

• 临床研究 •

子宫内膜异位症 E-钙粘素的异常表达及意义

金海燕¹, 王 欢², 周龙书^{1*}

(1. 广州医学院第二附属医院 妇科, 广东 广州 510260; 2. 暨南大学药学院, 广东 广州 510632)

摘要:目的 探讨 E-钙粘素在子宫内膜异位症的异常表达及意义。方法 应用免疫组织化学及图像分析方法比较 E-钙粘素在正常子宫内膜、内膜异位症在位及异位内膜中的量。结果 正常子宫内膜和内膜异位症在位内膜腺上皮 E-钙粘素的表达无明显的周期性变化。在整个月经周期中, 内膜异位症在位内膜腺上皮 E-钙粘素的表达显著低于同期正常子宫内膜。卵巢子宫内膜异位囊肿中异位内膜腺上皮 E-钙粘素的表达显著低于同组患者的在位内膜。结论 子宫内膜异位症在位和异位内膜腺上皮 E-钙粘素的表达降低与内膜异位症的发病密切相关。

关键词:子宫内膜异位症; 子宫内膜; E-钙粘素; 免疫组织化学

中图分类号: R711.71

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2010)01-0226-03

The role of E-cadherin in the pathogenesis of endometriosis

JIN Hai-yan¹, WANG Huan², ZHOU Long-shu¹

(1. Department of Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, China;

2. College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract: **Objective** To study the role of E-cadherin in the pathogenesis of endometriosis. **Methods** E-cadherin in normal endometria, eutopic and ectopic endometria from patients with ovarian endometriosis were examined by means of immunohistochemical study and image analysis. **Results** The expression of E-cadherin was detected in eutopic endometrial epithelial cells of normal cycling women and patients with endometriosis, and it showed no variation throughout the menstrual cycle. When compared with that of normal endometrium in the same phase, the expression of E-cadherin in eutopic endometrial epithelial cells of endometriosis was significantly lower. The epithelial cells of endometriotic endometrium showed a significant lower E-cadherin expression than eutopic endometrium of endometriotic patients did. **Conclusion** The abnormal expression of E-cadherin in eutopic and ectopic endometrial epithelial cells of endometriosis might play a significant role in the pathogenesis of endometriosis.

Key words: endometriosis; endometrium; E-cadherin; immunohistochemistry

具有活性的子宫内膜组织(腺体和间质)出现在子宫内膜以外部位时称为子宫内膜异位症(endometriosis, EMT),简称内异症。根据子宫内膜种植学说,经血中所含的子宫内膜碎片可随经血倒流,经输卵管进入腹腔,种植于卵巢和临近的盆腔腹膜,以致形成内异症^[1],其整个过程都存在着内膜细胞之间黏附和解黏附的问题。

E-钙粘素(epithelial cadherin, E-cad)主要介导同种上皮细胞间的黏附作用,其量的变化直接影响着同种上皮细胞之间的脱离与再附着。E-cad 表达缺失使同型细胞间的黏附力下降而易于脱落,从而有利于种植灶的形成^[2]。内异症具有种植生长、侵袭、远处转移和易复发等类似恶性肿瘤的特点,被称为是一种“良性癌症”。内异症患者子宫内膜细胞之

基金项目 广东省中医药管理局建设中医药强省科研项目(2008095)

作者简介 金海燕(1972—),女,哈尔滨人,博士,研究方向为子宫内膜异位症的基础与临床。

Tel:020-34152242, E-mail: tjhy@jnu.edu.cn

*** 通讯作者** 周龙书, Tel:020-34152242, E-mail: zxcopy@hotmail.com

间是否通过 E-cad 的表达减少脱离相互接触,从而易于异位病灶的形成?为此,本研究测定 E-cad 在内异症在位及异位内膜中的表达,以探讨 E-cad 在内异症发病中的作用和意义。

1 资料

1.1 标本

1.1.1 卵巢子宫内膜异位囊肿囊壁、内异症在位子宫内膜

取自 11 例育龄妇女,除子宫内膜异位症外,无其他内、外科疾病。术前 3 个月内未使用内异症治疗药物、性激素类药物或放置宫内节育器。其中内异症在位子宫内膜增殖期 6 例,分泌期 5 例。

