

ipo13 及 CD146 在子宫内膜息肉中的表达及意义

王洪伟¹, 申旋²

摘要:目的 探讨 ipo13、CD146 在子宫内膜息肉(endometrial polyp, EP)与正常子宫内膜中的表达及临床意义。方法 收集重庆医科大学附属第一医院 2010 年 3~7 月行宫腔镜手术取得的 40 例内膜息肉与因子宫肌瘤行子宫切除的 40 例正常内膜组织,采用免疫组织化学 S-P 法检测 ipo13、CD146 蛋白在子宫内膜息肉及正常内膜中的表达。结果 无论在月经周期的增生期还是分泌期,EP 中 ipo13 和 CD146 的表达均低于正常子宫内膜组织($P<0.05$)。结论 ipo13、CD146 在 EP 中表达下降,推测 EP 发病可能与子宫内膜干/祖细胞活性异常有关。

关键词:子宫内膜息肉;子宫内膜干/祖细胞;ipo13;cd146

中图分类号: R711.32 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-9727(2012)6-716-03

Expression of ipo13 and cd146 in endometrial polyps and its significance. WANG Hong-wei, SHEN Xuan. (Department of Gynaecology and Obstetrics, Hainan Nongken General Hospital, Haikou 570311, Hainan, P. R. China)

Abstract: Objective To investigate the expression of ipo13 and CD146 in endometrial polyps and normal endometrium and its clinicopathologic significance. Methods Forty specimens of endometrial polyp tissues and 40 normal endometrial tissues were collected in The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from March to September in 2010. Immunohistochemistry was used to detect the expression of ipo13 and CD146 in those specimens. Results The expression of ipo13 and CD146 in endometrial polyps group was lower than that of the normal endometrial tissues no matter if they were in the proliferative phase or secretory phase of the menstrual cycle, showing statistically significant differences ($P<0.05$). Conclusion The expression of ipo13 and CD146 in endometrial polyps is significantly lower than that in normal endometrium tissues suggesting that endometrial stem/progenitor cells dysfunction is related to pathogenesis of endometrial polyps.

Key words: Endometrial polyp; Stem cell; apoptosis; ipo13; CD146

子宫内膜息肉(Endometrial polyp, EP)是引起子宫异常出血的常见疾病,发病率逐年升高,仅次于子宫内膜增殖症,严重影响女性的生活质量。虽然大多数子宫内膜息肉是良性肿物,但有一些子宫内膜息肉可能是癌前病变,甚至可能发生癌变,有学者发现大约有 12%~34%的子宫内膜息肉组织内存在子宫内膜癌细胞^[1]。子宫内膜息肉具体的发病机制和病因尚未完全阐明,目前大多数学者认为子宫内膜息肉与局部组织的激素表达失衡有关。近年来有研究提出,子宫内膜干/祖细胞参与了子宫内膜相关疾病的发生^[2-5],如子宫内膜异位症和子宫内膜癌等。然而从子宫内膜干/祖细胞这个角度来揭示子宫内膜息肉的发病机制的报道,目前尚较少见。因此本实验通过检测成体干细胞标记 ipo13 和 CD146 在子宫内膜息肉及正常内膜中的表达情况,来探求子宫内膜息肉的发生是否与子宫内膜干/祖细胞相关。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象 随机选取重庆医科大学附属第一医院妇科 2010 年 3 月至 2010 年 7 月行宫腔镜检查并经病理确诊为子宫内膜息肉的患者以及子宫内膜正常的患者的宫腔组织。观察组 40 例,行宫腔镜检查并经病理组织学诊断为子宫内膜息肉(增生期及分泌期各 20 例),年龄 26~50(40.3 ± 5.1)岁。对照组 40 例,同期因子宫肌瘤行子宫切除术并经病理检查排除器质性病变的正常内膜(增生期和分泌期各 20 例),年龄 36~51(43.2 ± 4.3)岁。两组病例年龄等因素差异无统计学意义($P>0.05$),全部标本均经组织病理学检查,符合我们的纳入标准,排除了合并其它内膜病变的病例,所有患者月经周期均规律,术前 3 月未曾接受过激素治疗。

1.1.2 试剂 免疫组化 S-P 试剂盒购自北京博奥森生物技术有限公司,山羊抗人 ipo13 多克隆抗体(NB100-1369)购自 Novus Biologicals,鼠抗人 CD146 单克隆抗体(ZM-0299)购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 方法

