

# CD44v6 和 MRP 在卵巢癌中的表达

谭文福, 吴绪峰, 陈惠祯

## Expression and Significance of CD44v6 and MRP in Ovarian Carcinoma

TAN Wenfu, WU Xufeng, CHEN Hui-zhen

Department of Gynecology Oncology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, China

**Abstract :Objective** To study the expression of CD44v6 and MRP in epithelial ovarian carcinoma, and the relationships of expression with the curative effect of chemotherapy and prognosis. **Methods** To detect the protein expression of CD44v6 and MRP gene in 10 normal, 20 benign and 50 malignant epithelial ovarian tumor tissue with S-P method of immunohistochemistry technique. **Results** Positive expression of CD44v6 and MRP in malignant was higher than the expression in benign and normal tissues ( $P < 0.05$ ).

The staining intensity for CD44v6 and MRP was related to clinical stage, histologic grade and lymph-node metastasis ( $P < 0.05$ ). CD44v6 expression was positive correlated with MRP expression in malignant epithelial ovarian tumors ( $r = 0.557$ ). The cases of the positive rates of CD44v6 and MRP were bad of chemotherapy and poor of prognosis. **Conclusion** The detection of CD44v6 and MRP may predict the curative effect of chemotherapy and prognosis in epithelial ovarian carcinoma.

**Key words**: Epithelial ovarian carcinoma; Immunohistochemistry; CD44v6; MRP

**摘要**:目的 探讨 CD44v6 和 MRP 在上皮性卵巢癌组织中表达与化疗疗效和预后的关系。方法 采用免疫组织化学 S-P 法,检测 10 例正常卵巢组织、20 例卵巢良性肿瘤和 50 例卵巢恶性肿瘤上皮性组织中 CD44v6 和 MRP 的表达。结果 CD44v6 和 MRP 在卵巢恶性肿瘤中的表达明显高于在良性及正常组织中的表达 ( $P < 0.05$ ); CD44v6 和 MRP 强阳性率与卵巢癌的临床分期、组织学分级和淋巴结转移有关 ( $P < 0.05$ ); 卵巢癌中 CD44v6 和 MRP 的表达呈正相关 ( $r = 0.557$ ,  $P < 0.05$ ); CD44v6 和 MRP 阳性表达的病例,化疗疗效和预后差。结论 检测卵巢癌中的 CD44v6 和 MRP 表达可反映肿瘤细胞的化疗疗效及预测预后。

**关键词**: 卵巢肿瘤; 免疫组化; CD44v6; MRP

中图分类号: R737.31 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2005)12-0755-03

## 0 引言

卵巢癌是女性生殖系统第二大常见恶性肿瘤,由于肿瘤细胞转移和化疗耐药,致使治疗困难,患者预后差。本实验旨在联合检测卵巢癌组织中 CD44v6 和 MRP 的表达,分析其相关性,从而为预测卵巢癌化疗疗效和预后、指导治疗提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本来源

10 例正常卵巢、20 例良性肿瘤和 50 例上皮性卵巢癌组织,标本来自武汉大学中南医院妇瘤科,1999 年 4 月~2004 年 10 月手术标本经病理证实的病例。标本经 10% 福尔马林固定,常规石蜡包埋。年龄 36~76 岁,平均 58.25 岁。50 例上皮性卵巢癌组织中浆液性囊腺癌 36 例,黏液性囊腺癌 4 例,子宫内膜样癌 6 例,透明细胞癌 4 例;术前均未行化疗和放疗,术后经病理证实的高分化 18 例,中分化 18

例,低分化 14 例;临床分期(FIGO) I~II 期 14 例, III 期 34 例和 IV 期 2 例;有淋巴结转移者 28 例,无淋巴结转移者 22 例。

