



DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.09.004

<http://xbyx.xysm.net/xbwk/fileup/PDF/201309888.pdf>

## Galectin-7 和 S100A9 表达与宫颈鳞癌发生发展的相关性

朱红<sup>1</sup>, 刘利<sup>1</sup>, 刘欢<sup>1</sup>, 吴天聪<sup>1</sup>, 伍岳<sup>1</sup>, 曾珊<sup>1</sup>, 曾亮<sup>2</sup>

(1. 中南大学湘雅医院肿瘤科, 长沙 410008; 2. 湖南省肿瘤医院病理科, 长沙 410013)

**[摘要]**目的: 探讨 galectin-7 和 S100A9 表达与宫颈鳞癌发生、发展的关系。方法: 采用免疫组织化学法检测 243 例宫颈上皮内瘤变 (CIN) 及宫颈鳞癌标本中 galectin-7 和 S100A9 的表达情况, 结合临床病理资料, 分析其与宫颈鳞癌发生、发展的关系。结果: Galectin-7 和 S100A9 在 CIN 及宫颈鳞癌中表达差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), galectin-7 在正常宫颈组织、CIN I 级、CIN II 级、CIN III 级、宫颈鳞癌中阳性表达率分别为 56.7%, 41.9%, 32.0%, 27.3%, 25.0%, 组间比较发现 galectin-7 在正常宫颈组织与宫颈鳞癌中表达差异有统计学意义 ( $P < 0.0045$ )。S100A9 在正常宫颈组织、CIN I 级、CIN II 级、CIN III 级、宫颈鳞癌中阳性表达率分别为 80.0%, 77.4%, 48.0%, 27.3%, 20.2%, 组间比较发现 S100A9 在正常宫颈组织与 CIN III 级、正常宫颈组织与宫颈鳞癌、CIN I 级与 CIN III 级、CIN I 级与宫颈鳞癌、CIN II 级与宫颈鳞癌中表达差异均有统计学意义 (均  $P < 0.0045$ )。Galectin-7 与 S100A9 在 CIN 及宫颈鳞癌中表达呈正相关, 但关系较弱 ( $r_s = 0.298$ ,  $P < 0.001$ )。Galectin-7 和 S100A9 表达均与宫颈鳞癌临床分期、淋巴结转移有关 (均  $P < 0.05$ ), 而与年龄、分化程度无关 ( $P \geq 0.05$ ); galectin-7 表达与宫颈鳞癌患者预后有关 ( $P < 0.05$ )。单因素 Cox 回归分析示国际妇产科联盟 (FIGO) 分期、淋巴结转移及 galectin-7 与宫颈鳞癌患者 5 年生存率有关, 多因素 Cox 分析进一步验证了这一结果。结论: Galectin-7 和 S100A9 表达与宫颈鳞癌发生、宫颈鳞癌临床分期、淋巴结转移有关, galectin-7 表达可能还与宫颈鳞癌患者预后有关。宫颈鳞癌患者长期生存时间与 FIGO 分期、淋巴结转移及 galectin-7 的表达有关。

**[关键词]** galectin-7; S100A9; 宫颈鳞癌; 发展; 预后

## Expression of galectin-7 and S100A9 and development of cervical squamous carcinoma

ZHU Hong<sup>1</sup>, LIU Li<sup>1</sup>, LIU Huan<sup>1</sup>, WU Tiancong<sup>1</sup>, WU Yue<sup>1</sup>, ZENG Shan<sup>1</sup>, ZENG Liang<sup>2</sup>(1. Department of Oncology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008;  
2. Department of Pathology, Hunan Tumor Hospital, Changsha 410013, China)

### ABSTRACT

**Objective:** To observe the correlation between the expression of galectin-7 and S100A9 with the development of cervical squamous carcinoma.

收稿日期 (Date of reception): 2012-11-29

作者简介 (Biography): 朱红, 博士, 主任医师, 主要从事恶性肿瘤放疗的研究。

通信作者 (Corresponding author): 曾珊, Email: zengshan2000@yahoo.com

基金项目 (Foundation items): 国家自然科学基金 (81172470); 湖南省自然科学基金 (11JJ5080); 湖南省科技计划项目 (2012SK3195)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81172470), the Natural Science Foundation of Hunan Province (11JJ5080), and the Science and Technology Plan Fund in Hunan Province, P. R. China (2012SK3195).

**Methods:** Immunohistochemical SP staining was used to detect the expression of galectin-7 and S100A9 in 243 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) or cervical squamous carcinoma. The association of clinical data with galectin-7 and S100A9 expression was examined.

