

文章编号:1005-6947(2008)05-0480-04

· 文献综述 ·

CD24 与乳腺癌及其干细胞的研究进展

邹萌萌 综述 吴诚义 审校

(重庆医科大学附属第一医院 内分泌外科, 重庆 400016)

摘要: CD24 在多种肿瘤细胞中大量表达, 为乳腺癌中分离出乳腺癌干细胞 (CD44/CD24^{LOW/-}) 标志物之一, 笔者主要就 CD24 与肿瘤细胞增殖、生长、凋亡和转移侵袭的关系, 以及该基因在肿瘤中的表达和与乳腺癌干细胞及乳腺癌关系等方面作一综述。

[中国普通外科杂志, 2008, 17(5): 480-483]

关键词: 乳腺肿瘤; CD24; 干细胞; 综述文献

中图分类号: R 736.8

文献标识码: A

CD24 是一种低分子质量高度糖化的蛋白质, 也是 P-选择素配体之一。CD24 在多种肿瘤细胞中大量表达, 是乳腺癌中分离出乳腺癌干细胞 (CD44/CD24^{LOW/-}) 标志物之一, 与肿瘤细胞增殖、生长、凋亡和转移相关, 影响患者的生存。笔者就 CD24 在乳腺癌中的表达以及其与乳腺癌干细胞研究的新进展作一综述。

1 CD24 的基本分子特点

CD24 位于 6q21 染色体, 由 27 个氨基酸组成, 具有等位多态现象, 分子量为 28 ~ 75 kD。CD24 糖基化高度多变与细胞类型相关, 人 CD24 分子具有更多的丝氨酸和苏氨酸残基, 这使得 CD24 具有更典型的黏蛋白样结构。作为膜糖蛋白, CD24 的 O-连接糖基化位点位于分子 N 端一侧, 并在分子顶端形成致密的葡聚糖链, 充当细胞连接位点上分子间相互

作用的媒介, 介导细胞间, 细胞与基质间的黏附。

2 CD24 与肿瘤细胞的增殖、生长和凋亡

体外实验证实, CD24 增加了肿瘤细胞的增殖并支持肿瘤细胞的伸展运动^[1], 在实验动物中可促进肿瘤的浸润和转移。Baumann 等^[2]将缺乏 CD24 表达的 MTLyCD24 mut 细胞株转染 CD24, 使其表达 CD24, 转染了 CD24 的 MTLy 细胞在小鼠体内生长速度快于对照组。细胞培养刮痕试验显示, 在排除细胞增殖的影响下, 表达 CD24 的乳腺癌单细胞层愈合速度明显快于 CD24⁻ 的细胞^[2]。

与之相反, Smith 等^[3]将膀胱上皮癌细胞 UM-UC-3、前列腺癌细胞 DU145、宫颈癌海拉 (HeLa) 细胞、乳腺癌细胞 MCF-7 及骨肉瘤细胞 SAOS-2 细胞等敲除 CD24 后, 细胞增殖能力下降了 26% ~ 68%, 下降程度与细胞种类有关。siRNA 敲除 CD24 的 UM-UC-3 细胞株在培养到 15 d 时, 与对照组相比集落形成减少 75%; 同时 DU145 细胞株 25 d 时集落形成减少 73%。表明 CD24 在上皮和间质来源的肿瘤增殖中起重要作用。通过 siRNA 敲除 CD24 的 UM-UC-3 和 DU145 细胞株经过 72 h 培养后观察其形态, 发现细胞扁平、圆形, 显示出寻常的放射状突起形态, 并且开始聚集以及对培养基失

去黏附; 用荧光显微镜检查, 细胞形态越来越混乱, 失去了张力丝, 核聚集、浓缩明显; 用流式细胞计数细胞, 在 96 h 两种细胞的凋亡分别为 12.2% 和 13.2%; 而对照组细胞凋亡率都小于 1%; 说明 CD24 可能与诱导凋亡有关, 并通过对细胞凋亡的调节控制肿瘤的转移^[3]。

