

## APC 基因在宫颈癌及其癌前病变中的表达及相关性\*

訾 聃<sup>1</sup>, 任 念<sup>1</sup>, 杨英捷<sup>2</sup>

(1. 贵阳医学院附院, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州省肿瘤医院, 贵州 贵阳 550003)

**[摘要]** 目的: 探讨 APC 基因在 HPV16 感染的宫颈癌及其癌前病变中的表达情况及相关性。方法: 将接受手术的 33 例宫颈癌患者和 28 例宫颈上皮内瘤变(CINⅢ)患者分为宫颈癌组和 CINⅢ组, 同期手术的 31 例子宫肌瘤或子宫腺肌症患者作为对照组; 3 组患者术前均行宫颈细胞凯普导流杂交人乳头瘤病毒 DNA(HPV DNA)检测 HPV16, 计算 HPV16 DNA 阳性表达率; RT-PCR 及免疫组化方法检测 APC mRNA 及 APC 蛋白的表达, 分析宫颈癌及 CINⅢ组中 HPV16 DNA 阳性率与 APC mRNA 及蛋白表达的相关性。结果: 宫颈癌组与 CINⅢ组的 HPV16 DNA 阳性率明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 宫颈癌组 APC mRNA 及蛋白的阳性表达率低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); CINⅢ组 APC mRNA 表达率与对照组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 宫颈癌及 CINⅢ组中 HPV16 DNA 阳性率与 APC mRNA 及蛋白的表达呈负相关性( $r = -0.573, -0.616; r = -0.573, -0.654; P < 0.05$ )。结论: APC 基因与 HPV16 可能共同参与了宫颈由正常至 CIN 进而发展为宫鳞癌的恶性转变过程。

**[关键词]** 宫颈肿瘤; 宫颈上皮内瘤样病变; APC 基因; 人乳头瘤病毒; DNA, 病毒

**[中图分类号]** R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2014)06-0820-05

## Expression of APC Genes in Cervical Cancer and Precancerous Lesion and Its Correlation with Development of Cervical Cancer

ZI Dan<sup>1</sup>, REN Nian<sup>1</sup>, YANG Yingjie<sup>2</sup>

(1. Affiliated Hospital of Guiyang Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China;

2. Guizhou Provincial Tumor Hospital, Guiyang 550003, Guizhou, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expression of APC genes in HPV16 infected cervical cancer and precancerous lesions, and to explore its correlation with development of cervical cancer. **Methods:** Thirty-three cervical cancer patients and 28 cervical intraepithelial neoplasia (CINIII) patients all received operation, they were divided into cervical cancer group and CINIII group; 31 hysteromyoma or adenomyosis patients served as control group; HPV16 of all three group patients were tested by cervical cell CAPE diversion hybridization instrument before surgery, it aimed to calculate the positive rate of HPV16 DNA; APC mRNA and protein were tested by RT-PCR and immunohistochemistry, in order to analyze correlation of HPV16 DNA positive rate in cervical cancer group and CINIII group with APC mRNA and protein expression. **Results:** The positive rates of HPV16 DNA in cervical cancer group and CIN III group were obviously higher than those of control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ), while the positive rates of APC mRNA and protein of the two groups were lower than those of the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ); the positive rates of APC mRNA in CIN III group and control group had no significant difference ( $P > 0.05$ ). HPV16 DNA positive rates of in cancer group and CIN III group were negatively correlated with APC mRNA and protein expression ( $r = -0.573, -0.616; r = -0.573, -0.654; P < 0.05$ ). **Conclusions:** Both APC gene and HPV16 may act synergistically in development and progression of cervical cancer.

