N－cadherin、E－cadherin 和 P63 蛋白在原发性肝细胞癌组织中的表达及临床意义

吴国栋　倪　勇

摘　要　目的　探讨神经型钙黏蛋白(N－cadherin)、上皮型钙黏蛋白(E－cadherin)以及 P63 蛋白在原发性肝细胞癌(HCC)组织中的表达及其与患者临床病理学特征之间的相关性。**方法**　采用免疫组化染色法分别检测 60 例正常肝组织、60 例 HCC 组织及其癌旁组织标本中 N－cadherin、E－cadherin 以及 P63 蛋白的表达,并分析 HCC 组织中三者表达与患者临床病理学特征的关系。**结果**　N－cadherin 在正常肝组织、癌旁组织、肝癌组织中的阳性表达率逐渐升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。而 E－cadherin 在正常肝组织、癌旁组织、肝癌组织的阳性表达率则逐渐降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),正常组织的 P63 阳性表达率显著高于癌旁组织和 HCC 组织,差异有统计学意义($P<0.05$),而癌旁组织与 HCC 组织间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。N－cadherin 的高表达与 HCC 患者的高病理学分级、门静脉受侵犯、高临床分期等结局有显著相关性,差异有统计学意义($P<0.05$)。E－cadherin 的低表达与 HCC 患者的高病理学分级、门静脉受侵犯、高临床分期等结局有显著相关性,差异有统计学意义($P<0.05$)。P63 的低表达与 HCC 患者的高病理学分级、肿瘤直径、高临床分期等结局有显著相关性,差异有统计学意义($P<0.05$)。P63 的表达与 E－cadherin 的表达呈正相关($r=0.467$, $P<0.01$),而与 N－cadherin 的表达呈负相关($r=-0.472$, $P<0.01$)。**结论**　HCC 组织中 N－cadherin 的高表达和 P63 蛋白、E－cadherin 的低表达可能与肿瘤的发生、发展及转移密切相关。

关键词　原发性肝细胞癌　神经型钙黏蛋白　上皮型钙黏蛋白　P63 蛋白　免疫组化染色

中图分类号　R730.7　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2018.05.040

Expressions of N－cadherin, E－cadherin and P63 Protein in Hepatocellular Carcinoma and Their Clinical Significance. *Wu Guodong, Ni Yong. Department of Hepatobiliary Surgery, Shenzhen Second People's Hospital, Guangdong 518000, China*

Abstract　Objective　To explore the expressions of N－cadherin, E－cadherin, and P63 protein in hepatocellular carcinoma (HCC) tissues, and the relationship between their expressions and clinicopathologic factors. **Methods**　Immuohistochemistry was used to detect the expressions of N－cadherin, E－cadherin, and P63 protein in 60 normal liver tissues, 60 HCC tissues and their peficancerous tissues, and then the relationship between their expressions and clinicopathologic factors were analyzed. **Results**　The positive expression rates of N－cadherin in normal liver tissue, peficancerous tissues and HCC tissue were gradually decreased, the difference was statistically significant ($P<0.05$). And The positive expression rates of E－cadherin in normal liver tissue, peficanceroustissues and HCC tissue were gradually increased, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expression of P63 in normal liver tissue was significantly higher than that in peficancerous tissues and HCC tissue, and the differences were all significant($P<0.05$). The positive rates of expression of N－cadherin were related with clinical stage, portal vein invasion, metastasis and pathological grading. The positive rates of expression of E－cadherin were related with clinical stage, portal vein invasion and pathological grading. The positive rates of expression of P63 were related with clinical stage, tumor sizeand pathological grading. Spearman rank correlation analysis showed that the expression of P63was positively correlated with the expression of E－cadherin, but negatively correlated with the expression of N－cadherin. **Conclusion** The high expression of N－cadherin and low expression of P63 protein, E－cadherin of HCC tissues may play a role in tumor metastasis and carcinogenesis.

