

基础研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.07.012

卵巢癌组织中 HMGB1 和 E-cadherin 的表达及其意义

陈晓燕¹, 袁 瑞²

(1. 重庆市第一人民医院妇产科, 重庆 400021; 2. 重庆医科大学附属第一医院妇产科, 重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨高迁移率簇蛋白 B1(High mobility group box-1, HMGB1)和上皮型钙黏素(E-cadherin)在卵巢癌组织中的表达及临床意义。方法:选取我院妇产科 2008 年 5 月至 2011 年 1 月 75 例确诊为卵巢癌的患者为研究对象,采用免疫组化 SP 法染色,比较 HMGB1 和 E-cadherin 在卵巢癌组织及正常卵巢组织的表达差异,并分析不同临床病理参数下卵巢癌组织中 HMGB1 和 E-cadherin 的表达意义。结果:卵巢癌组织 E-cadherin 表达阳性率低于正常卵巢组织($\chi^2=12.62, P<0.01$);卵巢癌组织中 HMGB1 阳性表达率为(58/75)高于正常卵巢组织中表达(4/40)($\chi^2=47.60, P<0.01$)。HMGB1 和 E-cadherin 的表达与卵巢癌病理类型和病理分级无关($P>0.05$),与临床分期和有无淋巴结转移有关($P<0.05$)。卵巢癌组织中 HMGB1 和 E-cadherin 的异常表达呈显著负相关($r=-0.299, P<0.01$)。结论:HMGB1 和 E-cadherin 在卵巢癌发生、浸润、转移过程中起重要作用。

【关键词】卵巢癌;高迁移率簇蛋白;上皮型钙黏素

【中国图书分类法分类号】R714.22

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-12-12

Expression and significance of HMGB1 and E-cadherin in ovarian carcinoma

CHEN Xiaoyan¹, YUAN Rui²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, the First People's Hospital of Chongqing;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the expression and clinical significance of high mobility group box-1 (HMGB1) and E-cadherin in ovarian carcinoma. Methods: Between May 2008 and January 2011, immunohistochemical SP method was used to detect the expression of HMGB1 and E-cadherin in 75 patients with ovarian carcinoma and 40 normal ovarian tissues and to analyze the clinical pathological significance of HMGB1 and E-cadherin in ovarian carcinoma. Results: The positive expression of E-cadherin was lower in ovarian carcinoma than in normal ovarian tissues ($\chi^2=12.62, P<0.01$). The positive expression of HMGB1 was higher in ovarian carcinoma than in normal ovarian tissues (58/75 vs. 4/40, $\chi^2=47.60, P<0.01$). The expression pattern of HMGB1 and E-cadherin were associated with clinical stage and lymph node metastasis ($P<0.05$), but not with histological subtypes and histological stages ($P>0.05$). The expression of HMGB1 was negatively correlated with E-cadherin ($r=-0.299, P<0.01$) in ovarian cancer. Conclusion: HMGB1 and E-cadherin might play an important role in the carcinogenesis and metastasis of ovarian carcinoma.

【Key words】ovarian cancer; high mobility group box-1; E-cadherin

卵巢癌是妇女因癌症死亡的常见病因,近年发病人数量急剧增加,已成为第 2 大常见的妇科肿瘤^[1]。组织浸润和转移是大多数侵袭性和致死性肿瘤的共同特征。20 世纪 60 年代发现的高迁移率簇蛋白 B1(High mobility group box-1, HMGB1)是高迁移率簇(High mobility group, HMG)蛋白成员之一^[2],与肿瘤侵袭和转移有密切关系。上皮性钙粘附分子(E-cadherin)是与肿瘤早期的侵袭和转移关系比较密切的细胞粘附分子,其结构、功能的异常改变与卵巢癌等许多肿瘤的去分化、侵袭力的增强、转移和生存率下降有关^[3]。最近研究报道 HMGB1 在多种肿瘤

中高表达,但是在卵巢恶性肿瘤中目前国内外研究不多。本实验检测 75 例卵巢癌及 40 例正常卵巢组织中 HMGB1 和 E-cadherin 的表达情况,并分析其与临床病理参数的关系,以探讨其在卵巢癌生物学行为中的意义。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选择我院妇产科 2008 年 5 月至 2011 年 1 月 75 例确诊为卵巢癌患者为研究对象,均行手术治疗,年龄 37~75 岁,平均 53 岁;国际妇产科联盟(International federation of gynecology and obstetrics, FIGO)临床分期(2000 年标准): I~II 期 36 例, III~IV 期 39 例;病理分级: G₁~G₂ 27 例, G₃ 48 例;病理