### 1.2 方法

采用免疫组织化学 S-P 法,4 $\mu$ m 厚连续切片,切片常规脱蜡水化后,用 3% 过氧化氢去除内源性过氧化物酶,微波抗原修复,余步骤按试剂盒说明书进行。MRP 和 CD44v6 单克隆抗体(一抗为鼠抗人)和 S-P 试剂盒,均购自北京中山生物技术有限公司。用已知阳性切片做阳性对照,用 PBS 代替一抗做阴性对照。用 HIPAS-1000 高清晰度彩色病理图像免疫组化测量系统进行图像分析。

### 1.3 结果判断

CD44v6 和 MRP 以细胞膜和/或细胞浆呈棕黄色为阳性细胞,否则为阴性。细胞着色强度判断: CD44v6<sup>[1]</sup>,(-)为阴性;(+)为 20%;(++)为 21%~50%;(+++)为 >50%。MRP<sup>[2]</sup>,(-)为阴性;(+)为 25%;(++)为 26%~50%;(+++)为 >50%。(++)以上为强阳性。

收稿日期:2005-06-09;修回日期:2005-07-29  
作者单位:430071 武汉大学中南医院妇瘤科

### 1.4 统计学处理

采用统计软件 SPSS 11.5 进行统计学分析。采用卡方检验和精确概率法(以  $P < 0.05$  为有统计学意义),指标间进行 Spearman 相关分析。用 COX 回归模型评价蛋白表达与卵巢癌预后因素的关系。

## 2 结果

### 2.1 CD44v6 和 MRP 的表达

CD44v6 在卵巢正常组织、良性肿瘤和恶性肿瘤组织中的阳性表达率分别为 0%、10.0% 和 68.0%; MRP 分别为 10.0%、15.0% 和 64.0%。CD44v6 和 MRP 在卵巢恶性肿瘤中阳性表达率,显著高于卵巢正常组织和良性肿瘤组织 ( $P < 0.05$ )。

卵巢浆液性、非浆液性囊腺癌中,CD44v6 表达分别为 72.2% 和 57.1%,MRP 分别为 66.7% 和 57.1%,差异均无显著性 ( $P > 0.05$ )。

### 2.2 CD44v6 和 MRP 与临床病理参数的关系

CD44v6 和 MRP 蛋白的表达与临床分期(FIGO)、组织学分级和淋巴结转移无关 ( $P > 0.05$ )。但它们在卵巢恶性肿瘤的表达强度(强阳性率)均为 32.0% (16/50),两者都与卵巢癌的上述病理参数有关 ( $P < 0.05$ )。28 例淋巴结转移阳性病例中,淋巴结转移阳性率随着临床分期、组织学分级的升高而增加,且 III 期与 IV 期比较差异有显著性 ( $P < 0.05$ ),而组织学分级组间比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 CD44v6 和 MRP 表达强度与临床分期(FIGO)、组织学分级和淋巴转移的关系

类型	例数	CD44v6			MRP				
		20%	>20%	强阳性率(%)	P	25%	>25%	强阳性率(%)	P
临床分期									
I~II	14	13	1	7.1	0.021	14	0	0	0.002
III~IV	36	21	15	41.7		20	16	44.4	
病理分级									
G1	18	17	1	5.6	0.000	18	0	0	0.000
G2	18	13	5	27.8		14	4	22.2	
G3	14	4	10	71.4		2	12	85.7	
淋巴转移									
阳性	28	13	15	53.6	0.000	14	14	50.0	0.002
阴性	22	21	1	4.5		20	2	9.1	

### 2.3 CD44V6 和 MRP 表达的相关性

50 例卵巢癌中 MRP 与 CD44v6 表达,经 Spearman 相关分析,结果显示:  $r = 0.557$ ,  $P < 0.05$ ,表明 MRP 与 CD44v6 表达呈正相关,见表 2。

表 2 MRP 与 CD44v6 在卵巢癌中表达的相关性

MRP	CD44v6		P	r
	+	-		
+	28	4	<0.05	0.557
-	6	12		

### 2.4 CD44v6 和 MRP 表达与化疗疗效

CD44v6 和 MRP 阳性表达者,CD44v6 化疗有效率为 58.8% (10/32)、MRP 为 31.2% (20/34),CD44v6 化疗无效率为 41.2% (22/32)、MRP 为 68.8% (14/34);CD44v6 和 MRP 共同阳性表达组,化疗有效率为 28.6% (8/28)、无效率为 71.4% (20/28),共同阴性表达组化疗有效率为 75.0% (9/12)、无效率 25.0% (3/12),CD44v6 和 MRP 化疗有效率与无效率比较差异有显著性 ( $P < 0.05$ )。

