

# 宫颈癌组织中 Ep-CAM 和 Ki67 的表达及临床意义

周 静<sup>1</sup>, 李 智<sup>2</sup>, 周 玉<sup>3</sup>, 丁文文<sup>1</sup>, 杨雪琴<sup>1</sup>

(1. 荆楚理工学院医学院, 湖北荆门 448000; 2. 湖北省荆门市东宝区人民医院医务部, 湖北荆门 448000;  
3. 湖北省荆门市第一人民医院医务部, 湖北荆门 448000)

**摘 要:** 目的 探讨上皮细胞黏附分子 (epithelial cellular adhesion molecule, Ep-CAM) 和细胞增殖核抗原 67 (Kiel 67, Ki67) 在宫颈癌组织中的表达及临床意义。方法 选取 234 例宫颈活检组织, 其中宫颈癌组织 94 例 (浸润性鳞癌 50 例, 腺癌 44 例), 鳞状上皮内病变 (squamous intraepithelial lesion, SiL) 组织 90 例, 其中低级别 SiL (low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) 45 例和高级别 SiL (high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) 45 例, 正常宫颈组织 50 例。分别对上述三类组织进行免疫组化, 观察 Ep-CAM 和 Ki67 的表达情况。结果 Ep-CAM 和 Ki67 在宫颈癌组织中的阳性率均为 100%, 高于 LSIL 和正常宫颈组织, 差异均有统计学意义 ( $\chi^2=121.473\sim144.000$ , 均  $P<0.05$ ); Ep-CAM 在浸润性鳞癌中的高表达率高于腺癌, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.713$ ,  $P<0.05$ ), Ep-CAM 和 Ki67 在中晚期宫颈癌组织的高表达率高于早期宫颈癌组织, 差异均有统计学意义 ( $\chi^2=7.598\sim9.760$ , 均  $P<0.05$ )。结论 Ep-CAM 和 Ki67 可作为宫颈癌较为理想的肿瘤标志物, 尤其是 Ep-CAM, 能够帮助临床明确细胞的性质, 评价肿瘤细胞的增殖状态, 同时预测浸润和转移, 具有临床应用价值。

**关键词:** 上皮细胞黏附分子 (Ep-CAM); 细胞增殖核抗原 67 (Ki67); 宫颈癌

中图分类号: R737.33; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2019) 06-024-04

doi:10.3969 / j.issn.1671-7414.2019.06.006

## Expression and Cliniced Value of Ep-CAM and Ki67 in the Cervial Carcinoma Tissue

ZHOU Jing<sup>1</sup>, LI Zhi<sup>2</sup>, ZHOU Yu<sup>3</sup>, DING Wen-wen<sup>1</sup>, YANG Xue-qin<sup>1</sup>

(1. Medical School of Jingchu Technology University, Hubei Jingmen 448000, China; 2. Medical Department of Jingmen Dongbao People's Hospital, Hubei Jingmen 448000, China; 3. Medical Department of Jingmen First People's Hospital, Hubei Jingmen 448000, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the expression and the clinic evaluation of Ep-CAM (epithelial cellular adhesion molecule), Ki67 (Kiel 67) in cervix carcinoma tissue. **Methods** 234 cases of cervical biopsy tissue were selected, 94 were cervix carcinoma tissue (50 cases for invasive squamous carcinoma, 44 cases for adenocarcinoma), 90 cases SiL (squamous intraepithelial lesion), 45 cases were LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion), 45 cases were HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) and 50 cases normal cervix tissue. Ep-CAM and Ki67 of all the tissues above were tested by immunohistochemical. **Results** The positive rate of Ep-CAM, Ki67 in cervix carcinoma were 100%, significantly higher than LSIL and normal cervical tissue ( $\chi^2=121.473\sim144.000$ , all  $P<0.05$ ). Ep-CAM displayed the higher high-expression rate in invasive squamous cell carcinoma than adenocarcinoma ( $\chi^2=4.713$ ,  $P<0.05$ ), and the high-expression rate of Ep-CAM and Ki67 in advanced cervical cancer were significantly than early cervical cancer ( $\chi^2=7.598\sim9.760$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** Ep-CAM and Ki67 can be used as effective tumor markers for cervix carcinoma, especially Ep-CAM, can help to identify the nature of cells, evaluate the proliferative status of cancer cells and predict infiltration and metastasis. So they have clinical application value.