作者介绍:陈晓燕(1976-),女,主治医师,硕士,

研究方向:妇科肿瘤及腔镜。

通信作者:袁 瑞,女,教授, Email: cqsyjd@163.com。

类型:卵巢浆液性囊腺癌 26 例,黏液性囊腺癌 31 例,子宫内膜样腺癌 18 例;伴有淋巴结和远处转移者 41 例,无转移者 34 例,排除身体其他部位原发性肿瘤。选择同期因良性肿瘤行手术的正常卵巢组织标本 40 例,患者年龄 34~68 岁,平均年龄 52 岁,2 组患者性别、年龄差异无统计学意义,无合并其他器官肿瘤,手术前均未使用化疗药物及免疫抑制药物。

1.2 实验仪器与试剂

兔抗人 HMGB1 单克隆抗体购自北京博奥森生物技术有限公司,兔抗人 E-cadherin 多克隆抗体购自武汉博士德生物技术有限公司,SP 免疫组化试剂盒及 DAB 显色试剂均购自福建迈新生物技术有限公司。微波抗原修复仪购自广州深达生物制品技术有限公司,恒温水浴箱购自上海鑫培仪器设备有限公司。

1.3 免疫组织化学法

卵巢组织标本均在患者手术时收集,10%甲醛中固定石蜡包埋。常规 4 μm 切片,枸橼酸盐缓冲液浸泡,微波修复暴露抗原, H_2O_2 孵育阻断内源性过氧化物酶的活性,非免疫山羊血清封闭,滴加一抗,工作浓度 1:150,4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜,PBS 缓冲液冲洗,滴加生物素标记的二抗,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min,PBS 缓冲液冲洗,滴加链霉菌抗生物素-过氧化酶溶液终止反应,DAB 显色 5~20 min 后,苏木素复染,脱水、封片等后光镜下观察,PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.4 结果判定

E-cadherin 在卵巢上皮细胞的细胞膜呈均匀性分布,表现为棕黄色至深棕黄色颗粒。HMGB1 表达为细胞核内出现淡黄色至棕褐色颗粒。平均 20 % 以上的细胞染色的组织切片视为表达阳性,每张切片高倍镜下观察 5 个视野,采用同济干屏图像分析系统自动分析其表达强度。

1.5 统计学分析

计数资料的描述统计量以率表示,比较用 χ^2 检验,相关性分析采用 Pearson 检验,所有数据均采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 卵巢癌及正常卵巢组织中 HMGB1 和 E-cadherin 的表达情况

正常卵巢组织及卵巢癌组织有 E-cadherin 表达,卵巢癌组织 E-cadherin 表达阳性率低于正常卵巢组织 ($\chi^2=12.62$, $P < 0.01$);卵巢癌组中 HMGB1 阳性表达率为 77.3% (58/75);而正常卵巢组织中表达微量,阳性表达率为 10% (4/40),两者比较差异有统计学意义 ($\chi^2=47.60$, $P < 0.01$)。见表 1,图 1~4。

表 1 卵巢癌组织及正常卵巢组织 HMGB1 和 E-cadherin 的表达情况比较

Tab.1 Comparison of HMGB1 and E-cadherin expression between normal ovarian tissue and ovarian carcinoma

	例数	HMGB1 阳性例数	E-cadherin 阳性例数
正常卵巢组织	40	4	37
卵巢癌组织	75	58*	46*

注:*,与卵巢组织比较, $P < 0.01$

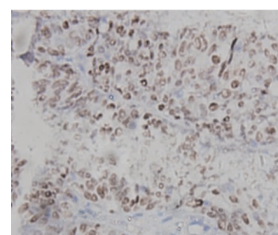


图 1 HMGB1 在卵巢癌组织中的表达 (SP, 400 $\times$)

Fig.1 Expression of HMGB1 in ovarian carcinoma (SP, 400 $\times$)

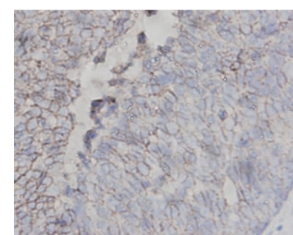


图 2 E-cadherin 在卵巢癌组织中的表达 (SP, 400 $\times$)

