

对放疗抵抗所致。由于本病临床症状不明显,患者就诊不及时,且宫颈细胞学不易取得病灶区细胞导致阳性率低^[7,8],病理诊断较难,确诊较晚,治疗不及时,预后较差。本组患者中2例均死于病灶全身转移。

参考文献:

[1] Hernandez. 临产妇产科学[M]. 袁耀尊译. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 183.

[2] 张晓磊, 彭娟, 郑建华. 宫颈癌 FIGO 分期的诊断及治疗[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2011, 3(30): 153-154.

[3] Hurt WG, Silverberg SG. Minimal deviation adenocarcinoma (adenoma malignum) of the cervix: a reappraisal[J]. Am J Obstet Gynecol, 1975, 121(7): 971-975.

[4] Nishida T, Ushijima K, Oda T, et al. Minimal deviation

adenocarcinoma (adenoma malignum) of the uterine cervix associated with mucinous ovarian carcinoma [J]. Kurume Med J, 1991, 38 (4) : 265-269.

[5] 徐珍, 彭芝兰, 杨开选. 宫颈微偏腺癌 16 例临床与病理分析[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 7(27): 519-521.

[6] Hart WR. Symposium part II: special types of adenocarcinoma of the uterine cervix [J]. Int J Gynecol Pathol, 2002, 21(4): 327-346.

[7] 赵桂玲, 尉克珍, 成俊芝. 宫颈微偏腺癌临床及病理特征——附 8 例分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2004, 5(6): 411-412.

[8] Granter SR, Lee KR. Cytologic findings in minimal deviation adenocarcinoma (adenoma malignum) of the cervix. A report of seven cases. [J]. Am J Clin Pathol, 1996, 105(3): 327-333.

C-erbB-2 与 FHIT 在宫颈癌组织中的表达

Expressions of C-erbB-2 and FHIT in Cervical Cancer Tissues
SHI Song-qing, WANG De-shang

史松青¹, 王德尚²
 (1. 慈溪市红十字医院, 浙江 慈溪 315300;
 2. 宁波市临床病理诊断中心, 浙江 宁波 315010)

摘要: [目的] 探讨 C-erbB-2 和 FHIT 在宫颈癌组织中的表达情况及临床意义。 [方法] 用免疫组化 SP 法检测 72 例宫颈癌、24 例宫颈上皮内瘤变 (CIN)、12 例慢性宫颈炎组织中 FHIT 蛋白、C-erbB-2 蛋白的表达。 [结果] FHIT 蛋白在宫颈癌组织中的阳性率明显低于 CIN 组织和慢性宫颈炎组织, 分别为 50.0% (36/72)、79.2% (19/24) 和 100.0% (12/12), 三者间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 C-erbB-2 在慢性宫颈炎组织、CIN 及宫颈癌组织中的阳性率分别为 0 (0/12)、33.3% (8/24) 和 75.0% (54/72), 三者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 在宫颈癌组织中, 随组织学病理分级的增加, FHIT 蛋白表达阳性率逐渐下降, C-erbB-2 表达阳性率则逐渐上升, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); FHIT 蛋白、C-erbB-2 蛋白在宫颈癌组织中的表达呈负相关关系 ($r = -0.33, P < 0.05$)。 [结论] FHIT、C-erbB-2 在宫颈癌的发生、发展过程中起着重要的作用, 联合检测可为宫颈癌的早期诊断及治疗提供必要的理论依据。

关键词: 宫颈肿瘤; FHIT; C-erbB-2; 免疫组织化学
中图分类号: R737.33 **文献标识码:** B
文章编号: 1671-170X(2012)09-0710-03

宫颈癌的发生是一个多因素、多阶段、多基因变异累积的复杂过程。在病理情况下, FHIT 抑癌基因的异常表达及细
 收稿日期: 2012-03-27; 修回日期: 2012-05-08

