

整合素 $\alpha v \beta 6$ 和 CD44v6 在胃癌中的表达意义

郭运生 赵敏 肖芳 周颖 黄江梅 张辉

摘要 **目的** 观察整合素 $\alpha v \beta 6$ 和 CD44v6 在胃癌中的表达变化,探讨其临床病理意义。**方法** 采用免疫组织化学 EnVision 法分别检测 72 例胃癌组织、20 例癌旁正常胃黏膜组织中整合素 $\alpha v \beta 6$ 和 CD44v6 的表达情况,分析二者在胃癌患者分化程度、淋巴结转移方面的相关性。**结果** 胃癌组 $\alpha v \beta 6$ 的阳性表达率 63.8% 显著高于癌旁正常胃黏膜组 13%,有淋巴结转移者 68.2% 显著高于无淋巴结转移者 38.0% ($P < 0.05$);胃癌组织 CD44v6 的阳性表达率 45.6% 显著高于癌旁胃黏膜 0%,有淋巴结转移者 48.0% 显著高于无淋巴结转移者 22.7% ($P < 0.05$);胃癌组织中 $\alpha v \beta 6$ 与 CD44v6 的表达呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论** 整合素 $\alpha v \beta 6$ 和 CD44v6 在胃癌中的表达呈正相关,二者在胃癌浸润转移过程中发挥协同作用,联合检测整合素 $\alpha v \beta 6$ 和 CD44v6 的表达对胃癌的预后判断有重要的临床病理意义。

关键词 胃癌 $\alpha v \beta 6$ CD44v6

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.12.019

Expression and significance of $\alpha v \beta 6$ and CD44v6 in Gastric Cancer Guo Yunsheng, Zhao Min, Xiao Fang, et al. Department of Pathology, The First Hospital of Qinhuangdao, Hebei 066000, China

Abstract **Objective** To investigate the expression changes of $\alpha v \beta 6$ and CD44v6 in gastric carcinoma and significance. **Methods** The expression of $\alpha v \beta 6$ and CD44v6 were detected with EnVision immunohistochemical staining in 72 gastric carcinoma and 20 normal gastric carcinoma. **Results** The positive expression rate of $\alpha v \beta 6$ in gastric carcinoma was higher than that in normal gastric carcinoma (63.8% vs 13.0%), and the positive expression rate of $\alpha v \beta 6$ was significantly higher in the cases with metastasis than that in the cases without metastasis (68.2% vs 38.0%) ($P < 0.05$). The positive expression rate of CD44v6 in gastric carcinoma was significantly higher than that in normal gastric carcinoma (45.6% vs 0%). The positive expression of CD44 v6 was significantly higher in the cases with metastasis than that in the cases without metastasis (48.0% vs 22.7%) ($P < 0.05$). The expression of $\alpha v \beta 6$ and CD44v6 in gastric carcinoma are positively correlated ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of $\alpha v \beta 6$ and CD44v6 are up-regulated in gastric carcinoma. The combined detection of $\alpha v \beta 6$ and CD44v6 prote in may be valuable in predicting the prognosis of gastric carcinoma.

Key words Gastric carcinoma; $\alpha v \beta 6$; CD44v6

胃癌的侵袭和转移是多阶段、多步骤的复杂过程,肿瘤细胞的黏附、分解细胞外基质和细胞转移贯穿始终,细胞黏附分子是细胞间及细胞与细胞外基质相互作用的关键桥梁,在肿瘤的侵袭转移中发挥重要作用。整合素 $\alpha v \beta 6$ 和 CD44v6 均属于黏附分子家族的重要成员,共同表达于多种恶性肿瘤。本研究采用免疫组织化学方法联合检测胃癌组织中整合素 $\alpha v \beta 6$ 和 CD44v6 的表达,检测二者的表达水平与各临床病理参数的关系,探讨二者在胃癌侵袭转移中的作用,以期对胃癌的侵袭转移和预后判断提供新思路。

