

CD44v6 基质金属蛋白酶及其抑制因子在子宫内膜增殖症中的表达及意义

发表时间: 2011-12-16 9:17:45 来源: 创新医学网医学编辑部推荐

作者: 朱仲建,郑飞云,万丽 作者单位: 325000 温州医学院

【摘要】目的 研究子宫内膜增殖症组织中CD44V6、基质金属蛋白酶MMP-2、MMP-9及其抑制物:组织金属蛋白酶抑制剂TIMP-1、TIMP-2的表达,探讨它们在子宫内膜不典型增生诊断、治疗中的价值。方法 应用免疫组化二步法对子宫内膜增殖组及对照组的子宫内膜组织中CD44V6、MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2的表达进行研究、分析。子宫内膜增殖组共92例,其中单纯性增生24例,复杂性增生26例,不典型增生42例;正常增生期子宫内膜共23例。结果 在不同的病理分型中随组织细胞异型性的增加,CD44V6、MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2阳性表达率均增加。对不典型增生组中该五指标的阳性表达进行Spearman相关性分析,它们的阳性表达强度之间存在正相关。结论 推测它们可能相互作用共同促进细胞过度增殖,从而

而导致肿瘤的形成和进展。

【关键词】 子宫内膜增殖症 免疫组织化学 CD44V6 基质金属蛋白酶 组织金属蛋白酶抑制剂

【Abstract】 Objective To analyze the expression of CD44V6, MMP-2, MMP-9 and their inhibitor TIMP-1, TIMP-2 in tissue of endometrial hyperplasia, then to investigate their clinical value in diagnose and treatment in atypical hyperplasia of endometrium (AH). Methods Immunohistochemistry technique was used to detect CD44V6, MMP-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 expression in EH group and control group. In EH group, there were 24 cases of single hyperplasia, 26 cases of complex hyperplasia and 42 cases of atypical hyperplasia. Results The positive rate of CD44V6, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 were different in various types of EH. The expression of CD44V6, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 had a striking positive correlation with the heteromorphism in cells and tissue of AH using Spearman correlation analysis. Conclusion CD44V6, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 might work together play an important role in Endometrial Hyperplasia, which might be related with tumor formation.

【key words】 Endometrial Hyperplasia Immunohistochemistry CD44V Matrix metalloproteinase (MMPs) Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMPs)

子宫内膜增殖症是指发生在子宫内膜的一组增生性病变。CD44V6与肿瘤细胞的成瘤性、侵袭性及转移性密切相关。基质金属蛋白酶(MMPs)可以降解细胞外基质和基底膜,还可以通过促进细胞增殖、新生血管形成,调节凋亡以及细胞粘附,促进肿瘤细胞的发生、浸润和转移。MMP-2、MMP-9是其中的成员。TIMPs作为MMPs的天然抑制物,可抑制MMPs对细胞外基质的降解。作者采用免疫组化二步法,对子宫内膜从正常增生期→单纯性增生→复杂性增生→不典型增生组织中CD44V6、MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2的表达及相互关系进行研究,探讨各指标在子宫内膜细胞增殖及恶变发生发展中所起的作用。

特色服务
Serves

- 在线投稿
- 投稿指南
- 绿色通道
- 特色专区
- 服务流程
- 常见问题
- 编辑中心
- 期刊阅读

期刊约稿

- 中国社区医师
- 吉林医学
- 中外医疗
- 中国医学工程
- 中国卫生产业

推荐期刊

医学信息

Vol.22 2009 8

- 期刊介绍
- 在线阅读
- 在线订阅
- 在线投稿

绿色投稿通道

1.1 一般材料

选择自2001年1月至2005年11月在温州医学院附一医院就诊病例,随机抽取临床、随诊资料及临床病理资料完整的子宫内膜增殖症患者92例,经诊断性刮宫病理科存档子宫内膜组织标本蜡块。该92例设为观察组,其中子宫内膜单纯性增生24例(第2组),复杂性增生26例(第3组),不典型增生42例(第4组)。所有病例和标本要求满足以下条件:(1)经10%福尔马林溶液固定,组织包埋好;(2)诊断性刮宫前无激素替代治疗,未经放疗或化疗;(3)根据国际妇科病理协会(ISGP)1987年病理诊断分型标准[1],将子宫内膜增殖症患者的子宫内膜组织HE切片分为单纯性增生、复杂性增生、不典型增生。收集同期在病理科存档的功能失调性子宫出血患者的子宫内膜组织标本蜡块23例(均为增生期内膜标本),设为对照组(第1组)。

1.2 方法

采用免疫组化二步法,CD44V6、MMP-2、TIMP-2单克隆抗体及二抗试剂购自北京中杉金桥生物技术有限公司,MMP-9、TIMP-1单克隆抗体购自上海长岛生物技术有限公司。实验步骤严格按照操作方法说明进行。

