

核因子- B p65 在宫颈癌组织中的表达及意义

张爱萍¹,高英敏¹,张煦²

Expression and Significance of Nuclear Factor- κ B in Cervical Carcinoma

ZHANG Ai-ping¹, GAO Ying-min¹, ZHANG Xu²

1. Department of Gynecology and Obstetrics, 1st Hospital of Lanzhou Medical College, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Pathology, Lanzhou Medical College

Abstract: Objective To investigate the expression of nuclear factor- κ B (NF- κ B) in human cervical squamous carcinoma tissues and cervical adenocarcinoma tissues. **Methods** Immunohistochemical method detection was performed with a special anti p65 monoclonal antibody in 64 cases of cervical squamous carcinoma tissues, 6 cases of adenocarcinoma tissues, 11 cases of cervical intraepithelial neoplasia, 16 cases of cervicitis. **Results** NF- κ B p65 positive expression rate in cervical squamous carcinoma tissues and cervical adenocarcinoma tissues was significantly higher than that in CIN tissues and cervicitis. NF- κ B p65 positive expression rate in carcinoma was correlated to lymphatic metastasis of the trans portation carcinoma. **Conclusion** NF- κ B p65 in cervical carcinoma may play an important role in the development of cervical carcinoma.

Keywords: Nuclear factor- κ B (NF- κ B) p65; Cervical squamous carcinoma tissues; Cervical adenocarcinoma tissues

摘要:目的 探讨 NF- κ B p65 蛋白在宫颈鳞癌及宫颈腺癌组织中表达的意义。方法 采用免疫组织化学方法,用 NF- κ B p65 单克隆抗体检测 64 例宫颈鳞癌组织,6 例宫颈腺癌组织,11 例宫颈上皮内瘤样病变(CIN)组织,16 例慢性宫颈炎组织中 NF- κ B p65 的表达。结果 NF- κ B p65 在宫颈鳞癌和腺癌中的阳性表达明显高于 CIN 和慢性宫颈炎组织,有淋巴转移的癌组织中 NF- κ B p65 的阳性表达率高于无淋巴转移的癌组织。结论 NF- κ B p65 蛋白在宫颈癌的发生发展中起重要作用。

关键词:核因子- B p65; 宫颈鳞癌; 宫颈腺癌

中图分类号:R737.33 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2004)09-0536-02

0 引言

宫颈癌是女性常见的生殖系统肿瘤,严重影响女性健康。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,并有不可忽视的临床用途。近年来对核因子- B (nuclear factor of κ B, NF- κ B) 进行的大量研究发现,NF- κ B 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^[1],在肿瘤的发生发展中起重要作用。但是它在宫颈癌方面的研究国内未见报道,国外报道也少见。本研究应用免疫组织化学技术检测宫颈癌组织中 NF- κ B p65 的表达,以探讨其临床意义。

1 材料与方 法

1.1 标本来源 收集兰州医学院第一附属医院和兰州医学院病理教研室 1997~2002 年存档的 64 例宫颈鳞癌、6 例宫颈腺癌、11 例宫颈上皮内瘤样病

变、16 例慢性宫颈炎组织的石蜡标本,患者术前均未进行放疗或化疗。

1.2 主要试剂与方法 兔抗人 NF- κ B p65 单克隆抗体、SABC 免疫组化染色试剂盒购自武汉博士德生物技术公司。蜡块行 4 μ m 厚度的切片两张,贴于经多聚赖氨酸处理的玻片上,58 $^{\circ}$ C 烘烤 24h,1 张行 HE 染色复查诊断,1 张行免疫组织化学研究,染色方法严格按照 SABC 试剂盒说明书步骤进行。DAB 显色,苏木素复染,中性树脂封固,以 PBS 代替一抗作为阴性对照,用已知阳性切片作阳性对照。

1.3 结果判断 NF- κ B p65 阳性细胞表现为细胞浆出现棕黄色颗粒。在高倍镜下随机观察 10 个高倍视野,每个视野下计数 1000 个细胞,阳性细胞数占全部肿瘤细胞数百分比 $\geq 5\%$ 为表达阳性, $<5\%$ 为表达阴性。

1.4 统计学处理 所有资料均用 SPSS 8.0 软件处理,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 宫颈鳞癌、宫颈腺癌、宫颈上皮内瘤样病变、慢性宫颈炎组织中 NF- κ B p65 单克隆抗体的表达,见

收稿日期:2003-10-27; 修回日期:2004-02-19

作者单位:1.730000 兰州医学院第一附属医院妇产科;
2. 兰州医学院病理学教研室

表 1。

表 1 NF- B p65 在宫颈癌、CIN、慢性宫颈炎中的表达

病理类型	例数	NF- B p65 表达		P
		+	阳性率(%)	
慢性宫颈炎	16	0	0	
CIN	11	2	18.2	<0.05 *
宫颈鳞癌	64	35	54.7	>0.05 **
宫颈腺癌	6	3	50.0	

* 宫颈鳞癌组与 CIN 组间阳性率比较, ** 宫颈腺癌组与宫颈鳞癌组间阳性率比较

2.2 NF- B p65 蛋白表达与宫颈癌淋巴结转移、宫颈分化程度的关系 见表 2。

表 2 NF- B p65 表达与宫颈癌病理临床指标的关系

类型	例数	NF- B p65 表达		P
		+	阳性率(%)	
组织分化程度				>0.05
高分化	11	3	27.3	
中分化	27	14	51.9	
低分化	32	21	65.5	
淋巴结转移				<0.01
有	28	21	75.0	
无	42	17	25.0	

3 讨论

NF- B 可与免疫球蛋白的轻链基因增强子 B 序列 (5'-GGGACTTTCC-3') 特异结合的核蛋白因子^[1]。在哺乳动物中 Rel/NF- B 家族成员有 RelA (p65), RelB, C-Rel, NF- B (p50) 和 NF- B (p52), 细胞中最常见的形式为 p65 及 p50 组成的 Rel/NF- B 异源二聚体^[2]。NF- B 广泛存在于真核细胞内, 细胞未受到刺激时, Rel/NF- B 二聚体与其抑制物 I B 结合, 形成无活性的三聚体, 存在于静止期细胞浆中, 不具有调节基因转录的能力^[1]。当细胞受到内毒素、过氧化物、细胞毒素、紫外线、离子射线等的细胞外信号刺激时, 三聚体复合物中 I B 磷酸化进而泛素化和降解, 于是受其抑制的 NF- B 被“释放”, 迅速从细胞质进入细胞核, 并与基因上 B 位点发生特异结合, 从而参与细胞因子、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^[3], 影响细胞增殖、凋亡, 参与肿瘤的发生发展, 同时, 影

响着抗肿瘤细胞毒性药物及离子辐射的敏感性。

研究表明, NF- B 活性的失控与肿瘤的发生有关, NF- B 能上调与肿瘤发生及进展阶段相关的癌基因, 从而导致肿瘤的发生。对原发前列腺肿瘤组织和前列腺肿瘤株的研究提示 NF- B 活化对细胞抵抗凋亡是必需的^[4], 抑制 NF- B 的活化能减少体外前列腺肿瘤细胞的生长, 导致肿瘤的发生率有明显降低。SovaK 报道, 雌激素受体阴性乳腺癌中, 发现 NF- B 被活化并且与癌细胞的低分化、高转移性有关。

本实验发现 CIN 中 NF- B p65 阳性表达率为 18.2%、16 例慢性宫颈炎中无 1 例 NF- B p65 表达阳性; 宫颈鳞癌组与 CIN 组间阳性率比较差异有显著性 (P < 0.05)。宫颈鳞癌组与腺癌组阳性率无显著差异, 宫颈癌不同分化程度的组织中 NF- B p65 阳性表达率无显著性差异; 肿瘤转移组与肿瘤未转移组间的 NF- B p65 阳性表达率差异有显著性, 提示 NF- B p65 蛋白在宫颈癌的转移中起重要的调节作用, 但与分化程度无关。

许多学者认为, NF- B 促发肿瘤主要与其可以调控细胞分化增殖和细胞凋亡相关基因的表达有关。实验证实, 一些致癌蛋白如 EB 病毒的 LMP-1 蛋白和 Ras 蛋白等, 可激活 NF- B, 抑制 NF- B 的活性可以阻止 Ras 诱导的细胞分化。Pailard 将 I B 的基因转移到 NF- B 高表达的肿瘤细胞中可引起细胞凋亡, 提示 I B 的基因转移可作为一种治疗肿瘤的方法。因此, 可以考虑通过促进 I B 的产生、减少 I B 的降解、抑制 NF- B 活性来调控肿瘤细胞的增殖, 促进肿瘤细胞凋亡, 对 NF- B 相关性肿瘤开辟新的治疗方法。

参考文献:

[1] Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequence [J]. Cell, 1986, 46 (5): 705.
 [2] Baldwin AS Jr. The NF- B and I B proteins: new discoveries and insights [J]. Annu Rev Immunol, 1996, 14 (4): 649-681.
 [3] Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF- B activity [J]. Annu Rev Immunol, 2000, 18 (4): 621-663.
 [4] Herrmann JE, Beham AW, Sarkiss M, et al. Bcl-2 suppresses apoptosis resulting from disruption of the NF- B kappaB survival pathway [J]. Exp Cell Res, 1997, 237 (1): 101.

[编辑: 刘红武; 校对: 安凤]