

脂联素和骨钙素在子宫内膜组织中表达及其临床意义*

顾佳士¹, 叶慧英², 戴海燕¹, 朱建龙¹, 郭丽梅¹

上海市浦东医院/复旦大学附属浦东医院:1. 妇产科;2. 病理科, 上海 201399

摘要:目的 探讨脂联素和骨钙素在子宫内膜组织中的表达及其临床意义。方法 采用免疫组化法检测 40 例子宫内膜癌(内膜癌组)、30 例增生子宫内膜(增生内膜组)及 30 例正常子宫内膜(正常内膜组)患者的脂联素和骨钙素阳性表达率并进行比较分析。结果 正常内膜组、增生内膜组和内膜癌组脂联素和骨钙素阳性表达率逐渐降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。脂联素的表达和子宫内膜癌的肿瘤病理类型、临床分期、淋巴结转移及肌层浸润深度无关($r = 0.014, 0.002, 0.172, 0.032, P > 0.05$)。骨钙素的表达和子宫内膜癌的肿瘤病理类型相关($r = 0.455, P < 0.05$), 但和临床分期、淋巴结转移和肌层浸润深度无关($r = 0.153, 0.024, 0.051, P > 0.05$)。内膜癌组脂联素的表达水平与骨钙素的表达水平呈正相关($r = 0.307, P < 0.05$)。结论 脂联素、骨钙素的表达在子宫内膜癌的发生和发展过程中起到重要作用, 二者联合检测可为子宫内膜癌的早期诊断、治疗和预后提供新的思路 and 理论依据。

关键词: 子宫内膜癌; 脂联素; 骨钙素

中图法分类号: R737.33

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)23-3393-03

Expression of adiponectin and osteocalcin in human endometrial tissue and their clinical significance*

GU Jiashi¹, YE Huiying², DAI Haiyan¹, ZHU Jianlong¹, GUO Limei¹

1. Department of Obstetrics and Gynecology; 2. Department of Pathology, Shanghai

Pudong Hospital/Pudong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201399, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinical significance of adiponectin and osteocalcin in human endometrial tissue. **Methods** The positive expression rates of adiponectin and osteocalcin in 40 cases of endometrial carcinoma (endometrial carcinoma group), 30 cases of hyperplasia endometrium (hyperplasia endometrium group) and 30 cases of normal endometrium (normal endometrium group) were analyzed and compared by immunohistochemical method. **Results** The positive expression rates of adiponectin and osteocalcin decreased gradually in the normal endometrial group, the hyperplasia endometrial group and the endometrial carcinoma group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Adiponectin expression was not associated with the pathological type, clinical stage, lymph node metastasis, or muscle invasion depth of endometrial carcinoma ($r = 0.014, 0.002, 0.172, 0.032, P > 0.05$). The expression of osteocalcin was correlated with the tumor type of endometrial carcinoma ($r = 0.455, P < 0.05$), but not with clinical stage, lymph node metastasis, or muscular invasion ($r = 0.153, 0.024, 0.051, P > 0.05$). The expression level of adiponectin was positively correlated with the expression level of osteocalcin in endometrial carcinoma group ($r = 0.307, P < 0.05$). **Conclusion** The expression of adiponectin and osteocalcin plays an important role in the occurrence and development of endometrial carcinoma. Combined detection of adiponectin and osteocalcin can provide new ideas and theoretical basis for the early diagnosis, treatment and prognosis of endometrial carcinoma.

Key words: endometrial carcinoma; adiponectin; osteocalcin

子宫内膜癌是指原发于子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤, 是女性生殖道三大恶性肿瘤之一^[1]。肥胖和胰岛素抵抗是子宫内膜癌发生、发展的高危因素^[2]。脂联素为脂肪因子, 与肥胖、高血压、糖尿病等多种临床疾病相关, 且被证实参与多种妇科肿瘤的发生、发展^[3]。另有研究证实, 骨钙素可通过促进脂联

素的分泌从而增强胰岛素基因蛋白表达并改善胰岛素的敏感性, 参与调节能量代谢^[4]。本研究通过检测子宫内膜癌组织中脂联素和骨钙素的表达情况, 探讨其与子宫内膜癌之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2019 年 1 月上

* 基金项目: 上海市浦东新区卫生健康委员会优秀青年医师培养计划项目(PWRq2015-18); 上海市浦东新区卫生健康委员会学科建主攻课题(PWZzb2017-31)。

作者简介: 顾佳士, 男, 主治医师, 主要从事宫腔及宫颈疾病的研究。

海市浦东医院收治的 40 例子宫内膜癌患者作为内膜癌组,年龄为 42~75 岁,平均(55.23±5.74)岁。另选取同期在本院确诊为子宫内膜不典型增生的 30 例患者作为增生内膜组,年龄为 40~63 岁,平均(57.23±3.25)岁;以及选取同期因子宫肌瘤在本院行全子宫切除术且术后诊断为正常子宫增殖期内膜的 30 例患者作为正常内膜组,年龄为 50~69 岁,平均(58.43±8.21)岁。所有患者均不合并其他恶性肿瘤、糖尿病、高血压及代谢性疾病,术前也均未接受放、化疗及内分泌方面治疗。所有标本均经甲醛固定,石蜡包埋并经过两名以上病理科医生复诊确认,本研究经过医院伦理委员会的批准,患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 免疫组化染色 将标本蜡块切片,厚 4 μm,脱蜡、水化,抗原热修复,阻断内源性过氧化物酶,滴加一抗和二抗,行 PV-6000 免疫组化染色。脂联素和骨钙素兔抗人多克隆抗体及 SP 试剂盒均购自上海容成生物技术有限公司。

