

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.07.033

CD133、 β -catenin 在胃癌组织中的表达与临床意义

宋红勇¹ 刘东屏² 王 宏¹ 郭广洋¹ 何俊鹏¹

(1 辽宁省本溪市中心医院消化内科 辽宁 本溪 117000; 2 中国医科大学附属第一医院消化内科 辽宁 沈阳 110001)

摘要 目的:探讨胃癌组织 CD133、 β -catenin 的表达与临床意义。**方法:**分别选择 2013 年 12 月到 2017 年 2 月选择在我院进行诊治的胃癌患者标本 120 例和同期在我院收治的正常胃组织标本 120 例作为观察组和对照组,采用免疫组化检测 CD133、 β -catenin 表达情况,并分析 CD133、 β -catenin 的表达与胃癌患者临床病理特征的相关性。**结果:**观察组与对照组 CD133、 β -catenin 阳性表达率分别为 75.0% 和 63.3%,均明显高于对照组[3.3%和 9.7%]($P<0.05$)。CD133、 β -catenin 的表达与胃癌的浸润深度、淋巴结转移、黏液癌、Dukes 分期呈正相关($P<0.05$),与肿瘤的分化程度呈负相关($P<0.05$)。**结论:**CD133、 β -catenin 的表达上调可能参与了胃癌的发生与发展,并可能作为胃癌诊断和预后预测的参考指标。

关键词:胃癌;CD133; β -catenin;临床特征;淋巴结转移;浸润深度

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)07-1352-04

Expressions and Clinical Significances of CD133, β -catenin in the Gastric Cancer

SONG Hong-yong¹, LIU Dong-ping², WANG Hong¹, GUO Guang-yang¹, HE Jun-peng¹

(1 gastroenterology department, Benxi Central Hospital, Benxi, Liaoning, 117000, China;

2 Gastroenterology Department, The First Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expressions and significances of CD133, β -catenin in the gastric cancer. **Methods:** From August 2013 to February 2017, 120 cases of gastric cancer tissue and the other 120 cases of normal gastric tissue specimens in our hospital were selected as the observation group and control group at the same period respectively, immunohistochemical analysis was performed to detect the expression of CD133, β -catenin, and the correlation of CD133, β -catenin expression with the clinicopathologic features of gastric cancer were analyzed. **Results:** The positive expression rates of CD133, β -catenin in the observation group were 75.0% and 63.3% respectively, which were significantly higher than those of the control group [3.3% and 9.7%]($P<0.05$). The expression of CD133, β -catenin in gastric cancer were positively correlated to the depth of invasion, lymph node metastasis, mucinous carcinoma, Dukes stage ($P<0.05$), and were negatively correlated with the degree of tumor differentiation ($P<0.05$). **Conclusions:** Up regulation of CD133, β -catenin expressions may be involved in the occurrence and development of gastric cancer, which could be used as reference index in the diagnosis and prognostic prediction of gastric cancer.

Key words: Gastric cancer; CD133; β -catenin; Clinical features; Lymph node metastasis; Depth of invasion

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)07-1352-04

前言

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤,我国胃癌发病率的增速是世界平均水平的 2 倍左右,严重威胁着居民的健康^[1,2]。由于胃癌患者的早期症状不明显,患者确诊时大多数已经属于中晚期,因而预后比较差^[3]。胃癌的影像学检查有一定的误差性,病理学检查也存在检查的创伤性、取样部位的误差、阅片者自身偏倚等不足^[4]。研究表明胃癌的演进是一个由良性到恶性逐步演变的过程,多数胃癌经历了息肉、腺瘤等良性病变逐步发展为高级别瘤变、胃癌的演变过程^[5,6]。而随着现代分子生物学技术、现代免疫组织化学的不断发展,通过检测肿瘤细胞特异抗原等

