

# CD133 与 SLC7A11 在 NSCLC 中的表达及其与病理特征的关系

钟文静, 战鹏, 朱晓峰, 乔峰, 裴艳志, 刘清华, 李春磊, 邹志田

(佳木斯大学附属第一医院心胸外科, 黑龙江 佳木斯 154002)

**摘要:**目的 探讨 CD133 及 SLC7A11 在非小细胞肺癌(NSCLC)组织及邻近正常肺组织中的表达及临床意义。方法 选取 2015 年 1 月~2019 年 7 月我院经病理科确诊的 NSCLC 组织标本 42 例,并选取病理证实无癌细胞浸润的邻近正常肺组织标本(距癌组织>5 cm)30 例,比较 NSCLC 组织和邻近正常肺组织中 CD133 和 SLC7A11 阳性率表达、CD133 及 SLC7A11 阳性表达与临床病理的关系及其在 NSCLC 组织中共表达关系。结果 NSCLC 组织中 CD133、SLC7A11 阳性率为 57.14%、64.29%,高于邻近正常肺组织的 10.00%、6.67%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。不同分化程度、淋巴结转移、TNM 分期癌组织中 CD133、SLC7A11 阳性表达比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );不同性别、年龄、组织学类型癌组织中的 CD133、SLC7A11 阳性表达比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。24 例 CD133 阳性表达中,有 21 例 SLC7A11 阳性表达;18 例 CD133 阴性表达中,有 12 例 SLC7A11 阴性表达,CD133、SLC7A11 在 NSCLC 中的表达呈正相关( $r=0.532, P<0.05$ )。结论 CD133、SLC7A11 在 NSCLC 中的高表达与癌组织的恶性行为及患者较差预后密切相关,对 NSCLC 早期诊断和靶向治疗具有重要意义。

**关键词:**非小细胞肺癌;CD133;SLC7A11;正常肺组织

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2019.21.028

文章编号:1006-1959(2019)21-0092-03

## Expression of CD133 and SLC7A11 in NSCLC and their Relationship with Pathological Features

ZHONG Wen-jing, ZHAN Peng, ZHU Xiao-feng, QIAO Feng, PEI Yan-zhi, LIU Qing-hua, LI Chun-lei, ZOU Zhi-tian

(Department of Cardiothoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002, Heilongjiang, China)

**Abstract:** Objective To investigate the expression and clinical significance of CD133 and SLC7A11 in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissues and adjacent normal lung tissues. Methods A total of 42 cases of NSCLC tissue specimens confirmed by pathology in our hospital from January 2015 to July 2019 were selected, and 30 cases of adjacent normal lung tissue specimens (>5 cm from cancer tissue) confirmed by pathology were selected. The positive expression rates of CD133 and SLC7A11 in NSCLC tissues and adjacent normal lung tissues, the relationship between CD133 and SLC7A11 positive expression and clinicopathology and their co-expression in NSCLC tissues were compared. Results The positive rate of CD133 and SLC7A11 in NSCLC tissues was 57.14% and 64.29%, which was higher than 10.00% and 6.67% in adjacent normal lung tissues, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The difference of CD133 and SLC7A11 expression in different degrees of differentiation, lymph node metastasis and different TNM staging were statistically significant ( $P<0.05$ ). The positive expressions of CD133 and SLC7A11 in different genders, ages and histological types were different. There were no statistical significance ( $P>0.05$ ). Of the 24 CD133-positive expressions, 21 were positive for SLC7A11. Among the 18 CD133-negative expressions, 12 were negative for SLC7A11. Spearman correlation analysis showed that CD133 and SLC7A11 were positively correlated in NSCLC ( $r=0.532, P<0.05$ ). Conclusion The high expression of CD133 and SLC7A11 in NSCLC is closely related to the malignant behavior of cancer tissues and the poor prognosis of patients. It is of great significance for early diagnosis and targeted therapy of NSCLC.

