

· 临床研究 ·

核因子- κ B 在宫颈癌组织中的表达及其临床意义

范艳燕

(南京医科大学附属第二医院东院/南京市第三医院妇产科 210003)

摘要:目的 探讨核因子- κ B(NF- κ B)在宫颈癌的表达及其临床意义。方法 应用免疫组化技术(SP法)分别检测 43 例宫颈癌,32 例宫颈上皮内瘤病变(CIN)和 43 例正常宫颈组织中 NF- κ Bp65 的表达。结果 NF- κ Bp65 在宫颈癌、CIN 和正常宫颈组织的表达阳性率分别为 67.4%(29/43)、28.1%(9/32)、0%(0/43)。3 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 NF- κ B 是一种与宫颈癌相关的癌蛋白。

关键词:核因子- κ B;宫颈癌;免疫组化

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.16.038

中图分类号:R737.33;R730.45

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)16-2166-02

Expression of NF- κ B in cervical carcinoma and its clinical significance

FAN Yan-yan

(Department of Obstetrics and Gynecology, East Hospital of Second Affiliated Hospital, Nanjing Medical University/Third Hospital of Nanjing, Nanjing, Jiangsu 210003, China)

Abstract: Objective Explore the expression of nuclear factor of kappa B(NF- κ B) in cervical carcinoma. **Methods** Immunohistochemical streptavidin-biotin peroxidase (SP) Immunohistochemistry method was performed to examine the expression of NF- κ Bp65 in 43 cases of tissues of cervical carcinoma, 32 cases of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) cervical tissues and 43 cases of normal cervical tissues. **Results** The positive expression rates of NF- κ Bp65 in cervical carcinoma, CIN and normal cervical tissues were 67.4%(29/43), 28.1%(9/32) and 0%(0/43) respectively. There existed the great difference in the three groups ($P < 0.05$).

Conclusion NF- κ B is a kind of carcinoma protein closely connected with cervical carcinoma.

Key words: NF- κ B; cervical carcinoma; immunohistochemistry

宫颈癌是女性生殖道恶性肿瘤发病率最高的肿瘤,在所有女性肿瘤中也仅居乳腺癌之后,严重危害妇女健康。据 2000 年世界范围内统计,每年全世界约有 50 万新发病例;而中国每年的新发病例为 13 万以上,每年有 2~3 万妇女死于宫颈癌。可见临床上迫切需要更新、更可靠的宫颈癌肿瘤标记物作为评价预后及指导治疗的指标。本研究通过检测宫颈癌患者肿瘤细胞核中核因子- κ B(NF- κ B)p65 的表达来探讨其临床意义。

1 临床资料

1.1 研究对象 选择 1998 年 1 月 1 日至 2008 年 8 月 31 日在南京市第三医院妇产科住院行手术治疗的宫颈癌患者 43 例,术前均无化、放疗及其他治疗史,所有患者不合并其他炎症疾病。年龄 35~67 岁,中位 48 岁。临床分期按国际妇产科联盟(FIGO)2000 年标准^[1]: I a 期 9 例, I b 期 20 例, II a 期 14 例;病理分级:高分化(G1)14 例,中分化(G2)18 例,低分化(G3)11 例;病理类型:鳞癌 38 例,腺癌 5 例;淋巴结转移 27 例,无淋巴结转移 16 例。选择同期在此因宫颈上皮内瘤样病变(CIN)行宫颈锥切术的病例 32 例(CIN I 15 例, CIN II 8 例, CIN III 9 例)和在门诊行宫颈活检术为正常宫颈者 43 例作为对照。所有病例标本均经组织病理学检查确诊。标本经甲醛固定常规石蜡包埋,5 μ m 连续切片。

1.2 试剂 NF- κ Bp65 兔抗人单克隆抗体购自福建迈新公司,二氨基联苯胺(DAB)购自美国 Sigma 公司,Envision 试剂盒购自美国 DAKO 公司。

