

GSTP1、E-cadherin 在垂体腺瘤中的表达及临床意义 *

刘 健¹ 丁永忠² 李 强² 任 军² 张海林²

(1 兰州大学第二临床医学院 甘肃 兰州 730030 2 兰州大学第二医院神经外科 甘肃 兰州 730030)

摘要 目的:研究谷胱甘肽 S- 转移酶 P1(GSTP1)、上皮钙粘蛋白(E-cadherin)在垂体腺瘤中的表达及临床意义。方法:应用免疫组化 SP 染色法检测 30 例侵袭性垂体腺瘤与 30 例非侵袭性垂体腺瘤中 GSTP1、E-cadherin 的表达。结果:GSTP1 在侵袭性垂体腺瘤中的表达较非侵袭性垂体腺瘤显著降低 ($P<0.05$) E-cadherin 在侵袭性垂体腺瘤中的表达较非侵袭性垂体腺瘤显著降低 ($P<0.05$) GSTP1、E-cadherin 在垂体腺瘤中的表达呈正相关($r=0.82$, $P<0.05$)。结论:GSTP1、E-cadherin 在垂体腺瘤中的表达与肿瘤侵袭程度显著相关,两者联合检测有助于判断垂体腺瘤侵袭性及预后。

关键词 垂体腺瘤;谷胱甘肽 S- 转移酶 P1;上皮钙粘蛋白;免疫组织化学

中图分类号:R739.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)01-118-06

Expressions of GSTP1 and E-cadherin in Pituitary Adenomas and Their Clinical Features*

LIU Jian¹, DING Yong-zhong², LI Qiang², REN Jun², ZHANG Hai-lin²

(1 Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China;

2 Department of Neurosurgery, Second Affiliated Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expressions of Glutathione S-transferases P1 (GSTP1) and E-cadherin in pituitary adenomas and analyze their clinical significance. **Methods:** The SP immunohistochemical method was used to detect the expressions of GSTP1 and E-cadherin in 30 invasive pituitary adenomas and 30 noninvasive pituitary adenomas. **Results:** Expression of GSTP1 was significantly lower in invasive pituitary adenomas than in noninvasive pituitary adenomas ($P<0.05$); expression of E-cadherin protein was significantly lower in invasive pituitary adenomas than in noninvasive pituitary adenomas ($P<0.05$); expression of GSTP1 has positive correlation with the expression of E-cadherin in pituitary adenomas ($r=0.82$, $P<0.05$). **Conclusions:** The expressions of GSTP1 and E-cadherin are closely correlated with aggressive pituitary adenoma behavior, which are helpful for the evaluation of tumor invasion and prognosis.

Key words: Pituitary adenoma; Glutathione S-transferases P1; E-cadherin; Immunohistochemistry

Chinese Library Classification: R739.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)01-118-06

前言

垂体腺瘤是来源于垂体前叶腺细胞单克隆腺瘤,是颅内常见肿瘤,发病率约为 1/10 万人,约占颅内肿瘤的 15%~20%。根据垂体腺瘤内分泌功能,可分为分泌性腺瘤与无功能性腺瘤。近年来由于内分泌检查技术、影像学检查技术的进步以及显微神经外科的发展,垂体腺瘤发病率明显增高,在常规尸检中发现率更高。部分垂体腺瘤只有几毫米大小,未出现视力、视野损害等症状便可确诊,经手术治疗可做到全切且垂体功能也可恢复正常。垂体腺瘤属于良性肿瘤,但常导致内分泌紊乱,部分具有恶性肿瘤的生物学特征,向鞍区周围组织呈浸润性生长,破坏正常结构,称为侵袭性垂体腺瘤。侵袭性垂体腺瘤治疗效果较差,手术很难全切,术后残留和复发率高,预后较差,治疗效果不理想。

侵袭性垂体腺瘤的诊断现多只能依靠影像学资料,目前常采用 Wilson 改良的 Hardy 分类法[1] 将 ~ 级或 C、D、E

期的肿瘤归为侵袭性肿瘤。(2)术前影像学诊断,MRI 及 CT 可见海绵窦、鞍旁及下丘脑等结构的破坏。(3)术中见硬脑膜及鞍底骨质被侵袭破坏,肿瘤侵袭海绵窦及鞍周结构或者突入蝶窦腔。(4)术中切除组织如硬脑膜及鞍底骨质病理切片证实有肿瘤细胞浸润。大约 40% 的垂体腺瘤患者有肉眼可见的局部侵袭,同时有约 80% 的患者有镜下侵袭^[1]。因此,仅仅依靠影像学判断垂体腺瘤是否具有侵袭性,缺乏足够证据。

