

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2022-06-008

· 论 著 ·

宫颈鳞癌中 CK20、MMP9、HMGB1 表达与临床病理特征的关系研究

曾 菲^①, 戴北飞

(湖南航天医院, 湖南 长沙 410221)

摘要 目的:探讨宫颈鳞癌中细胞角蛋白 20(CK20)、基质金属蛋白酶 9(MMP9)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)表达及与临床病理特征的关系。方法:选取行手术治疗的 62 例宫颈鳞癌患者,取手术切除宫颈鳞癌组织标本作为观察组,正常宫颈组织标本作为对照组。用免疫组化技术检测 CK20、MMP9、HMGB1 的表达情况,比较两组 CK20、MMP9、HMGB1 的阳性表达率及其表达与临床病理特征之间的关系。结果:观察组 CK20、MMP9、HMGB1 阳性表达率均高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);CK20、MMP9、HMGB1 阳性表达率与宫颈鳞癌淋巴结转移、组织学分级、临床分期均呈正相关($P<0.05$)。结论:CK20、MMP9、HMGB1 在宫颈鳞癌中呈高表达,其表达与临床分期、淋巴结转移、组织学分级关系密切。

关键词: 宫颈鳞癌;高迁移率族蛋白 B1;细胞角蛋白 20;基质金属蛋白酶 9

中图分类号:R737.33

文献标志码:A

文章编号:1008-2409-(2022)06-0041-05

Expressions of CK20, MMP9, HMGB1 in cervical squamous cell carcinoma and their relationship with clinicopathological features

ZENG Fei^①, DAI Beifei. (Hunan Aerospace Hospital, Changsha 410221, China)

Abstract Objective: To investigate the expressions of cytokeratin 20 (CK20), matrix metalloproteinase 9 (MMP9) and high mobility group protein B1 (HMGB1) in patients with cervical squamous cell carcinoma and their relationship with clinicopathological features. Methods: 62 patients with cervical squamous cell carcinoma undergoing surgical treatment were selected, tissue samples of the cervical squamous cell carcinoma resected by surgery were taken as the observation group, and the normal cervical tissue specimens were taken as the control group. Immunohistochemistry was used to detect the expressions of CK20, MMP9 and HMGB1, and then the positive expression rate of CK20, MMP9 and HMGB1, and its relationship with the clinicopathological features were compared between the two groups. Results: The positive expression rate of CK20, MMP9 and HMGB1 was higher than that of the control group, with statistical difference ($P<0.05$); the positive expression rate of CK20, MMP9 and HMGB1 was positively correlated with lymph node metastasis, histological grade and clinical stage of patients with cervical

^① 作者简介:曾菲(1988—),女,湖南娄底人,2018年湖南师范大学医学院病理学与病理生理学专业毕业,现任湖南航天医院医师。研究方向:乳腺纤维腺瘤,皮肤纤维组织细胞瘤,宫颈鳞癌,心血管疾病。

squamous cell carcinoma ($P<0.05$). Conclusion: CK20, MMP9 and HMGB1 are highly expressed in cervical squamous cell carcinoma, and their expressions are closely related to the clinical stage, lymph node metastasis and histological grade.

Keywords: cervical squamous cell carcinoma; high mobility group protein B1; cytokeratin 20; matrix metalloproteinase 9

宫颈鳞状细胞癌约占宫颈癌的75%~80%,容易出现局部侵犯和远处转移,预后较差,且发病率逐年上升^[1-2]。肿瘤标志物、分子学说、蛋白等在其中均发挥重要作用,细胞角蛋白(cytokeratin, CK)主要存在于外胚层起源细胞中间纤维丝内,其水平高低与细胞分化程度及其分类存在一定相关性,其中CK20在上皮组织、上皮来源相关癌组织内表达^[3]。基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)可对细胞外基质降解,降低基底膜活性,促进肿瘤细胞转移,在多种恶性肿瘤中呈高表达^[4]。高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)分子量小且分布较广,与细胞增殖、转录、炎症反应等关联^[5]。本研究旨在分析宫颈鳞癌中CK20、MMP9、HMGB1的表达及其与临床病理特征的关系,为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年5月至2022年3月在湖南航天医院行手术治疗的62例宫颈鳞癌患者为研究对象,取手术切除宫颈鳞癌组织标本作为观察组,距离肿瘤边缘5 cm以上的癌旁宫颈组织标本作为对照组。患者年龄27~67岁,平均(43.6±5.1)岁;临床分期:I-II期26例,III期36例;组织学分级:低分化24例,中高分化38例;淋巴结转移19例,未转移43例。本研究符合《赫尔辛基宣言》医学伦理准则。