Key words　Hepatocellular carcinoma; N－cadherin; E－cadherin; P63; Immuohistochemistry

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝胆外科最为常见的恶性肿瘤之一。在我国 HCC 的发病人数占全球的一半以上,长年稳居我国肿瘤相关死亡的第 2 位,严重威胁着居民的生命健康[1,2]。我国的 HCC 由于大多具有乙型肝炎病毒感染及肝硬变的背景,因此具有侵袭转移率高、根治性切除率低、术后复发率高等特点,给 HCC 的治疗带来了严峻的挑战。上皮间质转化(epithelial to mesenchymal tran-

作者单位:518000　深圳市第二人民医院肝胆外科

sition,EMT)系指在一定的病理生理条件下上皮细胞转分化为间充质细胞的一种现象。多项研究报道 EMT 参与了 HCC 等恶性肿瘤的侵袭、转移等病理过程。钙黏蛋白(cadherin)转化是 EMT 的重要机制之一,表现为上皮型钙黏蛋白(E - cadherin)向神经型钙黏蛋白(N - cadherin)转化[3~6]。目前已证实,P63 蛋白可在细胞分化的过程中通过 Wnt 信号通路对恶性肿瘤的 EMT 过程发挥一定的调控作用[7,8]。然而,目前关于 P63 蛋白在 HCC 组织中的表达及其在 EMT 过程中的作用尚不明确,本研究拟通过检测 N - cadherin、E - cadherin 和 P63 蛋白在 HCC 组织中的表达情况,并进一步探讨其临床意义,以期为临床治疗提供参考。

资料与方法

1. 临床资料:回顾性收集 2015 年 10 月 ~2016 年 10 月期间笔者所在医院行手术切除的、术后经病理检查确诊为 HCC 的患者 60 例。所有患者术前均未行放疗、化疗或其他治疗。其中男性 42 例,女性 18 例;患者年龄 32 ~70 岁,中位年龄为 55 岁;肿瘤 ϕ <5cm 者 22 例,≥5 cm 者 38 例;门静脉受侵犯者 20 例,门静脉未受侵犯者 40 例;术前肝功能分级为 Child Pugh A 级 43 例,B 级 17 例;高分化 16 例,中分化 24 例,低分化 20 例;巴塞罗那临床分期为 A 期 33 例,B 期 21 例,C 期 6 例;淋巴结出现转移者 10 例,未出现转移者 50 例。同时回顾性收集 2015 年 10 月 ~2016 年 10 月期间于笔者所在医院接受手术的肝良性病变患者或外伤性肝损伤患者 60 例(非 HCC),所有患者均经病理学检查确定无癌细胞。其中男性 40 例,女性 20 例;患者年龄 33 ~71 岁,中位年龄为 54 岁;术前肝功分级为 Child Pugh A 级 48 例,B 级 12 例。HCC 组患者的年龄和性别与非 HCC 组患者比较差异均无统计学意义(P >0.05),具有可比性。

2. 标本收集:收集 HCC 患者的 HCC 组织及其癌旁组织(距离肿瘤以远 3cm),收集非 HCC 患者的正常肝组织标本。

3. 主要试剂和设备:N - cadherin、E - cadherin 抗体均购于北京中杉金桥生物技术有限公司,鼠抗人 P63 蛋白单克隆抗体购于美国 Santa Cruz 公司,Envision 二步法免疫组化检测试剂盒(PV - 6000)、二氨基联苯胺(DAB)酶底物显色试剂盒等相关试剂均购自武汉博士德生物技术有限公司。

