

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.12.014

· 临床研究 ·

CD24 在前列腺癌组织中的表达及其临床意义

陈庆^a, 黄志扬^a, 张文彬^a, 郑志雄^a, 孙安毅^b (福建医科大学附属泉州第一医院 a. 泌尿外科; b. 超声科, 福建泉州 362000)

[摘要] **目的:** 探讨 CD24 在前列腺癌组织中的表达及其与前列腺癌患者临床病理特征的关系。**方法:** 选取 2016 年 2 月至 2019 年 3 月福建医科大学附属泉州第一医院泌尿外科手术切除的 40 例新鲜前列腺癌组织及相应的 36 例癌旁组织, 46 例前列腺增生组织标本取自 TURP 手术患者。通过流式细胞术检测 40 例前列腺癌、36 例癌旁前列腺组织、46 例前列腺增生组织标本中 CD24 的表达水平; 运用单因素方差分析 CD24 的表达量与前列腺癌患者的年龄、肿瘤分布情况、术前血清 PSA 含量、术后 Gleason 评分、临床分期和是否远处转移之间的关系。**结果:** 前列腺癌中 CD24 的阳性表达率及平均荧光强度 (MFI) 值均明显高于癌旁前列腺组织和良性前列腺增生组织 (均 $P < 0.05$); 术前血清 PSA ≥ 10 ng/ml、术后 Gleason 评分 ≥ 8 分 (低分化)、临床分期 T4 期和远处转移的前列腺癌组织中 CD24 的阳性细胞率及 MFI 值均明显高于对应组 (均 $P < 0.05$); 且 CD24 的表达随着术后 Gleason 评分及临床分期的进展而逐渐增加 ($P < 0.05$)。**结论:** CD24 在前列腺癌组织中的表达增加, 检测 CD24 的表达水平可协助判断前列腺癌的发生、发展及侵袭转移等情况, 具有潜在的临床应用价值。

[关键词] 前列腺癌; CD24; 侵袭; 转移

[中图分类号] R730.45; R737.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)12-1383-04

Expression of CD24 in prostate cancer tissues and its clinical significance

CHEN Qing^a, HUANG Zhiyang^a, ZHANG Wenbin^a, ZHENG Zhixiong^a, SUN Anyi^b (a. Department of Urology Surgery; b. Department of Ultrasound, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of CD24 in prostate cancer (PC) tissues, and explore its relationship with clinicopathological features of PC patients. **Methods:** A total of 40 cases of PC tissues and 36 cases of corresponding para-cancerous tissues resected during surgery at the Department of Urology Surgery, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University from February 2016 to March 2019 were collected for this study; in addition, 46 cases of benign prostatic hyperplasia tissues were collected from patients underwent TURP surgery. Flow cytometry was used to detect the expression of CD24 in above mentioned tissues; One-way analysis of variance was used to analyze the relationship between the expression of CD24 and the age, tumor distribution, preoperative serum PSA, postoperative Gleason score, clinical stage and distant metastasis of PC patients. **Results:** The positive expression rate and MFI (mean fluorescence intensity) value of CD24 in prostate cancer tissues were significantly higher than those in para-cancerous prostate tissues and benign prostatic hyperplasia tissues (all $P < 0.05$); CD24 positive expression rate and MFI value in PC tissues of patients with preoperative serum PSA ≥ 10 ng/ml, postoperative Gleason score ≥ 8 (low differentiation), clinical stage of T4 and distant metastasis were significantly higher than corresponding control group (all $P < 0.05$); The expression of CD24 gradually increased with the progression of postoperative Gleason score and clinical stage ($P < 0.05$). **Conclusions:** The expression of CD24 is increased in prostate cancer tissues. The detection of CD24 expression level can help to determine the occurrence, development, invasion and metastasis of prostate cancer, and has potential clinical application value.

[Key words] prostate cancer; CD24; invasion; metastasis

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(12): 1383-1386. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.12.014]

CD24 属糖基磷脂酰肌醇锚蛋白, 是一种黏蛋白样黏附分子, 通过糖基磷脂酰肌醇黏附在细胞膜上。研究^[1-3]表明, CD24 在肿瘤细胞增殖、侵袭和转移能力等方面起重要作用, 其高表达与患者生存率和预后等密切相关, 但对 CD24 在前列腺癌组织中表达及其临床意义尚不清楚。本研究运用流式细胞术检测

[基金项目] 泉州市科技计划项目资助 (No. 2014Z27)。Project supported by the Science and Technology Plan of Quanzhou City (No. 2014Z27)

[作者简介] 陈庆 (1981-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事泌尿系肿瘤病因机制的研究

