

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00335

## 眼附属器淋巴瘤中 CD44V6 的表达及意义

### CD44V6 expression in adnexal lymphomas and its significance

马小梅,徐毅,陈兵

第二军医大学长征医院病理科,上海 200003

**[摘要]** **目的:**探讨 CD44V6 在眼附属器淋巴瘤中的表达及意义。**方法:**采用免疫组化 S-P 法检测 63 例眼附属器淋巴瘤中 CD44V6 的表达情况。其中弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)22 例,首次诊断为 DLBCL 12 例,原发性黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤复发演变为 DLBCL 10 例;MALT 淋巴瘤 41 例,26 例为初发病例,15 例为复发病例;另选 10 例眼附属器淋巴组织反应性增生病例作对照。**结果:**CD44V6 阳性者细胞膜呈棕色。CD44V6 在 DLBCL 的表达率和阳性程度均比 MALT 淋巴瘤高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );CD44V6 在淋巴瘤中的表达率和阳性程度比淋巴组织反应性增生高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但在 DLBCL 和 MALT 淋巴瘤各自组内的表达率和阳性程度均无统计学差异( $P > 0.05$ )。CD44V6 表达与患者的年龄、性别均无关。**结论:**在眼附属器淋巴组织异常增生疾病中,CD44V6 的表达随病变程度加重而增强,提示其在眼附属器 MALT 淋巴瘤的发生和发展中起重要作用。

**[关键词]** 眼附属器肿瘤;淋巴瘤;CD44V6

**[中图分类号]** R 739.7 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2009)03-0335-03

原发性眼附属器淋巴组织增生性疾病是由于淋巴细胞在局部增生而形成的一大类病变,根据恶性程度可分为良性反应性淋巴细胞增生、淋巴细胞不典型增生和淋巴瘤<sup>[1]</sup>。其中淋巴瘤与其他所有恶性肿瘤一样,可以局部复发、远处转移甚至导致死亡。眼附属器弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)和原发性黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤是眼附属器淋巴瘤中最常见的一种类型,与淋巴组织反应性增生同属淋巴组织增生性病变。三者形态学上有一定的差别,但在发生、发展、生物学行为和预后等方面又具有很多相似性。部分疾病虽可以借助 BCL-10 等<sup>[2]</sup>进行诊断,但至今仍没有明确的特异性方法将这 3 种病变加以及时明确的鉴别,给临床诊治带来很多困难。本研究从黏附分子、归巢受体 CD44V6 角度来探讨这 3 种病变的异同,寄希望其能对临床和研究工作带来帮助。

### 1 材料和方法

**1.1 材料来源及一般资料** 73 例眼附属器淋巴组织增生性疾病均选自第二军医大学长征医院病理科 2005 年~2007 年间存档资料,其中 DLBCL 22 例,首次诊断为 DLBCL 12 例,原发性 MALT 淋巴瘤复发演变为 DLBCL 10 例;MALT 淋巴瘤 41 例,26 例为初发病例,15 例为复发病例。男性 38 例,女性 25 例,最小年龄 13 岁,最大年龄 86 岁,平均(58±15.65)岁。淋巴组织反应性增生 10 例,男性 6 例,女性 4 例,平均(57±11.13)岁。所有标本均经 10%甲醛固定、常规石蜡包埋、H-E 染色,所有病例均经 CD3、CD20、BCL-10 等

单克隆抗体标记后确诊。

**1.2 免疫组化染色** 采用 S-P 法,4 μm 厚连续石蜡切片,鼠抗人单克隆抗体 CD44V6 及 S-P 试剂盒均购于福州迈新生物技术开发有限公司,具体操作步骤按试剂盒说明书操作。以 0.01 mol/L PBS 代替一抗作空白对照,用已知阳性的食管鳞状细胞癌作阳性对照,以细胞膜棕黄色的淋巴细胞 >20% 定为阳性,阳性细胞数 >75% 为强阳性。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS 统计软件进行  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 标本免疫组化标记结果** 眼附属器 MALT 和 DLBCL 免疫组化标志 CD45、CD20、CD45RA、CD79a 等 B 淋巴细胞标记阳性,CD3、CD43、CD45RO 等 T 淋巴细胞标记及 CK、EMA、NSE、PLAP 均阴性。

**2.2 CD44V6 的表达及影响因素分析** CD44V6 阳性颗粒表达见于胞膜上,强阳性者细胞质和细胞核也有不同程度的着色(图 1)。CD44V6 在淋巴组织反应性增生中基本呈阴性表达,部分淋巴滤泡的外套层和滤泡间区的成熟淋巴细胞可见阳性表达,在淋巴瘤中的表达较弥漫,阳性程度增强(表 1),随淋巴瘤恶性程度增加而增强(图 1)。CD44V6 表达与患者的年龄、性别均无关。

