

[文章编号] 1000-2200(2011)05-0492-03

· 临床医学 ·

结直肠癌组织中 CD44v6 及 nm23 的表达 与淋巴、肝转移的关系探讨

金秉巍, 徐子平

[摘要] 目的:探讨 CD44v6、nm23 在结直肠癌组织中的表达及其与肝脏、淋巴结转移的关系。方法:随机抽取 2005~2008 年结直肠癌手术标本 159 例,均经免疫组织化学检测,分析 CD44v6、nm23 与肿瘤分化及淋巴、肝转移等情况的关系。结果:结直肠癌组织中 CD44v6、nm23 的表达与淋巴、肝转移有一定的联系($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。结论:CD44v6、nm23 可以有效地预测结直肠癌转移,特别是肝转移发生的潜能,从而判断结直肠癌的预后。

[关键词] 结直肠肿瘤;CD44v6;nm23;肝转移

[中国图书资料分类法分类号] R 735.3 [文献标识码] A

Association of CD44v6 and nm23 protein expression in colorectal cancer tissues with lymph and liver metastases

JIN Bing-wei, XU Zi-ping

(Department of General Surgery, Shanghai Minhang District Central Hospital, Shanghai 201100, China)

[Abstract] **Objective:** To study the role of CD44v6 and nm23 in predicting colorectal metastases, especially the liver metastases. **Methods:** One hundred and fifty-nine cases of colorectal cancer received the immunohistochemical detection in our hospital from 2005 to 2008 randomly selected. The association of CD44v6 and nm23 with tumor differentiation, as well as lymph and liver metastasis was studied. **Results:** The expression of CD44v6 and nm23 in colorectal cancer was closely linked with the lymph nodes and liver metastases ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). **Conclusions:** CD44v6 and nm23 can efficiently predict the colorectal metastases, especially the incidence of liver metastases, which may help to determine the prognosis of patients with colorectal cancer.

[Key words] colorectal neoplasms; CD44v6; nm23; liver metastases

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一^[1],其转移、复发是结直肠癌致死的主要原因,因此,对结直肠癌转移潜能的有效估计极为重要。肿瘤的发生

是细胞内单基因或多基因发生改变决定的,抑癌基因的失活和癌基因的激活是正常细胞转化为癌细胞的主要原因,并且肿瘤的转移与肿瘤转移相关基因及肿瘤转移抑制基因的异常表达有关,其中肿瘤组织分化抗原变异体 CD44v6 的高表达,肿瘤转移抑制基因 nm23 的低表达与结直肠癌转移,特别是肝

[收稿日期] 2010-10-10

[作者单位] 上海市闵行区中心医院 普外科,201100

[作者简介] 金秉巍(1971-),男,主治医师。

血压的策略是极为重要的,对减少及延缓心脑血管事件的发生有重要意义。

[参 考 文 献]

- [1] Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study [J]. *Circulation*, 2003, 107(10): 1401-1406.
- [2] Salonen JT, Salonen R. Ultrasonography B-mode imaging in observation studies of atherosclerosis progression [J]. *Circulation*, 1993, 87(3): 56-65.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会. 2004 中国高血压防治指南实用本 [J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(12): 1060-1064.
- [4] Marfella R, Gualdiro P, Siniscalchi M, et al. Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients [J]. *Hypertension*, 2003, 41(2): 237-243.
- [5] 许竹梅, 赵水平, 范平. 超声测量颈动脉内膜中层厚度与颈动脉斑块的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2000, 8(2): 165-168.
- [6] 孙宁玲, 喜杨, 荆珊, 等. 原发性高血压患者凌晨血压增高与年龄、性别的相关性研究 [J]. *中国循环杂志*, 2006, 21(2): 103-105.
- [7] White WB. Cardiovascular risk and therapeutic intervention for the early morning surge in blood pressure and heart rate [J]. *Blood Press Monit*, 2001, 6(3): 63-72.
- [8] Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline [J]. *Hypertension*, 2006, 47(2): 149-154.
- [9] 李天东, 于华. 高血压昼夜节律异常对左心室肥厚及颈动脉内膜-中膜厚度的影响 [J]. *中华高血压杂志*, 2006, 14(11): 923-924.

