

①

CD24, ALCAM 在大肠癌的表达及其临床意义

庄建良, 潘群雄, 苏子剑, 许荣誉, 王聪仁

(福建医科大学附属泉州第一医院肿瘤外科, 福建 泉州 362000)

[摘要] 目的:探讨 CD24, ALCAM 在大肠癌中的表达及其与细胞增殖、血管生成的关系。方法:运用免疫组织化学检测 66 例大肠癌肿瘤组织 CD24, ALCAM, CD34, PCNA 的表达情况, 根据 CD34 的染色情况计算出大肠癌组织的微血管密度(microvessel density, MVD), 根据 PCNA 染色情况计算出肿瘤细胞 PCNA 标记指数。结果:免疫组织化学染色显示正常大肠黏膜 CD24, ALCAM 绝大部分呈阴性染色, 超过 75% 的大肠癌细胞有不同程度的 CD24 染色。44% 的肿瘤 CD24 呈中等强度表达, 26% 的肿瘤呈强阳性表达。高 Dukes 分期、高 pTNM 分期及有淋巴结转移、浆膜外浸润的癌组织中 CD24 蛋白染色强度显著高于对应组 ($P < 0.01$)。68% 的大肠癌细胞有不同程度的 ALCAM 染色。ALCAM 表达与浸润深度、pTNM 分期, 淋巴结转移明显正相关。在 CD24, ALCAM 阳性表达病例中, PCNA 的表达随着 CD24 表达强度的升高而升高 ($P < 0.05$)。大肠癌 CD24 蛋白表达强度与大肠癌微血管密度轻度相关 ($r = 0.228, P = 0.019$)。大肠癌 ALCAM 蛋白质表达与 MVD 无关 ($P = 0.17$)。结论:CD24, ALCAM 可能在大肠癌发生发展中起重要作用。

[关键词] 结直肠肿瘤; 免疫组织化学; CD24; ALCAM; 血管生成

[中图分类号] R735.34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-2588(2007)05-0382-06

Expressions and significances of CD24 and ALCAM in colorectal carcinoma

ZHUANG Jian-liang, PAN Qun-xiong, SU Zi-jian, XU Rong-yu, WANG Cong-ren

(Department of Oncosurgery, Affiliated Quanzhou First Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou Fujian 362000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expressions and clinical significances of CD24 and ALCAM in colorectal carcinoma and explore the roles of CD24 and ALCAM in cell proliferation and angiogenesis. **Methods** The expressions of CD24, ALCAM, CD34 and PCNA of colorectal carcinoma were detected by immunohistochemistry. Microvessel density (MVD) were figured out according to the expression of CD34. The proliferation index of carcinoma cells in colorectal carcinoma tissues were figured out according to the expression of PCNA. **Results** The expression of CD24 in normal colon mucosa was virtually negative. Over 75% of tumor cells were positive, 44% of tumors were middle positive and 26% were strong positive. The CD24 staining significantly correlated to higher tumor stage (Dukes and pTNM), nodal metastasis and invasive death. The expressions of ALCAM in normal colon mucosa were negative, 68% of tumor cells were positive and 32% were negative. The ALCAM staining significantly correlated to pTNM, nodal metastasis, and invasive depth. The expression of PCNA had positive correlation with CD24 expression in CD24-positive case ($P < 0.05$). The expression of PCNA had positive correlation with ALCAM expressions in ALCAM and CD24 positive cases ($P < 0.05$). The expression of CD24 had correlation with MVD ($r = 0.228, P = 0.019$). The ALCAM/CD166 expression did not correlate with MVD. **Conclusion** CD24 and ALCAM might play an important role in the carcinogenesis and development of colorectal adenocarcinoma.