1.3 检测方法 免疫组化染色采用 Envision 二步法^[2]。常规脱蜡,放入枸橼酸钠缓冲溶液(10 mmol/L, pH6.0)中,微波炉 170 W 加热 16 min 抗原修复。滴加 NF- κ Bp65 抗体 4 $^{\circ}$ C 过夜。用磷酸盐缓冲液(PBS, pH7.4)漂洗 10 min,山羊抗兔 Envision

二抗(1:100)37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min, DAB 显色,苏木精复染,常规脱水,透明,封片。用 PBS 代替一抗作为阴性对照,用已知骨髓瘤组织切片作为阳性对照。

1.4 结果判定 免疫组化结果判定:阳性细胞为胞浆或胞核着色呈黄色^[3]。NF- κ Bp65 亚单位在肿瘤细胞浆、细胞核均有表达,因为活化的 p65 蛋白只有进入细胞核才能发挥转录调控作用,故阳性细胞数以核染色为准^[4]。

1.5 统计学方法 NF- κ Bp65 的表达量采用 SPSS10.0 统计软件进行 t 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 NF- κ Bp65 的表达 NF- κ Bp65 在宫颈癌、CIN III、CIN II、CIN I 和正常宫颈组织的表达阳性率分别为 67.4%(29/43)、66.7%(6/9)、25.0%(2/8)、6.7%(1/15)、0%(0/43)。正常宫颈组与 CIN I 组比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.31, P > 0.05$);CIN I 组与 CIN II 组比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.27, P > 0.05$);CIN II 组与 CIN III 组比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.49, P > 0.05$);CIN III 组与宫颈癌组比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.39, P > 0.05$),宫颈癌组与正常宫颈组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 54.52, P < 0.001$),宫颈癌组与正常宫颈组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 54.52, P < 0.001$),见表 1。

2.2 NF- κ Bp65 表达与临床病理关系 NF- κ Bp65 在 I a 期的表达阳性率为 33.3%, I b 期为 65.0%, II a 期为 92.9%,三者两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在 G₁₋₂ 的表达阳性率为 57.1%, G₃ 为 72.4%,二者比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.472, P > 0.05$);在鳞癌中的表达阳性率为 68.4%,腺癌为 60.0%,二者比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.017, P > 0.05$);在无盆腔淋巴结转移中的表达阳性率为 43.8%,盆腔淋

巴结转移者为 81.5%，二者比较，差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.511, P < 0.05$)，见表 2。

表 1 NF- κ Bp65 在宫颈癌、CIN 和正常宫颈组织的表达

组别	n	NF- κ Bp65 表达		P
		阳性(n)	阳性率(%)	
正常宫颈组	43	0	0	>0.05
CIN I 组	15	1	6.67	>0.05
CIN II 组	8	2	25.0	>0.05
CIN III 组	9	6	66.7	>0.05
宫颈癌组	43	29	67.4	<0.001

表 2 NF- κ Bp65 表达与临床病理的关系

项目	n	NF- κ Bp65 表达		P
		阳性(n)	阳性率(%)	
临床分期				
I a 期	9	3	33.3	<0.05
I b 期	20	13	65.0	
II a 期	14	13	92.9	
病理分期				
G ₁ ~G ₂	14	8	57.1	>0.05
G ₃	29	21	72.4	
病理类型				
鳞癌	38	26	68.4	>0.05
腺癌	5	3	60.0	
盆腔淋巴结转移				
无	16	7	43.8	<0.05
有	27	22	81.5	

3 讨 论

肿瘤发病机制在分子生物学领域的研究证明许多基因及细胞因子在宫颈癌的演进过程中发挥重要作用。近年来对 NF- κ B 进行的大量研究发现，其是具有多向性转录调节作用的序列特异性 DNA 结合蛋白，调控多种基因的表达，参与细胞增殖、凋亡及细胞因子的产生^[5]。

