

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.027

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.027>

## Claudin 家族与食管癌发生发展的关系

尚晋文<sup>1</sup>, 白睿华<sup>1</sup>, 马一杰<sup>2</sup> 综述 李宁<sup>2</sup>, 张成娟<sup>1</sup> 审校

(郑州大学附属肿瘤医院, 河南省肿瘤医院 1. 临床病理中心; 2. 消化科, 郑州 450008)

**[摘要]** 闭合蛋白(Claudin, CLDN)家族是一种上皮细胞间紧密连接的骨架蛋白, 其表达异常可引起细胞黏附性减弱、分化程度降低及侵袭性增加。近年来, 许多研究表明CLDN与各种恶性肿瘤的发生发展密切相关。CLDN已经被发现在许多肿瘤细胞中表达, 不同组织或细胞中的表达具有明显差异性。然而, 其在食管癌发生发展中的表达变化及调控机制暂不明确。研究者们进行了大量临床及基础实验, 试图对CLDN的异常表达与食管癌的发生发展的关系进行研究, 为未来食管癌的治疗特别是探讨转移机制提供新的分子生物学标志物。本文将对CLDN家族在食管癌中的表达、对肿瘤发生发展的影响及其分子机制进行分类阐述。

**[关键词]** 闭合蛋白; 食管癌; 标记; 转移

## Relationship of claudin family with the occurrence and development of esophageal cancer

SHANG Jinwen<sup>1</sup>, BAI Ruihua<sup>1</sup>, MA Yijie<sup>2</sup>, LI Ning<sup>2</sup>, ZHANG Chengjuan<sup>1</sup>

(1. Clinicopathology Center; 2. Department of Gastroenterology, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China)

**Abstract** Claudin (CLDN) is a kind of cytoskeleton protein which tightly connects epithelial cells, and its abnormal expression can reduce the adhesion of cells, decrease the degree of differentiation and increase the invasiveness. In recent years, many studies show that CLDN is closely related to the development of various malignant tumors. CLDN has been found to be expressed in many tumor cells, with obvious differences in expression between different tissues or cells. However, the changes in CLDN expression and mechanisms of regulation in esophageal cancer are not clear yet. and Researchers have conducted a large number of clinical and basic experiments to try to study the relationship between abnormal expression of CLDN and the occurrence and development of esophageal cancer, so as to provide new molecular markers for future treatment of esophageal cancer, especially to explore the metastasis mechanism. In this paper, the expression of CLDN family in esophageal cancer, its influence on tumorigenesis and development, and its molecular mechanism were classified.

**Keywords** Claudin; esophageal cancer; marker; metastasis

收稿日期 (Date of reception): 2019-03-11

通信作者 (Corresponding author): 张成娟, Email: zcj2016@126.com

食管癌为消化道常见恶性肿瘤之一,分为食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinomas, ESCC)与食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)。在世界范围内,亚洲人群较易发生鳞状细胞癌,西方人群发生腺癌的概率更高。大部分食管鳞癌患者预后较差,复发和转移是影响食管鳞癌预后的两大原因。其中细胞黏附功能的丧失是癌症转移过程中的一个重要环节。闭合蛋白(Claudin, CLDN)家族作为紧密连接(tight junctions)整合膜蛋白家族之一,是紧密连接的重要结构和功能成分。CLDN家族成员有27种<sup>[1]</sup>,经典CLDN包括CLDN-1~10, 14, 15, 17及19,非经典CLDN包括CLDN-11~13, 16, 18及20~24<sup>[2]</sup>。CLDN分子由4个跨膜结构域和2个细胞外环组成,胞质中有N端和C端,此分子的第1个外环结构中存在高度保守的氨基酸序列,该序列可作为识别CLDN分子的标志。

## 1 CLDN 的表达

CLDN存在于正常组织、增生性组织、良性肿瘤和具有上皮结构的恶性肿瘤中。根据CLDN家族成员在癌症中的差异性表达,可被用来确认某种特定的恶性肿瘤类型,为鉴别肿瘤的病理类型提供更多的证据。多数研究<sup>[3-7]</sup>通过免疫组织化学染色分析,对比正常食管鳞状上皮组织与食管鳞癌、食管腺癌中CLDN的表达情况,发现部分CLDN在食管鳞癌及食管腺癌组织中高表达,而在

