

文章编号:1005-6947(2007)04-0384-03

· 简要论著 ·

结直肠癌组织中 CD44v6 和 survivin 的蛋白表达及意义

李宏伟, 胡海霞, 李艳红, 黄勇, 熊正文

(河北张家口解放军第二五一医院 病理科, 河北 张家口 075000)

摘要:为探讨结直肠癌组织中 CD44v6 和 survivin 蛋白表达及其与临床病理参数的关系。笔者采用微波-LSAB 免疫组化染色法检测 60 例结直肠癌组织中 CD44v6 和 survivin 的表达情况, 并分析其与结直肠癌浸润转移的关系。结果显示 CD44v6 阳性表达主要在细胞膜和细胞质, survivin 主要在细胞质。60 例结直肠癌 CD44v6 和 survivin 蛋白阳性表达率分别为 71.7% 和 65.0%。它们与肿瘤临床 Dukes 分期、浸润程度、淋巴结转移及术后复发有关 ($P < 0.05$)。提示分别检测 CD44v6 和 survivin 蛋白表达, 对了解结直肠癌的生物学行为和判断患者的预后有一定价值

[中国普通外科杂志, 2007, 16(4): 384-386]

关键词: 结直肠肿瘤; 肿瘤转移; 肿瘤复发; CD44v6; survivin; 免疫组织化学

中图分类号: R735.34

文献标识码: B

恶性肿瘤的形成和转移是一个多基因、多因子共同作用的结果, 探讨和寻找与肿瘤发生或转移的相关性生物学标志, 是肿瘤学基础与临床研究的主题之一。CD44V6 的表达在多种恶性肿瘤中发挥了介导细胞间黏附、参与信号传递作用, 并在肿瘤的转移中有潜在的作用, 与多种恶性肿瘤的转移及预后密切相关^[1-3]。生存蛋白 (survivin) 是一种抗凋亡因子, 属凋亡抑制蛋白家族的新成员^[4]。其在正常成熟的组织中不表达, 而在人类多种肿瘤组织中广泛表达, 其过度表达与肿瘤的发生发展密切相关^[5]。笔者采用免疫组织化学方法, 检测结直肠癌组织中 CD44v6 和 survivin 蛋白的表达, 以探讨其与结直肠癌浸润、转移的关系及两种蛋白表达的相互关系, 为判断结直肠癌的生物学行为和患者预后提供参考指标。

1 资料与方法

1.1 分组及一般资料

(1) 结直肠癌组: 收集我院外科 2000 年 5 月—

2005 年 8 月间手术切除结直肠癌标本 60 例。(2) 对照组: 取自上述大肠病例的远离结直肠癌 4 cm 以上, 并经病理切片证实无癌及增生等病理改变的正常大肠黏膜组织 10 例。所有标本经 10% 福尔马林固定 12 ~ 24 h, 常规石蜡切片 4 μ m 厚, 65 ~ 70 $^{\circ}$ C 烤片 1.0 ~ 1.5 h。

1.2 试剂

鼠抗人 CD44v6 和 survivin 单克隆抗体、DAB 显色液均为福州迈新生物有限公司提供 (均为即用型); LSAB 试剂盒为丹麦 DAKO 公司产品。

1.3 检测方法

采用微波-LSAB 法, 参照文献报道方法操作^[6-7]。实验采用已知 CD44v6 和 survivin 阳性的胃癌组织作为阳性对照, 用磷酸盐缓冲液 (PBS) 代替一抗或生物素标记的二抗作为阴性对照。

1.4 结果判定

免疫组化染色阳性信号呈棕褐色或棕黄色。CD44v6 定位于细胞膜和/或细胞质; survivin 定位于细胞质。每张切片随机观察具有代表性的 50 个高倍视野, 阳性细胞 $\geq 10\%$ 定为阳性病例, $< 10\%$ 或无着色者为阴性病例。

收稿日期: 2006-10-23; 修订日期: 2006-04-02。

作者简介: 李宏伟, 男, 河北迁安人, 河北张家口解放军第二五一医院在读医学硕士研究生, 主要从事临床肿瘤病理学方面的研究。

通讯作者: 李宏伟 E-mail: lhwei194@163.com

1.5 统计学处理

采用 χ^2 检验组间差异的显著性; $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 CD44v6 和 Survivin 蛋白表达

