

· 论 著 ·

锌指 E 盒结合蛋白 1 在子宫内膜癌患者中的表达及意义

郭佳义

(北京积水潭医院妇产科, 北京 100096)

摘 要:**目的** 探讨锌指 E 盒结合蛋白 1(ZEB1)在子宫内膜癌患者中的表达及意义。**方法** 选取该院 2015 年 1 月至 2018 年 6 月收治的子宫内膜癌患者 150 例为观察组,另选取同期 150 例健康体检者为对照组。根据子宫内膜癌高、中、低分化标准对观察组进行病理分级,其中高分化(G1 组) 57 例,中分化(G2 组)78 例,低分化(G3 组)15 例。采用免疫组织化学法检测所有研究对象的 ZEB1 表达情况。比较观察组与对照组的 ZEB1 表达情况;比较不同病理分级患者的 ZEB1 表达情况;分析观察组 ZEB1 表达情况与子宫内膜癌临床病理特征的关系。**结果** 观察组 ZEB1 阳性率为 66.67%,明显高于对照组的 13.33%($P<0.05$)。G1、G2、G3 组 ZEB1 阳性率均高于对照组($P<0.05$);G3 组 ZEB1 阳性率高于 G2、G1 组($P<0.05$);G2 组 ZEB1 阳性率高于 G1 组($P<0.05$)。观察组肿瘤分期越高、肌层浸润深度越深、存在淋巴结转移患者的 ZEB1 阳性率越高($P<0.05$)。**结论** ZEB1 在子宫内膜癌组织中呈高表达,且子宫内膜癌病理分级越高,ZEB1 阳性率越高;不同肿瘤分期、浸润深度及有无淋巴结转移患者的 ZEB1 表达具有明显差异,ZEB1 可能参与了子宫内膜癌的发生、发展过程。

关键词: 锌指 E 盒结合蛋白 1; 子宫内膜癌; 分化程度; 病理

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.12.024

中图法分类号:R737.33

文章编号:1673-4130(2020)12-1509-04

文献标识码:A

Expression and significance of zinc finger E-box binding protein 1 in patients with endometrial cancer

GUO Jiayi

(Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100096, China)

Abstract:**Objective** To investigate the expression and significance of zinc finger E-box binding protein 1 (ZEB1) in patients with endometrial cancer. **Methods** From January 2015 to June 2018, 150 patients with endometrial cancer treated in the hospital were selected as the observation group, and 150 healthy people underwent physical examination in the same period were selected as the control group. The pathological grades of observation group were classified according to the criteria of high, medium and low differentiation of endometrial cancer, including 57 cases with high differentiation (G1 group), 78 cases with medium differentiation (G2 group) and 15 cases with low differentiation (G3 group). The expression of ZEB1 in all subjects was detected by immunohistochemistry. The expression of ZEB1 was compared between the observation group and the control group; the expression of ZEB1 in patients with different pathological grades were compared; the relationship between the expression of ZEB1 and the clinicopathological characteristics of endometrial cancer in the observation group was analyzed. **Results** The positive rate of ZEB1 in the observation group was 66.67%, which was significantly higher than that in the control group (13.33%) ($P<0.05$). The positive rate of ZEB1 in the G1, G2 and G3 group was higher than that in the control group ($P<0.05$); the positive rate of ZEB1 in the G3 group was higher than that in the G2 and G1 group ($P<0.05$); the positive rate of ZEB1 in the G2 group was higher than that in the G1 group ($P<0.05$). The positive rates of ZEB1 were higher in the observation group of higher tumor stages, deeper myometrial infiltration and with lymph node metastasis ($P<0.05$). **Conclusion** ZEB1 is highly expressed in endometrial cancer tissue, and the higher the pathological grades of endometrial cancer, the higher the positive rate of ZEB1. There are significant differences in ZEB1 expression in patients with different tumor stages, depth of myometrial infiltration and with or without lymph node metastasis. ZEB1 may be involved in the occurrence and development of endometrial cancer.

Key words: zinc finger E-box binding protein 1; endometrial cancer; degree of differentiation; pathology

子宫内膜癌是临床常见的恶性肿瘤,占女性生殖系统恶性肿瘤的 20%~30%,其中以腺癌发病率最高。外源性激素类药物、放射线污染、感染等均与子宫内膜癌的发生、发展有关。子宫内膜癌好发于围绝

作者简介:郭佳义,男,主治医师,主要从事妇科肿瘤和其他妇科疾病研究。

本文引用格式:郭佳义. 锌指 E 盒结合蛋白 1 在子宫内膜癌患者中的表达及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(12): 1509-1511.