**Results:** The expression of galectin-7 and S100A9 in CIN and cervical squamous carcinoma was significantly different ( $P<0.05$ ). The positive rates of galectin-7 in normal cervical tissues, CIN I, CIN II, CIN III, and cervical squamous carcinoma were 56.7%, 41.9%, 32.0%, 27.3%, and 25.0%, respectively. Statistic analysis found significant difference between the normal cervical tissues and cervical squamous carcinoma ( $P<0.0045$ ). The positive rates of S100A9 in CIN I, CIN II, CIN III, and cervical squamous carcinoma were 80.0%, 77.4%, 48.0%, 27.3%, and 20.2%. Statistic analysis showed significant difference between the normal tissues and CIN III, the normal cervical tissues and cervical squamous carcinoma, CIN I and CIN III, CIN I and cervical squamous carcinoma, CIN II and cervical squamous carcinoma ( $P<0.0045$ ). A positive correlation was found between galectin-7 and S100A9 expression in CIN and cervical squamous carcinoma ( $r_s=0.298$ ,  $P<0.001$ ). Expressions of both galectin-7 and S100A9 in cervical squamous carcinoma were associated with the clinical stage and lymph nodes ( $P<0.05$ ), but not with patient's age and degree of differentiation ( $P>0.05$ ). Expression of galectin-7 was associated with the survival rate of patients with cervical squamous carcinoma ( $P<0.05$ ). Univariate analysis of Cox proportional hazards regression model revealed that the FIGO stage, lymph nodes metastasis, and the expression of galectin-7 were relevant to the 5 year survival rate of patients with cervical squamous carcinoma, which was confirmed by multiple analysis of Cox proportional hazards regression model.

**Conclusion:** Expression of galectin-7 and S100A9 is related with cervical the tumorigenesis of carcinoma, clinical stage, and lymph nodes of cervical squamous carcinoma. Galectin-7 is probably associated with the prognosis. The long-term survival of patients with cervical carcinoma may be associated with FIGO stage, lymph node metastasis, and the expression of galectin-7.

## KEY WORDS

galectin-7; S100A9; cervical squamous carcinoma; development; prognosis

宫颈癌是妇科第二大恶性肿瘤, 其发生、发展是研究热点。有报道galectin-7, S100A9表达与某些恶性肿瘤发生可能有关, 如大肠癌<sup>[1]</sup>、食管鳞癌<sup>[2]</sup>、肝细胞性肝癌<sup>[3]</sup>等。前期研究<sup>[4]</sup>发现galectin-7和S100A9在宫颈鳞癌中有表达, 且表达与宫颈鳞癌放疗敏感性有关, 均为表达高者放疗敏感性也高。本实验从临床病理学方面进一步探讨两者表达与宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)及宫颈鳞癌发生、发展、预后的关系, 以及这两者表达的相关性, 期待能为宫颈癌早期诊断和预后提供检测指标。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

收集2003年7月至2005年7月中南大学湘雅医院妇科手术及门诊宫颈活检组织标本共243份,

其中正常宫颈组织30例, CIN I级31例, CIN II级25例, CIN III级33例, 宫颈鳞癌124例, 年龄(50.23±10.25)岁, 所有病理标本均由两名病理专家独立诊断。采用2000年国际妇产科联盟(FIGO)分期标准, 124例宫颈鳞癌中将Ia~IIa期归为早期, 共52例, IIb~IVb期归为中晚期, 共72例。无淋巴结转移75例, 有淋巴结转移49例。早期患者诊断后采取单纯手术或单纯放射治疗, 中晚期患者则为同步放化疗。所有宫颈鳞癌组织在诊断前均无放、化疗病史。

### 1.2 主要试剂

Galectin-7抗体购自美国Bioworld公司(编号1392539), S100A9抗体购自台湾Abnova公司(编号H00006280-M01)。SP (Streptavidin/peroxidase)试剂盒: 即用型UltraSensitive S. P (Goat)(编号KIT-9719), 购自福州迈新生物技术有限公司。

### 1.3 免疫组织化学检测

将石蜡包埋标本进行连续40  $\mu\text{m}$ 切片, 多克隆兔抗人galectin-7抗体和单克隆鼠抗人S100A9抗体作为一抗, 按即用型免疫组织化学超敏试剂盒说明书操作。PBS液代替一抗作为阴性对照。结果判断: 以胞核或胞浆中出现棕黄色颗粒为阳性, 按5个400倍视野下阳性细胞数所占比例分为5级: <5%为0分, 5%~24%为1分, 25%~49%为2分, 50%~74%为3分,  $\geq 75\%$ 为4分。按染色强度分为3级: 弱染色为1分, 中度染色为2分, 强染色为3分。阳性细胞比例与染色强度得分之积为最终分数。最终分数<2分为阴性,  $\geq 2$ 分为阳性。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件包进行统计分析。计数资料总体及各组间率的比较采用卡方检验、校正卡方检验、卡方分割及Fisher精确概率计算; galectin-7与S100A9之间相关分析采用Spearman等级相关检验; 单因素生存分析用Kaplan-Meier曲线、Log-Rank检验; 单因素、多因素Cox回归用于筛选影响宫颈鳞癌患者长期生存的因素。组间率的比较以 $\alpha=0.0045$ 为检验水准, 结合专业知识, 多因素Cox回归中定义 $\alpha_{\lambda}=0.1$ ,  $\alpha_{\text{非}}=0.2$ , 余以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Galectin-7在CIN及宫颈鳞癌中的表达

