

胃癌组织中粘附分子整合素 CD11c 的表达及对预后的影响*

213003 江苏常州 常州市第一人民医院科教科 朱大伟, 陈俊俊¹, 裴红蕾^{1,2}

【摘要】目的 探讨粘附分子整合素 CD11c 在胃癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系。**方法** 采用免疫组化染色法检测 144 例胃癌、10 例胃炎和 10 例胃息肉组织中 CD11c 的表达水平,并分析影响预后的因素。**结果** 胃癌组织中 CD11c 的表达水平为(9.9 ± 6.4)个/HPF,明显高于胃炎组织的(5.1 ± 1.8)个/HPF 及胃息肉组织的(4.5 ± 2.3)个/HPF。单因素分析显示,CD11c 的表达水平与年龄、组织学类型、有无复发无关($P > 0.05$),与性别、肿瘤部位、肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移、病理分级和 TNM 分期有关($P < 0.05$)。CD11c 高表达组的中位总生存时间(OS)为 67.0 个月(95% CI: 39.0 ~ 112.0 个月),低表达组为 29.0 个月(95% CI: 21.0 ~ 39.0 个月),差异有统计学意义($P < 0.05$)。Ⅲ、Ⅳ期患者中,CD11c 高表达者中位 OS 较低表达者延长,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Cox 多因素分析显示,CD11c 高表达组较低表达组死亡风险显著降低(RR = 0.52, 95% CI: 0.29 ~ 0.94)。**结论** CD11c 表达水平与胃癌的预后有关,可以作为胃癌预后的指标。

【关键词】 胃癌; CD11c; 粘附分子; 总生存时间; 预后

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2013)09-0782-04

The expression of adhesion molecule CD11c in gastric cancer and its clinical significance

ZHU Dawei, CHEN Junjun, PEI Honglei. Department of Science and Technology, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, China

Corresponding author: PEI Honglei, E-mail: jtw316@sina.com

【Abstract】Objective To investigate the expression of adhesion molecule CD11c in gastric cancer tissues and the relevance with patients' clinicopathologic features and prognosis. **Methods** The expression of CD11c in tissues from 144 gastric cancer patients, 10 gastritis patients and 10 gastric polyp patients was detected by immunohistochemistry. The relationship between CD11c expression and clinicopathologic feature, prognosis of gastric cancer were also analyzed. **Results** The CD11c expression in gastric cancer tissues was (9.9 ± 6.4)/HPF, significantly higher than (5.1 ± 1.8)/HPF in gastritis and (4.5 ± 2.3)/HPF in gastric polyps tissues. The CD11c expression level in gastric cancer tissues was positively correlated to gender, tumor location, tumor size, depth of invasion, lymph node metastasis, pathological grade and TNM stage, while it was not correlated to age, histological types and recurrence. The median overall survival(OS) of CD11c highly expressed group and lowly expressed group were 67.0 months(95% CI: 39.0-112.0 months) and 29.0 months(95% CI: 21.0-39.0 months) with statistical difference($P < 0.05$). Of gastric cancer patients with stage III and IV, the median OS of CD11c highly expressed group was longer compared with lowly expressed group($P < 0.05$). Cox multivariate analysis showed the CD11c highly expressed group significantly reduced the risk of death compared with lowly expressed group (RR = 0.52, 95% CI: 0.29-0.94). **Conclusion** The CD11c expression level was correlated to the prognosis of gastric cancer, and CD11c can act as an indicator for prognosis of gastric cancer.

【Key Words】 Gastric cancer; CD11c; Adhesion molecule; Overall survival; Prognosis

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81171653,30972703);江苏省自然科学基金资助项目(BK2011246,BK2011247);常州市社会发展计划基金资助项目(CE20125017,CJ20112020,CS20102020);常州市科技支撑计划资助项目(CE20125017);常州市科技基础设施滚动计划资助项目(2010148);常州市国际科技合作资助项目(CZ20110024)

1 213003 常州市第一人民医院放射肿瘤科

2 通讯作者,E-mail:jtw316@sina.com

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,中国、日本及东欧的一些国家是胃癌的高发区^[1]。尽管胃癌的治疗已不再仅局限于手术治疗,而是综合应用化、放疗及生物治疗等多种模式,但由于其恶性程度高、发展迅速、术后复发率高,患者的疗效和预后往往不理想^[2]。胃癌的预后与多种因素有关,如肿瘤浸润深度、分期和淋巴结转移等。因此,探寻胃癌诊疗新的分子靶点,为胃癌患者的治疗和预后判断提供新指标显得尤为重要。

