

及分泌炎性细胞因子功能。CD14⁺ 细胞上表达的 TLR2、TLR4 可以进一步激活 NK 细胞刺激 CD95L 的表达。在实验研究过程中我们发现急性早幼粒细胞白血病中的 CD14⁺ 细胞上表达的 TLR2、TLR4 在治疗前和治疗后呈显著性差异 ($P < 0.05$), 治疗前 CD14⁺ 细胞过表达 TLR2、TLR4 抑制了 NK 细胞 FASL 的表达。推测, 在 CD14 上的 TLR 等受体经过全反式维 A 酸联合砷剂作用, 识别配体后触发了变应性反应, 致敏的机体通过多种机制促进 TLR 在免疫细胞和结构细胞上表达, 而高表达的 TLR 介导的免疫反应对 NK 细胞抑制作用, 只有 TLR2、TLR4 适度的表达才促进 NK 细胞活化, 并启动 FAS 和 FASL 途径杀灭白血病细胞。

综上所述, 笔者认为急性粒细胞白血病中高表达的 CD14⁺ TLR2⁺、CD14⁺ TLR4⁺ 和 NK 细胞激活的凋亡相关的 CD95/CD95L 系统在肿瘤治疗中发挥着重要作用; 增强 CD14⁺ TLR2⁺、CD14⁺ TLR4⁺ 的数量, 调节急性粒细胞白血病中 NK 细胞和 T 细胞上 CD95 数量或功能, 将进一步增强患者的抗肿瘤效应。

参考文献

- 1 袁伟, 姬诺, 徐鹏鹏. NK 细胞临床应用进展[J]. 中国现代医生, 2009, 48(3): 51-54
- 2 Kiladjian JJ, Bourgeois E, Lobe I, *et al.* Cytolytic function and sur-

- vival of natural killer cells are severely altered in myelodysplastic syndromes[J]. *Leukemia*, 2006, 20(3): 463-470
- 3 Epling-Burnette PK, Bai F, Painter JS, *et al.* Reduced natural killer (NK) function associated with high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) and reduced expression of activating NK receptors[J]. *Blood*, 2007, 109(11): 4816-4824
- 4 Trapani JA, Smyth MJ. Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway [J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(10): 735-747
- 5 Nagata S, Golstein P. The Fas death factor [J]. *Science*, 1995, 267(5203): 1449-1456
- 6 Dayan CM, Elsegood KA, Podack ER, *et al.* Fas ligand expression on epithelial cells[J]. *Immunol Today*, 1997, 18(5): 203
- 7 Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, *et al.* Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants[J]. *Science*, 2002, 295(5562): 2097-2101
- 8 Vivier E, Tomasello E, Baratin M, *et al.* Functions of natural killer cells[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(5): 503-510
- 9 Terme M, Ullrich E, Delahaye NF, *et al.* Natural killer cell-directed therapies: moving from unexpected results to successful strategies [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(5): 486-494
- 10 Lanier LL. Evolutionary struggles between NK cells and viruses [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(4): 259-268
- 11 Schwartzberg PL, Mueller KL, Qi H, *et al.* SLAM receptors and SAP influence lymphocyte interactions, development and function [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(1): 39-46

(收稿: 2011-08-09)

(修回: 2011-09-22)

AQPs 在宫颈鳞癌癌变过程中的表达及意义

林温静 邹双微 朱雪琼 屈王蕾 江 娜

摘要 目的 研究水通道蛋白(aquaporins, AQPs)在正常宫颈组织、宫颈上皮内瘤样变(CIN)和宫颈鳞癌中的表达, 分析其与宫颈鳞癌临床病理资料的相关性, 探讨其在宫颈鳞癌病变中的可能作用及意义。**方法** 免疫组化检测 47 例宫颈鳞癌、37 例 CIN、16 例正常宫颈组织中 AQPs 的表达及分布。双重免疫组化染色法检测宫颈鳞癌中 AQP1 与 VEGF, AQP3 与 VEGF, AQP8 与 VEGF 的共同表达与分布。**结果** ①AQP1 在 3 组宫颈组织间质的微血管内皮细胞中表达; ②AQP3、AQP4、AQP5 和 AQP8 在正常宫颈鳞状上皮细胞、CIN 异形细胞及宫颈鳞癌癌细胞胞质和(或)胞膜中表达; ③AQP1 在 CIN 的表达高于正常宫颈组织和宫颈鳞癌 ($P < 0.05$), 在临床 I 期宫颈鳞癌的表达高于临床 II 期 ($P < 0.05$); ④AQP3、AQP4、AQP5、AQP8 在正常宫颈组织、CIN、宫颈鳞癌的表达逐渐增高; ⑤AQP3 在低分化组宫颈鳞癌中的表达高于中-高分化组 ($P < 0.05$); ⑥AQP1 和 VEGF, AQP3 和 VEGF, AQP8 和 VEGF 在宫颈鳞癌中共同表达。**结论** AQP1、AQP3、AQP4、AQP5 和 AQP8 在宫颈鳞癌癌变过程中起了一定的作用; AQP1、AQP3 和 AQP8 可能参与宫颈鳞癌微血管的形成。