4. 免疫组化染色法检测肝组织中 N - cadherin、E - cadherin 和 P63 蛋白的表达:采用 Envision 二步免疫组化染色检测肝组织中 N - cadherin、E - cadherin 和 P63 蛋白的表达,检测过程中的操作均严格按试剂盒说明书进行。采用已知的阳性对照片(试剂盒自带)作为阳性对照,采用 PBS 缓冲溶液代替一抗作为阴性对照。上述所有切片的染色均采用同一厂家、同一批次的试剂完成。结果判断:N - cadherin 的着色部位位于细胞质,E - cadherin 的着色部位位于细胞膜,P63 蛋白的着色部位位于细胞核,均呈棕黄色或者棕褐色。上述部位如出现棕黄色颗粒即可判定为染色阳性[9]。在随机双盲的条件下,每张切片由观察者随机选择 5 个高倍镜视野(×400 倍)进行观察计数,每个所观察的视野计数达 200 个细胞,计数共计达 1000 个细胞,最后取其平均值。根据目前免疫组织化学实验中普遍采用的免疫组化积分判断标准表示其表达强度。染色强度:无色,0 分;浅黄色,1 分;棕黄色,2 分;黄褐色,3 分;阳性细胞所占比例:阴性,0 分;≤10%,1 分;11% ~50%,2 分;51% ~80%,3 分;>80%,4 分。再采用半定量积分对各类肝组织进行阳性和阴性的划分[10]。半定量积分 = 染色强度评分 × 阳性细胞所占比例评分。其中,半定量积分为 0 ~2 分定义为阴性(-),3 ~4 分定义为弱阳性(+),5 ~6 分定义中阳性(++),>6 分定为强阳性(+++)。其中 0 ~2 分为表达阴性,≥3 分为表达阳性。

3. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析。癌旁组织和 HCC 组织中 N - cadherin、E - cadherin 和 P63 蛋白的表达情况比较时,统计分析方法采用配对 χ^2 检验,而癌旁组织或 HCC 组织中 N - cadherin、E - cadherin 和 P63 蛋白的表达情况与正常肝组织比较时,统计方法采用成组 χ^2 检验。在 HCC 组织中 N - cadherin、E - cadherin 和 P63 蛋白的表达与 HCC 临床病理学特征关系的分析中,统计分析方法均采用成组 χ^2 检验。HCC 组织中 N - cadherin、E - cadherin 和 P63 蛋白三者表达间的关系分析采用 *Spearman* 秩相关性分析,以 P <0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. E - cadherin、N - cadherin、和 P63 蛋白在 3 组不同肝组织中的表达:(1)E - cadherin 在 3 组肝组织中的表达:正常肝组织中 E - cadherin 呈阳性表达 44 例(73.33%),呈阴性表达 16 例(26.67%)。癌旁组织中 E - cadherin 呈阳性表达 28(46.67%),其对应

的 HCC 组织中呈阳性表达 11 例，阴性表达 17 例；呈阴性表达 32 例（53.33%），其对应的 HCC 组织中呈阳性表达 1 例，阴性表达 31 例。HCC 组织中 E－cadherin 呈阳性表达 12 例（20.00%），其对应的癌旁组织中呈阳性表达 11 例，阴性表达 1 例；呈阴性表达 48 例（80.00%），其对应的癌旁组织中呈阳性表达 17 例，阴性表达 31 例。与正常肝组织组比较，癌旁组织和 HCC 组织中 E－cadherin 的表达阳性率均较低（$\chi^2=8.889$，$P=0.003$；$\chi^2=34.286$，$P=0.000$），且 HCC 组织中 E－cadherin 的表达阳性率较癌旁组织低（$\chi^2=13.523$，$P=0.000$）。（2）N－cadherin 在 3 组肝组织中的表达：正常肝组织中 N－cadherin 呈阳性表达 8 例（13.33%），呈阴性表达 52 例（86.67%）。癌旁组织中 N－cadherin 呈阳性表达 21 例（35.00%），其对应的 HCC 组织中呈阳性表达 15 例，阴性表达 6 例；呈阴性表达 39 例（65.00%），其对应的 HCC 组织中呈阳性表达 23 例，阴性表达 16 例。HCC 组织中 N－cadherin 呈阳性表达 38 例（63.33%），其对应的癌旁组织中呈阳性表达 15 例，阴性表达 23 例；呈阴性表达 22 例（36.67%），其对应的癌旁组织中呈阳性表达 6 例，阴性表达 16 例。与正常肝组织组比较，癌旁组织和 HCC 组织中 N－cadherin 的表达阳性率均较高（$\chi^2=7.685$，$P=0.006$；$\chi^2=31.727$，$P=0.000$），且 HCC 组织中 N－cadherin 的表达阳性率较癌旁组织高（$\chi^2=18.621$，$P=0.000$）。（3）P63 蛋白在 3 组肝组织中的表达：正常肝组织中 P63 蛋白呈阳性表达 36 例（60.00%），呈阴性表达 24 例（40.00%）。癌旁组织中 P63 蛋白呈阳性表达 20 例（33.33%），其对应的 HCC 组织中呈阳性表达 8 例，阴性表达 12 例；呈阴性表达 40 例（66.67%），其对应的 HCC 组织中呈阳性表达 7 例，阴性表达 33 例。HCC 组织中 P63 蛋白呈阳性表达 15 例（25.00%），其对应的癌旁组织中呈阳性表达 8 例，阴性表达 7 例；呈阴性表达 45 例（75.00%），其对应的癌旁组织中呈阳性表达 12 例，阴性表达 33 例。与正常肝组织组比较，癌旁组织和 HCC 组织中 P63 蛋白的表达阳性率均较低（$\chi^2=8.571$，$P=0.003$；$\chi^2=15.038$，$P=0.000$），但 HCC 组织中 P63 蛋白的表达阳性率与癌旁组织比较差异无统计学意义（$\chi^2=1.324$，$P=0.235$）。

