

CDKN2A 位点 p16^{INK4a}、p14^{ARF} 基因变异与胃癌发生的关系

汤绍辉 杨冬华 罗和生 于皆平 舒建昌

【摘要】 目的 探讨 p16^{INK4a}和 p14^{ARF}基因变异与胃癌发生的关系。方法 应用聚合酶链反应(PCR)、PCR-单链构象多态性(SSCP)、PCR 甲基化分析法和 RT-PCR 分别检测 48 例胃癌及癌旁组织中 p16^{INK4a}和 p14^{ARF}基因纯合性缺失、突变、CpG 岛甲基化及 mRNA 表达状况。结果 (1)胃癌组织 p16^{INK4a}和 p14^{ARF}基因总缺失率为 35.4%(17/48),癌旁组织均未见纯合性缺失。(2)31 例无纯合性缺失的胃癌及癌旁组织均未见 p16^{INK4a}和 p14^{ARF}基因点突变。(3)胃癌组织 p16^{INK4a}和 p14^{ARF}基因总甲基化率为 47.9%(23/48),癌旁组织仅 2 例甲基化,两者差异有显著性($P < 0.01$)。(4)胃癌组织 p16^{INK4a} mRNA 缺失率为 47.9%(23/48),其中 E1 α 和 E2 共甲基化者 p16^{INK4a} mRNA 缺失率(100%, 6/6)明显高于其他类型甲基化者(11.8%, 2/17)($P < 0.01$);胃癌组织 p14^{ARF} mRNA 缺失率为 45.8%(22/48),其中 E1 β 和 E2 共甲基化者 p14^{ARF} mRNA 缺失率(100%, 3/3)明显高于其他类型甲基化者(15%, 3/20)($P < 0.05$)。(5)低未分化癌组 p16^{INK4a}和 p14^{ARF} mRNA 共同缺失率(36.7%, 11/30)明显高于高中分化癌组(5.6%, 1/18)($P < 0.05$)。结论 胃癌中 p16^{INK4a}和 p14^{ARF}基因失活多由纯合性缺失和 5' CpG 岛甲基化所致,其表达缺失与胃癌的发生密切相关。

【关键词】 胃肿瘤;基因

Relationship between alterations of p16^{INK4a} and p14^{ARF} genes of CDKN2A locus and gastric carcinogenesis

TANG Shao-hui*, YANG Dong-hua, LUO He-sheng, YU Jie-ping, SHU Jian-chang. *Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China
Corresponding author: YANG Dong-hua. Email: thdyang@jun.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between alterations of p16^{INK4a} and p14^{ARF} genes and gastric carcinogenesis. **Methods** Tumors and gastric tissues neighboring carcinoma from 48 patients with gastric cancer were studied. Homozygous deletion, mutation, methylation of the CpG islands, mRNA expression of p16^{INK4a} and p14^{ARF} genes were assessed by polymerase chain reaction(PCR), PCR-single strand conformation polymorphism(SSCP), PCR based methylation assay, and reverse transcription(RT)-PCR. **Results** (1)The overall homozygous deletion rate of p16^{INK4a} and p14^{ARF} was 35.4%(17/48), and no homozygous deletion was examined in all the gastric tissues neighboring tumor. (2)There was no point mutation of p16^{INK4a} and p14^{ARF} in 31 gastric cancers without homozygous deletion and in the matched gastric tissues adjacent to tumor. (3)Methylation of the CpG islands of p16^{INK4a} and p14^{ARF} was detected in 47.9%(23/48) of gastric cancers, while methylation was observed only in 2 of 48 gastric tissues neighboring cancers with a significant difference($P < 0.01$). (4)The rate of p16^{INK4a} mRNA loss was 47.9%(23/48) in gastric cancer, and the cases of combined methylation of exons 1 α and 2 had a higher loss rate(100%, 6/6) of p16^{INK4a} mRNA than those of methylation from the other exon(11.8%, 2/17)($P < 0.01$). The loss rate of p14^{ARF} mRNA was 45.8%(22/48) in gastric cancer, and patients with combined methylation of exons 1 β and 2 had a higher loss rate(100%, 3/3) of p14^{ARF} mRNA than those of the methylation from the other exons(15%, 3/20)($P < 0.05$). (5)The combined loss of p16^{INK4a} and p14^{ARF} mRNAs was examined in 1(5.6%) of 18 cases of well and moderately-differentiated carcinomas, and 11(36.7%) of 30 cases of poorly and not-differentiated carcinomas with significant difference($P < 0.05$). **Conclusion** p16^{INK4a} and p14^{ARF} genes were frequently inactivated by homozygous deletion and methylation of the 5' CpG islands in gastric cancer, which might have played an important role in the development of gastric cancer.