作者单位:1.海南省农垦总医院妇产科,海南 海口 570311; 2.重庆医科大学,重庆 400016

作者简介:王洪伟(1978~),女,主治医师,在读硕士研究生,主要从事妇科内镜研究。

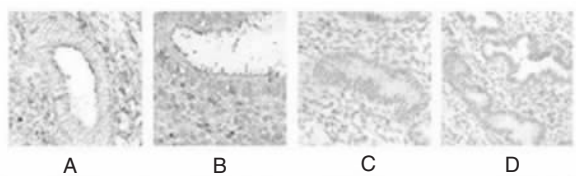
1.2.1 免疫组化 S-P 法 常规行石蜡包埋组织,连续做厚 5 μ m 切片,1 张切片 HE 染色后镜下再次确诊。免疫组化操作步骤按免疫组化 S-P 试剂盒的说明书进行。

1.2.2 阳性染色结果判定标准 细胞中出现棕褐色染色为阳性细胞。阳性染色结果的判定标准 选择 22 个具代表性的高倍镜视野(10 \times 40 倍),计数每张玻片阳性细胞数的比例,阳性结果标准按 De Falco M 等^[6]描述的方法进行判定并评分:0 分(阳性细胞数小于 1%);1 分(阳性细胞数占 1%至 20%);2 分(阳性细胞数占 21%至 40%);3 分(阳性细胞数占 41%至 60%);4 分(阳性细胞数大于 61%)。所有数值用均值 \pm 标准误(mean \pm SEM)表示。

1.3 统计学分析 统计分析运用 SPSS 11.5 软件进行统计学分析,实验数据为正态分布,所有数据方差齐同,两组数据间的比较采用独立样本 *t* 检验进行分析, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

观察组和对照组中 ipo13、CD146 蛋白在内膜组织腺上皮细胞和间质细胞的胞浆和胞核中均有表达,CD146 的表达主要在间质血管内皮细胞的胞浆中。CD146 在对照组内膜中呈阳性表达,在子宫内膜息肉组中呈弱阳性表达(见图 1);ipo13 在对照组内膜中呈阳性表达,在子宫内膜息肉组中呈弱阳性表达或不表达(见图 2)。



注:A.对照组增生期内膜;B.对照组分泌期内膜;C*.增生期 EP;D*.分泌期 EP,*号表示与同期正常内膜比较,有显著性差异 $P < 0.05$ 。

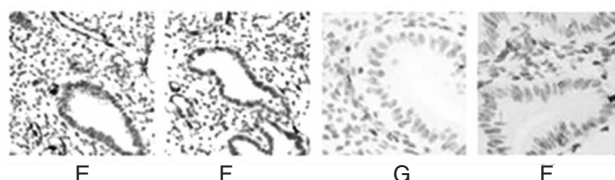
Note:A. normal endometrial of proliferative phase B. normal endometrial of secretory phase C. endometrial polyps of proliferative phase D. endometrial polyps of secretory phase

图 1 ipo13 在正常子宫内膜及内膜息肉中的表达($\times 400$)

Fig 1 Expression of ipo13 in normal endometrial and endometrial polyps by immunohistochemistry

3 讨论

目前,子宫内膜息肉的发病机制尚未明确,是育龄期及绝经后女性的常见病、多发病,并且有可能癌变。现有的研究多数认为内膜息肉的发生与子宫内膜细胞凋亡减少有关。近年来有研究认为,子宫内膜干/祖细胞的活性是子宫内膜进行生理性修复的基础,而子宫内膜干/祖细胞的异常增殖、分化则可能导致子



注:E.对照组增生期内膜;F.对照组分泌期内膜;G*.增生期 EP;H.分泌期 EP,*号表示与同期内膜比较,有显著性差异 $P < 0.05$

Note E. normal endometrial of proliferative phase F. normal endometrial of secretory phase G. endometrial polyps of proliferative phase H. endometrial polyps of secretory phase

图 2 CD146 在正常子宫内膜及内膜息肉中的表达($\times 400$)

Fig 2 Expression of CD146 in normal endometrial and endometrial polyps by immunohistochemistry

