

### 【临床研究】

性,为进一步深入研究胃癌发生发展机制及开展分子靶向治疗提供理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集2004年10月至2005年10月蚌埠医学院附属医院病理科手术切除的胃癌标本88例,对应癌旁组织85例(3例无癌旁)。患者术前均未接受放射治疗和化学治疗。其中男64例,女24例,男女比例8:3;年龄32~77岁,中位年龄62.5岁;其中有淋巴结转移者55例,无淋巴结转移者33例;浸润至黏膜层者7例,至肌层者9例,至浆膜层者72例;病理分级:低分化者11例,中分化者41例,高分化者36例;按照国际抗癌联盟修订标准,临床病理分期:I~II期49例,III~IV期39例;按肿瘤直径大小,肿瘤直径 $\leq 3$  cm 21例,3~5 cm 38例,>5 cm 29例。所有标本均经病理医师严格筛选确认。

**1.2 方法** 本实验为回顾性研究,采用免疫组织化学法,即链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶联结法(streptavidin-peroxidase, SP)检测 AIB1 和 NF- $\kappa$ B 蛋白的表达,具体操作方法按说明书进行。AIB1 兔抗人多克隆抗体和 NF- $\kappa$ B P65 兔抗人多克隆抗体均购自美国 Santa Cruz 公司,SP 试剂盒购自福州迈新生物技术开发公司。用已知的乳腺癌阳性标本做对照,用磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)代替一抗作为阴性对照。

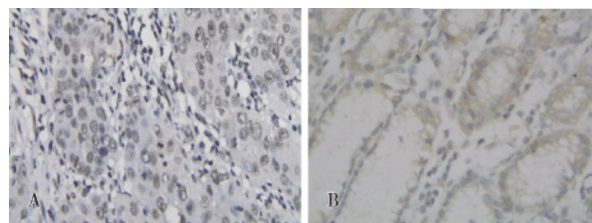
**1.3 评定标准** 免疫组织化学阳性信号呈棕黄色至棕褐色。AIB1 蛋白阳性表达定位于细胞核和(或)细胞质, NF- $\kappa$ B 阳性表达定位于细胞核。AIB1 免疫组织化学结果判定参照文献[10]进行,高倍镜下随机观察至少500个肿瘤细胞,细胞核和(或)细胞质阳性的肿瘤细胞百分比>10%为阳性(过表达), $\leq 10\%$ 为阴性(低表达);NF- $\kappa$ B 免疫组织化学结果判定采用双评分系统:高倍镜下每例切片随机选择5个视野,连续计数200个细胞/视野,按阳性细胞数所占的百分比,0%~10%为0分,11%~50%为1分,51%~80%为2分,81%~100%为3分。按染色强度,无色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。最后将阳性细胞百分比和染色强度的得分相乘作为最后得分。0分:阴性;1~4分:弱阳性;>4分:强阳性<sup>[11]</sup>。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS 18.0 软件进行数据分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,等级资料采用非参数

秩和检验,相关资料分析采用 Spearman 多因素相关分析法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

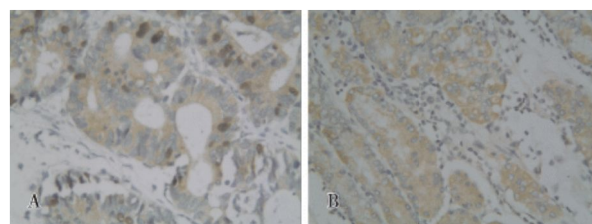
**2.1 AIB1 和 NF- $\kappa$ B 表达** 胃癌组织中 AIB1 阳性表达定位于细胞核和(或)细胞质内(图1),88例胃癌组织中有66例(75.0%)为阳性表达,85例癌旁组织中6例(7.05%)为阳性表达,其阳性率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );胃癌组织中 NF- $\kappa$ B 阳性表达定位于细胞核(图2),88例胃癌组织中64例(72.7%)为阳性表达,85例癌旁组织中10例(11.8%)阳性表达,其阳性率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表1)。



A: 胃癌组织; B: 癌旁组织。

图1 胃癌组织及癌旁组织中 AIB1 的阳性表达(SP,  $\times 400$ )

Fig. 1 Positive expression of AIB1 in gastric carcinoma tissues and para-cancerous tissues (SP,  $\times 400$ )



