DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.07.022
第22卷第7期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 7
2000年7月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jul. 2000

文章编号:1000-5404(2000)07-0667-03

论著

CD44变异体V_6、$V_{7/8}$在非小细胞肺癌中的表达及临床意义

孙 焰[1],陈幸华[1],罗 平[2],贺光友[3] (第三军医大学:[1]附属新桥医院全军肿瘤中心,重庆 400037;附属西南医院:[2]妇产科实验室,[3]病理研究所,重庆 400038)

提 要:目的 探讨CD44 V_6、$V_{7/8}$与非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的淋巴结转移及预后的关系。方法 采用免疫组化方法观察CD44 V_6、$V_{7/8}$在76例原发性非小细胞肺癌组织及转移淋巴结中的表达。结果 在肺癌中CD44 V_6、$V_{7/8}$表达鳞癌多于腺癌($P<0.01$);在正常肺组织中无表达。淋巴结转移病例中CD44 V_6 33/36(91%)表达阳性,在25例转移淋巴结中24例表达阳性(96%)。CD44 V_6在Ⅲ~Ⅳ期患者表达高于Ⅰ~Ⅱ期患者($P<0.01$)。结论 肺癌组织CD44 V_6阳性表达对肿瘤的组织病理分型、淋巴结转移及临床分期方面有一定的指导意义。

关键词:白细胞分化抗原44变异体;肺癌;转移
中图法分类号:R392.2;R734.2 文献标识码:A

Expression and clinical significance of CD44 V_6 and CD44 $V_{7/8}$ in non-small lung cancer *in vitro*

SHUN Yan, CHEN Xing-hua, LUO Ping, HE Guang-you (Department of Oncology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To study the relationships between CD44 V_6, CD44 $V_{7/8}$ and the lymph node metastasis and prognosis of patients with non-small lung cancer (NSCLC). Methods The expressions of CD44 V_6 and CD44 $V_{7/8}$ were observed with immunohistochemical assay in NSCLC tissues and metastasized lymph nodes resected from 76 patients with primary NSCLC. Results The expressions of CD44 V_6 and CD44 $V_{7/8}$ were found more in squamous cell carcinoma than in adenocarcinoma ($P<0.01$), while none in the normal lung tissues. In 36 patients with lymph node metastasis, 33 (91%) were found with positive expression of CD44 V_6 in lung tissues and in 25 metastasized lymph nodes, CD44 V_6 was expressed in 24 nodes (96%). The expression of CD44 V_6 was higher in patients at stage III to IV than those at I to II ($P<0.01$). Conclusion The positive expression of CD44 V_6 in lung cancer tissues possesses clinical significances in the histopathological classification, lymph node metastasis and clinical stages of NSCLC.

Key words: CD44 variant isoform 6; lung neoplasm; metastasis

大量的研究结果表明CD44 V在许多肿瘤细胞中有高表达,并可能与肿瘤的组织类型和转移密切相关[1]。肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,近年的发病和死亡率已跃居我国第一位,我们采用免疫组化方法观察CD44 V_6、$V_{7/8}$在非小细胞肺癌和其转移淋巴结中的表达,以探讨其与肺癌组织类型、临床分期、淋巴结转移的相关性。

1 材料与方法

1.1 标本来源与临床资料

76份组织标本取自西南医院胸外科1990~1998年间原发性肺癌手术切除标本,均有病理科明确的病理诊断。标本经福尔马林固定,石蜡包埋,制成0.5 μm的切片,以癌旁5 cm的正常肺组织作阴性对照。肺鳞、腺癌各38例,有淋巴结转移36例,转移淋巴结组织25例,病例中男性54例,女性22例,年龄33~72岁,平均年龄53岁。临床分期按UICC1997肺癌TNM分期标准。

1.2 实验用品

CD44 V_6、CD44 $V_{7/8}$鼠抗人单克隆抗体HIGH-SABC免疫组化试剂盒(HIGH-SABC 1081)及DAB显色剂均购自博士德生物工程有限公司。

1.3 实验方法

按HIGH-SABC试剂盒免疫组化染色步骤进行。阴性对照以TBS代替CD44 V单抗。

1.4 结果判定按试剂盒标准

阴性(-):整张组织切片均无着色;阳性(+):癌细胞膜上均匀黄色或浅棕黄色颗粒,胞浆内无或少许着色,阳性细胞数<50%;强阳性(++):癌细胞膜上均匀棕黄色或深棕色颗粒,阳性细胞数>50%。