关键词 水通道蛋白 宫颈上皮内瘤变 宫颈鳞癌 微血管

Expression and Role of AQPs During the Progression of Squamous Cervical Carcinoma. Lin Wenjing, Zou Shuangwei, Zhu Xueqiong, *et*

作者单位: 325027 温州医学院附属第二医院

通讯作者: 朱雪琼, 电子信箱: zjwzzxq@163.com

al. Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325027, China

Abstract Objective To study the expression of AQP_s in normal cervical tissue, cervical intraepithelial neoplasia and squamous cervical carcinoma, and analyze the correlations of AQP_s with clinicopathological parameters of squamous cervical carcinoma and explore their possible role during progression to squamous cervical carcinoma. **Methods** Immunohistochemical staining technology was applied to detect the expression and position of AQP_s in 16 cases of normal cervical tissues, 37 cases of cervical intraepithelial neoplasia tissues and 47 cases of squamous cervical carcinoma specimens. Double immunohistochemistry was used to detect the co-expression of VEGF and AQP₁, AQP₃, AQP₈ in squamous cervical carcinoma. **Results** The expression of AQP₁ was demonstrated in microvascular endothelial cells of the three groups of cervical tissue. The expression of AQP₃, AQP₄, AQP₅ and AQP₈ were detected in cytoplasm and (or) membrane of squamous cells in cervical normal tissue, atypia cells in cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma cells in squamous cervical carcinoma. AQP₁ was highly expressed in the CIN when compared with normal cervical tissue and squamous cervical carcinoma ($P < 0.05$). In the cases of squamous cervical carcinoma, AQP₁ expressed in FIGO stage I was higher than that in stage II ($P < 0.05$). The expression of AQP₃, AQP₄, AQP₅ and AQP₈ was gradually increasing as the tumor progresses. AQP₃ was highly expressed in the poorly-differentiated group as compared with moderately- and well-differentiated group ($P < 0.05$). Co-expression of the VEGF and AQP_s (including AQP₁, AQP₃ and AQP₈) were detected in squamous cervical carcinoma. **Conclusion** AQP₁, AQP₃, AQP₄, AQP₅ and AQP₈ may play certain roles during the progression of squamous cervical carcinoma, while AQP₁, AQP₃ and AQP₈ may play a role in the angiogenesis of squamous cervical carcinoma.

Key words Aquaporins; Cervical intraepithelial neoplasia; Squamous cervical carcinoma; Microvascular

近年来的研究发现,水通道蛋白(aquaporins, AQP_s)的表达与多种恶性肿瘤细胞的侵袭和转移有密切关系^[1]。宫颈鳞状细胞癌(squamous cervical cancer, SCC)是女性生殖系统常见的恶性肿瘤,其发病率逐年增加并呈年轻化趋势^[2]。而系统性研究AQP_s在宫颈鳞癌病变中的表达尚未见报道。

本研究采用免疫组化方法检测AQP₁、AQP₃、AQP₄、AQP₅及AQP₈在正常宫颈组织、各级宫颈上皮内瘤变、宫颈癌中鳞状上皮组织中的表达,分析各指标在宫颈疾病各个时期的表达差异,明确各指标与宫颈癌分期、分化、淋巴结转移、血管侵犯等临床病理资料的相关性,以探讨AQP_s在宫颈癌变过程中的可能作用,评价其在宫颈癌早期诊断和预后评价中的意义。同时,采用双重免疫组化染色法检测宫颈鳞癌中AQP₁、AQP₃、AQP₈与VEGF表达的相关性,探讨AQP_s与宫颈鳞癌微血管形成的相关性。

