维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)01-0071-03

CD44v6蛋白在子宫颈鳞状上皮细胞癌中的表达及临床意义

周 勤，徐小蓉
（重庆医科大学临床学院妇产科 重庆 400016）

【摘 要】目的：探讨CD44v6蛋白表达与宫颈鳞癌发生发展的关系。方法：应用SP(Streptavidin—Peroxidase)免疫组化染色方法，检测10例正常宫颈组织、44例不典型增生、16例原位癌和55例宫颈鳞癌CD44v6蛋白的表达。结果：不典型增生的阳性表达率显著高于正常宫颈组($P<0.05$)；原位癌的阳性过度表达率显著高于不典型增生($P<0.05$)；鳞癌阳性表达率显著高于原位癌($P<0.05$)。CD44v6蛋白表达与宫颈鳞癌临床分期、淋巴结转移有关，与组织学分级无关。结论：CD44v6与宫颈鳞癌的发生发展相关，与肿瘤浸润和转移相关；检测其表达既可作为早期癌变出现的指标，也可是判断宫颈鳞癌转移的有用指标。

【关键词】宫颈癌；鳞状细胞；不典型增生；肿瘤转移；CD44v6蛋白
【中国图书分类法分类号】R731.31 【文献标识码】A 【收稿日期】2001-09-05

Clinical significance of expression of CD44v6 protein in cervical squamous cell cancer

ZHOU Qin, et al
(Department of Obstetrics and Gynecology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】 *Objective*: To evaluate the relationship between CD44 splice variant V_6 (CD44v6) expression and carcinogensis and progression of cervical cancer. *Methods*: Immunohistochemistry was used to examine the CD44v6 protein expression in 10 cases of cervical squamous cell cancer, 44 cases of dyspasia and 55 cases of cervical squamous cell cancer.*Results*: The CD44v6 positive rate was higher in cervical dyspasia than in normal cervical tissues ($P<0.05$). The positive rates of overexpression in cervical carcinoma in situ was higher than in dyspasia. The positive rates of expression CD44v6 in cancer were higher than in cervical carcinoma in situ ($P<0.05$). The expression of CD44v6 protein showed difference between metastasis in lymph node and clinical stages of differentiation. *Conclusion*:The results indicated that the expression of CD44v6 may be linked with cervical tumourigenesis and progression. CD44v6 expression analysis could not only aid the early diagnosis of cervical cancer and its metastasis, but also beuseful as a prognostic indicator.

【Key words】 Cervical cancer; Squamous cell; Dyspasia Metastasis CD44v6 protein

CD44是一种分布极广的细胞表面跨膜糖蛋白，有标准型(CD44s)和变异型(CD44v)二种类型，研究表明CD44v，特别是CD44v6参与了乳腺癌、结肠癌、胃癌等的浸润和转移[1,2]，但在宫颈癌中的作用研究较少。本研究应用免疫组化染色方法，检测CD44v6在正常宫颈不典型增生及鳞癌组织中的表达情况，旨在探讨其与宫颈鳞癌发生发展、转移的关系，判断其对宫颈鳞癌早期诊断的价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集我院1990至1999年经活检或手术获取的宫颈组织蜡块，其中不典型增生44例、原位癌16列及鳞癌55例，所有标本均于放疗或化疗前采集，由病理检查确诊并再次复核无误。另取正常宫颈组织10例。按FIGO分期：0期16例，Ⅰ期14例，Ⅱ期26例，Ⅲ期15例。将鳞癌按WHO分级，Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级者分别为19例、25例、11例。Ib~IIa期行根治手术27例、术后病理证实有盆腔淋巴结转移者6例。

1.2 试剂及试剂盒

一抗为鼠抗人CD44v6单抗。CD44v6单抗及链霉素抗生物素蛋白－过氧化酶连接法(SP法)试剂盒均购于Maxina公司。

1.3 免疫组化染色

5μm石蜡切片脱腊至水进行SP法免疫组化染色，按试剂盒说明操作。用PBS代替一抗作空白对照，用正常兔血清代替一抗作阴性对照，用已知CD44v6阳性的胃癌组织切片作阳性对照。

