

# 宫颈鳞状细胞癌脆性组氨酸三体 FHIT 蛋白表达缺失及其意义

赵 坡,侯 宁,曹友俊

Loss of Fragile Histidine Triad Protein Expression in Cervical Squamous Cell Carcinoma

ZHAO Po, HOU Ning, CAO Youjun

Department of Pathology, PLA General Hospital, Beijing 100853, China

**Abstract: Objective** To investigate the expression of fragile histidine triad gene protein, FHIT and the possible relationship between FHIT expression and clinical pathological indices in cervical squamous cell carcinoma.

**Methods** Detecting FHIT protein expression in 100 cervical squamous cell carcinomas, 83 para-neoplastic tissues and 10 normal cervical tissues and analyzing its relationship to histological grade and clinical stage by SP immunohistochemical method.

**Results** There was a significant difference in FHIT expression between carcinomas and para-neoplastic atypical hyperplastic tissues or normal cervical squamous epithelia ( $P = 0.000$ ).

Carcinomas with decreased expression of FHIT were corresponding to histological grade ( $P = 0.001$ ) and clinical stage ( $P = 0.001$ ).

**Conclusion** The decreased expression of FHIT may be associated with the carcinogenesis, decrease in differentiation and invasive behavior of cervical squamous cell carcinoma. It is suggested that the loss of FHIT expression plays an important role in the development and progression of the tumor, and thus may become a new diagnostic and prognostic marker in cervical squamous cell carcinoma.

**Keywords:** Cervical cancer; FHIT; Immunohistochemistry

**摘要:**目的 探讨宫颈鳞状细胞癌中 FHIT 蛋白表达与临床病理的关系。方法 采用 FHIT 蛋白抗体和免疫组化 SP 法检测 100 例宫颈鳞状细胞癌、83 例癌旁不典型增生组织和 10 例正常宫颈组织中 FHIT 表达并分析其与组织学分级和临床分期的关系。结果 FHIT 蛋白表达的规律为从正常癌旁鳞癌,其表达逐渐减低。癌组织与癌旁及正常组织比较,差异均非常显著( $P = 0.000$ )。FHIT 蛋白表达也随鳞癌组织学分级及临床分期增高而明显减低( $P$  均 = 0.001)。结论 FHIT 表达状况可能与宫颈鳞状细胞癌的发生、分化以及侵犯转移有关。

**关键词:** 宫颈癌; FHIT; 免疫组化

中图分类号: R737.33 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2004)09-0538-02

## 0 引言

脆性组氨酸三联体基因(Fragile histidine triad, FHIT)在国外成功分离并定位于染色体 3p 14.2<sup>[1]</sup>。FHIT 基因不仅横跨家族性肾细胞癌的易位断点 t(3 8)(p1 4.2;q24),同时也见于大多数人类的共同脆性位点 FRA3B<sup>[2]</sup>。研究发现 FHIT 基因结构及表达的异常见于多种类型的恶性肿瘤组织<sup>[3-7]</sup>,宫颈鳞状细胞癌中 FHIT 基因或表达的异常国外已有少量病例<sup>[8,9]</sup>报道,对其在宫颈鳞状细胞癌发生和演化中的作用尚不清楚,我们现报告宫颈鳞状细胞癌 FHIT 表达状况及其与临床病理的可能关系。

## 1 材料与方法

1.1 材料 100 例原发性宫颈鳞状细胞癌、83 例癌旁不典型增生组织和 10 例正常形态宫颈组织,来自我院 2000 年 1 月至 2001 年 12 月外科手术标本、

10% 福尔马林固定、石蜡包埋标本。宫颈鳞状细胞癌按组织学分级:其中 I 级癌 39 例、II 级癌 26 例、III 级癌 35 例;按临床分期:其中 I 期癌 72 例、II 期癌 28 例。

