

文章编号:1005-6947(2007)07-0687-03

· 文献综述 ·

CD44 与大肠癌研究的进展

熊兵红¹综述 程勇²审校

(1. 四川省绵阳四〇四医院 妇产科, 四川 绵阳 621000; 2. 重庆医科大学附属第一医院 普通外科, 重庆 400016)

摘要: CD44 与细胞的运动、肿瘤的发生、浸润和转移关系密切, 与胃肠道肿瘤关系的研究已受到普遍关注。笔者综述近年关于 CD44 在大肠癌中的异常表达的有关文献, 阐明其与肿瘤发生、发展、浸润、转移的关系, 及其在大肠癌诊断和预后判断中的意义。

[中国普通外科杂志, 2007, 16(7): 687-689]

关键词: 结直肠肿瘤/诊断; CD44; 肿瘤转移/预防与控制

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A

众多研究表明, CD44 与细胞的运动、肿瘤的发生、浸润和转移关系密切, 与胃肠道肿瘤关系的研究已受到普遍关注。现已知其同种型变异体 CD44v6 在大肠癌的形成与转移中最有意义。本文着重对近年来有关 CD44 在大肠癌中的异常表达与肿瘤发生、发展、浸润、转移的关系以及在大肠癌中的诊断与预后判断的意义等研究进展作一综述。

1 CD44 的基因结构及功能

1989 年 Stamenkovic 等^[1] 使用不同的单抗分离和克隆到了编码为 CD44 cDNA 基因片段。人类 CD44 基因定位在第 11 号染色体短臂 p14~13 上, 有 20 个高度保守的外显子, 完整基因组在染色体 DNA 上大约跨越 50kb。CD44 基因的外显子按表达方式分为两种类型: 标准构型 CD44s (Standard form) 和变异型 CD44v (Variant isoform)。CD44s 主要在间质和造血源 (hemotopietic) 细胞中表达, 又称 CD44H。它所编码的蛋白有 4 个功能区, 即信号肽区、N-末端细胞外区、跨膜区和 C-末端细胞内区。CD44v 于上皮源性 (epithelial) 细胞和肿瘤细胞中表达, 又称 CD44E。CD44 不仅在上皮细胞中表达, 还表达于淋巴细胞和巨噬细胞。

一般所说的 CD44 是指 CD44v, 它分为 CD44v1~10 等 10 种。

CD44 蛋白具有一系列功能, 包括: (1) 作为导向性受体, 调节淋巴细胞在血液和淋巴液间的运行, 即淋巴细胞归巢 (homing) 或再循环。(2) 在淋巴细胞自溶、离体淋巴细胞的活化中发挥作用。(3) 促进成纤维细胞和淋巴细胞与胞外基质成分如透明质酸、硫酸软骨素、纤维素、糖原等的黏附。(4) 与细胞骨架蛋白结合, 参与细胞的伪足形成, 并与细胞的迁移运动有关。(5) 结合并中和透明质酸, 该作用类似于清除间质组织。(6) 调节药物的吸收及细胞对药物的敏感性。(7) 参与信号传递蛋白, 可影响蛋白在细胞间的位置, 刺激其具分泌不同的传导作用的特异的生长因子。

2 CD44 在大肠癌中的表达及其临床意义

研究表明, 人类癌细胞系中有 CD44 变异外显子的表达, CD44 基因的异常表达在肿瘤早期诊断、转移潜能判断、治疗和估计预后方面有很大潜在价值。

2.1 CD44 与大肠癌的早期诊断

Kim 等^[2] 认为 CD44 基因表达可能与结肠癌进展过程中的另一个早期分子标志物, 突变的 K-ras 基因相关联。他们对鼠肠上皮细胞的研究表明, CD44 表达是被活化的 H-ras 基因所诱导, 并认为此种异常表达早于 K-ras 和 p53 基因突变。推测这种基因表达异常可能与 APC 基因突变或

