

干细胞标志物 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 在胃癌组织中表达及其临床意义

曾春兰

【摘要】 目的 探究在胃癌组织中干细胞标志物 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 表达的临床意义。方法 选择重庆两江新区第一人民医院消化内科收治的 51 例胃癌患者作为研究对象,同时选取门诊治疗的 70 例患有其他胃部良性、恶性疾病患者,比较胃癌患者与其他胃部良性、恶性疾病患者 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 的表达阳性率;比较癌干细胞标志物 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 的表达与胃癌临床特征之间以及淋巴结状态的关系。表达阳性率,癌干细胞标志物的表达与胃癌临床特征之间比较采用 χ^2 检验。结果 胃癌组 CD133、CD44v6、PSCA、Oct-4 阳性率分别为 64.71%、68.63%、66.67%、60.78%,与慢性浅表性胃炎、萎缩性胃炎、胃溃疡、胃息肉、胃腺瘤比较表达阳性率明显更高,差异有统计学意义(χ^2 值分别为 31.583、33.475、30.171、28.751, P 值均为 0.000)。中+低分化 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 阳性率分别为 55.56%、55.56%、55.56% 和 58.33%,高于高分化的 26.67%、33.33%、26.67% 和 33.33% (χ^2 值分别为 3.547、2.092、3.547、2.648, P 值分别为 0.069、0.142、0.069、0.104);浸润深度 $T_3 \sim T_4$ CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 阳性率分别为 52.94%、70.59%、58.82% 和 64.71%,高于 $T_1 \sim T_2$ CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 阳性率 23.53%、41.18%、23.53% 和 35.29% (χ^2 值分别为 3.997、4.113、5.667、3.960, P 值分别为 0.041、0.032、0.014、0.046);肿块最大径 ≥ 5 cm CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 阳性率分别为 48.57%、57.14%、45.71% 和 48.57%,高于 < 5 cm CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 阳性率 18.75%、25.00%、12.50% 和 18.75% (χ^2 值分别为 4.097、4.554、5.304、4.097, P 值分别为 0.037、0.024、0.019、0.037)。转移灶 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 的表达阳性率分别为 50.00%、50.00%、46.15% 和 53.85%,原发灶 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 的表达阳性率 64.00%、48.00%、40.00% 和 52.00%,两组比较差异无统计学意义(χ^2 分别为 1.018、0.020、0.197 和 0.017, P 值分别为 0.376、0.894、0.769 和 0.913)。结论 肿瘤干细胞标志物 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 表达,在胃癌的临床诊断中作为分子标记使用,与胃癌的分化程度、浸润深度与肿块最大径有关,但与胃癌的淋巴结转移无关,对胃癌的发病情况有指示作用,具有临床使用价值。

【关键词】 CD133; CD44v6; PSCA; Oct-4; 胃癌; 组织表达

Expression of stem cell markers CD133, CD44v6, PSCA and Oct-4 in gastric carcinoma and their clinical significance Zeng Chunlan. Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Liangjiang New Area, Chongqing 401121, China

Corresponding author: Zeng Chunlan, Email: zengchunlan12@qq.com

【Abstract】 **Objective** To investigate and analyze the clinical significance of stem cell markers CD133, CD44v6, PSCA and Oct-4 expression in the gastric cancer tissues. **Methods** 51 patients with gastric cancer in Chongqing Liangjiang New Area first people's Hospital of Gastroenterology was admitted as the research object, and 70 patients with other benign and malignant disease of the stomach was selected as well. The expression rates of CD133, CD44v6, PSCA and Oct-4 were compared between gastric cancer patients and other patients with benign and malignant disease of the stomach; and we studied the relationship between the stem cell marker CD133,

