

CD44v6、EGFR 及 nm23-H1 基因蛋白 在食管鳞癌组织中的表达及意义

陈海霞, 武培敬, 许艳梅, 韩庶勇, 武卫华

The protein expressions and significances of CD 44 V6、EGFR and nm23-H1 genes in esophageal squamous cell carcinoma

CHEN Hai-xia, WU Pei-jing, XU Yanmei, et al

Shanxian central hospital, Shanxian 274300, China

Abstract: Objective To explore the protein expressions and their significances of CD44v6、EGFR and nm23-H1 genes in esophageal squamous cell carcinoma. **Methods** The protein expressions of CD44v6、EGFR and nm23-H1 were detected in 50 cases of esophageal squamous cell carcinoma with immunohistochemical method. **Results** The positive rates of CD44v6、EGFR and nm23-H1 in 50 cases of esophageal squamous cell carcinoma were 64%、70% and 50%, respectively. There was a positive relationship between positive expressions of CD44v6 and EGFR degree of differentiation of esophageal squamous cell carcinoma, depth of invasion and metastasis rate of lymph node ($P < 0.05$ and $P < 0.01$). There was a negative relationship between their positive expression and prognosis of patients ($P < 0.05$). But the significance of the nm23-H1 protein expression was contrary to that of CD44v6 and EGFR. **Conclusion** Detecting the expression levels of CD44v6、EGFR and nm23-H1 proteins simultaneously in esophageal squamous cell carcinoma have certain reference value for judging malignancy, invasion and metastasis potential and evaluating prognosis of patients.

Keywords: CD44v6; EGFR; nm23-H1; Esophageal squamous cell carcinoma; Prognosis

摘要:目的 探讨食管鳞癌中 CD44v6、EGFR 及 nm23-H1 蛋白表达的意义。方法 应用免疫组化 S-P 法检测 50 例食管鳞癌中 CD44v6、EGFR 及 nm23-H1 蛋白表达。结果 CD44v6、EGFR、nm23-H1 蛋白表达总阳性率分别 64%、70%、50%；显示 CD44v6 及 EGFR 阳性表达率与食管鳞癌分化程度、浸润深度及淋巴结转移率呈正相关 ($P < 0.05$ 及 $P < 0.01$)，与患者预后呈负相关 ($P < 0.005$)；而 nm23-H1 蛋白表达则与以上两者表达状况相反。结论 同时检测食管鳞癌中 CD44v6、EGFR 及 nm23-H1 基因蛋白表达水平，对判断食管鳞癌恶性程度、浸润转移潜能及评估患者预后有一定参考价值。

关键词: CD44v6; EGFR; nm23-H1; 食管鳞癌; 预后

中图分类号: R735.1 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2003)05-0388-03

0 引言

近年多数研究表明肿瘤转移相关基因 CD44v6、表皮生长因子受体 (EGFR) 及肿瘤转移抑制基因 nm23-H1 与人体多种恶性肿瘤的进展、转移及预后关系密切,但它们与食管鳞癌的关系报道尚少,为探讨以上三种基因蛋白同步在食管鳞癌中表达与食管鳞癌生物学行为和预后的关系,我们应用免疫组化 S-P 法同步检测它们的表达产物在 50 例食管鳞癌组织中的表达,实验总结如下:

1 材料与与方法

从我院 1986 ~ 1996 年间手术切除的食管鳞癌病例中取出 50 例存档组织蜡块 (瘤组织均经 10%

福尔马林固定),重新切片,厚度 4 μ m,进行免疫组化染色。本组患者男性 30 例、女性 20 例,年龄 35 ~ 70 岁,术前均未行放疗或化疗,均获随访。

试剂鼠抗人 CD44v6 (2F10)、EGFR (31G7)、nm23-H1 (nm301) 单克隆抗体 (均 1:60 稀释) 及 S-P 试剂盒均购自北京中山生物技术有限公司,切片免疫组化染色前 CD44v6 及 nm23-H1 进行抗原热修复,EGFR 进行胃酶消化,以后染色步骤依照试剂盒使用说明书进行,设阳性和阴性对照,DAB 显色,统计学处理采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 免疫组化染色结果

