

# 丝裂原活化蛋白激酶4和波形蛋白联合检测 对子宫内膜癌的早期诊断价值

王冰<sup>1</sup>, 杨勇<sup>2</sup>

(陕西省安康市中心医院, 1. 妇科; 2. 核医学科, 陕西 安康, 725000)

**摘要:** 目的 研究丝裂原活化蛋白激酶4(MAP2K4)和波形蛋白联合检测运用于子宫内膜癌中的诊断价值。方法 选择103例子宫内膜癌患者为研究对象,检测MAP2K4、波形蛋白,探讨联合检测的诊断价值。结果 MAP2K4检测阳性率为37.86%(39/103),低于波形蛋白的阳性率65.05%(67/103),且阳性细胞所占比例积分及着色强度评分较波形蛋白更低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );MAP2K4的阳性表达与患者的FIGO分期、淋巴转移有显著相关性,而波形蛋白的阳性表达与患者的FIGO分期、组织学分型、浸润深度及淋巴转移有显著相关性( $P < 0.05$ )。MAP2K4和波形蛋白联合检测的灵敏度、特异性显著高于单一检测( $P < 0.05$ )。结论 MAP2K4和波形蛋白联合检测运用于子宫内膜癌早期诊断中效果明显,为预后提供参考依据。

**关键词:** 波形蛋白; 子宫内膜癌; 丝裂原活化蛋白激酶4; 诊断价值

中图分类号: R 730.4 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)24-020-04 DOI: 10.7619/jcmp.201924007

## Value of detection of mitogen-activated protein kinase 4 combined with vimentin in early diagnosis of endometrial cancer

WANG Bing<sup>1</sup>, YANG Yong<sup>2</sup>

(1. Department of Gynecology; 2. Department of Nuclear Medicine, Ankang Central Hospital, Ankang, Shaanxi, 725000)

**ABSTRACT: Objective** To study the diagnostic value of combined detection of mitogen-activated protein kinase 4(MAP2K4) and vimentin in diagnosis of endometrial cancer. **Methods** A total of 103 patients with endometrial cancer were selected as study subjects. MAP2K4 and vimentin were detected respectively, and diagnostic value of combined detection was explored. **Results** The endometrial cancer-positive rate detected by MAP2K4 was significantly lower than that of vimentin [37.86% (39/103) vs. 65.05% (67/103)], the proportion score and staining intensity score of positive cells were also significantly lower than those of vimentin ( $P < 0.05$ ). The positive expression of MAP2K4 was significantly correlated with FIGO staging and lymph node metastasis, while the positive expression of vimentin was significantly correlated with FIGO staging, histological types, invasion depth and lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ). The sensitivity and specificity of combined detection of MAP2K4 and vimentin were significantly higher than that of single detection ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The combined detection of MAP2K4 and vimentin has obvious effect in the diagnosis of endometrial cancer, which can provide reference for prognosis.