作者简介:孙 焰(1964-),女,四川省西充县人,硕士,主治医师,主要从事肺癌转移机制方面的研究。电话:(023)68754321
收稿日期:2000-01-18;修回日期:2000-03-16

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.5 数据处理

组间阳性百分率采用χ^2检验。

2 结果

2.1 CD44 V_6、$V_{7/8}$在非小细胞肺癌中的表达

CD44 V_6、$V_{7/8}$在正常肺组织中均无表达。

CD44 V_6在38例鳞癌(Squamous cell carcinoma, SCC)中有32例阳性表达(84%),见图1。其中强阳性11例,弱阳性8例;CD44 V_6在肺腺癌(Adenocarcinomd, ADC)中的阳性表达为12例(31%),见图2,二者差异显著($\chi^2=21.59$, $P<0.01$)。CD44 $V_{7/8}$在鳞癌中阳性表达34例(89%),见图3;在腺癌中有16例(42%)表达阳性,见图4,差异显著($\chi^2=13.68$, $P<0.01$)。

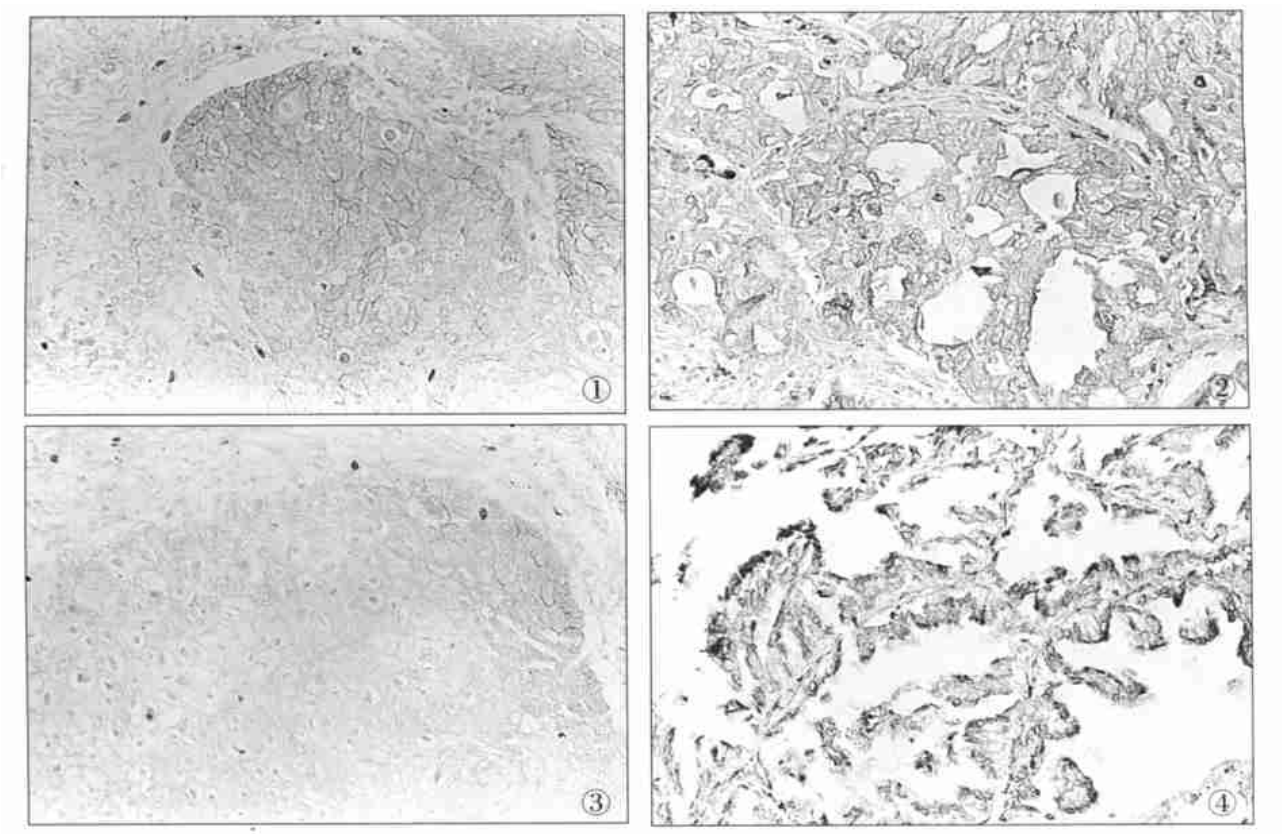


图1 **CD44 V_6在SCC中表达** 胞膜着棕黄色颗粒,间质无着色 (ABC×400)

