

Galectin-3 和 CD44v6 的表达与前列腺癌转移及预后的关系*

赵朋¹ 刘德祥¹ 于斌¹ 张庆皎¹ 田丁¹ 刘博¹
马春磊¹ 胡海龙² 白铁男² 孙光²

【摘要】 目的:探讨 Galectin-3 和 CD44v6 蛋白表达与前列腺癌(PCa)临床病理特征和预后的关系。**方法:**应用免疫组织化学技术检测 45 例 PCa、25 例 PIN 和 20 例 BPH 组织中 Galectin-3 和 CD44v6 蛋白表达,并结合肿瘤的病理学行为和临床随访资料进行分析。**结果:**在 PCa 组织中,Galectin-3 和 CD44v6 阳性表达率分别为(82.2±59.5)%、(75.6±24.0)%,均显著高于 PIN 和 BPH 组织($P<0.05$)。Galectin-3 和 CD44v6 表达与肿瘤分化程度、周围淋巴结转移、远处转移、预后密切相关($P<0.05$)。Galectin-3 和 CD44v6 蛋白表达呈显著正相关($r=0.412, P=0.005$)。**结论:**Galectin-3 和 CD44v6 蛋白表达与 PCa 发生、转移和患者生存期密切相关,联合检测可以对 PCa 的发生、发展、预后及药物治疗提供重要依据。

【关键词】 前列腺癌;Galectin-3 蛋白;CD44V6 蛋白

【中图分类号】 R737.25 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1001-1420(2013)08-0610-04

Expression of Galectin-3 and CD44v6 protein in prostatic carcinoma and its metastasis and prognosis

ZHAO Peng¹ LIU Dexiang¹ YU Bin¹ ZHANG Qingjiao¹ TIAN Ding¹ LIU Bo¹
MA Chunlei¹ HU Hailong² BAI Tienan² SUN Guang²

(¹Department of Urology, Tianjin Forth Central Hospital, Tianjin, 300140, China;

²Department of Urology, the Second Hospital of Tianjin Medical University)

Corresponding author: ZHAO Peng, E-mail: zhaopeng198607.27@163.com

Abstract Objective: To investigate the expression of Galectin-3 and CD44v6 protein in prostatic carcinoma and their relationship with metastasis and prognosis. **Methods:** Immunohistochemical staining was used to detect the expression of Galectin-3 and CD44v6 protein in 45 cases of prostatic carcinoma, 25 cases of PIN and 20 cases of BPH. The study was also combined with analysis of the pathological behavior and clinical follow-up survey of prostatic carcinoma. **Results:** The positive expression rate of Galectin-3 and CD44v6 was (82.2%±59.5%), (75.6%±24.0%), which was higher than that in PIN and BPH ($P<0.05$). The expression of Galectin-3 and CD44v6 was closely related to the degree of histological grade, metastasis of lymph node, distant metastasis and prognosis of patients ($P<0.05$). Positive correlation was found between Galectin-3 and CD44v6 protein ($r=0.412, P=0.005$). **Conclusion:** These data suggest that the expression of Galectin-3 and CD44v6 is closely related to carcinogenesis, metastasis and survival rate in prostatic carcinoma patients. The combined detection of Galectin-3 and CD44v6 proteins can be used to evaluate the incidence of prostate carcinoma development, prognosis, and provide an important basis for drug treatment.

Key words prostatic carcinoma; Galectin-3; CD44v6

前列腺癌(PCa)是影响老年男性健康的常见恶性肿瘤之一,其发病率因种族和地区间的差异而有所不同。在我国,随着人口老龄化社会进程加快,PCa 已成为常见恶性肿瘤,且有发病年龄年轻化的趋势。PCa 早期常无症状,所以许多患者因未能得到早期诊断失去了最佳治疗时机,因此,早期

诊断、干预及治疗该疾病,是提高治愈率和生存率的关键。我们采用免疫组织化学方法对 PCa、上皮内瘤变(PIN)和 BPH 组织进行 Galectin-3 和 CD44v6 蛋白检测,并结合临床资料分析,以探讨二者表达与 PCa 发生、发展和预后的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2006 年 7 月~2012 年 6 月间天津医科大学第二附属医院和天津市第四中心医院手术切除,经病理检查证实的 PCa 标本 45 例。患者均为初治者,术前未经内分泌治疗或放疗,年龄 51~87

* 基金项目:天津市应用基础及前沿技术研究计划基金资助项目(编号 09JCYBJC27800);天津市卫生局科技基金资助项目(编号 09KZ90)

