

· 论著 ·

CIN中P16^{INK4A}的表达及与HPV感染的关系探究

成 瑶*

焦作市温县人民医院病理科 (河南 焦作 454850)

【摘要】目的 探讨宫颈上皮内瘤变(CIN)中P16^{INK4A}的表达及与高危型人类乳头瘤病毒(HPV)感染的关系。方法 采用回顾性方法分析,选取本院自2018年2月至2020年2月期间收治的96例CIN患者,采用免疫组化技术SP法检测P16^{INK4A}的表达水平,并采用杂交捕获二代法检测HPV-DNA感染程度,并分析P16^{INK4A}的表达与HPV感染的关系。结果 CIN I级患者的HPV持续感染率明显高于CIN II~III级和宫颈鳞癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。CIN I级患者的P16^{INK4A}阴性率明显高于CIN II~III级与宫颈鳞癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着HPV阳性率越高, P16^{INK4A}表达强度也越高。结论 CIN患者中P16^{INK4A}有着较高表达水平,可作为早期筛查宫颈癌的分子生物学指标之一,在HPV持续感染患者中,通过监测P16^{INK4A}水平,可尽早诊断宫颈瘤变。

【关键词】宫颈上皮内瘤变; P16^{INK4A}; HPV感染

【中图分类号】R737.33; R711.74

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.01.030

Expression of P16^{INK4A} in CIN and Its Relationship with HPV Infection

CHENG Yao*

Department of Pathology, Wenxian People's Hospital of Jiaozuo, Jiaozuo 454850, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the expression of P16^{INK4A} in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and its relationship with high risk human papillomavirus (HPV) infection. **Methods** 96 cases of CIN patients in our hospital from February 2018 to February 2020 were selected. The expression level of P16^{INK4A} was detected by immunohistochemistry SP method, and the infection degree of HPV-DNA was detected by hybridization capture second generation method. The relationship between the expression of P16^{INK4A} and HPV infection was analyzed. **Results** The persistent infection rate of HPV in patients with CIN I was significantly higher than that in patients with CIN II ~ III and cervical squamous cell carcinoma, with statistically significant ($P<0.05$). The negative rate of P16^{INK4A} in patients with CIN I was significantly higher than that in patients with CIN II ~ III and cervical squamous cell carcinoma, with statistically significant ($P<0.05$). The higher the positive rate of HPV, the higher the expression intensity of P16^{INK4A}. **Conclusion** In CIN patients, P16^{INK4A} has a high expression level, which can be used as one of the molecular biological indicators for early screening of cervical cancer. In patients with persistent HPV infection, by monitoring the P16^{INK4A} level, cervical neoplasia can be diagnosed as early as possible.

Keywords: Cervical Intraepithelial Neoplasia; P16^{INK4A}; HPV Infection

宫颈癌是在临床上妇科常见的恶性疾病之一,肿瘤组织扩散,将其转移到子宫下段及宫体,其危险系数也随之而增加,由于宫颈癌早期及宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)有着类似的临床表现,鉴别诊断程度比较困难^[1-2]。CIN是与宫颈浸润癌相关的癌变的总称,可有效反映宫颈癌发生、发展的过程^[3]。由于多数CIN无明显的临床症状及体征,部分患者出现充血、白带带血、白带增多等表现,但仍有绝大多数患者无法准确诊断,进而导致临床上漏诊的现象发生。已有研究表明,人乳头瘤病毒(HPV)与宫颈上皮内瘤变发生、发展具有密切的相关性^[4-5]。本文选取自2018年2月至2020年2月期间本院收治的96例CIN患者,探讨在CIN中P16^{INK4A}的表达及与HPV感染的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 分析的方法为回顾性分析,研究对象为2018年2月至2020年2月期间我院收治的96例CIN患者。

纳入标准:患者及家属有知情同意权并能完整参加本次

的研究。

排除标准:孕产妇;免疫功能缺陷者;患有糖尿病者;严重的脏器疾病;精神疾病者;临床资料不完整者。患者年龄在23~45岁之间,平均年龄(31.23±3.45)岁;CIN I级有45例,CIN II~III级有30例,宫颈鳞癌有21例。

1.2 方法 免疫组化技术SP法:取标本,采用10%甲醛固定,并用石蜡固定。每一份标本连续制作4张切片,行常规病理检查、P16^{INK4A}染色。切片经过微波抗原修复预处理后,P16^{INK4A}则采用性柠檬酸进行高温修复,所有操作均按照说明书来操作。

杂交捕获二代法:从子宫颈管采集患者标本,将其分泌物置于专用保存液中,并采用DL-2000基因杂交扩大仪来进行第二代杂交捕获法。所有操作均按照说明书来操作。

1.3 诊断标准^[6] P16^{INK4A}阳性标准:胞核或者胞浆着色,分为3+(棕褐色粗颗粒)、2+(棕黄色颗粒)、+(棕黄色细颗粒)、-(无棕黄色粗颗粒)。HPV-DNA的阳性标准:HPV-DNA>1pg/L。

1.4 统计学分析 应用SPSS 13.0分析数据,计数资料采用百分比(%)表示,用 χ^2 检验,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,比较用t检验,若 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

【第一作者】成 瑶,女,主治医师,主要研究方向:宫颈鳞癌的早期诊断。E-mail: 492563315@qq.com

【通讯作者】成 瑶

2 结果

CIN I级患者的HPV持续感染率明显高于CIN II~III级、宫颈鳞癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。CIN I级患者的

P16INK4A阴性率明显高于CIN II~III级与宫颈鳞癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着HPV阳性率越高, P16^{INK4A}表达强度也越高, 具体见表1。

