

# HMGA2 在上皮性卵巢癌的表达及临床意义

鲁静<sup>1</sup> 朱春良<sup>2</sup> 赵志敏<sup>1</sup> 胡小然<sup>2</sup> 杨亮娟<sup>2</sup> 任远<sup>1</sup> 刘晓娟<sup>1</sup>

(云南省保山市隆阳区保山中医药高等专科学校 678000)

**摘要:**目的:探讨高迁移率族蛋白 A2(HMGA2)在卵巢上皮性良性肿瘤、恶性肿瘤、交界瘤及恶性肿瘤转移灶中的表达情况,并分析其临床意义。方法:收集保山市人民医院、保山市中医医院、保山安利医院2020年1月到2021年1月确诊的卵巢上皮性良性肿瘤、恶性肿瘤、交界瘤患者42例。其中19例良性肿瘤(含黏液性囊腺瘤和浆液性囊腺瘤);19例恶性肿瘤(含黏液腺癌和浆液性腺癌);4例交界瘤;有转移的4例,无转移的38例。患者42例中年龄15~77岁,平均46.43岁,20岁以下3例,20~40岁14例,40~60岁15例,60岁以上10例。采用免疫组化SP二步法,检测HMGA2在以上42例卵巢上皮性良性肿瘤、恶性肿瘤、交界瘤及恶性肿瘤转移灶中的表达水平;并分析其在良恶性肿瘤中的相关性。结果:1、HMGA2在19例良性肿瘤中阳性表达2例,阳性率4.8%;19例恶性肿瘤中阳性表达13例,阳性率68.4%;4例交界瘤阳性表达为2例,阳性率分50%。结果显示三组之间阳性表达率呈上升趋势,且阳性率在三组中有显著差异( $P < 0.05$ )。2、HMGA2在4例有转移灶的腹水沉积物染色阳性表达4例,阳性率100%。结论:1、HMGA2在卵巢上皮性恶性肿瘤表达高于良性肿瘤,并高于交界瘤,同时在转移病灶染色阳性表达明显。提示HMGA2对卵巢上皮性肿瘤的良恶性有鉴别意义,对肿瘤的转移和发展有作用。2、对HMGA2的进一步研究可为卵巢上皮性癌的确诊、病程检测、预后等研究提供更广阔的前景。

**关键词:** HMGA2; 卵巢; 上皮性肿瘤; 免疫组织化学

上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)是最致命的妇科癌症,在全球范围内,每年诊断出23万名妇女,并造成15万人死亡[1]。大量研究表明EOC的危险因素包括终生排卵次数(无妊娠,初潮初潮和绝经年龄晚)、EOC家族史、吸烟、良性妇科疾病(包括子宫内膜异位,多囊卵巢综合征和盆腔炎)。近几年来,随着生活饮食方式的改变,我国卵巢癌的发病率呈逐渐上升且年轻化的趋势[2]。迄今为止,卵巢癌的主要治疗方法是手术及联合化疗。虽然大多数患者对治疗有反应,EOC的5年生存率达46%[3],造成该疾病高死亡率的主要因素之一是不能及时发现并诊断该疾病,由于缺乏有效的卵巢癌筛查方法,约有75%的患者被诊断为晚期[4]。晚期EOC的5年相对生存率为29%,而早期为92%[5]。目前EOC的发病机制尚不明确。大多数患者将死于EOC的远处转移和复发,晚期疾病患者的存活率仍然很低[6]。因此,寻找一种有效的、鉴别度高的检测方法和早期转移病变的提示是病理诊断的需求。

高迁移率族蛋白 A2(highmobility group protein A2, HMGA2)属于非组蛋白,可通过结合染色质或与蛋白交互作用来实现人体基因转录,其在胃癌[7]、子宫内膜癌[8]、肺癌[9]、胰腺癌[10]等肿瘤组织内存在异常表达,其表达高低可能与恶性肿瘤的发生发展密切相关。目前各类实验研究表明HMGA2的过度表达与肿瘤的恶性表型密切相关并可促进癌症的发展,将HMGA2在卵巢上皮性良性肿瘤、恶性肿瘤、交界瘤的表达及相关性进行分析,可寻找对EOC的发生、发展有抑制作用的环节,以期今后的EOC的研究拓宽思路。

## 1 HMGA2 的结构

HMGA2 基因定位于人类染色体的12q13-15 位点上[11]。HMGA2 基因跨度超过140 kb,含有5个外显子,他们全部参与HMGA2蛋白的编码。HMGA2蛋白由HMGA2 基因编码的,含109个氨基酸,分子量大约为12 kD,在不同物种中 HMGA 的同源基因具有相同的特征:拥有多个、高度保守的 AT 钩(位于蛋白的 N-末端,包含 3 个基本短重复序列可以与 DNA 结合的区域)[11]。AT 钩由相同的氨基酸残基序列 P-R-G-R-P组成,在 AT 钩两侧有2个磷酸化位点,细胞周期 S 期的

