

# CD24 表达与宫颈癌预后关系的研究进展

黄伟容(综述), 吴玉英(审校)

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号:Z2013339)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院妇科

作者简介: 黄伟容(1980-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 妇科肿瘤的诊治。E-mail: weironghuang2011@126.com

通讯作者: 吴玉英(1970-), 女, 研究生学历, 主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤的诊治。E-mail: yyw2199@163.com

**[摘要]** CD24 是一种新近发现并重点研究的肿瘤标志物, 它是细胞黏附分子之一, 能介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质间的黏附。研究发现 CD24 在人类多种癌症中有较高的表达率, 认为 CD24 在多种肿瘤的进展及转移中发挥重要的作用, CD24 阳性表达则肿瘤预后更差。CD24 在宫颈癌中的表达情况目前研究尚少, 现有报道均提示其表达率较高, 认为过表达 CD24 的宫颈癌容易复发及转移, 与预后相关。CD24 阳性可为临床治疗及预后判断提供重要的提示, 为治疗策略的制定提供参考, 有望成为宫颈癌的检测指标。该文对 CD24 表达与宫颈癌预后关系的研究进展作一综述。

**[关键词]** CD24; 宫颈癌; 预后

**[中图分类号]** R 737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)12-1205-04

**doi:**10.3969/j.issn.1674-3806.2015.12.31

**Progress of the relationship between CD24 expression and the prognosis of cervical cancer** HUANG Wei-rong, WU Yu-ying. Department of Gynecology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

**[Abstract]** CD24 is an adhesion molecule as a newly discovered tumor marker and many studies have discussed the prognostic value of CD24 for different tumors recently. CD24 is a small cell surface protein molecule anchored by glycosyl phosphatidyl inositol in a wide variety of cancer cells which mediate adhesion and functions of cell-cell and cell-matrix interactions. Many studies indicated that CD24 expression was found in a variety of human tumors and was considered to be linked with invasion, metastasis and a poor prognosis of tumors. The present studies suggest that CD24 overexpression is a predictor of invasion, distant metastasis, decreased long-term survival and poor prognosis in patients with cervical cancer. Understanding and detection of CD24 expression in cervical cancer may provide some important clinical implications for therapeutic decision and prognosis judgement, and conduct some guides for the establishment of treatment strategy. CD24 may become an important biological marker to detect cervical cancer. The relationship between CD24 expression and the prognosis of cervical cancer is reviewed in this paper.

**[Key words]** Cluster of differentiation(CD)24; Cervical cancer; Prognosis

宫颈癌是妇科三大常见癌症之一, 发病率居妇科癌症首位。由于宫颈细胞学技术的不断发展及普及, 绝大多数的宫颈癌已经能够早期发现、早期诊断, 但因我国社会经济不平衡, 晚期病例仍较常见, 因而预后较差, 故深入研究宫颈癌的发生、发展、转移机制, 仍任重道远。尽管多数宫颈癌对于标准治疗具有相对好的反应性, 但仍有相当比例的肿瘤对治疗抗拒, 特别是晚期患者, 治疗后疾病进展率仍然很高<sup>[1]</sup>。CD24 (cluster of differentiation 24) 是热稳定抗原在人类的同源分子, 位于染色体 6q21,

能介导细胞间、细胞与基质间的黏附, 是一种新近发现并重点研究的肿瘤标志物。研究发现 CD24 在人类多种癌症中有较高的表达率, 认为 CD24 在多种肿瘤的进展及转移中发挥重要的作用, 肿瘤细胞中表达 CD24 可能提示预后更差, 更容易转移。宫颈癌中表达 CD24 如何, CD24 与宫颈癌的预后关系如何, 本文试对此进行综述。