胞异常增殖在肿瘤发生过程中起着很重要的作用^[1,2]。本实验采用免疫组织化学方法, 检测了 FHIT 蛋白和 C-erbB-2 在不同宫颈疾病组织中的表达, 分析两者之间的关系及在宫颈癌发生发展中的作用及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集慈溪市红十字医院及宁波市临床病理诊断中心 2008 年 1 月至 2011 年 11 月有完整病例资料的手术切除的标本 108 例, 其中宫颈癌组织标本 72 例 (均经病理检查证实), 年龄 32~53 岁, 平均 (44.7±4.3) 岁。有淋巴结转移 20 例, 无淋巴结转移 52 例; 按国际妇产科联盟 (FIGO) 2000 年分期标准: I 期 36 例, II 期 22 例, III 期 14 例; 病理组织学分级: 高分化 14 例, 中分化 30 例, 低分化 28 例。宫颈上皮内瘤变组 (显微镜下病理检查证实是 CIN) 24 例。另收集同期手术切除的正常宫颈组织 12 例 (慢性宫颈炎组织) 为对照组。以上患者术

前均未接受过非甾体类抗炎药物治疗及放、化疗,所取病例均由两位病理学专家做病理组织学检查。

1.2 试剂与方法

所有标本均采用 10%甲醛固定,常规石蜡包埋切片、HE 染色。鼠抗人 FHIT 多克隆抗体(北京中山生物工程公司)、鼠抗人 C-erbB-2 多克隆抗体(武汉博士德生物制剂有限公司),采用免疫组化 SP 法(SP 试剂盒为福州迈新公司产品)常规脱蜡至水,高压抗原热修复,血清封闭,滴加 1:200 FHIT 兔抗人多克隆抗体(或鼠抗人 C-erbB-2 多克隆抗体)4℃过夜,1:200 生物素标记的羊抗兔 IgG 37℃孵育 30min,再以 1:200 辣根过氧化物酶标记的链霉卵白素孵育 30min,最后用 DAB 显色,苏木素复染,酒精梯度脱水,二甲苯封片,每一步骤间都用 PBS 缓冲液(pH7.4)洗 3 次,每次 5min。以 PBS 缓冲液代替一抗作阴性对照。

1.3 结果判定

FHIT 阳性反应定位在胞浆上,细胞浆染成棕黄色为阳性细胞;C-erbB-2 阳性反应定位在胞膜上,胞膜染成棕黄色颗粒样为阳性细胞。每张切片观察 5 个具有代表性的高倍视野,计数 500 个细胞中的阳性细胞数,通过阳性细胞所占的比例数进行分级:≤25%为(-),25%~50%为(+),51%~75%为(++),≥75%为(+++)。(+)~(+++)计为阳性。

1.4 统计学处理

数据用 SPSS13.0 软件包处理。采用 χ^2 检验、 χ^2 趋势检验和 Fisher 确切概率法对数据进行分析。Spearman 等级相关分析资料的相关性。

2 结果

2.1 FHIT 蛋白在 3 种宫颈组织中的表达

3 组免疫组化染色后 FHIT 表达情况如图 1~3。FHIT 在宫颈癌组织中的阳性率为 50.0%,CIN 组中的阳性率为 79.2%,而在正常宫颈组织中的阳性率为 100.0%,3 组差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 C-erbB-2 蛋白在 3 种宫颈组织中的表达

3 组免疫组化染色后 C-erbB-2 表达情况见图 4~6。C-erbB-2 在宫颈癌组中的阳性率为 75.0%,CIN 组中阳性率为 33.3%,而在正常宫颈组织中不表达,3 组差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 宫颈癌 FHIT 蛋白与 C-erbB-2 蛋白表达的相关性

本实验中我们发现,C-erbB-2 表达程度不同的分组中 FHIT 表达有显著性差异,Spearman 等级相关分析显示:宫颈癌组织中 C-erbB-2 和 FHIT 的表达呈负相关关系($r=-0.33, P<0.05$)。见表 3。

2.4 宫颈癌中 FHIT、C-erbB-2 的表达与宫颈癌分期、分级的关系

不同分期宫颈癌组织中,FHIT 蛋白和 C-erbB-2 蛋白表

表 1 FHIT 蛋白在 3 种宫颈组织中的表达

分组	例数	-	+	++	+++	阳性率(%)
①正常宫颈组织	12	0	0	3	9	100.0
②宫颈上皮内瘤变	24	5	5	10	4	79.2
③宫颈癌组织	72	36	26	10	0	50.0