**KEY WORDS:** vimentin; endometrial carcinoma; mitogen-activated protein kinase 4; diagnostic value

子宫内膜癌属于妇科常见恶性肿瘤,是造成患者死亡的主要妇科肿瘤之一,相关数据显示,每

年大约有20万新发病例。若未及时发现并进行准确诊断,随着疾病进展,症状不断加重,给患者

带来较大伤害,甚至危及生命安全,因此临床选择有效检测方式成为关键<sup>[1]</sup>。丝裂原活化蛋白激酶 4 (MAP2K4) 属于编码 MAP 激酶信号家族基因的主要成员之一,由于丝裂原活化蛋白激酶通道能够介导细胞反应的信号系统,广泛存在于多类细胞中,在细胞生长发育及凋亡中具有重要意义。若多种激酶组分出现异常活化可导致疾病发生<sup>[2-3]</sup>, MAP2K4 被激活后出现双重特异性,促进细胞凋亡并使其发生恶性转化。丝裂原活化蛋白激酶信号通路是细胞外信号受到刺激后产生细胞核反应的共同通路,也是介导上皮细胞、间充质转化的细胞内信号分子,其中上皮细胞、间充质转化主要是上皮细胞在特殊状况下发生间质细胞分化,其特征以上皮细胞黏附分子表达降低为主,同时可能发生波形蛋白的重新表达<sup>[4-5]</sup>。虽然其在炎症、癌症转移等疾病中具有重要作用,但关于 MAP2K4 和波形蛋白同时表达的报道较少。本研究探讨 MAP2K4 和波形蛋白联合检测在子宫内膜癌早期诊断中的意义,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择本院 2016 年 5 月—2018 年 1 月纳入的 103 例子宫内膜癌患者作为研究对象,年龄 38 ~ 57 岁,平均(3.58 ± 1.02)岁;绝经 49 例,未绝经 54 例;组织学分型:低分化者 21 例,中分化者 35 例,高分化者 47 例;国际妇产科联合会 (FIGO) I 期 81 例, II、III 期 22 例;淋巴转移者 12 例,未转移者 91 例;肌层浸润深度 ≥ 1/2 者 16 例,肌层浸润深度 < 1/2 者 87 例。分别提取所有患者的子宫内膜癌组织标本,每份标本分成 2 份,分别检测 MAP2K4、波形蛋白以及二者联合检测的阳性表达情况。

### 1.2 研究方法

试剂选择 SP 试剂盒、兔抗人 MAP2K4 单克隆抗体、兔抗人波形蛋白单克隆抗体、二氨基联苯胺 (DAB) 显色试剂盒等。收集所有研究对象的子宫内膜癌组织标本,选择 4% 中性福尔马林固定,利用石蜡包埋,保持 4 μm 厚度持续切片并烤干。严格参照链霉亲合素-生物素酶复合物法,免疫组化操作均遵照试剂盒说明书进行,一抗按照 1:100 稀释。另外,选择已知的阳性片作为对照,而磷酸盐 (PBS) 缓冲液代替一抗成为空白对照。其中 MAP2K4 和波形蛋白的表达均定位于

胞浆,也可能出现胞核着色,细胞浆或者核内存在棕黄色颗粒为阳性。选择 400 倍显微镜随机观察视野,按照阳性细胞数量所占比例、着色强度评分,采用所有得分相乘后的总分评价阳性结果。

### 1.3 观察指标

① 阳性细胞所占比例:无记为 0 分, ≤ 10% 记为 1 分, 11% ~ 50% 记为 2 分, 51% ~ 75% 记为 3 分, > 75% 记为 4 分;② 着色强度评分:棕褐色记为 3 分,棕黄色记为 2 分,淡黄色记为 1 分,无色记为 0 分。判断免疫组化的结果主要依照上述 2 个方面进行评价,若 ① ② 二者得分的乘积为 0 ~ 1 分记为阴性 (-),若乘积为 2 ~ 3 分记为阳性 (+),乘积 ≥ 4 分记为强阳性 (++)。选择 2 名经验丰富的专业人员对免疫组化染色结果进行独立读片,若出现意见分歧可讨论后提出统一结果。

### 1.4 统计学方法

选择 SPSS 18.0 统计学软件对数据进行分析,计量数据采用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,行  $t$  检验,计数资料采用 [ $n(\%)$ ] 表示,行  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MAP2K4 与波形蛋白的表达及临床病理因素的相关性

MAP2K4 检测阳性 24 例,强阳性 15 例,阴性 64 例;波形蛋白检测阳性 32 例,强阳性 35 例,阴性 36 例, MAP2K4 检测阳性率为 37.86% (39/103), 低于波形蛋白的阳性率 65.05% (67/103), 且阳性细胞所占比例积分及着色强度评分低于波形蛋白检测,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