侵袭性垂体腺瘤发生机制至今仍不完全清楚。研究表明,可能与染色体异常、原癌基因及抑癌基因、细胞粘附分子、基质金属蛋白酶、血管生成因子及细胞增殖等有关。近些年来对垂体腺瘤侵袭性的分子生物学研究有望成为垂体腺瘤发病机制研究的突破点,GSTP1、E-cadherin 及其甲基化与肿瘤发生、发展有关。通过研究 GSTP1、E-cadherin 在垂体腺瘤中的表达,分析二者表达的相关性及与垂体腺瘤临床病理特征之间的关系,为判定垂体腺瘤的生长行为提供分子学依据,为垂体腺瘤的综合治疗提供依据。

* 基金项目:兰州大学医学科研基金项目(LZUYY200735)

作者简介:刘健(1984-),男,硕士研究生,主要研究方向:垂体腺瘤。电话:13919867337 E-mail:liujian.gg@163.com

△通讯作者:丁永忠 E-mail:dyz.000@163.com

(收稿日期:2010-10-15 接受日期:2010-11-11)

1 材料与方法

1.1 临床资料

兰州大学第二医院神经外科 2009 年 7 月至 2010 年 7 月经蝶或经颅手术垂体腺瘤患者的病理标本，用 Wilson 改良的 Hardy 分类法选择侵袭性垂体腺瘤 30 例与非侵袭性垂体腺瘤 30 例。其中男 32 例，女 28 例，年龄 20-68 岁，平均 39.48± 11、23 岁。60 例垂体腺瘤患者中，微腺瘤 5 例，大腺瘤 55 例。大腺瘤中最大直径 11-20mm 者 24 例，最大直径 21-30mm 者 20 例，巨腺瘤(最大直径大于 30 mm 者)14 例。按内分泌激素免疫组化分类：ACTH 型 5 例，多激素分泌型 9 例，PRL 型 13 例，GH 型 15 例，无功能型 18 例。临床表现 病程 5 天到 22 年。以垂体瘤卒中急性发病 5 例，复发性垂体瘤 9 例。以垂体瘤卒中

急性发病 5 例以视力急剧下降或失明为主要表现。视力下降，视野缺损 49 例，头痛，头晕 42 例，不孕不育 8 例，性功能低下 9 例，肢端肥大 13 例，巨人症 4 例，Cushing 综合征 2 例，有颅内压增高表现 6 例，动眼神经麻痹 2 例。女性出现典型的停经 - 泌乳综合征 10 例，月经紊乱 4 例。治疗经过：所有病人都经手术治疗，53 例行单鼻孔经蝶入路肿瘤摘除术，2 例行口鼻蝶入路肿瘤摘除术，5 例行开颅肿瘤摘除术。临床结果：术后并发短暂尿崩 16 例，长期尿崩 1 例，电解质紊乱 23 例，术区出血致二次手术 1 例，视力障碍加重 1 例，脑脊液鼻漏 1 例，下丘脑损伤 1 例，伤口延迟愈合 1 例。术后 18 例行放射治疗或者 γ - 刀治疗。本组病例无死亡病例。标本经 10%福尔马林固定，石蜡包埋，4μm 厚连续切片分别进行免疫组化 SP 染色法检测 GSTP1、E-cadherin 的表达。

表 1 60 例垂体腺瘤临床病理资料
Table 1 Clinical and pathologic characteristics in 60 pituitary adenomas

	No. of cases	Tumor size		Invasiveness	
		Macroadenoma	Microadenoma	Invasive	Noninvasive
Patients (n;%)	60	55(91.7)	5(8.3)	30(50.0)	30(50.0)
Gender (n;%)					
Male	32	31(96.9)	1(3.1)	14(43.8)	18(56.2)
Female	28	24(85.7)	4(14.3)	16(57.1)	12(42.9)
Endocrine					
GH	15	13(86.7)	2(13.3)	6(40.0)	9(60.0)
PRL	13	10(76.9)	3(23.1)	7(53.8)	6(46.2)
ACTH	5	5(100.0)	0(0.0)	3(60.0)	2(40.0)
PPA	9	9(100.0)	0(0.0)	2(22.2)	7(77.8)
NPA	18	18(100.0)	0(0.0)	12(66.7)	6(33.3)

GH,somatotroph adenoma; PRL,lactotroph adenoma; ACTH, corticotroph adenoma; PPA, plurihormonal pituitary adenoma; NPA,nonfunctioning pituitary adenoma.