3 CD24 在肿瘤细胞中的转移、侵袭

在肿瘤转移过程中, 肿瘤细胞首先与血流中血小板黏附结合, 随血流再黏附于血管内皮细胞。许多癌细胞都能与 E-选择素、P-选择素结合。P-选择素表达于活化的内皮细胞和血小板, 能介导细胞克服血流的切应力而发生迁移和附壁。在 P-选择素缺乏或表达水平降低的情况下, 肿瘤的生长和转移减少。

CD24 是 P-选择素配体之一, 定位在细胞膜上调节细胞黏附和信号发送的脂筏中, 并通过糖基磷脂酰肌醇锚定于胞膜。在正常生理情况下, CD24 能介导单核或中性粒细胞黏附于表达 P-选择素的活化内皮细胞或血小板; 抗 P-选择素或抗 CD24 抗体可阻断这种黏附作用。在病理状态下, CD24 介导癌细胞通过 P-选择素配体与活化血小板和内皮细胞结合, 缘由所形成的血小板/肿瘤栓能保护肿瘤细胞不被破坏, 后者由循环系统溢出及组织浸润, 最终导

基金项目: 渝卫科教(2006)34号06-2-028。

收稿日期: 2007-12-11;

修订日期: 2008-03-24。

作者简介: 邹萌萌, 女, 重庆医科大学硕士研究生, 主要从事乳腺癌基础与临床方面的研究。

通讯作者: 吴诚义 E-mail: NFM-WK1192@hospital-cqmu.com

致肿瘤的转移。因此推测,CD24/P-选择素结合途径可能会增加CD24阳性肿瘤细胞的浸润性和转移行为^[4]。

Baumann等^[2]将转移能力弱的1A5胰腺癌细胞株转染CD24后种植裸鼠,使其成瘤。动物尸检中发现,有CD24表达的肿瘤,4/8的动物发生了肺转移。Sung等^[4]在临床研究发现,CD24的高表达可以增加胃癌淋巴转移。此外,Senner等^[5]发现CD24⁺的神经胶质瘤显示出增强的浸润能力。CD24⁺的肿瘤细胞可能更容易与有活性的血小板形成血栓或附着于血管壁内皮,促使肿瘤细胞在组织中滞留,对肿瘤浸润和扩散有重要的意义。但Schindelmann等^[6]的研究结果与之相反,他们发现CD24在浸润性乳腺癌细胞株中明显下调。故推测CD24下调可能与具有更强攻击性乳腺癌表型有关。2003年Al-Hajj等^[7]发现只有很少的乳腺癌细胞能形成肿瘤,被称为乳腺癌干细胞。有趣的是这些细胞大多都表达CD24⁻。

Schabath等^[8]报道,CD24在乳腺癌细胞膜脂筏中表达,可影响趋化因子受体CXCR4在脂筏中定位及生物特性。CXCR4广泛表达于人类肿瘤如乳腺癌等,而肺、肝脏等癌细胞转移的主要靶器官则高表达其配体CXCL12。CD24在乳腺癌细胞系MDA-MB-231表达的增高可清除同存于胞膜脂筏的CXCR4。这可能是随CD24表达的增加而使CXCL12介导的细胞迁移降低和经由CXCR4信号转导减少的原因。在低表达CD24的乳腺癌细胞上,由CXCL12/CXCR4介导的细胞迁移和增殖更明显,且种植于NOD/SCID小鼠体内的肿瘤生长更为旺盛。由于CXCR4/CXCL12相互作用与乳腺癌等肿瘤的转移相关,因此进一步研究CD24调节CXCR4信号途径有着十分重要的意义。