MAP2K4 的阳性表达与患者的 FIGO 分期、淋巴转移有显著相关性 ( $P < 0.05$ ), 而波形蛋白的阳性表达与患者的 FIGO 分期、组织学分型、浸润深度及淋巴转移有显著相关性 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 MAP2K4 与波形蛋白阳性细胞所占比例积分及着色强度评分对比 ( $\bar{x} \pm s$ ) 分

检测方式	$n$	阳性细胞所占比例积分	着色强度评分
MAP2K4	103	2.58 ± 0.46	2.20 ± 0.33
波形蛋白	103	3.32 ± 0.27*	2.43 ± 0.51*

与 MAP2K4 检测比较, \*  $P < 0.05$ 。

表 2 MAP2K4 与波形蛋白表达及临床病理因素的相关性 ( $n = 103$ )

项目	$n$	MAP2K4 检测				波形蛋白检测				
		阳性	阴性	$\chi^2$	$P$	阳性	阴性	$\chi^2$	$P$	
年龄	<50 岁	36	13(36.11)	23(63.89)	0.072	0.788	21(58.33)	15(41.67)	1.098	0.295
	$\geq 50$ 岁	67	26(38.81)	41(61.19)			46(68.66)	21(31.34)		
绝经情况	是	49	17(34.69)	32(65.31)	0.399	0.528	29(59.18)	20(40.82)	1.414	0.234
	否	54	22(40.74)	32(59.26)			38(70.37)	16(29.63)		
FIGO 分期	I	81	36(44.44)	45(55.56)	6.980	0.008	48(59.26)	33(40.74)	5.590	0.018
	II、III	22	3(13.64)	19(86.36)			19(86.36)	3(13.64)		
组织学分型	高分化	47	22(46.81)	25(53.19)	3.552	0.169	25(53.19)	22(46.81)	7.042	0.030
	中分化	35	12(34.29)	23(65.71)			24(68.57)	11(31.43)		
	低分化	21	5(23.81)	16(76.19)			18(85.71)	3(14.29)		
浸润深度	<1/2	87	35(40.23)	52(59.77)	1.332	0.248	53(60.92)	34(39.08)	4.200	0.040
	$\geq 1/2$	16	4(25.00)	12(75.00)			14(87.50)	2(12.50)		
淋巴转移	是	12	1(8.33)	11(91.67)	5.035	0.025	11(91.67)	1(8.33)	4.233	0.040
	否	91	38(41.76)	53(58.24)			56(61.54)	35(38.46)		

## 2.2 灵敏度、特异性

MAP2K4 检测的灵敏度、特异性分别为 71.84% (74/103)、73.79% (76/103); 波形蛋白检测分别为 80.58% (83/103)、85.44% (88/103); 联合检测分别为 92.23% (95/103)、95.15% (98/103)。MAP2K4 和波形蛋白联合检测的灵敏度、特异性, 高于单一检测, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

近年来, 中国子宫内膜癌的患病率逐年升高, 其发生率约占女性生殖系统恶性肿瘤的第 2 位, 已成为威胁女性身心健康及日常生活的主要疾病。若能够尽早发现并及时给予有效治疗, 可快速稳定病情, 延长生存周期<sup>[6]</sup>。MAP2K4 属于丝裂原活化蛋白激酶信号传导途径中主要成员, 能够刺激 P38 MAPK、c-Jun N 末端激酶, 并主要定位于染色体片段, 通常在人上皮性肿瘤上, 尤其是乳腺癌、卵巢癌按照 7% ~ 10% 的速度丢失<sup>[7-8]</sup>。因此, MAP2K4 被公认为肿瘤抑制基因, 但也曾有报道<sup>[9]</sup>提出 MAP2K4 对部分肿瘤可能存在促进作用。