2. HCC 组织中 E－cadherin、N－cadherin 及 P63 蛋白的表达与患者临床病理学特征的关系：（1）HCC 组织中 E－cadherin 的表达与患者临床病理学特征的关系：HCC 组织中 E－cadherin 的表达与患者的年龄、性别、AFP 水平、肿瘤直径、门静脉侵犯及淋巴结转移情况均无关（$P>0.05$）；而与 HCC 患者的分化程度和巴塞罗那分期有关（$P<0.05$），分化程度越低、巴塞罗那分期越晚者的 E－cadherin 的表达阳性率越低（表 1）。（2）HCC 组织中 N－cadherin 的表达与患者临床病理学特征的关系：HCC 组织中 N－cadherin 的表达与患者的年龄、性别、甲胎蛋白（AFP）水平、肿瘤直径及淋巴结转移情况均无关（$P>0.05$）；而与门静脉侵犯情况、分化程度及巴塞罗那分期有关（$P<0.05$），门静脉受侵犯者的 HCC 组织中 N－cadherin 的表达阳性率较高，且分化程度越低、巴塞罗那分期越晚者 N－cadherin 的表达阳性率越高（表 2）。（3）HCC 组织中 P63 蛋白的表达与患者临床病理学特征的关系：HCC 组织中 P63 蛋白的表达与患者的年龄、性别、AFP 水平、门静脉是侵犯及淋巴结转移情况均无关（$P>0.05$），而与 HCC 患者的肿瘤直径、分化程度及巴塞罗那分期均有关（$P<0.05$），肿瘤 $\phi<5$cm 者的 P63 蛋白的表达阳性率较高，分化程度越低、巴塞罗那分期越晚者的 P63 蛋白的表达阳性率越低（表 3）。

表 1　HCC 组织中 E－cadherin 的表达与患者临床病理学特征的关系（n）

临床病理学特征	n	E－cadherin 表达		χ^2	P
		+（$n=12$）	－（$n=48$）		
年龄（岁）					
<50	32	7	25	0.151	0.698
≥50	28	5	23		
性别（n）					
男性	42	8	34	1.528	0.206
女性	18	4	14		
AFP（μg/L）					
<400	12	4	8	1.667	0.197
≥400	48	8	40		
肿瘤直径（cm）					
<5	22	6	16	1.148	0.286
≥5	38	6	32		
门静脉侵犯					
有	20	2	18	1.875	0.171
无	40	10	30		
分化程度					
低分化	20	1	18	11.202	0.004
中分化	24	3	21		
高分化	16	8	9		
巴塞罗那分期					
A 期	6	4	2	9.411	0.009
B 期	33	6	29		
C 期	21	2	17		
淋巴结转移					
有	10	2	8	0	1.000
无	50	10	40		

