

宫颈癌及 CIN 宫颈组织中 CD24 表达研究

吴玉英, 卢燕琼, 陈昌益, 杨柳, 黄立冬, 杨洋

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产科

作者简介: 吴玉英(1970-), 女, 研究生学历, 学士学位, 主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤和妇科微创技术。E-mail: yyw2199@163.com

[摘要] 目的 研究分化抗原簇蛋白 24(cluster of differentiation-24, CD24)在宫颈癌的临床分期和病理组织分型中的表达和关系。方法 以宫颈癌 40 例为观察组 1; 宫颈上皮内瘤变(CIN)35 例为观察组 2; 慢性宫颈炎正常宫颈组织 20 例为对照组。三组患者均采用免疫组化链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶方法(streptavidin peroxidase, SP)进行 CD24 表达检测。结果 宫颈癌及 CIN 患者中 CD24 蛋白表达主要在癌细胞及病变细胞的细胞膜和胞浆中。宫颈癌细胞 CD24 阳性 36 例, 阳性率为 90%; CIN 患者宫颈组织中 CD24 阳性 15 例, 阳性率为 42.9%; 正常宫颈组织中 CD24 的表达阳性为 0 例, 阳性率为 0.00%。阳性率随着宫颈病变程度逐渐升高, 三组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 宫颈癌的组织病理分型及临床分期、CIN 的组织病理分级的 CD24 表达阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 在宫颈癌及 CIN 宫颈组织中 CD24 表达率明显高于正常宫颈组织, 且与病理组织分型及临床分期无关。CD24 的高表达可能为宫颈癌的治疗提供新理论依据。

[关键词] CD24 蛋白; 宫颈癌; 宫颈上皮内瘤变; 正常宫颈组织; 免疫组化

[中图分类号] R 737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)03-0192-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.03.02

The expression of cluster of differentiation-24 in cervical carcinoma and cervical intraepithelial neoplasia

WU Yu-ying, LU Yan-qiong, CHEN Chang-yi, et al. Department of Gynecology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of cluster of differentiation-24 (CD24) and its correlation with pathological types and clinical stages in cervical carcinoma. **Methods** Forty patients with cervical cancer and 35 patient with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) were collected as experimental group 1 and experimental group 2, respectively, other 20 females with normal cervical were considered as the control group. Streptavidin-peroxidase immunohistochemical technique was used to detect CD24. **Results** CD24 protein was mainly located in cellular membrane and cytoplasm of malignant cells. Positive rate was 90% (36/40) in cervical cancer and 42.9% (15/35) in CIN. No positive expression of CD24 was found in the normal cervical tissues. There were significant differences among the three groups ($P < 0.05$). The positive rate of CD24 protein was not correlated with the pathological types and clinical stages ($P > 0.05$). **Conclusion** The expression of CD24 is significantly higher in cervical carcinoma and CIN than that in the normal cervical tissues. The higher expression of CD24 is not associated with the histopathological types and the clinical stages.

[Key words] CD24 protein; Cervical carcinoma; Cervical intraepithelial neoplasia; Normal cervical tissue; Immunohistochemistry

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤^[1]。随着对宫颈癌认识的不断深入, 分子生物学技术的不断更新与发展, 研究宫颈癌的发生、发展、诊治可从基因水平出发。体外培养和动物模型也已经证实, CD24 对多种肿瘤的生长和转移相关的特性具有调节作用^[2]。虽然基因水平的研究不断深入发展, 但目前国内外有关 CD24 与宫颈癌关系的研究尚少, 本文

研究人正常宫颈组织、宫颈上皮内瘤变(CIN)和宫颈癌组织中 CD24 的表达及临床意义, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2013-01 ~ 2014-12 在我院手术并经病理检查诊断的宫颈癌标本 40 例作为观察组 1, 患者术前均未经放疗和化疗, 年龄 22 ~ 69 (46.4 ± 9.94) 岁, 其中宫颈鳞状细胞癌 28 例、宫颈

腺癌 12 例。根据 FIGO 宫颈癌分期标准, I a ~ I b 期 25 例, II A 期 15 例。观察组 2 (CIN 患者) 35 例, 年龄 19 ~ 45 (33.9 ± 5.94) 岁, 其中 CIN I 级 10 例, CIN II 级 10 例, CIN III 级 15 例。CIN 组织标本经行宫颈锥切术获得并病理确诊。在研究时间内, 在我院门诊做阴道镜加宫颈活检病理均确诊为慢性宫颈炎的患者 20 例做对照组, 患者年龄 36 ~ 53 (44.6 ± 4.53) 岁。

