基础研究 文章编号:0253-3626(2009)10-1348-03

CD24 蛋白在胃癌中的表达及临床意义

鉴 涛,代远斌,黄淑君

(重庆医科大学附属第一医院普外科,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨 CD24 蛋白表达与胃癌发生、发展、病理分级、临床分期及浸润程度和淋巴结转移的关系。方法:采用免疫组织化学 SP 法检测 56 例手术切除并经病理检查证实的胃癌标本 CD24 蛋白的表达,CD24 蛋白表达量以阳性率表示。结果:在 56 例胃癌组织中,45 例(80.36%)CD24 蛋白表达阳性,明显的高于癌旁组织 17 例(30.36%),差别有显著统计学意义($P<0.000\ 1$),且随着肿瘤细胞浸润程度($\chi^2=21.121\ 9$, $P<0.000\ 1$)、淋巴结转移数目的增多($\chi^2=26.033\ 3$, $P<0.000\ 1$)及 TNM 分期($\chi^2=18.402\ 9$, $P=0.000\ 4$)的升高,CD24 蛋白表达阳性率随之增高,且各组间比较差异有统计学意义。而与胃癌的组织学分型无相关性($r=0.190\ 1$, $P<0.160\ 4$)。结论:CD24 蛋白表达与胃癌细胞浸润程度($r=0.501\ 4$, $P<0.000\ 1$)、淋巴结转移的数目($r=0.665\ 1$, $P<0.000\ 1$)及 TNM 分期($r=0.405\ 6$, $P=0.001\ 9$)呈正相关。CD24 蛋白在肿瘤的发生、发展中起重要作用,且有可能成为判断胃癌患者生存的预后指标。

【关键词】CD24 蛋白;胃癌;预后指标

【中国图书分类法分类号】R735.2 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-03-05

The expression and clinical significance of CD24 in human gastric carcinoma

JIAN Tao, et al

(*Department of Surgery, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the relationship between the expression of CD24 protein and carcinogenesis, development, the grade, clinical stage, depth of invasion, lymphnode metastasis of gastric carcinoma. *Methods*: CD24 protein expression of 56 gastric carcinomas were analysed by SP immunohistochemistry. The expression of CD24 protein was shown by the positive cells rate. *Results*: The positive rate of CD24 protein expression in gastric carcinoma tissues was 80.36%, obviously higher than 30.36% in the normal gastric tissue. The higher the grade, the lymphnode metastasis and the clinical stage of tumor were, the higher the expression of CD24 protein. And the differences amony each groups were statistically significant. *Conclusion*: The expression of CD24 protein has positive correlation with depth of invasion, lymphnode metastasis and the TNM stage of gastric carcinoma. The expression of CD24 protein may play a significant role in the development of the gastric carcinoma and be a prognostic marker for disease-free survival in the gastric carcinoma.

【Key words】CD24 protein; Gastric carcinoma; Prognostic marker

胃癌是常见的恶性肿瘤之一,除早期胃癌常常单纯手术治愈外 (大于 90%),5 年最好的生存率只有 20%~30%,患者往往死于肿瘤的侵袭和转移。在肿瘤的转移过程中,黏附分子起着重要的作用。CD24 蛋白是一种糖基化磷脂酰肌醇锚定蛋白,有研究表明人的 CD24 分子被作为黏附分子而起作用,P-选择素是唯一能识别 CD24 的选择蛋白。有研究表明 CD24 在乳腺癌、卵巢上皮癌、非小细胞性肺癌、前列腺癌以及胰腺癌中高表达,与疾病的早期进程或死亡显著相关。

作者介绍:鉴 涛(1976-),男,主治医师,硕士,研究方向:普外科基础及临床。

通讯作者:代远斌,男,主任医师,E-mail:dyb630611@163.com。

我们采用 SP 免疫组织化学方法检测 56 例胃癌组织中 CD24 蛋白表达。以期为研究胃癌的发生、发展、判断预后和基因治疗提供新的理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

