维普资讯 http://www.cqvip.com

437-439

40

文章编号：0253-3626(2000)04-0437-03 子宫平滑肌肿瘤 细胞增殖 生物学行为

子宫平滑肌肿瘤细胞增殖研究现状

宁 燕 综述；米 桑 审校

（重庆医科大学基础医学院病理教研室 重庆 400016）

R737.33.2

中国图书分类法分类号：R730.2 文献标识码：B 收稿日期：1999-04-09

子宫平滑肌肿瘤是最常见的妇科肿瘤，30岁以上妇女发生率为20%～30%；子宫平滑肌肉瘤则较少见，约占子宫恶性肿瘤的1.8%，其死亡率高，患者生存率为17%～39%，即使确诊时肿瘤仅局限于子宫，其生存率也仅为20%～67%[1,2]。学者们对子宫良、恶性平滑肌肿瘤的诊断标准提出了许多不同的看法，本文主要对子宫平滑肌肿瘤的细胞增殖活性与其生物学行为及预后关系进行探讨，并综述如下：

1 核分裂像数

是评价细胞增殖最简单、最直观的指标。在细胞周期中，M期是唯一能通过形态学观察被识别的，学者们通过计数此期细胞核分裂数了解细胞增殖活性。自1966年Taylor和Norris提出，以子宫平滑肌肿瘤瘤细胞生长最活跃处计数10个高倍视野(HPF)中平均核分裂数，以核分裂10/10HPF进行区分，>10/10HPF即为恶性。但核分裂能否作为诊断良恶性子宫平滑肌肿瘤的指标，一直存在争论。大多数学者认为不能把核分裂数作为诊断的唯一指标，因为切片厚度、高倍视野面积、组织固定时间、方式以及观察者之间的差异均有影响[4,5]。因此学者们认为应从核分裂数、细胞异型性及有无凝固性坏死等多方面综合测定，决定其良恶性[3,6]。1997年，刘彤华[7]把Bell、Hendrickson等学者对子宫平滑肌肿瘤提出的诊断标准进行了总结，子宫平滑肌肉瘤的诊断方案包括：（1）细胞异型性中～重度(++～+++)，核分裂活跃(≥10/10HPF)，有或无肿瘤细胞凝固性坏死；（2）细胞异型性中～重度(++～+++)，同时有肿瘤细胞凝固性坏死；（3）细胞异型性轻度(+)，但核分裂活跃(≥10/10HPF)，同时有肿瘤细胞凝固性坏死；（4）细胞异型性轻度(+)，核分裂5-10/10HPF，同时有肿瘤细胞凝固性坏死，边界浸润。

2 免疫组化技术

免疫组化法检测细胞增殖较其它方法有更大的优越性，因其稳定了细胞和组织结构，方法简单、快速。

2.1 Ki-67

是目前评价细胞周期相关抗原的最佳标记物。Ki-67抗原是核基质中的一种成分，与细胞周期变化密切相关，除G0期外，均有Ki-67抗原表达，此抗原在S期后期开始升高，在G2、M期达到高峰[8~10]。Gerdes等[11]采用免疫组化和分子生物学技术检测Ki-67抗原，表明：Ki-67抗原是分子量为345kd、395kd的双链非组蛋白分子，此双链分子仅在增殖细胞的提取物中检测到，而静止细胞则缺乏此抗原。新Ki-67抗体MIB-1在福马林固定、石蜡包埋组织中的应用，取代了Ki-67抗体仅应用于新鲜或冰冻组织的局限性[12,13]。Amada等[14]对51例子宫平滑肌肉瘤和平滑肌瘤(富于细胞型、奇异型)的细胞增殖活性进行分析后发现：MIB-1指数在子宫良、恶性平滑肌肿瘤间有显著统计差异性，其增殖细胞的数量有助于区分子宫良、恶性平滑肌肿瘤。Jeffers等[3]分析23例子宫平滑肌肉瘤和10例恶性潜能未定的子宫平滑肌瘤(SMTUMP)，子宫平滑肌肉瘤Ki-67指数明显高于SMTUMP，且Ki-67指数与平滑肌肉瘤的核分裂数及分裂率有相关性，而SMTUMP无此相关，Jeffer支持Amada的结论，Ki-67指数可作为子宫良、恶性平滑肌肿瘤分类的一个指标，但作者发现Ki-67与患者临床预后无相关性，不能为患者临床预后提供有用的信息。

