

YB-1 蛋白在宫颈鳞状细胞癌组织中的表达及临床意义

廖雪,任黔川[△]

(西南医科大学附属医院妇产科,四川泸州 646000)

[摘要] 目的 研究 YB-1 蛋白在宫颈鳞状细胞癌发生发展中的作用及其意义。方法 采用免疫组织化学检测 YB-1 蛋白在慢性宫颈炎、宫颈上皮内瘤变(CIN) I 级、CIN II ~ III 级、宫颈鳞状细胞癌(SCC)中的表达情况,分析 YB-1 蛋白的表达于 SCC 各临床病理因素的相关性。结果 免疫组织化学结果显示 YB-1 蛋白主要表达于细胞核,部分表达与细胞质。YB-1 蛋白在慢性宫颈炎中无表达,在 CIN I 级、CIN II ~ III 级、SCC 中表达逐渐升高。YB-1 蛋白在 4 组宫颈组织中的表达差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中,慢性宫颈炎组、CIN I 级组、CIN II ~ III 级组分别与 SCC 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。YB-1 蛋白的表达与宫颈病变程度之间呈正相关($P < 0.05$)。YB-1 蛋白的表达在 SCC 患者各临床病理学特征间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 YB-1 蛋白量的变化可能与 SCC 的发生发展密切相关。

[关键词] YB-1 蛋白;肿瘤,鳞状细胞;宫颈肿瘤;预后

[中图分类号] R737.33

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)06-0777-03

The expression and significance of YB-1 in cervical squamous carcinoma

Liao Xue, Ren Qianchuan[△]

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated Hospital of Xinan Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] **Objective** To detect the expression of YB-1 and to research the relationship in the occurrence and development in the cervical squamous carcinoma(SCC) tissues. **Methods** Immunohistochemistry(IHC) envision was used to detect the expression of chronic cervicitis, CIN I, CIN II - III and SCC. The relationship of YB-1 in the clinical pathological parameters of SCC were analyzed. **Results** YB-1 was mainly located in the nucleus in squamous cell, sometimes in the cytoplasm. The YB-1 protein did not expression in chronic cervicitis. In CIN I, CIN II - III and SCC, the positive expression had a gradual increasing trend. The expression of YB-1 was statistically significant in four groups($P < 0.05$). The chronic cervicitis group, CIN I group CIN II - III group compared with the SCC group restively, the difference was statistically significant($P < 0.05$). From spearman rank correlation analysis; the expression of YB-1 was positively correlated with the degree of cervical lesions($P < 0.05$). In the cervical squamous carcinoma group, the expression of YB-1 was not associated with clinical pathological index of SCC patients($P > 0.05$). **Conclusion** The change of the quantity of YB-1 protein is closely related to cervical squamous cell carcinoma.

[Key words] Y-box binding protein-1; neoplasms, squamous cell; uterine cervical neoplasms; prognosis

子宫颈癌是仅次于乳腺癌的妇科最常见的恶性肿瘤,近年来,我国医疗水平逐渐提高,但宫颈癌的发病率和病死率却逐年上升^[1-2],且出现年轻化趋势。以往研究表明,HPV 感染是导致宫颈癌的高危因素,但 HPV 感染者并不全部发展为宫颈癌,故宫颈癌的发生可能还涉及其他原因。

近年来研究发现,Y-盒结合蛋白 1(Y-Box binding protein-1, YB-1)在多种肿瘤细胞中高表达,是一种能够促进肿瘤细胞增殖的相关蛋白。它可以诱导细胞过度增殖^[3-4],逃避免疫监视^[5-6],抑制细胞凋亡^[7],促进肿瘤转移^[8-9],并且可以直接促进耐药相关蛋白如 P-糖蛋白(P-glycoprotein, p-gp)的生成^[10],抑制肿瘤细胞对药物的敏感性。目前关于 YB-1 蛋白在宫颈癌中表达情况的报道极少,本研究通过免疫组织化学法检测 YB-1 在不同宫颈组织中的表达,探讨其是否影响宫颈鳞状细胞癌的侵袭和转移。

1 资料与方法

1.1 一般资料 105 例标本均来自本院(原泸州医学院附属医院)妇产科 2012 年 1 月至 2014 年 12 月病理确诊病例,所有患者均排除因其他疾病引起的宫颈病变,且术前未接受任何化疗及药物治疗。其中慢性宫颈炎 15 例,宫颈轻度非典型增生(CIN I 级)15 例,宫颈中度非典型增生(CIN II 级)15 例,宫颈重度非典型增生(CIN III 级)15 例,宫颈鳞状细胞癌(squa-

mous carcinoma, SCC) 45 例,分期按国际妇产科联盟(FIGO, 2014 年)分期标准判定。

1.2 主要试剂 兔抗人 YB-1 单克隆抗体购于美国 Abcam 公司, DAB 显色试剂盒购于 DaKo 公司,一抗稀释液购于北京博凌科为生物科技有限公司,其余试剂由西南医科大学附属医院病理科提供。