Fig.2 Expression of E-cadherin in ovarian carcinoma (SP, 400 $\times$)

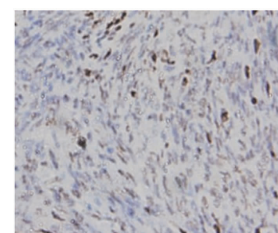


图 3 HMGB1 在正常卵巢组织中的表达 (SP, 400 $\times$)

Fig.3 Expression of HMGB1 in normal ovarian tissue (SP, 400 $\times$)

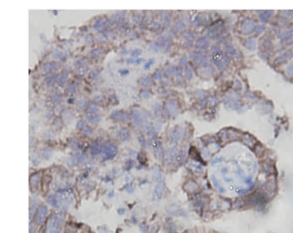


图 4 E-cadherin 在正常卵巢组织中的表达 (SP, 400 $\times$)

Fig.4 Expression of E-cadherin in normal ovarian tissue (SP, 400 $\times$)

2.2 卵巢癌组织中 HMGB1 和 E-cadherin 的表达与临床病理参数的关系

HMGB1 和 E-cadherin 表达与卵巢癌病理类型和病理分级无关 ($P > 0.05$)。与临床分期和有无淋巴结转移有关 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 卵巢癌组织中 HMGB1 和 E-cadherin 表达的相关性

75 例卵巢癌患者中 HMGB1 和 E-cadherin 表达均阳性者 31 例,均阴性者 2 例, HMGB1 表达阳性、E-cadherin 表达阴性者 27 例, E-cadherin 表达阳性、HMGB1 表达阴性者 15 例, HMGB1 和 E-cadherin 的异常表达呈显著负相关 ($r = -0.299$, $P < 0.01$)。

3 讨论

卵巢癌是妇女常见的恶性程度较高的肿瘤,容易导致侵袭转移,临床死亡率较高。肿瘤的侵袭转移通常与肿瘤细胞的粘附功能密切相关,不仅牵涉到肿瘤细胞之间、肿瘤细胞与宿主细胞之间的相互作用,而且还涉及许多生物活性分子之间复杂的相互调控机制。

人 HMGB1 是与染色体结合的非组蛋白成员之一。国内外相关研究报道, HMGB1 在多种类型肿瘤中过表达,与肿瘤的生长、浸润、转移密切相关^[4,5]。 Bao 等^[6]利用组织芯片检测胃癌组织中 HMGB1 的

表 2 卵巢癌组织中 HMGB1 和 E-cadherin 的表达与临床病理参数的关系

Tab.2 Relation of HMGB1 and E-cadherin expression with clinical pathological parameter in ovarian carcinoma

临床病理参数	例数	HMGB1 (例)		χ^2 值	P 值	E-cadherin (例)		χ^2 值	P 值
		阳性	阴性			阳性	阴性		
临床分期									
I ~ II	36	23	13	7.139	0.012	29	7	8.669	0.006
III ~ IV	39	35	4			17	19		
病理分级									
G ₁ ~G ₂	27	21	6	0.798	0.516	17	10	0.047	1.000
G ₃	48	37	11			29	19		
病理类型									
浆液性癌	26	19	7	1.331	0.514	13	13	3.823	0.148
粘液性癌	31	26	5			23	8		
内膜样癌	18	13	5			10	8		
淋巴结转移									
有	41	36	5	5.658	0.026	20	21	6.009	0.018
无	34	22	12			26	8		

