论 著 文章编号:0253-3626(2008)11-1323-04

维甲酸受体α、β在子宫内膜癌组织中的表达及意义

周 虹,钟 玲,常淑芳
(重庆医科大学附属第二医院妇产科,重庆 400010)

【摘 要】目的:通过检测子宫内膜癌组织中维甲酸受体α(Retinoic acid receptor α,RARα)及维甲酸受体β(Retinoic acid receptor β,RARβ)表达情况,探讨维甲酸受体在子宫内膜癌发生发展及预后中的作用。方法:收集手术标本的石蜡切片48例,用免疫组化技术检测子宫内膜癌中RARα、RARβ的表达,评估其与临床病理参数之间的关系。结果:(1) RARα及RARβ 的阳性表达率分别为47.92%(23/48)、25%(12/48),RARα的表达明显高于RARβ。(2)子宫内膜癌中RARα的表达随手术病理分期的增加及组织分化程度的降低而升高,表现出显著性差异($P<0.01$,$P<0.01$),但与子宫内膜癌组织学分类、肌层侵润深度无关($P>0.05$)。(3) RARβ的表达随着子宫内膜腺癌组织分化程度的降低而减少($P<0.05$),但与手术病理分期、组织学类型、肌层侵润深度无关($P>0.05$)。结论:子宫内膜癌中存在RARα、RARβ表达,RARα的高表达与子宫内膜癌的发展有关,RARβ的表达缺失及RARα的高表达预示子宫内膜癌的预后不良。

【关键词】子宫内膜癌;RARα;RARβ
【中国图书分类法分类号】R737.33 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-10-17

Relation between the expression of RAR α, RAR β and endometrial carcinoma

ZHOU Hong, et al
(*Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*:To evaluate the role of the retinoic acid receptor α(RARα), retinoic acid receptor β(RARβ) in the development and prognosis of the endometrial carcinoma by detecting the expression of these receptors. *Methods*:48 cases of paraffin-embedded tissues were selected, including 42 cases of adenocarcinoma and 6 cases of adeno-squamous carcinoma of endometrium. Immunohistochemistry was used to detect the level of RARα and RARβ. The relation between the expression of these receptors and the clinical pathological parameters was evaluated. *Results*:The positive expression ratios of the RARα and RARβ were 47.92%(23/48)and 25.00%(12/48), respectively. The level of RARα was significantly higher than that of RARβ($P<0.05$). The expression of RARα in the endometrial carcinoma increased with the increase of the pathological stage and the decrease of the pathological differentiation, and the differences were significant($P<0.01$). But the relation between the expression of these two receptors and the histological classifecation was not significant, as well as the relation with the invasive depth in the muscle($P>0.05$). The level of the RARβ decreased with the increasing of the malignancy extent of the endometrial adenocarcinoma($P<0.05$), but there was no relationship between the level of the RARβ and the pathological stage, the histological classification, the invasive depth in the muscle($P>0.05$)respectively. *Conclusion*:There is close relation between the expression of the RARα and the development of the endometrial carcinoma. The defect of the RARβ and the high expression of the RARα indicates a bad prognosis of the endometrial carcinoma. Detection of these two is benefited receptors together for us to estimate the prognosis of the carcinoma.

【Key words】 Endometrial carcinoma;RARα;RARβ

子宫内膜癌是常见的妇女恶性肿瘤之一,近年来我国子宫内膜癌的发病率明显上升,并且呈年轻化趋势,常规的手术、化疗、放疗等治疗手段对中晚期子宫内膜癌患者的效果并不理想,其5年生存率未得到明显改善。研究表明维甲酸能够抑制子宫内膜癌细胞的生长和诱导子宫内膜癌细胞的分化[1,2]。本实验应用免疫组化方法研究48例子宫内膜癌中维甲酸受体α(Retinoic acid receptor α,RARα)及维甲酸受体β(Retinoic acid receptor β,RARβ)的表达,为子宫内膜癌的预后预测及内分泌治疗提供依据。

作者介绍:周 虹(1967-),女,讲师,硕士,研究方向:妇科肿瘤。

基金项目:重庆市卫生局课题(编号:03-2-063)。

1 材料和方法

1.1 材料

选自重庆医科大学附属第二医院病理科2001~2006年间手术标本的石蜡切片48例，所有病例术前均未接受放、化疗及激素治疗。其中原发性子宫内膜腺癌42例，腺鳞癌 6例。按FIGO(2000年)手术病理分期标准：Ⅰ期17例，Ⅱ期16例，Ⅲ~Ⅳ期15例；子宫内膜腺癌中高分化腺癌14例(FIGO Ⅰ级)，中分化腺癌15例(FIGO Ⅱ级)，低分化腺癌13例(FIGO Ⅲ级)。患者年龄30~62岁，平均(49.2±6.9)岁。