4 CD24在肿瘤中的表达

研究证实,CD24为B细胞标记物,表达于发育中的大脑、胰腺、再生的肌肉、角质化细胞、肾小管、各种成年鼠的组织,例如胃肠道、呼吸

系统、唾液腺以及前列腺。CD24也出现在B细胞系肿瘤中,如急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)以及各种非霍奇金淋巴瘤。在ALL中CD24的减少和缺乏预示着良好的预后。

近年的研究还证实CD24在卵巢癌、乳腺、前列腺和直肠癌腺癌,膀胱上皮癌,肝内胆管癌以及非小细胞肺癌等组织中均有高表达,并且可作为预后参数。但对胰腺腺癌则无意义。实验显示,胰腺癌中CD24蛋白质表达明显上调,并且在病理分级高的胰腺癌表达显著;但未发现CD24表达与生存时间相关,这可能与原发性胰腺癌在早期既有较高的病死率有关^[9]。

肝细胞癌中,CD24mRNA的过度表达与p53突变及癌细胞的低分化显著相关。CD24蛋白质在肝内胆管癌中表达增强^[10],其中CD24低表达的患者,中位生存率是36个月,高表达者是8个月。接受化疗的CD24低表达患者其中位生存率是163个月,高表达者是17个月($P=0.04$)。放射治疗后低表达CD24的患者中位生存率是52个月,高表达是17个月($P=0.08$)。多变量分析表明,CD24是肝内胆管癌的一个独立预后指标,其过度表达,预示着不良的生存率,并且可能缺乏对放疗化疗的敏感性。这些发现有助于患者选择适当的治疗方式。

Sagiv等^[11]发现,90.7%的结直肠癌腺癌和86.3%结直肠癌腺癌表达CD24;CD24表达增强可能发生在结直肠癌肿瘤形成的早期阶段,参与结直肠癌的形成过程。结肠癌中68.7%是胞膜染色,而84.4%胞浆染色。胞浆染色阳性与肿瘤临床分期(Dukes和pT分期)、淋巴结转移、远处转移和病理分级密切相关,胞浆CD24表达患者生存期明显缩短^[12]。在对259例膀胱上皮癌的CD24表达研究中发现,CD24表达同样与肿瘤分期、病理学分级有关,可作为膀胱上皮癌独立的预后因素。与之相反,在卵巢癌^[13]、宫颈鳞状上皮细胞癌^[14]、乳腺癌^[15]、肝内胆管癌^[16]以及非小细胞肺癌^[17]中均不存在这种相

关性。但卵巢癌^[13]、宫颈鳞状上皮细胞癌^[14]、乳腺癌^[15]、肝内胆管癌^[16]以及非小细胞肺癌^[17]表达CD24的患者的生存时间缩短。

正常胃黏膜仅有少量CD24表达,早期胃癌中,只有50%为CD24阳性,且大部分呈弱阳性表达;而在进展期胃癌中76%病例呈中到强阳性表达,并与MMP-2表达明显相关^[18]。50%的胃腺癌患者CD24表达于细胞质,并与肿瘤分期、浆膜浸润、淋巴转移、低于10年的生存有关。此外,多因素分析显示,胃癌细胞质CD24的表达分别为浆膜及淋巴浸润的独立危险因素,故CD24的胞浆表达可作为新的预后指标^[19]。

5 CD24与乳腺干细胞

肿瘤中可能存在干细胞样细胞观点的形成已近半个世纪。Al-Hajj等^[7]的研究提供了乳腺癌干细胞的证据,发现了表达2个细胞表面标志(CD44⁺/CD24^{low/-})的乳腺肿瘤干细胞亚群。在异体移植中,CD44⁺/CD24^{low/-}细胞群与乳腺肿瘤细胞团相比,前者的肿瘤形成能力增加10~50倍。Shackleton等^[20]提出整个乳腺导管树可以由表达CD24⁺和CD29^{high}的一个干细胞重建, Lin⁻/CD24⁺/CD29^{high}上皮亚种有自我更新和多样化的能力。表明CD24更可能代表一类乳腺干细胞的标记物。

