

• 临床研究 •

CBX7 蛋白在卵巢癌组织中的表达及意义

廖艳丹, 韩 庆

(湖北省宜昌市第二人民医院肿瘤医院妇产科 443000)

摘 要:**目的** 研究 CBX7 蛋白在正常卵巢组织和卵巢肿瘤组织中的表达及意义。**方法** 采用免疫组织化学方法检测 CBX7 蛋白在 90 例卵巢正常组织和肿瘤组织中的表达并分析其与分期、分化、年龄、组织类型的相关性。**结果** CBX7 蛋白在卵巢肿瘤组织中的表达明显低于卵巢正常组织。CBX7 蛋白的表达与 FIGO 分期以及组织分化程度相关($P<0.05$)。**结论** CBX7 蛋白的低表达可能与卵巢癌的发生、发展有关。

关键词: 卵巢肿瘤; CBX7; 免疫组化

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.20.016

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)20-2045-02

Expression and significance of CBX7 in ovarian tumor tissue

Liao Yandan, Han Qing

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second People's Hospital, Yichang, Hubei 443000, China)

Abstract:**Objective** To investigate the expression and significance of CBX7 protein between ovarian normal tissue and tumor tissue.**Methods** Immunohistochemical analysis was used to measure the expression of CBX7 protein in ovarian normal tissues and tumor tissues.**Results** The expressions of CBX7 are reduced obviously in ovarian tumor tissue, compared with normal ovarian tissue, and the differences are statistically significant. Expressions of CBX7 are significantly different in FIGO stage and tissue differentiation($P<0.05$).**Conclusion** The low expression of CBX7 protein may relate to the progress of ovarian cancer.

Key words: ovarian neoplasms; CBX7; immunohistochemistry

卵巢癌是女性最常见的三大恶性肿瘤之一, 由于缺乏有效的早期诊断方法, 多年来卵巢癌的 5 年生存率始终徘徊在 30% 左右^[1], 因此, 针对卵巢肿瘤发生、发展的研究有着重要意义。研究证实, 表观遗传改变在恶性肿瘤中已是普遍现象, 与肿瘤发生、发展关系密切^[2]。CBX7(chromobox homolog 7) 可以引起组蛋白 H3K9 三甲基转移酶 Suv39h2 的表达升高, 从而引起组蛋白 H3 表观遗传的改变^[3]。近年来研究发现, CBX7 在甲状腺癌、膀胱癌和胰腺癌等多种肿瘤组织和细胞中低表达, 被认为是一种新的抑癌基因^[4-6]。目前, CBX7 基因在卵巢肿瘤中的研究较少。本研究通过免疫组织化学法检测 CBX7 蛋白在正常卵巢组织及卵巢肿瘤组织中的表达, 并分析 CBX7 蛋白与卵巢癌组织临床病理分期的关系, 为卵巢癌分子水平的诊断和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院妇产科 2006~2010 年手术切除的正常卵巢及卵巢肿瘤组织共 90 例。正常卵巢组织取材于子宫肌瘤或子宫腺肌症等手术同时行附件切除术的卵巢。所有标本一部分经 10% 甲醛固定后, 石蜡包埋。其中, 正常卵巢组织 12 例, 良性卵巢肿瘤 25 例, 恶性肿瘤 53 例。患者年龄最小 16 岁, 最大 78 岁, 平均年龄 45 岁。免疫组化标本经 2 名有经验的病理医生检查确诊并有完整临床病理资料。卵巢癌患者临床分期和组织学分级参照 FIGO(国际妇产科联盟) 卵巢癌分期和组织学分级标准: I 期 20 例, II 期 6 例, III 期 22 例, IV 期 5 例; 高分化 19 例, 中分化 16 例, 低分化 18 例。

1.2 主要试剂 兔抗人 CBX7 多克隆抗体(invirtogen 公司), 免疫组化 SABC 试剂盒(武汉博士德生物有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学 将甲醛固定石蜡包埋的组织制备成 4 μ m 厚连续切片并用多聚赖氨酸包被切片。脱蜡的切片在枸橼酸盐缓冲液中以高温行抗原修复并与相应的抗体 4 $^{\circ}$ C 孵育