Galectin-7主要表达在胞核、胞浆(图1)。Galectin-7在正常宫颈组织、CIN I级、CIN II级、CIN III级及宫颈鳞癌中表达差异有统计学意义(正常宫颈组织>CIN I级>CIN II级>CIN III级>宫颈鳞癌,  $\chi^2=12.904$ ,  $P=0.012$ )。组间率的比较显示galectin-7在正常宫颈组织表达明显高于宫颈鳞癌( $\chi^2=11.291$ ,  $P=0.001$ ; 表1)。

### 2.2 S100A9在CIN及宫颈鳞癌中的表达

S100A9主要定位表达在胞核, 胞浆中有少量表达(图2)。S100A9在正常宫颈组织、CIN I级、CIN II级、CIN III级及宫颈鳞癌中表达差异有统计学意义(正常宫颈组织>CIN I级>CIN II级>CIN III级>宫颈鳞癌,  $\chi^2=61.863$ ,  $P<0.001$ )。组间率的比较显示S100A9在正常宫颈组织与CIN III级、正常宫颈组织与宫颈鳞癌、CIN I级与CIN III级、CIN I级与宫颈鳞癌、CIN II级与宫颈鳞癌中表达差异有统计学意义( $\chi^2$ 值分别为17.515, 39.870, 16.094, 37.609, 8.638, 均 $P<0.0045$ ; 表1)。宫颈组织中galectin-7与S100A9表达呈正相关, 但关系较弱( $r_s=0.298$ ,  $P<0.001$ ; 表2)。

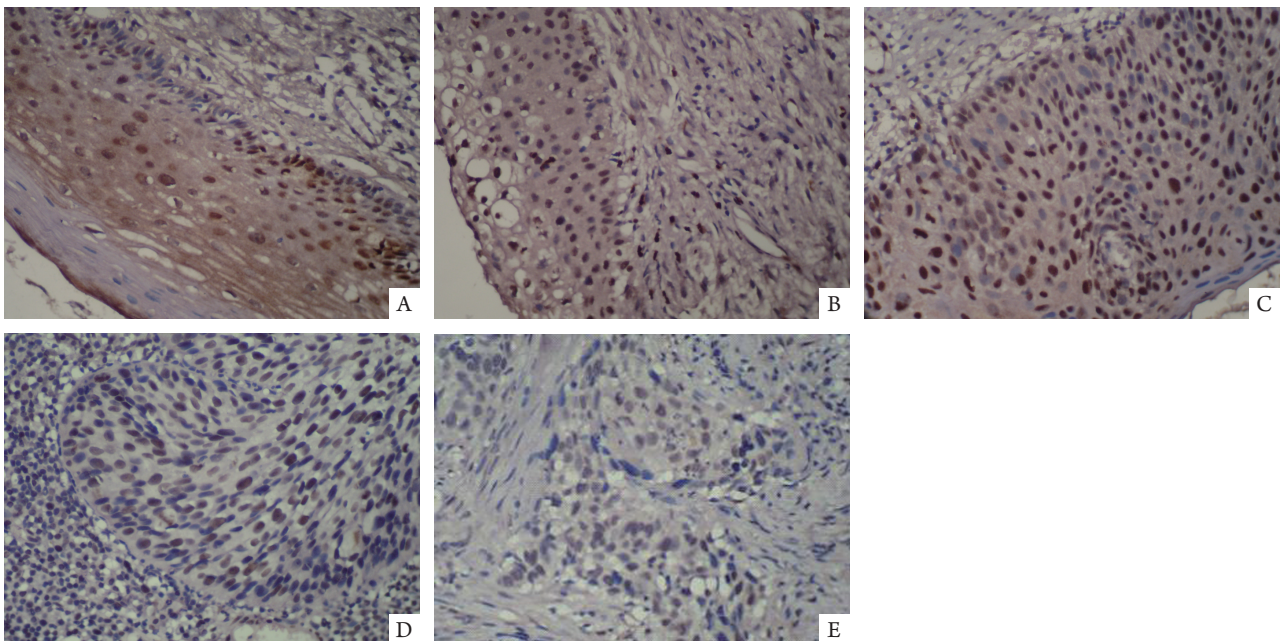


图1 Galectin-7在宫颈上皮内瘤变及宫颈鳞癌中的表达( $\times 200$ )。A: 正常宫颈组织; B: CIN I级; C: CIN II级; D: CIN III级; E: 宫颈鳞癌。

Figure 1 Expression of galectin-7 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous carcinoma ( $\times 200$ ). A: Normal cervical tissues; B: CIN I; C: CIN II; D: CIN III; E: Cervical squamous carcinoma.

