



## HCG- $\alpha$ 、HCG- $\beta$ 和COX-2在子宫内膜不典型增生与子宫内膜癌的表达

子宫内膜不典型增生与子宫内膜癌的临床鉴别诊断常常较为困难，尤其在刮宫标本中诊断有时更加难以鉴别。在免疫组织化学方面仍未找到有效的鉴别诊断指标。本研究检测子宫内膜不典型增生、宫内膜癌组织中HCG- $\alpha$ 、HCG- $\beta$ 和COX-2蛋白的表达情况，试图寻找有效鉴别子宫内膜不典型增生与宫内膜癌的免疫组织化学指标。

### 1 材料和方法

#### 1.1 研究对象

回顾性对 30例子宫内膜不典型增生和20例宫内膜癌组织石蜡标本进行切片。标本来源于中山大学附属第三医院。所有标本均经过HE染色切片证实。

#### 1.2 研究方法

HCG- $\alpha$ 、HCG- $\beta$ 和COX-2单克隆羊抗人抗体、链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶(SP) 试剂盒及DAB显色试剂盒均购自迈新公司。组织切片厚度为4 $\mu$ m，常规脱蜡至水，微波修复抗原：高温微波至沸腾(5min左右)后立即改用低火持续17min，采用1%枸橼酸钠为抗原修复液。加入 $\alpha$ -HCG和 $\beta$ -HCG单克隆羊抗人抗体的一抗，4 $^{\circ}$ C过夜，37 $^{\circ}$ C依次加入二抗和辣根过氧化物酶标记的生物素孵育30min，其间PBS洗脱3次，每次5min，用DAB显色，苏木素复染，中性树胶封片，每次染色均设阴性及阳性对照。

#### 1.3 统计学处理

采用统计学软件包SPSS11.0 进行统计分析，应用 $\chi^2$ 检验。

### 2 结果

#### 2.1 HCG- $\alpha$ 在宫内膜癌细胞胞浆中的表达

表达呈淡黄色染色(图1)，表达特征是同一组织中全部表达或全部不表达，在子宫内膜不典型增生组织中未见表达(图2)。HCG- $\beta$ 在两组组织中均无表达。COX-2表达于内膜腺体细胞膜腔面，呈棕黄色染色。HCG- $\alpha$ 、HCG- $\beta$ 与COX-2在子宫内膜不典型增生与宫内膜癌组织中的阳性表达率见表1。

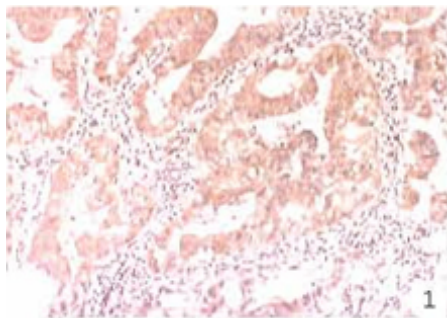


图1 子宫内膜癌HCG- $\alpha$ 阳性表达(HE 染色， $\times 100$ )

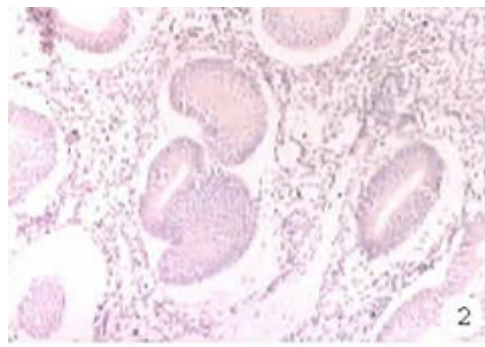


图2 子宫内膜不典型增生HCG- $\alpha$ 阴性表达(HE染色,  $\times 100$ )

表1 HCG- $\alpha$ 、 $\beta$ 与COX-2在子宫内膜不典型增生与子宫内膜癌组织阳性表达(n, %)

	HCG- $\alpha$	HCG- $\beta$	COX-2	总例数
子宫内膜不典型增生	0(0)*	0(0)	30(100)**	30
子宫内膜癌	10(50)	0(0)	16(80)	20

与子宫内膜癌 HCG $\alpha$  阳性率比较,  $P < 0.001$ ; 与子宫内膜癌 HCG $\alpha$  阳性率比较, \*\* $P = 0.021$

### 3 讨论

子宫内膜不典型增生与子宫内膜癌(特别是高分化腺癌)的鉴别一直是临床病理诊断的一大难题,尤其在刮宫标本中诊断更为困难,因为鉴别两者最重要的形态学指征是间质和肌层浸润。目前尚未找到特异性的免疫组化指标进行鉴别,以致临床病理医生在此情况下往往把两者一并列出作为诊断结果,给制定临床治疗方案带来很大困难甚至在诊治时对病人造成不必要的损害。Hu等[1]报道ER $\alpha$ 、 $\beta$ 表达在正常子宫内膜、内膜不典型增生与子宫内膜癌间存在逐渐下降的趋势。另有报道COX-2在内膜不典型增生与子宫内膜癌间阳性表达率有差别,但在内膜不典型增生中表达更高[2]。有研究表明子宫内膜癌细胞能分泌HCG[3]。这些指标在内膜不典型增生与子宫内膜癌之间存在差异性,但仍无法满足临床鉴别的需要。

