维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)03-0247-03

CD44与肝细胞癌的分化和血管浸润

管小琴，徐 曼，李圆圆，王朝杰
（重庆医科大学病理教研室 重庆 400016）

【摘 要】目的：了解CD44在肝细胞癌的表达及其与瘤组织的分化和血管浸润的关系。方法：用免疫组化方法对67例人体肝癌组织做CD44s和CD44v6检测，其中15例伴肝内血管浸润，47例伴癌旁非癌肝组织。结果：14例肝癌组织CD44s阳性（14/67，20.90%），与癌旁肝组织（5/47，10.64%）无显著差异（$P>0.05$）。18例肝癌组织CD44v6阳性（18/67，26.87%），与癌旁肝组织（0/47）有明显差异（$P<0.01$）。二者表达均与肿瘤分化和血管浸润无关（$P>0.05$）。结论：肝细胞癌CD44v6的高表达较CD44s有意义。两者与肿瘤的分化和肝内血管浸润无关。

【关键词】CD44；肝细胞癌；分化；血管
【中国图书分类法分类号】R735.7 【文献标识码】A 【收稿日期】2001-10-08

The observation of CD44 on differentiation and vascular invasion in hepatocellular carcinoma

GUAN Xiaoqin, et al
(Department of Pathology, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: The purpose of the experiment is to examine the expressions of CD44 on hepatocellular carcinomas and to study the effects on the differentiation and vascular invasion. *Methods*: Sixty-seven specimens of hepatocellular carcinoma were obtained from surgical excisions (15 cases with intrahepatic vascular invasions and 47 with both cancerous and non-cancerous liver tissue). Immunohistochemical stainings of CD44s and CD44v6 were performed, and SPSS software was applied for statistical analysis. *Results*: Fourteen cases were CD44s positive in the tumor tissues (14/67, 20.90%) and CD44v6 positive in 18 cases (18/67, 26.87%). Both expressions correlated with neither tumor cell differentiation nor vascular invasion ($P>0.05$). Compared with the non-cancerous liver tissue, CD44v6 was significantly different ($P<0.01$). *Conclusion*: The overexpression of CD44v6 in hepatocellular carcinoma is more significant than that of CD44s. However, they were not correlated with differentiation and intrahepatic vascular invasion.

【Key words】CD44; Hepatocellular carcinoma; Differentiation ; Vasculum

CD44蛋白是分布广泛，具有高度异质性的单链跨膜糖蛋白，能与透明质酸、纤维连接蛋白、层粘蛋白等结合，参与细胞与细胞、细胞与基质之间特异性粘连，在肿瘤细胞的分化、浸润、转移起重要作用。

编码CD44蛋白的基因位于人第11号染色体短臂上，由至少19个外显子组合而成。在转录过程中，仅9或10个外显子固定表达，合成标准型CD44蛋白（CD44s）。其余外显子可一个或多个通过不同组合插入相应mRNA中，合成系列结构相似，但分子大小不一，功能各异的选择性拼接变异体（CD44v）。其中CD44v6在肿瘤的浸润转移中的作用倍受重视[1,2]。也有实验提示CD44s的异常表达与肿瘤的发展和预后有关[3]。

肝细胞癌为高度恶性肿瘤，肝内血管侵袭极为常见。本实验利用手术切除肝癌标本，检测CD44s和CD44v6表达，探讨二者与瘤组织分化、血管浸润的关系。

1 材料和方法

1.1 材料

收集手术切除并经病理诊断为肝细胞癌标本67例，其中高分化34例，中等分化20例，低分化13例。此67例癌组织中15例有血管浸润，47例附有癌旁非癌肝组织，分别表现为肝纤维化、肝硬化或伴有慢性炎症。

1.2 方法

作者介绍：管小琴（1955- ），女，副教授，硕士。
主要研究方向：肝脏疾病。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.2.1 试剂 CD44s和CD44v6单抗和S-P免疫组化试剂盒均为福建迈新生物技术开发公司产品。

1.2.2 方法（S-P免疫组化法） 肝癌标本经10%福尔马林固定，石蜡包埋，切片4μm，常规脱蜡冲洗后，置10mmol/L柠檬酸盐缓冲液（pH 6.0）高压修复抗原，过氧化物酶和小牛血清先后处理，CD44s或CD44v6室温孵育1h，分别滴加Ⅱ、Ⅲ抗，DAB显色。