来诊断蛋白水平的变化已成为了可能^[7,8]。

CD133 可在多种肿瘤干细胞中有表达,有研究表明 CD133 分子表达不仅仅局限于恶性肿瘤干细胞表面,并且存在于转移性恶性肿瘤组织中^[9]。 β -catenin 信号转导通路在结直肠癌发生、发展中有重要作用,可参与肿瘤调控,是 Wnt/ β -catenin 信号转导通路中的重要枢纽分子^[10]。本研究主要采用免疫组织化学法检测胃癌和正常胃组织中 CD133、 β -catenin 的表达水平,并探讨了 CD133、 β -catenin 的表达与胃癌临床病理因素之间的关系。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择 2013 年 12 月到 2017 年 2 月我院收治 120 例的胃癌患者作为观察组,纳入标准:非复发或其他部位转移病例;原发

作者简介:宋红勇(1978-),女,硕士,副主任医师,研究方向:胃癌前病变, E-mail: songhongyong_1978@papedhos.club
(收稿日期:2017-09-08 接受日期:2017-09-30)

于胃癌;所有病例为初次治疗。同期选择在我院收治的正常胃组织标本 120 例作为对照组。两组排除标准:组织病理学不明确的病例;未行手术或活检病例;妊娠孕妇与哺乳期妇女;精神疾病患者。本研究得到医院伦理委员会的批准。

观察组中,男 68 例,女 52 例;年龄 35-83 岁,平均年龄 54.22 ± 12.49 岁;平均 BMI 为 $22.44 \pm 1.48 \text{ kg/m}^2$;Dukes 分期:A 期+B 期 48 例,C 期+D 期 72 例;淋巴结转移:有 60 例,无 60 例;分化程度:高分化 60 例,中分化 40 例,低分化 20 例;黏液癌:有 20 例,无 100 例;浸润深度: $<$ 肌层 40 例, $\geq$ 肌层 80 例。对照组中,男 65 例,女 55 例;年龄范围为 32-81 岁,平均年龄 53.41 ± 11.84 岁;BMI 为 $23.92 \pm 2.71 \text{ kg/m}^2$ 。两组的性别、年龄、体重指数等对比差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 免疫组化分析

所有标本都给予免疫组化分析, Anti-CD133 antibody、Anti- β -catenin 由 Abcam 公司提供,工作浓度为 1:200。快速免疫组化检测试剂盒由福州迈新生物技术开发有限公司提供;英国 Abcam 公司提供 Breast carcinoma 作为阳性质控片,以 PBS 液代替 I 抗作为阴性对照。所用试剂为 85 %乙醇、95 %乙醇、PBS 缓冲液、苏木素、无水乙醇、蒸馏水、二甲苯、中性树胶、内源性过氧化物酶阻断剂等。

染色结果判断:阳性细胞:胞膜出现 CD133 染色为棕黄色物质,随机选取 4 个不同高倍视野下 200 个细胞,0 分:无阳性细胞;1 分:百分率 $\leq 5\%$;2 分:百分率 5-10 %;3 分:百分率 10-15 %;4 分:阳性率 $>15\%$,阳性细胞 $\geq 10\%$ 的为 CD133 阳性。 β -catenin 主要定位于细胞膜,微量定位于细胞浆,观察细胞浆、细胞膜、细胞核着色情况,若 $>10\%$ 癌细胞细胞质、 $<70\%$ 癌细胞细胞膜阳性表达或细胞核阳性表达表明结果为阳性。

1.3 调查分析

选择 Microsoft Excel 2010 软件收集两组的临床资料信息,进一步查阅胃癌患者的病史,通过查阅随访资料和电话等方式对患者进行随访,核定诊断并进行组织学病理分型。

1.4 统计学分析

选择 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,计量数据用($\bar{x} \pm s$)表示,计数数据用[例(%)]表示,分别采用 t 检验与卡方 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 CD133、 β -catenin 阳性表达率的对比

观察组与对照组 CD133、 β -catenin 阳性表达率分别为 75.0 %和 63.3 %,均明显高于对照组[3.3 %和 9.7 %]($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组 CD133、 β -catenin 阳性表达率的对比[例(%)]

Table 1 Comparison of the positive rates of CD133, β -catenin expressions between two groups[n(%)]

Groups	Cases	CD133 positive rate	β -catenin positive rate
Observation group	120	90(75.0%)*	76(63.3%)*
Control group	120	4(3.3%)	11(9.7%)

Note: compared with the control group, * $P<0.05$.