①收稿日期:2007-02-09 修回日期:2007-07-03

作者简介:庄建良(1951-),男,福建三明人,主任医师,教授,主要从事肿瘤的侵袭和转移方面的研究。

通讯作者:苏子剑, E-mail: zijiansue@gmail.com

[Key words] colorectal neoplasms; immunohistochemistry; CD24; ALCAM; angiogenesis
[Int J Pathol Clin Med, 2007,27(5):0382-06]

大肠癌是我国常见恶性肿瘤之一,占全部癌症患者的6.8%。大肠癌死亡率为3.54/10万,占癌症死亡率的5.29%,居第6位。引起患者死亡的主要原因是肿瘤的侵袭与转移。介导细胞黏附作用的细胞表面黏附分子在肿瘤浸润和转移中具有重要的地位。CD24是一种低分子量高度糖基化的黏附分子,主要表达在造血系统。研究表明^[1],在造血系统肿瘤和一些器官的实体瘤表面可见CD24高表达;活化白细胞黏附分子(activated leukocyte cell adhesion molecule, ALCAM)又称为CD166,是免疫球蛋白基因超家族的成员,广泛表达在胸腺上皮细胞,活化的B、T细胞,单核细胞,骨髓等组织细胞^[2]。CD24, ALCAM在大肠癌侵袭转移中的作用,特别是CD24, ALCAM与肿瘤性血管生成的关系尚未阐明^[1,3]。之前我们应用流式细胞术直接免疫荧光法发现CD24, ALCAM在大肠腺癌中表达水平明显上调,并与肿瘤细胞增殖密切相关,可能与血管生成有关^[4-5]。本研究运用免疫组织化学法检测肿瘤组织CD24, ALCAM, PCNA, CD34的表达情况,探讨CD24, ALCAM与大肠癌侵袭转移、肿瘤细胞增殖和血管生成的关系。

1 材料与方法

1.1 材料 选取泉州市第一医院2006年3月至9月行大肠癌手术切除患者66例,所有患者术前未经放疗和化疗,所有病例均经病理切片确诊。全部病例按WHO肿瘤分类标准(大肠癌)进行组织学分型,区域淋巴结转移分站及TNM分期。其中男性37例,女性29例;年龄20~92岁,病理分型:低分化癌25例,中分化癌31例,高分化癌10例;大肠癌标本中浸透浆膜者47例,未浸透浆膜者19例;有淋巴结转移者29例;Dukes分期:A期18例,B期18例,C+D期30例。pTNM分期:I期14例,II期21例,III期20例,IV期11例。所有手术切除标本24h内取对应癌组织,经4%中性甲醛固定,常规石蜡包埋,4 μm厚度连续切片。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色 CD24浓缩型多克隆抗体购自BioLegend,克隆号:SN3b。按1:50进行稀释。ALCAM浓缩型多克隆抗体购自Nococastra La-

boratories,克隆号:MOG/07。按1:100进行稀释。CD34单克隆抗体(克隆号:QBEnd/10)、PCNA单克隆抗体(克隆号:PC10)购自福州迈新科技有限公司。用已知阳性片作阳性对照。同时用PBS代替第一抗体作阴性对照。操作严格按照说明书进行。ALCAM, CD24采用三步法,CD34, PCNA采用两步法。

三步法每张切片加50 μL生物素标记羊抗兔IgG抗体,室温下孵育15 min, PBS冲洗5 min × 3次;滴加辣根过氧化物酶标记链酶卵白工作液,室温下孵育15 min, PBS冲洗5 min × 3次;二步法每张切片加50 μL通用型IgG抗体(Fab段)-HRP多聚体,室温下孵育30 min, PBS冲洗5 min × 3次。每张切片加50 μL新鲜配制的DAB显色液,显色5~8 min,用蒸馏水冲洗阻断。苏木素复染,中性树脂胶封片。

1.2.2 结果判断 CD24阳性染色判断标准^[5]:胞浆或胞膜有棕黄色颗粒沉着者为阳性染色。依阳性细胞百分率判定阳性强度。阳性细胞数≤10%为“+”, 10%~50%为“++”, ≥50%为“+++”。