CD44v6, PSCA, Oct-4 and clinical characteristics of gastric cancer and lymph node status. χ^2 test was used to deal with all the data. **Results** The positive rates of CD133, CD44v6, PSCA, Oct-4 in the gastric cancer group were 64.71%, 68.63%, 66.67%, 60.78% respectively, which were significantly higher than those of chronic superficial gastritis, atrophic gastritis, gastric ulcer, gastric polyps, gastric tumor ($\chi^2=31.583, 2, 33.475, 30.171, 28.751, P=0.000, 0.000, 0.000, 0.000$). The positive rates of CD133, CD44v6, PSCA and Oct-4 in middle and low differentiated group were 55.56%, 55.56%, 55.56% and 58.33% respectively, which were higher than those with high differentiation (26.67%, 33.33%, 26.67% and 33.33%) (χ^2 values were 3.547, 2.092, 3.547 and 2.648, P values were 0.069, 0.142, 0.069, 0.104); The positive rates of CD133, CD44v6, PSCA and Oct-4 in infiltration depth T3-T4 group were 52.94%, 70.59%, 58.82% and 64.71% respectively, which were higher than those in T1 ~ T2 group (23.53%, 41.18%, 23.53% and 35.29%) (χ^2 values are 3.997, 4.113, 5.667 and 3.960, P values are 0.041, 0.032, 0.014, 0.046); the positive rates of CD133, CD44v6, PSCA and Oct-4 in the largest tumor diameter of more than 5 cm group were 48.57%, 57.14%, 45.71% and 48.57% respectively, which were higher than those of diameter < 5 cm (18.75%, 25%, 12.50% and 18.75%) (χ^2 values were 4.097, 4.554, 5.304 and 4.097, P values were 0.037, 0.024, 0.019, 0.037). The positive rates of CD133, CD44v6, PSCA and Oct-4 in metastatic foci were 50.00%, 50.00%, 46.15% and 53.85%, CD133, CD44v6, PSCA and Oct-4 of the primary foci were 64%, 48%, 40% and 52% respectively, and there was no statistical difference between two groups (χ^2 values were 1.018, 0.020, 0.197 and 0.017, P values were 0.376, 0.894, 0.769 and 0.913). **Conclusion** The expressions of cancer stem cell markers CD133, CD44v6, PSCA and Oct-4 which are mostly used as molecular markers in the clinical diagnosis of gastric carcinoma may be related with the degree of differentiation, depth of invasion and tumor size of gastric cancer, but have nothing to do with the lymph node metastasis, which indicate its potentials in indicating the incidence of gastric cancer.

【Key words】 CD133; CD44v6; PSCA; Oct-4; Gastric cancer; Tissue expression

近年来,胃癌的发病率不断攀升,致死率位于所有癌症致死率的第二位。患者病情复发甚至出现死亡的主要原因是胃癌出现了侵袭和转移^[1-2]。因此在临床上找到一种对胃癌的发生和发展具有指向性的有效检测方法,帮助医师及时发现病情并针对治疗,以便有效改善患者预后、明显降低患者的死亡率。为了分析干细胞标志物 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 在胃癌组织中表达的临床意义,希望能为胃癌的诊断和预后提供帮助,选择重庆两江新区第一人民医院消化内科 51 例胃癌患者,以及同时期治疗的 70 例患有其他胃部良性、恶性疾病患者作为研究对象,比较四种干细胞标记物的不同表达情况。

资料与方法

一、一般资料

选择重庆两江新区第一人民医院消化内科收治的 51 例胃癌患者作为研究对象,其中男 37 例,女 14 例,年龄 34 ~ 57 (45.23 ± 2.14) 岁,体重 44 ~ 73 (53.62 ± 4.61) kg。按病理类型划分主要为高分化腺癌 15 例,中低分化腺癌 36 例;癌细