1.2.2 免疫组化结果判定 脂联素和骨钙素的细胞质或细胞膜被染成黄色即判定为阳性细胞。技术方法采用半定量法。在高倍光镜(200 倍)下随机选取 5 个视野,计算每个视野的阳性细胞所占百分比、染色强度并进行评分,如果染色强度评分与阳性细胞所占百分比评分之积≥3 分即为免疫反应阳性,<3 分即为免疫反应阴性^[5]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计数资料采用 χ^2 检验,相关性分析采用线性回归分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组脂联素及骨钙素阳性表达率比较 正常内膜组、增生内膜组和内膜癌组脂联素和骨钙素阳性表达率逐渐降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。内膜癌组与增生内膜组脂联素和骨钙素阳性表达率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);正常内膜组与增生内膜组脂联素和骨钙素阳性表达率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组的脂联素及骨钙素阳性表达率比较[n(%)]			
组别	n	脂联素	骨钙素
内膜癌组	40	13(32.50)	18(45.00)
增生内膜组	30	23(76.67)	22(73.73)
正常内膜组	30	26(86.67)	24(80.00)

2.2 内膜癌组脂联素和骨钙素的表达与临床病理参数之间的关系 内膜癌组脂联素的表达与肿瘤病理类型、临床分期、淋巴结转移及肌层浸润深度无关($r=0.014、0.002、0.172、0.032,P>0.05$)。内膜癌组骨钙素的表达和肿瘤病理类型相关($r=0.455,P<0.05$),但与肿瘤的临床分期、淋巴结转移及肌层浸润深度无关($r=0.153、0.024、0.051,P>0.05$)。见表 2。

表 2 内膜癌组脂联素和骨钙素的表达与临床病理参数之间的关系(n)

临床病理参数	n	骨钙素		χ_1^2	P_1	脂联素		χ_2^2	P_2
		阳性	阴性			阳性	阴性		
病理类型									
内膜样腺癌	23	7	16	4.639	0.031	7	18	0.615	0.433
其他类型	17	11	6			6	9		
临床分期									
Ⅰ～Ⅱ	27	11	16	0.609	0.435	9	18	0.000 *	1.000
Ⅲ～Ⅳ	13	7	6			4	9		
淋巴结转移									
无	26	10	16	1.283	0.257	7	19	1.053	0.305
有	14	8	6			6	8		
肌层浸润深度									
浅肌层	24	10	14	0.269	0.604	10	14	1.372 *	0.241
深肌层	16	8	8			3	13		

注:*表示连续校正的 χ^2 检验。

2.3 内膜癌组脂联素与骨钙素的相关性 内膜癌组脂联素的表达水平与骨钙素的表达水平呈正相关($r=0.307,P<0.05$)。

3 讨论

脂联素是由内脏脂肪分泌的一种脂肪细胞因子。人脂联素的基因全长 16 kbp,包含了 3 个外显子和 2 个内含子,定位于 3q27 染色体^[6]。有研究表明,脂联

素除了由脂肪细胞分泌,多种细胞如肝细胞、骨骼细胞、胎盘组织等也分泌少量的脂联素,低水平的脂联素与肥胖、2 型糖尿病、胰岛素抵抗和子宫内膜癌的发生密切相关^[7]。MA 等^[8]研究表明,在调整年龄、体质质量指数、血糖水平等相关影响因素后,低水平的血清脂联素是子宫内膜癌发生的独立危险因素。有研究发现,脂联素主要与脂联素受体结合,从而激活了

磷酸腺苷活化蛋白激酶,抑制子宫内膜癌细胞增殖,导致癌变^[9-10]。本研究内膜癌组脂联素阳性表达率明显低于正常内膜组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明脂联素参与了子宫内膜癌的发生和发展,与文献[7-8]研究结果一致。脂联素与子宫内膜癌的分化、分期、淋巴结转移及肌层浸润深度的关系目前尚无统一结论。有研究表明,脂联素与肿瘤的分化程度有关,分化程度越低,脂联素水平越低^[11],而王文文等^[12]研究表明,子宫内膜癌组织中脂联素的表达与临床分期和肌层浸润深度等均无关。本研究未发现子宫内膜癌组织中脂联素的表达和病理类型、临床分期、淋巴结转移和肌层浸润深度相关。