¹天津市第四中心医院泌尿外科(天津,300140)

²天津医科大学第二医院泌尿外科

通信作者:赵朋, E-mail: zhaopeng198607.27@163.com

岁,中位年龄 70 岁。根据 WHO(Mostofi)分级系统进行病理分级:高分化癌 13 例,中分化癌 22 例,低分化癌 10 例。按国际 TNM 临床分期标准,将 45 例前列腺癌分成两组:低分期组($T_1 \sim T_2$ 期)26 例,高分期组($T_3 \sim T_4$ 期)19 例。发生周围淋巴结转移者 31 例,无淋巴结转移者 14 例。有远处转移者 17 例,无远处转移者 28 例。选取同期手术切除的 PIN 标本 25 例,BPH 标本 20 例作为对照,患者年龄 60~78 岁,中位年龄 69 岁。

1.2 试剂与方法

兔抗人 Galectin-3 和兔抗人 CD44v6、广谱 SABC 试剂盒均购自武汉博士德生物工程公司,采用 SABC 染色方法。用已知的乳腺癌阳性切片作为阳性对照,PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.3 结果判定

DAB 显色后,Galectin-3 为胞质和胞核出现棕黄色颗粒者为 Galectin-3 阳性细胞。CD44v6 主要为细胞质及部分胞膜着色呈棕黄色颗粒。光镜下每张切片选取 5 个有代表性的高倍视野($400\times$),每个视野随机计数 500 个前列腺肿瘤细胞或前列腺细胞,计算阳性细胞百分率。每个指标的染色结果以其标记指数(Label index, LI)表示,LI=阳性细胞数/细胞计数的总数。

1.4 统计学处理

数据经 SPSS17.0 统计软件处理,采用秩和检验及卡方检验,使用 Spearman 等级相关分析相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Galectin-3 在 PCa、PIN 及 BPH 中的表达

Galectin-3 在 PCa 组织中的阳性表达率为 $(82.2 \pm 59.5)\%$,染色阳性率显著高于 PIN($\chi^2 = 4.155, P = 0.042$)、BPH 组织($\chi^2 = 23.011, P = 0.000$)(表 1)。Galectin-3 的阳性率与肿瘤临床分期($\chi^2 = 8.759, P = 0.033$)、分化程度($\chi^2 = 19.359, P = 0.004$)、周围淋巴结转移($\chi^2 = 11.844, P = 0.008$)、远处转移($\chi^2 = 8.533, P = 0.036$)呈正相关($P < 0.05$)(图 1A、B、C)(表 2)。

2.2 CD44v6 在 PCa、PIN 及 BPH 中的表达

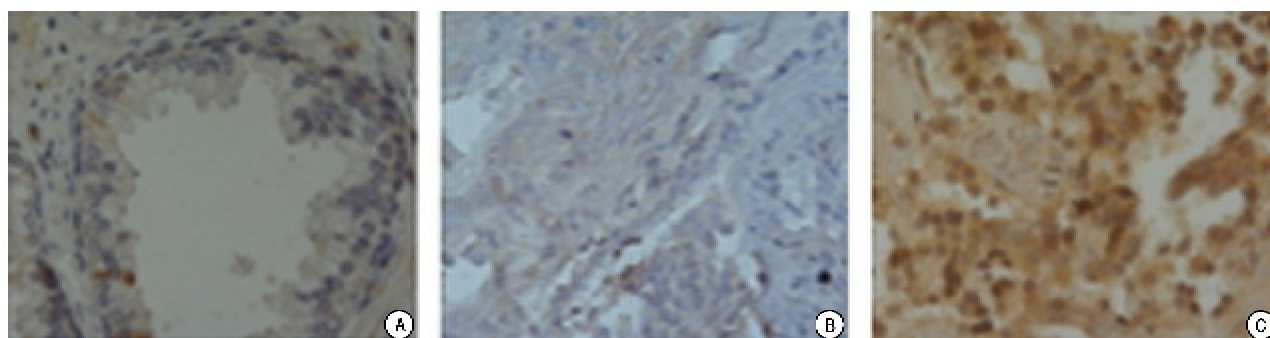
CD44v6 在 PCa 组织中的阳性表达率为 $(75.6 \pm 24.0)\%$,染色阳性率显著高于 PIN($\chi^2 = 4.04, P = 0.045$)、BPH 组织($\chi^2 = 20.71, P = 0.000$)(表 1)。CD44v6 的阳性率与肿瘤分化程度($\chi^2 = 13.619, P = 0.034$)、周围淋巴结转移($\chi^2 = 8.627, P = 0.035$)、远处转移($\chi^2 = 11.982, P = 0.007$)呈正相关($P < 0.05$)(图 2A、B、C)(表 2)。