1.4 结果判断

CD44v6蛋白阳性染色定位于细胞膜，呈棕黄色。按显

作者介绍：周 勤（1967- ），女，主治医师，硕士，主要研究方向：妇科肿瘤。

维普资讯 http://www.cqvip.com

色有无和阳性细胞数的多少分为3个等级：阴性(－)为无阳性细胞，阳性(+)为阳性细胞<50%且色浅、强阳性(++)为阳性细胞＞50%且色深。

1.5 统计学处理

采用 x^2 检验及Fishers精确检验。

2 结 果

2.1 不同性质宫颈组织的CD44v6蛋白表达

本组阳性细胞胞膜被染成棕黄色，部分兼有胞浆着色，未见胞核染色，阳性细胞多呈片状分布。10例正常宫颈组织无1例呈阳性染色，不典型增生CD44v6阳性表达率为29.55%，两者相比，差异有显著性（P<0.05）。原位癌与不典型增生阳性过度表达率比较，差异有显著性（P<0.05）；阳性表达率比较，差异无显著性（P>0.05）。鳞癌与原位癌阳性表达率比较，差异有显著性（P<0.05）；过度表达率比较，差异无显著性（P>0.05），见表1。

2.2 不同临床分期宫颈鳞癌的CD44v6蛋白表达

CD44v6蛋白表达随FIGO临床分期上升有增高趋势。Ⅰ期及Ⅱ期与Ⅲ期CD44v6蛋白阳性表达率比较，差异有显著性（P<0.05），过度表达率比较，差异无显著性（P>0.05），见表2。

2.3 不同组织学分级宫颈鳞癌的CD44v6蛋白表达

Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级间CD44v6蛋白阳性表达率与过度表达率比较，差异均无显著性(P>0.05)，见表2。

2.4 CD44v6蛋白在行宫颈癌根治术者的表达

27例手术病人，有盆腔淋巴结转移者，其原发灶CD44v6蛋白阳性表达率与无转移者比较，差异有显著性（P<0.05），过度表达率无显著性差异（P>0.05）见表2。

3 讨 论

表1 CD44v6蛋白在不同性质宫颈组织中的表达

类别	例数	CD44v6表达			阳性率(%)	过度表达率*(%)
		－	+	++		
正常宫颈组织	10	10	0	0	0	0
不典型增生						
Ⅰ	17	13	4	0	23.53	0
Ⅱ－Ⅲ	27	18	8	1	33.33	3.7
原位癌	16	8	4	4	50	25
鳞癌	55	13	14	28	76.36	50.90

*CD44v6(++)为过度表达

表2 宫颈癌的CD44v6表达与临床、病理特征的关系

类别	例数	CD44v6表达			阳性率(%)	过度表达率*(%)
		－	+	++		
临床分期						
Ⅰ	14	5	4	5	64.28	35.71
Ⅱ	26	7	5	14	73.1	53.85
Ⅲ	15	1	5	9	93.23	60
组织学分级						
Ⅰ	19	4	5	9	73.68	47.37
Ⅱ	25	6	6	13	76	52
Ⅲ	11	3	3	6	81.28	54.45
淋巴结转移						
+	6	0	3	3	100	50
－	21	10	4	7	52.38	33.34

维普资讯 http://www.cqvip.com

CD44是单基因编码的糖蛋白家族，属细胞表面的粘附分子，主要参与细胞—细胞、细胞—基质之间的特异性粘连过程。人类CD44基因定位于第11号染色体短臂P14-13上，其基因组由20个外显子组成，它包括10个组成型外显子和10个V区变异拼接外显子。仅含有组成型外显子的CD44转录子编码的蛋白质称标准型CD44(Standard form,CD44s)，含有组成型和变异型外显子的CD44转录子编码的蛋白质称变异型CD44(Variant form, CD44v)。10个变异型外显子在转录时能发生选择性拼接，形成长短不一的转录子，进而翻译出多种CD44分子（V_1-V_{10}）。不同细胞上CD44分子结构不同，执行不同的生物学功能。正常组织以表达CD44s为主，肿瘤CD44s表达明显升高，CD44v有丰富表达[3]。近年研究表明，CD44v不仅与人类众多肿瘤发生发展有关，而且还与转移有密切相关。其机理为CD44v是透明质酸的受体，肿瘤细胞通过胞膜上的CD44与细胞外间质及基底膜的透明质酸结合，铆定在胞外基质及基底膜上，为浸润转移奠定基础；透明质酸酶的降解产物还能促进肿瘤血管的形成[4,5]；由于CD44v在淋巴细胞归巢过程中起重要作用，CD44v表达的癌细胞可获得淋巴细胞的伪装，逃避机体免疫系统识别和杀伤，更易进入淋巴结形成转移[6]。最早发现CD44v分子与肿瘤生长和转移相关的是Gunther[7]的实验室，实验证明CD44v6在小鼠动物模型中与胰腺癌淋巴结转移有关。Mulder[8]发现结肠粘膜上皮异型增生程度与CD44v6蛋白表达相关，认为CD44v6蛋白是结肠肿瘤发生过程中的早期事件，可能为细胞增殖提供了有利条件。

