

p53和CK-7在hr-HPV感染宫颈癌中的研究进展

李苗苗, 沙仁高娃, 薛秀秀

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月9日; 录用日期: 2022年5月3日; 发布日期: 2022年5月11日

摘要

宫颈癌是女性生殖道恶性肿瘤, 严重影响和危害妇女身心健康, 本文应用免疫组织化学(Immunohistochemistry, IHC)法研究p53和CK-7标记物在宫颈癌中的表达及其与临床病理特征及预后的关系, 并进行综述。分析其在宫颈癌的发生和发展的关系, 探讨宫颈癌的发生机制。

关键词

p53, CK-7, 宫颈癌, 免疫组织化学(IHC)

Research Progress of p53, CK-7 Markers in Cervical Cancer by hr-HPV

Miaomiao Li, Gaowa Sharen, Xiuxiu Xue

Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 9th, 2022; accepted: May 3rd, 2022; published: May 11th, 2022

Abstract

Cervical cancer is the female genital tract malignant tumor, the serious influence and harm to the physical and mental health of women. This paper applied immunohistochemical technique to study of p53 and CK-7 markers expression in cervical cancer and its relationship with clinical pathological characteristics and prognosis, and summarized it, and analyzed the relationships in the occurrence and development of cervical cancer, to explore the mechanism of cervical cancer.

Keywords

p53, CK-7, Cervical Cancer, Immunohistochemistry



1. 引言

宫颈癌(cervical cancer, CC)是世界范围内影响妇女最常见的恶性生殖道肿瘤之一,且发病率和死亡率逐渐年轻化。宫颈癌的发生、发展是多种基因共同参与的复杂化过程,其发病与 HPV 病毒持续感染、文化程度、多个性伴侣、初潮年龄早、初次性行为早、人工流产次数多等因素相关,尤其是 HR-HPV 持续性感染是宫颈癌的高危因素[1]。到目前为止,它仍然不能被早期诊断。因此寻找有效的标志物来指导宫颈癌的诊断和预后是临床研究的热门。免疫组织化学现已是许多恶性肿瘤检测中必不可少的手段,在癌症发生和发展中的功能很重要。p53 蛋白是机体抑癌基因之一,在宫颈癌组织中表达上调,且对患者的预后有一定的预测价值。细胞角蛋白 7 (cytokeratin 7, CK7)作为低分子角蛋白之一,在鳞-柱状交界处表达。本文就 p53 和 CK-7 标记物在宫颈癌中的研究进展进行综述,为宫颈癌的诊断和预后提供参考。

2. p53 基因

2.1. p53 的结构与功能

在 1979 年,54K 蛋白首次在 SV40 感染或转化的细胞中检测到 SV40 T 血清免疫沉淀中发现,后来蛋白被命名为 p53,并且成为了癌症研究中心重点研究热点。这种蛋白质及其基因的描述已经从病毒相关的肿瘤抗原转变为非编码基因,再转变为肿瘤抑制基因[2]。p53 基因位于人类 17 号染色体短臂上(17P13.1),包括野生型和突变型 2 种基因类型,野生型 p53 阻止细胞的生长和分裂,在控制受损细胞的增殖中起重要作用。突变型 p53 的作用与野生型相反,它由于对 DNA 亲和力的改变,不能完成对肿瘤的抑制作用且失去了抗癌活性[3]。作为转录因子,p53 失活的突变经常发生在中心 DNA 结合域,其主要通过破坏与靶基因中的 p53DNA 结合序列结合的能力来调节其表达,从而发挥其抑癌功能。通过转录调控这些基因,p53 在许多重要的生物学过程中发挥关键作用,包括细胞凋亡、细胞周期停滞、衰老、DNA 修复、细胞代谢和铁死亡。这些都有助于 p53 在肿瘤抑制中的作用。