2.3 Galectin-3、CD44v6 的表达与 PCa 患者预后的关系

45 例 PCa 患者中,术后 5 年获得随访 37 例,生存 21 例,Galectin-3 和 CD44v6 阳性表达率分别为 61.9% ($13/21$)、 57.1% ($12/21$)。死亡 16 例,Galectin-3 和 CD44v6 阳性表达率分别为 93.8% ($15/16$)、 87.5% ($14/16$)(表 3)。

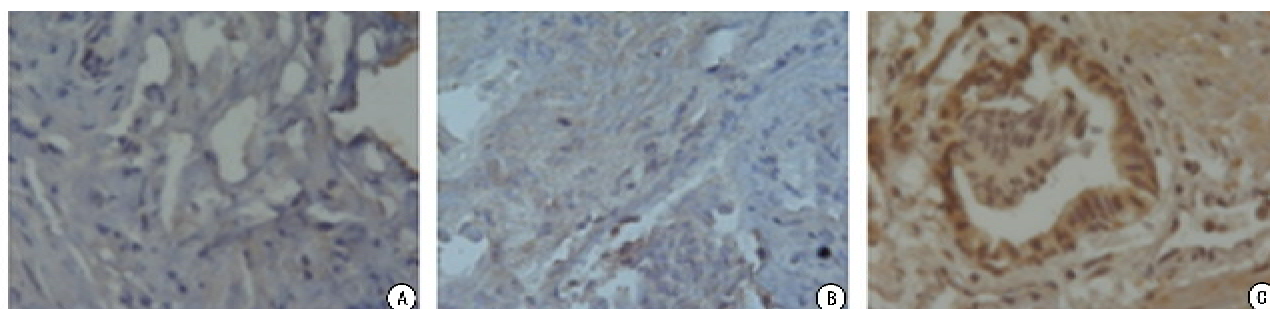
2.4 Galectin-3、CD44v6 在 PCa 中表达的相关性

通过对 PCa 中 Galectin-3 和 CD44v6 蛋白表



A: 在 BPH 中的表达(SABC, $400\times$); B: 在 PIN 中的表达(SABC, $400\times$); C: 在 PCa 中的表达(SABC, $400\times$)

图 1 Galectin-3 在 BPH、PIN、PCa 组织中的表达情况



A: 在 BPH 中的表达(SABC, $400\times$); B: 在 PIN 中的表达(SABC, $400\times$); C: 在 PCa 中的表达(SABC, $400\times$)

图 2 CD44v6 在 BPH、PIN、PCa 组织中的表达情况

达的相关性分析, Galectin-3 与 CD44v6 的表达呈正相关($r=0.412$, $P=0.005$)(表 4)。

表 1 Galectin-3 及 CD44v6 在 PCa、PIN 及 BPH 组织中的表达情况

项目	例数	Galectin-3		阳性率/%	CD44v6		阳性率/%
		-	+~++++		-	+~++++	
BPH	20	16	4	20.0	17	3	15.0
PIN	25	10	15	60.0	12	13	52.0
PCa	45	8	37	82.2	11	34	75.6

表 2 Galectin-3 及 CD44v6 在 PCa 组织中的表达与临床有关参数之间的相关性

病理特征	Galectin-3				P 值	CD44v6				P 值
	-	+	++	+++		-	+	++	+++	
分化程度										
低	1	1	5	3		1	1	3	5	
中	1	0	5	16	0.004	3	7	2	10	0.034
高	6	2	2	3		7	0	1	5	
淋巴转移										
有	2	1	10	18	0.008	4	6	6	15	0.035
无	6	2	2	4		7	2	0	5	
远处转移										
有	1	2	8	6	0.036	2	7	3	5	0.007
无	7	1	4	16		9	1	3	15	
临床分期										
I~II	6	3	9	8	0.033	9	3	5	9	0.075
III~IV	2	0	3	14		2	5	1	11	

表 3 Galectin-3、CD44v6 与 PCa 预后的关系

随访结果	总例数	Galectin-3				CD44v6			
		+	-	χ^2	P 值	+	-	χ^2	P 值
生存	21	13	8	5.003	0.025	12	9	4.006	0.045
死亡	16	15	1			14	2		

