

[文章编号] 1000-2200(2010)03-0266-03

· 临床医学 ·

## CD44v6 和 PTEN 在肾癌中的表达及其临床意义

刘显河<sup>1</sup>, 周文生<sup>2</sup>

[摘要] 目的:探讨 CD44v6 和 PTEN 基因在肾癌中的表达及意义。方法:用免疫组织化学 S-P 法检测 60 例肾细胞癌、20 例癌旁肾组织、10 例正常肾组织中 PTEN、CD44v6 的表达,并结合临床随访资料进行分析。结果:肾癌中 CD44v6 和 PTEN 阳性表达率分别为 51.7% 和 66.7%。肾细胞癌分级、分期和淋巴结转移与 CD44v6 高表达和 PTEN 低表达均有一定关系( $P < 0.05$  ~  $P < 0.01$ );CD44v6 表达与 PTEN 表达呈负相关关系( $P < 0.01$ )。结论:CD44v6 高表达和 PTEN 低表达,对判断肾细胞癌恶性程度、预测淋巴结转移有一定的参考价值。

[关键词] 肾肿瘤;CD44v6;PTEN;蛋白表达;免疫组织化学

[中国图书资料分类法分类号] R 737.11 [文献标识码] A

## The expressions of CD44v6 and PTEN in renal cell carcinoma and its clinical significance

LIU Xian-he<sup>1</sup>, ZHOU Wen-sheng<sup>2</sup>

(1. Department of Urology, Bozhou People's Hospital, Bozhou Anhui 236800;

2. Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expressions of CD44v6 and PTEN in renal cell carcinoma (RCC) and its clinical significance. **Methods:** The expressions of CD44v6 and PTEN were examined by immunohistochemistry S-P method in 20 cases of Paracarcinoma, 10 cases of normal renal tissues and 60 cases of RCC; And the pathobiologic behavior was analyzed. **Results:** The positive rates of CD44v6 and PTEN in RCC were 51.7% and 66.7%, respectively. The histological grading, clinical staging and metastases potential of RCC were correlated with high expression of CD44v6 and low expression of PTEN ( $P < 0.01$ ). The expression of CD44v6 was negatively correlated with the expression of PTEN ( $P < 0.05$  -  $P < 0.01$ ). **Conclusions:** The result suggests that high expression of CD44v6 and low expression of PTEN might be a useful indicator for evaluation of the differentiation of tumors and prediction of lymph nodes metastasis.

[Key words] renal neoplasms; CD44v6; PTEN; expression of protein; immunohistochemistry

[收稿日期] 2009-07-29

[作者单位] 1. 安徽省亳州市人民医院 泌尿外科, 236800; 2. 蚌埠医学院第一附属医院 泌尿外科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 刘显河(1978 - ), 男, 硕士, 住院医师。

目前,有关 CD44v6、PTEN 与恶性肿瘤关系的研究渐成热点,而在肾癌中联合检测 CD44v6 和 PTEN 表达与临床、病理指标间相关性的报道很少,虽有对两者作用机制的多种推测,但仍不清楚两种

院患者大都已属晚期甚至伴远处转移,失去手术机会有关。

肺癌医院感染发生部位以下呼吸道为主,主要与癌肿的直接侵犯和(或)堵塞有关。周围型肺癌直接浸润肺组织伴癌性渗出,引起局部血流通气不畅,易造成细菌发生定植感染。中央型肺癌尤其鳞癌因癌肿发生于段叶支气管腔内,且肿块较大,极易发生引流不畅,是肺癌发生下呼吸道感染的最主要因素<sup>[5-6]</sup>。

肺癌患者的医院感染病原菌仍以 G<sup>-</sup> 杆菌为主,占 65.63%;其次为 G<sup>+</sup> 球菌;真菌占第三位。文献<sup>[7]</sup>报道,肺癌患者医院感染真菌的检出率已上升至第二位,这与肺癌患者尤其晚期以及接受放疗、免疫抑制剂、细胞毒药物等治疗,导致其身体状况更加衰弱,营养、免疫功能更加低下有关。肺癌患者医院感染的细菌耐药性状况不容乐观,因此,对肺癌医院感染患者,在经验性治疗同时,应尽量尽早给予病