ALCAM阳性染色判断标准:胞浆或胞膜有棕黄色颗粒沉着者为阳性染色。依阳性细胞百分率判定阳性强度。阳性细胞数≤10%为“-”, ≥10%为“+”^[6]。

PCNA判断标准:PCNA免疫组织化学结果以细胞核出现棕黄色颗粒细胞为阳性细胞。随机选取5个高倍视野(×400)计数阳性细胞百分率。阳性细胞数≤25%为“+”, 26%~50%为“++”, ≥50%为“+++”。

微血管计数判断标准:CD34阳性染色定位于血管内皮细胞,呈棕黄色。大肠癌组织内孤立的棕黄色血管内皮细胞或细胞簇代表一条单独的微血管。在10倍物镜下挑选微血管分布最高的区域,再在高倍镜(×200)下计数被染成棕黄色的血管数目。取3个视野下的血管平均数作为微血管密度。分辨不清或染色模糊的细胞不计入结果。

1.3 统计学处理 采用SPSS12.0统计软件包进行分析,其中CD24, ALCAM蛋白表达与大肠癌临床病理学特征采用 χ^2 检验,CD24, ALCAM蛋白表达与PCNA指数的关系采用等级相关分析。均数比较

采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CD24 的染色结果 免疫组织化学染色显示大肠癌组织 CD24 染色定位于细胞膜,部分细胞细胞浆亦染色(图 1A,B),呈棕黄色颗粒状染色。正常大肠黏膜 CD24 绝大部分呈阴性染色(图 1C),仅极少数刷状缘黏膜上皮细胞呈胞膜阳性染色。超过 75% 的大肠癌细胞有不同程度的 CD24 染色。44% 的肿瘤呈中等强度表达,26% 的肿瘤呈强阳性表达。高 Dukes 分期、高 pTNM 分期及有淋巴结转移、浆膜外浸润的癌组织中 CD24 蛋白染色强度显著高于对应组($P < 0.01$)。而与大肠癌患者的性别、年龄、病理分级无关(表 1)。肠癌 CD24 蛋白表达强度与大肠癌细胞增殖指数显著相关($P < 0.05$),并且随着 CD24 蛋白表达水平的增强,细胞增殖指数也随之升高,两者呈正相关(表 2)。66 例大肠癌 MVD 为 47.55 ± 7.86 。大肠癌 CD24 蛋白表达强度与大肠癌

微血管密度显著相关($P < 0.05$),并且随着 CD24 蛋白表达水平的增强,微血管密度也随之升高,两者呈正相关(表 3)。

2.2 ALCAM 的染色结果 免疫组织化学染色显示大肠癌组织 ALCAM 染色定位于细胞膜,部分位于细胞浆,呈棕黄色颗粒状染色(图 2A,B)。正常大肠黏膜 ALCAM 呈阴性染色(图 2C)。68% 的大肠癌细胞有不同程度的 ALCAM 染色。32% 的肿瘤组织呈阴性染色。ALCAM 表达与浸润深度、pTNM 分期,淋巴结转移明显正相关。而与大肠癌患者的性别、年龄、大体分型、Dukes 分期,病理分级无关(表 1)。大肠癌 ALCAM 蛋白质表达与大肠癌细胞增殖指数 PCNA 显著相关,并且随着 ALCAM 蛋白表达水平的增强,细胞增殖指数也随之升高,两者呈正相关关系(表 4)。ALCAM/CD166 阳性表达组 MVD 为 48.19 ± 8.38 ,ALCAM/CD166 阴性表达组 MVD 为 45.14 ± 7.19 ,差异无统计学意义。