【Key words】 Gastric cancer; Genes

人 CDKN2A 基因位点定位于染色体 9p21, 它编码两种结构不同的抑癌蛋白 p16^{INK4a} 和 p14^{ARF} (小鼠为 p19^{ARF}), 分别通过 pRb 和 p53 途径参与细胞周期负调控。p16^{INK4a} 和 p14^{ARF} 具有不同的编码外显子 E1 (前者为 E1 α , 后者为 E1 β), 却共用 E2 和 E3^[1-2]。研究表明, CDKN2A 基因位点纯合性缺失、突变和 5' CpG 岛甲基化变异引起 p16^{INK4a} 和/或 p14^{ARF} 蛋白表达缺失与人类多种肿瘤发生密切相关^[2-5]。但有关胃癌中变异国内外报道甚少。我们通过观察胃癌中 p16^{INK4a} 和 p14^{ARF} 基因变异, 探讨其与胃癌发生的关系及意义。

材料与方法

1. 标本: 48 例胃癌及相应癌旁组织 (距癌灶肉眼边缘 5~6 cm) 标本, 其中男性胃癌患者 30 例, 女性 18 例, 年龄 18~69 岁, 平均年龄 42.8 岁。所有标本均经病理组织学诊断, 其中高中分化腺癌 18 例、低分化腺癌 15 例、黏液腺癌 10 例、未分化癌 4 例、髓样癌 1 例。手术切除标本迅速置 -80℃ 冰箱中冻存备用。用于 DNA 提取的癌组织癌细胞百分比为 80%~90%, 最大限度减少间质细胞的污染。

2. 方法:

(1) DNA 提取: 采用常规酚-氯仿抽提法。

(2) 聚合酶链反应 (PCR): ① 引物设计及合成^[6-8]: 由 GIBCO BRL 公司合成, CDKN2A E1 α (346 bp) 为 5'-GAA GAA AGA GGA GGG GCT G-3' 及 5'-GCG CTA CCT GAT TCC AATTC-3'; E1 β (439 bp) 为 5'-TCC CAG TCT GCA GTT AAG G-3' 及 5'-GTC TAA GTC GTT GTA ACC CG-3'; E2 (335 bp) 为 5'-GGA AAT TGG AAA CTG GAA GC-3' 及 5'-TAC CGT GCG ACA TCG CGA T-3'; 内对照 β -globin (268 bp) 为 5'-CAA CTT CAT CCA CGT TCA CC-3' 及 5'-GAA GAG CCA AGG ACA GGT AC-3'。② PCR 反应: 含 25 mmol/L MgCl₂ 1.8 μ l, 10 \times PCR buffer 3.0 μ l, 2.5 mmol/L dNTPs 2.0 μ l, 50 pmol/ μ l 引物各 0.5 μ l, DNA 模板 0.1~1.0 μ g, 高保真 Pfu DNA 聚合酶 1 U, 加双蒸水至总体积为 30 μ l。扩增参数为: 94℃ 变性 55 s, 61℃ 退火 55 s, 72℃ 延伸 55 s, 循环 28 个周期后, 取扩增 DNA 样品 5 μ l 在 1.5%~2.0% 琼脂糖凝胶电泳 0.5~1 h, 紫外透射仪下观察结果。

(3) PCR-单链构象多态性 (SSCP) 分析: 取扩增的 E1 α , E1 β , E2 PCR 阳性产物 5 μ l, 加 10 μ l 甲酰胺

变性上样液, 混匀, 90℃ 水浴 5 min, 冰浴后, 上样至 5% 中性聚丙烯酰胺凝胶, 300 V 电泳 1.5~3 h。标准硝酸银法染色, 干燥凝胶并摄片。