原菌鉴定与药敏试验,有目的地选用有效抗菌药物,避免耐药菌株产生。

## [参 考 文 献]

- [1] 胡成平. 肺癌流行病学与烟草控制的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2008, 11(1): 25 - 28.
- [2] 王瑾, 许峰, 周清华. 肺癌流行病学研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2005, 8(5): 395 - 397.
- [3] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007 [J]. CA Cancer J Clin, 2007, 57(1): 43 - 66.
- [4] Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006 [J]. Ann Oncol, 2007, 18(3): 581 - 592.
- [5] 杨茁, 孙莉, 任小平. 肺癌下呼吸道感染危险因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2007, 12(6): 545 - 546.
- [6] 王红梅, 廖国清, 雷红, 等. 晚期肺癌患者肺部感染病原学分析[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(20): 2103 - 2104.
- [7] 余继发, 彭莉芬, 吴兴平. 肺癌患者医院感染之菌谱及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(5): 588 - 590.

基因及其表达产物在肾癌发生、发展中的协同作用和机制。本实验采用免疫组织化学方法检测 60 例肾细胞癌(RCC)组织、20 例癌旁组织和 10 例正常肾组织中 CD44v6 及 PTEN 的表达,初步探讨 CD44v6 与 PTEN 在肾癌中相关性及在发病机制中的作用,为基础研究和临床治疗提供新的思路和依据,现作报道。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集蚌埠医学院第一附属医院 2005 ~ 2007 年手术切除并经病理证实的 RCC 60 例,男 37 例,女 23 例;年龄 12 ~ 79 岁。透明细胞癌 27 例,颗粒细胞癌 15 例,混合细胞癌 10 例,乳头状癌 8 例。分期(Robson 法): I 期 19 例, II 期 24 例, III 期 9 例, IV 期 8 例;组织学分级(Fuhrman 法): I 级 20 例, II 级 26 例, III 级 14 例。同时选取 20 例癌旁非癌肾组织及 10 例正常肾组织作为对照。全部标本均常规以 10% 甲醛溶液固定,石蜡包埋,连续切片,切片厚约 4 μm。兔抗人 PTEN 多克隆抗体(即用型)、鼠抗 CD44v6 单克隆抗体(即用型)和 S-P 法免疫组织化学试剂盒(PV-9000)均购自福州迈新生物技术开发公司。

1.2 检测方法 按说明书操作。

1.3 结果判断 PTEN 阳性表达定位于细胞质,呈黄色、棕黄色。CD44v6 阳性表达定位于细胞膜或细胞质,黄色、棕黄色为阳性。结果判断标准以阳性细胞数和染色强度综合判断,分为阳性和阴性。

1.4 统计学方法 采用  $\chi^2$  检验、秩和检验和等级相关分析。

### 2 结果

2.1 CD44v6 在正常肾组织、癌组织及癌旁组织中的表达比较 阳性物质定位于癌细胞质或细胞膜,CD44v6 在肾癌组织中的阳性表达明显高于癌旁及正常肾组织( $P < 0.01$ )(见表 1)。

表 1 CD44v6 在肾癌组织、癌旁肾组织、正常肾组织中的表达比较

组织类型	n	CD44v6 表达		阳性率(%)	$\chi^2$	P
		阳性	阴性			
癌组织	60	31	29	51.7	23.64	<0.01
癌旁组织	20	0	20	0.00		
正常组织	10	0	10	0.00		
合计	90	31	59	34.4		

2.2 PTEN 在正常肾组织、癌组织及癌旁组织中的表达 PTEN 染色阳性反应信号呈棕黄色细小颗粒,位于细胞质内。PTEN 在正常肾组织和癌旁组织中阳性表达率明显高于肾癌组织中的阳性表达率( $P < 0.01$ )(见表 2)。

表 2 PTEN 在肾癌组织、癌旁肾组织、正常肾组织中的表达比较

组织类型	n	PTEN 表达		阳性率(%)	Hc	P
		阳性	阴性			
癌组织	60	40	20	66.7	10.04	<0.01
癌旁组织	20	19	1	95.0		
正常组织	10	10	0	100.0		
合计	90	59	21	26.7		

