CD105 在胃癌组织中的表达及其临床意义

文 灿,余汇洋,郭光金,兰阳军 (第三军医大学基础医学部外科应用解剖与手术学教研室,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 通过检测胃癌组织中 CD105 的表达,研究其临床意义。**方法** 收集 32 例经病理确诊的胃癌组织标本,采用组织芯片技术制片后进行免疫组织化学染色,再运用图像分析方法对各类胃癌组织中的 CD105 表达进行相对定量,并以此分析 CD105 表达的临床意义。**结果** CD105 在胃癌边缘、浸润组织中呈高表达,且进展期胃癌组织中的 CD105 表达显著升高($P<0.05$);CD105 表达程度高则胃癌浸润程度高、转移性强、预后差。**结论** 胃癌组织中 CD105 的表达升高,且其表达水平高低与其转移情况和 Dukes 分期有关,有助于推测预后情况。

[关键词] CD105;胃癌;血管生成

[中图分类号] R735.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2011)03-0234-03

Expressions and clinical significances of CD105 in gastric carcinoma

WEN Can, YU Hui-yang, GUO Guang-jin, LAN Yang-jun (Department of Applied Surgical Anatomy and Operative Surgery, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the clinical significances of CD105 by detecting its expressions in gastric carcinoma. **Methods** Totally 45 pathologically confirmed gastric cancer tissue samples were collected. Immunohistochemistry staining was performed after using tissue microarray technique to make sections. The expressions of CD105 were counted by image analysis method and its clinical significances were analyzed. **Results** CD105 was highly expressed in the edge of gastric cancer and infiltrating tissue. The expressions of CD105 were increased significantly in ongoing tissues of gastric cancer($P<0.05$). The expressions were positively related with infiltration degree and metastases but were negatively related with prognosis. **Conclusion** The expressions of CD105 increase in gastric cancer tissue, and its expressions and metastases are related with Duke stage, which is helpful in anticipating prognosis.

Keywords: CD105; gastric carcinoma; angiogenesis

胃癌是常见的恶性肿瘤,也是病死率最高的消化道肿瘤,其诊断、治疗和预后研究是医学科学的关注热点。CD105(endoglin)是一种细胞膜糖蛋白,是转化生长因子 β(TGFβ)受体超家族的成分之一,能够调节血管发生、发展[1]。CD105 在血管内皮细胞中有表达,在有血管新生的组织中呈高表达且具特异性,是内皮细胞增殖的相关标志物。而胃癌作为血管丰富的实体性肿瘤,其发生、发展和生长、浸润及转移皆依赖于新血管的生成[2]。血管增生的程度也在一定程度上决定着肿瘤的生物学行为。因此,研究 CD105 在胃癌中的表达及其临床意义,可能为胃癌的早期诊断、疗效判断和预后推测提供新参考。本文采用免疫组织化学染色结合组织芯片技术,检测 CD105 在各种类型胃癌组织中的表达,回顾分析相关临床资料,探讨 CD105 在胃癌中表达的临床意义。

[基金项目] 重庆市自然科学基金资助项目(2008BB5131)

[作者简介] 文 灿(1971-),男,重庆市人,副教授,博士,主要从事血管外科方面的研究。电话:(023)68752250,E-mail: wencan@mail.tmmu.com.cn

[收稿日期] 2011-02-12 [修回日期] 2011-02-26

1 资料与方法

1.1 临床资料

本文共收集手术切除并经病理检验证实的胃癌组织标本 32 例,男 22 例,女 10 例,年龄 25~74 岁(平均 56 岁),全部病例皆行胃癌根治性手术治疗。收集包括病人肿瘤大小、分化程度、组织学分级、浸润深度、淋巴结转移及远处转移等详细情况。按《中国常见恶性肿瘤诊治规范》(胃癌分册)标准进行病理分类,分化相对较好组包括乳头状腺癌 2 例,高分化腺癌 2 例和中分化管状腺癌 4 例;分化相对较差组包括印戒细胞癌 2 例,低分化腺癌 20 例和未分化癌 2 例。32 例病例中有 21 例发生淋巴结转移,7 例远处转移。按 Dukes 分期,A 期 4 例,B 期 12 例,C 期 9 例,D 期 7 例。

