维普资讯 http://www.cqvip.com

第21卷 第4期 重庆医科大学学报 Vol.21 No.4
1996 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1996

子宫内膜良恶性病变 bcl－2,p53蛋白表达的免疫组化研究

病理学教研室 刘 斌 沈际焜 彭真年

提 要 用ABC免疫组化方法观察85例子宫内膜良恶性病变bcl－2和p53蛋白的表达，结果：各型子宫内膜增生bcl－2高表达，p53阴性表达，子宫内膜典型腺癌Ⅰ级、Ⅱ级和Ⅲ级bcl－2阳性分别为16/20例，5/8例和2/7例，显示bcl－2表达随典型腺癌分化程度降低而降低($P<0.05$)，p53阳性分别为3/20例，3/8例和4/7例，显示p53蛋白表达随典型腺癌分化程度降低而升高($P<0.05$)。子宫内膜癌bcl－2和p53蛋白表达呈负相关，结果还提示，bcl－2和p53可能对宫内膜癌具有重要作用。

关键词 bcl－2;p53;子宫内膜癌;子宫内膜增生;免疫组织化学
中图分类号 R737.33

近年来研究显示，与细胞凋落(apoptosis)有关的原癌基因bcl－2和抑癌基因p53在肿瘤发生发展中具有重要作用。本文旨在应用免疫组化ABC法研究子宫内膜良恶性病变bcl－2和p53蛋白的表达规律。

1 材料与方法

1.1 材料 按照刘彤华主编《诊断病理学》诊断标准，从我室1989－1993年外检病理标本归档石蜡组织中选取子宫内膜增生33例，子宫内膜癌52例，组织学类型见表一。所有标本经10％甲醛固定，石蜡包埋，5μm连续切片。

1.2 免疫组化染色 采用ABC－DAB免疫酶组化法，操作过程按常规。bcl－2单抗(bcl－2,124，工作浓度1:60)，p53单抗(p53,DO－7,工作浓度1:50)均为DAKO公司产品。ABC试剂盒由华美公司提供。设阳性和阴性对照。

1.3 染色结果判定 阳性细胞胞浆或核呈棕黄色。bcl－2按染色强度判定：不着色为阴性，淡棕黄色为弱阳性，深棕黄色为强阳性，中度阳性着色介于弱至强阳性之间，p53按阳性细胞百分率判定：0％为"－－"，＜10％为"＋"，10～50％为"＋＋"，＞50％为"＋＋＋"。

1.4 统计学方法 采用x^2检验。

2 结果

2.1 子宫内膜良恶性病变bcl－2表达 见表1。



图1 宫内膜腺囊性增生，腺上皮bcl－2强阳性。ABC－DAB法×200

33例宫内膜增生腺体的胞浆均呈阳性

维普资讯 http://www.cqvip.com

表1 子宫内膜良恶性病变组织学类型及bcl-2蛋白表达

组织学类型	n	阴性	弱阳性	中度阳性	强阳性
子宫内膜增生					
单纯性	5			2	3
腺囊性	7			3	4
腺瘤样	9		2	1	6
非典型性	12		4	2	6
子宫内膜癌					
典型腺癌					
Ⅰ级	20	4	8	8	
Ⅱ级	8	3	3	2	
Ⅲ级	7	5	2		
腺棘癌	4	1	1	1	1
腺鳞癌	6	2	2		2
浆液性乳头状腺癌	2		1	1	
粘液腺癌	1			1	
透明细胞癌	1	1			
鳞癌	3	3			

腺棘癌和腺鳞癌以腺癌成分的表达为准。

染色，以强至中度阳性为主(图1)。典型腺癌Ⅰ级16/20例中度至弱阳性，Ⅱ级5/8例弱至中度阳性，Ⅲ级2/7例弱阳性，Ⅰ级与Ⅲ级相比较有显著差异($P<0.05$)，Ⅰ级与非典型性增生相比较差异无显著性($P>0.05$)。其余类型宫内膜癌10/17例阳性，以弱至中度阳性为主。阳性物质呈细颗粒状，分布于肿瘤细胞浆。

2.2 子宫内膜良恶性病变p53蛋白表达 见表2。

33例宫内膜增生均为阴性。典型腺癌Ⅰ级3/20例，Ⅱ级3/8例，Ⅲ级4/7例阳性，Ⅰ级与Ⅲ级相比较有显著差异($P<0.05$)，其余类型宫内膜癌12/17例阳性。阳性物质呈细颗粒状，分布于肿瘤细胞核(图2)。