DNA 甲基化细胞的激活和增生有关。因而认为 CD44v6 基因异常表达是肿瘤发生的早期事件。Ishida 等^[3] 研究发现正常的结肠细胞未见 CD44v6 表达, CD44v6 的表达与肿瘤发展的早期阶段有关。Wong 等^[4] 用 RT-PCR 技术检测 CD44v2 和 CD44v7 结肠肿瘤中的表达, 发现所有肿瘤和有转移组织都有 CD44 变异体过表达。Matsumura 等^[5] 用逆转录聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 和分子杂交技术检出微小标本中 CD44 基因的异常, 在 107 个正常细胞中可检出 1 个癌细胞, 即当每毫升外周血中含有 10 个恶性细胞时, 即可通过此方法检测出异常表达的 CD44 基因条带。因此, 有可能运用该技术检测出从粪便中分离到的少许大肠癌脱落细胞的 CD44 v mRNA。这将为临床非损害性诊断大肠癌提供理论依据。Yamao 等^[6] 用 RT-PCR 和 Southern 杂交技术检查粪便中脱落细胞, 在所有正常及结肠癌病例中均都可检测到 CD44s。CD44v6 和 CD44 v10 在结肠癌术前阳性率分别为 68.0% (17/25) 和 60.0% (15/25), 术后阳性率分别为 12.0% (3/25) 和 28.0% (7/25)。术后 CD44v6 转阴率为 88.2% (15/17), CD44 v10 转阴率为 80.0% (12/15); 并且 CD44v6 及 CD44 v10 均可在 Dukes A 期患者术前粪便中检出。Tarin 等^[7] 用 RT-PCR 技术检测机体体液、排泄物如痰液、粪便、尿液中 CD44 基因时, 发现它们具有同等的敏感性。有研究证实 CD44vmRNA 在大肠癌中异常表达具有普遍性, 它既

收稿日期: 2006-04-05;

修订日期: 2006-09-28。

作者简介: 熊兵红, 男, 湖北荆州人, 重庆医科大学附属第一医院硕士研究生, 主要从事为胃肠道肿瘤的基础及临床方面的研究。

通讯作者: 程勇 E-mail: chengyongcq@yahoo.com.cn

可能是早期癌变伴随出现的生物学标志,也可能是判断大肠癌转移的有用指标。因而检查粪便中脱落细胞的CD44基因异常表达可作为非侵袭性方法用于大肠癌患者的早期诊断及无症状高危人群的筛选。

2.2 CD44v与大肠癌浸润转移的关系

目前,关于CD44v与大肠癌转移的研究主要集中在CD44v6上,结论分歧较大。Stamenkovic等^[1]使用不同的单抗分离和克隆了一个编码CD44标准型的cDNA,该基因不仅由淋巴细胞表达,也可由不同的癌细胞系包括实体瘤典型标本中表达。用裸鼠研究人的某些转移癌时发现,CD44基因表达在转移中起作用。应用免疫组化及RNA-cDNA-PCR印迹杂交在肺癌、结肠癌、食管癌、乳腺癌、膀胱癌、肝癌、宫颈癌、肾癌和非霍奇金淋巴瘤中发现均有CD44v表达。认为CD44v5和CD44v6的表达与肿瘤进展程度、转移及预后密切相关。有报道用流式细胞仪检测26例肠癌患者外周血CD44水平,发现CD44水平可作为大肠癌负荷和转移的指标。Bendardaf等^[8]报道CD44v6与肿瘤分级和肿瘤浸润的深度有关,表明黏附分子在局部进展和转移的结直肠癌中与肿瘤分化、浸润有关。Wielenga等^[9]认为CD44基因异常表达可作为结肠癌浸润的标志。Guo等^[10]报道用免疫印迹(Western blot)和酶联免疫吸附法(ELISA)分析胃癌和结直肠癌患者血清中CD44水平,发现进展期胃癌和结直肠癌患者血清中CD44增高,肿瘤切除后血清中CD44降低,提示血清CD44水平有可能作为恶性肿瘤患者肿瘤负荷及转移的指标。

