

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.21.005

HB-EGF 在宫颈鳞状上皮内病变及宫颈癌中的表达情况*

赵志敏¹, 孔继光², 林晓凤², 林少香¹

广东省深圳市龙岗区妇幼保健院:1. 检验科;2. 病理科, 广东深圳 518000

摘要:目的 探讨肝素结合表皮生长因子(HB-EGF)在宫颈低级别鳞状上皮内病变(LSIL)、高级别鳞状上皮内病变(HSIL)及宫颈癌组织中的表达情况。**方法** 选取 2018 年 7 月至 2020 年 6 月该院病理科保存的组织标本为研究对象,包括宫颈癌组织标本 83 例,HSIL 组织标本 239 例,LSIL 组织标本 245 例,宫颈炎组织标本 150 例。采用免疫组织化学法检测 HB-EGF 在上述 4 种组织中的表达情况,并对比其表达差异。**结果** HB-EGF 在宫颈炎组织的上皮基底层及部分间质细胞中少量表达,而在 LSIL、HSIL 及宫颈癌组织的上皮及间质细胞中表达明显增加。HB-EGF 在宫颈炎、LSIL、HSIL 及宫颈癌组织中的表达阳性率分别为 8.0%、43.7%、100.0%、100.0%。**结论** HB-EGF 在 HSIL 及宫颈癌组织中高表达,有望成为 HSIL 及宫颈癌诊断及治疗的新标志物或靶点。

关键词:肝素结合表皮生长因子; 宫颈癌; 宫颈鳞状上皮内病变; 肿瘤标志物
中图法分类号:R737.33 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)21-3090-03

Expression and significance of HB-EGF in cervical squamous intraepithelial lesions and cervical cancer*
ZHAO Zhimin¹, KONG Jiguang², LIN Xiaofeng², LIN Shaoxiang¹
1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pathology, Maternal and Child Health Hospital of Longgang District, Shenzhen, Guangdong 518000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF) in cervical low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and cervical cancer tissues. **Methods** Tissue specimens preserved in the department of pathology of the hospital from July 2018 to June 2020 were selected as the research objects, including 83 cervical cancer tissue specimens, 239 HSIL tissue specimens, 245 LSIL tissue specimens, and 150 cervicitis tissue specimens. The immunohistochemical method was used to detect the expression of HB-EGF in the above four tissues and compare their expression differences. **Results** HB-EGF was expressed in the epithelial basal layer of cervicitis tissues and a small amount of mesenchymal cells, while the expression of LSIL, HSIL and the epithelial and mesenchymal cells of cervical cancer tissues increased significantly. The positive rates of HB-EGF expression in cervicitis, LSIL, HSIL and cervical cancer tissues were 8.0%, 43.7%, 100.0%, and 100.0%, respectively. **Conclusion** HB-EGF is highly expressed in HSIL and cervical cancer tissues, and it is expected to become a new marker or target for the diagnosis and treatment of HSIL and cervical cancer.

Key words: heparin-binding epidermal growth factor; cervical cancer; cervical squamous intraepithelial lesion; tumor markers

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,严重威胁女性健康,探讨与其发生、发展有关的分子标志物对宫颈癌的早期诊断及治疗尤为重要。肝素结合表皮生长因子(HB-EGF)作为表皮生长因子家族成员之一,已被证实 在乳腺癌、胃癌等多种肿瘤中高表达^[1-3], HB-EGF 通过提高肿瘤细胞的变形转移能力,降低细

胞间黏附力及诱导上皮间质转化等多种途径来促进肿瘤的发生与发展^[4],但目前其在宫颈癌中的研究较少。本研究通过检测并对比 HB-EGF 在宫颈炎、宫颈低级别鳞状上皮内病变(LSIL)、高级别鳞状上皮内病变(HSIL)及宫颈癌组织中的表达情况,探讨其与宫颈癌发生、发展的关系。

* 基金项目:广东省深圳市龙岗区科技创新局医疗卫生科技计划项目(LGKCYLWS2018000167)。
作者简介:赵志敏,女,副主任技师,主要从事检验医学相关研究。
本文引用格式:赵志敏,孔继光,林晓凤,等. HB-EGF 在宫颈鳞状上皮内病变及宫颈癌中的表达情况[J]. 检验医学与临床,2021,18(21): 3090-3092.