表 1 Galectin-7 与 S100A9 在宫颈上皮内瘤变、宫颈鳞癌中的表达

Table 1 Expression of galectin-7 and S100A9 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous carcinoma

组别	n	Galectin-7						S100A9					
		阳性	阴性	$\chi^2$	P	$\chi^2$	P	阳性	阴性	$\chi^2$	P	$\chi^2$	P
正常宫颈	30	17	13	1.324 <sup>a</sup>	0.250 <sup>a</sup>	1.523 <sup>f</sup>	0.217 <sup>f</sup>	24	6	0.061 <sup>a</sup>	0.806 <sup>a</sup>	16.094 <sup>f</sup>	<0.001 <sup>f</sup>
CIN I 级	31	13	18	3.346 <sup>b</sup>	0.067 <sup>b</sup>	3.499 <sup>g</sup>	0.061 <sup>g</sup>	24	7	6.175 <sup>b</sup>	0.013 <sup>b</sup>	37.609 <sup>g</sup>	<0.001 <sup>g</sup>
CIN II 级	25	8	17	5.602 <sup>c</sup>	0.018 <sup>c</sup>	0.153 <sup>h</sup>	0.695 <sup>h</sup>	12	13	17.515 <sup>c</sup>	<0.001 <sup>c</sup>	2.646 <sup>h</sup>	0.104 <sup>h</sup>
CIN III 级	33	9	24	11.291 <sup>d</sup>	0.001 <sup>d</sup>	0.528 <sup>i</sup>	0.468 <sup>i</sup>	9	24	39.870 <sup>d</sup>	<0.001 <sup>d</sup>	8.638 <sup>i</sup>	0.003 <sup>i</sup>
宫颈鳞癌	124	31	93	0.583 <sup>e</sup>	0.583 <sup>e</sup>	0.071 <sup>j</sup>	0.790 <sup>j</sup>	25	99	5.217 <sup>e</sup>	0.022 <sup>e</sup>	0.777 <sup>j</sup>	0.378 <sup>j</sup>
合计	243	78	165	12.904 <sup>*</sup>	0.012 <sup>*</sup>			94	149	61.863 <sup>*</sup>	<0.001 <sup>*</sup>		

<sup>a</sup> 正常宫颈与 CIN I 级比较; <sup>b</sup> 正常宫颈与 CIN II 级比较; <sup>c</sup> 正常宫颈与 CIN III 级比较; <sup>d</sup> 正常宫颈与宫颈鳞癌比较; <sup>e</sup> CIN I 级与 CIN II 级比较; <sup>f</sup> CIN I 级与 CIN III 级比较; <sup>g</sup> CIN I 级与宫颈鳞癌比较; <sup>h</sup> CIN II 级与 CIN III 级比较; <sup>i</sup> CIN II 级与宫颈鳞癌比较; <sup>j</sup> CIN III 级与宫颈鳞癌比较; \* 总体比较。

