

子宫内膜癌组织中 Versican 的表达及与临床病理关系

李静玲, 韦海明, 赵仁峰, 杨柳, 封意兰

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号:Z2016583)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院妇科(李静玲, 赵仁峰, 杨柳, 封意兰), 病理科(韦海明)

作者简介: 李静玲(1973-), 女, 研究生学历, 学士学位, 副主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤的诊治。E-mail: 13517813273@163.com

通讯作者: 韦海明(1970-), 男, 大学本科, 学士学位, 副主任医师, 研究方向: 临床肿瘤病理学研究。E-mail: ming9753@sina.com

[摘要] **目的** 探讨子宫内膜癌组织中多功能蛋白聚糖(Versican)的表达及与临床病理关系。**方法** 应用免疫组化 Envision 二步法检测 50 例子官内膜癌、40 例子官内膜不典型增生、20 例正常子宫内膜组织中 Versican 表达。**结果** Versican 在子宫内膜癌、子宫内膜不典型增生阳性率和正常子宫内膜组织阳性率分别为 78.0%、57.5% 和 5.0%。Versican 在子宫内膜癌和子宫内膜不典型增生组中的表达均高于正常子宫内膜组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。子宫内膜癌中, Versican 与肿瘤分期、肿瘤浸润肌层深度和淋巴结转移相关, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 子宫内膜腺癌中 Versican 的高表达可能与肿瘤发生、发展有关。

[关键词] 多功能蛋白聚糖; 子宫内膜不典型增生; 子宫内膜癌

[中图分类号] R 737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)11-1107-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.11.10

Expression of Versican in endometrial carcinoma and its clinicopathological correlation Li Jing-ling, WEI Hai-ming, ZHAO Ren-feng, et al. Department of Gynecology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To explore the expression of Versican in endometrial carcinoma and its clinicopathological correlation. **Methods** The tissues of 20 patients with normal endometrial endometria, 40 patients with atypical endometrial hyperplasia and 50 patients with endometrial carcinomas were collected. Immunohistochemical method(Envision) was used to detect their Versican protein expressions. **Results** The positive rates of Versican protein in the endometrial carcinomas, atypical endometrial hyperplasia and normal endometrial tissues were 78.0%, 57.5% and 5.0%, respectively. The expressions of Versican protein in the endometrial carcinoma and atypical endometrial hyperplasia tissues were significantly higher than those in the normal endometrial tissues ($P < 0.05$). In the endometrial carcinomas, the expression of Versican was associated with tumor grade, invasion depth and lymph node metastasis ($P < 0.05$). **Conclusion** High expression of Versican may be associated with tumor occurrence and development of endometrial carcinoma.

[Key words] Versican; Atypical hyperplasia of endometrium; Endometrial carcinoma

子宫内膜癌是子宫内膜上皮源性的恶性肿瘤, 子宫内膜癌发生、发展及演变的机制十分复杂。最新研究发现^[1-3], 多功能蛋白聚糖(Versican)是存在多种组织中的一种细胞外基质的大分子蛋白聚糖, 在人类、鼠、牛、鸡的体内可以成功地克隆出基因, Versican 参与细胞黏附、迁移、细胞通讯、增殖、血管生成等多种功能, 在肿瘤浸润、转移机制中起到关键作用。蔡宜玲等^[4]认为 Versican 在胃癌中的表达

与预后相关。2007年 Kodama 等^[5]研究发现 Versican 在子宫内膜癌中表达增加, 但未探及子宫内膜不典型增生中的 Versican 的表达, 国内目前有关于 Versican 在子宫内膜癌及子宫内膜不典型增生的表达的研究较少, 本研究检测 Versican 在正常内膜组织、子宫内膜不典型增生和子宫内膜癌中的表达及临床病理意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究标本选择我院病理科已确

诊存档的蜡块子宫内膜癌组织 50 例,子宫内膜不典型增生 40 例,正常子宫内膜组织 20 例。正常子宫内膜、子宫内膜不典型增生均采用门诊刮宫标本,所有子宫内膜癌标本均为手术切除标本,子宫内膜癌组织标本未经过放化疗。手术病理分期国际妇产科联盟(FIGO,2009 年): I 期 13 例, II 期 14 例, III 期 11 例, IV 期 12 例; G1 28 例, G2 + G3 22 例;有淋巴结转移 26 例。

1.2 研究方法

1.2.1 免疫组织化学 EnVision 二步法检测 Versican 蛋白在正常子宫内膜、子宫内膜不典型增生和子宫内膜癌的表达,试剂均购自上海索莱宝生物科技有限公司。染色方法按试剂盒说明书步骤进行,均为 4 ℃ 过夜,经过氧化物酶显色。均设阴、阳性对照。