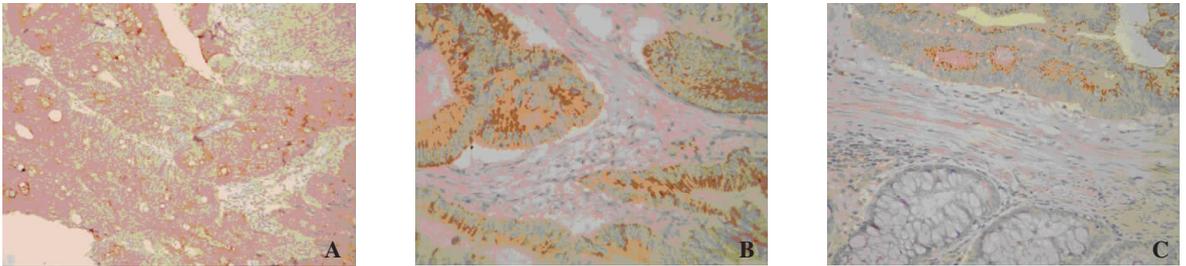


图 1 CD24 染色结果(SP×400) A,B:大肠癌黏膜组织;C:正常大肠黏膜

Fig. 1 Expressions of CD24 (SP×400) A,B: Colorectal carcinoma tissues; C: Normal colon mucosa

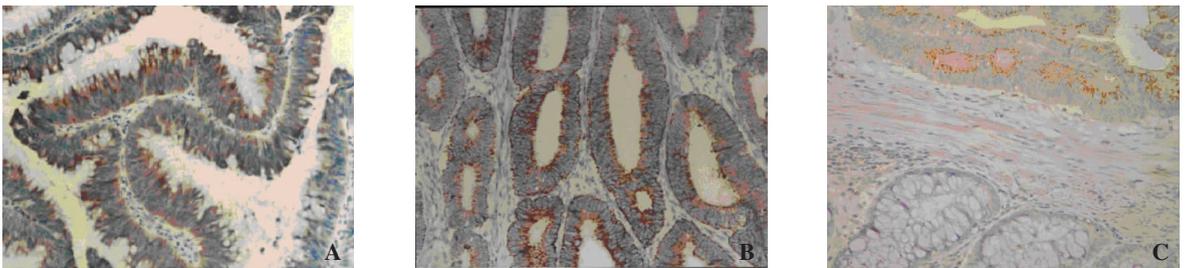


图 2 ALCAM 染色结果(SP×400) A,B:大肠癌黏膜组织;C:正常大肠黏膜

Fig. 2 Expressions of ALCAM (SP×400) A,B: Colorectal carcinoma tissues; C: Normal colon mucosa

表1 CD24 蛋白表达与大肠癌临床病理学特征的关系

Table 1 Relation between the expressions of CD24 and clinical pathological features

项目	n	CD24 表达强度			ALCAM CD166 表达强度	
		+	++	+++	-	+
性别						
男性	37	10	14	13	10	26
女性	29	10	15	4	10	19
年龄						
< 60岁	25	8	10	7	7	18
> 60岁	41	12	19	10	14	27
大体分型						
肿块型	26	10	12	4	8	18
溃疡型	30	8	14	8	12	18
浸润型	10	2	3	5	1	9
组织学分级						
高-中分化	41	16	15	10	14	27
低分化	25	4	14	7	7	18
Dukes 分期						
A 期 + B 期	35	14	19	2	15	20
C 期 + D 期	31	6	10	15**	6	25
TNM 分期						
I 期 + II 期	21	13	22	2	17	20
III 期 + IV 期	11	7	7	15**	4	25*
浸润深度						
浆膜外无浸润	19	8	10	1	10	9
浸润浆膜外	47	12	19	16*	11	36*
淋巴结转移						
无淋巴结转移	37	16	18	3	16	21
有淋巴结转移	29	4	11	14**	5	24*

表2 PCNA 表达强度与 CD24 表达的关系

Table 2 Relation between the expressions of PCNA and CD24

PCNA 指数	n	CD24 表达强度		
		+	++	+++
+	19	9	8	2
++	25	11	5	5
+++	22	2	10	10

表3 CD24 表达强度与 MVD 的关系

Table 3 Relation between the expressions of CD24 and microvessel density

CD24 表达强度	n	微血管密度($\bar{x} \pm s$)
+	20	44.10 ± 7.70
++	29	47.34 ± 8.03
+++	17	51.53 ± 6.16**

