

PTEN、p63在子宫内膜病变中表达的研究

蔡健, 林秀盈, 郑柳婷

北海市人民医院妇科, 广西 北海 536000

【摘要】目的: 探讨PTEN、p63与子宫内膜病变发生的关系。**方法:** 采用免疫组化法检测120例子官内膜标本组织中PTEN、p63的表达, 分别为正常增殖期子宫内膜、子宫内膜增生过长、子宫内膜不典型增生、子宫内膜癌各30例;**结果:** PTEN表达阴性率正常子宫内膜组与其他三组间差异均有统计学意义($P<0.05$); 子宫内膜增生过长组与其他三组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。正常子宫内膜组与子宫内膜不典型增生组、子宫内膜癌组的差异有统计学意义($P<0.05$); 子宫内膜增生过长组与子宫内膜不典型增生组、子宫内膜癌组的差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:** PTEN表达的缺失、p63表达的增强, 影响子宫内膜癌前病变、子宫内膜癌的发生。本研究为子宫内膜病变的分子生物学研究提供了理论依据。

【关键词】 PTEN, p63, 子宫内膜不典型增生, 子宫内膜癌

【基金项目】 广西卫健委自筹经费科研课题(Z2014541)

Study on the Expression of PTEN and p63 in Endometrial Lesions

CAI Jian, LIN Xiu-ying, ZHENG Liu-ting

Beihai People's Hospital, Beihai Guangxi 536000, China

【Abstract】 Objective: To explore the relationship between PTEN and p63 in endometrial lesions. **Methods:** This study uses immunohistochemistry to detect PTEN and p63 in a total of 120 cases, with 30 cases of endometrium in regular proliferating phases, endometrial hyperplasia, atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer respectively. **Results:** There was significant difference between normal endometrium group and the other three groups($P<0.05$); there was significant difference between endometrial hyperplasia group and the other three groups($P<0.05$). The difference between normal endometrial group and endometrial atypical hyperplasia group, endometrial cancer group was statistically significant($P<0.05$); the difference between endometrial hyperplasia group and endometrial atypical hyperplasia group, endometrial cancer group was statistically significant($P<0.05$). **Conclusion:** The loss of PTEN expression and stronger p63 expression cause endometrial cell apoptosis and over proliferation, which leads to the endometrial precancerous lesions and the occurrence of endometrial cancer. This study provides theoretical supports to the monoclonal biological research on endometrial lesions.

【Key words】 PTEN, p63, Atypical endometrial hyperplasia, Endometrial cancer

子宫内膜病变是引起妇科异常阴道流血的常见原因之一, 常见的内膜病变为子宫内膜息肉、子宫内膜增生过长、子宫内膜不典型增生、子宫内膜癌。近年来, 有研究表明, 子宫内膜的异常增生、子宫内膜癌的形成与致癌基因、抑癌基因有关。本研究希望通过检测PTEN、p63在不同的子宫内膜病变中的表达, 探讨PTEN、p63与子宫内膜病变发生的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2014年6月至2018年11月, 因异常阴道流血在北海市人民医院就诊, 年龄36~68岁, 经诊刮、手术切除子宫后, 经病理科确诊为子宫内膜增生过长、子宫内膜不典型增生、子宫内膜癌各30例作为实验组, 另选择正常的增殖期子宫内膜30例作为对照组, 要求三个月内未使用性激素类药物, 无恶

性肿瘤病史。本研究经我院伦理委员会批准通过, 所有患者及家属均知情同意。

1.2 检测方法

根据以上条件选取合适的病例, 刮宫后、子宫切除术后, 直接取子宫内膜组织, 10%甲醛固定, 制作石蜡切片, 常规HE染色, 确诊组织病理类型, 用免疫组化法分别检测PTEN、p63的阳性表达情况。按试剂的说明书要求, 按免疫组化二步法进行, 每批实验分别用PBS代替2种一抗为阴性对照, 用已知阳性切片作为阳性对照。

1.3 试剂

自北京中杉金桥生物技术有限公司购买SP免疫组化试剂盒、兔抗人PTEN单克隆抗体、小鼠抗人p63单克隆抗体。

1.4 结果判定

用低倍和高倍镜($\times 400$)观察全片细胞着色情

况, PTEN、p63均为胞核着色。按人工计数方法^[1]: 光镜下以无着色为阴性; 以细胞核出现明显的棕黄色颗粒为阳性; 随机选择5个高倍视野, 统计细胞总数和阳性细胞数, 得出阳性细胞百分率即计分: 无阳性细胞为0分, 阳性细胞百分率1%~25%为1分, 26%~49%为2分, 大于及等于50%为3分; 根据多数细胞的着色强度计算强度得分, 无着色为0分, 浅棕黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分; 阳性率和强度计分相加后的结果: 0~1分为阴性(-), 2分为弱阳性(+), 3~4分为阳性(++), 5~6分为强阳性(+++)。分别计算PTEN蛋白阴性表达