1.2.2 结果判定 双盲阅片法,由 2 名副高级职称医师分别阅片。采用半定量法,随机选取 10 个高倍视野,每个高倍视野观察 100 个细胞, Versican 蛋白均可在肿瘤上皮和间质细胞胞浆表达,故细胞核阳性按每个高倍视野阳性细胞数的百分比计数:阳性细胞数 < 5.0% 为 0 分;阳性细胞数 5.0% ~ 25.0% 为 1 分,阳性细胞数 26.0% ~ 50.0% 为 2 分,阳性细胞数 51.0% ~ 75.0% 为 3 分,阳性细胞数 > 75.0% 为 4 分;胞质按着色强弱记分:显色呈淡黄色为 1 分,呈黄色为 2 分,呈棕黄色为 3 分。两种记分方法的积即为阳性强度:0 分设为阴性,1 ~ 4 分设为弱阳性(+),5 ~ 8 分设为中度阳性(++),9 ~ 12 分设为强阳性(+++)。

1.3 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理,计数资料采用 χ^2 检验,两者相关性检验采用 Spearman 秩相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同子宫内膜组织中 Versican 的阳性表达率比较 子宫内膜癌组中 Versican 的表达阳性率为 78.0%,显著高于子宫内膜不典型增生组和正常子宫内膜组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。子宫内膜不典型增生组的 Versican 表达阳性率为 57.5%,正常子宫内膜组中多为阴性表达,两者之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同子宫内膜组织中 Versican 的阳性表达率比较 (n)

组别	例数	阳性	阴性	阳性表达率 (%)
正常子宫内膜组	20	1	19	5.0
子宫内膜不典型增生组	40	23	17	57.5
子宫内膜癌组	50	39	11	78.0

2.2 子宫内膜癌中 Versican 的表达与临床病理特

征的关系 在子宫内膜癌中 Versican 随着子宫内膜癌临床分期、肿瘤浸润肌层深度的增高而增高。随着病理分级的增加, Versican 的表达也有增加,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$),与淋巴结转移相关,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 子宫内膜癌中 Versican 的表达与临床病理特征的关系 [n (%)]

临床病理参数	例数	Versican 蛋白阳性	χ^2	P
分级				
G1	28	19 (67.9)	2.590	0.085
G2 + G3	22	20 (91.0)		
浸润肌层深度				
≤ 肌层 1/2	30	20 (66.7)	4.084	0.043
> 肌层 1/2	20	19 (95.0)		
分期				
I、II	27	17 (63.0)	5.946	0.015
III、IV	23	22 (95.6)		
淋巴结转移				
有	26	16 (61.5)	6.672	0.010
无	24	23 (95.8)		

3 讨论

3.1 子宫内膜癌是上皮源性的恶性肿瘤,占女性生殖系统恶性肿瘤的 20.0% ~ 30.0%,是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤,在西方国家是发病率最高的妇科肿瘤,2011 年刘妮平等^[6]报道年轻患者中子宫内膜癌占 13.46%,与国内外报道基本一致,说明其发病年龄呈现明显年轻化趋势。

3.2 Versican 蛋白为细胞外基质蛋白,属于外源凝集素家族。其在疾病和关键事件的发展中作为一种结构分子,创造水合物矩阵,提供基础,通过与细胞直接与细胞相关的分子间接的相互作用,调节细胞黏附、增殖、迁移、存活和细胞外矩阵组装。近年国内外研究 Versican 已在胆囊癌、胃癌、肺癌、肠癌和肝癌检测得到,汪锋等^[7]在子宫内膜样腺癌中检测出 Versican,表达于内膜腺上皮及间质细胞胞质,阳性率为 75.0%,本研究中, Versican 在子宫内膜癌中阳性率为 78.0%,结果与之相似。 Versican 在正常子宫内膜组织、子宫内膜不典型增生和子宫内膜癌阳性率分别为 5.0%、57.5% 和 78.0%,其在子宫内膜从良性病变到恶性病变这一过程逐级升高,并且两者之间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),由此说明, Versican 在子宫内膜不典型增生、子宫内膜癌的早期事件中起了关键性作用。

