

CD68 在胃癌组织中表达的意义

杨卫军¹,董浩林²,吴正阳¹,李春来¹,郑晓东³(1. 贵州省贵阳市第一人民医院普外科 550002; 2. 解放军第二一〇医院, 辽宁大连 116003; 3. 重庆市肿瘤医院 400030)

【摘要】 目的 探讨肿瘤相关巨噬细胞标志物 CD68 在胃癌组织中表达的意义。方法 采用免疫组化染色法检测 CD68 在 56 例术后胃癌患者组织中的表达,比较肿瘤相关巨噬细胞在不同病理分期、不同分化类型以及有无区域淋巴结转移的胃癌组织中浸润的差异。结果 56 例胃癌组织切片中均见 CD68 表达,巨噬细胞浸润的范围为 23~154/HP;CD68 在 I 期胃癌组织表达的密度为(31.53±3.26)/HP,在 II 期的密度为(44.97±6.53)/HP, III 期的密度为(75.66±13.71)/HP, IV 期的密度为(127.00±12.62)/HP,不同分期胃癌组织中 CD68 密度比较差异有统计学意义($P<0.05$)。CD68 在无淋巴结转移组中的密度为(38.36±7.87)/HP,有淋巴结转移组的密度为(82.79±25.99)/HP,二者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。CD68 在高分化腺癌的密度为(39.05±9.68)/HP,中分化腺癌的密度为(48.23±13.43)/HP,低分化腺癌的密度为(87.73±25.21)/HP;低分化癌的 CD68 密度与中分化及高分化癌的 CD68 密度差异有统计学意义($P<0.05$),高分化癌与中分化癌比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 随着胃癌的进展,肿瘤相关巨噬细胞在胃癌组织中的浸润密度也随之增加,CD68 在胃癌组织中阳性表达是胃癌预后不良的重要因素。

【关键词】 胃癌; 肿瘤相关巨噬细胞; CD68

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.19.014 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)19-2528-02

Significance of CD68 expression in gastric cancer tissues YANG Wei-jun¹, DONG Hao-lin², WU Zheng-yang¹, LI Chun-lai¹, ZHENG Xiao-dong³ (1. Department of Surgery, the First People's Hospital of Guiyang, Guiyang, Guizhou 550002, China; 2. the 210th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Dalian, Liaoning 116003, China; 3. Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the significance of CD68 expression in gastric cancer tissues. **Methods** Immunohistochemical staining was used to detect CD68 in 56 cases of postoperative tissues samples from patients with gastric cancer. Tumor associated macrophages (TAM) was compared between different pathological stages, different types of differentiation and regional lymph node metastasis of gastric carcinoma. **Results** All of the 56 cases of tissue sections were positive with CD68 expression. The macrophage infiltration density was 23—154 cells/HP. Infiltration density of TAM in stage I was (31.53±3.26) cells/HP, in stage II was (44.97±6.53) cells/HP, in stage III was (75.66±13.71) cells/HP and in stage IV was (127.00±12.62) cells/HP. There was obvious difference between the four groups ($P<0.05$). Density of CD68 in group without lymph node metastasis was (38.36±7.87) cells/HP, and in group with lymph node metastasis was (82.79±25.99) cells/HP. There was obvious difference between the two groups ($P<0.05$). The density of CD68 in differentiated adenocarcinoma was (39.05±9.68) cells/HP, in moderately differentiated adenocarcinoma was (48.23±13.43) cells/HP, in poorly differentiated adenocarcinoma was (87.73±25.21) cells/HP, and there was obvious difference between poorly differentiated adenocarcinoma group and the other two groups ($P<0.05$), while there was no significant difference between differentiated adenocarcinoma group and moderately differentiated adenocarcinoma group ($P>0.05$). **Conclusion** Infiltration density of TAM in gastric cancer tissues might be increased with the progression of gastric cancer, and CD68 expression in gastric cancer tissue could be an important factor for gastric cancer prognosis.

