文章编号: 1000-5404(1999)12-0911-03

大肠癌组织 CD44v6的表达及其临床意义

徐 钊[1],张 霞[2],房殿春[1],晋华源[1],阎晓初[1],王东旭[1] ([1]第三军医大学附属西南医院消化内科,重庆 400038;[2]白求恩国际和平医院特诊科,石家庄 050082)

【提要】 目的: 探讨血清透明质酸(HA)及大肠癌组织中 CD44v6的表达对大肠癌预后的判断价值。方法: 60例大肠癌患者血清 HA含量采用放免法检测,大肠癌组织 CD44v6的表达采用免疫组织化学 ABC法。结果: 60例大肠癌组织中,有 CD44v6检出者 45例,占 75%,Dukes C、D期及有淋巴结转移者其 CD44v6的表达明显高于 Dukes A、B期及无淋巴结转移者($P < 0.01$),CD44v6的表达与患者性别、年龄、肿瘤大小、分化及类型无关; Dukes C、D期及有淋巴结转移的患者其血清 HA水平明显高于 Duke A、B期及无淋巴结转移的患者($P < 0.01$);随着 CD44v6表达增强,血清中 HA水平亦逐渐增加。结论: 血清中 HA水平及大肠癌组织中 CD44v6的表达可以作为判断大肠癌患者预后的指标。

关键词 CD44v6;大肠癌;预后
中图法分类号 R392.11; R735.34 文献标识码 A

CD44是一种分布极为广泛的细胞表面跨膜糖蛋白,它能与多种配体分子结合,参与细胞与细胞之间、细胞与基质之间的特异性粘附。人类 CD44基因位于11号染色体短臂上,CD44基因的外显子按剪接方式不同分为标准型 CD44(CD44s)及变异体 CD44(CD44v)[1]。近年来许多研究发现 CD44v与肿瘤细胞的生长、浸润、转移及预后密切相关。本研究采用免疫组化法检测 CD44v6在大肠癌组织中的表达与临床病理指标的关系,并采用放免法检测患者血清中 CD44v6的配体透明质酸(Hyaluronic acid, HA)的变化,藉以探讨 CD44v6在评估大肠癌患者预后中的作用。

1 材料与方法

1.1 标本来源

60例大肠癌选自本院 1997年 4月至 1998年 1月行大肠癌根治术的病人。病例纳入标准: 均经手术病理证实,无肝肾功能异常,无内分泌疾病及其它部位恶性肿瘤,无放化疗病史者。其中男 37例,女 23例,平均年龄 56.9岁(22~76岁)。取少许手术切除的肿瘤组织常规 10%福尔马林固定,石蜡包埋,连续切片,片厚 5μm 经 HE染色证实高分化腺癌 18例,中分化腺癌 31例,低分化腺癌 11例。Dukes分期: A期 10例,B期 22例,C期 16例,D期 12例。有淋巴结转移 24例,无淋巴结转移 36例。另外 10例正常大肠组织同时进行免疫组化染色。

1.2 方法

采用免疫组化 ABC法,CD44v6单克隆抗体及 ABC试剂盒购自北京中山生物技术公司,以 PBS代替一抗作为阴性对照,抗原经胰酶或 /和微波修复后,室温下操作,切片脱蜡至水; 0.3%过氧化氢阻断 10 min;非免疫血清封闭 10 min;一抗 4°C孵育过夜;二抗孵育 37°C 30 min;三抗 37°C 30 min; DAB显色,镜下观察,显出黄色颗粒后终止反应;苏木素复染,中性树胶封片。结果判定,根据染色的程度和范围分为 4级: 强阳性(+++): 阳性细胞占整个切片的 70%以上;阳性(++): 阳性细胞占整个切片的 30%~70%;弱阳性(+): 阳性细胞占整个切片的 10%~30%;阴性(-): 阳性细胞占整个切片的 10%以下。

1.3 HA的检测

于手术前清晨空腹抽取静脉血,室温放置 2 h后离心分离血清,-20°C保存备用。HA放免试剂盒购自上海海军医学研究所生物技术中心,检测严格按试剂盒说明书进行。

1.4 统计学处理

采用 t检验及 χ^2检验处理相关数据,$P < 0.05$为相差显著,$P < 0.01$为相差非常显著。

2 结果

60例大肠癌组织中,CD44v6表达阳性者 45例,占 75%,而癌旁大肠粘膜及正常大肠组织未见有 CD44v6表达(0/70),两组相差非常显著($P < 0.01$)。CD44v6的表达与淋巴结转移及 Dukes分期明显相关,有淋巴结转移组 CD44v6的表达明显高于无淋巴结转移组($P < 0.01$); Dukes C、D期 CD44v6的表达明显高于 Dukes A、B期($P < 0.01$),见表 1。而 CD44v6的表达与患者年龄、性别、分化程度和组织学类型无明显相关性($P > 0.05$)。