1.2 标本制作方法 上述标本, 离体后经 10% 中性福尔马林固定 24 h 取材, 常规脱水、透明和包埋, 连续切片, 厚度为 5 μ m, 常规苏木素-伊红染色 (Haematoxylin-eosin stain, HE) 备用。采用免疫组织化学 (Immunohistochemistry, IHC) 方法。石蜡切片常规脱蜡、水化后, 通过封闭组织中的内源性过氧化物酶、抗原热修复、封闭非特异性抗原、CD24 一抗和 CD24 二抗 (深圳市格勒特生物科技有限公司) 进行免疫反应、显色、苏木素复染的操作过程, 封片后镜检。用已知阳性片做阳性对照, 磷酸盐缓冲溶液代替一抗作阴性对照。CD24 阳性定位于细胞浆和细胞膜, 棕黄色或深棕色颗粒状着色为阳性。

1.3 结果判定标准 以肿瘤细胞中出现棕黄色或深棕色颗粒为阳性细胞。免疫组化结果采用半定量法^[3]: 完全不着色者为 0 分; 染色阳性细胞 < 5% 为 1 分, 5% ~ 50% 为 2 分; > 50% 为 3 分; 评分 0 和 1 分者定为阴性, 评分 2 分和 3 分者视为阳性。

1.4 统计学方法 应用 SPSS16.0 统计软件进行数据处理, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

在正常宫颈、CIN、宫颈癌组织中 CD24 的阳性表达率分别为 0.00%、42.9% 和 90.0%。阳性率随着疾病的恶性程度逐渐升高, 三者差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。CD24 在宫颈癌的病理组织分期、临床分期中阳性率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。CIN I、CIN II、CIN III CD24 阳性率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 1 CD24 蛋白在宫颈癌、CIN 及正常宫颈组织中的表达结果比较 (n)

组别	例数	阳性	阴性	阳性率 (%)
正常人组	20	0	20	0.00
CIN 组	35	15	20	42.9
宫颈癌组	40	36	4	90.0

注: 经行 $\times$ 列表 χ^2 检验, $\chi^2 = 24.40$, $P = 0.000$

表 2 CD24 蛋白表达与宫颈癌组织分型及临床分期关系 (n)

临床病理	例数	阳性	阴性	阳性率(%)	χ^2	P
病理组织分型						
宫颈鳞癌	28	26	2	92.9	0.847	0.358
宫颈腺癌	12	10	2	83.3		
临床分期						
I a ~ I b	25	22	3	88.0	0.296	0.586
II A	15	14	1	93.3		

表 3 CIN 病理分级 CD24 蛋白表达阳性率比较

病理分级	例数	阳性	阴性	阳性率 (%)
CIN I 级	10	3	7	30.0
CIN II 级	12	5	7	41.7
CIN III 级	13	7	6	53.8

注: 经行 $\times$ 列表 χ^2 检验, $\chi^2 = 4.208$, $P = 0.383$

3 讨论

3.1 宫颈癌 是全球妇女肿瘤中仅次于乳腺癌的常见的恶性肿瘤, 在发展中国家更是达到第一位, 严重危害全球妇女的健康^[4]。宫颈癌的发生、发展是一个多因素、多阶段及多基因复杂的病理过程, 与多因素有关如人乳头状病毒 (HPV) 感染、不良性生活、早婚、多产等。近年研究发现宫颈癌发病率在年轻妇女中有明显上升的趋势^[5]。目前宫颈癌的治疗有手术治疗、放射治疗、化疗等^[1], 但宫颈癌复发病例约占 35%, 复发于首次发病 3 年内的占 90%, 晚期和复发性宫颈癌的 5 年生存率仅为 3.2% ~ 13%^[6]。近年随着对宫颈癌的研究不断深入, 其治疗方法也不断更新, 如新辅助化疗受到了越来越多的关注, 但是化疗药物对细胞毒性并无特异性, 致使其治疗效果既局限又常会出现耐药现象^[7]。因此人们正在尝试从基因水平对其进行研究及治疗。而肿瘤的生物行为复杂多变, 要在肿瘤早期对肿瘤侵袭和转移的生物学特征进行了解, 已成为肿瘤分子生物学领域的研究热点。侵袭和转移是宿主细胞和肿瘤细胞之间相互作用的一个复杂多步骤的过程, 与肿瘤细胞的黏附能力、运动能力、增殖能力、对周围间质的蛋白水解能力以及肿瘤组织内肿瘤性血管生成能力有关。CD24 是一种高度糖基化的低分子量黏附分子^[8], 通过动物模型和体外培养业已证明, CD24 是低分子量高度糖基化的蛋白质黏附分子, 对多种肿瘤的生长和转移相关的特性具有调节作用^[2]。对多种肿瘤研究表明, 肿瘤组织中 CD24 呈高表达状态, 如卵巢癌^[9]、膀胱癌^[10]、乳腺癌^[11]、食管