2.2. p53 在宫颈癌中的表达与预后

p53 是人类恶性癌症中目前研究最多的抑制基因之一,已有研究被证实是与妇科恶性肿瘤密切相关的抑癌基因。有研究表明[4],p53 基因位于 72 位点 Arg/Arg 纯合子的个体对 HPV 介导的癌症的易感性高 7 倍。突变基因产生的异常 p53 癌蛋白具有更长的半衰期,并且比野生型蛋白更稳定,并且倾向于在细胞中积累。p53 蛋白的积累与多种人类癌症的发生、发展和转移有关。p53 的免疫组织化学染色已被用作 p53 突变状态的常用替代标记物[5],并且 p53 调节基因表达的能力是其肿瘤抑制活性所必需的,p53 基因多样的生物学特性是宫颈癌发病机制中的一个潜在的危险因素。邢益祥等[6]研究证实 p53 阳性表达率宫颈鳞状细胞癌组(56.10%)高于宫颈鳞状上皮低级别上皮内病变(LSIL)组:(14.20%)、宫颈鳞状上皮高级别上皮内病变(HSIL 组):(40.00%)、正常宫颈组(5.00%),随病变恶性程度的增高表达升高,可帮助鉴别宫颈鳞状细胞癌、LSIL 与 HSIL、正常宫颈组。王博等[7]研究表明 HPV16/18 型 p53 蛋白在正常宫颈组织、CINI 组织、CINII~III 组织和宫颈癌组织中的阳性表达强度逐渐升高,正常宫颈组织 < CINI 组织 < CINII~III 组织 < 宫颈癌组织,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。提示 p53 异常表达与宫颈癌的发生发展密切相关,可作为子宫颈病变诊断的重要标志物,能为宫颈鳞癌、CIN 诊断及治疗方案的制定提供参考。

这些研究为在宫颈癌中寻找新的肿瘤标记物提供了一个很好的指示。然而,很少有关于 p53 分子机制对于宫颈癌预后相关性的研究。Lee YC 等[8]通过对泌尿路上皮癌的患者研究发现, p53 癌蛋白的免疫反应性往往与上尿路移行细胞癌的无病生存期和总生存期较短有一定关联性,提示是肾盂癌患者无进展生存率和癌症特异性生存率的重要独立预测因子。赵娟等[9]研究发现在宫颈癌组织中 p53 蛋白、Ki67 阳性表达率为 45.00% 和 74.00%,明显高于正常组人群($P < 0.05$),认为 p53、Ki67 的阳性表达与宫颈癌的与患者临床分期、病理分级有关等相关,并可判断宫颈癌组织恶性病变的程度,提高临床诊断价值,并且对宫颈癌患者起到良好预后作用。P53 表达与宫颈癌手术患者预后有一定关系,加强对病理特征观察及术后免疫组化报告,有利于患者临床诊断,为疾病治疗创造有利条件。

3. CK-7

3.1. CK-7 的结构与功能

细胞角蛋白(CK)作为一种中间丝蛋白,表现出显著的分子多样性,大约一半的角蛋白(包括许多最近才被发现的角蛋白)局限于毛囊的各个部分,是上皮细胞骨架成分之一,起维持上皮细胞功能以及结构完整性的作用。此外还具有较高的组织分化特异性和保守性,而细胞的形态和功能发生变化时,往往伴随着 CK 表达的改变[10]。它的表达参与细胞结构调整、生长、增殖、凋亡整个过程。在正常细胞发生恶变后,CK 的表达水平发生改变:出现异常表达或表达减少乃至缺失。细胞角蛋白被分离成 I 型(“酸性”)和 II 型(“碱性到中性”)角蛋白。而细胞角蛋白 7 基因是由位于染色体 12q13.13 的 KRT7 基因合成的,为细胞角蛋白家族中一员,属于一种偏碱性的 II 型低分子质量角蛋白。CK7 可抑制干扰素信号通路。其主要广泛表达于多种肿瘤中常阳性表达,例如虽经常在腺癌中表达,但在鳞状细胞癌中(如宫颈癌、食管癌)等恶性肿瘤中也表达。