1.2 方法

1.2.1 试剂与方法 应用SABC法，S~P试剂盒购自福州迈新生物技术开发公司；兔抗人RARα单克隆抗体，由北京中杉金桥生物技术有限公司提供，稀释至1:200；鼠抗人RARβ单克隆抗体，由福州迈新生物技术公司提供，稀释至1:100。方法：石蜡切片脱蜡至水后，微波修复组织抗原，PBS漂洗；加过氧化酶阻断剂灭活内源性过氧化物酶活性，室温下孵育10 min；PBS漂洗后，滴加10%即用型阻断血清，室温下孵育5 min，滴加一抗，4℃冰箱过夜；PBS漂洗；滴加生物素标记的二抗；室温下孵育10 min；PBS漂洗； 滴加链亲和素—过氧化物酶溶液，室温下孵育10 min；PBS漂洗； 新鲜配制的DAB显色5~10 min，自来水冲洗，苏木素复染，中性树胶封固，光镜观察结果。

1.2.2 结果判断 凡肿瘤细胞的细胞核内出现棕黄色细颗粒状物质为阳性，将染色结果分为4级：(1)阴性"-"：无着色细胞；(2)弱阳性"+"：阳性细胞<25%；(3)中阳性"++"：阳性细胞25%~50%；(4)强阳性"+++"：阳性细胞>50%。染色+~+++均为阳性标本。

1.3 统计学处理

所有数据均用SPSS 12.0统计软件系统进行统计学处理，采用χ^2检验或Fisher精确概率法，以$P<0.05$为差异有统计意义。

2 结 果

2.1 免疫组织化学染色光镜观察结果

通过对原发性子宫内膜腺癌和腺鳞癌的免疫组织化学染色发现，RARα、RARβ在肿瘤细胞的细胞核中表达，核周呈均匀棕黄色颗粒。RARα、RARβ的阳性表达率分别为47.92%(23/48)、25%(12/48)，RARβ的表达明显低于RARα， 且RARβ的阳性表达均为弱阳性(+)(见图1~3)。

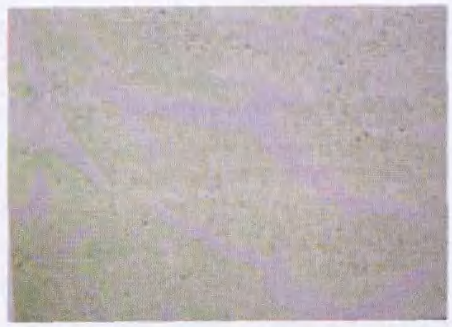


图1 子宫内膜腺癌的光镜观察(HE×100)



图2 子宫内膜腺癌RARα的阳性表达(S-P×200)

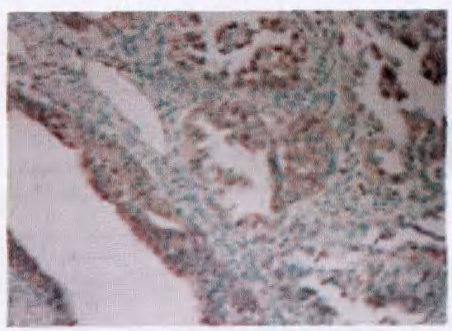


图3 子宫内膜腺癌RARβ的阳性表达(S-P×200)

2.2 RARα、RARβ在子宫内膜癌中的表达及其与临床病理特征的关系

从表1中可以看出，随子宫内膜癌手术病理分期的增加，RARα表达也呈上升趋势，差异有统计学意义($P=0.005$)。RARβ在Ⅰ期，Ⅱ期和Ⅲ~Ⅳ期阳性率经统计学处理，表达无差异($P>0.05$)。分化越低，RARβ的阳性率越低，差异有显著性($P=0.005$)。而RARα的阳性表达率呈递增趋势，差异有显著性($P<0.05$)。RARα、RARβ的表达与子宫内膜癌的组织学类型及子宫内膜癌Ⅰ期肌层侵润深度无关($P>0.05$)。

3 讨 论

维甲酸类化合物是维生素A的衍生物，通过激活其特异核受体(RARs、RXRs)蛋白来调控核基因的表达，在体内外对多种恶性肿瘤细胞的分化，增殖和凋亡起着重要的调节作用[3,4]。有关维甲酸受体在子宫内膜癌表达的研究较少，我们通过对子宫内膜癌的石蜡切片进行RARα、RARβ蛋白检测，了解RARα、RARβ在子宫内膜癌细胞核上的分布， 目的是为了