作者简介: 徐 钊,男,1952.03.20生,陕西省乾县人,主任医师,主要从事细胞粘附分子与消化道肿瘤转移关系的临床病理研究,发表论文 10余篇。电话: 023(68754124)

收稿日期: 1999-07-15;修回日期: 1999-10-21

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

表 1 大肠癌 CD44v6表达与淋巴结转移及 Dukes分期的关系

Tab 1 Relationship between expression of CD44v6, lymph node metastasis and Dukes stage in patients with colorectal carcinoma

	n	Expression of CD44v6	
		- ~ +	++ ~ +++
Lymph node metastasis			
With	24	7(29.1%)	17(70.9%)##
Without	36	24(66.7%)	12(33.3%)
Dukes stage			
A	10	7(70.0%)	3(30.0%)
B	22	14(63.6%)	8(36.4%)
C	16	6(37.5%)	10(62.5%)**
D	12	4(33.3%)	8(66.7%)**

##: $P < 0.01$ patients with lymph node metastasis group *vs* without;**: $P < 0.01$ Dukes stage C, D *vs* A, B

HA与肿瘤大小、分化程度无明显相关性,而与 Dukes分期和有无淋巴结转移明显相关,见表 2

表 2 大肠癌患者血清 HA与临床病理指标的关系

Tab 2 Relationship between serum HA concentration and clinicopathological parameters in patients with colorectal carcinoma

	n	HA($\bar{x}\pm s$, ng/ml)
Size(cm)		
> 5	24	247.5± 22.6
< 5	36	169.4± 153.2
Differentiation		
Well	18	152.7± 116.2
Moderate	31	216.3± 214.7
Poor	11	246.1± 214.6
Lymph node metastasis		
With	36	122.4± 127.7*
Without	24	323.0± 209.9
Dukes stage		
A	10	92.6± 24.2
B	22	131.8± 157.1
C	16	265.6± 175.4##
D	12	340.5± 240.6##

**: $P < 0.01$ patients with lymph node metastasis group *vs* without;##: $P < 0.01$ Dukes stage C, D *vs* A, B

本组 60例大肠癌组织中 CD44v6的表达与患者血清中 HA含量的关系见表 3 随着组织中 CD44v6表达增高,血清中 HA的含量亦呈上升趋势,CD44v6强阳性表达的患者,血清中 HA含量明显高于 CD44v6阴性的患者($P < 0.01$)

表 3 大肠癌患者组织中 CD44v6含量与血清中 HA含量的关系

Tab 3 Relationship between CD44v6 expression level in tissues and concentration of serum HA in patients with colorectal carcinoma

Expression of CD44v6	n	Concentration of HA($\bar{x}\pm s$, ng/ml)
+++	13	324.1± 228.7**
++	16	203.3± 198.7
+	16	186.2± 195.9
-	15	116.5± 49.2

**: $P < 0.01$ +++ *vs* +

3 讨论

有研究表明,正常大肠上皮细胞 CD44蛋白表达以 $CD44_S$为主,且局限于腺管基底部,未发现有 $CD44_V$的表达[2]。本研究亦发现正常大肠组织及癌旁大肠组织 CD44v6表达阴性,同国外报道一致。本研究发现大肠癌细胞膜中存在不同程度的 CD44v6的异常表达,阳性率为 75%,提示 CD44v6同肠癌的发生与发展可能有关。

Takeucki[3]采用 Northern杂交和 RT-PCR技术,检测 60例结肠癌组织中 CD44的表达,发现癌组织中 $CD44v8\sim v10$表达明显高于癌旁组织,在结肠癌肝转移患者中,$CD44v8\sim v10$的表达明显高于无肝转移者,肝转移灶中 $CD44v8\sim v10$的表达又明显高于原发灶,提示 $CD44v8\sim v10$在结肠癌肝转移中可能发挥重要作用。而 Wielenga[4]对不同时期结直肠癌肿瘤细胞 CD44表达类型进行分类研究后发现,在结直肠癌早期,不含 v6的 CD44蛋白表达增加,而在肿瘤的进展期,含有 v6的 CD44蛋白表达增加,并在肿瘤的早期转移中起重要作用。本文采用免疫组化方法,发现 $CD44v6$与结肠癌淋巴结转移密切相关,有淋巴结转移者 $CD44v6$表达明显高于无淋巴结转移者,并且发现 CD44v6的表达与结肠癌的 Dukes分期明显相关,Dukes C、D期 CD44v6的表达明显高于 Dukes A、B期,与国外报道基本一致。本文未发现 CD44v6的表达与肿瘤分化、类型及大小相关。