1.3 结果判定

参照FromowotZ综合计分法[2],进行双盲半定量分析。随机选择5个高倍视野,计数内膜细胞总数和阳性细胞数,得出阳性细胞百分率及计分。0分:无阳性细胞;1分:阳性细胞1%~25%;2分:阳性细胞26%~49%;3分:阳性细胞≥50%;根据多数细胞的着色强度计算强度得分,0分:无着色;1分:浅褐色;2分:棕褐色;3分:深棕褐色;阳性率和强度计分相乘后的积分(0~9)分为3组:积分0为不表达(-);积分1~3为低表达(+);积分4~9为高表达()。

1.4 统计学方法

本研究实验数据均采用SPSS 10.0统计软件处理。计数资料采用 χ^2 检验。相关性分析采用Spearman等级相关性分析。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究子宫内膜增殖组入选病例92例,均为已婚妇女。发病年龄32~72岁。治疗情况:单纯性增生及复杂性增生患者给予孕激素周期治疗6个月,前者无复发,后者复发1例。不典型增生患者行子宫切除术28例;给予孕激素周期治疗6个月14例,停药后再次诊刮,因病变无改善或加重而行子宫切除术2例(其中1例术后病理诊断为子宫内膜腺癌)。对照组年龄40~56岁。

2.1 CD44V6主要定位于子宫内膜腺上皮细胞胞浆,部分细胞胞膜着色。4组间阳性表达有统计学差异 $\chi^2=25.771$, $P<0.001$ 。

2.2 MMP-2主要定位于子宫内膜腺上皮细胞及部分间质细胞胞浆。在4组间阳性表达有统计学差异 $\chi^2=42.058$, $P<0.001$ 。两两比较,正常增生组与复杂性增生组*、不典型增生组**有显著性差异,* $\chi^2=14.547$, $P<0.001$ ** $\chi^2=16.242$, $P<0.001$ 。

2.3 MMP-9主要定位于子宫内膜腺上皮细胞的胞浆,在细胞靠近基底膜的边缘部分显色更深,部分间质细胞胞浆着色。4组间阳性表达有统计学差异($\chi^2=17.649$, $P=0.001$)。

2.4 TIMP-1主要定位于子宫内膜腺上皮细胞及部分间质细胞胞浆,也有细胞近基底膜的边缘部分显色更深的表现。4组间阳性表达有统计学差异, $\chi^2=32.305$, $P<0.001$ 。

2.5 TIMP-2主要定位于子宫内膜腺上皮细胞及部分间质细胞胞浆。阳性表达率有统计学差异 $\chi^2=38.618$, $P<0.001$ 。CD44V6、MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2的表达注:1.正常增生组;2.单纯性增生组;3.复杂性增生组;4.不典型增生组。

2.6 对不典型增生组中该5个指标的阳性表达率进行Spearman相关性分析,结果:CD44 V6与MMP-2、CD44V6与MMP-9、MMP-2与MMP-9阳性表达强度之间均存在正相关。不典型增生组各指标相关性分析

3 讨论

子宫内膜增殖症是妇女的常见病,可分为三类:单纯性增生,复杂性增生及不典型增生。大多数子宫内膜增生是一种可逆性病变,有些保持一种持续的良性状态,甚至可随月经期内膜的剥脱而自然消退,但也有些可能经增生、不典型增生、最后发展为子宫内膜癌。目前子宫内膜增殖症主要依靠诊断性刮宫确诊。但有统计发现>50%患者的宫腔未被完全诊刮,15%的癌变因漏刮而漏诊[3]。CD44蛋白是一种细胞表面粘附分子,主要出现在机体的病理过程,特别是肿瘤的发生、发展过程中[4]。CD44V6是变异型中的一种,通常在肿瘤细胞表面异常表达,改变肿瘤细胞表面粘附分子的构成和功能,与肿瘤的发生、发展密切相关[5]。本研究结果表明:CD44V6在子宫内膜复杂性增生,不典型增生中阳性表达率明显高于正常子宫内膜,而且随着子宫内膜腺上皮细胞异常增生程度的增加,CD44V6阳性表达强度也随之增加。有人用RT-PCR法检测子宫内膜、不典型增生和子宫内膜癌组织中CD44V6mRNA表达,结果显示其表达率和相对含量呈显著性递增的趋势[6]。这些都提示CD44 V6阳性有可能与内膜异常增生及恶变密切相关,异常增生的腺上皮细胞从生化和形态学表现出了肿瘤细胞的特征。CD44V6有可能成为早期诊断子宫内膜癌前病变的生物学标记之一。基质金属蛋白酶(MMPs)家族是一组锌离子依赖性蛋白水解酶,几乎能降解细胞外基质(ECM)的所有成分。MMP-2、MMP-9是降解ECM和基底膜主要结构的关键酶,对恶性肿瘤的发展及间质血管生成起着重要作用。Laird等[7]认为,MMP-2及MMP-9是子宫内膜中主要基质金属蛋白酶,随着子宫内膜癌的发展,MMP-2、MMP-9产生明显增加,对基质间质和内皮细胞基底膜的降解也明显增多。本研究应用免疫组化二步法对正常增生期子宫内膜及单纯性、复杂性、不典型增生