率、p63阳性表达率。

1.5 统计学方法

采用SPSS22.0版本统计软件分析数据, 以标准差($\bar{x} \pm s$)表示计量资料, 采用 t 检验, 以率(%)表示计数资料, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

各组的PTEN表达情况及阴性率见表1, 图1-2。PTEN表达阴性率正常子宫内膜组与其他三组间差异均有统计学意义($P < 0.05$); 子宫内膜增生过长组与其他三组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 不同类型子宫内膜病变的PTEN表达情况

组别	例数	表达强度				阴性率 (%)	χ^2	P
		-	+	++	+++			
正常子宫内膜	30	5	9	12	4	16.7	19.74	P=0.000
子宫内膜增生过长	30	9	9	9	3	30.0*		
子宫内膜不典型增生	30	17	10	2	1	56.7*#		
子宫内膜癌	30	20	7	3	0	66.7*#		

注: 与正常子宫内膜组比较, * $P < 0.05$; 与子宫内膜增生过长组比较, # $P < 0.05$

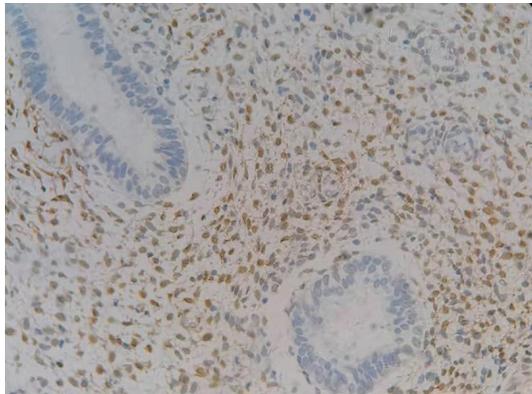


图1 PTEN在子宫内膜增生过长中的表达(SP×400)

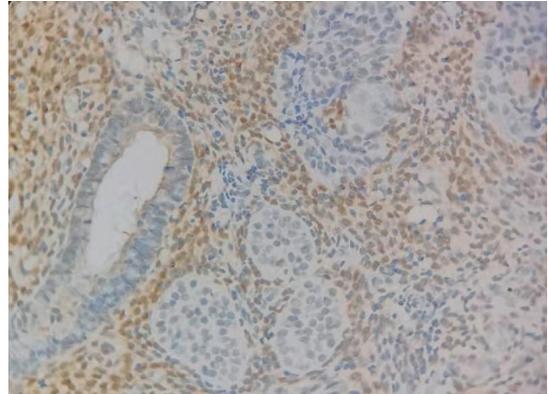


图2 PTEN在子宫内膜癌中的表达(SP×400)

各组的p63表达情况及阳性率见表2, 图3-4。正常子宫内膜组与子宫内膜不典型增生组、子宫内膜癌组的差异有统计学意义($P < 0.05$); 子宫内膜增

生过长组与子宫内膜不典型增生组、子宫内膜癌组的差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 不同类型子宫内膜病变的p63表达情况

组别	例数	表达强度				阳性率 (%)	χ^2	P
		-	+	++	+++			
正常子宫内膜	30	12	18	0	0	60	12.367	P=0.000
子宫内膜增生过长	30	13	17	0	0	56.6		
子宫内膜不典型增生	30	4	16	10	0	86.7*#		
子宫内膜癌	30	3	14	13	0	90*#		

注: 与正常子宫内膜组比较, * $P < 0.05$; 与子宫内膜增生过长组比较, # $P < 0.05$

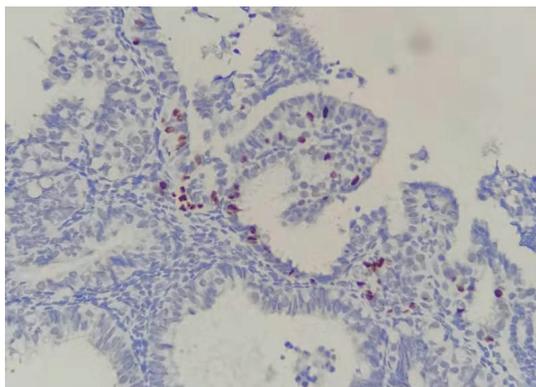


图3 p63在子宫内膜增生过长中的表达(SP×400)