表 1 RARα、RARβ 与子宫内膜癌临床病理参数的关系

临床病理特征	n	RARα		P	RARβ		P
		−	+		−	+	
FIGO 分期							
Ⅰ	17	14	3(17.65%)		15	2(11.76%)	
Ⅱ	16	7	9(56.25%)	0.005	12	4(25.00%)	0.083
Ⅲ~Ⅳ	15	4	11(73.33%)		9	6(40.00%)	
组织学分级							
高	14	11	3(21.43%)		6	8(57.14%)	
中	15	7	8(53.33%)	0.005	12	3(20.00%)	0.012
低	13	2	11(84.62%)		12	1(7.69%)	
组织学类型							
腺癌	42	20	22(52.38%)	0.191	30	12(28.57%)	0.315
其它	6	5	1(16.67%)		6	0(0.00%)	
侵润肌层深度							
≤1/2	10	4	6(60.00%)	0.637	7	3(30.00%)	1.0
>1/2	7	4	3(42.90%)		5	2(28.60%)	

进一步探讨RARα、RARβ与子宫内膜癌恶性程度的相关性及其在子宫内膜癌发生、发展过程中的作用,对预测预后及防治效果评价提供客观指标。

不论是子宫内膜癌细胞株还是子宫内膜癌标本,RARα、RARβ蛋白在胞核均有分布。本研究发现,子宫内膜癌组织中存在RAR的表达异常。RARα的表达与手术病理分期,组织学分级有关,分期越晚,恶性程度越高,其阳性表达越高,差异有统计学意义(P=0.005),而与病理类型及肌层侵润深度无关。RARβ的表达随着子宫内膜腺癌组织分化程度的降低而下降(P<0.05),与手术病理分期、病理类型及肌层侵润深度无关,与Kiyoshi等[5,6]报道一致。本研究结果显示RARα、RARβ表达与子宫内膜癌Ⅰ期中肌层侵润深度无关,但因样本量太小,其统计学意义有待扩大样本含量进一步研究证实。

有作者报道[5,6]RARα、γ存在于子宫内膜增生和子宫内膜癌中,然而RARβ呈降调节。本研究结果表明,48例子宫内膜癌石蜡切片中,有23例不同程度的RARα蛋白呈阳性表达(47.92%),但是大约75%的子宫内膜癌细胞中RARβ蛋白不表达,并且其阳性表达均为弱阳性。RARα表达的阳性率明显高于RARβ,二者的表达呈负相关,与文献报道一致[6,7]。

RARβ是一种潜在的肿瘤抑制基因,本研究显示RARβ的丢失与肿瘤分化程度有关,提示在子宫内膜癌的早期就发生了RARβ的丢失,且一直维持在子宫内膜癌的发展过程中。因而推测RARβ表达缺失与子宫内膜癌的发生发展及恶性程度的增高有关,RARβ的丢失可能影响维甲酸抗肿瘤的作用。在头颈部癌、肺癌和Hela细胞株中,RARβ也呈低表达,转染RARβ的这些细胞株经维甲酸诱导后能产生凋亡。Touma SE等报道在头颈鳞癌、肾细胞癌等RARβ的表达被抑制,修复RARβ的活性,能够恢复这些细胞对RARβ的敏感性,有利于发挥RA对肿瘤细胞的生长抑制作用。

RARα高表达,RARβ低表达表示细胞增殖活跃,恶性程度高,预后差,相反,RARα低表达,RARβ高表达表示恶性程度低,预后佳,提示RARα、RARβ的表达情况可作为判断子宫内膜癌分化程度以及预后的较好指标。

本研究中有1例淋巴结转移,2例于术后1年复发,其RARα表达均呈强阳性,而RARβ不表达,推测二者和肿瘤的恶性程度有关,但本研究样本量太小,还需大样本及长期随访后得出确切结论。

参 考 文 献

[1] Saidi S A, Holland C M, Charnock-Jones D S, et al. In vitro and in vivo effects of the PPAR-alpha agonists fenofibrate and retinoic acid in endometrial cancer[J]. Mol Cancer, 2006, 28(5):13.

[2] Carter C A. Retinoic acid signaling through PI 3-kinase induces differentiation of human endometrial adenocarcinoma cells [J]. Exp Mol Pathol, 2003, 75(1):34-44.