表 4 Galectin-3 及 CD44v6 在前列腺癌中表达的相关性

Galectin-3	CD44v6		r	P 值
	+	-		
+	31	6	0.412	0.005
-	3	5		

3 讨论

Galectin-3 是动物血凝素 Lectin 家族成员之一, 因与含 β -半乳糖苷残基的糖复合物具有很高的亲和力而得名^[1]。Galectin-3 能通过与细胞表面的糖蛋白或糖脂结合参与许多生理和病理过程, 包括细胞间粘附、细胞生长调节、炎症反应、免疫调节、肿瘤的转化以及细胞的凋亡等^[2,3]。近年来研究发现, Galectin-3 在多种肿瘤中呈高表达, 并与肿瘤恶性程度、侵袭、转移和患者的生存期相关^[4,5]。本研究发现, 在 PCa 组织中 Galectin-3 高表达, 显著

高于 PIN; 在 PIN 组织中的阳性表达率为 60%, 显著高于 BPH 组织中的表达($P<0.05$), 其表达在不同分化程度细胞间的差异有统计学意义。同时本研究还表明, 随着前列腺癌分化程度的降低、临床分期的升高、周围淋巴结的转移、远处转移及患者生存年龄的缩短, Galectin-3 表达阳性率明显高于高分化、未发生转移和生存年龄较长的患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。提示 Galectin-3 蛋白的高表达与前列腺癌细胞的分化程度、癌细胞高侵袭能力、淋巴结转移等有一定相关性, 可作为一个潜在的前列腺癌发病与浸润转移的敏感指标。

CD44v6 是一种变异型的 CD44 分子, 是位于人类第 11 号染色体短臂上的基因编码的细胞粘附分子, 是一种整合膜蛋白, 主要参与细胞之间及细胞与基质之间的特异性粘附过程, 并在肿瘤细胞的生长、浸润和转移中起重要作用^[6]。CD44v6 与其相应配体结合, 能激活 MAPK 途径, 直接促进肿瘤细胞的增殖, 避免肿瘤细胞发生凋亡^[7]。它的表达与多种恶性肿瘤的生长、转移及预后密切相关。近年发现, CD44v6 的过量表达与多种人体恶性肿瘤的发生发展、侵袭和转移密切相关, 甚至被认为 CD44v6 可作为肿瘤独立的预后指标^[8,9]。本研究结果显示在 PCa 组织标本中, CD44v6 的阳性表达率为(75.6%±24.0%), 显著高于 PIN 组和 BPH 组, 比较有统计学意义($P<0.05$)。同时从本研究中可以看出, CD44v6 的表达率与临床分期无明显相关性, 无统计学意义($P>0.05$); 而与前列腺癌的分化程度、肿瘤周围淋巴结的转移、远处转移及患者生存年龄的缩短有相关性。这与相关文献报道^[10]指出 CD44v6 的表达能使瘤细胞获得淋巴细胞的伪装, 逃避人体免疫系统的识别和杀伤, 更易于进入淋巴结, 形成转移相佐。CD44v6 的检测有助于对晚期前列腺癌的诊断, 可以认为是前列腺癌转移潜能和预后的标志。

本研究结果显示, 在前列腺癌中 Galectin-3 和 CD44v6 蛋白表达呈显著正相关, 提示两者在前列腺癌的发生发展、临床进展和浸润转移的病理过程中可能存在若干个中间环节将两者联系起来, 共同参与了前列腺癌的演化过程。因此联合检测 Galectin-3 和 CD44v6 可发挥二者的协同作用, 有助于前列腺癌的诊断、恶性程度的评估及药物靶向治疗提供依据, 并能为临床医生判断病人预后提供重要的线索。

【参考文献】

- 1 Szöke T, Kayser K, Trojan I, et al. The role of microvascularization and growth/adhesion-regulatory lectins in the prognosis of non-small cell lung cancer in stage II [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2007, 31: 783-787.