CD11/CD18 是粘附分子家族成员,包括 CD11a、CD11b 和 CD11c,都是由 α 和 β 两条多肽链形成的亚单位构成的异二聚体分子。CD11c 作为其中重要一员,与家族中其他成员的 β 亚基相同,但具有不同的 α 亚基,因此在功能上有一定差异。研究发现,CD11c 在人类树突状细胞中呈高表达,在单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和部分 B 淋巴细胞亦有表达,并可以诱导细胞的活化^[3]。同时,CD11c 对免疫细胞还具有协同刺激作用,并能介导白细胞和血管内皮细胞间的粘附作用等,在自身免疫性疾病及感染中参与细胞的识别、活化和信号传导、细胞增殖与分化等过程^[4]。本研究分析了 CD11c 在胃癌中的表达及其与临床病理特征和预后的关系,为判断胃癌预后及治疗提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 1999 年 1 月至 2010 年 12 月常州市第一人民医院收治的经标准 D2 根治手术治疗并经病理组织学确诊为原发性胃癌的患者。入组标准:腺癌;年龄 30~76 岁;术后住院治疗 7 天以上;有保存良好的组织蜡块;未合并其他肿瘤。设计标准的调查表,采用电话咨询和患者复诊相结合的方法进行随访,记录每例胃癌患者的人口学特征、手术时间、肿瘤大小、肿瘤部位、病理分型、组织病理学分级(Kloppel 标准)、TNM 分期、淋巴结是否转移、化疗情况、复发时间和死亡时间。共 144 例符合入组条件并进行随访,截止时间为 2010 年 12 月 31 日。其中男性 111 例,中位年龄 61 岁;女性 33 例,中位年龄 56 岁。所有患者术前未接受化、放疗或其他治疗。选取同期 10 例胃炎与 10 例胃息肉门诊志愿者的标本作为对照,其中胃炎组男性 7 例,女性 3 例,年龄(60.0±8.3)岁;胃息肉组男性 6 例,女性 4 例,年龄(57.7±10.4)岁。见表 1。

1.2 免疫组织化学染色 石蜡组织切片经脱蜡、水

表 1 CD11c 的表达水平与胃癌临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

临床病理参数	n	CD11c	P
性别			0.0054
男	111	10.6±6.7	
女	33	7.6±4.7	
年龄(岁)			0.2801
≤45	13	7.8±6.2	
>45 且 ≤60	69	9.5±6.0	
>60	62	10.7±6.8	
肿瘤部位			0.0055
贲门部	42	12.0±6.8	
胃体部	46	10.3±6.5	
胃窦部	56	7.9±5.4	
肿瘤大小(cm)			<0.0001
<5	58	12.1±6.7	
≥5	64	7.1±4.3	
组织类型			0.0953
分化型	56	10.9±7.4	
低分化型	80	9.0±5.3	
浸润深度			0.0431
未侵及深肌层	14	13.9±8.3	
侵及深肌层	111	8.9±5.4	
淋巴结转移			<0.0001
阴性	35	13.4±6.7	
阳性	90	8.0±5.0	
复发			0.0705
有	68	8.9±5.3	
无	76	10.8±7.1	
病理分级			0.0251
1~2	17	10.7±6.1	
3	74	11.0±6.7	
4	53	8.0±5.7	
TNM 分期			0.0003
I	11	16.0±7.4	
II	29	10.8±5.6	
III	91	9.5±6.3	
IV	13	5.2±3.3	

注:部分病例的数据缺失

化,柠檬酸盐缓冲液(10mmol/L, pH 6.0)中水浴加热 30min 进行抗原修复,待冷却后用 3% H₂O₂ 浸泡 30min 灭活内源性过氧化物酶。PBS 洗涤 3 次,加入 CD11c 兔抗人单克隆抗体(美国 Epotomics 公司),按照 1:150 稀释,4℃ 孵育过夜, PBS 洗涤后,加鼠/兔通用型二抗(福州迈新生物技术有限公司),室温孵育 30min。经 PBS 洗涤、DAB 显色、苏

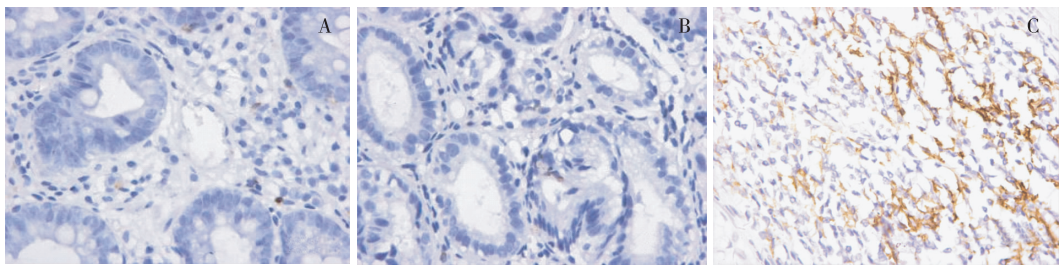
木精复染、0.1% 盐酸酒精分化、梯度酒精脱水干燥后,用中性树脂封片。由两位病理专家采用双盲法对染色结果进行评估。选取癌灶部位 5 个淋巴细胞浸润最丰富的部位,在高倍镜($\times 200$)下进行计数,取 5 个视野,胃癌组织中浸润淋巴细胞 CD11c 阳性反应细胞 < 14 个/HPF 为弱阳性(低表达), ≥ 14 个/HPF 作为阳性(高表达),详细方法参见文献[5-6]。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 13.0 软件处理数据。计量资料经过正态性检验和方差齐性检验,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验及单因素方差分析;用 Kaplan-