## 1 CD24 分子的结构与功能

细胞黏附分子是一类参与细胞与细胞、细胞与细胞外基质间的黏附和相互作用的分子, 它们在癌

细胞的侵袭和转移中有重要作用,其中包括 CD24 和 CD44v6。CD24 是热稳定抗原在人类的同源分子,位于染色体 6q21,能介导细胞间、细胞与基质间的黏附<sup>[2]</sup>。CD24 分子是表观分子量介于 25 ~ 75 KDa 之间的高度糖基化唾液酸糖蛋白,包含 31 个氨基酸残基组成的核心蛋白骨架结构,与小鼠热稳定抗原高度同源,其成熟多肽能够通过羧基端的磷脂酰肌醇(glycosyl-phosphatidyl-inositol, GPI) 锚定在细胞膜的表面<sup>[3]</sup>,通过与 P 选择素(P-selectin)结合,调节细胞间的信号通路,对肿瘤细胞的生长及黏附进行调节,介导肿瘤细胞的浸润及转移,影响预后。迄今为止,P 选择素是唯一被发现的 CD24 配体<sup>[4,5]</sup>。在生理情况下,CD24 分子仅在未成熟 B 细胞、成熟粒细胞以及少数上皮细胞和神经细胞上低水平表达,而当机体处于病理状态时,多数恶性肿瘤细胞的表面均能检测到显著高水平表达的 CD24 分子,其表达水平的高低与肿瘤的发生和发展密切相关。同时,CD24 是一种细胞膜信号转导分子,能够通过多种作用机制介导肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭<sup>[6]</sup>。在体外和体内实验中,shRNA 技术使得 HIF-1 $\alpha$  或 CD24 表达的减少导致原发性和转移性肿瘤的生长都受到抑制。HIF-1 $\alpha$  剔除的癌细胞过表达 CD24 后,肿瘤细胞生长得到恢复。而 CD24 剔除的肿瘤细胞过表达 HIF-1 $\alpha$  后,肿瘤细胞的生长则受到抑制。临床肿瘤样本的分析显示 HIF-1 $\alpha$  和 CD24 表达水平之间存在相关性,并且两者的表达均与病人生存率降低明显相关。研究结果证实了在癌症发生发展机制中两个非常重要的分子之间存在联系,CD24 作为 HIF-1 $\alpha$  转录调控蛋白和生物效应分子提示 CD24 可作为癌症治疗靶点之一<sup>[7]</sup>。

## 2 CD24 介导肿瘤转移机制

CD24 是通过加强肿瘤细胞与周围组织基质的黏附而促进肿瘤转移的,分子生物学的研究提示肿瘤干细胞高度表达 CD24,而肿瘤干细胞对放化疗均不敏感,而使其在肿瘤接受放化疗治疗过程中规避放化疗的作用而继续在体内生存,为复发、转移埋下根源。细胞运动性的增强是肿瘤侵袭的必要条件,CD24 可增强肿瘤细胞的运动性,在肿瘤转移过程中发挥重要的作用。Baumann 等<sup>[8]</sup>在覆盖纤维连接素的培养基中观察 MTLy 细胞株的运动发现,CD24 阳性细胞迅速与基质附着,而 CD24 阴性的细胞附着较慢,更重要的是,与 CD24 阴性细胞比较,CD24 阳性细胞扩散速度明显增快,证实 CD24 可促进肿瘤的侵袭。然而,24 h 之后大部分 CD24 阴性的细胞