(4) PCR 甲基化检测: ① 1 μ g 基因组 DNA 加入 10 U 甲基化敏感酶 Hpa II 及 Cfo I 或甲基化非敏感酶 Msp I 消化 2 h, 前者不能切割识别序列中被甲基化修饰的位点, 后者则可。为排除不完全消化可能性, 所有标本均用酶消化 2 次。② 酶切后的 DNA 分别进行 CDKN2A E1 α , E1 β , E2 PCR 扩增, 引物序列、扩增条件和循环参数同前。扩增前用 Msp I 消化基因组 DNA 作为限制性内切酶消化对照, 未用限制性内切酶消化的 DNA 作为 PCR 扩增阳性对照。为了保证结果的可重复性, 每个 PCR 扩增至少重复 2 次。取扩增产物 5 μ l 在 2% 琼脂糖凝胶上电泳 0.5 h, 紫外透射仪下观察结果。③ 结果判断: E1 α 有 2 个 Cfo I 和 1 个 Hpa II 位点, E1 β 有 7 个 Cfo I 和 1 个 Hpa II 位点, E2 有 7 个 Cfo I 和 4 个 Hpa II 位点^[9]。应用 Cfo I、Hpa II 消化后扩增结果为阴性, 表明检测的酶切位点至少有一个未被甲基化修饰, 如扩增结果为阳性, 则表明所有检测的酶切位点均被甲基化。

(5) 逆转录 PCR (RT-PCR) 分析: ① 组织总 RNA 提取按照试剂盒说明进行。② RT-PCR 扩增反应: 反应体系及扩增条件参见文献^[10], p16^{INK4a} (250 bp) 上游引物为 5'-CAC GGC CGC GGC CCG GGG TC-3', p14^{ARF} (235 bp) 上游引物为 5'-GCC AGG GGC GCC CGC CGC TG-3', p16^{INK4a} 和 p14^{ARF} 共用下游引物为 5'-GGC CCG GTG CAG CAC CAC CA-3'^[10]。反应完毕, 取扩增产物 5 μ l 在 2% 琼脂糖凝胶电泳 0.5 h, 紫外透射仪下观察结果。内对照 β -globin 的扩增条件同前。

3. 统计学分析: 所有资料及数据采用 SPSS 10.0 软件进行 χ^2 检验处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. p16^{INK4a} 和 p14^{ARF} 纯合性缺失检测: 48 例胃癌中, p16^{INK4a} 和 p14^{ARF} 纯合性缺失共计 17 例, 总缺失率为 35.4%。其中, 单纯 E1 α 缺失 2 例, 单纯 E1 β 缺失 4 例, 单纯 E2 缺失 3 例, E1 α 和 E1 β 共同缺失 3 例, E1 α 和 E2 共同缺失 2 例, E1 β 和 E2 共同缺失 3 例。48 例癌旁组织 E1 α , E1 β , E2 均未见纯合性缺失, 所有胃癌和癌旁组织的内对照 β -globin PCR 扩

增均为阳性。

2. p16^{INK4a}和 p14^{ARF}点突变银染PCR-SSCP 检测 31 例无纯合性缺失的胃癌及癌旁组织分别进行 p16^{INK4a}和 p14^{ARF}银染PCR-SSCP 对比分析,无一例发生点突变。

3. PCR 甲基化检测 :48 例胃癌中 ,p16^{INK4a}和 p14^{ARF}甲基化共计 23 例 ,总甲基化率为 47.9%。其中 ,单纯 E2 甲基化 15 例 ,E1 α 和 E2 共同甲基化 5 例 ,E1 β 和 E2 共同甲基化 2 例 ,E1 α 、E1 β 、E2 三者共同甲基化 1 例(图 1、2)。48 例相应癌旁组织仅 2 例(均为 E2)甲基化 ,与癌组织相比 ,差异有显著性(表 1, $P < 0.01$)。