表 2　HCC 组织 N－cadherin 的表达与患者临床病理学特征的关系(n)

临床病理学特征	n	E－cadherin 表达		χ^2	P
		+(n=12)	－(n=48)		
年龄(岁)					
<50	32	22	10	0.866	0.352
≥50	28	16	12		
性别(n)					
男性	42	27	15	0.756	0.367
女性	18	11	7		
AFP(μg/L)					
<400	12	7	5	0.161	0.688
≥400	48	31	17		
肿瘤直径(cm)					
<5	22	14	8	0.001	0.97
≥5	38	24	14		
门静脉侵犯					
有	20	17	3	6.065	0.014
无	40	21	19		
分化程度					
低分化	20	16	4	13.923	0.001
中分化	24	18	6		
高分化	16	4	12		
巴塞罗那分期					
A 期	6	1	5	10.628	0.005
B 期	33	19	14		
C 期	21	18	3		
淋巴结转移					
有	10	9	1	1.526	0.356
无	50	29	21		

表 3　HCC 组织中 P63 蛋白的表达与患者临床病理学特征的关系(n)

临床病理学特征	n	P63 蛋白表达		χ^2	P
		+(n=12)	－(n=48)		
年龄(岁)					
<50	32	8	24	0	1.000
≥50	28	7	21		
性别(例)					
男性	42	11	31	0.416	0.516
女性	18	4	14		
AFP(μg/L)					
<400	12	3	9	0	1.000
≥400	48	12	36		
肿瘤直径(cm)					
<5	22	13	9	21.531	0.000
≥5	38	2	36		
门静脉侵犯					
有	20	4	16	0.400	0.527
无	40	11	29		
分化程度					
低分化	20	1	19		
中分化	24	5	19	12.822	0.002
高分化	16	9	7		
巴塞罗那分期					
A 期	6	3	3		
B 期	33	8	25	6.794	0.033
C 期	21	1	20		
淋巴结转移					
有	10	1	9	1.440	0.230
无	50	14	36		

3. 原发性肝细胞癌组织中 N－cadherin、E－cadherin 及 P63 蛋白表达的相关性分析：*Spearman* 等级相关性分析结果表明，HCC 组织中，P63 蛋白的表达与 E－cadherin 的表达呈正相关(r=0.467，P<0.01)，与 N－cadherin 的表达呈负相关(r=－0.472，P=0.046)；HCC 组织中 E－cadherin 的表达与 N－cadherin 的表达也呈负相关(r=－0.657，P=0.038)。

讨　　论

HCC 的侵袭或者转移是一个复杂的、多步骤以及多基因参与的渐进式过程，包括了癌细胞初始的失控性增殖，到一定程度后脱离其原发灶，与各种黏附结构结合并溶解细胞外基质，最后通过细胞间的裂隙扩散出去，最终实现淋巴管或血管的远处转移。E－cadherin 是维持上皮细胞之间黏附的经典标志物之一，在正常的生理条件下其应是维持在一种正常的表达水平。在上皮细胞之间 E－cadherin 与 β－链蛋白(β－catenin)相互结合形成一种分子复合体结构，一定程度上能够防止 HCC 癌细胞出现侵袭或转移。在 EMT 过程中 E－cadherin 表达的减少甚至缺失，不但能够使细胞与细胞之间的黏附能力出现降低，而且还会使 β－catenin 更多的进入细胞质内，从而进一步活化与 EMT 相关的信号转导通路，提高癌细胞的远处侵袭和迁移能力[11~15]。

1. HCC 组织中 E－cadherin 的表达及临床意义：本组资料结果表明，与正常肝组织相比，HCC 组织及其癌旁组织中 E－cadherin 的表达阳性率较低，且 HCC 组织中 E－cadherin 的表达阳性率低于癌旁组织；HCC 组织中，E－cadherin 的表达与患者的分化程度和巴塞罗那分期均有关(P<0.05)。从这一结果可见，E－cadherin 表达的下降与肝癌的进展可能存在关联。张巍等[16]对大鼠肝癌模型进行动脉栓塞治疗后发现，该方法可上调 E－cadherin 的表达，抑制肿瘤的生长，并降低肺转移概率。而邢荣春等[17]的研究证实，E－cadherin 表达阴性的肝癌细胞系对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗耐药，而且通过转染 E－cadherin 基因的细胞系与空载体肝癌细胞系

