

CD133 在子宫内膜异位症相关卵巢癌中的表达

周 俭 刘颂平 田 鑫 温 坚

摘 要 **目的** 探讨 CD133 在子宫内膜异位症相关卵巢癌(endometriosis associated ovarian carcinoma, EAOC)中的表达和意义。**方法** 采用免疫组织化学法检测 25 例 EAOC 患者(EAOC 组)、22 例卵巢子宫内膜异位囊肿(EMs 组)中 CD133 蛋白的表达。**结果** CD133 在 EAOC 组中的阳性表达率明显高于 EMs 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。EAOC 组中 CD133 的表达与病理分化程度及分期有关,低分化、Ⅲ、Ⅳ期组 CD133 表达阳性率明显高于中、高分化和 I、Ⅱ期组($P < 0.05$)。**结论** CD133 可能与卵巢子宫内膜异位症恶变的发生、发展有关。

关键词 CD133 子宫内膜异位症 恶变 干细胞

中图分类号 R711.71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.08.021

Expression of CD133 in Endometriosis Associated Ovarian Carcinoma. Zhou Jian, Liu Songping, Tian Xin, et al. Department of Oncology, Chinese Medicine Hospital of Changzhou, Jiangsu 213000, China

Abstract **Objective** To investigate the expression and significance of CD133 in Endometriosis Associated Ovarian Carcinoma (EAOC). **Methods** The protein expression of CD133 was detected with immunohistochemistry in 25 cases of endometriosis associated ovarian carcinoma (EAOC group) and 22 cases of endometriosis (EMs group). **Results** The positive rate of CD133 expression in EAOC group was significantly higher than that in EMs group ($P < 0.05$). The expressions of CD133 was correlated to pathological classification and staging of EAOC, which in G₃, stage III or stage IV was significantly higher than G₁ or G₂, stage I or stage II ($P < 0.05$). **Conclusion** The expressions of CD133 might be involved in malignant transformation of ovarian endometriosis.

Key words CD133; Endometriosis; Malignant transformation; Stem cell

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)的恶变率约为 1% 左右,具体恶变机制至今不明,近年来日益受到重视^[1,2]。EMs 恶变最常见于卵巢,病理类型多为卵巢透明细胞癌及卵巢子宫内膜样癌,被称为子宫内膜异位症相关性卵巢癌(endometriosis associated ovarian carcinoma, EAOC)^[3]。研究显示,干细胞与卵巢癌发生发展、复发、耐药等密切相关,CD133 作为常见的干细胞标志物,本研究组在前期研究中已经发现,其在 EMs 中存在异常表达,可能与 EMs 的发生、发展有关^[4-7]。本研究通过检测 CD133 在卵巢 EMs 恶变组织中的表达,进一步探讨其在 EMs 恶变中的作用。

资料与方法

1. 一般资料:研究组为 2010 年 1 月~2015 年 1 月在江苏大学附属第四医院接受手术治疗的 25 例

EAOC 患者,包括 15 例卵巢子宫内膜样癌,10 例卵巢透明细胞癌,由 2 位经验丰富的病理医生复查确定,符合 Sampson 与 Scott 的诊断标准^[8,9]:①癌组织与 EMs 并存于同一病变;②二者具有组织相关性;③排除其他相关肿瘤的存在;④镜下可见 EMs 向恶性移行的依据。同时选取同期接受手术的 22 例卵巢子宫内膜异位囊肿患者为 EMs 组(对照组)。所有患者术前半年内均未接受放化疗或激素治疗,无内分泌、免疫、或代谢性疾病。经患者本人或家属知情同意,医院伦理委员会批准,收集临床资料,采集标本。

