

· 论著 ·

(文章编号) 1007-0893(2023)12-0001-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.12.001

错配修复蛋白表达缺失在子宫内膜癌中的临床病理意义

范晓慧 陈丽红 赵文丽 眭文妍 陈明铨

(惠州市第一人民医院, 广东 惠州 516000)

〔摘要〕 目的: 探究错配修复(MMR)蛋白表达缺失在子宫内膜癌(EC)中的临床病理意义。方法: 选取惠州市第一人民医院2019年3月至2022年12月收集的EC患者术后石蜡包埋子宫内膜组织标本50例, 采用免疫组织化学检测法检测MMR蛋白表达, 包含MLH1、MSH2、MSH6及PMS2, 观察MMR蛋白表达缺失率, 对不同年龄及EC病理特征的MMR蛋白表达缺失情况进行比较。结果: (1) 50例EC患者MMR蛋白表达缺失发生率为36.00%。MMR蛋白MLH1、MSH2、PMS2、MSH6表达缺失率分别为22.00%、6.00%、30.00%、6.00%, 其中单项缺失4例(8.00%), 两项表达缺失14例(18.00%)。(2) ≤50岁EC患者MMR蛋白缺失表达率(56.00%)高于>50岁EC患者(16.00%), 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。(3) 不同细胞分化程度、肌层浸润程度及淋巴结转移情况患者MMR蛋白表达缺失情况比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论: MMR蛋白在EC中表达缺失率较高, 以PMS2表达缺失为主, 且MMR蛋白表达缺失率在≤50岁EC患者中更高, 故需重视对年轻女性EC早期筛查。

〔关键词〕 子宫内膜癌; 错配修复蛋白; 蛋白表达缺失; 林奇综合征

〔中图分类号〕 R 737.33 **〔文献标识码〕** B

Clinical and Pathological Significance of Expression Loss of Mismatch Repair Protein in Endometrial Cancer

FAN Xiao-hui, CHEN Li-hong, ZHAO Wen-li, SUI Wen-yan, CHEN Ming-quan

(Huizhou First Hospital, Guangdong Huizhou 516000)

〔Abstract〕 **Objective** Exploring the clinical and pathological significance of mismatch repair (MMR) protein expression loss in endometrial cancer (EC). **Methods** Fifty postoperative paraffin embedded endometrial tissue samples from EC patients at Huizhou First Hospital from March 2019 to December 2022 were selected. Immunohistochemical detection was used to detect the expression of MMR protein, including MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2. The expression loss rate of MMR protein was observed, and the expression loss of MMR protein was compared among different ages and EC pathological characteristics. **Results** (1) The incidence of MMR protein expression loss in 50 EC patients was 36.00%. The expression deletion rates of MMR protein MLH1, MSH2, PMS2, and MSH6 were 22.00%, 6.00%, 30.00%, and 6.00%, respectively. Among them, there were 4 cases of single deletion (8.00%) and 14 cases of two expression deletions (18.00%). (2) The expression rate of MMR protein deficiency in EC patients ≤ 50 years old (56.00%) was higher than that in EC patients > 50 years old (16.00%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). (3) There was no statistically significant difference in the expression of MMR protein among patients with different levels of cell differentiation, muscle infiltration, and lymph node metastasis ($P > 0.05$). **Conclusion** The expression loss rate of MMR protein in EC is relatively high, with PMS2 expression loss being the main factor. Moreover, the expression loss rate of MMR protein is higher in EC patients ≤ 50 years old. Therefore, it is necessary to pay attention to early screening for related heritability in young women.