相比,其对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的敏感度上调,说明 E－cadherin 在调节肝癌分子靶向治疗的敏感度方面也起着重要的作用。这一现象的产生可能由于 E－cadherin 的表达下调可使细胞与细胞间的黏附能力下降,而黏附能力的下降能促进肿瘤细胞的脱落,进而促进肿瘤的转移。此外亦有文献报道,E－cadherin 的表达能够抑制 Kip/Cip 家族成员中 P27 的表达,其通过抑制 P27 的表达来抑制细胞周期蛋白 E 的表达,同样导致细胞周期停滞在 G_0/G_1 期,使细胞生长速度变慢[18]。因此上述研究结果表明,E－cadherin 对 HCC 的调控可能是多角度的,不仅依赖单一的信号通路。

2. HCC 组织中 N－cadherin 的表达及临床意义:本组资料结果表明,正常肝组织、癌旁组织及 HCC 组织中 N－cadherin 的表达阳性率逐渐升高,且 HCC 组织中 N－cadherin 的表达与患者的门静脉侵犯情况、分化程度及巴塞罗那分期均有关。这一结果表明,N－cadherin 的表达与 E－cadherin 的表达呈现出相反的规律,这也在一定程度上说明 EMT 在 HCC 的进展中起着较为重要的作用。N－cadherin 的异常表达能使细胞趋向于类似成纤维细胞的表型,因此转型后的细胞的侵袭性和转移能力大大增加。Fan 等[19]报道,N－cadherin 在肝癌组织中的表达水平高于邻近的癌旁组织。本研究相关性分析结果表明,HCC 组织中 E－cadherin 的表达与 N－cadherin 的表达也呈负相关,推测在肝癌的 EMT 过程中,N－cadherin 的作用与 E－cadherin 的作用相反,其可降低细胞的黏附力,促进癌细胞的侵袭及转移。

3. HCC 组织中 P63 蛋白的表达及临床意义:上述研究结果虽然表明 EMT 在 HCC 的发生、发展过程中起着一定的作用。但是由于 EMT 不是一个独立的生物学过程,在 EMT 过程中存在着多种蛋白可影响 EMT 过程中的钙黏蛋白转换,P63 蛋白则是其中之一。P63 蛋白是 p53 的同源体。本组资料结果表明,正常肝组织、癌旁组织和 HCC 组织中 P63 蛋白的表达阳性率逐渐递减;HCC 组织中 P63 蛋白的表达与患者的肿瘤直径、分化程度及巴塞罗那分期均有关。该结果说明,在 HCC 组织中 P63 蛋白的表达可能会抑制肿瘤细胞的进展。同时相关性分析结果表明,HCC 组织中 P63 蛋白的表达与 E－cadherin 的表达呈正相关,而与 N－cadherin 的表达呈负相关,在一定程度上也提示 P63 蛋白发挥抑制肿瘤进展的作用可能也与抑制 E－cadherin 向 N－cadherin 表达转变有关。目前的研究结果表明 P63 蛋白可通过多种信号通路在肿瘤的 EMT 过程中发挥作用[20]。Herfs 等[20]的研究结果表明,P63 蛋白参与肿瘤细胞的 EMT 过程,且 P63 蛋白与 Snail 和 Slug 转录因子密切相关。Ho 等的研究结果表明,雌激素可通过雌激素受体 α(ERα)－ΔNP63－Integrin β4 信号通路增强乳腺癌细胞的迁移和运动能力(ΔNP63 是 P63 蛋白的 1 个亚型)。Nam 等通过对 miR－205 在前列腺癌复发中作用的研究发现,P63 蛋白表达的下调可导致 miR－205 的表达下调,从而解除锌指 E 盒结合同源框蛋白 1(Zeb1)蛋白/锌指 E 盒结合同源框蛋白 2(Zeb2)蛋白的抑制状态,通过 Zeb1 蛋白/Zeb2 蛋白的活化进一步抑制 E－cadherin 的表达,从而促进 EMT 的发生。这一作用机制同样在宫颈上皮细胞癌的 EMT 过程中得到证实。同时,有证据表明,P63 蛋白表达的下调还可通过转化生长因子－β1(TGF－β1)/Smad3 蛋白信号通路等途径调控细胞 E－cadherin 和 N－cadherin 的表达,以促进 EMT 过程的发生。因此,在肝癌细胞的 EMT 过程中同样能看到,P63 蛋白表达下调的同时伴随着 E－cadherin 表达的下调和 N－cadherin 表达的上调,表明 P63 蛋白可能参与了 EMT 的过程。

