

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.1998.02.04

# CD44 变异型在支气管粘膜上皮癌变过程中的表达及其意义

王继红 姜彦多 何安光

**【摘要】** 目的 探讨 CD44 变异型(以下简称 CD44v)表达在肺鳞癌发生中的作用。方法 应用免疫组织化学方法检测 34 例肺鳞癌及其癌前病变标本中 CD44v 的表达,分析 CD44v 在肺鳞癌发生过程中出现表达的时间和频率。结果 癌旁正常支气管上皮细胞未见 CD44v 表达,在鳞状化生的支气管上皮细胞、轻、中、重度不典型增生、原位癌、浸润癌中,CD44v 表达的阳性率逐渐升高。结论 本研究结果表明,CD44v 可作为判断肺鳞癌发生可能性的标记物,在肺鳞癌的早期诊断中具有重要意义。

**【关键词】** 肺肿瘤 癌前病变 CD44 变异型 免疫组织化学

**Expression of CD44 variant isoforms in bronchial precancerous lesions** Wang Jihong, Jiang Yanduo, He An-guang. Department of Pathology, 202nd Hospital of PLA, Shenyang, Liaoning, 110003, P. R. China

**【Abstract】 Objective** To explore the role of CD44 variant isoforms (CD44v) expression on oncogenesis of squamous cell carcinoma of the lung. **Methods** CD44v expression was detected by immunohistochemical analysis in cancer tissues and precancerous lesion samples of 34 patients with squamous cell carcinoma of the lung and its expression time and frequency were studied during carcinogenesis of lung cancer. **Results** Membrane CD44v were present in 0 of 12 normal mucosae adjacent to the cancers, 2 of 14 squamous metaplasias, 3 of 13 mild dysplasias, 5 of 17 moderate dysplasias, 12 of 21 severe dysplasias, 5 of 9 carcinomas in situ, and 21 of 34 invasive tumors. With the progress of bronchial lesions from mild dysplasia to severe dysplasia and to carcinoma in situ and invasive carcinoma, the positive rate of CD44v expression increased gradually. **Conclusion** The research indicates that CD44v expression is likely to be an usable marker to judge the probability of squamous cell carcinoma of the lung and that routine assessment of CD44v expression may be valuable for the early diagnosis of squamous cell carcinoma of the lung.

**【Key words】** Lung neoplasms Precancerous lesions CD44 variant isoforms Immunohistochemistry

肺鳞癌的发生一般经过支气管上皮鳞状化生、轻、中、重度不典型增生、原位癌、浸润癌等阶段<sup>[1]</sup>。近年研究发现,细胞粘附分子 CD44 基因在肿瘤的发生发展中起重要作用<sup>[2]</sup>。CD44 是分布极为广泛的细胞表面跨膜糖蛋白,它能与多种配体分子结合,参与细胞与细胞、细胞与基质之间的特异粘连。主要有两大类:标准型(以下简称 CD44s)和变异型(以下简称 CD44v),肿瘤组织主要异常表达 CD44v<sup>[2,3]</sup>。我们应用免疫组织化学方法观察了 CD44v 在肺鳞癌发生各阶段的表达情况,探讨了它们作为肿瘤标记物在肺鳞癌早期诊断中的意义。

## 1 材料与方法

作者单位:110003 沈阳,解放军第 202 医院病理科(王继红、姜彦多);中国医科大学肿瘤研究所(何安光)

**1.1 标本** 解放军第 202 医院和中国医科大学手术切除的含有肺鳞癌及其癌前病变的标本 34 例。取材后用 10% 中性福尔马林固定,常规制成 5 $\mu$ m 厚石蜡切片。HE 染色组织学观察:肺鳞癌 34 例,癌旁可见正常支气管上皮 12 例,支气管上皮鳞状化生但无不典型增生 14 例,轻、中、重度不典型增生分别为 13、17、21 例,原位癌 9 例。

**1.2 免疫组织化学染色** 采用 SP 法<sup>[4]</sup>,SP 试剂盒为美国 Zymed 公司产品,所用第一抗体为鼠抗 CD44v6 单克隆抗体(1:100),为美国 Santa Cruz 公司产品。

**1.3 结果判断** 染色细胞呈清晰棕色为阳性。CD44v 结果按阳性细胞数占全部细胞数的比例划分为 3 级: + 阳性细胞数 20% 以下; ++ 阳性细胞数 20% ~ 50%; +++ 阳性细胞数 50% 以上。

**1.4 统计学处理** 应用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

免疫组织化学染色结果见附表。在癌旁正常支气管粘膜上皮细胞中未见 CD44 表达,在鳞状化生和轻度不典型增生的上皮中开始有少量表达,随着病变的进展 CD44v 表达的阳性率逐渐升高。CD44v 的阳性率在重度不典型增生和原位癌中高于轻、中度不典型增生 ( $P < 0.05$ ),浸润癌高于原位癌和重度不典型增生 ( $P > 0.05$ )。CD44v 阳性部位主要在细胞膜,部分细胞在细胞膜阳性的同时伴有弱的细胞浆阳性,间质纤维组织为阴性。

附表 CD44v 在肺鳞癌及其癌前病变的表达  
Tab Expression of CD44v in squamous cell carcinomas and its precancerous lesions of the lung