2.2 CD133、 β -catenin 的表达与胃癌患者临床特征的相关性

如表 2 与表 3 所示,CD133、 β -catenin 的表达与胃癌的浸

润深度、淋巴结转移、黏液癌、Dukes 分期呈正相关($P<0.05$),与肿瘤的分化程度呈负相关($P<0.05$)。

表 2 CD133 的表达与胃癌患者临床特征的相关性(n=120)

Table 2 Correlation of the CD133 expression with the clinical characteristics of patients with gastric carcinoma(n=120)

Clinical features	Cases (n=120)	Positive rate of CD133 (n=90)	χ^2	P
Dukes stage				
A stage+B stage	48	20(41.7 %)	7.423	0.006
C stage+D stage	72	70(97.2 %)		
Lymphatic metastasis				
Yes	60	56(93.3 %)	4.226	0.040
No	60	31(51.7 %)		
Differentiated degree				
High differentiation	60	25(41.7 %)	7.985	0.018
Moderately differentiated	40	38(95.0 %)		
Low differentiated	20	20(100.0 %)		
Mucinous carcinoma				
Yes	20	20(100.0 %)	3.985	0.046
No	100	49(49.0 %)		
Invasion depth				
$<$ muscular layer	40	12(30.0 %)	11.042	0.001
$\geq$ muscular layer	80	78(97.5 %)		

表 3 β -catenin 的表达与胃癌患者临床特征的相关性(n=120)

Table 3 Correlation of the β -catenin expression with the clinical characteristics of patients with gastric carcinoma(n=120)

Clinical features	Cases (n=120)	Positive rate of β -catenin (n=76)	χ^2	P
Dukes stage				
A stage+B stage	48	8(16.7 %)	19.806	0.000
C stage+D stage	72	68(94.4 %)		
Lymphatic metastasis				
Yes	60	60(100.0 %)	22.743	0.000
No	60	11(18.3 %)		
Differentiated degree				
High Differentiation	60	21(35.0 %)	9.724	0.008
Moderately differentiated	40	35(87.5 %)		
Low differentiated	20	20(100.0 %)		
Mucinous carcinoma				
Yes	20	19(95.0 %)	4.484	0.034
No	100	44(44.0 %)		
Invasion depth				
< muscular layer	40	6(15.0 %)	16.764	0.000
$\geq$ muscular layer	80	70(87.5 %)		

3 讨论

胃癌为临床上比较常见的恶性肿瘤,但早期症状不明显,只有当患者出现腹痛等严重情况才会到院就诊,确诊时多为癌症中晚期,因此死亡率一直居高不下^[11-13]。在常规检查中,超声与 CT 检查上倾向于良性肿瘤的表现,细针穿刺细胞学检查需要石蜡组织病理检测后才可以确诊,导致早期诊断效果不佳^[14,15]。目前,结直肠癌的发病机理尚未完全阐明,与其它肿瘤一样,结直肠癌的发生归因于基因-环境的相互作用,正是这些基因多态影响或"修饰"不同个体对环境因素作用的敏感性^[16,17]。

CD133 分子属于 5 次跨膜 (5-transmembrane, 5-TM) 糖蛋白,发现于人类造血干/祖细胞上,CD133 分子阳性细胞有部分存在于正常腺上皮中的具有潜在干细胞功能,而 CD133 分子阳性细胞拥有强大的体外增殖能力^[18]。当前研究表明 CD133 分子已成为肿瘤研究以及预后判断的重要标记分子。有研究显示 CD133 分子在多种肿瘤实体干细胞(结直肠癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、肝癌、胶质瘤、等干细胞)中表达,可作为肿瘤干细胞的重要标志物之一^[19]。 β -catenin 是 Wnt/ β -catenin 信号通路的中枢分子,被认为是原癌基因^[20]。相关研究表明 β -catenin 致癌性突变、APC 基因的失活性突变等可导致 β -catenin 在胞质内积聚,导致肿瘤发生^[21,22]。本研究结果显示胃癌组织 CD133、 β -catenin 的阳性表达率分别为 75.0%和 63.3%,都明显高于正常胃组织[3.3%和 9.7%],表明 CD133、 β -catenin 在胃癌组织中呈现高表达状况。分析原因可能是我们选择了更敏感的免疫组化方法,其操作简便,核定位更强,背景更清晰,鼠、兔抗体均适用^[23,24];同时肿瘤边缘正常胃黏膜可能也在致癌因素的共同刺激下,部分黏膜上皮也产生了变化,从而使得 CD133、 β -catenin 的阳性率都超过了 60.0%。但以上结果提示 CD133、 β -catenin 的表达上调可能参与了胃癌的发生。