资料与方法

1. 临床资料来源:取自笔者医院2006年7月~2010年2月手术的47例浸润性宫颈鳞癌患者(均行广泛性子官切除术及盆腔淋巴结清扫术)。患者年龄25~69岁,中位年龄46岁。按FIGO 2000年的标准,分为I期27例(Ia期15例, Ib期12例),II期20例(IIa期11例, IIb期9例);组织学分化:高分化8例,中分化33例,低分化6例;淋巴转移阳性9例,阴性38例。取行LEEP术的CIN 37例,(CIN I 10例, CIN II 13例, CIN III者14例),患者年龄24~61岁,中位年龄47岁。取宫颈活检术的正常宫颈16例,年龄24~62岁,中位年龄43岁。所有病例术前均未进行化疗、放疗。

2. 免疫组化:所有标本均进行甲醛溶液固定、石蜡包埋,连续4μm切片,链霉素抗生物素蛋白-过氧化酶(SP)染色。兔抗人AQP₁、AQP₃、AQP₄、AQP₅、AQP₈多克隆抗体和鼠抗人VEGF单克隆抗体购自美国Santa Cruz公司(工作浓度均为1:100)。切片常规脱蜡入水,微波(750W, 95℃, 5min×2)抗原修复,3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶活性,山羊血清封闭非特异性抗原,滴加相应一抗,4℃孵育过夜。生物素标记二抗,滴加辣根酶标记链霉卵白素,二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木素复染。

3. 双重免疫组化:按照Polymer双染检测试剂盒说明书方法染色。常规脱蜡、修复如上述,封闭液孵育,加入两种一抗混合物(兔来源的一抗AQP₁、AQP₃、AQP₈和小鼠来源的一抗VEGF,工作浓度均为1:100),4℃孵育过夜。滴加二抗聚合物混合液孵育,DAB显色,水洗终止,滴加AP-Red工作液,水洗终止,苏木素复染。

4. 对照设置:每批染色均设阴性对照和阳性对照,以PBS取代一抗做阴性对照,以已知有AQP_s和VEGF阳性表达的肾癌切片作为阳性对照。

5. 结果判定:采用半定量方法,盲法阅片,以细胞质和(或)细胞膜出现黄色或棕黄色颗粒为阳性细胞。AQP₁参照Weidner^[3]报道的标准,先在低倍镜下(×100)筛选出最高微血管密度区,然后在高倍镜(×400)视野下记录5个视野,每个视野中100个细胞中的微血管数,求其平均数作为该肿瘤的平均微血管数。AQP₃、AQP₄、AQP₅、AQP₈参照Kahl^[4]等报道的IRS(Immunoreactive score)法评判,随机计数10个高倍视野(×400),每个视野读取100个正常或异常增生的鳞状上皮细胞计数阳性细胞数,计算阳性率,并取平均值,分别进行阳性率及着色强度评分。阳性百分率评分:阳性率<1%为0分,1%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3

分,76%~100%为4分。着色强度评分:无着色为0分,浅黄色为1分,浅棕色为2分,深棕色为3分。将阳性百分率和着色强度两项评分的乘积进行统计分析。

6. 统计学方法:应用SPSS 12.0统计软件包进行统计学分析,检验水准为0.05。采用Kolmogorov-Smirnov Test检验分析数据分布特征,因部分组别数据呈非正态分布,故数据用中位数(最小值~最大值)表示其分布特征。多组间比较采用Kruskal-wallis H检验。多组数据分布有差别者,采用Mann-whitney U法比较两两之间的差异,以 $P<0.05$ 为差异有统

计学意义。

结 果

1. AQP_s在宫颈病变组织中的表达情况(表1): AQP1在正常宫颈、CIN和宫颈鳞癌的间质微血管内皮细胞中阳性表达。AQP3、AQP4、AQP5、AQP8在正常宫颈鳞状上皮细胞、CIN异形细胞和宫颈鳞癌癌细胞的胞质和(或)胞膜中阳性表达。

