

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201504004

· 论著 ·

CD44v6 在腺样囊性癌的表达及临床意义

李雷激¹, 向 兰¹, 覃 纲¹, 张 迪², 刘跃华¹, 祝 琳¹

(1. 泸州医学院附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 四川 泸州 646000; 2. 眉山市人民医院耳鼻咽喉科, 四川 眉山 620000)

摘要: **目的** 通过对 60 例腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)及 20 例癌旁正常组织中 CD44v6 表达情况的检测,探讨其表达与 ACC 发生发展及嗜神经侵袭转移等临床病理特征间的关系。**方法** 回顾性分析 60 例 ACC 患者的临床资料及收集 ACC 组织石蜡标本。采用免疫组化 Envision 法检测 CD44v6 在各标本中的表达情况,结合患者临床资料,分析它们的表达与 ACC 患者临床病理参数间的关系。**结果** CD44v6 的表达在 ACC 癌细胞的胞浆及胞膜中为强阳性,其表达与 ACC 的临床分型、T 分级、复发、转移及神经周围侵袭有关(t 值分别为 3.525, 3.387, 3.617, 2.124, 2.064; P 值分别为 0.011, 0.010, 0.044, 0.038, 0.044)。**结论** CD44v6 在 ACC 与肿瘤恶性程度、T 分级、有无神经周围侵袭、复发、转移呈正相关关系,两种分子的异常高表达可能提示其在 ACC 发生发展及恶化过程中起促进作用。

关键词: 腺样囊性癌;嗜神经侵袭;信息分子;免疫组织化学

中图分类号:Q786;R739.65 文献标识码:A 文章编号:1007-1520(2015)04-0280-04

Expression and its clinical significance of CD44v6 in adenoid cystic carcinoma

LI Lei-ji, XIANG Lan, QIN Gang, ZHANG Di, LIU Yue-hua, ZHU Lin

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China)

Abstract: **Objective** To explore the expression of CD44v6 in adenoid cystic carcinoma (ACC), and to discuss the relationship between the expression and clinicopathological characteristics (including development and neurotropic invasion and metastasis) of this tumor. **Methods** Clinical data of 60 patients with ACC were analyzed retrospectively and their paraffin embedded sections were collected. 20 specimens of adjacent normal tissues were chosen as control. Immunohistochemical envision method was used for detecting the expression of CD44v6 in all specimens. The relationship between the expression of CD44v6 and clinicopathological characteristics of ACC was analyzed. **Results** CD44v6 was intensively expressed in cell membrane and cytoplasm of ACC. The expression intensity was correlated to clinical type, T stage, perineural invasion (PNI), recurrence and metastasis of the tumor (all $P < 0.05$). **Conclusion** Expression of CD44v6 is positively related with the malignancy, T stage, PNI, recurrence and metastasis of ACC. Abnormal high expression of CD44v6 may prompt occurrence, development and deterioration of ACC.

Key words: Adenoid cystic carcinoma; Invasiveness; Information molecule; Immunohistochemistry

腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)又称圆柱瘤或圆柱瘤型腺癌,是居头颈部第二位的涎腺来源恶性肿瘤。外科手术切除是目前治疗 ACC 的主要手段,但由于 ACC 侵袭性强、有神经周围侵袭、对放疗不敏感、局部易复发、手术不易彻底等特点,因此,如何尽早发现 ACC 及其侵袭转移范围,

并对其进行合理有效的治疗是诊治 ACC 的关键。

大量研究表明 CD44v6 的异常表达与人类多种恶性肿瘤的侵袭、转移及不良预后密切相关。CD44v6 在多种恶性肿瘤中呈不同程度的高表达^[1]。本文采用免疫组化 Envision 法检测 CD44v6 在 ACC 组织中的表达情况,并分析其与临床病理参数间的关系。