1.3 免疫组织化学染色 采用免疫组织化学 Envision 法,具体步骤严格按照试剂盒说明书操作,其中 YB-1 抗体稀释比例为 1:100。2 名病理医师对所有样本切片的免疫染色结果采用双盲法计数。以细胞质或细胞核出现淡黄色至棕褐色颗粒为 YB-1 蛋白表达阳性。具体判定标准如下:高倍显微镜下($\times 400$),随机选择有病变组织的 5 个视野,每个视野计数 100 个细胞,根据阳性细胞百分比和染色强度评分。0 分:阳性细胞百分比小于 10% 或无着色;1 分:阳性细胞百分比 10%~40% 或淡黄色;2 分:阳性细胞百分比 41%~70% 或棕黄色;3 分:阳性细胞百分比大于 70% 或棕褐色。二者分值相乘,5 个视野评分结果取均值。0~3 分为(-),4~5 分为(+),6~8 分为(++),9 分为(+++),得到各组的平均分数进行统计分析比较。统计分析时(-)记为阴性表达,(+)~(+++)均记为阳性表达。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 分析软件进行统计处理。

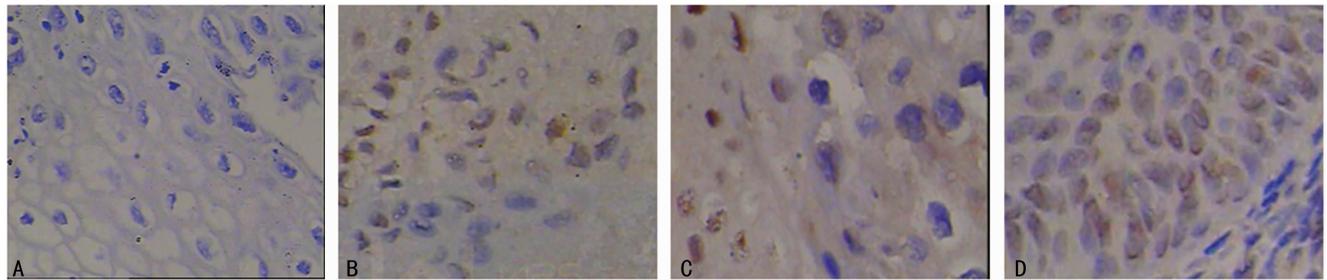
χ^2 检验或 Fisher 精确概率法用于计数资料之间的比较, 秩和检验用于等级资料之间的比较, Spearman 秩相关用于相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 YB-1 蛋白的表达情况

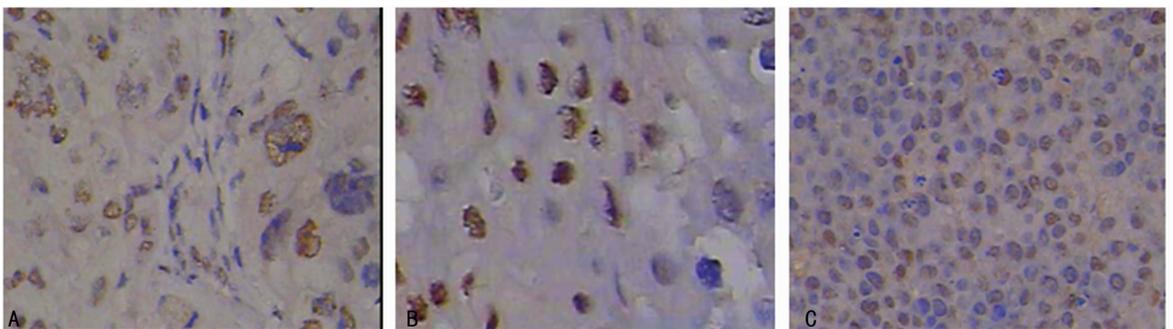
YB-1 蛋白主要表达于细胞核,

部分表达于细胞浆。在慢性宫颈炎组织中 YB-1 蛋白无表达(图 1A), 在 CIN I、CIN II 中表达很弱, 仅有少数细胞呈淡黄色(图 1B、C), 在 CIN III 中表达稍强, 可见部分细胞呈棕黄色(图 1D), 在 SCC 中表达均较强, 大部分细胞呈棕褐色(图 2)。



A:慢性宫颈炎;B:CIN I;C:CIN II;D:CIN III。

图 1 YB-1 在慢性宫颈炎、CIN I、CIN II 及 CIN III 中的表达情况(免疫组织化学×400)



A:高分化 SCC;B:中分化 SCC;C:低分化 SCC。

图 2 YB-1 在宫颈高分化、中分化及低分化 SCC 中的表达情况(免疫组织化学×400)

