

核心组蛋白 H2A 与乳腺癌预后相关因素的生存分析

王蓓莉 应明真 蒋马伟 陈光榆 王雅杰

摘要 **目的** 本研究探讨核心组蛋白 (core histone H2A, H2A) 在乳腺癌组织中的表达及相关乳腺癌病例术后生存数据预后因素的分析。**方法** 应用免疫组化 Envision 方法, 检测 97 例乳腺癌组织中 H2A 的表达情况, 回顾性分析患者的临床资料。分别采用 Kaplan - Meier 法进行生存分析, log rank 检验进行生存率比较。选择单因素分析 (log rank 检验) 中有统计意义的变量, 采用 Cox 比例风险回归模型分析患者术后生存数据, 解析影响预后的多种因素, Spearman 相关分析解析其和 H2A 表达强度之间的相关性。**结果** 生存分析显示, H2A 的表达强度对预后无明显影响 ($P > 0.05$)。但值得注意的是, H2A 的表达生存分析在 30 个月左右后出现“有差异”的趋势。对 TNM I ~ II 期和 III ~ IV 期的病例分别行 H2A 表达的亚组分析显示, 两亚组中死亡病例均为 H2A 阴性患者, 并且在 TNM 分期恶性程度更高的 III ~ IV 期中, 所有病例均为 H2A 阴性患者, 无 H2A 阳性患者。Spearman 相关分析结果显示, H2A 的表达强度与 TNM 分期呈负相关 ($r = -0.242, P = 0.026$)。**结论** H2A 的低表达则常常预示着 TNM 分期晚, 更趋于恶性, 并且在 TNM III ~ IV 期中 H2A 的低表达预示着生存率更低。H2A 蛋白的表达可能成为对乳腺癌恶性潜能甄别的指标。

关键词 乳腺癌 免疫组化 H2A 预后

[中图分类号] R737 [文献标识码] A

Survival Analysis of Prognostic Factors A between Core Histone H2 Aand Breast Cancer. Wang Beili, Ying Mingzhen, Jiang Mawei, Chen Guangyu, Wang Yajie. Department of Oncology, Xin Hua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200433, China

Abstract Objective To evaluate the expression and prognostic factors analysis of H2A in breast cancer tissue. **Methods** The expression of H2A was detected by immunohistochemical method of Envision. A clinical data of ninety - seven cases of breast cancer patients were respectively analysed. First, survival analysis was calculated by Kaplan - Meier method, and survival rate was compared by log rank test. Second, we selected statistically significant variables in the single factor analysis (the log rank test). The postoperative survival data and prognostic factors were analyzed by Cox proportional hazards regression model. The correlation between H2A and clinical pathological indicators was analyzed by spearman correlation analysis. **Results** Survival analysis showed the expression intensity of H2A had no obvious effect on the prognosis ($P > 0.05$). But, it was notable that the expression intensity of H2A in survival analysis appeared the tendency of "difference" after 30 months. The cases of TNM stage I - II and stage III - IV were separated to two subgroups and analysed respectively to survey the expression of H2A. The deaths in the two subgroups were both H2A negative. And in the subgroup of TNM stage III - IV which was more malignant, all cases were H2A negative while no H2A positive patients. Spearman correlation analysis showed the expression intensity of H2A was negatively related with TNM staging ($r = -0.242, P = 0.026$). **Conclusion** The lower expression of H2A is often predicting late TNM staging, and tends to be more malignant. And furthermore, in TNM stage III - IV, the lower expression of H2A indicates the poor survival rate. The expression of H2A may become a screened indicator of breast malignant potential.

Key words Breast cancer; Immunohistochemical; H2A; Prognosis

乳腺癌是威胁女性健康最常见的恶性肿瘤, 2008

年全球女性乳腺癌新发病例达 138 万, 占全部女性恶性肿瘤发生率的 22.9%。46 万女性因乳腺癌死亡, 占有女性恶性肿瘤病死率的 13.7%^[1]。我国每年女性乳腺癌发病 16.9 万例, 死亡约 4.5 万例, 是女性第 2 位常见恶性肿瘤^[2]。乳腺癌发生率高, 生存率又普遍较其他大多数癌症高, 使长期生存的乳腺癌患者的数量呈逐年增加态势, 并且其在癌症患者中占有较高的比例。例如在上海, 女性的癌症生存者中乳腺癌患者占比达 1/3^[3]。因此在乳腺癌预防和诊疗过程

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81072175; 81102010; 81372854); 上海市科委基础研究重点项目 (13NM1401504); 上海市重点学科建设项目 (B905)

作者单位: 200092 上海交通大学医学院附属新华医院肿瘤科 (王蓓莉、蒋马伟、陈光榆); 200433 上海, 第二军医大学附属长海医院肿瘤科 (应明真、王雅杰)

通讯作者: 王雅杰, 博士, 主任医师, 教授, 电子邮箱: wangyajie168@gmail.com

中应更倾向于病因学和生存研究。本研究通过对乳腺癌相关基因及表达蛋白的研究,以期进一步了解乳腺癌生物学行为和发病机制,为患者评估预后、制订个体化治疗方案的打下理论基础。本文就 H2A 蛋白在乳腺癌表达和预后相关因素分析做一报道,并简要介绍 H2A 及其与乳腺癌的关系。

资料与方法

1. 一般资料:随机抽取 2010 ~ 2011 年笔者医院住院的 97 例乳腺癌患者术后标本,癌旁组织标本 77 例(距癌缘 > 20mm),病理诊断明确,蜡块保存完整。患者年龄 32 ~ 87 岁,平均年龄 57.26 ± 12.82 岁,年龄 ≤ 60 岁 66 人, > 60 岁 31 人。癌标本中,瘤体直径 ≤ 20mm 59 例, > 20mm 38 例。行乳腺癌改良根治术者 85 例,行肿瘤局部切除术未进行淋巴结清扫者 12 例,在行乳腺癌改良根治术的患者中有淋巴结转移者 29 例,无淋巴结转移者 56 例。组织学分级: I 级 15 例; II 级 75 例; III 级 4 例; 分级不明者 3 例。TNM 分期: I 期 37 例, II 期 37 例, III 期 11 例,分期不明者 12 例。随访至 2013 年 7 月,死亡 6 例。上述病例均为女性患者,患者术前均未接受放射治疗、化学治疗和分子靶向治疗。所有病例组织学分类根据 WHO(2003 年)乳腺肿瘤组织学分类,组织学分级根据(Scarff - Bloom - Richardson, SBR) 分级标准, TNM 分期根据 2009 年 AJCC 第七版乳腺癌分期标准。

2. 免疫组织化学法检测:所用抗体购自 Santa Cruz 公司,试剂盒购自 Dako 公司,免疫组化采用 Envision 法。标本经过 10% 甲醛溶液固定,常规石蜡包埋切片,片厚 4μm,常规 HE 染色。标本的病理诊断均经过双人及以上病理科医生确认。免疫组化检测按说明书要求操作,切片经烤片后,常规二甲苯、乙醇脱蜡至水, pH 值 6.0 柠檬酸抗原修复缓冲液进行高压热修复, 3% H₂O₂ 封闭内源性过氧化物酶,添加一抗,即兔抗人 H2A 多克隆抗体,工作浓度 1: 100, 37℃, 1h。滴加二抗,即 Envision 复合物(即用型), 37℃, 孵育 30min。DAB 显色, 8 ~ 12min。苏木精复染,常规树脂封片。阳性对照采用乳腺癌切片,阴性对照采用 PBS 替代一抗。

免疫组织化学结果判定标准:采用着色强度和阳性细胞百分比法判读结果。着色强度(与背景着色相对比)分级计分标准为:细胞胞质内无着色细胞为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。阳性细胞百分比计分标准为: ≤ 5% 为 0 分, 6% ~ 25% 为 1 分, 26% ~ 50% 为 2 分, 51% ~ 75% 为 3 分, ≥ 76% 为 4 分。两项指标的乘积 ≥ 1 者为阳性。

3. 统计学方法:本研究中涉及的数据应用 SPSS 13.0 软件进行统计、分析,平均年龄参数以均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,根据资料的具体情况采用不同的统计方法:(1)回顾性分析患者的临床资料,采用 Kaplan - Meier 法进行生存分析, log rank 检验进行生存率比较,分析 H2A 的表达强度及其他临床病理指标(发病年龄、瘤体大小、淋巴结转移、组织学分级、TNM 分期、ER、PR、Her - 2、P53、Ki67)对患者预后的影响。以

双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。再选取生存分析中有统计学意义的变量进行 H2A 表达情况的亚组分析。(2)选择单因素分析(log rank 检验)中有统计意义的变量,采用 Cox 比例风险回归模型分析患者术后生存数据(纳入标准: $P \leq 0.05$ 纳入, $P > 1.0$ 剔除),解析影响预后的多种因素。(3)选择单因素分析(log rank 检验)中有统计意义的变量,采用 Spearman 相关分析,分析其与 H2A 表达强度之间是否存在相关性。

结 果

H2A 及其他临床病理参数与患者术后生存率关系见表 1, H2A 阳性组与 H2A 阴性组生存曲线见图 1, TNM 不同期组生存曲线见图 2。

表 1 H2A 及其他临床病理参数与患者术后生存率的关系(单因素分析)

临床病理参数	例数 (死亡例数)	生存率 (%)	P	95% CI
H2A	97(6)	93.8		36.041 ~ 39.057
阴性	70(5)	92.9	0.720	35.737 ~ 39.162
阳性	27(1)	96.3		30.699 ~ 34.560
发病年龄(岁)	97(6)	93.8		36.041 ~ 39.057
≤ 60	66(3)	95.5	0.295	36.205 ~ 39.626
> 60	31(3)	90.3		31.356 ~ 36.383
瘤体直径(mm)	97(6)	93.8		36.041 ~ 39.057
≤ 20	59(3)	94.9	0.397	36.305 ~ 39.574
> 20	38(3)	92.1		33.514 ~ 39.771
淋巴结转移	85(4)	95.3		36.650 ~ 39.427
阴性	56(1)	98.2	0.081	37.521 ~ 40.022
阳性	29(3)	89.7		33.661 ~ 39.667
组织学分级	94(6)	93.6		35.970 ~ 39.046
I 级	15(3)	80	0.012	26.145 ~ 36.361
II ~ III 级	79(3)	96.2		36.858 ~ 39.613
TNM 分期	85(4)	95.3		36.650 ~ 39.427
I ~ II 期	74(1)	98.6	0.000	37.938 ~ 39.899
III ~ IV 期	11(3)	72.7		26.376 ~ 39.080
ER	97(6)	93.8		36.130 ~ 39.069
阴性	22(3)	86.4	0.042	29.434 ~ 39.520
阳性	75(3)	96		37.125 ~ 39.627
PR	97(6)	93.8		36.130 ~ 39.069
阴性	38(4)	89.5	0.045	33.443 ~ 39.208
阳性	59(2)	96.6		37.364 ~ 39.799
Her - 2	97(6)	93.8		36.130 ~ 39.069
阴性	90(4)	95.6	0.026	36.793 ~ 39.452
阳性	7(2)	71.4		25.672 ~ 40.676
P53	91(5)	94.5		36.403 ~ 39.245
阴性	51(3)	94.1	0.823	33.697 ~ 37.065
阳性	40(2)	95		35.766 ~ 39.950
Ki67	90(5)	94.4		36.270 ~ 39.235
阴性	16(2)	87.5	0.295	28.925 ~ 34.679
阳性	74(3)	95.9		36.665 ~ 39.660

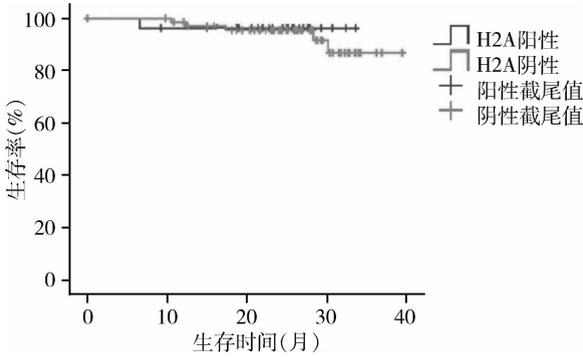


图1 H2A 阳性组与 H2A 阴性组生存曲线

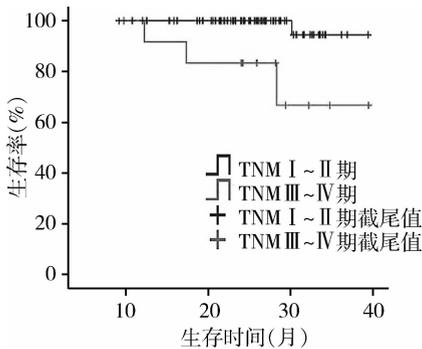


图2 TNM I ~ II 期组与 TNM III ~ IV 期组生存曲线

对 TNM I ~ II 期和 III ~ IV 期的病例分别行 H2A 表达的亚组分析。具体见表 2。

表 2 对 TNM I ~ II 期组和 III ~ IV 期组的病例分别行 H2A 表达的亚组分析

临床病理参数	例数(死亡例数)	生存率(%)
TNM I ~ II 期	74(1)	98.6
H2A 阴性	50(1)	98
H2A 阳性	24(0)	100
TNM III ~ IV 期	11(3)	72.7
H2A 阴性	11(3)	72.7
H2A 阳性	0(0)	100

Spearmen 相关分析结果显示, H2A 的表达强度与 TNM 分期呈负相关 ($r = -0.242, P = 0.026$)。TNM 分期越早, H2A 表达的越活跃, 表达强度越高。具体见表 3。

表 3 H2A 的表达强度与 TNM 分期之间的相关分析

TNM 分期	n	H2A		r	P
		阴性	阳性		
I ~ II 期	74	50	24	-0.242	0.026
III ~ IV 期	11	11	0		
合计	85	61	24		

讨 论

真核细胞中染色质的基本单位是核小体, 包括 200bp 左右的 DNA、一个组蛋白八聚体及一个分子的组蛋白 H1。组蛋白八聚体由 H2A、H2B、H3 和 H4 (每种各 2 分子) 组成, 位于核小体内, 构成核心组蛋白, DNA 分子以左手螺旋缠绕四周。相邻核心组蛋白之间为连接 DNA, 由组蛋白 H1 和非组蛋白构成。2000 年, “组蛋白密码”的学说较系统性地由 Allis 等首先提出。组蛋白翻译后有多种共价修饰方式, 它们作为一种语言或标记, 即为“组蛋白密码”。一组特定的蛋白复合物具有特殊结构域能对“组蛋白密码”进行识别和解读, 并且其具有不同的转移酶活性, 这些转移酶诸如乙酰化和去乙酰化酶, 甲基化和去甲基化酶等。蛋白复合物识别“组蛋白密码”后, 将其翻译成一种特定的染色质状态, 以对特定基因的表达进行调控。

乙酰化是组蛋白最广泛的修饰方式, 对染色质结构、基因转录调控及细胞分化有重要作用。组蛋白乙酰化是可逆的, 乙酰化状态由组蛋白乙酰基转移酶 (histone acetyltransferases, HATs) 和组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 的活性共同决定^[4]。研究显示, 在乳腺癌细胞中 HDAC1 的表达和雌激素孕激素受体表达相关, 且表达水平能更好的预测无病存活率, 并可作为一项独立的预后因素^[5,6]。近年来, 组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitor, HDACi) 的抗肿瘤特性逐渐被广泛认同, 成为新的研究热点。有研究表明, HDACi 通过提高组蛋白的乙酰化程度, 进而抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) mRNA 的表达, 阻碍新生血管形成^[7]。在 Her-2 过表达的乳腺癌细胞中, HDACi 能增加 Her-2 mRNA 衰减及其蛋白降解从而消耗 Her-2。同时加速化疗药物如曲妥珠单抗、多西他赛、吉西他滨、埃博霉素 B 所诱导的细胞凋亡^[6,8]。

组蛋白甲基化是表观遗传修饰的重要方式之一, 在基因转录的激活和抑制及 DNA 损伤修复等过程中发挥调节作用。催化组蛋白甲基化的酶根据甲基化发生的部位不同 [赖氨酸 (K) 残基和精氨酸 (R) 残基], 分为蛋白质精氨酸甲基转移酶 (protein arginine methyltransferase, PRMTs) 和组蛋白赖氨酸甲基转移酶 [histone lysine (K) methyltransferase, HKMTs]。2007 年, 由 Cheung 等^[9]首先发现 PRMTs 的功能与肿

瘤发生有关。异常的精氨酸甲基化常导致基因表达的不稳定性,有研究证实结肠癌和淋巴瘤与 PRMT1 表达有关^[10,11]。HKMTs 的过表达亦与多种肿瘤的形成和增殖有关,如在乳腺癌和前列腺癌中 HKMTs 的过表达^[12]。2004 年第一个组蛋白去甲基化酶被发现,即赖氨酸特异性去甲基化酶 1 (lysine specific demethylase 1, LSD1), 该酶能特异地去除 H3K4 上的甲基化修饰。由此揭示了组蛋白甲基化的可逆性和动态变化。组蛋白甲基转移酶与去甲基化酶的相互作用失去平衡,可能使基因转录异常,导致肿瘤的发生。进一步研究证实,乳腺癌组织中 LSD1 表达明显低于正常乳腺组织,显示 LSD1 可抑制乳腺癌的侵袭和转移^[13]。

H2AX 是组蛋白 H2A 的一种变体,于 1980 年第一次被识别为核心蛋白 H2A 的同形物。H2AX 的独特之处是位于 C 端尾部的一个保守的丝氨酸残基。当细胞受到 DNA 损伤尤其是 DNA 双链断裂 (double-strand break, DSB) 时,该丝氨酸残基迅速被磷酸化,形成 γ H2AX,以募集修复因子,协同修复 DNA 损伤。当 DNA 损伤修复后, γ H2AX 又及时去磷酸化。多项研究显示, γ H2AX 水平升高作为活化 DNA 损伤反应 (DNA damage response, DDR) 是癌前病变、肿瘤组织和培养的肿瘤细胞的一个共同特征^[14,15]。另有研究证实,热疗、阿霉素 (adriamycin, ADM)、甲基莲心碱 (neferine, Nef) 联合应用,能明显抑制耐药乳腺癌细胞的增殖,使其 γ H2AX 表达升高, DNA 损伤增加。鉴于 H2AX 磷酸化在抑制细胞增殖和加速细胞凋亡时发挥关键性作用, H2AX 被认为是一种肿瘤抑制蛋白。

近年来,随着我国经济发展和人民生活水平提高,女性的生活方式、饮食习惯也随之改变,工作压力加大,估计未来女性乳腺癌的病死率、发生率仍会继续上升。根据世界卫生组织国际癌症研究中心 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 估计,至 2030 年,我国女性乳腺癌死亡人数 7.0 万例,死亡人数增幅可达 47.94%,发病人数 23.4 万例,发病人数增幅将较 2008 年增长 31.15%^[2]。因此对于乳腺癌的防控任务艰巨,责任重大。组蛋白作为构成核小体的重要成分,在表观遗传上,肩负着重要载体的作用,其翻译后的多种共价修饰方式,即“组蛋白密码”,控制着基因的转录和表达的开合,并且各种修饰方式之间的相互影响和作用也日渐受关注。乳腺癌的致病机制非常复杂,其发生、发展、转移是由多

基因、多步骤共同参与的过程。组蛋白在基因转录的激活和抑制以及 DNA 损伤修复等过程中发挥作用,从而对乳腺癌的发生和发展产生重要影响,并且对乳腺癌的治疗,药物协同治疗,放化疗联合治疗,克服 MDR 以及新药的研究及评估有着潜在且广泛的应用前景。对 H2A 蛋白的相关免疫组化在组织学水平的研究在国内外相关的报道甚少,而对其进行预后因素的分析目前尚未报道。

检测基因的蛋白表达水平并分析其与临床病理参数之间的相关性,评测肿瘤的生物行为,有利于对患者进行个体化诊疗。组织芯片是近年来发展起来的以形态学为基础的分子生物学新技术。并且具有体积小、标准化、平行性、高通量,大样本、节省试剂和时间等优点。免疫组化 Envision 法为两步法,一抗和二抗结合充分,敏感度高,且具有放大作用;一次孵育,无内源性生物素和特异性染色干扰,染色背景浅,观察效果好;简便快速易操作。在本研究中,将组织芯片技术和免疫组化 Envision 法结合,并应用于 H2A 蛋白的检测,分析其表达情况及和预后因素的分析。

本研究结果显示:(1) H2A 的表达强度对预后无明显影响 ($P = 0.720$, $P > 0.05$): 值得注意的是,虽然 H2A 的表达生存分析结果显示无差异,但在 30 个月左右后出现“有差异”的趋势 (图 1)。考虑受观察时间有限,病例数有限所致。TNM 分期 ($P = 0.000$)、ER ($P = 0.042$)、PR ($P = 0.045$) 生存分析均显示 $P < 0.05$,有统计学意义。并且 TNM 分期 I ~ II 期的生存率明显高于 III ~ IV 期,ER 阳性、PR 阳性患者生存率明显高于阴性患者,均和临床常识相符合,故 TNM 分期、ER、PR 是影响预后的因素。组织学分级 ($P = 0.012$) 和 Her-2 ($P = 0.026$) 的生存分析中,虽然 P 均 < 0.05 ,有统计学意义,但生存率组织学 2 ~ 3 级高于 1 级,Her-2 阴性高于阳性均和已知的乳腺癌预后规律不符合,考虑为样本病例数少引起的偏差所致。故本研究中组织学分级、Her-2 不考虑作为影响预后的因素,其对预后的影响仍需扩大样本量继续探讨。而发病年龄、瘤体大小、淋巴结转移、P53、Ki67 未显示对预后有明显影响。(2) 鉴于 TNM 分期 I ~ II 期的生存率明显高于 III ~ IV 期,再对 TNM I ~ II 期和 III ~ IV 期的病例分别行 H2A 表达的亚组分析:结果显示,两亚组中死亡病例均为 H2A 阴性患者,并且在 TNM 分期恶性程度更高的 III ~ IV 期中,所有病例均为 H2A 阴性患者,无 H2A 阳性患者。虽然因此

无法做生存曲线的图示,但在Ⅲ~Ⅳ期中 H2A 阴性和 H2A 阳性表达对患者生存的影响显而易见。(3) Spearman 相关分析结果显示, H2A 的表达强度与 TNM 分期呈负相关 ($r = -0.242, P = 0.026$)。TNM 分期越早, H2A 表达的越活跃,表达强度越高。总结以上分析结果, H2A 的低表达则常常预示着 TNM 分期晚,更趋于恶性,并且在 TNM Ⅲ~Ⅳ期中 H2A 的低表达预示着生存率更低。随着样本的积累和随访时间的延续,可能进一步明确 H2A 对患者预后的影响。因此 H2A 蛋白的表达可能成为对乳腺癌恶性潜能甄别的指标。

当前在上海地区,乳腺癌诊断时分期约 1/3 为 I 期患者, II 期患者接近 50%, III、IV 期患者合计约占 15%。对比美国相关资料,其主要差别在于美国 I 期患者所占比例低 10%^[3],因此患者诊断时的分期还有提早的空间。并且也为我们今后的研究及临床工作提出了新的目标和挑战。希望今后继续严密随访,获得更多的临床数据,深入研究 H2A 蛋白及其不同结构修饰方式的相关分子机制,更早地发现、诊断乳腺癌,确切地评估预后。

参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base N0. 10. [EB/OL]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 10/05/2013
- 2 张敏璐,黄哲宙,郑莹. 中国 2008 年女性乳腺癌发病、死亡和患病情况的估计及预测[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(10): 1049-1051
- 3 郑莹,吴春晓,张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 561-569
- 4 冯川,田杰. 组蛋白乙酰化对细胞分化的调控及其机制[J]. 国际

- 遗传学杂志, 2009, 32(1): 32-36
- 5 Krusche CA, Wufing P, Kersting C, et al. Histone deacetylase - 1 and - 3 protein expression in human breast cancer: a tissue microarray analysis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 90(1): 15-23
- 6 黄强,谢明均. 组蛋白去乙酰化与乳腺癌的影响研究进展 [J]. 西南军医, 2013, 15(3): 288-291
- 7 张志华,刘鹏,赵蕾,等. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂抗血管新生机制的体内研究 [J]. 江苏医药, 2013, 39(14): 1630-1632, 封 3
- 8 Fuino L, Bali P, Wittmann S, et al. Histone deacetylase inhibitor LAQ824 down - regulates Her - 2 and sensitizes human breast cancer cells to trastuzumab, taxotere, gemcitabine, and epothilone B [J]. Mol cancer Ther, 2003, 2(10): 971-984
- 9 Cheung N, Chan LC, Thompson A, et al. Protein arginine methyltransferase dependent oncogenesis [J]. Nat Cell Biol, 2007, 9(10): 1208-1215
- 10 Mathioudaki K, Papadokostopoulou A, Scorilas A, et al. The PRMT1 gene expression pattern in colon cancer [J]. Br J Cancer, 2008, 99(12): 2094-2099
- 11 谢洪强,张轶文,张伟,等. 组蛋白甲基化调控淋巴瘤 PRDM1 基因表达的研究 [J]. 内科理论与实践, 2011, 6(1): 44-47
- 12 赵俊龙,秦鸿雁,韩骅. 组蛋白甲基转移酶的研究进展 [J]. 国际遗传学杂志, 2011, 34(3): 141-147
- 13 Wang GG, Song JK, Wang ZX, et al. Haematopoietic malignancies caused by dysregulation of achromatin - binding PHD finger [J]. Nature, 2009, 459(11): 847-851
- 14 Lu J, Wei Q, Bondy ML, et al. Genetic variants in the H2AFX promoter region are associated with risk of sporadic breast cancer in non - Hispanic white women aged < or = 55 years [J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 110(2): 357-366
- 15 陈丽萍,朱小年. DNA 损伤修复过程中 H2AX 磷酸化的调控及其意义 [J]. 癌变·畸变·突变, 2011, 23(2): 148-151

(收稿日期: 2014-03-27)

(修回日期: 2014-04-16)

抗菌骨修复材料 HAPw/n - ZnO 在拔牙位点保存中的实验研究

李 洋 王 刚 金建烽 袁艳波 张文云 黄明华 陈庆华

摘 要 目的 探讨局部应用 HAPw/n - ZnO 对兔拔牙创愈合的影响。**方法** 选用健康大耳白兔 45 只,雌雄不限,随机分为实验组 (HAPw/n - ZnO) 15 只、阳性对照组 (Bio - oss 骨粉组) 15 只和阴性对照组 (空白组) 15 只;拔除右下颌中切牙后,实验组即刻植入 HAPw/n - ZnO 复合材料,阳性对照组植入 Bio - oss 骨粉,阴性对照组不作任何处理,术后于 1、2、4、8、12 周分别处死 3

基金项目:国家自然科学基金资助项目(619220120058)

作者单位:650032 中国人民解放军成都军区昆明总医院口腔科、昆明医科大学教学医院(李洋、王刚、金建烽、袁艳波、张文云);650041 昆明理工大学(张文云、黄明华、陈庆华)

通讯作者:张文云,博士,主任医师,电子信箱:wenyunzh88@126.com