1.2.3 标准 CD44s和CD44v6主要在细胞膜上呈棕黄色线状分布。按染色强度和阳性表达细胞数，参考Mathew等分级标准[4]：(-)无表达；(+)<50%细胞阳性表达或染色较浅（弱阳性）；(++)>50%阳性表达且深染（强阳性）。

1.3 统计学处理

x^2检验（SPSS统计软件）。

2 结 果

2.1 CD44s

67例癌组织中14例CD44s呈阳性表达（14/67，20.90%），包括弱阳性11例，强阳性3例。其中高分化9例，中分化3例，低分化2例。3例强阳性表达者均为高分化癌组织。血管浸润病例有5例CD44s阳性（5/15，33.33%）。5例癌旁组织有弱阳性表达（5/47，10.64%）。肝癌组织CD44s表达与癌旁非癌组织无差异，（x^2= 2.156，P >0.05）；与肿瘤分化和血管浸润无关（x^2= 1.299，P >0.05；x^2= 3.040，P > 0.05）。（图1）

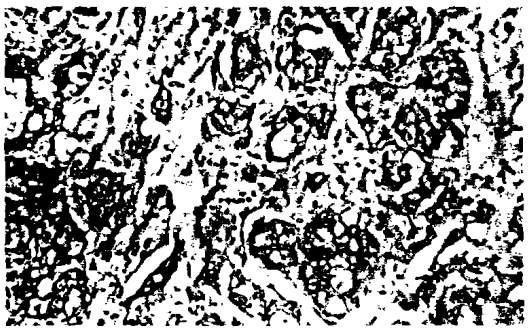


图1 肝细胞癌瘤细胞CD44s阳性
免疫组化（S-P法）×200

2.2 CD44v6

癌旁组织全阴性(0/47)。癌组织18例阳性（18/67，26.87%），包括弱阳性4例，强阳性14例。其中高分化组8例（8/34，23.53%），中、低分化组各5例阳性（5/20，25.00%；5/13，38.46%）。强阳性者在高、中、低分化组各5、4、5例。血管浸润病例有4例阳性（4/15，26.67%）。CD44v6在肿瘤和癌旁非癌组织表达有显著差异，（x^2 =13.515，P<0.01）。与肿瘤分化无相关性，（x^2= 4.122，P >0.05）。和血管浸润无关（x^2= 0.150，P > 0.05）（图2）。

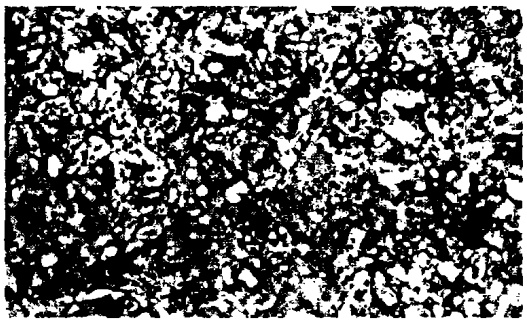


图2 肝细胞癌瘤细胞CD44v6阳性
免疫组化（S-P法）×200

CD44s和CD44v6在肿瘤组织中表达见表1、2。

2.3 肝癌组织CD44s和CD44v6表达比较

上述统计学分析显示，与癌旁组织比较，仅CD44v6在肝癌组织的高表达有显著意义。尽管二者总体阳性表达无显著差异（x^2 = 4.892，P >0.05），但CDv6的强阳性表达病例（14例）明显多于CD44s（3例）。

表1 CD44s、CD44v6在肝细胞癌的表达

分化程度	n	CD44s			CD44v6		
		++	+	-	++	+	-
高	34	3	6	25	5	3	26
中	20	0	3	17	4	1	15
低	13	0	2	11	5	0	8
合计	67	3	11	53	14	4	49

表2 伴血管浸润的肝细胞癌CD44s、CD44v6表达

分化程度	n	CD44s			CD44v6		
		++	+	-	++	+	-
高	5	1	2	2	1	0	4
中	4	0	1	3	1	0	3
低	6	0	1	5	2	0	4
合计	15	1	4	10	4	0	11