胞浸润的深度为 T₁ 7 例、T₂ 10 例、T₃ 16 例、T₄ 18 例。肿块直径 ≥ 5 cm 为 35 例,直径 < 5 cm 为 16 例。淋巴结转移灶共 26 例、原发灶共 25 例。选取门诊收治的 (1) 慢性浅表性胃炎 10 例,男 7 例,女 3 例;年龄 33 ~ 54 岁,平均年龄 (44.78 ± 2.32) 岁,体重 44 ~ 72 (53.28 ± 4.72) kg; (2) 萎缩性胃炎 12 例,男 10 例,女 2 例;年龄 34 ~ 54 (45.03 ± 2.34) 岁,体重 43 ~ 73 (52.98 ± 4.73) kg;病理诊断为轻度萎缩 4 例、中度 5 例、重度 3 例; (3) 胃溃疡 15 例,男 11 例,女 4 例;年龄 34 ~ 56 (44.91 ± 2.42) 岁,体重 45 ~ 75 (53.54 ± 4.52) kg。溃疡直径 1 ~ 2.5 (1.78 ± 0.52) cm; (4) 胃息肉 18 例,男 14 例,女 4 例;年龄 34 ~ 53 (45.01 ± 2.10) 岁,体重 44 ~ 74 (53.53 ± 4.74) kg。息肉直径 1.5 ~ 2.5 (1.82 ± 0.31) cm。病理诊断为单纯息肉 12 例,腺瘤性息肉 6 例; (5) 胃腺瘤 15 例,男 12 例,女 3 例;年龄 34 ~ 55 (45.34 ± 2.11) 岁,体重 45 ~ 73 (53.32 ± 4.83) kg。腺瘤直径 2 ~ 3.5 (2.91 ± 0.42) cm。各组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。所有研究对象病情经过病理学检查并确诊,之前未经过放化疗治疗。本研究获得医院伦理委员会批准。

入组标准: (1) 均经病理学证实, 之前未放过化疗治疗者; (2) 患者年龄 30 ~ 60 岁; (3) 均经医院伦理委员会审核, 且均签订知情同意书。排除标准: (1) 精神疾病或者认知障碍者; (2) 合并其他恶性肿瘤者; (3) 合并肺、肝、肾等功能严重异常者; (4) 哺乳期或者妊娠期妇女。

二、方法

1. 研究试剂: CD133、PSCA 和 Oct-4 蛋白抗体均为美国 Abcam 公司生产、CD44v6 蛋白抗体为南京凯基生物科技有限公司生产; CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 的表达使用免疫组化法进行检测(病理科常规检查), 进行组织切片, 将切片在 400× 的显微镜下随机选择 5 个视野, 切片的总灰度分析使用 Motic Image Advanced 3.2 图形分析系统进行。

2. 检测指标: 比较胃癌患者与其他胃部良性、恶性疾病患者 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 的表达阳性率; 比较癌干细胞标记物 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 的表达与胃癌临床特征之间以及淋巴结状态的关系。

阳性率根据阳性细胞比例和着色强度联合评定。阳性细胞比例: 阳性细胞比例 < 10% : 0 分、11% ≤ 比例 < 35% : 1 分、36% ≤ 比例 < 70% : 2 分、71% ≤ 比例 : 3 分。着色强度: 无色: 0 分、浅色: 1 分、较深: 2 分、深色: 3 分。阳性细胞比例得分 × 着色强度得分 > 3 分为阳性, 0 ~ 3 分为阴性。

三、统计学分析方法

使用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析, 胃良性和恶性病变组织中 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 的表达阳性率, 癌干细胞标记物的表达与胃癌临床特征, 淋巴结状况与 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 的表达阳性率采用百分率表示, 组间差异采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、胃良性、恶性疾病中 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 的表达阳性率比较

与胃癌组患者比较, 其他类型的胃部病变中患者的 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 的表达阳性率明显更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1)。

二、癌干细胞标记物 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 的表达与胃癌临床特征的联系

四种干细胞标志物 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 与胃癌的分化程度无明显关系, 差异不具统计学意义 ($P > 0.05$); 浸润深度与肿块最大径 ≥ 5 cm 的患者中四种干细胞标记物的表达阳性率更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

三、淋巴结状况与 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 的表达阳性率的关系

转移灶和原发灶淋巴结中的 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 表达阳性率之间的比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 3)。

讨 论

胃癌是一种常见的癌症, 致死率很高, 严重威胁患者的生命安全。因此, 临床上需要找到有效的检测指标, 预示胃癌的发生和发展。

CD133 是一种 5 次跨膜的糖蛋白, 有研究表明^[3]CD133 存在于内皮干细胞、造血干细胞、神经细胞和其他原始细胞等多种细胞中, 并且细胞浸润越深、分化越差、阳性率越高, 患者的生存时间就越短^[4-5]。Oct-4 属于八聚体结合转录因子, 在生殖肿瘤、胰腺癌、胰腺癌和膀胱癌等多种癌症中呈高度阳性表达, 表达水平与肿瘤的发展有关^[6-7]。CD44 属于细胞表面黏附分子, 是一种细胞表面跨膜糖蛋白,

