

## 髓样细胞白血病-1 及染色质重塑 A 蛋白在卵巢上皮癌组织中的表达\*

潘玲\*\*, 何常\*\*\*

(贵州医科大学附院 病理科, 贵州 贵阳 550004)

**[摘要]** 目的: 探讨髓样细胞白血病-1 基因(*Mcl-1*)及染色质重塑基因 A(*ARIDIA*)蛋白在卵巢上皮癌组织中的表达。方法: 应用免疫组化 Envision 法检测 113 例卵巢上皮癌(I 期 42 例、II 期 28 例、III 期 30 例及 IV 期 13 例)组织、40 例卵巢囊腺瘤组织及 20 例正常卵巢组织中的 *Mcl-1*、*ARIDIA* 蛋白表达, 比较 2 种蛋白表达阳性率在 3 种组织和不同分期卵巢上皮癌组织的表达情况。结果: 卵巢上皮癌组织中 *Mcl-1* 蛋白表达阳性率明显高于卵巢囊腺瘤和正常组织, 而 *ARIDIA* 明显低于卵巢囊腺瘤和正常组织( $P < 0.05$ ); *Mcl-1* 蛋白在卵巢上皮癌 I 期、II 期、III 期及 IV 期的组织中表达阳性率逐渐升高, *ARIDIA* 蛋白表达阳性率逐渐降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 卵巢上皮癌的发生、发展与 *Mcl-1* 蛋白表达升高和 *ARIDIA* 蛋白表达降低有关。

**[关键词]** 细胞凋亡; 抑癌基因; 髓样细胞白血病-1 蛋白; 染色质重塑基因 A 蛋白; 卵巢肿瘤; 免疫组织化学  
**[中图分类号]** R737.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2016)02-0155-03

### Expression of Myeloid Cell Leukemia-1 and Chromatin Remodeling A Protein in Epithelial Ovarian Carcinomas Tissue

PAN Lin, HE Chang

(Department of Pathology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate expression of myeloid cell leukemia-1 (*Mcl-1*) and chromatin remodeling gene A (*ARIDIA*) protein in epithelial ovarian carcinomas tissue. **Methods:** Adopting IHC Envision assay to test *Mcl-1* and *ARIDIA* protein expression of 113 epithelial ovarian carcinomas tissue (42 cases of Phase I, 28 cases of Phase II, 30 cases of Phase III and 13 cases of Phase IV), 40 ovarian cystadenoma tissue and 20 healthy ovarian tissue; comparing expression of positive rate of 2 protein expression in 3 different tissues and phases ovarian carcinomas tissues. **Results:** *Mcl-1* protein expression positive rate of ovarian carcinomas tissue was obviously higher than that of epithelial ovarian carcinomas and healthy tissue ( $P < 0.05$ ); expression positive rate of *Mcl-1* protein in epithelial ovarian carcinomas Phase I, II, III and IV increased gradually, *ARIDIA* protein expression positive rate decreased gradually, difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Occurrence of epithelial ovarian carcinomas and development was correlated with *Mcl-1* protein expression increase and *ARIDIA* protein expression decrease.

**[Key words]** apoptosis; tumor suppressor gene; myeloid cell leukemia-1 protein; chromatin remodeling gene A protein; ovarian tumor; immunohistochemistry

虽然卵巢癌的发病率次于子宫颈癌和子宫体癌,但其死亡率却占各类妇科肿瘤的首位<sup>[1]</sup>。有研究报道,肿瘤的发生、发展与抗凋亡基因的激活

和抑癌基因的失活有关,髓样细胞白血病-1 基因(myeloid cell leukemia-1, *Mcl-1*)蛋白是 Bcl-2 家族的抗凋亡成员,在细胞周期和死亡程序中起重要作用

\*[基金项目] 贵州省科技厅基金(E2010-4)

