

## YB-1 在中晚期宫颈癌组织中的表达及其临床意义

肖肖, 刘惠瑾, 徐勤, 杨丽华  
(昆明医科大学第二附属医院, 云南昆明 650101)

**[摘要]** **目的** 研究 YB-1 在中晚期宫颈癌组织中的表达及其与临床病理特征的关系, 探讨 YB-1 在宫颈癌侵袭、转移和进展中的作用. **方法** 采用免疫组化法检测中、晚期宫颈癌组织微阵列芯片 78 例组织标本中 YB-1 的表达情况, 分析其表达与宫颈癌淋巴转移、FIGO 分期、分化程度的关系. **结果** (1) 78 例宫颈癌组织中 YB-1 的阳性表达率为 24/78 (30.8%); (2) YB-1 在宫颈癌组织中表达与 FIGO 分期和分化程度密切相关, 随着 FIGO 分期的变晚、分化程度的降低其表达逐渐增高 ( $P < 0.05$ ); YB-1 在宫颈癌组织中表达与淋巴转移无关, 有淋巴转移组和无淋巴转移组 YB-1 表达差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ). **结论** YB-1 在宫颈癌组织中表达可能与宫颈癌的局部侵袭、转移和进展密切相关.

**[关键词]** YB-1; 宫颈癌; 中晚期; 表达; 临床意义

**[中图分类号]** R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 04-0073-03

## The Expression and Its Clinical Significance of YB-1 in Advanced Cervical Cancer

XIAO Xiao, LIU Hui-jin, XU Qin, YANG Li-hua

(The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the expression of YB-1 in advanced cervical cancer tissues and the relationship between its expression and the clinicopathological characteristics, to investigate the role of YB-1 in cervical cancer invasion, metastasis and progress. **Methods** Immunohistochemistry was used to detect the expression of the YB-1 in 78 cases of middle and advanced stage cervical cancer tissue microarray chip and the relationship between its expression and the lymphatic metastasis, FIGO stage and the differentiated degree were analyzed. **Results** (1) The positive expression of YB-1 in cervical cancer was 24/78 (30.8%); (2) The expression of YB-1 in cervical cancer was significantly related to FIGO stage and differentiation degree respectively. With the increase of FIGO stage and the decrease of differentiation degree, the expression of YB-1 increased gradually ( $P < 0.05$ ); The expression of YB-1 in cervical cancer was not significantly related to the lymph node metastasis. There was no significant difference between the lymph node metastasis positive and negative group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The expression of YB-1 may be closely related to the local invasion, metastasis and progress of cervical cancer.

**[Key words]** YB-1; Cervical cancer; Mid and advanced stage; Expression; Clinical significance

宫颈癌是涉及多因素、多基因共同作用的妇科常见的恶性肿瘤, 发病率和死亡率均居女性肿瘤第二位<sup>[1]</sup>. 侵袭、转移和耐药被认为是宫颈癌患者死亡的重要原因, 是影响患者预后的独立因素<sup>[2]</sup>.

因此研究与宫颈癌侵袭、转移和耐药的相关因素具有重要意义. YB-1 在多种肿瘤的发展过程中可以通过诱导 snail、Twist 等转录因子翻译来抑制黏附蛋白的表达进而促进肿瘤侵袭和转移<sup>[3]</sup>. 本研究采

**[基金项目]** 云南省科技厅应用基础研究基金资助项目 (2012FB162)

**[作者简介]** 肖肖 (1987~), 女, 云南德宏州人, 在读硕士研究生, 主要从事妇科肿瘤诊疗工作.

**[通讯作者]** 杨丽华. E-mail: yanglihua0628@163.com

用免疫组织化学方法检测 YB-1 在中、晚期宫颈癌组织中的表达, 分析 YB-1 与中晚期宫颈癌临床病理特征之间的关系, 探讨 YB-1 在宫颈癌侵袭、转移和进展中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 组织芯片

购自西安艾丽娜生物科技有限公司的中、晚期宫颈癌组织微阵列芯片, 每张芯片共含 78 例组织标本, 每例一点。组织芯片的病理学诊断由两个独立的病理科医师一致得出。芯片组织标本宫颈活检病理确诊为宫颈癌, 按照国际妇产科联盟 (FIGO) 2009 年修订的宫颈肿瘤分期标准, II 期 43 例, III 期 22 例, IV 期 13 例; 有淋巴转移者 31 例, 无淋巴转移者 47 例; 鳞癌 72 例, 腺癌 6 例; 高分化 18 例, 中分化 51 例, 低分化 8 例, 有 1 例未提供组织分化程度, 故检测 YB-1 与组织分化程度关系时未进入统计; 患者平均年龄  $45.34 \pm 3.21$  岁。

