

· 临床研究 ·

宫颈癌组织中 NF- κ Bp65 的表达及其意义*

赵 硕¹, 高志安^{1△}, 刘 馨²

(1. 辽宁医学院病理学教研室, 辽宁锦州 121000; 2. 辽宁医学院附属第一医院, 辽宁锦州 121000)

摘要:目的 探讨癌基因核转录因子- κ B(NF- κ B)p65 在宫颈癌中的表达及临床意义。方法 应用免疫组化方法检测 65 例宫颈癌组织、110 例上皮内瘤样病变(CIN)组织及 28 例宫颈炎症组织中 NF- κ Bp65 的表达情况。结果 NF- κ Bp65 在宫颈癌组中阳性表达率与宫颈炎症组、宫颈 CIN I ~ II 期及 III 期组的阳性表达率差异有统计学意义。宫颈癌组织中低分化组 NF- κ Bp65 阳性率显著高于高、中分化组, 有淋巴结转移组 NF- κ Bp65 阳性率显著高于无淋巴结转移组。结论 NF- κ Bp65 在宫颈癌中表达上调, 提示其可能与宫颈癌发生、发展密切相关。

关键词: 宫颈肿瘤; NF- κ Bp65; 免疫组织化学

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.12.010

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)12-1171-02

The Expression and Significance of Nuclear Transcription factor κ B p65 in Cervical Cancer*

Zhao Shuo¹, Gao Zhian^{1△}, Liu Xin²

(1. Department of Pathology, Liaoning Medical University; 2. the NO. 1 Hospital Affiliated

Liaoning Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China)

Abstract: Objective To Investigate the expression and clinical significance of tumor gene NF- κ B p65 in cervical cancer. **Methods** Immunohistochemical method was used to detect the expression of NF- κ B p65 in 65 cases of cervical cancer and 110 cases of CIN and 28 cases of cervical inflammatory tissues. **Results** There are significant differences of positive expression rate of NF- κ B p65 among cervical cancer group and cervical inflammation group and cervical dysplasia group CIN I - II and stage III. The positive rate of NF- κ B p65 in poorly differentiated group was significantly higher than the highly differentiated group in cervical cancer, positive rate of NF- κ B p65 in lymph node metastasis group was significantly higher than those without metastasis group. **Conclusion** It is suggested that the high expression of NF- κ B p65 in cervical cancer are associated with the pathogenesis and development of cervical cancer.

Key words: uterine cervical neoplasms; NF- κ Bp65; immunohistochemistry

宫颈癌是危害女性健康的第二大恶性肿瘤, 其发生、发展与一些基因的异常表达密切相关。核转录因子- κ B(NF- κ B)是在 1986 年由 Sen 和 Baltimore^[1] 率先发现并提出, 是近年来颇受关注的一组重要因子, 目前大量的研究表明 NF- κ Bp65 通过转录调节相应基因能促进肿瘤细胞的增殖、浸润和转移^[2-3], 其异常表达与一些恶性肿瘤的发生密切相关^[4-5]。国内目前缺乏对于宫颈癌组织中 NF- κ Bp65 的表达情况的研究。本文应用免疫组织化学染色的方法检测 NF- κ Bp65 在宫颈癌、宫颈上皮内瘤样病变(CIN)及慢性宫颈炎组织中的表达情况, 旨在探讨其与宫颈癌发生发展的关系及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本实验收集辽宁医学院附属第一医院病理科 2009~2011 年宫颈病变手术切除标本共计 203 例, 其中子宫颈鳞癌 65 例, CIN I ~ II 52 例, CIN III 58 例, 慢性宫颈炎 28 例。所有患者术前未行放、化疗治疗。按照国际妇产科联盟(FIGO, 2000 年)宫颈癌的临床分期及病理分级标准, 子宫颈鳞癌 65 例全部为鳞癌类型; 组织学分级高中分化 34 例, 低分化 31 例; 有淋巴结转移 30 例, 无淋巴结转移 35 例。