本研究结果显示，CD44v6蛋白在宫颈上皮不典型增生、原位癌及浸润鳞癌中的阳性表达率呈逐级上升且差异显著，表明CD44v6是贯穿宫颈癌发生过程的一个因素，与宫颈癌的发生发展密切相关。CD44v6蛋白在宫颈鳞癌组中阳性表达率明显高于原位癌组、不典型增生组和正常组，不典型增生组表达率明显高于正常组，提示CD44v6表达与宫颈鳞癌发生、恶性行为有关，且表达始于宫颈鳞癌癌前病变。宫颈原位癌CD44v6蛋白过度表达率显著高于不典型增生，提示宫颈上皮出现CD44v6过度表达，应考虑是否癌变。宫颈原位癌与浸润癌比较，CD44v6在有浸润组阳性表达率较无浸润组高，表明CD44v6表达与肿瘤浸润有关。CD44v6在临床Ⅲ期中表达率高于Ⅰ～Ⅱ期，提示CD44v6与宫颈鳞癌的病程进展有关，这与Mulder对直肠癌研究结果相似[8]。Kainz[9]等检测105例I_b－II_b宫颈鳞癌患者，发现表达CD44v6的肿瘤更易发生盆腔淋巴结转移，且生存率明显下降。本文27例行宫颈癌根治术，有盆腔淋巴结转移组原发灶CD44v6蛋白阳性表达率明显高于无转移组，说明CD44v6与宫颈癌发生侵袭转移有关，这与Kainz报道相符。本研究还发现CD44v6表达与组织学分级无关。

本研究结果表明，CD44v6与宫颈癌发生发展，转移密切相关，并发生于宫颈癌的癌前病变，因此检测CD44v6蛋白的表达不仅有助于宫颈癌的早期诊断，对判断宫颈癌的转移及预后有一定帮助。

参 考 文 献

[1] Muller W, Schneiders A, Heider KH, et al. Expression and prognostic value of the CD44 splice variants V_5 and V_6 in grastric cancer[J].J Pathol, 1997;183:222-225.

[2] Matsumura Y, Tarin D. Significance of CD44 gene products for cancer diagnosis and disease evaluation[J]. Lancet, 1992;340:1053-1058.

[3] Gunthert U, Hofmann M, Rudy W, et al. A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells[J]. Cell ,1991;65:13-15.

[4] Underhill C. CD44: The hyaluronan receptor[J]. J cell Sci, 1992;103:293-298.

[5] Dall P, Heider KH, Sinn HP, et al. Comparison of immnohistochemistry and RT-PCR for dection of CD44-expression: a new prognostic factory in human brest cancer[J]. Int J Cancer, 1995;60:471-475.

[6] Finn L, Dougerty G, Finley G, et al. Alternative splicing of cd44 pre-mRNA in human colorectal tumor[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1994;200:1015-1018.

[7] Herrlich P, zoller M, Pals ST, et al. CD44 splice variants: metastases meet lymphocyte[J]. Immunol Today, 1993;14:395-399.

[8] Mulder JW, Wielenga VJ, Polak MM, et al. Expression of mutant p53 protein and CD44 variant proteins in colorectal tumorigenesis[J]. Gut, 1995;36:76-81.

[9] Kailnz C, Kohlberger P, SliutzG, et al. Splice variants of CD44 in human cervical cancer stage ⅠB to ⅡB[J]. Gynecol Oncol, 1995;57(3):383-387.