[通信作者] 陈庆 (CHEN Qing, corresponding author), E-mail: chenqingbing1027@sina.com

前列腺癌、前列腺癌旁组织及前列腺增生组织中 CD24 的表达情况,分析 CD24 的表达水平与前列腺癌患者临床病理特征之间的关系,初步探讨 CD24 在前列腺癌发生、发展及侵袭转移中的作用及其机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2016 年 2 月至 2019 年 3 月福建医科大学附属泉州第一医院泌尿外科手术切除的 40 例新鲜前列腺癌组织及其相应的 36 例癌旁组织,46 例前列腺增生组织标本取自 TURP 手术患者。选取的前列腺癌病例术前均未行内分泌治疗或化疗,术前均行超声造影、MRI 检查,术后均经病理学确诊,均有完整的临床病理资料(表 1)。前列腺癌旁组织取自肿瘤切缘 >2 cm 处,均经术后病理证实。40 例前列腺癌患者年龄 55~82 岁(平均 67.5 岁);肿瘤分布情况:局限于一侧叶 28 例,分布于两侧叶 12 例;术前血清 PSA 分布情况:≤10 ng/ml 11 例,>10 ng/ml 29 例;术后 Gleason 评分分级:≤6 分(高分化)8 例,7 分(中分化)9 例,≥8 分(低分化)23 例;临床分期(按 AJCC 的 TNM 系统):T2 期 16 例,T3 期 13 例,T4 期 11 例;转移病灶(骨、淋巴结或内脏转移):有转移 6 例(其中 4 例出现腰椎骨转移,1 例左侧髂窝淋巴结转移,1 例肝转移合并左侧髂窝淋巴结转移),无转移 34 例。

1.2 流式细胞术检测前列腺癌组织中 CD24 的表达

离体 20 min 内取新鲜标本,将剪碎标本置组织细胞分离器中制备单细胞液,300 目尼龙网过滤,将收集的细胞悬液 800×g 离心 5 min,共 3 次,弃上清,沉淀,用 2 ml PBS 漂洗,调整细胞数每管为 1×10^6 个细胞。每管中加入 20 μl 鼠抗人 CK-FITC mAb(购自 BD Biosciences 公司)标记标本中的肝细胞或肝肿瘤细胞,并加入 20 μl 鼠抗人 CD24-PE 单克隆抗体(购自 Caltag Laboratories 公司),在另一管中加入阴性对照,以 15 μl IgG 异硫氰酸荧光素(FITC)与细胞悬液反应。避光室温反应 30 min。PBS 洗涤 1 次后离心弃上清,将细胞重新悬浮于 PBS 中转入流式管,每管加 2 ml 溶血素,充分混匀,室温中静置 10~12 min 后上机检测。依次测定每例标本中前列腺增生细胞、癌旁前列腺细胞及前列腺癌细胞 CD24 的 CK 阳性细胞百分率和平均荧光强度(mean fluorescence intensity, MFI)值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件,正态性检验应用 KS (Kolmogorov-Smirnov)检验法,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用单因素方差分析;各组间显著性检验采用单因素方差分析,相关性分析采用 Person 法,以 P

<0.05 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 前列腺癌组织中 CD24 呈高表达

流式细胞术检测结果(表 1)显示,前列腺癌组织中 CD24 表达的阳性表达率及 MFI 值均明显高于癌旁前列腺组织和前列腺增生组织($P < 0.05$);而前列腺癌旁组织的阳性表达率及 MFI 值与前列腺增生组织比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 前列腺癌组织、癌旁组织及增生组织中 CD24 的表达情况($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Expression of CD24 in prostate cancer tissues, para-cancerous tissues and hyperplasia tissues

Group	n	CD24 (%)	MFI
Hyperplastic tissue	46	15.14±2.35	6.26±1.16
Para-cancerous tissue	36	15.32±2.22	6.45±1.05
Cancer tissue	40	69.48±8.24*	19.45±3.75*

* $P < 0.05$ vs Para-cancerous or Hyperplastic group

2.2 CD24 表达与肝细胞癌各项临床病理特征的关系

术前血清 PSA 高于 10 ng/ml、Gleason 评分 ≥8 分(低分化)、临床分期 T4 期和远处转移的前列腺癌组织中 CD24 表达的阳性率及 MFI 值均明显高于对应组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);且 CD24 的表达随着 Gleason 评分及临床分期的进展而逐渐增加;CD24 表达与前列腺癌患者的年龄、肿瘤分布情况无关($P > 0.05$)。见表 2。

