论著·临床研究

干细胞标志物 CD44 及 CD90 在卵巢癌组织中的表达及临床意义

马　琳[1],刘杏巧[1],张志革[1],高　敏[1],郑　炜[2]
(1.河北省邢台市第三医院妇科,河北邢台 054000;2.河北省邢台市人民医院整形烧伤科,河北邢台 054000)

摘　要:目的　研究干细胞标志物 CD44 及 CD90 在卵巢癌组织中的表达及意义。**方法**　该院接受手术治疗的卵巢癌患者 45 例纳入研究组,取同期行子宫肌瘤切除手术的患者 45 例纳入对照组。采用免疫组化法分别检测两组患者卵巢组织中干细胞标志物 CD44 及 CD90 的表达情况,并分析 CD44 及 CD90 的表达与患者 1 年生存率的关系。**结果**　研究组的 CD44 及 CD90 表达阳性率分别为 64.44%、68.89%,均明显高于对照组的 0.00%、0.00%。临床分期Ⅲ～Ⅳ期、组织学分级 G2+G3 期及有淋巴结转移的卵巢癌组织中 CD44 表达阳性率分别为 86.36%、88.46%、88.24%,明显高于临床分期Ⅰ～Ⅱ期、组织学分级 G1 期及无淋巴结转移卵巢癌组织的 43.48%、31.58%、50.00%。临床分期Ⅲ～Ⅳ期、组织学分级 G2+G3 期及有淋巴结转移的卵巢癌组织中 CD90 表达阳性率分别为 90.91%、92.31%、88.24%,明显高于临床分期Ⅰ～Ⅱ期、组织学分级 G1 期及无淋巴结转移卵巢癌组织的 47.83%、36.84%、57.14%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对 45 例卵巢癌患者进行为期 1 年的预后随访,其中 CD44 表达阳性患者的生存率为 62.07%,低于 CD44 表达阴性患者的 87.50%,而 CD90 表达阳性患者的生存率为 64.52%,低于 CD90 表达阴性患者的 85.71%,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论**　干细胞标志物 CD44 及 CD90 的表达可能参与了卵巢癌的发生、发展、转移及浸润过程,且两者的表达水平可作为临床上评估预后的生物学指标。

关键词:卵巢癌;　干细胞标志物;　CD44;　CD90;　表达
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.04.009　　**中图法分类号:**R713.6/R446.6
文章编号:1673-4130(2018)04-0415-04　　**文献标识码:**A

Expression and clinical significance of stem cell markers CD44 and CD90 in ovarian cancer tissue

MA Lin[1],*LIU Xingqiao*[1],*ZHANG Zhige*[1],*GAO Min*[1],*ZHENG Wei*[2]
(1.*Department of Gynecology*,*the Third Hospital of Xingtai in Hebei Province*,*Xingtai*,*Hebei* 054000,*China*;2.*Department of Orthopedics and Burns*,*Xingtai People's Hospital of Hebei*,*Xingtai*,*Hebei* 054000,*China*)

Abstract:Objective　To study the expression and clinical significance of stem cell markers CD44 and CD90 in ovarian cancer tissue. **Methods**　A total of 45 ovarian cancer patients received surgery resection were collected into the study group,45 patients received hysteromyomectomy were collected into the control group. Immunohistochemical method was used to detect the expression of stem cell markers CD44 and CD90 in the ovarian tissue of two groups,then the relationships between the expression of CD44,CD90 and 1 year survival rate were analyzed. **Results**　The positive rates of CD44 and CD90 in the study group were 64.44% and 68.89%,which were significant higher than those of 0.00% and 0.00% in the control group. The positive rates of CD44 in tissues of clinical staging Ⅲ－Ⅳ stage,histological grade G2+G3 stage and with lymph node metastasis were 86.36%,88.46%,88.24% respectively,which were significant higher than 43.48%,31.58%,50.00% in Ⅰ－Ⅱ period clinical stage,histological grade G1 phase and without lymph node metastasis. The positive rates of CD90 in tissues of clinical staging Ⅲ－Ⅳ stage,histological grade G2+G3 stage and with lymph node metastasis were 90.91%,92.31%,88.24% respectively,which were significant higher than 47.83%,36.84%,57.14% in Ⅰ－Ⅱ period clinical stage,histological grade G1 phase and without lymph node metastasis,the differences had statistical significance($P<0.05$). Follow-up was conducted for 45 cases of patients with ovarian cancer,the survival rate of CD44 positive patients was 62.07%,less than patients with CD44 negative expression 87.50%,the survival rate of CD90 positive patients was 64.52%,less than patients with CD90 negative expression 85.71%,but the differences had no statistical significance($P>0.05$). **Conclu-**