经期和绝经后女性,且近几年其发病年龄趋向年轻化。目前,关于子宫内膜癌的发生机制尚未完全明确^[1]。锌指 E 盒结合蛋白 1(ZEB1)被发现与多种肿瘤侵袭有关^[2-3],包括肝癌、前列腺癌、乳腺癌等多种肿瘤组织中均检测出 ZEB1 的高表达^[4]。目前,国内关于 ZEB1 在子宫内膜癌中的表达报道较少,本研究选取本院 2015 年 1 月至 2018 年 6 月收治的子宫内膜癌患者为研究对象,通过免疫组织化学法检测 ZEB1 在子宫内膜癌中的表达情况,分析其与不同临床病理特征间的关系,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 1 月至 2018 年 6 月收治的子宫内膜癌患者 150 例为观察组,另选取同期 150 例健康体检者为对照组。观察组年龄 40~60 岁,平均(50.57±3.24)岁;已婚 101 例,未婚 49 例;已育 123 例,未育 27 例;子宫内膜癌临床分期:Ⅰ期 50 例,Ⅱ期 56 例,Ⅲ~Ⅳ期 44 例;子宫肌层浸润:浸润深度≥1/2 有 74 例,<1/2 有 76 例;盆腔淋巴结转移 28 例,未出现淋巴结转移 122 例。对照组年龄 40~62 岁,平均(50.98±3.87)岁;已婚 102 例,未婚 48 例;已育 127 例,未育 23 例。纳入标准:(1)对本研究知情同意,并签署知情同意书的患者;(2)手术治疗后保存病理切片患者;(3)首次确诊患者;(4)病理类型为子宫内膜样腺癌患者;(5)临床资料完整患者。排除标准:(1)合并子宫内膜增生症患者;(2)妊娠期、哺乳期患者;(3)盆腔癌、宫颈癌等妇科其他恶性肿瘤患者。观察组术后病理结果均由 2 名以上病理科医师进行诊断。根据国际妇产科联盟制定的子宫内膜癌高、中、低分化标准对观察组患者标本进行病理分级,其中高分化(G1 组)57 例,中分化(G2 组)78 例,低分化(G3 组)15 例。G1 组年龄 42~60 岁,平均(50.55±3.20)岁;G2 组年龄 42~61 岁,平均(50.48±3.28)岁;G3 组年龄 42~61 岁,平均(51.58±3.29)岁。观察组与对照组年龄、婚育情况等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 取观察组 150 例子宫内膜癌组织及对照组 150 例正常子宫内膜组织进行研究,使用 10%甲醛固定组织,石蜡包埋后以 4 μm 厚度连续切片,贴片后置入 80℃烤箱内脱水,采用免疫组织化学法检测 ZEB1,所有步骤必须严格按照说明书进行。具体操作步骤如下:切片脱蜡,配制磷酸盐缓冲液,抗原修复,滴加过氧化氢消除内源性过氧化物酶,滴加

一抗,滴加二抗,DAB 显色,复染,返蓝,逆梯度乙醇脱水,二甲苯脱水 5 min,中性树脂封片待检。

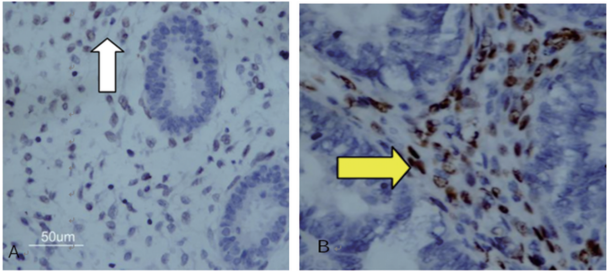
1.2.2 结果判读 ZEB1 阳性表达可位于细胞质和细胞核中,结果基于染色强度和阳性细胞占比进行判定。染色结果评分^[5]:染色强度为无显色、浅黄色、深黄色、棕色分别对应评分 0~3 分。阳性细胞占比评分^[6]:0%、>0%~25%、>25%~50%、>50%~100%分别对应评分 0~3 分。根据染色结果评分与阳性细胞占比评分的乘积评价 ZEB1 表达情况:<3 分为“-”,表示阴性结果;3~6 分为“+”、7~8 分为“++”、9 分为“+++”,均表示阳性结果。

