

MUC16 对子宫内膜容受性的影响及其意义 *

王丽岩¹ 王 煜² 陈秀娟¹ 齐佳敏¹ 王海翔¹

(1 内蒙古医学院附属医院妇产科生殖医学中心 内蒙古 呼和浩特 010059 2 内蒙古医学院 内蒙古 呼和浩特 010059)

摘要 目的:多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome PCOS)系由于体内复杂的内分泌和代谢环境影响了子宫内膜稳态,导致子宫内膜容受性下降,造成患者生育力减弱和不良妊娠结局。通过测定多囊卵巢综合征患者子宫内膜与正常生育力妇女增生期、分泌早、中、晚期子宫内膜中 MUC16 的相对表达量,本文探讨 MUC16 与 PCOS 患者子宫内膜容受性下降的关系,为临床上改善 PCOS 患者子宫内膜容受性,提高 PCOS 患者的妊娠率,降低流产率提供一条新的可能途径。方法:选择 PCOS 患者子宫内膜、正常生育力妇女增生期、分泌早、中、晚期子宫内膜各 20 例,用免疫组化 SP 法检测 MUC16 在各组的表达情况。结果:(1)MUC16 在月经周期各期均有表达,在分泌中期表达最强。(2)PCOS 组 MUC16 的表达较分泌中期组弱,差异有显著性($P<0.05$)。结论:(1)在子宫内膜中的表达呈周期性变化。(2)PCOS 患者子宫内膜中 MUC16 表达异常可能使子宫内膜容受性下降,推测其与胚胎不能正常着床或着床后发育不良、导致流产有关。

关键词 多囊卵巢综合征;子宫内膜容受性;粘蛋白

中图分类号:R711.75 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)14-2696-03

Expression of MUC16 in Human Endometrium with Polycystic Ovary Syndrome and Normal Endometrial Tissues*

WANG Li-yan¹, WANG Yu², CHEN Xiu-juan¹, QI Jia-min¹, WANG Hai-xiang¹

(1 The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical College; 2 Inner Mongolia Medical College Hohhot010059, China)

ABSTRACT Objective: To explore the expression and changes of MUC16 in human normal and polycystic ovary syndrome (PCOS) endometrium during menstrual cycle. **Methods:** Immunohistochemistry was used to detect the level of MUC16 protein in normal endometrium from 80 women and PCOS endometrium from 20 women. **Results:** MUC16 protein mainly expressed on the top surface of endometrium epithelial cells and adenocytes in proliferative phase and secretory phase. The level of MUC16 protein in mid-secretory phase were higher than those in proliferative phase, early and late secretory phase ($P<0.05$). MUC16 protein expression in PCOS group were significantly lower than those in mid-secretory phase ($P<0.05$). **Conclusion:** MUC16 expressions in endometrium are changed in menstrual cycle, which is probably play a role in the establishment of endometrium receptivity and embryo implantation.

Key words: Polycystic ovary syndrome; Endometrium receptivity; MUC16

Chinese Library Classification(CLC): R711.75 Document code: A

Article ID:1673-6273(2011)14-2696-03

粘蛋白(MUC16)是高度糖基化的高分子量糖蛋白家族成员,其表达有种族特异性,表达于多种组织和器官(如消化道、呼吸道、乳腺、胰腺、生殖道等)的上皮细胞近管腔或腺腔面。MUC16 有助于形成防止胚泡黏附的屏障,种植窗期着床部位子宫内膜腔上皮细胞饮突上 MUC-16 的缺失有利于黏附参与子宫内膜容受性的形成。近年国内外研究发现, MUC16 参与胚胎着床过程^[1]。为研究 MUC16 在正常及 PCOS 患者子宫内膜的表达,探讨 MUC16 与 PCOS 患者子宫内膜容受性的关系,进行了本实验。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2008 年 1 月-2008 年 12 月就诊于内蒙古医学院附属医院妇产科 PCOS 患者子宫内膜、门诊因功血或子宫肌瘤刮刮的已生育育龄期妇女,经病理检查内膜未病变的正常生育力