(本文编辑 姚仁斌)

转移有着密切的关系^[2-4]。本研究对我院 2005 ~ 2008 年结直肠癌手术标本 159 例进行回顾性分析,探讨 CD44v6 及 nm23 在结直肠癌组织中的表达及其与肝脏、淋巴结转移的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组男 83 例,女 76 例;年龄 43 ~ 60 岁。按照全国大肠癌协作组制定的病理诊断标准,高分化腺癌 23 例和中分化腺癌 58 例,合并为分化较好;低分化腺癌 38 例,黏液腺癌与印戒细胞癌 18 例以及未分化癌 22 例,合并为分化较差。其中有淋巴结转移者 67 例(包含横向转移即肠管方向 49 例,纵向转移即肠系膜血管方向 18 例),无淋巴结转移者 92 例。术中发现肝转移 39 例,一并切除者 7 例。159 例经免疫组织化学检测,均由病理医生出具检测报告。

对所有病例有无发生肝转移进行了 3 年的随访。排除失访的病例,并剔除未辅助治疗以及未满随访期的患者,最终随访 66 例,术后均予以辅助化疗(FOLFOX4 方案,6 个疗程)。至随访期结束,其中存活并且没有发生转移者 17 例,死于其他疾病 2 例,死于全身广泛转移 4 例(3 例肺转移,1 例脑转移)。余 43 例均为肝转移、腹腔广泛转移的患者(由腹腔增强 CT 证实),其中 39 例已死亡,4 例随访期结束时仍生存,因而对这 43 例患者的肝转移情况进行分析。

1.2 统计学方法 采用 χ^2 检验和秩和检验。

2 结果

CD44v6、nm23 在结直肠癌组织中的表达与肠癌的分化程度均无明显关系($P > 0.05$);与淋巴结转移均有一定关系($P < 0.01$);与肝转移均有一定关系($P < 0.05$)(见表 1)。CD44v6、nm23 在结直肠癌肝转移发生的时间均有一定关系($P < 0.01$)(见表 2)。

3 讨论

肝转移、淋巴转移是结直肠癌患者的主要死亡原因之一,结直肠癌治疗效果的好坏在更大程度上取决于患者是否有肝转移,或者有潜在肝转移的风险^[5]。临床上对潜在肝转移的诊断较为困难,因此,寻找简单、有效、实用的指标反映肝转移风险大小可以帮助判断结直肠癌预后以及判断术后进一步治疗的必要性。

表 1 肠癌分化、淋巴结转移、肝脏转移与 CD44v6、nm23 表达的关系(n)

	n	CD44v6		χ^2	P	nm23		χ^2	P
		+	-			+	-		
分化									
较好	81	49	32			33	48		
较差	78	52	26	0.65	>0.05	42	36	2.74	>0.05
合计	159	101	58			75	84		
淋巴结转移									
无	92	48	44			59	33		
有	67	53	14	12.13	<0.01	16	51	25.20	<0.01
合计	159	101	58			75	84		
肝转移									
无	120	65	55			63	57		
有	39	36	3	18.48	<0.01	12	27	5.58	<0.05
合计	159	101	58			75	84		

表 2 肠癌肝转移发生时间与 CD44v6、nm23 表达的关系(n)

肝转移时间(术后)	n	CD44v6		u_c	P	nm23		u_c	P
		+	-			+	-		
0~12个月	9	7	2			0	9		
13~24个月	22	21	1			5	17		
25~36个月	12	3	9	3.07	<0.01	10	2	4.10	<0.01
合计	43	31	12			15	28		

注:其中 0~12 个月病例包括手术时已有肝转移的患者

CD44 分子最早发现于淋巴细胞,是一种细胞表面黏附分子,作为一种跨膜糖蛋白和透明质酸的主要受体能连接细胞基质中的纤维连接蛋白、层黏蛋白、I 型胶原和透明质酸分子,并与细胞骨架蛋白结合,其主要的生理功能是细胞聚集、迁移和活化。它参与细胞的伪足形成引起细胞的形态变化和激动,直接参与肿瘤的浸润和转移过程。有标准型及变异型(CD44v) 2 种,其中 CD44v6 是细胞黏附分子 CD44 的变异型中的一种,在癌向深部侵袭、进展期及转移性结直肠癌细胞表面表达很强^[6]。

有学者^[7]研究发现,CD44v6 在结直肠癌中,低分化癌的阳性率明显高于高分化癌,淋巴结转移组的阳性率显著高于淋巴结未转移组,Dukes 分期中的 C 期组和 D 期组的阳性率分别高于 A 期组,差异有统计学意义。本研究资料同样显示,CD44v6 与结直肠癌的分化无明显关系,但与淋巴结转移和肝转移却有一定的关系,并且阳性者术后发生异时性肝转移的机会远高于阴性者。可能是和 CD44v6 使肿瘤细胞与基质成分黏附力增高,肿瘤细胞与血管内皮尤其是肝脏血管内皮黏附力增强等因素有关^[8]。以上结果表明,CD44v6 表达的结直肠癌具有更强的