### 3 讨论

WHO 最新定义黏膜相关淋巴组织结外边缘带 B 细胞

**[收稿日期]** 2008-08-21 **[接受日期]** 2008-10-09

**[作者简介]** 马小梅,硕士,主治医师。E-mail: maxiaomei2001@126.com

淋巴瘤(MALT淋巴瘤)是一种结外淋巴瘤,由形态多样的小B细胞组成,其中包括边缘带细胞(中心细胞样细胞)、单核样细胞、小淋巴细胞,也可见到散在的免疫母细胞核中心母

细胞样细胞。部分细胞有浆细胞样分化,肿瘤细胞可向反应性滤泡中心浸润,也可向滤泡间区浸润。MALT淋巴瘤呈惰性,有自愈倾向<sup>[3]</sup>,但也可进展为浸润性淋巴瘤。

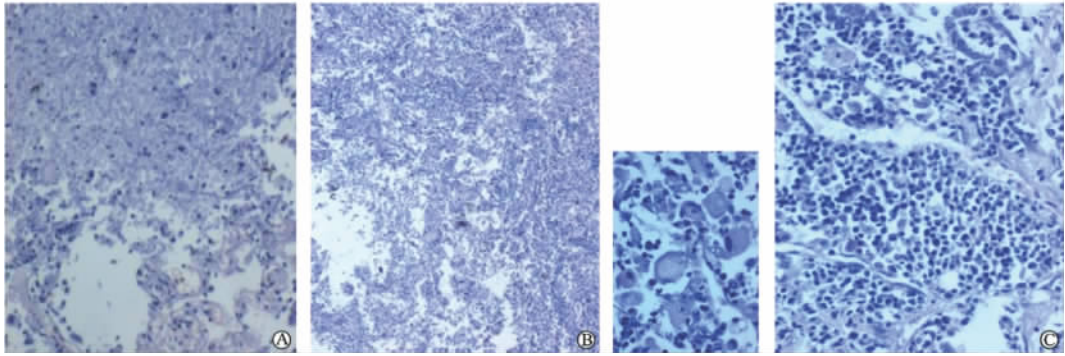


图1 MALT淋巴瘤及DLBCL组织病理学观察结果

A,C:H-E染色; B,D:CD44V6免疫组化染色。A:MALT淋巴瘤中小淋巴细胞弥漫增生,侵犯上皮,形成淋巴上皮病;B:MALT淋巴瘤CD44V6以细胞膜着色为主,大部分区域呈弥漫阳性;C:DLBCL中细胞体积增大,异型性明显,核分裂增多,浸润性生长;D:DLBCL中CD44V6以细胞膜着色为主,弥漫强阳性。Original magnification:×100(A,B,C); :×400(D)

表1 CD44V6在眼附属器淋巴组织增生性疾病中的表达

临床病理特征	例数	阳性	强阳性	阴性	阳性率(%)
淋巴组织增生性疾病					
弥漫大B细胞性淋巴瘤*					
初发-原发病例	12	3	4	5	58.3
MALT复发演变病例	10	3	3	4	60.0
MALT淋巴瘤*					
初发病例	26	6	2	18	30.8
复发病例	15	4	1	10	33.3
淋巴组织反应性增生	10	1	0	9	10
年龄					
<60岁	34	9	5	20	41.2
>60岁	29	8	5	16	44.8
性别					
男性	38	12	6	20	47.4
女性	25	5	4	16	36.0

\* P<0.05与淋巴组织反应性增生组相比较

3.1 眼附属器淋巴瘤 眼附属器MALT淋巴瘤占MALT淋巴瘤的重要比例(大约12%),通常发生在眼眶软组织、结膜、泪腺等部位。眼附属器等常见的发生MALT淋巴瘤的器官通常没有自己的淋巴组织,是淋巴细胞“归巢”的结果。即淋巴结滤泡生发中心细胞经抗原刺激离开淋巴滤泡,途经淋巴管的局部淋巴结,再经胸导管进入血液,最后这些淋巴细胞定位到眼眶、消化道或呼吸道黏膜等其他非淋巴器官,即所谓“归巢”现象。刺激淋巴细胞“归巢”的原因常是慢性炎症或自身免疫异常等。Isaacson<sup>[4]</sup>认为相关部位的慢性感染或自身免疫性疾病引起的“继发性黏膜相关组织”是淋巴瘤发生的基础。慢性眼附属器炎症感染因素很多,最常见的包括鹦鹉热衣原体等衣原体感染,在抗感染治疗后绝大多数患者痊愈,此外还有丙型肝炎病毒等可能也与眼附属器MALT淋巴瘤有关<sup>[5]</sup>。炎症刺激等作用下淋巴组织“归巢”、增生、不典型增生以致最终演变成淋巴瘤。眼附属器DL-

