

文章编号:1005-6947(2004)04-0303-03

· 简要论著 ·

CD44v6 和 E-上皮钙黏附素在胃癌中的表达与预后的关系

谷化平¹, 尚培中², 周翠玲³

(解放军第二五一医院 1. 病理科 2. 普外科, 河北 张家口 075000; 3. 河北省张家口医学院第一附属医院 普外科, 河北 张家口 075000)

摘要:为探讨 CD44v6 和 E-上皮钙黏附素 (E-cadherin, ED) 蛋白表达与胃癌病理生物学行为的关系。笔者用免疫组化技术检测了 17 例早期胃癌、21 例中期胃癌和 57 例晚期胃癌组织的 CD44v6 和 ED 蛋白,并结合肿瘤的病理生物学行为和临床随访资料进行分析。结果示胃癌中 CD44v6 和 ED 蛋白表达阳性率分别为 83.2% 和 50.5%。晚期胃癌 CD44v6 表达阳性率明显高于早、中期胃癌 ($P < 0.05$),而 ED 表达阳性率则明显低于早、中期胃癌 ($P < 0.05$);两者均与胃癌浆膜浸润,淋巴结转移和患者预后呈正相关 ($P < 0.05$)。CD44v6 表达与 ED 表达呈负相关 ($r = -0.44, P < 0.001$)。提示 CD44v6 和 ED 可以作为估计胃癌预后的客观指标。

关键词:胃肿瘤/病理学; CD44v6; E-上皮钙黏附素

中图分类号:R735.2

文献标识码:B

CD44v6 和 E-上皮钙黏附素 (E-cadherin, ED) 均为细胞黏附分子 (cell adhesion molecules, CAM) 成员,其表达与肿瘤侵袭和转移相关^[1~5]。作者采用免疫组织化学 (免疫组化) 技术,探讨 CD44v6 和 ED 表达与肿瘤临床病理生物学行为和胃癌患者预后的关系,以及 CD44v6 与 ED 表达之间的相关性,为判断胃癌患者预后提供有用的参考指标。

1 材料和方法

1.1 标本来源

取解放军第二五一医院手术切除胃癌标本 95 例。按全国胃癌协作组制定的有关胃癌大体分型、临床病理分期等规范进行病理诊断。其中早期胃癌 17 例,中期胃癌 21 例和晚期胃癌 57 例;有浆膜浸润者 45 例,无浆膜浸润者 50 例;有淋巴结转移者 68 例,无淋巴结转移者 27 例。95 例胃癌标本中,获术后满 5 年随访者 70 例,其中死亡 51 例,尚存者 19 例。选取癌旁黏膜 (距癌灶 $< 2\text{cm}$) 15 例和正常胃黏膜 (距癌灶 $> 5\text{cm}$) 10 例作为对照观

察。标本均经 10% 福尔马林固定,石蜡包埋,4 μm 厚连续切片。

1.2 试剂

鼠抗 CD44v6 和 ED 单克隆抗体、生物素化酪胺盐 (BT) 和催化信号放大 (catalyzed signal amplification, CSA) 试剂盒均为丹麦 Dako 公司产品。

1.3 免疫组化染色

采用 CSA 法,按照文献报道的方法操作^[5]。实验用已知 CD44v6 和 ED 阳性大肠癌组织作为阳性对照,用 PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.4 结果判断

阳性信号呈棕黄色。根据染色强度及显色癌细胞比例将染色结果分为 (-), (+), (++) 三级。(1)按切片中细胞显色有无及深浅评分:无显色为 0 分,棕黄色为 1 分,棕褐色为 2 分。(2)根据显色癌细胞的比列记分: $< 30\%$ 为 1 分; $31\% \sim 70\%$ 为 2 分; $> 71\%$ 为 3 分。每例肿瘤的积分 = (1) + (2),按积分高低分:0 分为阴性 (-),1~3 分为弱阳性 (+),4~6 分为强阳性 (++)。

1.5 统计学处理

采用 χ^2 检验组间差异的显著性;用相关分析确定两指标之间的关系。

收稿日期:2002-09-09; 修订日期:2003-07-08。

作者简介:谷化平 (1950-),男,安徽濉溪人,解放军第二五一医院副主任医师,主要从事肿瘤临床病理学方面的研究。

2 结果

2.1 CD44v6 和 ED 的表达

CD44v6 和 ED 免疫组化染色阳性产物呈棕黄色或棕褐色,定位于细胞质和细胞膜。在 15 例癌旁胃黏膜和 10 例正常胃黏膜组织中,均见 CD44v6 弱阳性反应和 ED 强阳性反应。95 例原发性胃癌中,CD44v6 和 ED 阳性表达分别为 79 例(83.2%)和 48 例(50.5%)。

2.2 CD44v6 和 ED 表达与胃癌临床病理指标的关系

CD44v6 和 ED 表达与胃癌的肿瘤大小和组织类型无关,与胃癌的临床病理分期,浆膜浸润,淋巴结转移有关;胃癌晚期、浆膜有浸润、淋巴结有转移

者 CD44v6 阳性率有升高,而 ED 阳性率明显降低,差异均有显著性(表 1)。

2.3 CD44v6 和 ED 表达与胃癌患者预后的关系

95 例胃癌标本中,获得满 5 年以上随访者 70 例,其中 CD44v6 和 ED 表达阳性者分别为 55 例(78.6%)和 40 例(57.1%)。CD44v6 高表达和 ED 低表达的患者其术后长期生存率低($P < 0.05$)(表 2)。