\*[基金项目] 贵州省科学技术厅合同编号[黔科合 J 字(2009)2211]; 贵阳市科技局项目合同编号[筑科合同(2012103)31 号]

网络出版时间: 2014-11-19 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20141119.1339.038.html>

[**Key words**] cervical cancer; cervical intraepithelial neoplasia; APC gene; human papillomavirus; DNA, virus

宫颈癌是严重威胁女性生命的第二大恶性肿瘤,在女性的恶性肿瘤中,其死亡率居妇女恶性肿瘤之首。据估计,全球每年大约有 529 800 例宫颈癌新增病例<sup>[1]</sup>,我国每年约有 10 万宫颈癌新发病例,并已成为导致我国女性死亡的第三大因素<sup>[2]</sup>。宫颈癌的发生发展是一个多因素、多步骤的长期过程,其中涉及多个基因的改变而引发细胞的异常增殖,导致宫颈癌发生。20 世纪 90 年代中期,大量的流行病学研究和分子生物学研究已经证实,人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是宫颈癌及宫颈上皮内瘤样病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)发生的重要因素,持续的 HPV 感染,是女性发生宫颈鳞癌的必要条件<sup>[3]</sup>。腺瘤性结肠息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)基因是由 Herrera 等<sup>[4]</sup>于 1986 年首次发现并由 Kinzler 和 Groden 等<sup>[5]</sup>首先分离出来,APC 基因直接参与 Wnt 的信号传导途径,Wnt 信号传递途径的异常调节可引起肿瘤发生<sup>[6-7]</sup>。

## 1 材料和方法

### 1.1 临床资料

收集 2012 年 3 月~2013 年 8 月接受广泛或次广泛子宫切除联合盆腔淋巴清扫术治疗的宫颈癌患者(宫颈癌组)宫颈标本共 33 例,年龄 33~66 岁,平均 46.1 岁,术后病理诊断为宫颈鳞状细胞癌,患者术前均未行化疗、放疗或免疫治疗等抗肿瘤治疗;宫颈上皮内瘤变(CIN III)标本(CIN III 组)共 28 例,年龄 16~50 岁,平均 39.2 岁,术后病理回示为 CIN III,无异形性细胞浸润;31 例同期因子宫肌瘤或子宫腺肌症患者(对照组),行全子宫切除术,均经宫颈细胞 DNA 定量分析及宫颈液基细胞学检查(TCT)检测,年龄 39~68 岁,平均 47.4 岁,术后病理宫颈组织未见癌变。

### 1.2 试剂

RNA 提取试剂 Tripure reagent (ROCHE 公司),凯普 HybriMax 医用核酸分子快速杂交仪(凯普生物化学有限公司提供),PCR 反应试剂盒、DL2000 DNA Marker(大连宝生物工程有限公司),M-Mulv Reverse Transcriptase(Promega 公司),兔抗人多克隆、兔抗人 APC 单克隆抗体(北京中衫生物

技术有限公司),免疫组化 SP 试剂盒(DAKOenvisionDenMar)、DAB 显色试剂盒(福州迈新生物技术有限公司)。

### 1.3 实验方法

**1.3.1 标本采集及处理** 取 3 组手术患者宫颈移行带组织,组织离体 30 min 内用无菌 Ep 管盛装,放入 -80 ℃ 冰箱保存。

**1.3.2 宫颈组织中 APC mRNA 的表达** 取宫颈组织 100 mg 放入研磨钵液氮下充分磨,将匀浆液倒入 1.5 mL 离心管室温放置 5 min,按 RNA 提取试剂盒提取总 RNA,取适量 RNA 样品,用核酸蛋白定量仪测定 A260/A280 值和浓度。反应体系 25 μL。APC 引物序列:上游引物为 5'-TGAG-GAATTTGTCTTGGCGAG-3',下游引物为 5'-GCACTTCCCATAGCAATCATT-3',扩增产物长度为 526 bp。β-actin 引物序列:上游引物为 5'-CT-GTCTGGCGGCACCACCA-3',下游引物为 5'-GCAACTAAGTCATAGTCCGC-3',扩增产物长度为 254 bp。PCR 反应条件:预变性 94 ℃ 3 min,变性 94 ℃ 30 s;退火(复性)55 ℃ 30 s,延伸 72 ℃ 40 s,APC 基因循环 35 次,β-actin 循环 28 次,最后 1 次延伸 72 ℃ 10 min。PCR Markers D2000(内含指示剂)4 μL 点样于第 1 孔,PCR 产物 8 μL,适量 0.5 × TBE 电泳缓冲液,混匀后依次点样于其后各孔,在 1.0% 琼脂糖上进行凝胶电泳。应用凝胶成像系统摄取各样本电泳图,将有条带显示的标本视为阳性表达。