1.2 方法

组织取材部位包括胃癌原发灶和远离癌灶 10 cm 以上的正常胃组织,标本经 4% 多聚甲醛固定后置于 30% 蔗糖溶液中,4 ℃冰箱保存。常规石蜡包埋、切片(厚 5 μm)、脱蜡水化、微波抗原修复后进行免疫组织化学染色,CD105 抗体浓度为 1∶200,以抗体稀释液替换鼠抗人 CD105 单克隆抗体作为对照。

1.3 结果判定

阳性染色呈棕黄色颗粒,每一处可与周围肿瘤细胞、结缔

组织区分开来的棕黄染色都作为一个单一的微血管进行计数，但有明显肌层的血管不做计数。在同一切片中随机观察 5 个高倍视野(10 × 20HP，0.74 mm^2)，计数每个视野中微血管量，以其平均值作为微血管密度。同时，每张切片选取阳性表达最高的 5 个视野以相同条件照相，再用 IPP 图像分析软件测量其积分光密度(IOD)，以反映该切片 CD105 的表达强度。

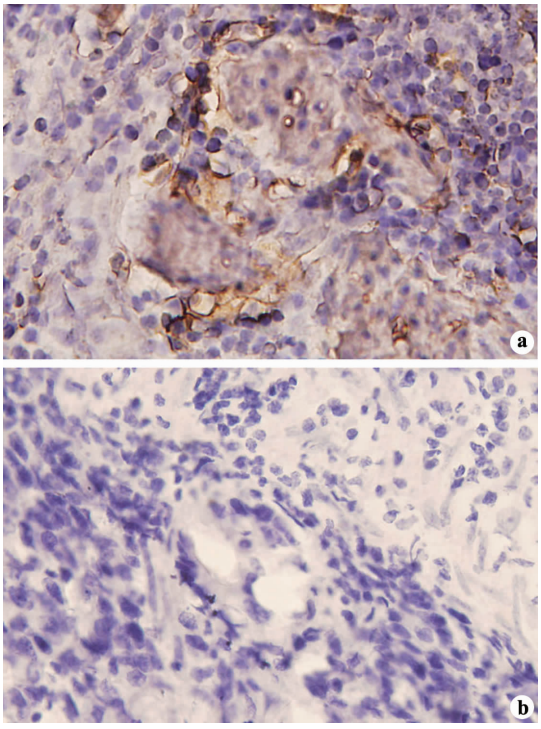
1.4 统计学处理

组织中 CD105 的表达量用积分光密度(IOD)值以($\bar{x} \pm s$)表示，CD105 表达强度与各临床病理因素之间的比较采用方差分析，$P < 0.05$ 表示具有显著性差异，所有统计学分析均使用 SPSS 11.0 软件进行。

2 结果

CD105 阳性染色呈棕褐色，位于细胞浆或细胞膜上(图 1)。阳性染色细胞散在分布于整个胃癌组织区域，尤其以胃癌浸润延伸的边缘部最为明显，而在癌灶中心或坏死区域却很少有阳性表达，且在具有明显肌层的血管中表达也很弱。在正常胃组织中阳性表达较弱，部分区域甚至没有 CD105 表达。以抗体稀释液代替 CD105 单克隆抗体的对照染色中没有棕褐色的染色。

结合每个病例的具体临床病理因素，经分析表 1 数据得知，以鼠抗人 CD105 单克隆抗体标记的新生微血管密度与患者的性别和分化程度无显著相关($P > 0.05$)，但与胃癌的远处转移、淋巴结转移和 Dukes 分期密切相关($P < 0.05$)。



a：癌组织中的 CD105 表达；b：对照组中没有棕褐色染色

图 1 胃癌组织中的 CD105 表达

表 1 CD105 的表达与临床病理因素的相关性分析

项目	例数	CD105 标记的新生微血管密度
男	22	21.23 ± 5.13
女	10	22.74 ± 4.89
分化相对较好	8	19.36 ± 4.71
分化相对较差	24	20.19 ± 3.87
淋巴转移	21	22.55 ± 6.74
远处转移	7	25.01 ± 4.11
Dukes 分期 A 期	4	16.11 ± 4.69
Dukes 分期 B 期	12	20.14 ± 3.61
Dukes 分期 C 期	9	23.07 ± 4.13
Dukes 分期 D 期	7	27.22 ± 6.11