Meier 法进行生存分析,Cox 比例风险回归模型行多因素生存分析。总生存时间(OS)为患者自手术切除肿瘤当日至死亡或末次随访的时间。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD11c 在胃癌、胃炎及胃息肉组织中的表达 CD11c 主要表达于 T 淋巴细胞胞膜,为黄、棕褐色颗粒。胃癌组织中 CD11c 的表达水平为 (9.9 ± 6.4) 个/HPF,高于胃炎组织的 (5.1 ± 1.8) 个/HPF 和胃息肉组织的 (4.5 ± 2.3) 个/HPF。见图 1。



A:胃炎组织;B:胃息肉组织;C:胃癌组织

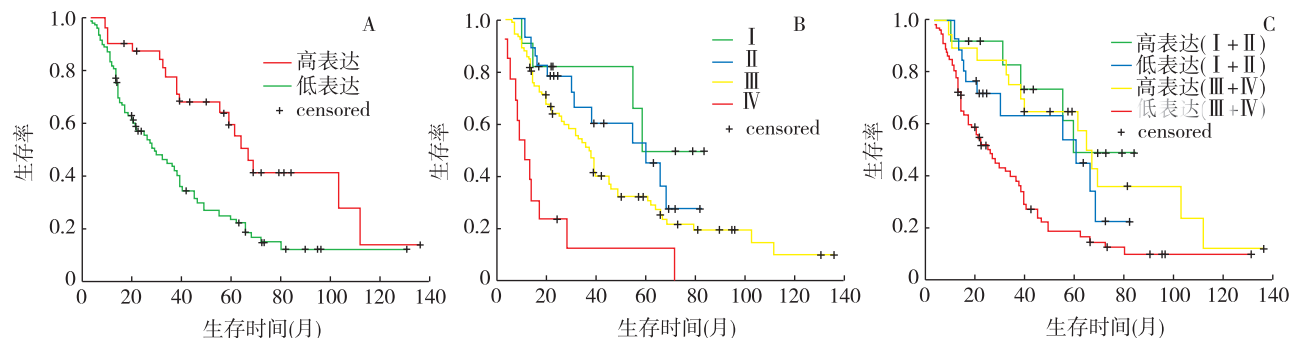
图 1 胃炎、胃息肉及胃癌组织中 CD11c 的表达(En Vision $\times 400$)

2.2 CD11c 表达与胃癌临床病理特征的关系

CD11c 的表达水平与年龄、组织类型、有无复发无关 ($P > 0.05$),与性别、肿瘤部位、肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移、病理分级和 TNM 分期密切相关 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 CD11c 表达与胃癌预后的关系 CD11c 高表达组的中位 OS 为 67.0 个月(95% CI:39.0 ~ 112.0 个月),低表达组为 29.0 个月(95% CI:21.0 ~ 39.0 个月),差异有统计学意义($P = 0.0006$)。不同分期

的胃癌患者其生存时间差异有统计学意义($P = 0.0001$)。I、II 期和 III、IV 期患者的中位 OS 分别为 60.0 个月(95% CI:30.0 ~ 74.2 个月)与 32.0 个月(95% CI:22.0 ~ 39.0 个月),差异有统计学意义($P = 0.0134$)。III、IV 期胃癌患者中,CD11c 高表达者较低表达者中位 OS 延长,差异有统计学意义($P = 0.0035$);而 I、II 期胃癌患者中,CD11c 高表达者与低表达者的中位 OS 差异无统计学意义($P = 0.246$)。见图 2。