癌^[12]、肝癌^[13]、胰腺癌^[14]、肺小细胞癌^[15]和肾细胞癌^[16]等。到目前为止,关于 CD24 作为肿瘤靶向治疗指标或判断肿瘤预后的有关报道很少,Weichert 等^[17]和 Kristiansen 等^[18]的研究发现,可以通过用 CD24 的单克隆抗体抑制 CD24 在恶性肿瘤中的表达水平来治疗胰腺癌和大肠癌,其可以通过时间和剂量的依赖两种方式来控制 CD24 在癌症细胞细胞膜上的表达率。李海飞等^[19]研究也发现在乳腺癌中 CD24 可以作为判断乳腺癌预后不良因素之一。Smith 等^[20]在研究中也证明通过去除宫颈癌海拉细胞株、膀胱上皮癌细胞、乳腺癌细胞、前列腺癌细胞等细胞中的 CD24 基因,可以使肿瘤细胞的增殖能力较前有明显下降,说明 CD24 在间质与上皮的恶性肿瘤的调控增殖中起到重要作用。

3.2 Kwon 等^[21]研究发现宫颈癌中 CD24 阳性表达率高,可能与宫颈癌转移、复发及生存率有关,而与患者年龄、临床分期及宫颈癌病理组织无关。陶璐等^[22]对 CD24 在宫颈组织中表达的研究表明,在正常宫颈组织中 CD24 不表达,而在 CIN 和宫颈癌组织中 CD24 呈高表达状态,两组差异有统计学意义。同时发现 CD24 表达与宫颈癌的临床分期无明显相关联。因此 CD24 可以作为判断宫颈癌的恶性程度的指标之一。本研究结果也与国内外研究结果一致,CD24 在正常宫颈组织中未见表达,在 CIN 和宫颈癌中表达率逐渐升高,主要表现在细胞膜的强阳性。对照组的正常宫颈组织与 CIN、恶性各组间阳性表达率比较差异均有统计学意义。根据研究结果 CD24 与宫颈癌的发生发展有着密不可分的关系,恶性程度高其表达率也升高。但 CD24 表达与宫颈癌的组织病理分期、临床分期及患者年龄无关,且 CD24 表达与 CIN 分级无关。

3.3 上述大量研究证实 CD24 在宫颈癌及癌前病变中具有高表达率。据其这一特性,CD24 将有可能成为早期诊断宫颈癌的一种标志物。抗 CD24 的单克隆抗体通过抑制在结肠癌细胞系^[17]和胰腺癌细胞系^[18]中的 CD24 表达率以治疗结肠癌和胰腺癌,并利用抗 CD24 特异性抗体特性治疗在移植相关性的 B 细胞增殖综合征的治疗中已取得显著疗效^[23]。这些研究结果已充分表明,应用抗 CD24 单克隆抗体或者去除、降低宫颈癌中 CD24 表达率将为宫颈癌的治疗提供新思路及依据。

参考文献

1 乐杰,谢幸,林仲秋,等.妇产科学[M].第7版.北京:人民卫

生出版社,2007:263-268.