妇女增生期、分泌早、中、晚期子宫内膜各 20 例为研究对象,年龄 21-59 岁。PCOS 的诊断参照 2003 年鹿特丹标准^[2] ①稀发排卵或不排卵 ②高雄激素血症表现 ③卵巢多囊样改变(一侧或双侧卵巢直径 2-9mm 的卵泡 12 个,或(和)卵巢体积 10ml),以上三项中具备两项即可诊断。同时排除肾上腺和垂体等其他内分泌疾病,患者近 3 个月内未用激素类药物治疗。

1.2 方法

所有标本均经 10%中性福尔马林固定,石蜡包埋,4 μ m 厚连续切片。HE 染色经高年资病理医师阅片诊断后,选用适当部位备免疫组织化学染色用。免疫组织化学试剂:鼠抗人 MUC16 单克隆抗体工作液、免疫组化染色试剂盒及 DAB 为美国 Zymed 公司产品,购自北京中杉生物技术公司。每例标本均由两位经验丰富的病理科医师读片,棕黄色染色为阳性染色,根据阳性细胞数所占百分比分为四级: <5%为无染色(-), 5%-25%为弱染色(+), 25%-50%为中度染色(++), >50%为强染色

* 基金项目:内蒙古教育厅项目(NJZY08102)

作者简介:王丽岩,女,教授,硕士研究生导师。主要研究方向:生殖内分泌。电话:0471-6637390 E-mail: wangliyan5598@163.com

(收稿日期:2011-01-05 接受日期:2011-01-28)

(+++)。使用 SPSS13.0 统计分析软件包 ,采用 χ^2 检验进行率的比较 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 MUC16 在正常月经周期子宫内膜的表达

免疫组化蛋白定位和染色结果分析:MUC16 分布在子宫
内膜宫腔上皮和腺上皮细胞顶端表面 ,宫腔上皮和腺上皮细胞
顶端均可见黄褐色颗粒 ,增生期和分泌期均有表达 ,其中增生
期组呈弱阳性着色 ,分泌期早期呈阳性着色 ,分泌中期呈强阳

性着色 ,且各期相比分泌中期宫腔上皮和腺上皮细胞顶端黄褐
色颗粒较深 ,分泌晚期呈阳性着色。分泌中期即种植窗期
MUC16 表达明显高于其他各期($P<0.05$) ,分泌期早、晚期在子
宫内膜的表达与增生期无显著性差异($P>0.05$)。

2.2 MUC16 在 PCOS 患者子宫内膜的表达

PCOS 组及对照组分泌中期子宫内膜 MUC16 均呈阳性表
达,表达定位于腺、腔上皮细胞胞浆; PCOS 组 MUC16 表达低
于对照组分泌中期 ,差异具有显著性($P<0.05$)(见表 1 图 1)。

表 1 MUC16 在正常月经周期和 PCOS 子宫内膜的表达

Table 1 MUC16 Expression in Endometria with different phases of menstrual cycle and PCOS

分期 Phase	例数 Cases	-	+	++	+++
增生期 Proliferative phase	20	6	9	4	1
分泌早期 Early-secretory phase	20	8	9	3	0
分泌中期 Mid-secretory phase	20	0	0	12	8
分泌晚期 Late-secretory phase	20	8	5	5	2
PCOS 组 PCOS endometrium	20	2	6	10	2*

