

# FHIT 基因甲基化及蛋白表达与 HPV16 感染在宫颈癌变中的交互效应

刘学智 南晶 李娟 李颖 丁玲 王金桃

030001 太原, 山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室

通信作者: 王金桃, Email: wangjt59@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.06.023

**【摘要】** 目的 探讨脆性组氨酸三联体(FHIT)基因甲基化及蛋白表达异常与 HPV16 感染在宫颈癌变中的作用及其交互效应。方法 选择 2009 年 9 月至 2011 年 3 月在山西省肿瘤医院、山西医科大学第二医院妇科、太原市妇幼保健院和介休市妇幼保健院就诊的宫颈鳞状细胞癌(SCC)新发患者 100 例, 宫颈上皮内瘤样变(CIN)患者 142 例(72 例 CIN1, 70 例 CIN2+)和正常宫颈(NC)妇女 108 例为研究对象。采用多重 PCR 法检测 HPV16 感染状况, 应用甲基化特异性 PCR(MSP)和 Western Blot 法分别检测 FHIT 基因甲基化状态和蛋白的表达水平。利用 SPSS 20.0 软件进行相关资料的  $t$  检验、方差分析、 $\chi^2$  检验、因素与疾病关联效应分析( $OR$  值及其 95% $CI$ ), 应用相加效应模型进行交互作用评价。结果 HPV16 感染率在 CIN1 组(45.8%)、CIN2+ 组(68.6%)和 SCC 组(73.0%)均高于 NC 组(28.7%), 差异均有统计学意义( $P < 0.001$ ); 在 NC、CIN1、CIN2+ 和 SCC 组, FHIT 基因甲基化率分别为 3.7%、13.9%、21.4% 和 38.0%, 蛋白表达水平分别为  $1.255 \pm 0.130$ 、 $1.184 \pm 0.172$ 、 $1.133 \pm 0.126$  和  $1.099 \pm 0.148$ , 各组的差异均有统计学意义( $P < 0.001$ ); 随宫颈病变程度的加重, HPV16 感染率逐渐升高(趋势检验  $\chi^2 = 47.623$ ,  $P < 0.001$ ), FHIT 基因甲基化率逐渐升高(趋势检验  $\chi^2 = 40.147$ ,  $P < 0.001$ ), FHIT 蛋白低表达率也逐渐升高(趋势检验  $\chi^2 = 65.098$ ,  $P < 0.001$ ); FHIT 基因高甲基化、FHIT 蛋白低表达与 HPV16 感染在不同宫颈病变组均存在正相加交互效应。结论 FHIT 基因高甲基化和 FHIT 蛋白低表达与 HPV16 感染均可增加宫颈癌及其癌前病变的发生风险, FHIT 基因高甲基化和 FHIT 蛋白低表达与 HPV16 感染在宫颈癌变中均具有协同作用。

**【关键词】** 宫颈癌变; 人乳头瘤病毒 16 型; FHIT 基因; 交互效应

**基金项目:** 国家自然科学基金(30872166, 81273157, 81473060); 山西省自然科学基金(2008011075-1)

**Interaction between fragile histidine triad methylation, protein expression and human papillomavirus 16 infection in cervical carcinogenesis** Liu Xuezhi, Nan Jing, Li Juan, Li Ying, Ding Ling, Wang Jintao

Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China  
Corresponding author: Wang Jintao, Email: wangjt59@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the association between fragile histidine triad (FHIT) gene methylation, abnormal protein expression and HPV16 infection as well as their interactions in cervical carcinogenesis. **Methods** A total of 108 patients with normal cervical (NC), 142 cases of cervical intraepithelial neoplasia (CIN1,  $n=72$ ; CIN2+,  $n=70$ ), and 100 new cases of cervical squamous cell carcinoma (SCC) were chosen from the Shanxi Tumor Hospital, Second Hospital of Shanxi Medical University, Maternal and Child Health Center in Taiyuan and Jiexiu during September 2009 and March 2011. HPV16 was detected by multiple PCR. FHIT methylation and protein expression levels were detected by methylation specific PCR (MSP) and Western Blot, respectively. All the data were performed with SPSS 20.0 statistical software. Differences among groups were assessed by Chi-square and Kruskal-Wallis tests. The interaction effects were evaluated by additive model. **Results** The prevalence rates of HPV16 infection in CIN1 (45.8%), CIN2+ (68.6%) and SCC (73.0%) were significantly higher than that in NC (28.7%,  $P < 0.001$ ). In NC, CIN1, CIN2+ and SCC groups, the FHIT gene methylation rates were 3.7%, 13.9%, 21.4% and 38.0% while the protein