1.2 主要试剂及仪器

兔抗人 GSTP1 多克隆抗体、兔抗人 E-cadherin 单克隆抗体、EDTA 抗原修复液(pH8.0)、抗体稀释液、SP 法免疫组化检测试剂盒、浓缩型 DAB 试剂盒、PBS 均购自武汉博士德生物工程有限公司。仪器包括石蜡切片机、显微镜、微波仪、多功能真彩色病理图像分析系统等。

1.3 免疫组织化学方法

每例标本取 3 张切片(标本经 10%福尔马林固定，石蜡包埋，4μm 厚连续切片)，采用 SP 法分别进行 GSTP1、E-cadherin 的免疫组织化学染色。严格按照试剂盒说明书操作。石蜡切片脱蜡入水，3%过氧化氢 30min 阻断内源性过氧化物酶，抗原修复，2%正常山羊血清封闭 30min，加一抗后置 4℃冰箱过夜，生物素标记的二抗孵育 30min，链霉亲和素 - 过氧化物酶孵育 30min，二氨基丁酸(diamino-butyric acid, DAB)显色，苏木素复染，梯度酒精分化，脱水封片。PBS 代替一抗作阴性对照。

1.4 结果判断标准

胞浆或胞核出现棕褐色颗粒为阳性细胞。每张切片在 400

倍视野下计数 500 个细胞。首先将染色强度打分，0 分为无色，1 分为淡黄色，2 分为棕黄色，3 分为棕褐色(染色深浅需与背景着色相对比)。再将阳性细胞所占的百分比打分，0 分为阴性，1 分为阳性细胞≤ 10%，2 分为 11%-50%，3 分为 51%-75%，4 分为 >75%。两者积分相乘。判定 0 分为(-)，1-4 分(+)，5-8 分(++)，9-12 分(+++)。

1.5 统计学分析

用 SPSS17.0 统计学分析软件对实验结果。两组分类资料采用 2 检验。相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。以 P< 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GSTP1 在垂体腺瘤中的表达(Table 2)

GSTP1 主要表达于垂体腺瘤细胞细胞质(图 C)。GSTP1 在各类型垂体腺瘤中均有表达，在 60 例垂体腺瘤中，GSTP1 在 31 例中呈低表达(≤ 1+)，在 29 例中呈高表达(≥ 2+)，15 例 GH 垂体腺瘤中，6 例呈低表达，9 例呈高表达；13 例 PRL 垂体

腺瘤中,11例呈低表达,2例呈高表达,5例ACTH垂体腺瘤中,1例呈低表达,4例呈高表达,9例多激素型垂体腺瘤中,4例呈低表达,5例呈高表达,18例无功能型垂体腺瘤中,9例呈低表达,9例呈高表达。2.检验侵袭性垂体腺瘤和非侵袭性垂

体腺瘤GSTP1低表达和高表达的构成比,两组存在统计学差异($P=0.009<0.05$)。GSTP1在侵袭性垂体腺瘤中的表达明显低于在非侵袭性垂体腺瘤中的表达。GSTP1在垂体腺瘤中的表达与肿瘤类型、患者性别以及肿瘤大小无明显相关性。

表2 GSTP1在垂体腺瘤中的表达
Table 2 The expression of GSTP1 in pituitary adenomas

	No. of cases	Expression intensity				low expression (≤ 1+)	highexpression (≥ 2+)
		-	1+	2+	3+		
Patients (n;%)							
GH	15	5	1	8	1	6(40.0)	9(60.0)
PRL	13	9	2	1	1	11(84.6)	2(15.4)
ACTH	5	0	1	2	2	1(20.0)	4(80.0)
PPA	9	1	3	5	0	4 (44.4)	5(55.6)
NPA	18	7	2	9	0	9(50.0)	9(50.0)
Noninvasive	30	6	4	17	3	10(33.3)	20(66.7)
Invasive	30	16	5	8	1	21(70.0)	9(30.0)

GSTP1在侵袭性垂体腺瘤中的表达较非侵袭性垂体腺瘤显著降低($P=0.009<0.05$)
Expression of GSTP1 was significantly lower in invasive pituitary adenomas than in noninvasive pituitary adenomas($P=0.009<0.05$)

2.2 E-cadherin在垂体腺瘤中的表达(Table 3)

E-cadherin主要表达于垂体腺瘤细胞细胞核、细胞质(图F)。E-cadherin在各类型垂体腺瘤中均有表达,在60例垂体腺瘤中,E-cadherin在27例中呈低表达($\leq 1+$),在33例中呈高表达($\geq 2+$);15例GH垂体腺瘤中,4例呈低表达,11例呈高表达;13例PRL垂体腺瘤中,10例呈低表达,3例呈高表达;5例ACTH垂体腺瘤中,2例呈低表达,3例呈高表达;9例多激素

