

## MTA1、RECK在结肠息肉癌变过程中的表达及意义

陈现亮, 吴义娟, 吕卓, 赵慧敏, 韩宝娟

### 背景资料

结肠息肉是一种结肠的良性肿瘤, 被认为是结肠癌的癌前病变, 息肉的病理类型与息肉恶变密切相关, 积极诊断和治疗结肠息肉是控制、减少结肠癌发病的重要途径。但是目前结肠息肉癌变的机制研究较少, 且其具体机制尚不明确。

陈现亮, 吴义娟, 吕卓, 赵慧敏, 韩宝娟, 河北医科大学附属邢台人民医院消化内科 河北省邢台市 054000

陈现亮, 主治医师, 主要从事消化道早癌的研究。

基金项目: 邢台市科技支撑计划基金资助项目, No. 2014ZC157.

作者贡献分布: 本文实验设计、文献检索、资料分析及撰写由陈现亮与吴义娟完成; 吕卓协助实验操作; 指导与审核由赵慧敏与韩宝娟完成。

通讯作者: 陈现亮, 主治医师, 054000, 河北省邢台市桥东区红星街16号, 河北医科大学附属邢台人民医院消化内科。  
125569317@qq.com  
电话: 0319-3286143

收稿日期: 2016-08-30  
修回日期: 2016-10-04  
接受日期: 2016-10-20  
在线出版日期: 2016-11-28

### Significance of expression of MTA1 and RECK in carcinogenesis of colonic polyps

Xian-Liang Chen, Yi-Juan Wu, Zhuo Lv, Hui-Min Zhao, Bao-Juan Han

Xian-Liang Chen, Yi-Juan Wu, Zhuo-Lv, Hui-Min Zhao, Bao-Juan Han, Department of Gastroenterology, Xingtai People's Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Xingtai 054000, Hebei Province, China

Supported by: the Key Program of Science and Technology Office of Xingtai, No. 2014ZC157.

Correspondence to: Xian-Liang Chen, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Xingtai People's Hospital Affiliated to Hebei Medical University, 16 Hongxing Street, Qiaodong District, Xingtai 054000, Hebei Province, China. 125569317@qq.com

Received: 2016-08-30  
Revised: 2016-10-04

Accepted: 2016-10-20

Published online: 2016-11-28

### Abstract

#### AIM

To detect the expression of MTA1 and RECK in colonic polyps and colorectal carcinoma tissues, and to explore the role of MTA1 and RECK in the carcinogenesis of colonic polyps.

#### METHODS

Immunohistochemical staining was used to detect the expression of MTA1 and RECK proteins in 104 cases of colorectal carcinoma, 114 cases of colonic polyps and 30 cases of normal colorectal mucosa.

#### RESULTS

The positive expression rate of MTA1 gradually increased from normal colorectal mucosa to tubular adenoma, villous adenoma and colorectal carcinoma ( $P < 0.05$ ). The positive expression rate of MTA1 in middle-severe dysplasia group was significantly higher than that in the mild dysplasia group in colonic polyps ( $P < 0.05$ ). The expression rates of RECK were 100.00%, 78.57%, 77.27%, and 53.85% in normal colonic tissue, tubular adenoma, villous adenoma and colon carcinoma, respectively. The positive expression rate of RECK gradually decreased from normal colonic tissues to tubular adenoma, villous adenoma and colon carcinoma. The expression rate of RECK in the severe dysplasia group was significantly lower than that in the mild dysplasia group in colonic polyps ( $P < 0.05$ ).

#### CONCLUSION

MTA1 is highly expressed in colorectal carcinoma, but the expression of RECK is

### 同行评议者

黄培, 副主任医师, 江苏省无锡市第二人民医院中医科; 王蓉, 主任医师, 上海市浦东新区光明中医医院消化内科

absent. MTA1 and RECK may be involved in the carcinogenesis of colonic polyps.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MTA1; RECK; Colonic polyp; Colorectal carcinoma

Chen XL, Wu YJ, Lv Z, Zhao HM, Han BJ. Significance of expression of MTA1 and RECK in carcinogenesis of colonic polyps. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(33): 4514-4518 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4514.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i33.4514>

