

Glut-1、COX-2 在子宫内膜腺癌及其癌前病变中的表达

朱正鹏,贾国凤,杨微荣,沈勤,马健波,李凯,谢永辉

Expressions of Glut-1 and COX2 in Endometrial Adenocarcinoma and Precancerous Lesion

ZHU Zheng-peng, JIA Guo-feng, YANG Wei-rong, SHEN Qin, MA Jian-bo, LI Kai, XIE Yong-hui

Department of Pathology, Dongfeng Hospital, Yunyang Medical College, Shiyan 442008, China

Abstract :Objective To study immunohistochemical expression of Glut-1 and COX-2 in endometrial adenocarcinoma and precancerous lesion. **Methods** Immunohistochemical staining S-P method was used to detect the expression of Glut-1 and COX-2 in 20 cases of normal proliferative endometrium, 23 cases of simple endometrial hyperplasia, 21 cases of complex endometrial hyperplasia, 43 cases of atypical endometrial hyperplasia, 25 cases of endometrial adenocarcinoma. **Results** The positive expression rates of Glut-1 and COX-2 were 0% and 10.0% in normal proliferative endometrium, 0% and 9.1% in simple endometrial hyperplasia, 4.8% and 14.3% in complex endometrial hyperplasia, 20.0% and 25.0% in low-grade atypical endometrial hyperplasia, 52.2% and 52.4% in high-grade atypical endometrial hyperplasia, 88.0% and 91.7% in endometrial adenocarcinoma. There were all significant difference between benign, hyperplastic and malignant endometrial epithelia, the difference between endometrial adenocarcinoma and high-grade atypical endometrial hyperplasia were also statistically significant. Positive correlation was also found between COX-2 and Glut-1 expression ($P = 0.000$). **Conclusion** Abnormal expression of Glut-1 and COX-2 may contribute to the pathogenesis and development of the endometrial carcinoma, the combined use of Glut-1 and COX-2 is valuable in distinguishing endometrial adenocarcinoma from endometrial hyperplastic lesions.

Key words :Endometrial adenocarcinoma; Glut-1; COX-2

摘 要:目的 研究 Glut-1、COX-2 在子宫内膜腺癌及其癌前病变中的表达特点及其诊断价值。方法 应用免疫组织化学 SP 法检测了 20 例正常增生期子宫内膜、23 例单纯性子宫内膜增生、21 例复杂性子宫内膜增生、43 例非典型性子宫内膜增生、25 例子宫内膜腺癌中 Glut-1、COX-2 的表达。结果 Glut-1 和 COX-2 在各实验组中的阳性表达率增生期子宫内膜组为 0 和 10.0%, 单纯性增生组为 0 和 9.1%, 复杂性增生组为 4.8% 和 14.3%, 低级别非典型增生组为 20.0% 和 25.0%, 高级别非典型增生组为 52.2% 和 52.4%, 腺癌组为 88.0% 和 91.7%; Glut-1、COX-2 在各实验组间差异均有统计学意义 (P 均 = 0.000), 在高级别非典型增生组与子宫内膜腺癌组间差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。COX-2 与 Glut-1 在各组的表达呈显著正相关关系 ($P < 0.01$)。结论 Glut-1、COX-2 可能在子宫内膜癌的发生发展中共同发挥重要作用, 两者联合检测对子宫内膜腺癌及癌前病变的鉴别诊断有较高的诊断价值。

关键词:子宫内膜腺癌; Glut-1; COX-2

中图分类号:R737.33 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2008)04-0266-03

0 引言

子宫内膜从单纯性增生、复杂性增生到不典型性增生及子宫内膜癌是一个连续的疾病谱,其发生、发展机制尚不十分清楚。本研究用免疫组化的方法

检测子宫内膜增生、不典型性子宫内膜增生、子宫内膜腺癌中 Glut-1、COX-2 的表达,初步探讨 Glut-1、COX-2 在子宫内膜癌发生发展中的意义及其诊断价值。

1 资料与方法

1.1 资料

收集并筛选邵阳医学院附属东风医院病理科 1999 年 1 月 ~ 2003 年 12 月子宫内膜标本共 132 例。根据 WHO 女性生殖系统肿瘤组织学分型 (1994) 标准对标本进行以下分组:单纯性子宫内膜

收稿日期:2007-06-05;修回日期:2007-09-19

基金项目:湖北省教育厅重点科学技术研究项目 (B200524004);湖北省十堰市科技局科技攻关项目 (2005ZD048)