纳入标准:符合《宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)》^[6]中宫颈鳞癌诊断标准,经病理组织学检查确诊;手术切除组织标本完整;年龄≥18岁。

排除标准:血液系统疾病;术前接受化疗、放疗

等辅助治疗;合并其他系统严重疾病;神经系统疾病;凝血功能异常;急慢性感染性疾病;合并其他恶性肿瘤。

1.2 方法

CK20、MMP9、HMGB1表达情况用免疫组化技术检测。用4%甲醛固定获取的标本,石蜡包埋,切片,厚度为4 μm,酒精水化,用自来水冲洗,CK20、MMP9、HMGB1抗原使用柠檬酸钠高压、高温修复,分别将CK20、MMP9、HMGB1抗体滴在切片上,常温下孵育60 min,用磷酸盐缓冲液(PBS)重复冲洗3次,3 min/次。去除PBS,滴入反应增强液,孵育20 min,用PBS重复冲洗3次,3 min/次。去掉PBS后,滴入酶标抗小兔IgG聚合物,孵育30 min, PBS重复冲洗3次,3 min/次。去除PBS后滴入DAB显色,用自来水冲洗,显色终止,苏木素复染, PBS返蓝,置于显微镜下观察染色结果。

1.3 观察指标

①CK20、MMP9、HMGB1阳性表达率。结果评价:MMP9、CK20均以细胞浆中表达为主,阳性表达指细胞浆内有棕黄色、黄色颗粒;HMGB1主要在细胞核内表达,阳性表达指细胞核内有黄色、棕黄色颗粒。每张切片在高倍显微镜下随机选取视野5个,按阳性细胞所占比例和染色强度判断表达情况。染色强度:黑褐色为3分,棕黄色为2分,淡黄色为1分,无色为0分。阳性细胞百分率≤10%为1分;11%~40%为2分,41%~75%为3分,≥76%为4分。两者之和>3分,即可判断为阳性。②分析CK20、MMP9、HMGB1阳性表达与分化程度、年龄、淋巴结转移、临床分期等临床病理特征之间的相关性。

1.4 统计学方法

应用SPSS 21.0软件分析数据,计数资料以 $n, %$ 表示,行 χ^2 检验;相关性分析用Spearman分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CK20、MMP9、HMGB1阳性表达率

两组CK20、MMP9、HMGB1阳性表达率比较,观察组指标均高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组CK20、MMP9、HMGB1阳性表达率比较($n, %$)

| 组别 | n | CK20 | MMP9 | HMGB1 |
|-----|-----|-----------|-----------|-----------|
| 对照组 | 62 | 1(1.61) | 0 | 0 |
| 观察组 | 62 | 39(62.90) | 44(70.97) | 37(59.68) |
| P | | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

2.2 CK20、MMP9、HMGB1表达与宫颈鳞癌临床病理特征之间的关系

观察组的CK20、MMP9、HMGB1表达与不同临床病理特征之间的关系:CK20、MMP9、HMGB1表达与淋巴结转移、组织学分级、临床分期有关,有统计学意义($P < 0.05$);CK20、MMP9、HMGB1表达与年龄无关,无统计学差异($P > 0.05$),见表2。