BCL可以是首次发病,也可以是MALT淋巴瘤等低度恶性淋巴瘤演变而来,恶性度高。

3.2 CD44V6表达 CD44V6是CD44的变体,是一种分布极为广泛的表面跨膜糖蛋白,属于表面黏附分子,其配体为透明质酸、纤维粘连蛋白、胶原蛋白、MAdCAM以及硫酸软骨素等,CD44V6具有介导淋巴细胞与血管内皮结合,使淋巴细胞穿过血管壁返回淋巴组织的功能,所以又称归巢受体。CD44V6是淋巴细胞执行生物学功能的重要分子,亦参与肿瘤发生发展多个环节。CD44V6的过表达促进CD44V6<sup>+</sup>细胞间的同型聚集,也是恶性淋巴增殖性疾病发生和发展的机制之一。CD44V6参与早期淋巴细胞发育分化和成熟释放。CD44V6的高表达可能有助于淋巴细胞停滞在早期发育分化阶段而呈恶性克隆性增殖。肿瘤细胞在转移过程中表达CD44V6可模仿淋巴细胞的成熟过程而逃避免疫监视<sup>[6]</sup>。肿瘤细胞表面透明质酸受体与宿主组织基质之间的相互作用能加强肿瘤的生长和侵袭性。有关CD44V6分子的作用机制,目前尚未完全明了。用CD44V6单抗封闭肿瘤细胞,发现肿瘤细胞与羊膜的黏附能力明显下降,浸润能力消失,同时也失去降解羊膜的能力,说明CD44V6可能通过细胞外羧基端透明质酸、胶原和纤维连接蛋白等的受体与细胞外基质中相应配体结合,促进肿瘤细胞与细胞外基质的黏附,亦有可能促进肿瘤细胞释放蛋白水解酶使细胞外基质降解。另外,用CD44V6单抗封闭后,肿瘤细胞与血管内皮细胞的黏附力下降,说明CD44V6能促进肿瘤细胞与血管内皮细胞的黏附<sup>[7]</sup>。本实验说明原发性眼附属器淋巴组织增生性疾病中有黏附分子CD44V6的异常表达,且随病变程度的加重表达增加,与初晓霞<sup>[8]</sup>的研究结果一致。Ristamäki等<sup>[9]</sup>认为外周血CD44V6水平与患者对治疗的有效率及生存期有相关性,但组织免疫组化CD44V6表达水平与疗效和生存期的关系还有待进一步研究。

我们也注意到免疫组化等指标对诊断眼附属器 MALT 淋巴瘤有一定的帮助,但眼附属器淋巴组织反应性增生、MALT 淋巴瘤和 DLBCL 可能是一个连续的进一步发展的过程,也可以说是眼附属器淋巴组织增生性疾病的三部曲,通过本实验可以看出 CD44V6 可以在一定程度上帮助我们对这 3 种疾病进行诊断和鉴别诊断,了解淋巴瘤的恶性程度,并且为临床医生判断患者的治疗效果以及预后提供重要依据。

#### [参考文献]

- [1] Knowles D M, Jakobiec F A. Malignant lymphomas and lymphoid hyperplasias that occur in the ocular adnexa (orbit, conjunctiva, and eyelids) [M]//Knowles D M. Neoplastic hematopathology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992; 1009-1046.
- [2] 朱 婧,魏锐利,王梁华,焦炳华. 眼附属器黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的 Bcl-10 基因突变研究[J]. 中华眼科杂志, 2007, 43: 1010.
- [3] Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S, Sekiguchi N, Maruyama D, Kim S W, et al. Long-term follow-up results of no initial therapy for ocular adnexal MALT lymphoma[J]. Ann Oncol, 2006, 17: 135-140.
- [4] Isaacson P G. Gastrointestinal lymphoma[J]. Hum Pathol, 1994, 25: 1020-1029.
- [5] Chanudet E, Zhou Y, Bacon C M, Wotherspoon A C, Müller-Hermelink H K, Adam P, et al. Chlamydia psittaci is variably associated with ocular adnexal MALT lymphoma in different geographical regions[J]. J Pathol, 2006, 209: 344-351.
- [6] 李金锋,徐光炜,林本耀. CD44V6 在不同肿瘤组织中的表达及其意义[J]. 中国肿瘤, 2000, 9: 404.
- [7] Yu Q, Stamenkovic I. Localization of matrix metalloproteinase 9 to the cell surface provides a mechanism for CD44-mediated tumor invasion[J]. Genes Dev, 1999, 13: 35-48.
- [8] 初晓霞. 恶性淋巴瘤树突状细胞和 CD44V6 的表达[J]. 山东大学学报: 医学版, 2005, 43: 1071.
- [9] Ristamäki R, Joensuu H, Hagberg H, Kalkner K M, Jalkanen S. Clinical significance of circulating CD44 in non-Hodgkin's lymphoma[J]. Int J Cancer, 1998, 79: 221-225.

[本文编辑] 贾泽军