NF- κ B 是 1986 年 Sen 和 Baltimore 首先从 B 淋巴细胞核提取物中检验出的^[6]，是由两个亚单位构成的二聚体复合物。其中由 p65 和 p50 或 p52 亚单位构成的异二聚体几乎存在于所有真核细胞内。细胞未受到刺激时，NF- κ B 二聚体与其抑制物结合，不具有调节基因转录的能力^[7]。当细胞受到内毒素、过氧化物、细胞毒素、紫外线、离子射线等细胞外信号刺激时，NF- κ B 被“释放”，迅速从细胞质进入细胞核，参与细胞因子、趋化因子、生长因子、急性期蛋白、免疫受体、转录因子等基因的转录^[8]，影响细胞增殖、凋亡，参与肿瘤的发生、发展，同时影响抗肿瘤细胞毒性药物及离子辐射的敏感性。

本研究结果显示，NF- κ Bp65 在宫颈癌、CIN 和正常宫颈组织表达阳性率有明显差异；在宫颈癌中，I a 期、I b 期和 II a

期三者比较，表达阳性率有明显差异，盆腔有、无淋巴结转移的表达阳性率有明显差异，说明 NF- κ B 与宫颈癌的发生、发展和转移有关，并在其中起重要的调节作用。提示利用测定 NF- κ Bp65 含量，可以预测疾病严重程度及预后。本研究结果显示，正常宫颈组与 CIN I 组、CIN I 组与 CIN II 组、CIN II 组与 CIN III 组、CIN III 组与宫颈癌组两两比较，NF- κ Bp65 表达均无明显差别，可能尚需扩大样本量进一步研究，但也从另一个侧面说明宫颈癌的发生、发展是一个循序渐进的过程。早期发现、早期诊断、早期治疗、积极治疗癌前病变可以阻断宫颈癌的发生。

目前关于 NF- κ B 在宫颈癌各个病理分级中的表达是否存在差异的报道各不相同。本研究结果显示，NF- κ Bp65 在宫颈癌中的表达与病理分级无关，要明确 NF- κ Bp65 表达与宫颈癌病理分级的关系可能尚需要更大的样本量来解决。宫颈鳞癌和腺癌之间的表达阳性率无明显差异，这一方面可能因为人类乳头瘤病毒(HPV)是宫颈癌(无论鳞癌还是腺癌)发生的关键因素，所以两者都主要是受 HPV 刺激，使受抑制的 NF- κ B 活化，参与肿瘤的发生；另一方面可能是因为 NF- κ B 几乎存在于所有真核细胞里，参与多种转录调节，所以无论是在鳞癌细胞里还是在腺癌细胞里也都广泛存在，导致 NF- κ B 在鳞癌和腺癌之间的表达阳性率无差别。

总之，有可能通过免疫组化检测方法筛选宫颈癌阳性患者，指导临床宫颈癌患者个体化治疗方案的选择，进一步将导向化疗及靶向治疗的观念引入宫颈癌新辅助化疗领域，为抗肿瘤提供一个新途径。

参考文献

- [1] 顾美皎. 临床妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001;885.
- [2] 马丁, 奚玲. 宫颈癌流行病学及病因学研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2001, 17(5): 61.
- [3] Pahl HL. Activator and targetgenes of Rel/NF- κ B transcription factors[J]. Oncogene, 1999, 18(49): 6853.
- [4] Bhartia AC, Aggarwal BB. Nuclear factor kappa B and cancer: Its role in prevention and therapy[J]. Bicch Phamacol, 2002, 64(6): 883.
- [5] Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequence[J]. Cell, 1986, 46(5): 707.
- [6] Mercurio F, Manning AM. Mutiple signals cinvering on NF- κ B[J]. Current Opinion in Cell biology, 1999, 11(2): 226.
- [7] Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequence[J]. Cell, 1986, 46(5): 707.
- [8] Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination. the control of NF- κ B activity[J]. Annu Rev Immunol, 2002, 18(4): 621.