表2 CK20、MMP9、HMGB1表达与宫颈鳞癌临床病理特征的关系($n, %$)

| 临床病理特征 | | n | CK20 | MMP9 | HMGB1 |
|--------|-----------|-----|------------|------------|-----------|
| 年龄(岁) | <45 | 33 | 19(57.58) | 22(66.67) | 17(51.52) |
| | ≥ 45 | 29 | 20(68.97) | 22(75.86) | 20(68.97) |
| | χ^2 | | 0.858 | 0.633 | 1.953 |
| | P | | >0.05 | >0.05 | >0.05 |
| 临床分期 | Ⅲ期 | 36 | 27(75.00) | 31(86.11) | 26(72.22) |
| | I-Ⅱ期 | 26 | 12(46.15) | 13(50.00) | 11(42.31) |
| | χ^2 | | 5.383 | 9.555 | 5.614 |
| | P | | <0.05 | <0.05 | <0.05 |
| 组织学分级 | 低分化 | 24 | 20(83.33) | 22(91.67) | 19(79.17) |
| | 中高分化 | 38 | 19(50.00) | 22(57.89) | 18(47.37) |
| | χ^2 | | 7.004 | 8.143 | 6.181 |
| | P | | <0.05 | <0.05 | <0.05 |
| 淋巴结转移 | 有 | 19 | 19(100.00) | 19(100.00) | 17(89.47) |
| | 无 | 43 | 20(46.51) | 25(58.14) | 20(46.51) |
| | χ^2 | | 16.156 | 11.207 | 10.107 |
| | P | | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

观察组CK20、MMP9、HMGB1的阳性表达率与宫颈鳞癌淋巴结转移、组织学分级、临床分期均呈正相关($P < 0.05$),见表3。

表3 CK20、MMP9、HMGB1 表达与宫颈鳞癌临床病理特征的相关性

| 临床病理特征 | CK20 | | MMP9 | | HMGB1 | |
|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> |
| 临床分期 | 0.295 | <0.05 | 0.393 | <0.05 | 0.301 | <0.05 |
| 组织学分级 | 0.336 | <0.05 | 0.362 | <0.05 | 0.316 | <0.05 |
| 淋巴结转移 | 0.510 | <0.05 | 0.425 | <0.05 | 0.404 | <0.05 |

3 讨论

宫颈鳞癌发病可能与环境、工作压力、妇科疾病、饮食等因素有关,若不及时治疗,晚期可能压迫、侵犯周围器官或出现远处转移,对女性健康甚至对生命造成严重威胁^[7-8]。宫颈鳞癌发生、进展与抑癌基因的缺失、失活、突变等多种分子和基因的变化关系密切,在研究肿瘤的生长、转移和浸润等方面,分子标志物的检测起到重要作用^[9]。

本研究结果显示,观察组 CK20、MMP9、HMGB1 的阳性表达率均高于对照组;CK20、MMP9、HMGB1 的阳性表达率与宫颈鳞癌淋巴结转移、组织学分级、临床分期均呈正相关,推测 CK20、MMP9、HMGB1 参与宫颈鳞癌的发生、进展。细胞外基质降解是恶性肿瘤侵袭与转移的重要步骤,MMP9 是由肿瘤细胞和结缔组织分泌的锌蛋白酶,活化后形成 IV 型胶原酶,可通过毛细血管内生成、新生血管生成等促进肿瘤转移和侵袭,还能经靠近肿瘤表面的细胞外基质与血管壁基底膜实施破坏、降解,促使肿瘤转移和侵袭^[10]。另外,MMP9 可破坏恶性肿瘤局部组织结构,为肿瘤生长、繁殖提供有利条件,并可将恶性肿瘤的基质膜屏障打开,解开恶性肿瘤的枷锁,促进肿瘤远处转移,还能重建恶性肿瘤的细胞外基质,为其增生新的血管创造条件,使恶性肿瘤细胞与周围组织之间的联结降低,为恶性肿瘤提供更多的营养,促使其繁殖、向周围组织浸润与远处组织转移,进而加重患者病情严重程度。免疫效应和免疫杀伤能够对肿瘤生长形成抑制,但恶性细胞易避开荷瘤宿主免疫功能,促进肿瘤发生、进展。HMGB1 功能复杂,在基因转录、基因修复等方面发挥重要作用,并具有促进炎症、修复组织和防疫免疫等作用,可参与细胞分化、