表 1 AQP _s 在正常宫颈组织、CIN 和宫颈鳞癌中的表达[中位数(最小值~最大值)]						
组织	<i>n</i>	AQP1	AQP3	AQP4	AQP5	AQP8
宫颈鳞癌	47	7.0(0.6~11.8) [△]	8.0(3~12)* [△]	6.0(1~12)*	6.0(1~12)*	6.0(2~12)* [△]
CIN	37	8.6(5.0~11.0)*	6.0(2~9)	4.0(2~12)*	6.0(0~12)	4.0(0~12)
正常宫颈	16	5.7(4.0~7.8)	4.0(2~8)	3.0(3~8)	3.5(1~9)	3.5(2~8)

与正常宫颈组织比较,* $P<0.05$;与CIN比较,[△] $P<0.05$

由表1可见,AQP1、AQP3、AQP4、AQP5、AQP8在宫颈鳞癌、CIN及正常宫颈这3种组织类型中的表达数据,经Kruskal-wallis H法检验, $\chi^2=16.465$,24.353,9.074,6.583,8.432, $P=0.000,0.000,0.011,0.037,0.012$ 。因此AQP1、AQP3、AQP4、AQP5、AQP8在3组间的表达均存在差异。

经Mann-whitney U检验,AQP1在CIN中的表达高于宫颈鳞癌和正常宫颈($Z=-3.069,-3.566,P=0.002,0.000$)。AQP3、AQP4、AQP5、AQP8在宫颈鳞癌中的表达高于正常宫颈($Z=-4.535,-2.510,-3.119,-2.631,P=0.000,0.012,$

0.002,0.009)。AQP3和AQP8在宫颈鳞癌中的表达高于CIN($Z=-3.656,Z=-2.080,P=0.000,P=0.038$),AQP4在CIN中的表达高于正常宫颈($Z=-2.073,P=0.018$)。

2. AQP_s在各级CIN组织中的表达情况(表2):由表2可见,AQP1、AQP3、AQP4、AQP5、AQP8在CIN I、CIN II及CIN III这3种组织类型中的表达数据,经Kruskal-wallis H法检验, $\chi^2=2.764,14.660,1.338,5.380,1.107,P=0.251,0.001,0.247,0.068,0.575$ 。因此AQP3在3组间的表达存在差异,而AQP1、AQP4、AQP5、AQP8在3组间的表达不存在差异。

表 2 AQP _s 在 CIN 中的差异情况[中位数(最小值~最大值)]						
组织	<i>n</i>	AQP1	AQP3	AQP4	AQP5	AQP8
CIN III	14	7.0(4.5~9.8)	6(3~9)* [△]	4(2~8)	5(1~9)	4(3~8)
CIN II	13	8.7(4.8~11.2)	3(2~9)	4(2~9)	4(0~12)	3(0~8)
CIN I	10	8.7(1.0~11.0)	4(3~8)	5(3~12)	8(4~8)	4.5(1~12)

与CIN I比较,* $P<0.05$;与CIN II比较,[△] $P<0.05$

经Mann-whitney U检验,AQP3在CIN III中的表达高于CIN I和CIN II($Z=2.666,3.316,P=0.008,0.002$)。

3. AQP_s的表达与宫颈鳞癌临床病理参数的关系(表3):由表3可见,经Mann-whitney U检验,AQP1在临床I期的宫颈鳞癌上的表达高于临床II期($Z=3.435,P=0.001$),AQP3在低分化鳞癌上的表达明显高于中-高分化鳞癌($Z=2.307,P=0.029$)。

4. AQP1和VEGF,AQP3和VEGF,AQP8和VEGF在宫颈鳞癌上的表达:AQP1和VEGF,AQP3

和VEGF,AQP8和VEGF共同表达在同一张宫颈鳞癌切片中,AQP1、AQP3和AQP8染色均为猩红色,VEGF染色为棕黄色(图1)。AQP1只在间质组织微血管内皮细胞上阳性表达。AQP3、AQP8和VEGF在鳞癌细胞胞质和(或)胞膜上阳性表达,偶在间质细胞胞质和(或)胞膜上弱阳性表达。AQP3和VEGF,AQP8和VEGF在同一胞质和(或)胞膜上重合表达,表现为猩红色和棕黄色的混合色,其共同表达率较高,而未见AQP1和VEGF重合表达在同一个细胞上。

表 3 AQP3 的表达与宫颈癌临床病理参数的关系[中位数(最小值~最大值)]