注 : * 与分泌中期比较 $P<0.05$
Note: *Compare with mid-secretory phase, $P<0.05$

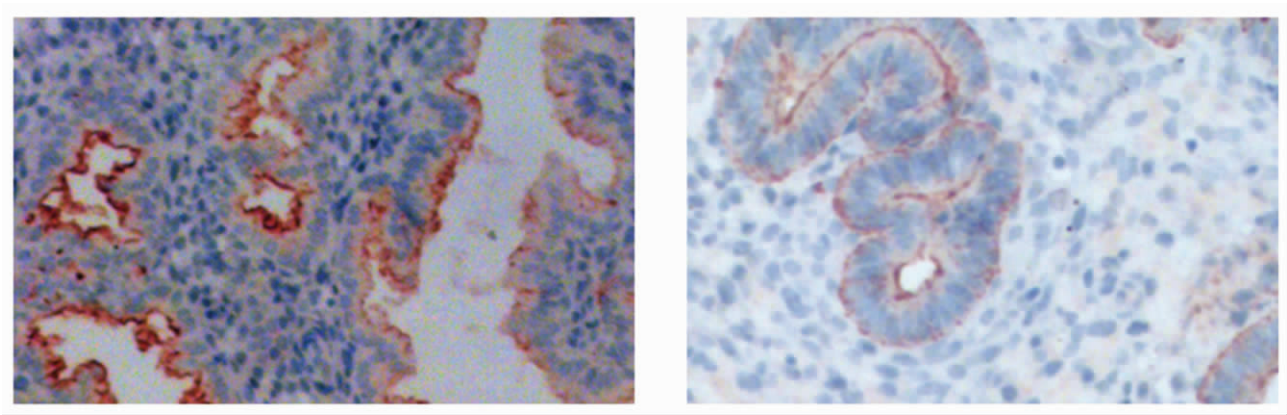


图 1 A :分泌中期腺上皮细胞胞浆 MUC16 呈强阳性表达 ;
B :PCOS 组腺上皮细胞胞浆 MUC16 呈阳性表达

Figure 1 A: MUC16 strong stain on the top surface of endometrium epithelial cells and adenocytes in mid-secretory phase
B: MUC16 positive stain on the top surface of endometrium epithelial cells and adenocytes with PCOS

3 讨论

粘蛋白由粘蛋白基因所编码 ,是一类高分子量(>200kD)糖
蛋白 ,由一条肽链主干和大量糖链构成。肽链主干上存在
Ser/Thr/Pro 的富集区 ,这些富集区组成了可能的糖基化位点。
MUC16 是高度糖基化的高分子量糖蛋白家族 ,其表达有种族
特异性 [3]。MUC16 理化特性使其具有保持腔细胞完整性的功

能 ,同时可抑制许多小分子量的膜结合分子之间的相互作用 ,
使 MUC16 有一定的抗黏附性 ,当哺乳动物的囊胚进入宫腔 ,
MUC-16 有助于形成防止胚泡黏附的屏障 ,子宫内膜腔上皮胞
饮突上 MUC-16 的缺失有利于黏附参与子宫内膜容受性的形
成[4]。研究表明[5] ,人的胚泡具有降低内膜 MUC16 表达的能
力,囊胚黏附时 ,囊胚下及囊胚附近的子宫内膜上皮细胞
MUC16 表达下降 ,而其他部位的内膜上皮细胞的 MUC16 仍正常表

达。

多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)是一种发病多因性,病理生理和临床表现多态性的内分泌综合征,是导致育龄期妇女不孕的内分泌及代谢紊乱性疾病^[6-8]。PCOS患者以长期无排卵、高雄激素血症(hyperandrogenemia, HA)、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和高胰岛素血症(hyperinsulinemia, HI)为基本特征^[9,10]。其病理生理变化涉及范围广,包括遗传、神经内分泌、糖脂代谢和卵巢局部调节因素等的异常变化^[11-13],至今其病因和发病机制未完全阐明,是妇科内分泌领域研究的热点之一。近年来,对PCOS的研究不再局限于病因方面,PCOS患者特征性内分泌和代谢变化对其子宫内膜的复杂影响已构成了PCOS研究领域中的重要组成部分^[14-16],为提高PCOS患者的妊娠率,降低流产率提供了新的思路。

成功的胚胎植入要求胚胎发育和子宫内膜接受态同步,即子宫内膜处于接受胚泡植入期所具有的特殊状态以允许胚泡成功植入内膜组织并生长^[17,18],子宫内膜只有在接受期或着床窗期才能接受胚胎植入,这一时期约为正常月经的第20~24天,即LH峰后6~10天。本实验中,MUC16表达在分泌中期达高峰,此时正处于着床窗期,提示MUC16参与子宫内膜着床窗的开放,其表达增加使子宫内膜达到接受态从而有利于胚泡黏附与植入,MUC16表达高峰与着床窗期开放相一致,因此,MUC16有可能作为子宫内膜接受性的标志之一^[19,20]。在胚胎移植时可检测此时期子宫内膜上MUC16的表达量以评价子宫内膜的状态,指导胚胎移植时间以提高胚胎种植率。同时,本实验显示PCOS患者表达量较分泌中期组低,提示由于MUC16表达量低于正常水平导致分泌中期子宫内膜微环境改变,影响了子宫内膜接受性的形成,阻碍了胚胎着床,可能是导致PCOS不孕症的原因之一。