**Key words:** Non-small cell lung cancer; CD133; SLC7A11; Normal lung tissue

肺癌(lung cancer)是最常见的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)占 75%~80%,也是导致癌症相关死亡的主要原因,患者 5 年生存率约为 13%~15%<sup>[1]</sup>。肺癌居我国恶性肿瘤发病首位,发病率约 78.1 万/年,且位居我国恶性肿瘤死亡首位,也分别是男女性恶性肿瘤死亡的首位疾病<sup>[2]</sup>。晚期肺癌的诊断是肺癌高死亡率的决定因素。因此,早期发现肺癌对于降低肺癌高死亡率具有重要意义<sup>[3]</sup>。但目前肺癌诊断多已处于晚期,早期阶段常常是偶然发现,且耐药及复发一直是临床治疗过程中面临的难题。CD133 是一种由 865 个氨基酸残基组成的、分子量约 97 kDa 的 5 次跨膜糖蛋白,也称人 Prominin-1,为肿瘤干细胞标记最常用之蛋白一;SLC7A11(xCT)是一种与单跨膜蛋

作者简介:钟文静(1992.7-),女,河南驻马店人,硕士研究生,主要从事肺癌微创治疗工作

通讯作者:邹志田(1962.5-),男,黑龙江佳木斯人,博士,主任医师,教授,硕士生导师,主要从事胸部疾病微创治疗相关研究工作

白 SLC3A2 共同组成不依赖钠的胱氨酸和谷氨酸的电中性转运体系统 Xc 的, N-和 C-末端均位于细胞质内的 12 通道跨膜蛋白;两者均广泛存在于多种恶性肿瘤中<sup>[3-5]</sup>。本研究主要探讨 CD133 与 SLC7A11 在 NSCLC 及邻近正常肺组织中的表达及相关性,并分析两因子与患者临床病理特征的联系,进一步阐明其与 NSCLC 发生发展等的关系及临床意义。

### 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取 2015 年 1 月~2019 年 7 月佳木斯大学附属第一医院心胸外科经病理科确诊的 NSCLC 组织标本 42 例,其中腺癌 23 例,鳞癌 19 例。并选取病理证实无癌细胞浸润的邻近正常肺组织标本(距癌组织>5 cm)30 例。

**1.2 试剂** 兔抗 CD133、SLC7A11 多克隆抗体均购自厦门研科生物技术有限公司,分别以 1:200 及 1:40 的比例进行稀释实验;Pv-6000(小鼠/兔聚合物法检测系统)、ZLI-9028(抗体稀释液)、ZLI-9066(EDTA

抗原修复液 pH8.0)、ZLI-9017(DAB 显色试剂盒)以及 ZLI-9022(封闭用羊血清)均购自北京中杉金桥生物技术有限公司;余所需试剂及实验设备均由我院病理科提供。

**1.3 方法** 通过免疫组织化学染色法,目标蜡块切片 4  $\mu\text{m}$ ,HE 染色后病理确诊。切片经二甲苯脱蜡、梯度浓度(100%、95%、75%)乙醇脱水、抗原修复(ZLI-9066 及高温高压热修复 2 min)、阻断内源性过氧化物酶 ( $\text{H}_2\text{O}_2$  溶液)、滴加 ZLI-9022、添加一抗(CD133、SLC7A11 抗体)、滴加 Pv-6000、显色(ZLI-9017)、苏木素复染、分化及冲洗返蓝、脱水、透明、封片步骤后阅片。阴性对照以 PBS 代替一抗(余步骤相同)。

**1.4 免疫组化结果判定** CD133 和 SLC7A11 阳性物质主要定位于细胞膜和细胞质,呈黄色或棕黄色。每张切片除组织边缘及切片重叠部分不计外,在 400 倍光镜下随机选取 5 个视野,分别计数 100 个细胞中阳性细胞数,取其平均值定义为该切片的阳性细胞百分比。按照肿瘤阳性细胞率和着色强度分别进行计分(实验结果的判读由我院病理科专业人员行双盲法操作):阳性细胞数分为<10%计 0 分,10%~25%计 1 分,26%~50%计 2 分,51%~75%计 3 分,>75%计 4 分;着色强度分为无色计 0 分,淡黄色计 1 分,棕黄色计 2 分,棕褐色计 3 分。两项得分相乘结果分为<3 分为阴性,=3 分为阳性,>3 分为强阳性。

**1.5 统计学方法** 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以[n(%)]表示,采用  $\chi^2$  检验。采

用 Spearman 相关性分析 CD133、SLC7A11 在 NSCLC 组织中共表达关系,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 CD133 和 SLC7A11 在癌标本与正常组织标本中的表达比较** NSCLC 组织中 CD133、SLC7A11 阳性率高于邻近正常肺组织,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 CD133 和 SLC7A11 在癌标本与正常组织标本中的表达比较[n(%)]

