短篇论著

文章编号:1000-5404(2010)01-0092-02

VEGF、HIF-1α在子宫内膜异位症中的表达及意义

陈景伟[1],杜惠兰[1],杨 剑[2] (050091 石家庄,河北医科大学中西医结合学院妇产科学教研室[1];050051 石家庄,河北省优抚医院内三科[2])

[摘要] **目的** 探讨血管内皮生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)、缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1, HIF-1α)在子宫内膜异位症(endometriosis, EM)的表达及意义。**方法** 采用免疫组织化学S-P法分别检测VEGF、HIF-1α蛋白在EM在位、异位内膜和正常子宫内膜组织中的表达。**结果** EM组织中VEGF、HIF-1α的表达较正常组内膜明显增高($P<0.01$),且HIF-1α与VEGF在EM组织中的表达呈正相关关系。**结论** VEGF和HIF-1α在EM中过度表达,推测VEGF、HIF-1α与EM的发病密切相关。

[关键词] 子宫内膜异位症;血管内皮生长因子;缺氧诱导因子-1α;免疫组织化学
[中图法分类号] R711.710.2 **[文献标志码]** A

子宫内膜异位症(endometriosis, EM)是良性疾病,但具有向远处转移和侵袭的生物学特性。子宫内膜迁移种植于宫腔以外的其他部位并引起症状,这一过程的完成必须有新生血管形成的参与[1]。血管生成又受到多种因子的调控,其中血管内皮生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)是最重要的促血管生成因子之一,可特异性地作用于血管内皮细胞,促使新生血管的形成,在EM发生、发展中有重要作用[2]。缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1, HIF-1α)是介导细胞对缺氧微环境进行适应性反应的关键性转录调控因子,是肿瘤血管生成中的核心调控因子。本研究采用免疫组织化学S-P法检测VEGF、HIF-1α在EM组织中的表达,探讨其与EM血管生成的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

实验组:异位内膜来自石家庄市第四医院2005年10月至2006年12月因EM手术的25例患者,年龄27~48(38.83±5.16)岁,其中卵巢子宫内膜异位症15例,子宫腺肌症8例,腹壁子宫内膜异位症2例;增生期12例,分泌期13例。20例EM在位内膜标本取自上述同期行子宫切除的患者,增生期9例,分泌期11例。对照组:子宫内膜来自同期因子宫肌瘤手术的26例患者,病理证实为正常子宫内膜,年龄35~47(40.63±3.23)岁,增生期14例,分泌期12例。

全部患者术前3个月无激素类药物治疗史,各组年龄分布均衡,无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 试剂与方法

兔抗人VEGF多克隆抗体,购自武汉博士德生物工程有限公司;兔抗人HIF-1α多克隆抗体,购自Santa Cruz公司。

标本取材后立即浸于4%多聚甲醛固定液中,石蜡包埋,4 μm连续切片做免疫组化染色(S-P试剂盒)。

结果判定:VEGF蛋白阳性表达为细胞质内出现棕黄色颗粒;HIF-1α蛋白阳性表达为细胞质内出现棕黄色或棕褐色颗粒。根据病理图文分析系统,平均灰度值与阳性表达强弱成反比。

1.3 统计学方法

数据以$\bar{x}\pm s$表示,用SPSS 13.0统计软件进行方差分析和相关性分析。

2 结果

2.1 VEGF在EM内膜组织中的表达

VEGF阳性表达呈棕黄色颗粒状,在腺体及间质细胞中均有表达,主要定位于细胞质(图1)。VEGF在EM在位及异位内膜中的表达均明显高于对照组内膜($P<0.01$),在位与异位内膜之间无明显差异($P>0.05$)。VEGF在EM在位、异位和对照组内膜中均无周期性变化($P>0.05$)。见表1。

表1 VEGF、HIF-1α在实验组、对照组子宫内膜中灰度值的比较($\bar{x}\pm s$)