综上所述,N－cadherin、E－cadherin 及 P63 蛋白可能联合参与了 HCC 的 EMT 过程,对 HCC 的发生和发展起协同作用,因此联合检测 N－cadherin、E－cadherin 以及 P63 蛋白在 HCC 组织中的表达对临床判断 HCC 的进展有一定的意义。但是 N－cadherin、E－cadherin 以及 P63 蛋白在 HCC 侵袭和转移过程中涉及的确切信号通路,目前仍无明确的研究加以证实,今后的研究仍需进一步探索。

参考文献

1 陈建国, 陈万青, 张思维, 等. 中国 2003－2007 年肝癌发病率与死亡率分析[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(6): 547－553

2 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国肝癌发病状况与趋势分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(9): 691－696

3 Panebianco C, Saracino C, PazienzaV. Epithelial－mesenchymal transition: molecular pathways of hepatitis viruses－induced hepatocellular carcinoma progression[J]. Tumour Biol, 2014, 35(8): 7307－7315

4 孙斌, 殷正丰. 肝癌细胞的上皮间质转化[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(10): 721－724

5 叶英楠, 王越, 王扬, 等. 肝细胞肝癌上皮间质转化的相关分子机制[J]. 国际肿瘤学杂志, 2013, 40(8): 608－611

6 Li Y, Wang W, Wang W, *et al*. Correlation of TWIST2 up－regulation and epithelial－mesenchymal transition during tumorigenesis and

progression of cervical carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 2012, 124(1): 112-118

7 Olsen JR, Oyan AM, Rostad K, *et al*. P63 attenuates epithelial to mesenchymal potential in an experimental prostate cell model[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e62547

8 Zhang Y, Yan W, Chen X. P63 regulates tubular formation via epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Oncogene, 2014, 33(12): 1548-1557

9 江文静, 胡卫平, 周颖, 等. 宫颈癌中 N-cadherin、E-cadherin 和 p63 的表达及相关性[J]. 临床与实验病理学杂志, 2012, 28(11): 1215-1219, 1223

10 严浩, 汪辉, 刘力, 等. 宫颈癌中 p-63、E-Cd 和 N-Cd 表达和意义[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(2): 155-157

11 Wang N, Wang Q, Shen D, *et al*. Downregulation of microRNA-122 promotes proliferation, migration, and invasion of human hepatocellular carcinoma cells by activating epithelial-mesenchymal transition[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 2035-2047

12 Zhao Y, Peng S, Jia C, *et al*. Armc8 regulates the invasive ability of hepatocellular carcinoma through E-cadherin/catenin complex[J]. Tumour Biol, 2016, 37(8): 11219-11224

13 李裕明, 韩克强, 郑璐, 等. 上皮间质转化标志物 E-cadherin 和 Vimentin 在原发性肝癌中的表达及其临床意义[J]. 中华肝脏病杂志,2013,21(4):279-284

14 黄建强, 常瑞明, 温立强, 等. E-cadherin 在肝癌组织中的表达及其对肝癌患者预后的影响[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(22): 2301-2303