## 摘要

### 目的

研究MTA1、RECK在结肠息肉及结肠癌组织中的表达,探讨MTA1、RECK在结肠息肉癌变过程中的作用。

### 方法

应用免疫组织化学法检测结肠癌组织104例、结肠息肉组织114例,正常结肠黏膜组织30例中MTA1、RECK基因的表达。

### 结果

正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤至结肠癌中MTA1阳性表达率呈逐渐上升趋势( $P<0.05$ );结肠息肉(中重度异型增生)组中MTA1的阳性表达率高于结肠息肉(轻度异型增生)组( $P<0.05$ );RECK在正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、结肠癌组中的表达率分别为100.00%、78.57%、77.27%、53.85%。正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤至结肠癌中RECK阳性表达率呈逐渐下降趋势;中重度异型增生结肠息肉中RECK阳性表达率明显低于轻度异型增生结肠息肉,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 结论

结肠癌组织中MTA1呈高表达,RECK表达缺失。MTA1、RECK参与正常组织、癌前病变、癌组织的发生、发展,在结肠息肉的癌变过程中起着重要的作用。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: MTA1; RECK; 结肠息肉; 结肠癌

**核心提要:** 本文应用免疫组织化学法检测结肠癌组织、结肠息肉组织、正常结肠黏膜组织

中MTA1、RECK基因的表达,得出结肠癌组织中MTA1呈高表达,RECK表达缺失。MTA1、RECK参与正常组织、癌前病变、癌组织的发生、发展,在结肠息肉的癌变过程中起着重要的作用。

陈现亮, 吴义娟, 吕卓, 赵慧敏, 韩玉娟. MTA1、RECK在结肠息肉癌变过程中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(33): 4514-4518 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4514.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i33.4514>

## 0 引言

结肠息肉是一种结肠的良性肿瘤,被认为是结肠癌的癌前病变,息肉的病理类型与息肉恶变密切相关,积极诊断和治疗结肠息肉是控制、减少结肠癌发病的重要途径。但是目前结肠息肉癌变的机制研究较少,且其具体机制尚不明确。近年来许多研究结果<sup>[1-5]</sup>显示MTA1、RECK与多种恶性肿瘤的发生、发展、浸润和转移密切相关。本研究采用免疫组织化学方法对不同病理类型结肠息肉及结肠癌中MTA1、RECK的检测,探讨其在结肠息肉癌变过程中的作用。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2010-2015年邢台市人民医院肿瘤外科手术切除结肠癌标本104例,肠镜活检结肠息肉标本114例,正常结肠黏膜组织30例。鼠抗人MTA1单克隆抗体购自美国Santa Cruz公司,羊抗鼠辣根过氧化物酶标记二抗;兔抗人RECK单克隆抗体购自福州迈新生物技术开发有限公司,工作浓度为即用型;防脱片剂APES及DAB显色剂均购自北京中杉生物技术有限公司。

**1.2 方法** 免疫组织化学染色按免疫组织化学法试剂盒操作说明书进行。所有采集组织经甲醛固定、脱水石蜡包埋2 μm厚连续切片。标本常规脱蜡至水,经高压抗原修复2 min,抗原修复液为枸橼酸盐缓冲液,3% $H_2O_2$ 作用10 min,阻断内源性过氧化物酶活性,鼠抗人MTA1多克隆抗体按1:100稀释后4℃孵育过夜,次日取出后室温恢复30 min, PBS清洗后,滴加即用型二抗,37℃孵育30 min, PBS清洗后, DAB染色,复染后封片,光镜下观察。PBS代替一抗作为阴性对照,用已知的阳性切片作为阳性对

## ■ 研究前沿

近年来许多研究结果显示MTA1、RECK与多种恶性肿瘤的发生、发展、浸润和转移密切相关。本研究采用免疫组织化学方法对不同病理类型结肠息肉及结肠癌中MTA1、RECK的检测,探讨其在结肠息肉癌变过程中的作用。

## ■ 相关报道

RECK基因是在v-Kiras转染的NIH3T3细胞中发现的一种新的肿瘤抑制基因,多种肿瘤与RECK基因的表达下调密切相关。转移相关基因MTA1在多种肿瘤中均有高表达,在肿瘤形成及侵袭过程中,增强某些促肿瘤浸润转移因子表达,下调某些抑制肿瘤浸润转移因子的转录,使其在肿瘤形成、侵袭、转移、肿瘤上皮间质化过程中起着关键作用。

■ 创新盘点

相关研究证实 *MTA1*、*RECK* 基因与多种恶性肿瘤的发生、发展、转移密切相关, 但是目前对于 *MTA1*、*RECK* 基因在结肠息肉癌变及结肠癌的发生、发展中的作用所知甚少。

