

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.002

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.002

## Zwint 在食管癌中的表达及其预后价值

张少君, 董小林

(湖北医药学院附属人民医院健康管理中心, 湖北 十堰 442000)

**[摘要]** 目的: 探讨Zwint结合因子(Zeste White 10 interactor, Zwint)在食管癌组织中的表达情况及其与临床病理指标的关系和预后的意义。方法: 利用免疫组织化学方法检测115例食管癌组织及配对癌旁组织Zwint蛋白的表达, 并分析其与临床病理指标的关系及对患者预后的影响。结果: 在食管癌组织中, Zwint蛋白阳性87例(76%); 配对癌旁组织中, Zwint蛋白阳性44例(38.2%), Zwint在食管癌组织的阳性表达率明显高于配对癌旁组织, 差异有统计学意义( $\chi^2=4.452$ ,  $P=0.041$ )。Zwint蛋白表达与患者年龄、性别之间的差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ); Zwint蛋白在组织低分化、III期及有淋巴结转移的食管癌组织中阳性表达率明显高于组织中+高分化、I+II期及无淋巴结转移的食管癌组织( $\chi^2=4.103$ ,  $P=0.047$ ;  $\chi^2=4.979$ ,  $P=0.030$ ;  $\chi^2=6.634$ ,  $P=0.017$ )。生存分析结果显示: Zwint蛋白阳性表达患者的总生存期(overall-survival, OS)明显差于Zwint蛋白阴性表达者, 差异有统计学意义( $\chi^2=8.093$ ,  $P=0.004$ )。结论: 在食管癌组织中Zwint蛋白阳性表达与组织分化、TNM分期及淋巴结转移相关, 并与患者不良预后相关, Zwint可作为食管癌患者预后预测的指标及潜在的治疗靶点。

**[关键词]** Zwint; 食管癌; 免疫组织化学; 预后

## Expression of Zwint in esophageal carcinoma tissues and its prognostic value

ZHANG Shaojun, DONG Xiaolin

(Department of Physical Examination Center, Affiliated People's Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan Hubei 442000, China)

**Abstract** **Objective:** To explore the expression of Zeste White 10 interactor (Zwint) in patients with esophageal carcinoma, its association with clinicopathological indicators and clinical significance. **Methods:** The levels of Zwint protein expression in 115 esophageal carcinoma specimens and paracancerous tissues were detected by immunohistochemistry. The potential associations between positive Zwint expression and clinicopathological indicators and its effect on the prognosis of these patients were analyzed. **Results:** Eighty-seven cases (76%) were positive for Zwint protein in esophageal carcinoma tissues, which was significantly higher than 44 cases (38.2%) in paracancerous tissues ( $\chi^2=4.452$ ,  $P=0.041$ ). The expression of Zwint was not related to age and gender ( $P>0.05$ ). The positive expression of Zwint in esophageal cancer tissues was significantly associated with differentiation of the tumor, TNM stage and lymph node metastasis ( $\chi^2=4.103$ ,  $P=0.047$ ;  $\chi^2=4.979$ ,  $P=0.030$ ;  $\chi^2=6.634$ ,  $P=0.017$ ). Kaplan-Meier analyses revealed that the positive Zwint expression in esophageal carcinoma

收稿日期 (Date of reception): 2019-11-11

通信作者 (Corresponding author): 董小林, Email: newestway@163.com

patients was significantly associated with a shorter overall-survival (OS) ( $\chi^2=8.093, P=0.004$ ). **Conclusion:** Zwint protein is highly expressed in esophageal carcinoma tissues, which was related to differentiation, TNM stage, lymph node metastasis and poor prognosis. Zwint is expected to be a prognosis predictor and a potential therapeutic target for esophageal carcinoma.