3.2. CK-7 在宫颈癌中的表达与预后

CK7 多数表达在上皮肿瘤中,除了在宫颈鳞癌表达呈阳性,其他部位的鳞状细胞癌 CK7 表达多呈阴性,因此 CK7 可作为鳞柱交界(SCJ)细胞的免疫组化标记物[11] [12],也有证据表明 SCJ 处的细胞群是 HR-HPV 感染的来源和宫颈癌发生的起始位点,并且以往研究认为 CK7 表达的预后意义在恶性肿瘤中存在差异,目前尚不清楚 CK7 阳性是否可以作为浸润性宫颈癌的预后因素。因此现在受到越来越多国内外专家的重视。曹庆营等[13]研究发现 CK7 蛋白染色结果显示,CK7 在对照组、LSIL 组和 HSIL 组中的阳性表达率分别是 10.39%、31.52%、67.37%,可见随着宫颈病变级别的升高,其表达率逐渐升高,可作为宫颈疾病进一步进展的标志物。Hojung Lee 等[14]对 30 例鳞状细胞癌中研究发现 CK7 均呈阳性表达,阳性表达 20 例(67%),阴性表达 10 例(33%)。CK7 斑片状染色见于 13 例(43%)和 19 例(63%)。在典型的 SCC(13 例,43%)中,CK7 染色阳性 8 例(62%),阴性 5 例。结果示 CK7 在所有 CIN3 例和 20/30 (66%) SC 中均呈阳性表达。表明 CK7 可能与病毒外体复制有关,有助于 HR-HPV 感染细胞的病毒复制和恶性转化。CK7 可能是 HPV 感染和 CIN3 进展的预测标志物。并由此认为宫颈病变表达 CK7 则有可能进展,不表达则有可能消退或持续存在但并不进展。张磊等[15]在对并判断预后不良的敏感性和特异性,研究结果发现 CK7 阳性的表达可能是早期宫颈癌患者的一个预后因素。但是在 Mariko Hashiguchi 等[16]研究中表明,CK7 的 512 例食管鳞癌的患者研究中发现,CK7 蛋白的阳性表达与患者非恶化生存期及癌症特异性存活期有一定的关联性,提示 CK7 高表达可作为患者预后分期的备用标记物。LIMA 等[17]人研究 CK7 的表达情况以及分析了 CK7 的预后价值,并判断预后不良的敏感性和特异性,研究结果发现 CK7 阳性的表达可能是早期宫颈癌患者的一个预后因素。但是在 Mariko Hashiguchi 等[18]研究中表明,CK7 的表达与浸润性癌的病理特征(如淋巴管浸润和侵袭性生长方式)之间的相关性,但没有发现明显的相关性。CK7

表达降低显示了对早期宫颈癌患者总生存的预后影响。这与先前的研究结果不相符, 迄今为止, 尚未阐明 CK7 在宫颈癌中的临床作用, 关于其作为预后因素的潜在作用的信息仍然不足。

4. 前景与展望

生物标志物是检测肿瘤发生及发展的比较准确的动态检测指标, 在预测宫颈癌进展中提高了诊断的准确性, 但目前研究这些指标的范围及样本量方面存在不足, 同时还需要较长时期的临床随访以便来确定其真实性和可靠性, 从而选择出最合适的筛查技术和更具有代表意义的生物标记物, 所以还需进一步探索 p53、CK-7 在妇科生殖系统癌症的进展过程的作用、机制, 以提高妇科癌症患者生存率及改善其生活质量。