基金项目:四川省卫生厅立项课题(07107)。

作者简介:李雷激,男,硕士,副主任医师。

通信作者:李雷激,Email:lileiji0301@163.com

1 材料和方法

1.1 临床资料

回顾性选取我院 2004 年 1 月~2009 年 1 月临床病理及随访资料完整,最后确诊为 ACC 的 60 例患者组织标本。其中男 23 例,女 37 例;年龄 23~73 岁,中位年龄 55 岁。按 2005 年 WHO 涎腺肿瘤组织病理学分类标准对其进行病理分型:其中腺管型 47 例,实体型 13 例。根据术中所见以及术后病理检查所示的肿瘤浸润程度,按照 UICC(2002 年)头颈部肿瘤 TNM 临床分期标准对 60 例标本进行 T 分级,其中 T1 19 例,T2 15 例,T3 13 例,T4 13 例。依据镜下观察到的肿瘤细胞是否包绕神经或有无神经束浸润将 60 例 ACC 分为神经周围侵袭组 19 例和无神经周围侵袭组 41 例。同期选取以上病例中的 20 例患者手术中被切除的癌旁经病理证实为正常组织的标本作为对照。

肿瘤原发部位:大涎腺来源 16 例:其中腮腺 5 例,颌下腺 9 例,舌下腺 2 例;小涎腺来源 40 例:其中腭腺 13 例,鼻腔和鼻窦 14 例,舌部、颊部、磨牙后腺、鼻咽部各 3 例、唇部 1 例;泪腺、耵聍腺等非唾液腺 4 例。

1.2 染色方法

使用 Image Pro Plus 6.0 图像分析软件对信息分子的表达情况进行半定量分析。采用试剂说明书上提供的阳性标本进行阳性对照。具体步骤严格按照说明书进行。PBS 液代替一抗作阴性对照,将其与实验组切片在同条件下进行免疫组化染色。CD44v6 阳性反应以细胞浆和细胞膜出现棕黄色染色颗粒为主,阴性对照除细胞核染成蓝色外,无棕黄色反应物。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 17.0 进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料采用 *F* 值表示, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CD44v6 在 ACC 组织中的表达情况

免疫组化染色结果显示 CD44v6 在癌旁正常组织可见弱阳性表达;在正常组织腺管上皮着色,在 ACC 中 CD44v6 呈强阳性表达,表达主要位于癌细胞胞浆,也可见于细胞膜。根据临床资料得知,病理类型为实体型者较腺管型者更易出现神经周围侵袭,有复发患者较无复发患者的更易出现神经周围侵袭,有淋巴结转移患者较无淋巴结转移患者更易出现神经周围侵袭。(图 1、表 1)。

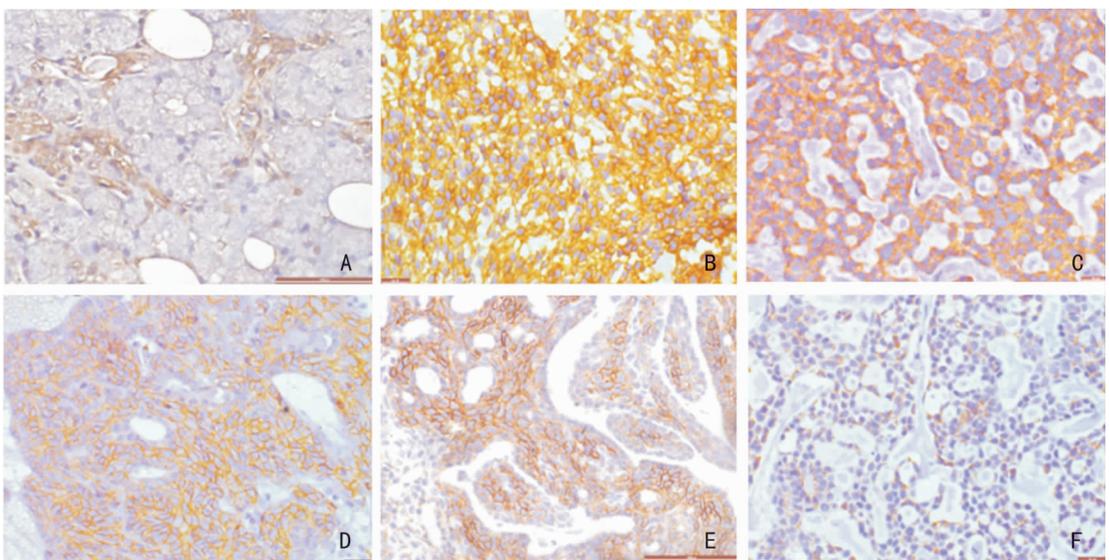


图 1 CD44V6 在 ACC 组织中与癌旁正常组织中的表达 (SP × 400) A:癌旁正常组织中 CD44v6 弱阳性表达;B:ACC 组织中 CD44v6 强阳性表达;C:神经周围侵袭组织中 CD44v6 强阳性表达;D:无神经周围侵袭组织中 CD44v6 弱阳性表达;E:有淋巴结转移的 ACC 组织中 CD44v6 阳性表达;F:无淋巴结转移的 ACC 组织中 CD44v6 弱阳性表达

