

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.006

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.006>

子宫内膜样腺癌中Stathmin和Ki-67的表达及意义

熊中堂¹, 江庆萍¹, 刘少颜¹, 丘福满²

(1. 广州医科大学附属第三医院病理科, 广州 510150; 2. 广州医科大学公共卫生学院化学致癌研究所, 广州 511436)

[摘要] 目的: 研究Stathmin和Ki-67在子宫内膜样腺癌和正常子宫内膜中的表达差异, 探讨Stathmin和Ki-67在子宫内膜样腺癌发生发展过程中的意义。方法: 采用免疫组织化学法检测99例子宫内膜样腺癌及67例正常子宫内膜中Stathmin和Ki-67的表达情况。结果: 子宫内膜样腺癌中Stathmin和Ki-67表达率分别为75.8%, 70.7%, 显著高于正常子宫内膜中的9.0%, 4.5%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Stathmin和Ki-67表达与子宫内膜样腺癌组织学分级相关($P < 0.05$), 与患者年龄、临床分期、浸润深度、淋巴结转移及脉管侵犯无关($P > 0.05$); Stathmin表达和Ki-67表达呈正相关($r = 0.672$, $P < 0.05$)。结论: 子宫内膜样腺癌中Stathmin和Ki-67高表达可能共同参与子宫内膜样腺癌发生和分化; Stathmin和Ki-67表达呈正相关, 提示Stathmin高表达可能与子宫内膜样腺癌高增殖性相关。

[关键词] 子宫内膜样腺癌; Stathmin; Ki-67; 免疫组织化学

Expression and significance of stathmin and Ki-67 in endometrioid adenocarcinoma

XIONG Zhongtang¹, JIANG Qingping¹, LIU Shaoyan¹, QIU Fuman²

(1. Department of Pathology, Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150;

2. Institute for Chemical Carcinogenesis, School of Public Health, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China)

Abstract **Objective:** To investigate the expression of Stathmin and Ki-67 in endometrioid adenocarcinoma and its significance. **Methods:** Immunohistochemical staining for Stathmin and Ki-67 was performed in 99 cases of endometrioid adenocarcinoma and 67 cases of normal endometrium. **Results:** The expression rates of Stathmin and Ki-67 in endometrioid adenocarcinoma were 75.8% and 70.7%, respectively. The high expression rates of Stathmin and Ki-67 in normal endometrioma were 9.0% and 4.5%, respectively. The difference between endometrioid adenocarcinoma and normal endometrioma was significant ($P < 0.05$). The expression of Stathmin and Ki-67 in endometrioid adenocarcinoma was related with its histology grading ($P < 0.05$), but was not related with patients' age, clinical stage, invasion depth, lymph node metastasis and vascular invasion ($P > 0.05$). The

收稿日期 (Date of reception): 2017-05-17

通信作者 (Corresponding author): 丘福满, Email: fumanqiu@gzhmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81602289); 广州市科技计划项目 (201707010123)。The work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81602289), Science and Technology Planning Project of Guangzhou (201707010123), China.

expression of Stathmin and Ki-67 were significantly positively correlated ($r=0.672, P<0.05$). **Conclusion:** The occurrence and differentiation of endometrial adenocarcinoma may be related with the high expressions of Stathmin and Ki-67. The expression of Stathmin and Ki-67 were significantly positively correlated indicated that the high expression of Stathmin may be associated with higher proliferation of the endometrial adenocarcinoma.

Keywords endometrioid adenocarcinoma; Stathmin; Ki-67; immunohistochemistry

子宫内膜癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤,在我国子宫内膜癌的发病率居女性生殖系统肿瘤第二位,仅次于宫颈癌,近年来发病率呈上升趋势,其中绝大多数病理组织学类型为子宫内膜样腺癌。研究^[1]表明:子宫内膜样腺癌的发生与雌激素刺激、细胞异常增殖、细胞凋亡失控、癌基因异常激活和抑制癌基因失活相关,但其发病机制目前并不完全清楚。Stathmin是微管解聚蛋白成员之一,在脊椎动物中广泛存在,主要位于细胞浆内。Stathmin通过调控微管系统参与细胞功能调节,如细胞有丝分裂、细胞分化、信号传导及细胞正常形态维持^[2]。近年来,研究^[3-8]发现Stathmin在诸多恶性肿瘤中过表达,并与肿瘤增殖、分化、TNM分期、侵袭和转移相关。Ki-67是一种细胞增殖相关的核蛋白,在许多恶性肿瘤中高表达,常用于标记肿瘤细胞增殖活性。国内鲜见文献报道Stathmin是否与子宫内膜样腺癌增殖活性相关,我们采用免疫组织化学检测Stathmin和Ki-67蛋白在子宫内膜样腺癌中的表达及其意义。