**Keyword:** epithelial cellular adhesion molecule (Ep-CAM); kiel 67 (Ki67); cervix carcinoma

根据 2018 年《全球癌症公报》, 宫颈癌依然是严重威胁女性健康的一类疾病, 其发病率和死亡率在全球女性位居第四位<sup>[1]</sup>。我国宫颈癌的发病率目前占亚洲国家的 22%, 因此对宫颈癌基础和临床研究仍是紧迫的任务<sup>[2]</sup>。目前国内外关于上皮细胞

黏附分子 (epithelial cellular adhesion molecule, Ep-CAM) 在宫颈癌的研究尚不多见, 本研究通过对宫颈组织分类和分层进行 Ep-CAM 联合细胞增殖核抗原 67 (Ki67) 检测, 以期在分子水平探索对宫颈癌有价值的标志物。

**基金项目:** 荆门市科技局 2018 年科研项目 (项目编号: 2018YFYB047); 湖北省高等学校优秀中青年科技创新团队项目 (项目编号: T201819)。

**作者简介:** 周静 (1981-), 女, 硕士研究生, 副教授, 研究方向为肿瘤病理, E-mail: zhoujing6162@163.com。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取2017年2月~2018年12月在荆门市第一人民医院和荆门市东宝区人民医院进行宫颈组织活检的患者234例,均符合伦理委员会要求。年龄25~73岁,平均年龄 $46.3 \pm 8.6$ 岁,其中宫颈癌94例(浸润性鳞癌50例,腺癌44例),鳞状上皮内病变(squamous intraepithelial lesion, SiL)90例(其中LSiL 45例,HSiL 45例),正常宫颈组织50例。宫颈癌患者IA~II A期49例,II B~IV期45例。所有病例均经病理科高级职称医师确诊。

**纳入标准:** 所有研究对象均为初诊,已婚女性,年龄25~75岁。宫颈原发性癌,LSiL和HSiL,正常宫颈组织(除外慢性宫颈炎)。研究对象均知情同意。

**排除标准:** 年龄<25岁或>75岁,宫颈转移性癌,病理诊断不够明确者。

## 1.2 试剂和仪器

**1.2.1 主要仪器:** SHANDON PATHCENTRE全自动密封式脱水机, MICROM 石蜡包埋机(EC300), MICROM HM340E 切片机, MICROM HMS760X染色机, 奥林巴斯BX43显微镜。

**1.2.2 实验试剂:** 由AB公司提供的Ep-CAM试剂盒(批号2018091301); DAKO公司提供的Ki67试剂盒(批号20058907); 二抗选自德国Leica novocastra NovoLink 聚合物检测系统RE7280-K检测试剂盒。

## 1.3 方法

**1.3.1 操作步骤:** 每个病例切4张石蜡切片,其中1张进行常规HE染色,核实诊断。另外3张进行免疫组织化学染色,具体操作:(1)福尔马林固定组织;(2)脱水、包埋、切片 $3 \sim 4 \mu\text{m}$ ;(3)染色:脱蜡,抗原修复,滴加抗体,显色、衬染、封片。

**1.3.2 Ep-CAM 阳性判断<sup>[3]</sup>:** 观察每高倍镜视野下阳性细胞平均数的百分比,计分标准为:0%~5%计0分,6%~25%计1分,25%~50%计2分,51%~75%计3分,>75%计4分;染色强度依据多数阳性细胞的显色特征为标准计分:无显色计0分,显淡黄色计1分,显棕黄色计2分,显棕褐色计3分。上述两项分值相加得出结果,0~1分为阴性(-),2~3分为弱阳性(+),4~5分为中等阳性(++),6~7分为强阳性(+++)。其中(-)和(+)记为低表达组,(++)和(+++)记为高表达组。

**1.3.3 Ki67 阳性判断<sup>[4]</sup>:** 细胞胞核显示棕黄色颗粒视为阳性细胞。每张切片选取一个高倍镜视野,计

算3张切片的平均阳性率。宫颈癌选取癌细胞浸润区域。若阳性细胞数<6%为(-),阳性细胞数6%~28%为(+),阳性细胞数29%~78%为(++),阳性细胞数>78%为(+++), (++)和(+++)记为高表达组。