型垂体腺瘤中,3例呈低表达,6例呈高表达;18例无功能型垂体腺瘤中,8例呈低表达,10例呈高表达。2.检验侵袭性垂体腺瘤和非侵袭性垂体腺瘤E-cadherin低表达和高表达的构成比,两组存在统计学差异($P=0.037<0.05$)。E-cadherin在侵袭性垂体腺瘤中的表达明显低于在非侵袭性垂体腺瘤中的表达。E-cadherin在垂体腺瘤中的表达与肿瘤类型、患者性别以及肿瘤大小无明显相关性。

表3 E-cadherin在垂体腺瘤中的表达
Table 3 The expression of E-cadherin in pituitary adenomas

	No. of cases	Expression intensity				low expression ($\leq 1+$)	highexpression ($\geq 2+$)
		-	1+	2+	3+		
Patients (n;%)							
GH	15	1	3	9	2	4(26.7)	11(73.3)
PRL	13	3	7	2	1	10(76.9)	3(23.1)
ACTH	5	1	1	2	1	2(40.0)	3(60.0)
PPA	9	0	3	5	1	3(33.3)	6(66.7)
NPA	18	2	6	8	2	8(44.4)	10(55.6)
Noninvasive	30	2	7	17	4	9(30.0)	21(70.0)
Invasive	30	5	13	9	3	18(60.0)	12(40.0)

E-cadherin在侵袭性垂体腺瘤中的表达较非侵袭性垂体腺瘤显著降低($P=0.037<0.05$)
Expression of E-cadherin protein was significantly lower in invasive pituitary adenomas than in noninvasive pituitary adenomas($P=0.037<0.05$)

2.3 GSTP1与E-cadherin在垂体腺瘤中表达的相关性

GSTP1在侵袭性垂体腺瘤中的表达明显低于在非侵袭性垂体腺瘤中的表达($P=0.009<0.05$),E-cadherin在侵袭性垂体腺瘤中的表达明显低于在非侵袭性垂体腺瘤中的表达($P=0.$

037<0.05)。经过Spearman秩相关分析证实,GSTP1和E-cadherin在垂体腺瘤中的表达呈显著正相关($r=0.82, P<0.05$),即GSTP1表达越低,E-cadherin表达也随之越少。