1.2 方法 免疫组织采用链菌素亲生物素——过氧化酶连接

法(SP 法), 鼠抗人抗体 NF- κ Bp65 是 santa cruze 公司的产品(购自北京中杉生物技术公司), 以 PBS 缓冲液代替一抗作为阴性对照, 用已知的阳性组织切片作为阳性对照, 按照试剂盒说明书步骤操作。

1.3 染色结果判定 NF- κ B p65 蛋白定位于胞浆中, 以出现清晰的棕黄色颗粒为标准。每张免疫组化切片由两位病理医生在高倍镜下随机观察 5 个视野后综合考虑切片中阳性细胞的着色强度与阳性细胞所占同类细胞数百分比两项指标, 半定量的判断结果。评分标准: 无色评为 0 分, 淡黄色评为 1 分, 棕黄色评为 2 分, 棕褐色评为 3 分; 按阳性细胞所占的百分比计分: 阴性计为 0 分, 阳性细胞数小于或等于 10% 计为 1 分, > 10%~50% 计为 2 分, > 50%~75% 计为 3 分, > 75% 计为 4 分; 最后按两者乘积分数评分, ≥ 3 分为阳性, < 3 分则为阴性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件, 各组间率的比较使用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组中 NF- κ Bp65 表达比较 NF- κ Bp65 蛋白在炎症、CIN I ~ II 期、CIN III 期及宫颈癌组中均有阳性表达, 即棕黄色颗粒弥漫分布于胞浆中。宫颈癌组阳性表达率显著高于其他

* 基金项目: 辽宁省科技厅资助项目(2011225015)。△ 通讯作者, E-mail: gaozhian55@163.com。

3 组($\chi^2=41.84, P<0.05$), 见表 1、图 1。

2.2 宫颈癌中 NF- κ Bp65 的表达与临床病理特征的关系 结果显示 NF- κ Bp65 在低分化组其阳性表达率为 83.9%(26/31) 明显高于高中分化组的 52.9%(19/34) ($\chi^2=7.093, P<0.05$)。在有淋巴结转移组, NF- κ Bp65 的阳性表达率为 90%(27/30) 高于无淋巴结转移组的 51.4%(18/35) ($\chi^2=11.282, P<0.05$); 由此提示 NF- κ Bp65 的表达与宫颈癌的分化程度、有淋巴结转移有关。同时本实验发现 NF- κ Bp65 的表达与发病年龄、生长方式无关。

表 1 NF- κ Bp65 在宫颈炎症、宫颈 CIN、宫颈癌组织中表达情况[n(%)]

| 组别 | n | NF- κ Bp65 的阳性表达 | χ^2 | P |
|--------------|----|-------------------------|----------|-------|
| 宫颈炎症组 | 28 | 5(17.9) | | |
| CIN I ~ II 组 | 52 | 11(21.2) | | |
| CIN III 组 | 58 | 15(25.9) | | |
| 宫颈鳞癌组 | 65 | 45(69.2) | 41.84 | <0.05 |

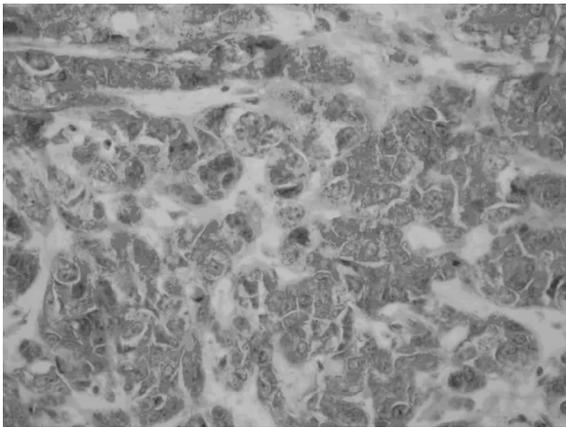


图 1 NF- κ Bp65 在宫颈癌中的阳性表达($\times 40$)

