

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2012.05.012

肝细胞肝癌患者 CD147 P53 的表达及临床意义

赵 明¹ 王为东¹ 李玉军²

(¹ 蒙阴县人民医院, 山东 蒙阴 276200; ² 青岛大学医学院附属医院, 山东 青岛 266071)

摘 要 **目的** 探讨细胞外基质蛋白诱导因子(CD147)和 P53 在肝细胞肝癌(HCC)中的表达及其临床意义。**方法** 采用组织芯片技术和免疫组织化学方法检测 CD147 和 P53 在 272 例肝细胞肝癌中的表达。**结果** 在 272 例 HCC 中,CD147 的表达与组织学分级、临床分期、术后无瘤生存时间、肿瘤的直径、脉管或/和门静脉癌栓相关,与其它指标无关($P>0.05$)。P53 在 HCC 中的表达与术后无瘤生存时间、组织学分级、肝被膜浸润、血中 AFP 含量及淋巴结转移有关,差异具有统计学意义($P<0.05$ 或 0.01),与其它指标无关($P_{\text{均}}>0.05$);HCC 组织中 CD147 阳性表达患者与阴性患者比较,中位复发时间和中位生存时间均缩短,差异具有统计学意义($\chi^2=41.507, P=0.000; \chi^2=36.636, P=0.000$); HCC 组织中 P53 阳性表达患者与阴性患者比较,中位复发时间和中位生存时间均缩短,差异具有统计学意义($\chi^2=10.046, P=0.002; \chi^2=10.279, P=0.001$),两者之间无相关性($r=0.007, P=0.914$)。**结论** HCC 中 CD147 和 P53 的阳性表达与肿瘤的临床预后密切相关,且两者均可作为 HCC 预后不良的判断因子。

关键词 肝细胞肝癌;CD147;P53;组织芯片;免疫组织化学

中图分类号:R735.7 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-9760(2012)10-347-03

Expression and clinical significance of CD147 and P53 in Hepatocellular carcinoma(HCC)

ZHAO Ming, WANG Wei-dong, LI Yu-jun

(People's Hospital of Mengyin County, Mengyin 276200, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of CD147 and P53 and their clinical significance in HCC. **Methods** The expression of CD147 and P53 was determined by tissue microarray and immunohistochemistry (IHC) in 272 cases of HCC. **Results** The positive expression of CD147 were closely correlated to the histological grade, the TNM clinical stage, the survival months with no tumor after operation, the diameter of tumor and the embolus of cancer in aqueduct or portal vein, but not to the other marker ($P>0.05$). The expression of P53 in HCC were closely correlated to the survival months with no tumor after operation, the histological grade, the involucre invasion in liver, the quantity of AFP in blood and lymph node metastasis, but not to other marker ($P>0.05$). Among the patients of positive expression of CD147, their middle relapsing months and middle survival months were shorter and had closely correlation ($\chi^2=41.507, P=0.000; \chi^2=36.636, P=0.000$) compared with the patients of negative expression. And among the patients of positive expression of P53, their middle relapsing months and middle survival months were shorter and have closely correlation ($\chi^2=10.046, P=0.002; \chi^2=10.279, P=0.001$) compared with the patients of negative expression. The expression of CD147 had no correlation with the expression of P53 ($r=0.007, P=0.914$). **Conclusion** The positive expression of CD147 and P53 closely correlate with the clinical prognosis of HCC and a poor prognosis of HCC probably.

Key words: Hepatocellular carcinoma; CD147; P53; Tissue microarray; Immunohistochemistry

原发性肝癌是常见的人类消化系统恶性肿瘤之一,在全球癌症发病率中已上升为第 3 位,目前在我国的第 2 位^[1],在原发性肝癌中 90% 为肝细胞肝癌(Hepatocellular carcinoma HCC),浸润和转移是 HCC 最重要的恶性生物学行为,肿瘤侵袭的发生是肿瘤细胞与其微环境相互作用的结果,促

使肿瘤细胞从原发病灶通过血液或淋巴液浸润到邻近器官,从而诱发转移。降解细胞外基质成为肿瘤细胞浸润和转移的必备能力。降解细胞外基质主要依靠蛋白水解酶,其中以基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase MMP)最为重要,CD147 又称为细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(extracel-

lular matrix metalloproteinase inducer EMM-PRIN),可刺激肿瘤细胞和周围间质成纤维细胞产生 MMP,其可能参与了肿瘤细胞的浸润和转移。突变型 P53 在肿瘤的发生发展中具有重要的作用。本文通过对 CD147 和 P53 在 HCC 中阳性表达的研究,旨在探讨其阳性表达与 HCC 发生发展的关系。

1 材料与方法

1.1 标本来源

选自青岛大学医学院病理科 2004 年 1 月至 2009 年 12 月经 10% 中性福尔马林固定、石蜡包埋的 386 例原发性肝癌组织。在 386 例原发性肝癌中术后失访 28 例(失访率 7.25%),术前曾行肝动脉栓塞化疗 18 例,非 HCC 25 例,随访不足 24 个月 43 例,剩余 272 例纳入分析。其中男性 228 例,女性 44 例;最大年龄 82 岁,最小年龄 27 岁,中位年龄 55.5 岁。