正常食管鳞状上皮组织中低表达或不表达。

### 1.1 CLDN 在食管鳞状细胞癌中的表达

在食管鳞状细胞癌中, Györfy等<sup>[3]</sup>分析检测mRNA表达情况,发现Claudin-1在食管鳞癌比正常食管鳞状上皮细胞中表达显著增高。相反地, Sung等<sup>[8]</sup>发现在164例食管鳞癌中,有122例(74%) ESCC中CLDN-4低表达。Shi等<sup>[9]</sup>同样发现:食管鳞癌组织中CLDN-4和mRNA水平下调,且CLDN-4的低表达与较高的T分期、淋巴转移和复发状态相关,低表达CLDN-4患者有较高的3年复发率和较低的5年生存率。CLDN-5在正常食管鳞状上皮细胞中不表达<sup>[4]</sup>。

### 1.2 CLDN 在食管腺癌细胞中的表达

在食管腺癌中,CLDN与食管鳞癌有相似的表达情况。Takala等<sup>[5]</sup>发现CLDN-3, CLDN-4及CLDN-5在正常食管鳞状上皮细胞中表达很低,而在食管腺癌中高表达。同样也有研究<sup>[6-7]</sup>表明:CLDN-3在食管腺癌中高表达,同时CLDN-4表达也适度增加,而在Barrett's黏膜、腺癌及正常食管上皮细胞中,CLDN-7的表达未见显著差异<sup>[6]</sup>。Györfy等<sup>[3]</sup>发现CLDN-3及4在Barrett食管及食管腺癌中表达比凹状腺上皮中显著,且CLDN-2在食管腺癌中比Barrett食管中表达显著。此外, Montgomery等<sup>[6]</sup>在正常食管上皮细胞未能检测到CLDN-3的表达,且CLDN-4及CLDN-7表达水平低(表1)。

表1 CLDN在食管癌中的表达情况

Table 1 Expression of CLDN in esophageal cancer

组织	CLDN-1	CLDN-2	CLDN-3	CLDN-4	CLDN-5	CLDN-7
食管鳞癌中	高	—	—	低	—	无差异
食管腺癌	—	高	高	高	高	无差异
正常鳞状上皮	—	—	低/无	低	低/无	无差异/低

## 2 CLDN 与食管癌的转移及预后

### 2.1 CLDN 与食管癌的转移

食管癌转移的具体机制尚不明确。肿瘤细胞脱离原发肿瘤组织是转移的第一步,主要是由于细胞间黏连结构及其功能的改变所导致。细胞间黏附结构的破坏和细胞极性的丧失是上皮细胞

恶性转化的标志,是上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的一部分<sup>[9]</sup>。CLDN的表达缺失可使组织渗透屏障遭到损坏,细胞极性消失,细胞与细胞间的黏附力减小,因而导致肿瘤的发生和发展。研究<sup>[10]</sup>发现在肿瘤侵袭淋巴血管的病例中CLDN表达显著减低。Lee等<sup>[11]</sup>证实CLDN-4, CLDN-7的下调与肿瘤的侵袭增强有

关, 而CLDN的过表达则减少肿瘤的侵袭。Lioni等<sup>[12]</sup>发现CLDN-7过表达上调E-cadherin表达, 使细胞黏附性增加, 侵袭能力减低。无独有偶, Shi等<sup>[9]</sup>通过建立2个稳定的CLDN-4沉默细胞系, 表明CLDN-4表达减低可促进体外食管鳞癌细胞的生长, 并提高肿瘤细胞集落形成及侵袭能力。

而CLDN-5的表达则表现出相反的结果。Chiba等<sup>[4]</sup>对110例食管鳞状细胞癌患者进行评估, 发现CLDN-5表达阳性的17个患者中有10个出现淋巴结转移, 而表达阴性的93个患者中, 只有23个出现淋巴结转移, 发现CLDN-5表达阳性与淋巴结的淋巴窦内皮细胞表达的细胞间连接中特定分子结构的关系密切, 由此提出CLDN-5的异常表达可能反映了肿瘤细胞的恶性潜能。