最近的动物实验中,Sleeman等^[21]将小鼠乳腺细胞分离并进行CD24染色,获到三群CD24细胞,分别是CD24⁻,CD24^{low},CD24^{high}细胞群。用细胞角蛋白标记物对上述三群细胞染色,证实这些细胞群的表型分别为非上皮、肌上皮及腔上皮细胞,并通过荧光显微镜和定量多聚酶连反应得以进一步证实。可见运用CD24染色可以从非上皮细胞中分离乳腺上皮细胞,同时分离纯化肌上皮细胞和腔上皮细胞。同时发现,CD24^{low}细胞有乳腺脂肪垫再生能力,而CD24^{high}细胞只有有限的再生能力。CD24^{low}乳腺细胞与Al-hajj研究的乳腺癌干细胞生物学特性相一致,故CD24可作为分离、纯化乳腺

癌干细胞指标之一。

陈金拳等^[22]研究雌性大鼠静止期乳腺中干细胞 Sca-1, Muc1, CD24 的表达,结果显示 CD24, Sca-1 在 6 周龄雌鼠中表达的水平低于 9 周龄的雌鼠。Sca-1 在乳腺导管、分级导管以及腺泡周围被检测获。CD24 表达于乳腺分级导管和脂肪垫中,在腺泡周围同样也有表达。Muc1 的表达局限在乳腺导管和分级导管。认为 Sca-1, CD24, Muc1 阳性的细胞分别代表乳腺祖细胞、乳腺干细胞和乳腺成熟上皮细胞。此研究为识别上诉细胞提供了形态学的依据,但仍需要细胞的移植实验的证实。

6 CD24 与乳腺癌

Lim 和 Oh^[23]发现,正常乳腺实质没有 CD24 表达,但 Bircan^[24]证实正常乳腺实质存在 CD24 表达,主要出现在萎缩导管上皮的细胞膜,并且在良性的乳腺疾病中也发现微弱的顶端染色。在乳腺恶性肿瘤中,CD24 mRNA 表达明显上调,乳腺导管原位癌中 CD24 弱阳性表达遍及牙尖顶的边界^[24]。CD24 细胞膜染色在高分期的肿瘤中浓度明显增强,其在胞浆中也出现表达,特别是低分化的肿瘤更为明显^[25]。Kristiansen 等^[15]发现在 201 例原发性乳腺癌中,CD24 表达为 84.6%;其中 55.7% 表达于细胞膜,76.1% 表达于细胞浆,且 CD24 的表达与淋巴结转移有关。实验未发现 CD24 表达浓度与乳腺癌患者年龄、肿瘤大小、类型及分级有关,也未发现与患者的雌激素受体(ER)和 c-erbB2 表达水平有相关性。但 Bircan 等^[24]对浸润性导管癌中 CD24 的膜表达的研究示其与肿瘤分级呈正相关,细胞浆染色水平与肿瘤大小有关。表达的差异性可能缘于多种因素影响 CD24 蛋白的检测结果,包括检测手段标准及分析方法差异较大,检测的人群特性不同等。CD24 胞浆膜表达的患者生存率明显降低,故 CD24 表达可作为乳腺癌不良预后指标^[15]。因此认为 CD24 染色的浓度以及胞浆的染色可以用于诊断乳腺癌。在 Bircan 等^[24]的研究中发现,导管原位癌中肿瘤分

级与细胞浆 CD24 表达有相关,但与细胞膜无关,推测 CD24 胞浆表达可能对肿瘤的发生起重要的作用。

CD24 免疫定位改变的原因还不甚明了。在正常的胃、结肠黏膜以及卵巢腺瘤 CD24 是网眼性和顶尖的染色;而在胃、卵巢、结肠以及胆囊的腺瘤中发现主要是 CD24 胞浆染色^[26],且 CD24 胞浆的表达与肿瘤恶性有关。Kristiansen 等^[15]推测,CD24 在胞浆内的表达可能系由蛋白质的过量生产或分配失调或在细胞内分解下降引起。