1 对象与方法

1.1 对象

收集广州医科大学附属第三医院2014年7月至2016年12月99例手术切除的子宫内膜样腺癌标本存档蜡块,并选取67例正常子宫内膜标本作为对照。所有子宫内膜样腺癌患者术前未经过放疗、化疗及其他抗肿瘤治疗。所有切片均由两位病理主任医师复查,患者年龄39~72(平均47)岁。本研究已获得广州医科大学附属第三医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

兔抗人抗体Stathmin(稀释度1:150)购自美国Abcam公司,鼠抗人抗体Ki-67(稀释度1:100)购置美国Santa Crus公司,DAB试剂盒购置美国Dako公司。全部标本经10%中性福尔马林固定,常规脱水,石蜡包埋,4 μm 厚连续切片。免疫组织化学

具体操作按照试剂盒说明书进行,用PBS替代一抗作为阴性对照,已知Stathmin和Ki-67阳性的子宫颈鳞状细胞癌作为阳性对照。

1.3 结果判断

Stathmin蛋白定位于正常子宫内膜腺上皮和子宫内膜样腺癌上皮细胞浆内,Ki-67蛋白定位于正常子宫内膜腺上皮和子宫内膜样腺癌上皮细胞核内,均呈棕色颗粒状。在400倍镜下观察腺上皮细胞染色情况,根据染色强度和阳性细胞百分比进行综合评分。按染色强度评分:无着色为0分,浅黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分;按阳性细胞百分比评分:无阳性细胞为0分,阳性细胞<25%为1分,阳性细胞25%~50%为2分,阳性细胞大于50%为3分。将染色强度得分和阳性细胞百分比得分乘积为其最后得分, ≤ 3 分为低表达, >3 分为高表达。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0软件进行 χ^2 检验,Spearman等级相关检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Stathmin 和 Ki-67 在子宫内膜样腺癌和正常子宫内膜中的表达及分布

Stathmin定位于子宫内膜样腺癌和正常子宫内膜腺上皮细胞浆内,呈棕色颗粒状分布。Stathmin在子宫内膜样腺癌中呈高表达,其表达率为75.8%,在正常子宫内膜中呈低表达,表达率为9.0%,两者差异有统计学意义($\chi^2=59.181, P<0.05$)。与Stathmin定位不同,Ki-67定位于子宫内膜样腺癌和正常子宫内膜腺上皮细胞核中,呈棕色颗粒状分布。Ki-67在子宫内膜样腺癌中呈高表达,其表达率为70.7%,在正常子宫内膜中呈低表达,表达率为4.5%,差异亦有统计学意义($\chi^2=71.140, P<0.05$;表1,图1~4)。

表1 Stathmin和Ki-67在正常子宫内膜及子宫内膜样腺癌中的表达

Table 1 Expression of Stathmin and Ki-67 in endometrioid adenocarcinoma and normal endometrium

分组	n	Stathmin		χ^2	P	Ki-67		χ^2	P
		低表达	高表达			低表达	高表达		
子宫内膜样腺癌	99	24 (24.2)	75 (75.8)			29 (29.3)	70 (70.7)		
正常子宫内膜	67	61 (91.0)	6 (9.0)	59.181	<0.001	64 (95.5)	3 (4.5)	71.140	<0.001