表2 CLDN与食管鳞癌发生发展关系

Table 2 Relationship between CLDN and the occurrence and development of esophageal cancer

病理特征	CLDN-1	CLDN-2	CLDN-3	CLDN-4	CLDN-5	CLDN-7
淋巴结转移	—	—	—	负相关	正相关	负相关
5年生存率	—	—	—	正相关	—	—
侵袭性	负相关	—	—	负相关	—	负相关

### 3 CLDN在食管癌发生发展中的作用机制探讨

Lioni等<sup>[12]</sup>通过小干扰RNA敲除食管鳞癌细胞中的CLDN-7导致E-cadherin表达减低, 肿瘤细胞生长加快, 在三维模型中表现为侵袭性增加, 由此提出CLDN-7表达调控E-cadherin的机制可能解释食管鳞癌及丢失正常上皮结构的组织中观察到的侵袭情况; 同时发现过表达的E-cadherin使细胞与细胞间黏连水平升高。针对CLDN-7通过基因途径调节E-cadherin在食管鳞癌中的表达, 提出CLDN-7表达在食管鳞癌进展中表现出重要的地位。Sung等<sup>[8]</sup>通过对21个组织样本(17个癌变, 4个正常上皮)进行定量甲基化特异性PCR技术分析, 并检测mRNA表达水平, 发现正常鳞状上皮细胞主要为未甲基化, 食管鳞癌细胞为高甲基化; 根据免疫组织化学结果食管癌细胞中CLDN-4低表达, 证明了CLDN-4的缺失与启

### 2.2 CLDN与预后的关系

食管鳞状细胞癌患者术后复发率高是其预后不良的主要原因<sup>[9]</sup>。Miyamoto等<sup>[10]</sup>通过Kaplan-Meier方法证明了CLDN-1表达减低与食管鳞状上皮细胞癌的复发状态有关, 同时提出CLDN-1的低表达与较短的无病生存期和总生存期有关。有学者<sup>[11]</sup>证实: 食管鳞癌中CLDN-4表达减低, 肿瘤的侵袭性增强, 推断CLDN可能是导致癌细胞淋巴结转移和患者预后不良的主要原因, 可作为评估患者预后的重要标志物。然而, 在食管腺癌中, 相关研究<sup>[6]</sup>提出CLDN-3, CLDN-4, CLDN-7与患者预后无明显相关性。针对CLDN在食管鳞癌中的表达与预后的相关性比腺癌更显著, 可将其作为食管鳞癌复发及术后辅助治疗的参考指标<sup>[9]</sup>(表2)。

动子高甲基化有关。同时, Györfy等<sup>[3]</sup>建议将CLDN-4作为肿瘤表达紧密连接蛋白辅助治疗的靶向标志。

Kuo等<sup>[13]</sup>通过74例食管鳞癌手术标本分析Nm23H1和CLDN与食管鳞癌的肿瘤侵袭的机制, 提出Nm23H1表达的减少激活了AKT信号通路, 导致CLDN-1表达的减少, 增强了食管鳞癌细胞的侵袭性。Lee等<sup>[11]</sup>为研究TWIST1和CLDN-4在食管癌细胞系和组织中显著的负相关关系, 调查了198例食管鳞癌患者, 对其肿瘤组织进行免疫组织化学染色, 发现携带CLDN-4启动子区域的C4P1载体转染TWIST1后, 在转录水平上特异性下调CLDN-4的表达, TWIST1高/CLDN-4低表达的患者临床预后最差, 而TWIST1低/CLDN-4高表达的患者预后最好, 证明TWIST1的诱导直接导致CLDN-4在转录水平和蛋白水平表达下调, 并以序列特异性的方式抑制CLDN-4表达下调(表3)。

表3 CLDN在食管癌发生发展中的分子作用机制

Table 3 Molecular mechanism of CLDN in the development of esophageal cancer

分子特征	CLDN-1	CLDN-2	CLDN-3	CLDN-4	CLDN-5	CLDN-7
E-cadherin	—	—	—	—	—	正相关
TWIST1	—	—	—	正相关	—	—
Nm23H1	正相关	—	—	负相关	—	—
甲基化	—	—	—	负相关	—	—