expression levels were  $1.255 \pm 0.130$ ,  $1.184 \pm 0.172$ ,  $1.133 \pm 0.126$  and  $1.099 \pm 0.148$ , respectively. Differences among the groups were statistical significant ( $P < 0.001$ ). With increasing degrees of cervical lesions, the HPV16 infection rate ( $\chi^2 = 47.623$ ,  $P < 0.001$ ), FHIT methylation rate ( $\chi^2 = 40.147$ ,  $P < 0.001$ ) and the rate of FHIT protein low expression ( $\chi^2 = 65.098$ ,  $P < 0.001$ ) were all gradually increasing. There appeared positive additive interaction between FHIT methylation, FHIT protein low expression and infection of HPV16. **Conclusion** Hypermethylation of FHIT gene, low expression of FHIT protein and HPV16 infection could increase the risk of cervical cancer and precancerous lesions. These results suggested that there might be synergistic action between FHIT gene hypermethylation and HPV16 infection in the progression of cervical cancer and the same was true between the low expression of FHIT protein and HPV 16 infection.

**【Key words】** Cervical carcinogenesis; Human papillomavirus 16; Fragile histidine triad gene; Interaction

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (30872166, 81273157, 81473060); Natural Science Foundation of Shanxi Province (2008011075-1)

高危型 HPV16 感染是宫颈癌的主要病因<sup>[1]</sup>。但在感染者中,只有 20% 发展为非典型增生,而这些癌前病变中也只有 1/5 发展为宫颈癌<sup>[2]</sup>,提示 HPV 感染并非宫颈癌发生的唯一因素。脆性组氨酸三联体 (FHIT) 横跨脆性位点 FRA3B, 该位点包含 HPV16 DNA 整合的部位,提示 FHIT 基因可能为 HPV 感染致癌提供了生物学基础,而 HPV 的整合也可能导致 FHIT 基因功能的缺失或失活<sup>[3]</sup>。已有研究提示,宫颈癌中 FHIT 蛋白表达降低可能与 FHIT 基因甲基化有关<sup>[4-5]</sup>,且 FHIT 基因异常表达可能是 HPV16 作用的直接结果<sup>[6]</sup>,但是 FHIT 基因甲基化和异常表达与 HPV16 感染在宫颈病变中的相互关系目前尚未阐明。为此本研究分析不同宫颈癌变患者中 FHIT 基因甲基化和蛋白表达水平,并探讨其与 HPV16 感染的交互效应,为宫颈癌变分子致癌机制研究提供依据。

## 对象与方法

1. 研究对象:选择 2009 年 9 月至 2011 年 3 月在山西省肿瘤医院、山西医科大学第二医院妇科、太原市妇幼保健院和介休市妇幼保健院就诊的新发宫颈鳞状细胞癌 (SCC) 100 例,宫颈上皮内瘤样变 (CIN) 142 例 (72 例 CIN1, 70 例 CIN2+) 和正常宫颈 (NC) 妇女 108 例为研究对象。均为病理学确诊,未进行放疗、化疗等治疗,并排除其他肿瘤者。采用统一的结构式问卷,由培训合格的调查人员进行面对面调查。主要包括一般人口学特征、生活饮食习惯以及生殖情况。同时采集全部研究对象的手术或活检宫颈组织标本,于  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  冰箱保存待检。研究通过山西医科大学伦理委员会审查并获得研究对象知情同意。