本研究结果发现, MAP2K4 检测阳性率低于波形蛋白阳性率 65.05% (67/103), 且阳性细胞所占比例积分及着色强度评分较波形蛋白显著更低 ( $P < 0.05$ ), 这提示了波形蛋白在子宫内膜癌组织中的阳性表达相对更高。进一步分析二者与临床病理因素的相关性后发现, MAP2K4 的阳性表达与患者的 FIGO 分期、淋巴转移有关, 而波形蛋白的阳性表达与患者的 FIGO 分期、组织学分型、浸润深度及淋巴转移有关。说明 MAP2K4 及

波形蛋白均与患者的病情进展有一定关联。事实上, 波形蛋白属于中间丝的常见蛋白质, 可广泛分布于正常间质细胞中, 具有保证细胞完整的作用, 并具有抵抗应力<sup>[10-12]</sup>。临床上曾有较多报道表明, 波形蛋白在多种上皮癌中出现过表达, 可加速病灶生长, 导致预后不良。由于上皮细胞、间充质转化与胚胎发育密切相关, 因此在肿瘤转移过程中也存在一定作用, 使上皮细胞失去活性, 减少基质的黏附, 导致细胞变形后活性增强, 同时得到间质细胞的特性, 提升肿瘤细胞的攻击能力, 促进远处转移<sup>[13-15]</sup>。而波形蛋白属于  $\beta$  链蛋白/T 细胞因子中的靶点, 并在细胞黏附、转移及细胞传导中具有重要意义。若其表达在上皮细胞、间充质转化中提高, 说明存在肿瘤转移现象, 而此种现象的发生主要可能是由于其与 MAP2K4 共同参与到了丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路这一介导细胞反应的重要信号通路而致使肿瘤转移的。此外, 本研究结果表明, MAP2K4 和波形蛋白联合检测的灵敏度、特异性, 显著高于单一检测, 提示 MAP2K4、波形蛋白在子宫内膜癌中均具有一定的诊断价值, 同时可用来评价疾病发展及转移情况, 为治疗及预后提供前提。其中波形蛋白可促进疾病发展、分化、肌层浸润、淋巴转移情况, 可成为评估疾病的主要指标<sup>[16]</sup>, 而 AP2K4 则可较好地反映出肿瘤转移情况。因此, MAP2K4 和波形蛋白检测均在子宫内膜癌中具有不同程度的诊断价值, 但单一检测的灵敏度、特异性并不理想, 联合检测后可增强诊断结果的准确性, 为治疗及预后提供保障。综上所述, MAP2K4 和波形蛋白联合检测可预测疾病发展、浸润及转移情况, 对子