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 7 月至 2020 年 6 月本院病理科保存的组织标本为研究对象,包括宫颈癌组织标本 83 例,HSIL 组织标本 239 例,LSIL 组织标本 245 例,宫颈炎组织标本 150 例。入选标本均由病理科 2 名具有高级职称的医师,采用双盲阅片法进行判读。本研究获本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 石蜡标本切片,厚度 4 μm,利用 Envision 免疫组织化学法检测 HB-EGF 在宫颈炎、LSIL、HSIL 及宫颈癌组织中的表达情况。二甲苯、中性树脂、显色试剂盒、二抗、苏木素复染剂等检测试剂购自瑞士罗氏公司;一抗购自英国 Abcam 公司,按 1:100 稀释。所有实验步骤均严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 结果判定 细胞中可见棕黄色颗粒分布判定为阳性细胞,以染色强度结合阳性细胞百分比综合计分。染色强度以多数细胞呈现的染色情况计分:基本不着色为 0 分,淡着色为 1 分,着色适中为 2 分,深着色为 3 分。阳性细胞百分比计分:0%~5% 为 0 分,>5%~25% 为 1 分,>25%~50% 为 2 分,>50%~75% 为 3 分,>75% 为 4 分。染色强度与阳性细胞百分比得分的乘积:0 分计为- ,1~4 分计为+ ,

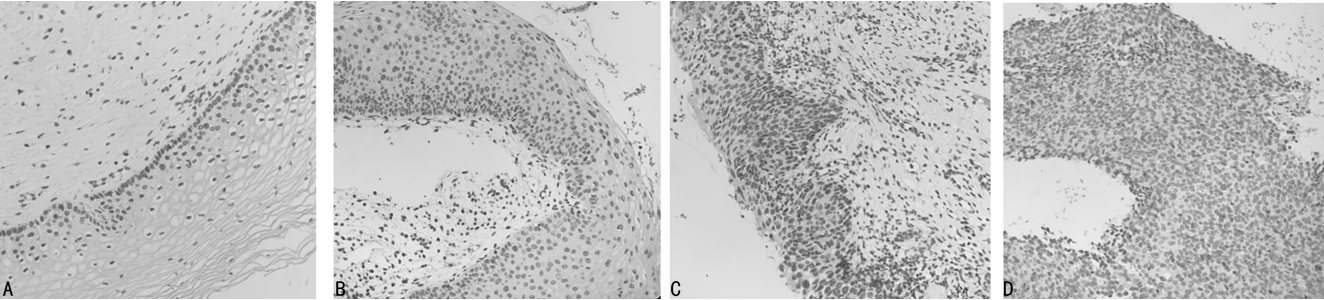
5~8 分计为++ ,9~12 分计为+++ ,将-、+ 视为阴性,++、+++ 视为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 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。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

HB-EGF 在宫颈炎、LSIL、HSIL 及宫颈癌 4 种组织的上皮、部分间质及炎症细胞中均有表达,但在上皮细胞中的表达高于间质细胞,主要表达于细胞核内。HB-EGF 在宫颈炎组织的上皮基层及部分间质细胞中少量表达,而在 LSIL、HSIL 及宫颈癌组织的上皮及间质细胞中表达增加,见图 1。HSIL 及宫颈癌组织中 HB-EGF 的阳性率明显高于 LSIL 与宫颈炎组织,LSIL 组织中 HB-EGF 的阳性率明显高于宫颈炎组织,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 4 种宫颈组织中 HB-EGF 的表达情况						
组织来源	n	-(n)	+(n)	++(n)	+++ (n)	阳性率(%)
宫颈炎	150	7	131	12	0	8.0
LSIL	245	0	138	101	6	43.7
HSIL	239	0	0	92	147	100.0
宫颈癌	83	0	0	11	72	100.0



注:A 为宫颈炎组织;B 为 LSIL 组织;C 为 HSIL 组织;D 为宫颈癌组织。

图 1 宫颈炎、LSIL、HSIL 及宫颈癌组织中 HB-EGF 的免疫组织化学染色(×200)

3 讨论

HB-EGF 是一种相对分子质量为 $20 \times 10^3 \sim 22 \times 10^3$ 的糖蛋白,起初以膜结合蛋白的形式存在,称为 HB-EGF 前体(proHB-EGF),经过多种金属蛋白酶的水解作用,膜外成熟肽段脱落形成游离 HB-EGF (sHB-EGF),sHB-EGF 与表皮生长因子受体结合并被激活,刺激邻近细胞的生长和增殖^[5]。sHB-EGF 是多种细胞的有丝分裂原,包括上皮细胞、平滑肌细胞及成纤维细胞等,主要以自分泌和(或)旁分泌的方式促进上述细胞的增殖、分化、迁移^[6-8]。HB-EGF 在人体组织中广泛表达,尤其是在肺、心脏、骨骼肌和脑组织中,其参与了人体多种生理过程,包括组织分化、皮肤损伤修复及妊娠等,同时也在许多病理过程中发挥着重要作用,如心脏肥大、肺动脉高压、动脉粥样硬化及肿瘤形成等^[9-13]。研究证实,HB-EGF 在乳腺癌、

胃癌、卵巢癌、大肠癌、神经母细胞瘤、甲状腺癌等多种类型的肿瘤中高表达,且高表达 HB-EGF 的患者预后较差,考虑 HB-EGF 主要通过诱导肿瘤细胞的上皮间质转化,增强肿瘤细胞的侵袭及转移能力,从而促进肿瘤的进展^[14-17]。因此,通过下调 HB-EGF 表达,抑制表皮生长因子受体功能等来抑制肿瘤发展已被越来越多的学者关注,且相关研究已逐渐开展并证实具有可行性^[18-19]。