作者单位:442008 湖北十堰,邵阳医学院附属东风医院病理科

作者简介:朱正鹏(1977-),男,本科,主治医师,主要从事妇科肿瘤的病理诊断与基础研究



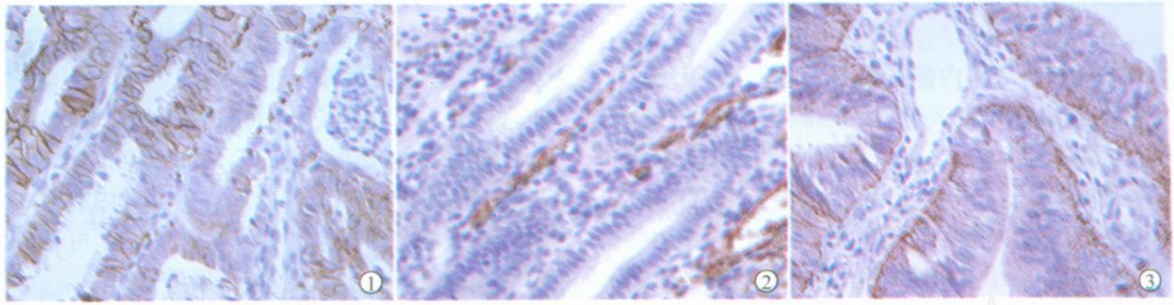


图 1 Glut-1 在子宫内膜腺癌组织中的表达 (SP ×400)
 图 2 Glut-1 在增生期子宫内膜组织中无表达,而同片中红细胞阳性 (SP ×400)
 图 3 COX-2 在高级别非典型性子宫内膜增生组织中的表达 (SP ×400)

增生 23 例,复杂性子宫内膜增生 21 例,低级别非典型性子宫内膜增生 20 例,高级别非典型性子宫内膜增生 23 例,子宫内膜腺癌 25 例,对照组为正常增生期子宫内膜 20 例(全部来自因非子宫内膜病变而全切的子宫)。

1.2 试剂

兔抗人 Glut-1 多克隆抗体、兔抗人 COX-2 单克隆抗体、SP 试剂盒、DAB 酶底物显色剂等均购于福建迈新生物技术开发公司。

1.3 方法

标本均经 10% 福尔马林液固定,常规石蜡包埋,连续切片,厚度 4 μm,HE 染色;免疫组化染色采用 SP 法,高压煮沸抗原修复,两种标记物分别设置阳性、阴性对照,可疑者重复实验。

1.4 结果判断

免疫组化结果判断参照 Takahashi 等^[1]方法, Glut-1 以肿瘤细胞胞膜出现棕黄色细颗粒为阳性细胞,COX-2 以肿瘤细胞胞膜(胞浆)出现棕黄色细颗粒为阳性细胞,阳性细胞数 < 10% 为阴性(-),阳性细胞数 10% 为阳性(+).

1.5 统计学方法

利用统计软件 SPSS 13.0 处理数据, Glut-1、COX-2 在各组病变间的表达差异采用 Pearson² 检验,两者的相关性检验采用 Spearman 等级相关分析法。

2 结果

2.1 Glut-1、COX-2 在各实验组中的表达情况

Glut-1 阳性表达呈胞膜着色,见图 1、2;COX-2 阳性表达在胞膜和胞浆均有着色,见图 3。两种标记物在正常增生期子宫内膜、单纯性子宫内膜增生、复杂性子宫内膜增生、低级别非典型性子宫内膜增生、高级别非典型性子宫内膜增生、子宫内膜腺癌的表达情况见表 1。

表 1 Glut-1、COX-2 在子宫内膜组织中的表达

组别	Glut-1				COX-2			
	n	-	+	阳性率 (%)	n	-	+	阳性率 (%)
正常增生期子宫内膜	20	20	0	0	20	18	2	10.0
子宫内膜增生								
单纯性增生	23	23	0	0	22	20	2	9.1
复杂性增生	21	20	1	4.8	21	18	3	14.3
非典型性内膜增生								
低级别	20	16	4	20.0	20	15	5	25.0
高级别	23	11	12	52.2	21	10	11	52.4
子宫内膜腺癌	25	3	22	88.0	24	2	22	91.7

2.2 Glut-1、COX-2 在各实验组中的表达差异

Glut-1、COX-2 在各实验组之间差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 71.799 和 53.379, $P = 0.000$);在单纯性子宫内膜增生组与复杂性子宫内膜增生组之间比较均无统计学意义(χ^2 值分别为 1.121 和 0.282, P 值分别为 0.290 和 0.595);在低级别非典型性子宫内膜增生组与高级别非典型性子宫内膜增生组之间比较 Glut-1 差异有统计学意义,COX-2 差异无统计学意义(χ^2 值分别为 4.740 和 3.228, P 值分别为 0.029 和 0.072);在高级别非典型性子宫内膜增生组与子宫内膜腺癌组之间比较差异有统计学意义(χ^2 值分别为 7.442 和 8.839, P 值分别为 0.006 和 0.003);在正常增生期子宫内膜组、单纯性子宫内膜增生组与复杂性子宫内膜增生组之间比较差异无统计学意义(χ^2 值分别为 2.080 和 0.330, $P > 0.05$)。

