

## 含 WW 结构域的氧化还原酶在子宫颈癌中的表达及其临床意义

卢 珍<sup>1</sup>, 武世伍<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的:**检测含 WW 结构域的氧化还原酶(WWOX)蛋白在子宫颈癌中的表达,并分析其临床病理意义。**方法:**利用免疫组织化学方法检测 74 例子宫颈鳞状细胞癌(CSCC 组)、20 例宫颈上皮内瘤变(CIN 组)和 20 例正常宫颈组织(正常组)中 WWOX 蛋白的表达。**结果:**WWOX 蛋白在 CSCC 组、CIN 组和正常组中的阳性率分别为 39.2%、65.0% 和 95.0%,3 组 WWOX 的表达差异有统计学意义( $P < 0.01$ );WWOX 蛋白的表达在 CSCC 组织不同分化程度、FIGO 分期、浸润深度及淋巴结转移与否差异均有统计学意义( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ),在 CSCC 患者的年龄及肿瘤大小差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:**WWOX 蛋白表达的异常降低或缺失参与了 CSCC 的发生、发展过程;在 CSCC 患者肿瘤组织中早期检测 WWOX 蛋白可以预测其浸润和转移。

**[关键词]** 子宫肿瘤;含 WW 结构域的氧化还原酶;免疫组织化学

**[中图分类号]** R 737.33 **[文献标志码]** A **DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.09.029

子宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>,其中以鳞状细胞癌(cervical squamous cell carcinoma, CSCC)最为常见。近几十年来,尽管关于子宫颈癌的治疗技术和方法均有了很大的提高,但 CSCC 患者术后总的生存时间并没有明显提高,复发和转移是主要原因。含 WW 结构域的氧化还原酶(WW domain - containing oxidoreductase, WWOX)被认为是一种抑癌基因,该基因位于人常染色体 16q23.1-24.1,跨越脆性位点 FRA16D<sup>[2]</sup>,在多种肿瘤中常表现为表达缺失和甲基化<sup>[3]</sup>,从而导致其抑制肿瘤发生的功能丧失。本研究主要通过免疫组织化学 ElivisionTM plus 法检测 74 例 CSCC 患者肿瘤组织中 WWOX 蛋白的表达,并分析其与 CSCC 患者临床各参数之间的相互关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析安徽省太和县人民医院病理科 2010 年 1 月至 2014 年 12 月 74 例存档石蜡包埋 CSCC 组织(CSCC 组)、20 例宫颈上皮内瘤变(CIN 组)组织和 20 例正常宫颈组织(正常组)。所有病例均在本院病理科诊断为 CSCC,收集临床资料完整的病例进行分析。临床资料包括 CSCC 患者的年龄、肿瘤大小、分化程度、浸润深度、淋巴结转移与否及 FIGO 分期等。20 例正常宫颈组织取自因子宫肌瘤而切除的全子宫宫颈组织,经病理科 HE

染色证实。20 例 CIN 组织均取自宫颈锥切标本,并经病理科 HE 染色证实为高级别鳞状上皮 CIN。

**1.2 试剂** 兔抗人多克隆抗体 WWOX 购自武汉博士德公司;ElivisionTM plus 和 DAB 显色试剂盒均购自福州迈新生物技术有限公司。

**1.3 实验方法** 所有的 CSCC 标本均经甲醛溶液固定,石蜡包埋,然后以 4  $\mu\text{m}$  厚连续切片,再于二甲苯溶液及浓度梯度的乙醇溶液中脱蜡至水洗。WWOX 的染色步骤按照试剂盒说明书进行,同时用已知阳性片作阳性对照,用 PBS 液替代一抗作空白对照。

**1.4 结果判定** WWOX 主要是以细胞质内出现黄色或棕黄色颗粒为阳性着色。阳性结果的得出根据相关文献<sup>[4]</sup>描述的方法来进行:若积分  $\geq 3$  分为阳性,  $< 3$  分为阴性。免疫组织化学的结果判定是由两位病理医师采用独立双盲法得出的。

**1.5 统计学方法** 采用  $\chi^2$  检验和秩和检验。

## 2 结果

WWOX 蛋白在正常宫颈组织中的阳性率为 95.0% (19/20);在 CIN 组织中的阳性率为 65.0% (13/20);在 CSCC 组织中的阳性率为 39.2% (29/74),3 组组织中 WWOX 蛋白阳性率差异有统计学意义( $\chi^2 = 21.00, P < 0.01$ )。WWOX 蛋白的阳性率在 CSCC 组织的分化、浸润程度、FIGO 分期间差异均有统计学意义;且淋巴结阴性组患者中 WWOX 蛋白的阳性率高于其阳性组患者的阳性率( $P < 0.05$ )。WWOX 蛋白的阳性率差异在 CSCC 患者不同年龄及肿瘤大小之间差异均无统计学意义( $P >$

[收稿日期] 2015-01-25

[作者单位] 1. 安徽省太和县人民医院 妇产科,236600;2. 蚌埠医学院第一附属医院 病理科,安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 卢 珍(1966 -),女,副主任医师。