A: 胃癌组织; B: 癌旁组织。

图2 胃癌组织及癌旁组织中 NF- $\kappa$ B 的阳性表达(SP,  $\times 400$ )

Fig. 2 Positive expression of NF- $\kappa$ B in gastric carcinoma tissues and para-cancerous tissues (SP,  $\times 400$ )

**2.2 AIB1 和 NF- $\kappa$ B 的表达与各临床病理参数的关系** 结果见表2。AIB1 表达和淋巴结转移及临床分期有明显相关性( $P<0.05$ ),与患者年龄、性别、肿瘤大小、分化程度、浸润深度等无关( $P>0.05$ );NF- $\kappa$ B 表达和淋巴结转移及肿瘤分化程度有明显相关性( $P<0.05$ ),与患者年龄、性别、肿瘤大小、浸润深度、临床分期等无关( $P>0.05$ )。

表 1 AIB1 与 NF-κB 在胃癌组织和癌旁组织中的阳性表达率

Tab. 1 Positive expression rate of AIB1 and NF-κB in gastric carcinoma and adjacent tissues

例

组别	n	AIB1			NF-κB		
		+	-	阳性率/%	+	-	阳性率/%
胃癌组织	88	66	22	75.0	64	24	72.7
癌旁组织	85	6	79	7.1	10	75	11.8
χ <sup>2</sup>			82.141			65.646	
P			0.000			0.000	

表 2 胃癌组织中 AIB1 与 NF-κB 表达与各临床病理特征的关系

Tab. 2 Correlation of AIB1 and NF-κB expression with clinical pathologic features in gastric carcinoma tissues

指标	n	AIB1				NF-κB			
		-	+	χ <sup>2</sup>	P	-	+	χ <sup>2</sup>	P
性别									
男	64	16	48	0.000	1.000	17	47	0.059	0.808
女	24	6	18			7	17		
年龄/岁									
<50	8	4	4	2.900	0.089	2	6	0.023	0.880
≥50	80	18	62			22	58		
分化程度									
高分化	36	10	26	0.115	0.735	6	30	5.363	0.021
中分化	41	9	32			12	29		
低分化	11	3	8			6	5		
浸润深度									
黏膜层	7	1	6	0.445	0.505	2	5	0.038	0.845
肌层	9	2	7			2	7		
浆膜层	72	19	53			20	52		
淋巴结转移									
无	33	3	30	5.834	0.016	4	29	4.950	0.026
有	55	19	36			20	35		
临床分期									
I + II	49	7	42	6.692	0.010	14	35	0.093	0.760
III + IV	39	15	24			10	29		
肿瘤大小/cm									
≤3	21	6	15	0.099	0.753	8	13	0.959	0.327
3~5	38	9	29			9	29		
>5	29	7	22			7	22		

2.3 胃癌组织中 AIB1 和 NF-κB 表达的相关性

结果见表 3。AIB1 和 NF-κB 在胃癌组织中的表达呈正相关( $r=0.236, P<0.05$ )。

表 3 胃癌中 AIB1 与 NF-κB 表达的相关性

Tab. 3 Correlation between AIB1 and NF-κB expression in gastric carcinoma tissues

例

NF-κB	AIB1			P
	阳性	阴性	合计	
阳性	52	12	64	0.027
阴性	14	10	24	
合计	66	22	88	

3 讨论

AIB1 基因是一种核激素受体的转录共激活因子,也可以称作 SRC-3、ACTR、TRAM-1、RAC3、P/CIP 等。定位在人乳腺癌细胞的 20q12 染色体上,其所编码的 AIB1 蛋白含有 1 420 个氨基酸,全长 156 kD。研究表明,AIB1 蛋白在激素敏感性肿瘤中呈过表达状态,如乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌等<sup>[3-5]</sup>,也有研究证实,AIB1 与胰腺癌、肝癌、食管鳞状细胞癌、结直肠癌及肺癌等非激素依赖性肿瘤的发生发展同样相关<sup>[12]</sup>,提示其促癌机制不仅包括类固醇受体途径,也包括非类固醇受体途径。那么 AIB1 在非激素依赖性肿瘤胃癌中是否也发挥作用呢?