综上所述,MUC16在子宫内膜的表达呈周期性,在分泌中期达高峰,有可能作为子宫内膜接受性的标志之一,PCOS患者MUC16表达发生异常,可能使胚胎着床发生障碍导致不孕。因此,体外受精-胚胎移植时可检测分泌中期子宫内膜上MUC16的表达量,以评估子宫内膜的状态,以提高胚胎移植成功率。

参考文献(References)

- [1] Wang Y, Cheon DJ, Lu Z, et al. MUC16 expression during embryogenesis, in adult tissues, and ovarian cancer in the mouse [J]. *Differentiation*, 2008,76(10):1081-1092
- [2] Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(3): 781-785
- [3] Beatriz H. Perez, Ilene K. Gipson. Focus on Molecules Human mucin MUC16.[J].*Exp Eye Res*, 2008, 87(5): 400-401
- [4] Gipson IK, Blalock T, Tisdale A, et al. MUC16 is lost from the uterodome (pinopode) surface of the receptive human endometrium: in vitro evidence that MUC16 is a barrier to trophoblast adherence[J]. *Biol Reprod*, 2008,78(1):134-142
- [5] Dong-Joo Cheon, Ying Wang, Jian Min Deng, et al. CA125/MUC16 Is Dispensable for Mouse Development and Reproduction [J]. *PLoS ONE*, 2009,4(3): e4675
- [6] Mukherjee S, Maitra A. Molecular & genetic factors contributing to insulin resistance in polycystic ovary syndrome [J]. *Indian J Med Res*, 2010,131:743-760
- [7] Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(3): 781-785
- [8] Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan [J]. *BMC Med*, 2010,30;8:41
- [9] Mueller A, Gooren LJ, Naton-Schötz S, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome and hyperandrogenemia in female-to-male transsexuals[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008,93(4):1408-1411
- [10] Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus[J]. *Fertil Steril*,2002,77(6):1095-1105
- [11] O.C. Pillay, L.F. Wong Te Fong, J.C. Crow, et al. The association between polycystic ovaries and endometrial cancer[J]. *Human Reproduction*, 2006,21(4):924-929
- [12] Alexander CJ, Tangchitnob EP, Lepor NE. Polycystic ovary syndrome: a major unrecognized cardiovascular risk factor in women [J]. *Rev Obstet Gynecoll*, 2009,2(4):232-239
- [13] Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Spina J, et al. Polycystic ovary syndrome: the influence of environmental and genetic factors [J]. *Hormones (Athens)*, 2006, 5(1):17-34
- [14] Avellaira C, Villavicencio A, Bacallao K, et al. Expression of molecules associated with tissue homeostasis in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(12):3116-3121
- [15] Quezada S, Avellaira C, Johnson MC, et al. Evaluation of steroid receptors, coregulators, and molecules associated with uterine receptivity in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(4):1017-1026
- [16] Apparao KB, Lovely LP, Gui Y, et al. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome [J]. *Biol Reprod*, 2002,66(2):297-304
- [17] Bazer FW, Spencer TE, Johnson GA, et al. Comparative aspects of implantation [J]. *Reproduction*, 2009,138(2):195-209
- [18] Aghajanova L, Hamilton AE, Giudice LC. Uterine receptivity to human embryonic implantation: histology, biomarkers, and transcriptomics [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2008, 19(2):204-211
- [19] Wang Y, Cheon DJ, Lu Z, et al. MUC16 expression during embryogenesis, in adult tissues, and ovarian cancer in the mouse [J]. *Differentiation*, 2008,76(10):1081-1092
- [20] Beatriz H. Perez, Ilene K. Gipson. Focus on Molecules Human mucin MUC16 [J]. *Exp Eye Res*, 2008,87(5): 400-401