3 讨论

胃癌严重威胁着人类健康，其发病率和病死率都很高，即使施行了手术治疗，术后五年生存率仍然较低，迄今尚缺乏特异性的治疗方法。究其原因是胃癌容易发生局部浸润、淋巴结及远处转移，这也是影响疗效和致死的主要原因。正如诸多其他实体瘤一样，胃癌的生长、浸润和转移依赖于组织内新的血管生成为其提供养分[2]。因此，抗血管疗法仍然是治疗胃癌的研究热点之一[3-4]。本文探讨了各种类型的胃癌组织中 CD105 的表达情况，回顾分析了相关临床资料，发现 CD105 不但在胃癌组织中表达升高，且与胃癌的发生、发展、浸润和转移有关，这可为病情判断提供重要信息。

既往研究表明，CD105 是调节转化生长因子-β(TGF-β)受体超家族成分，当 CD105 高水平表达时能阻止 TGF-β 对 c-myc mRNA 和细胞增殖的下调作用，当拮抗 CD105 抗体时，能显著提高 TGF-β 对内皮细胞增殖和迁移的抑制[5]。此外，CD105 的高表达局限在肿瘤组织边缘部分的血管内皮细胞中[6]，而在癌巢中心部位和正常组织的血管中没有表达，这是由于 CD105 是血管生成的必需成分，其表达水平只与新生血管的内皮细胞相关联，而不是与原本已有血管的内皮细胞相关[7]。在本研究中发现，CD105 在胃癌组织周围和正常胃组织中基本表达极低，甚至没有表达，而在胃癌组织边缘部分的血管内皮细胞中强表达，这与之前有学者在结肠癌中的报道相似[8]。此外，CD105 在胃癌组织中的阳性分布并非与血管分布及密度完全一致，这也有别于其他血管内皮细胞标志物，如 CD34、CD31、vWF 等。换句话说，CD105 能特异性地与新增殖的内皮细胞结合，而不与原有的其他内皮细胞相结

合,若能通过干预 CD105 基因的启动子,控制其转录通路,就可以特异性地调节胃癌组织中的内皮细胞增殖,进而抑制新血管生成,特异性地抗血管治疗胃癌。该靶点的特性高,对其他组织的损伤极低,是抗血管法治疗肿瘤的理想靶点[9-10]。

本研究还发现,以 CD105 阳性标记细胞计数的胃癌新生微血管密度与患者年龄、瘤体大小以及分化程度都无明显相关,但与淋巴结转移、浸润深度和临床 TNM 分期关系密切。这或许提示 CD105 反映的是血管内皮细胞的增殖状态,而不是内皮细胞的存在状态,亦即反映了瘤内新生血管的生长和分布,这对推测判断肿瘤的生长、浸润及转移能力具有重要意义[11]。

综上所述,CD105 在人胃癌组织中高表达,尤其在分化程度低的胃癌组织中高表达,这可以较好地反映胃癌组织中新生血管的分布及密度情况,有助于判断胃癌的生长、浸润和转移能力,为推测预后提供重要信息。另外,既然 CD105 能特异性地与组织内新增殖的内皮细胞结合,若能直接通过此通路干预肿瘤新生血管生成,这相对于其他抑制肿瘤血管生成的方法更具有特异性。然而,CD105 的调节机制迄今不清,尚需深入研究以揭示其参与胃癌血管生成的分子机制。

[参考文献]

[1] Fonsatti E, Nicolay HJ, Altomonte M, et al. Targeting cancer vasculature via endoglin/CD105: a novel antibody-based diagnostic and therapeutic strategy in solid tumors[J]. Cardiovasc Res, 2010, 86(1): 12 -19.

[2] Otrock ZK, Mahfouz RA, Makarem JA, et al. Understanding the biology of angiogenesis: Review of the most important molecular mechanisms [J]. Blood Cells Mol Dis, 2007, 39(2): 212 -220.

