Chow NH, Wang ST. Reappraisal of the role of NM23-H1 in colorectal cancers. *J Surg Oncol* 2001; 76: 58-62

#### ■同行评价

抑癌基因nm23-H1降表达是否与大肠癌转移相关尚存争议. 本文应用免疫组化方法检测nm23-H1在大肠癌组织中的表达情况, 发现nm23-H1降表达与大肠癌的发生、发展呈显著相关. 该结论对于大肠癌的预后评估有一定临床意义.

电编 李琪 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

#### • 消息 •

### 2007年国际会议

Meeting Canadian Digestive Diseases Week (CDDW)  
16-20 February 2007  
Banff - AB  
cagoffice@cag-acg.org  
www.cag-acg.org/cddw/cddw2007.htm

Meeting ESGAR 2007 18th Annual Meeting and  
Postgraduate Course  
12-15 June 2007  
Lisbon  
fca@netvisao.pt

Meeting Falk Symposium 158: Intestinal Inflammation  
and Colorectal Cancer  
23-24 March 2007  
Sevilla  
symposia@falkfoundation.de

Meeting ILTS 13th Annual  
International Congress  
20-23 June 2007  
Rio De Janeiro  
www.ilts.org

Meeting 42nd Annual Meeting of the European  
Association for the Study of the Liver  
11-15 April 2007  
Barcelona  
easl2007@easl.ch  
www.easl.ch/liver-meeting/

American College of Gastroenterology Annual  
Scientific Meeting  
12-17 October 2007  
Pennsylvania Convention Center  
Philadelphia, PA

Digestive Disease Week  
19-24 May 2007  
Washington Convention Center,  
Washington DC

15th United European Gastroenterology Week,  
UEGW  
27-31 October 2007  
Le Palais des Congrès de Paris,  
Paris, France