表 1 CD44v6 在 ACC 及癌旁正常组织中表达情况(例, $\bar{x} \pm s$)

项目	标本数	CD44v6 表达	t	P
ACC	60	0.2135 ± 0.0659	17.424	0.000
癌旁组织	20	0.0554 ± 0.0142		
神经周围侵袭				
有	19	0.2547 ± 0.0696	3.617	0.044
无	41	0.1945 ± 0.0551		
淋巴转移				
有	12	0.2477 ± 0.0634	2.064	0.044
无	48	0.2050 ± 0.0643		

注: $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义

2.2 CD44v6 表达与临床参数的关系

对不同原发部位的表达情况进行单因素方差分析, CD44 表达在发病部位不同的患者中无明显差异 ($F = 0.034, P = 0.967$), 进一步对不同部位两两间有无差异行 SNK 法检验分析, 结果提示 CD44 表达在不同发病部位的标本之间均无明显差异, 对其他参数分组分别行两个独立样本 t 检验, 得出 CD44v6 在实体型组织中表达强于腺管型组织, T3、4 级 ACC 患者较 T1、2 级患者更易出现神经周围侵袭, 有复发组织的表达强于无复发组织, 晚期肿瘤的表达强于早期的表达差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而与患者发病年龄、性别及原发部位无关 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 CD44v6 表达与患者临床参数的关系 (例, $\bar{x} \pm s$)

分组	标本数	CD44v6 表达	t(F)	P
年龄				
≤55 岁	31	0.2186 ± 0.0752	0.57	0.571
>55 岁	29	0.2088 ± 0.0566		
性别				
男	23	0.2292 ± 0.0727	1.466	0.148
女	37	0.2038 ± 0.0609		
病理分型				
实体型	13	0.2657 ± 0.0779	3.525	0.011
腺管型	47	0.1991 ± 0.0548		
T 分级				
T1、2	34	0.1903 ± 0.0528	3.387	0.010
T3、4	26	0.2439 ± 0.0697		
复发				
有	13	0.2469 ± 0.0777	2.124	0.038
无	47	0.2043 ± 0.0599		
原发部位				
大涎腺	16	0.2161 ± 0.0763		
小涎腺	40	0.2120 ± 0.0648	(0.034)	0.967*
非唾液腺	4	0.2185 ± 0.0379		

注: *3 类不同原发部位之间采用 SNK 法进行两两比较

3 讨论

CD44 是一类由单一基因编码的单链膜表面糖

蛋白,是具有高度特异性的细胞黏附分子。它主要通过透明质酸等配体结合形成跨膜复合体,从而形成信号级联,发挥信号转导作用^[2],参与肿瘤侵袭转移的发生^[3]。在对胰腺癌^[4]、胃癌^[5]等恶性肿瘤的研究中发现,CD44v6 在肿瘤细胞中呈现高表达,尤其以在具有侵袭转移能力的高恶性肿瘤组织中更为明显。

本实验研究发现 CD44v6 在 ACC 及癌旁组织中的表达差异有统计学意义 ($P < 0.05$),提示 CD44v6 可能参与了 ACC 的发生。实体型 ACC 中 CD44v6 的表达明显强于腺管型 ACC 的表达,这可能与实体型较腺管型分化程度更低、恶性程度更高、预后更差的缘故有关^[6]。此外,CD44v6 的表达与 ACC 的 T 分级,神经周围侵袭、远处转移、复发呈正相关。这可能是在肿瘤细胞作用下,CD44v6 的表达增加到一定程度后可导致细胞间粘附能力改变,使肿瘤细胞易于从原发灶脱离,再通过粘附作用运动迁移,在连续不断的粘附与去粘附过程中获得迁移的能力,从而更容易复发或远处转移^[7]。由此可以推测对 CD44v6 的表达情况的检测可能有助于早期诊断 GCC、预测复发转移潜能和判断转归情况,可以通过改变使 CD44v6 表达降低或不表达的基因,使 GCC 的发生和侵袭与转移能力降低。然而虽然 CD44v6 在神经周围侵袭组的表达明显,但它作用于神经周围侵袭的机制还尚待进一步研究。