起始阶段和G2/M期,2个磷酸化位点上的丝氨酸可被细胞周期素依赖性激酶磷酸化,从而与其与DNA的亲合力以及选择性的调节核输入[12]。

HMGA2在组蛋白修饰染色质的机制中局部和暂时起作用。它是细胞生长,细胞分化,凋亡,和转移的重要调节剂, HMGA2一旦被激活可以改变细胞周期进程,促进细胞增殖和抑制凋亡[13]。

HMGA2的过度表达与肿瘤的恶性表型密切相关并可促进癌症的发展,因此,提示我们HMGA2可能在恶性肿瘤发生、发展过程中发挥着重要作用。

## 2 材料与方法

### 2.1 研究对象

2.1.1 纳入标准:临床病理资料完整(除有常规的病历、病理取材记录、组织蜡块、石蜡切片外还有年龄、不良嗜好记录等)的卵巢上皮性良性肿瘤、恶性肿瘤、交界瘤。

2.1.2 排除标准:合并其他肿瘤、合并其他器官的严重疾病、临床病理资料不完整者。

2.1.3 诊断标准:手术切除后标本的病理诊断,诊断依据卵巢癌诊疗规范2018版。

2.1.4 标本来源:收集保山市人民医院、保山市中医医院、保山安利医院2020年1月到2021年1月确诊的卵巢上皮性良性肿瘤、恶性肿瘤、交界瘤患者共42例。其中良性肿瘤(n=19)(含黏液性囊腺瘤9例,浆液性囊腺瘤10例);恶性肿瘤(n=19)(含黏液腺癌12例,浆液性腺癌7例);交界瘤(n=4);恶性肿瘤中有转移的4例,无转移的38例。所有患者均未接受过放疗、化疗或激素治疗、无特殊不良嗜好。

### 2.3.1 主要试剂

兔抗人HMGA2单克隆抗体工作液,购自见优维宁8179。HRP 兔二抗试剂,DD13,购自广州深达生物制品技术有限公司。DAB浓缩加强型试剂盒,KS002,购自广州深达生物制品技术有限公司。

### 2.4 实验步骤

2.4.1 标本收集、处理及切片的制备

收集保山市人民医院、保山市中医医院、保山安利医院保山市人民医院病理科2020年1月到2021年1月确诊并存档的病理组织石蜡块,标本均由病理科医生确诊由主任审核,所选定的标本均经过10%中性福尔马林固定,梯度酒精和二甲苯脱水后,进行石蜡包埋。切片厚度4μm,每个蜡块连续切片4张。一张进行普通HE染色,一张用PBS代替一抗设对照。

2.4.2 染色

SP法是将SP复合物与生物素标记的第2抗体连接与已结合的第1抗体反应,最后与底物显色剂显色。HE染色。具体操作按病理学技术操作流程进行。

2.5 免疫组织化学结果的判断

2.5.2.1 判断方法

由两名及以上经验丰富的病理科医生对免疫组织化学结果,进行判定,使用奥林巴斯BX51五人共揽显微镜,采用双盲法进行。

2.5.2.2 判断标准

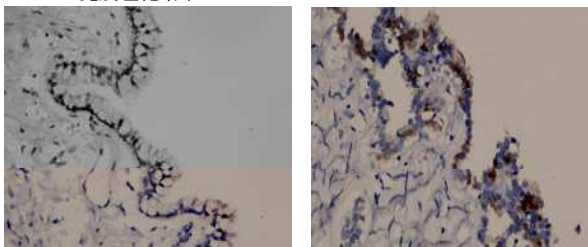
HMG A2的判断目前没有十分统一标准,本实验经过多方查阅文献,最终选择参考许良中、杨文涛等在1996年发表在中国癌症杂志中的免疫组织化学反应结果的判断标准一文中免疫组织化学反应结果评分方法<sup>[14]</sup>制定。第一项,按细胞显色有无及染色深浅对强度评分:无色为0分,浅黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分;第二项,每张切片随机观察10个视野,按每高倍镜视野(×200)阳性细胞数百分比计分:阳性细胞数≤5%计为0分,阴性为0分;6%~25%为1分;26%~50%为2分;51%~75%者3分;>75%为4分。以上两项评分相乘即为阳性强度,0分为阴性(-),1~4分为弱阳性(+),5~8分为阳性(++),9~12分为强阳性(+++),以上结果均由至少两位病理科医生以双盲法观察共同确定。