作者简介:马琳,女,主治医师,主要从事妇科肿瘤等方面研究。

本文引用格式:马琳,刘杏巧,张志革,等.干细胞标志物 CD44 及 CD90 在卵巢癌组织中的表达及临床意义[J].国际检验医学杂志,2018,39(4):415-418.

sion　The expression of stem cell markers CD44 and CD90 might be involved in the occurrence and development of ovarian cancer, metastasis and infiltration process, and the expression level of the two markers could be used as clinical assessment of biological indicators of prognosis.

Key words: ovarian cancer;　stem cell markers;　CD44;　CD90;　express

卵巢癌属于较为常见的女性恶性肿瘤，具有较高的致死率，有 75%患者一经确诊已处于晚期[1]。对卵巢癌患者予以准确的早期诊断尤为重要，有利于极早对患者进行针对性治疗，从而改善患者预后[2]。有报道显示 CD44 及 CD90 均为肿瘤干细胞标志物[3-4]，虽然两者在肿瘤组织中所占比例极少，但其与肿瘤的形成、进展及恶化均存在密切关系。本文分析了 CD44 及 CD90 在卵巢癌组织中的表达及意义，以期为卵巢癌病情严重程度的评估，治疗方案的制订及判断预后提供参考数据。

1　资料与方法

1.1　一般资料　将 2015 年 4 月至 2016 年 4 月邢台市第三医院接收手术治疗的卵巢癌患者 45 例纳入研究组，患者年龄 26～72 岁，平均(48.6±14.2)岁。所有患者均经病理检查确诊，根据国际妇产科联盟制定的病理分期标准，Ⅰ期 11 例，Ⅱ期 12 例，Ⅲ期 10 例，Ⅳ期 12 例；组织学分级，高分化(G1 期)19 例，低、中分化(G2＋G3 期)26 例；有淋巴结转移 17 例，无淋巴结转移 28 例；肿瘤直径＜5 cm 者 31 例，直径≥5 cm 者 14 例。同期本院行子宫肌瘤切除术的患者 45 例纳入对照组，患者年龄 27～73 岁，平均(48.8±14.3)岁。两组患者年龄比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者对本研究均知情同意，并签署知情同意书，本研究经本院伦理委员会审核通过后实施。

1.2　方法　所有患者接受手术治疗切除的组织均进行病理检查，所有标本采用 40 g/L 的甲醛溶液进行固定，并予以石蜡包埋处理[5]。检测采用北京中三金桥公司生产的免疫组织化学试剂盒及兔抗人 CD44、兔抗人 CD90 多克隆抗体，严格按照试剂盒说明书进行操作[6]。所有标本均常规脱蜡、抗原修复、DAB 显色及苏木素复染。采用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作阴性对照，同时采用已知阳性染色的卵巢标本作阳性对照。观察卵巢癌组织与正常卵巢组织的 CD44 及 CD90 表达阳性率，同时观察 CD44、CD90 与卵巢癌临床病理特征关系，分析 CD44 及 CD90 的表达与患者 1 年生存率的关系。