本研究应用免疫组织化学法分别检测 AIB1 在 88 例胃癌标本和 85 例癌旁标本中的表达情况,结果显示,AIB1 在胃癌组织中的阳性表达率显著高于癌旁组织,其表达随临床分期的增加及发生淋巴结转移而增高,说明 AIB1 可能与胃癌的发生、侵袭及转移有关。Xu 等<sup>[13]</sup>在 221 例食管鳞状细胞癌标本中检测了 AIB1 的表达情况及其染色体扩增情况,发现 13% 的病例存在 AIB1 过表达和染色体的扩增,晚期患者过表达的频率更高。同样在食管鳞状细胞癌的标本中,He 等<sup>[14]</sup>发现 AIB1 的高表达与远处淋巴结转移有关。Xie 等<sup>[15]</sup>发现 AIB1 在结直肠癌中呈过表达状态,尤其是在高级别病例中。本研究的结论与其研究结果吻合。

胃癌作为非激素依赖性肿瘤,AIB1 主要通过非类固醇激素受体途径影响其增殖、侵袭和转移。有关 AIB1 是如何通过非类固醇激素受体途径参与调控胃癌发生发展的研究报道尚不多见。有研究提示 AIB1 可在 STATS、E2F1、Ets 及 NF-κB 等多条信号通路中发挥作用而影响肿瘤的发生和发展。Sasaki 等<sup>[16]</sup>研究证实,NF-κB 在胃癌组织中异常高表达,并且其高表达与淋巴结转移相关,说明 NF-κB 信号通路在胃癌发生发展过程中被激活,但哪些因子参与了该通路的激活尚不明了。本研究联合检测 AIB1 和 NF-κB 在胃癌组织中的表达情况,发现二者在胃癌中均呈异常高表达,且二者表达呈正相关。说明 NF-κB 信号通路在胃癌组织中处于高活化状态,AIB1 过表达有可能会进一步增加其活性,二者在胃癌发生发展过程中具有协同作用。但 AIB1 过表达与 NF-κB 信号通路的活化是否存在必然联系,抑制 AIB1 过表达是否可以有效阻止 NF-κB 信号通路的活化,进而抑制胃癌的发生发展,还有待于更加系统和深入的研究来证实。

口腔健康教育。有研究证实,采取健康教育等干预措施,提高人群对健康知识的知晓率,降低疾病行为危险因素的流行水平,可以有效控制和预防一些与生活方式相关疾病的发生<sup>[2-4]</sup>。学校作为学生接受各种知识的重要场所,便于集中教育、管理和监督,因此,也是口腔健康教育的重要场所<sup>[5-6]</sup>。通过对大学生进行科学、系统的口腔健康教育,有助于发现并纠正大学生对口腔卫生知识的错误认识,从而树立正确的口腔保健观念,还可以通过言传身教带动整个社会的口腔健康水平,对整个社会有着深远的影响。

因此,强化大学生的口腔健康意识、大力宣教口腔卫生保健常识是非常重要并具有社会意义的。有调查显示,和口腔医生直接交流比通过学校教师和社会机构成员获取口腔保健信息显得更为有效<sup>[7]</sup>,故积极提倡大学生定期拜访口腔专科医师。作为口腔医师也应在临床工作中,加强对就诊患者的口腔卫生宣传教育,培养其口腔健康意识,使其养成良好的口腔卫生习惯,自觉维护牙周组织的健康<sup>[8-9]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] 第三次全国口腔流调技术指导小组.第三次全国口腔健康流行

病学抽样调查方案[M].北京:人民卫生出版社,2005:49-61.

- [2] David D. Evaluation of a community-based health promotion program supporting public initiatives for a healthy diet [J]. *Health Promot Intervent*,2003,14 (4):317-327.
- [3] Arpalahiti I,Rvinen M,Suni J,*et al*. Acceptance of oral health promotion programme by dental hygienists and dental nurses in public dental service [J]. *Dent Hyg*,2012,10 (1):46-53.
- [4] Oconnel J M,Griffin S. Overview of methods in economic analyses of behavioral interventions to promote oral health [J]. *Public Health Dent*,2011,71 (1):101-118.
- [5] 罗维,胡德渝,范旭.2种口腔健康教育方式改善中学生口腔卫生状况效果的比较[J]. *华西口腔医学杂志*,2007,25 (3):266-268.
- [6] 台保军,江汉,杜民权,等.学校口腔健康教育项目的3年效果评价[J]. *上海口腔医学*,2006,15 (6):591-595.
- [7] Chachra S,Dhawan P,Kaur K,*et al*. The most effective and essential way of improving the oral health status education [J]. *Indian Soc Pedod Prev Dent*,2011,29 (3):216-221.
- [8] Macek M D,Manski M C,Schneiderman M T,*et al*. Knowledge of oral health issues among low-income Baltimore adults:a pilot study [J]. *Dent Hyg*,2011,85 (1):49-56.
- [9] 兰海松,李艺芳.口腔卫生宣教和指导在老年人治疗中的作用评价[J]. *中国实用口腔科杂志*,2011,3 (4):189-190.