COX-2作为花生四烯酸代谢途径向前列腺素转变的限速酶,参与多种重要生物活动如炎症、增生和部分肿瘤的发生、发展。本研究结果COX-2在子宫内膜不典型增生与子宫内膜癌间阳性表达率有差别,而且阳性表达率更高,在内膜不典型增生组中达100%,在子宫内膜癌中阳性率也高达80%,因而COX-2免疫组化方法在子宫内膜不典型增生与子宫内膜癌的临床病理诊断缺乏鉴别意义。

正常非妊娠情况下只有精细胞和一些胎儿组织产生极低水平的HCG。HCG由 $\alpha$ 链和 $\beta$ 链通过一个共轭双链连接成二聚体[4],另有学者认为HCG可存在完整的HCG分子,也存在游离的 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚单位形式[5]。自Acevedo等[6]采用高度敏感的定量流式细胞术方法针对人促绒毛膜性腺激素不同表位的单抗分别检测细胞表面完整的HCG分子、游离的 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚单位以及HCG-CTP片断以来,对多种恶性肿瘤进行检测,认为几乎所有恶性肿瘤均有膜结合型的HCG、游离的 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚单位以及HCG-CTP片断的表达[7]。异位HCG与恶性肿瘤自我生长的调控功能、转移特性、恶性化程度以及肿瘤免疫耐受形成和肿瘤的微环境均有密切关系[8]。本研究发现,子宫内膜癌可表达HCG- $\alpha$ (表达率为50%),而不表达HCG- $\beta$ ,在子宫内膜不典型增生组织中则两者均不表达,提示HCG- $\alpha$ 、 $\beta$ 亚单位可能在肿瘤发生发展和在胚胎发育中起不同作用,并且可能作为临床病理鉴别诊断的指标之一。本研究采用HCG- $\alpha$ 、 $\beta$ 亚单位免疫组织化学方法,由于其敏感度和局限性,未能排除低浓度的HCG- $\beta$ 亚单位以及游离的 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚单位以及HCG-CTP片断的存在。

本研究样本例数偏少,有待增加样本量进一步分析HCG- $\alpha$ 亚单位在肿瘤中表达的真正意义及机理。但HCG- $\alpha$ 在子宫内膜不典型增生与子宫内膜癌中呈现独特的差异性表达,对临床两者鉴别诊断有重要的参考价值,并可

能有助于早期发现子宫内膜癌，可能成为重要鉴别诊断的指标之一。进一步探索提高HCG及其- $\alpha$ 、 $\beta$ 亚单位检测方法的敏感性，使其成为简便易行、低成本的检测诊断方法，对子宫内膜不典型增生与子宫内膜癌的病理诊断具有较大的临床意义。

#### 参考文献:

- [1]Hu K, Zhong G, He F. Expression of estrogen receptors ERalpha and ERbeta in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2005, 15(3): 537-41.
- [2]王 伟, 张 宁, 赵碧芬. COX-2 和Ki-67 在子宫内膜癌组织中的表达和意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(4): 429-30.
- [3]郑军生, 钟雪云. 子宫内膜癌异位HCG自分泌观察[J]. 肿瘤学杂志, 2005, 11(4): 255-57.
- [4]Bidart JM, Baudin E, Troalen F, et al. Eutopic and ectopic production of glycoprotein hormones alpha and beta subunit [J]. Ann Endocrinol Paris, 1997, 58(2):125-8.
- [5]Shimojo M, Sakakibara R, Ishiguro M, et al. Purification and characterization of high molecular weight HCG from human first trimester placenta [J]. Biol Pharm Bull, 1995, 18(12): 1637-42.
- [6]Acevedo HF, Krichevsky A, Campbell-Acevedo EA, et al. Flow cytometry method for the analysis of membrane-associated human chorionic gonadotrophin, its subunits, and fragments on human cancer cells [J]. Cancer, 1992, 69(7): 1818-28.
- [7]Acevedo HF, Campbell-Aeevedo EA, Buffo MJ, et al. In vivo expression of membrane-associated human chorionfa gonadotrophin by cells isolated from cancerous human tissues [abstract ][J]. Proc Am Ass cancer Res, 1994, 34:27.
- [8]Acevedo HF, Hartsock RJ. Metastatic phenotype correlates with high expression of membrane-associated complete  $\beta$ -human chorionfa gonadotrophin in vivo [J]. Cancer, 1996, 78(11): 2388-99.