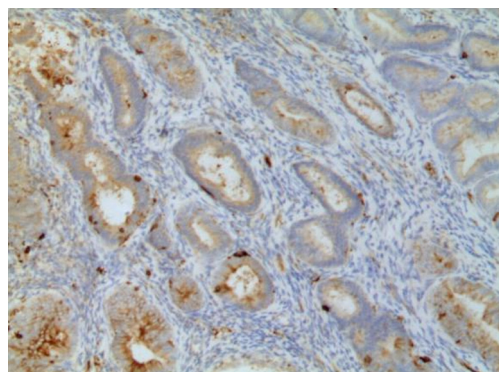


图1 Stathmin在正常子宫内膜中低表达(EliVision, × 200)
Figure 1 Low expression of Stathmin in normal endometrium (EliVision, × 200)

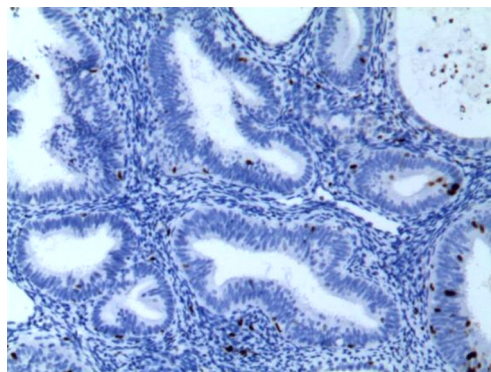


图3 Ki-67在正常子宫内膜中低表达(EliVision, × 200)
Figure 3 Low expression of Ki-67 in normal endometrium (EliVision, × 200)

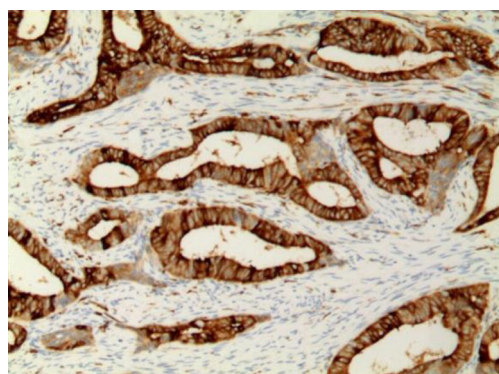


图2 Stathmin在子宫内膜样腺癌中高表达(EliVision, × 200)
Figure 2 High expression of Stathmin in endometrioid adenocarcinoma (EliVision, × 200)

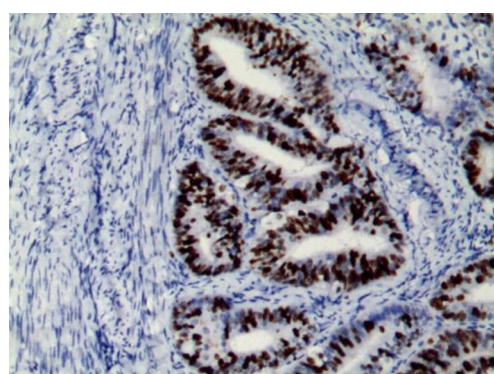


图4 Ki-67在子宫内膜样腺癌中高表达(EliVision, × 200)
Figure 4 High expression of Ki-67 in endometrioid adenocarcinoma(EliVision, × 200)

2.2 Stathmin 和 Ki-67 表达与子宫内膜样腺癌临床病理特征的关系

Stathmin和Ki-67表达与子宫内膜样腺癌组织学分级相关($P<0.05$), Stathmin在G₁和G₂₋₃子宫内膜样腺癌中高表达率分别为69.7%和87.9%, Ki-67在G₁和G₂₋₃子宫内膜样腺癌中高表达率分别为60.6%和90.9%, 二者的表达随子宫内膜样腺癌分化越差, 表达率越高。Stathmin和Ki-67表达与子宫内膜样腺癌患者年龄、临床分期、浸润深度、淋巴结转移及脉管侵犯均无关($P>0.05$, 表2)。

2.3 Stathmin 和 Ki-67 在子宫内膜样腺癌组织中表达的相关性

在75例Stathmin高表达子宫内膜样腺癌病例中, 66例Ki-67呈高表达; 在24例Stathmin低表达子宫内膜样腺癌病例中, 20例Ki-67亦呈低表达, 两者表达呈正相关性($r=0.672, P<0.05$)。有趣的是, 观察二者在子宫内膜样腺癌同一区域表达情况发现, 当Stathmin高表达时, Ki-67也呈高表达, 相反, 当Stathmin低表达时, Ki-67也呈低表达(表3)。