2.2 PCNA(增殖细胞核抗原)

又称周期蛋白，是一组嗜酸非组蛋白，分子量在33kd-36kd之间，静止细胞中含量很少，G1晚期开始增加，S期达高峰，G2、M期明显下降，它作

作者介绍：宁 燕（1972- ），女，博士生

维普资讯 http://www.cqvip.com

为DNA聚合酶δ的辅助蛋白，参与DNA合成，在SV40复制时，也是DNA先导链合成所必需的，因此它可作为评价细胞增殖状态的一个指标[11,15]。1978年，Miyachi首先报道了系统性红斑狼疮患者血清中有一种自身抗体与PCNA反应、自此研制出多种抗PCNA抗体广泛用于病理学研究。PCNA免疫组化研究在子宫平滑肌肿瘤中报道极少，国外学者对乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌等进行PCNA免疫组化检测发现：(1)PCNA与肿瘤分极有关。级别越高，PCNA阳性率越高；(2)PCNA与预后有关。阳性率低的肿瘤，病人存活时间长，可作为预后指标；(3)与疾病的分期有关。慢性白血病患者，进展期PCNA阳性率比早期高[15]。Amada等[14]采用免疫组化技术分析51例子宫平滑肌肿瘤PCNA表达，研究表明：PCNA指数和MIB-1一样，代表增殖周期中增殖细胞的数量在良、恶性子宫平滑肌肿瘤间有显著统计学差异。

2.3 NORs(核仁形成体部位)

是核内与转录rRNA有关的环状DNA片段，位于具近端着丝粒的染色体上，每一个具近端着丝粒的染色体载有2个NORs，银染色显示NORs与DNA聚合酶Ⅰ、C23、B23蛋白有关，这些NORs相关蛋白，经银染可在镜下观察到，故称AgNORs(核仁形成体部位嗜银蛋白)[10]。Crocker首先将AgNORs技术用于病理学研究。有的作者研究发现：细胞间期AgNORs计数与细胞增殖明显相关，认为可作为评价细胞增殖的一个指标[10,16]。Trere等[16]对25例不同来源及2例甲状腺非肿瘤性疾病进行AgNORs染色及Ki-67、BrdU(溴脱氧尿嘧啶)免疫染色表明，AgNORs与Ki-67指数、BrdU标记指数显著线性相关，与Derenzini[17]的研究结果相似，均认为AgNORs可作为一种简单、便宜、可靠的评价细胞增殖的指标。Boquist[18]定量分析AgNORs在子宫内膜、肌层以及子宫平滑肌瘤、平滑肌肉瘤中的表达，发现子宫平滑肌肉瘤的平均AgNORs指数显著高于正常子宫内膜和肌层组织，子宫平滑肌瘤AgNORs指数与正常子宫肌层无显著统计学差异，而子宫平滑肌肉瘤AgNORs指数显著高于子宫肌层和子宫平滑肌瘤，同时AgNORs数和核分裂数在子宫平滑肌肉瘤具有显著相关节性，作者认为AgNORs计数可作为子宫肿瘤分类，分化的有用辅助手段。

3 流式细胞术

是一种自动定量DNA含量(倍体状态)和分析细胞周期分布的技术。它不仅快速、简便，还具有如下优点：检测所需细胞少，可对同一样品同时进行多参数分析，快速而详尽地对细胞群体进行测定。诸多研究报道，流式细胞术对增殖评价具有预后价值、尤其是对高分化肿瘤[19,20]。Malustron等[19]采用流式细胞术对37例子宫肉瘤回顾分析，平均S期细胞数占总细胞数15%±9.5%；非整倍体肿瘤的S期细胞数比整倍体肿瘤高三倍。子宫肉瘤患者中、有S期细胞数升高的，其预后比无S期细胞数升高的差、而且，升高的S期细胞数及非整倍体数与显著降低的五年生存率密切相关。Amada等[14]采用流式细胞术对51例子宫平滑肌肿瘤行DNA倍体分析后发现，子宫平滑肌瘤不存在DNA非整倍体，而22例平滑肌肉瘤中有12例有DNA非整倍体峰、认为DNA倍体分析有助于区分子宫良、恶性平滑肌肿瘤。Peters Ⅲ[20]与Jeffers[3]则提出了不同的意见、认为DNA倍体分析与子宫平滑肌肿瘤的良恶性无关，子宫平滑肌肿瘤中DNA整倍体者预后较非整倍体好、通过非变量和多变量分析：DNA倍体状态与子宫平滑肌肿瘤预后显著相关。Nola等[21]研究子宫恶性间叶肿瘤中DNA倍体与预后的关系后指出，对子宫内膜肿瘤最有效的预后因素是DNA指数，而子宫平滑肌肉瘤则是临床分期。

4 其 它

尚有一些物质用于细胞增殖状态研究，如3H胸腺嘧啶核苷、溴脱氧尿嘧啶(BrdU)，这些物质应用有一定局限性：3H胸腺嘧啶核苷为放射性物质，具有放射性物质的一切副作用、且方法繁杂，费时长；BrdU需静脉给药，有时会发生可逆性中毒，抑制粒细胞或皮肤过敏[22]。目前尚未见此两种物质在子宫平滑肌肿瘤中的报道。

参 考 文 献

[1] Niemann TH. Raab SS. Lenel JC. P53 protein overexpression in smooth muscle tumors of the uterus[J]. Hum Pathol. 1995;26:375-379.