收集我院 2006 年 7 月~2007 年 7 月间手术切除并经病理检查证实的胃癌标本 56 例,所有患者术前未经放疗和化疗,所有病例均经病理切片确诊。56 例患者中男性 32 例,女性 24 例,患者年龄33~78 岁,中位年龄 58 岁。其中高分化腺癌 11 例、中分化腺癌 17 例、低分化腺癌 28 例。根据国际抗癌联盟胃癌 TNM 分期(1997 年)标准进行分期,Ⅰ期 11 例,Ⅱ期 10 例,Ⅲ期 20 例,Ⅳ期 15 例。

1.2 方法

上述标本，包括肿瘤部位和距肿瘤边缘 5 cm 以上的癌旁组织，离体后经 10%中性福尔马林固定 48 h，取材，常规脱水、透明和包埋，连续切片，厚度为 5 μm，组织蜡片置于预先涂有多聚赖氨酸的载玻片烤干备用。

采用免疫组化 SP 方法，按照免疫组织化学常规步骤操作。一抗 CD24Ab-2 单克隆抗体（Clone SN3b，福建迈新生物工程公司，抗体稀释比为 1∶100）在 4℃过夜。用已知阳性片作阳性对照，PBS 代替一抗作阴性对照。CD24 阳性表达者细胞膜和细胞浆出现棕黄色颗粒。

1.3 结果判定标准

以肿瘤细胞中、间质细胞中出现棕黄色颗粒为阳性细胞。结果判定标准：在 400 倍光镜下至少随机观察 10 个视野，根据阳性细胞数分为：- 阴性，+（阳性细胞 <25%），++（阳性细胞在 25% ~ 50% 之间），+++（阳性细胞 > 50%）。

1.4 统计学方法

使用 Spearman 秩相关和 Wilcoxon 秩和检验分析临床病理资料与免疫组织化学的结果之间的相关性。所有资料均在 SAS8.2 软件下操作。以 $P<0.05$ 定为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CD24 在胃癌及癌旁组织的表达

CD24 染色大多定位于细胞质和细胞膜上。在 56 例胃癌组织中，45 例（80.36% ）CD24 蛋白表达阳性。明显高于相应的癌旁组织 17 例（30.36%），差异有显著统计学意义（$P<0.000\ 1$）（图 1、2）。

2.2 CD24 与胃癌各临床特征的关系

在 8 例早期胃癌中，有 3 例 CD24 呈弱阳性表达，而 48 例进展期胃癌中，38 例呈强阳性或中等阳性表达，差异有显著统计学意义（$P<0.000\ 1$）（表 1）。

而在胃癌的组织学分型中，高、中、低分化的肿瘤细胞与 CD24 蛋白的表达无明显相关性（$r=0.190\ 1$，$P=0.160\ 4$）（表 2）。

高 TNM 分期与 CD24 蛋白的表达有统计学意义（$\chi^2=18.402\ 9$，$P=0.000\ 4$），TNM 分期中Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ与Ⅰ比较，差别有统计学意义（P 值分别为 0.001 0，0.000 9，0.000 3）。胃癌细胞浸润程度中 T_2、T_3、T_4 与 T_1 比较，差别有统计学意义（P 值分别为 0.004 7，0.000 8，0.000 5）。淋巴结转移中 N_1、N_2、N_3 与 N_0 比较，差别有统计学意义（P 值分别为 0.002 7，0.000 4，<0.000 1）（表 3）。