1.3　评价标准　CD44 以细胞膜出现黄色或棕黄色颗粒为阳性，同时随机选取每张切片 10 个 400 倍视野，并综合染色强度及阳性细胞所占比例进行判定[7]。染色强度评分：0 分为不着色，1 分为黄色，2 分为棕黄色，3 分为黄褐色[8]。阳性细胞所占比例评分：0 分为阳性细胞，所占比例低于 5%，1 分为阳性细胞，所占比例为 5%～＜25%，2 分为阳性细胞，所占比例为 25%～＜50%[9]，3 分为阳性细胞，所占比例为 50%～74%，4 分为阳性细胞，所占比例大于或等于 75%。染色强度评分×阳性细胞所占比例评分即为综合评分，其中 0 分计为阴性，1～12 分计为阳性[10]。CD90 以细胞质内出现黄色细颗粒为阳性，主要是根据染色阳性评分及染色强度评分进行综合判定。其中染色阳性评分标准如下：着色面积大于 2/3 计为 3 分，着色面积为1/3～2/3 计为 2 分，着色面积小于1/3 计为 1 分，无着色计为 0 分。染色强度评分如下：褐黄色计为 3 分，棕黄色计为 2 分，淡黄色计为 1 分，无色计为 0 分[11]。两项分数和大于或等于 3 分即为阳性，反之即为阴性。

1.4　统计学处理　采用 SPSS20.0 软件进行数据处理及统计学分析，计数资料以例数或百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

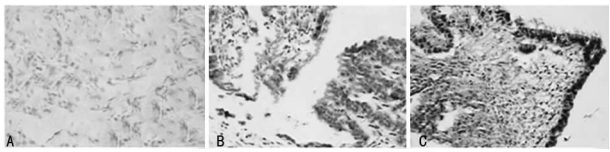
2　结　　果

2.1　两组患者 CD44 及 CD90 表达阳性率情况对比　研究组的 CD44 及 CD90 表达阳性率分别为 64.44%(29/45)、68.89%(31/45)，均明显高于对照组的 0.00%(0/45)、0.00%(0/45)，差异均有统计学意义($\chi^2=42.787$、47.288，$P=0.000$、0.000)。

2.2　卵巢癌组织中 CD44 表达与临床病理特征关系分析　临床分期Ⅲ～Ⅳ期、组织学分级 G2＋G3 期及有淋巴结转移的卵巢癌组织中 CD44 表达阳性率明显高于临床分期Ⅰ～Ⅱ期、组织学分级 G1 期及无淋巴结转移卵巢癌组织的阳性率，差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。CD44 表达在正常卵巢组织及卵巢癌组织中的表达见图 1。

表 1　卵巢癌组织中 CD44 表达与临床病理特征关系分析[n(%)]

病理特征	n	CD44 表达阳性率	χ^2	P
年龄(岁)				
＜50	21	14(66.67)	0.085	0.771
≥50	24	15(62.50)		
临床分期				
Ⅰ～Ⅱ期	23	10(43.48)	9.025	0.003
Ⅲ～Ⅳ期	22	19(86.36)		
组织学分级				
G1 期	19	6(31.58)	15.502	0.000
G2＋G3 期	26	23(88.46)		
淋巴结转移				
有	17	15(88.24)	6.749	0.009
无	28	14(50.00)		
肿瘤直径(cm)				
＜5	31	19(61.29)	0.433	0.511
≥5	14	10(71.43)		



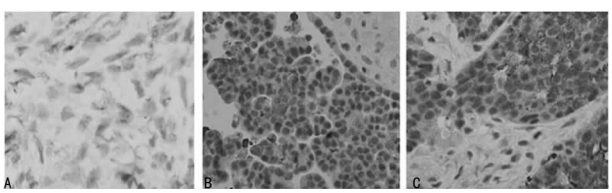
注：A 为 CD44 在正常卵巢组织中的表达（×400）；B 为 CD44 在卵巢癌Ⅱ期组织中的表达（×400）；C 为 CD44 在卵巢癌Ⅳ期组织中的表达（×400）