宫内膜的病变,如:子宫内膜异位症和子宫内膜癌^[2-7]。有学者研究发现,ipo13 可以作为角膜上皮干/祖细胞的标记,在保持角膜缘干细胞的高增殖潜力、低分化状态中起重要作用。ipo13 是 importin β 家族中的一个新成员,在转运与生长发育相关的一些蛋白进入细胞核的过程中起了重要作用,Pax 蛋白是一种具有促进细胞的生长、转移以及抗凋亡作用的蛋白,而 Ipo13 能转运 pax-3 进入到细胞核内,调控黑色素瘤细胞的生长。本研究结果显示,在正常子宫内膜中,ipo13 在增生期的表达比分泌期的表达增加;而在子宫内膜息肉中,无论是增生期还是分泌期,ipo13 都比同期正常子宫内膜中的表达下调。因此我们推测子宫内膜干/祖细胞的功能异常可能是子宫内膜息肉发生的原因之一,ipo13 可能通过与凋亡相关基因的相互作用,使子宫内膜息肉中的子宫内膜细胞凋亡减少,从而使子宫内膜息肉得以过度增生。CD146 也可以作为子宫内膜干/祖细胞的候选标记^[8],本实验显示,子宫内膜息肉增生期的 CD146 表达比正常增生期内膜的表达减少($P < 0.05$),子宫内膜息肉分泌期的 CD146 表达比正常分泌期内膜的表达也降低,但无统计学差异($P > 0.05$)。由此提示子宫内膜干/祖细胞相关基因的表达降低可能会导致子宫内膜细胞的凋亡减少,子宫内膜干/祖细胞的活性异常参与了子宫内膜息肉的发生。综上所述,子宫内膜干/祖细胞的增殖活性降低可能是子宫内膜息肉的发病原因之一,而在子宫内膜异位病灶和子宫内膜癌中,子宫内膜干/祖细胞的增殖活性是较正常子宫内膜增加的^[9,10]。因此如果从子宫内膜干/祖细胞活性这个角度来看,子宫内膜息肉的发病原因与子宫内膜异位症和子宫内膜癌是不同的,临床上可以用于鉴别子宫内膜息肉与其他内膜恶性增殖性疾病。综上所述,我们从子宫内膜干/祖细胞增殖、分化的角度来研究了子宫内膜息

肉的发病机制。通过我们的实验结果显示,在子宫内膜息肉中,子宫内膜干/祖细胞的增殖活性较同期正常内膜是下降的,从而导致了子宫内膜中的凋亡机制出现障碍,这可能是子宫内膜息肉形成的原因之一。