注:①/② $\chi^2=21.052$;①/③ $\chi^2=38.027$;②/③ $\chi^2=6.2580$,差异均有统计学意义($P<0.05$)

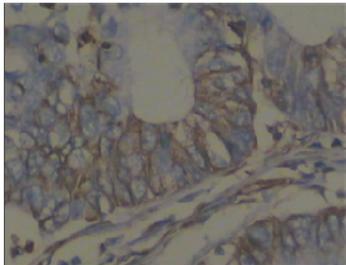


图 1 宫颈鳞状细胞癌 FHIT 蛋白表达 (×200)



图 2 CIN II FHIT 蛋白表达 (×200)

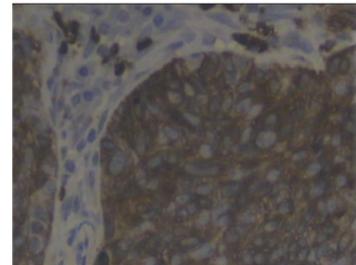


图 3 慢性宫颈炎 FHIT 蛋白表达 (×200)

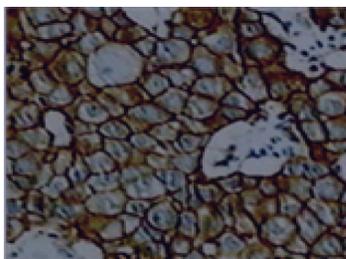


图 4 宫颈鳞状细胞癌 C-erbB-2 蛋白表达 (×200)

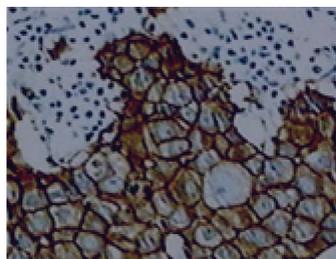


图 5 CIN II C-erbB-2 蛋白表达 (×200)

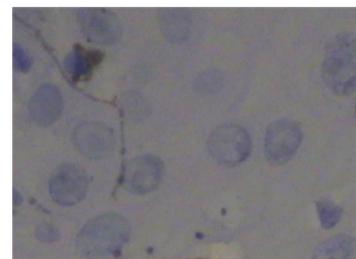


图 6 慢性宫颈炎 C-erbB-2 蛋白表达 (×200)

表 2 C-erbB-2 蛋白在 3 种宫颈组织中的表达

分组	例数	-	+	++	+++	阳性率(%)
①正常宫颈组织	12	12	0	0	0	0.0
②宫颈上皮内瘤变	24	16	8	0	0	33.3
③宫颈癌组织	72	18	30	20	4	75.0

注:①/② $\chi^2=18.062$;①/③ $\chi^2=20.055$;②/③ $\chi^2=13.662$,差异均有统计学意义($P<0.05$)

表 3 宫颈癌组织中 FHIT、C-erbB-2 蛋白表达的相互关系

C-erbB-2 蛋白	例数	FHIT 蛋白			
		-	+	++	+++
-	18	4	10	4	0
+	30	16	10	4	0
++	20	12	6	2	0
+++	4	4	0	0	0
合计	72	36	26	10	0

表 4 宫颈癌中 FHIT、C-erbB-2 蛋白表达与分期、分级的关系

宫颈癌分期、分级	例数	FHIT 蛋白 阳性表达(%)	C-erbB-2 蛋白 阳性表达(%)
I 期	36	26(72.2)	19(52.8)
II 期	22	8(36.4)	21(95.5)
III 期	14	2(14.3)	14(100)
高分化鳞癌(I 级)	14	13(92.9)	5(38.5)
中分化鳞癌(II 级)	30	17(56.7)	22(73.3)
低分化鳞癌(III 级)	28	6(21.4)	27(96.4)

达均有差异($\chi^2=5.62, P<0.05$; $\chi^2=5.34, P<0.05$);在不同组织病理分级间, FHIT 蛋白和 C-erbB-2 蛋白表达差异也均有统计学意义($\chi^2=6.42, P<0.05$; $\chi^2=7.16, P<0.05$)。随着宫颈癌组织学病理分级的增加、临床分期的进展, FHIT 蛋白表达阳性率逐渐下降, C-erbB-2 蛋白表达阳性率则逐渐上升。见表 4。