骨钙素是成熟成骨细胞合成和分泌的一种特异的非胶原骨基质蛋白。有研究表明,当骨钙素缺乏时可导致胰岛素分泌减少、胰岛素敏感性降低、葡萄糖耐量异常及脂联素的表达降低,进而导致能量代谢的异常^[13]。已有多项研究证实,骨钙素和肿瘤的发生、发展具有一定的相关性。LIU 等^[14]研究显示血清骨钙素水平与肝癌病情严重程度呈负相关。有研究显示,肿瘤组织中骨钙素的免疫组化测定有助于提高恶性肿瘤的诊断敏感性^[15-16]。本研究内膜癌组骨钙素阳性表达率低于增生内膜组和正常内膜组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明骨钙素和子宫内膜癌的发生有关。本研究显示,骨钙素的表达与临床分期、淋巴结转移和肌层浸润深度无关,但与子宫内膜腺样腺癌有关,这进一步说明骨钙素和糖代谢异常、胰岛素抵抗导致的 I 型雌激素依赖型子宫内膜癌密切相关。王计艳等^[17]研究显示在 2 型糖尿病患者血清中骨钙素和脂联素的表达呈正相关。另外有研究发现,骨钙素可以通过下调 CD68 和单核细胞趋化蛋白 1 表达,抑制肥胖小鼠脂肪组织巨噬细胞聚集及单核细胞趋化蛋白 1 分泌,以及通过降低小鼠体质量和体内脂肪水平使胰岛素敏感性增强^[18]。本研究结果显示,内膜癌组脂联素的表达水平与骨钙素的表达水平呈正相关($r=0.307, P<0.05$),推测骨钙素可通过脂联素介导能量代谢的途径作用于内膜组织,骨钙素也可以通过直接作用于子宫内膜组织从而导致病变的发生。

总之,脂联素、骨钙素的表达在子宫内膜癌的发生和发展过程中起到重要作用,二者联合检测可为子宫内膜癌的早期诊断、治疗和预后提供新的思路。

参考文献

- [1] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2019:306-307.
- [2] CHANQ Z, TALNKAN S, MULLANY SA, et al. Molecular characterization of endometrial cancer and therapeutic implications[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2019, 31(1): 24-30.
- [3] 张阳阳,张珉,李冬,等. 子宫内膜癌发病相关危险因素的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(1): 219-222.
- [4] WEI J W, HANNA T, SUDA N, et al. Osteocalcin promotes β -cell proliferation during development and adulthood through Gprc6 [J]. Diabetes, 2014, 63(3): 1021-1031.
- [5] 向琪,杨方方,王康玮,等. 再生障碍性贫血患者骨髓瘦素、脂联素的表达及其临床意义[J]. 临床医学工程, 2018, 25(5): 583-584.
- [6] DI ZAZZO E, POLITO R, BARTOLLINO S, et al. Adiponectin as link factor between adipose tissue and cancer [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4): E839.
- [7] LIN C M, HUANG H L, CHU F Y, et al. Association between gastroenterological malignancy and diabetes mellitus and antidiabetic therapy, a nationwide, population-based cohort study[J]. PLoS One, 2015, 10(5): 1-11.
- [8] MA Y, LIU Z W, ZHANG Y, et al. Serum leptin, adiponectin and endometrial cancer risk in Chinese women [J]. Gynecol Oncol, 2013, 10(4): 336-341.
- [9] ZHANG L, WEN K, LIU R. Adiponectin mediates anti-proliferative and apoptotic responses in endometrial carcinoma by the AdipoRs/AMPK pathway[J]. Gynecol Oncol, 2015, 137(2): 311-320.
- [10] 王小慧,张岩,刘林枝,等. 二甲双胍与脂联素对子宫内膜癌细胞增殖的作用[J]. 北京大学学报(医学版), 2018, 50(5): 767-771.
- [11] 李倪,李建文,朱争艳. 子宫内膜癌组织中脂联素、抵抗素的表达及意义[J]. 山东医药, 2011, 51(47): 62-63.
- [12] 王文文,王蓁,袁芳,等. 子宫内膜癌组织脂联素和内脂素的表达及临床意义[J]. 齐鲁医学杂志, 2016, 31(3): 280-284.
- [13] FULZELE K, RIDDLE R C, DIGIROLAMO D J, et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition[J]. Cell, 2010, 142(2): 309-319.
- [14] LIU Y Q, HUANG L Y, LU Y, et al. Relationships between the osteocalcin gene polymorphisms, serum osteocalcin levels, and hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in a Chinese population[J]. PLoS One, 2015, 10(1): e0116479.
- [15] EL-BADAWI Z H, MUHAMMAD E M S, NOAMAN H H. Role of immunohistochemical cyclo-oxygenase-2(COX-2) and osteocalcin in differentiating between osteoblastomas and osteosarcomas[J]. Malays J Pathol, 2012, 34(1): 15-23.
- [16] WEHRLE-MARTINES A S, DITTMER K E, ABERDEIN D, et al. Osteocalcin and osteonectin expression in canine osteosarcoma[J]. Vet Pathol, 2016, 53(4): 781-787.
- [17] 王计艳,祝捷,陈若平,等. 2 型糖尿病患者骨钙素与胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能的相关性研究[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(9): 1082-1085.
- [18] 李小成,史丽,任卫东,等. 骨钙素通过抑制脂肪组织炎症改善肥胖小鼠胰岛素敏感性[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(2): 302-307.