**Keywords** Zwint; esophageal carcinoma; immunohistochemistry; prognosis

食管癌在我国的发病率和病死率居高不下,我国每年食管癌的新发病例和因食管癌死亡的病例占全球半数以上<sup>[1]</sup>。食管癌对我国人民的健康造成严重威胁。目前对食管癌采取以手术为主,联合放射治疗(以下简称放疗)、化学药物治疗(以下简称化疗)等综合治疗方法,但治疗效果不佳,5年生存率仅约20%<sup>[2-3]</sup>。因此,积极探索影响食管癌预后的相关指标,寻找潜在治疗靶点具有重要意义。

Zw10结合因子(Zeste White 10 interactor, Zwint)是一种调控着丝点分裂的重要蛋白,对染色体运动及有丝分裂起关键调控作用<sup>[4]</sup>。研究<sup>[5-6]</sup>表明:Zwint蛋白在乳腺癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤中高表达,并与其不良预后相关。但Zwint在食管癌中的表达情况及其与预后的关系,未见相关报道。本研究旨在分析Zwint在食管癌中的表达情况,探讨Zwint与食管癌临床病理指标及预后的关系,以期探索食管癌潜在治疗靶点提供方向。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取湖北医药学院附属人民医院(以下简称我院)2009年1月至2013年1月手术治疗的138例食管癌患者。纳入标准:1)术前未进行放疗、化疗及免疫治疗等;2)有完整的病历资料及随访资料;3)食管癌组织标本及癌旁组织标本保存完好。排除标准:1)术后未接受规范化治疗,包括IV期患者;2)未在我院随访或者未接受随访;3)病理诊断为非食管鳞癌。

食管癌患者的详细临床病理指标(包括性别、年龄、组织分化程度、TNM分期等)由我院病历系统获取。由于本研究剔除IV期患者,平均年龄较相关研究小,结合文献<sup>[3,7]</sup>,对临床病理指标进行合并分析。共纳入115例患者,男75例,女40例;年龄43~67岁,<50岁患者53例,≥50岁患者62例;组织分化程度:低分化72例,中+高分化43例;有淋巴结转移80例,无淋巴结转移35例;TNM分期:I+II期61例,III期54例。所有患者签署知情同意书,研究内容经过我院医学伦理委员会批准(编

号SYRY-20180611)。

### 1.2 免疫组织化学检测

对入选的115例食管癌及配对癌旁(≥5 cm)石蜡包埋组织标本进行连续5 μm切片,采用二甲苯脱蜡,梯度乙醇脱苯、水化,用链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶免疫组织化学法(SP法)检测Zwint蛋白表达。先滴加兔抗人Zwint蛋白一抗(购于Abcam公司),在37℃下孵育,用PBS洗涤,滴加辣根过氧化物酶标志的二抗,再经过复温、二氨基联苯胺显色、脱水、封片后镜检。以PBS液代替一抗做阴性对照。

Zwint的镜检由我院2位的病理科高年资医师独立负责阅片,参照文献<sup>[8]</sup>,细胞核呈褐色为Zwint阳性细胞。根据阳性细胞染色强度以及阳性细胞所占比例,随机选取4个区域,在200倍视野下观察染色强度:无着色=0分,浅着色=1分,中等程度着色=2分,强着色=3分;观察阳性细胞所占比例:<1%为0分,1%~10%为1分,11%~50%为2分,>50%为3分。Zwint免疫组织化学检测结果判定:细胞染色强度和阳性细胞所占比例得分相乘,<4分为Zwint阴性表达,≥4分为Zwint阳性表达。

### 1.3 随访

患者治疗后随访方式为定期住院、门诊复诊或者电话随访。115例患者无失访。随访开始日期为手术治疗日,随访时间为2009年1月至2015年1月,中位随访44个月。

### 1.4 统计学处理

用SPSS 21.0统计软件进行数据分析,Zwint蛋白表达与临床病理指标的关系用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法,用Kaplan-Meier绘制生存曲线,行log-rank检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Zwint 的免疫组织化学检测结果

115例食管癌组织中,Zwint蛋白阳性87例,

阳性表达率76%；Zwint蛋白阴性例数28例，阴性表达率24%。配对癌旁食管组织中Zwint阳性44例，阳性率38.2%，阴性71例，阴性表达率61.8%。Zwint在配对癌旁食管组织中的阳性表达率明显低于食管癌组织( $\chi^2=4.452$ ,  $P=0.041$ , 图1)。

## 2.2 Zwint 蛋白表达与食管癌患者临床病理指标的关系

在115例食管癌患者中，Zwint蛋白表达与患者性别、年龄差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。低分化组织中，Zwint阳性59例，高+中分化组织中阳性