增殖、凋亡、神经生长、迁移、炎症反应等,在多种恶性肿瘤中过表达^[11-12]。HMGB1 可抑制巨噬细胞增殖,减少巨噬细胞数量,使其在抗肿瘤转移中作用明显减弱,拮抗机体抗肿瘤细胞免疫机制,进而促进肿瘤发生、进展,同时能为纤维蛋白溶解铺好道路,促进肿瘤细胞向周围组织浸润与远处转移的进一步发展,进而加重患者病情,影响预后^[13]。CK20 合成不仅局限于减数分裂后末端分化的细胞,当肿瘤转移、细胞侵袭、细胞体外培养、细胞恶性转化时均可继续进行^[14-15]。CK20 对上皮组织特异性较高,其高表达提示,中间纤维丝合成多,会相应的增强肿瘤细胞活性及其侵袭能力,进而促进肿瘤进展,故其水平高低与肿瘤严重程度关系密切。

综上所述,宫颈鳞癌中 CK20、MMP9、HMGB1 呈高表达,其表达水平与肿瘤严重程度密切相关,能够为宫颈鳞癌诊治提供参考。

参考文献:

- [1] 薛丽,王刚,王常利.宫颈鳞癌组织中 Ki-67 和 MMP9 蛋白的表达及其与临床病理特征的关系[J].川北医学院学报,2021,36(5):562-564,572.
- [2] 饶云霞,陈新生.宫颈鳞癌组织中泛素偶联酶 E2,食管癌相关基因 4 表达情况与预后的关系[J].安徽医药,2022,26(5):908-913,1061.
- [3] 夏骏,刘强,王兆亮,等.免疫组化检测 Ki-67、HER-2、CD44、CK20 在膀胱非浸润性乳头状尿路上皮癌分级中的应用[J].临床与实验病理学杂志,2019,35(11):1310-1314.
- [4] 张瑞敏,芦晓,晏妮.宫颈癌患者血清胰岛素样生长因子 1、基质金属蛋白酶 9 的水平及临床意义[J].癌症进展,2019,17(18):2204-2206,2226.

- [5] 杨随兴,罗毅.HMGB1 蛋白在口腔鳞癌组织中的表达及其与患者预后的关系[J].现代肿瘤医学,2021,29(10):1691-1696.
- [6] 周琦,吴小华,刘继红,等.宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(6):613-622.
- [7] 徐敏芹,李雪,周玲,等.术前血清 miR-221-3p 及血管内皮生长因子-C 表达与早期宫颈鳞癌发生盆腔淋巴结转移的关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(1):18-21.
- [8] 冯一鸣,姚德生,卢艳,等.宫颈鳞癌患者血清 miR-1246 的表达及其临床意义[J].肿瘤防治研究,2019,46(6):532-536.
- [9] 美力班·吐尔逊,朱佳瑜,哈提拉·吐尔逊,等.CXCL12、CXCR4、MMP-2 在宫颈鳞癌组织的表达及意义[J].解剖科学进展,2019,25(5):518-521.
- [10] 王丽华,郭君兰,胡彦伟,等.sMICA、CYFRA21-1、MMP9 在食管鳞状细胞癌中的表达及与化疗疗效的关系[J].癌症进展,2019,17(19):2280-2283.
- [11] 王华,蔡红兵,李树炜,等.HMGB1 对宫颈癌干性基因 OCT4、Sox2 和 Nanog 表达的影响[J].肿瘤防治研究,2018,45(10):786-791.
- [12] 刘东伯,杨丽,周洋媚,等.HMGB1、Notch1、PCNA 在宫颈癌组织的表达及临床意义[J].中国计划生育学杂志,2018,26(9):793-797.
- [13] 顾奇云,施昱晟,何洪卫,等.肝内胆管癌患者 HMGB1 表达水平及其与 MVD 和临床病理特征的相关性[J].中国医师杂志,2022,24(4):616-619.
- [14] 刘鹏,任涛.CK20 和 CK5 免疫组化结果作为上尿路上皮癌分子识别标记及在评估患者预后中的作用[J].现代泌尿外科杂志,2020,25(2):128-131.
- [15] 周波,杨英捷,何丽萍.CK20 与宫颈癌病理分型、临床特征及化疗敏感相关性研究[J].实用癌症杂志,2018,33(5):707-710.

[收稿日期:2022-07-29]

[责任编辑:李中原 英文编辑:阳雨君]