CD44v6 (图 1) 和 survivin (图 2) 阳性物质定位于细胞膜和/或细胞质。10 例对照组大肠黏膜

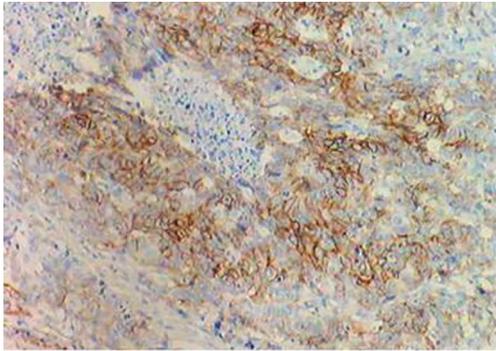


图 1 结直肠癌细胞膜、细胞质 CD44v6 蛋白免疫组化染色阳性(MW-LSAB × 200)

组织 CD44v6 和 survivin 免疫组化染色均为阴性。60 例结直肠癌组织中 CD44v6 和 survivin 阳性表达率分别为 71.7% (43/60) 和 65.0% (39/60)。CD44v6 和 survivin 蛋白表达与结直肠癌组织分化程度及患者的性别无关,而与结直肠癌临床 Dukes 分期、浸润深度、淋巴结转移和复发有关,同一参数组间差异均有显著性 ($P < 0.05$) (表 1)。

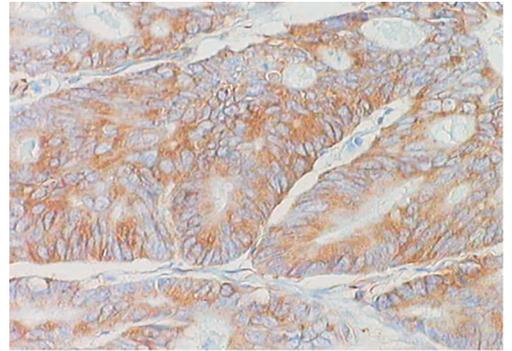


图 2 结直肠癌细胞质 Survivin 蛋白免疫组化染色阳性(MW-LSAB × 200)

表 1 CD44v6 和 survivin 表达与结直肠癌临床病理参数的关系

临床病理参数	总例数	CD44v6 阳性		survivin 阳性	
		例数 (%)	P	例数 (%)	P
性别					
男	41	31(75.6)	>0.05	28(68.3)	>0.05
女	19	12(63.2)		11(57.9)	
Dukes 分期					
A+B 期	31	17(54.8)	<0.05	16(51.6)	<0.05
C+D 期	29	26(89.7)		23(79.3)	
分化程度					
高分化	16	11(68.8)	>0.05	9(56.3)	>0.05
中分化	36	25(69.4)		24(66.7)	
低分化	8	7(87.5)		6(75.0)	
浆膜浸润					
有	43	35(81.4)	<0.05	32(74.4)	<0.05
无	17	8(47.1)		7(41.2)	
淋巴结转移					
有	29	25(86.2)	<0.05	24(89.7)	<0.05
无	31	18(58.1)		15(54.8)	
术后复发					
有	27	23(85.2)	<0.05	22(58.1)	<0.05
无	33	20(60.6)		17(58.1)	

2.2 结直肠癌中 CD44v6 表达与 survivin 表达的相互关系

CD44v6 阳性表达的 43 例结直肠癌中, survivin 阳性表达者 28 例; CD44v6 阴性表达的 17 例结直肠癌中, survivin 阳性表达者 11 例。结果显示,结直肠癌中 CD44v6 表达与 survivin 表达无相关性 ($\chi^2 = 0.3462, P > 0.05$) (表 2)。

表 2 CD44v6 与 survivin 蛋白在结直肠癌中表达的相关性

CD44v6	n	survivin	
		(+)	(-)
(+)	43	28	15
(-)	17	11	6
合计	60	39	21

3 讨论

CD44 是一个分布极为广泛的细胞表面黏附分子。根据基因外显子表达方式的不同 CD44 编码两种不同类型的蛋白,即标准型 CD44s 和变异型 CD44v。CD44v6 是 CD44 的一种拼接变体,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。CD44v6 的促进转移作用机制可能是表达 CD44v6 的肿瘤

细胞与远隔的淋巴管和血管内某一配体结合,使转移至该处的肿瘤细胞更加稳定地寄宿与生长,从而有效地形成转移瘤。近年来通过免疫组化和原位杂交技术研究发现,CD44v6 蛋白和转录分子水平的过量表达与多种人体恶性肿瘤,如乳腺癌、胃癌、食管癌等许多肿瘤的发生发展、侵袭和转移密切相关^[8],认为 CD44v6 是目前判断癌肿转移、复发及预后的一项较好指标。本组资料表明,在结直肠癌组织中 CD44v6 表达与患者性别及分化程度无关。但随着 Dukes 分期的增高、浆膜浸润、淋巴结转移及术后复发,CD44v6 表达阳性率显著增高 ($P < 0.05$)。提示 CD44v6 在结直肠癌临床进展和浸润转移复发过程中起着重要的促进作用。本结果与桑占发等^[9]的结果一致。表明检测 CD44v6 表达可作为判断结直肠癌生物学行为和预测患者预后的可靠指标之一。