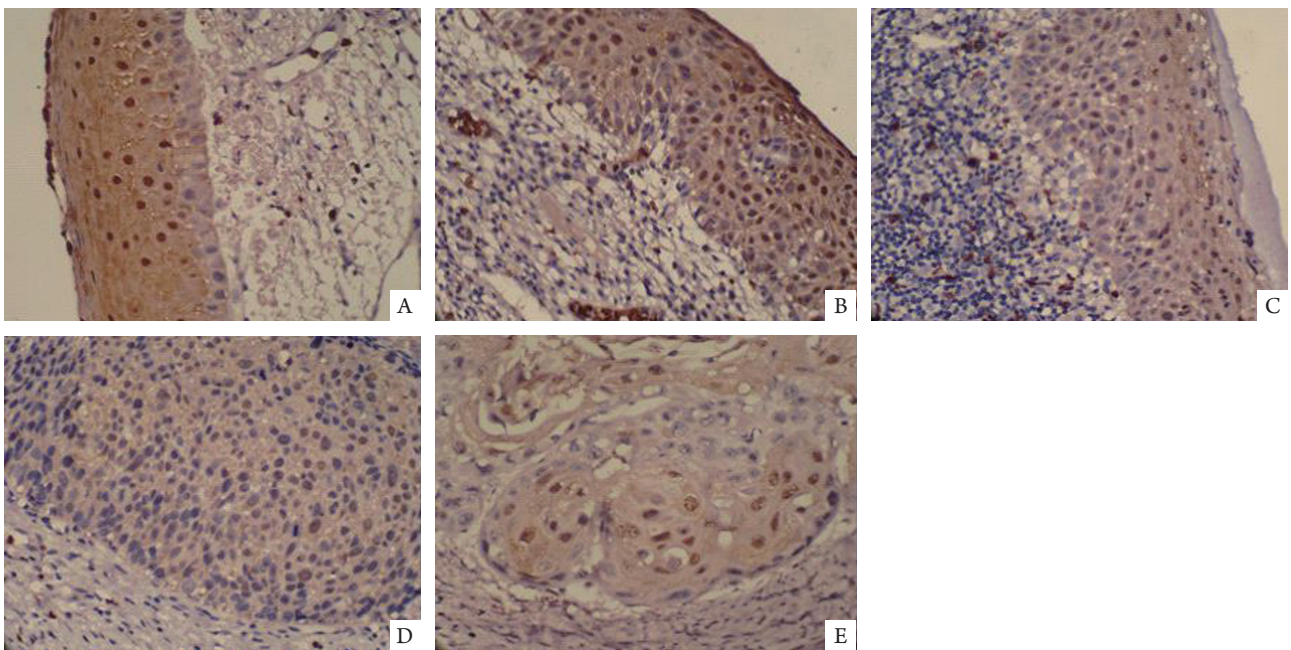


图2 S100A9在宫颈上皮内瘤变及宫颈鳞癌中表达(×200)。A: 正常宫颈组织; B: CIN I级; C: CIN II级; D: CIN III级; E: 宫颈鳞癌。

Figure 2 Expression of S100A9 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous carcinoma (×200). A: Normal cervical tissues; B: CIN I; C: CIN II; D: CIN III; E: Cervical squamous carcinoma.

表 2 Galectin-7 与 S100A9 在宫颈上皮内瘤变及宫颈鳞癌中表达的相关性

Table 2 Correlation between galectin-7 and S100A9 expression in cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous carcinoma

Galectin-7	S100A9		合计	$r_s$	P
	阴性	阳性			
阴性	117	48	165	0.298	<0.001
阳性	32	46	78		
合计	149	94	243		

### 2.3 Galectin-7及S100A9表达与宫颈鳞癌的不同临床病理特征的关系

Galectin-7与S100A9表达与宫颈鳞癌分期、淋巴结转移有关: 二者在早期(Ia~IIa期)宫颈鳞癌患者中的表达高于中晚期(IIb~IVb期)患者, 在无淋巴结转移患者中的表达高于有淋巴结转移者( $P<0.05$ )。Galectin-7与S100A9表达均与宫颈鳞癌患者年龄、宫颈鳞癌分化程度无关( $P\geq 0.05$ , 表3)。

表3 Galectin-7和S100A9表达与宫颈鳞癌临床病理资料的关系

Table 3 Relationship between the expression of galectin-7 and S100A9 with clinical pathology in cervical squamous carcinoma

临床病理特征	n	galectin-7表达				S100A9表达			
		阳性	阴性	$\chi^2$	P	阳性	阴性	$\chi^2$	P
年龄/岁	124			1.550	0.213			0.727	0.394
$\geq 50$		18	42			14	46		
$< 50$		13	51			11	53		
分化程度	124			5.551	0.050 <sup>*</sup>			1.136	0.573 <sup>*</sup>
高		15	32			9	38		
中		16	49			15	50		
低		0	12			1	11		
淋巴结转移	124			9.459	0.002			13.013	$< 0.001$ <sup>*</sup>
有		5	44			2	47		
无		26	49			23	52		
分期	124			11.305	0.001			6.261	0.012
早期		21	31			16	36		
中晚期		10	62			9	63		

<sup>\*</sup>经Fisher确切概率法计算得到。

#### 2.4 Galectin-7和S100A9表达与宫颈鳞癌患者的预后

124例患者中有107例获得随访,生存期小于5年的41人,5年累积生存率61.7%,5年生存期为(49.157 $\pm$ 1.568)个月(图3)。

107例患者中,galectin-7表达阴性80例,阳性27例。应用SPSS生存分析Kaplan-Meier方法显示:galectin-7表达阴性组5年累积生存率为53.8%,阳性组5年累积生存率为85.2%(图4),Log-rank检验计算得 $\chi^2=7.877$ , $P=0.005$ ;说明galectin-7表达阳性组生存率高于galectin-7表达阴性组。

S100A9表达阴性86例,阳性21例。应用SPSS生存分析Kaplan-Meier方法显示:S100A9表达阴

性组5年累积生存率为58.1%,阳性组5年累积生存率为76.2%(图5),Log-rank检验计算得 $\chi^2=2.309$ , $P=0.129$ ;说明S100A9表达阳性组5年生存率高于S100A9表达阴性组,但差异无统计学意义。

107例患者中galectin-7和S100A9表达同为阴性69例,同为阳性10例。应用SPSS生存分析Kaplan-Meier方法显示:galectin-7和S100A9表达同为阴性组5年累积生存率为50.7%,同为阳性组5年累积生存率为90.0%(图6),Log-rank检验计算得 $\chi^2=4.426$ , $P=0.035$ ;说明galectin-7和S100A9表达同为阳性组5年生存率高于galectin-7和S100A9表达同为阴性组。

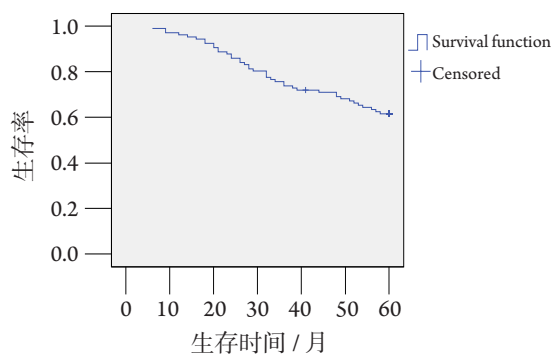


图3 宫颈鳞癌患者5年生存曲线。

Figure 3 Five-year survival curve in cervical squamous carcinoma patients.