### 2. 研究方法:

(1) PCR 检测宫颈组织 HPV16 DNA:采用酚-氯仿法提取宫颈组织 DNA,按照本研究前期报道的方法进行 HPV16 DNA 的扩增,确定高危型 HPV16

感染状态<sup>[7]</sup>。

(2) 甲基化特异性 PCR (MSP) 法检测 FHIT 基因甲基化状况:采用酚-氯仿抽提法提取宫颈组织的总 DNA。参照本研究前期建立的方法检测 FHIT 基因甲基化状况<sup>[8]</sup>。FHIT 基因的甲基化引物:上游  $5' - \text{TTG GGG CGC GGG TTT GGG TTT TTA CGC} - 3'$ , 下游  $5' - \text{CGT AAA CGA CGC CGA CCC CAC TA} - 3'$ ; 非甲基化引物:上游  $5' - \text{TTG GGG TGT GGG TTT GGG TTT TTA TG} - 3'$ , 下游:  $5' - \text{CAT AAA CAA CAC CAA CCC CAC TA} - 3'$ 。对 PCR 扩增产物行 2% 琼脂糖凝胶电泳,在 VILBER CV-A50C 凝胶成像仪下观察,于 74 bp 处分别获得 FHIT 基因甲基化和未甲基化条带。

(3) Western Blot 法检测 FHIT 蛋白的表达水平:取冻存宫颈组织 50 mg,加适量 WIP 裂解液和 PMSF 的混合液,冰浴中匀浆,充分裂解。12 000 r/min 离心,取上清,参照本研究前期建立方法检测 FHIT 蛋白表达水平<sup>[9]</sup>。一抗为 1:800 兔抗人 FHIT 单克隆抗体,在相对分子质量 43 KD 和 16.8 KD 处分别获得内参照蛋白  $\beta$ -actin 和 FHIT 蛋白条带。利用 Quantity One 软件分析条带的吸光度值 (A 值),以目的条带与内参  $\beta$ -actin 条带的 A 值之比作为 FHIT 蛋白的相对表达量。

3. 统计学分析:利用 SPSS 20.0 软件进行相关资料的  $t$  检验、方差分析、Kruskal-Wallis 检验、 $\chi^2$  检验,计算因素与宫颈癌变之间关联强度指标 (OR 值及其 95% CI)。应用相加效应模型进行交互作用评价,并计算交互作用相对超额危险度 (RERI)、交互作用归因比 (AP) 和交互作用指数 (SI) 进行交互作用的定量分析。以  $P < 0.05$  判断为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 人口学特征及相关因素:NC、CIN1、CIN2+

和 SCC 组年龄  $M$  值分别为 47.81 (30 ~ 69)、48.75 (33 ~ 67)、45.62 (34 ~ 75) 和 49.11 (34 ~ 75) 岁。各组间在民族、出生地、婚姻状况等方面的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 而在年龄、职业、首次生育年龄、个人卫生习惯、文化程度、孕产次、人工流产史、妇科病史等方面的差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

2. HPV16 感染与宫颈癌变的关系: 将 HPV16 E6/E7 DNA 任一阳性界定为 HPV16 阳性, 对不同宫颈病变组 HPV16 感染状况分析。结果显示, HPV16 感染率在 CIN1 (45.8%)、CIN2+ (68.6%) 和 SCC (73.0%) 组均高于 NC 组 (28.7%), 差异均有统计学意义, 且随着宫颈病变的进展, HPV16 感染率及 OR 值逐渐升高 (趋势检验  $\chi^2 = 47.623, P < 0.001$ ), 见表 2。