2.6 统计学处理

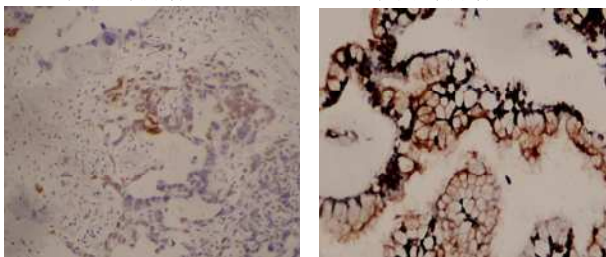
采用SPSS20.0统计处理软件对数据进行合理处理,统计方法采用χ<sup>2</sup>检验(根据不同数值采用χ<sup>2</sup>检验专用公式、对于n小于40的数值采用校正公式和对于n大于1且小于5的数值采用确切概率法进行计算)。

3 结果

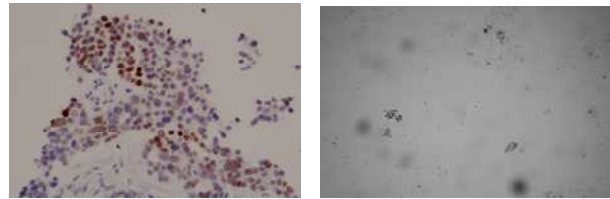
3.1 免疫组化结果



图一:粘液性囊腺瘤HMG A2阴性 图二:浆液性囊腺瘤HMG A2阳性



图三:浆液腺瘤HMG A2阳性 图四:粘液腺瘤HMG A2阳性

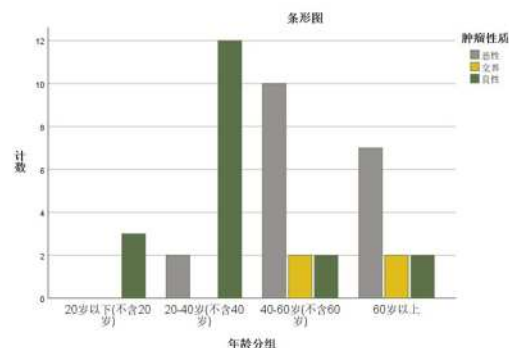


图五:盆腔包块HMG A2阳性 图六:腹水沉渣HMG A2阳性

3.2 HMG A2 在不同年龄的良性肿瘤、恶性肿瘤和交界瘤的表达情况

HMG A2在不同年龄的卵巢上皮源性良性、恶性和交界瘤的表达情况。见表2。不同诊断结果(肿瘤性质)构成比具有显著性差异(χ<sup>2</sup>=21.890, p=0.001)

年龄分组 * 肿瘤性质 交叉表					
		肿瘤性质			总计
		恶性	交界	良性	
年龄分组	20岁以下(不含20岁)	0	0	3	3
	20-40岁(不含40岁)	2	0	12	14
	40-60岁(不含60岁)	10	2	2	14
	60岁以上	7	2	2	11
总计		19	4	19	42



HMG A2在卵巢上皮源性良性肿瘤19例中,20岁以下3例,20-40岁12例,40-60岁2例,60岁2例;卵巢上皮源性恶性肿瘤19例中,20岁以下0例,20-40岁2例,40-60岁10例,60岁7例;交界瘤40-60岁2例,60岁2例。由此表明:HMG A2在不同年龄段良恶性肿瘤的表达有统计学意义。

3.3 HMG A2不同肿瘤阳性率统计情况

HMG A2在不同性质肿瘤阳性率统计情况见表2。

表2 不同性质肿瘤阳性评分统计

肿瘤性质	n	-	+	++	+++
良性	19	17	2	0	0
恶性	19	6	6	4	3
交界	4	2	2	0	0

恶性中阳性率为68.42%(13/19),高于交界的50%(2/4)和良性的10.53%(2/19),差异有统计学意义(P<0.05)。两两相比差异有统计学意义。

义。

病例中HMGA2的阴阳性与病理特征之间的关系见表3。

表3 表达情况与病理特征分析

病理基本特征	n	表达		X <sup>2</sup>	P
		阳性	阴性		
年龄(岁)				10.224	0.017
20岁以下(不含20岁)	3	0	3		
20-40岁(不含40岁)	14	2	12		
40-60岁(不含60岁)	14	9	5		
60岁以上	11	6	5		
单侧	37	14	23	0.898	0.343
双侧	5	3	2		

病例中 HMGA2 的表达, 20 岁以下无阳性表达, 20-40 岁 14 例, 40-60 岁 14 例, 60 岁以上 11 例, 不同年龄段间有显著差异性 (X<sup>2</sup>=10.224, P=0.017, P<0.05)。在 42 例患者中单侧和双侧患病情况统计表明, 患病单双侧无显著统计学意义 (X<sup>2</sup>=0.898, P=0.343, P>0.05)。