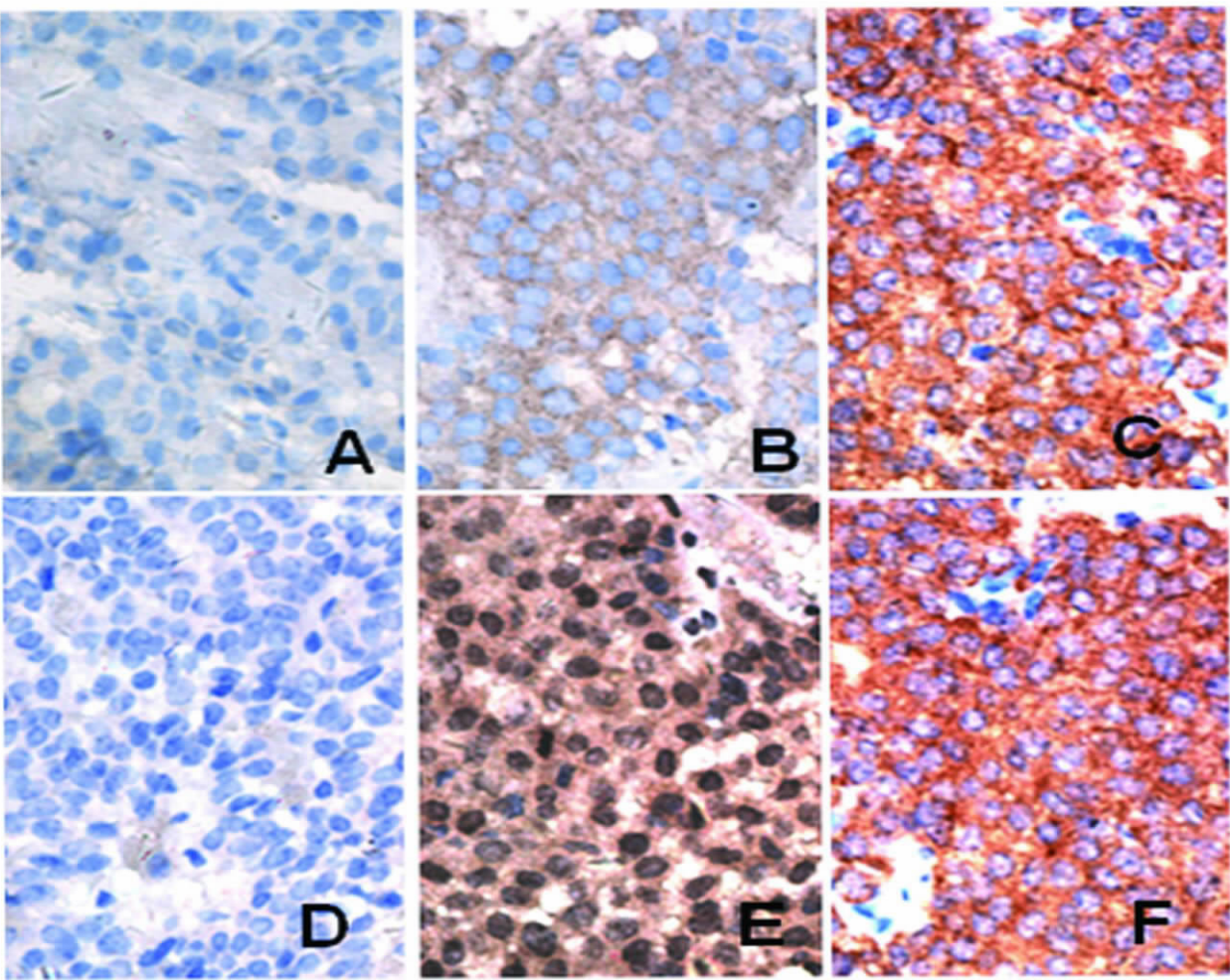


图 1 GSTP1 在垂体腺瘤中的表达和 E-cadherin 在垂体腺瘤中的表达 ,SP× 400

A 对照组 B GSTP1 在侵袭性垂体腺瘤中呈低表达 C GSTP1 在非侵袭性垂体腺瘤中呈高表达 D 对照组 E E-cadherin 在侵袭性垂体腺瘤中呈低表达 F E-cadherin 在非侵袭性垂体腺瘤中呈高表达

Figure 1 The expression of GSTP1 in pituitary adenomas and the expression of E-cadherin in pituitary adenomas, SP× 400

A: GSTP1 immunostaining in pituitary adenoma cells showed cytoplasmic immunoreaction; B: GSTP1 has lower expression in invasive pituitary adenomas than in noninvasive pituitary adenomas; C: GSTP1 has high expression; D: E-cadherin immunostaining in pituitary adenoma cells showed nuclear and cytoplasmic immunoreaction.; E: E-cadherin has lower expression in invasive pituitary adenomas than in noninvasive pituitary adenomas; F: E-cadherin has high expression

3 讨论

谷胱甘肽转移酶系(Glutathione S-transferases, GSTs)是体内生物转化中重要的 II 相代谢酶,具有很强的催化作用,可以催化还原型谷胱甘肽(GSH)与内源性或外源性亲电子疏水性物质结合,使之转化为亲水性物质,随尿液或胆汁排出体外。谷胱甘肽转移酶系(Glutathione S-transferases, GSTs)超家族按其染色体定位和序列同源性,主要分为 α、μ、π、θ 4 个亚家族。GSTP1 属于 GSTπ 亚家族,可催化药物、致癌物等多种亲电子疏水性化合物与还原型谷胱甘肽(GSH)结合形成易于排泄的物质,也可作为结合蛋白,以高亲和力结合、转运多种疏水性化合物,如激素、药物、致癌物等,可以防止脂质过氧化损伤,起到保护细胞、避免 DNA 损伤和癌细胞形成的作用。因此, GSTP1 在保护正常细胞免受癌和促癌因素的影响,抑制细胞癌变,以及在抗诱变及抗肿瘤等方面具有重要作用。