### 1.2 主要试剂

兔抗人 YB-1 多克隆抗体、S-P 免疫组化试剂盒和 DAB 辣根过氧化物酶显色试剂盒均购自北京博奥森公司

### 1.3 实验方法

应用 SP 免疫组化染色方法检测宫颈癌组织 YB-1 的表达。实验步骤严格按照试剂盒说明书操作, 切片常规脱蜡、水化、微波炉修复抗原、封闭内源性过氧化物酶后每张切片滴加兔抗人 YB-1 一抗  $300 \mu\text{L}$  (1:100 稀释),  $4^\circ\text{C}$  过夜, 滴加生物素标记的二抗  $300 \mu\text{L}$ , 室温避光孵育 30 min, 滴加 DAB 显色液液  $300 \mu\text{L}$ , 苏木素复染、常规脱水、透明、中性树胶封片、读片。已知阳性片为阳性对照, PBS 代替一抗作为阴性对照。

### 1.4 结果判定

参照相关文献<sup>[4]</sup>, 在 Leica 光学显微镜 200 倍放大倍数观察切片, YB-1 以细胞质或少量细胞核呈淡黄色至棕褐色颗粒为阳性。判断结果是随机选择五个视野, 每个视野计数 200 个细胞。评分标准按 Shimizu 方法, 根据阳性细胞百分比和染色强度评分: 根据染色强度分别记为 0 分 (阴性反应), 1 分 (淡黄色), 2 分 (棕黄色) 和 3 分 (棕褐色); 根据阳性细胞数目分别记为 0 分 (阳性细胞 < 10%), 1 分 (阳性细胞数 < 40%), 2 分 (阳性细胞数 40% ~ 70%), 和 3 分 (强阳性: 阳性细胞

数 > 70%)。两类分值相乘, 5 个视野评分结果取均值。0~3 分为 (-), 4~5 分为 (+), 6~分为 (++) , 9 分为 (+++)。得到各组的平均分数后进行统计分析比较。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 统计软件包进行数据处理, 各组间比较采用  $\chi^2$  检验;  $P < 0.05$  为有统计学差异。

## 2 结果

YB-1 免疫组化阳性产物呈棕色或棕褐色, 主要定位于细胞质或细胞核 (见图 1)。78 例宫颈癌组织中 YB-1 的阳性表达率为 24/78 (30.8%)。YB-1 在宫颈癌组织中的表达与 FIGO 分期、分化程度密切相关, 随着 FIGO 分期的变晚、分化程度的降低 YB-1 的表达逐渐增高 ( $P < 0.05$ )。宫颈癌组织 YB-1 表达与淋巴转移无关 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

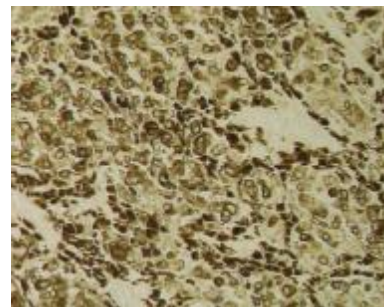


图 1 YB-1 在宫颈癌组织中的表达 (DAB,  $\times 200$ )

Fig. 1 The expression of YB-1 in cervical cancer (DAB,  $\times 200$ )

表 1 宫颈癌组织中 YB-1 的表达与临床病理特征的关系 [n(%)]

Tab. 1 The relationship between the expression of YB-1 and the clinicopathological characteristic in cervical cancer [n(%)]

病理特征	n	YB-1 表达 [n(%)]
组织学类型	鳞癌	22(30.0)
	腺癌	2(33.3)
FIGO 分期	II 期	13(30.2)
	III 期	6(27.3)
	IV 期	9(69.2)* <sup>△</sup>
淋巴转移	有	9(29.0)
	无	15(31.9)
	高	4(22.2)
分化程度	中	6(33.3)*
	低	3(37.5)* <sup>△</sup>

与 II 期、III 期比较, \* $P < 0.05$ ; 与高中比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

与早期宫颈癌相比,中晚期宫颈癌患者多因肿瘤细胞的浸润、转移和对放化疗的耐药对生命产生威胁,已成为宫颈癌患者死亡的主要因素。如何有效地遏制肿瘤向周围组织和其他器官的侵袭和转移成为肿瘤治疗面临的一大难题。YB-1是一种广泛存在于哺乳动物细胞质和细胞核中,参与基因转录、翻译调控、DNA损伤诱导修复、细胞增殖和再生、抗癌药耐药反应等过程,是细胞周期重要正向调控因子和肿瘤细胞化疗耐药调控因子<sup>[9]</sup>。有研究表明YB-1在众多肿瘤中高表达,且随病情的严重程度而表达相应增高,与癌症的发生、发展、恶变和转移密切相关。Zhang Y等<sup>[6]</sup>报道YB-1在I期、II期宫颈癌组织中的表达远高于在宫颈CIN表达,且YB-1的高表达与宫颈癌放化疗负相关。徐杉等<sup>[7]</sup>报道YB-1的高表达与宫颈癌患者生存率下降有关,认为YB-1可成为宫颈癌无病生存期和总生存期的独立预后指标。

