

· 论 著 ·

子宫内膜癌组织中钙磷脂结合蛋白 II 的表达及其意义

徐 丹

(湘南学院附属医院妇科, 湖南郴州 423000)

摘要:目的 研究子宫内膜癌组织中钙磷脂结合蛋白 II (Annexin II) 的表达及其意义。方法 用免疫组化检测 86 例子宫内膜癌组织中 Annexin II 的表达, 分析 Annexin II 与临床病理特征的关系。结果 子宫内膜癌组织中 Annexin II 表达阳性率高于正常子宫内膜组织, Annexin II 表达与淋巴结转移、病理分级及临床分期有相关性, 与肿瘤病理组织类型无相关性。结论 Annexin II 表达可能与子宫内膜癌生长和淋巴结转移有关。

关键词: 钙磷脂结合蛋白 II; 子宫内膜癌; 生物学行为

中图分类号: R737.33; R73-37

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)04-0401-02

Expression of Annexin II in human endometrial cancer tissue and its significance

XU Dan

(Department of Gynecology, Affiliated Hospital of XiangNan Institute, Hunan Chenzhou 423000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of Annexin II in human endometrial cancer tissue and its significance. **Methods** Detected the expression of Annexin II of 86 cases of endometrial cancer tissues. Analysed the relationship between Annexin II and clinicopathological features. **Results** The expression of Annexin II in endometrial cancer positive rate was higher than that in normal endometrial tissue. The expression of Annexin II and lymph node metastasis, pathological grades and clinical stages were relevant. The expression of Annexin II with histopathological type of tumor had no correlation. **Conclusion** Annexin II expression may be related to the growth of endometrial cancer and lymph node metastasis.

Key words: Annexin II; endometrial cancer; biological behavior

钙磷脂结合蛋白 II (Annexin II) 是钙依赖的磷脂结合蛋白家族成员之一, 与肿瘤的发生发展及转移相关^[1]。目前 Annexin II 与子宫内膜癌关系的研究尚少见报道。作者采用免疫组化检测子宫内膜癌组织中 Annexin II 蛋白的表达, 探讨 Annexin II 对子宫内膜癌生长转移的作用。

1 临床资料

1.1 一般资料 收集 2003 年 5 月至 2009 年 5 月本院妇科行根治术的子宫内膜癌患者 86 例, 年龄 44~67 岁, 平均 51.7 岁。所有病例经病理确诊, 而且术前均未接受免疫调节剂、化学药物和放射治疗, 其中腺癌 61 例, 腺鳞癌 15 例, 浆液性腺癌 10 例。病理分级 I 级 19 例, II 级 36 例, III 级 31 例。按国际妇产科联盟 (FIGO) 的临床分期标准^[2], I 期 15 例, II 期 34 例, III 期 37 例; 有淋巴结转移 65 例, 无淋巴结转移 21 例。对照组选用 30 例子宫肌瘤手术患者外周正常子宫内膜组织, 年龄 41~64 岁, 平均 49.7 岁。标本经 10% 甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 4μm 厚连续切片。

1.2 免疫组化分析 兔抗人 Annexin II 多克隆抗体 (浓缩型)、SP 试剂盒及 DAB 显色剂均购自武汉博士德公司, 步骤按 SP 法进行, 以 PBS 代替一抗作阴性对照, 用已知的阳性切片同时在同一条件下染色作阳性对照, DAB 显色。

1.3 结果判断 Annexin II 阳性表达为细胞膜或胞质中出现染成棕黄色或黄褐色颗粒, 结果评估参照 Fromowitz^[3] 等的综合计分法, 即建立免疫组化染色评分标准染色强度评分: 无染色为 0 分; 呈现淡黄色颗粒, 明显高于背景为 1 分; 呈现浅棕黄色颗粒为 2 分; 出现大量深棕黄色颗粒为 3 分。根据阳性细胞数评分: 每片随机观察 5 个高倍视野, 计数 500 个细胞中染色阳性细胞数, 阳性细胞数小于 5% 为 0 分, 5%~25% 为 1 分, 26%~50% 为 2 分, 51%~75% 为 3 分, >75% 为 4 分。染色强度评分与阳性细胞数比例的评分相加之和小于 2 分为阴性 (-), 2~3 分为弱阳性 (+), 4~5 分为中度阳性 (++) , 6~7