图 1　CD44 在不同卵巢组织中的表达

2.3　卵巢癌组织中 CD90 表达与临床病理特征关系分析　临床分期Ⅲ～Ⅳ期、组织学分级 G2＋G3 期及有淋巴结转移的卵巢癌组织中 CD90 表达阳性率明显高于临床分期Ⅰ～Ⅱ期、组织学分级 G1 期及无淋巴结转移卵巢癌组织的阳性率，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。见表 2。CD90 在不同卵巢组织中的表达见图 2。

表 2　卵巢癌组织中 CD90 表达与临床病理特征关系分析[n(%)]

病理特征	n	CD90 表达阳性率	χ^2	P
年龄（岁）				
＜50	21	14(66.67)	0.091	0.763
≥50	24	17(70.83)		
临床分期				
Ⅰ～Ⅱ期	23	11(47.83)	9.738	0.002
Ⅲ～Ⅳ期	22	20(90.91)		
组织学分级				
G1 期	19	7(36.84)	15.758	0.000
G2＋G3 期	26	24(92.31)		
淋巴结转移				
有	17	15(88.24)	4.771	0.029
无	28	16(57.14)		
肿瘤直径（cm）				
＜5	31	22(70.97)	0.201	0.654
≥5	14	9(64.29)		



注：A 为 CD90 在正常卵巢组织中的表达（×400）；B 为 CD90 在卵巢癌Ⅱ期组织中的表达（×400）；C 为 CD90 在卵巢癌Ⅳ期组织中的表达（×400）

图 2　CD90 在不同卵巢组织中的表达

2.4　CD44 及 CD90 表达情况与卵巢癌患者预后情况分析　对 45 例卵巢癌患者进行为期 1 年的预后随访，其中 CD44 表达阳性患者的生存率为 62.07%（18/29），低于 CD44 表达阴性患者的 87.50%（14/16）；CD90 表达阳性患者的生存率为 64.52%（20/31），低于 CD90 表达阴性患者的 85.71%（12/14），但差异均无统计学意义（$\chi^2=3.246$，$P=0.072$；$\chi^2=2.109$，$P=0.146$）。

3　讨　　论

卵巢癌发病早期具有较强的隐匿性，是妇科肿瘤中病死率最高的恶性肿瘤[12]。由于临床缺乏早期有效的诊断方法，待到确诊时通常已为中晚期，彻底丧失了手术根治的时机[13]。而肿瘤干细胞学说是近年来发展起来的一门全新理论[14]，有学者认为肿瘤干细胞虽然在全部肿瘤组织中占极少比例，但它却是肿瘤发生与恶化的根源[15]。对肿瘤干细胞进行分子或者形态鉴定的同时进行有效识别和分离是采用肿瘤干细胞治疗的关键环节[16]。肿瘤干细胞属于一种特殊的干细胞类型，其主要具有自我更新、高致瘤性及耐药性的特点[17]，其中卵巢癌干细胞就具有极强的增殖能力及多项分化潜能[13-14]。本文旨在探讨干细胞标志物 CD44 及 CD90 在卵巢癌组织中的表达及临床意义，为临床诊断、治疗及预后提供参考。