[3] Merino R, Hurle J M. The molecular basis of retinoid action

论 著 文章编号:0253-3626(2008)11-1326-04

经枢椎体至寰椎侧块螺钉联合Gallie法内固定的生物力学研究

郭 亮,权正学,欧云生
(重庆医科大学附属第一医院骨科,重庆 400016)

【摘 要】目的:评价前路经枢椎体至寰椎侧块螺钉联合Gallie法内固定重建寰枢椎不稳的三维稳定性。方法:25具成人标本(C_{0-3}),随机分成5组:完整状态(Intact组)、齿状突Ⅱ型骨折(OTF组)、Magerl螺钉内固定术(PTS组)、前路经枢椎体至寰椎侧块螺钉内固定(ASM组)、前路经枢椎体至寰椎侧块螺钉联合Gallie法内固定术(ASMG组),每组5个标本。测定5种状态下的寰枢椎三维运动范围,并进行统计分析。结果:ASMG组、PTS组及ASM组都显著减少寰枢椎的三维运动范围;ASMG组与PTS组及ASM组在屈伸及左右侧弯方面有显著性差异($P<0.05$),在左右旋转方面无显著性差异($P>0.05$)。结论:前路经枢椎体至寰椎侧块螺钉联合Gallie法内固定在重建寰枢关节的稳定有独特的优势,更能控制屈伸及左右侧弯。为陈旧性寰枢椎不稳定或脱位患者提供了一种可靠的手术方式。

【关键词】寰枢关节;内固定;三维运动;稳定性;生物力学;重建
【中国图书分类法分类号】R683.2 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-11-28

Biomechanical study of fixation stability with anterior approach screw fixation through C_2 vertebral body to C_1 lateral mass and Gallie's technique

GUO Liang, et al
(*Department of Orthopdics, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*:To determine the three-dimensional stability of atlantoaxial reconstruction with anterior approach screw fixation through C_2 vertebral body to C_1 lateral mass and Gallie's technique for C_{1-2} instability.*Methods*:25 human cadaveric specimens were randomly divided into 5 groups.The three-dimensional range of motion C_1 relatively C_2 was measured under five different conditions, the intact state(intact group), odontoid tape Ⅱ fracture(group OTF), fixation with posterior C_{1-2} transarticular screw(group PTS), anterior approach screw fixation through C_2 vertebral body to C_1 lateral mass(group ASM), ASM and Gallie's technique(group ASMG). The obtained data were statistically analyzed. *Results*:The range of motion in all directions group ASMG, ASM and PTS was significantly decreased.There was significant difference among group ASMG, ASM and PTS in flexion/extension and lateral bendings by statistical analysis($P<0.05$), and no difference in axial rotation by statistical analysis ($P>0.05$). *Conclusion*:In vivo biomechanics studies showed that ASMG had unique superiority in the reconstruction of the atlantoaxial stability, especially in controlling the instability of flexion/extension and lateral bendings.It was one kind of reliable surgical choice for the treatment of the obsolete instability or dislocation of C_{1-2} joint.

【Key words】Atlantoaxial joint;Internal fixation;Three-dimensional range of motions;Stability;Biomechaniecs;Reconstruction

作者介绍:郭 亮(1975-),男,主治医师,硕士,研究方向:脊柱脊髓损伤、运动创伤。
通讯作者:权正学,男,教授,E-mail:quanzhx@sina.com。
基金项目:重庆市卫生局项目(05-2-166)。

in tumors[J]. Trends Mol Med,2003,9(12):509-511.
[4] 常淑芳,雷 玲,刘维超.全反式维甲酸对人子宫内膜腺癌细胞增殖抑制作用的研究[J].重庆医科大学学报,2005,30(6):787-790.
[5] Kiyoshi I,Takashi S,Takuya M,et al. Retinoid receptors in the human endometrium and its disorders:A possible modulator of 17β-hydroxysteroid dehydrogenase[J]. Clinical endocrinology &Metabolism, 2001,86(6):2721-2727.
[6] Li R,Saito T,Tanaka R,et al. Hypermethylation in promoter region of retinoic acid receptor-beta gene and immunohistochemical findings on retinoic acid receptors in carcinogenesis of endometrium [J]. Cancer Lett,2005,219(1):33-40.
[7] Holland C M,Saidi S A,Evans A L,et al Transcriptome analysis of en dometrial cancer identifies peroxisome proliferator-activated receptors as potential therapeutic targets[J]. Mol Cancer Ther,2004,3 (8):993-1001.
[8] Touma S E,Goldberg J S,Moench P.Retinoic acid and the histone deacetylase inhibitor trichostatin a inhibit the proliferation of human renal cell carcinoma in a xenograft tumor model[J].Clin Cancer Res,2005,11(9):3558-3566.

(责任编辑:关蕴良)