**1.3.4 宫颈癌的临床分期:** 参照Figo2018宫颈癌分期。

**1.4 统计学分析** 采用SPSS21.0进行统计学分析。计数资料用百分数表示,采用卡方检验,计算 $\chi^2$ 值和 $P$ 值, $P<0.05$ 为差异有显著性意义。

## 2 结果

**2.1 不同状态宫颈组织 Ep-CAM, Ki67 的阳性表达** 见表1,图1。Ep-CAM, Ki67在宫颈癌组织的阳性率与LSiL组织比较,差异有统计学意义( $\chi^2=139.000$ ,  $121.473$ ,  $P=0.000$ ),与正常宫颈组织比较,差异有统计学意义( $\chi^2=144.000$ ,  $133.164$ ,  $P=0.000$ ); Ep-CAM在HSiL组织中的阳性率与宫颈癌组织比较,差异无统计学意义( $\chi^2=2.326$ ,  $P=0.124$ ),而Ki67组织与宫颈癌组织阳性率差异有统计学意义( $\chi^2=13.099$ ,  $P=0.000$ )。

表1 不同状态宫颈组织 Ep-CAM, Ki67 的阳性表达 [ $n(\%)$ ]

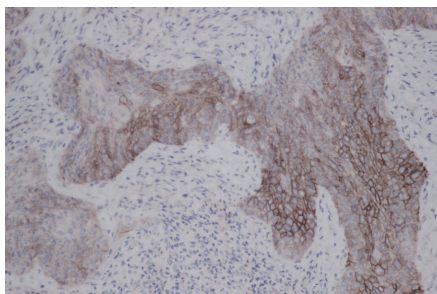
组别	$n$	Ep-CAM	Ki67
宫颈癌组织	94	100 (100)	100 (100)
LSiL 组织	45	0 (0)	4 (8.9)
HSiL 组织	45	41 (91.1)	39 (86.7)
正常宫颈组织	50	0 (0)	3 (6.0)

**2.2 宫颈癌组织不同病理类型 Ep-CAM, Ki67 高表达率的比较** 结果见表2,图2。分别对宫颈癌组织中浸润性鳞癌和腺癌两种病理类型进行Ep-CAM, Ki67高表达率的比较 Ep-CAM 差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而Ki67无统计学差异( $P>0.05$ )。

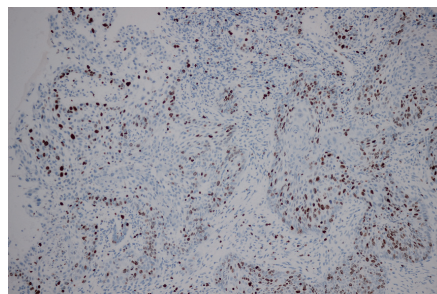
表2 宫颈浸润性鳞癌和腺癌 Ep-CAM, Ki67 高表达率的比较 [ $n(\%)$ ]

指标	浸润性鳞癌( $n=50$ )	腺癌( $n=44$ )	$\chi^2$	$P$
Ep-CAM	45 (90.0)	32 (72.7)	4.713	0.030
Ki67	47 (94.0)	41 (93.2)	0.026	0.811

**2.3 宫颈癌不同临床分期 Ep-CAM, Ki67 高表达率的比较** 见表3。94例宫颈癌患者IA~II A期49例, II B~IV期45例。比较不同临床分期宫颈组织 Ep-CAM, Ki67 表达率,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。

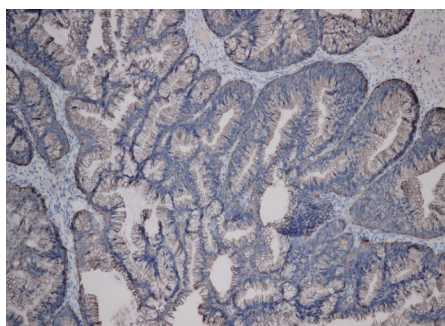


A. Ep-CAM

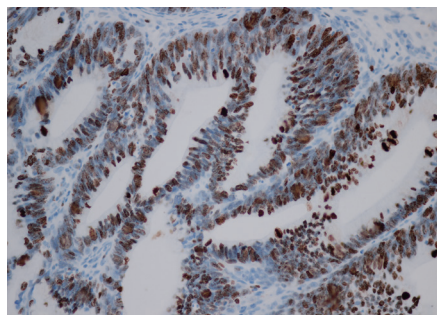


B. Ki67

图1 宫颈鳞癌 Ep-CAM, Ki67 阳性表达



A. Ep-CAM



B. Ki67

图2 宫颈腺癌 Ep-CAM, Ki67 阳性表达

表3 宫颈癌不同临床分期 Ep-CAM, Ki67 高表达率的比较 [(n(%))]