28例，Zwint在低分化组织的阳性表达率(51.3%)明显高于中+高分化组织(24.3%)，差异有统计学意义( $\chi^2=4.103$ ,  $P=0.047$ )。III期的食管癌组织中Zwint阳性46例，I+II期食管癌组织41例，Zwint在III期食管癌组织中的阳性表达率(40%)明显高于I+II期食管癌组织(35.6%)，差异有统计学意义( $\chi^2=4.979$ ,  $P=0.030$ )。有淋巴结转移的食管癌组织中Zwint阳性66例，无淋巴结转移的食管癌组织中21例，Zwint在有淋巴结转移的食管癌组织中的阳性表达率(57.3%)明显高于无淋巴结转移组织(18.2%)，差异有统计学意义( $\chi^2=6.634$ ,  $P=0.017$ ; 表1)。

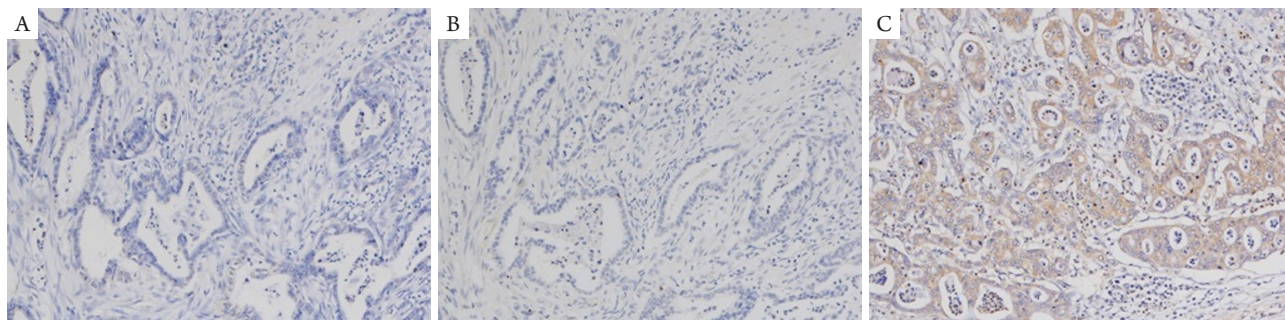


图1 ZWINT在食管癌旁组织及食管癌组织中的表达(SP, × 200)

Figure 1 Expression of ZWINT in esophageal peri-tumor tissues and tumor tissues (SP, × 200)

(A) 癌旁食管组织Zwint阴性表达; (B) 食管癌组织Zwint阳性表达; (C) 食管癌组织Zwint强阳性表达。

(A) Negative expression of Zwint in peri-cancer tissues; (B) Positive expression of Zwint in tumor tissues; (C) Strong positive expression of Zwint in tumor tissues.

表1 ZWINT蛋白表达与食管癌患者临床病理指标的关系

Table 1 Relationship between ZWINT expression and clinicopathological features of patients with esophageal cancer

临床病理指标	Zwint蛋白表达/[例(%)]		$\chi^2$	P
	阴性	阳性		
年龄/岁			0.827	0.390
<50	13 (11.3)	49 (42.6)		
≥50	15 (13.0)	38 (33.1)		
性别			2.884	0.112
男	22 (19.1)	53 (46.1)		
女	6 (5.2)	34 (29.6)		
组织分化			4.103	0.047
低分化	13 (11.3)	59 (51.4)		
中+高分化	15 (13.0)	28 (24.3)		
TNM分期			4.979	0.030
I+II	20 (17.4)	41 (35.7)		
III	8 (6.9)	46 (40.0)		
淋巴结转移			6.634	0.017
有	14 (12.2)	66 (57.4)		
无	14 (12.2)	21 (18.2)		

## 2.3 随访结果

115例食管癌患者的随访时间为2009年1月至2015年1月,中位随访44个月。随访期间共死亡77例,随访截止时,仍生存38例。随访截止仍生存为删失数据。

## 2.4 Zwint 蛋白表达与食管癌患者预后的关系

Zwint蛋白阳性表达组,随访期间死亡60例;Zwint蛋白阴性表达组,随访期间死亡例17例。Kaplan-Meier生存分析表明:Zwint蛋白阳性表达组的OS明显差于Zwint蛋白阴性表达组,差异有统计学意义( $\chi^2=8.093$ ,  $P=0.004$ ;图2)。