众多研究认为 DNA 甲基化参与肿瘤形成,抑癌基因 CpG 岛甲基化导致基因失活和转录抑制是肿瘤发生的重要机制之一。人们研究发现肿瘤细胞中存在异常的 DNA 甲基化状态, DNA 甲基化在不同组织上具有不同模式,这为肿瘤的早期诊断提供了一定的依据。基因组中某些区域 CpG 比较聚集,这些区域被称之为 "CpG 岛",约占基因组的 1%。富含 G+C 和 CpG 区段构成一典型的 HTF(Hpall tiny fragment)岛,这一组成型的 CpG 双核苷酸超甲基化区域,具有类似 "管家" 基因(House-keepinggene)的功能。CpG 二核苷酸并非随机分布于整个基因组,而是集中于 CpG 岛。约有 50%人类基因含有 CpG 岛。"CpG 岛" 的甲基化是指 CpG 二核苷酸内发生甲基化的胞嘧啶通过脱氨基成为胸腺嘧啶。启动子区中 CpG 岛的未甲基化状态是基因转录所必需的,而 CpG 序列中的 C 的甲基化可导致基因转录被抑制。CpG 岛发生甲基化,则启动子也被甲基化,称为启动子异常甲基化(Aberrant methylation) 或超甲基化(Hypermethylation)。

thylation)。基因启动子的高度甲基化,在某些情况下是抑癌基因失活的主要机制^[2]。CpG 岛甲基化具有基因特异性和肿瘤特异性。

编码 GSTP1 的基因定位于染色体 11q13, Cowell^[3] 等从 Cosmid 文库中分离了人的 GSTP1 基因,该基因全长约 3kb,含有 7 个外显子和 6 个内含子,其 3' 端终止在肽链翻译起始的甲硫氨酸密码子内,基因 5' 上游 -100 到 +300 的区段内 G+C 含量高达 72%,其中 CpG 达到 9.2%。基因 5' 端富含 G+C 和 CpG 区段构成一典型的 HTF (HpaII tiny fragment) 岛。转录起始点 -28 位点含有 TATA 盒和两个 G+C 盒。

GSTP1 通常是通过体内 "CpG 岛" 甲基化的变化而失活,在多种人类肿瘤,包括胶质瘤、前列腺肿瘤、乳腺癌、子宫内膜癌、胃癌、结肠癌、肾癌、肺癌和神经纤维肉瘤中均发现异常表达的 GSTP1 和 GSTP1 甲基化。缺乏 GSTP1 表达的老鼠在致癌物诱导下患皮肤癌风险增加,表明缺乏 GSTP1 表达增加了肿瘤易感性^[4]。GSTP1 功能的缺乏使正常前列腺上皮细胞易受到各种致癌性转化因素的攻击,缺乏 GSTP1 表达的小癌灶或前列腺肿瘤细胞容易受到各种因素介导的恶性进展的攻击。CpG 岛甲基化在前列腺癌中的 GSTP1 表达要较非癌前列腺细胞显著减少,Dumache^[5] 等人研究发现 94.6% 前列腺癌患者血清及组织中存在 GSTP1 "CpG 岛" 甲基化,而在前列腺增生患者未发现 GSTP1 甲基化。

GSTP1 及其甲基化与恶性肿瘤的发生相关,因此通过抑制 "CpG 岛" 甲基化,恢复 GSTP1 的表达;用 GSTP1 诱导剂治疗,恢复足够的 GSTP1 活性;去除 DNA 损害原因等成为肿瘤治疗新方向。Abdalla^[6] 通过改变 GSTP1 二聚体连接处 10 个位点,得到稳定的变异 GSTP1 单体,保持了亲电子活性,却没有催化活性。并通过荧光光谱、圆二色谱光谱法检测发现蛋白二级结构间无明显差异。Zhang^[7] 等发现胃癌 MGC803 细胞 GSTP1 启动子高度甲基化与 GSTP1 表达缺失相关,应用甲基化抑制剂 5-aza-2'-deoxycytidine 后胃癌 MGC803 细胞表达 GSTP1 细胞对药物反应性降低。

近年来,随着肿瘤发病率的上升,GSTP1 和 GSTP1 甲基化与肿瘤发生、发展的关系已成为研究的热点,越来越受到人们的关注。但 GSTP1 及其甲基化在垂体腺瘤方面的研究甚少。Yuan^[8] 等研究发现 GSTP1 在垂体腺瘤中表达,并且发现非侵袭性垂体腺瘤中 GSTP1 表达较侵袭性垂体腺瘤高,GSTP1 甲基化在侵袭性垂体腺瘤中的发生率较非侵袭性垂体腺瘤高,GSTP1 甲基化程度与 GSTP1 表达程度负相关,提示 GSTP1 和 GSTP1 甲基化在垂体腺瘤的生长行为中产生作用。而国内尚无报道该方面的研究,GSTP1 有望成为一个新的垂体腺瘤标志物。

正常情况下细胞通过细胞膜上的细胞粘附分子、细胞外基质形成物理和生理层次的连接,保持有序排列。在肿瘤的侵袭过程中,肿瘤细胞相互分离,与基质成分结合并降解细胞外基质。因此,肿瘤细胞间粘附力降低是肿瘤侵袭的重要机制之一^[9]。