〔Keywords〕 Endometrial cancer; Mismatch repair protein; Loss of protein expression; Lynch syndrome

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是目前女性高发的生殖系统恶性肿瘤之一, 主要包括雌激素依赖型与非雌激素依赖型, 其中以前者占比最高, 该类患者的分化程度较好, 预后情况相对较佳^[1-2]。EC的发病机制尚未明确, 或与患者年龄、雌激素水平、生育状况、

林奇综合征等因素有关^[3]。研究发现^[4], 林奇综合征是导致EC发生风险较高的原因之一, 其属于一种常染色体显性遗传疾病, 病因与错配修复(mismatch repair, MMR)基因种系突变有关。MMR基因突变会导致相应的MMR蛋白缺失, 影响脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic

〔收稿日期〕 2023-04-11

〔基金项目〕 惠州市科学技术局项目(210406234572926)

〔作者简介〕 范晓慧, 女, 副主任医师, 主要研究方向是肿瘤病理。

acid, DNA)复制合成中的MMR功能,当突变积累过多后,造成肿瘤的发生^[5]。基于此,提高对林奇综合征筛查及诊断是防治EC的关键。程序性死亡受体1(programmed cell death protein, PD-1)免疫治疗已在多种恶性肿瘤中发挥出作用,且肿瘤组织中PD-1的表达是预测免疫治疗的关键指标^[6],但目前关于其在EC中的效果尚未得知。故本研究通过对惠州市第一人民医院收治的50例患者相关样本进行分析,旨在为EC的早期筛查及治疗提供科学的意见。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取惠州市第一人民医院2019年3月至2022年12月收集的EC患者术后石蜡包埋EC组织标本50例,患者年龄30~76岁,平均年龄(55.77±9.34)岁,其中>50岁25例、≤50岁25例;已绝经32例、未绝经18例。患者及家属均知情同意本研究,且本研究通过医学伦理委员会批准(2021020)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) EC的诊断参考《子宫内膜癌诊断与治疗指南(2021年版)》^[7]中的相关标准,患者均确诊为EC;(2)临床资料完整;(3)行EC根治术并在术后留取石蜡包埋EC组织样本;(4)术前未进行相关治疗。

1.2.2 排除标准 (1)严重的脏器功能异常;(2)妊娠期与哺乳期女性;(3)认知障碍及精神疾病;(4)其他恶性肿瘤疾病。

1.3 方法

取所有患者子宫内膜病变组织样本,采用免疫组织化学法检测MMR蛋白表达,包含MLH1、MSH2、PMS2、MSH6。样本均进行脱蜡、水化操作,进行抗原修复,加入抗体并使用磷酸盐缓冲液冲洗,二氨基联苯胺法显色,苏木素复染,而后使用乙醇分化、二甲苯透明,采用中性树胶封固。由3位病理科副高以上医师共同阅片并得出一致的结论。阳性对照:切片内正常子宫内膜、间质细胞及淋巴细胞。使用鼠、兔单克隆抗体检测试剂盒检测,依据试剂盒说明书严格操作。阳性表达:MMR蛋白在细胞核表现为棕褐色着色,反之为阴性。表达缺失为MLH1、MSH2、PMS2、MSH6任意1项着色显示阴性。

1.4 观察指标

(1)观察50例患者MMR蛋白MLH1、MSH2、PMS2、MSH6表达缺失情况。(2)比较不同年龄、细胞分化程度、肌层浸润程度及淋巴结转移情况患者MMR蛋白表达缺失情况。

1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用百分比表示,采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的MMR蛋白表达缺失情况

50例EC患者MMR蛋白表达缺失发生率为36.00%(18/50)。MMR蛋白MLH1、MSH2、PMS2、MSH6表达缺失率分别为22.00%(11/50)、6.00%(3/50)、30.00%(15/50)、6.00%(3/50)。其中单项缺失4例(8.00%),两项表达缺失14例(18.00%)。

2.2 不同年龄患者MMR蛋白表达缺失情况比较

≤50岁EC患者MMR蛋白缺失表达率为56.00%(14/25),>50岁EC患者MMR蛋白缺失表达率为16.00%(4/25),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 不同病理特征患者MMR蛋白表达缺失情况比较

不同细胞分化程度、肌层浸润程度及淋巴结转移情况患者MMR蛋白表达缺失情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 不同病理特征患者MMR蛋白表达缺失情况比较结果