1.2 免疫组织化学染色 切片脱蜡至水,在 3% 过氧化氢-甲醇中浸泡 10min 以灭活内源性过氧化氢酶,采用枸橼酸-微波-SP 法在 10mmol/L 枸橼酸(pH 6.0)中煮沸 5min,保温 10min,加用 30% 鸡蛋清封闭内源性生物素 30min,10% 羊血清封闭。兔抗人 FHIT (Zymed, 购自北京中山公司)抗体稀释度为 1:200,4℃ 过夜;免疫组化染色均按 SP 药盒(Zymed)试剂及方法进行。

1.3 染色结果判断标准 参阅文献[7]方法观察 FHIT 蛋白的分布、阳性强度和阳性率。先按染色强度打分:0 分为无色,1 分为浅黄色,2 分为棕黄色,3 分为棕褐色;再按阳性细胞所占百分比打分:0 分为阳性细胞 <5%,1 分为 5% ~ 25%,2 分为 26% ~

收稿日期:2003-06-02; 修回日期:2003-08-15  
作者单位:100853 北京解放军总医院病理科

50%,3 分为 51% ~ 75%,4 分为 >75%, 染色强度与阳性细胞百分比打分的乘积 9 ~ 12 分为强阳性(++) ,5 ~ 8 分为弱阳性(+) ,0 ~ 4 分为阴性(-) 来确定 FHIT 蛋白表达状况。

1.4 统计方法 采用 SPSS 10.0 统计学分析软件<sup>2</sup> 检验判断 FHIT 表达与各病理指标的相互关系,  $P < 0.05$  为差异有显著性意义。

## 2 结果

2.1 FHIT 表达 10 例正常形态宫颈组织中 FHIT 表达阳性 10 例(100.0%) ;83 例癌旁不典型增生组织 FHIT 表达为 65 例(78.3%) ;100 例宫颈鳞癌组织 FHIT 表达阳性者为 32 例(32.0%) ,阴性 68 例(68.0%) ;癌组织与癌旁或正常宫颈组织比较,差异非常显著( $P = 0.000$ )。FHIT 表达主要定位于宫颈上皮细胞及鳞癌上皮细胞的胞质以及一些间质细胞如淋巴细胞、浆细胞和组织细胞的胞核及胞质。宫颈鳞状细胞癌组织的 FHIT 表达多为弱阳性或阴性。癌组织中 FHIT 染色阳性细胞数量及强度较正常或增生的宫颈组织明显减少或缺失。

2.2 FHIT 蛋白表达与癌组织学分级、临床分期的关系 本组 100 例宫颈鳞状细胞癌标本中, FHIT 蛋白阳性表达癌在癌组织学分级中的分布为 Ⅰ级癌 51.3% (20/39) , Ⅱ级癌 38.5% (10/26) , Ⅲ级癌 20.0% (7/35) , 组间比较,差异非常显著( $P = 0.001$ ) ;FHIT 蛋白阳性表达癌在临床分期中的分布为 Ⅰ~ Ⅱ期癌 68.1% (49/72) , Ⅲ~ Ⅳ期癌 28.6% (8/28) ,组间比较,差异非常显著( $P = 0.001$ )。

## 3 讨论

在正常情况下, FHIT 存在于大多数正常组织中,关于 FHIT 基因是否为抑癌基因目前还存在争议。国外发现多种肿瘤组织中 FHIT 蛋白表达存在频繁的降低或丢失,并发现与 FHIT 基因转录及缺失有关,故提示 FHIT 基因为多种肿瘤的候选抑制基因<sup>[1-7]</sup>。FHIT 基因蛋白 FHIT 是三联组氨酸(Histidinetriad, HIT) 蛋白家族成员,其抑制肿瘤的作用机理至今尚未搞清,可能与以下几方面有关:(1)具有 Ap3A 水解酶的作用。Ap3A 为 ATP 类似物,能以底物方式提供磷酸基团从而提高蛋白激酶的活性。因此 FHIT 表达下降时 Ap3A 水平升高可增强生长信号传导途径,阻断抑制途径或凋亡通道导致肿瘤的发生和发展;(2) mRNA 脱帽功能。FHIT 蛋白能作用于 mRNA 帽类似物,影响重要基因 mRNA 的翻译;(3) FHIT-底物复合物作用。FHIT 蛋白还可与其底物结合通过 FHIT-底物复合物产生抑癌作用,这种 FHIT-底物复合物可能是一