侵袭能力,易发生淋巴结转移、肝转移,预后较差。因而 CD44v6 具备了成为预测结直肠癌转移,特别是肝转移的一个指标的要素,可用来判断结直肠癌的预后^[9]。

nm23 基因是人类正常基因,是肿瘤转移抑制基因之一,定位于人类染色体 17q21。最早是在 1988 年由美国国立癌症研究所 Steeg 等^[10]发现。有研究^[11]发现,nm23 基因的丢失和蛋白水平的下降与肿瘤的侵袭力增强、转移率增高有密切关系。其中 nm23-H1 基因蛋白参与调控结直肠癌细胞的分化和转移过程,nm23-H1 基因表达水平降低,可能是结直肠癌浸润和转移的重要原因之一^[12]。nm23 编码的蛋白产物与二磷酸核苷酸激酶高度同源,它能使 GDP 还原为 GTP,通过调节细胞膜 G 蛋白功能和参与微管的聚合分解,影响细胞骨架状态,阻断肿瘤信息传递而抑制肿瘤的转移^[10]。

20 年来已有大量的研究结果证实,nm23 基因在结直肠癌的转移抑制中发挥着重要的作用,对肿瘤细胞转移潜能的抑制作用较明确。同样本研究资料提示 nm23 与结直肠癌的分化无明显关系,但与淋巴转移和肝转移却有一定的关系,并且在随访过程中发现 nm23 阴性者术后发生异时性肝转移的机会高于阳性者。因此,检测结直肠癌中 nm23 基因表达水平对诊断结直肠癌的转移、预测术后生存以及指导术后综合治疗具有一定的理论意义和临床价值。

综上所述,CD44v6 与 nm23 联合检查,能够更有效地预测结直肠癌转移,特别是肝转移发生的潜能,从而判断结直肠癌的预后。同时值得一提的是,有关 CD44v6 分子和 nm23 基因对结直肠癌转移,特别是肝转移的作用是可以确定的^[2-4,6-7,9-12],但是,无论是 CD44v6 分子,还是 nm23 基因作用于大肠癌

转移的具体机制尚不完全清楚,有待进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] 王双双,关景明,范玉晶. 大肠癌发病的相关因素[J]. 世界华人消化杂志,2005,13(4):534-536.
- [2] Jüngling B, Menges M, Goebel R, et al. Expression of CD44v6 has no prognostic value in patients with colorectal cancer [J]. Z Gastroenterol, 2002, 40(4):229-233.
- [3] Wielenga VJM, Heider KH, Johan G, et al. Expression of CD44 variant proteins in colorectal cancer is related to tumor progression [J]. Cancer Res, 1993, 53(20):4754-4756.
- [4] Zhang JB, Chen L, Han F, et al. Overexpression of cerb2 and hypoeexpression of nm23 relating to poor prognosis of colorectal carcinoma [J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2003, 32(2):115-119.
- [5] 许剑民,钟芸诗,朱德祥. 结直肠癌肝转移的治疗进展[J]. 中国癌症杂志,2006,16(10):785-790.
- [6] Rodriguez C, Monges G, Rouanet P, et al. CD44 expression patterns in breast and colon tumor: a PCR-based study of splice variants[J]. Int J Cancer, 1995, 64(5):347-354.
- [7] 米建强,沈铭昌. CD44v6 在大肠癌中表达的临床意义[J]. 实用肿瘤学杂志,2003,18(2):119-120.
- [8] 高进. 癌的侵袭与转移[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1996:1-193.
- [9] 刘庆伟,施红旗,楼善贤,等. CD44v6 和 E-cadherin 在大肠癌中的表达及预后意义[J]. 实用癌症杂志,2005,19(2):99-102.
- [10] Steeg PS, Bevilacqua G, Kopper L, et al. Evidence for a novel gene associated with low tumor metastatic potential [J]. J Nat Cancer Inst, 1988, 80(3):200-204.
- [11] Tannapfel A, Kockerling F, Katalinic A, et al. Expression of nm23-H1 predicts lymph node involvement in colorectal carcinoma[J]. Dis Colon Rectum, 1995, 38(6):651.
- [12] 王从玉,邓跃华,刘戈,等. nm23、VEGF-C 及 VEGFR-3 在大肠癌中的表达及意义[J]. 中国肿瘤临床,2008,35(19):1117-1121.

(本文编辑 刘璐)

本刊优先处理、录用课题论文的启事

为及时反映医学新成果、新技术,推动本刊学术水平,本刊继续对获得国家、省、厅等各类科研基金资助及立项课题的相关医药论文,优先处理及录用,请您踊跃赐稿。投稿时请附相关证明材料、单位介绍信及在稿件首页左下方注明基金项目名称及编号。

《蚌埠医学院学报》编辑部