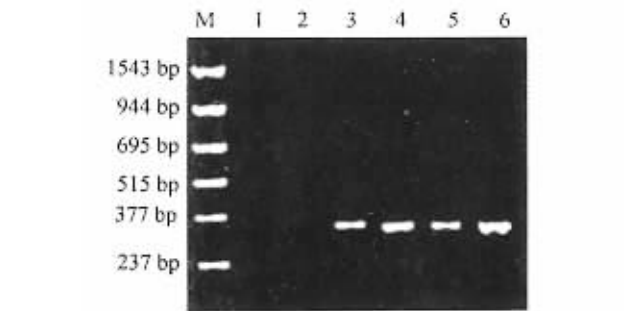


图 1 胃癌组织 p16^{INK4a} E1 α PCR 甲基化分析
M :E0080 Marker ;1 :p16^{INK4a} E1 α 无甲基化 2 :Msp I 消化对照 ;3-5 :p16^{INK4a} E1 α 甲基化(346 bp) ;6 :阳性对照

图 1 胃癌组织 p16^{INK4a} E1 α PCR 甲基化分析

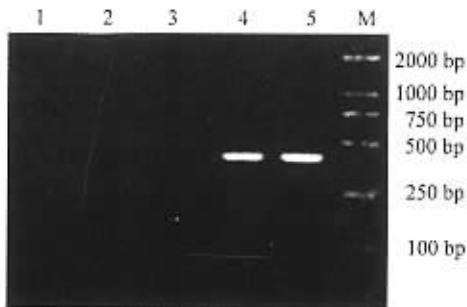


图 2 胃癌组织 p14^{ARF}E1 β PCR 甲基化分析
M :DL 2000 Marker ;1 :Msp I 消化对照 ;2、3 :p14^{ARF}E1 β 无甲基化 ;4 :p14^{ARF}E1 β 甲基化(439 bp) ;5 :阳性对照

图 2 胃癌组织 p14^{ARF}E1 β PCR 甲基化分析

表 1 48 例胃癌和癌旁组织 p16^{INK4a}和 p14^{ARF}甲基化结果

p16 ^{INK4a} 和 p14 ^{ARF} 外显子	胃癌甲基化		癌旁甲基化	
	例数	发生率(%)	例数	发生率(%)
单纯 E2	15	31.25	2	4.17
E1 α +E2	5	10.42	0	0.00
E1 β +E2	2	4.17	0	0.00
E1 α +E1 β +E2	1	2.08	0	0.00
合计	23	47.90*	2	4.17*

* $P < 0.01$

4. RT-PCR 检测 :

(1)p16^{INK4a} 转录子 :胃癌组织 p16^{INK4a} mRNA 缺失率为 47.9%(23/48) ,其中 13 例表现为 E1 α 、E2 纯合性缺失 8 例见于 E1 α 、E2 CpG 岛甲基化 2 例 DNA 水平检测无异常。6 例 E1 α 和 E2 共甲基化者 RT-PCR 结果均为阴性(6/6,100%) ,余下 17 例其他类型甲基化者仅 2 例为阴性(2/17,11.8%) ,两者差异有显著性($P < 0.01$,图 3)。



图 3 胃癌组织 p16^{INK4a} 转录子 RT-PCR 电泳分析
M :E0080 Marker ;3、6 :p16^{INK4a} mRNA 表达缺失 ;1、2、4、5、7 :p16^{INK4a} mRNA 阳性扩增(250 bp)

图 3 胃癌组织 p16^{INK4a} 转录子 RT-PCR 电泳分析

(2)p14^{ARF} 转录子 :胃癌组织 p14^{ARF} mRNA 缺失率为 45.8%(22/48) ,其中 15 例表现为 E1 β 、E2 纯合性缺失 6 例见于 E1 β 、E2 CpG 岛甲基化 ,1 例 DNA 水平检测无异常。3 例 E1 β 和 E2 共甲基化者 RT-PCR 结果均为阴性(3/3,100%) ,其余 20 例其他类型甲基化者仅 3 例为阴性(3/20,15%) ,两者差异有显著性($P < 0.05$,图 4)。

所有病例 β -globin 内对照 RT-PCR 结果均为阳性。

5. p16^{INK4a}和 p14^{ARF} mRNA 表达缺失与胃癌分化程度的关系 :48 例胃癌中 ,高中分化癌组($n = 18$) 与低未分化癌组($n = 30$)p16^{INK4a}和 p14^{ARF} mRNA 共同无表达分别为 1 例(5.6%)和 11 例(36.7%) ,两者差异有显著性(表 2, $P < 0.05$)。