表 1 胃良性、恶性病变组织中 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 的表达阳性率比较 [例(%)]

疾病	例数	CD133	CD44v6	PSCA	Oct-4
慢性浅表性胃炎	10	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
萎缩性胃炎	12	1 (8.33)	2 (16.67)	2 (16.67)	1 (8.33)
胃溃疡	15	2 (13.33)	3 (20.00)	2 (13.33)	2 (13.33)
胃息肉	18	4 (22.22)	3 (16.67)	5 (27.78)	4 (22.22)
胃腺瘤	15	6 (40.00)	5 (33.33)	5 (33.33)	4 (26.67)
胃癌	51	33 (64.71)	35 (68.63)	34 (66.67)	31 (60.78)
χ^2 值		31.583	33.475	30.171	28.752
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注: 各组与胃癌组比较, $P < 0.05$

表2 癌干细胞标记物的表达与胃癌临床特征的联系

病理特征	例数	CD133			CD44v6			PSCA			Oct-4		
		阳性数	χ^2 值	<i>P</i> 值	阳性数	χ^2 值	<i>P</i> 值	阳性数	χ^2 值	<i>P</i> 值	阳性数	χ^2 值	<i>P</i> 值
分化程度													
高	15	4	3.547	0.069	5	2.092	0.142	4	3.547	0.069	5	2.648	0.104
中+低	36	20			20			20			21		
浸润深度													
T ₃ ~T ₄	34	18	3.997	0.041	24	4.113	0.032	20	5.667	0.014	22	3.960	0.046
T ₁ ~T ₂	17	4			7			4			6		
肿块最大径													
≥ 5 cm	35	17	4.097	0.037	20	4.554	0.024	16	5.304	0.019	17	4.097	0.037
< 5 cm	16	3			4			2			3		

表3 淋巴结状况与 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 的表达阳性率的关系 [例(%)]

淋巴	例数	CD133	CD44v6	PSCA	Oct-4
转移灶	26	13 (50.00)	13 (50.00)	12 (46.15)	14 (53.85)
原发灶	25	16 (64.00)	12 (48.00)	10 (40.00)	13 (52.00)
χ^2 值		1.018	0.020	0.197	0.017
<i>P</i> 值		0.376	0.894	0.769	0.913

具有高度特异性,与细胞和基质和细胞之间的特异性黏连有关^[8]。CD44 由于外显子的选择性剪切,分为 CD44 标准型和 CD44 变异型两种亚型。标准型 CD44s 在人体的正常组织中都有所表达,变异型 CD44v 在正常组织和肿瘤中都有所表达,但差异很大^[9-10]。PSCA 是 Thy-1/Ly-6 家族中的一员,是一种在前列腺上皮细胞表面表达的 GPI 锚定蛋白^[11]。近年来,有研究表明^[12-13]PSCA 的单核苷酸多态性与中日韩三国中的胃癌发生密切相关。

本研究为了探究胃癌组织中干细胞标志物 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 表达的临床意义,比较四种干细胞标记物的不同表达情况。研究结果显示,与胃癌组患者比较,其他类型的胃部病变中患者的 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 的表达阳性率明显更低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。近年来,有研究显示 PSCA 在胃癌组织中表达,表明 PSCA 可能与肿瘤抗药性有关。并且 CD133 和 Oct-4 在胃癌组织中表达量高,说明有胃癌干细胞存在,并且表达情况与胃癌的情况有关。CD44v6 作为 CD44 的变异型在正常组织和肿瘤组织中的表达差别很大,有研究表明在很多恶性肿瘤中 CD44v6 的表达出现失控,是一种癌干细胞标记蛋白,CD44v6 的表达和数量与肿瘤的发生、转移、侵袭和预后密切相关^[14-15]。四种干细胞标志物 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 与胃癌的分化程度无明显关系,差异无统计学意义($P > 0.05$);浸润深度与肿块最大径 \geq