表 1 MTA1、RECK在不同结肠黏膜组织中的表达

项目	<i>n</i>	MTA1			RECK		
		-	+	阳性率(%)	-	+	阳性率(%)
结肠癌组	104	16	88	84.61	48	56	53.85
绒毛状腺瘤组	44	16	28	63.64 <sup>a</sup>	10	34	77.27 <sup>a</sup>
管状腺瘤组	70	40	30	42.85 <sup>ac</sup>	15	55	78.57 <sup>ac</sup>
正常结肠组织组	30	28	2	6.67 <sup>ace</sup>	0	30	100.00 <sup>ace</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 结肠癌组; <sup>c</sup>*P*<0.05 vs 绒毛状腺瘤组; <sup>e</sup>*P*<0.05 vs 管状腺瘤组。

表 2 MTA1、RECK在结肠息肉癌变过程中的表达

结肠息肉	<i>n</i>	MTA1			RECK		
		-	+	阳性率(%)	-	+	阳性率(%)
轻度异型增生	68	50	32	47.05 <sup>a</sup>	8	74	90.24 <sup>a</sup>
中重度异型增生	46	6	26	56.52	17	5	15.62

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 中重度异型增生。

照。结果判断: MTA1蛋白阳性表达于细胞核, 表现为棕黄色颗粒; RECK蛋白在胞浆或胞核呈棕黄色着色为阳性表达。结果判定: 所有病理染色标本均由2名病理医师判断, 判断标准: 染色强度按棕色的深浅可分为0、1、2及3分, 阳性细胞比例范围分为0(0%)、1(0%-30%)、2(30%-60%)和3(>60%)分; 最后将着色强度及着色范围相加, 0-2分判定为阴性结果, 3-6分判定为阳性结果。

**统计学处理** 采用SPSS13.0软件, 以 $\chi^2$ 检验进行统计学分析, 以*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 MTA1、RECK在不同结肠黏膜组织中的表达** MTA1在正常结肠黏膜、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、结肠癌组中的表达率分别为6.67%、42.85%、63.64%、84.61%。MTA1阳性表达率在结肠癌与绒毛状腺瘤间差异有统计学意义(*P*<0.05), 在绒毛状腺瘤与管状腺瘤间差异有统计学意义(*P*<0.05), 在管状腺瘤与正常结肠组织间差异有统计学意义(*P*<0.05), 由此可见由正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤至结肠癌中MTA1阳性表达率呈逐渐上升趋势(表1)。RECK在正常结肠黏膜、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、结肠癌组中的表达率分别为100.00%、78.57%、77.27%、53.85%。

RECK阳性表达率在结肠癌与绒毛状腺瘤间差异有统计学意义(*P*<0.05), 在绒毛状腺瘤与管状腺瘤间差异有统计学意义(*P*<0.05), 在管状腺瘤与正常结肠组织间差异有统计学意义(*P*<0.05), 由此可见由正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤至结肠癌中RECK阳性表达率呈逐渐下降趋势(表1)。

**2.2 MTA1、RECK在结肠息肉癌变过程中的表达** 在结肠息肉中MTA1的阳性表达率分别为47.05%(轻度)、56.52%(中重度), 差异有统计学意义(*P*<0.05)。RECK在结肠息肉(轻度异型增生)、结肠息肉(中重度异型增生)的表达率分别为90.24%、15.62%, 中重度异型增生结肠息肉中RECK阳性表达率明显低于轻度异型增生结肠息肉, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表2)。

3 讨论

MTA1是1993年Pencil等<sup>[6]</sup>应用差异杂交技术从具有转移潜能的鼠乳腺癌细胞株13762NF中筛选克隆出来的基因, 他通过影响染色质的状态来调节转录, 调控组蛋白脱乙酰基从而发挥其生物学作用。MTA1是MTA家族的一员, 其与肿瘤的侵袭和转移密切相关<sup>[7-9]</sup>。MTA1是一种关键的癌蛋白, 有研究显示MTA1在人类肿瘤中表达上调, 其高表达与肿瘤的高侵袭特征如高病理分级、血管形成和预后不良等相关。MTA1可能通过以下机制在肿瘤发展进程中