指标	IA~II A期 (n=49)	II B~IV期 (n=45)	$\chi^2$	P
Ep-CAM	35 (71.4)	42 (93.3)	7.598	0.006
Ki67	37 (75.5)	44 (97.7)	9.760	0.002

### 3 讨论

近年来学者不断致力于肿瘤分子的研究,希望给肿瘤患者的诊疗带来更多的益处。Ep-CAM,亦被称为 CD326,是一种 I 型跨膜糖蛋白分子,表达于部分正常组织和上皮组织源性的恶性肿瘤,通过对肿瘤干细胞、实质与间质黏附力、肿瘤信号传导、肿瘤微环境等方面的影响促进肿瘤细胞的增殖与扩散<sup>[5-6]</sup>。目前国内学者对于 Ep-CAM 在宫颈癌方面的研究非常少,国外学者报道 Ep-CAM 对宫颈癌的进展及严重程度有预测作用<sup>[7]</sup>。Ki67 是一种与细胞增殖有关的核内蛋白,通过对细胞周期的影响促进细胞的增殖,能够协助判断肿瘤细胞的增殖状态,从而判断预后<sup>[8]</sup>。本研究对比其他宫颈组织,对宫颈癌组织进行 Ep-CAM 和 Ki67 联合检测,一方面研究 Ep-CAM 在宫颈组织不同状态的表达情况,另一方面在 Ki67 的阳性表达基础上,通过 Ep-CAM 的表达分析肿瘤细胞的生物学行为,并进一步对不同病理类型、不同临床分期进行研究分析。

首先对 Ep-CAM 和 Ki67 在宫颈癌中的表达进行研究。结果显示,Ep-CAM 和 Ki67 在宫颈组织中的阳性率均为 100%,在 LSIL 的阳性率分别为 0% 和 9%,在 HSIL 的阳性率分别为 91% 和 87%,在正常宫颈组织的阳性率分别为 0% 和 6%。对上述结果进行分析,相比较 Ep-CAM, Ki67 在 LSIL 和正常宫颈组织低表达,而在宫颈癌组织中高表达,差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。宫颈癌 Ep-CAM 的阳性率虽然高于 HSIL,但差异无统计学意义,两者 Ki67 的阳性率有统计学差异 ( $P<0.05$ )。尤其是 Ep-CAM 值得一提,在正常宫颈组织和 LSIL 几乎不表达,但在 HSIL 与宫颈癌中明显表达,表明 Ep-CAM 能够很好提示宫颈异型性细胞的存在,并与异型性程度呈正比,是宫颈癌敏感性很强的肿瘤分子。Ki67 则能够很好提示恶性肿瘤细胞的增殖。因此 Ep-CAM 和 Ki67 能反映宫颈癌细胞的分化程度,对临床肿瘤诊断可起到辅助作用。

本研究还进一步对宫颈癌浸润性鳞癌和腺癌两种病理类型进行研究,分析比较 Ep-CAM, Ki67 的高表达率,结果表明宫颈浸润性鳞癌 Ep-CAM 的高表达高于腺癌,差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。Ki67 的高表达率两者差异无统计学意义。说明 Ep-CAM 在鳞状上皮中的表达强于腺上皮,可能不同肿瘤干细胞来源的细胞肿瘤分子