2.3 Glut-1、COX-2 在各实验组中表达的相关性

经 Spearman 等级相关分析,COX-2 与 Glut-1 表达呈显著正相关关系($r = 0.938, P = 0.000$)。

3 讨论

葡萄糖转运蛋白 1 (Glut-1) 是一种组织细胞进行跨膜转运葡萄糖的重要载体,在哺乳动物胚胎和成熟组织中低水平广泛表达,主要为组织细胞提供基础糖需求。现有研究表明 Glut-1 在部分癌组织

及具有癌变高危倾向的非典型增生组织中表达上调。

本研究表明,子宫内膜腺癌及癌前病变组织中 Glut-1 呈不同程度的高表达,由正常增生期子宫内膜、子宫内膜单纯性增生、复杂性增生及低、高级别非典型性增生,到子宫内膜腺癌呈逐渐升高趋势,在子宫内膜腺癌及非典型性子宫内膜增生中的表达明显高于正常增生期子宫内膜,差异显著;这与在卵巢、宫颈、食管等其他上皮性肿瘤中观察到的 Glut-1 表达从正常组织到癌前病变及到癌呈进行性升高的结果一致^[2]。本研究还显示,复杂性增生与单纯性增生子宫内膜 Glut-1 的表达无明显差异,而高级别非典型性增生子宫内膜与低级别非典型性增生子宫内膜 Glut-1 的表达统计学差异明显。

本研究结果与 Wang 等^[3]的研究结论相一致: Glut-1 在子宫内膜癌中高表达,而且 Glut-1 可以有效区分良性子宫内膜和具有恶变倾向的非典型性子宫内膜增生,所以我们认为,Glut-1 异常表达可能是组织恶性转化中的早期事件。微环境的缺氧,将使细胞对葡萄糖的吸收和利用增加以满足其能量要求,有研究表明这些糖代谢增加过程是主要通过缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 介导缺氧反应基因 (HRG) 的调控而上调 Glut-1 的表达^[4]。

环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 有两种异构体: COX-1 是结构性表达基因,参与一些生理功能的维持; COX-2 是可诱导的早期即时反应基因,在生理情况下不表达或低表达,在病理条件下,可以被多种细胞因子诱导表达。近年来研究表明 COX-2 与肿瘤的发生发展关系密切: 在人类多种肿瘤中表达增加, COX-2 在肿瘤中的作用机制尚未完全明确。

本研究结果显示, COX-2 在子宫内膜腺癌中的表达比非典型性子宫内膜增生、子宫内膜增生、正常增生期子宫内膜显著增高,高级别非典型性子宫内膜增生的阳性表达率显著高于低级别组,非典型性子宫内膜增生的阳性表达率显著高于子宫内膜增生

组(包括子宫内膜单纯性增生和复杂性增生)和正常增生期子宫内膜,表明 COX-2 的表达与子宫内膜腺癌的发生有重要关系。

COX-2 可能通过刺激细胞生长、抑制细胞凋亡、刺激新生血管形成、诱导机体免疫抑制等机制介导子宫内膜癌发生^[5-7]。同时,在子宫内膜癌的生长过程中,肿瘤细胞释放的集落刺激因子可再次激活 COX-2,进一步促进子宫内膜癌的发展。

综上所述, Glut-1、COX-2 的阳性表达率由子宫内膜增生、非典型性子宫内膜增生,到子宫内膜腺癌均呈逐渐升高趋势,而且 COX-2 与 Glut-1 表达水平之间存在显著正相关关系,所以我们认为 Glut-1、COX-2 可能在子宫内膜腺癌的发生发展中共同发挥重要作用,同时,检测两者在子宫内膜癌及癌前病变中的表达情况,对子宫内膜癌及非典型性子宫内膜增生有重要的诊断价值。

参考文献:

- [1] Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer[J]. *Cancer Res*, 1995, 55(18): 3964-3968.
- [2] 赵书君, 刘俊英, 任芬若, 等. 葡萄糖转运蛋白 1 在卵巢上皮性癌组织中的表达及其与碱性成纤维生长因子、增殖细胞核抗原表达的关系[J]. *中华妇产科杂志*, 2005, 40(4): 264-268.
- [3] Wang BY, Kalir T, Sabo E, et al. Immunohistochemical staining of GLUT1 in benign, hyperplastic, and malignant endometrial epithelia [J]. *Cancer*, 2000, 88(12): 2774-2781.
- [4] Hayashi M, Sakata M, Takeda T, et al. Induction of glucose transporter 1 expression through hypoxia-inducible factor 1 alpha under hypoxic conditions in trophoblast-derived cells[J]. *Endocrinol*, 2004, 183(1): 145-154.
- [5] Risau W. Mechanisms of angiogenesis[J]. *Nature*, 1997, 386(6626): 671-674.
- [6] O Mahony CA, Beauchamp RD, Albo D, et al. Cyclooxygenase-2 alters transforming growth factor-beta 1 response during intestinal tumorigenesis[J]. *Surgery*, 1999, 126(2): 364-370.
- [7] Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells[J]. *Cell*, 1998, 93(5): 705-716.

[编辑:贺文;校对:周永红]