组别		分期	n	VEGF	HIF-1α
实验组	在位内膜	增生期	9	92.36±10.60[a]	100.66±10.34[a]
		分泌期	11	91.58±8.66[a]	100.51±10.05[a]
		合计	20	91.93±9.32[a]	100.58±9.91[a]
	异位内膜	增生期	12	97.36±8.22[a]	104.78±7.80[a]
		分泌期	13	97.52±6.95[a]	102.56±10.47[a]
		合计	25	97.44±7.43[a]	103.62±9.16[a]
对照组		增生期	14	113.95±12.71	122.96±10.07
		分泌期	12	116.88±9.94	124.14±10.10
		合计	26	115.30±11.39	123.50±9.90

a:$P<0.01$,与对照组内膜比较

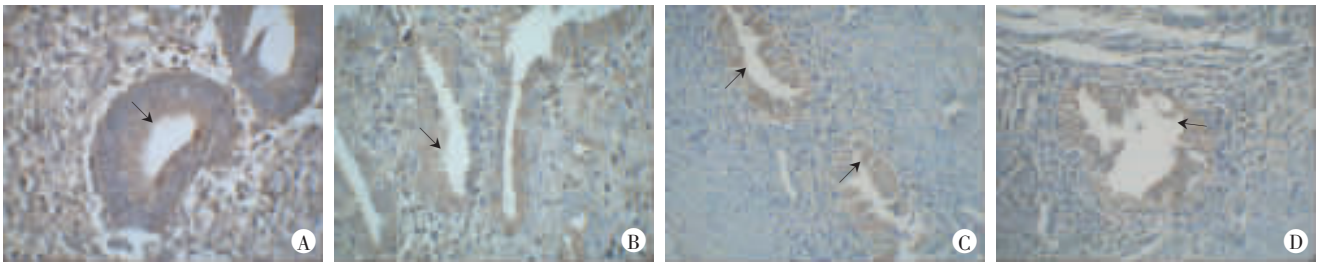
2.2 HIF-1α在EM内膜组织中的表达

HIF-1α阳性表达呈棕黄色颗粒,主要定位于腺上皮细胞质内,间质细胞中偶有表达(图2)。HIF-1α在EM在位、异位内膜的表达均明显高于对照组内膜($P<0.01$),而在位与异位内膜之间无明显差异($P>0.05$),HIF-1α在EM在位、异位及对照组内膜中均无周期性变化($P>0.05$)。见表1。

2.3 EM中HIF-1α与VEGF表达的相关性

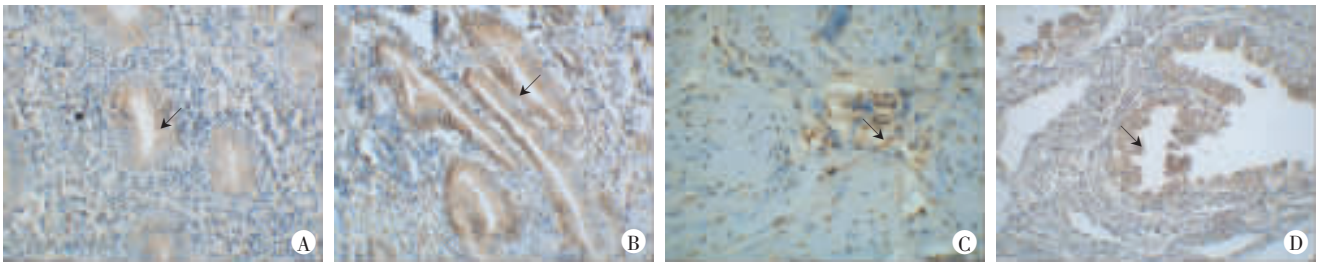
EM在位、异位内膜中HIF-1α与VEGF的表达呈正相关关系($r=0.492$,$r=0.695$,$P<0.05$,$P<0.01$)。

[基金项目] 河北省中医药管理局资助项目(2008001)
[通信作者] 杜惠兰,电话:(0311)86265042,E-mail:duhuilan@163.com



A:在位内膜增生期; B:在位内膜分泌期; C:异位内膜增生期; D:异位内膜分泌期

图1 VEGF在EM内膜组织中的表达 (箭头示,S-P ×400)



