

ODC 和 CD₁₀₅ 在良性、癌前和恶性外阴肿瘤中的表达及意义

东 敏, 刘建华, 阮正一

(上海交通大学附属第九人民医院妇科, 上海 200010)

【摘要】 目的 探讨鸟氨酸脱羧酶(Ornithine decarboxylase, ODC)和 CD₁₀₅ 蛋白(Cluster of differentiation 105, CD₁₀₅)在外阴癌变中的作用。方法 选取 30 例外阴鳞癌、30 例外阴上皮内瘤变和 30 例外阴正常表皮, 采用免疫组化的方法进行研究。分析 ODC 和 CD₁₀₅ 表达与外阴鳞癌的临床病理特征。结果 ODC 和 CD₁₀₅ 在正常外阴组织中的阳性率明显低于外阴上皮内瘤变组织和外阴鳞癌组织, 而于外阴上皮内瘤变组织中的阳性率明显低于外阴鳞癌组织, 差异均有显著统计学意义($P < 0.01$), ODC 与细胞分化程度密切相关($P < 0.05$), CD₁₀₅ 与临床分期和淋巴转移密切相关($P < 0.05$)。结论 ODC 和 CD₁₀₅ 在外阴鳞癌发生和发展中具有重要的意义。

【关键词】 鸟氨酸脱羧酶; CD₁₀₅ 蛋白; 外阴鳞癌; 外阴上皮内瘤变

【中图分类号】 R737.35 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)04-0481-03

Expression and significance of ODC and CD₁₀₅ in benign, precancerous and malignant vulvar tumors. DONG Min, LIU Jian-hua, RUAN Zheng-yi. Department of Gynaecology, the Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200010, CHINA

【Abstract】 Objective To discuss the role of ornithine decarboxylase (ODC) and cluster of differentiation 105 (CD₁₀₅) in vulvar tumor. **Methods** Thirty cases of malignant vulvar tumors, 30 cases of vulvar intraepithelial neoplasia, and 30 cases of normal vulvar tissue were studied by immunohistochemistry. ODC and CD₁₀₅ expression and clinical pathological features of vulvar squamous carcinoma were further analyzed. **Results** The positive expression rate of ODC and CD₁₀₅ in normal vulvar tissues was significantly lower than that in the genital intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva, and the positive rate in vulvar intraepithelial neoplasia was significantly lower than that in vulvar squamous cell carcinoma tissue, with statistically significant difference ($P < 0.01$). ODC was closely related to the degree of cell differentiation ($P < 0.05$), and CD₁₀₅ was closely related to clinical stage and lymph node metastasis ($P < 0.05$). **Conclusion** ODC and CD₁₀₅ had vital significance in the development of vulvar squamous carcinoma (HCC).

【Key words】 Ornithine decarboxylase (ODC); Cluster of differentiation 105 (CD₁₀₅); Vulvar squamous carcinoma; Vulvar intraepithelial neoplasia

外阴癌(Vulvar carcinoma)占女性生殖系统恶性肿瘤的3%~5%,其中外阴鳞癌最为常见,占外阴癌的80%~90%^[1]。外阴癌的患病率仅次于宫颈癌、卵巢癌和宫体癌,是女性恶性肿瘤发生的第4位的恶性肿瘤。近年来,随着性传播疾病的发病率的增高,外阴癌的发病率呈现逐年增加的趋势,严重危害妇女的身心健康。外阴癌的发生是一个逐年的过程,但是良性癌前如何发展为外阴癌的机制还不是很清楚^[2]。本研究通过免疫组化的方法,检测鸟氨酸脱羧酶(ODC)和 CD₁₀₅ 蛋白(CD₁₀₅)在外阴正常组织、外阴上皮内非瘤样病变、外阴上皮内瘤样病变及外阴鳞状细胞癌中的表达,旨在探讨 ODC 和 CD₁₀₅ 在外阴癌形成中的机

制,为临床预防外阴癌的发生提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2014 年 6 月间我院病理科存档的外阴鳞癌组织 30 例,外阴上皮内瘤变组织 30 例和正常外阴组织 30 例进行研究。外阴鳞癌按组织分化程度分为:高分化 22 例,中分化 20 例,低分化 18 例;按有无淋巴结转移分为有淋巴结转移 24 例,无淋巴结转移 36 例。

1.2 方法 所有石蜡切片脱蜡至水后,在 3% H₂O₂ 去离子水 30 ml 中孵育 10 min;在修复后分别滴加一抗,在 4℃ 的温度下过夜,第二天磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 3 次;滴加生物素标记的二抗工作液,37℃

孵育 30 min, PBS 冲洗 3 次; 滴加辣根酶标记链霉卵白素, 37℃ 孵育 30 min, PBS 再次冲洗 3 次; 二氨基联苯胺(DAB)显色; 自来水充分冲洗、苏木复染、脱水透明、常规封片。用 PBS 代替一抗做阴性对照。