[2] Vos. SD. Wilczynski SP.Heischhacker M. P53 alterations in

维普资讯 http://www.cqvip.com

uterine leiomyosarcomas versus leiomyomas[J]. Gynecol Oncol, 1994;54:205-210.

[3] Jeffers MD,Oakes SJ, Richmond JA. Proliferation, ploidy and prognosis in uterine smooth muscle tumors[J]. Histopathol, 1996;29:217-223.

[4] Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms, a clinicopathologic study of 213 cases[J]. Am J Surg Pathol,1994;18(6): 535-558.

[5] Oconnor DM,Norris HJ. Mitotically active Leiomyomas of the uterus[J]. Hum Pathol, 1990;21:223-227.

[5] 刘彤华. 提高对子宫平滑肌肿瘤的认识[J]. 中华病理学杂志, 1996;25(5):259-262.

[6] 李川军. 现代诊断病理学年鉴[M]. 香港：Springer-Verlag Singapore Pte. Ltd,1997;62-67.

[7] Konomoto T,Fukula T,Hayashi K,et al.Leiomyosarcoma in soft tissue: examination of P53 status and cell proliferating fators in different locations[J]. Hum Pathol,1998;29(1):74-81.

[8] Yang P,Hirose T,Hasegawa T,et al. Prognostic implication of the P53 protein and ki-67 antigen immunohistochemistry in malignant fibrous histocytoma[J]. Cancer,1995,76:618-625.

[9] Hall PA, Levison DA. Review: assessment of cell proliferation in histological Material[J]. J Pathol, 1990:43:184-192.

[11] Gerdes J, Li L, Schlueter C. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67[J]. Am J Pathol, 1991:138:867-873.

[12] Rudolph P,Peters J,Lorenz D,et al. Correlation between mitotic and ki-67 labeling indices in paraffin-embedded carcinoma specimens[J]. Hum Pathol, 1998;29(11):1216-1222.

[13] Sawhney N, Hall PA. Ki67 — structure, function, and new antibodies[J]. J Pathol, 1992;168:161-162.

[14] Amada S, Nakano H, Tsuneyoshi M. Leiomyosarcoma versus bizarre and cellular leiomyomas of the uterus:a comparative study based on the MIB-1 and proliferating cell nuclear antigen indices. P53 expression, DNA flow cytometry. and muscle specific actins[J]. Int J Gynecol Pathol, 1995;14:134-142.

[15] 黄杰雄，黄致治. 增殖细胞核抗原的研究进展[J]. 国外医学生理、病理科学与临床分册，1994;14(1):9-11.

[16] Trere D, Farabegoli F, Cancellieri A. AgNOR area in interphase nuclei of human tumours correlates with the proliferative activity evalvated by bromodeoxyuridine labelling and Ki-67 immunostaining[J]. J Pathol, 1991;165:53-59.

[17] Derenzini M, Pession A, Trere D. Quantity of nucleolar silver stained proteins is related to proliferating activity in cancer cells[J]. Lab Invest, 1990;63(1):137.

[18] Boquist LLV. Nucleolar organizer regions in uterine sarcomas[J]. Virchows Archiv A Pahtol Anat, 1992;420:353-358.

[19] Malmstrom H, Schmidt H, Persson PG. Flow cytometric analysis of uterine sarcoma: Ploidy and S-phase rate as prognostic indicators[J]. Gynecol Oncol, 1992;44:172-177.

[20] Peters III WA, Howard DR, Andersen WA. Deoxyribonucleic acid analysis by flow cytometry of uterine leiomyosarcomas and smooth muscle tumors of uncertain malignant potential[J]. Am J Obstet Gynecol, 1992;166:1646-1654.

[21] Nola M, Babic D, Llic J. Prognostic parameters for survival of patients with malignant mesenchymal tumors of the uterus[J]. Cancer, 1996:78:2543-2550.

[22] Kawakita N, Seki S, Sakaguchi H. Analysis of proliferating hepatocytes using a monoclonal antibody against proliferating cell nuclear antigen/cyclin in embedded tissues from various liver diseases fixed in formaldehyde[J]. Am J Pathol, 1992; 140 (2): 513-520.