材料与方法

1. 材料:收集 2013 年 10 月 ~ 2014 年 10 月秦皇岛市第一医院确诊为胃癌的手术切除组织 72 例,相应的癌周正常胃黏膜组织 72 例,胃癌淋巴结转移组织 22 例,其中,男性 48 例,女性 26 例,患者年龄 45 ~ 82 岁。均有详细的临床病理资料,所有患者均未接受术前放化疗。标本均经 10% 中性甲醛固定,常规石蜡包埋,4 μ m 连续切片。

2. 方法:免疫组化采用 EnVision 方法,抗 $\alpha v \beta 6$ 单克隆抗体购自美国 Chemicon 公司,抗 CD44v6 单克隆抗体及试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司,将所有组织分别行 $\alpha v \beta 6$ 和 CD44v6 免疫组化染色,切片常规脱蜡至水化,柠檬酸高压修复 2min,0.3% 双氧水封闭 10min,一抗 4℃ 过夜,用 PBS 代替一抗做阴性对照,二抗室温 30min, DAB 显色后苏木精复染,中性树胶封片。

基金项目:秦皇岛市科技支撑项目(201501B045)

作者单位:066000 秦皇岛市第一医院普外科(郭运生),病理科(赵敏、肖芳、周颖、黄江梅、张辉)

通讯作者:赵敏,主任医师,电子信箱:496437510@qq.com

3. 结果判读:CD44v6 和 $\alpha v\beta 6$ 阳性表达定位于细胞膜,呈棕黄色阳性,阳性细胞数 $<10\%$ 为阴性, $\geq 10\%$ 为阳性表达。

4. 统计学方法:本研究结果数据采用 SPSS 17.0 软件进行 χ^2 检验,相关性检验采用 *Spearman* 相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 胃癌中 $\alpha v\beta 6$ 、CD44v6 表达的临床意义

临床病理参数	n	$\alpha v\beta 6$			χ^2	P	CD44v6			χ^2	P
		+	-	%			+	-	%		
性别											
男性	46	30	16	65.2	0.904	0.342	20	26	43.5	0.172	0.678
女性	26	14	12	53.8			10	16	38.5		
分化程度											
高+中	42	16	26	38.1	5.714	0.017	11	31	26.2	5.501	0.019
低	30	20	10	66.7			16	14	53.3		
浸润深度											
肌层	53	25	28	47.2	7.827	0.005	16	37	30.2	4.581	0.032
浆膜层	19	16	3	84.2			11	8	57.9		
淋巴结转移											
有	22	15	7	68.2	5.584	0.018	10	12	45.5	4.068	0.044
无	50	19	31	38.0			11	39	22.0		

2. 胃癌组织 $\alpha v\beta 6$ 和 CD44v6 表达的相关性:在胃癌组织中 CD44v6 和 $\alpha v\beta 6$ 阳性表达率均显著高于癌旁组织,*Spearman* 等级相关分析提示在胃癌中 CD44v6 表达与 $\alpha v\beta 6$ 表达呈显著正相关($r^2 = 0.283$, $P < 0.05$,图 1、图 2)。

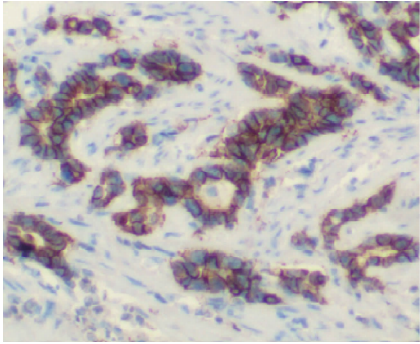


图 1 $\alpha v\beta 6$ 在胃癌中的阳性表达 (IHC, $\times 200$)

讨 论

胃癌是临床常见的恶性肿瘤之一,其侵袭转移是由多基因参与的多步骤、多阶段的复杂过程,大量研究发现肿瘤细胞的浸润转移与细胞黏附分子密切相关^[1]。细胞黏附分子是一类存在于细胞表面的糖蛋白,能够介导细胞与细胞之间、细胞与基质之间相互黏附。目前发现的细胞黏附分子有整合素家族、免疫