的表达有差异。

本研究还对宫颈癌患者不同的临床分期进行研究,比较早期宫颈癌与中晚期宫颈癌组织 Ep-CAM, Ki67 的高表达率。有研究表明, Ki67 病变部位与阳性表达部位基本一致,并且病变部位级别越高阳性程度越高<sup>[9]</sup>。本研究结果表明,中晚期宫颈癌 Ep-CAM 和 Ki67 高表达率显著高于早期,差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。说明 Ep-CAM 和 Ki67 两个标志物通过各自不同的机制关联宫颈癌细胞的浸润与转移。这一点不仅能够帮助临床从分子学角度进行预后评价,还可以为宫颈癌的分子治疗提供理论依据。国外有学者<sup>[10]</sup>体外以 Ep-CAM 抗体为基础进行免疫治疗,为多种侵袭性肿瘤的治疗带来曙光。Ep-CAM 抗体对宫颈癌的作用也仍然值得期待。

综上所述, Ep-CAM 和 Ki67 可作为宫颈癌的有效肿瘤标志物,既能提供协助诊断依据,还能评估癌细胞增殖状态,预测浸润及转移。希望研究结果还能进一步为宫颈癌的抗体治疗提供依据。本课题组还将继续结合 HPV 的感染以及晚期患者的生存期进行研究,以期进一步明确 Ep-CAM 和 Ki67 在宫颈癌中的作用机制及临床应用价值。

#### 参考文献:

- [1] FREDDIE B, JACQUES F, ISABELLE S, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018,68(6):394-424.
- [2] 刘娅, 贺巧, 余佳琪. 宫颈癌患者治疗前血浆凝血四项指标与生存率的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志. 2019,34(3):137-139,143.  
LIU Ya, HE Qiao, SHE Jiaqi. Correlation between the four indicators of coagulation and prognosis in patients with cervical carcinoma before treatment[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019,34(3):137-139,143.
- [3] ERLACH J C, FOKA H G, THOMPSON R L, et al. Epithelial cell adhesion molecule fragments and signaling in primary human liver cells[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(6): 4841-4851.
- [4] 张力忆, 蒋奉希, 桂定清. P16, Ki67, CK8, 17 在 CIN 及宫颈鳞癌中的临床表达及病理意义 [J]. 实用癌症杂志, 2018,33 (8) :1242-1244.  
ZHANG Liyi, JIANG Fengxi, GUI Dingqing. Clinical expression and pathological significance of p16, Ki67 and cytokeratin 8,17 in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma[J]. The Practical Journal of Cancer, 2018,33(8):1242-1244.
- [5] BOESCH M, SPIZZO G, SEEGER A. Concise review: Aggressive colorectal cancer: role of epithelial cell adhesion molecule in cancer stem cells and Epithelial-to-Mesenchymal transition[J]. Stem Cells Transl Med. 2018, 7(6):495-501.
- [6] HUANG Li, YANG Yanhong, YANG Fei, et al. Functions of EpCAM in physiological processes and diseases[J]. Int J Mol Med. 2018, 42(4):1771-1785.
- [7] CHANTIMA W, THEPTHAI C, CHEUNSUCHON P, et al. EpCAM expression in squamous cell carcinoma of the uterine cervix detected by monoclonal antibody to the membrane-proximal part of EpCAM[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 811-818.
- [8] 李易非, 史飞涛, 吴承蓉等. MK、Ki67 在胃癌中异常表达及其与胃癌的临床关系 [J]. 南方医科大学学报, 2014,34(10):1534-1536,1540.  
LI Yifei, SHI Feitao, WU Chengrong, et al. Differential expression of Midkine and Ki67 in gastric carcinoma and the clinical implications[J]. J South Med Univ, 2014,34(10):1534-1536.
- [9] 莫俊华, 罗道升, 莫志锋, 等. 囊性肾癌组织 p73, p53 和 Ki67 的表达及其临床意义 [J]. 海南医学, 2016, 27 (8) : 1211-1213.  
MO JunHua, LUO Daosheng, MO Zhifeng, et al. Expression and clinical significance of p73, p53 and Ki67 in cystic renal cell carcinoma[J]. Hainan Medical Journal, 2016,27(8):1211-1213.
- [10] HONG Ri, ZHOU Yuhai, TIAN Xiujuan, et al. Selective inhibition of IDO1, D-1-methyl-tryptophan (D-1MT), effectively increased EpCAM/CD3-bispecific BiTE antibody MT110 efficacy against IDO1<sup>hi</sup> breast cancer via enhancing immune cells activity[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 54: 118-124.

收稿日期: 2019-09-11

修回日期: 2019-10-14

欢迎来稿 欢迎订阅