也开始扩散。这些资料表明,虽然 CD24 阴性细胞也能与纤维连接蛋白附着和扩散,但 CD24 可明显促进细胞附着和扩散的动力学,促进细胞的能动性,并被趋化性实验所证实。过度表达则与肿瘤的增殖、侵袭以及转移密切相关,已成为肿瘤患者不良预后的重要判断指标之一。Bretz 等<sup>[9]</sup>的研究认为 CD24 促进肿瘤细胞的进展是通过激活依赖 c-Src 的细胞信号通道从而抑制组织因子途径抑制因子-2(tissue factor pathway inhibitor-2, TFPI-2)的表达,而 TFPI-2 可抑制肿瘤细胞间信号传递而抑制肿瘤的浸润及发展,CD24 与 TFPI-2 在肿瘤中呈互相抑制的表达,当 CD24 过表达时,TFPI-2 的表达则受到抑制,肿瘤预后则不良;相反 TFPI-2 高表达而 CD24 低表达的肿瘤,肿瘤患者的生存时间更长。异常激活的 Src 蛋白与人类多种肿瘤的发生有着联系,参与肿瘤的各个阶段,并且其活性的高低与肿瘤的发展密切相关,其主要机制涉及激活相应信号通路、引起细胞增殖凋亡效应、诱导血管形成等,而 CD24 在目前的研究中均提示可通过相关通路激活 Src 蛋白,促进肿瘤的浸润及转移,从而使肿瘤的预后更差<sup>[10]</sup>。c-Src 是一个 CD24 激活的中介调节蛋白,CD24 被激活后,可通过整合素介导肿瘤细胞与基质的粘连促进肿瘤的浸润,同时 CD24 也可激活其他 Src 家族蛋白,通过多种途径介导肿瘤的浸润及转移进而影响肿瘤预后<sup>[11]</sup>。CD24 在肿瘤干细胞中呈高度表达,CD24 与其他细胞表面标记如 CD34、CD133、CD44、CD29 及 CD31 一样,已成为肿瘤干细胞的细胞膜表面标记物<sup>[12]</sup>。肿瘤干细胞能够自我更新并具备异位生长能力,更易于浸润,对治疗产生抵抗,而这些独特的功能预示肿瘤干细胞与肿瘤的临床预后密切相关,如肿瘤发生、发展、转移及治疗的失败,CD44、CD24、CD133 均可作为肿瘤干细胞的细胞膜表面分子,CD24 是转移及复发更为重要的细胞分子<sup>[13,14]</sup>。Yang 等<sup>[15]</sup>在人鼻咽癌中观察到 CD24 在肿瘤干细胞中的高表达,CD24 阳性表达更容易复发,预后更差。综合目前研究资料,CD24 的高度表达可出现于多种人类肿瘤中,其主要作用是促进肿瘤细胞黏附于基质,并通过相关通路激活 Src 蛋白激酶家族,促进肿瘤细胞的浸润与转移出原位,使肿瘤的预后更差。CD24 也可通过调节 Notch1 通路中的 Notch1 信号传导,影响上皮细胞与间叶细胞之间的转化,介导肿瘤细胞的漂移、侵袭、形成转移灶并产生耐药,进而影响肿瘤的预后<sup>[16]</sup>。

### 3 CD24 在宫颈癌中的表达及其与预后的关系

多个研究均提示 CD24 可表达于多种肿瘤细胞膜, 研究结果提示其可增强肿瘤细胞与基质的黏附, 促进肿瘤破坏基质的基质, 在肿瘤病灶的肿瘤干细胞中表达率更高, 在皮肤恶性黑色素瘤、头颈部鳞癌以及胃癌中均有相似的发现<sup>[17-20]</sup>, 而肿瘤干细胞是肿瘤复发、转移、耐药的根源。研究认为 CD24 是肿瘤远处转移、复发的独立影响因子, 研究结果也提示 CD24 阳性表达肿瘤患者生存率明显低于阴性表达肿瘤患者。对喉癌患者的 CD24 研究亦发现其过度表达与浸润、转移及高度的肿瘤增长状态相关<sup>[15]</sup>。Koukourakis 等<sup>[21]</sup>研究了头颈部进展型鳞癌中的 CD44 表达情况及与预后的关系, 结果提示 CD24 高度表达于肿瘤干细胞, CD24 表达阳性明显影响患者的化疗临床疗效, 预后更差, Shi 等<sup>[22]</sup>亦有类似发现。在宫颈癌中, 有关 CD24 表达与其预后关系研究的报道目前尚较少, 有限的研究初步发现 CD24 阳性表达与宫颈癌的复发及转移有显著相关, CD24 过度表达时患者的预后更差。Kwon 等<sup>[23]</sup>分析了 73 例宫颈癌中的 CD24 的表达情况及其与预后的关系, 发现 43 例 CD24 表达阳性, 与患者的年龄、肿瘤国际妇产科联合会 (FIGO) 分期、肿瘤直径大小无明显相关, 但 CD24 表达阳性患者的 5 年生存率明显低于 CD24 阴性表达患者 (66.7% vs 84.7%,  $P=0.0497$ ), CD24 阴性患者的治疗失败及远处转移率比阳性患者降低 20%, 多因素分析提示 CD24 表达阳性更容易发生远处转移, 是宫颈癌生存的独立预后影响因素。Sung 等<sup>[24]</sup>通过对 140 例宫颈癌 CD24 表达情况的分析, 结果提示 59 例 CD24 表达阳性, 占 42%, 研究发现 CD24 表达阳性与宫颈癌发生远处转移的生存明显相关, 是一个独立预后因素, 对于已接受手术治疗的宫颈患者, 根据宫颈癌组织是否表达 CD24 作为细分宫颈癌亚型的依据, 即阴性患者预后明显好于阳性患者, CD24 阳性可为临床治疗及预后判断提供重要的提示, 为治疗策略的制定提供参考。Huang 等<sup>[25]</sup>分析了 144 例浸润性宫颈癌的 CD24 表达情况及与长期预后的关系, 结果提示浸润性宫颈癌的 CD24 阳性率为 34.7% (50/144), CD24 表达阳性的宫颈癌患者 5 年生存率明显低于阴性患者 (52.0% vs 72.3%;  $P=0.014$ ), CD24 阳性表达是不良预后的独立预测因素。晚期宫颈癌同步放化疗后是否行手术治疗目前仍争议较大, Lambaudie 等<sup>[26]</sup>的初步研究报道分析完成同步放化疗后接受手术治疗的 58 例晚期宫颈癌患者, 术后病理提示 49.1%