表 1 研究对象人口学特征及相关因素

因素	NC 组	CIN1 组	CIN2+ 组	SCC 组	$\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄组(岁)					29.89	<0.001
<35	15(13.9)	7(9.7)	10(14.3)	3(3.0)		
35 ~	44(40.7)	27(37.5)	31(44.3)	23(23.0)		
45 ~	41(38.0)	29(40.3)	21(30.0)	50(50.0)		
>55	8(7.4)	9(12.5)	8(11.4)	24(24.0)		
民族					0.94	0.817
汉	102(94.4)	67(93.1)	65(92.9)	91(91.0)		
其他	6(5.6)	5(6.9)	5(7.1)	9(9.0)		
出生地					5.55	0.136
山西省	100(92.6)	66(91.7)	58(82.9)	92(92.0)		
其他省份	8(7.4)	6(8.3)	12(17.1)	8(8.0)		
婚姻状况					0.10	0.992
在婚	100(92.6)	66(91.7)	65(92.9)	92(92.0)		
离异、丧偶	8(7.4)	6(8.3)	5(7.1)	8(8.0)		
职业					29.85	<0.001
农民	60(55.6)	35(48.6)	35(50.0)	83(83.0)		
非农民	48(44.4)	37(51.4)	35(50.0)	17(17.0)		
文化程度					32.37	<0.001
初中及以上	83(76.9)	50(69.4)	44(62.9)	40(40.0)		
初中以下	25(23.1)	22(30.6)	26(36.1)	60(60.0)		
首次生育年龄(岁)					18.64	0.005
≤20	16(14.8)	8(11.1)	10(14.3)	28(28.0)		
20 ~	66(61.1)	39(54.2)	37(52.9)	58(58.0)		
>25	26(24.1)	25(34.7)	23(32.8)	14(14.0)		
性生活后清洗					16.10	0.001
是	84(77.8)	47(65.3)	41(58.6)	52(52.0)		
否	24(22.2)	25(34.7)	29(41.4)	48(48.0)		
孕次					19.10	0.004
≤2	54(50.0)	32(44.5)	24(34.3)	31(31.0)		
3 ~	36(33.3)	25(34.7)	21(30.0)	29(29.0)		
>4	18(16.7)	15(20.8)	25(35.7)	40(40.0)		
人工流产史					18.25	<0.001
有	43(39.8)	41(56.9)	46(65.7)	66(66.0)		
无	65(60.2)	31(43.1)	24(34.3)	34(34.0)		
妇科病史					41.37	<0.001
有	11(10.2)	17(23.6)	29(41.4)	48(48.0)		
无	97(89.8)	55(76.4)	41(58.6)	52(52.0)		

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为构成比(%)

表 2 HPV16 感染与宫颈癌变的关系

组别	例数	HPV16(+) n(%)	OR 值(95%CI)	aOR 值(95%CI) <sup>a</sup>
NC	108	31(28.7)	1.000	1.000
CIN1	72	33(45.8)	2.102(1.127 ~ 3.921)	1.752(0.896 ~ 3.425)
CIN2+	70	48(68.6)	5.419(2.816 ~ 10.428)	4.256(2.074 ~ 8.735)
SCC	100	73(73.0)	6.716(3.659 ~ 12.325)	5.185(2.421 ~ 11.105)
$\chi^2 = 49.930, P < 0.001$ ; 趋势检验 $\chi^2 = 47.623, P < 0.001$				

注: <sup>a</sup>对年龄、职业、首次生育年龄、个人卫生习惯、文化程度、孕产次、人工流产史、妇科病史等调整

3. FHIT 基因甲基化与宫颈癌变的关系: 对不同宫颈病变组 FHIT 基因甲基化状态分析显示, FHIT 基因甲基化率在 CIN1 (13.9%)、CIN2+ (21.4%) 和 SCC (38.0%) 组均高于 NC 组 (3.7%), 差异均有统计学意义, 且随着宫颈病变程度加重, FHIT 基因甲基化率及 OR 值呈升高趋势 (趋势检验  $\chi^2 = 40.147, P < 0.001$ ), 见表 3。