【Key words】 gastric cancer; tumor associated macrophages; CD68

肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)参与肿瘤发展的多个环节,并在肿瘤的进展过程中发挥重要作用^[1-2]。目前关于 TAMs 标志物 CD68 在胃癌中的表达的研究尚少,本研究采用免疫组化染色方法检测 56 例胃癌组织中 CD68 的表达,分析 TAMs 在不同病理分期、不同组织分化类型以及有无区域淋巴结转移的胃癌组织中浸润的差异,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 胃癌组织标本取材于重庆肿瘤医院 2009~2010 年 56 例胃癌手术患者,其中男 39 例,女 17 例,年龄 28~76 岁。术前均未行化疗以及其他抗肿瘤治疗。所有患者均行 D2 胃癌根治术,术后依照美国癌症联合委员会(AJCC)制定的胃癌 TNM 分期第七版标准记录病理类型、临床分期、分化类型。

1.2 主要试剂 CD68 抗体 SP 免疫组化试剂盒购自 Abcam 公司。

1.3 方法

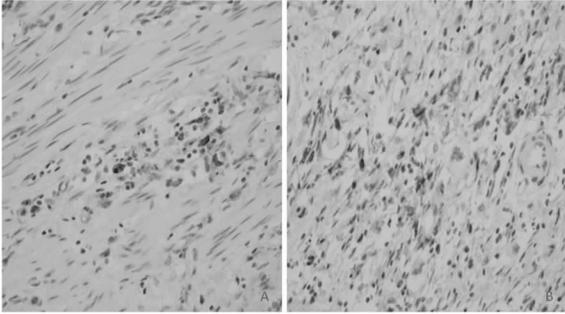
1.3.1 免疫组化染色 CD68 免疫组化检测步骤参照 SP 免疫组化试剂盒。

1.3.2 结果判定 CD68 在巨噬细胞的胞浆内表达,胞浆含清晰的黄褐色或黄色颗粒状者为阳性。先在显微镜低倍视野下观察胃癌组织切片中 TAM 最密集的区域,选择 5 个区域在 400 倍视野下计数并取其平均值即为该组织切片中 TAMs 浸润的数量^[3-4]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件对数据进行分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD68 在胃癌组织中的表达 本组 56 例胃癌组织标本均见不同程度的 CD68 阳性表达,主要集中在胃癌间质内,即 CD68 主要在胃癌组织的间质中浸润。56 例标本 CD68 浸润密度为 $(72.48 \pm 29.79)/HP$,浸润范围为 23~154/HP,见图 1。



注:A 为低密度表达;B 为高密度表达。

图 1 CD68 在胃癌组织中的表达($\times 400$)

2.2 不同 TNM 分期胃癌组织中 CD68 表达结果 本组病例中 I 期 5 例,CD68 密度为 $(31.53 \pm 3.26)/HP$; II 期 12 例,CD68 密度为 $(44.97 \pm 6.53)/HP$; III 期 31 例,CD68 密度为 $(75.66 \pm 13.71)/HP$; IV 期 8 例,CD68 密度为 $(127.00 \pm 12.62)/HP$ 。除 I 期与 II 期 CD68 表达密度比较差异无统计学意义($P > 0.05$),其余各组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 CD68 在有淋巴结转移组与无淋巴结转移组中表达结果 56 例胃癌患者中,无淋巴结转移者 13 例,CD68 密度为 $(38.36 \pm 7.87)/HP$,有淋巴结转移者 43 例,CD68 密度为 $(82.79 \pm 25.99)/HP$,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 CD68 在不同组织分级的胃癌组织中表达结果 本组病例中,高分化腺癌 7 例,CD68 密度为 $(39.05 \pm 9.68)/HP$,中分化腺癌 13 例,CD68 密度为 $(48.23 \pm 13.43)/HP$,低分化腺癌 36 例,CD68 密度为 $(87.73 \pm 25.21)/HP$;低分化癌的 CD68 密度与中分化癌及高分化癌的 CD68 密度比较差异有统计学意义($P < 0.05$);高分化癌与中分化癌比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

有研究表明,高密度浸润的肿瘤相关巨噬细胞与患者不良预后相关^[1,5]。宋宇峰等^[6]研究发现,口腔鳞癌中浸润的巨噬细胞较正常组织中明显增多。但目前对恶性肿瘤组织内 TAMs 增多的机制尚不明了。