(本文编辑:徐刚珍 英文编辑:孟 月)

(上接第719页)

#### 参考文献:

- [1] Anzick S L,Kononen J,Walker R L,*et al*. AIB1, a steroid receptor coactivator amplified in breast and ovarian cancer [J]. *Science*,1997,277 (5328):965-968.
- [2] Kuang S Q,Liao L,Wang S,*et al*. Mice lacking the amplified in breast cancer 1/steroid receptor coactivator-3 are resistant to chemical carcinogen induced mammary tumor genesis [J]. *Cancer Res*,2005,65 (17):7993-8002.
- [3] Torres-Arzayus M I,Zhao J,Bronson R,*et al*. Estrogen-dependent and estrogen-independent mechanisms contribute to AIB1 mediated tumor formation [J]. *Cancer Res*,2010,70 (10):4102-4111.
- [4] Alkner S,Bendahl P O,Grabau D,*et al*. AIB1 is a predictive factor for tamoxifen response in premenopausal women [J]. *Ann Oncol*,2010,21 (2):238-244.
- [5] Henke R T,Haddad B R,Kim S E,*et al*. Over expression of the nuclear receptor coactive or AIB1 (SRC-3) during progression of pancreatic [J]. *Cancer Res*,2007,10 (18):6134-6142.
- [6] Sun P,Gao J,Liu Y L,*et al*. RNA interference (RNAi)-mediated vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) reduction interferes with lymphangiogenesis and enhances epirubicin sensitivity of breast cancer cells [J]. *Mol Cell*,2008,308 (1/2):161-168.
- [7] Amazit L,Pasini L,Szafran A T,*et al*. Regulation of SRC-3 intercompartmental dynamics by estrogen receptor and phosphorylation [J]. *Mol Cell Boil*,2007,27 (19):6913-6932.
- [8] Baud V,Karin M. Is NF-kappa B a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls [J]. *Nat Rev Drug Discov*,2009,8 (1):33-40.

- [9] Middleton G,Ghaneh P,Costello E,*et al*. New treatment options for advanced pancreatic cancer [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*,2008,2 (5):673-696.
- [10] Luo J H,Xie D,Liu M Z,*et al*. Protein expression and amplification of AIB1 in human urothelial carcinoma of the bladder and over expression of AIB1 is a new independent prognostic marker of patient survival [J]. *Int J Cancer*,2008,122 (11):2554-2561.
- [11] Long Y M,Ye S,Rong J,*et al*. Nuclear factor kappa B: a marker of chemotherapy for human stage IV gastric carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*,2008,14 (30):4739-4744.
- [12] 袁圆,王萍.核激素受体转录共激活因子 AIB1 的研究进展 [J]. *蚌埠医学院学报*,2013,38 (1):115-117.
- [13] Xu F P,Xie D,Wen J M,*et al*. SRC-3/AIB1 protein and gene amplification levels in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Lett*,2007,245 (1):69-74.
- [14] He L R,Liu M Z,Li B K,*et al*. Overexpression of AIB1 predicts resistance to chemo radiotherapy and poor prognosis in patients with primary esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Sci*,2009,100 (9):1591-1596.
- [15] Xie D,Sham J S,Zeng W F,*et al*. Correlation of AIB1 overexpression with advanced clinical stage of human colorectal carcinoma [J]. *Hum Pathol*,2005,36 (7):777-783.
- [16] Sasaki N,Morisaki T,Hashizume K,*et al*. Nuclear factor-kappa B p65 (RelA) transcription factor is constitutively activated in human gastric carcinoma tissue [J]. *Clin Cancer Res*,2001,7 (12):4136-4142.

(本文编辑:王 燕 英文编辑:王 燕)