1.1.2 正常子宫内膜

取自月经周期规律的育龄妇女,有正常妊娠生育史,末次月经时间记忆准确,因盆腔良性病变行子宫切除术的非内异症患者。术前 3 个月内未使用性激素类药物或放置宫内节育器,无其他内、外科疾病;术后经病理学检查子宫内膜未发现病理学改变,其中增殖期 11 例,分泌期 10 例。

1.2 仪器与试剂

RM 2135 石蜡切片机、HI 1210 摊片机、Q550 IW 图像分析系统,均为德国 Leica 公司产品;WP 700 微波炉,格兰仕公司产品;鼠抗人 E-cad、链霉菌抗生物素蛋白-过氧化酶(S-P)免疫组化即用型试剂盒为 Maxin Biotech 产品;DAB 为 Sigma 公司产品。

2 方法与结果

2.1 免疫组织化学方法

标本行石蜡包埋,切片经微波炉抗原修复 20 min 后用 S-P 法进行染色。采用 DAB 同步浸染显色法^[3]使所有切片显色时间相同。实验设阳性对照及阴性对照。

2.2 图像分析

用阳性单位(positive unit, PU)定量表达免疫组化阳性反应程度。将排除了切片本底因素后的纯免疫组化反应程度按灰度图像分为 0 到 100 个等级,每一个等级定义为 1 个 PU。PU 值大小与阳性反应程度成正比。在 Leica Q550 IW 图像分析系统上测试在位和异位子宫内膜腺上皮的灰度值 G_a 和背景的灰度值 G_b ,按公式 $PU = [(G_a - G_b) / G_{max}] \times 100$ 计算 PU 值^[4]。 G_{max} 为检测仪器的最大灰度,等于 256。每张染色片随机测试 10 个视场。

2.3 统计学分析

用 SPSS 10.0 医学统计软件进行统计学分析。内异症在位子宫内膜和正常子宫内膜腺上皮之间的比较采用单因素方差分析,卵巢子宫内膜异位囊肿异位腺上皮和同组患者在位子宫内膜腺上皮之间的比较采用秩和检验。

2.4 结果

2.4.1 正常子宫内膜和内异症在位子宫内膜 E-cad 的表达

正常子宫内膜和内异症在位内膜腺上皮 E-cad (图 1、2)的表达无明显的周期性变化(正常增殖期与正常分泌期子宫内膜比较, $P=0.29$;内异症在位增殖期与内异症在位分泌期子宫内膜比较, $P=0.86$)。在整个月经周期中,内异症在位内膜腺上皮 E-cad 的表达显著低于同期正常子宫内膜(图 3),见表 1。



图 1 正常增殖期子宫内膜腺上皮 E-cad 的表达(S-P 法 $\times 100$)



图 2 正常分泌期子宫内膜腺上皮 E-cad 的表达(S-P 法 $\times 100$)

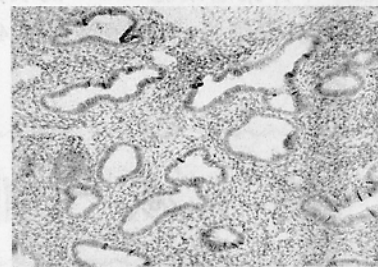


图 3 内异症在位分泌期子宫内膜腺上皮 E-cad 的表达(S-P 法 $\times 100$)

表1 正常子宫内膜和内异症在位内膜腺上皮 E-cad 的量(PU, $\bar{x} \pm s$)

组别	标本	例数	E-cad
1	正常增殖期子宫内膜	11	19.99 $\pm$ 4.38
2	正常分泌期子宫内膜	10	21.88 $\pm$ 5.04
3	内异症在位增殖期子宫内膜	6	14.97 $\pm$ 3.01*
4	内异症在位分泌期子宫内膜	6	15.26 $\pm$ 3.89 [#]