### 2.5 CD44v6 和 MRP 表达与预后

应用 Kaplan-Meier 生存曲线法计算患者生存

率,见图 1,MRP 表达阳性的患者平均生存时间中位数为 42.5 月,1、3 年生存率分别为 79.2% 和 34.8%;MRP 表达阴性的患者生存时间中位数为 62.4 月,1、3 年生存率分别为 100.0% 和 86.7%,二者比较,差异均有显著性 ( $P < 0.05$ )。COX 回归模型多因素分析发现,CD44v6 和 MRP 表达均无显著意义 ( $P > 0.05$ ),说明都不是独立的预后因素。

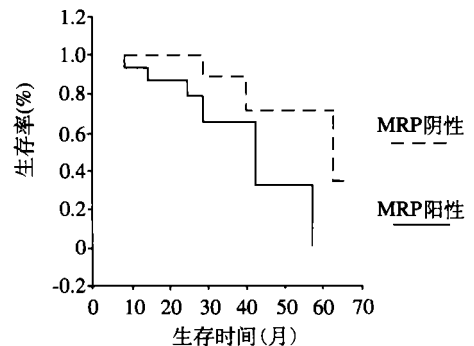


图 1 MRP 表达阳性与阴性患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

## 3 讨论

### 3.1 CD44v6 在卵巢癌中的表达

细胞黏附分子是细胞膜上分布极广泛的跨膜糖蛋白,主要介导细胞黏附。细胞黏附分子 CD44v6 是变异型 CD44 成员之一,公认与卵巢癌的浸润和转移密切相关<sup>[3]</sup>。本研究 CD44v6 在卵巢正常组织、良性肿瘤和恶性肿瘤中,阳性表达率分别为 0%、10.0%和 68.0%,差异有显著性( $P = 0.000$ )。孙宜等<sup>[4]</sup>采用 RT-PCR 方法,报道 CD44v6 在正常卵巢组织、良性卵巢肿瘤、卵巢癌无转移和有转移者阳性表达率分别为 0%、10%、75%和 88%。两者在恶性组的阳性表达率存在差异,可能与样本多少及采用的检测方法不同有关,但两者均表明 CD44v6 在卵巢癌的发生发展过程中上调。

### 3.2 MRP 在卵巢癌中的表达

多药耐药相关蛋白(multidrug resistance associated protein, MRP)是近年来新发现的一种耐药相关蛋白。多数实验结果显示 MRP 与肿瘤细胞化疗耐药密切相关,MRP 在晚期肿瘤中表达增高,并可反映肿瘤的浸润、转移及预后等生物学特性<sup>[5]</sup>。MRP 的扩增和过度表达导致肿瘤细胞对化疗药物耐药,主要因 MRP 参与内源性物质和毒物的谷胱甘肽巯基复合物的转运。刘东光等<sup>[6]</sup>采用 RT-PCR 方法检测 30 例原发上皮性卵巢癌中 MRP 的表达,发现 MRP 蛋白高表达者 MDR 相关药物对其肿瘤细胞抑制率低,并认为 MRP 表达可能与肿瘤细胞的固有耐药有关。本研究结果显示,MRP 在正常、良性肿瘤和恶性肿瘤卵巢组织中,阳性表达率分别为 10.0% (1/10)、15.0% (3/20) 和 64.0% (32/50),差异有显著性( $P = 0.000$ ),与文献报道一致<sup>[2]</sup>。MRP 在正常卵巢组织和卵巢良性肿瘤组织中都有表达,也表明 MRP 表达可能与肿瘤细胞的固有耐药有关。