3 讨论

前列腺癌是最常见的男性泌尿生殖系统恶性肿瘤之一。在欧洲及美洲国家,40 岁以上男性恶性肿瘤死亡原因中,前列腺癌位居第 2 位,仅次于肺癌^[4]。CD24 是一种黏蛋白型糖蛋白,是人肿瘤细胞上 P-选择素的配体,并结合 P-选择素以驱动内皮细胞迁移和侵袭。在 590 例前列腺癌患者中进行了 CD24 的两种 P170 C/T 和 P-534 A/C 多态性的病例对照关联研究^[5]发现,P170T 等位基因与前列腺癌进展风险增加显著相关($P = 0.029$),与 P170C 或 P-534A 等位基因相比,具有 P170T 或 P-534C 等位基因的肿瘤的 CD24 蛋白表达增加了 2 倍。同样,具有 P170T/T 和 P-534C/C 基因型组合的肿瘤与高 CD24 mRNA 水平相关。可见 CD24 基因变异与前列腺癌的发病和进展有显著关联,这为前列腺癌的分子遗传学提供了新的见解。YANG 等^[7]研究发现,人鼻咽癌细胞系分离的 CD24 细胞表达干细胞基因(Sox2、Oct4、Nanog、Bmi-1 和

Rex-1), 并显示 Wnt/ β -连环蛋白信号转导途径的激活、增强细胞增殖、增加集落形成, 增强对化学治疗药物的抗性, 证明了 CD24 可作为人鼻咽癌的癌症干细胞标志物, 具有启动肿瘤生长和维持自我更新的能力。可见 CD24 与肿瘤发生、转移及预后相关。NAGY 等^[8]通过针吸活组织检查获得的前列腺癌组织样

品中 CD24, c-myc 和磷脂酶 2A 的表达明显增加。本研究发现, 在前列腺癌组织中 CD24 的表达明显高于癌旁前列腺组织和前列腺增生组织的表达, 因此推测 CD24 的高表达在前列腺癌发生、发展过程中可能起着重要作用。

表 2 CD24 的表达与前列腺癌临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Relationship between CD24 expression and clinicopathological features of prostate cancer patients ($\bar{x}\pm s$)

Feature	N	CD24(%)	χ^2	P	MFI	χ^2	P
Age(t/a)							
≤64	13	68.01±8.30			18.93±3.11		
>64	27	71.42±12.15	1.121	P>0.05	19.65±3.85	0.786	P>0.05
Tumor distribution							
Limited to one leaf	28	68.14±8.08			18.85±3.55		
Distributed on bothsides of the leaf	12	72.56±8.79	1.083	P>0.05	19.71±3.33	0.742	P>0.05
Preoperative PSA (ng/ml)							
≤10	11	60.89±8.55			16.02±3.15		
>10	29	84.57±8.71	2.983	P<0.01	23.24±3.23	3.013	P<0.01
Postoperative Gleason score							
≤6(Well)	8	9.48±8.12			15.99±3.99		
7(Moderate)	9	64.19±8.25	2.351	P<0.05	18.85±3.22	2.374	P<0.05
≥8(Poor)	23	71.35±8.07	3.194	P<0.01	21.95±3.46	3.101	P<0.01
Clinical stage							
T2	16	59.77±8.37			15.11±3.29		
T3	13	65.85±8.22	2.233	P<0.05	18.89±3.22	2.494	P<0.05
T4	11	72.25±8.29	3.248	P<0.01	21.74±3.24	3.412	P<0.01
Bone, lymph node and visceral metastasis							
Without	34	61.24±8.60			15.59±3.56		
With	6	83.34±8.51	2.976	P<0.01	21.38±4.24	2.988	P<0.01

WENG 等^[9]通过研究 2 种携带 LSL/KrasG12D 或 BRAFF-V600E 等位基因的小鼠模型, 重现了人前列腺癌的癌前病变模型, 发现高表达的 CD24 或 Ep-CAM、CD133, 可作为癌症干细胞基因, 促进小鼠体内肿瘤发生和转移, 并预示可能作为肿瘤治疗干预的理想靶点; 在癌症基因组图谱(TCGA)数据库中, CD24 mRNA 的表达水平随前列腺癌的临床分期增加而显著增加, 与阳性淋巴结转移相关。研究^[11-12]发现, 在前列腺癌细胞中, 48% 的病例为 CD24 阳性, 16% 的病例为 p53 阳性(CD24 突变形式); 在晚期和转移性前列腺肿瘤中更常见到 CD24 及其突变型 p53 的表达; 在大多数情况下表达 CD24 的突变型 p53 (91.6%, 76/83); CD24 的沉默增加了 p53 靶基因(例如 CDKNA1、VDR 和 TP53INP1)的转录活性, 导致大多数 TP53 突变前列腺癌细胞中 p53 依赖性细胞生长, 细胞周期停滞和细胞凋亡的抑制。本研究发现, 前列腺癌患者术前血清 PSA>10 ng/ml、Gleason 评