Fig 1 Positive expression of CD44 V_6 on the membrne of cell of SCC

Brownish yellow granules on the cell membrane, stroma not stained (ABC×400)

图2 **CD44 V_6在ADC中表达** 胞膜着深棕色颗粒,间质无着色 (ABC×400)

Fig 2 Positive expression of CD44 V_6 on the membrne of cell of ADC

Deep brown granules on the cell membrane, stroma not stained (ABC×400)

图3 **CD44 $V_{7/8}$在SCC中表达** 胞膜着棕黄色颗粒,间质无着色 (ABC×400)

Fig 3 Positive expression of CD44 $V_{7/8}$ on the membrne of cell of SCC

Brownish yellow granules on the cell membrane, stroma not stained (ABC×400)

图4 **CD44 $V_{7/8}$在ADC中表达** 胞膜着深棕色颗粒 (ABC×400)

Fig 4 Positive expression of CD44 $V_{7/8}$ on the membrne of cell of ADC

Deep brown granules on the cell membrane (ABC×400)

2.2 CD44 V_6、$V_{7/8}$与NSCLC淋巴结转移的关系

在76例原发性NSCLC中,有区域或纵隔淋巴结转移的占36例,CD44 V_6阳性表达33例(91%),无淋巴结转移的40例,阳性表达18例(45%)($\chi^2=20.57$, $P<0.01$)。在25例转移淋巴结中,CD44 V_6阳性表达高达24例(96%)见图5,并且强阳性染色居多。CD44$V_{7/8}$表达情况与V_6不同,有淋巴结转移的36例中13例(37%)阳性表达,无淋巴结转移的40例中17例(42%)阳性表达,二者间无统计学意义,25例转移淋巴结有10例(41%)阳性表达,也明显低于V_6。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

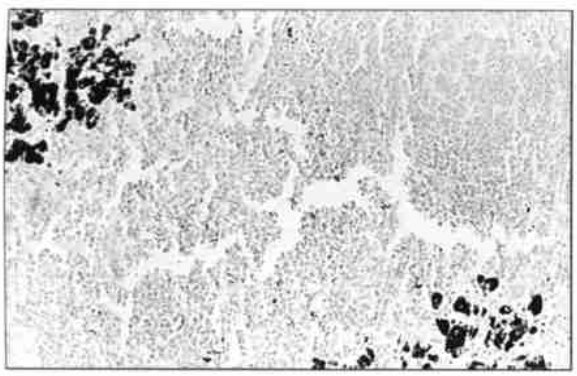


图 5　**CD44 V_6 在转移淋巴结中阳性表达** （ABC× 200）

Fig 5　Positive expression of CD44 V_6 in the metastatic lymph nodes （ABC× 200）

2.3　CD44 V_6、$V_{7/8}$与 NSCLC 临床分期关系见表 1

表 1　**CD44 V_6、$V_{7/8}$表达与 NSCLC 的 TNM 分期**[病例(%)]

Tab 1　Correlation of CD44 V_6、$V_{7/8}$ expression with TNM stage of NSCLC[Case(%)]

	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	χ^2	P
CD44 V_6	19/37(52)	8/15(55)	17/21(82)	3/3(100)	14.67	<0.01
CD44 $V_{7/8}$	15/37(42)	6/15(46)	10/21(48)	1/3(33)	0.2	>0.05