目前虽然有学者报道过YB-1在宫颈癌组织中的表达,但这些研究多是针对早期宫颈癌组织标本的研究,晚期标本较少,对于YB-1与宫颈癌进展的关系多为推测而来。这是因为宫颈癌的治疗有手术、放疗和化疗,而手术治疗主要局限于I-IIa期患者,对于IIb以后的患者主要采用放射治疗或化学治疗,因此难以得到中晚期宫颈癌患者组织标本。本研究应用免疫组化方法检测了宫颈癌II期、III期和IV期的78例患者YB-1的表达以及其表达与临床病理特征的关系,以研究YB-1与宫颈癌进展的关系,发现YB-1主要定位于细胞质或细胞核中,其阳性表达率为30.8%,晚期宫颈癌组织中的YB-1表达显著高于早期;低分化组中表达高于中、高分化组,说明YB-1可能与宫颈癌的发生、发展、侵袭及分化有关。本研究中同时还发现宫颈腺癌组中的YB-1表达阳性率高于鳞癌组,宫颈腺癌的放化疗效果不如鳞癌,这也与YB-1与宫颈癌放化疗耐药有关的报道相符。

与YB-1表达随着宫颈癌FIGO分期增加、分化降低而升高的结果不一样的是宫颈癌组织中YB-1表达与淋巴转移无关,淋巴转移组与无淋巴转移组YB-1表达无显著差异,可能的原因是YB-1可能只与宫颈癌局部浸润有关,而与淋巴转移无显著关系,YB-1可能是通过局部浸润促进宫

颈癌进展的。可能的机制是YB-1可上调金属基质蛋白表达来降解E-cadherin以促进肿瘤细胞侵袭和转移能力<sup>[8,9]</sup>。杨靖等<sup>[10]</sup>研究亦发现应用YB-1 shRNA可以沉默乳腺癌MCF-7细胞中YB-1的表达,并降低细胞的迁移和侵袭能力。

综上所述,本课题针对中晚期宫颈癌组织标本进行了YB-1在不同进展阶段宫颈癌组织中表达的研究,为YB-1与宫颈癌进展的关系提供直接证据。YB-1可能作为一个重要基因参与了宫颈癌的发生、发展,有望作为抑制宫颈癌进展的靶基因,逆转宫颈癌进展、侵袭、转移的发生。

#### [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] UNO T,ITO H,ITAMI J,et al.Postoperative radiation therapy for stage IB-IIIB carcinoma of the cervix with poor prognostic factors [J]. Anticancer Res,2000,20(3B):2235-2239.
- [3] 雍伟伟,胡新荣. YB-1调控上皮间质转化影响肿瘤的侵袭转移研究[J]. 肿瘤学杂志,2013,19(08):649-653.
- [4] 许慧. Twist在宫颈癌中的表达及其与E-Cadherin相关性的研究[D]. 中南大学,2012.
- [5] MIZUTANI T,MASUDA M,NAKAI E,et al.Genuine functions of P-glycoprotein (ABCB1) [J]. Curr Drug Metab,2008,9(2):167-174.
- [6] ZHANG Y,RENG S R,WANG L,et al. Overexpression of Y-box binding protein-1 in cervical cancer and its association with the pathological response rate to chemoradiotherapy [J]. Med Oncol,2012,29(3):1992-1997.
- [7] 徐杉,张羽,杜小波,等. YB-1高表达与宫颈癌患者预后的关系[J]. 西部医学,2012,24(10):1876-1878.
- [8] STERNLICHT M D,WERB Z.How matrix metalloproteinases regulate cell behavior [J]. Annu Rev Cell Dev Biol,2001,17(1):463-516.
- [9] FINK K,BORATYNSKI J. The role of metalloproteinases in modification of extracellular matrix in invasive tumor growth, metastasis and angiogenesis[J]. Postepy Hig Med Dosw (Online),2012,66(1):609-628.
- [10] 杨靖. YB-1在乳腺癌中的表达及其对乳腺癌细胞迁移和侵袭能力的影响[D]. 南京:江苏大学,2010.

(2014-03-04收稿)