4. FHIT 蛋白表达与宫颈癌变的关系: FHIT 蛋白表达在 CIN1、CIN2+ 和 SCC 组均低于 NC 组, 差异均有统计学意义。进一步以 NC 组 FHIT 蛋白表达量的 50% 点值 (1.255) 为界, 将 ≤ 1.255 作为低蛋白表达进行分析。结果显示, 随着宫颈病变程度的加重, FHIT 蛋白低表达率及 OR 值逐渐升高 (趋势检验  $\chi^2 = 65.098, P < 0.001$ ), 见表 4。

5. FHIT 基因甲基化与 FHIT 蛋白表达在不同宫颈病变组中的变化趋势: 随着宫颈病变程度的加重, FHIT 基因甲基化率逐渐升高, 而 FHIT 蛋白表达量逐渐降低 (图 1)。

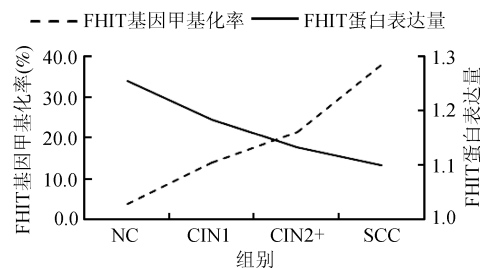


图 1 FHIT 基因甲基化与 FHIT 蛋白表达在不同宫颈病变组中的变化趋势

6. FHIT 基因甲基化、蛋白表达与 HPV16 感染的交互效应: 考虑到 HPV16 感染为宫颈癌的主要致病因素, 进一步应用相加效应模型分析 FHIT 基因甲基化与 HPV16 感染, 以及 FHIT 蛋白低表达与 HPV16 感染在不同宫颈病变组中的交互作用。结果显示, FHIT 基因甲基化与 HPV16 感染以及 FHIT 蛋白低表达与 HPV16 感染在 CIN1、CIN2+ 和 SCC 组中均显示有相加



交互作用,当以上两因素同时存在时,发生宫颈癌及癌前病变的风险均高于单独某因素存在时的效应。定量分析显示,随着宫颈病变程度的加重,FHIT 基因甲基化与 HPV16 感染以及 FHIT 蛋白低表达与 HPV16 感染之间交互效应指标 *RERI*、*AP* 以及 *SI* 值均逐渐升高(表 5)。

讨 论

宫颈癌的致病机制复杂,HPV 感染,特别是高危型 HPV 持续感染与宫颈癌的发病密切相关,而 HPV16 是最常见的高危型亚型<sup>[10]</sup>,全球超过一半的宫颈癌病例是由 HPV16 感染引起<sup>[11]</sup>。本研究显示,HPV16 在宫颈癌组中感染率为 73%,且随宫颈病变程度加重,HPV16 感染率逐渐升高。

研究发现,高危型 HPV 感染者只有 15%~20% 发生宫颈癌,提示在宫颈癌的发生中可能还存在 HPV 的协同因素或其他致癌因素。FHIT 基因是近年新发现的抑癌基因,其异常表达与宫颈癌的发生发展密切相关,而 FHIT 基因甲基化是导致自身功能失活的重要机制之一<sup>[12-13]</sup>。目前 DNA 甲基化检测方法主要有 MSP 等<sup>[14]</sup>。本研究采用 MSP 法检测不同宫颈病变组 FHIT 基因甲基化状态,结果显示 FHIT 基因甲基化与蛋白表达之间呈负相关关系,随着宫颈病变的进展,FHIT 基因甲基化率逐渐升高,但蛋白表达水平逐渐降低。提示 FHIT 基因的高甲基化和蛋白低表达均可增加宫颈癌变的风险,FHIT 基因甲基化可能是 FHIT 蛋白表达降低的重要机制之一,特别是 FHIT 蛋白这一代表基因功能状态的指