有研究报道 CD133 分子的表达与恶性肿瘤判断患者生存期的独立因素,CD133 的表达与肿瘤的临床分期、病理分期、患者的术后生存期等都具有相关^[25]。在恶性肿瘤的转移过程中,CD133 分子阳性细胞可能产生更具侵袭能力的 CD133 分子亚群,提示 CD133 分子与恶性肿瘤的侵袭有关^[26]。正常情况下, β -catenin 主要表达于细胞膜,参与同型细胞间粘附^[27];少部分 β -catenin 位于细胞浆中,最终在蛋白酶体中被降解,不进入细胞核^[28-30]。本研究结果显示 CD133、 β -catenin 的表达与胃癌的浸润深度、淋巴结转移、黏液癌、Dukes 分期呈正相关,与肿瘤的分化程度呈负相关,提示 CD133、 β -catenin 的表达上调可能参与了胃癌的恶化进展,但其具体机制仍有待于进一步的研究证实。

总之,CD133、 β -catenin 的表达上调可能参与了胃癌的发生与发展,并可能作为胃癌诊断和预后预测的参考指标。

参考文献(References)

- [1] Nam K H, Yoon H, Lee K, et al. Predictive value for lymph node metastasis of epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell marker expression in early gastric cancer[J]. Pathol Res Pract, 2017, 3 (21): 762-768
- [2] Ma Y, Fu H L, Wang Z, et al. USP22 maintains gastric cancer stem cell stemness and promotes gastric cancer progression by stabilizing BMI1 protein[J]. Oncotarget, 2017, 8(20): 33329-33342
- [3] Shang Z, Xu Y, Liang W, et al. Isolation of cancer progenitor cells from cancer stem cells in gastric cancer [J]. Mol Med Rep, 2017, 15 (6): 3637-3643
- [4] Tang L, Tong S J, Zhan Z, et al. Expression of NUA2 in gastric cancer tissue and its effects on the proliferation of gastric cancer cells[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(2): 676-680
- [5] Jia Z F, Wu Y H, Cao D H, et al. Polymorphisms of cancer stem cell marker gene CD133 are associated with susceptibility and prognosis of gastric cancer[J]. Future Oncol, 2017, 13(11): 979-989