2.3 CD44v6、PTEN 在不同病理类型肾癌中的表达比较 CD44v6 和 PTEN 在不同病理类型肾组织中差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表 3)。

表 3 CD44v6、PTEN 在不同病理类型肾癌中的表达比较

病理类型	n	PTEN 表达		CD44v6 表达		Hc	P
		阳性	阳性率(%)	阳性	阳性率(%)		
透明细胞癌	27	21	77.8	14	51.9	3.69	>0.05
颗粒细胞癌	15	10	66.7	8	53.3		
混合细胞癌	10	5	50.0	4	40.0		
乳头状癌	8	4	4/8	5	5/8		
合计	60	40	51.7	31	66.7		

2.4 CD44v6、PTEN 表达与肾癌临床生物学特性之间的关系 CD44v6 阳性表达在组织病理学 III 级(78.6%)高于 I 级(25.0%)( $P < 0.05$ );临床分期 III ~ IV 期(85.0%)均高于 I 期(21.1%)和 II 期(47.6%)( $P < 0.05$ );淋巴结转移阳性组(79.3%)显著高于阴性组(25.8%)( $P < 0.01$ )。病理学分级 I 级、II 级、III 级肾癌患者 PTEN 阳性表达率分别为 85.0%、69.2% 和 35.7%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。根据临床分期,PTEN 阳性表达情况为: I 期 89.5%, II 期 66.7%, III ~ IV 期 45.0%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。PTEN 表达在无淋巴结转移组中表达率 80.6%,有淋巴结转移组中表达率为 51.7%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(见表 4)。

2.5 肾癌 CD44v6 与 PTEN 表达的关系 在肾癌 PTEN 阳性 40 例中,CD44v6 阳性者 32.5%,在肾癌 PTEN 阴性 20 例中,CD44v6 阳性者 90.0%,CD44v6 表达与 PTEN 表达呈显著负相关关系( $P < 0.01$ )(见表 5)。

### 3 讨论

人类 CD44 分子是由单基因编码的细胞膜表面糖蛋白,其基因定位于 11 号染色体短臂 p14-13。

表4 CD44v6、PTEN 表达与肾癌临床生物学特性之间的关系(n)

生物学特性	n	PTEN 表达		$\chi^2$	P	CD44v6 表达		$\chi^2$	P
		阳性	阳性率(%)			阳性	阳性率(%)		
组织学分级									
I	20	17	85.0			5	25.0		
II	26	18	69.2	9.14	<0.05	15	57.7	10.13	<0.01
III	14	5	35.7*			11	78.6*		
临床分期									
I	19	17	89.5			4	21.1		
II	21	14	66.7	8.67	<0.05	10	47.6	16.17	<0.01
III-IV	20	9	45.0*			17	85.0 $\Delta$		
转移状况									
有	29	15	51.7	5.64	<0.05	23	79.3	17.18	<0.01
无	31	25	80.6			8	25.8		

率的两两比较,与I比较\* $P < 0.05$ ;与II比较 $\Delta P < 0.05$

表5 肾癌中 CD44v6 与 PTEN 表达的关系

PTEN 表达	n	CD44v6 表达		阳性率 (%)	$r_s$	P
		阳性	阴性			
阳性	40	13	27	32.5		
阴性	20	18	2	90.0	-0.542	<0.01
合计	60	31	29	51.7		