与 CD24⁺ 比较, ** P < 0.01

表4 PCNA 表达强度与 ALCAM 的关系

Table 4 Relation between the expression of PCNA and ALCAM

PCNA 表达强度	n	ALCAM 表达强度	
		-	+
+	19	9	10
++	25	11	14
+++*	22	1	21

3 讨 论

CD24 是一种低分子量高度糖基化的黏附分子,由 27 个氨基酸组成,通过糖基磷脂酰肌醇黏附在细胞膜上。P-选择素是 CD24 的唯一配体,通过低聚糖与 CD24 特异性结合。在正常生理情况下,CD24 能够介导单核细胞或中性粒细胞黏附于表达 P-选择素的活化内皮细胞或血小板,抗 P-选择素或抗 CD24 抗体可阻断这种黏附作用。在病理状态下,CD24 介导癌细胞与活化血小板和内皮细胞的结合。因此 CD24/P-选择素的黏附途径,被推测更有利于 CD24 阳性肿瘤细胞的浸润性和转移行为。在卵巢乳头状腺癌^[7-9]、胰腺癌^[10]、乳腺癌^[11-12]、前列腺癌^[13-14] 中发现 CD24 mRNA 表达明显上调。与正常组织相比,B 细胞淋巴瘤、肾细胞癌、非小细胞肺癌^[15]、鼻咽癌、原发性肝细胞癌、麦克尔细胞癌^[16]、神经源性肿瘤和胰腺癌、大肠癌^[17]、胃癌^[18] 等肿瘤组织 CD24 表达明显增强。CD24 表达是乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝内胆管癌^[19] 预后不良的独立指标。Weichert 等^[17] 结肠癌肿瘤中有 68.7% 胞膜 CD24 染色阳性,而 84.4% 胞浆染色阳性,胞浆染色阳性与肿瘤临床分期(Dukes 和 pT 分期)、淋巴结转移、远处转移和病理分级明显相关,胞浆 CD24 表达患者生存期明显缩短^[17]。体外培养和动物模型已经证实 CD24 表达产物足以促进肿瘤的侵袭和转移。CD24 明显增强 P-选择素依赖的肿瘤细胞与内皮细胞黏附和肿瘤细胞在小鼠肺内迁移滞留和集落形成;与对照组相比,CD24 表达可使增殖转移能力较弱的胰腺癌细胞株和乳腺癌细胞株向裸鼠肺部转移结节的数量明显增加^[20]。Senner 等^[21] 证实 CD24 显著增加星形细胞瘤细胞株在小鼠网状体内的侵袭范围。细胞培养刮痕实验也显示,在排除细胞增殖的影响下,表达 CD24 的乳腺癌单细胞层愈合速度明显比 CD24 阴性的细胞快^[20]。这与我们的研究结果相一致。最近 Sagiv 等^[22] 发现 90.7% 的结肠腺瘤和 86.3% 结肠腺癌表达 CD24,从而提示 CD24

表达增强发生在结直肠癌肿瘤形成的早期阶段,可能参与大肠癌的肿瘤形成过程。

ALCAM (activated leukocyte cell adhesion molecule) 又称为 CD166 和 MEMD, 属于免疫球蛋白基因超家族的成员, 是淋巴细胞抗原 CD6 的配基。ALCAM 可同型之间结合 (同嗜性黏附), 并可与 CD6、NgCAM 等蛋白结合 (异嗜性黏附)。ALCAM 高表达在多种肿瘤细胞表面, 已通过体外试验和动物模型证实 ALCAM 对多种肿瘤生长和转移相关的肿瘤细胞特性具有调节作用; 研究发现在前列腺癌^[23-24]、食管癌^[25-26]、乳腺癌^[27-28]、膀胱癌^[6]、结肠癌^[29]、恶性黑色素瘤^[30] 存在 ALCAM 表达增加, 并发现 ALCAM 是前列腺癌的独立预后指标, 可衡量复发危险度, 与乳腺癌、食管癌、膀胱癌的预后相关。