3 讨 论

CD24 蛋白是一种糖基化磷脂酰肌醇锚定蛋白，位于细胞膜的表面，由 27 个氨基酸组成。CD24 蛋白的生理功能还未完全了解，但有研究显示它在肿瘤的增殖，肿瘤细胞的侵袭、转移及编程性细胞凋亡中起着重要作用。研究表明人的 CD24 分子被作为黏附分子而起作用，P- 选择素是唯一能识别CD24 的选择蛋白[1]。CD24 在生理条件下，能支持单核或中性粒细胞的黏附，从而激活血小板或内皮细胞的活性，这两者均表达 P- 选择蛋白，而且这种结合会被抗 P- 选择蛋白或 CD24 的抗体所阻断，因此 CD24 被认为与肿瘤的转移有关。CD24 表达还能间接刺激细胞与纤维蛋白、胶原纤维Ⅰ、Ⅳ以及层粘连蛋白通过激活整联蛋白 α3β1 和 α4β1 活性而发生黏附，而且，CD24 表达支持细胞快速扩展，有较强的诱导细胞运动及侵袭能力[2]。体外培养和动物模型也已经证实 CD24 表达产物足以促进肿瘤的侵袭和转移[3]。

目前关于 CD24 在肿瘤发生、发展及转移和预后的研究已经成为新的热点，CD24 在乳腺癌[4]、卵巢上皮癌[5]、前列腺癌以及胰腺癌中高表达，与疾病的早期进程或死亡显著相关。但对胃癌的研究很少，Jung K C 等[6]报道 CD24 在正常胃黏膜仅有少量 CD24 表达，在管状腺瘤上无 CD24 表达，在早期胃癌中，只有 50% 病例 CD24 阳性表达，大部分呈弱阳性表达，而在进展期胃癌，76% 病例呈中到强阳性表达，和淋巴结转移、肿瘤浸润深度明显相关。

CD24 染色大多定位于细胞质和细胞膜上，阳性细胞表达者以细胞膜和细胞浆出现棕黄色颗粒。我们研究发现，CD24 在胃癌特别是进展期胃癌中高表达，本组 56 例胃癌组织中，45 例（80.36%）CD24 蛋白表达阳性，明显的高于癌旁组织（30.36%），提示 CD24 可能在胃癌的生长过程中起着重要作用。

表 1 CD24 蛋白表达与胃癌临床分期的关系

项目		例数	CD24				Wilcoxon 秩和检验		Spearman 秩相关	
			-	-	++	+++	χ^2	P 值	r 值	P 值
临床分期	早期	8	5	3	0	0	-3.810 8	<0.000 1	0.515 5	<0.000 1
	进展期	48	7	3	8	30				

表 2 CD24 蛋白表达与胃癌组织学分级的关系

项目		例数	CD24				Wilcoxon 秩和检验		Spearman 秩相关	
			-	-	++	+++	χ^2	P 值	r 值	P 值
组织学分级	高分化	11	4	1	2	4	2.372 6	0.130 5	0.190 1	0.160 4
	中分化	17	3	2	3	9				
	低分化	28	4	3	4	17				

表 3 CD24 蛋白表达与胃癌各临床病理特征的关系

项目		例数	CD24				Wilcoxon 秩和检验		Spearman 秩相关	
			−	+	++	+++	χ^2	P 值	r 值	P 值
TNM 分期	Ⅰ	11	6	3	1	1	18.402 9	0.000 4	0.405 6	0.001 9
	Ⅱ	10	0	1	2	7				
	Ⅲ	20	2	1	5	12				
	Ⅳ	15	0	2	3	10				
浸润程度	T_1	8	5	2	1	0	21.121 9	<0.000 1	0.501 4	<0.000 1
	T_2	14	1	2	3	8				
	T_3	19	1	3	6	9				
	T_4	15	0	0	3	12				
淋巴结转移	N_0	17	11	5	0	1	26.033 3	<0.000 1	0.665 1	<0.000 1
	N_1	11	3	2	3	6				
	N_2	10	1	0	3	6				
	N_3	15	0	1	3	11				