三种基因蛋白表达阳性物质均呈棕黄色细微颗粒,CD44v6 蛋白表达阳性物质位于细胞膜,EGFR 表达阳性物质位于细胞浆及细胞膜,nm23 表达阳

收稿日期:2002-07-22; 修回日期:2003-03-14

作者单位:274300 山东省单县中心医院

性物质位于细胞浆,三者在 50 例食管鳞癌中阳性表达率分别为 64%、70%、50%。均以阳性细胞占瘤细胞总数 10% 以上定为阳性病例;阳性细胞低于 10% 或切片中无阳性细胞为阴性。

2.2 CD44v6、EGFR 及 nm23-H1 表达与食管鳞癌生物学行为和预后的关系,见表 1。

表 1 CD44v6、EGFR、nm23-H1 蛋白阳性表达率与食管鳞癌生物学行为和预后的关系

因素	例数	CD44v6 (%)	EGFR (%)	nm23 (%)
组织分化程度				
高	24	11 (46)	13 (54)	16 (67)
中	21	16 (76)	17 (81)	9 (43)
低	5	5 (100)	5 (100)	0 (0)
P		<0.05	<0.05	<0.05
浸润深度				
肌层	32	17 (53)	19 (59)	21 (66)
外膜	18	15 (83)	16 (89)	4 (22)
P		<0.05	<0.05	<0.05
淋巴结转移				
有	21	18 (85)	19 (90)	6 (29)
无	29	14 (48)	16 (55)	19 (66)
P		<0.01	<0.01	<0.01
术后生存期				
<3 年	30	24 (80)	26 (87)	10 (33)
>3 年	20	8 (40)	9 (45)	15 (75)
P		<0.005	<0.005	<0.005

显示三种基因表达与食管鳞癌分化程度、肿瘤浸润深度、淋巴结转移及患者术后生存期均有相关性,而与患者性别、年龄、肿瘤大小及部位无关。

2.3 CD44v6、EGFR 和 nm23-H1 蛋白质表达的相互关系见表 2。

表 2 食管鳞癌中 CD44v6、EGFR、nm23-H1 蛋白表达的关系

CD44v6	n	EGFR			nm23-H1		
		-	+	%	-	+	%
+	32	6	26	81	19	13	41
-	18	9	9	50	6	12	67

显示食管鳞中 CD44v6 与 EGFR 表达呈正相关;nm23-H1 与 CD44v6、EGFR 表达呈负相关,三者阳性表达率差异显著 ($P < 0.05$)。

3 讨论

CD44 基因编码合成的 CD44 蛋白,是细胞粘附分子之一,具有细胞间、细胞与基质成分间特异性粘连及参与肿瘤细胞增生、转移的功能,分为标准型和变异型两大类,前者主要在非转移性的瘤细胞和正常组织细胞中表达,后者的亚型之一 CD44v6 则主要在具有转移能力的癌细胞中表达,并可增强癌细

胞转移能力,手术切除的肿瘤中如有 CD44v6 蛋白阳性表达,则预示术后复发率高,患者预后差^[1-4]。表皮生长因子受体(EGFR)是癌基因 C-erbB-2 产物的同源物,是一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白,它与相应的配体结合后,启动刺激细胞增生的信号传递系统,促进细胞的过度分裂与增殖^[5]。其高表达的肿瘤显示,分化程度低,恶性程度高,进展快,复发转移率高,预后差^[6,7]。本实验结果显示随着食管鳞癌组织分化程度降低、浸润深度增加,CD44v6、EGFR 阳性率逐渐升高,不同层次差异显著;食管鳞癌有淋巴结转移组 CD44v6、EGFR 阳性率显著高于无淋巴结转移组;患者术后生存 3 年以上组 CD44v6、EGFR 阳性率显著低于术后 3 年以内死亡组;表明 CD44v6、EGFR 蛋白阳性表达与食管鳞癌分化程度、浸润深度及淋巴结转移呈正相关,而与患者预后呈负相关;CD44v6、EGFR 在食管鳞癌进展、转移过程中起到了促进作用,并且是影响患者预后的重要因素。nm23-H1 基因经体外传染实验及动物实验证实具有抑制肿瘤转移的作用,其蛋白表达水平与瘤细胞转移能力呈负相关,与预后呈正相关^[8-10]。本实验结果显示在癌组织分化越差、浸润越深的肿瘤中 nm23-H1 阳性表达率越低,食管鳞癌有淋巴结转移组 nm23-H1 阳性率显著低于无淋巴结转移组,患者术后生存 3 年以上组 nm23-H1 阳性率显著高于术后 3 年以内死亡组,表明 nm23-H1 与食管鳞癌分化程度、浸润深度及淋巴结转移呈负相关,而与患者预后呈正相关,显示 nm23-H1 在食管鳞癌发展转移过程中发挥了负性调节作用,抑制了肿瘤发展,因而 nm23-H1 阳性表达的患者有较好的预后,低表达者预后差。