表2 Stathmin和Ki-67表达与子宫内膜样腺癌临床病理参数的关系

Table 2 Correlation between expression of Stathmin and Ki-67 and clinicopathological characteristics in endometrioid adenocarcinoma

临床病理参数	n	Stathmin/[例(%)]		χ^2	P	Ki-67/[例(%)]		χ^2	P
		低表达	高表达			低表达	高表达		
年龄/岁				2.896	0.089			1.355	0.244
≤50	39	13(33.3)	26(66.7)			14(35.9)	25(64.1)		
>50	60	11(18.3)	49(81.7)			15(25.0)	45(75.0)		
临床分期				0.990	0.320			3.810	0.051
I~II	88	20(22.7)	68(77.3)			23(26.1)	65(73.9)		
III~IV	11	4(36.4)	7(63.6)			6(54.5)	5(45.5)		
组织学分级				3.960	0.047			9.754	0.002
G ₁	66	20(30.3)	46(69.7)			26(39.4)	40(60.6)		
G ₂₋₃	33	4(12.1)	29(87.9)			3(9.1)	30(90.9)		
肌层浸润									
<1/2	69	15(21.7)	54(78.3)			17(24.6)	52(75.4)		
≥1/2	30	9(30.0)	21(70.0)	0.777	0.378	12(40.0)	18(60.0)	2.382	0.123
淋巴结转移				1.146	0.284			0.979	0.323
有	15	2(13.3)	13(86.7)			6(40.0)	9(60.0)		
无	84	22(26.2)	62(73.8)			23(27.4)	61(72.6)		
脉管侵犯				2.158	0.142			3.070	0.080
有	37	12(32.4)	25(67.6)			7(18.9)	30(81.1)		
无	62	12(19.9)	50(80.1)			22(35.5)	40(64.5)		

表3 Stathmin和Ki-67在子宫内膜样腺癌中表达的相关性

Table 3 Correlation between expression of Stathmin and Ki-67 in endometrioid adenocarcinoma

Ki-67	n	Stathmin	
		高表达	低表达
高表达	70	66	4
低表达	29	9	20

$r=0.672$, $P=0.001$

3 讨论

Stathmin蛋白, 又被称为癌蛋白18, 是微管解聚蛋白成员之一, 通过自身磷酸化和去磷酸化实现微管解聚活性调节, 参与多个信号传导通路调控细胞增殖、分化及其他细胞功能^[3]。Stathmin在许多恶性肿瘤中过表达, 如乳腺癌^[4]、胃癌^[5]、食管癌^[6]、肺非小细胞肺癌^[7]及口腔鳞状细胞癌^[8]等, 并且与肿瘤增殖、分化、TNM分期、侵袭与转移相关。提示Stathmin过表达可能与肿瘤发生和进展相关, 且有望成为肿瘤治疗靶点。然而,

Stathmin在子宫内膜样腺癌中的表达国内外文献鲜见报道。本研究采用免疫组织化学检测Stathmin在子宫内膜样腺癌中的表达及意义, 同时用Ki-67标记子宫内膜样腺癌增殖情况, 探讨Stathmin与子宫内膜样腺癌细胞增殖之间的关系。

Wang等^[6]用免疫组织化学及原位荧光杂交技术分别检测食管鳞状细胞癌与正常食管黏膜中Stathmin及其mRNA, 发现二者在食管鳞状细胞癌中表达明显高于正常食管黏膜中的表达。Jeon等^[9]报道Stathmin在胃癌中也呈过表达, 在肠型胃癌和胃型胃癌中阳性表达率分别为25.5%, 75.5%, 而在正常胃黏膜中未见Stathmin表达。Watanabe等^[10]发现Stathmin在胆管癌中也呈过表达, 且Stathmin过表达与p27细胞核失表达和细胞浆高表达相关。除在恶性上皮性肿瘤中过表达外, 也有研究发现Stathmin在恶性间叶源性肿瘤中过表达, 例如Allen等^[11]报道Stathmin在子宫平滑肉瘤和子宫平滑肌瘤中阳性表达率分别为100%, 37%, 并且在子宫平滑肉瘤中呈弥漫强阳性, 而在绝大部分子宫平滑肌瘤中为弱阳性。Ki-67作为一种细胞增殖相关的