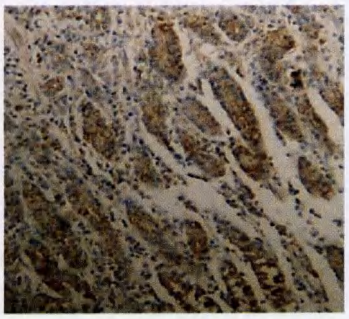


图 1 CD24 在胃癌组织中呈颗粒状分布(×100)

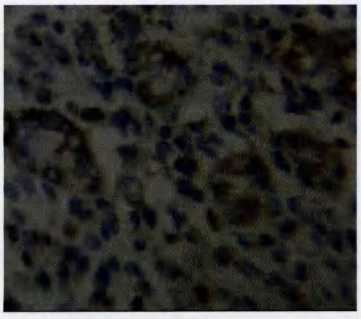


图 2 CD24 在胃癌细胞胞浆中高表达(×400)

我们还发现，CD24 蛋白随着胃癌细胞侵润程度的增高和淋巴结转移的增多阳性细胞率表达增加，与胃癌细胞浸润程度的增高、淋巴结转移数目的增多、TNM 分期呈正相关，而与胃癌细胞的组织学分型无相关性。最近 Chou YY 等[7]应用免疫组织化学法检测 103 例胃癌中 CD24 的表达发现，50% 胃癌细胞浆中表达 CD24，而且和胃癌 TNM 分期（Ⅲ~Ⅳ，P=0.023），浆膜侵犯（SI，P=0.10），淋巴结浸润（LVI，P=0.39）呈正相关，而且在弥漫性胃癌和肠型胃癌中，CD24 染色不同。多元素分析显示，胞浆CD24 阳性细胞是 SI 和 LVI 独立的危险因素，CD24 可作为判断胃癌预后的一个新的指标。这就提示 CD24 可能在胃癌的发展、侵袭和转移中起重要作用，且有可能成为胃癌的新的侵袭转移标志和预后指标，但是具体机制尚不清楚，还需进一步研究。

目前已有应用抗 CD24 特异性抗体治疗移植相关的 B 细胞增殖综合征且已取得良好的效果[8]，这也给我们从理论上提供了一种新的治疗高表达 CD24 肿瘤的途径即靶向分子治疗。

参 考 文 献

[1] G.Kristiansen, M.Sammar, P.Altevogt.Tumor biological aspects of CD24, amucin-like adhesion molecule [J].Journal of Molecular Histology, 2004, 35(3): 255-262.

[2] Baumann P, Cremers N, Kroese F.et al.CD24 expression causes the acquisition of multiple cellular properties associated with tumor growth and metastasis[J].Cancer Res, 2005, 65(23): 10783-10793.

[3] 庄建良，苏子剑，许荣誉. CD24 与肿瘤侵袭转移的关系[J]. 国际病理科学与临床杂志，2006，26(5)：387-390.

[4] Kristiansen G, Winzer KJ, Mayordomo E, et al. CD24 expression is a new prognostic marker in breast cancer[J].Clin Cancer Res, 2003, 9(13): 4906-4913.

[5] Kristiansen G, Denkert C, et al. CD24 is expressed in ovarian cancer and is a new independent prognostic marker of patient survival[J]. AM J Pathol, 2002, 161(4): 1215-1221.

[6] Jung K C, Seo J N, Kim TW, et al. CD24 Expressionin gastric adenocarcinoma is associated with tumor invasiveness[J]. Korean J Pathol, 2004, 38(6): 388-393.

[7] Chou YY, Jeng YM, Lee TT, et al. Cytoplasmic CD24 Expression Is a Novel Prognostic Factor in Diffuse-Type Gastric adenocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(10): 2748-2758.

[8] Benkerrou M, Jais J P, Leblond V, et al.Anti-B-cell momoclonal antibody treatment of severe posttransplant B-lymphoproliferative disorder: Prognostic factors and long-term outcome[J]. Blood, 1998, 92(9): 3137-3145.

（责任编辑：关蕴良）