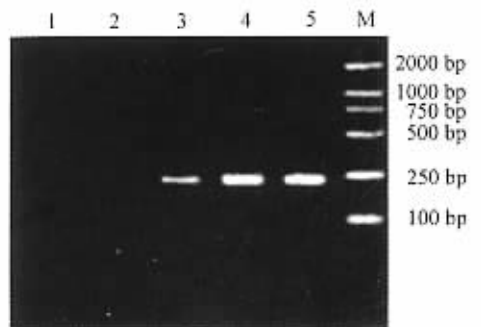


图 4 胃癌组织 p14^{ARF} 转录子 RT-PCR 电泳分析
M :DL 2000 Marker ;1、2 :p14^{ARF} mRNA 表达缺失 ;3~5 :p14^{ARF} mRNA 阳性扩增(235 bp)

图 4 胃癌组织 p14^{ARF} 转录子 RT-PCR 电泳分析

表2 p16^{INK4a}和 p14^{ARF} mRNA 共同缺失与胃癌分化程度的关系

分化程度	例数	p16 ^{INK4a} 和 p14 ^{ARF} mRNA 共同无表达 (%)
高中分化癌	18	1(5.6)*
低未分化癌	30	11(36.7)*
合计	48	12

* $P < 0.05$

讨 论

1. CDKN2A 基因位点结构及其表达产物功能:

CDKN2A 基因位点又称为 INK4a/ARF, 可转录生成两种不同的 mRNA, 分别编码 p16^{INK4a}和 ARF 蛋白(人鼠分别称为 p14^{ARF}和 p19^{ARF})。两种 mRNA 差别仅在于其编码区第 1 外显子不同, 前者为 E1 α , 后者为 E1 β , 而 E2 和 E3 则完全相同^[1, 2]。E1 β 位于 E1 α 上游 20 kb 处, 长约 268 bp, 富含 CpG 岛, 有高度保守性。虽然 p16^{INK4a}和 ARF 具有相同的 E2 和 E3, 但开放读码框(ORF)完全不同^[7, 10, 11]。

正常情况下, p16^{INK4a}通过抑制 CDK4/6 介导的 pRb 蛋白磷酸化, 阻止细胞通过 G1 \rightarrow S 调控点滞留在 G1 期, 抑制细胞增殖^[12, 13]。ARF 也是一种细胞周期调控子, 作用于 G1 \rightarrow S 和 G2 \rightarrow M 调控点, 阻止细胞周期进展。目前认为, ARF 与 mdm2 直接相互作用, 阻止 mdm2 诱导 p53 快速降解, 使 p53 更趋稳定, 并上调其活性。最近发现, ARF 还可通过 p53 非依赖途径调节肿瘤血管生成而发挥抑癌作用。除此以外, 这两种蛋白还参与细胞凋亡过程^[4, 12, 14, 15]。

2. 胃癌中 p16^{INK4a}和 p14^{ARF} 基因纯合性缺失、突变与表达失活的关系:

研究发现, 在肝癌、结肠癌、口腔癌、黑色素瘤等多种人类肿瘤中, CDKN2A 位点 E1 α , E1 β , E2 存在纯合性缺失、突变, 同时 RT-PCR 或免疫组化显示 p16^{INK4a}和 p14^{ARF} 表达失活^[2-5]。Iida 等^[16]研究证实, 在人胃癌细胞系, p14^{ARF} mRNA 表达失活多由纯合性缺失所致。本组资料显示, 胃癌组织 E1 α , E1 β , E2 总缺失率为 35.4% (17/48), 而相应癌旁组织未发现纯合性缺失。在所有纯合性缺失患者中, p16^{INK4a} 和/或 p14^{ARF} mRNA 无表达, 提示纯合性缺失是其表达失活机制之一, 并与人类胃癌的发生发展关系密切。31 例无纯合性缺失的胃癌及癌旁组织均未见 E1 α , E1 β , E2 点突变, 而且 mRNA 表达均正常, 提示胃癌中 E1 α , E1 β , E2 不产生或很少产生点突变, 对两种