本研究发现 68% 的大肠癌细胞有不同程度的 ALCAM 染色, 32% 的肿瘤组织呈阴性染色, 正常大肠黏膜呈阴性染色。Weichert 等^[29] 也发现在结肠癌肿瘤组织中 ALCAM 蛋白质表达水平显著高于正常黏膜, 并在结肠癌的癌前病变结肠腺瘤组织中发现 ALCAM 表达上调, 从而推断 ALCAM 参与结肠癌的恶性转化过程, 与结肠癌的发生发展有关。但 Weichert 等未发现 ALCAM/CD166 表达与结肠癌患者年龄、病理分级、肿瘤分期和淋巴结转移有任何关系, 之前笔者应用流式细胞术发现 ALCAM/CD166 表达与 Dukes 分期, pTNM 分期, 淋巴结转移明显正相关^[31], 本研究应用免疫组织化学进一步证实了 ALCAM 表达与浸润深度、pTNM 分期, 淋巴结转移呈正相关。近来 Lunter 等^[32] 证实 ALCAM 通过调控 MT1-MMP 的表达影响前 MMP-2 向 MMP-2 的转变, 从而参与肿瘤的侵袭。过表达 Δ N-ALCAM 和用抗 ALCAM SiRNA 处理均能抑制 MMP-2 级联反应, 从而抑制细胞与基质的相互作用。本研究发现 ALCAM 过表达促进大肠癌的侵袭和转移。

研究发现 CD24 水平与恶性肿瘤的快速生长密切相关。Baumann 等^[20] 应用实验性动物模型发现表达 CD24 的乳腺癌细胞株增殖明显比 CD24 阴性的细胞株增殖快。敲除 CD24 基因的膀胱上皮癌细胞 UM-UC-3、前列腺癌细胞 DU145、宫颈癌海拉 (HeLa) 细胞株、乳腺癌细胞 MCF-7 及骨肉瘤细胞 SAOS-2 增殖能力明显降低^[33]。本研究发现大肠癌组织 CD24 蛋白表达水平与肿瘤细胞增殖指数显著相关, 伴随着 CD24 蛋白表达水平的增强, 肿瘤细胞增殖指数明显升高。提示 CD24 可促进肿瘤细胞

生长。大肠癌组织 ALCAM 蛋白表达水平亦与肿瘤细胞增殖指数相关, 提示 ALCAM 过表达可促进肿瘤细胞增殖。与 Jezierska 等^[34] 发现 ALCAM 在抑制乳腺癌细胞凋亡的途径中起核心作用相一致。

我们发现, 随着大肠腺癌 CD24 表达强度的增加, MVD 也升高, 提示 CD24 蛋白可能通过某种方式促进肿瘤性血管的生长, 从而表明可通过抑制或拮抗 CD24 表达来抑制肿瘤生长。本次研究未发现 ALCAM 与 MVD 相关, 但 King 等^[35] 发现与来源于血管发生的肺动脉内皮细胞相比, 来源于血管生成的肺毛细血管内皮细胞 ALCAM 呈大量表达, 而肿瘤性血管来源于血管生成。在胚胎发育阶段的原始造血细胞亚群和内皮细胞上发现 ALCAM 表达, ALCAM 促进造血祖细胞发育和内皮细胞形成管腔, 从而表明, ALCAM 可能同时参与血管发生和血管生成^[36]。这些研究表明, ALCAM 蛋白也可能通过某种方式促进肿瘤性血管的生长。

Kristiansen 等^[14] 亦发现在 CD24 和 ALCAM 在前列腺癌中的表达呈正相关, 联合检测两者的表达可更准确地预测前列腺癌的预后^[14]。故通过对 CD24 和 ALCAM 蛋白的联合检测并结合大肠癌组织的 PCNA 表达可更好地评估大肠癌的生物行为 and 判断预后。