1.2 试剂与方法

1.2.1 组织芯片构建 根据 HE 染色的切片确定具有代表性的病变部位,应用组织芯片构建仪制备组织芯片,取样针直径 1.5mm,组织芯片间距 1.0mm。

1.2.2 免疫组织化学染色 采用免疫组织化学 SP 法,兔抗人单克隆抗体 CD147 和 P53 均来自北京中杉生物有限公司,用 PBS 代替一抗作为阴性对照,CD147 用食管鳞状细胞癌、P53 用乳腺癌作为阳性对照。

1.3 结果判定

CD147 以肿瘤细胞内出现棕黄色颗粒为阳性,阳性部位主要在细胞膜和细胞质,P53 阳性部位为细胞核。以阳性细胞所占百分比分为 4 级计分:阳性细胞率 $\leq 5\%$ 为 0 分,阳性细胞率 $6\% \sim 25\%$ 为 1 分, $26\% \sim 50\%$ 为 2 分, $> 51\%$ 为 3 分。按强度来分:不着色为 0 分,黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,黄褐色为 3 分。两种评分结果相加除以 2 得出最后评分,0 分为阴性(-),0.5 或 1 分为弱阳性(+),1.5 或 2 分为阳性(++),2.5 或 3 分为强阳性(+++)^[2],把“-”~“弱+”作为“阴性”处理,把“++”~“+++”作为“阳性”处理。

1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件处理。

2 结果

2.1 CD147 和 P53 的表达与 HCC 患者临床病理

特征的关系

CD147 的表达 HCC 患者的组织学分级、临床分期、术后无瘤生存时间、肿瘤的直径、脉管/和门静脉癌栓相关,与性别、年龄、肝硬化、血中 AFP 含量、HBV 感染、淋巴结转移、病灶数、肝被膜浸润及卫星灶无关($P > 0.05$)。P53 在 HCC 中的表达与术后无瘤生存时间、组织学分级、肝被膜浸润、血中 AFP 含量及淋巴结转移相关,与患者性别、年龄、病灶数目、肿瘤直径、肝硬化、HBV 感染、卫星灶、脉管癌栓及临床分期无关($P_{均} > 0.05$)。见表 1。

表 1 原发性肝细胞肝癌中 CD147 和 P53 的表达与临床病理参数的关系

临床病理参数	n	CD147				P53			
		+	%	χ^2	P	+	%	χ^2	P
性别									
男	228	170	74.6	0.771	0.380	28	12.3	0.433	0.510
女	44	30	68.27			7	15.9		
年龄									
≤ 60	200	143	73.7	0.012	0.915	27	13.9	0.665	0.415
> 60	72	57	73.1			8	10.3		
肝硬化									
有	227	169	74.4	0.597	0.440	28	12.3	0.347	0.556
无	45	31	68.9			7	15.6		
血中 AFP									
≤ 20	116	85	73.3	0.208	0.901	12	10.3	8.443	0.015
20~400	77	58	75.3			17	22.1		
> 400	79	57	72.2			6	7.6		
HBV 感染									
阴性	45	29	64.4	2.287	0.131	4	8.9	0.761	0.383
阳性	227	171	75.3			31	13.7		
组织分级									
G1/G2	179	116	64.8	20.476	0.000	16	8.9	7.209	0.007
G3	93	84	90.3			19	20.4		
临床分期									
I/II	242	171	70.7	9.274	0.002	29	12.0	1.530	0.216
III	30	29	96.7			6	20.0		
术后无瘤生存									
$\leq 1a$	114	105	92.7	34.773	0.000	22	19.3	7.238	0.007
$> 1a$	158	95	60.1			13	8.2		
肿瘤直径									
$\leq 5cm$	138	89	64.5	11.753	0.001	15	10.9	0.997	0.318
$> 5cm$	134	84	62.7			20	14.9		
脉管/门静脉癌栓									
有	41	40	97.6	14.325	0.000	5	12.2	0.019	0.889
无	131	160	69.3			30	13.0		
淋巴结转移									
有	13	12	92.1	2.473	0.116	4	30.8	3.902	0.048
无	159	188	72.6			31	12.0		
病灶数									
1	248	182	73.4	0.029	0.864	29	11.7	3.456	0.063
> 1	24	18	7			6	25.0		
肝被膜浸润									
无	99	69	69.7	1.175	0.278	6	6.1	6.433	0.011
有	173	131	75.7			29	16.8		
卫星灶									
无	143	176	72.4	1.421	0.433	30	12.3	0.554	0.457
有	26	22	75.1			5	17.2		

2.2 CD147 和 P53 的表达情况与 HCC 患者无瘤生存和总生存期的关系

Kaplan-Meier 生存分析显示,HCC 中 CD147 表达呈阳性患者中位复发时间和总生存期较阴性表达短,差异有统计学意义($P=0.000$);HCC 中 P53 表达呈阳性患者中位复发时间和总生存期较阴性表达短,差异有统计学意义($P=0.001$)。见表 2。