- 2 白玲,张昶,王红霞,等. ABCC2 和 CD24 在乳腺癌组织中表达的临床意义[J]. 中国实验诊断学,2012,16(3):509-511.
- 3 Rajasagi M, Vitacolonna M, Benjak B, et al. CD44 promotes progenitor homing into the thymus and T cell maturation[J]. J Leukoc Biol, 2009,85(2):251-261.
- 4 甘祖焕,甘浪舫. 局部中晚期宫颈癌同步放化疗与单纯放疗疗效比较[J]. 中国临床新医学,2014,7(9):834-837.
- 5 Canavan TP, Doshi NR. Cervical cancer[J]. Am Fam Physician, 2000,61(5):1369-1376.
- 6 Pectasides D, Kamposioras K, Papaxoinis G, et al. Chemotherapy for recurrent cervical cancer[J]. Cancer Treat Rev,2008,34(7):603-613.
- 7 赵晓利,李力. 宫颈癌治疗模式进展[J]. 国外医学(肿瘤学分册),2004,31(5):380-383.
- 8 曹晓峰,段建敏. 粘附分子 CD24 与肿瘤侵袭转移的关系[J]. 实用诊断与治疗杂志,2008,22(3):203-205.
- 9 王爱春,王均,顾依群,等. 卵巢上皮性癌中 CD24 的表达及其临床病理意义[J]. 诊断病理学杂志,2013,20(7):387-389,393.
- 10 Choi YL, Lee SH, Kwon CY, et al. Overexpression of CD24: association with invasiveness in urothelial carcinoma of the bladder[J]. Arch Pathol Lab Med,2007,131(2):275-281.
- 11 Kristiansen G, Winzer KJ, Mayordomo E, et al. CD24 expression is a new prognostic marker in breast cancer[J]. Clin Cancer Res,2003,9(13):4906-4913.
- 12 Sano 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.
- 13 白阳秋,丁光伟,杨玉秀. 肝癌发生过程中的差异基因表达[J]. 世界华人消化杂志,2008,16(22):2537-2541.
- 14 Wei HJ, Yin T, Zhu Z, et al. Expression of CD44, CD24 and ESA in pancreatic adenocarcinoma cell lines varies with local microenvironment[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2011, 10(4):428-434.
- 15 栾雅静,李岩磊,苗亚静,等. 小细胞肺癌中 CD24 的表达及与微血管密度关系[J]. 临床与实验病理学杂志,2012,28(4):386-389.
- 16 Lee HJ, Kim DI, Kwak C, et al. Expression of CD24 in clear cell renal cell carcinoma and its prognostic significance[J]. Urology, 2008,72(3):603-607.
- 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 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.
- 19 李海飞,魏紫菊. CD24 与乳腺癌及其干细胞关系的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志,2011,26(2):200-203.
- 20 Smith SC, 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.
- 21 Kwon GY, Ha H, Ahn C, 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.
- 22 陶 璐, 张 蔚, 黄丽琼, 等. 宫颈癌及癌前病变组织中 CD24mRNA 的表达及意义[J]. *山东医药*, 2008, 48(47): 81-82.
- 23 Benkerrou M, Jais JP, Lablond V, et al. Anti-B-cell monoclonal antibody treatment of severe posttransplant B-lymphoproliferative disorder: prognostic factors and long-term outcome[J]. *Blood*, 1998, 92(9): 3137-3147.
- [收稿日期 2015-07-06][本文编辑 刘京虹]

课题研究·论著

改良腹腔镜保守手术联合米非司酮治疗
输卵管妊娠的效果观察

薛 莲, 薛素清, 李苑红

基金项目: 广东省梅州市科技局科研立项课题(编号:2013B94)

作者单位: 514400 广东, 五华县中医医院妇产科(薛 莲, 李苑红); 514400 广东, 五华县妇幼保健院妇产科(薛素清)

作者简介: 薛 莲(1980-), 女, 大学本科, 学士学位, 副主任医师, 研究方向: 妇产科疾病微创治疗。E-mail: 76556225@qq.com

[摘要] 目的 探讨改良腹腔镜保守手术联合米非司酮治疗输卵管妊娠的疗效。方法 随机选取该院2013-04~2015-03收治的输卵管妊娠患者96例, 随机分为两组。研究组给予改良腹腔镜保守手术联合米非司酮进行治疗; 对照组采用一般腹腔镜保守手术进行治疗, 对比分析两组患者的手术时间、术中出血量、住院天数、术后血HCG下降率及患侧输卵管的通畅度。结果 (1) 研究组患者的手术时间、术中出血量及住院天数均明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。 (2) 研究组患者的术后血HCG 2周的转阴率高于对照组, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。 (3) 研究组患者的术后输卵管阻塞例数少于对照组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 采用改良腹腔镜保守手术联合米非司酮治疗输卵管妊娠, 可以有效预防持续性异位妊娠的发生, 在最大限度上保留了输卵管的完整性和功能性, 值得临床推广应用。

[关键词] 改良腹腔镜保守手术; 米非司酮; 输卵管妊娠; 临床应用

[中图分类号] R 714 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2016)03-0195-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.03.03

Improved conservative laparoscopic surgery combined with medication of mifepristone in the treatment of tubal pregnancy XUE Lian, XUE Su-qing, LI Yuan-hong. Department of Obstetrics and Gynecology, the Chinese Medicine Hospital of Wuhua County, Guangdong 514400, China

[Abstract] Objective To explore the efficacy of laparoscopic conservative surgery combined with medication of mifepristone in the treatment of unruptured tubal pregnancy. Methods A total of 96 cases with tubal pregnancy in our hospital from April 2013 to March 2015, were randomly divided into two groups. The study group ($n = 48$) was treated with modified laparoscopic conservative surgery combined with medication of mifepristone. The control group was treated with conservative laparoscopic surgery. The operative time, blood loss, hospital stay, blood HCG and the patency of oviduct were compared between the two groups. Results (1) The operative time, hospitalization days and blood loss of the study group were significantly shorter or less than those of the control group ($P < 0.05$). (2) The postoperative blood HCG drop rate and the negative conversion rate of blood HCG 2 weeks after the surgery were higher in the study group than those in the control group ($P < 0.05$). (3) There were no significant difference in the postoperative tubal obstruction between the study group and the control group ($P > 0.05$). Conclusion Modified laparo-