表达情况,结果表明癌组织中呈高表达,而癌旁组织低表达(42.0% vs. 9.0%, $P < 0.001$)。付欣等^[7]应用组织芯片免疫组织化学方法检测了宫颈鳞癌组织中 HMGB1 的表达情况,结果表明:HMGB1 在宫颈鳞癌组织中阳性表达明显高于正常宫颈鳞状上皮组织(58.67% vs. 16.66%, $P < 0.01$)。HMGB1 阳性率与肿瘤分化程度无关,而与肿瘤的大小、浸润及转移呈正相关。Liu 等^[8]在喉癌中的研究显示 HMGB1 与 T 分期、临床分期、肿瘤复发和淋巴结转移呈显著正相关,多因素分析显示 HMGB1 是喉癌患者预后的独立危险因素。本研究证实了 HMGB1 在卵巢癌中呈强阳性表达,而正常卵巢组织中呈低表达。而 HMGB1 在有淋巴结转移者的卵巢癌组织中的表达高于无转移者,Ⅲ~Ⅳ期患者高于 I~II 期者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),这表明 HMGB1 与卵巢癌的侵袭、浸润和转移有密切关系。这与前面的研究结果相似。Bao 等^[9]研究分析还表明 HMGB1 的过表达与胃癌的无瘤生存期($P = 0.023$)呈正相关,推测 HMGB1 的过表达可能是胃癌根治术后辅助化疗预后良好的标志。而 Shen 等^[9]研究发现在 mRNA 水平上肿瘤组织中 HMGB1 的表达低于正常肺组织,在Ⅲ~Ⅳ期患者下调也显著高于 I~II 期($P = 0.005$)。在蛋白水平, HMGB1 的表达也下调。这解释了非小细胞肺癌放化疗的治疗效果较差可能与 HMGB1 的低表达有关。因此 HMGB1 的过表达与卵巢癌术后辅助治疗效果的关系目前尚不明确,有待进一步深入研究。

E-cadherin 与肿瘤的侵袭转移密切相关,在多

种肿瘤(如肝癌^[10])中已经发现 E-cadherin 的异常表达与肿瘤的病理学特征有关,如组织分化、侵袭转移等。E-cadherin 蛋白在恶性肿瘤中的表达减少或缺失,可导致正常细胞和肿瘤细胞的同质型粘附力,或者异质型粘附力减弱,有利于肿瘤细胞脱落、游走,侵袭性的增加。

卵巢癌与其他类型的上皮性恶性肿瘤不同的是,在卵巢癌初期,为了上皮的去分化,E-cadherin 的表达经常被获得;而在卵巢癌晚期,为了转移,E-cadherin 的表达又被抑制^[11]。本资料研究发现,在卵巢癌组织中,E-cadherin 表达阳性率较卵巢组织降低,由此推测,E-cadherin 表达缺失可能与卵巢癌的发生发展有关,进一步研究发现,在分期较晚的卵巢癌组织,E-cadherin 表达缺失更为明显,在伴有淋巴结转移的患者 E-cadherin 的表达水平明显低于无淋巴结转移患者。这说明 E-cadherin 表达缺失引起的肿瘤细胞间的粘附力减弱及肿瘤细胞的凋亡机制失控是肿瘤侵袭转移的机制之一。这与黄德好^[12]的研究结果相符。

本研究中卵巢癌肿瘤组织中 HMGB1 和 E-cadherin 的异常表达情况呈负相关,这提示 HMGB1 和 E-cadherin 可能参与卵巢恶性上皮性肿瘤的浸润转移,且与肿瘤的恶性行为有关。与单一指标检测相比,二者联合检测更有助于判断肿瘤预后效果。

卵巢癌的发生、发展、侵袭转移是一个极其复杂的多环节过程。进一步深入研究 HMGB1 和 E-cadherin 间的关系,对预测卵巢癌的侵袭转移和指导临床治疗将有十分重要的意义。

基础研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.07.013

胸部 CT 扫描参数与组织噪声相关性的实验研究

赵 峰,曾勇明,彭盛坤,彭 刚,郁仁强,谭 欢,刘 潇,王 杰

(重庆医科大学附属第一医院放射科,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨胸部 CT 扫描参数变化与不同组织噪声的相关性及图像质量影响的规律。方法:应用 GE BrightSpeed 16 层 CT 机以管电压 120 kV,管电流 300 mA,螺距 0.938 为标准,每次扫描改变一种扫描参数,其它扫描参数不变,以不同管电压(80、100、120、140 kV)、管电流(80、100、120、180、240、300 mA)及螺距(0.562、0.938、1.375、1.75)扫描仿真胸部体模,测量、记录体模不同组织噪声值(CT 值标准差,SD),并进行统计学分析。结果:肺组织不同管电压组(80、100、120、140 kV)的噪声比较差异无统计学意义($F=0.966, P>0.05$),而胸壁软组织、脊柱旁软组织及主动脉噪声 80 kV 组与常规管电压 120 kV 组比较差异有统计学意义, $P<0.05$ 。肺组织、脊柱旁软组织及主动脉噪声不同管电流组(80、100、120、180、240、300 mA)差异均有统计学意义(肺组织 $F=3.28, P<0.05$ 、脊柱旁软组织 $F=11.89, P<0.05$ 及主动脉 $F=196.67, P<0.05$);肺、胸壁软组织、脊柱旁软组织及主动脉噪声 80 mA 组与常规管电流 300 mA 组比较差异有统计学意义, $P<0.05$ 。肺、胸壁软组织、脊柱旁软组织不同螺距组(0.562、0.938、1.35 及 1.75)噪声差异无统计学意义(肺组织 $F=0.23, P>0.05$;胸壁软组织 $F=1.53, P>0.05$;脊柱旁软组织 $F=2.27, P>0.05$);主动脉噪声不同螺距组比较差异有统计学意义($F=9.68, P<0.05$)。结论:降低管电压、管电流,增加螺距时,不同组织噪声逐渐增高,但肺组织的噪声增加不明显,胸部低剂量扫描时能够在保证肺组织图像噪声变化不大的同时降低辐射剂量。