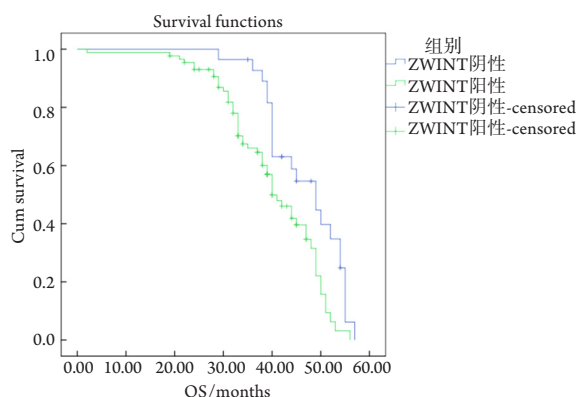


图2 ZWINT蛋白表达与患者OS的关系( $P<0.05$ )

Figure 2 Survival curve analysis of patients with different level of ZWINT in tissues ( $P<0.05$ )

## 3 讨论

食管癌为消化系统高发病率、高病死率的恶性肿瘤,我国每年约20万人因食管癌死亡<sup>[7]</sup>。目前食管癌的治疗以手术为主,并联合放射治疗、化学药物治疗等,但食管癌患者的3年、5年生存率并无显著改善,病死率并未降低,仍高达30%以上<sup>[9]</sup>。食管癌已对我国人民的健康造成极大的威胁,如何提高食管癌的治疗效果、改善预后,是目前急需解决的临床实际问题。食管癌的发生、发展是多因素、多基因参与的缓慢过程,食管癌的临床表现早期不典型,且目前缺乏有效的食管癌早期检测方法<sup>[10-11]</sup>。因此,提高食管癌的治疗效果、改善预后,除加强基础研究,开展早期筛查外,更重要的是探索影响食管癌预后的因素,发现潜在的治疗靶点,从而开发出积极、有效的治疗方法。

Zwint基因由278个氨基酸组成,其主要功能是

监管、调控细胞周期<sup>[12]</sup>。研究<sup>[13]</sup>发现:Zwint与染色体不稳定性相关,而染色体不稳定性促进多种恶性肿瘤的发生、发展。Zwint高表达于肝癌、卵巢癌、乳腺癌等,并与不良预后密切相关<sup>[14]</sup>。在肺癌的研究领域,已明确Zwint可作为肺癌治疗新的靶点<sup>[15]</sup>。但Zwint在食管癌的表达情况及其与预后的关系未见相关报道。本研究明确Zwint在食管癌旁组织的阳性表达明显低于食管癌组织。进一步分析发现:食管癌组织中Zwint阳性表达与组织分化程度、TMN分期、淋巴结转移密切相关,组织分化越差、TNM分期越高、有淋巴结转移的食管癌组织中,Zwint的阳性表达率越高,据此提示Zwint可能参与了食管癌的发生、发展、浸润与转移。但Zwint在食管癌中表达的调控机制及其功能尚不完全清楚。随访期间,Zwint阳性患者死亡60例,Zwint阴性患者死亡17例。进一步的生存分析明确Zwint阳性表达者的OS明显差于Zwint阴性表达者。上述结果提示Zwint阳性表达与食管癌患者不良预后密切相关,Zwint可作为食管癌患者预后预测的指标。

综上所述,Zwint蛋白在组织分化越差、TNM分期越高、有淋巴结转移的食管癌组织中阳性表达率高,Zwint蛋白阳性表达者的预后明显差于Zwint蛋白阴性表达者。Zwint可作为食管癌预后预测及潜在的治疗靶点。由于本研究为单中心、回顾性研究,Zwint在食管癌的发生、发生及预后中的作用有待进一步深入研究。

## 参考文献

- 李苗,曾晓清,谭黎杰,等.浅表食管癌术后患者的生存及预后分析[J].中华医学杂志,2016,96(6):460-463.  
LI Miao, ZENG Xiaoqing, TAN Lijie, et al. Survival and prognostic evaluation of superficial esophageal cancer after surgery[J]. National Medical Journal of China, 2016, 96(6): 460-463.
- 王静,赵亮. Fibulin-1基因启动子区域甲基化与食管癌的关系研究[J].临床与病理杂志,2017,37(1):133-136.  
WANG Jing, ZHAO Liang. Relationship of promoter region methylation of Fibulin-1 gene and esophageal cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(1): 133-136.
- 顾建华,张楠,王家林.早期食管癌治疗方式与预后效果评价[J].中华肿瘤防治杂志,2018,25(11):827-830.  
GU Jianhua, ZHANG Nan, WANG Jialin. Treatment and prognosis evaluation of early esophageal cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2018, 25(11): 827-830.