**1.3.3 宫颈组织中 APC 蛋白的表达** 组织块 10% 中性甲醛固定后,石蜡包埋、切片,切片厚度约 4 μm,每例选取 5 张,1 张用 PBS 缓冲液代替一抗,作为阴性对照,其余行 APC 免疫组化染色。石蜡切片 65℃ 烤片、脱蜡、水化,放入 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 中,37 ℃ 孵育 20 min, PBS 振洗,热修复抗原,滴加适量正常牛血清封闭液,室温孵育 10 min; PBS 振洗两遍后加封闭液,37 ℃ 孵育 30 min,加 1:100 的一抗(兔抗人 APC 多克隆抗体),阴性对照用 PBS 代替一抗。37 ℃ 孵育 30 min,4 ℃ 冰箱过夜;滴加二抗 SP(辣根过氧化物酶标记的链霉卵白素)37 ℃ 孵育 15 min, DAB 显色,苏木精轻度复染;梯度酒精脱水,透明,封片;阅片、拍照,高倍镜下观察结果。以细胞浆着色为黄色或棕黄色判定为 APC 蛋

白阳性目标,PBS 代替一抗为阴性对照。每例均随机在高倍镜下观察 5 个视野(放大 400 倍),计数阳性细胞的个数,每个高倍视野计数 3 次,以其算术平均值作为阳性细胞的个数。计数方法:阳性着色细胞数 $\geq 10\%$  为阳性表达,阳性着色细胞数 $< 10\%$  为阴性<sup>[9]</sup>。

**1.3.4 宫颈组织中 HPV16 DNA 的表达** 取 1  $\mu\text{L}$  DNA 进行 HPV PCR 扩增,反应体系 25  $\mu\text{L}$  (DNA 1  $\mu\text{L}$  将 PCR-Mix 23.25  $\mu\text{L}$ 、Taq 酶 0.75  $\mu\text{L}$ )。PCR 条件 95 $^{\circ}\text{C}$  预变性 9 min,95 $^{\circ}\text{C}$  变性 20 s,55 $^{\circ}\text{C}$  退火 30 s,72 $^{\circ}\text{C}$  延伸 30 s,循环 40 次。取 20  $\mu\text{L}$  PCR 产物进行杂交实验;在反应槽内加入 1 mL 预热至 45 $^{\circ}\text{C}$  的杂交液,温育 2~5 min;将之前制备好的已变性 DNA 样品溶液加入 0.5 mL 预热至 45 $^{\circ}\text{C}$  的杂交液中,混匀,然后加上薄膜,温育 10 min 后,进行导流杂交;45 $^{\circ}\text{C}$  条件下,用预热至 45 $^{\circ}\text{C}$  的杂交液冲洗膜 3 次,每次 0.8 mL;显色 HPV 分型,判读结果。

#### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 15.0 统计学软件进行数据分析,计数资料用率表示,组间比较采用 $\chi^2$  检验。Pearson 列联系数检测各变量间的相关性,检验水准 $\alpha = 0.05$ ,以 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 宫颈组织中 APC 基因表达

宫颈癌组与 CIN III 组的 HPV16 DNA 阳性率明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );宫颈癌组 APC mRNA 及蛋白的阳性表达率低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );CIN III 组 APC mRNA 表达率与对照组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

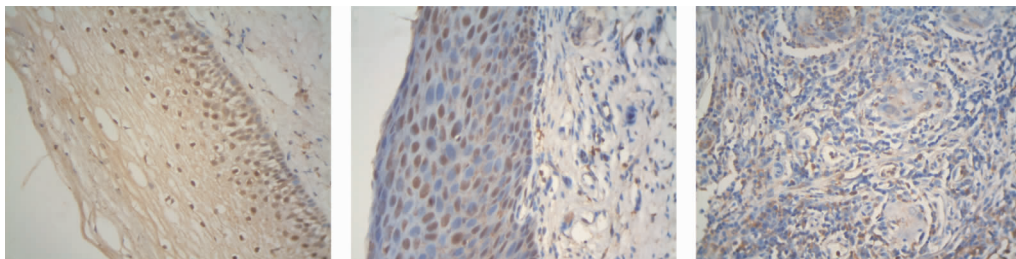
表 1 3 组宫颈组织中 APC 基因表达( $n, \%$ )