标,在宫颈癌前病变的早期阶段即发生了下调,提示 FHIT 基因甲基化与 FHIT 蛋白的检测对宫颈癌变的早期发现具有重要的预警意义。

FHIT 基因定位于染色体 3p14.2,覆盖染色体脆性位点 FRA3B 及 HPV16 DNA 整合点,提示 FHIT 基因可为 HPV16 感染并致癌提供整合位点,FHIT 基因异常表达与 HPV16 感染可能在宫颈癌的发生发展中起协同作用。本研究前期结果显示,FHIT 基因甲基化及蛋白表达异常可增加宫颈癌和癌前病变的发生风险<sup>[15]</sup>,但与 HPV16 之间的关系尚未阐明。基于此本次研究结果显示,FHIT 基因甲基化与 HPV16 感染以及 FHIT 蛋白低表达与 HPV16 感染在宫颈癌及癌前病变中均存在相加交互效应,在以上两因素同时存在时,宫颈癌及癌前病变的发生风险均高于单独因素存在时的效应。定量分析结果显示,随着宫颈病变程度的加重,FHIT 基因甲基化及蛋白低表达与 HPV16 感染之间交互效应指标 (*RERI*、*AP*、*SI*) 均逐渐升高,提示 FHIT 基因甲基化及蛋白低表达与 HPV16 感染在宫颈癌及癌前病

表 3 FHIT 基因甲基化与宫颈癌变的关系

组别	例数	FHIT 甲基化 n(%)	OR 值(95%CI)	aOR 值(95%CI) <sup>a</sup>
NC	108	4(3.7)	1.000	1.000
CIN1	72	10(13.9)	4.194(1.261 ~ 13.943)	3.813(1.111 ~ 13.079)
CIN2+	70	15(21.4)	7.091(2.245 ~ 22.402)	6.715(1.970 ~ 22.891)
SCC	100	38(38.0)	15.935(5.427 ~ 46.794)	16.263(4.786 ~ 55.263)

$\chi^2=41.126, P<0.001$ ; 趋势检验  $\chi^2=40.147, P<0.001$

注: <sup>a</sup>对 HPV16 感染、年龄、职业、首次生育年龄、个人卫生习惯、文化程度、孕产次、人工流产史、妇科病史等调整

表 4 FHIT 蛋白表达与宫颈癌变的关系

组别	例数	FHIT 蛋白 表达量( $\bar{x}\pm s$ )	FHIT 蛋白 低表达 n(%)	OR 值(95%CI)	aOR 值(95%CI) <sup>a</sup>
NC	108	1.255±0.130	50(46.3)	1.000	1.000
CIN1	72	1.184±0.172	51(70.8)	2.817(1.495 ~ 5.308)	2.912(1.033 ~ 8.209)
CIN2+	70	1.133±0.126	63(90.0)	10.440(4.384 ~ 24.861)	11.236(3.054 ~ 41.335)
SCC	100	1.099±0.148	93(93.0)	15.411(6.546 ~ 36.283)	29.996(5.973 ~ 150.642)