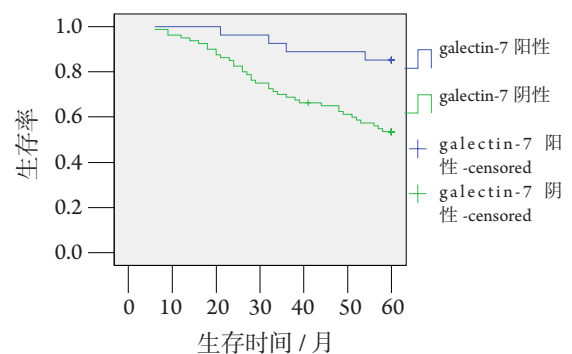


图4 Galectin-7表达与宫颈鳞癌患者5年生存曲线。

Figure 4 Five-year survival curve in galectin-7 positive or negative cervical squamous carcinoma patients.

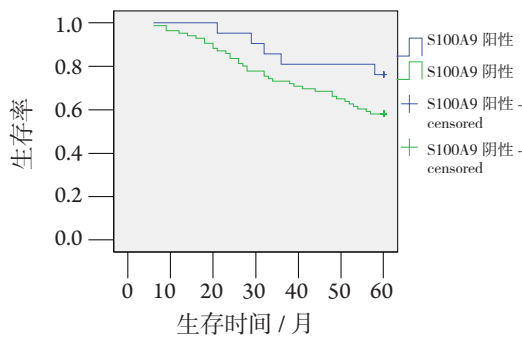


图 5 S100A9 表达与宫颈鳞癌患者 5 年生存曲线。  
**Figure 5** Five-year survival curve in S100A9 positive or negative cervical squamous carcinoma patients.

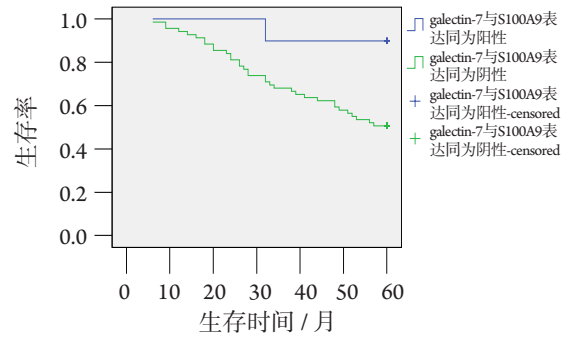


图 6 Galectin-7 和 S100A9 表达同为阴性、同为阳性与宫颈鳞癌患者 5 年生存曲线。  
**Figure 6** Five-year survival curve in both galectin-7 and S100A9 positive or negative cervical squamous carcinoma.

**2.5 单因素Cox回归及多因素Cox回归筛选影响宫颈癌患者长期生存的预后因素**

采用Cox比例风险模型对可能影响宫颈鳞癌患者预后的6项临床病理参数(包括患者年龄、FIGO分期、淋巴结转移、galectin-7表达、S100A9表达及分化程度)进行单因素和多因素回归分析。单因素Cox回归分析表明宫颈鳞癌患者的FIGO分

期、淋巴结转移及galectin-7表达与宫颈鳞癌的预后有关( $P < 0.05$ ), 而年龄、S100A9表达及分化程度与预后无关( $P > 0.05$ , 表4)。多因素Cox回归分析发现FIGO分期、淋巴结转移及galectin-7表达纳入方程, 说明三者是影响宫颈鳞癌患者的独立预后因素, 其中FIGO、淋巴结转移为危险因素, galectin-7是保护因素(表5)。

表 4 宫颈鳞癌患者预后资料单因素 Cox 分析

Table 4 Univariate Cox analysis of cervical squamous carcinoma patients

变量	偏回归系数	风险比	标准误	Z	P	95% 可信区间
年龄	0.006	1.006	0.014	0.177	0.674	0.978~1.034
FIGO 分期	0.953	2.953	0.342	7.763	0.005	1.327~5.070
淋巴结转移	1.662	5.268	0.337	24.321	<0.001	2.722~0.195
Galectin-7 表达	-1.394	0.248	0.526	7.020	0.008	0.088~0.696
S100A9 表达	-0.743	0.476	0.477	2.427	0.119	0.187~1.211
分化程度	0.348	1.417	0.239	2.127	0.145	0.887~2.262