Yokoyama等^[11]用RT-PCR检测结直肠癌患者外周血和门静脉血中的CEA、MMP-7、CD44v mRNA的表达水平,经3年随访,2名外周血CEA和CD44v mRNA的阳性患者有远处转移,外周血CD44v mRNA与临床肿瘤分期的相关性要比CEA和MMP-7 mRNA的相关性更高。此结论提示测定结直肠癌患者外周血CD44v mRNA有助于预测远处转移。Yue等^[12]用RT-PCR检测31例结已有门静脉转移结直肠癌患者CD44mRNA的表达水平,结果有肝转移的结直肠癌的阳性率明显高于无肝转移者。Indinnimeo等^[13]检测有20例肺转移的结肠癌患者术后标本CD44v6的表达水平,结果发现CD44v6阳性率和结肠切除后无病间

隔期、肺切除后2年生存期无明显关系。Goi等^[14]也用免疫组化法检测有512例肺转移和无肺转移的结直肠癌患者CD44v9的术后表达水平,原位结直肠癌组织的CD44v9的检出率高于有肺转移的检出率,有肺转移的CD44v9的检出率高于无肺转移者。进行肺切除的患者5年生存率是35%,无血源性转移结直肠癌的CD44v9的检出率是41.8%(89/213),有肺转移的检出率是88.5%(23/26)。提示测定结直肠癌CD44mRNA的表达水平可能有助于评价肿瘤细胞的转移能力。

除了CD44v异构体,结直肠癌也与CD44s有关^[15]。Visca等^[16]的研究表明CD44s参与了肿瘤形成和浸润。Fernandez等^[17]报道肿瘤组织CD44s水平显著高于周边黏膜,两种组织的CD44s水平在高S期肿瘤高于低S期。虽然肿瘤组织CD44s水平和患者预后无关,然而周边非肿瘤黏膜的高CD44s水平和患者不良预后显著相关。提示CD44可能在肿瘤生长中起一定的作用,肿瘤周围黏膜的CD44s水平和某些临床病理指标可能为可切除的结直肠癌的患者预后评价提供重要信息。

也有与此相反的。报道Delektorskaia等^[18]认为CD44v6表达和肿瘤细胞无明显关系。Zalewski等^[19]报道血清中CD44v5和CD44v6水平与pT分期、组织学分级不相关;用ELISA检测血清中CD44v5和CD44v6水平不能作为结直肠癌的预后指标。这种不一致性可能因为:(1)使用不同的抗体,其反应特异性可能存在细微的差异;(2)抗体与CD44v抗原间的交叉反应;(3)处理结果所用的实验方法不同。故认为,要有效地估计数据的合理性,关键在于反应原理及处理方法的标准化。

动物试验表明CD44v6单抗能有效阻断裸小鼠实验性大肠癌肝转移的发生,证实了CD44v6与大肠癌肝转移的密切相关性,并认为CD44v6可能通过促进肿瘤细胞与血管内皮细胞及细胞外基质的黏附,促进肿瘤细胞的侵袭;影响肿瘤细胞骨架蛋白的聚集和分布,从而影响其迁移和运动能力,最终导致转移肿瘤的形成。该研究为有效抗肿瘤提供了一条新途径。有研究表明,CD44v8-10水平在并发肝转移或淋巴结转移的癌中比无肝转移者明显增高;另外,肝

转移灶中CD44v8-10表达比原发结直肠癌更强。据此认为,CD44v8-10所编码的糖蛋白区域可能在人类结直肠的血道转移中起重要作用。因此,CD44v8-10可能是预测、判断大肠癌肝转移的一个有用指标。Bendardaf等^[20]报道测定进展期结直肠癌患者CD44v6水平还能预测对治疗的反应性。他们认为评价局部进展期和转移性结直肠癌的CD44v6表达水平,可能有助于临床医生鉴别和选择对化疗反应性最好的患者。