转录子表达及胃癌发生无明显影响。

3. 胃癌中 p16^{INK4a}、p14^{ARF} 基因 CpG 岛甲基化对表达的影响: 研究证实, 在人类多种肿瘤中, CDKN2A 位点 5' CpG 岛存在异常甲基化, 并且是其表达失活机制之一^[2, 3, 9]。Iida 等^[16]报道, p14^{ARF} 启动子区甲基化多见于弥散型胃癌, 而且异常甲基化病例其 mRNA 表达缺失。本组资料显示, 胃癌组织 E1 α , E1 β , E2 总甲基化率为 47.9% (23/48), 而相应癌旁组织仅 2 例甲基化, 两者差异有显著性 ($P < 0.01$), 提示胃癌组织 p16^{INK4a}、p14^{ARF} 存在高甲基化现象。研究同时发现, 6 例 E1 α 和 E2 共甲基化者 p16^{INK4a} mRNA 均无表达, 17 例其他类型甲基化者仅 2 例无表达, 两者差异有显著性 ($P < 0.01$); 3 例 E1 β 和 E2 共甲基化者 p14^{ARF} mRNA 均无表达, 20 例其他类型甲基化者仅 3 例无表达, 两者差异有显著性 ($P < 0.05$)。这些结果提示 CDKN2A 5' CpG 岛(E1 α , E1 β)甲基化可分别导致 p16^{INK4a}和 p14^{ARF} mRNA 表达缺失, 而其他外显子甲基化与基因转录失活无明显相关性。另有 2 例和 1 例患者 p16^{INK4a} 与 p14^{ARF} mRNA 分别表达缺失, 而相应 E1 α , E1 β , E2 未检测到变异, 提示两种转录子表达失活除了与外显子缺失、突变、异常甲基化有关外, 还有其他机制参与, 有待进一步研究阐明。

4. 两种转录子表达缺失对胃癌分化程度的影响及意义: 本组资料显示, 低未分化癌 p16^{INK4a}和 p14^{ARF} mRNA 共同缺失率明显高于高中分化癌 ($P < 0.05$), 提示两种 mRNA 共同缺失与胃癌的恶性程度呈正相关, 对胃癌细胞的恶性进展具有协同作用, 使其向分化差的病理类型发展, 导致患者预后欠佳。因此, 两者共同缺失可作为判断胃癌恶性程度的指标之一。

总之, 本研究提示, 胃癌组织 p16^{INK4a}和 p14^{ARF} 基因变异是一个较常见事件, 其变异方式主要表现为 E1 α , E1 β , E2 纯合性缺失及 5' CpG 岛甲基化, 导致两种 mRNA 表达缺失, 使 p16^{INK4a}和 p14^{ARF} 蛋白不表达, 从而加速细胞通过 G1 \rightarrow S 和 G2 \rightarrow M 调控点, 使细胞呈无限制增殖生长, 最终导致胃癌的形成和发展。

参 考 文 献

- Rizos H, Puig S, Badenas C, et al. A melanoma-associated germline mutation in exon 1 β inactivates p14^{ARF}. *Oncogene*, 2001, 20: 5543-5547.