2. 方法:采用免疫组化法检测组织中 CD133 的表达,按照试剂盒说明书进行操作。以试剂公司提供的已知阳性切片作为阳性对照,PBS 代替一抗作为阴性对照。CD133 主要定位于细胞膜及细胞质中,出现棕黄色颗粒状染色为阳性。参照文献中的半定量方法综合染色强度和阳性细胞百分率确定表达水平^[10]。每个切片随机观察 5 个高倍视野,阳性细胞 ≤5% 记 0 分,6%~25% 记 1 分,26%~50% 记 2 分,>50% 记 3 分;观察染色程度,不着色记 0 分,阳性颗粒淡黄色记 1 分,棕黄色记 2 分,棕褐色记 3 分;两项

基金项目:江苏省自然科学基金资助项目(BK20140502);江苏省“六大人才高峰”基金资助项目

作者单位:213000 常州市中医医院(周俭);212000 镇江,江苏大学附属第四医院(刘颂平、田鑫、温坚)

通讯作者:刘颂平,电子邮箱:spliu0619@163.com

指标评分相乘,0~1 分为阴性(-),2~3 分为弱阳性(+),4~6 分为中度阳性(++),7~9 分为强阳性(+++).0~1 分判为阴性组,2~9 分判为阳性组。

3. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行处理,计数资料采用卡方检验或 Fisher 精确概率法检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. EAO 组、EMs 组中 CD133 蛋白表达情况:CD133 在 EAO 组中的阳性表达率为 76.0% (19/25),在 EMs 组中阳性表达率为 45.5% (10/22),EAO 组阳性表达率明显高于 EMs 组,差异有统计学意义($P<0.05$) (表 1、图 1、图 2)。

表 1 CD133 在 EAO 组、EMs 组中的表达

组别	n	CD133		χ^2	P
		+	-		
EAO 组	25	19	6		
EMs 组	22	10	12	4.620	0.032

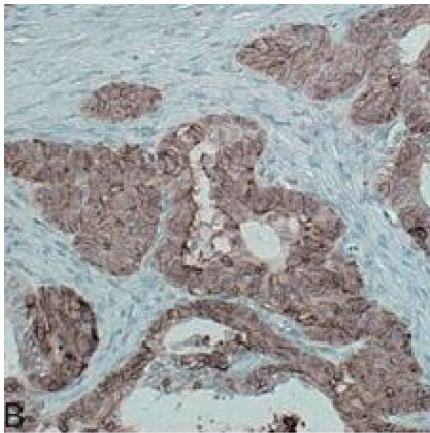


图 1 CD133 在 EAO 中的表达 (免疫组化染色, ×400)

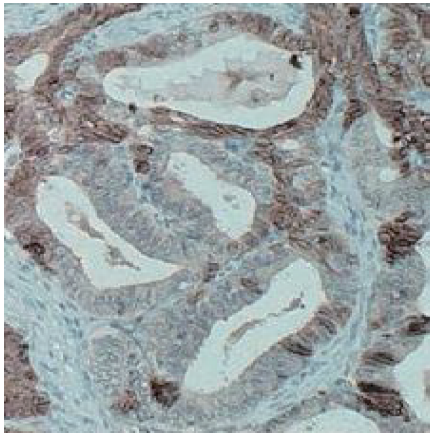


图 2 CD133 在 EMs 中的表达 (免疫组化染色, ×400)

2. EAO 组 CD133 表达与临床、病理因素的相关性:EAO 组 CD133 的表达与患者年龄、痛经史、CA125 水平及病理学类型无关,但低分化组 CD133 表达阳性率明显高于中、高分化,Ⅲ、Ⅳ期组 CD133 表达阳性率明显高于中、高分化和Ⅰ、Ⅱ期组,CD133 的表达与病理分化程度及分期有关($P<0.05$) (表 2)。

表 2 EAO 组织中 CD133 的表达与临床病理因素的关系

组别	n	CD133		P
		+	-	
年龄(岁)				
<50	16	13	3	0.63
≥50	9	6	3	
痛经史				
有	12	10	2	0.645
无	13	9	4	
血清 CA125				
正常	7	5	2	1
升高	18	14	4	
病理类型				
子宫内膜样癌	15	12	3	0.653
透明细胞癌	10	7	3	
分化程度				
高、中分化	12	6	6	0.005
低分化	13	13	0	
分期				
Ⅰ、Ⅱ期	13	7	6	0.015
Ⅲ、Ⅳ期	12	12	0	