1.3 观察指标 比较观察组与对照组的 ZEB1 表达情况;比较观察组不同病理分级患者的 ZEB1 表达情况;分析观察组 ZEB1 表达情况与子宫内膜癌临床病理特征的关系。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组 ZEB1 阳性表达的典型表现 观察组子宫内膜癌组织 ZEB1 阳性表达的典型表现为细胞核中出现浅黄色、深黄色或棕色颗粒。见图 1。



注:A 为对照组正常子宫内膜组织 ZEB1 表达情况,箭头显示 ZEB1 表达于内膜间质;B 为观察组子宫内膜癌组织 ZEB1 表达情况,箭头显示 ZEB1 表达于细胞核中,在腺癌上皮组织内无表达。

图 1 观察组 ZEB1 阳性表达的典型表现

2.2 观察组与对照组 ZEB1 表达情况比较 观察组 ZEB1 阳性率为 66.67%,明显高于对照组的 13.33%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.3 G1、G2、G3 组与对照组 ZEB1 表达情况比较 G1、G2、G3 组 ZEB1 阳性率均高于对照组($P<0.05$);G3 组 ZEB1 阳性率高于 G2 组与 G1 组($P<0.05$);G2 组 ZEB1 阳性率高于 G1 组($P<0.05$)。见表 2。

表 1 观察组与对照组 ZEB1 表达情况比较[n(%)]

组别	n	表达情况				阳性合计
		-	+	++	+++	
对照组	150	130(86.67)	13(8.67)	7(4.67)	0(0.00)	20(13.33)
观察组	150	50(33.33)	38(25.33)	57(38.00)	5(3.33)	100(66.67) ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

表 2 G1、G2、G3 组与对照组 ZEB1 表达情况比较[n(%)]

组别	n	表达情况				阳性合计
		—	+	++	+++	
对照组	150	130(86. 67)	13(8. 67)	7(4. 67)	0(0. 00)	20(13. 33)
G1 组	57	27(47. 37)	15(26. 32)	15(26. 32)	0(0. 00)	30(52. 63) ^a
G2 组	78	22(28. 21)	18(23. 08)	36(46. 15)	2(2. 56)	56(71. 79) ^{ab}
G3 组	15	1(6. 67)	5(33. 33)	6(40. 00)	3(20. 00)	14(93. 33) ^{abc}

注：与对照组比较，^a*P* < 0. 05；与 G1 组比较，^b*P* < 0. 05；与 G2 组比较，^c*P* < 0. 05。

2.4 观察组 ZEB1 表达情况与子宫内膜癌临床病理特征的关系 观察组肿瘤分期越高、肌层浸润深度越深、存在淋巴结转移患者的 ZEB1 阳性率越高 (*P* < 0. 05)。见表 3。

表 3 观察组 ZEB1 表达情况与子宫内膜癌临床病理特征的关系[n(%)]				
病理特征	n	ZEB1 阳性	χ ²	P
肿瘤分期			17. 007	<0. 001
I ~ II 期	106	56(52. 83)		
III ~ IV 期	44	44(100. 00)		
淋巴结转移			7. 926	0. 005
有	28	25(89. 29)		
无	122	75(61. 48)		
肌层浸润深度			16. 336	<0. 001
≥1/2	74	61(82. 43)		
<1/2	76	39(51. 32)		

3 讨 论

子宫内膜癌是一种常见的妇科恶性肿瘤,源于内膜上皮组织^[7],近年来其发病率有逐年上升趋势^[8]。子宫内膜癌发生机制与雌激素依赖有关,多见于绝经后女性,早期诊断和治疗是延长生存时间的重要措施。ZEB1 是一种锌指结构的转录抑制因子,是微小 RNA-200c(miR-200c)下游的靶基因之一,在肿瘤发生中受 miR-200c 的负调控^[9]。郑国旭等^[10]研究发现,直肠癌患者的直肠黏膜与健康人群的直肠黏膜相比,ZEB1 表达上调明显。沈晓萍等^[11]的 1 项体外研究显示,下调 ZEB1 的表达可以明显降低胃癌细胞的侵袭、转移特性。本研究对 150 例子宫内膜癌患者及健康对照者用免疫组织化学法进行了 ZEB1 表达情况检测,结果显示,观察组 ZEB1 阳性率为 66. 67%,明显高于对照组的 13. 33%,差异有统计学意义 (*P* < 0. 05),提示 ZEB1 的表达与子宫内膜癌的发生可能具有密切联系。陈丽娟等^[12]研究发现,子宫内膜癌的发生、发展与 ZEB1 不平衡表达有一定关系,与本研究结果类似。