本文发现研究组的 CD44 及 CD90 表达阳性率分别为 64.44%、68.89%，均明显高于对照组的0.00%、0.00%。这表明 CD44 及 CD90 的表达与卵巢癌的发生具有一定相关性，可能在此过程中发挥着重要作用。此外，临床分期Ⅲ～Ⅳ期、组织学分级 G2＋G3 期及有淋巴结转移的卵巢组织中 CD44 表达阳性率分别为 86.36%、88.46%、88.24%，明显高于临床分期Ⅰ～Ⅱ期、组织学分级 G1 期及无淋巴结转移的卵巢癌组织的 43.48%、31.58%、50.00%。表明 CD44 可能参与了卵巢癌的发生、发展过程，其表达水平高低可反映患者病情的严重情况，与文献[15-16]的结果类似。其中 CD44 属于多功能细胞表面黏附分子，也是透明质酸的受体，可通过对肿瘤细胞和细胞外基质的结合能力产生影响，进一步促进肿瘤的侵袭及转移[18]。因此，可通过抑制 CD44 的表达从而有效防止卵巢癌的侵袭与转移。本文临床分期Ⅲ～Ⅳ期、组织学分级 G2＋G3 期及有淋巴结转移的卵巢癌组织中 CD90 表达阳性率分别为 90.91%、92.31%、88.24%，明显高于临床分期Ⅰ～Ⅱ期、组织学分级 G1 期及无淋巴结转移卵巢癌组织。提示 CD90 可能在卵巢癌的发生、发展、浸润及转移过程中发挥着重要作用[19-20]。本文对 45 例卵巢癌患者进行为期 1 年的预后随访，结果显示 CD44 阳性患者的生存率低于 CD44 阴性患者，而 CD90 阳性患者的生存率低于 CD90 阴性的患者，但差异无统计学意义（$P>0.05$），可能与本文的样本量较少有关，在今后的研究中应增大样本量，以获取更为可靠的数据。

综上所述，临床可通过检测干细胞标志物 CD44 及 CD90 的表达，从而有效判断卵巢癌患者的病情严重程度及肿瘤细胞转移情况，且对患者预后情况具有一定的参考价值。

参考文献

[1] 吴文娟，王琪，张玮，等. 卵巢上皮性癌铂类耐药患者血清中耐药相关的差异表达蛋白质的筛选及其临床价值[J]. 中华妇产科杂志，2016，51(7)：515-523.

[2] 张荷，张纳，袁蒙蒙，等. 高表达 ALDH1 对卵巢癌 HEY 细胞株干细胞特性的影响[J]. 实用妇产科杂志，2016，32(5)：392-396.

[3] 盛慧，陈慧，潘丽，等. 卵巢癌患者腹水中 CD90(+)细胞促进肿瘤细胞腹腔播散[J]. 中国妇幼保健，2015，30(24)：4216-4219.

[4] 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.

[5] 刘亚红，孙蓓. 卵巢癌组织中 Cyclin E 和 Cyclin D 表达水平特征及临床意义[J]. 标记免疫分析与临床，2016，23(3)：294-296.

[6] 周焕城，彭广福，宋越，等. 肝细胞肝癌组织中 CD90 表达与临床病理参数的关系[J]. 新疆医科大学学报，2016，11(2)：203-206.

[7] 蒋欣，张亚军，江月，等. 子宫颈鳞状细胞癌中 IMP3 和 CD44 v6 的表达及意义[J]. 广东医学，2016，37(12)：1843-1846.

[8] 余天雾，龚建平，郭丹，等. 乳腺癌肿大腋窝淋巴结中 BCSCs 相关基因表达与肿瘤复发、转移的关系[J]. 重庆医学，2016，45(9)：1223-1227.

[9] 开蕾，张二春，彭钧. 膀胱尿路上皮癌组织 CD44 V6、GATA-3 的表达变化及与肿瘤病理分级的关系[J]. 山东医药，2016，56(9)：75-76.

[10] 张静. MTA1、BRMS1、GRIM19、GW112 在卵巢子宫内膜异位囊肿组织中表达的实验研究[D]. 长沙：中南大学，2013.

[11] 郑曦. 维生素 D 受体表达与非小细胞肺癌上皮间质转化相关性分析[D]. 福州：福建医科大学，2014.

[12] 黄雪梅，赵咏梅，蒲泽晏，等. 血清 CA125、HE4 及 MMP-9 联合检测在卵巢癌早期诊断中的临床价值研究[J]. 标记免疫分析与临床，2016，23(9)：1029-1032.