本研究比较了 HB-EGF 在宫颈炎、LSIL、HSIL 及宫颈癌 4 种组织中的表达情况,结果显示,HB-EGF 在宫颈炎、LSIL、HSIL、宫颈癌组织中的表达呈逐渐升高的趋势,HSIL 及宫颈癌组织中 HB-EGF 的阳性率明显高于 LSIL 与宫颈炎组织,LSIL 组织中 HB-EGF 的阳性率明显高于宫颈炎组织。HB-EGF 在 4 种组织中的免疫组织化学染色结果清晰,可为宫颈鳞

状上皮内病变及宫颈癌的诊断提供更加客观的依据,有望成为形态学诊断的有力补充。本研究的不足之处为仅在蛋白水平证实了 HB-EGF 在宫颈癌组织中高表达,后续将扩大样本量进一步从分子水平证实研究结果的可靠性,并对 HB-EGF 促进宫颈癌发生、发展的机制进行深入探讨。

综上所述,HB-EGF 在 HSIL 及宫颈癌组织中高表达,可能在宫颈鳞状上皮内病变及宫颈癌的诊断中具有一定价值,其在宫颈癌发生、发展中的作用有待进一步研究。

参考文献

[1] KJAER I M, OLSEN D A, BRANDSLUND I, et al. Prognostic impact of serum levels of EGFR and EGFR ligands in early-stage breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 16558.

[2] BAJ J, KORONA-GLOWNIAK I, FORMA A, et al. Mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition and tumor microenvironment in helicobacter pylori-induced gastric cancer[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 1055.

[3] YANG C C, CHANG K W. Eicosanoids and HB-EGF/EGFR in cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2018, 37(2/3): 385-395.

[4] MENDONCA R P, CHEMELO G P, MITRE G P, et al. Role of hypoxia-related proteins in adenoid cystic carcinoma invasion[J]. *Diagn Pathol*, 2020, 15(1): 47.

[5] DAO D T, ANEZ-BUSTILLOS L, ADAM R M, et al. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor as a critical mediator of tissue repair and regeneration[J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(11): 2446-2456.

[6] OYAGI A, HARA H. Essential roles of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in the brain[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 8(10): 803-810.

[7] MIYATA K, YOTSUMOTO F, NAM S O, et al. Regulatory mechanisms of the HB-EGF autocrine loop in inflammation, homeostasis, development and cancer[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(6): 2347-2352.

[8] KIM S, SUBRAMANIAN V, ABDEL-LATIF A, et al. Role of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in oxidative stress-associated metabolic diseases[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2020, 18(4): 186-196.

[9] TAYLOR S R, MARKESBERY M G, HARDING P A. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth fac-

tor (HB-EGF) and proteolytic processing by a disintegrin and metalloproteinases (ADAM): a regulator of several pathways[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2014, 28: 22-30.

[10] NISHI E, KLAGSBRUN M. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) is a mediator of multiple physiological and pathological pathways[J]. *Growth Factors*, 2004, 22(4): 253-260.

[11] WEN H J, GAO S, WANG Y, et al. Myeloid cell-derived HB-EGF drives tissue recovery after pancreatitis[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 8(2): 173-192.

[12] GUAN N, LIU Z, ZHAO Y, et al. Engineered biomaterial strategies for controlling growth factors in tissue engineering[J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1): 1438-1451.

[13] SU Y, LUO H, YANG J. Heparin-binding EGF-like growth factor attenuates lung inflammation and injury in a murine model of pulmonary emphysema[J]. *Growth Factors*, 2018, 36(5/6): 246-262.

[14] 汤小哈, 卢美松, 邓锁, 等. 肝素结合表皮生长因子调控核因子 κ B 诱导卵巢上皮性癌紫杉醇耐药的作用及机制[J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 67(4): 255-261.

[15] GAVIGLIO A L, KNELSON E H, BLOBE G C. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor promotes neuroblastoma differentiation[J]. *FASEB J*, 2017, 31(5): 1903-1915.

[16] OTA I, HIGASHIYAMA S, MASUI T, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor enhances the activity of invasion and metastasis in thyroid cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(4): 1593-1600.

[17] KAWASAKI H, SAOTOME T, USUI T, et al. Regulation of intestinal myofibroblasts by KRas-mutated colorectal cancer cells through heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(5): 3128-3136.

[18] LI Q W, ZHANG G L, HAO C X, et al. SANT, a novel Chinese herbal monomer combination, decreasing tumor growth and angiogenesis via modulating autophagy in heparanase overexpressed triple-negative breast cancer[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113430.

[19] MANG D, ROY S R, ZHANG Q, et al. Heparan sulfate-instructed self-assembly selectively inhibits cancer cell migration[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(15): 17236-17242.