4. Wang H, Hu X, Ding X, et al. Human Zwint-1 specifies localization of Zeste White 10 to kinetochores and is essential for mitotic checkpoint signaling[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(52): 54590-54598.
5. Xu Z, Zhou Y, Cao Y, et al. Identification of candidate biomarkers and analysis of prognostic values in ovarian cancer by integrated bioinformatics analysis[J]. *Med Oncol*, 2016, 33(11): 130.
6. Woo Seo D, Yeop You S, Chung WJ, et al. Zwint-1 is required for spindle assembly checkpoint function and kinetochore-microtubule attachment during oocyte meiosis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15431.
7. 刘贤称, 姚宁华, 钱静, 等. 中晚期食管癌患者经艾迪注射液联合放疗治疗的临床疗效研究[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(10): 1498-1501.  
LIU Xiancheng, YAO Ninghua, QIAN Jing, et al. The clinical effect of Addie injection combined with radiotherapy and chemotherapy in the treatment of patients with advanced esophageal cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2016, 36(10): 1498-1501.
8. 李慧, 汪根树, 郑俊, 等. Zwint高表达对肝癌细胞增殖和肝癌肝移植预后的影响[J]. *器官移植*, 2018, 9(2): 122-129.  
LI Hui, WANG Genshu, ZHENG Jun, et al. Effect of high expression of Zwint on the proliferation of hepatoma cells and the prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Organ Transplantation*, 2018, 9(2): 122-129.
9. Ding Z, Lao Y, Zhang H, et al. Griffipavixanthone, a dimeric xanthone extracted from edible plants, inhibits tumor metastasis and proliferation via downregulation of the RAF pathway in esophageal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(2): 1826-1837.
10. 段晓峰, 尚晓滨, 唐鹏, 等. T1期食管癌淋巴结转移的预后因素分析[J]. *中华外科杂志*, 2017, 55(9): 690-695.  
DUAN Xiaofeng, SHANG Xiaobin, TANG Peng, et al. Lymph node metastasis and prognostic factors for T1 esophageal cancer[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2017, 55(9): 690-695.
11. 曾芸珠, 魏晓龙, 祝建玲. 联合检测survivin、VEGF-C和VEGFR-3蛋白表达水平在食管癌诊治中的意义[J]. *诊断病理学杂志*, 2018, 25(2): 118-121.  
ZENG Yunzhu, WEI Xiaolong, ZHU Jianling. Combined detection of survivin, VEGF-C and VEGFR-3 expression and their clinical significance in diagnosis and treatment of esophageal cancer[J]. *Chinese Journal of Diagnostic Pathology*, 2018, 25(2): 118-121.
12. Famulski JK, Vos L, Sun X, et al. Stable hZW10 kinetochore residency, mediated by hZwint-1 interaction, is essential for the mitotic checkpoint[J]. *J Cell Biol*, 2008, 180(3): 507-520.
13. Endo H, Ikeda K, Urano T, et al. Terf/TRIM17 stimulates degradation of kinetochore protein ZWINT and regulates cell proliferation[J]. *J Biochem*, 2012, 151(2): 139-144.
14. Ying H, Xu Z, Chen M, et al. Overexpression of Zwint predicts poor prognosis and promotes the proliferation of hepatocellular carcinoma by regulating cell-cycle-related proteins[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 689-702.
15. Peng F, Li Q, Niu SQ, et al. ZWINT is the next potential target for lung cancer therapy[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(3): 661-673.

本文引用: 张少君, 董小林. Zwint在食管癌中的表达及其预后价值[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(2): 254-258. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.002

**Cite this article as:** ZHANG Shaojun, DONG Xiaolin. Expression of Zwint in esophageal carcinoma tissues and its prognostic value[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(2): 254-258. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.02.002