3 讨 论

CD44是普遍存在的细胞表面跨膜糖蛋白家族，其主要作用为透明质酸受体介导细胞与基质间的粘附，又称透明质酸受体。且在淋巴细胞成熟和归巢

维普资讯 http://www.cqvip.com

过程中起重要作用。CD44编码顺序中氨基端前5个和羧基端后5个外显子恒定，转录合成该家族分子最小的标准型CD44 (CD44s)。CD44s主要表达于淋巴造血系统。CD44其余外显子则可插入相应mRNA链中，指导合成变异体(CD44v)。CD44v主要表达在上皮细胞[5]。有文献报道CD44s与肿瘤的浸润、转移和逃避免疫监视有关，但在肿瘤研究中其变异体对肿瘤生物学行为的影响更受重视，特别是CD44v6[6]。Scoazec.JY等在49例肝细胞癌中发现10例有CD44s 阳性反应[7]。Mathew.J等27例肝细胞癌行CD44s和CD44v6等免疫组化检查，结果显示CD44的高表达与肝内血管侵犯有关而与肿瘤分化的增殖无关[4]。Washington.K 等有类似报告[8]。本实验结果显示，CD44v6在肝细胞癌表达较非癌组织有显著差异且强阳性反应明显高于CD44s，因而认为对肝细胞癌CD44免疫组化检测以CD44v6更有意义。本实验在67例肝癌组织中18例CD44v6阳性（26.87%），与Endo K等对107例肝细胞癌检测结果类似（27%）[9]，也有低分化组阳性表达相对较高的现象，但未得到统计学支持。

血道播散是肝细胞癌常见转移方式，肝内小血管侵犯为常见现象。CD44因能与基质主要成分透明质酸结合，破坏基质的屏障功能，为浸润生长和血道转移提供条件。由此可推测，CD44，特别是CD44v6的高表达是肝细胞癌预后凶险的因素之一。Endo K等的实验证实此点，并且认为多种CD44均阳性病例较个别或单一表达者预后差。虽然本实验未显示二者与血管侵犯的关系，但不排除取材局限而未显示血管浸润，或血管浸润受其它因素调控的影响。

至于CD44高表达机制尚在探讨之中。目前肝癌组织中CD44与ras基因的突变或其产物过度表达的关系已得到确认。Endo K等实验显示在CD44v6高表达与P53高调有关[9]。最近有文献报道乙肝病毒X蛋白的诱导肝癌作用需依赖CD44进行[10]。由此可见，CD44家族在肝癌发生发展中起了重要作用。

参 考 文 献

[1] 蔡 崎. 细胞粘附分子的表达与结直肠癌转移、预后的关系[J]. 中国癌症杂志，2000;10(2):178-181.

[2] Nanashima A, Yamaguchi H, Sawai T, et al. expression of adhesion molecules in hetatic metastases of colorectal carcinoma: Relationship to primary tumours and prognosis after hepatic resection[J]. J Gastroenterology and Hepatology, 1999; 14:1004-1009.

[3] 朱家庆，朱尤庆，吴 菲. CD44s在胃癌中的表达[J]. 医学新知杂志，2000;10(1):1-4.

[4] Mathew J, Hines JE, Obafunwa JO, et al. CD44 is expressed in hepatocelular carcinomas showing vascular invasion[J]. J pathology, 1996;179:74-79.

[5] Naot D, Sionov Rv, Ish-Shalom D. CD44:strcture,function, and association with the malignant process[J]. Adv Cancer Res, 1997;71:241-319.

[6] Rudzki Z, Jothy S. CD44 and the adhesion of neoplastic cells[J]. Mol Pathol, 1997;50(2): 57-71.

[7] Scoazec JY, Flejou JF, Erriico AD, et al. Fibrolamellar carcinoma of the liver: composition of the extracellular matrix and expression of cell-matrix and cell-cell adhesion molecules [J]. Hepatology November, 1996;24(5):1128-1136.

[8] Washington K, Telen MJ, Gottfried MR. Expression of cell adhesion molecele CD44 in primary tumors of the liver: an immunohistochemical study[J]. Liver, 1997;17(1):17-23.

[9] Endo K, Terada T. Protein expression of CD44 (standard and variant isofoms) in hepatocellular carcinoma: relationships tumor grade, clinicopathologic parameters, P53 expression, and patient survival[J]. J Hepatol, 2000;32(1): 78-84.

[10] Lara-Pezzi E, Serrador JM, Montoya MC, et al. The hepatitis B virus X protein (HBx) induces a migratory phenotype in a CD44-dependent manner: possiber role of HBx in invasion and metastasis[J]. Hepatology, 2001;33(5): 1270-1281.