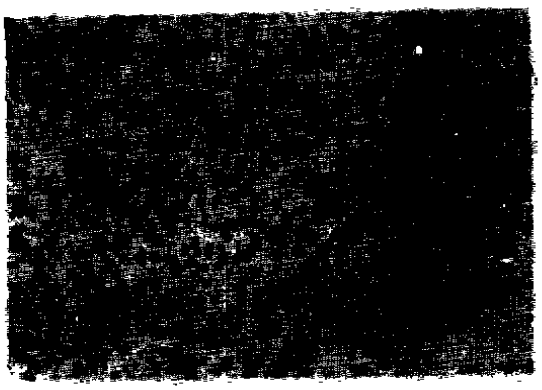


图2 宫内膜典型腺癌(Ⅲ级)，瘤细胞p53^{+}$^{+}$$^{+}$$^{+}$，ABC-DAB法 ×200

2.3 子宫内膜癌bcl-2与p53蛋白表达的关

维普资讯 http://www.cqvip.com

系

由表3可见，19例bcl－2阴性宫内膜癌中13例p53蛋白阳性，33例bcl－2阳性宫内膜癌中9例p53蛋白阳性，两者相比较差异极为显著($P<0.005$)。

3 讨论

3.1 bcl－2蛋白在子宫内膜良恶性病变的表达特性

Gompel[1]报道5例典型子宫内膜增生都有bcl－2高表达。本文用免疫组化方法检测的结果，bcl－2在33例宫内膜增生都阳性表达，以强至中度阳性为主，表明宫内膜增生bcl－2高表达。

目前，bcl－2在上皮性恶性肿瘤的表达已有一些研究。据文献报道，在前列腺癌[2]，乳腺癌[3,4,6]，甲状腺癌[5]等恶性肿瘤都发现有bcl－2表达，但表达的结果不一致。本文研究发现，子宫内膜癌也具有bcl－2表达，与宫内膜增生比较，宫内膜癌bcl－2表达较低。宫内膜典型腺癌Ⅰ级16/20例，Ⅱ级5/8例，Ⅲ级2/7例bcl－2阳性，Ⅰ级与Ⅲ级相比较差异显著($P<0.05$)，提示宫内膜典型腺癌bcl－2表达与癌分化程度有关，其表达随癌组织分化降低而降低。宫内膜典型腺癌Ⅰ级bcl－2表达与非典型性增生相比较，差异无显著性($P>0.05$)，表明bcl－2不能作为两者之间的鉴别指标。

Doglioni[3]和Leek[4]等在乳腺癌免疫组化研究中发现，bcl－2表达与雌激素受体相关，提出bcl－2表达受雌激素调节的观点。Yoshinori[7]等报道，正常子宫内膜bcl－2表达在增生早、中、晚期分别为弱、中度和强阳性，进入分泌期转为阴性，与月经周期中

表2 子宫内膜良恶性病变p53蛋白表达

组织学类型	n	－	＋	＋＋	＋＋＋
子宫内膜增生					
单纯性	5	5			
腺囊性	7	7			
腺瘤样	9	9			
非典型性	12	12			
子宫内膜癌					
典型腺癌					
Ⅰ级	20	17	1	1	1
Ⅱ级	8	5	1		2
Ⅲ级	7	3	1		3
腺棘癌	4	2	1	1	
腺鳞癌	6	2		3	1
浆液性乳头状腺癌	2			2	
粘液腺癌	1	1			
透明细胞癌	1		1		
鳞癌	3		1	1	1

腺棘癌和腺鳞癌以腺癌成分的表达为准。

维普资讯 http://www.cqvip.com

表3 子宫内膜癌bcl－2与p53蛋白表达的关系

组织学类型	n	B(＋)P(＋)	B(＋)P(－)	B(－)P(＋)	B(－)P(－)
典型腺癌					
Ⅰ级	20	1	16	2	2
Ⅱ级	8	1	4	2	1
Ⅲ级	7	1	1	3	2
腺棘癌	4	2	1		1
腺鳞癌	6	2	2	2	
浆液性乳头状腺癌	2	2			
粘液腺癌	1		1		
透明细胞癌	1			1	
鳞癌	3			3	
合计	52	9	24	13	6

"B"代表bcl－2;"P"代表p53。腺棘癌和腺鳞癌以腺癌成分的表达为准。

雌孕激素的变化相似。普遍认为，大部分宫内膜增生和大部分宫内膜癌与雌激素异常作用有关，结合本文的实验结果，我们认为宫内膜增生和宫内膜癌bcl－2的表达与雌激素有关，并且bcl－2在子宫内膜良恶性病变中具有作用。宫内膜非典型性增生被认为是癌前病变，bcl－2抑制凋落的功能提示bcl－2表达的升高发生在癌变早期，其表达延长了细胞的寿命，使细胞有机会获得遗传物质的突变而致癌变。