钙粘蛋白(Cadherin, cad)^{[10][11]} 是一种钙依赖性粘附分子,位于细胞的粘附带内,大部分为膜蛋白。Cadherin 在胞浆中合成,合成后弥漫出现于胞膜,然后逐渐集中到粘附带。它是一种跨

膜蛋白质,分子量约 124KD,胰酶裂分产物为 8KD 肽,含 N 一端碳水化合物,其氨基端位于细胞外,每一种 cadherin 的胞外区有五种相似的重复序列构成。Cadherin 的胞浆部分为竣基端。Cadherin 根据它们的组织分布已经分成十多种亚型,包括 E-cadherin、N-cadherin 和 P-cadherin 等。与肿瘤关系最为密切的亚型是 E-cadherin 即上皮钙粘蛋白。E-cadherin 是跨膜糖蛋白,其 N 端位于细胞外而 C 端位于细胞内,分布于细胞外、细胞膜、细胞质三个区域。人类上皮钙粘蛋白(E-cadherin)基因(CDH1)定位于 16q22.1, E-cadherin 合成时,首先形成约 135kD 的前体,在胞质中经剪接(主要发生在 N 端)和修饰后形成分子量为 120kD 的成熟 E-cadherin,并被传输到细胞表面,其分子结构主要包括胞内段、跨膜段和细胞外段。几乎所有的钙粘蛋白胞内段均包含一个高度保守的结构域,该段通过 α 、 β 、 γ 连环蛋白(α 、 β 、 γ catenin)或 p120 与细胞骨架结合,跨膜段是由 32 个氨基酸组成的疏水结构域,胞外段由 5 个纵向排列的重复的模体组成。在细胞内, E-cadherin 是通过 E-cadherin 复合体(E-cadherin complex 或 E-cadherin-catenin complex)发挥作用的。E-cadherin 通过膜内蛋白与肌动蛋白细胞骨架相连接。这种在跨膜的 cadherin 和细胞骨架的肌动蛋白丝之间的联系对于形成细胞间的牢固粘连是必需的。E-cadherin 的细胞内连环蛋白连接区的缺失或者连环蛋白功能活性的改变导致了 E-cadherin 形成细胞间粘附的能力消失^[12]。E-cadherin 在细胞内有两种存在形式:组织形(或称细胞形)和可溶形。组织形 E-cadherin 是一种分子量为 120kD 的跨膜糖蛋白,分布于同种上皮细胞细胞侧面的中间连接处。在特定条件下,组织形的 E-cadherin 水解脱落于胞浆中称可溶形 E-cadherin,分子量约为 80kD。E-cadherin 广泛分布于人和动物的上皮细胞中,在人局限于源自外胚层、中胚层和内胚层的上皮(胚胎及成熟组织上皮细胞)中,具有调节胚胎发育、组织形成、维持组织结构的形态、完整性和极性,参与细胞间的信息传递并在细胞粘附中起着重要作用。它的活性也可影响紧密连接、缝隙连接和桥粒连接。

E-cadherin 的生理功能主要有^[13]:介导上皮细胞粘附,形成中间连接,维持组织结构和完整性,维持细胞极性和参与细胞分化,参与胚胎形成时形态发生过程的调节。E-cadherin 的表达下调或缺失可导致癌细胞间粘附性减弱,易发生脱落和转移。对许多不同类型的人类恶性肿瘤(包括皮肤、头颈、肺、乳腺、甲状腺、食管、胃、胰腺、肝细胞癌、结肠癌、肾癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌)的免疫组化研究显示这些肿瘤的一部分与它们相应的正常组织相比, E-cadherin 表达的水平下降。E-cadherin 在侵袭性垂体腺瘤中表达降低机制仍存在异议,多认为与 E-cadherin (CDH1)基因启动子 CpG 岛甲基化异常有关^[14]。E-cadherin 基因启动子异常甲基化与肿瘤形成、患者预后等因素相关在多种肿瘤中有类似发现^[15-17]。Elston 等^[18] 认为另有原因,在侵袭性垂体腺瘤中, E-cadherin 在细胞内表达增加的同时伴随着细胞外 E-cadherin 表达的减少, E-cadherin 基因却无明显变化,由此认为 E-cadherin 由细胞外向细胞内发生转移,并且在细胞内聚集是垂体腺瘤侵袭性行为可能机制。当然, Elston 仅仅研究了泌乳素型垂体腺瘤,研究中也指出了在其它