1.3 结果判定 ODC 阳性反应定位于细胞质和细胞膜上, 无阳性细胞为 0 分, <10% 为 1 分, 10%~50% 为 2 分, ≥50% 为 3 分, 无着色为 0 分, 轻度着色为 1 分, 中度着色为 2 分, 重度着色为 3 分, <3 分为阴性(-), ≥3 分为阳性(+)。而 CD₁₀₅ 表达于血管内皮细胞质, 判断标准参照 Weidener 的方法进行^[3]进行。凡单个内皮细胞或内皮细胞群呈现棕色或者黄色染色, 认为是一个可计数的微血管, 在微血管最多的区域, 数

3 个不同高倍视野下微血管数, 如果微血管数平均值 ≥3 个, 则为阳性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS18.0 统计学软件包进行数据分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ODC 和 CD₁₀₅ 在良性、癌前和恶性外阴肿瘤中的表达 ODC 和 CD₁₀₅ 在正常外阴组织中的阳性率明显低于外阴上皮内瘤变组织和外阴鳞癌组织, 于外阴上皮内瘤变组织中的阳性率明显低于外阴鳞癌组织, 而明显高于正常外阴组织, 差异均有显著统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 ODC 和 CD₁₀₅ 在良性、癌前和恶性外阴肿瘤中的表达(例)

组别	例数	ODC		χ^2 值	P 值	CD ₁₀₅		χ^2 值	P 值
		阳性	阴性			阳性	阴性		
外阴鳞癌组织	60	48	12	38.67	<0.01	42	18	28.80	<0.01
外阴上皮内瘤变组织	30	9	21			15	15		
正常外阴组织	30	1	29			3	27		

2.2 ODC 在外阴鳞癌患者不同临床病理特征中表达的比较 经过观察, ODC 与细胞分化程度密切相关 ($P < 0.05$), 而与患者的年龄、临床分期、淋巴转移无关 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 ODC 在外阴鳞癌患者不同临床病理特征中表达的比较(例)

临床特征	ODC		χ^2 值	P 值
	阳性(n=48)	阴性(n=12)		
年龄(岁)			0.07	>0.05
<60	26	4	3.16	>0.05
≥60	22	8		
临床分期			12.22	<0.01
I 期+II 期	16	8	2.30	<0.05
III 期+IV 期	32	4		
细胞分化程度				
低分化	10	8	5.83	<0.05
中分化	16	4		
高分化	22	0		
淋巴结转移				
有	22	2	5.83	<0.05
无	26	10		

2.3 CD₁₀₅ 在外阴鳞癌患者不同临床病理特征中表达的比较 经过观察, CD₁₀₅ 与临床分期和淋巴转移密切相关 ($P < 0.05$), 而与患者的年龄和细胞分化程度无关 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 CD₁₀₅ 在外阴鳞癌患者不同临床病理特征中表达的比较(例)

临床特征	CD ₁₀₅		χ^2 值	P 值
	阳性(n=42)	阴性(n=18)		
年龄(岁)			0.21	>0.05
<60	19	7	6.62	<0.05
≥60	23	11		
临床分期			5.20	>0.05
I 期+II 期	11	11	5.83	<0.05
III 期+IV 期	31	7		
细胞分化程度				
低分化	11	7	5.83	<0.05
中分化	14	6		
高分化	17	5		
淋巴结转移				
有	21	3	5.83	<0.05
无	21	15		

3 讨论

ODC 是多胺生物合成的第一个关键酶, 其人体内表达受严格的控制, 在正常组织中表达水平较低, 但在恶性肿瘤等快速增长的组织中 ODC 的水平明显增加, ODC 是细胞生长、分化的调控所必须的酶^[4-5]。目前的研究显示 ODC 在多种恶性肿瘤中均发挥调控作用, 与肿瘤的浸润、转移和及血管生成均密切相关。国外的一项研究对 47 例大肠癌、5 例腺瘤和 4 例正常大肠黏膜中 ODC 的水平进行研究分析, 结果发

现大肠癌和腺癌的活性显著高于正常黏膜组织,并发现具有高 ODC 水平高的患者长期生存率较低^[6]。Zell 等^[7]研究了大肠癌患者生存率与 ODC 多态性的相关性,结果发现 ODC 基因 *rs2302615* 与大肠癌患者生存率呈现明显的相关性。Xu 等^[8]研究显示胃癌组织中 ODC 水平明显升高,并且 ODC 水平与肿瘤恶性程度呈现明显的正相关性。以往的研究结果显示 ODC 的调节通路中多种致病因素可引起 ODC 的调节异常,从而导致细胞癌变,本研究结果显示 ODC 在正常外阴组织中的阳性率明显低于外阴上皮内瘤变组织和外阴鳞癌组织,并且 ODC 与外阴鳞癌组织细胞分化程度密切相关。这一结果说明 ODC 在外阴鳞癌发病过程中同样发挥重要作用。