3 讨论

宫颈癌的发生、发展涉及到一系列基因的改变。在已知的癌基因中, C-erbB-2 与肿瘤关系密切, 国内外学者的研究表明, C-erbB-2 在癌组织中高度表达^[3]。C-erbB-2 属于生长因子受体家族, 定位于染色体 17q21, 编码分子量为 185kD 具有酪氨酸激酶样活性的跨膜蛋白。C-erbB-2 的扩增和过度表达, 均会导致正常细胞的恶化。有关研究发现, C-erbB-2 的扩增与肿瘤的分期、组织学类型及预后有关, 经手术切除治疗的患者, 在子宫内膜癌病理组织中, C-erbB-2 表达水平高者, 预后均较差。本研究中, 临床分期晚者 C-erbB-2 表达率增高, 而本研究结果显示, 在正常宫颈组织、CIN 及宫颈癌中 C-erbB-2 的阳性表达率逐渐增加, 提示 C-erbB-2 阳性表达的强弱与疾病发生、发展关系密切。

FHIT 是第一个将脆性位点与肿瘤相联系的肿瘤抑癌基

因, 此基因在所有的组织中包括淋巴细胞都有表达, 在多种肿瘤中亦有异常表达^[5], FHIT 具有促进细胞凋亡、抑制肿瘤生长的功能。相关研究发现, FHIT 基因在人类多种恶性肿瘤及细胞中有呈高频率的纯合缺失、杂合缺失或异常转录, 因此 FHIT 基因被认为抑癌基因, 并成为近年来研究的热点。Lima 等^[6]分析 FHIT 蛋白的三维结构得出: FHIT 有与 APnA 结合的位点, APnA 是调节细胞增殖、分化、凋亡的可能信号系统或对外界刺激的报警系统, 由此推测 FHIT 基因的丧失致使它与 APnA 结合发生改变, 导致细胞凋亡的一种活性形式途径失活, 进而刺激细胞增殖, 启动恶性过程的发生。本研究结果显示, FHIT 蛋白在正常宫颈组织中呈中等程度至强阳性表达, 无下降或缺失情况发生; 在宫颈癌组织中的表达明显减少或缺失, 提示 FHIT 与宫颈癌的发生有关, 可能在肿瘤形成中起作用。

本研究结果表明, FHIT 蛋白及 C-erbB-2 的表达异常与宫颈癌的发生有关, 并贯穿于发展过程之中。FHIT 蛋白表达与 C-erbB-2 的表达具有负相关性, FHIT 蛋白表达高者 C-erbB-2 表达低, 细胞增殖能力较低。提示肿瘤细胞具有较高的增殖能力, 可能与 FHIT 蛋白缺失有关, 后者通过直接或间接的作用增强癌细胞的增殖活性。总之, 联合检测 FHIT 蛋白和 C-erbB-2 的表达对了解宫颈病变的转归等具有重要的临床参考价值。

参考文献:

- [1] 王伟, 殷红梅. 宫颈癌组织中 Fhit, survivin 和 Bcl-2 的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2011, 51(30):42-43.
- [2] 胡慧敏, 张广美. FHIT、Wwox 蛋白在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(17): 2693-2694.
- [3] Kim YT, Kim SW, Yoon BS. Expression of c-erbB-2 oncoprotein and the prognosis of patients with cervical carcinoma[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2006, 92(2): 151-152.
- [4] Wu SR, Cheng TS, Chen WC, et al. Matrilysin is involved in ErbB-2-induced prostate cancer cell invasion[J]. Am J Pathol, 2010, 177(6): 3145-3158.
- [5] 王丽娜. FHIT 基因表达异常与宫颈癌的相关性研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2005, 17(4):253-254.
- [6] Lima CD, D'Amico KL, Naday I, et al. MAD analysis of FHIT, a putative human tumor suppressor from the HIT protein family[J]. Structure, 1997, 5(6):763-774.