本研究结果显示,有淋巴结转移组的 TAMs 密度明显高于无淋巴结转移组,也说明了高密度的 TAM 在胃癌组织中浸润能促进胃癌淋巴结转移,提示胃癌组织中浸润的 TAMs 对于胃癌细胞存在免疫逃逸等负性免疫调节作用。TAMs 在不同组织分化类型的胃癌组织中浸润的研究中发现,低分化癌胃癌的 TAMs 密度高于中分化癌以及高分化癌,表明胃癌组织分化越低,其内浸润中 TAMs 密度越高。这进一步说明胃癌组织中高密度浸润的 TAMs 能促进肿瘤的复发,与临床上发现的胃癌组织分化类型越差其预后越差的观点相符合,因此,高密度浸润的 TAM 是胃癌患者预后不良的重要因素^[7]。

TAMs 来源于外周血液循环中的单核细胞,是在多种趋化

因子的作用下迁移到肿瘤间质中然后分化为 TAMs^[8]。巨噬细胞分为 M1 型和 M2 型,M1 型巨噬细胞具有递呈肿瘤抗原和吞噬肿瘤细胞等细胞毒性效应;M2 型巨噬细胞可通过其复杂的自分泌、旁分泌途径,在肿瘤的侵袭和转移中发挥重要作用,与肿瘤的恶性增殖及凋亡密切相关^[9]。Melichar 等^[10]发现上皮性恶性卵巢癌患者的腹水中巨噬细胞与外周血液中的巨噬细胞在表型与功能上不一致。本研究发现,胃癌组织分期越晚其内浸润的巨噬细胞越多,提示胃癌分期晚者其内增多的巨噬细胞主要是 M2 型巨噬细胞,而这种对胃癌细胞丧失杀伤、吞噬功能的免疫细胞在肿瘤微环境中促进了胃癌的进展和转移。但是,目前关于 TAMs 在肿瘤组织中聚集的原因以及浸润在肿瘤组织中的 TAMs 表型转化的机制尚不清楚。

阐明 TAMs 在胃癌组织中浸润的机制、揭示 TAMs 在胃癌组织中执行的免疫作用以及巨噬细胞表型转化的机制,如何调控 M1 型巨噬细胞表型向 M2 型巨噬细胞的转化以及抑制 M2 型巨噬细胞的免疫抑制功能,不但对延长胃癌患者的生存率和减少复发率有重要意义,也将为胃癌患者的免疫治疗提供一个新的途径。

参考文献

- [1] Takanami I, Takeuchi K, Kodaira S. Tumor-associated macrophage infiltration in pulmonary adenocarcinoma: association with angiogenesis and poor prognosis[J]. *Oncology*, 1999, 57(2): 138-142.
- [2] Coffelt SB, Hughes R, Lewis CE. Tumor-associated macrophages: effectors of angiogenesis and tumor progression[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1796(1): 11-18.
- [3] 彭娟, 丁童, 郑利民, 等. 肿瘤相关巨噬细胞对鼻咽癌进展和预后的影响[J]. *癌症*, 2006, 25(11): 1340-1345.
- [4] Lindsay TH, Jonas BM, Sevcik MA, et al. Pancreatic Cancer pain and its correlation with changes in tumor vasculature, macrophage infiltration, neuronal innervation, body weight and disease progression[J]. *Pain*, 2005, 119(1-3): 233-246.
- [5] 张银旭, 张俊华, 刘宇, 等. 直肠癌组织中肿瘤相关巨噬细胞、炎症因子的表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2011, 51(18): 97-98.
- [6] 宋宇峰, 冯红超, 温玉明. 口腔鳞状细胞癌中巨噬细胞浸润和肿瘤生长、转移的关系[J]. *中华口腔医学杂志*, 2005, 40(5): 385.
- [7] 王艳, 贺飞, 郑志超, 等. 直肠良恶性肿瘤中肿瘤相关巨噬细胞和微血管及淋巴管生成的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2011, 19(6): 1172-1174.
- [8] 徐建. 肿瘤相关巨噬细胞促进肿瘤血管生成和转移的研究进展[J]. *复旦学报:医学版*, 2011, 38(1): 71-74.
- [9] Chen JJ, Lin YC, Yao PL, et al. Tumor-associated macrophages: the double-edged sword in Cancer progression[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(5): 953-964.
- [10] Melichar B, Savary CA, Patenia R, et al. Phenotype and antitumor activity of ascitic fluid monocytes in patients with ovarian carcinoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2003, 13(4): 435-443.