A:在位内膜增生期; B:在位内膜分泌期; C:异位内膜增生期; D:异位内膜分泌期

图2 HIF-1α在EM内膜组织中的表达 (箭头示,S-P ×400)

3 讨论

HIF-1α由α和β亚单位构成,其中α亚单位被认为是特异性氧调节亚单位,决定了HIF-1的活性,在维持细胞的能量代谢、促进细胞增殖、新血管形成等方面起重要作用[3]。HIF-1α调节血管生成的作用主要是通过其靶基因VEGF实现的[4]。本研究显示HIF-1α在异位内膜的表达明显高于对照组内膜,与文献[5]报道一致,提示异位灶组织中HIF-1α的过度表达与EM的发病密切相关,缺氧有可能是EM发病的一个诱因。同时发现HIF-1α在EM在位内膜的表达亦显著高于对照组,提示月经期脱落的子宫内膜本身处于缺氧状态可能是EM发生的原因之一。由于子宫内膜组织氧浓度降低,使HIF-1α蛋白降解减少,表达增加,过量的HIF-1α可激活包括VEGF在内的众多种靶基因的转录。随后异位子宫内膜黏附种植到腹腔,体积不断增大,加重局部缺血缺氧,此时HIF-1α可通过调控编码VEGF的基因使VEGF呈高表达,从而促使血管生成。可见,HIF-1α成为EM血管生成的重要启动因子,与EM的血管生成机制存在一定的关系。本结果显示,HIF-1α在EM的在位、异位内膜和对照组内膜中均无周期性变化规律,可能是多因素对HIF-1α影响的结果,月经周期的激素调节能否影响HIF-1α的表达有待进一步研究。

VEGF是目前所知作用最强的血管生成因子,并且是HIF-1的重要靶基因[6]。异位内膜中VEGF的过度表达,使其具有很强的血管生成能力,得以在异位组织存活并进一步的侵袭、发展,使病灶不断扩大。VEGF在EM在位、异位内膜和对照组内膜中均无周期性变化规律,与文献[7]报道一致。提示其表达并不单纯依靠激素调节,而是多因素、多途径共同作用的结果。EM在位、异位内膜组织中HIF-1α与VEGF的表达呈显著正相关,推测HIF-1α通过上调VEGF蛋白的表达促进异位灶的血管生成,进一步证实了HIF-1α及其靶基因VEGF在EM形成与发展中起重要作用。

由此可知:VEGF促进了EM的血管生成,而HIF-1α作为VEGF关键激活因子,在EM的新生血管生成中起着重要作用。它们的共同表达可能推进了EM的发展,加速了EM的浸润和转移,二者在EM血管生成和侵袭转移过程中具有相互叠加或协同作用,具体机制有待进一步研究。

参考文献:

[1] Mclaren J. Vascular endothelial growth factor and endometrioric angiongenesis[J]. Hum Report Update, 2000, 6(1): 44.

[2] 史淑红,李佃贵,马秀菊. 子宫内膜异位症患者腹腔液中血管内皮生长因子及其可溶性受体的测定[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(10): 976-978.

[3] Zhou J, Schmid T, Schnitzer S, *et al*. Tumor hypoxia and cancer progression[J]. Cancer Lett, 2006, 237(1): 10-21.

[4] Bos R, Zhong H, Hanrahan C F, *et al*. Levels of hypoxia-inducible factor-1 alpha during breast carcinogenesis[J]. J Natl Cancer Inst, 2001, 93(4): 309-314.

[5] 任旭, 何援利, 彭冬先. 缺氧诱导因子-1α在子宫内膜异位症中的表达与微血管密度的关系[J]. 广东医学, 2007, 28(2): 229-231.

[6] 樊利芳, 刁路明, 陈德基. 缺氧诱导因子-1与肿瘤[J]. 中华病理学杂志, 2002, 31(2): 168-170.

[7] 陈琼华, 曲军英, 邱娜璇, 等. VEGF、ER、PR在异位和在位子宫内膜中的表达[J]. 厦门大学学报: 自然科学版, 2005, 44(6): 870-873.

(**收稿**:2009-02-16;**修回**:2009-03-02)

(编辑 汪勤俭)