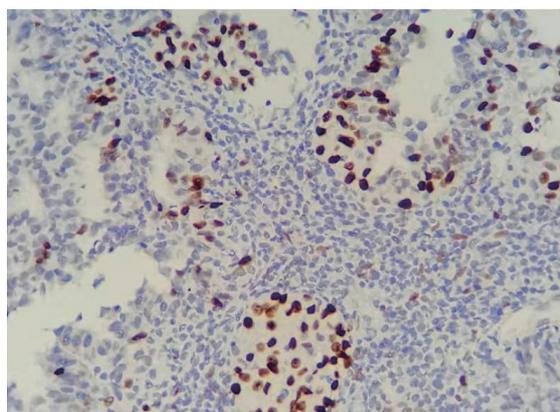


图4 p63在子宫内膜癌中的表达(SP×400)

3 讨论

子宫内膜癌病因仍不十分清楚,可能与PTEN基因失活、微卫星不稳定、p63过度表达有关。PTEN,首次发现于1997年,定位于10q23.3染色体,其编码的PTEN蛋白,是目前发现的唯一具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶双重磷酸酯酶活性的抑癌基因。研究发现,PTEN可以与酪氨酸激酶竞争共同的底物^[2],通过多种途径在抑制细胞增殖、介导凋亡及抑制肿瘤细胞扩散等方面具有重要作用^[3]。PTEN是子宫内膜的“看家基因”^[4],通过下调磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(P13K/PKB)通路而调节子宫内膜细胞凋亡与增殖,是子宫内膜癌中突变率最高的基因,达到50%~83%^[5]。

本研究结果显示PTEN在正常内膜到子宫内膜癌的表达呈减弱趋势,其差异有统计学意义,这与其他学者^[6-9]研究的结果一致。本研究提示子宫内膜癌的发生与PTEN基因表达密切相关,PTEN基因的突变促使细胞发生恶性转化,因其对细胞的增殖负性调控减弱,诱导肿瘤细胞增殖;也提示PTEN可能成为检测子宫内膜癌前病变的一种标记。

本研究结果提示PTEN在良性病变、恶性病变内部表达一致,在良恶性病变之间的表达有差异。根据这些研究推测^[8],PTEN蛋白表达可能是正常子

宫内膜生长的必要因素之一,而PTEN蛋白表达下降或缺失可能使子宫内膜生长失控,这与内膜从良性进展到癌前病变过程相一致,这种表达模式提示PTEN蛋白表达的缺失在子宫内膜恶性病变的发生发展中起关键作用。

p63是p53家族中的成员之一,p53是研究最为深入的肿瘤相关基因,已为广大研究者熟知,其家族成员直至1997年才被陆续发现,分别是p73和p63^[10,11]。p63的某些蛋白与p53具有截然不同的,甚至是互相拮抗的生物学功能^[12],其中p63基因的某些异构体被认为是抑癌基因,而另一些异构体则被认为是致癌基因,因此,p63成为这一研究领域中的热点之一^[12-14]。

本研究结果显示p63在正常内膜到子宫内膜癌的表达呈增强趋势,从增殖期子宫内膜到良性病变的增生过长,其差异无统计学意义,而从增殖期内膜到癌前病变的内膜、内膜癌之间的表达,其差异有统计学意义,这与国内胡文芳等^[15]、卢晓晔等^[16]检测的结果类似。本研究结果表明p63与子宫内膜的异常增生、恶变趋势有关,在子宫内膜样腺癌的发生中可能起癌基因的作用。本研究结果发现p63在癌前病变与癌之间的表达差异无统计学意义,提示p63在子宫内膜良性病变向恶性肿瘤的进展中是一个早期事件。

同时,本研究发现,p63在子宫内膜的表达普遍偏低,与文献报道^[17]一致。目前认为,p63基因的生物学功能,主要体现在参与细胞调控及凋亡、在表皮发育中起作用、参与衰老、以及肿瘤发生的关系等方面^[18]。p63基因选择性高表达于多种上皮组织的基底细胞。散在表达于正常子宫内膜中^[17]。当这些细胞从基层向上迁移并分化成终末分化细胞时,p63表达缺如;因此p63被认为是上皮性干细胞或基底储备细胞的标记物^[19]。已有研究^[20]表明,p63在调控上皮细胞的增殖和分化中起重要作用。p63主要表达于鳞状上皮,尽管在子宫内膜的腺上皮中也有表达,但表达普遍较弱,提示p63并不能成为一个较好的反应内膜恶变的肿瘤标志物。