Bronchial epithelium samples (支气管上皮标本)	No. of cases (例数)				Positive rate (%) (阳性率)
		+	##	###	
Normal bronchial epithelium (正常上皮)	12	0	0	0	0
Squamous metaplasia (鳞状化生)	14	2	0	0	14.3
Dysplasia (不典型增生)					
Mild (轻度)	13	2	1	0	23.1
Moderate (中度)	17	2	2	1	29.4
Severe (重度)	21	2	5	5	57.1
Carcinoma in situ (原位癌)	9	0	3	2	55.6
Invasive carcinoma (浸润癌)	34	3	7	11	61.8

在鳞状化生和轻度不典型增生的支气管上皮, CD44v 阳性细胞较少,散在分布于上皮的基底层,随着不典型增生程度的加重,阳性细胞逐渐增多且出现在上皮表层,至原位癌时全层上皮均可见阳性细胞,在浸润癌 CD44v 阳性细胞较多,染色较强,多呈弥漫性或灶状分布。所有表达 CD44v 的不典型增生的支气管上皮,其相应的鳞癌 CD44v 也呈阳性表达,少数病例见到鳞癌 CD44v 阳性而癌旁不典型增生的支气管上皮 CD44v 阴性。

## 3 讨论

人类 CD44 基因位于第 11 号染色体短臂上,由至少 19 个外显子组合而成。该基因的一个突出特点是选择性剪接,即在转录过程中只有 9 个外显子固定表达,其余外显子可一个或多个通过不同组合插入相应的 mRNA 链中,形成一组不同的 CD44 转录子,指导合成一系列结构相似但分子量大小相异、功能有别的 CD44 蛋白<sup>[5]</sup>。CD44s 几乎存在于所有正常细胞,而选择性剪接后合成的 CD44v 则有组织特异性。CD44 基

因在许多肿瘤中有异常表达<sup>[6,7]</sup>,在肺癌组织中也有 CD44v 表达<sup>[8]</sup>,但肺癌癌前病变中 CD44v 表达的研究较少,CD44v 在支气管粘膜上皮癌变过程中出现表达的时间和频率尚不清楚。本研究结果显示,在癌旁正常支气管粘膜上皮细胞中未见 CD44v 表达,在鳞状化生的支气管粘膜上皮、轻 中 重度不典型增生、原位癌、浸润癌 CD44v 表达的阳性率逐渐升高,阳性细胞也增多且出现在上皮表层。表明 CD44v 表达与肺鳞癌的发生有关,CD44v 表达是支气管粘膜上皮癌变的早期事件。我们对同一组材料 p53 蛋白表达的研究中未发现鳞状化生的支气管粘膜上皮细胞有 p53 蛋白表达<sup>[4]</sup>,而本研究发现鳞状化生的支气管粘膜上皮中有 CD44v 表达,表明在支气管粘膜上皮癌变过程中 CD44v 的表达早于 p53 蛋白表达。

所有表达 CD44v 的不典型增生的支气管上皮,其相应的鳞癌 CD44v 也呈阳性表达,提示这些病例中支气管上皮不典型增生和鳞癌有相同的 CD44v 表达。少数病例可见鳞癌 CD44v 阳性而癌旁不典型增生的支气管上皮 CD44v 阴性,提示这些病例中支气管上皮不典型增生和鳞癌可能是相互独立的病理过程,或者在这些病例中支气管粘膜上皮癌变与其他机制有关。

综上所述,CD44v 可作为判断肿瘤发生可能性的有用的标记物,如将其检测应用于纤维支气管镜活检标本、肺穿刺和痰脱落细胞学标本等,在肺鳞癌的早期诊断中将具有重要意义。

## 参 考 文 献

- 1 李维华,吴在东.肺早期鳞状细胞癌的病理学研究.中华医学杂志,1979,59(10) 616-619.
- 2 Matsumura Y, Tarin D. Significance of CD44 gene products for cancer diagnosis and disease evaluation. Lancet, 1992,340(8827) 1053-1058.
- 3 Sugio T, Gørhøim H, Yoshidak K, et al. Progressive loss of CD44 gene expression in invasive bladder cancer. Am J Pathol, 1996,149(3) 873-882.
- 4 姜彦多,何安光,朱继江,等.p53 蛋白在支气管粘膜上皮癌前病变的表达.中国医科大学学报,1996,25(1) 22-24.
- 5 Mackay CR, Tepe HJ, Stauder R, et al. Expression and modulation of CD44 variant isoforms in humans. J Cell Biol, 1994,124(1) 71-82.
- 6 Yoshidak K, Bolodeoku J, Sugino T, et al. Abnormal retention of intron 9 in CD44 gene transcripts in human gastrointestinal tumors. Cancer Res, 1995, 55(19) 4273-4277.
- 7 Woodman AC, Sugiyama M, Yoshidak K, et al. Analysis of anomalous CD44 gene expression in human breast, bladder and colon cancer and correlation of observed mRNA and protein isoforms. Am J Pathol, 1996,149(5) 1519-1530.
- 8 Penno MB, August JT, Baylin SB, et al. Expression of CD44 in human lung tumor. Cancer Res, 1994,54(5) 1381-1387.

(收稿:1997-06-30 修回:1997-08-08)

(本文编辑 张世雯)