临床病理参数	n	AQP1	AQP3	AQP4	AQP5	AQP8
临床分期						
Ⅱa+Ⅱb	20	5.4(1~9)*	8(3~9)	6(1~9)	6(4~12)	6(2~12)
Ia+Ib	27	7.4(2.7~11.8)	8(4~12)	6(1~12)	6(1~12)	6(2~12)
分化程度						
低	6	6.1(2.7~7.3)	10(6~12) [△]	4(1~8)	8(4~12)	5(4~9)
中-高	41	7.0(1~11.8)	8(3~12)	6(1~12)	6(1~12)	6(2~12)
淋巴转移						
有	9	6.7(3.6~9.5)	5(4~8)	5(1~8)	7(6~12)	6(2~12)
无	38	7.6(1~11.8)	6(3~12)	6(1~12)	6(1~12)	5(2~12)

* $P < 0.05$, $^{\Delta} P < 0.05$

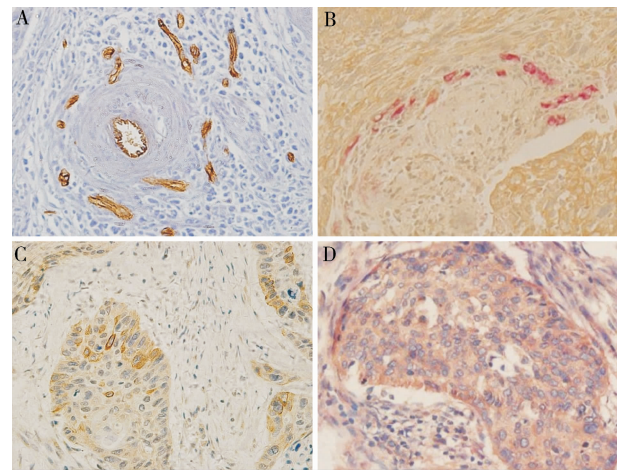


图 1 AQP1、AQP3、AQP8 分别和 VEGF 在宫颈鳞癌上的表达

A. AQP1 在宫颈鳞癌中的表达(SP 法, $\times 400$); B. AQP1 和 VEGF 在宫颈鳞癌中的表达(双染法, $\times 400$); C. AQP8 在宫颈鳞癌中的表达(SP 法, $\times 400$); D. AQP8 和 VEGF 在宫颈鳞癌中共同表达(双染法, $\times 400$)

讨 论

水通道蛋白(aquaporins, AQP3)是一组特异性转运水的跨膜蛋白质家族,在哺乳动物中共有 13 个亚型,不仅参与保持细胞内外环境平衡的生理功能,在肿瘤生长、侵袭和转移的病理过程中也具有重要作用^[5]。研究发现 AQP3 在肝癌、肺癌、结肠直肠癌、乳腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤中高表达^[11]。国外动物实验研究发现水通道蛋白 13 个亚型中 AQP3、AQP4、AQP5、AQP8 在宫颈组织中有表达,而其他水通道蛋白亚型在宫颈组织中并无表达^[6]。但系统性研究 AQP3、AQP4、AQP5、AQP8 在宫颈鳞癌癌变中的表达,尚未见报道。

近年来,有学者对 AQP1、AQP3、AQP4 和 AQP8 与鳞癌的临床病理参数进行研究,但关于 AQP1、AQP3、AQP4、AQP5 和 AQP8 与宫颈癌的临床病理参数之间的相关性尚未见报道。郝利铭等^[7]发现