2.4 CD44v6 表达与 ED 表达之间的关系

在 CD44v6 阳性表达的 79 例胃癌中,ED 阳性表达者 32 例(40.5%),在 CD44v6 阴性的 16 例胃癌中,ED 均为阳性表达(100%)。CD44v6 表达与 ED 表达呈负相关($r = -0.44$, $P < 0.001$)。

表 1 CD44v6 和 ED 表达与胃癌临床病理指标的关系

临床病理特征	n	CD44v6 表达				ED 表达			
		(-)	(+)	(++)	阳性数(%)	(-)	(+)	(++)	阳性数(%)
肿瘤大小									
≤4cm	34	7	12	15	27(79.4)	15	10	9	19(55.9)
>4cm	61	9	21	31	52(85.2)	32	13	16	29(47.5)
临床病理分期									
早期胃癌	17	6	7	4	11(64.7)	0	5	12	17(100)
中期胃癌	21	5	10	6	16(76.2)	7	4	10	14(66.7)
晚期胃癌	57	5	16	36	52(91.2) ¹⁾	40	14	3	17(29.8) ¹⁾
浆膜浸润									
无	55	13	20	22	42(76.4)	22	15	18	33(60.0)
有	40	3	13	24	37(92.5) ²⁾	25	8	7	15(37.5) ²⁾
淋巴结转移									
无	27	9	5	13	18(66.7)	7	7	13	20(74.1)
有	68	7	28	33	61(89.7) ³⁾	40	16	12	28(41.2) ³⁾

注:1)与早、中期组比较, $P < 0.05$; 2)与无浆膜浸润组比较, $P < 0.05$; 3)与无转移组比较, $P < 0.05$

表 2 CD44v6 和 ED 表达与胃癌患者预后的关系

随访(满 5 年)	n	CD44v6 表达				ED 表达			
		(-)	(+)	(++)	阳性数(%)	(-)	(+)	(++)	阳性数(%)
生存	19	7	7	5	12(63.2)	5	4	10	14(73.7)
死亡	51	8	19	24	43(84.3)	25	14	12	26(51.0)
P	-	-	-	-	< 0.05	-	-	-	< 0.05

3 讨论

CD44是一个近年来很受关注而分布极为广泛的细胞表面黏附分子,根据其基因外显子表达方式的不同,编码两种不同类型的蛋白即标准型CD44s和变异型CD44v。在不同的细胞上由于CD44结构的差异而介导不同的功能。CD44s在生理状态下主要参与细胞与细胞、细胞与间质之间的黏连,介导淋巴细胞的归巢及细胞的迁移。CD44v则主要出现在机体的病理过程,特别是肿瘤的发生发展过程中。CD44v6是CD44的一种拼接变异体,其表达可改变肿瘤细胞表面黏附分子的构成和功能,有助于肿瘤细胞获得转移潜能。CD44v可改变肿瘤细胞表面黏附分子的构成和功能,使肿瘤细胞侵袭与转移的能力增强。近年来发现,CD44v6的过量表达与多种人体恶性肿瘤,如乳腺癌、结肠癌、恶性黑色素瘤等许多肿瘤的发生发展、侵袭和转移密切相关^[1,2]。ED是钙黏附蛋白分子家族中跨膜蛋白亚型的一种,主要存在于人和动物的上皮细胞,集中表达在黏着连接,对维护上皮细胞的形态和结构完整性方面起着重要作用。人的ED基因定位于染色体16q22.1,基因组DNA全长约100kb,其中含16个外显子。ED主要介导同型细胞的黏附功能,ED表达下降或缺失,细胞间的相互黏附力下降,进一步使细胞易于分散而向外周浸润性生长;一旦获得转移的必要条件,便可脱离原发灶而发生转移。这已在甲状腺乳头状癌、膀胱癌、前列腺癌和胆囊癌等的研究中得到证实^[3~5]。本文结果显示,在癌旁和正常胃黏膜组织中,CD44v6蛋白多呈弱阳性表达,而ED多呈强阳性表达。在胃癌组织中,CD44v6高表达阳性率和ED低表达阳性率在晚期

胃癌中均显著高于早、中期胃癌,伴浆膜浸润和淋巴结转移的胃癌显著高于无浆膜浸润和无淋巴结转移的胃癌($P < 0.05$)。表明CD44v6的上调和ED的下调与胃癌的发生密切相关,并在胃癌的临床进展和转移过程中起着重要的作用。检测此两基因的表达对估计胃癌的转移及判断患者生存状况有重要意义,可作为评估胃癌生物学行为和预后的参考指标。

本研究发现,胃癌组织的CD44v6表达与ED表达之间呈负相关($r = -0.44$, $P < 0.001$)。表明CD44v6和ED在胃癌的发生、细胞增殖、分化和转移的病理过程中具有相互诱导的负调节作用。

参考文献:

- [1] Yamaguchi A, Goi T, Seki K, *et al.* Clinical significance of combined immunohistochemical detection of CD44v6 and sialyl Lex expression for colorectal cancer patients undergoing curative resection [J]. *Oncology*, 1998, 55(5):400-403.
- [2] 谷化平,尚培中,周翠玲. 甲状腺肿瘤中CD44v6表达及其意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2002, 11(5):303-304.
- [3] Bornman DM, Mathew S, Alsrue J, *et al.* Methylation of the E-cadherin gene bladder neoplasia and in normal urothelial expression from elderly individuals [J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(3):831-835.
- [4] Naito A, Lease H, Kuzushina T, *et al.* Clinical significance of E-cadherin expression in thyroid neoplasms [J]. *J Surg Oncol*, 2001, 76(3):176-180.
- [5] 谷化平,刘艳茹,尚培中. nm23H1和E-cadherin基因蛋白在胆囊癌组织中的表达[J]. *中国现代普通外科进展杂志*, 2002, 5(1):29-31.