分、临床分期和是否远处转移的前列腺癌组织中 CD24 的阳性细胞率及 MFI 值均明显提高; 且 CD24 的表达随着 Gleason 评分及临床分期的进展而逐渐增加; CD24 表达与前列腺癌患者的年龄、肿瘤大小无相关。本研究与上述等研究结果具有相同之处, 因此推测 CD24 在前列腺癌中的高表达在一定程度上反映了前列腺癌的侵袭转移能力, 检测 CD24 的表达水平有助于判断前列腺癌恶性程度及预后情况。

已有研究^[13]发现, 在前列腺癌小鼠模型中, 与抗 CD24 缀合的多西紫杉醇与非缀合的多西紫杉醇相比, 前者优先积累; 并发现与非缀合的多西紫杉醇相比, 用包封多西紫杉醇并与抗 CD24 缀合的聚乙二醇-聚乳酸羟基乙酸纳米颗粒处理后, 肿瘤中多西紫杉醇的积累显著增加。这种积累的增加与肿瘤质量和肿瘤活力降低有关, 这些数据支持纳米靶向递送化疗物质在增强前列腺癌差异肿瘤递送和抗癌功效方面具有重要作用, 因此利用抗 CD24 单克隆抗体来降

低前列腺癌 CD24 的表达可能为前列腺癌发生、发展及侵袭转移的治疗带来突破性的进展。

综上所述, CD24 的表达水平在前列腺癌发生发展以及肿瘤浸润、转移过程中可能起着重要作用, 有望成为肿瘤诊断、恶性进展及判断预后的指标。

[参考文献]

- [1] JACOB J, BELLACH J, GRÜTZMANN R, et al. Expression of CD24 in adenocarcinomas of the pancreas correlates with higher tumor grades[J]. *Pancreatol*, 2004, 4(5): 454-460. DOI: 10.1159/000079824.
- [2] BAUMANN P, CREMERS N, KROESE F, et al. CD24 expression causes the acquisition of multiple cellular properties associated with tumor growth and metastasis[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(23): 10783-10793. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-05-0619.
- [3] SCHOSTAK M, KRAUSE H, MILLER K, et al. Quantitative real-time RT-PCR of CD24 mRNA in the detection of prostate cancer[J/OL]. *BMC Urol*, 2006, 6: 7[2019-10-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1435920/>. DOI:10.1186/1471-2490-6-7.
- [4] CENTER M M, JEMAL A, LORTET-TIEULENT J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates[J]. *Eur Urol*, 2012, 61(6): 1079-1092. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.054.
- [5] AIGNER S, STHOEGER Z M, FOGEL M, et al. CD24, a mucin-type glycoprotein, is a ligand for P-selectin on human tumor cells [J]. *Blood*, 1997, 89(9): 3385-3395.
- [6] ZHANG Y F, LI B J, ZHANG X Y, et al. CD24 is a genetic modifier for risk and progression of prostate cancer[J/OL]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(2): 641-650[2019-10-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5205546/>. DOI:10.1002/mc.22522.
- [7] YANG C H, WANG H L, LIN Y S, et al. Identification of CD24 as a cancer stem cell marker in human nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99412[2019-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4067285/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0099412.
- [8] NAGY B, SZENDROI A, ROMICS I. Overexpression of CD24, c-myc and phospholipase 2A in prostate cancer tissue samples obtained by needle biopsy[J]. *Pathol Oncol Res*, 2009, 15(2): 279-283. DOI:10.1007/s12253-008-9077-1.
- [9] WENG C C, DING P Y, LIU Y H, et al. Mutant Kras-induced upregulation of CD24 enhances prostate cancer stemness and bone metastasis[J/OL]. *Oncogene*, 2019, 38(12): 2005-2019[2019-10-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6484710/>. DOI: 10.1038/s41388-018-0575-7.
- [10] ZHANG W, YI B, WANG C, et al. Silencing of CD24 enhances the PRIMA-1-induced restoration of mutant p53 in prostate cancer cells [J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(10): 2545-2554[2019-10-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4867243/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1927.
- [11] 范维肖, 雷琳, 李蕊, 等. 前列腺癌 LNCaP-AI+F 细胞外泌体促进基质细胞 WPMY-1 功能活化[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(3): 293-298. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.03.007.
- [12] 王寓, 邱明星, 熊国兵, 等. miR-141-3p 靶向 TGF- β 2 对人前列腺癌 C4-2B 细胞恶性生物学行为的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(12): 1237-1243. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.12.005.
- [13] BHARALI D J, SUDHA T, CUI H D, et al. Anti-CD24 nano-targeted delivery of docetaxel for the treatment of prostate cancer[J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2017, 13(1): 263-273. DOI: 10.1016/j.nano.2016.08.017.

[收稿日期] 2019-10-18

[修回日期] 2019-11-29

[本文编辑] 王映红