结 果

1. 手术切除标本:肿瘤组织中 $\alpha v\beta 6$ 和 CD44v6 过表达,均显著高于癌周组织(P 均 < 0.01);低分化的胃癌高于高分化胃癌(P 均 < 0.05);侵及浆膜及浆膜外者的高于侵及肌层(P 均 < 0.05);有淋巴结转移者的阳性率高于无淋巴结转移者(P 均 < 0.05 ,表 1)。

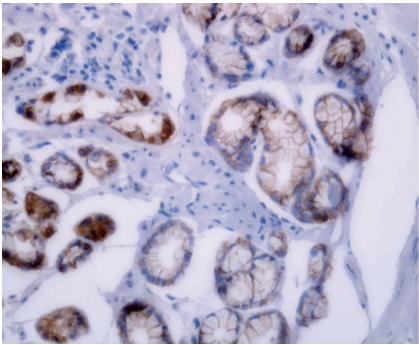


图 2 CD44v6 在胃癌中的阳性表达 (IHC, $\times 200$)

球蛋白超家族、选择素家族、钙黏蛋白家族及 CD44 等^[2]。

整合素属于黏合家族的一组细胞黏附分子,是由 α 和 β 两种亚基组成的跨膜糖蛋白,是细胞表面黏附分子家族的重要成员,通过与其配体结合后能够介导细胞间或基质与细胞间的相互识别、黏附、结合和细胞跨膜信号转导过程,通过调节细胞基因表达、细胞增殖、细胞迁移等信息,进而影响肿瘤的侵袭和转移^[3,4]。其中, $\alpha v\beta 6$ 是一种特殊类型的整合素亚型,是唯一的一种上皮限制性整合素,在正常上皮组织和上皮良性肿瘤组织中不表达,而在多种恶性上皮源性肿瘤组织中诱导表达^[5]。其 $\beta 6$ 亚基可促进细胞的

增殖扩散, $\alpha v\beta 6$ 可通过不同途径促进上皮源性肿瘤的生长, 加速肿瘤的侵袭和转移^[6-8]。目前研究显示, $\alpha v\beta 6$ 在乳腺癌、结直肠癌、胃癌等多种恶性肿瘤中高表达^[9]。本研究显示, $\alpha v\beta 6$ 在胃癌组织中的表达显著高于癌旁组织, 这与以往的研究结果一致, 并且本次研究发现, $\alpha v\beta 6$ 在低分化胃癌组织中的表达高于高分化胃癌组织, 有淋巴结转移者高于无淋巴结转移者, 提示 $\alpha v\beta 6$ 的表达与胃癌的临床分期、浸润深度、有无淋巴结转移有关 ($P < 0.05$)。

胃癌的生长, 侵袭和转移是多基因协作和叠加的复杂过程^[10]。在这个复杂的过程中, 肿瘤细胞的黏附及突破基膜并解除细胞外基质的黏附在胃癌的侵袭转移过程中起决定性作用, 高表达 $\alpha v\beta 6$ 不仅能够促进胃癌细胞到 ECM 的迁移, 实现肿瘤细胞与细胞外基质的黏附, 为肿瘤的侵袭和远处转移奠定条件; 并且通过影响 MMP 的表达和活性降解 ECM, 进而影响胃癌的侵袭和转移能力^[11]。高表达整合素 $\alpha v\beta 6$ 在胃癌的发生、发展过程中发挥重要作用, 可作为判断胃癌恶性程度及浸润转移的重要临床参考指标。

CD44v6 是与胃癌转移侵袭密切相关的细胞表面黏附分子, 与整合素 $\alpha v\beta 6$ 在多种恶性肿瘤的共同表达, 参与肿瘤的侵袭、转移。CD44v6 是 CD44 家族中一类重要的异构体, 其肽链位于细胞外区靠近跨膜区部位, 是一种细胞表面跨膜糖蛋白, 参与细胞间, 细胞与细胞基质间的黏附过程, 并能介导淋巴细胞归巢。研究报道, CD44v6 是肿瘤高侵袭、易转移的促进基因, 与肿瘤的淋巴结转移、淋巴管浸润和静脉入侵有关^[12]。其机制可能是 CD44v6 的高表达改变了肿瘤细胞表面黏附分子的构成和功能, 促进肿瘤细胞间的黏附, 在肿瘤转移过程中促进肿瘤细胞与内皮细胞的黏附, 并能促进细胞外基质的降解为肿瘤细胞的增殖分化、转移侵袭提供微环境, 从而促进肿瘤细胞的侵袭转移。众多研究表明 CD44v6 在肝癌、肺癌、结肠癌和乳腺癌等人体多种肿瘤组织中表达上调^[13]。