病理特征	<i>n</i>	MMR蛋白表达缺失/ <i>n</i> (%)	χ^2	<i>P</i>
细胞分化程度			3.016	0.221
低分化	2	1(50.00)		
中分化	26	12(46.15)		
高分化	22	5(22.73)		
肌层浸润程度			0.087	0.768
侵及肌层≤1/2	32	12(37.50)		
侵及肌层>1/2	18	6(33.33)		
淋巴结转移			-	0.530
是	2	0(0.00)		
否	48	18(37.50)		

注:MMR—错配修复。

3 讨论

EC的发生不但与患者自身基础状况有关,且与肿瘤遗传学密切相关^[8-9]。林奇综合征是EC患者常见遗传因素,其属于DNA MMR基因单个或多个胚系突变,在多个肿瘤中存在遗传易感性^[10],因此,对EC发生与MMR蛋白相关胚系突变进行分析十分重要。

沙仁高娃等^[11]的研究结果指出,MMR蛋白主要是表达于低级别EC中,且能够为临床诊断及治疗EC提供有效依据。黄银银等^[12]在一项2023年的最新研究中表明,MMR蛋白表达与EC患者的病变程度相关,且与预后不良均有关。本研究结果显示,患者蛋白表达缺失发生率为36.00%,其中PMS2表达缺失率为30.00%,占

比最高, 其次为 MLH1, 两种蛋白经常以联合缺失的形式呈现, MLH1 蛋白是 MLH1 及 PMS2 蛋白二聚体的主导蛋白, 基因 MLH1 突变后导致作为必须蛋白的 MLH1 蛋白的表达出现异常, 蛋白 MLH1 及 PMS2 相互作用功能下降, 异二聚体发生降解, 引起了 PMS2 表达的缺失, 故两者常联合缺失。本研究还发现, 不同年龄的 EC 患者 MMR 蛋白缺失率的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 在 ≤ 50 岁的患者中, MMR 蛋白缺失发生风险更高, 体现出 EC 患者年龄与 MMR 蛋白缺失有关, 患者呈现低龄化趋势, 这提示应加强对年龄较小的患者的重视, 关注早期检测对于低龄者 EC 诊治的重要意义。分析 EC 低龄化现象的原因, 可能在于, (1) 遗传因素^[13]: 患者 EC 受到遗传的影响, 例如林奇综合征, 该疾病属于常染色体显性遗传病, 是一种易发生 EC 及结直肠癌相关的遗传性疾病, 患者若存在林奇综合征则患 EC 的风险显著上升, 临床症状表现为非遗传性 EC, 但需注意的是, 林奇综合征的相关 EC 并不会表现出肥胖、糖尿病、雌激素过多等现象, 且发病年龄较 EC 早约 10 年。(2) 生活方式与精神压力^[14]: 随着经济与社会发展, 人们生活方式及饮食习惯也受到改变, 暴饮暴食、熬夜、抽烟喝酒等不良习惯均会导致 EC 低龄化的出现, 且现代人生活节奏较快, 长期存在焦虑、抑郁等消极情绪, 造成精神压力较大, 故出现一系列内分泌失调疾病, 例如多囊卵巢综合征等, 从而导致 EC 的年轻化趋势。(3) 生理原因与慢性疾病^[15]: 初潮过早或过晚、不孕不育、肥胖、高血压与糖尿病等基础疾病, 均会导致女性 EC 的年龄较低。因此, 对于年龄较小的患者, 需重视早期的遗传学检测。另外, 本研究中不同细胞分化及肌层浸润程度、淋巴结转移状况的患者 MMR 蛋白缺失情况比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。因此, 本研究结果提示应重视对年轻女性的早期筛查, 早期发现 EC 前病变与早期 EC 有助于早期诊治, 目前辅助检查的方式主要有 4 种, 包括: (1) 无创性筛查: 血清学标记物糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125)、人附睾蛋白 4 (human epididymis protein-4, HE4) 均是常见筛查指标; 经阴道超声检查子宫内膜厚度并观察血流阻力也是评价 EC 是否存在恶性的方式。(2) 有创性筛查: 包含诊断性刮宫、宫腔镜下取子宫内膜标本病理学检查等。(3) 子宫内膜细胞学检查: 包含子宫颈脱落细胞学检查、取宫腔内子宫内膜细胞学检查。(4) 子宫内膜微量组织病理学检查。患者可以依据个人情况选择合适的筛查方式, 为降低女性生殖系统疾病的发病率及死亡率提供依据。