参 考 文 献

- [1] 庄建良, 苏子剑, 许荣誉. 活化白细胞黏附分子及其与肿瘤侵袭转移的关系[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2006, 26(6): 479-482.
ZHUANG Jian-liang, SU Zi-jian, XU Rong-yu. Activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM/CD166) and its relation with tumor progression and metastasis[J]. Int J Pathol Clin Med, 2006, 26(6): 479-482.
- [2] Bowen M A, Aruffo A. Adhesion molecules, their receptors, and their regulation: analysis of CD6-activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM) interactions[J]. Transplant Proc, 1999, 31(1-2): 795-796.
- [3] 庄建良, 苏子剑, 许荣誉. CD24 与肿瘤侵袭转移的关系[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2006, 26(5): 387-390.
ZHUANG Jian-liang, SU Zi-jian, XU Rong-yu. Role of CD24 in tumor progression and metastasis[J]. Int J Pathol Clin Med, 2006, 26(5): 387-390.
- [4] 庄建良, 苏子剑, 潘群雄, 等. 大肠癌 CD24 的表达及其与肿瘤细胞增殖和血管形成的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(3): 260-265.
ZHUANG Jian-liang, SU Zi-jian, PAN Qun-xiong, et al. Expression of CD24 and its relationship with angiogenesis and tumor cell proliferation in colorectal carcinoma[J]. World Chin J Digestol, 2007, 15(3): 260-265.
- [5] Bircan S, Kapucuoglu N, Baspinar S, et al. CD24 expression in ductal carcinoma in situ and invasive ductal carcinoma of breast: an immunohistochemistry-based pilot study[J]. Pathol Res Pract,