Tab. 1 Expression of APC gene in cervical tissues of the three groups				
分组	$n$	APC 蛋白 表达	APC mRNA 表达	HPV16 DNA 阳性
宫颈癌组	33	12(36.4) <sup>(1)</sup>	10(32.3) <sup>(1)</sup>	24(72.7) <sup>(1)</sup>
CIN III 组	28	9(32.1) <sup>(1)</sup>	13(46.4)	17(60.7) <sup>(1)</sup>
对照组	31	21(67.7)	19(61.3)	3(9.7)

<sup>(1)</sup> 与对照组比较, $P < 0.05$

### 2.2 APC 蛋白表达

对照组中可见大量细胞胞浆呈黄色或棕黄色,即 APC 蛋白高表达(图 1-A);CIN III 组可见部分细胞包浆呈黄色或棕黄色,即 APC 蛋白弱表达(图 1-B);宫颈癌组可见极少量细胞包浆呈黄色或棕黄色(图 1-C)。



A. 对照组宫颈组织 B. CIN III 组织 C. 宫颈癌组织

图 1 3 组宫颈组织中 APC 蛋白的表达(SP 法,  $\times 400$ )

Fig. 1 Expression of APC protein in cervical tissues of the three groups

### 2.3 APC 基因表达和 HPV16 感染的相关性分析

在宫颈癌及 CIN III 组中,HPV16 DNA 阳性标本 APC 蛋白及 mRNA 表达率均较低,HPV16 DNA 阴性标本 APC 蛋白及 mRNA 表达率较高,相关性分析表明 HPV16 感染与 APC 蛋白及 APC mRNA 表达均呈负相关性。在对照组中,HPV DNA 阳性标本 APC 蛋白及 APC mRNA 均无表达,HPV DNA 阴性标本 APC 蛋白及 mRNA 表达率均较高(100%),相关性分析表明 HPV 感染与 APC 蛋白及 APC mRNA 表达无相关性。见表 2。

## 3 讨论

宫颈癌的发生发展是一个多因素、多步骤的长期过程,认为涉及多个基因的改变而引发细胞的异常增殖,导致宫颈癌发生。CIN 是与宫颈浸润癌密切相关的一组癌前病变,可反映宫颈癌发生发展中的连续过程,从轻度 CIN I、中度 CIN II 到重度 CIN III,如果继续发展则可发展为宫颈浸润癌(invasive cervical cancer, ICC)。HPV 属于乳多空病毒科 A

表 2 3 组宫颈组织中 APC 基因表达和 HPV 感染的相关性分析  
Tab.2 Correlation between expression of APC gene and HPV infection in cervical

分组	APC 蛋白表达		APC mRNA 表达	
	r	P	r	P
宫颈癌组	-0.573	< 0.05	-0.616	<0.05
CINⅢ组	-0.573	<0.05	-0.654	<0.05
对照组		>0.05		>0.05

亚群内的一组小分子双链 DNA 病毒,对皮肤及黏膜上皮细胞具有强烈而特殊的嗜上皮性、高度组织和宿主特异性。HPV 的致癌作用与 HPV DNA 的整合有关,其 DNA 作为独立的外源染色体游离于细胞核内,随后病毒核酸整合到宿主细胞内,使宿主细胞发生突变。目前已分出 100 余种 HPV DNA,其中 30 多种与宫颈感染和病变有关。根据其致病力的大小分为高危型和低危型两种,国际癌症研究协会对 9 个国家 11 次病例对照研究资料分析,HPV6、11、40、42、43、44、54、61、70、72、81、cp6 108 等 12 种归为低危型,主要引起生殖道肛周皮肤和阴道下部的 外生性湿疣类病变、扁平湿疣类病变和低度子宫颈上皮内瘤样变(CINI),多呈一过性,可自然逆转;高危型主要为 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73、82 等 15 种,主要导致 CINII-III 级病变和宫颈癌的发生,持续高危型 HPV 感染的 CIN I 级易进展为 CIN II~III<sup>[10-11]</sup>。大量的流行病学研究和分子生物学研究已经证实,高危型 HPV 感染是宫颈癌及 CIN 发生的重要因素,持续的 HPV 感染,是女性发生宫颈鳞癌的必要条件<sup>[12]</sup>。HPV16/18 是最重要的两种高危型 HPV,其中 HPV16 分别占 43.9%、72.4%; HPV18 分别占 3.7%、27.9%<sup>[13]</sup>。本研究选择的 HPV 阳性标本均为 HPV16。大多数研究已经证实 HPV 感染仅仅为一过性的,并不意味着一定存在癌前病变或癌变,仅说明存在 HPV 感染<sup>[14]</sup>。从各项关于宫颈癌及 CIN 的 HPV 感染率的研究结果中可以看出,HPV 不是唯一的致病因素,宫颈癌和 CIN 各期还存在其他分子学方面的改变<sup>[15-17]</sup>。