子宫内膜细胞中MMP-2、MMP-9蛋白表达进行检测。结果显示，MMP-2、MMP-9阳性率不典型增生组显著高于正常增生期组、单纯性增生期组。随着细胞异型性的增高，表达率递增。在肿瘤的发生、发展过程中，MMPs的分泌和活化并不是ECM降解的唯一条件，因为MMPs的活性可被一组称为金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)的内源性物质所抑制。MMPs与TIMPs的平衡是维持ECM内环境稳定和完整的决定因素。

TIMP-1对MMP-9有较强的特异性抑制作用。TIMP-2多随MMP-2的表达而表达。本研究结果表明，不典型增生组TIMPs阳性率显著高于正常增生期组。在肿瘤的发生、发展过程中，MMPs/TIMPs平衡被打破，趋向于细胞外基质降解的一边，且失去可调控性。在恶性肿瘤发生机制的癌基因研究中，不少学者提出了多基因协同假设学说，认为在恶性肿瘤发生发展阶段，至少有两个或两个以上功能不同的异常激活的癌基因各自发挥着不同作用，并在时间和空间上相互配合，协同促进细胞的癌变。近年发现CD44对MMPs的表达和活化也有影响。CD44v可激发活体细胞内某种信号的传导，使肿瘤细胞分泌MMPs，加速ECM降解。CD44v可诱导MMP-2分泌及其mRNA含量增加；CD44v有利于MMP-9锚定于细胞膜表面发挥作用。本研究CD44V6与MMP-2，CD44V6与MMP-9，MMP-2与MMP-9表达强度之间存在正相关，表明它们在子宫内膜癌的发生、发展过程中，具有正调节的协同作用的可能，联合检测它们的表达，可提高对细胞恶性表型判断的准确性。本研究子宫内膜不典型增生组中CD44 V6、MMP-2、MMP-9同时阳性表达的1例转归为子宫内膜癌，但因病例数少，确切机制尚需进一步研究。

【参考文献】

- 1 陈晓锋, 顾振纶, 梁中琴, 等. 基质金属蛋白酶与肿瘤侵袭和转移研究进展. 中国药理学通报, 2001,17(3):253~256.
- 2 乐杰主编. 妇产科学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004.331.
- 3 Fromowitz FB, Vila MV, Chaos, et al. Ras p21 expression in the progression of breast cancer. Human Pathology, 1987, 18(12):1268~1275.
- 4 Stovall TG, Soloman SK, Ling FW. Endometrial sampling peior hysterectomy. Obstet Gynecol, 1989,73:405.
- 5 Lesley J, Hyman R, Kincade PW CD44 and its interaction with extracellular matrix. Adv Immunol, 1993, 54:271~335.
- 6 Joths, CD44 and its partners in metastasis. Clin Exp Metastasis, 2003; 20(3):195~201.
- 7 Laird SM, Dalton CF, Okon MA, et al. Metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in endometrial flushings from pre- and post-menopausal women and from women with endometrial adenocarcinoma. J Reprod Fertil. 1999, 115:225~232.

最热点



考试宝典-高分练兵场



揭秘论文“低价”根源



医学编辑中心



邮箱投稿视频教程

相关文章

▶CD44v6 基质金属蛋白酶及其抑制因子在子宫内膜增殖症中的表达及意义

2011-12-16

★ 加入收藏夹

👤 复制给朋友

🌐 分享到外站

评论内容

请文明上网，文明评论。

发表评论

重置

▲ 上一页

当前第1页, 共1页

▼ 下一页



创新医学网
www.yixue360.com

[关于我们](#) | [合作伙伴](#) | [特色服务](#) | [客户留言](#) | [免责声明](#) | [学术团队](#) | [学术动态](#) | [项目合作](#) | [招贤纳士](#) | [联系方式](#)

电话: 400-6089-123 029-68590970 68590971 68590972 68590973 传真: 029-68590977

服务邮箱: vip@yixue360.com QQ: 1254635326 (修稿) QQ: 545493140 (项目合作)

Copyright © 2007 - 2012 www.yixue360.com , All Rights Reserved 陕ICP备:08003669号



匿名交谈