CD44 根据基因外显子表达方式的不同,编码两种不同类型的蛋白,即标准型 CD44s 和变异型 CD44v。在不同的细胞上 CD44 由于结构的不同而介导不同的功能,CD44s 在生理状态下主要参与细胞与细胞、细胞与间质之间的粘连;介导淋巴细胞的归巢及细胞的迁移。CD44v 则主要出现在机体的病理过程,特别是肿瘤的发生、发展过程中。CD44v 的出现改变了肿瘤细胞表面黏附分子的构成和功能,使肿瘤细胞侵袭与转移的能力增强。CD44v6 是一种含有变异型 v6 外显子的 CD44 拼接变异体,主要参与细胞与细胞、细胞与基质间的特异性粘连过程,能与细胞骨架蛋白结合,参与细胞伪足形成并与细胞迁移运动有关。近年发现,CD44v6 的过量表达与多种人体恶性肿瘤,如结肠癌、胃癌、恶性黑素瘤等许多肿瘤的发生发展、侵袭和转移密切相关,甚至被认为 CD44v6 可作为肿瘤独立的预后指标<sup>[1-4]</sup>。

1997 年发现的一种抑癌基因 PTEN 是继 p53 基因之后在人类肿瘤中缺失和突变率最高的抑癌基因,定位于 10q23.3,含 9 个外显子,编码一种含 403 个氨基酸的蛋白,分布于胞质中。PTEN 蛋白基

因主要是通过 PIP3 脱磷酸,降低细胞内 PIP3 的水平,从而影响 PIP3 信号传导途径中的一系列激酶,下调 PKB/AKT,使细胞周期阻断在 G<sub>1</sub> 期或促使细胞凋亡,对细胞的生长起负调节作用。PTEN 表达缺失和减弱,细胞失去正常细胞周期的调控,过度增殖和分化,容易发生恶性转化。它的缺失和突变可能构成一个新的信号转导途径,在调节细胞的增殖和死亡、细胞的转移和粘连等方面均起重要作用,与人类恶性肿瘤的发生、发展关系密切<sup>[5-7]</sup>。PTEN 突变或缺失可促进血管内皮因子形成,使血管内皮细胞增殖和肿瘤微血管形成,从而使肿瘤侵袭转移能力增高<sup>[8]</sup>。

本研究显示,CD44v6 高表达和 PTEN 低表达与肾癌细胞分化程度和临床分期均有一定关系( $P < 0.05$ ),提示 CD44v6 在肾癌细胞分化和临床进展过程中起着重要促进作用,PTEN 在其过程中起着抑制作用。因此,在临床病理活检中检测其基因蛋白表达,不仅有助于深入了解肿瘤的发生、发展,而且可为诊断、预后判断和临床基因治疗提供依据及新思路。

[参 考 文 献]

- [1] Chen JQ, Zhan WH, He YL, et al. Expression of heparanase gene, CD44v6, MMP7 and nm23 protein and their relationship with invasion and metastasis of gastric carcinomas [J]. World Gastroenterol, 2004, 10(6): 776 - 782.
- [2] Yamaguchi G, Goi T, Yu J, et al. Expression of CD44v6 in advanced gastric cancer and its relationship to hematogenous metastasis and long term prognosis [J]. J Surg Oncol, 2002, 79(4): 230 - 235.
- [3] Rathmell JC. B-cell homeostasis: digital survival or analog growth? [J]. Immunol Rev, 2004, 197: 116 - 128.
- [4] Mackay F, Mackay CR. The role of BlyS in Bcell maturation, Tcell activation and autoimmunity [J]. Trends Immunol, 2002, 23(3): 113.
- [5] Huang J, Kontos CD. PTEN modulates vascular endothelial growth factor mediated signaling and angiogenic effects [J]. J Biol Chem, 2002, 277(13): 10760 - 10766.
- [6] 王恩华, 滕蕾, 王培林. PTEN 基因在原发性肝细胞癌中的表达 [J]. 青岛大学医学院学报, 2007, 43(2): 153 - 155.
- [7] 谷化平, 尚培中, 徐志勇. p63 和 PTEN 蛋白在鼻咽癌中的表达及临床意义 [J]. 山西医药杂志, 2007, 36(1): 8 - 10.
- [8] 李金, 廖贵清. 抑癌基因 PTEN 在口腔肿瘤的研究进展 [J]. 国外医学: 口腔医学分册, 2006, 33(2): 122 - 124.