目前,高危型 HPV 检测作为宫颈病变筛查重要手段,但由于其缺乏特异,故临床上多结合液基薄层检查(TCT 检查)以提高诊断正确性,降低漏诊率。尽管如此,TCT 检查并不能减少对非典型鳞状上皮细胞(a typical squamous cells of undeter-

mined significance,ASCUS)的诊断,尽管 ASCUS 对个体来说危险性较低,若忽略这部分患者将导致 SIL 的漏诊,且对有些癌前病变,因受观察者主观因素的影响,难以做出准确诊断。APC 基因是 Wnt (waitukubuli national trail,Wnt)信号传导通路中重要的抑癌基因,定位于染色体 5q21,调节细胞生长和自身稳定,在许多组织中均有表达。作为具有抑制肿瘤发生的 APC 基因,早期的研究证实其为“看门基因”,近年来大量的研究结果显示,APC 基因与肿瘤的发生发展有密切关系。如果能够将高危型 HPV 感染与分子改变联系起来作为临床筛查宫颈病变的特异性标记物,将有望提高宫颈疾病筛检的有效率。因此对宫颈病变组织中高危型 HPV 感染与 APC 基因改变的相关性的研究显得尤为重要。本实验发现在 CINⅢ及宫颈癌组织中 APC 蛋白及 APC mRNA 表达均明显低于对照组宫颈组织,并且随着宫颈病变程度的加重,APC 基因的表达率越来越低,即从对照组到 CINⅢ(癌前病变)组及宫颈癌组,APC mRNA 表达呈现出明显的下降趋势,虽然宫颈癌组 APC 蛋白的表达率低于 CINⅢ(癌前病变)组,这可能是因为在计算该基因蛋白表达率时,采用的是细胞计数法,具有一定的主观性,但其大体趋势与 mRNA 的表达是一致的。有研究发现,APC 基因在宫颈 CIN 及宫颈癌组织中表达均明显低于正常宫颈黏膜,表明在癌前病变宫颈黏膜组织中 APC 基因表达已出现异常,可见 APC 基因在宫颈癌的早期阶段即参与了宫颈癌的发生<sup>[18]</sup>。本实验还发现 HPV16 阳性的宫颈组织中,APC 蛋白及 APC mRNA 表达均较低,HPV16 感染与 APC 蛋白及 mRNA 表达均呈负相关性,提示 APC 基因的低表达与高危型 HPV 可能协同作用于宫颈癌的发生发展。

本实验仅对 APC mRNA 和蛋白表达情况进行了定性研究,存在一定的局限性,今后研究将扩大样本量,加入对 APC 定量分析等方法,以便对 APC 基因在宫颈癌中的作用进行更深入的研究。

4 参考文献

[1] Jemal A,Bray F,Center MM, et. al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011(2):69-90.  
[2] Ferlay J,Shin HR,Bray F,et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN. 2008 [J]. Int J Cancer, 2010(12):2893-2917.  
[3] Dulce MH,Laura OB,Miriam GJ,et al. Association between high 2 risk human papilomavims DNA load and pre-