2.2 YB-1 蛋白表达的结果分析 YB-1 在慢性宫颈炎组、CIN I 组、CIN II ~ III 组、SCC 组 4 组中, 阳性表达呈逐渐增高趋势。4 组宫颈组织中的阳性表达率比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 33.45, P = 0.000$)。其中慢性宫颈炎组与 CIN II ~ III 级组比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 8.52, P = 0.018$); 慢性宫颈炎组与 SCC 组比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 16.71, P = 0.000$); CIN I 级组与 SCC 组比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 14.49, P = 0.001$); CIN II ~ III 级组与 SCC 级组比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 17.49, P = 0.000$)。而慢性宫颈炎组与 CIN I 组比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.37, P = 0.543$); CIN I 级组与 CIN II ~ III 级组比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 6.61, P = 0.054$)。4 组之间通过 Spearman 相关性分析, 发现 YB-1 的表达与宫颈病变程度之间呈正相关($r_s = 0.559, P = 0.000$)。见表 1。

表 1 各组织中 YB-1 的阳性表达情况

组别	n	-	+	++	+++	总阳性率(%)
慢性宫颈炎组	15	15	0	0	0	0
CIN I 级组	15	14	1	0	0	6.67
CIN II ~ III 级组	30	24	4	1	1	20.0
SCC 组	45	17	5	7	16	62.20

2.3 YB-1 蛋白表达结果与 SCC 临床病理学特征的关系

YB-1 阳性表达与 SCC 临床病理学特征差异均无统计学意义, 但在 II 期的平均秩次(25.27)高于 I 期(18.47), 表明 YB-1 在 II 期的表达强于 I 期。在深肌层和全层浸润的平均秩次(19.44)高于浅肌层(14.71), 表明 YB-1 在深肌层和全层浸润

组的表达强于浅肌层浸润组。见表 2。

表 2 YB-1 蛋白表达与宫颈鳞状细胞癌临床病理学特征的关系

临床病理学特征	n	YB-1(n)				总阳性率 [n(%)]	Z	P
		-	+	++	+++			
年龄							-1.08	0.28
≥45 岁	26	8	4	3	11	18(69.23)		
<45 岁	19	9	1	4	5	10(52.63)		
临床分期							-1.729	0.084
I 期	15	9	1	1	4	6(40.00)		
II 期	30	8	4	6	12	22(73.33)		
间质浸润深度							-1.820	0.069
浅肌层浸润	12	7	0	3	2	5(41.67)		
深肌层和全层浸润	33	10	5	4	14	23(69.70)		
脉管浸润							-0.24	0.809
有浸润	20	8	1	3	8	12(60.00)		
无浸润	25	9	4	4	8	16(64.00)		
淋巴结转移							-1.24	0.251
有转移	15	4	2	2	7	11(73.33)		
无转移	30	14	2	5	9	16(53.33)		
肿瘤大小							-1.017	0.282
>4 cm	9	2	1	2	4	7(77.78)		
≤4 cm	36	15	4	6	11	21(58.33)		
分化程度							0.757	0.685
高分化(G1)	15	5	2	3	5	10(66.67)		
中分化(G2)	15	6	1	1	7	9(60.00)		
低分化(G3)	15	7	2	2	4	8(53.33)		

等级资料的秩和检验。

3 讨 论

YB-1 蛋白是一种冷休克蛋白^[11],其主要在转录和翻译水平控制基因的表达^[12]。它在多种恶性肿瘤中存在高表达,且研究发现^[13-14],YB-1 蛋白还可以与抑癌基因 P53 蛋白结合,抑制 P53 启动子转录,从而降低 P53 活性,因此被认为是一种原癌基因。

本研究结果显示:YB-1 蛋白的阳性表达主要集中在细胞核。在慢性宫颈炎组织中无表达,在 CIN I 级组、CIN II ~ III 级组、SCC 组中阳性表达呈逐渐增高趋势,而 SCC 组中 YB-1 蛋白阳性表达明显高于慢性宫颈炎组、CIN I 级组、CIN II ~ III 级组($P < 0.05$),说明 YB-1 蛋白在癌组织中高表达,而在非癌组织中低表达,这与其他学者的报道类似^[15],表明 YB-1 蛋白的表达随宫颈病变程度加重而增加。探讨其原因,可能与其激活信号传导通路,促进细胞增殖,影响细胞凋亡有关。同时研究发现,YB-1 阳性表达与 SCC 临床病理学特征差异均无统计学意义($P > 0.05$),虽在 II 期的表达强于 I 期,在深肌层和全层浸润组的表达强于浅肌层浸润,但差异并无统计学意义($P > 0.05$),这与刘小满等^[15]的研究结果不尽一致,原因可能在于:(1)肿瘤组织的特异性;(2)样本量的限制。因此尚不能认为 YB-1 在 SCC 中的表达与上述病理因素无关,具体原因可待进一步的研究后再明确。