参考文献

- [1] Dal Cin P, Vanni R, Marras S, et al. Four cytogenetic subgroups can be identified in endometrial polyps [J]. Cancer Res. 1995. 55 (7): 1565-1568.
 - [2] Maruyama T, Masuda H, Ono M, et al. Human uterine stem/progenitor cells their possible role in uterine physiology and pathology [C]. Reproduction 2010, 140(1): 11-22.
 - [3] Hubbard S, Gargett C. A cancer stem cell origin for human endometrial carcinoma [C]. Reproduction 2010, 140(1): 23-32.
 - [4] Hubbard SA, Friel AM, Kumar B, et al. Evidence for cancer stem cells in human endometrial carcinoma [J]. Cancer Res. 2009. 69 (21): 8241-8248.
 - [5] Starzinski-Powitz A, Zeitvogel A, Schreiner A, Baumann R. Endometriosis -- a stem cell disease [J]. Zentralbl Gynakol. 2003, 125(7-8): 235-238.
 - [6] De Falco M, Fedele V, Cobellis L, et al. Pattern of expression of cyclin D1/CDK4 complex in human placenta during gestation [J]. Cell Tissue Res. 2004, 317(2): 187-194.
 - [7] Gotte M, Wolf M, Staebler A, et al. Increased expression of the adult stem cell marker Musashi-1 in endometriosis and endometrial carcinoma [J]. J Pathol. 2008, 215(3): 317-329.
 - [8] Gargett CE, Schwab KE, Zillwood RM, Nguyen HP, Wu D. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium [J]. Biol Reprod. 2009, 80(6): 1136-1145.
 - [9] Kao LC, Germeyer A, Tulac S, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility [J]. Endocrinology. 2003, 144(7): 2870-2881.
 - [10] Slomovitz BM, Broaddus RR, Schmandt R, et al. Expression of imatinib mesylate-targeted kinases in endometrial carcinoma [J]. Gynecol Oncol. 2004, 95(1): 32-36.
- 收稿日期 2011-08-15 编辑 符式刚
-
- (上接第 715 页)
- Soc Parasitol. 2005, 35(2): 653-666.
- [3] Pan XZH. New infectious diseases [M]. Beijing: People's Medical Publishing House. 2004. 153-154. (In Chinese)
(潘孝彰. 新发传染病 [M]. 北京: 人民卫生出版社. 2004. 153-154.)
 - [4] Xie ZJ, Zhang RQ, Huang WF, et al. Clinical investigation of *Blastocystis hominis* infection in adults with chronic diarrhea [J]. Journal of Southern Medical University. 2008, 28(6): 1035-1040. (In Chinese)
(谢志军, 张瑞其, 黄文峰, 等. 赣州地区成人慢性腹泻者人芽囊原虫感染状况和临床研究 [J]. 南方医科大学学报. 2008, 28(6): 1035-1040.)
 - [5] Ye YW, Wang YS. Operation procedures of clinical laboratory examination [M]. Third Version, Nanjing: Publishing House of Southeast University. 1997, 133. (In Chinese)
(叶应妩, 王毓三. 全国临床检验操作规程 [M]. 第 3 版. 南京: 东南大学出版社. 1997, 133.)
 - [6] Tian CL, Liu DY, Lu ZC, et al. Stool examination and morphological observation of *Blastocystis hominis* [J]. China Trop Med. 2005, 5 (2): 221-223. (In Chinese)
(田春林, 刘登宇, 卢作超, 等. 人芽囊原虫粪便检查与形态观察 [J]. 中国热带医学. 2005, 5(2): 221-223.)
 - [7] Da R, Qiao JY, Yang JH, et al. Infection status of *Blastocystis hominis* in diarrheal patients and its reproduction [J]. Chinese Journal of Parasitic Disease Control. 2004, 17(1): 9-11. (In Chinese)
(答嵘, 乔继英, 杨珺华, 等. 人芽囊原虫在腹泻患者中的感染状况及繁殖方式 [J]. 中国寄生虫病防治杂志. 2004, 17(1): 9-11.)
 - [8] Zhang XP, Li LH, Zhu Q, et al. Investigation on the infection of *Blastocystis hominis* in various populations in Shanghai, China [J]. Journal of Pathogen Biology. 2008, 3(9): 693-694. (In Chinese)
(张小萍, 李兰花, 朱倩, 等. 上海市不同人群人芽囊原虫感染调查 [J]. 中国病原生物学杂志. 2008, 3(9): 693-694.)
 - [9] Yang Y, Liu XQ, Tang LL, et al. Investigation of human infection with *blastocystis hominis* in the southern coastal areas of Guangxi Province [J]. Journal of Pathogen Biology. 2011, 6(2): 142-143. (In Chinese)
(杨彦, 刘清泉, 唐莉莉, 等. 广西南部沿海地区居民人芽囊原虫感染情况调查 [J]. 中国病原生物学杂志. 2011, 6(2): 142-143.)
 - [10] Yang YC, Li XM, Xu HB, et al. Survey on current status of important human parasitic diseases in Guangxi, China [J]. Journal of Pathogen Biology. 2007, 2(5): 368-370. (In Chinese)
(杨益超, 黎学铭, 许洪波, 等. 广西人体重要寄生虫病现状调查 [J]. 中国病原生物学杂志. 2007, 2(5): 368-370.)
 - [11] Babb RR, Wagener S. *Blastocystis hominis* -- a potential intestinal pathogen [J]. West J Med. 1989, 151(5): 518-519.
 - [12] Qiao JY, Xue HX, Turxunai. Morphological observation on *Blastocystis hominis* [J]. Chin J Parasitol Parasit Dis. 1998, 16: 124-125. (In Chinese)
(乔继英, 薛弘燮, 吐尔逊艾. 人芽囊原虫形态学的观察 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志. 1998, 16: 124-125.)
 - [13] Tang Q, Wang LL, Liu DY, et al. *Blastocystis hominis* infections in 37 children [J]. Journal of Applied Clinical Pediatrics. 2009, 24 (19): 1510-1511. (In Chinese)
(唐清, 王琳琳, 刘登宇, 等. 人芽囊虫病 37 例 [J]. 实用儿科临床杂志. 2009, 24(19): 1510-1511.)
 - [14] Cui YB, Chen L, Li ChP. Detection of mIL-2R and T lymphocyte subsets in PBMC of the patient infected by *blastocystis hominis* [J]. Journal of Tropical Diseases and Parasitology. 2003, 1 (2): 85-87. (In Chinese)
(崔玉宝, 陈琳, 李朝品. 人芽囊原虫感染者外周血 T 细胞亚群及膜白介素-2 受体的检测 [J]. 热带病与寄生虫学. 2003, 1(2): 85-87.)
- 收稿日期 2012-02-18 编辑 谢永慧