15 常磊, 袁玉峰, 郭涛, 等. 波形蛋白、E-钙黏蛋白在原发性肝癌上皮间质转化过程中的表达及其意义[J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(1): 9-13

16 张巍, 钱晟, 瞿旭东, 等. E-cadherin 在经动脉栓塞治疗肝癌时的表达及其与肝癌肺转移的关系[J]. 中国临床医学, 2015, 22(1): 10-14

17 邢荣春, 郑军,陈平, 等. 钙黏蛋白与表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗肝细胞癌敏感性的相关性[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(8): 915-919

18 Li K, Wang X, He W, *et al*. Expression of N-cadherin in esophageal squamous cell carcinoma and silencing expression of N-cadherin using RNA interference on invasiveness of EC9706 cells[J]. Ai Zheng, 2009, 28(1): 8-13

19 Fan M, Liu Y, Xia F, *et al*. Increased expression of EphA2 and E-N cadherin switch in primary hepatocellular carcinoma[J]. Tumori, 2013, 99(6): 689-696

20 Herfs M, Hubert P, Suarez-Carmona M, *et al*. Regulation of p63 isoforms by snail and slug transcription factors in human squamous cell carcinoma[J]. Am J Pathol, 2010, 176(4): 1941-1949

(收稿日期:2017-03-21)
(修回日期:2017-04-17)

凝血因子Ⅻ基因 C46T 多态性与不明原因复发性流产及凝血因子Ⅻ活性的相关性

章 艳 刘 杨 饶 慧 张玲云

摘 要 目的 探讨研究凝血因子Ⅻ(FⅫ)基因第 46 位核苷酸位点(C46T)的多态性和不明原因复发性流产之间的关系以及 FⅫC46T 多态性与 FⅫ活性的相关性。**方法** 以 2013 年 5 月~2016 年 5 月期间笔者医院收治的 210 例不明原因复发性流产患者作为研究组,另随机选择 105 例无不良妊娠史的健康孕妇作为对照组,采用突变分离聚合酶链反应技术(MSPCR)方法检测所有研究对象的 FⅫC46T 基因多态性,同时检测凝血酶原时间、纤维蛋白原、凝血因子Ⅻ、活化部分凝血酶时间、血管性血友病因子、D-二聚体、纤溶酶原活性和抗凝血酶活性等指标,比较两组女性间基因型和等位基因频率,分析其与凝血因子Ⅻ活性之间的关系。**结果** 研究组女性凝血因子Ⅻ基因 C46T 基因型分别为 CC 型、CT 型和 TT 型的概率为 2.38%、41.90%、55.71%,对照组女性凝血因子Ⅻ基因 C46T 基因型分别为 CC 型、CT 型和 TT 型的概率为 1.90%、28.57%、69.52%,组间比较差异有统计学意义($\chi^2=7.13$,$P=0.03$)。研究组女性等位基因为 C 和 T 的概率分别为 23.33%、76.67%,对照组女性等位基因为 C 和 T 的概率分别为 16.19%、83.81%,组间比较分析差异有统计学意义($\chi^2=4.31$,$P=0.04$)。两组女性基因型构成和等位基因频率之间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组女性的 CT 基因型明显高于对照组,TT 基因型明显低于对照组($\chi^2=6.854$,OR=1.832,95% CI:1.205~2.943,$P<0.05$)。研究组女性凝血因子Ⅻ基因 C46T 中 T 等位基因的频率明显低于对照组($\chi^2=4.310$,OR=1.455,95% CI:1.054~2.213,$P<0.05$)。研究组女性 FⅫ:C 在不同基因型(CC、CT、TT)之间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),趋势为 TT 型最低,其次为 CT 型,CC 型最高。**结论** 不明原因复发性流产凝血因子Ⅻ基因 C46T 多态性为 T 等位基因时

作者单位:311300 临安市人民医院妇产科(章艳、刘杨、饶慧);310006 杭州市第一人民医院妇产科(张玲云)
通讯作者:章艳,电子信箱:zy13868087969@163.com