综上所述,本实验中 CD44v6、EGFR、nm23-H1 蛋白表达水平均显示与食管鳞癌生物学行为和预后相关,CD44v6、EGFR 蛋白高表达、nm23-H1 蛋白低表达或阴性者,肿瘤恶性程度高,进展快,转移率高,预后差。作者认为同步联合检测食管鳞癌中 CD44v6、EGFR、nm23-H1 表达水平,对判断食管鳞癌恶性程度、浸润转移潜能、评估患者预后及术后选择合理治疗方案有一定参考价值。

参考文献:

- [1] Rudy W, Gunther U, Hofmann M, et al. A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells [J]. Cell, 1991, 65 (1): 13-24.
- [2] 程湘江. CD44 与肿瘤的关系及其临床意义 [J]. 国外医学生理、病理科学与临床分册, 1998, 18 (4): 317-319.
- [3] 杨秋霞, 赵贤妹. CD44 分子生物学特性及与肿瘤关系的研究进展 [J]. 国外医学免疫学分册, 2000, 23 (1): 12-14.
- [4] Milder JW, Kruyt PM, Sewnath, et al. Colorectal cancer prognosis and expression of nm23-H1 and CD44 proteins [J]. Lancet,

- 1994,334 (8935):1470-1472.
- [5] Santini J, Formento JL, Francoual M, et al. Characterization, quantification and potential clinical value of the epidermal growth factor receptor in head and neck squamous cell carcinoma [J]. Head Neck, 1991, 13 (2): 132-134.
- [6] 范文红. 表皮生长因子受体在肿瘤发生和转移中的作用 [J]. 国外医学肿瘤分册, 1997, 24 (1): 9-10.
- [7] 邓凡. 表皮生长因子受体家族与肿瘤关系的研究进展 [J]. 中国癌症杂志, 1999, 9 (5-6): 473-474.
- [8] Ura H, Denno R, Hirata K. The significance of nm23 protein expression in human gastric carcinoma [J]. Surg Today, 1996, 26 (12): 957-965.
- [9] 王川, 张祥福, 杨发瑞, 等. NM23 基因在食管癌中表达的免疫组化研究 [J]. 肿瘤, 1998, 18 (1): 21-23.
- [10] 史洪男. 肿瘤转移抑制基因 NM23 的研究进展 [J]. 口腔颌面部外科杂志, 1997, 7 (1): 34-36.

(安凤校对)

技术交流

高剂量率骨内插植内照射治疗恶性骨肿瘤 付尚志¹, 徐维邦²

关键词: 骨肿瘤; 内照射; 瘤段切除术

中图分类号: R738.1 文献标识码: B

文章编号: 1000-8578 (2003) 05-0390-01

0 引言

随着外科技术和影像学技术的发展, 联合化疗、放疗和免疫治疗的进步, 骨肿瘤的治疗取得了可喜的成果, 提高生存质量和生存率的保肢手术逐渐受到重视, 骨肿瘤保肢治疗的主要目的是切除肿瘤及恢复肢体功能, 改善患者生活质量。本文就高剂量率骨内插植内照射结合瘤段切除治疗骨肿瘤进行总结, 现报告如下:

1 资料与方法

8 例恶性骨肿瘤, 男性 6 例, 女性 2 例, 年龄 14~55 岁, 平均 45 岁。其中骨肉瘤 1 例、软骨肉瘤 1 例、纤维肉瘤 1 例、转移瘤 1 例、血管内皮肉瘤 1 例、恶性巨细胞瘤 2 例、非骨化性纤维瘤恶变 1 例, 全部病例均经病理证实。骨内插植的方式在手术中进行分为单管纵行插植或横行多管插植, 插植后 2~5 天在模拟机下定位摄片, 再经治疗计划系统优化处理, 剂量参考点选择是以骨肿瘤侵犯的范围而定, 采用荷兰核通公司生产的 microselectron HDR Ir¹⁹² 后装机治疗, 10Gy/次, 2 次/周, 共六次, 总剂量 60Gy。治疗后 2 周有 5 例行瘤段切除术, 另 3 例经骨肿瘤区插植内照射治疗

后肿块缩小未做瘤段切除。

2 结果

所有病例均随访 8~16 月。全部病例内插植治疗后未出现明显局部或全身不良反应。5 例手术切口愈合良好, 一例在术中见肌肉组织水肿较明显, 2/5 例瘤段切除后做了骨移植, 骨愈合良好未见骨坏死或骨不连。病理观察: 5 例瘤段切除标本, 根据不同剂量分布范围进行多点取材光镜观察, 见瘤段区均有广泛坏死、出血、死骨残存及组织退变。有 2 例在肿瘤的边缘 3~6Gy 照射区发现有少量退变不明显的瘤细胞存在 (骨肉瘤与恶性巨细胞瘤)。3/8 例内放疗后未施行瘤段切除 (转移瘤 1 例、恶性巨细胞瘤 1 例、非骨化纤维瘤恶变 1 例) 均经 X 线照片复查 8~12 月, 1 例骨质疏松明显。3 例病灶趋于稳定。生存期: 健康生存 1 年以上 7 例, 有 1 例 18 月后死于肺转移。

3 讨论

对于骨肿瘤瘤段切除前治疗方法, 目前最常用的是放疗和化疗, 术前充分的化疗或放疗可使肿瘤坏死缩小, 分界变清, 减少肿瘤血供, 有利于完整切除肿

瘤, 减少局部复发、提高手术成功率。姚长海等^[1]对恶性骨肿瘤在配合化疗和放疗基础上分别采用肿瘤段切除灭活再植, 两年生存率为 78%, 五年生存率为 42%。而高剂量率骨内插植内照射治疗恶性骨肿瘤的实验及临床报告均很少。王宗焯等^[2]采用家兔观察高剂量率近距离骨内照射后骨折愈合的 X 线及与生物学变化及剂量、时间的关系, 发现照射组骨折线消失较晚, 各组抗扭强度和抗扭刚度随剂量增加而下降, 以 20Gy 组最为明显, 并随照射时间的长短有所不同。他们认为高剂量率近距离骨内照射引起骨折愈合质量下降, 剂量越大、手术与照射间隔时间越短, 下降越明显。本文采用高剂量率骨内插植放射治疗, 其优点是: 靶区剂量集中, 软组织、皮肤及正常骨端的照射剂量可控制在适当范围, 而且不影响手术切口的愈合与植骨的生长。骨内插植放疗次数少、时间短、治疗后休息一周即可进行瘤段切除, 不延误手术时机。从病检观察瘤段灶摧毁是比较彻底的, 近期疗效是明显的, 自体骨移植愈合良好, 保肢效果满意, 此治疗方法也易为患者接受, 为提高恶性骨肿瘤的生存质量与生存率提供一个治疗方法改进的基础, 对不能手术者也达到了一定的姑息治疗作用。作者认为高剂量率骨内插植内照射治疗恶性骨肿瘤结合瘤段切除是可行的, 对不同骨肿瘤采取不同的保肢方法, 术后辅以综合治疗, 可提高生存率。

参考文献:

- [1] 姚长海, 侯树勋, 刘汝落, 等. 肢体肿瘤所致病理性骨折的早期诊断与治疗 [J]. 中华骨科杂志, 1999, 19 (7): 418-420.
- [2] 王宗焯, 宋淑军, 徐维邦. 内照射损伤后骨愈合的实验研究 [J]. 介入医学杂志, 1997, 2 (1): 36-38.

(李奇明校对)

收稿日期: 2002-11-05; 修回日期: 2003-02-10

作者单位: 1. 400020 重庆, 解放军第 324 医院放疗中心; 2. 第三军医大学新桥医院全军肿瘤中心放疗科