\*\* 贵州医科大学病理科 2012 级硕士研究生

\*\*\* 通信作者 E-mail: 2077166911@qq.com

网络出版时间: 2016-02-23 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20160223.2104.060.html>

用<sup>[2-3]</sup>。染色质重塑基因 A(AT rich interactive domain A, ARIDIA)是参与染色体重塑的基因,是一个新兴的抑癌基因,其蛋白在卵巢透明细胞癌组织表达缺失<sup>[4]</sup>。本研究采用免疫组织化学 Envision 法检测卵巢上皮癌组织、卵巢囊腺瘤组织及正常卵巢组织中 Mcl-1 与 ARIDIA 蛋白的表达情况,探讨 Mcl-1 与 ARIDIA 蛋白表达与卵巢上皮癌的关系,报道如下。

## 1 对象与方法

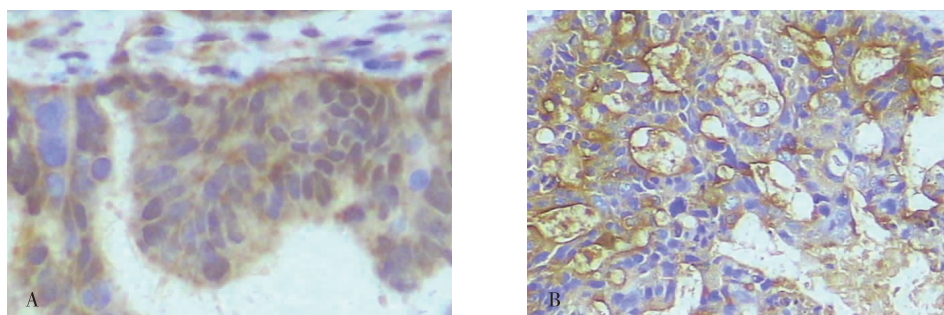
### 1.1 临床资料

收集 2012 年 1 月~2014 年 12 月经病理确诊的 113 例卵巢上皮性癌患者手术标本,患者 41~71 岁,平均 $(60.28 \pm 7.57)$ 岁;病程 2~7 年,平均 $(4.07 \pm 1.55)$ 年;参照 2013 年国际妇产科联盟(FIGO)分期<sup>[5]</sup>,I 期 42 例、II 期 28 例、III 期 30 例及 IV 期 13 例;有淋巴结转移 43 例,未转移 70 例;黏液性 66 例、浆液性 47 例;所有患者术前未行放、化疗。选取同时段和同年龄段正常卵巢组织 20 例

及卵巢囊腺瘤组织 40 例(包括黏液性 25 例、浆液性 15 例)作为研究对照。

### 1.2 方法

所有组织标本经 4% 多聚福尔马林固定,常规处理,石蜡包埋,4  $\mu\text{m}$  连续切片。Mcl-1 与 ARIDIA 兔抗人多克隆抗体及 Envision 试剂盒均购自武汉博士德公司。采用免疫组织化学(Envision)法检测 Mcl-1 与 ARIDIA 蛋白阳性表达,染色过程按试剂盒说明书进行,Mcl-1 与 ARIDIA 在细胞质、细胞核中均有表达,出现棕黄色颗粒记为阳性细胞(见图 1),在高倍镜( $\times 400$ )视野下综合染色强度和阳性细胞所占比例进行半定量测定。染色强度评分为不着色记 0 分,淡黄色者记 1 分,棕黄色者记 2 分,深棕色者记 3 分;每张切片随机观察 5 个视野,计数 500 个细胞中阳性细胞所占比例进行评分,阳性细胞数 $<10\%$ 记 0 分, $10\% \sim 30\%$ 记 1 分, $31\% \sim 60\%$ 记 2 分, $>60\%$ 记 3 分。两项评分相加, $0 \sim 1.0$ 分为(-), $1.1 \sim 2.0$ 分为(+), $2.1 \sim 3.0$ 分为(++), $3.1 \sim 5.0$ 分为(+++);(-~+)为阴性,(++~+++)为阳性。