核蛋白, 在许多恶性肿瘤中高表达, 并与肿瘤发生发展相关。与其他文献[12]报道相似, 本研究发
 现Stathmin和Ki-67在子宫内膜样腺癌中高表达率分
 别为75.8%, 70.7%, 二者在正常子宫内膜中的表
 达率9.0%, 4.5%, 差异具有统计学意义。Stathmin
 为微管解聚蛋白之一, 除参与调控细胞分裂外,
 还参与调节细胞运动性, 增强细胞迁徙及转移能
 力, 而这些细胞特性的改变与肿瘤发生和发展密
 切相关^[13]。Karst等^[14]研究盆腔浆液性癌发生过程
 中发现: Stathmin在正常输卵管上皮中低表达, 而
 在上皮原位癌和浆液性浸润癌中呈高表达, Ki-67
 在三者中的表达与Stathmin相类似, 而p27在三
 者中的表达与之相反, 提示Stathmin和Ki-67和p27
 异常表达可能与盆腔浆液性癌的发生相关。本研
 究发现Stathmin和Ki-67在子宫内膜样腺癌中高表
 达, 我们推测二者异常表达可能和子宫内膜样腺
 癌发生相关, 其机制可能是Stathmin高表达改变正
 常子宫内膜细胞的细胞特性, 而Ki-67高表达促进
 子宫内膜细胞过度增殖, 导致子宫内膜样腺癌发
 生。

Stathmin与恶性肿瘤临床病理学特征存在相
 关性, 但在不同肿瘤中存在差异。Wang等^[6]报道
 Stathmin高表达与食管鳞状细胞癌分化、浸润深
 度、淋巴结转移及临床分期相关。Kouzu等^[8]研
 究发现Stathmin过表达与口腔鳞状细胞癌临床分
 期相关, 与其他临床病理特征无关, 并且Stathmin
 可作为口腔鳞状细胞癌预后因子。而在胃癌中,
 Stathmin过表达与年龄及p53表达情况相关, 而
 与其他临床病理特征无关^[15]。Ki-67是一种细胞
 增殖相关的核蛋白, 在细胞静止期不表达, 而在
 细胞增殖期表达, 常用于标记细胞增殖活性。Ki-67
 在许多恶性肿瘤中高表达, 并与肿瘤分化程度、
 浸润、转移及预后相关。本研究发
 现Stathmin和Ki-67过表达与子宫内膜样腺癌与
 子宫内膜样腺癌分化相关, 而与年龄、肿瘤大小、
 浸润深度、临床分期及淋巴结转移等临床病理
 学特征无关。提示Stathmin和Ki-67过表达可能
 参与了子宫内膜样腺癌的分化调节, 而未参与
 调控子宫内膜样腺癌的侵袭与转移。据此推测
 Stathmin和Ki-67在不同肿瘤中表达存在差异,
 调节肿瘤进展亦不完全相同。

Stathmin蛋白作为微管解聚蛋白成员, 参与
 细胞有丝分裂调控, 与细胞增殖相关。Yuan等^[16]
 发现Stathmin蛋白过表达与肺腺癌细胞高增殖
 率相关。

Watanabe等^[10]也报道Stathmin过表达与胆
 管癌细胞增殖相关, 相反抑制Stathmin蛋白过
 表达能降低癌细胞增殖率, 并且提高癌细胞对
 化疗药物的敏感性。同样Kang等^[15]干扰胃癌
 细胞Stathmin表

达后, 细胞增殖、侵袭与转移能力均降低。Wang
 等^[17]也报道下调Stathmin表达后, 在体内和体
 外实验中均能抑制胆囊癌细胞增殖。本研究结
 果与之相似, 子宫内膜样腺癌中Stathmin和Ki-67
 呈正相关, 提示Stathmin过表达与子宫内膜样
 腺癌细胞高增殖相关。