survivin 的功能类似 bcl-2 抑制凋亡基因,定位在 17q25 染色体上。在各种人体肿瘤组织中均有 survivin mRNA 和蛋白的过量表达^[10-12],故其可作为良恶性肿瘤判断的一个新的基因。本研究证实,60 例结直肠癌组织中 survivin 表达阳性率达 65%,而所有对照组的远离癌组织的结直肠组织 survivin 均呈阴性表达。提示 survivin 在结直肠癌组织中高表达。这可能是其参与结直肠癌发生发展的重要因素之一。Tanaka 等^[13]研究显示,survivin 的表达与肿瘤大小、组织学类型以及淋巴结转移等均无明显关系。本研究显示,survivin 蛋白的阳性表达与肿瘤分化程度无明显关系,这与某些学者的研究结果相一致^[14-15]。而 survivin 阳性表达率与结直肠癌浆膜浸润、淋巴结转移、术后复发及 Dukes' C + D 期组均有关 ($P < 0.05$)。故笔者认为,survivin 蛋白在结直肠癌中高表达与其生物学特性有关,可望作为判断结直肠癌发生、发展、转移等生物学行为的参考指标之一。

本研究显示,CD44v6 和 survivin 蛋白在结直肠癌中的表达无相关性 ($\chi^2 = 0.3462, P > 0.05$)。提示二者可能在结直肠癌发生发展的不同阶段发挥着不同作用。因此认为,分别检测 survivin 和

CD44v6 蛋白在结直肠癌中的表达对肿瘤的发生进展和预后治疗的估计有一定帮助。

参考文献:

- [1] 沈汉斌,郑启昌. 胆囊癌中 survivin 的表达及其与 cd44v6 和 nm23 基因表达的关系 [J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14(8): 614 - 617.
- [2] Saito H, Tsujitani S, Katano K, *et al.* Serum concentration of CD44 variant 6 and relation to prognosis in patients with gastric carcinoma [J]. *Cancer*, 1998, 83(6): 1094 - 1101.
- [3] 谷化平,尚培中,周翠玲. CD44v6 和 E-上皮钙黏附素在胃癌中的表达与预后的关系 [J]. 中国普通外科杂志, 2004, 13(4): 303 - 305.
- [4] Chiou SK, Jones MK, Tarnawski AS. Survivin an anti-apoptosis protein: its biological roles and implications for cancer and beyond [J]. *Med Sci Monit*, 2003, 9(4): 125 - 129.
- [5] Kami K, Doi R, Koizumi M, *et al.* Survivin expression is a prognostic marker in pancreatic cancer patients [J]. *Surgery*, 2004, 136(2): 443 - 448.
- [6] 朱光君,熊正文,苏红,等. 标准型 CD44 基因蛋白在 78 例非小细胞肺癌中表达的定量研究 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2002, 11(2): 174 - 177.
- [7] 熊正文,王炳胜,朱光君,等. CD34、CD31 与 FVIII 显示非小细胞肺癌微血管密度的对比研究 [J]. 中国医师杂志, 2003, 5(4): 438 - 440.
- [8] 谷化平,倪灿荣,詹荣洲,等. CD15 mRNA、CD44v6 mRNA 及 nm23H1 mRNA 在乳腺癌中的表达及其临床意义 [J]. 中华医学杂志, 2000, 80(11): 854 - 857.
- [9] 桑占发,闫承慧. 大肠癌中 CD44v6 的表达及其临床意义 [J]. 临床军医杂志, 2004, 32(2): 30 - 31.
- [10] 王宇令,刘源,张建勋,等. Survivin 在胰腺癌中的表达及其与胰腺癌增殖活性的关系 [J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14(11): 737 - 739.
- [11] Li F, Altieri DC. The cancer anti-apoptosis mouse surviving gene: characterization of locus and transcriptional requirements of basal and cell dependent expression [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(13): 3143 - 3151.
- [12] 王新华,文红波,曾跃红. Survivin 研究进展 [J]. 中国普通外科杂志, 2006, 15(11): 861 - 863.
- [13] Tanaka K, Iwamoto S, Gon G, *et al.* Expression of survivin and its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(1): 127 - 134.
- [14] 于庆凯,付怀平,马杰. 抗凋亡基因 survivin 在 60 例大肠癌中的表达及意义 [J]. 河南大学学报 (医学版), 2006, 25(1): 40 - 42.
- [15] 杨兵,武希润,谭朝晖,等. 大肠癌组织中 survivin 表达及其与 bcl-2 和 p53 的相关性研究 [J]. 山西医科大学学报, 2006, 37(3): 240 - 241.