CD24 蛋白在 ER 阳性的乳腺癌株中过度表达,而在 ER 阴性的乳腺癌细胞株中无表达^[27]。Kristiansen 等^[15]报道在 CD24 阳性、ER 阳性和 c-erbB2 无过度表达的乳腺癌亚组中无瘤生存时间明显缩短。CD24 的表达特点说明在原发性乳腺癌中其表达模式可能与 ER 的表达有关。但 Sorbello 等^[28]注意到在 18 例 ER 阳性的原发性浸润性乳腺癌中 CD24 mRNA 水平较低。他认为,尽管这一发现是无意义的,但它能作为内分泌治疗抵抗的解释^[29]。

综上所述,CD24 在乳腺癌中的表达影响着乳腺癌患者的预后,同时也为寻找乳腺癌干细胞提供了新的切入点。未来对 CD24 的研究,将更有利于对乳腺癌干细胞的分离、培养和认识,并且为乳腺癌的治疗提供新方向。

参考文献:

[1] Kim HJ, Kim JB, Lee KM, *et al.* Isolation of CD24 (high) and CD24 (low/-) cells from MCF-7: CD24 expression is positively related with proliferation, adhesion and invasion in MCF-7 [J]. *Cancer Lett*, 2007, 258 (1): 98 - 108.

[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.

[3] Smith SC, Oxford G, Zhong WU, *et al.* The metastasis-associated gene CD24 is regulated by Ral GTPase

and is a mediator of cell proliferation and survival in human cancer [J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (4): 1917 - 1922.

[4] Lim SC, Oh SH. The role of CD24 in various human epithelial neoplasias [J]. *Pathol Res Pract*, 2005, 201 (7): 479 - 486.

[5] Senner V, Sturm A, Baur I, *et al.* CD24 promotes invasion of glioma cells in vivo [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1999, 58 (8): 795 - 802.

[6] Schindelmann S, Windisch J, Grundmann R, *et al.* Expression profiling of mammary carcinoma cell lines: correlation of in vitro invasiveness with expression of CD24 [J]. *Tumour Biol*, 2002, 23 (3): 139 - 145.

[7] Al-Hajj M, Wicha MS, Morrison SJ, *et al.* Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 (7): 3983 - 3988.

[8] Schabath H, Runz S, Joumaa S, *et al.* CD24 affects CXCR4 function in pre-B lymphocytes and breast carcinoma cells [J]. *J Cell Sci*, 2006, 119 (Pt 2): 314 - 325.

[9] Jacob J, Bellach J, Grutzmann R, *et al.* Expression of CD24 in adenocarcinomas of the pancreas correlates with higher tumor grades [J]. *Pancreatology*, 2004, 4 (5): 454 - 460.

[10] Agrawal S, Kuvshinoff BW, Khoury T, *et al.* CD24 expression is an independent prognostic marker in cholangiocarcinoma [J]. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11 (4): 445 - 451.

[11] Sagiv E, Memeo L, Karin A, *et al.* CD24 is a new oncogene early at the multistep process of colorectal cancer carcinogenesis [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131 (2): 630 - 639.

[12] Weichert W, Denkert C, Burkhardt M, *et al.* Cytoplasmic CD24 expression in colorectal cancer independently correlates with shortened patient survival [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11 (18): 6574 - 6581.

[13] Choi YL, Kim SH, Shin YK, *et al.* Cytoplasmic CD24 expression in advanced ovarian serous borderline tumors [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 97 (2): 379 - 386.