CD44v6 在 ACC 组织中均为强阳性表达,与肿瘤恶性程度、T 分级、有无神经周围侵袭、复发、转移呈正相关关系,黏附分子的异常高表达可能提示其在 ACC 发生发展及恶化过程中起促进作用。CD44v6 的强阳性表达可能成为临床评估 ACC 预后的生物学指标,但这两者之间的具体起作用的方式和细胞间信号转导途径还需进一步研究证实。

参考文献:

- [1] Afify AM, Tate S, Durbin-Johnson B, et al. Expression of CD44 and CD44v6 in lung cancer and their correlation with prognostic factors[J]. Int J Biol Markers, 2011, 26(1): 50-57.
- [2] Chen W, Zhang HL, Jiang YG, et al. Inhibition of CD146 gene expression via RNA interference reduces in vitro perineural invasion on ACC-M cell[J]. J Oral Pathol Med, 2009, 38(2): 198-205.
- [3] Ueno K, Hirata H, Majid S, et al. IGFBP-4 activates the Wnt/beta-catenin signaling pathway and induces M-CAM expression in human renal cell carcinoma[J]. Int J Cancer, 2011, 129(10): 2360-2369.
- [4] Dang C, Zhang Y, Ma Q, et al. Expression of nerve growth factor

receptors is correlated with progression and prognosis of human pancreatic cancer[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2006, 21(5): 850-858.

- [5] Wang L, Sun M, Jiang Y, et al. Nerve growth factor and tyrosine kinase A in human salivary adenoid cystic carcinoma: expression patterns and effects on in vitro invasive behavior[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2006, 64(4):636-641.
- [6] 孙沫逸,王磊,杨连甲,等. NGF在涎腺腺样囊性癌中的表达

及与嗜神经侵袭和疼痛的关系[J]. 第四军医大学学报, 2004, 25(11):1012-1014.

- [7] Ueno K, Hirata H, Majid S, et al. IGFBP-4 activates the Wnt/beta-catenin signaling pathway and induces M-CAM expression in human renal cell carcinoma[J]. Int J Cancer, 2011, 129(10): 2360-2369.

(修回日期:2015-07-02)

· 消息 ·

第三届湘雅内镜鼻窦外科新技术学习班 第二届湘雅颅底外科多学科论坛 暨第九届湘雅内镜颅底外科新技术学习班举办通知

为进一步提高鼻窦及鼻相关颅底疾病治疗水平,规范和探索鼻-颅底外科疾病的内径手术指征和相关手术入路,树立正确的精准外科手术理念,推动鼻窦外科及鼻颅底外科学的发展,中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科、中国耳鼻咽喉颅底外科杂志社、湖南省医学会耳鼻咽喉头颈外科专业委员会将联合举办第三届湘雅内镜鼻窦外科新技术学习班(国家级继续教育项目学分10分)及第二届湘雅颅底外科多学科论坛暨第九届湘雅内镜颅底外科新技术学习班(国家级继续教育项目学分10分)并分别于2015年9月9日(周三)-11日(周五)和2015年9月11日(周五)-13日(周日)在湖南长沙举办。届时将邀请国内鼻科及颅底外科领域的知名专家授课,采用课件授课、3D解剖授课、互动专题讨论、现场手术演示、现场解剖示教、手术分享、尸头解剖、病例讨论等方式授课,内容涵盖了鼻窦及颅底相关疾病诊治的最新进展,相关内镜鼻窦、颅底解剖学和鼻颅底影像学,手术入路设计及手术技巧,并发症的预防及处理对策等。详情请关注“湘雅鼻颅底”微信公众号或加入“2015年度湘雅内镜鼻窦/颅底外科学习班”官方微信群,您也可登录湘雅医院官网:<http://www.xiangya.com.cn> 进行了解。

报名方式:发送邮件至 ruohao.fan@csu.edu.cn;发送短信至 13975150337

联系人:范若皓 13975150337

中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科
中国耳鼻咽喉颅底外科杂志社
湖南省医学会耳鼻咽喉头颈外科专业委员会