3 讨论

自被发现以来, NF- κ B 的研究大多集中在免疫反应与炎症等方面。近年来, 其与肿瘤的相关性引起了研究者的广泛关注。经过大量研究表明, 其作为普遍存在的多功能转录因子, 它可对一些基因发挥中心性转录调节作用, 以此在细胞癌变过程中发挥作用。

在研究中发现, NF- κ Bp65 表达的上调存在于多种上皮源性恶性肿瘤中^[6], 如乳腺癌^[7]、结肠癌、前列腺癌中都发现了 NF- κ Bp65 的高表达, 由此推测, 其可能使肿瘤发生发展中相关癌基因表达上调, 进而引发肿瘤的发生, 与肿瘤的发生、发展关系密切^[8-10]。

目前, NF- κ Bp65 在宫颈癌中的研究报道各不相同, 本实验的结果显示, NF- κ Bp65 在慢性宫颈炎组、CIN I ~ II 组、CIN III 组及宫颈鳞癌组阳性表达率分别为 17.9%、21.2%、25.9%、69.2%。表达呈梯度变化, NF- κ Bp65 在宫颈鳞癌中阳

性表达率明显高于其他 3 组, 提示该基因可能具有诱导宫颈癌细胞生长的作用^[2-3]。

以往研究表明, 宫颈癌淋巴结转移与其分化程度密切相关, 低分化者盆腔淋巴结转移率显著高于高、中分化。在本实验研究中发现, 宫颈癌组织中低分化组 NF- κ Bp65 阳性表达率高于高、中分化组。有淋巴结转移组 NF- κ Bp65 阳性表达率高于无淋巴结转移组, 差异均有统计学意义。此结果提示 NF- κ Bp65 与宫颈癌的分化程度及淋巴转移密切相关, 并进一步证实了宫颈癌分化程度与淋巴转移的相关性。

综上所述, NF- κ Bp65 的高表达与宫颈癌发生发展存在着密切的相关性, NF- κ Bp65 在宫颈癌组织中的表达可能会为宫颈癌的早期诊断及治疗等提供重要的参考依据。

参考文献:

- [1] Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein NF-Kappa B by a posttranslational mechanism[J]. Cell, 1986, 47(6):921-928.
- [2] Hagemann T, Wilson J, Kulbe H, et al. Macrophages induce invasiveness of epithelial cancer cells via NF-Kappa B and JNK [J]. J Immunol, 2005, 175(2):1197-1205.
- [3] Bernal-Mizrachi L, Lovly CM, Ratner L. The role of NF- κ B-1 and NF- κ B-2-mediated resistance to apoptosis in lymphomas [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(24):9220-9222.
- [4] Perkins ND. NF-Kappa B: tumor promoter or suppressor [J]. Trends Cell Biol, 2004, 14(2):64-69.
- [5] 黄培林. NF- κ B、L κ B 与肿瘤细胞凋亡[J]. 实用癌症杂志, 2001, 16(1):103-105.
- [6] Karin M, Gao Y, Gret ezn FR, et al. NF- κ B in cancer from innocent bystander to major culprit[J]. Nature Reviews, 2002, 21(4):2301-2310.
- [7] Wang W, Abbruzzese JL, Evans DB, et al. The nuclear factor- κ B RelA transcription factor is constitutively activated in human pancreatic adenocarcinoma cells[J]. Clin Cancer Res, 1999, 5(1):119-127.
- [8] Shishodia S, Aggarwsi BB. Nuclear factor-KappaB: a friend or foe in cancer [J]. Biochem Pharmacol, 2004, 68(6):1071-1080.
- [9] 王琼. NF- κ Bp65 蛋白在甲状腺癌中的表达及其与细胞周期的关系[J]. 中国实用医药杂志, 2007, 2(7):26-28.
- [10] 陈远能, 陆永伟, 姜海行, 等. survivin mRNA 和 NF- κ B mRNA 在原发性肝癌中的表达及其意义[J]. 新医学, 2007, 38(6):361-363.

(收稿日期:2011-12-08 修回日期:2012-01-08)