发挥作用: (1) *MTA1* 基因与组蛋白去乙酰化酶结合重塑染色质的结构, 实现转录相关蛋白的下调<sup>[10]</sup>; (2) *MTA1* 基因能够改变细胞角蛋白纤维系统, 使细胞获得更强的侵袭及转移特征<sup>[11]</sup>. Toh等<sup>[12]</sup>运用RT-PCR技术检测人胃癌和结肠癌标本中MTA1 mRNA的表达水平, 结果发现34例胃癌标本中有13例MTA1 mRNA相对过表达, 占38.2%; 36例结肠癌标本中有14例的MTA1 mRNA相对过表达, 占总例数的38.9%; 同时Toh等还结合临床, 分析了病理特征与*MTA1* 基因表达水平的关系, 发现MTA1过表达者胃肠壁浸润的深度更深, 淋巴结转移率更高, 并多处于Dukes分期的晚期, 常伴淋巴细胞包绕. 这说明*MTA1* 基因过表达与胃肠癌的浸润和转移有关. 本研究结果显示正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤至结肠癌中MTA1阳性表达率呈逐渐上升趋势, 且中重度异型增生结肠息肉中MTA1阳性表达率明显高于轻度异型增生结肠息肉, 提示MTA1的高表达是结肠腺癌发展过程中的早期事件.

*RECK* 基因是1998年日本学者Takahashi等<sup>[13]</sup>在v-Kiras转染的NIH3T3细胞中发现的一种新的肿瘤抑制基因, *RECK* 基因表达缺失的细胞周围黏连斑不能形成, 细胞间连接遭受破坏; 而对稳定细胞微管系统有显著作用的谷氨酸微管蛋白水平显著降低, 明胶溶解功能增加, 纤维黏连蛋白减少; 同时, *RECK* 基因表达降低的成纤维细胞在迁移过程中, 其细胞极性消失, 细胞定向迁移的稳定性显著减弱而迁移速度却明显增加. 这表明*RECK* 对于细胞形成和维持合适的细胞-细胞基质间黏连以及细胞的定向迁移具有调节作用; 而在恶性肿瘤中, 由于*RECK* 基因表达的降低, 这一功能将会被弱化, 同时RECK具有抑制基质金属蛋白酶表达与活性的功能. 研究表明, *RECK* 基因的表达受多种癌基因的调控. 在9号染色体短臂上, 特别是*RECK* 基因定位的9p13-p12区域上的基因, 与许多肿瘤的发生、发展及浸润转移密切相关. 近年来研究<sup>[14-19]</sup>显示*RECK* 基因参与了许多肿瘤的发生和发展, 这些肿瘤包括肺癌、肝癌、头颈部鳞状细胞癌、乳腺癌及膀胱异型细胞癌等. 并且该基因与恶性肿瘤的浸润、转移和预后密切相关. 本研究结果显示正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤至结肠癌中RECK阳性表达率呈逐渐下降趋势, 且中重度异型增

生结肠息肉中RECK阳性表达率明显低于轻度异型增生结肠息肉. 由此我们可见MTA1、RECK参与正常组织、癌前病变、癌组织的发生、发展, 在结肠息肉的癌变过程中起着重要的作用.

#### 4 参考文献

- Ohshiro K, Kumar R. MTA1 regulation of ER $\beta$  pathway in salivary gland carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 464: 1016-1021 [PMID: 26168722 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.07.043]
- Zhou XQ, Huang SY, Zhang DS, Zhang SZ, Li WG, Chen ZW, Wu HW. Effects of 5-aza-2'-deoxycytidine on RECK gene expression and tumor invasion in salivary adenoid cystic carcinoma. *Braz J Med Biol Res* 2015; 48: 254-260 [PMID: 25517920 DOI: 10.1590/1414-431X20144102]
- Leite KR, Reis ST, Viana N, Morais DR, Moura CM, Silva IA, Pontes J, Katz B, Srougi M. Controlling RECK miR21 Promotes Tumor Cell Invasion and Is Related to Biochemical Recurrence in Prostate Cancer. *J Cancer* 2015; 6: 292-301 [PMID: 25663948 DOI: 10.7150/jca.11038]
- Toh Y, Nicolson GL. Properties and clinical relevance of MTA1 protein in human cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2014; 33: 891-900 [PMID: 25359582 DOI: 10.1007/s10555-014-9516-2]
- Marzook H, Deivendran S, Kumar R, Pillai MR. Role of MTA1 in head and neck cancers. *Cancer Metastasis Rev* 2014; 33: 953-964 [PMID: 25359583 DOI: 10.1007/s10555-014-9521-5]
- Pencil SD, Toh Y, Nicolson GL. Candidate metastasis-associated genes of the rat 13762NF mammary adenocarcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 25: 165-174 [PMID: 8347848]
- Jang KS, Paik SS, Chung H, Oh YH, Kong G. MTA1 overexpression correlates significantly with tumor grade and angiogenesis in human breast cancers. *Cancer Sci* 2006; 97: 374-379 [PMID: 16630134 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2006.00186.x]
- Hofer MD, Kuefer R, Varambally S, Li H, Ma J, Shapiro GI, Gschwend JE, Hautmann RE, Sanda MG, Giehl K, Menke A, Chinnaiyan AM, Rubin MA. The role of metastasis-associated protein 1 in prostate cancer progression. *Cancer Res* 2004; 64: 825-829 [PMID: 14871807]
- Kai L, Wang J, Ivanovic M, Chung YT, Laskin WB, Schulze-Hoepfner F, Mirochnik Y, Satcher RL, Levenson AS. Targeting prostate cancer angiogenesis through metastasis-associated protein 1 (MTA1). *Prostate* 2011; 71: 268-280 [PMID: 20717904 DOI: 10.1002/pros.21240]
- Kumar R, Wang RA, Bagheri-Yarmand R. Emerging roles of MTA family members in human cancers. *Semin Oncol* 2003; 30: 30-37 [PMID: 14613024]
- Hofer MD, Menke A, Genze F, Gierschik P, Giehl K. Expression of MTA1 promotes motility and invasiveness of PANC-1 pancreatic carcinoma cells. *Br J Cancer* 2004; 90: 455-462 [PMID: 14735193]
- Toh Y, Oki E, Oda S, Tokunaga E, Ohno S, Maehara