分为强阳性 (++++)。

1.4 统计学方法 用 SPSS11.0 统计软件进行 χ^2 检验及 Spearman 等级相关性分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 子宫内膜癌与正常子宫内膜组织中 Annexin II 的表达 见表 1 及插图 8、9。

表 1 子宫内膜癌与正常子宫内膜组织中 Annexin II 的表达

组别	n	-	+	++	+++	阳性率 (%)
子宫内膜癌组	86	27	13	21	25	68.6*
对照组	30	19	9	2	0	36.7

*: 与对照组比较, $\chi^2 = 9.481, P < 0.01$ 。

2.2 子宫内膜癌组织中 Annexin II 的表达与临床病理的关系 见表 2。

表 2 子宫内膜癌组织中 Annexin II 的表达与临床病理的关系

项目	n	-	+	++	+++	阳性率 (%)	r_s	P
淋巴结转移								
有	65	16	5	19	25	75.4	0.356	<0.01
无	21	11	8	2	0	47.6		
病理分级								
I	19	16	2	1	0	15.8	0.403	<0.01
II	36	8	9	13	6	77.8		
III	31	3	2	7	19	90.3		
病理类型								
腺癌	61	19	8	12	22	68.9	0.168	>0.05
腺鳞癌	15	5	3	4	3	66.7		
浆液性腺癌	10	3	2	5	0	70.0		
临床分期								
I	15	12	2	1	0	20.0	0.419	<0.01
II	34	13	8	9	4	61.8		
III	37	2	3	11	21	94.6		

3 讨 论

子宫内膜癌为女性生殖道恶性肿瘤之一,占女性生殖道恶性肿瘤的 20%~30%。近年来发病率在世界范围内呈上升趋势,严重威胁妇女健康。目前子宫内膜癌发病机制尚不完全清楚,因此研究子宫内膜癌的发病机制具有重要意义^[4]。

人 Annexin II 的结构基因位于 15q21-q22,含 1.4kb 编码基因,有 13 个外显子和 12 个内含子,由 339 个氨基酸残基组成,具有钙离子介导磷脂结合的特性,其主要生物学功能为:(1)促进 DNA 的合成和细胞的增殖;(2)促进肿瘤的侵袭及转移;(3)参与抗凋亡。Ito 等^[5]研究发现 Annexin II mRNA 在无 RET 原癌基因突变的甲状腺髓样癌中过高表达,而在正常的甲状腺中无表达;Annexin II 在正常滤泡上皮及滤泡性腺瘤中无表达,在滤泡性甲状腺癌、乳头状癌、未分化癌中表达升高。Sharma 等^[6]发现 Annexin II 在正常和增生的乳腺导管上皮中无表达,在乳腺浸润性导管癌和乳腺导管原位癌中有表达,提示 Annexin II 对肿瘤的发生有密切关系。本研究采用免疫组化对 86 例子宫内膜癌组织进行检测,结果显示子宫内膜癌组织中 Annexin II 蛋白表达阳性率为 68.6%,正常子宫内膜组织 Annexin II 蛋白表达阳性率为 36.7%,差异有统计学意义,说明 Annexin II 可能对子宫内膜癌发生发展起重要作用。

Hayes 等^[7]研究发现具有迁移能力细胞的突触中起高浓度的 Annexin II 的聚集,利用 siRNA 干扰技术使突触中的 Annexin II 表达降低时,可导致应力纤维的聚集,以及突触伸缩运动的丧失,提示 Annexin II 在肿瘤细胞的迁移中起重要作用。Pei 等^[8]利用组织芯片技术发现 Annexin II 在有淋巴结转移的结肠癌中的表达较未发生淋巴结转移的结肠癌的表达升高,提示 Annexin II 升高可以作为结肠癌预后的指标。本研究发现 Annexin II 与有无淋巴结转移、病理分级及临床分期有相关性,与病理组织类型无相关性,说明 Annexin II 可能对子宫内膜癌生长转移起重要作用,分析其机制可能是肿瘤细胞表面已有组织蛋白酶 B 与 Annexin II 四聚体相互作用,通过 Annexin II 使以上多种蛋白酶及其底物在肿瘤细胞表面共区域化,促进激活蛋白酶前体启动蛋白水解级联反应;选择性降解细胞外基质蛋白,从而导致肿瘤细胞从原发肿瘤脱离并迁移,侵犯局部组织;激活并生成的纤溶酶,降解细胞外基质,促进肿瘤细胞浸润和