表 2 CD147 和 P53 的表达与 HCC 患者无瘤生存和总生存期的关系

临床病理指标	无瘤生存期			总生存期		
	中位复发时间(月)	Log-rank 检验 χ^2	P	中位生存时间(月)	Log-rank 检验 χ^2	P
CD147						
阴性	48.00	41.507	0.000	60.00	36.636	0.000
阳性	13.00			24.00		
P53						
阴性	34.00	10.046	0.002	42.00	10.279	0.001
阳性	7.00			15.00		

2.3 HCC 中 CD147 和 P53 蛋白表达的相关性

CD147 和 P53 蛋白的表达无明显相关性($r=0.007$, $P=0.914$)。

3 讨论

研究表明,CD147 可作为评价肿瘤预后不良的一个指标,尤其是高表达,往往提示着肿瘤的不良预后。张力等^[3]研究发现,CD147 的表达与肝癌的大小、pTMN 分期、门静脉癌栓和甲胎蛋白表达水平显著相关,阳性表达患者的无瘤生存率明显低于阴性表达患者,同时 CD147 的表达与肝癌患者术后复发呈显著相关性。李振宇等^[4]也发现 CD147 的表达与肝癌的肿瘤大小、TNM 分期、肿瘤分化程度、门静脉癌栓和术后复发呈正相关($P<0.05$),与年龄、性别、甲胎蛋白水平无相关性。与本实验研究结果基本一致。汤北岭等^[5]设计出了两条阻断 CD147 基因表达的 RNAi 序列,并成功克隆至载体 CD147/siRNA,成功地下调了 CD147 蛋白的表达,抑制了肿瘤细胞的增殖,诱导了胃癌细胞的凋亡,提示抑制 CD147 基因表达是胃癌治疗的一个靶点。Groves 等^[6]也明确认为其是抑制肝癌侵袭和转移的靶点,因此认为对 CD147 蛋白调节机制和作用靶点的深入探讨,有

望为抑制肝癌的侵袭和转移找到新的途径并提供相应的实验数据。

人类 P53 基因定位于 17p13.1,是最早发现的抑癌基因之一,具有稳定染色体、促进细胞分化和衰老、控制细胞增殖等作用,基因分野生型(wt-P53)和突变型(mt-P53),野生型 P53 主要生物学功能是维持细胞基因稳定,负调节细胞生长及诱导细胞凋亡,一旦因各种原因发生突变,即成为突变型 P53(失活),后者会刺激和促进癌细胞的生长^[7],由抑癌基因转变为癌基因,在 HCC 中 P53 基因突变是最为频发的事件。

P53 蛋白的过表达是肝癌细胞低分化、高转移潜能、预后差的生物学标志之一^[8]。Sheen 等^[9]研究认为,P53 在 HCC 中的高表达提示肿瘤分化程度越差、肿瘤分期越晚、直径越大、术后无瘤生存时间越短、容易出现卫星灶及出现淋巴结转移或脉管癌栓越早等预后不良的临床病理特征,这与本实验研究结果基本一致。

参考文献:

- [1] 汤钊猷.从肝癌看临床研究[J].肿瘤,2009,29(1):1-4.
- [2] 苟小霞,金凤,陈海霞,等.喉癌中细胞外基质金属蛋白酶诱导因子和基质金属蛋白酶 2、9 的表达及其临床意义[J].中华医学杂志,2010,90(18):1265.
- [3] 张力,张庆,陈新国,等.黏附分子 CD147 预测肝癌切除术后复发的临床意义[J].中华肝胆外科杂志,2008,14(5):297-300.
- [4] 李振宇,王伟林,方哲平.细胞外基质金属蛋白酶诱导因子 CD147 和基质金属蛋白酶 9 在肝癌中的表达及临床意义[J].肿瘤,2010,30(3):215-219.
- [5] 汤北岭,高雪梅,赵云,等. CD147 SiRNA 对胃癌细胞株 GC7910 生长及凋亡的影响[J].航空航天医学杂志,2011,22(3):264-266.
- [6] Gronves MD,Pduduvalli VK,Hess KR,et al. Phase H trial of temozolomide plus the matrix metalloproteinase inhibitor, marimastat in recurrent and progressive glioblastoma multiforme[J]. J clin oncol,2002,20(5):1383-1388.
- [7] 王子锡. P53 基因在肿瘤发生中的作用新进展[J]. 右江医学, 2010,38(2):215-217.
- [8] 喻宏,钟仁华,黄振林. P53、AR、ER 在原发性肝癌、癌旁组织中的表达及意义[J]. 国际医药卫生导报,2006,12(24):12-14.
- [9] Sheen IS,Jeng KS,Wu JY. Is P53 gene mutation an indicator of the biological behaviors of recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol,2003,9(6):1202-1207.

(收稿日期 2012-06-21)