3　讨论

白细胞分化抗原 CD44 是一种多功能跨膜糖蛋白, 其编码基因位于 11 号染色体短臂, 它的基因组中有 10 个 V 区变异型外显子, 在转录过程中第 5 至 16 外显子可以一个或多个方式通过不同组合插入相应的 mRNA 链中, 形成不同的 CD44 转录子(CD44 V)而指导合成一系列结构相似, 功能各异的 CD44 蛋白[2]。国内外的研究表明 CD44 V 在肺癌组织中表达, 在正常肺组织中无表达, Miyoshi 检测发现 CD44 V_3 至 V_7 在肺癌中均有表达, 而正常肺组织中无表达。本实验支持这一观点, 并且还显示 CD44 V_6 在肺鳞癌中的表达量高于腺癌(P<0.01), 说明 CD44 V 的表达具有一定的组织类型选择性。Tran 等[3]报道 CD44 V_6 在肺鳞癌中 91%表达, 腺癌 47%表达, P<0.01, 而且 CD44 V 在正常肺组织中无表达。CD44 V 不仅在肺组织中表现出组织类型选择性, 在其它组织中也有此现象, Kuo[4]用流式细胞仪检测了 CD44 V_6、$V_{7/8}$在口腔鳞癌中的表达, 阳性染色分别为 77.4%和 95.2%, CD44 $V_{7/8}$阳性染色的 5 年生存率明显低于阴性染色者, 其 P<0.05, 他认为 CD44 $V_{7/8}$可作为口腔鳞癌预后评价的重要指标。

本实验结果还表明 CD44 V_6 在Ⅲ、Ⅳ期肺癌中的表达明显强于Ⅰ、Ⅱ期(P<0.01), 这与赵惠儒等[5]的研究相符, 他们在 90 例 NSCLC 病例中Ⅰ—Ⅳ期的表达分别是 57%、58%、85%和 100%, Ⅲ~Ⅳ期与Ⅰ~Ⅱ期间差异有显著性(P<0.01)。

我们发现 CD44 V_6 在淋巴结转移病例中高表达 91%, 在转移淋巴结中表达为 96%。Migoshi[6]报道有淋巴结转移的 V_6 表达明显高于无淋巴结转移者, 其分别为 79.3%和 40.6%(P<0.01), 他认为 CD44 V_6 与 NSCLC 的淋巴结转移有关。CD44 V_6 不仅在肺癌淋巴结转移中有提示价值, 在其它器官的淋巴结转移有相同之处, 如头颈部肿癌, 消化道肿癌等。Gu-J 应用免疫组化和 Rt-PCR 证实 CD44 V_6 在甲状腺癌的淋巴结转移中起重要提示作用[7]。

许多实验表明 CD44 V 通过与细胞外基质中的透明质酸、层粘连蛋白和细胞骨架等蛋白结合, 介导肿瘤细胞迁移, 促进恶性肿瘤细胞的转移[8]。CD44 V 在肺癌中的表达及其与肺癌转移的相关性日益受到人们的关注。我们通过免疫组织化和临床资料分析, 认为 CD44 V_6 阳性提示肺癌淋巴结转移, 具有一定的临床辅助诊断价值, 并为肺癌临床分期提供理论依据, 提示不良预后。

参考文献:

[1] Horwitz A, Puggan K, Buck C, *et al*. Interaction of plasma membrane fibronection receptor with talin-a transmembrance lindage[J]. Nature, 1986, 28(3): 320—331.

[2] Herrlich P, Zoller M, Pals S T, *et al*. CD44 splice variants: metastases meet lymphocytes[J]. Immunol Today, 1993, 14(8): 395—401.

[3] Tran T A, Bhaskar V S, Kallakury M D, *et al*. Expression of CD44 standard form and variant isoforms in small cell lung carcinomas[J]. Human Pathology, 1997, 28(7): 809—814.

[4] Kuo M Y, Cheng S T, Chem H M, *et al*. Expression CD44 s, CD44 V_5, CD44 V_6, CD44 $V_{7/8}$ in betel chewing-associated oral premalignan Lesions and squanous cell carcinomas in Taiwan [J]. J Oral Pathol Med, 1998, 27(9): 428—433.

[5] 赵惠儒, 方　军, 杜光烨, 等. CD44 在肺癌中表达的临床研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1998, 21(9): 541—543.

[6] Migoshi T, Kondo K, Hino N, *et al*. The expression of the CD44 Variant exon 6 is associated with Lymph node metastasis in non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 1997, 3(8): 1 289—1 297.

[7] Gu J, Daa T, Kashima K, *et al*. Expression of splice variants of CD44 in thyroid neoplasms derived from follicular cells[J]. Pathol Int, 1998, 48(3): 184—190.

[8] Gunthert U, Hofmann M, Kudy W, *et al*. A new variant of Glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells [J]. Cell, 1991, 65(5): 13—24.

（编辑　郭建秀）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net