5 cm 的患者中四种干细胞标记物的表达阳性率更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。转移灶和原发灶淋巴结中的 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 表达阳性率之间的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。因此,CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 这四种干细胞标记物可能是一种重要的标记蛋白,其阳性表达的水平与胃癌的发生、发展、侵袭和预后有关,对于胃癌的早期发现和预防具有明显的临床价值。

综上所述,肿瘤干细胞标志物 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 表达,与胃癌的分化程度、浸润深度与肿块最大径有关,但与胃癌的淋巴结转移无关,对胃癌的发病情况有指示作用,有可能作为检测胃癌的分子标记,具有一定的临床应用价值。

参 考 文 献

- 1 杨家佳,张琳,郑茂金,等.胃癌中VEGF、NRP1和干细胞标志物CD44的表达及相关性[J].临床与实验病理学杂志,2015(2):124-127.
- 2 Nosrati A, Naghshvar F, Khanari S. Cancer stem cell markers CD44, CD133 in primary gastric adenocarcinoma[J]. Int J Mol Cell Med, 2014, 3(4):279-286.
- 3 陈忠,谢峰,钟丰云,等.胃癌组织中干细胞标志物Sox2的表达及临床意义[J].天津医药,2016,44(5):548-551.
- 4 沈可欣,王亚东,王芸,等.干细胞标志物CD133、PSCA和Oct-4在胃癌组织中表达及其临床意义[J].中国老年学,2017,37(1):46-47.
- 5 李士亭,陶文成.肿瘤干细胞表面标记物CD44在胃癌浸润和淋巴结转移中的作用[J].中国组织工程研究,2015,19(23):3669-3673.
- 6 李阳,赵永福.胃癌干细胞的分离、鉴定及其特性[J].中国组织工程研究,2015,19(32):5188-5192.

- 7 Chen S, Hou J H, Feng X Y, et al. Clinicopathologic significance of putative stem cell marker, CD44 and CD133, in human gastric carcinoma[J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2013, 107(8):799-806.
- 8 林洁,席晨光,王玉湘,等. CD44及CK18在卵巢浆液性癌中的表达及临床意义[J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(4):245-248.
- 9 周雨, 易德保, 蒋传命, 等. 老年患者胃癌组织中CD44和ABCG2的表达及相关性[J]. *中国老年学*, 2014(24):7042-7044.
- 10 杨宏琼, 陆亚华, 周志华, 等. 人胃癌细胞株BGC-823克隆形态观察及其CD44表达变化[J]. *山东医药*, 2015, 55 (34):24-25.
- 11 Shibata T, Kamatani A, Nakamura MA, et al. Different expressed locations of cancer stem cell markers CD133 and CD44 in well differentiated gastric cancer and adenoma [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(5):S320.
- 12 刘鹏军, 张利霞, 葛亚强, 等. 胃癌组织中肿瘤干细胞表面标志物 CD44v6、CD133与 OCT3/4的表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2016, 56(25):46-48.
- 13 Keymoosi H, Gheytanchi E, Asgari M, et al. ALDH1 in combination with CD44 as putative cancer stem cell markers are correlated with poor prognosis in urothelial carcinoma of the urinary bladder[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Apjcp*, 2014, 15(5):2013-2013.
- 14 刘劫, 徐阿曼, 陆震, 等. 胃癌及癌前病变组织中Nanog和Oct-4的表达及意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2014, 30(8):880-883.
- 15 Nishikawa S, Konno M, Hamabe A, et al. Surgically resected human tumors reveal the biological significance of the gastric cancer stem cell markers CD44 and CD26[J]. *Oncology Letters*, 2015, 9(5):2361-2361.

(收稿日期: 2017-06-26)

(本文编辑: 陈媛媛)

曾春兰. 干细胞标志物 CD133、CD44v6、PSCA 和 Oct-4 在胃癌组织中表达及其临床意义 [J/CD]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2017, 7 (6): 334-338.