- 2 Tannapfel A, Busse C, Weinans L, et al. INK4a-ARF alterations and p53 mutations in hepatocellular carcinomas. *Oncogene*, 2001, 20:7104-7109.
- 3 Burri N, Shaw P, Bouzourene H, et al. Methylation silencing and mutations of the p14^{ARF} and p16^{INK4a} genes in colon cancer. *Lab Invest* 2001 81:217-229.
- 4 Shahnavaz SA, Bradkey G, Regezi JA, et al. Patterns of CDKN2A gene loss in sequential oral epithelial dysplasias and carcinomas. *Cancer Res* 2001 61:2371-2375.
- 5 Hashemi J, Lindstrom M, Asker C, et al. A melanoma-predisposing germline CDKN2A mutation with functional significance for both p16 and p14^{ARF}. *Cancer Lett* 2002 180:211.
- 6 Kamb A, Gruis NA, Weaver-Feldhaus J, et al. A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types. *Science*, 1994 264:436-440.
- 7 Mao L, Merlo A, Bedi G, et al. A novel p16^{INK4a} transcript. *Cancer Res*, 1995, 55:2995-2997.
- 8 Myerson D, Lingenfelter PA, Gleaves CA, et al. Diagnosis of cytomegalovirus pneumonia by the polymerase chain reaction with archived frozen lung tissue and bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Clin Pathol*, 1993, 100:407-413.
- 9 Gonzalgo ML, Hayashida T, Bender CM, et al. The role of DNA methylation in expression of the p19/p16 locus in human bladder cancer cell lines. *Cancer Res*, 1998, 58:1245-1252.
- 10 Magdinier F, Wolffe AP. Selective association of the methyl-CpG binding protein MBD2 with the silent p14/p16 locus in human neoplasia. *Pro Natl Acad Sci USA*, 2001 98:4990-4995.
- 11 Gazzeri S, Della Valle V, Chaussade L, et al. The human p19^{ARF} protein by the β transcript of the p16^{INK4a} gene is frequently lost in small cell lung cancer. *Cancer Res*, 1998, 58:3926-3931.
- 12 Ivanchuk SM, Mondal S, Dirks PB, et al. The INK4a/ARF locus: role in cell cycle control and apoptosis and implications for glioma growth. *J Neurooncol*, 2001 51:219-229.
- 13 Watanabe T, Nakamura M, Yonekawa Y, et al. Promoter hypermethylation and homozygous deletion of the p14^{ARF} and p16^{INK4a} genes in oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol*, 2001, 101:185-189.
- 14 Tsuji K, Mizumoto K, Sudo H, et al. p53-independent apoptosis is induced by the p19^{ARF} tumor suppressor. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002 295:621-629.
- 15 McKeller RN, Fowler JL, Cunningham JJ, et al. The Arf tumor suppressor gene promotes hyaloid vascular regression during mouse eye development. *Pro Natl Acad Sci USA*, 2002 99:3848-3853.
- 16 Iida S, Akiyama Y, Nakajima T, et al. Alterations and hypermethylation of the p14(ARF) gene in gastric cancer. *Int J Cancer*, 2000 87:654-658.

(收稿日期 2003-04-08)

(本文编辑:尹廉)

· 疾病控制 ·

以急腹症就诊的艾滋病病毒感染一例报告

王国荣 胡超峰

患者女性 20 岁,无业,小学文化,未婚。2003 年 9 月 16 日 20 时就急诊,自诉持续性下腹疼痛 2 天,畏寒发热 1 天,晨起腹痛加剧,下午进行性加重。末次月经 2003 年 9 月 9 日。

查体:急性病容,体温 38.5℃,脉搏 100 次/min,呼吸 16 次/min,心肺听诊无异常发现,全身浅表淋巴结未及肿大,下腹部压痛、反跳痛⁺。妇科检查:外阴已婚未产式,外阴及阴道黏膜充血明显,黏膜完整,见泡沫状黄色白带,量中等,宫颈略肥大,光滑,充血明显。子宫后位压痛、双侧附件压痛⁺。实验室检查:白细胞 $2.1 \times 10^9/L$,中性 94.8%,血红蛋白 98 g/L,白带脓球⁺⁺,以急性盆腔腹膜炎转入妇科病房。入院

检查:宫颈分泌物培养衣原体阳性,淋球菌、支原体、梅毒血清试验均阴性。HIV 抗体检测阳性,经浙江省疾病预防控制中心确证试验结果为 HIV 1 型抗体阳性。患者经住院治疗,后病情好转,于 9 月 20 日自动出院,出院诊断:急性盆腔炎; HIV 感染;衣原体性宫颈炎。

经流行病学调查,患者系河南省上蔡县人,2 年前在广东省某宾馆当服务员,本次入院前 3 个月曾在美容院工作,有多个异性性伙伴,偶尔使用安全套,无卖血、吸毒史。本地区艾滋病感染者以往曾在出国劳务输出渔民、静脉吸毒者及性病感染者中检出,该病例提示在临床实践中,思路应宽,对艾滋病高发地区来的流动人口要结合病史、流行病学史做出正确诊断。

作者单位 316100 浙江省舟山市普陀区疾病预防控制中心(王国荣);舟山市普陀区人民医院妇产科(胡超峰)

(收稿日期 2003-12-18)

(本文编辑:张林东)