AQP1 在高、中分化的肺鳞癌细胞呈阳性表达,在低分化的肺鳞癌细胞呈阴性表达;在高分化鳞癌中,角化珠旁的癌细胞呈较强阳性表达,癌巢周围的癌细胞呈阴性表达。高晓威等^[8]发现 AQP1 和 VEGF 在喉鳞癌的表达高于声带息肉组及正常喉组织;AQP1 和 VEGF 的表达在喉鳞癌中的表达随临床分期的增高而逐渐升高;组织分化程度越差,二者的表达越高。肿瘤新生血管形成不仅是肿瘤持续生长的基础,也是其侵袭和转移的重要条件研究,研究推断 AQP1 与肿瘤血管通透性增加有关,可增强肿瘤的侵袭和转移能力^[9]。研究发现 AQP3 不仅表达在食管和肛门的鳞状上皮细胞膜上,而且表达在肺鳞状癌、食管鳞癌及皮肤鳞癌的细胞膜上,AQP3 在食管鳞癌中的表达强度明显高于正常食管组织,随着食管鳞癌组织学分级的升高,AQP3 的表达率逐渐升高^[1,10,11]。葛崇华等^[12]在对宫颈癌相关基因筛查的研究中发现 AQP4 基因在宫颈癌中呈下调表达,认为 AQP4 可能是抑癌基因或潜在的抑癌基因。关于 AQP5 的研究目前主要在直肠癌上,与促进肿瘤的发生、发展、淋巴结转移密切相关^[13]。而迄今为止,AQP5 在鳞状上皮组织或鳞癌组织的研究未见报道。研究发现^[14] AQP8 和 Bcl-2 蛋白在宫颈鳞癌高于腺癌、CIN 和正常宫颈组织,AQP8 和 Bcl-2 蛋白在宫颈癌组织中的表达呈明显正相关,提示 AQP8 与肿瘤的发生、发展及浸润密切相关。

本研究发现 AQP1 在正常宫颈、CIN 和宫颈鳞癌间质的微血管内皮细胞上阳性表达,在 CIN 中的表达高于宫颈鳞癌和正常宫颈,在宫颈鳞癌中临床 I 期组的表达高于临床 II 期。推测 AQP1 在正常宫颈组织向 CIN 发生、发展过程中,需氧量增加,从而通过诱导大量微小血管形成,以克服缺氧的不良环境,导致 AQP1 大量表达。但是在 CIN 向宫颈鳞癌早期发展中,本研究发现 AQP1 表达逐渐减少,且在宫颈鳞

癌上临床 I 期的表达高于临床 II 期,提示其在 CIN 向宫颈鳞癌发展中反而起了抑制作用,具体机制尚待进一步研究。AQP3、AQP4、AQP5 和 AQP8 在正常宫颈鳞状上皮、CIN 异形细胞和宫颈鳞癌细胞胞质和(或)胞膜上阳性表达。AQP3 在宫颈鳞癌中的表达高于正常宫颈和 CIN,在 CIN III 中的表达高于 CIN I 和 CIN II,在低分化组宫颈鳞癌中的表达高于中-高分化组,提示 AQP3 在正常宫颈向 CIN 和宫颈鳞癌发生、发展中起了促进作用,而且与宫颈鳞癌细胞的分化相关,即宫颈癌组织分化越差,AQP3 表达越高。AQP4 在宫颈鳞癌和 CIN 上的表达明显高于正常宫颈,AQP5 在宫颈鳞癌上的表达明显高于正常宫颈组织,AQP8 在宫颈鳞癌中的表达高于正常宫颈和 CIN。故我们推测 AQP4、AQP5 和 AQP8 在正常宫颈向宫颈鳞癌发生、发展中也起了促进作用。恶性肿瘤细胞最基本的生物学特征是瘤组织的快速增殖、瘤细胞的分化异常及向周围组织浸润,所以肿瘤细胞比正常细胞更需要水分子的快速跨膜转运^[15],AQP3、AQP4、AQP5 和 AQP8 可能通过肿瘤细胞对水的代谢,促进肿瘤细胞增殖和浸润。

近年来的研究发现 AQP1 与细胞迁移和肿瘤血管生成密切相关,而关于 AQP3、AQP8 与肿瘤血管形成的研究尚未见报道^[16]。本研究发现,AQP1 和 VEGF,AQP3 和 VEGF,AQP8 和 VEGF 共同表达在同一张宫颈鳞癌切片中。少数研究报道 AQP1 表达在宫颈鳞癌组织的癌细胞上。而本研究发现,AQP1 主要在各组宫颈病变组织间质的微血管内皮细胞上阳性表达,偶可见在鳞状上皮细胞、异性上皮细胞及癌细胞有阳性表达。Yang 等^[17]认为 AQP1 只表达在间质组织的微血管内皮细胞上,而癌细胞的阳性表达考虑系切片层面原因导致的微血管阳性表达的污染引起,但未进一步进行证明。而本研究的双染实验进一步证实了 AQP1 只表达在宫颈鳞癌间质组织微血管内皮细胞上,而 VEGF 表达在宫颈鳞癌组织的癌细胞上。本研究还发现 AQP3 和 VEGF,AQP8 和 VEGF 共同表达在同一张宫颈鳞癌的癌细胞质和(或)胞膜上,表现为猩红色和棕黄色的混合色提示了 AQP3 和 AQP8 可能参与了宫颈鳞癌的微血管形成,而且较 AQP1 更能反映宫颈鳞癌癌变中血管形成和组织侵犯。本研究推测 AQPs 的大量表达在宫颈鳞癌的生长、侵袭及转移中起了重要作用,且 AQP1、AQP3 和 AQP8 参与宫颈鳞癌微血管的形成。进一步研究这一机制将为宫颈癌的诊断及治疗提供新的思路。