综上所述, MMR 蛋白在 EC 中表达缺失率较高, 其

中以 PMS2 表达缺失占比最高, MMR 蛋白表达缺失在年龄 ≤ 50 岁的 EC 患者中发生率更高。但本研究还存在着不足, 例如收集的石蜡包埋样本有限, 并非大样本量的研究, 故在今后的研究中将会争取纳入更多样本并更加细化研究。

〔参考文献〕

- (1) 罗勇, 岳雪梅. 雌激素依赖性子宫内膜癌体内胰岛素抵抗参数、凝血因子指标及炎症细胞因子水平的变化和临床意义 (J). 血栓与止血学, 2022, 28(3): 1022-1023, 1026.
- (2) 钱霞, 韩磊, 尤小英. 雌激素、雄激素及其受体对子宫内膜影响的研究进展 (J). 疑难病杂志, 2022, 21(9): 989-992.
- (3) 张心, 王建东. 子宫内膜癌相关流行病学高危因素的研究进展 (J). 医学综述, 2021, 27(15): 2995-2999.
- (4) 杨子慧, 刘新宇, 杨曦, 等. 林奇综合征患者子宫内膜癌及卵巢癌的筛查与预防 (J). 国际妇产科学杂志, 2021, 48(4): 453-456.
- (5) 谢天赐, 徐向上. 林奇综合征发生发展的研究进展 (J). 现代肿瘤医学, 2022, 30(6): 1102-1108.
- (6) 何丽娜, 成小姣, 马越, 等. PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗恶性肿瘤的临床疗效 (J). 中国医师杂志, 2022, 24(5): 783-786.
- (7) 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫内膜癌诊断与治疗指南 (2021 年版) (J). 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 501-512.
- (8) 王丽, 文军, 白娥, 等. 绝经后出血的高危因素及预测子宫内膜病变模型的建立 (J). 实用妇产科杂志, 2022, 38(9): 679-684.
- (9) 姜婷婷. 遗传性子宫内膜癌的研究进展 (J). 实用肿瘤杂志, 2020, 35(4): 306-309.
- (10) 齐月, 许天敏, 赵丽苹, 等. 不同分子学筛查方法在 Lynch 综合征相关子宫内膜癌患者中的对比分析 (J). 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(2): 116-120.
- (11) 沙仁高娃, 王睿, 陈华, 等. MDC1 和 MMR 蛋白在子宫内膜癌中的表达及临床意义 (J). 临床和实验医学杂志, 2022, 21(20): 2201-2204.
- (12) 黄银银, 方彩云, 柏诗玉, 等. 子宫内膜癌中错配修复蛋白与 ER、PR、p53 表达的病理意义及其对预后的影响 (J). 中国性科学, 2023, 32(2): 72-76.
- (13) 齐月, 许天敏, 赵丽苹, 等. 不同分子学筛查方法在 Lynch 综合征相关子宫内膜癌患者中的对比分析 (J). 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(2): 116-120.
- (14) 王晓萍, 王明波, 余昊清, 等. 绝经后子宫异常出血患者发生子宫内膜癌的危险因素及风险预测 (J). 中国性科学, 2022, 31(3): 89-93.
- (15) 钱俊雄, 陈剑, 李光军. 子宫内膜癌合并高血压疾病患者肿瘤标志物的表达和凝血功能参数变化 (J). 中国妇幼保健, 2021, 36(18): 4187-4190.