$F=22.493, P<0.001$ ;  $\chi^2=70.482, P<0.001$ ; 趋势检验  $\chi^2=65.098, P<0.001$

注: <sup>a</sup>对 HPV16 感染、FHIT 基因甲基化、年龄、职业、首次生育年龄、个人卫生习惯、文化程度、孕产次、人工流产史、妇科病史等调整

表 5 FHIT 基因甲基化、FHIT 蛋白表达与 HPV16 感染的交互效应

FHIT 甲基化	HPV16 感染	CIN1 组 OR 值(95%CI)	CIN2+ 组 OR 值(95%CI)	SCC 组 OR 值(95%CI)
-	-	1.00	1.00	1.00
-	+	4.49(1.06 ~ 19.04)	7.26(1.58 ~ 33.37)	16.96(4.24 ~ 67.83)
+	-	2.17(1.13 ~ 4.18)	5.51(2.70 ~ 11.24)	7.09(3.49 ~ 14.42)
+	+	8.97(0.97 ~ 83.39)	43.51(5.21 ~ 363.17)	124.84(15.79 ~ 987.11)
		<i>RERI</i> =3.32 <i>AP</i> =0.37 <i>SI</i> =1.71	<i>RERI</i> =31.74 <i>AP</i> =0.73 <i>SI</i> =3.95	<i>RERI</i> =101.78 <i>AP</i> =0.82 <i>SI</i> =5.62
FHIT 蛋白				
≥1.255	-	1.00	1.00	1.00
≥1.255	+	1.45(0.65 ~ 3.22)	20.47(2.62 ~ 159.92)	12.18(2.70 ~ 55.04)
<1.255	-	1.71(0.74 ~ 3.94)	11.40(1.28 ~ 101.41)	4.75(0.86 ~ 26.70)
<1.255	+	5.97(2.22 ~ 16.07)	145.04(17.87 ~ 1 176.88)	117.45(24.73 ~ 557.89)
		<i>RERI</i> =3.81 <i>AP</i> =0.64 <i>SI</i> =4.28	<i>RERI</i> =114.16 <i>AP</i> =0.79 <i>SI</i> =4.82	<i>RERI</i> =101.52 <i>AP</i> =0.86 <i>SI</i> =7.80