本研究对观察组不同病理分级子宫内膜癌患者的 ZEB1 表达情况进行比较发现,G1、G2、G3 组 ZEB1 阳性率均高于对照组 (*P* < 0. 05);且随着子宫内膜癌病理分级升高,ZEB1 阳性率也逐渐升高。1 项大鼠模型试验结果显示,转录调节因子 ZEB1 表达上调的

过程与上皮钙黏蛋白(E-cadherin)的转录阻遏过程具有密切联系,ZEB1 是 E-cadherin 直接转录的重要抑制物^[13],ZEB1 在人类肿瘤细胞中的表达水平与 E-cadherin 抑制程度密切相关,而 E-cadherin 抑制越强烈,上皮细胞就会逐渐失去上皮表型。RNA 水平下介导 ZEB1 表达下调能够使 E-cadherin 表达去阻遏,细胞间的连接逐渐恢复^[14],这充分提示 ZEB1 在子宫内膜癌变过程中扮演着重要角色。本研究结果显示,观察组肿瘤分期越高、存在淋巴结转移、肌层浸润深度越深的患者 ZEB1 阳性率越高。分析其原因如下:ZEB 家族包含 ZEB1 与 ZEB2 两个成员,是细胞核转录因子的重要组成部分,都具有 C 端锌指簇与 N 端锌指簇,锌指簇中都具有能结合 E-cadherin 基因启动子中 E2 盒[CCACCT(G)]的特殊序列^[15]。ZEB1 两个锌指簇间可能存在蛋白与蛋白相互作用的同源结构域,这些特殊序列能与 E-cadherin 启动子中 E2 盒特异性结合,通过抑制 E-cadherin 转录对细胞上皮间质转化过程产生诱导作用,从而增强细胞的转移、侵袭能力^[16]。

4 结 论

ZEB1 在子宫内膜癌组织中呈高表达,且子宫内膜癌病理分级越高,ZEB1 阳性率越高;不同肿瘤分期、浸润深度及有无淋巴结转移患者的 ZEB1 表达具有明显差异。ZEB1 可能参与了子宫内膜癌的发生与发展过程,是子宫内膜癌诊断、治疗的潜在标志物。

参考文献

[1] FELIX A S,GAUDET M M,VECCHIA C L,et al. Intra-uterine devices and endometrial cancer risk:a pooled analysis of the epidemiology of endometrial cancer consortium [J]. Int J Cancer,2015,136(5):410-422.

[2] 赖子森,曾金华,曾永毅,等. E 盒结合锌指蛋白 1 在肝细胞癌上皮-间充质转化中与微小 RNA-200 的关系[J]. 中华实验外科杂志,2015,32(10):2353-2355.

[3] MARTINEZ-GARCIA E,LOPEZ-GIL C,CAMPOY I,et al. Advances in endometrial cancer protein biomarkers for use in the clinic[J]. Expert Rev Proteomic,2018,15(1):81-99.

[4] 严瑾. 消化道恶性肿瘤中斑点型锌指结合蛋白的研究进展[J]. 医学临床研究,2018,35(1):95-97.

[5] LU Q,CHEN H,SENKOWSKI C,et al. Recombinant HE4 protein promotes proliferation of pancreatic and endometrial cancer cell lines[J]. Oncol Rep,2016,35(1): 163-170.

(下转第 1536 页)

具有复杂的临床表现及特殊的遗传学特征,临床上往往容易漏诊,所以准确有效的产前诊断是避免缺陷患儿出生,减轻患儿家庭和社会负担的最佳手段。临床上,在产前发现羊水过多、先天性膈疝、过度发育的胎儿时应该高度警惕,同时建议孕妇完善产前诊断。此外,随着 NIPT 技术的飞速发展,相信其在产前检测领域将会做出更大的贡献。

参考文献

[1] IZUMI K, KRANTZ I D. Pallister-Killian syndrome[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2014, 166(4): 406-413.

[2] LEIGH S, RAMYA T, MICHELLE B, et al. Pallister-Killian syndrome in a two-year-old boy[J]. Clin Case Rep, 2017, 5(6): 774-777.

[3] AMERH S A, AUDREY P, MARIEN B D, et al. Postnatal clinical phenotype of five patients with Pallister-Killian syndrome (tetrasomy 12p): interest of array CGH for diagnosis and review of the literature[J]. Mol Genet Genom Med, 2019, 7(10): e00939.

[4] 符元春, 田艾军, 张军辉. Pallister-Killian 综合征产前超声表现 1 例[J]. 中华超声影像学杂志, 2014, 23(1): 85-87.