转移。

综上所述,Annexin II 可能对子宫内膜癌生长转移起重要作用,同时也可能是评估子宫内膜癌预后的一个指标。

参考文献:

- [1] Wu W, Tang X, Hu W, et al. Identification and validation of metastasis-associated proteins in head and neck cancer cell lines by two-dimensional electrophoresis and mass spectrometry[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2002, 19(4): 319.
- [2] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 263.
- [3] Fromowitz FB, Viola MV, Chao S, et al. ras p21 expression in the progression of breast cancer[J]. *Hum Pathol*, 1987, 18: 1268.
- [4] 陈琳磊,董辉,袁洪,等. 钙结合蛋白 S100P 与肿瘤关系的研究进展[J]. *广东医学*, 2009, 30(5): 813.
- [5] Ito Y, Arai K, Nozawa R, et al. S100A10 expression in thyroid neoplasms originating from the follicular epithelium: contribution to the aggressive characteristic of anaplastic carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(4): 2679.
- [6] Sharma MR, Koltowski L, Ownbey RT, et al. Angiogenesis-associated protein annexin II in breast cancer: selective expression in invasive breast cancer and contribution to tumor invasion and progression[J]. *Expe Mol Pathol*, 2006, 81(2): 146.
- [7] Hayes MJ, Shao D, Bailly M, et al. Regulation of actin dynamics by annexin 2[J]. *EMBO J*, 2006, 25(9): 1816.
- [8] Pei H, Zhu H, Zeng S, et al. Proteome analysis and tissue microarray for profiling protein markers associated with lymph node metastasis in colorectal cancer[J]. *J Proteome Res*, 2007, 6(7): 2495.
- [9] (收稿日期:2009-07-08 修回日期:2009-08-07)
- [10] (上接第 400 页)
- [11] NR2A complex after transient brain ischemia[J]. *Brain Res*, 2002, 955(1-2): 123.
- [12] Hou XY, Zhang GY, Zong YY. Suppression of postsynaptic density protein 95 expression attenuates increased tyrosine phosphorylation of NR2A subunits of N-methyl-D-aspartate receptors and interactions of Src and Fyn with NR2A after transient brain ischemia in rat hippocampus[J]. *Neurosci Lett*, 2003, 343(2): 125.
- [13] Wyneken U, Marengo JJ, Villanueva S, et al. Epilepsy-induced changes in signaling systems of human and rat postsynaptic densities[J]. *Epilepsia*, 2003, 44(2): 243.
- [14] Ciechanover A, Heller H, Katz-Etzion R, et al. Activation of the heat-stable polypeptide of the ATP-dependent proteolytic system[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981, 78(2): 761.
- [15] Hershko A, Heller H, Elias S, et al. Components of ubiquitin-protein ligase system. Resolution, affinity purification, and role in protein breakdown[J]. *J Biol Chem*, 1983, 258(13): 8206.
- [16] Ehlers MD. Activity level controls postsynaptic composition and signaling via the ubiquitin-proteasome system[J]. *Nat-neurosci*, 2003, 6(3): 231.
- [17] Simpkins KL, Guttman RP, Dong YN, et al. Selective activation induced cleavage of the NR2B subunit by calpain[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2003, 23(36): 11322.
- [18] Araujo IM, Xapelli S, Gil JM. Proteolysis of NR2B by calpain in the hippocampus of epileptic rats[J]. *Neuroreport*, 2005, 16(4): 393.
- [19] (收稿日期:2009-03-24 修回日期:2009-07-03)