综上所述, Stathmin和Ki-67在子宫内膜样
 腺癌中异常表达, 二者可能与子宫内膜样腺癌
 发生和分化有关; Stathmin和Ki-67表达呈正
 相关, 提示Stathmin高表达可能促进子宫内膜
 样腺癌高增殖活性。

参考文献

1. 王晓洁, 陈向红. Twist1和基质金属蛋白酶2在子宫内膜样腺癌组织中的表达及意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(8): 588-591.
 WANG Xiaojie, CHEN Xianghong. Expression and significance of Twist1 and MMP-2 in endometrial endometrioid adenocarcinoma[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2012, 34(8): 588-591.
2. Filbert EL, Le Borgne M, Lin J, et al. Stathmin regulates microtubule dynamics and microtubule organizing center polarization in activated T cells[J]. J Immunol, 2012, 188(11): 5421-5427.
3. Curmi PA, Gavet O, Charbau t E, et al. Stathmin and its phosphoprotein family: general properties, biochemical and functional interaction with tubulin[J]. Cell Struct Funct, 1999, 24(5): 345-357.
4. Baquero MT, Hanna JA, Neumeister V, et al. Stathmin expression and its relationship to microtubule associated protein tau and outcome in breast cancer[J]. Cancer, 2012, 118(19): 4660-4669.
5. Liu X, Liu H, Liang J, et al. Stathmin is a potential molecular marker and target for the treatment of gastric cancer[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 6502-6509.
6. Wang F, Xuan XY, Yang X, et al. Stathmin is a marker of progression and poor prognosis in esophageal carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(8): 3613-3618.
7. Nie W, Xu MD, Gan L, et al. Overexpression of stathmin 1 is a poor prognostic biomarker in non-small cell lung cancer[J]. Lab Invest, 2015, 95(1): 56-64.
8. Kouzu Y, Uzawa K, Koike H, et al. Overexpression of stathmin in oral squamous-cell carcinoma: correlation with tumour progression and poor prognosis[J]. Br J Cancer, 2006, 94(5): 717-723.
9. Jeon TY, Han ME, Lee YW, et al. Overexpression of stathmin1 in the diffuse type of gastric cancer and its roles in proliferation and migration of gastric cancer cells[J]. Br J Cancer, 2010, 102(4): 710-718.
10. Watanabe A, Suzuki H, Yokobori T, et al. Stathmin1 regulates p27 expression, proliferation and drug resistance, resulting in poor

- clinical prognosis in cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(6): 690-696.
11. Allen MM, Douds JJ, Liang SX, et al. An immunohistochemical analysis of stathmin 1 expression in uterine smooth muscle tumors: differential expression in leiomyosarcomas and leiomyomas[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3): 2795-2801.
 12. He X, Liao Y, Lu W, et al. Elevated STMN1 promotes tumor growth and invasion in endometrial carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(7): 9951-9958.
 13. Baldassarre G, Belletti B, Nicoloso MS, et al. p27(Kip1)-stathmin interaction influences sarcoma cell migration and invasion[J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(1): 51-63.
 14. Karst AM, Levanon K, Duraisamy S, et al. Stathmin 1, a marker of PI3K pathway activation and regulator of microtubule dynamics, is expressed in early pelvic serous carcinomas[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 123(1): 5-12.
 15. Kang W, Tong JH, Chan AW, et al. Stathmin1 plays oncogenic role and is a target of microRNA-223 in gastric cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33919.
 16. Yuan SF, Chen WJ, Zhu LJ, et al. Effects of monoclonal antibodies against human stathmin combined with paclitaxel on proliferation of the QG-56 human lung carcinoma cell line[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 13(6): 2967-2971.
 17. Wang J, Yao Y, Ming Y, et al. Downregulation of stathmin 1 in human gallbladder carcinoma inhibits tumor growth in vitro and in vivo[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28833.

本文引用: 熊中堂, 江庆萍, 刘少颜, 丘福满. 子宫内膜样腺癌中 Stathmin 和 Ki-67 的表达及意义[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(7): 1361-1366. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.006

Cite this article as: XIONG Zhongtang, JIANG Qingping, LIU Shaoyan, QIU Fuman. Expression and significance of stathmin and Ki-67 in endometrioid adenocarcinoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(7): 1361-1366. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.07.006