表 5 宫颈鳞癌患者预后资料多因素 Cox 分析

Table 5 Multivariate Cox analysis of cervical squamous carcinoma patients

变量	偏回归系数	风险比	标准误	Z	P	95% 可信区间
年龄	-0.010	0.990	0.016	0.428	0.513	0.960~1.021
FIGO 分期	0.514	1.671	0.362	2.016	0.156	0.823~3.396
淋巴结转移	1.436	4.205	0.347	17.171	<0.001	2.132~8.294
Galectin-7 表达	-0.790	0.454	0.561	1.984	0.159	0.151~1.362
S100A9 表达	0.104	1.109	0.503	0.042	0.837	0.414~2.976
分化程度	0.144	1.155	0.239	0.361	0.548	0.722~1.846

### 3 讨论

Galectin家族是动物半乳糖凝集素家族,目前为止发现有15种亚型,分别按顺序命名为galectin-1~15, galectins与免疫、炎症反应、肿瘤、神经变性、动脉粥样硬化及糖尿病有关。Galectin-7在各种复层上皮细胞中均有分布,尤其是角化上皮细胞;在肿瘤细胞中也有表达,如在人神经纤维母细胞瘤、食管鳞癌、甲状腺癌中表达高,在结肠癌、泌尿系恶性肿瘤中表达低。本实验示galectin-7在宫颈鳞癌组织中表达低于正常宫颈组织,提示其可能与宫颈鳞癌发生有关。这与Shadeo等<sup>[5]</sup>发现galectin-7在正常宫颈组织中高表达,而在CIN III级宫颈组织中低表达一致。本研究还发现galectin-7在晚期宫颈鳞癌患者中表达低于早期患者,在有淋巴结转移患者中表达低于无淋巴结转移患者,且galectin-7高表达宫颈鳞癌患者3年生存率、5年生存率高于低表达患者,提示galectin-7表达与宫颈鳞癌发展、预后有关。研究<sup>[16-7]</sup>报道galectin-7与细胞凋亡有关,并可下调某些肿瘤的发展,部分与p53有关。Bernerd等<sup>[6]</sup>发现galectin-7表达在户外紫外线引起的晒伤/角化细胞凋亡中明显增高,且galectin-7质粒转染使凋亡细胞显著增加。Kuwabara等<sup>[1]</sup>在结肠癌DLD-1细胞株中转染galectin-7可增加结肠癌细胞对凋亡刺激的敏感性,并通过激活JNK通路及促进线粒体细胞色素C释放来诱导细胞凋亡。Ueda等<sup>[7]</sup>发现转染galectin-7的DLD-1细胞生长明显减慢,体内实验发现galectin-7转染的DLD-1细胞株致瘤性较对照组低,并可抑制癌细胞新生血管形成。Kopitz等<sup>[8]</sup>报道外源性galectin-7可通过与细胞膜表面糖脂类结合从而减少成纤维母细胞瘤细胞增殖。结合本研究结果,笔者推测促进细胞凋亡可能是galectin-7抑制肿瘤的机制之一。

本实验关注的另一个蛋白是S100A9,它属于钙结合蛋白S100蛋白家族成员。在本实验中,S100A9表达在正常宫颈组织>CIN I级>CIN II级>CIN III级>宫颈鳞癌,且S100A9在早期宫颈鳞癌患者中表达高于晚期患者,在无淋巴结转移患者中表达高于有淋巴结转移患者,提示S100A9表达与宫颈鳞癌发生、发展有关;S100A9表达阳性组3年、5年生存率均高于表达阴性组,尽管统计学上无差异,但提示S100A9表达与宫颈鳞癌患者预后可能有关。近年来很多研究表明S100A9在某些肿瘤中有表达,如在大肠癌、胃癌、前列腺癌中高表达,而在食管鳞癌中低表达<sup>[9-10]</sup>;还发现S100A9与细胞凋亡有关<sup>[11]</sup>。有报道<sup>[12]</sup>活化的吞噬细胞可

释放S100A8/A9蛋白复合物来影响细胞凋亡,其机制包括与靶细胞的锌离子释放、活化配体诱导的受体、结合靶细胞表面等。Ghavami等<sup>[13]</sup>报道S100A8/A9诱导的细胞凋亡机制涉及Bak以及线粒体来源Smac/DIABLO和Omi/HtrA2选择性释放、细胞凋亡和抗凋亡间平衡的调节;此外S100A8/A9可诱导微血管内皮细胞凋亡<sup>[14]</sup>。Li等<sup>[2]</sup>发现:在食管鳞癌中p53能结合S100A9基因的启动子区,诱导S100A9表达,从而诱导细胞凋亡,认为S100A9是p53新的靶基因。除影响细胞凋亡,S100A9还可直接抑制肿瘤生长。Qin等<sup>[15]</sup>在细胞实验中发现S100A8/A9可促进caspase-3活化诱导宫颈CaSki细胞凋亡,并抑制其转移。尚有报道<sup>[16]</sup>乳腺肌上皮细胞的抑癌功能可部分通过调节S100A9来介导。结合本实验结果,笔者推测促进细胞凋亡可能是S100A9抑制肿瘤的机制之一。