过夜, 免疫组化染色按照 SABC 试剂盒说明书进行操作。

1.3.2 判定标准 以细胞核或细胞质中有棕黄色颗粒且染色强度高于背景非特异性着色为阳性细胞, 在高倍镜下随机选取 5 个视野, 计数细胞, 阳性细胞数大于 30% 为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS12.0 软件进行分析, 全部数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示。计数资料采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

如封 2 图 1 所示, CBX7 蛋白染色阳性细胞为胞浆深棕色颗粒, 部分胞核内有深棕色颗粒(箭头所指为 CBX7 蛋白染色阳性细胞)。在总例数 90 例中, 阳性率正常组织 11/12 (91.7%), 良性卵巢肿瘤组织 20/25 (80.0%), 卵巢癌组织 18/53 (34.0%), 正常卵巢组织、良性卵巢肿瘤组织与卵巢癌组织中 CBX7 蛋白的表达逐渐降低, CBX7 蛋白在卵巢肿瘤组织中低表达($P<0.01$)。在 53 例卵巢癌中, FIGO 手术-病理分期中 CBX7 阳性表达率如下: I 期 55% (11/20), II 期 33.3% (2/6), III 期 18.18% (4/22)。IV 期 20% (1/5)。CBX7 蛋白在不同 FIGO 手术-病理分期中表达不同, I、II 期与 III、IV 期比较表达差异有统计学意义(I、II、III、IV 期比较 $\chi^2=4.465$, $P=0.033$, 表 1)。结合病理诊断, CBX7 蛋白在不同分化程度组织中的阳性表达如下: 高分化卵巢癌 52.6% (10/19), 中分化卵巢癌 37.5% (6/16), 低分化卵巢癌 11.1% (2/18)。高、中分化的卵巢癌与低分化卵巢癌比较, CBX7 的表达有显著性差异(高、中分化与低分化相比 $\chi^2=4.901$, $P=0.027$, 表 1)。

表 1 CBX7 蛋白的表达与卵巢癌临床病理特征之间的关系

临床参数	CBX7 蛋白		χ^2	P
	阳性[n(%)]	阴性[n(%)]		
年龄(岁)				
≤ 45	11(39.3)	17(60.7)	0.331	0.565

续表 1 CBX7 蛋白的表达与卵巢癌临床病理特征之间的关系

临床参数	CBX7 蛋白		χ^2	P
	阳性[n(%)]	阴性[n(%)]		
>45	7(28.0)	18(72.0)		
组织学分类				
上皮性	15(31.2)	33(68.8)	0.633	0.426
非上皮性	3(60.0)	2(40.0)		
分化程度				
高、中分化	16(45.7)	19(54.3)	4.901	0.027
低分化	2(11.1)	16(88.9)		
FIGO 分期				
I / II	31(73.81)	11(26.19)	4.465	0.033
III / IV	20(95.24)	1(4.76)		

3 讨 论

表观遗传学 (epigenetic) 是目前肿瘤研究领域的新热点^[7], 主要包括 DNA 甲基化和组蛋白甲基化、乙酰化和磷酸化等。研究证实, 表观遗传改变在恶性肿瘤中已是普遍现象, 与肿瘤发生、发展关系密切^[2]。

CBX7 可以引起组蛋白 H3K9 三甲基转移酶 Suv39h2 的表达升高, 从而引起组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸三甲基化^[3]。组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸三甲基化 (H3K9me3) 是一种稳定的细胞异染色质和表观遗传失活基因核小体组蛋白特征性标志物, 为 DNA 甲基化的关键性启动环节之一, 该环节的启动可沉默相关癌基因转录, 抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡, 进而抑制肿瘤的发生^[8]。近年来研究发现, CBX7 在甲状腺癌、膀胱癌和胰腺癌等多种肿瘤组织和细胞中低表达, CBX7 的缺失与肿瘤形成、生长、转移及预后密切相关, 被认为是一种新的抑癌基因^[4-6]。但 CBX7 在卵巢癌中的表达及作用并无报道。