参考文献

- Verkman AS, Hara - Chikuma M, Papadopoulos MC. Aquaporins - new players in cancer biology[J]. *J Mol Med*, 2008, 86(5): 523 - 529
- Llorca J, Rodriguez - Cundin P, Dierssen - Sotos T, *et al.* Cervical cancer mortality is increasing in Spanish women younger than 50[J]. *Cancer Lett*, 2006, 240(1): 36 - 40
- Weidner N. Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density with breast carcinoma and other solid tumors[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1995, 36(2): 169 - 180
- Kahl P, Gullotti L, Heukamp LC, *et al.* Androgen receptor coactivators lysine - specific histone demethylase 1 and four and a half LIM domain protein 2 predict risk of prostate cancer recurrence[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(23): 11341 - 11347
- Tamai K, Fukushima K, Ueno Y, *et al.* Differential expressions of aquaporin proteins in human cholestatic liver diseases[J]. *Hepatol Res*, 2006, 34(2): 99 - 103
- Anderson J, Brown N, Mahendroo MS, *et al.* Utilization of different aquaporin water channels in the mouse cervix during pregnancy and parturition and in models of preterm and delayed cervical ripening[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(1): 130 - 140
- 郝利铭, 陈爱军, 高英, 等. Aquaporin1 在中国人肺鳞癌细胞的表达[J]. *解剖科学进展*, 2008, 14(3): 287 - 289
- 高晓薇, 黄永旺, 刘静. 水通道蛋白 1 和血管内皮生长因子在喉鳞状细胞癌组织中的表达及相关性研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 23(9): 407 - 410
- Saadoun S, Papadopoulos MC, Harachikuma M, *et al.* Impairment of angiogenesis and cell migration by targeted aquaporin - 1 gene disruption[J]. *Nature*, 2005, 434 (7034): 786 - 792
- Mobasher A, Wray S, Marples D. Distribution of AQP2 and AQP3 water channels in human tissue microarrays[J]. *J Mol Histol*, 2005, 36(1 - 2): 1 - 14
- Hara - Chikuma M, Verkman AS. Prevention of skin tumorigenesis and impairment of epidermal cell proliferation by targeted aquaporin - 3 gene disruption[J]. *Mol cell Biol*, 2008, 28(1): 326 - 332
- 葛崇华, 李庭芳, 刘开江, 等. 应用基因表达谱芯片技术筛查中国汉族妇女宫颈癌相关基因的研究[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2004, 5(3): 211 - 213
- Kang SK, Chae YK, Woo J, *et al.* Role of human aquaporin 5 in colorectal carcinogenesis[J]. *Am J Pathol*, 2008, 173(2): 518 - 525
- 姚济芬, 周彩云, 韦兰芳, 等. 子宫颈癌组织中水通道蛋白 8 和 bcl - 2 蛋白的表达及其相关性[J]. *中华妇产科杂志*, 2008, 43(3): 205 - 208
- Pandya NM, Dhalla NS, Santani DD. Angiogenesis - a new target for future therapy[J]. *Vascul Pharmacol*, 2006, 44(5): 265 - 274
- Nico B, Ribatti D. Aquaporins in tumor growth and angiogenesis[J]. *Cancer Lett*, 2010, 294(2): 135 - 138
- Yang JH, Shi YF, Chen XD, *et al.* The influence of aquaporin - 1 and microvessel density on ovarian carcinogenesis and ascites formation[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(1): 400 - 405

(收稿:2011 - 06 - 27)

(修回:2011 - 09 - 14)