- [6] Xia P, Xu X Y. DKK3 attenuates the cytotoxic effect of natural killer cells on CD133(+) gastric cancer cells[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 6(20): 628-633
- [7] Inagaki C, Suzuki T, Kitagawa Y, et al. A case report of prostate cancer metastasis to the stomach resembling undifferentiated-type early gastric cancer[J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1): 93
- [8] Katoh H, Komura D, Konishi H, et al. Immunogenetic profiling for gastric cancers identifies sulfated glycosaminoglycans as major and functional B cell antigens in human malignancies[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(5): 1073-1087
- [9] Wang D, Wang W, Song C L, et al. The roles of serum PDCD5 in circulating CD133 positive cells of the patients with gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 11799-11804
- [10] Marlicz W, Sietatycka K, Serwin K, et al. Effect of colorectal cancer on the number of normal stem cells circulating in peripheral blood[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(6): 3635-3642
- [11] Chen W C, Hsu H P, Li C Y, et al. Cancer stem cell marker CD90 inhibits ovarian cancer formation via $\beta 3$ integrin [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(5): 1881-1889
- [12] Lu L, Wu M, Sun L, et al. Clinicopathological and prognostic significance of cancer stem cell markers CD44 and CD133 in patients with gastric cancer: A comprehensive meta-analysis with 4729 patients involved[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(42): e5163
- [13] Nguyen P H, Giraud J, Chambonnier L, et al. Characterization of biomarkers of tumorigenic and chemoresistant cancer stem cells in human gastric carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(6): 1586-1597
- [14] Ji N, Yu J W, Ni X C, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells increase drug resistance in CD133-expressing gastric cancer cells by regulating the PI3K/AKT pathway [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(11): 14637-14651
- [15] Wang S, Liu F, Deng J, et al. Long noncoding RNA ROR regulates proliferation, invasion, and stemness of gastric cancer stem cell[J]. *Cell Reprogram*, 2016, 18(5): 319-326
- [16] Chen X L, Chen X Z, Wang Y G, et al. Clinical significance of putative markers of cancer stem cells in gastric cancer: A retrospective cohort study[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 62049-62069
- [17] Konishi H, Asano N, Imatani A, et al. Notch1 directly induced CD133 expression in human diffuse type gastric cancers [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35): 56598-56607
- [18] Cao X, Ren K, Song Z, et al. 7-Difluoromethoxyl-5, 4'-di-n-octyl genistein inhibits the stem-like characteristics of gastric cancer stem-like cells and reverses the phenotype of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36 (2): 1157-1165
- [19] Baek D W, Kang B W, Hwang S, et al. Clinical significance of p53 protein expression, beta-catenin expression and HER2 expression for epstein-barr virus-associated gastric cancer[J]. *Chonnam Med J*, 2017, 53(2): 140-146
- [20] Yang D, Zhao D, Chen X. MiR-133b inhibits proliferation and invasion of gastric cancer cells by up-regulating FBN1 expression[J]. *Cancer Biomark*, 2017, 7(19): 223-229
- [21] Ye J, Xu J, Li Y, et al. DDAH1 mediates gastric cancer cell invasion and metastasis via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Mol Oncol*, 2017, 1(5): 99-108
- [22] Zahran W E, Elsonbaty S M, Moawad F S M. Lactobacillus rhamnosus ATCC 7469 exopolysaccharides synergizes with low level ionizing radiation to modulate signaling molecular targets in colorectal carcinogenesis in rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 26(92): 384-393
- [23] Rivas O C I, Lopez V Y, Arredondo H L J R, et al. Genetic alterations in gastric cancer associated with helicobacter pylori infection[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 2(4): 47
- [24] Dong T, Peng Y, Zhong N, et al. Perfluorodecanoic acid (PFDA) promotes gastric cell proliferation via sPLA2-IIA [J]. *Oncotarget*, 2017, 6(20): 3824-3829
- [25] Lin X L, Xu Q, Tang L, et al. Regorafenib inhibited gastric cancer cells growth and invasion via CXCR4 activated Wnt pathway [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177335
- [26] Das L, Kokate S B, Dixit P, et al. Membrane-bound β -catenin degradation is enhanced by ETS2-mediated Siah1 induction in Helicobacter pylori-infected gastric cancer cells [J]. *Oncogenesis*, 2017, 6(5): e327
- [27] Niwa A, Kuwano S, Tomita H, et al. The different pathogenesis of sporadic adenoma and adenocarcinoma in non-ampullary lesions of the proximal and distal duodenum [J]. *Oncotarget*, 2017, 4(12): 99-103
- [28] Fang Z, Deng J, Zhang L, et al. TRIM24 promotes the aggression of gastric cancer via the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(3): 1797-1806
- [29] Pei Y F, Zhang Y J, Lei Y, et al. Hypermethylation of the CHRDL1 promoter induces proliferation and metastasis by activating Akt and Erk in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14): 23155-23166
- [30] Liu Z, Chen Z, Fan R, et al. Over-expressed long noncoding RNA HOXA11-AS promotes cell cycle progression and metastasis in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 82

更正告示

《现代生物医学进展》2017年第17卷(第34期)6684页《血必净对脓毒症患者肺损伤和炎症因子的影响》一文,作者单位有误,因作者要求更改为:同济大学附属东方医院。

《现代生物医学进展》编辑部