[5] BIRSEN K, HULYA K, ASADOLLAH G, et al. Pallister-Killian syndrome: clinical, cytogenetic and molecular findings in 15 cases[J]. Mol Cytogenet, 2018, 11(5): 45-49.

[6] LIN L, LINHUAN H, XUAN H, et al. Prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome in one twin[J]. Clin Case Rep, 2018, 6(8): 1470-1473.

[7] CONLIN L K, KAUR M, IZUMI K, et al. Utility of SNP arrays in detecting, quantifying, and determining meiotic

origin of tetrasomy 12p in blood from individuals with Pallister-Killian syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2012, 158(12): 3046-3053.

[8] JAMUAR S, LAI A, UNGER S, et al. Clinical and radiological findings in Pallister-Killian syndrome[J]. Eur J Med Gen, 2012, 55(3): 167-172.

[9] MI-NA L, JIWON L, HEE J Y, et al. Using array-based comparative genomic hybridization to diagnose Pallister-Killian syndrome[J]. Ann Lab Med, 2017, 37(1): 66-70.

[10] WAPNER R J, BABIARZ J E, LEVY B, et al. Expanding the scope of noninvasive prenatal testing: detection of fetal microdeletion syndrome[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 212(3): e1-e9.

[11] GIAN C D R, JOSE L B, CATIA M B, et al. Expanding the indications for cell-free DNA in the maternal circulation: clinical considerations and implications[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 220(6): 537-542.

[12] PETER B, ANTONI B, ROSSA W K, et al. Position statement from the chromosome abnormality screening committee on behalf of the board of the international society for prenatal diagnosis[J]. Prenat Diagn, 2015, 35(8): 725-734.

[13] DESHENG L, DAVID S C, HU T, et al. Clinical utility of noninvasive prenatal screening for expanded chromosome disease syndromes[J]. Genet Med, 2019, 21(9): 1998-2006.

[14] LIANG D, PENG Y, LV W, et al. Copy number variation sequencing for comprehensive diagnosis of chromosome disease syndromes[J]. J Mol Diagn, 2014, 16(5): 519-526.

(收稿日期: 2019-07-18 修回日期: 2019-03-25)

(上接第 1511 页)

[6] LI W, LI H, ZHANG L, et al. Long non-coding RNA LINC00672 contributes to p53 protein-mediated gene suppression and promotes endometrial cancer chemosensitivity[J]. J Biol Chem, 2017, 292(14): 5801-5813.

[7] LIANG C, ZHUANG H, ZHOU Z, et al. SNHG3 promotes proliferation and invasion by regulating the miR-101/ZEB1 axis in breast cancer[J]. Rsc Advances, 2018, 8(27): 15229-15240.

[8] DIVINE L M, NGUYEN M R, MELLER E, et al. AXL modulates extracellular matrix protein expression and is essential for invasion and metastasis in endometrial cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(47): 77291-77305.

[9] 别延红, 李纳, 吴又明, 等. 转录因子增强子结合蛋白-4 基因沉默对子宫内膜癌细胞凋亡的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(2): 5-9.

[10] 郑国旭, 史圣甲, 魏铭, 等. E 盒锌指结合蛋白 1 基因沉默抑制结肠癌 HCT116 细胞增殖并促进其凋亡[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(4): 396-398.

[11] 沈晓萍, 王娟, 滕银成. EZH-2 在子宫内膜癌中的表达及其与肌层浸润的相关性研究[J]. 东南大学学报(医学

版), 2016, 35(2): 244-246.

[12] 陈丽娟, 石琦, 陈建琴, 等. 子宫内癌组织和血清中 E 盒结合锌指蛋白表达及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(1): 117-119.

[13] WU B Q, JIANG Y, ZHU F, et al. Long noncoding RNA PVT1 promotes EMT and cell proliferation and migration through down regulating p21 in pancreatic cancer cells[J]. Technol Cancer Res Treat, 2017, 16(6): 819-827.

[14] ZHU Y, SHEN J, GAO L, et al. Estrogen promotes fat mass and obesity-associated protein nuclear localization and enhances endometrial cancer cell proliferation via the mTOR signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2016, 35(4): 2391-2397.

[15] 伍娇娇, 凌斌. E-cadherin 与上皮间质转化的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(12): 1996-1999.

[16] 高学忠, 袁惠玲, 吴丽华. 沉默 E 盒锌指结合蛋白 1 对乳腺癌细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(22): 5541-5549.

(收稿日期: 2019-07-11 修回日期: 2020-04-19)