标本	n	CD133	SLC7A11
NSCLC 组织	42	24(57.14)	27(64.29)
邻近正常肺组织	30	3(10.00)	2(6.67)
$\chi^2$		16.594	24.153
P		<0.05	<0.05

**2.2 CD133 及 SLC7A11 表达与临床病理的关系** 不同分化程度、淋巴结转移、TNM 分期癌组织中 CD133、SLC7A11 阳性表达比较,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );不同性别、年龄、组织学类型癌组织中的 CD133、SLC7A11 阳性表达比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),见表 2。

**2.3 CD133 及 SLC7A11 在 NSCLC 组织中的共表达** 24 例 CD133 阳性表达中,有 21 例 SLC7A11 阳性表达;18 例 CD133 阴性表达中,有 12 例 SLC7A11 阴性表达,见表 3。采用 Spearman 相关分析,CD133、SLC7A11 在 NSCLC 中的表达呈正相关( $r=0.532$ , $P<0.05$ )。

表 2 CD133 及 SLC7A11 的表达与患者临床病理特征的关系[n(%)]

病理特征	n	CD133			SLC7A11		
		阳性	$\chi^2$	P	阳性	$\chi^2$	P
性别			0.008	0.927		0.036	0.850
男	26	15(57.69)			17(65.38)		
女	16	9(56.25)			10(62.50)		
年龄(岁)			0.033	0.856		0.494	0.482
≤60	17	10(58.82)			12(70.59)		
>60	25	14(56.00)			15(60.00)		
组织学类型			0.513	0.474		1.335	0.248
腺癌	23	12(52.17)			13(56.52)		
鳞癌	19	12(63.16)			14(73.68)		
分化程度			7.000	0.008		7.467	0.006
低-中分化	28	20(71.43)			22(78.57)		
高分化	14	4(28.57)			5(35.71)		
淋巴结转移			8.305	0.004		5.091	0.024
无	27	11(40.74)			14(51.85)		
有	15	13(86.67)			13(86.67)		
TNM 分期			5.196	0.023		6.306	0.012
I~II 期	31	14(45.16)			16(51.61)		
III~IV 期	11	10(90.91)			11(100.00)		

表 3 CD133 及 SLC7A11 在 NSCLC 组织中的共表达 (n)

CD133	SLC7A11		
	阴性	阳性	强阳性
阴性	12	4	2
阳性	2	9	4
强阳性	1	3	5

### 3 讨论

肺癌发病率是我国增长率最快的恶性肿瘤。目前用于肺癌检查的方法包括 CT、MRI、18F-FDG PET 等,但其在诊断肺癌上各自存在一定的局限性<sup>[6]</sup>,加之耐药、复发等治疗问题的存在,使肺癌死亡率居高不下。因此,需要寻找新的肺癌诊断及治疗方式。

肿瘤干细胞(tumor stem cells,TSCs)理论学说认为肿瘤的发生源自具有自我更新和无限增殖、多向分化及抗放化疗等特点的细胞,这些特性与胚胎干细胞相似,被称为肿瘤干细胞<sup>[7]</sup>。TSCs 特性使传统放化疗等疗效不佳,易复发,考虑是由于残存的肿瘤干细胞继续增殖分化所致。虽然 CD133 糖蛋白具体的生物学功能尚不确定,但其被认为是 NSCLC 和小细胞肺癌中的 TSCs 标记物<sup>[8]</sup>。有文献报道<sup>[9]</sup>,CD133 癌细胞表现出明显的致瘤性、抗化疗性,其高表达和肿瘤组织血管生成之间有相关性及具有更大的迁移和侵袭性,提示其在肿瘤发生发展过程及治疗预后中起重要作用。而肺癌组织中 CD133 的表达可提示 TSCs 的比例,对肿瘤预后有一定的指导意义,使靶向 TSCs 的治疗成为可能<sup>[9]</sup>。