注:A 为 Mcl-1 蛋白,B 为 ARIDIA 蛋白

图 1 卵巢上皮癌组织中 Mcl-1、ARIDIA 表达(Envision,  $\times 400$ )

Fig. 1 Mcl-1 and ARIDI positive expression of epithelial ovarian carcinomas tissue

### 1.3 观察指标

记录 Mcl-1、ARIDIA 蛋白在正常卵巢组织、卵巢囊腺瘤组织及 I、II、III 及 IV 期卵巢上皮癌组织中的表达阳性数,分析 Mcl-1、ARIDIA 蛋白表达与卵巢上皮性癌及 FIGO 分期的关系。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS 15.0 软件分析,计数资料采用百分比(%)表示,数据比较采取卡方检验, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

明显高于卵巢囊腺瘤和正常组织,ARIDIA 蛋白表达阳性例数明显低于卵巢囊腺瘤和正常组织,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。Mcl-1 蛋白在 I、II、III 及 IV 期卵巢上皮癌组织中的表达阳性率逐渐升高,ARIDIA 蛋白表达阳性率逐渐降低,两两比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。提示卵巢上皮性癌患者病情的发生、发展与 Mcl-1 蛋白表达呈升高、ARIDIA 蛋白表达降低有关。

## 2 结果

卵巢上皮癌组织中 Mcl-1 蛋白表达阳性例数

## 3 讨论

Mcl-1 是 Bcl-2 家族中重要的抗凋亡成员,是

表 1 正常卵巢、卵巢囊腺瘤及卵巢上皮癌组织中 Mcl-1、ARIDIA 蛋白表达

Tab.1 Mcl-1 and ARIDIA protein expression of normal ovaries, ovarian cyst adenoma and ovarian cancer tissues

| 组织类型   | n   | 阳性率(n,%)                    |                             |
|--------|-----|-----------------------------|-----------------------------|
|        |     | Mcl-1                       | ARIDIA                      |
| 卵巢上皮性癌 | 113 | 76(67.26) <sup>(1)(2)</sup> | 19(16.81) <sup>(1)(2)</sup> |
| 卵巢囊腺瘤  | 40  | 13(32.50) <sup>(1)</sup>    | 12(30.00) <sup>(1)</sup>    |
| 正常卵巢组织 | 30  | 1(3.30)                     | 20(66.70)                   |

<sup>(1)</sup>与正常组织比较  $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup>与卵巢囊腺瘤比较,  $P < 0.05$

表 2 I ~ IV 期卵巢上皮癌组织中 Mcl-1 及 ARIDIA 蛋白表达

Tab.2 Mcl-1, ARIDIA protein expression of ovarian cancer tissue in different clinical stages

| 临床分期  | n  | 阳性率(n,%)                       |                              |
|-------|----|--------------------------------|------------------------------|
|       |    | Mcl-1                          | ARIDIA                       |
| I 期   | 42 | 22(54.76) <sup>(1)(2)(3)</sup> | 2(4.76) <sup>(1)(2)(3)</sup> |
| II 期  | 28 | 18(64.29) <sup>(1)(2)</sup>    | 3(10.7) <sup>(1)(2)</sup>    |
| III 期 | 30 | 24(76.67) <sup>(1)</sup>       | 7(23.33) <sup>(1)</sup>      |
| IV 期  | 13 | 12(92.31)                      | 7(53.80)                     |

<sup>(1)</sup>与 IV 期比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup>与 III 期比较,  $P < 0.05$ ; <sup>(3)</sup>与 II 期比较,  $P < 0.05$