据相关文献报道, CD44v6 在胃癌的阳性表达率高达 64% ~ 77%, 其在胃癌的高表达参与了胃癌的发生、发展过程。本研究结果显示 CD44v6 在胃癌组织的表达明显高于在其配对的正常胃黏膜中的表达, 两者之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。而且 CD44v6 的高表达与胃癌的临床病理分期、浸润深度、淋巴结转移均呈正相关。提示 CD44v6 在胃癌的侵

袭转移中发挥了重要作用, 这与国内外有关研究结果一致。笔者的研究显示胃癌中 $\alpha v\beta 6$ 和 CD44v6 共同高表达, 胃癌组织中 $\alpha v\beta 6$ 的表达水平与 CD44v6 呈正相关, 相关系数为 0.283。 $\alpha v\beta 6$ 和 CD44v6 都是细胞黏附家族的重要成员, 二者在胃癌侵袭转移中可能存在某种相关的作用机制, 胃癌的侵袭转移是多因子交互作用的复杂过程, 除 CD44v6 以外还有多种因子影响 $\alpha v\beta 6$ 的表达。联合检测二者在胃癌中的表达情况, 深入探讨二者之间的作用机制, 将预测对胃癌侵袭转移产生重要影响。

参考文献

- 1 马晓洁, 王川林, 谭榜宪. 整合素亚型与胃癌浸润转移的关系[J]. 内科, 2015, 10(1): 60-62
- 2 段秀方, 钟容, 简莉人, 等. CD44v6、E-Cadherin 在乳腺癌中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(23): 3332-3334
- 3 王珺, 马学娟, 郑灵芝, 等. 小干扰 RNA 沉默白血病抑制因子基因对整合素 $\alpha v\beta 3$ 表达的影响[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(2): 151-156
- 4 Docheva D, Popov C, Alberton P, et al. Integrin signaling in skeletal development and function[J]. Birth Defects Res C Embryo Today, 2014, 102(1): 13-36
- 5 郭姝阳, 李萍, 曾新, 等. 3 种细胞因子对整合素 $\alpha v\beta 6$ 表达的影响[J]. 医学研究生学报, 2015, (7): 688-691
- 6 曹耀辉, 赵松, 吴小华, 等. 整合素 $\alpha v\beta 6$ 在卵巢癌中的表达和生物学意义[J]. 河北医科大学学报, 2005, 26(5): 359-361
- 7 张琦, 王健, 陈融, 等. 整合素 $\alpha v\beta 6$ 对结肠癌细胞中整合素 $\alpha v\beta 5$ 内吞胞吐循环的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(12): 2154-2159
- 8 Agrez M, Chen A, Cone RI, et al. The alpha v beta 6 integrin promotes proliferation of colon carcinoma cells through a unique region of the beta 6 cytoplasmic domain[J]. Cell Biol, 1994, 127(2): 547-556
- 9 李鑫静, 林贤东, 郑雄伟. 整合素与胃癌关系的研究进展[J]. 福建医科大学学报, 2014, (6): 411-414
- 10 孔磊, 孙景武, 张彩虹, 等. 整合素 $\alpha v\beta 6$ 和 MMP-9 在胃癌中表达及其与胃癌病理生物学特征的关系[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(1): 92-94
- 11 牛卫博, 牛军, 徐克森. $\alpha v\beta 6$ 整合素与肿瘤关系的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(21): 1674-1677
- 12 Wang W, Dong LP, Zhang N, et al. Role of cancer stem cell marker CD44 in gastric cancer: a meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12): 5059-5066
- 13 赵春波, 吕丽艳. CD44V6、E-cadherin 与非小细胞肺癌骨、脑转移关系的研究[J]. 实用肿瘤学杂志, 2009, 23(2): 110-112

(收稿日期: 2016-04-15)

(修回日期: 2016-05-17)