SLC7A11 蛋白促进胱氨酸摄取和谷胱甘肽的生物合成,从而保护机体免受氧化应激和铁细胞死亡<sup>[10]</sup>。系统 Xc 需要轻链和重链亚基,以 1:1 的交换比率高效地将胞外胱氨酸运回胞内,同时将胞内谷氨酸运出细胞外,其中轻链亚基 SLC7A11 对胱氨酸和谷氨酸有高度特异性,主要负责转运活性,而重链亚基 SLC3A2 主要作为伴侣蛋白,对调节 SLC7A11 向质膜的转运至关重要<sup>[11]</sup>。Polewski MD 等<sup>[12]</sup>研究发现,SLC7A11 过表达胶质瘤细胞是由于 GSH 水平升高和线粒体呼吸增加,使其对替莫唑胺的耐化疗性增强,且 SLC7A11 过表达胶质瘤细胞显示肌动蛋白细胞骨架改变,增强的 TSCs 样表型,可能有助于增加化疗耐受,提示在多形胶质母细胞瘤中过表达 SLC7A11 可能有助于肿瘤进展。

本研究结果显示,NSCLC 组织中 CD133、SLC7A11 阳性率高于邻近正常组织( $P<0.05$ ),提示 CD133、SLC7A11 的表达可能与 NSCLC 的发生有关,CD133、SLC7A11 在 NSCLC 组织中呈高表达,在邻近正常组织中呈低表达。不同分化程度、淋巴结是否转移、不同 TNM 分期癌组织中 CD133、

SLC7A11 阳性表达比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );不同性别、年龄、组织学类型癌组织中的 CD133、SLC7A11 阳性表达比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。随着癌组织的成熟分化程度、淋巴结的转移以及 TNM 分期的增加,CD133、SLC7A11 蛋白阳性表达率呈上升趋势,提示 CD133、SLC7A11 在 NSCLC 恶性行为中可能起到了重要作用,具体的分子生物学机制,还需进一步实验研究。另外本研究中 24 例 CD133 阳性表达中,有 21 例 SLC7A11 阳性表达;18 例 CD133 阴性表达中,有 12 例 SLC7A11 阴性表达。采用 Spearman 相关分析,CD133、SLC7A11 在 NSCLC 中的表达呈正相关( $P<0.05$ ),提示 CD133、SLC7A11 与 NSCLC 存在某种联系,为发现 CD133、SLC7A11 在肺肿瘤细胞发生发展等过程中的具体分子生物机制提供新的参考方向。

综上所述,NSCLC 组织中 CD133 及 SLC7A11 蛋白呈高表达,可能与 NSCLC 恶性行为及不良预后密切相关,对 NSCLC 早期诊断和靶向治疗具有重要意义。

### 参考文献:

- [1]Zamay TN,Zamay GS,Kolovskaya OS,et al.Current and Prospective Protein Biomarkers of Lung Cancer [J].Cancers (Basel),2017,9(11):155.
- [2]陈万青,孙可欣,郑荣寿,等.2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2018,27(1):1-14.
- [3]谈瑶曦,陈波,许伟,等.CD133 表达与肺癌患者临床病理特征相关性的 Meta 分析[J].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(15):7074-7078.
- [4]Polewski MD,Reveron-Thornton RF,Cherryholmes GA,et al.SLC7A11 Overexpression in Glioblastoma Is Associated with Increased Cancer Stem Cell-Like Properties [J].Stem Cells Dev,2017,26(17):1236-1246.
- [5]Ji X,Qian J,Rahman SMJ,et al.xCT (SLC7A11)-mediated metabolic reprogramming promotes non-small cell lung cancer progression[J].Oncogene,2018,37(36):5007-5019.
- [6]Cohen AS,Khalil FK,Welsh EA,et al.Cell-surface marker discovery for lung cancer [J].Oncotarget,2017,8 (69):113373-113402.
- [7]Glumac PM,LeBeau AM.The role of CD133 in cancer:a concise review 2018[J].Clin Transl Med,2018,7(1):18.
- [8]赖红锦,林锋,陈楠,等.肺癌干细胞作为靶点的肺癌治疗策略研究进展[J].中国肺癌杂志,2018,21(1):57-62.
- [9]Koppula P,Zhang Y,Zhuang L,et al.Amino acid transporter SLC7A11/xCT at the crossroads of regulating redox homeostasis and nutrient dependency of cancer [J].Cancer Commun (Lond),2018,38(1):12.

收稿日期:2019-7-25;修回日期:2019-8-6

编辑/杜帆