2.3 CD44在大肠癌预后中的作用

CD44v6被认为是大肠癌独立的预后指标。Vizoso等^[21]报道肿瘤组织和周边黏膜的CD44v5水平无明显差异,但肿瘤组织CD44v6水平比周边黏膜显著增高($P=0.0001$)。肿瘤样本中CD44v5或CD44v6水平高的患者无复发生存期均缩短($P<0.05$),用免疫酶法测定肿瘤组织的CD44v水平有助于更准确地评价可切除的结直肠癌患者的预后。Zavrides等^[22]报道CD44表达与患者性别、年龄无关,但与肿瘤分化、分期、大小有关。而且有CD44表达越低生存期越长的趋势。多变量分析表明bcl-2、p53和CD44可作为结直肠癌患者预后不良的指标。Visca等^[16]用多变量分析揭示肿瘤分期和CD44s表达是总生存期(overall survival, OS)的独立预测指标。Bhatavdekar等^[23]报道恶性肿瘤组的CD44和细胞角蛋白-19(cytokeratin-19, CK19)比对应的对照组水平都高($P<0.05$);多变量分析显示,CD44和CK19均阳性表达的患者无复发生存期(relapse-free survival)缩短($P<0.005$),而且OS也差($P<0.05$)。而且和治疗也有关系。对于采用外科手术和随后的辅助化疗和单纯手术治疗的患者而言,CD44和CK19均阳性表达的患者出现复发的相对危险性低于阴性表达的患者。因此CD44和CK19的免疫组化定位(immunohistochemical localization)可以视为常规病理分析的一部分。

然而, Morrin等^[24]报道CD44v6表达与肿瘤分化、Dukes'分期、疾病进展、生存率无关。他们认为CD44v6在结直肠癌进展中无关键作用。Jungling等^[25]检测93例结直肠癌患者CD44v6的表达水平,用单变量和多变量分析评价CD44v6的预后价值;结果显示,CD44v6表达与临床、组织学类型无关,与长期生存期无关,CD44v6表达水平不能预测肿瘤播散

和生存期。Sokmen 等^[26]报道, CD44 与肿瘤大小、分化、浸润深度、淋巴结浸润、疾病临床分期、外科手术的根治性无关, 与肿瘤远处转移、复发也无明显关系。多变量分析表明只有分期是复发和生存的一个独立预后因子; CD44 表达和任何一般的临床病理特征无关, CD44 不能认为是复发、转移和全面生存的一个预后预测指标。

此外, Yamane 等^[27]报道, 术前检测患者的血清可溶性 CD44v6 (sCD44v6) 和 CD44v6, 结果显示均与淋巴结转移有关, CD44v6 阳性者的 sCD44v6 比 CD44v6 阴性者更高。5 年生存率在 sCD44v6 水平高者 (52.4%) 低于 sCD44v6 水平低者 (78.0%)。CD44v6 亦然 (42.1% 比 84%)。所以, 术前测定血清 sCD44v6 水平可能是判断结肠癌患者预后的一个有用指标。

参考文献:

- [1] Stamenkovic I, Amiot M, Pesando JM, *et al.* A lymphocyte molecule implicated in lymph node homing is a member of the cartilage link protein family [J]. *Cell*, 1989, 56 (3): 1057.
- [2] Kim H, Yang XY, Rosada C, *et al.* CD44 expression in colorectal adenomas is an early event occurring prior to k-ras and p53 gene mutation [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1994, 310 (2): 504 - 507.
- [3] Ishida T. Immunohistochemical expression of the CD44 variant 6 in colorectal Aden carcinoma [J]. *Surg Today*, 2000, 30 (1): 28 - 32.
- [4] Wong Wong LS, Cantrill JE, Morris AG, *et al.* Expression of CD44 splice variants in colorectal cancer [J]. *Br J Surg*, 1997, 84 (3): 363 - 367.
- [5] Matsumura Y, Hanbury D, Smith J, *et al.* Non-invasive detection of malignancy by identification of unusual CD44 gene activity in exfoliated cancer cells [J]. *BMJ*, 1994, 308 (6929): 619 - 624.
- [6] Yamao T, Matsumura Y, Shimada Y, *et al.* Abnormal expression of CD44 variants in the exfoliated cells in the feces of patients with colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 1998, 114 (6): 1196 - 1205.
- [7] Tarin D, Matsumura Y. Deranged activity of the CD44 gene and other loci as biomarkers for progression to metastatic malignancy [J]. *J Cell Biochem Suppl*, 1993, 17G: 173 - 185.
- [8] Bendardaf R, Elzagheid A, Lamum H, *et al.* E-cadherin, CD44s and CD44v6 correlate with tumour differentiation in colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2005, 13 (5): 831 - 835.
- [9] Wielenga VJM, Heider KH, Offerhaus GJA, *et al.* Expression of CD44 variant proteins in human colorectal cancer is related to tumor progression [J]. *Cancer Res*, 1993, 53 (10): 4754 - 4756.
- [10] Guo YJ, Liu GL, Wang XN, *et al.* Potential use of soluble CD44 in serum as indicator of tumor burden and metastasis in patients with gastric or colon cancer [J]. *Cancer Res*, 1994, 54 (3): 422 - 426.
- [11] Yokoyama S, Yamaue H. Prediction of distant metastasis by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction for epithelial and variant CD44 mRNA in the peripheral blood of patients with colorectal cancer [J]. *Arch Surg*, 2002, 137 (9): 1069 - 1073.
- [12] Yue SQ, Yang YL, Dou KF, *et al.* Expression of PCNA and CD44 mRNA in colorectal cancer with venous invasion and its relationship to liver metastasis [J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9 (12): 2863 - 2865.
- [13] Indinnimeo M, Cicchini C, Giarnieri E, *et al.* Evaluation of CD44 variant 6 expression and clinicopathological factors in pulmonary metastases from colon carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2003, 10 (6): 1875 - 1877.
- [14] Goi T, Koneri K, Katayama K, *et al.* Evaluation of clinicopathological factors and the correlation between the adhesion molecule CD44 variant 9 expression and pulmonary metastases from colorectal cancers [J]. *Int Surg*, 2002, 87 (2): 130 - 136.
- [15] Khoursheed M, Mathew TC, Makar RR, *et al.* Expression of CD44s in human colorectal cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2002, 8 (3): 170 - 174.
- [16] Visca P, Del-Nonno F, Botti C, *et al.* Role and prognostic significance of CD44s expression in colorectal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2002, 22 (5): 2671 - 2675.
- [17] Fernandez JC, Vizoso FJ, Corte MD, *et al.* CD44s expression in resectable colorectal carcinomas and surrounding mucosa [J]. *Cancer Invest*, 2004, 22 (6): 878 - 885.
- [18] Delektorskaia VV, Perevoshchikov AG, Kushlinskii NE. The features of expression of cellular adhesion molecules in primary colorectal cancer and its metastases [J]. *Vopr Onkol*, 2005, 51 (3): 328 - 333.
- [19] Zalewski B. Levels of v5 and v6 CD44 splice variants in serum of patients with colorectal cancer are not correlated with pT stage, histopathological grade of malignancy and clinical features [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10 (4): 583 - 585.
- [20] Bendardaf R, Lamum H, Ristamaki R, *et al.* CD44 variant 6 expression predicts response to treatment in advanced colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2004, 11 (1): 41 - 45.
- [21] Vizoso FJ, Fernandez JC, Corte MD, *et al.* Expression and clinical significance of CD44V5 and CD44V6 in resectable colorectal cancer [J]. *Cancer Res Clin Oncol*, 2004, 130 (11): 679 - 686.
- [22] Zavrides HN, Zizi-Sermpetzoglou A, Panousopoulos D, *et al.* Prognostic evaluation of CD44 expression in correlation with bcl-2 and p53 in colorectal cancer [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2005, 43 (1): 31 - 36.
- [23] Bhatavdekar JM, Patel DD, Chikhlikar PR, *et al.* Molecular markers are predictors of recurrence and survival in patients with Dukes B and Dukes C colorectal adenocarcinoma [J]. *Dis Colon Rectum*, 2001, 44 (4): 523 - 533.
- [24] Morrin M, Delaney PV. CD44v6 is not relevant in colorectal tumour progression [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2002, 17 (1): 30 - 36.
- [25] Jungling B, Menges M, Goebel R, *et al.* Expression of CD44v6 has no prognostic value in patients with colorectal cancer [J]. *Z Gastroenterol*, 2002, 40 (4): 229 - 233.
- [26] Sokmen S, Lebe B, Sarioglu S, *et al.* Prognostic value of CD44 expression in colorectal carcinomas [J]. *Anticancer Res*, 2001, 21 (6A): 4121 - 4126.
- [27] Yamane N, Tsujitani S, Makino M, *et al.* Soluble CD44 variant as a prognostic indicator in patients with colorectal cancer [J]. *Oncology*, 1999, 56 (3): 232 - 238.