[14] Kwon GY, Ha H, Ahn G. *et al.*

- Role of CD24 protein in predicting metastatic potential of uterine cervical squamous cell carcinoma in patients treated with radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69 (4): 1150 - 1156.
- [15] Kristiansen G, Winzer KJ, Mayordomo E, *et al.* CD24 expression is a new prognostic marker in breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9 (13): 4906 - 4913.
- [16] Su MC, Hsu C, Kao HL, *et al.* CD24 expression is a prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2006, 235 (1): 34 - 39.
- [17] Kristiansen G, Schluns K, Yongwei Y, *et al.* CD24 is an independent prognostic marker of survival in nonsmall cell lung cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2003, 88 (2): 231 - 236.
- [18] Jung K C, Seo JN, Kim TW, *et al.* CD24 expression in gastric adenocarcinoma is associated with tumor invasiveness [J]. *Korean J Pathol*, 2004, 38 (6): 388 - 393.
- [19] Chou YY, Jeng YM, Lee TT, *et al.* Cytoplasmic CD24 expression is a novel prognostic factor in diffuse-type gastric adenocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14 (10): 2748 - 2758.
- [20] Shackleton M, Vaillant F, Simpson KJ, *et al.* Generation of a functional mammary gland from a single stem cell [J]. *Nature*, 2006, 439 (7072): 84 - 88.
- [21] Sleeman KE, Kendrick H, Ashworth A, *et al.* CD24 staining of mouse mammary gland cells defines luminal epithelial, myoepithelial/basal and non-epithelial cells [J]. *Breast Cancer Res*, 2006, 8 (1): R7.
- [22] 陈金拳, 刘军, 安靓, 等. Sca-1, CD24 和 Muc1 在雌性大鼠静止期乳腺中的表达 [J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27 (4): 488 - 491.
- [23] Lim SC, Oh SH. The role of CD24 in various human epithelial neoplasias [J]. *Pathol Res Pract*, 2005, 201 (7): 479 - 486.
- [24] Bircan S, Kapucuoglu N, Baspinar S, *et al.* CD24 expression in ductal carcinoma in situ and invasive ductal carcinoma of breast: An immunohistochemistry-based pilot study [J]. *Pathol Res Pract*, 2006, 202 (8): 569 - 576.
- [25] Surowiak P, Matema V, Gyorfy B, *et al.* Multivariate analysis of oestrogen receptor alpha, p52, metallothionein and CD24 expression in invasive breast cancers [J]. *Br J Cancer*, 2006, 95 (3): 339 - 346.
- [26] Kristiansen G, Denkert C, Schluns K, *et al.* CD24 is expressed in ovarian cancer and is a new independent prognostic marker of patient survival [J]. *Am J Pathol*, 2002, 161 (4): 1215 - 1221.
- [27] Yang GP, Ross DT, Kuang WW, *et al.* Combining SSH and cDNA microarrays for rapid identification of differentially expressed genes [J]. *Nucleic Acids Res*, 1999, 27 (6): 1517 - 1523.
- [28] Sorbello V, Fuso L, Sfiligoi C, *et al.* Quantitative real-time RT-PCR analysis of eight novel estrogen-regulated genes in breast cancer [J]. *Int J Biol Markers*, 2003, 18 (2): 123 - 129.
- [29] Surowiak P, Matema V, Paluchowski P, *et al.* CD24 expression is specific for tamoxifen-resistant ductal breast cancer cases [J]. *Anticancer Res*, 2006, 26 (1B): 629 - 634.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

近来本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用,为了维护本刊的声誉和广大读者的利益,本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1. 一稿两投和一稿两用的认定:凡属原始研究的报告,同语种一式两份投寄不同的杂志,或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿,分别投寄不同的杂志,属一稿两投;一经为两杂志刊用,则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志,以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志,不属一稿两投。但作者若要重复投稿,应向有关杂志编辑部作出说明。

2. 作者在接到收稿回执后满3个月未接到退稿通知,表明稿件仍在处理中,若欲投他刊,应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时,由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实,则立即退稿,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内将拒绝在本刊发表;一稿两用一经证实,将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2年内拒绝在本刊杂志发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。