讨 论

子宫内膜异位症(EMs)是妇科的常见病和多发病,近年来发生率呈明显上升趋势,其恶变的发生也受到广大学者的广泛关注。EMs 恶变的具体机制迄今不明,研究显示,EAO 较其他类型卵巢癌发病年龄早,且血 CA125 值对于 EAO 敏感度差,不能作为判定有无恶变的决定性因素,因此探讨 EMs 恶变的发病机制、寻求更加有效的诊断和治疗方法成为研究热点^[11-15]。随着肿瘤及干细胞生物学特性研究的进展,肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSC)在恶性肿瘤发生、发展中的作用日益受到重视。CSC 具有自我更新、自我增殖及多向分化潜能,能够促使肿瘤的发生、发展和转移。CD133 目前已被证实为多种恶性肿瘤干细胞的标志物,并且与肿瘤的预后密切相关,但其在 EAO 中的研究并不多见^[16,17]。

CD133 又称 AC133,由 CD133/prom-1 基因编码,为具有独特的 5 个跨膜结构域和 2 个大的 N-糖

基化细胞外环的跨膜糖蛋白,其表达的一个显著特点就是随着细胞的分化迅速下调,使其成为一个分离和鉴定干细胞和祖细胞的独特分子标志。杨爱萍等^[18]采用免疫组化 SP 法检测了 50 例上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)组织、20 例良性上皮性卵巢肿瘤组织及 10 例正常卵巢组织中 CD133 的表达情况,结果显示从正常卵巢组织到良性上皮性卵巢肿瘤组织到 EOC 组织中 CD133 的表达呈逐步升高趋势,且低分化卵巢癌 CD133 的阳性表达率明显高于高、中分化卵巢癌,认为 CD133 与 EOC 的发生、发展有一定关系。俞岚等采用免疫组织化学 ElivisionTM plus 法检测 150 例 EOC 和 50 例良性上皮性卵巢肿瘤中 CD133 蛋白的表达,发现良性上皮性卵巢肿瘤组织中 CD133 的阳性表达率为 10%,而 EOC 中 CD133 的阳性表达率高达 58.7%,且 CD133 的表达与 EOC 的腹腔脏器、淋巴结转移及 FIGO 分期有关,CD133 阳性表达的患者生存率明显低于阴性者,推测 CD133 表达的升高与 EOC 的侵袭、转移和预后等有关。Zhou 等复习了 8 篇 CD133 与卵巢癌相关性研究的文献,共包括 1051 例卵巢癌患者,Meta 分析结果显示,CD133 与卵巢癌分期呈正相关,与患者年龄、肿瘤分化程度、组织学类型、治疗效果无明显相关性,CD133 高表达提示预后更差。

本课题组多年来一直探索子宫内膜异位症的干细胞发病机制^[6,7]。既往研究发现,CD133 在 EMs 患者病灶组织、腹腔冲洗液、血清中存在异常表达,认为其可能与 EMs 的发生、发展有关^[6,7]。本次研究中采用免疫组化法检测 CD133 在 EAOC 组织的表达情况,发现其明显高于 EMs 组织,鉴于 CD133 为常见的肿瘤干细胞标志物,且目前已有研究者从肿瘤组织中提取到 CD133 阳性细胞,并证实其具有肿瘤干细胞特性。因此可以推测 EMs 恶变组织中表达 CD133 的细胞可能就是肿瘤干细胞。研究中对不同分化程度、不同分期的 EAOC 组织中 CD133 的表达进行检测,发现低分化、晚期患者肿瘤组织中 CD133 的表达水平高于中高分化、早期患者的表达水平,提示低分化、晚期患者肿瘤组织中可能存在更多的肿瘤干细胞,更易发生肿瘤的侵袭、转移、耐药及复发,因此认为 CD133 可望成为 EMs 恶变预后判断的指标及新的治疗靶点。