【关键词】体模;噪声;X 线计算机;辐射剂量

【中国图书分类法分类号】R814.42

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-12-07

作者介绍:赵 峰(1976-),男,主治医师,硕士,

研究方向:图像处理及辐射剂量优化。

通信作者:曾勇明,男,教授,Email:zeng-ym@vip.sina.com。

基金项目:重庆市卫生局科研基金资助项目(编号:08-2-29)。

参 考 文 献

- [1] Chen C, Sun M Z, Liu S Q, et al. Smad4 mediates malignant behaviors of human ovarian carcinoma cell through the effect on expressions of E-cadherin plasminogen activator inhibitor-1 and VEGF[J]. BMB Reports, 2010, 43(8): 554-560.
- [2] Liu H, Yao Y M, Ding L H, et al. High mobility group box-1 protein acts as a coactivator of nuclear factor of activated T cells-2 in promoting interleukin-2 transcription[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2009, 41(3): 641-648.
- [3] Jeanes A, Gottardi C J, Yap A S. Cadherins and cancer: how does cadherin dysfunction promote tumor progression?[J]. Oncogene, 2008, 27(55): 6920-6929.
- [4] Kostova N, Zlateva S, Ugrinova I, et al. The expression of HMGB1 protein and its receptor RAGE in human malignant tumors[J]. Mol Cell Biochem, 2010, 337(1-2): 251-258.
- [5] Pardo M, Garcia A, Thomas B, et al. The characterization of the invasion phenotype of uveal melanoma tumor cells shows the presence of MUC18 and HMG-1 metastasis markers and leads to the identification of DJ-1 as a potential serum biomarker[J]. Int J Cancer, 2006, 119(5): 1014.
- [6] Bao G, Qiao Q, Zhao H, et al. Prognostic value of HMGB1 overexpression in resectable gastric adenocarcinomas[J]. World J Surg Oncol, 2010, 26(8): 52.
- [7] 付 欣, 杜晓琴, 郝 权. 宫颈鳞癌组织高迁移率族蛋白 HMGB1 表达及其临床意义的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(5): 357-359.
- [8] Fu X, Du X Q, Hao Q. Expression of HMGB1 protein in human cervical squamous epithelium carcinoma[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2008, 15(5): 357-359.
- [9] Liu Y, Xie C, Zhang X, et al. Elevated expression of HMGB1 in squamous-cell carcinoma of the head and neck and its clinical significance[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(16): 3007-3015.
- [10] Shen X, Hong L, Sun H, et al. The expression of high-mobility group protein box 1 correlates with the progression of non-small cell lung cancer[J]. Oncol Rep, 2009, 22(3): 535-539.
- [11] Zhai B, Yan H X, Liu S Q, et al. Reduced expression of Ecadherin/catenin complex in hepatocellular carcinomas[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(37): 5665-5673.
- [12] Gallo D, Ferlini C, Scambia G. The epithelial-mesenchymal transition and the estrogen-signaling in ovarian cancer[J]. Curr Drug Targets, 2010, 11(4): 474-481.
- [13] 黄德好. 卵巢癌组织 E-cadherin 及 PTEN 表达及其意义研究[J]. 中国现代医生, 2011, 49(4): 61-62.
- [14] Huang D Y. Expressive significance of E-cadherin and PTEN on ovarian cancer[J]. China Modern Doctor, 2011, 49(4): 61-62.

(责任编辑:唐秋姗)