- 2006,202(8):569-576.
- [6] Tomita K, Bokhoven A V, Jansen F J, et al. Activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM) expression is associated with a poor prognosis for bladder cancer patients[J]. *UroOncology*, 2003, 3(3-4):121-129.
- [7] Kristiansen G, Denkert C, Schluns K, et al. CD24 is expressed in ovarian cancer and is a new independent prognostic marker of patient survival[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(4):1215-1221.
- [8] Choi Y L, Kim S H, Shin Y K, et al. Cytoplasmic CD24 expression in advanced ovarian serous borderline tumors[J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 97(2):379-386.
- [9] Surowiak P, Materna V, Kaplenko I, et al. Unfavorable prognostic value of CD24 expression in sections from primary and relapsed ovarian cancer tissue[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(2):515-521.
- [10] Jacob J, Bellach J, Grutzmann R, et al. Expression of CD24 in adenocarcinomas of the pancreas correlates with higher tumor grades[J]. *Pancreatology*, 2004, 4(5):454-460.
- [11] Kristiansen G, Winzer K J, Mayordomo E, et al. CD24 expression is a new prognostic marker in breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(13):4906-4913.
- [12] Surowiak P, Materna V, Gyorffy B, et al. Multivariate analysis of oestrogen receptor alpha, pS2, metallothionein and CD24 expression in invasive breast cancers[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(3):339-346.
- [13] Kristiansen G, Pilarsky C, Pervan J, et al. CD24 expression is a significant predictor of PSA relapse and poor prognosis in low grade or organ confined prostate cancer[J]. *Prostate*, 2004, 58(2):183-192.
- [14] Kristiansen G, Pilarsky C, Wissmann C, et al. Expression profiling of microdissected matched prostate cancer samples reveals CD166/MEMD and CD24 as new prognostic markers for patient survival[J]. *J Pathol*, 2005, 205(3):359-376.
- [15] Kristiansen G, Schluns K, Yongwei Y, et al. CD24 is an independent prognostic marker of survival in nonsmall cell lung cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(2):231-236.
- [16] Deichmann M, Kurzen H, Egner U, et al. Adhesion molecules CD171 (L1CAM) and CD24 are expressed by primary neuroendocrine carcinomas of the skin (Merkel cell carcinomas)[J]. *J Cutan Pathol*, 2003, 30(6):363-368.
- [17] Weichert W, Denkert C, Burkhardt M, et al. Cytoplasmic CD24 expression in colorectal cancer independently correlates with shortened patient survival[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(18):6574-6581.
- [18] Jung KC, Seo JN, Kim TW, et al. CD24 Expression in gastric adenocarcinoma is associated with tumor invasiveness[J]. *Korean J Pathol*, 2004, 38(6):388-393.
- [19] Su M C, Hsu C, Kao H L, et al. CD24 expression is a prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2006, 235(1):34-39.
- [20] Baumann P, Cremers N, Kroese F, et al. CD24 expression causes the acquisition of multiple cellular properties associated with tumor growth and metastasis[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(23):10783-10793.
- [21] Senner V, Sturm A, Baur I, et al. CD24 promotes invasion of glioma cells in vivo[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1999, 58(8):795-802.
- [22] Sagiv E, Memeo L, Karin A, et al. CD24 is a new oncogene, early at the multistep process of colorectal cancer carcinogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(2):630-639.
- [23] Kristiansen G, Pilarsky C, Wissmann C, et al. ALCAM is up-regulated in low-grade prostate cancer and progressively lost in high-grade lesions[J]. *Prostate*, 2003, 54(1):34-43.
- [24] Kristiansen G, Pilarsky C, Wissmann C, et al. Expression profiling of microdissected matched prostate cancer samples reveals CD166/MEMD and CD24 as new prognostic markers for patient survival[J]. *J Pathol*, 2005, 205(3):359-376.
- [25] Verma A, Shukla N K, Deo S V, et al. MEMD/ALCAM: a potential marker for tumor invasion and nodal metastasis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncology*, 2005, 68(4-6):462-470.
- [26] Rohatgi N, Matta A, Kaur J, et al. Novel molecular targets of smokeless tobacco (khaini) in cell culture from oral hyperplasia[J]. *Toxicology*, 2006, 224(1-2):1-13.
- [27] King J A, Ofori-Acquah S F, Stevens T, et al. Activated leukocyte cell adhesion molecule in breast cancer: prognostic indicator[J]. *Breast Cancer Res*, 2004, 6(5):478-87.
- [28] Jezierska A, Olszewski W P, Pietruszkiewicz J, et al. Activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM) is associated with suppression of breast cancer cells invasion[J]. *Med Sci Monit*, 2006, 12(7):BR245-256.
- [29] Weichert W, Knosel T, Bellach J, et al. ALCAM is overexpressed in colorectal carcinoma and correlates with shortened patient survival[J]. *J Clin Pathol*, 2004, 57(11):1160-1164.
- [30] van Kempen L C, van den Oord J J, van Muijen G N, et al. Activated leukocyte cell adhesion molecule/CD166, a marker of tumor progression in primary malignant melanoma of the skin[J]. *Am J Pathol*, 2000, 156(3):769-774.
- [31] 庄建良, 苏子剑, 潘群雄, 等. 大肠癌 ALCAM 的表达及其与肿瘤细胞增殖和血管形成的关系[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2007, 34(2):150-153.
- ZHUANG Jian-liang, SU Zi-jian, PAN Qun-xiong, et al. The expression of ALCAM in colorectal carcinoma and its relationship with angiogenesis and cell proliferation[J]. *J Int Oncol*, 2007, 34(2):150-153.
- [32] Lunter P C, van Kilsdonk J W, van Beek H, et al. Activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM/CD166/MEMD), a novel actor in invasive growth, controls matrix metalloproteinase activity[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(19):8801-8808.
- [33] Smith S C, Oxford G, Wu Z, et al. The metastasis-associated gene CD24 is regulated by ral GTPase and is a mediator of cell proliferation and survival in human cancer[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(4):1917-1922.
- [34] Jezierska A, Matysiak W, Motyl T. ALCAM/CD166 protects breast cancer cells against apoptosis and autophagy[J]. *Med Sci Monit*, 2006, 12(8):BR263-273.
- [35] King J, Ofori-Acquah S, Stevens T, et al. Potential role for activated leukocyte cell adhesion molecule and neural cadherin in metastasis to the lung microcirculation[J]. *Chest*, 2004, 125(5 Suppl):150S-151S.
- [36] Ohneda O, Ohneda K, Arai F, et al. ALCAM (CD166): its role in hematopoietic and endothelial development[J]. *Blood*, 2001, 98(7):2134-2142.