参考文献

1 Jaiman S, Pochiraju M, Gundabattula SR, *et al.* Malignant transformation of pelvic endometriosis: case series and review of the literature

- [J]. *Int J Surg Pathol*, 2015, 23(6): 465 – 471
- 2 Lu Y, Cuellar – Partida G, Painter JN, *et al.* Shared genetics underlying epidemiological association between endometriosis and ovarian cancer[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(20): 5955 – 5964
- 3 孙蓬然,冷金花. 卵巢子宫内膜异位症恶变研究的新进展[J]. *现代妇产科进展*, 2012, 21(4): 316 – 318
- 4 Nozawa – Suzuki N, Nagasawa H, Ohnishi K, *et al.* The inhibitory effect of hypoxic cytotoxin on the expansion of cancer stem cells in ovarian cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457(4): 706 – 711
- 5 Yan HC, Fang LS, Xu J, *et al.* The identification of the biological characteristics of human ovarian cancer stem cells[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(22): 3497 – 3503
- 6 Liu S, Zhou J, Wen J. Expression and significance of CD133 and ABCG2 in endometriosis[J]. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 2015, 42(6): 771 – 775
- 7 刘颂平,温坚,殷新明. 子宫内膜异位症患者腹腔冲洗液及血清 CD133、ABCG2 的表达[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(24): 45 – 47
- 8 Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial Tissue in that organ[J]. *Arch Surg*, 1925, 10(1): 1 – 12
- 9 Scott RB. Malignant changes in endometriosis[J]. *Obstet Gynecol*, 1953, 2(3): 283 – 289
- 10 吕昕,王悦红,周建英. TTF – 1、SPA 表达与 II 期肺腺癌患者术后复发及生存关系的研究[J]. *浙江医学*, 2015, 37(2): 117 – 123
- 11 吴雨珂,廖光东,张竹,等. 卵巢子宫内膜异位症恶变与卵巢癌的相关性研究及预后分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(9): 703 – 707
- 12 姜晓凤,张颐,庞晓燕,等. 子宫内膜异位症相关卵巢癌的临床分析[J]. *中国医科大学学报*, 2015, 44(1): 30 – 33
- 13 Davis M, Rauh – Hain JA, Andrade C, *et al.* Comparison of clinical outcomes of patients with clear cell and endometrioid ovarian cancer associated with endometriosis to papillary serous carcinoma of the ovary[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(3): 760 – 766
- 14 Matsumoto T, Yamazaki M, Takahashi H, *et al.* Distinct β – catenin and PIK3CA mutation profiles in endometriosis – associated ovarian endometrioid and clear cell carcinomas[J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 144(3): 452 – 463
- 15 Ren F, Wang DB, Li T, *et al.* Identification of differentially methylated genes in the malignant transformation of ovarian endometriosis[J]. *J Ovarian Res*, 2014, 7: 73
- 16 Kim N, Choung HK, Lee MJ, *et al.* Cancer Stem Cell Markers in Eyelid Sebaceous Gland Carcinoma: High Expression of ALDH1, CD133, and ABCG2 Correlates With Poor Prognosis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(3): 1813 – 1819
- 17 Roudi R, Korourian A, Sharifabrizi A, *et al.* Differential expression of cancer stem cell markers ALDH1 and CD133 in various lung cancer subtypes[J]. *Cancer Invest*, 2015, 33(7): 294 – 302
- 18 杨丽萍,侯俊德,段爱红,等. 肿瘤干细胞标志物 CD133 和 Ki67 在卵巢癌中的表达及意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(5): 368 – 370

(收稿日期: 2015 – 12 – 27)

(修回日期: 2016 – 01 – 03)