#### 应用要点

通过本研究, 可以对具有癌变高危性结肠息肉在临床诊断、治疗及预后判断方面起到指导作用. 不仅在理论上丰富了结肠癌癌前病变的诊断标准和治疗方法, 更重要的是通过指导结肠息肉的正确治疗使广大患者受益, 降低结肠癌的发生率.

■同行评价

本文结构合理, 研究新颖, 对临床具有一定借鉴意义。

- Y, Nicolson GL, Sugimachi K. Overexpression of the MTA1 gene in gastrointestinal carcinomas: correlation with invasion and metastasis. *Int J Cancer* 1997; 74: 459-463 [PMID: 9291440]
- 13 Takahashi C, Sheng Z, Horan TP, Kitayama H, Maki M, Hitomi K, Kitaura Y, Takai S, Sasahara RM, Horimoto A, Ikawa Y, Ratzkin BJ, Arakawa T, Noda M. Regulation of matrix metalloproteinase-9 and inhibition of tumor invasion by the membrane-anchored glycoprotein RECK. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13221-13226 [PMID: 9789069]
- 14 Liu W, Song N, Yao H, Zhao L, Liu H, Li G. miR-221 and miR-222 Simultaneously Target RECK and Regulate Growth and Invasion of Gastric Cancer Cells. *Med Sci Monit* 2015; 21: 2718-2725 [PMID: 26364844 DOI: 10.12659/MSM.894324]
- 15 Lei L, Huang Y, Gong W. Inhibition of miR-92b suppresses nonsmall cell lung cancer cells growth and motility by targeting RECK. *Mol Cell Biochem* 2014; 387: 171-176 [PMID: 24162673 DOI: 10.1007/s11010-013-1882-5]
- 16 Gomes LR, Fujita A, Mott JD, Soares FA, Labriola L, Sogayar MC. RECK is not an independent prognostic marker for breast cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 660 [PMID: 26449734 DOI: 10.1186/s12885-015-1666-2]
- 17 Xie J, Tan ZH, Tang X, Mo MS, Liu YP, Gan RL, Li Y, Zhang L, Li GQ. MiR-374b-5p suppresses RECK expression and promotes gastric cancer cell invasion and metastasis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17439-17447 [PMID: 25516656 DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17439]
- 18 Lin HY, Chiang CH, Hung WC. STAT3 upregulates miR-92a to inhibit RECK expression and to promote invasiveness of lung cancer cells. *Br J Cancer* 2013; 109: 731-738 [PMID: 23820254 DOI: 10.1038/bjc.2013.349]
- 19 Lu XX, Zhang SM, Fang Y, Wang ZT, Xie JJ, Zhan Q, Deng XX, Chen H, Jin JB, Peng CH, Li HW, Shen BY. Clinical significance of RECK promoter methylation in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2013; 34: 3339-3343 [PMID: 23749490 DOI: 10.1007/s13277-013-0903-z]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

**本刊讯** 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