本研究通过S100A9与galectin-7结果分析发现这两种因子表达呈正相关,关系较弱,生存分析时提示galectin-7和S100A9表达有协同作用,表现为:galectin-7和S100A9表达同为阴性者预后远较同为阳性者差。Galectin-7为p53基因诱导产物,S100A9为p53新的靶基因,而p53是抑癌基因,可导致细胞凋亡,其产物p53蛋白有维持基因稳定、抑制癌变、调节细胞分化和衰老的功能<sup>[17]</sup>。笔者推测galectin-7和S100A9抑制宫颈鳞癌发展的作用可能与p53有关,galectin-7的表达可能与宫颈鳞癌预后有关,提示其可能为宫颈鳞癌预后的预测指标,期待在下一步的实验中得到证实。

### 参考文献

1. Kuwabara I, Kuwabara Y, Yang RY, et al. Galectin-7 (PIG1) exhibits pro-apoptotic function through JNK activation and mitochondrial cytochrome c release [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(5): 3487-3497.
2. Li CS, Chen HY, Ding F, et al. A novel p53 target gene, S100A9, induces p53-dependent cellular apoptosis and mediates the p53 apoptosis pathway [J]. *Biochem J*, 2009, 422(2): 363-372.
3. Inagaki Y, Higashi K, Kushida M, et al. Hepatocyte growth factor suppresses profibrogenic signal transduction via nuclear export of Smad3 with galectin-7 [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(4): 1180-1190.
4. Zhu H, Pei H P, Zeng S, et al. Profiling protein markers associated with the sensitivity to concurrent chemoradiotherapy in human cervical carcinoma [J]. *J Proteome Res*, 2009, 8(8): 3969-3976.
5. Shadeo A, Chari R, Vatcher G, et al. Comprehensive serial analysis of gene expression of the cervical transcriptome [J]. *BMC Genomics*,

- 2007, 8: 142.
6. Bernerd F, Sarasin A, Magnaldo T. Galectin-7 overexpression is associated with the apoptotic process in UVB-induced sunburn keratinocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(20): 11329-11334.
  7. Ueda S, Kuwabara I, Liu FT. Suppression of tumor growth by galectin-7 gene transfer [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(16): S672-S676.
  8. Kopitz J, Andre S, von Reitzenstein C, et al. Homodimeric galectin-7 (P53-induced gene 1) is a negative growth regulator for human neuroblastoma cells [J]. *Oncogene*, 2003, 22(40): 6277-6288.
  9. Li C, Chen H, Ding F, et al. A novel p53 target gene, S100A9, induces p53-dependent cellular apoptosis and mediates the p53 apoptosis pathway[J]. *Biochem J*, 2009, 422(2): 363-372.
  10. Luo AP, Kong JP, Hu GX, et al. Discovery of Ca<sup>2+</sup>-relevant and differentiation-associated genes downregulated in esophageal squamous cell carcinoma using cDNA microarray [J]. *Oncogene*, 2004, 23(6): 1291-1299.
  11. Srinivas P, Gopinath G, Banerji A, et al. Plumbagin induces reactive oxygen species, which mediate apoptosis in human cervical cancer cells[J]. *Mol Carcinog*, 2004, 40(4): 201-211.
  12. Ghavami S, Kerkhoff C, Los M, et al. Mechanism of apoptosis induced by S100A8/A9 in colon cancer cell lines: the role of ROS and the effect of metal ions[J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 76(1): 169-175.
  13. Ghavami S, Kerkhoff C, Chazin WJ, et al. S100A8/9 induces cell death via a novel, RAGE-independent pathway that involves selective release of Smac/DIABLO and Omi/HtrA2 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1783(2): 297-311.
  14. Yui S, Nakatani Y, Mikami M. Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity[J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(6): 753-760.
  15. Qin FJ, Song Y, Li ZJ, et al. S100A8/A9 induces apoptosis and inhibits metastasis of CasKi human cervical cancer cells [J]. *Pathol Oncol Res*, 2010, 16(3): 353-360.
  16. Mulligan KT, Wang H, Shaw JA, et al. The tumour-suppressor function of breast myoepithelial cells is mediated in part through regulation of S100A9[J]. *Breast Cancer Res Treatment*, 2005, 94(Suppl 1): S285.
  17. Hoffman B, Liebermann DA. Molecular controls of apoptosis: differentiation/growth arrest primary response genes, proto-oncogenes, and tumor suppressor genes as positive & negative modulators[J]. *Oncogene*, 1994, 9(7): 1807-1812.

(本文编辑 彭敏宁)

本文引用: 朱红, 刘利, 刘欢, 吴天聪, 伍岳, 曾珊, 曾亮. Galectin-7 和 S100A9 表达与宫颈鳞癌发生发展的相关性 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2013, 38(9): 888-895. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.09.004

**Cite this article as:** ZHU Hong, LIU Li, LIU Huan, WU Tiancong, WU Yue, ZENG Shan, ZENG Liang. Expression of galectin-7 and S100A9 and development of cervical squamous carcinoma[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2013, 38(9): 888-895. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.09.004