#### 4 讨论

EOC是妇科肿瘤中的常见病和多发病, 本次调查40-60岁为本地此类肿瘤的高发年龄, 上皮性肿瘤是卵巢肿瘤主要组成成分, 其他部分则主要为性索间质肿瘤、生殖细胞肿瘤。卵巢癌的发生会对患者的生命安全构成严重威胁。及时早期的发现, 采取有效措施对疾病进行鉴别诊断以指导患者接受针对性的治疗干预, 能更大程度的提高疗效。

HMGA2 作为近年来较为关注的一个蛋白, 在早期胚胎组织中表达, 在健康成熟组织或细胞中基本不表达或较低表达, 但在几乎所有的肿瘤组织中都呈现着HMGA2的高表达状态 [15]。具体机制目前尚不十分明确, 但更多的研究表明, HMGA2可以通过基因转录调控、染色质结构重组、DNA 损伤修复等一系列细胞核内生物学功能的调节, 进而影响细胞增殖、分化、死亡等进程。

本实验显示 HMGA2 蛋白产物定位于细胞的胞核中, 其在卵巢上皮性肿瘤中, 良性表达较低, 恶性肿瘤表达较高, 转移灶中的表达也明显高于正常组织, 而与年龄均无关, 提示 HMGA2 与肿瘤的发生、发展密切相关, 这与相关的文献报道 [16] 也基本一致。此外已经有研究发现, HMGA2在肿瘤血管形成中有重要作用, 抑制该基因的表达, 可以抑制血管内皮细胞的增殖, 影响其迁移和小管形成[17]。

故 HMGA2 可以作为一个评估 EOC 的潜在指标, 在临床工作中可将其作为鉴别诊断的方案, 同时可以作为预后判断的一个指标。对 HMGA2 的进一步研究可为 EOC 的治疗、病程监测、预后判断等研究提供更广阔的前景。

#### 参考文献:

[1]肖军兰. 卵巢肿瘤快速冰冻切片与石蜡切片病理诊断的对比效果[J]. 当代医生, 2018, 24(28):36-37.

[2]Ozturk N, Singh I, Mehta A, et al. HMGA proteins as

modulators of chromatin structure during transcriptional activation. Front Cell Dev Biol, 2014, 2: 5.

[3]乐杰. 妇产科学 [M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006:305-316.

[4]雷亚平. 卵巢肿瘤 412 例患者的临床病理特点分析[J]. 山西医科大学学报, 2013, 44(3):230-233

[5]刘贵芬, 孙蓬明, 阮冠宇. 基因表达芯片技术筛选转移性卵巢癌相关性基因 [J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(007):494-497.

[6]刘亚芳, 刘红兵, 宋勇. 高迁移率族蛋白 A2 在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(5):465-468.

[7]吕柏楠, 石晓明, 吴胜春, 等. 胃癌组织高迁移率族蛋白 A2 与基质金属蛋白酶-9 表达与肿瘤侵袭转移的关系及预后意义 [J]. 河北医药, 2014, 36(6): 819-822.

[8]刘心怡, 吴佳捷. 高迁移率族蛋白 B1 基因沉默抑制子宫内腺癌侵袭与转移的机制 [J]. 中南大学学报(医学版), 2016, 41(3): 251-257.

[9]肖晓辉, 刘华, 高婧. 高迁移率族蛋白 A2 和肿瘤转移抑制基因在非小细胞肺癌组织的表达及临床意义 [J]. 临床荟萃, 2013, 28(2): 138-140.

[10]王运良, 李翠. HMGA1 和 HMGA2 在胰腺癌中的表达及其对预后的影响 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2017, 44 (5): 346-350.

[11]Reeves R, Beckerbauer L. HMGI/Y proteins: flexible regulators of transcription and chromatin structure [J]. Biochim Biophys Acta, 2001, 1519(1-2): 13-29.

[12]查郎, 王子卫. 恶性肿瘤中高迁移率族蛋白 A2 的功能研究进展 [J]. 肿瘤, 2010, 30(3): 257-260.

[13]Xia YY, Yin L, Tian H, et al. HMGA2 is associated with epithelial-mesenchymal transition and can predict poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma. Onco Targets Ther, 2015, 8: 169-176.

[14]许良中, 杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准. 中国癌症杂志, 1996, 6:229-231.

[15]Kumar MS, Armenteros-Monterroso E, East P, et al. HMGA2 functions as a competing endogenous RNA to promote lung cancer progression. Nature, 2014, 505: 212-217.

[16]Binabaj MM, Soleimani A, Rahmani F, et al. Prognostic value of high mobility group protein A2 (HMGA2) over expression in cancer progression [J]. Gene, 2019, 706:131-139.

[17]吕颖慧, 莫玉华等. 高迁移率族蛋白 A2 在肿瘤发生和血管形成中的双重作用 [J]. 基础研究, 2011, 16(9):975-980.