通过线粒体途径参与细胞凋亡和增殖过程的重要分子,基因定位于线粒体外膜,抗凋亡作用主要通过 Bak、Bax、Bad 等 Bcl-2 家族中的促凋亡成员形成异聚体,发生中和效应阻止凋亡的启动,抑制细胞色素 C 从线粒体上的释放,Mcl-1 蛋白在淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、肝癌、肺癌以及前列腺癌等多种肿瘤组织中表达升高<sup>[2,6-8]</sup>。ARIDIA 是一个参与染色体重塑的新兴的抑癌基因,定位于 1 号染色体 lp36.11,ARIDIA 蛋白富含 A-T 序列,分子量约为 240 kDa,正常情况下主要参与组织发育和细胞分化,在卵巢透明细胞癌组织表达缺失<sup>[3,8]</sup>。研究发现 ARIDIA 与卵巢上皮细胞癌及低度子宫内膜癌的发生的密切相关,可影响细胞的凋亡<sup>[3,9-10]</sup>。

本研究为探讨卵巢上皮性癌的发生、发展与细胞凋亡的关系,采用免疫组织化学法检测卵巢上皮性癌组织、卵巢囊腺瘤组织及正常卵巢组织中 Mcl-1 与 ARIDIA 蛋白的阳性表达情况,同时分析 Mcl-1 与 ARIDIA 蛋白表达与卵巢上皮性癌临床分期的关系,结果发现卵巢上皮性癌上皮性组织中

Mcl-1 蛋白表达阳性例数明显高于卵巢囊腺瘤和正常组织,而 ARIDIA 蛋白表达阳性例数明显低于卵巢囊腺瘤和正常组织( $P < 0.05$ );在分析卵巢上皮性癌 I 期、II 期、III 期及 IV 期癌组织中的 Mcl-1 ARIDIA 蛋白表达阳性率的变化时发现, I 期、II 期、III 期及 IV 期随着卵巢上皮性癌的恶性程度的加深,癌组织中的 Mcl-1 蛋白表达阳性率逐渐升高而 ARIDIA 蛋白表达阳性率逐渐降低,两两比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示卵巢上皮性癌的发生、发展与 Mcl-1 蛋白表达升高和 ARIDIA 蛋白表达降低有关。

#### 4 参考文献

[1] 杨念念,严亚琼,龚洁,等. 中国 2003 - 2007 年卵巢癌发病与死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2012(6):401 - 405.

[2] 王孟昌,张斌. 髓样细胞白血病-1 基因在多发性骨髓瘤发病中的分子机制 [J]. 西安交通大学学报:医学版, 2011(4):429 - 432.

[3] 马变颖,王梓,张彬,等. 肺癌相关抑癌基因的研究进展 [J]. 生命科学研究, 2014(1):83 - 90.

[4] 艾方方,刘巍,谭文华. 染色质重塑基因 ARID1A 在妇科肿瘤中的研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2015(1):1 - 5.

[5] 林仲秋,谢玲玲,李晶. FIGO 2013 卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌新分期解读 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013(12):921 - 924.

[6] 吴裕丹,陈燕,何静,等. 姜黄素在急性髓性白血病 HL-60 细胞中对凋亡调控蛋白 Bax、Bak、Mcl-1 的影响 [J]. 同济医科大学学报, 2001(1):25 - 27.

[7] Shimazu T, Degenhardt K, Nur-E-Kamal A, et al. NBK/BIK antagonizes MCL-1 and BCL-XL and activates BAK-mediated apoptosis in response to protein synthesis inhibition. Genes Dev, 2007(8):929 - 941.

[8] Guan B, Mao TL, Pradeep K, et al. Mutation and loss of expression of ARIDIA in uterine low-grade endometrioid carcinoma [J]. Am J Surg Pathol, 2011(5):625 - 632.

[9] Yokoyama Y, Matsushita Y, Shigeto T, et al. Decreased ARIDIA expression is correlated with chemoresistance in epithelial ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2014(1):58 - 63.

[10] 焦俊霞,高维娟. 细胞凋亡的信号转导机制研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2010(6):853 - 856.

(2015-11-12 收稿,2015-12-24 修回)  
中文编辑: 戚 璐; 英文编辑: 赵 毅