[13] 田峰，易梦璐，齐素文，等. 联合检测 HE4、CA125 和 CYFRA21-1 在卵巢癌诊断中的应用[J]. 检验医学，2014，29(7)：697-700.

[14] 钟艳平，孟泳圳，苏节，等. 干细胞标志物在卵巢癌 SKOV3 细胞侧群细胞中的表达[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志，2014，21(5)：521-525.

[15] 袁杭，刘斌，铁娅滕，等. 结直肠癌组织中 CD44+/SOX2+肿瘤干细胞的分布及形态特征[J]. 中国组织工程研究，2017，21(9)：1329-1333.

[16] 张战. 卵巢癌干细胞的分离，培养及其抗原鉴定[D]. 重庆：重庆理工大学，2013.

[17] 敬宏，牛晓宇，陈亚丽，等. Numb 蛋白在上皮性卵巢癌中的表达及其与 CD117、CD133、ALDH1 的关系[J]. 四川大学学报(医学版)，2016，47(6)：878-882.

[18] 黄丽珊，卢碧燕，李仲均，等. CD44v6 在卵巢上皮性肿瘤中的表达及其对卵巢癌细胞株侵袭和迁移能力的影响[J]. 现代肿瘤医学，2016，24(4)：625-629.

[19] NAKAMURA K, SAWADA K, KINOSE Y, et al. Exosomes promote ovarian cancer cell invasion through transfer of CD44 to peritoneal mesothelial cells[J]. Mol Cancer Res, 2017, 15(1): 78-92.

[20] 刘智慧，向志辉. 卵巢癌 CD90+肿瘤干细胞的生物学特性[J]. 中国组织工程研究，2016，20(10)：1468-1473.

(收稿日期：2017-08-19　修回日期：2017-10-25)

(上接第 414 页)

document: M100-S15[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2015.

[3] 高春明，李家斌，赵守松，等. 产超广谱 β-内酰胺酶大肠埃希菌耐药性分析[J]. 蚌埠医学院学报，2008，33(5)：531-532

[4] 欧阳育琪，林应标，黄红卫，等. 多重耐药菌感染的临床分析和耐药性监测[J]. 实用预防医学，2010，17(3)：453-455.

[5] 杜红梅，崔琳娟，李桂梅. 医院感染病原菌分布及耐药性调查分析[J]. 临床误诊误治 2016，29(B10)：61-63

[6] 曹鸿霞，熊自忠，等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌检测及其耐药性研究[J]. 安徽医科大学学报，2006，41(5)：579-581.

[7] 汪复，朱德妹，胡付品，等. 2012 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志，2013，13(5)：321-330.

[8] 胡付品，朱德妹，汪复，等. 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志，2014，14(5)：365-374.

[9] 姚蕾，刘伟. 安徽省某三级综合医院多重耐药菌临床分布及耐药分析[J]. 中华疾病控制杂志，2015，19(8)：857-859.

[10] 金凤玲，张磊. 多重耐药革兰阴性菌的分离及其药敏谱分析[J]. 中国感染控制杂志，2005，4(2)：157-161.

[11] Centers for Disease Control and Prevention. Staphylococcus aureus resistant to vancomycin-United States, 2002[J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2002, 51(26): 565-567.

[12] 孙建芝，封建凯，李杰，等. 医院内感染多重耐药铜绿假单胞菌耐药性分析及预防对策[J]. 中国实验诊断学，2013，17(8)：1391-1393.

[13] 孙龙，武建. 肺炎克雷伯菌医院感染的临床分布及耐药研究[J]. 实验与检验医学，2012，30(5)：478-480.

[14] 马艳芳. ICU 气管切开患者肺部感染的危险因素分析及干预对策[J]. 中华医院感染学杂志，2013，23(12)：2807-2808.

(收稿日期：2017-07-27　修回日期：2017-10-21)