(26/58) 仍有残留癌灶, 而无进展生存与残留病灶明显相关, CK7 及 CD24 在其中呈过度表达, 提示复发及转移的可能性。深入研究 CD24 在宫颈癌中的表达及其与预后的关系、作用机制, 可望使 CD24 成为研究宫颈癌复发、转移及对治疗抗拒的新的生物学标记。

### 4 结语

CD24 在多数恶性肿瘤中呈过表达状态, CD24 阳性表达与恶性肿瘤不良预后密切相关, 因此, 可通过抗 CD24 单克隆抗体技术减低或去除 CD24 在肿瘤细胞的表达, 从而达到抑制肿瘤细胞的目的, 可望明显改善肿瘤患者的预后。现有研究初步提示 CD24 阳性表达的宫颈癌患者生存率、无瘤生存期均低于阴性表达患者, 具体作用机制尚不十分清楚, 值得深入研究, 从而为宫颈癌治疗策略的制定和实施提供肿瘤分子学的参考, 并为进一步改善宫颈癌预后尤其晚期宫颈癌预后提供帮助, 并有望成为判断宫颈癌预后的检测指标, 为寻求宫颈癌的防治途径提供新的思路以及生物学指标。

### 参考文献

- Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2001, 358(9284):781-786.
- Kay R, Rosten PM, Humphries RK. CD24, a signal transducer modulating B cell activation responses, is a very short peptide with a glycosyl phosphatidylinositol membrane anchor [J]. *J Immunol*, 1991, 147(4):1412-1416.
- Sagiv E, Arber N. The novel oncogene CD24 and its arising role in the carcinogenesis of the GI tract: from research to therapy [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2008, 2(1):125-133.
- Aigner S, Stoeber ZM, Fogel M, et al. CD24, a mucin-type glycoprotein, is a ligand for P-selectin on human tumor cells [J]. *Blood*, 1997, 89(9):3385-3395.
- Kristiansen G, Sammar M, Altevogt P. Tumour biological aspects of CD24, a mucin-like adhesion molecule [J]. *J Mol Histol*, 2004, 35(3):255-262.
- Wang W, Wang X, Peng L, et al. CD24-dependent MAPK pathway activation is required for colorectal cancer cell proliferation [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(1):112-119.
- Thomas S, Harding MA, Smith SC, et al. CD24 is an effector of HIF-1-driven primary tumor growth and metastasis [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(21):5600-5612.
- 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.
- Bretz N, Noske A, Keller S, et al. CD24 promotes tumor cell inva-