表1 P16^{INK4A}、HPV感染在宫颈病变中的检测分析[n(%)]

组别	HPV感染		P16INK4A表达			
	持续感染	转阴	-	+	2+	3+
CIN I级(n=45)	25(55.56)*	20(44.44)	20(44.44)*	22(48.89)	2(4.44)	1(2.22)
CIN II~III级(n=30)	10(33.33)	20(66.67)	0(0)	6(20.00)	15(50.00)	9(30.00)
宫颈鳞癌(n=21)	8(38.10)	13(61.90)	0(0)	18(85.71)	2(9.52)	1(4.76)
合计	43	53	20	46	19	11

注: *表示与CIN II~III级、宫颈鳞癌组相比, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

宫颈癌是女性易发的恶性肿瘤之一, 并且年轻的女性中发生率也越来越高, 对女性的生命健康和生活质量有着巨大的威胁, 临床症状主要为阴道流血和排液等, 晚期癌症患者还会出现一些继发性的症状, 如尿频、尿急、下肢肿痛以及便秘等^[7]。癌肿压迫到输尿管部位时, 会使输尿管发生梗阻、肾盂积水甚至出现尿毒症等, 晚期患者会出现贫血、恶病质等危及生命的全身衰竭症状^[8]。宫颈癌的早期症状不明显, 因此, 通过及早发现、及时诊断及治疗, 进而提高宫颈病变者的生存质量。

HPV感染是宫颈鳞癌与上内皮瘤变发生的必要因素, HPV感染是没有症状的, 在多数国家中, HPV感染较常见^[9]。当前已有100多种HPV病毒, 大部分病毒属于低危型病毒, 并不会导致宫颈癌。另外有13种HPV可持久感染, 常见的引起宫颈癌的HPV有16型、18型, 其在温暖潮湿的环境下会大量繁殖, 人体的外生殖器和肛周部位是最容易产生感染的地方, 感染后极易诱发宫颈癌^[10]。在受到高危型HPV感染后, 以整合形式进入宿主细胞的DNA会引发癌基因E6、E7的表达。通过E6与p53蛋白、E7与pBb蛋白结合, 会阻断细胞周期的两个抑制性环节, 使宿主细胞发生恶性增殖。抑癌基因P16^{INK4A}和它的产物会抑制视网膜母细胞瘤蛋白发生磷酸化, 会阻止细胞从G1期到达S期, 从而抑制细胞的恶性增殖。被HPV感染的宫颈组织中的E7蛋白会造成pBb功能的失活, 最终解除pBb对P16^{INK4A}蛋白表达的抑制, 导致P16^{INK4A}表达过度。本研究结果显示: 随着宫颈瘤变程度的加重, P16^{INK4A}表达水平也随之而升高, 表明P16^{INK4A}蛋白水平检测可鉴别宫颈瘤变与宫颈癌。这也说明HPV感染会引起宫颈瘤变进展为宫颈鳞癌, 这个过程中伴随着细胞周期蛋白、癌基因之间的相

互作用, 采取联合监测HPV感染和P16^{INK4A}的表达情况, 会使宫颈癌的诊断率大大提高。

综上所述, CIN中P16INK4A有着较高表达水平, 在HPV持续感染患者中, 通过监测P16^{INK4A}水平, 可尽早诊断宫颈瘤变。

参考文献

- [1] Li L, Qiu RL, Lin Y, et al. Resveratrol suppresses human cervical carcinoma cell proliferation and elevates apoptosis via the mitochondrial and p53 signaling pathways[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 9845-9851.
- [2] 朱辛茹, 李宁. 阴道镜联合HPV检测对提高宫颈病变筛查准确率的影响分析[J]. *罕少疾病杂志*, 2019, 26(5): 41-43.
- [3] 康连杰, 郭胜香, 董昂. 宫颈上皮病变中高危险型HPV感染与病变分级及P53、p16INK4a和细胞周期蛋白表达的关系[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 5(7): 56-57.
- [4] 王媛媛, 邓小丽, 胡西华. HPV16/18感染与ki-67、P16INK4a表达在宫颈癌和宫颈上皮内瘤变组织中的变化分析[J]. *现代医学与健康研究*, 2018, 13(4): 1-2.
- [5] Aco-Tlachi M, Carreño-López R, Martínez-Morales P L, et al. Glycogene expression profiles based on microarray data from cervical carcinoma HeLa cells with partially silenced E6 and E7 HPV oncogenes[J]. *Infect Agent Cancer*, 2018, 20(13): 25.
- [6] 崔丽, 施丽, 孙瑶. 联合应用P16和Ki-67免疫组化染色对CIN分级诊断的影响及其与宫颈HPV感染的相关性[J]. *当代医学*, 2019, 25(3): 76-79.
- [7] 赵宋礼, 潘斌才, 付汐, 等. Galectin-3和VEGF表达水平与宫颈癌的相关性研究[J]. *罕少疾病杂志*, 2016, 23(4): 55-57.
- [8] 周志亿, 王艳, 李鸣, 等. 宫颈上皮内瘤变及宫颈癌中HPV感染与F10基因表达的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(5): 1174-1177.
- [9] 王宁宁, 王展梅, 曹芳丽, 等. 高危型人乳头瘤状病毒感染和p16INK4A在食管鳞癌患者中的预后价值[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(4): 802-805.
- [10] 郁明霞, 徐军, 席晓薇. P16ink4a、Ki67蛋白联合检测在HPV持续感染的宫颈病变早期诊断中的临床意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(10): 970-973.

(收稿日期: 2021-04-11)