### 3.3 CD44v6 和 MRP 在卵巢癌中的表达与临床病理参数的关系

本研究结果显示,CD44v6 和 MRP 在卵巢癌中表达随临床分期、组织学分级的升高,以及淋巴结转移而增加,但差异无显著性( $P > 0.05$ ),而 CD44v6 强阳性表达率与临床病理参数显著相关( $P < 0.05$ ),这与文献报道一致<sup>[7]</sup>,提示 CD44v6 表达越强越易发生肿瘤的浸润转移,越能加速病程的进展;MRP 的表达在临床分期方面与文献报道一致<sup>[6,8]</sup>,且强阳性表达率也与上述病理参数显著相关( $P < 0.05$ )。

### 3.4 CD44v6 和 MRP 表达与化疗疗效和预后的关

系

本研究表明 CD44v6 和 MRP 在卵巢癌中的表达存在正相关关系( $r = 0.557, P < 0.05$ ),CD44v6 和 MRP 共同阳性表达病例,化疗疗效差、无进展生存期短和预后差。有关 CD44v6 耐药机理,研究表明卵巢癌耐药细胞系 OV1-VCR 和人 T 淋巴母细胞样瘤耐药细胞系 CCRF-CEM 都出现 CD44 基因片段缺失,提示 CD44 基因片段缺失可能是导致肿瘤细胞耐药的原因<sup>[9]</sup>。单因素分析发现,MRP 基因高表达者化疗疗效差、无进展生存期短。这提示 MRP 可能在卵巢癌的化疗耐药中发挥了重要作用。本研究中,CD44v6 和 MRP 阳性表达者,以及 CD44v6 和 MRP 共同表达中,化疗有效与无效相比较,阳性表达者化疗有效率显著低于阴性表达者( $P < 0.05$ )。因此,本研究表明,联合检测 CD44v6 和 MRP 对预测卵巢癌病情进展、估计预后和指导治疗有一定的意义。但 COX 回归模型多因素分析发现 CD44v6 和 MRP 并非独立的预后因素,从而说明肿瘤的发生发展是一个多步骤、多因素相互作用的结果,但其相互作用机理还有待进一步研究。

### 参考文献:

- [1] Julia K, Bar, Piotr Grelewski, et al. Type IV collagen and CD44v6 expression in benign, malignant primary and metastatic ovarian tumors: correlation with Ki-67 and p53 immunoreactivity[J]. Gynecologic Oncology, 2004, 95(1):23-31.
- [2] Barbara A, Goff, MD, Pamela J, et al. Evaluation of Chemoresistance Markers in Women with Epithelial Ovarian Carcinoma [J]. Gynecologic Oncology, 2001, 81(1):18-24.
- [3] Gunther U, Stauder R, Maver B, et al. Are CD44 variant isoforms involved in human tumor progression? [J]. Cancer Surveys, 1995, 24(1):19-42.
- [4] 孙宜,沈仲毅,季晓琼.黏附分子 CD44v6 表达和 p53 基因突变与卵巢癌转移关系的研究[J].中华妇产科杂志,2000,35(4):225-228.
- [5] 王延明,王爱民,李险波,等.食管癌、癌旁和淋巴结组织中 MDR1、MRP 表达及其预后关系[J].肿瘤,2001,21(4):266-268.
- [6] 刘东光,戴淑真,王言奎,等.原发上皮性卵巢癌 MRP 基因表达及其临床意义[J].现代妇产科进展,1999,8(4):320-325.
- [7] 仲建新,邓艳,施公胜.卵巢上皮性肿瘤 CD44V6 的表达及其临床意义的研究[J].南通医学院学报,2001,21(2):135-148.
- [8] 程国钧,祝华,孙丽亚,等.耐药相关基因在卵巢癌组织中的表达及其临床意义[J].中华妇产科杂志,2000,35(2):87-90.
- [9] Hosono J, Narita T, Kimura N, et al. Involvement of adhesion molecules in metastasis of S W1990, human pancreatic cancer cells[J]. J Surg Oncol, 1998, 67(2):77-84.

[编辑:贺文]