- sion by suppressing tissue factor pathway inhibitor-2 (TFPI-2) in a c-Src-dependent fashion[J]. Clin Exp Metastasis, 2012,29(1):27-38.
- 10 Summy JM, Gallick GE. Src family kinases in tumor progression and metastasis[J]. Cancer Metastasis Rev, 2003,22(4):337-358.
  - 11 Baumann P, Thiele W, Cremers N, et al. CD24 interacts with and promotes the activity of c-src within lipid rafts in breast cancer cells, thereby increasing integrin-dependent adhesion[J]. Cell Mol Life Sci, 2012,69(3):435-448.
  - 12 Allegra E, Trapasso S, Pisani D, et al. The role of BMI1 as a biomarker of cancer stem cells in head and neck cancer: a review[J]. Oncology, 2014,86(4):199-205.
  - 13 Rasheed ZA, Matsui W. Biological and clinical relevance of stem cells in pancreatic adenocarcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012,27(Suppl 2):15-18.
  - 14 Matsuda Y, Kure S, Ishiwata T. Nestin and other putative cancer stem cell markers in pancreatic cancer[J]. Med Mol Morphol, 2012,45(2):59-65.
  - 15 Yang CH, Wang HL, Lin YS, et al. Identification of CD24 as a cancer stem cell marker in human nasopharyngeal carcinoma[J]. PLoS One, 2014,9(6):e99412.
  - 16 Lim J, Lee KM, Shim J, et al. CD24 regulates stemness and the epithelial to mesenchymal transition through modulation of Notch1 mRNA stability by p38MAPK[J]. Arch Biochem Biophys, 2014, 558:120-126.
  - 17 Tang MR, Wang YX, Guo S, et al. CD24 expression predicts poor prognosis for patients with cutaneous malignant melanoma[J]. Int J Clin Exp Med, 2014,7(11):4337-4341.
  - 18 Saño A, Kato H, Sakurai S, et al. CD24 expression is a novel prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2009,16(2):506-514.
  - 19 Fujikuni N, Yamamoto H, Tanabe K, et al. Hypoxia-mediated CD24 expression is correlated with gastric cancer aggressiveness by promoting cell migration and invasion[J]. Cancer Sci, 2014,105(11):1411-1420.
  - 20 Takahashi M, Nakajima M, Ogata H, et al. CD24 expression is associated with progression of gastric cancer[J]. Hepatogastroenterology, 2013,60(124):653-658.
  - 21 Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Tsakmaki V, et al. Cancer stem cell phenotype relates to radio-chemotherapy outcome in locally advanced squamous cell head-neck cancer[J]. Br J Cancer, 2012, 106(5):846-853.
  - 22 Shi Y, Gong HL, Zhou L, et al. CD24: a novel cancer biomarker in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2012,74(2):78-85.
  - 23 Kwon GY, Ha H, Ahn G, et al. Role of CD24 protein in predicting metastatic potential of uterine cervical squamous cell carcinoma in patients treated with radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007,69(4):1150-1156.
  - 24 Sung CO, Park W, Choi YL, et al. Prognostic significance of CD24 protein expression in patients treated with adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy for cervical squamous cell carcinoma[J]. Radiother Oncol, 2010,95(3):359-364.
  - 25 Huang LW, Lee CC. Cluster of differentiation 24 expression is an independent prognostic factor of adverse outcome in cervical carcinoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2013,23(2):325-330.
  - 26 Lambaudie E, Chereau E, Pouget N, et al. Cytokeratin 7 as a predictive factor for response to concomitant radiochemotherapy for locally advanced cervical cancer: a preliminary study[J]. Anticancer Res, 2014,34(1):177-181.

[收稿日期 2015-03-30][本文编辑 谭毅 刘京虹]

### 作者书写统计学符号须知

本刊执行国家标准 GB3358-82《统计学名词及符号》的有关规定,请作者书写统计学符号时注意以下规格:1. 样本的算术平均数用英文小写  $\bar{x}$  表示,不用大写  $\bar{X}$  表示,也不用 *Mean* 或 *M* (中位数仍用 *M*);2. 标准差用英文小写 *s*,不用 *SD*;3. 标准误用英文小写  $s\bar{x}$ ,不用 *SE*,也不用 *SEM*;4. *t* 检验用英文小写 *t*;5. *F* 检验用英文大写 *F*;6. 卡方检验用希腊文小写  $\chi^2$ ;7. 相关系数用英文小写 *r*;8. 自由度用希腊文小写  $\nu$  (钮);9. 样本数用英文小写 *n*;10. 概率用英文大写 *P*;11. 以上符号  $\bar{x}$ 、*s*、 $s\bar{x}$ 、*t*、*F*、 $\chi^2$ 、*r*、 $\nu$ 、*n*、*P* 均用斜体。望作者注意。

### 参考文献中英文作者姓名的著录方法

医学期刊的论文中,引用英文文献的比例很高,但有不少作者将英、美人的姓名搞错,以至用光盘核对时出现错姓、错名或姓名全错。英、美人姓名的习惯写法是:“名”可以有1个、2个或3个,但“姓”只有一个。姓是不可以简写的;“名”可以缩写,第一个字母大写,不用缩写点。

例如:John Quincy Public 写为 Public JQ