0.05)(见表1)。

表1 CSCC 组织各临床特征 WWOX 蛋白的表达情况比较(n)

临床特征	n	WWOX		$\chi^2$	P
		阴性	阳性		
年龄/岁					
<50	23	13	10	0.45	>0.05
≥50	51	32	19		
肿瘤直径/cm				0.28	>0.05
<4.0	38	22	16		
≥4.0	36	23	13		
浸润深度				5.89	<0.05
<1/2 肌层	33	15	18		
≥1/2 肌层	41	30	11		
分化程度				15.40 <sup>△</sup>	<0.01
高分化	28	9	19		
中分化	40	31	9 <sup>**</sup>		
低分化	6	5	1 <sup>*</sup>		
淋巴结				6.65	<0.05
无转移	51	26	25		
有转移	23	19	4		
FIGO 分期				10.09 <sup>△</sup>	<0.01
I b	43	20	23		
II a	24	18	6 <sup>#</sup>		
II b	7	7	0 <sup>#</sup>		

△示 Hc 值;两两比较秩和检验:与高分化比较 \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ;与 I b 比较 # $P < 0.05$

### 3 讨论

WWOX 基因是一个抑癌基因,其包含 9 个外显子和 8 个内含子,编码相对分子质量为 466 000 蛋白质,该蛋白的 N 末端有两个 WW 结构域,C 末端有一个短链脱氢酶区域,其发挥作用主要是通过第一个 WW 结构域。WWOX 基因跨越脆性位点 16D,在正常组织中广泛表达,其在细胞凋亡、代谢以及在调节多种相互作用的转录因子方面发挥着重要作用<sup>[5]</sup>。WWOX 可出现在多种信号途径中,其主要作为分子伴侣和翻译调节蛋白或泛素配套等发挥作用。WWOX 在多种肿瘤组织中异常表达,如乳腺癌、卵巢癌、骨肉瘤、肝癌以及食管癌等<sup>[2,6-9]</sup>,因为其在上述肿瘤组织中异常表达的主要方式为表达缺失和甲基化,故被认为是一个抑癌基因,但其抑制肿瘤发生的确切机制目前还不清楚。

本研究通过免疫组织化学方法检测 WWOX 蛋

白在 CSCC 组织、CIN 组织及正常宫颈组织中的表达,发现 WWOX 蛋白在从正常宫颈组织到 CIN 组织及到 CSCC 组织中的阳性率是逐渐降低的,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明 WWOX 表达的异常降低参与了 CSCC 的发生;进一步的分析发现,WWOX 蛋白的阳性率与 CSCC 患者肿瘤组织的分化程度、浸润深度、淋巴结转移与否及 FIGO 分期均有关,差异均有统计学意义( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ),即 WWOX 蛋白表达缺失的肿瘤细胞分化差,易于浸润和转移,说明 WWOX 蛋白表达的异常降低参与了 CSCC 的浸润和转移过程,与文献<sup>[7]</sup>报道的结果一致。

综上所述,WWOX 的异常表达参与了 CSCC 的发生、发展、浸润和转移等过程。因此,可以通过早期检测 CSCC 患者肿瘤组织中 WWOX 蛋白的表达,作为预测 CSCC 患者发生浸润和转移的指标之一。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al*. Global cancer statistics, 2012 [J]. *Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Stewart DJ, Nunez MI, Jelinek J, *et al*. Impact of decitabine on immunohistochemistry expression of the putative tumor suppressor genes FHIT, WWOX, FUS1 and PTEN in clinical tumor samples [J]. *Clin Epigenetics*, 2014, 6(1): 13.
- [3] Yang J, Zhao L, Tian W, *et al*. Correlation of WWOX, RUNX2 and VEGFA protein expression in human osteosarcoma [J]. *BMC Med Genomics*, 2013, 6: 56.
- [4] 陆国玉, 吴晓飞, 周蕾, 等. CD133 和 CD44 在胃腺癌中的表达及其与 E-cadherin 的关系 [J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(11): 1632-1637.
- [5] Cui Z, Lin D, Cheng F, *et al*. The role of the WWOX gene in leukemia and its mechanisms of action [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(6): 2154-2162.
- [6] Ge F, Chen W, Yang R, *et al*. WWOX suppresses KLF5 expression and breast cancer cell growth [J]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26(5): 511-516.
- [7] Yan H, Sun J. Methylation status of WWOX gene promoter CpG islands in epithelial ovarian cancer and its clinical significance [J]. *Biomed Rep*, 2013, 1(3): 375-378.
- [8] Hu BS, Tan JW, Zhu GH, *et al*. WWOX induces apoptosis and inhibits proliferation of human hepatoma cell line SMMC-772 [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(23): 3020-3026.
- [9] Guo W, Wang G, Dong Y, *et al*. Decreased expression of WWOX in the development of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Mol Carcinog*, 2013, 52(4): 265-274.

( 本 文 编 辑 姚 仁 斌 )