A:CD11c;B:TNM 分期;C:CD11c 与 TNM 分期

图 2 不同 CD11c 表达、TNM 分期胃癌患者的 OS 曲线

2.4 Cox 多因素生存分析 将 CD11c 表达、性别、年龄、肿瘤大小和浸润深度等因素纳入 Cox 多因素模型,结果显示,CD11c 高表达组较低表达组死亡风险显著降低(RR = 0.52, 95% CI: 0.29 ~ 0.94)。

3 讨论

对邻近正常组织的浸润及远处转移是恶性肿瘤的一个重要生物学特征^[7]。早期胃癌术后复发率高达 50% ~ 70%, 5 年生存率仅 20% ~ 50%, 导致患者死亡的最主要原因是侵袭和转移。因此,寻找有效的分子靶标作为诊断及预后判断的指标,对患者治疗方案的选择具有重要指导意义。我们的前期研究显示,胃癌患者 CD11c 表达高于胃炎和胃息肉组织,且其表达水平与胃癌预后相关,可作为反映患者免疫状态和预后的指标之一^[6]。本研究通过免疫组化法检测发现 CD11c 在胃癌组织中异常高表达,较胃炎组织和胃息肉组织明显升高。同时,通过对患者临床资料的分析发现,CD11c 表达与性别、肿瘤部位、肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移、病理分级及 TNM 分期有关。肿瘤大小 < 5cm、未侵及深肌层、无淋巴结转移组 CD11c 的表达水平较高,随 TNM 分期的增高,CD11c 的表达水平呈递减趋势,提示 CD11c 可作为判断胃癌患者预后的一个潜在指标。

研究发现 CD11c 阳性树突状细胞能通过对抗原的提呈,促进 Th1 细胞极化和细胞免疫的发生^[8]。在动物实验中也得到相关的证实,CD11c 靶向蛋白疫苗接种小鼠后,能促进小鼠体内肿瘤抗原的呈递,从而诱发潜在的免疫反应和抗肿瘤应答^[9]。同时,Tzeng 等^[10]在对淋巴结进行免疫刺激后发现,CD11c 阳性树突状细胞能使脉管系统趋于稳定和静止状态,从而抑制肿瘤通过血管和脉管系统进行转移。因此,CD11c 在肿瘤免疫应答中可能发挥着重要的正性调控作用,能通过促进树突状细胞对抗原的提呈和抑制肿瘤的转移等多种机制在肿瘤的发生和发展中发挥重要的作用。本研究通过对 144 例胃癌患者临床随访资料的分析发现,CD11c 高表达组患者的 OS 明显优于低表达组,差异有统计学意义,特别是在 III、IV 期胃癌患者中,CD11c 高表达者较低表达者死亡风险明显降低。由此可见,CD11c 的表达水平和患者的预后有关,对判断胃癌患者的预后具有重要的指导意义。本研究还提示 CD11c 在肿瘤微环境中淋巴细胞上的表达

在对抗肿瘤免疫应答中可能起着正性调控作用,参与肿瘤的发生和发展等多个过程,从而影响患者的预后。但 CD11c 在肿瘤免疫应答中的具体调控机制尚不明确,有待于进一步研究。

综上所述,CD11c 作为粘附分子家族中的一员,在胃癌组织中异常高表达,对肿瘤的生长和转移具有重要的调控作用。CD11c 的表达水平与胃癌患者的性别、肿瘤部位、肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移、病理分级和 TNM 分期等多项病理参数密切相关,且与患者的预后有关。提示 CD11c 可作为胃癌患者预后判断的潜在指标,但其在肿瘤免疫应答中的作用及具体机制还有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, et al. Gastric cancer, version 2. 2013 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(5): 531-546.
- [3] Takenaka S, McCormick S, Safroneeva E, et al. Influence of the tissue microenvironment on Toll-like receptor expression by CD11c + antigen-presenting cells isolated from mucosal tissues [J]. Clin Vaccine Immunol, 2009, 16(11): 1615-1623.
- [4] Fahlen-Yrild L, Gustafsson T, Westlund J, et al. CD11c (high) dendritic cells are essential for activation of CD4 + T cells and generation of specific antibodies following mucosal immunization [J]. J Immunol, 2009, 183(8): 5032-5041.
- [5] Pages F, Berger A, Camus M, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2005, 353(25): 2654-2666.
- [6] 胡文蔚, 蒋敬庭, 吴昌平. 胃癌组织中黏附分子整合素 CD11c 的表达及其与预后的关系 [J]. 中华实验外科杂志, 2011, 28(4): 567-570.
- [7] Lim DH, Kim HS, Park YS, et al. Metastatic lymph node in gastric cancer; is it a real distant metastasis? [J]. BMC Cancer, 2010, 10: 25.
- [8] Duan XZ, Zhuang H, Wang M, et al. Decreased numbers and impaired function of circulating dendritic cell subsets in patients with chronic hepatitis B infection (R2) [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20(2): 234-242.
- [9] Wei H, Wang S, Zhang D, et al. Targeted delivery of tumor antigens to activated dendritic cells via CD11c molecules induces potent antitumor immunity in mice [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(14): 4612-4621.
- [10] Tzeng TC, Chyou S, Tian S, et al. CD11c (hi) dendritic cells regulate the re-establishment of vascular quiescence and stabilization after immune stimulation of lymph nodes [J]. J Immunol, 2010, 184(8): 4247-4257.