本研究采用免疫组织化学方法检测 CBX7 蛋白在卵巢组织中的表达。结果表明在卵巢良性、恶性肿瘤中 CBX7 的表达与正常卵巢组织相比明显降低, 差异有统计学意义。且卵巢恶性组织中, 不同临床分期、不同分化程度的组织中 CBX7 的表达亦存在差异, 据本研究分析 III、IV 期卵巢癌中 CBX7 蛋白表达低于 I、II 期卵巢癌组织。低分化组肿瘤的 CBX7 蛋白表达低于高、中分化组。

卵巢肿瘤是女性生殖器官常见肿瘤, 也是病死率最高的妇科恶性肿瘤, 由于卵巢位置较深, 发病早期症状不明显, 发现时

多已是晚期。因此, 卵巢癌发生、发展的研究具有重要意义。CBX7 基因是表观遗传学中的重要调控因子, 是一种新的肿瘤候选基因, 其在肿瘤的发生、发展及治疗中的作用正在被不断地发现。本研究发现 CBX7 蛋白在正常卵巢组织及卵巢癌组织中存在着差异, 且与临床分期、组织分化相关, 提示 CBX7 基因可能对卵巢肿瘤的诊断和治疗提供辅助参考价值, 但其作用机制尚不清楚, 仍有待进一步的研究。

参考文献:

[1] Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2001, 51(1):15-36.

[2] Balch C, Huang TH, Brown R. The epigenetics of ovarian cancer drug resistance and resensitization[J]. Am J Obstet Gynecol, 2004, 191(5):1552-1572.

[3] Li Q, Wang X, Lu Z, et al. Polycomb CBX7 directly controls trimethylation of histone H3 at lysine 9 at the p16 locus[J]. PLoS One, 2010, 5(10):e13732

[4] Karamitopoulou E, Pallante P, Zlobec I, et al. Loss of the CBX7 protein expression correlates with a more aggressive phenotype in pancreatic cancer[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(8):1438-1444.

[5] Hinz S, Kempkensteffen C, Christoph F, et al. Expression parameters of the polycomb group proteins BMI1, SUZ12, RING1 and CBX7 in urothelial carcinoma of the bladder and their prognostic relevance[J]. Tumour Biol, 2008, 29(5):323-329.

[6] Pallante P, Federico A, Berlingieri MT. Loss of the CBX7 gene expression correlates with a highly malignant phenotype in thyroid cancer[J]. Cancer Res, 2008, 68(16):6770-6778.

[7] Bird A. Perception of epigenetics[J]. Nature, 2007, 447(7143):396-398.

[8] Yap KL, Li S, Muñoz-Cabello AM, et al. Molecular interplay of the noncoding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of INK4a[J]. Mol Cell, 2010, 38(5):662-674.

(收稿日期:2011-10-18 修回日期:2012-03-16)

(上接第 2044 页)

infants of mothers with pregestational diabetes with good glycemic control[J]. Early Hum Dev, 2004, 77(1/2):13-22.

[6] 江露, 李红雨, 周雪, 等. 妊娠期糖代谢异常新生儿早期血糖监测和低血糖防治[J]. 重庆医学, 2009, 38(18):2298-2299.

[7] 耿蕾, 肖小敏, 潘观玉, 等. 妊娠期糖尿病患者孕中期至孕足月胰岛素抵抗变化的临床分析[J]. 重庆医学, 2010, 39(14):1860-1862.

[8] 陈正琼, 成娅. 胎盘激素与妊娠期糖尿病[J]. 重庆医学, 2005, 34(1):58-60.

[9] 陆永萍. 组织多普勒超声评价妊娠期糖尿病胎儿及婴儿心脏整体作功[J]. 中华超声影像学杂志, 2006, 15(10):751-754.

[10] 孙江川, 华媛媛, 朱轶, 等. 妊娠期糖尿病不同治疗时机对母婴预后的临床研究[J]. 重庆医学, 2008, 37(4):391-392.

(收稿日期:2011-10-09 修回日期:2012-03-06)