参考文献

- [1] 乔友林, 赵宇倩. 宫颈癌的流行病学现状和预防[J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2015, 11(2): 1-6.
- [2] Linzer, D.I. and Levine, A.J. (1979) Characterization of a 54K Dalton Cellular SV40 Tumor Antigen Present in SV40-Transformed Cells and Uninfected Embryonal Carcinoma Cells. *Cell*, **17**, 43-52. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(79\)90293-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(79)90293-9)
- [3] Levine, A.J., Hu, W. and Feng, Z. (2006) The P53 Pathway: What Questions remain to Be Explored? *Cell Death & Differentiation*, **13**, 1027-1036. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401910>
- [4] Vikhanskaya, F., Lee, M.K., Mazzeletti, M., Broggin, M. and Sabapathy, K. (2007) Cancer-Derived p53 Mutants Suppress p53-Target Gene Expression—Potential Mechanism for Gain of Function of Mutant p53. *Nucleic Acids Research*, **35**, 2093-2104. <https://doi.org/10.1093/nar/gkm099>
- [5] Levine, A.J., Momand, J. and Finlay, C.A. (1991) The p53 Tumour-Suppressor Gene. *Nature*, **351**, 453-456. <https://doi.org/10.1038/351453a0>
- [6] Soussi, T. and Lozano, G. (2005) p53 Mutation Heterogeneity in Cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **331**, 834-842. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.03.190>
- [7] 邢益详, 谢贞兰, 刘晨. Beclin 1、p53 及 Ki-67 在宫颈病变中表达及临床意义[J]. 慢性病学杂志, 2019, 20(12): 1786-1788.
- [8] 王博, 吉婷, 王林林, 王敏. p53、人半翼基因在宫颈癌前病变及宫颈癌中的表达及相关性分析[J]. 癌症进展, 2021, 19(17): 1801-1804+1811.
- [9] Lee, Y.-C., Wu, W.-J., Li, W.-M., Lin, H.H., Huang, C.N., Chai, C.Y., et al. (2013) Prognostic Value of p53 Protein Overexpression in Upper Tract Urothelial Carcinomas in Taiwan. *Anticancer Research*, **33**, 1091-1098.
- [10] 赵娟, 胡建生. p16、p53、Ki-67 蛋白在宫颈癌组织中表达情况及病理特点分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(17): 4080-4082.
- [11] Malkoc, S., Usumez, S., Nur, M. and Donaghy, C.E. (2005) Reproducibility of Airway Dimensions and Tongue and Hyoid Positions on Lateral cephalograms. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, **128**, 513-516. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.05.001>
- [12] Paquette, C., Mills, A.M. and Stoler, M.H. (2016) Predictive Value of Cytokeratin 7 Immunohistochemistry in Cervical Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion as a Marker for Risk of Progression to a High-Grade Lesion. *The American Journal of Surgical Pathology*, **40**, 236-243. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000548>
- [13] Chu, P., Wu, E. and Weiss, L.M. (2000) Cytokeratin 7 and Cytokeratin 20 Expression in Epithelial Neoplasms: A Survey of 435 Cases. *Modern Pathology*, **13**, 962-972. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880175>
- [14] 曹庆营, 李美艳, 牛广旭, 韩新彦. CK7、P16、SCC-Ag 对宫颈鳞状上皮内病变的诊断评价[J]. 西部医学, 2021, 33(5): 760-763+770.
- [15] Lee, H., Lee, H. and Cho, Y.K. (2017) Cytokeratin7 and Cytokeratin19 Expression in High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasm and Squamous Cell Carcinoma and Their Possible Association in Cervical Carcinogenesis. *Diagnostic Pathology*, **12**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s13000-017-0609-4>
- [16] 张磊, 蒋冬先, 黄洁, 栾丽娟, 管瑛瑛, 徐磊, 等. 食管鳞状细胞癌中 CK7 蛋白表达及预后意义[J]. 临床与试验病理学杂志, 2021, 37(7): 814-818.
- [17] De Lima, T.M., De Azevedo Focchi, G.R., De Almeida, B.C., Belfort-Mattos, P.N., Heinke, T. and De Góis Speck, N.M. (2018) Expression of CK7 and CDKN2 in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Correlation with Clinical Out-

come. *Anticancer Research*, **38**, 6673-6681. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13035>

- [18] Mariko, H., Masanori, M., Keita, K., Nakao, Y., Kawaguchi, A., Yokoyama, M., *et al.* (2019) Decreased Cytokeratin7 Expression Correlates with the Progression of Cervical Squamous Cell Carcinoma and Poor Patient Outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **45**, 2228-2236. <https://doi.org/10.1111/jog.14108>