子宫内膜癌的治疗具有重要作用。

### 参考文献

- [1] 刘春花, 江庆萍, 林丹, 等. 子宫内膜癌中 MAP2K4 和波形蛋白的表达及临床意义[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(2): 157-164.
- [2] Wang C I, Wang C L, Wu Y C, et al. Quantitative proteomics reveals a novel role of karyopherin alpha 2 in cell migration through the regulation of vimentin-pErk protein complex levels in lung cancer[J]. J Proteome Res, 2015, 14(4): 1739-1751.
- [3] 龚惠, 金玉华, 何萍, 等. 波形蛋白的表达与子宫内膜癌患者术后预后的关系[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(33): 6460-6464, 6490.
- [4] Kamphuis W, Kooijman L, Orre M, et al. GFAP and vimentin deficiency alters gene expression in astrocytes and microglia in wild-type mice and changes the transcriptional response of reactive Glia in mouse model for Alzheimer's disease[J]. Glia, 2015, 63(6): 1036-1056.
- [5] 张勇, 银铎. 波形蛋白在妇科恶性肿瘤中的研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(3): 207-211.
- [6] 常磊, 袁玉峰, 郭涛, 等. 波形蛋白、E-钙黏蛋白在原发性肝癌上皮间质转化过程中的表达及其意义[J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(1): 9-13.
- [7] 聂嘉, 张博, 顾斌, 等. p38 丝裂原活化蛋白激酶在炎症微环境作用下对牙周膜干细胞成骨分化的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2015, 37(1): 1-7.
- [8] 王露, 罗科, 卿国忠, 等. 沐舒坦预处理对小鼠脓毒症所致肺损伤时 p38 丝裂原活化蛋白激酶通路的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(3): 283-288.
- [9] 杨曦, 刘玉洁, 邢邯英, 等. 丝裂原活化蛋白激酶信号通路对软脂酸培养的肌细胞过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活子表达的调控作用[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(11): 1016-1020.
- [10] 王丽雪, 解玉怀, 杨维仁, 等. 植物多糖通过核因子  $\kappa$ B 及丝裂原活化蛋白激酶/核因子 E2 相关因子 2 信号通路发挥抗氧化作用的机制[J]. 动物营养学报, 2018, 30(10): 3857-3863.
- [11] 金子, 王秀丽, 吴川, 等. p38 丝裂原活化蛋白激酶通路对紫杉醇诱发细胞凋亡中  $\gamma$ -氨基丁酸 B 型受体表达变化的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(3): 546-549.
- [12] 刘蜀, 刘祎祎, 李荣. 丝裂原活化蛋白激酶激酶 4 和雌激素受体的表达在浸润性乳腺癌组织中的临床意义[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(4): 488-493.
- [13] 吕嘉, 宋力雯, 丘瑾, 等. 雌激素受体孕激素受体和波形蛋白在子宫内膜癌的表达及临床意义[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(24): 2843-2846.
- [14] Yao W J, Gu C J, Shao H R, et al. Tetrahydroxystilbene glucoside improves TNF- $\alpha$ -induced endothelial dysfunction; involvement of TGF $\beta$ /Smad pathway and inhibition of vimentin expression[J]. Am J Chin Med, 2015, 43(1): 183-198.
- [15] 张競. 子宫内膜癌组织中 MAP2K4、pRb2/p130 的表达变化及其意义[J]. 山东医药, 2017, 57(23): 72-74.
- [16] Lee J, Hahm E R, Marcus A I, et al. Withaferin A inhibits experimental epithelial-mesenchymal transition in MCF-10A cells and suppresses vimentin protein level in vivo in breast tumors[J]. Mol Carcinog, 2015, 54(6): 417-429.

(上接第 19 面)

- [3] Browne B M, Vanni A J. Management of urethral stricture and bladder neck contracture following primary and salvage treatment of prostate cancer[J]. Curr Urol Rep, 2017, 18(10): 76-76.
- [4] 姚珂, 向明章, 闵家新, 等. III 期非小细胞肺癌术前新辅助化疗的随机对照临床试验[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(11): 611-613.
- [5] Mathur P N, Edell E, Sutedja T, et al. Treatment of early stage non-small cell lung cancer[J]. Chest, 2003, 123(1): 176S-180S.
- [6] 苗劲柏, 侯生才, 李辉, 等. III a 期非小细胞肺癌综合治疗方法的探讨[J]. 首都医科大学学报, 2007, 28(1): 104-106.
- [7] Lucan V C, Lugnani F, Buttice S, et al. Cryotherapy for low risk prostate cancer, oncological and functional medium term outcomes: A three center prospective study[J]. Di, 2017, 89(2): 97-101.
- [8] Yamauchi Y, Izumi Y, Hashimoto K, et al. Percutaneous cryoablation for the treatment of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer[J]. PLOS One, 2012, 7(3): e33223-e33229.
- [9] Yang Y, Lu Y, Wang C, et al. Cryotherapy is associated with improved clinical outcomes of Sorafenib therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Cell Biochem Biophys, 2012, 63(2): 159-169.
- [10] 赵海斌, 冯华松, 张绍强. CT 引导下氩氦刀联合阿法替尼对肺腺癌患者的临床疗效研究[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2019, 11(2): 116-120.
- [11] 张富同, 李秀莉, 李慧杰, 等. 氩氦刀联合介入治疗复发、难治性非小细胞肺癌的临床分析[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16(11): 759-761.