类型垂体腺瘤研究中的不同意见。

本研究发现 ,GSTP1、E-cadherin 在垂体腺瘤中不同程度表达 , 并且 GSTP1、E-cadherin 在侵袭性垂体腺瘤中的表达显著低于非侵袭垂体腺瘤 , 伴随垂体腺瘤侵袭程度增加而减少 , GSTP1、E-cadherin 在垂体腺瘤中的表达呈正相关 ,GSTP1、E-cadherin 的缺失可能参与垂体腺瘤侵袭性发生、发展 联合检测 GSTP1、E-cadherin 在垂体腺瘤中的表达 , 有助于分析垂体腺瘤侵袭性 , 为判定垂体腺瘤的生长行为提供分子学依据 , 为垂体腺瘤的综合治疗提供依据。GSTP1、E-cadherin 有望成为垂体腺瘤治疗的潜在靶点 , 为开发新的抗肿瘤药物及指导临床治疗提供新的思路。

参考文献(References)

- [1] Meij BP, Lopes MB, Ellegala DB, et al. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery [J]. J Neurosurg, 2002, 96(2): 195-208
- [2] Alonso ME, Bello MJ, Gonzalez-Gomez P, et al. Aberrant promoter methylation of multiple genes in oligodendrogliomas and ependymomas[J]. Cancer Genetics and Cytogenetics, 2003, 144(2):134-142
- [3] Cowell IG, Dixon KH, Pemble SE, et al. The structure of the human glutathione S-transferase pi gene.Biochem J, 1988, 255(1):79-83
- [4] Ketterer B. Glutathione S-transferases and prevention of cellular free radical damage.Free Radic Res, 1998, 28(6):647-658
- [5] Dumache R, Puiu M, Canciu C, et al. DNA methylation of GSTP1, a promising biomarker in early detection of prostate cancer[J]. Toxicology Letters, 2009, 189(Supplement 1):S161-S161
- [6] Abdalla AM, Bruns CM, Tainer JA, et al. Design of a monomeric human glutathione transferase GSTP1, a structurally stable but catalytically inactive protein.Protein Eng, 2002, 15(10):827-834
- [7] Zhang Y, Qu X, Jing W, et al. GSTP1 determines cis-platinum cytotoxicity in gastric adenocarcinoma MGC803 cells: regulation by promoter methylation and extracellular regulated kinase signaling[J]. Anticancer Drugs, 2009, 20(3):208-214
- [8] Yuan Y, Qian ZR, Sano T, et al. Reduction of GSTP1 expression by DNA methylation correlates with clinicopathological features in pituitary adenomas[J]. Mod Pathol, 2008, 21(7):856-865
- [9] Baranwal S and Alahari SK. Molecular mechanisms controlling E-cadherin expression in breast cancer [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2009, 384(1):6-11
- [10] Hartsock A and Nelson WJ. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton [J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1778(3):660-669
- [11] Van Roy F and Berx G. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin [J]. Cell Mol Life Sci, 2008, 65(23):3756-3788
- [12] Jamal BT, Nita-Lazar M, Gao Z, et al. N-glycosylation status of E-cadherin controls cytoskeletal dynamics through the organization of distinct beta-catenin- and gamma-catenin-containing AJs [J]. Cell Health Cytoskeleton, 2009, 2009(1):67-80
- [13] Berx G and van Roy F. Involvement of members of the cadherin superfamily in cancer[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009, 1(6): a003129
- [14] Qian ZR, Sano T, Yoshimoto K, et al. Tumor-specific downregulation and methylation of the CDH13 (H-cadherin) and CDH1 (E-cadherin) genes correlate with aggressiveness of human pituitary adenomas[J]. Mod Pathol, 2007, 20(12):1269-1277
- [15] Ben Nasr H, Hamrita B, Batbout M, et al. A single nucleotide polymorphism in the E-cadherin gene promoter -?60 C/A is associated with risk of nasopharyngeal cancer [J]. Clinica Chimica Acta, 2010, 411(17-18):1253-1257
- [16] Supic G, Kozomara R, Brankovic-Magic M, et al. Gene hypermethylation in tumor tissue of advanced oral squamous cell carcinoma patients[J]. Oral Oncology, 2009, 45(12):1051-1057
- [17] Wang G, Hu X, Lu C, et al. Promoter-hypermethylation associated defective expression of E-cadherin in primary non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2008, 62(2):162-172
- [18] Elston MS, Gill AJ, Conaglen JV, et al. Nuclear accumulation of e-cadherin correlates with loss of cytoplasmic membrane staining and invasion in pituitary adenomas[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(4):1436-1442