[3] Spannuth WA, Sood AK, Coleman RL. Angiogenesis as a strategic target for ovarian cancer therapy[J]. Nat Clin Pract Oncol, 2008, 5(4): 194 -204.

[4] Pandya NM, Dhalla NS, Santani DD. Angiogenesis: a new target for future therapy[J]. Vascul-Pharmacol, 2006, 44(5): 265 -274.

[5] Bozas G, Terpos E, Gika D, et al. Prechemotherapy serum levels of CD105, transforming growth factor beta2, and vascular endothelial growth factor are associated with prognosis in patients with advanced epithelial ovarian cancer treated with cytoreductive surgery and platinum-based chemotherapy[J]. Int J Gynecol Cancer, 2010, 20(2): 248 -254.

[6] Cimpean AM, Raica M, Suciu C. CD105/smooth muscle actin double immunostaining discriminate between immature and mature tumor blood vessels[J]. Rom J Morphol Embryol, 2007, 48(1): 41 -45.

[7] Zvrko E, Mikic A, Vuckovic L. CD105 expression as a measure of microvessel density in supraglottic laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2009, 266(12): 1971 -1976.

[8] Minhajat R, Mori D, Yamasaki F, et al. Endoglin (CD105) expression in angiogenesis of colon cancer: analysis using tissue microarrays and comparison with other endothelial markers[J]. Virchows Arch, 2006, 448(2): 127 -134.

[9] Uneda S, Toi H, Tsujie T, et al. Anti-endoglin monoclonal antibodies are effective for suppressing metastasis and the primary tumors by targeting tumor vasculature [J]. Int J Cancer, 2009, 125(6): 1446 -1453.

[10] Lee SY, Hong YD, Felipe PM, et al. Radiolabeling of monoclonal anti-CD105 with (177) Lu for potential use in radioimmunotherapy[J]. Appl Radiat Isot, 2009, 67(7-8): 1366 -1369.

[11] Fujita K, Ewing CM, Chan DY, et al. Endoglin (CD105) as a urinary and serum marker of prostate cancer[J]. Int J Cancer, 2009, 124(3): 664 -669.

(编辑:雷 艳)

(上接第 233 页)

[4] Takahashi Y, Forrest AR, Maeno E, et al. MiR-107 and MiR-185 can induce cell cycle arrest in human non small cell lung cancer cell lines[J]. PLoS One, 2009, 4(8): e6677.

[5] Williams AE, Moschos SA, Perry MM, et al. Maternally imprinted microRNAs are differentially expressed during mouse and human lung development[J]. Dev Dyn, 2007, 236(2): 572 -580.

[6] Izzotti A, Calin GA, Arrigo P, et al. Downregulation of microRNA expression in the lungs of rats exposed to cigarette smoke[J]. FASEB J, 2009, 23(3): 806 -812.

[7] Kim HK, Lee YS, Sivaprasad U, et al. Muscle-specific microRNA miR-206 promotes muscle differentiation[J]. J Cell Biol, 2006, 174(5): 677 -687.

[8] Stevenson LM, Deal MS, Hagopian JC, et al. Activation mechanism of CDK2: role of cyclin binding versus phosphorylation[J]. Biochemistry, 2002, 41(26): 8528 -8534.

[9] Ortega S, Prieto I, Odajima J, et al. Cyclin-dependent kinase 2 is essential for meiosis but not for mitotic cell divisionin mice[J]. Nat Genet, 2003, 35(1): 25 -31.

[10] Berthet C, Aleem E, Coppola V, et al. Cdk2 knockout mice are viable [J]. Curr Biol, 2003, 13(20): 1775 -1785.

[11] Lopez-Malpartida AV, Ludena MD, Varela G, et al. Differential ErbB receptor expression and intracellular signaling activity in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas[J]. Lung Cancer, 2009, 65(1): 25 -33.

[12] Chou TY, Chen WC, Lee AC, et al. Clusterin silencing in human lung adenocarcinoma cells induces a mesenchymal-to-epithelial transition through modulating the ERK/Slug pathway[J]. Cell Signal, 2009, 21(5): 704 -711.

(编辑:余汇洋)