HA作为 CD44的配体,在肿瘤转移中亦具有重要的作用。国内许洪卫等[5]的研究表明在结直肠癌患者中,Dukes C期和/或有淋巴结转移的患者,其血清 HA水平明显高于 Dukes A、B期和/或无淋巴结转移的患者。本研究亦发现大肠癌患者血清 HA水平与患者的 Dukes分期及有无淋巴结转移密切相关。提示血清中 HA含量与组织中 CD44受体的表达水平是平行的。

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

以上研究表明,HA及 CD44v6参与了结直肠癌的转移过程,联合检测血清 HA与组织中 CD44v6对于结肠癌预后的判断具有重要的意义。

参考文献

[1] 徐 钊. CD44与消化道肿瘤转移和预后评估的研究进展[J].国外医学: 临床生物化学与检验学分册, 1998, 19(3): 111- 114.

[2] Salmi M, Gron Virta K, Soint P, *et al*. Regulated expression of exon v6 containing isoforms of CD44 in man: Down regulation during malignant transformation of tumors of squamocellular origin[J]. J Cell Biol, 1993, 122(2): 431- 435.

[3] Takeucki K, Yamaguchi A, Urano T, *et al*. Expression of CD44 variant exon 8~ 10 in colorectal cancer and its relationship to metastasis[J]. Jpn J Cancer Res, 1995, 86(3): 292- 295.

[4] Wielenga V J M, Heider K H, Offerhaus G J A, *et al*. Expression of CD44 variant proteins in human colorectal cancer is related to tumor progression[J]. Cancer Res, 1993, 53(20): 4754- 4759.

[5] 许洪卫,王元和,高 瀚.结、直肠癌侵袭性和根治手术对血清透明质酸浓度的影响[J].解放军医学杂志, 1996, 21(2): 131- 133.

(编辑 冷怀明)

Expression of CD44v6 in colorectal cancer and its clinical significance

XU Zhao, ZHANG Xia, FANG Dian-chun, JIN Hua-yuan, YAN Xiao-chu, WANG Dong-xu (Department of Gastroenterology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038)

Abstract Objective: To explore the value of hylauronic acid (HA) in serum and CD44v6 in cancerous tissue in predicting the prognosis of colorectal cancer. Methods: The concentration of HA in serum and expression of CD44v6 in the cancerous tissue in 60 cases of colorectal cancer were determined with radioimmunological assay and immunohistochemistry respectively. Results: The expression of CD44v6 was seen in 45 out of the 60 cases. The concentration of HA in serum and expression of CD44v6 in the cancerous tissue were significantly higher in patients of Dukes stages of C and D or with lymph node metastasis than in those of Dukes stages of A and B or without lymph node metastasis ($P < 0.01$). The concentration of HA was increased along with the enhancement of the expression of CD44v6. Conclusion: Concentration of HA and expression of CD44v6 are both important indexes for predicting prognosis of colorectal cancer.

Key words CD44v6; colorectal cancer; prognosis

文章编号: 1000-5404(1999)12-0913-01

上颌窦病变致牙痛 1例病案分析

A case analysis of toothache caused by disease of maxillary sinus

刘鲁川,许 鹏 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所口腔科,重庆 400042)

在临床上曾遇 1例上颌窦病变致牙痛病例,现作一分析报道。

1 临床资料

患者,男,26岁,以左上后牙自发痛、咬合痛 1周为主诉就诊。检查: ⌊7冠周牙龈轻度红肿,无牙周袋,根尖处牙龈压痛,叩痛(+),松动Ⅰ度。X线片示根尖区 1 mm直径大小阴影。诊断为: ⌊7牙周牙髓综合征。处理: ⌊7开髓后拔除颊、腭侧根髓,扩根管,3% 双氧水冲洗,丁香油安抚,开放引流。

次日患者以左上后牙疼痛加重复诊,检查: ⌊6腭侧脓肿,⌊7叩痛(+),探痛(+),重行腭根髓拔除术,安抚。脓肿切开引流,抗感染治疗。

患者第 2天因疼痛未缓解再次就诊,检查: ⌊7开放,叩痛(++),颊侧根管口探痛(++),远中盲袋深 4 mm,行扩锉腭侧根,3% 双氧水冲洗,颊侧根管口放乳牙失活剂,腭侧根管内封甲醛甲酚,氧化锌水门汀暂封。

1周后复查,⌊7叩痛(-)。牙胶尖加根管糊剂充填根管,垫底,银汞合金充填。

作者简介: 刘鲁川,男, 1957. 01. 15生,山东省单县人,博士,副教授,主要从事龋病、牙髓病方面的研究,发表论文 20余篇。电话: (023) 68757368

收稿日期: 1999-08-30;修回日期: 1999-10-29

(下转 915页)

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