变的发生发展中具有协同作用。在 HPV16 感染的同时,如果出现 FHIT 基因甲基化或者 FHIT 蛋白低表达,则宫颈病变加重的风险将大大增加。因此在育龄妇女中开展 TCT 筛查和 HPV 分型检查的同时,更应该检测 FHIT 基因甲基化与 FHIT 蛋白表达水平。由于 DNA 的甲基化是可逆的,特别是在癌变的早期,因此在积极预防和控制 HPV16 感染的同时,逆转 FHIT 基因的甲基化状态可能是治疗宫颈癌的有效途径。Giarnieri 等<sup>[16]</sup>研究也发现,在 58 例宫颈癌组织中 HPV16 感染与 FHIT 基因的表达呈负相关,显示 FHIT 基因表达异常与 HPV16 感染相互作用共同参与宫颈癌的发病。但也有学者认为, FHIT 基因异常表达和 HPV 感染是参与宫颈癌发生的两个独立致病因素, HPV 的整合和表达与 FHIT 基因表达异常无关<sup>[17]</sup>。鉴于宫颈癌发病机制的复杂性, FHIT 基因异常表达与 HPV16 感染在宫颈癌变中协同作用的具体机制还有待深入研究。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Shukla S, Mahata S, Shishodia G, et al. Functional regulatory role of STAT3 in HPV16-mediated cervical carcinogenesis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e67849. DOI: 10.1371/journal.pone.0067849.
- [2] 商宇红, 魏丽惠, 白丽霞, 等. 雌激素受体亚型与人乳头状瘤病毒感染状态在宫颈病变进展中作用的研究 [J]. *大连医科大学学报*, 2005, 27(2): 81-83. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7295.2005.02.001. Shang YH, Wei LH, Bai LX, et al. Study of ER and HPV in progression of cervical lesions [J]. *J Dalian Med Univ*, 2005, 27(2): 81-83. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7295.2005.02.001.
- [3] Wilke CM, Hall BK, Hoge A, et al. FRA3B extends over a broad region and contains a spontaneous HPV16 integration site: direct evidence for the coincidence of viral integration sites and fragile sites [J]. *Hum Mol Genet*, 1996, 5(2): 187-195. DOI: 10.1093/hmg/5.2.187.
- [4] 宋春丽, 张桂东, 韩新彦, 等. FHIT 与 PTEN 基因在宫颈组织中表达及意义 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2013, 27(9): 868-872. DOI: 10.11756/j.issn.1674-3474.2013.09.015. Song CL, Zhang GD, Han XY, et al. Expressions of FHIT and PTEN in cervical cancer and the clinical significance [J]. *J Chin Pract Diag Therap*, 2013, 27(9): 868-872. DOI: 10.11756/j.issn.1674-3474.2013.09.015.
- [5] 刘瑾, 魏琼. 宫颈癌中 FHIT 基因 CpG 岛甲基化检测意义 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2012, 26(4): 358-360. Liu J, Wei Q. Significance of detection of fragile histidine triad gene CpG island methylation in cervical carcinoma [J]. *J Chin Pract Diag Therap*, 2012, 26(4): 358-360.
- [6] 张文森, 帅茨霞, 郑飞云, 等. 脆性组氨酸三联体基因在宫颈前病变和宫颈癌中的表达及其与 p53 和 HPV16/18 的关系 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28(6): 452-455. DOI: 10.3760/j.issn.0253-3766.2006.06.014. Zhang WM, Shuai CX, Zheng FY, et al. Expression of FHIT genes in CIN and cervical carcinoma and the relationship between FHIT gene and p53 and HPV16/18 [J]. *Chin J Oncol*, 2006, 28(6): 452-455. DOI: 10.3760/j.issn.0253-3766.2006.06.014.
- [7] 王金桃, 马晓晨, 程玉英, 等. 叶酸与宫颈癌关系的病例对照研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(5): 424-427. DOI: 10.3760/j.issn.0254-6450.2006.05.016. Wang JT, Ma XC, Cheng YY, et al. A case-control study on the association between folate and cervical cancer [J]. *Chin J Epidemiol*, 2006, 27(5): 424-427. DOI: 10.3760/j.issn.0254-6450.2006.05.016.
- [8] 吴婷婷, 王金桃, 丁玲, 等. 叶酸缺乏和 p16 基因 CpG 岛甲基化对宫颈癌变的作用 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2013, 17(1): 9-12. Wu TT, Wang JT, Ding L, et al. Folate deficiency and aberrant methylation of p16 CpG islands on cervical cancer and its precancerous lesions [J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2013, 17(1): 9-12.
- [9] Wang JT, Ding L, Jiang SW, et al. Folate deficiency and aberrant expression of DNA methyltransferase 1 were associated with cervical cancerization [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(11): 1639-1646. DOI: 10.2174/13816128113199990543.
- [10] de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(7): 453-459. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70158-5.
- [11] Xu B, Chotewutmontri S, Wolf S, et al. Multiplex identification of human papillomavirus 16 DNA integration sites in cervical carcinomas [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66693. DOI: 10.1371/journal.pone.0066693.
- [12] Huang LW, Chao SL, Chen TJ. Reduced Fhit expression in cervical carcinoma: correlation with tumor progression and poor prognosis [J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 90(2): 331-337. DOI: 10.1016/S0090-8258(03)00318-4.
- [13] Wu Y, Meng L, Wang H, et al. Regulation of DNA methylation on the expression of the FHIT gene contributes to cervical carcinoma cell tumorigenesis [J]. *Oncol Rep*, 2006, 16(3): 625-629. DOI: 10.3892/or.16.3.625.
- [14] 林洁, 朱益民, 来茂德. DNA 甲基化检测方法及其在肿瘤研究中的应用 [J]. *中华病理学杂志*, 2009, 38(2): 139-141. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2009.02.022. Lin J, Zhu YM, Lai MD. Detection of DNA methylation and its application in tumor research [J]. *Chin J Pathol*, 2009, 38(2): 139-141. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2009.02.022.
- [15] 陈霄, 王金桃, 白丽霞, 等. 宫颈癌变中叶酸缺乏与脆性组氨酸三联体基因表达异常的相互作用 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(4): 89-94. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.04.020. Chen X, Wang JT, Bai LX, et al. Interaction between folate deficiency and aberrant expression related to fragile histidine triad gene in the progression of cervical cancerization [J]. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36(4): 89-94. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.04.020.
- [16] Giarnieri E, Zanasi N, Bottoni A, et al. Oncosuppressor proteins of fragile sites are reduced in cervical cancer [J]. *Cancer Lett*, 2010, 289(1): 40-45. DOI: 10.1016/j.canlet.2009.07.017.
- [17] Yoon SO. Abnormal fragile histidine triad (Fhit) expression in invasive cervical adenocarcinoma: association with tumor aggressiveness [J]. *Hum Pathol*, 2007, 38(2): 326-331. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.08.012.

(收稿日期: 2016-01-13)

(本文编辑: 张林东)