## 4 结语

CLDN家族不同成员在食管癌中的表达不尽相同, CLDN-1, CLDN-3, CLDN-5在食管癌中高表达, 而CLDN-4, CLDN-7在食管癌组织中低表达。CLDN表达降低导致肿瘤的侵袭性增强, 且被充分证实其在食管癌的发生、复发、转移及预后中起至关重要的作用。肿瘤和正常细胞间产生的差异表达模式, 使CLDN的表达变化更容易获得, 由此可实现治疗干预。CLDN可能成为食管鳞癌复发及术后辅助治疗新的分子生物学标志。CLDN在细胞表面表达, 包含2个细胞外区域, 可以作为潜在的靶向位点。虽然CLDN蛋白家族成员之间在肿瘤中的相互作用的机制尚未明确, 但对于CLDN进一步研究可为肿瘤的早期诊断、治疗等提供更多的可能。

## 参考文献

- 李懿. Claudin-1在食管鳞癌中的表达及对凋亡、细胞自噬影响的研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2016.  
LI Yi. The expression of claudin-1 in esophageal squamous cell carcinoma and its effect on apoptosis and autophagy[D]. Luzhou: Southwest Medical University, 2016.
- Ding L, Lu Z, Lu Q, et al. The claudin family of proteins in human malignancy: a clinical perspective[J]. *Cancer Manag Res*, 2013, 8(5): 367-375.
- Györffy H, Holczbauer A, Nagy P, et al. Claudin expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma[J]. *Virchows Arch*, 2005, 447(6): 961-968.
- Chiba T, Kawachi H, Kawano T, et al. Independent histological risk factors for lymph node metastasis of superficial esophageal squamous cell carcinoma; implication of claudin-Immunohistochemistry for expanding the indications of endoscopic resection[J]. *Dis Esophagus*, 2010, 23(5): 398-407.
- Takala H, Saarnio J, Wiik H, et al. Claudins 1, 3, 4, 5 and 7 in esophageal cancer: loss of claudin 3 and 4 expression is associated with metastatic behavior[J]. *APMIS*, 2007, 115(7): 838-847.
- Montgomery E, Mamelak AJ, Gibson M, et al. Overexpression of claudin proteins in esophageal adenocarcinoma and its precursor lesions[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2006, 14(1): 24-30.
- Srivastava S, Liew MS, McKeon F, et al. Immunohistochemical analysis of metaplastic non-goblet columnar lined oesophagus shows phenotypic similarities to Barrett's oesophagus: a study in an Asian population[J]. *Dig Liver Dis*, 2013, 46(2): 170-175.
- Sung CO, Han SY, Kim SH, et al. Low expression of claudin-4 is associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(1): 273-281.
- Shi M, Wang Z, Song L, et al. Low expression of claudin-4: an indicator of recurrence in esophageal squamous cell carcinoma after Ivor Lewis esophagectomy?[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(5): 951.
- Miyamoto K, Kusumi T, Sato F, et al. Decreased expression of claudin-1 is correlated with recurrence status in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Biomed Res*, 2008, 29(2): 71-76.
- Lee KW, Lee NK, Kim JH, et al. Twist1 causes the transcriptional repression of claudin-4 with prognostic significance in esophageal cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 423(3): 454-460.
- Lioni M, Brafford P, Andl C, et al. Dysregulation of claudin-7 leads to loss of E-cadherin expression and the increased invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells[J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(2): 709-721.
- Kuo KT, Chen CL, Chou TY, et al. Nm23H1 mediates tumor invasion in esophageal squamous cell carcinoma by regulation of CLDN1 through the AKT signaling[J]. *Oncogenesis*, 2016, 5(7): e239.

本文引用: 尚晋文, 白睿华, 马一杰, 李宁, 张成娟. Claudin家族与食管癌发生发展的关系[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(10): 2277-2280. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.027

Cite this article as: SHANG Jinwen, BAI Ruihua, MA Yijie, LI Ning, ZHANG Chengjuan. Relationship of claudin family with the occurrence and development of esophageal cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(10): 2277-2280. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.027