(下转第 615 页)

- Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ or $=$ 4.0 ng per milliliter [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2239—2246.
- 2 Roehl K A, Antenor J A, Catalona W J. Serial biopsy results in prostate cancer screening study[J]. *J Urol*, 2002, 167: 2435—2439.
 - 3 Pepe P, Dibenedetto G, Gulletta M, et al. Prostate cancer detection after one or more negative extended needle biopsy: results of a multicenter case-findings protocol[J]. *Arch Ital Urol Androl*, 2010, 82: 95—99.
 - 4 那彦群,叶章群,孙光主编. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南(2011 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 128—129.
 - 5 Radhakrishnan S, Dorkin T J, Sheikh N, et al. Role of transition zone sampling by TURP in patients with raised PSA and multiple negative transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies. [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2004, 7: 338—342.
 - 6 Pepe P, Candiano G, Fraquetta F, et al. Is transition zone sampling at repeated saturation prostate biopsy still useful[J]? *Urol Int*, 2010, 85: 324—327.
 - 7 Chen Y T, Chiang P H, Hsu C C, et al. Simultaneous transurethral resection of prostate and prostate needle biopsy in patients with acute urinary retention and elevated prostate specific antigen levels[J]. *Chang Gung Med J*, 2009, 32: 417—422.
 - 8 Roehrborn C G, McConnell J D, Lieber M, et al. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia [J]. *J Urol*, 1999, 53: 473—480.
 - 9 Semjonow A, De Angelis G, Oberpenning F, et al. The clinical impact of different assays for prostate specific antigen[J]. *BJU Int*, 2000, 86: 590—597.
 - 10 Onder A U, Yalcin V, Arar O, et al. Impact Of trallsion zone biopsies in detection and evaluation of prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 1998, 33: 542—548.
 - 11 Djavan B, Ravery V, Zlotta A, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop[J]? *J Urol*, 2001, 166: 1679—1683.
 - 12 Mochtar C A, Kiemeney L A, Van Riemsdijk M M, et al. Prostate-specific antigen as an estimator of prostate volume in the management of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia[J]. *Eur Urol*, 2003, 44: 695—700.
 - 13 Collins G N, Alexandrou K, Wynn-Davies A, et al. Free prostate-specific antigen "in the field": a useful adjunct to standard clinical practice[J]. *BJU Int*, 1999, 83: 1000—1002.
 - 14 van Renterghem K, van Koevinge G, Achten R, et al. Long-term clinical outcome of diagnostic transurethral resection of the prostate in patients with elevated prostate-specific antigen level and minor lower urinary tract symptoms[J]. *Urol Int*, 2009, 83: 60—65.
 - 15 van Renterghem K, van Koevinge G, Achten R, et al. Prospective study of the role of transurethral resection of the prostate in patients with an elevated prostate-specific antigen level, minor lower urinary tract symptoms, and proven bladder outlet obstruction[J]. *Eur Urol*, 2008, 54: 1385—1392.
 - 16 Van Renterghem K M, Van Kerrebroeck P F, Van Koevinge G A, et al. Role and current situation of TURP in patients with elevated PSA [J]. *Arch Esp Urol*, 2010, 63: 411—419.

(收稿日期:2012-10-03)

(上接第 612 页)

- 2 Nagy N, Legendre H, Engels O, et al. Refined prognostic evaluation in colon carcinoma using immunohistochemical Galectin fingerprinting[J]. *Cancer*, 2003, 97: 1849—1858.
- 3 Hittelet A, Legendre H, Nagy N, et al. Upregulation of Galectins-1 and-3 in human colon cancer and their role in regulating cell migration[J]. *Int J Cancer*, 2003, 103: 370—379.
- 4 Ulmer T A, Keeler V, Loh L, et al. Tumor-associated antigen 90K/Mac-2-binding protein: possible role in colon cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2006, 98: 1351—1366.
- 5 Endo K, Kohnoe S, Tsujita E, et al. Galectins-3 expression is a potent prognostic marker in colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2005, 25: 3117—3121.
- 6 Yoshida R, Kimura N, Harada Y, et al. The loss of E-cadherin, alpha-and beta-catenin expression is associated with metastasis and poor prognosis in invasive breast cancer[J]. *Int J Oncol*, 2001, 18: 513—520.
- 7 Marhaba R, Bourouba M, Zöller M. CD44V6 promotes proliferation by persisting activation of MAP kinases [J]. *Cell Signal*, 2005, 17: 961—973.
- 8 Chen J Q, Zhan W H, He Y L, et al. Expression of heparanase gene, CD44v6, MMP7 and nm23 protein and their relationship with invasion and metastasis of gastric carcinomas[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10: 776—782.
- 9 Rathmell J C. B-cell homeostasis: digital survival or analog growth[J]? *Immunol Rev*, 2004, 197: 116—128.
- 10 Zheng J Y, Wang W Z, Li K Z, et al. Effect of p27 (KIP1) on cell cycle and apoptosis in gastric cancer cells [J]. *Word J Gastroenterol*, 2005, 11: 7072—7077.

(收稿日期:2012-11-19)