3.3 有学者认为 Versican 的表达水平与癌症进展的关系表明它在癌细胞迁移和侵袭中的重要作用^[8]。能够通过与细胞外基质和细胞表面蛋白相互作用来增强肿瘤及其间质组织的结构完整性,并调节细胞增殖、转移能力^[9],Versican 在腺癌中的生物学作用与患者预后关系密切^[10,11]。Versican 通常由腺癌周围的间质细胞分泌,如在胰腺癌中它是由肿瘤细胞分泌的^[12,13]。子宫内膜癌、子宫内膜不典型增生分别与正常子宫内膜差异有统计学意义($P < 0.05$)。由此说明,Versican 在疾病的早期发生起着重要的作用。

3.4 2011年胡行前等^[14]研究报道 Versican 在肝细胞中特异性高表达,在癌旁组织和肝正常组织的弱表达或者不表达,提示它参与了肝癌的发生与发展。2014年杨迷玲等^[15]研究发现 Versican 在胃癌的间质纤维母细胞中高表达,并且在分化程度越低、临床分期越晚、淋巴结出现转移的胃癌间质中 Versican 的表达水平越高,这提示 Versican 可以促进胃癌的进展。本研究中,在子宫内膜癌中 Versican 随着子宫内膜癌临床分期、肿瘤浸润肌层深度的增高而增高,随着病理分级的增加,Versican 的表达也有增加,但差异无统计学意义($P > 0.05$),Versican 的表达和淋巴结转移相关,差异有统计学意义($P < 0.05$)。由此得出,Versican 蛋白在肿瘤的发展和侵袭有重要作用。

总之,在子宫内膜癌中 Versican 的高表达在肿瘤发生发展中起着重要作用,通过降低子宫内膜癌 Versican 的表达,为临床子宫内膜癌治疗提供一个新思路。

参考文献

- 1 Wang W, Xu GL, Jia WD, et al. Ligation of TLR2 by versican: a link between inflammation and metastasis[J]. Arch Med Res, 2009, 40(4):321-323.
- 2 Du WW, Yang BB, Shatseva TA, et al. Versican G3 promotes mouse

mammary tumor cell growth, migration, and metastasis by influencing EGF receptor signaling[J]. PLoS One, 2010, 5(11):e13828.

- 3 Ju H, Lim B, Kim M, et al. Genetic variants A1826H and D2937Y in GAG- beta domain of versican influence susceptibility to intestinal-type gastric cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(2): 195-201.
- 4 蔡宜玲,钱萍,周镔.胃癌中 Versican 的表达及临床病理学意义[J].临床与实验病理学杂志,2016,32(6):684-686.
- 5 Kodama J, Hasengaowa, Kusumoto T, et al. Prognostic significance of stromal versican expression in human endometrial cancer[J]. Ann Oncol, 2007, 18(2):269-274.
- 6 刘妮平,陈昌益.妇科恶性肿瘤 424 例的构成特点分析[J].中国临床新医学,2011,4(8):727-730.
- 7 汪锋,宋晓燕,胡玉崇,等. Versican, CTGF, TGF β 1 在子宫内膜样腺癌及子宫内膜上皮内瘤变中的表达和意义[J].中国实验诊断学,2016,20(10):1658-1661.
- 8 陈玉荣,赵文娟,汪四八.早期子宫内膜癌患者行腹腔镜手术后疗效及术后性功能的临床研究[J].中国计划生育和妇产科, 2016,8(10):48-51.
- 9 米建锋,徐红.缺氧诱导因子-1 α 在子宫内膜癌组织中的表达及其临床意义[J].广西医学,2010,32(5):507-509.
- 10 Hanekamp EE, Gielen SC, Smid-Koopman E, et al. Consequences of loss of progesterone receptor expression in development of invasive endometrial cancer[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(11):4190-4199.
- 11 Pukkila MJ, Kosunen AS, Virtaniemi JA, et al. Versican expression in pharyngeal squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study[J]. J Clin Pathol, 2004, 57(7):735-739.
- 12 Brown LF, Guidi AJ, Schnitt SJ, et al. Vascular stroma formation in carcinoma in situ, invasive carcinoma, and metastatic carcinoma of the breast[J]. Clin Cancer Res, 1999, 5(5):1041-1056.
- 13 Mauri P, Scarpa A, Nascimbeni AC, et al. Identification of proteins released by pancreatic cancer cells by multidimensional protein identification technology: a strategy for identification of novel cancer markers[J]. FASEB J, 2005, 19(9):1125-1127.
- 14 胡行前,周雄,窦慧强,等. Versican 在肝细胞癌中的表达[J].实用临床医药杂志,2011,15(21):175-176.
- 15 杨迷玲,王立峰,杨金花,等. Versican 在胃癌中的表达及其临床意义[J].中华病理学杂志,2014,43(7):473-477.

[收稿日期 2018-01-10][本文编辑 吕文娟]