综上,PTEN蛋白表达的缺失、p63表达的增强,从而导致内膜癌前病变、内膜癌的发生,但这些肿瘤因子/肿瘤抑制因子的异常表达的机理尚不十分清楚,可能与雌孕激素有关,具体机制还有待进一步的研究。随着分子生物学研究的深入,子宫内膜病变的发生发展机制将日渐清楚,通过检测和调控内膜细胞相关因子的变化有可能成为早期发现恶性子宫内膜病变和预防术后复发的有效途径。

(上接第46页)

参考文献

- [1] 柯鸿,武伦,王黎.淫羊藿提取物对急性髓系白血病 SCID 小鼠模型细胞生物学特性的影响 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(3): 389-393.
- [2] 蔡健,林秀盈,郑柳婷. PTEN、p63 在子宫内膜息肉中表达的研究 [J]. 中国妇幼保健研究, 2020, 31(2): 281-284.
- [3] 陈玉芬,张秀俊,苏海飞,等. 血清 miR-155 联合组织 PTEN 检测对子宫内膜癌的诊断价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(1): 37-40.
- [4] 李慕白,王婷婷,陈靖馨,等. 长链非编码 RNA 与子宫内膜癌关系的研究进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(1): 19-24.
- [5] 卜春艳,郭战坤,范永周,等. PTEN、PAX-2、EMP2 在子宫内膜增生症中的表达及意义 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(17): 1866-1869.
- [6] 钟长晔,蒋凤艳. PTEN 蛋白在子宫内膜息肉中的表达研究 [J]. 广西医科大学学报, 2018, 32(2): 254-256.
- [7] 祁晓莉,张立英,马秀华,等. 子宫内膜癌 PTEN 的表达及其与临床病理特征的关系 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(22): 2413-2416.
- [8] 张凯,刘玲玲,薛凤霞. 子宫内膜癌相关基因的生物医学文本分析研究 [J]. 中华医学图书情报杂志, 2019, 28(6): 1-8.
- [9] 袁雨林岚,沈媛. PTEN/PI3K/AKT 通路在子宫内膜癌中的研究进展 [J]. 中华生物医学工程杂志, 2018, 24(6): 446-450.
- [10] 李荣岗,廖悦华,孙丽霞,等. 子宫颈癌肉瘤 4 例临床病理分析 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(6): 717-719.
- [11] 王冬,崔俊琪,马爱国,等. P16、P63、PAX-2 在子宫内膜癌中的作用及临床意义 [J]. 中国生育健康杂志, 2018, 26(Z1): 35-37.
- [12] 张玉香,任红伟,张波,等. 子宫内膜癌患者血清和肿瘤组织中 NGAL、NGALR 含量及其与凋亡基因的关系 [J]. 海南医学院学报, 2019, 21(12): 1697-1700.
- [13] 杜文举,黄巍,卢静. p63 蛋白、P450arom 及 SF-1 在子宫良恶性病变发病机制中的作用 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 30(9): 1449-1452.
- [14] 陈丽君,任晓丽,孙秀利,等. p53、p16、PTEN、Ki-67、p63 在子宫内膜腺癌中的表达及其与预后的相关性 [J]. 中国妇幼保健研究, 2016, 27(9): 1157-1160.
- [15] 郝国荣,白凤楼. P63 及 PTEN 在子宫内膜息肉中的表达及意义 [J]. 河北医药, 2016, 38(3): 376-378.
- [16] 杨树环,王志毅,毛熙光. P63 在子宫内膜腺癌发生发展中的表达及意义 [J]. 中国医药导刊, 2017, 19(3): 251, 253.
- [17] 卢晓晔,林芳芳,方会娟,等. P63 在子宫内膜样腺癌的表达及意义 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2019, 18(5): 562-565.
- [18] 王冬,马爱国,龚晨威,等. Pax-2、P63 在子宫内膜病变中的研究 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(4): 102-103.
- [19] 林芳芳,卢晓晔. 胎儿及育龄期子宫内膜 P63 表达及其意义 [J]. 解剖学研究, 2019, 31(2): 107-108, 113, 封 3.
- [20] 赵豫琛,刘畅. Maspin、p63 和 Ki-67 在子宫内膜癌中的表达及其临床意义 [J]. 甘肃医药, 2019, 30(12): 707-709.

收稿日期: 2020年12月12日

出刊日期: 2021年1月25日

引用本文: 蔡健,林秀盈,郑柳婷. PTEN、p63 在子宫内膜病变中表达的研究 [J]. 当代介入医学, 2021, 1(02): 44-46, 54. DOI: 10.12208/j.ddjryx.2021.02.018

Copyright: © 2021 by author(s) and Open Access Journal Research Center.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0). <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS