

结构的改变有关^[10]。2型糖尿病绝经后女性患者高同型半胱氨酸导致骨钙素升高,是否参与了骨皮质结构异常,骨钙素升高与机体的其他内分泌代谢器官代谢功能有无关系,背后的分子机制如何,需要更多的研究探索。2型糖尿病合并高同型半胱氨酸血症绝经期女性患者,使用B族维生素治疗高同型半胱氨酸血症后,该类患者骨钙素水平如何变化,对骨质疏松及骨折的发生率有何影响,有待于开展大样本临床试验进一步证明。

综上所述,2型糖尿病绝经期女性患者血同型半胱氨酸与血清骨钙素呈正相关,高同型半胱氨酸血症组骨钙素水平更高,高同型半胱氨酸血症会影响2型糖尿病绝经期女性患者的骨钙素代谢。

参考文献

- 1 Shao J, Wang Z, Yang T, *et al.* Bone regulates glucose metabolism as an endocrine organ through osteocalcin[J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015:967673
- 2 Ippei K, Toshitsugu S. The relationship between bone and glucose/lipid metabolism[J]. *Clinical Calcium*, 2013, 23(2):181-188
- 3 Kyung LN, Hideaki S, Eiichi H, *et al.* Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton[J]. *Cell*, 2007, 130(3):115-122
- 4 Gerdhem P, Ivaska K K, Isaksson A, *et al.* Associations between ho-

- mocysteine, bone turnover, BMD, mortality, and fracture risk in elderly women[J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(1):127-134
- 5 Vacek TP, Kalani A, Voor MJ, *et al.* The role of homocysteine in bone remodeling[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(3):579-590
- 6 Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association[J]. *Circulation*, 1999, 99(1):178-182
- 7 De Liefde II, Van der Klift M, De Laet C, *et al.* Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study[J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16(12):1713-1720
- 8 Chen HL, Deng LL, Li JF. Prevalence of osteoporosis and its associated factors among older men with type 2 diabetes. [J]. *Int J Endocrinol*, 2013(1):135-147
- 9 Vijayan V, Khandelwal M, Manghani K, *et al.* Homocysteine alters the osteoprotegerin/RANKL system in the osteoblast to promote bone loss: pivotal role of the redox regulator forkhead O1[J]. *Free Radi Biol Med*, 2013, 61:72-84
- 10 Jianbo L, Zhang H, Yan L, *et al.* Homocysteine, an additional factor, is linked to osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes[J]. *J Bone Miner Metab*, 2014, 32:718-724

(收稿日期:2016-03-22)

(修回日期:2016-04-21)

SIRT-1 和 NF- κ B 在小细胞肺癌中的表达及其意义

郭子君 齐晓丹

摘要 目的 探讨沉默信息调节因子2相关酶-1(SIRT-1)、核因子- κ B(NF- κ B)在小细胞肺癌(SCLC)中的表达及其与临床特征的相关性,分析其与临床预后的关系。**方法** 采用SP法免疫组化检测79例局限期小细胞肺癌癌组织和69例癌旁正常肺组织中SIRT-1和P65的表达情况,结合临床资料进行相关性分析。采用电话形式进行随访,利用Kaplan-Meier曲线进行单因素生存分析,生存率比较采用Log-rank检验。**结果** SCLC癌组织中,SIRT-1($\chi^2=38.581, P=0.000$)和P65($\chi^2=26.348, P=0.000$)的表达率均显著高于癌旁正常肺组织,与术前血清NSE水平呈正相关($\chi^2=6.707, P=0.010$ 和 $\chi^2=4.017, P=0.045$)。SCLC癌组织中,SIRT-1与P65的表达呈低度正相关($r=0.223, P=0.042$)。SCLC中,SIRT-1表达阴性($\chi^2=15.117, P=0.000$)、P65表达阴性($\chi^2=3.971, P=0.046$)的患者,预后更好。**结论** SIRT-1和NF- κ B在SCLC患者的发生、发展过程中起到促进作用,并且可能与术后患者的预后相关。

关键词 小细胞肺癌 SIRT-1 NF- κ B 预后分析

中图分类号 R734

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.039

Expression and Significance of SIRT-1 and NF- κ B in Small Cell Lung Cancer. Guo Zijun, Qi Xiaodan. Shengjing Hospital of China Medical University, Liaoning 110020, China

Abstract Objective To investigate the expression and correlation of SIRT-1 and NF- κ B in small cell lung cancer, and to analyze the relationship between the expression and clinical features and clinical prognosis. **Methods** SP immunohistochemistry was used to

作者单位:110004 沈阳,中国医科大学附属盛京医院

通讯作者:郭子君,电子信箱:1402331001@qq.com

detect the expression of SIRT-1 and P65 in 79 selected cases of limited stage small cell lung cancer tissues and 69 cases of normal lung tissues, and to analyze the relationship between the expression and clinical prognosis, according to the clinical data. Follow up by telephone, and use the *Kaplan-Meier* curves to conduct univariate survival analysis, while survival rate was compared with *Log-rank* test.

Results The expression of SIRT-1 ($\chi^2 = 38.581, P = 0.000$) and P65 ($\chi^2 = 26.348, P = 0.000$) were both significantly higher than those of normal lung tissues, and there was positive correlation between the expression of them and NSE level before surgery ($\chi^2 = 6.707, P = 0.010$ and $\chi^2 = 4.017, P = 0.045$). There was lowly positive correlation between the expression of SIRT-1 and P65 ($r = 0.223, P = 0.042$). The patients with the low expression of SIRT-1 ($\chi^2 = 15.117, P = 0.000$) and P65 ($\chi^2 = 3.971, P = 0.046$) had a better prognosis. **Conclusion** SIRT-1 and P65 played a role in promoting the occurrence and development of SCLC patients, and might be related to the prognosis of patients after surgery.

Key words Small cell lung cancer; SIRT-1; NF- κ B; Risk factor

小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 约占肺癌总数的 13%, 可分为局限期 (肿瘤局限于一侧胸腔, 与原发灶覆盖同一放射野) 和广泛期 (超过局限期范围)^[1]。患者确诊时只有约 20% 属于局限期, 而其中只有少部分患者能够接受外科手术治疗^[1]。由于 SCLC 倍增时间短及容易早期远处转移的特点, 预后极差^[2,3]。

核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是一种普遍存在于体内多种细胞的核转录因子, 参与炎症反应、细胞增殖、分化和凋亡等多种生物学效应^[4,5]。P65 作为 NF- κ B 家族成员之一, 其含量最为丰富, 功能最为重要。目前, 越来越多的研究表明, NF- κ B 在多种肿瘤中高表达, 对肿瘤的发生、发展具有重要作用^[6-8]。

沉默信息调节因子 2 相关酶-1 (silent information regulator of transcription, SIRT-1) 是一种依赖烟碱腺嘌呤二核苷酸的Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶, 去乙酰化修饰多种组蛋白及 NF- κ B、P53 等非组蛋白, 参与细胞的能量代谢、增殖、凋亡等过程^[9,10]。研究表明, SIRT-1 在肿瘤细胞中表达上调, 提示可能在肿瘤发生、发展中起重要作用^[9-11]。

本研究应用链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连结 (streptavidin-peroxidase, SP) 法免疫组化检测 79 例术后的局限期 SCLC 癌组织及 69 例癌旁正常肺组织中 SIRT-1 和 P65 的表达情况, 并结合临床资料进行相关性分析, 结合随访资料进行预后分析, 探讨 SCLC 术后独立的预后危险因素。

材料与方法

1. 标本来源: 标本来源于笔者医院肿瘤科 2004 年 1 月~2014 年 1 月收治的术后局限期小细胞肺癌患者。所有病例临床资料完整, 术前均未行化放疗等相关抗肿瘤治疗, 所有切片标本均经病理确诊。共纳入 79 例癌组织标本作为实验组, 其中, 男性 55 例, 女

性 24 例; 肿瘤位于左肺 44 例, 右肺 35 例; 患者确诊年龄 ≤ 60 岁 50 例, > 60 岁 29 例; 肿瘤最大径 < 3 cm、3~7 cm、 > 7 cm 分别为 38、31、10 例; 区域淋巴结转移 N₀、N₁、N₂ 分别为 24、23、32 例; 术前血清糖分解烯醇酶 (2-phospho-D-glycerate hydrolase, NSE) 水平正常 34 例, 升高 45 例。另设 69 例癌旁正常肺组织标本作为对照组。所有标本均经 4% 多聚甲醛固定, 石蜡包埋, 标本连续切片, 切片厚度为 4 μ m。

2. 主要试剂: 鼠抗人 SIRT-1 抗体和兔抗人 NF- κ B (P65) 抗体购自美国 Abcam 公司, 鼠和兔 SP 二抗试剂盒, 二氨基联苯胺 (3,3'-diaminobenzidine, DAB) 试剂盒购自北京中杉金桥公司, 磷酸缓冲盐溶液 (phosphate buffer saline, PBS) 等。

3. 研究方法: 采用 SP 法免疫组化。石蜡切片经二甲苯及梯度乙醇脱蜡水化, 蒸馏水、PBS 洗涤; 滴加 3% H₂O₂ 灭活内源性过氧化物酶, 室温孵育 1h, PBS 洗涤; 柠檬酸修复液微波加热抗原修复 15min 后缓慢冷却至室温, PBS 洗涤; 滴加非免疫血清, 室温封闭 2.5h; 滴加一抗 (空白组滴加 PBS, SIRT-1 组滴加 SIRT-1 1:400 稀释, NF- κ B 组滴加 NF- κ B 1:500 稀释), 4℃ 冰箱孵育过夜; 室温放置 30min, PBS 洗涤; 滴加二抗, 室温孵育 1h, PBS 洗涤; 滴加辣根酶标记链霉卵白素工作液, 室温孵育 1h, PBS 洗涤; DAB 显色 40s, 自来水终止显色, 蒸馏水漂洗; 浸泡于苏木素中核复染, 自来水冲洗, 蒸馏水洗涤; 放入梯度乙醇及二甲苯中脱水, 中性树胶封片, 观察拍照。统计患者的临床资料, 包括性别、确诊年龄、肿瘤部位、肿瘤直径、区域淋巴结转移、术前血清 NSE 水平等。采用电话形式进行随访 (住院患者在院观察), 排除随访时间不足 3 个月失访的患者, 最后共有 75 例患者纳入预后生存分析。随访截止日期为 2016 年 3 月, 总体生存期 (overall survival, OS) 以月为单位。

4. 免疫组化结果判定: SIRT-1、NF- κ B 阳性表

现为黄色颗粒。SIRT-1 阳性定位于细胞核及细胞质, NF- κ B 阳性定位于细胞核。由 2 位有丰富病理阅片经验的研究者进行双盲阅片, 随机选取 5 个高倍视野($\times 400$), 依据阳性细胞比率及着色深度分别评定: ①阳性细胞比率评分: 阳性细胞占总细胞数的比率 0~10% 计 0 分, 10%~25% 计 1 分, 25%~50% 计 2 分, >50% 计 3 分; ②着色深度评分: 不着色计 0 分, 淡黄色计 1 分, 棕黄色计 2 分, 褐黄色计 3 分; 总分 = 阳性细胞比率评分 $\times$ 着色深度评分: <3 分为阴性(-), ≥ 3 分为阳性(+).

5. 统计学方法: 采用 SPSS 19 进行统计分析。定性资料采用 χ^2 检验, 相关分析采用 Pearson 检验; 采

用 Kaplan-Meier 曲线进行单因素生存分析, 生存率比较采用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. SIRT-1 和 P65 在小细胞肺癌组织与癌旁正常肺组织的表达情况: SIRT-1 和 P65 在小细胞肺癌组织及癌旁正常肺组织中均有表达(图 1)。小细胞肺癌组织中 SIRT-1 的阳性表达率明显高于癌旁正常肺组织, 差异有统计学意义($\chi^2 = 38.581, P = 0.000$); 癌组织中的 P65 的阳性表达率明显高于癌旁正常肺组织, 差异有统计学意义($\chi^2 = 26.348, P = 0.000$, 表 1)。

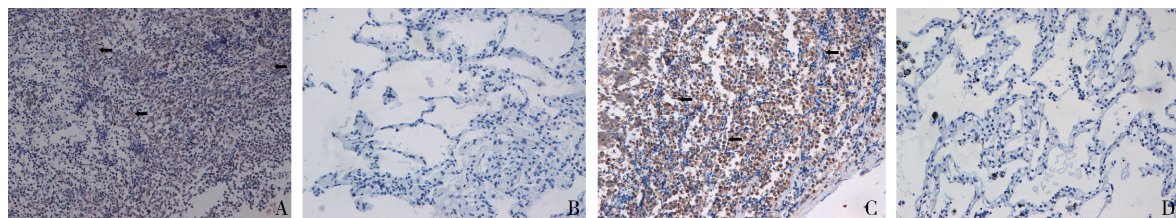


图 1 SIRT-1 和 P65 在小细胞肺癌组织及癌旁正常肺组织中的表达 (SP, $\times 200$)

A. 小细胞肺癌组织中 SIRT-1 表达; B. 癌旁组织中 SIRT-1 表达; C. 小细胞肺癌组织中 P65 表达; D. 癌旁正常肺组织 P65 表达。A 箭头所指为胞质或胞核染色; C 箭头所指为胞核染色

表 1 SIRT-1、P65 在小细胞肺癌组织及癌旁正常肺组织中的表达

组织	SIRT-1			P65		
	(-)	(+)	阳性率 (%)	(-)	(+)	阳性率 (%)
SCLC 癌组织	17	62	78.5	34	45	57.0
癌旁正常肺组织	50	19	27.5	58	11	15.9
χ^2	38.581			26.348		
P	0.000			0.000		

2. 小细胞肺癌组织中 SIRT-1 和 P65 的表达水平的相关性分析: 小细胞肺癌组织中, SIRT-1 和 P65 的表达呈低度正相关($r = 0.223, P = 0.042$, 表 2)。

表 2 P65 在小细胞肺癌组织中的相关性分析

组织	(-)	(+)	r
Sirt1 (-)	11	6	0.223
(+)	23	39	

3. SIRT-1 和 P65 在小细胞肺癌中的表达与临床特征的关系: 小细胞肺癌组织中 SIRT-1 的表

达水平与术前血清 NSE 水平($\chi^2 = 6.707, P = 0.010$)呈正相关, 而与性别、确诊年龄、肿瘤部位、肿瘤直径和区域淋巴结转移无关(P 均 > 0.05)。P65 的表达水平与术前血清 NSE 水平($\chi^2 = 4.017, P = 0.045$)呈正相关, 而与性别、确诊年龄、肿瘤部位、肿瘤直径和区域淋巴结转移无关(P 均 > 0.05 , 表 3)。

4. SIRT-1 和 P65 在小细胞肺癌中的表达与临床预后的关系: 79 例患者中, 4 例患者在后期随访过程中失访, 最后共纳入 75 例患者进行预后分析。其中, 有 61 例死亡, 14 例删失; 患者总体中位生存期为 19.8 个月(图 2), 95% CI: 14.8~24.8 个月; 1、2、3 年生存率分别为 79.7%、44.3%、18.3%。小细胞肺癌中, SIRT-1 表达阳性的患者, OS 明显短于表达阴性的患者(17.4 个月 vs 38.8 个月), 差异有统计学意义($\chi^2 = 15.117, P = 0.000$, 图 3); P65 表达阳性的患者, OS 短于表达阴性的患者(18.1 个月 vs 24.8 个月), 差异有统计学意义($\chi^2 = 3.971, P = 0.046$, 图 4)。

表3 SIRT-1和P65的表达与临床特征的关系

项目	SIRT-1				P65			
	(-)	(+)	χ^2	P	(-)	(+)	χ^2	P
性别								
男性	12	43	0.010	0.922	26	29	1.324	0.250
女性	5	19			8	16		
肿瘤部位								
左肺	9	35	0.067	0.796	20	24	0.237	0.627
右肺	8	27			14	21		
确诊年龄(岁)								
≤60	12	38	0.496	0.481	22	28	0.051	0.821
>60	5	24			12	17		
肿瘤直径(cm)								
<3	7	31	0.567	0.753	16	22	1.424	0.491
3~7	8	23			12	19		
>7	2	8			6	4		
区域淋巴结转移								
N ₀	7	17	2.657	0.265	8	16	4.305	0.116
N ₁	6	17			14	9		
N ₂	4	28			12	20		
术前血清NSE水平								
正常	12	22	6.707	0.010	19	15	4.017	0.045
升高	5	40			15	30		

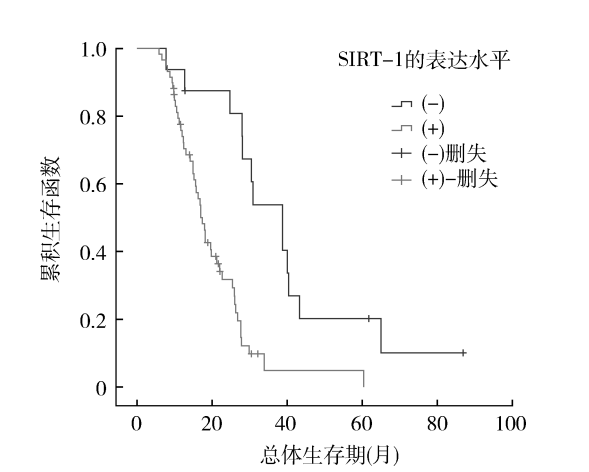
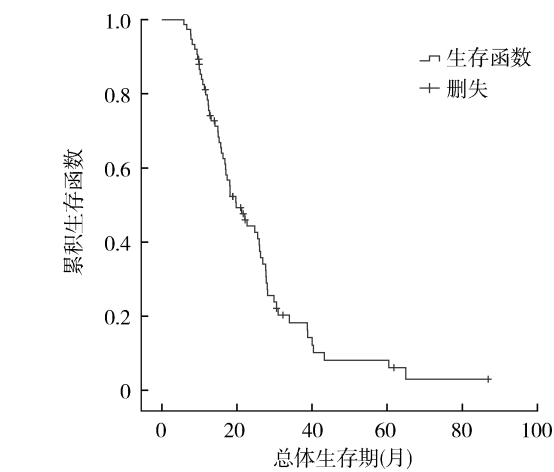


图2 局限期小细胞肺癌术后的总体中位生存期(月)

图3 不同SIRT-1表达水平患者的总体生存期(月)

讨 论

小细胞肺癌是一种神经内分泌肿瘤,是肺癌中恶性程度最高的类型,其生物学特征主要为分化程度差,倍增时间短,较早发生浸润和远处转移,中位生存期短,对化放疗敏感,总体预后差^[1,2]。小细胞肺癌的治疗水平,在近几十年来处于平台期,仅在同步放化疗和全脑预防性放疗方面取得了一些进展,目前小细胞肺癌初治时的分期、规范的治疗依然是获得满意疗效的关键^[12,13]。

SIRT-1是sirtuins家族中最具特色的蛋白,定

位于细胞核和细胞质,通过去乙酰化修饰组蛋白及P53、FOXO、NF-κB等非组蛋白,改变细胞代谢和抗氧化应激反应,影响细胞凋亡、自噬和DNA损伤修复等生理病理过程^[14]。SIRT-1在肿瘤中机制复杂,可通过去乙酰化P53、抗凋亡、促进化疗耐受等促进肿瘤增殖、侵袭和转移^[15]。国内外研究^[16-18]表明,SIRT-1在非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、结直肠癌等中表达均有上调。本研究中小细胞肺癌中SIRT-1表达较癌旁正常组织有明显上调($\chi^2=38.581,P=0.000$),提示SIRT-1对小细胞肺癌发

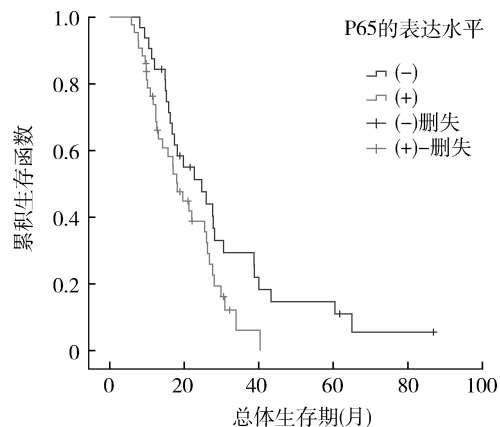


图4 不同P65表达水平患者的总体生存期(月)

生、发展具有促进作用,这与以上研究报告结果一致。本研究还显示,SIRT-1的表达水平与术前血清NSE水平呈正相关,SIRT-1表达阳性的患者,OS要短于表达阴性的患者,预后更差,推测P65可能与小细胞肺癌的预后相关。国内外也有类似的研究结果,例如Zhang等^[16]在非小细胞肺癌中得出SIRT-1表达阳性,较阴性预后更差。

底物核因子- κ B(NF- κ B)是普遍存在于细胞中的一种核蛋白因子。NF- κ B与其抑制蛋白I- κ B结合存于胞质中,受到刺激活化后移向细胞核,与DNA启动子特异性结合,启动基因转录,参与炎症反应、免疫应答和细胞凋亡等过程^[19]。近年来,不少国内外研究报告证实,NF- κ B的异常激活普遍存在于肿瘤细胞中,例如非小细胞肺癌、乳腺癌、食管癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌和弥漫性大B细胞淋巴瘤等^[19~21]。本研究显示,小细胞肺癌组织中P65表达较癌旁正常组织明显上调($\chi^2 = 26.348, P = 0.000$),提示P65对小细胞肺癌发生、发展具有促进作用。本研究还显示,P65的表达水平与术前血清NSE水平呈正相关,P65表达阳性的患者,OS要短于表达阴性的患者,预后更差,推测P65可能与小细胞肺癌预后相关。国内外也有类似的研究结果,例如He等^[20]研究1165例中国汉族人群肺癌患者,显示NF- κ B单核苷酸多态性低风险基因型的患者,预后要好于中高风险基因型的患者。Skunca等^[21]研究显示弥漫性大B细胞淋巴瘤中,NF- κ B表达阳性的患者预后更差。

本研究显示,小细胞肺癌组织中,SIRT-1和P65的表达呈低度正相关($r = 0.223$)。关于两者的关系,国内外研究有不同的结论。Yeung等^[22]发现SIRT-1可直接去乙酰化NF- κ B P65赖氨酸310,抑制NF- κ B活性,抵抗炎症及凋亡;NF- κ B通过

miR-34a, IFN γ 下调SIRT-1,两者相互拮抗,维持内环境稳定。Ghosh等^[23]发现,内源性SIRT-1需TLE1介导抑制NF- κ B活性,SIRT-1的N端抑制NF- κ B活性而C端未观察到,提示SIRT-1去乙酰化酶活性可能不是影响NF- κ B活性的关键。蒋中秀等^[24]发现SIRT-1和P65在非小细胞肺癌中均高表达,两者表达呈中度正相关($r = 0.048$)。两者在肿瘤中表达呈异质性,其相互作用机制仍需进一步研究。

本研究收集了笔者医院肿瘤科10年的术后的局限期小细胞肺癌患者,共79例,样本量仍较少,主要因为局限期小细胞肺癌以化疗为主,仅有少数能够接受手术治疗。随访过程中,有4例(5.1%)患者失访;随访截止时,14例(18.7%)患者仍存活,故删失数据较多,这在一定程度上对结果可能产生一定的影响。因此,笔者今后还会进一步收集相关患者,延长随访时间,从而得出更可靠的结果。

综上所述,SIRT-1和NF- κ B在SCLC的发生、发展过程中起到促进作用,并且可能与术后患者的预后相关。在临床诊治中,应结合患者的具体情况,给予合适的综合治疗,从而提高患者生存期,改善患者的生活质量。

参考文献

- 1 Van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer[J]. Lancet, 2011, 378(9804): 1741-1755
- 2 柳影,朱晶,刘显红,等. 91例小细胞肺癌预后的回顾性多因素分析[J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17(8): 588-595
- 3 de Hoyos A, DeCamp MM. Surgery for small cell lung cancer[J]. Thorac Surg Clin, 2014, 24(4): 399-409
- 4 Hellweg CE. The nuclear factor κ B pathway: a link to the immune system in the radiation response[J]. Cancer Lett, 2015, 368(2): 275-289
- 5 Vendrame S, Klimis-Zacas D. Anti-inflammatory effect of anthocyanins via modulation of nuclear factor- κ B and mitogen-activated protein kinase signaling cascades[J]. Nutr Rev, 2015, 73(6): 348-358
- 6 Wang K. Molecular mechanisms of hepatic apoptosis regulated by nuclear factors[J]. Cell Signal, 2015, 27(4): 729-738
- 7 Zhang D, Mi M, Jiang F, et al. Apple polysaccharide reduces NF- κ B mediated colitis-associated colon carcinogenesis[J]. Nutr Cancer, 2015, 67(1): 177-190
- 8 Li F, Zhang J, Arfuso F, et al. NF- κ B in cancer therapy[J]. Arch Toxicol, 2015, 89(5): 711-731
- 9 Haigis MC, Sinclair DA. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance[J]. Annu Rev Pathol, 2010, 5(1): 253-295
- 10 Zhang X, Chen S, Cheng M, et al. The expression and correlation of SIRT1 and Phospho-SIRT1 in colorectal cancer[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(1): 809-817

- 11 Singh S, Kumar PU, Thakur S, *et al.* Expression/localization patterns of sirtuins (SIRT1, SIRT2, and SIRT7) during progression of cervical cancer and effects of sirtuin inhibitors on growth of cervical cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(8):1-13
- 12 Massarelli E, Papadimitrakopoulou Y, Welsh J, *et al.* Immunotherapy in lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2014, 3(1):53-63
- 13 Sanchez de Cos Escuín J. Diagnosis and treatment of neuroendocrine lung tumors[J]. *Arch Bronconeumol*, 2014, 50(9):392-396
- 14 Simmons GE, Pruitt W, Kevin P. Diverse roles of SIRT1 in cancer biology and lipid metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(1):950-965
- 15 马威, 卢颖, 毛俊, 等. SIRT1 基因在肿瘤中的作用机制[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2015, 42(1):40-42
- 16 Zhang T, Rong N, Chen J, *et al.* SIRT1 Expression is associated with the chemotherapy response and prognosis of patients with advanced NSCLC[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e79162
- 17 Chung SY, Jung YY, Park IA, *et al.* Oncogenic role of SIRT1 associated with tumor invasion, lymph node metastasis, and poor disease-free survival in triple negative breast cancer[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2016, 33(2):179-185
- 18 Benard A, Goossens-Beumer IJ, Hoessel AQ, *et al.* Nuclear expression of histone deacetylases and their histone modifications predicts clinical outcome in colorectal cancer[J]. *Histopathology*, 2015, 66(2):270-282
- 19 Napetschnig J, Wu H. Molecular basis of NF- κ B signaling[J]. *Annu Rev Biophys*, 2013, 42(1):443-468
- 20 He F, Yang R, Li XY, *et al.* Single nucleotide polymorphisms of the NF- κ B and STAT3 signaling pathway genes predict lung cancer prognosis in a Chinese Han population[J]. *Cancer Genet*, 2015, 208(6):310-318
- 21 Skunca Z, Planinc-Peraica A. Prognostic role of NF- κ B expression in diffuse large B-cell lymphoma subgroups[J]. *Acta Med Croatica*, 2015, 69(1):25-32
- 22 Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, *et al.* Modulation of NF- κ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase[J]. *EMBO J*, 2004, 23(12):2369-2380
- 23 Ghosh HS, Spencer JV, Ng B, *et al.* Sirt1 interacts with transducin-like enhancer of split-1 to inhibit nuclear factor κ B-mediated transcription[J]. *Am J Trop Med Hygiene*, 2007, 408(1):105-111
- 24 蒋中秀, 刘洋, 李宁, 等. SIRT1、NF- κ B 在非小细胞肺癌中的表达及意义[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2015, 4(7):504-507

(收稿日期:2016-04-08)

(修回日期:2014-04-25)

高危型 HPV E6/E7 mRNA 检测在 ASC-US 分流中的诊断价值

张月辉 潘婧微 张红萍 吕杰强

摘 要 **目的** 探讨高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papilloma virus, HR-HPV) E6/E7 mRNA 检测在无明确诊断意义的不典型鳞状细胞(atypical squamous cell of undetermined significance, ASC-US)分流中的诊断价值。**方法** 对 320 例 ASC-US 患者进行 HR-HPV E6/E7 mRNA 和 HR-HPV DNA 检测,同时行阴道镜检查 and 宫颈活检,结合病理学诊断资料进行统计学分析。**结果** HR-HPV E6/E7 mRNA 在宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)和宫颈癌中的阳性率与 HR-HPV DNA 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);CIN II+级和 CIN III+级的 HR-HPV E6/E7 mRNA 阳性率分别高于 CIN II-级和 CIN III-级,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。HR-HPV E6/E7 mRNA 与 HR-HPV DNA 检测 CIN II+级和 CIN III+级的敏感度、阳性预测值、阴性预测值比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05);两者特异性比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);利用受试者工作特征(ROC)曲线,HR-HPV E6/E7 mRNA 检测诊断 CIN II+级和 CIN III+级的效能比 HR-HPV DNA 更佳,差异均有统计学意义(P 均 $= 0.000$)。<30 岁组的 HR-HPV DNA 阳性率明显高于 ≥ 30 岁组,差异有统计学意义($P < 0.01$);两个年龄组的 HR-HPV E6/E7 mRNA 阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** HR-HPV E6/E7 mRNA 检测可作为 ASC-US 患者是否需要阴道镜转诊的更确切有效的指标,其特异性和诊断价值更佳。

关键词 E6/E7 mRNA 人乳头瘤病毒 无明确诊断意义的不典型鳞状细胞 宫颈上皮内瘤变

中图分类号 R71 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.040

作者单位:325000 温州医科大学第三临床学院、温州市人民医院妇产科(张月辉、潘婧微、张红萍);325000 温州医科大学附属第二医院妇产科(吕杰强)

通讯作者:吕杰强,主任医师,硕士生导师,电子信箱:Jieqianglu@126.com