与正常增殖期比较 * $P < 0.01$; 与正常分泌期比较[#] $P < 0.01$

2.4.2 内异症异位内膜 E-cad 的表达

在卵巢子宫内膜异位囊肿中,异位内膜腺上皮 E-cad 的表达(PU=12.86 $\pm$ 2.28)显著低于同组患者的在位内膜(PU=15.96 $\pm$ 2.45), $P < 0.01$,见图4。

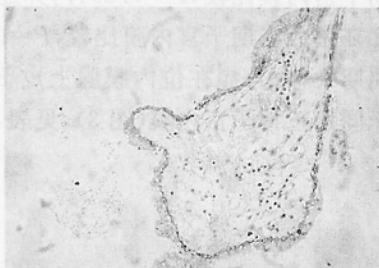


图4 内异症囊肿异位内膜腺上皮 E-cad 的表达(S-P法 ×100)

3 讨论

在子宫内膜异位种植过程中,细胞黏附分子的异常表达可导致子宫内膜细胞与细胞的黏附作用改变,使之容易彼此脱落,并随经血逆流入盆腔,与腹膜接触并黏附在其表面,在黏附部位增殖形成子宫内膜异位病灶。

E-cad 参与细胞骨架重组并介导同种上皮间的黏附作用,这种蛋白以同种亲和的方式与附近细胞表面的同类型 E-cad 分子相互作用,它的表达缺失将改变细胞形态和运动,导致细胞脱落转移^[2]。E-cad 表达丧失是卵巢癌细胞失黏附并转移的分子基础。卵巢盆腔种植灶 E-cad 的表达率明显低于原发灶,同时腹水中卵巢癌细胞 E-cad 的表达明显低于卵巢癌原发灶肿瘤细胞,但其侵袭力却4倍于卵

巢癌原发灶肿瘤细胞^[5]。在子宫内膜癌中,E-cad 表达下降与肿瘤的进展有关,当子宫内膜癌细胞丢失其表面的 E-cad 表达时,肿瘤易于侵入肌层,并且 E-cad 表达缺失与组织学分级和淋巴结转移也有一定关系^[6]。乳腺癌细胞在用 E-cad 转染后丧失浸润能力,进一步用 E-cad 反义 RNA 可降低其 E-cad 表达,则乳腺癌重新恢复浸润潜能^[7]。这些研究提示 E-cad 可以作为细胞种植转移的抑制因子。

本研究发现 E-cad 的表达异常与子宫内膜异位症的发病有关。异位的子宫内膜上皮细胞可以认为是一种 E-cad 表达减少,但具有浸润性的非恶性上皮细胞。E-cad 在内异症在位和异位内膜腺上皮表达的减少有利于子宫内膜细胞异位种植的形成。E-cad 的表达下降降低了子宫内膜上皮细胞间的黏附作用,导致细胞解聚,从而容易互相脱离,增强了异位种植的能力。

参考文献

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版,2008:325-332.
- [2] Walker D C, Georgopoulos N T, Southgate G. Anti-social cells: predicting the influence of E-cadherin loss on the growth of epithelial cell populations [J]. J Theor Biol, 2010, 262(3): 425-440.
- [3] 廖剑辉. DAB 同步浸染显色法在免疫组织化学中的应用 [J]. 暨南大学学报, 1996, 17(1): 55-56.
- [4] 申洪. 免疫组织学染色定量方法研究(Ⅲ) [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 1995, 4(1): 89-92.
- [5] Shim H S, Yoon B S, Cho N H. Prognostic significance of paired epithelial cell adhesion molecule and E-cadherin in ovarian serous carcinoma [J]. Hum Pathol, 2009, 40: 693-698.
- [6] Scholten A N, Aliredjo R, Creutzberg C L, et al. Combined E-cadherin, alpha-catenin, and beta-catenin expression is a favorable prognostic factor in endometrial carcinoma [J]. Int J Gynecol Cancer, 2006, 16(3): 1379-1385.
- [7] Lapyckyj L, Castillo L F, Matos M L, et al. Expression analysis of epithelial cadherin and related proteins in IBH-6 and IBH-4 human breast cancer cell lines [J]. J Cell Physiol, 2010, 222(3): 596-605.

(收稿日期 2010-01-11)

节 能 减 排 保 护 环 境