综上所述,YB-1 蛋白在宫颈癌的发生发展过程中具有一定的促进作用,可能作为一种新的评估癌症的生物标记物。但能否通过对 YB-1 蛋白的检测,推测宫颈癌患者的预后,有待进一步研究。

参考文献

- [1] 李霓,郑荣寿,张思维,等. 2003-2007 年中国宫颈癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤,2012,21(11):801-804.
- [2] 应倩,夏庆民,邢豫明,等. 中国 2009 年宫颈癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤,2013,22(8):612-616.
- [3] Shibao K, Takano H, Nakayama Y, et al. Enhanced coexpression of YB-1 and DNA topoisomerase II alpha genes in human colorectal carcinomas[J]. Int J Cancer, 1999, 83(6):732-737.
- [4] Yu YN, Yip GW, Tan PH, et al. Y-box binding protein 1 is up-regulated in proliferative breast cancer and its inhibition deregulates the cell cycle[J]. International Journal of Oncology, 2010, 37(2):483-492.
- [5] Didier DK, Schiffenbauer J, Woulfe SL, et al. Characterization of the cDNA encoding a protein binding to the ma-

tor histocompatibility complex class II Y box[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1988, 85(19):7322-7326.

- [6] Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meets cancer, with NF-kappa B as the matchmaker[J]. Nature Immunology, 2011, 12(8):715-723.
- [7] Lasham A, Lindridge E, Rudert F, et al. Regulation of the human fas promoter by YB-1, Pur alpha and AP-1 transcription factors[J]. Gene, 2000, 252(1/2):1-13.
- [8] Evdokimova V, Tognon C, Ng T, et al. Translational activation of snail1 and other developmentally regulated transcription factors by YB-1 promotes an epithelial-mesenchymal transition[J]. Cancer Cell, 2009, 15(5):402-415.
- [9] Shiota M, Yokomizo A, Itsumi M, et al. Twist1 and Y-box-binding protein-1 promote malignant potential in bladder cancer cell[J]. BJU Int, 2011, 108(2 Pt 2):E142-149.
- [10] Bargou RC, Jurchott K, Wagener C et al. Nuclear localization and increased levels of Transcription factor YB-1 in primary human breast cancers are associated with intrinsic MDR1 gene expression[J]. Nat Med, 1997, 3(4):447-450.
- [11] Grant CE, Deeley RG. Cloning and characterization of chicken YB-1: regulation of expression in the liver[J]. Mol Cell Biol, 1993, 13(7):4186-4196.
- [12] De Luca A, Maiello MR, D'Alessio A, et al. The RAS/RAF/MEK/ERK and the PI3K/AKT signalling pathways: role in cancer pathogenesis and implications for therapeutic approaches[J]. Expert Opin Ther Targets, 2012, 16:17-27.
- [13] Lasham A, Samuel W, Cao H, et al. YB-1, the E2F pathway, and regulation of tumor cell growth[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(2):133.
- [14] Schitteck B, Psenner K, Sauer B, et al. The increased expression of Y box-binding protein 1 in melanoma stimulates proliferation and tumor invasion, antagonizes apoptosis and enhances chemoresistance [J]. Int J Cancer, 2007, 120(10):2110.
- [15] 刘小满, 谭志军. YB-1 蛋白在结肠癌组织中的表达部位及意义[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2014, 2(2):127-130.

(收稿日期:2016-10-26 修回日期:2016-11-28)

(上接第 776 页)

- cells by targeting the EMT regulator Sox4[J]. Am J Transl Res, 2015, 7(8):1390-1403.
- [9] Hanieh H. Aryl hydrocarbon receptor-microRNA-212/132 axis in human breast cancer suppresses metastasis by targeting Sox4[J]. Mol Cancer, 2015, 14:172-182.
- [10] Sun R, Jiang B, Qi H, et al. Sox4 contributes to the progression of cervical cancer and the resistance to the chemotherapeutic drug through ABCG2[J]. Cell Death Dis, 2015, 6(1):16-20, 37-40.
- [11] Song YF, Hong JF, Liu DL, et al. miR-630 targets LMO3

to regulate cell growth and metastasis in lung cancer[J]. Am J Transl Res, 2015, 7(7):1271-1279.

- [12] Wang CY, Hua L, Sun J, et al. MiR-211 inhibits cell proliferation and invasion of gastric cancer by down-regulating Sox4[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(11):14013-14020.
- [13] Jin Y, Zhao M, Xie Q, et al. MicroRNA-338-3p functions as tumor suppressor in breast cancer by targeting Sox4[J]. Int J Oncol, 2015, 47(4):1594-1602.

(收稿日期:2016-10-28 修回日期:2016-11-26)