3.2 p53蛋白在子宫内膜良恶性病变的表达特性

Kohler[5]〔7〕17例子宫内膜增生(包括单纯增生36例，复杂增生40例，非典型性增生41例)及30例宫内膜癌进行PCR检测，所有宫内膜增生均未发现p53基因突变，30例宫内膜癌10%有p53基因突变，认为p53基因突变是导致宫内膜癌发生的较晚期因素。用免疫组化方法检测宫内膜癌p53蛋白过度表达的发生率文献报道为20～47%。Enomoto[8]报道40例宫内膜癌中9例(22.5%)有p53基因突变、癌组织分化差者p53基因突变率明显高于分化好者。

本文用免疫组化方法检测的结果，33例各型宫内膜增生均无p53蛋白过度表达，表明宫内膜增生无p53基因改变，也提示p53基因改变在宫内膜癌发生过程中出现较晚，我们同意Kohler的观点。

52例宫内膜癌22例p53阳性，其中典型腺癌10/35例，其余类型内膜癌12/17例，提示后者p53蛋白过度表达率较高，由于本文后者例数较少，有待进一步研究。10例p53阳性典型腺癌中Ⅰ级3/20例，Ⅱ级3/8例，Ⅲ级4/7例，Ⅰ级与Ⅲ级相比较差异显著($P<0.05$)，表明p53蛋白过度表达与典型腺癌组织分化程度有关，癌组织分化差者

维普资讯 http://www.cqvip.com

p53蛋白过度表达率比分化好者高，我们的结论与Enomoto报道相符。

3.3 子宫内膜癌bcl－2与p53蛋白表达的关系

据极少量文献报道，bcl－2与p53蛋白的表达在一些肿瘤如乳腺癌，非何杰金氏淋巴瘤，甲状腺癌，前列腺癌中呈负相关[3,4,5,6,10]。本文52例宫内膜癌bcl－2和p53蛋白表达的结果，19例bcl－2阴性宫内膜癌有13例p53阳性，33例bcl－2阳性宫内膜癌仅9例p53阳性，两者差异极为显著($P<0.005$)，表明宫内膜癌bcl－2与p53蛋白表达呈负相关。

Haldar[6]研究认为，突变形(mut－type)p53可以通过抑制起始转录或改变mRNA的稳定性或加工过程下降调节(down－regulation)bcl－2的表达。Miyashita[11]通过转基因实验证实，bcl－2基因有一负应答(negative response)成分，通过它，p53可以直接或间接下降调节bcl－2基因的表达。子宫内膜癌bcl－2与p53蛋白表达呈负相关是否由这些机制所致尚待研究。

bcl－2和突变型p53蛋白都具有抑制细胞凋落的作用，前述bcl－2，p53在子宫内膜良恶性病变的表达特性，bcl－2和p53蛋白表达呈负相关关系，提示细胞凋落的被抑制可能对宫内膜肿瘤具有重要作用，弄清它们的关系对肿瘤的研究以及防治等可能具有帮助。

参 考 文 献

1.Gompel A,et al.Am J Pathol 1994;144:1195
2.Colombel M,et al.Am J of Pathol 1993;143:390
3.Doglioni C, et al.Virchows Archiv 1994;424:47
4.Leek RD,et al.Br J Cancer 1994;69:135
5.Haldar S,et al.Cancer Res 1994;54:2095
6.Pilotti S,et al.J Pathol 1994;172:337
7.Yoshinori O,et al.Lancet 1994;344:28
8.Kohler MF,et al.Am J Obstet Gynecol 1993;169:690
9.Enomoto T,et al.Cancer Res 1993;53:1883
10.Pezzella F,et al.Histopathology 1993;22:39
11.Miyashita T,et al.Cancer Res 1994;54:3131

(收稿日期 1996－06－14)

EXPRESSION OF BCL－2 AND P53 PROTEIN IN BENIGH AND MALIGNANT ENDOMETRIAL LESSIONS AN IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY

Liu Bin,et al

Dept.of Pathology

The expression of bcl－2 and p53 in endometrial hyperplasia (33 cases) and carcinoma(52 cases) was detected by immunohistochemical staining.Intense bcl－2 expression and p53 negation were found in all types of endometrial hyperplasia.16/20 of Grade 1 adenocarcinoma,5/8 of Grade 2 and 2/7 of Grade 3 were bcl－2－positive.3/20 of Grade 1 adenocarcinoma,3/8 of Grade 2 and 4/7 of Grade 3 were p53－positive.There was a statistically significant difference of bcl－2 positivity or p53 positivity between Grade 1 and Grade 3 adenocarcinoma($P<0.05$).It correlated with the differentiation of adenocarcinoma.A significant negative correlation was found between bcl－2 and p53 immunostaining in endometrial carcinoma.

KEY WORDS Uterine endocarcinoma;Endometrial hyperplasia;Bcl－2;p53;Immunohistochemistry