近年来,血管生成相关因素已经成为肿瘤研究的热点内容。CD₁₀₅作为一种新近发现的血管内皮标记的新成员,目前已经成为临床研究的热点。CD₁₀₅是一种调节转化生长因子受体复合物。在机体患有非肿瘤病变中,例如慢性疼痛、心肌损伤和风湿性关节炎组织中,CD₁₀₅可以发挥修复病变组织的功能^[9-11]。而在恶性病变中,CD₁₀₅与肿瘤增生和肿瘤转移均密切相关,在肿瘤增殖和转移过程中与其血管生成密切相关^[12]。Schmring 等^[13]研究显示 CD₁₀₅在口腔鳞状细胞癌中的表达明显高于邻近的正常黏膜,并与鳞状细胞癌的分期和转移密切相关。Pang 等^[14]研究显示乳腺癌组织中 CD₁₀₅的 mRNA 含量要明显高于乳腺癌周组织的含量。本研究结果显示 CD₁₀₅在正常外阴组织中的阳性率明显低于外阴上皮内瘤变组织和外阴鳞癌组织,并且 CD₁₀₅与外阴鳞癌组织的临床分期和淋巴转移密切相关,这说明 CD₁₀₅不但与外阴鳞癌组织发生密切相关,而且与外阴鳞癌组织浸润和淋巴转移密切相关,可能是在外阴鳞癌癌细胞浸润和转移过程中产生新生血管有关。

综上所述,ODC 和 CD₁₀₅表达与外阴鳞癌发病密切相关,并且 CD₁₀₅在外阴鳞癌浸润和淋巴转移中发挥重要作用。因此,笔者认为 ODC 和 CD₁₀₅可能成为外阴鳞癌治疗的靶器官,但是本研究存在样本含量较小、未对患者进行长期随访的局限性,今后将进一步扩大样本含量并对患者进行长期随访,以研究 ODC 和 CD₁₀₅与外阴鳞癌预后的相关性。

参考文献

- [1] Roux-Dessarps LA, Ribeiro L, May P, et al. How I do...an abdominoperineal resection with a Taylor flap reconstruction for vulvar carcinoma [J]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2014, 42(2): 132-135.
- [2] Hantschmann P, Sterzer S, Jeschke U, et al. P53 expression in vulvar carcinoma, vulvar intraepithelial neoplasia, squamous cell hyperplasia and lichen sclerosus [J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(3A): 1739-1745.
- [3] Kim CF, Jackson EI, Woolfendena E, et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer [J]. *Cell*, 2005, 121(6): 823-835.
- [4] Casero RA, Marton LJ. Targeting polyamine metabolism and function in cancer and other hyperproliferative diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(5): 373-390.
- [5] Casero RA, Woster PM. Recent advances in the development of polyamine analogues as antitumor agents [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(2): 4551-4573.
- [6] Hoshino Y, Terashima S, Teranishi Y, et al. Ornithine decarboxylase activity as a prognostic marker for colorectal cancer [J]. *Fukushima J Med Sci*, 2007, 53(1): 1-9.
- [7] Zell JA, Ziogas A, Ignatenko N, et al. Associations of polymorphism in the ornithine decarboxylase gene with colorectal cancer survival [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(19): 6208-6216.
- [8] Xu CX, Yan YF, Yang YP, et al. Downregulation of ornithine decarboxylase by pcDNA-ODCr inhibits gastric cancer cell growth *in vitro* [J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(2): 949-955.
- [9] Freemont AJ, Jeziorska M, Hoyland JA, et al. Mast cells in the pathogenesis of chronic back pain: a hypothesis [J]. *J Pathol*, 2002, 197(3): 281-285.
- [10] Shyu KG, Wang MT, Wang BW, et al. Intramyocardial injection of naked DNA encoding HIF-1 α /VP16 hybrid to enhance angiogenesis in an acute myocardial infarction model in therat [J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 54(3): 576-583.
- [11] Matsuno H, Yudoh K, Uzuki M, et al. Treatment with the angiogenesis inhibitor endostatin: a novel therapy in rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(5): 890-889.
- [12] Duff SE, Li C, Garland JM, et al. CD₁₀₅ is important for angiogenesis: evidence and potential applications [J]. *FASEB J*, 2003, 17(9): 984-992.
- [13] Schmring R, Marme D. Endoglin (CD₁₀₅) in squamous cell carcinoma of the oral cavity [J]. *Head Neck*, 2002, 24(2): 151-156.
- [14] Pang D, Liu F, Xue YW, et al. Clinicopathologic significance of CD₁₀₅ mRNA expression in human breast carcinoma [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2005, 27(1): 38-40.

(收稿日期:2014-09-09)