种信号物质,其抑癌作用可能比其水解酶作用更重要。(4)最近还发现 FHIT 蛋白还可与 Tublin 结合,后者为形成微管的主要成分,从而抑制细胞的分裂与增生<sup>[10]</sup>。这些结果都提示 FHIT 基因是抑癌基因。国外 Birrer 等<sup>[8,9]</sup>发现原发性宫颈细胞癌的 FHIT 表达降低或丢失,本研究与国外作者的结果相似,宫颈鳞癌 FHIT 蛋白表达较癌旁或正常宫颈组织明显降低或缺失( $P$  均 = 0.000) ,并随各病理组织学分级和临床分期升高而表现逐渐降低或缺失的趋势( $P$  均 = 0.001) ,也与国外研究中 FHIT 蛋白在宫颈鳞癌的表达结果相似,提示 FHIT 蛋白表达减少或缺失与宫颈鳞状细胞癌分化程度降低以及宫颈上皮细胞癌变有关,从而具有一定的诊断及预后意义。FHIT 基因表达产物 FHIT 蛋白可能为一重要的肿瘤抑制基因蛋白,其表达缺失可能反映其抑癌功能丧失,后者可能在宫颈鳞状细胞癌的发生和演化中起着重要的作用。FHIT 蛋白阴性表达多见于宫颈鳞状细胞癌组织,用免疫组化方法又易于检测,因此可能成为一种新的诊断和预后分子指标,用于临床辅助诊断和监测患者预后。

### 参考文献:

- [1] Croce CM, Sozzi Gand Huebner K. Role of FHIT in human cancer[J]. J Clin Oncol, 1999, 17 (5): 1618-1624.
- [2] Ohta M, Inoue H, Cotticelli MG, et al. The FHIT gene, spanning the chromosome 3 p14.2 fragile site and renal carcinoma-associated t(3;8) breakpoint, is abnormal in digestive tract cancers[J]. Cell, 1996, 84 (4): 587-597.
- [3] Burke L, Khan MA, Freeman AN, et al. Allelic deletion analysis of the FHIT gene predicts poor survival in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Res, 1998, 58 (12): 2533-2536.
- [4] Campiglio M, Pekarsk y Y, Menard S, et al. FHIT loss of function in human primary breast cancer correlates with advanced stage of the disease[J]. Cancer Res, 1999, 59 (16): 3866-3869.
- [5] Kisielowski AE, Xiao GH, Liu SC, et al. Analysis of the FHIT gene and its products in squamous cell carcinomas of the head and neck[J]. Oncogene, 1998, 17 (1): 83-91.
- [6] Sorio C, Baron A, Orlandini S, et al. The FHIT gene is expressed in pancreatic ductal cells and is altered in pancreatic cancers[J]. Cancer Res, 1999, 59 (6): 1308-1314.
- [7] Hao XP, Willis JE, Pretlow TG, et al. Loss of FHIT gene expression in colorectal carcinomas and premalignant lesions[J]. Cancer Res, 2000, 60 (1): 18-21.
- [8] Birrer MJ, Hendrics D, Farley y J, et al. Abnormal FHIT expression in malignant and premalignant lesions of the cervix[J]. Cancer Res, 1999, 59 (20): 5270-5274.
- [9] Butler D, Collins C, Mabruk M, et al. Loss of FHIT expression as a potential marker of malignant progression in preinvasive squamous cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2002, 86 (2): 144-149.
- [10] Chaudhuri AR, Khan IA, Prasad V, et al. The tumor suppressor protein FHIT. A novel interaction with tubulin[J]. J Biol Chem, 1999, 274 (34): 24378-24382.

[编辑校对:安 凤]