- curs or lesions of cervical cancer in Mexican women [J]. *Gyne Onco*, 2003(2):310-317.
- [4] Herrera L, Kakati S, Gibas L, et al. Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q [J]. *Am J Med Genel*, 1986(3):473-476.
- [5] Groden J, Thliveris A, Samowitz W, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene [J]. *Cell*, 1991(60):589-600.
- [6] Larue L, Delmas V. The Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in melanoma [J]. *Front Biosci*, 2006(11):733-742.
- [7] Shin Yoshioka, Mandy L. King, Sophia Ran, et al. WNT7A regulates tumor growth and progression in ovarian cancer through the WNT/ $\beta$ -catenin pathway *Mol Cancer Res* [J]. 2012(3):469-482.
- [8] Costa VL, Henrique R, Ribeiro FR, et al. Epigenetic regulation of Wnt signaling pathway in urological cancer [J]. *Epigenetics*, 2010(4):343-351.
- [9] 黄凯, 叶建新, 陈祥锦, 等. 大肠肿瘤 APC 基因蛋白产物的表达及其意义 [J]. *福建医药杂志*, 2003(2):53-54.
- [10] Kalan I, Denny L, Pollack A, et al. Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings [J]. *Nail Cancer Inst*, 2000(10):818-825.
- [11] Juhlin CC, Kiss NB, Villablanca A, et al. Frequent promoter hypermethylation of the APC and RASSF1A tumour suppressors in parathyroid tumours [J]. *PLoS One*, 2010(3):9472.
- [12] Dulce MH, Laura OB, Miriam GJ, et al. Association between high 2 risk human papillomavims DNA load and precurs or lesions of cervical cancer in Mexican women [J]. *Gyne Onco*, 2003(2):310-317.
- [13] Cogliano V, Baan R, Straif K, et al. Carcinogenicity of human papillomavirus [J]. *Lancet Oncol*, 2005(4):204.
- [14] Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer [J]. *N Engl J Med*, 2003(348):518-527.
- [15] Wentzensen N, Sherman ME, Schiffman M, et al. Utility of methylation markers in cervical cancer early detection: appraisal of the state-of-the-science [J]. *Gynecol Oncol*, 2009(2):293-9.
- [16] 顾红媛, 樊立华. 宫颈癌致病危险因素的研究进展 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2014(4):367-370.
- [17] 秦海燕. 宫颈癌 54 例病因分析及治疗体会 [J]. *世界最新医学信息文摘: 电子版*, 2013(1):122-123.
- [18] 刘兰华.  $\beta$ -连环蛋白和腺瘤样的结肠息肉蛋白在宫颈上皮内瘤样变及宫颈鳞癌中的表达及意义 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2011(12):915-917.
- (2014-08-20 收稿, 2014-10-15 修回)  
中文编辑: 文箫颖; 英文编辑: 赵毅

(上接第 819 页)

- [2] 边晓燕, 吴振铎, 李红, 等. 氟对大鼠肝细胞影响及 SOD 阻断因子的透射电镜研究 [J]. *中国地方病学杂志*, 1993(3):136-137.
- [3] Rigor R R, Hawkins B T, Miller D S. Activation of PKC isoform  $\beta 1$  at the blood-brain barrier rapidly decrease P-glycoprotein activity and enchances drug delivery to the brain [J]. *Cereb Blood Flow Metab*, 2010(7):1373-1383.
- [4] Miller D S. Regulation of P-glycoprotein and other ABC drug transporters at the blood-brain barrier [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2010(6):246-254.
- [5] Calzado MA, Bacher S, Schmitz ML. NF-KappaB inhibitors for the treatment of inflammatory diseases and cancer [J]. *Curr Med chem*, 2007(3):367-376.
- [6] Garcia MG, Alaniz LD, Cordo RUSSO RI, et al. PI3K/Akt inhibition modulates multidrug resistance and activates NF-kappa B in murine lymphoma cell lines [J]. *Leuk Res*, 2009(2):288-296.
- [7] Shish JM, Chiang TA, Chang WT, et al. Plumbagin inhibits TPA-induced MMP-2 and u-PA expressions by reducing binding activities of NF-kappa and AP-1 via ERK signaling Pathway in A549 human lung cancer cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2010(1):181-193.
- [8] Zhang MZ, Wang W, Xia T, et al. Effect of fluoride on DNA damage, Sphase cell cycle arrest and the expression of NF- $\kappa$ B in primary cultured rat hippocampal neurons [J]. *Toxicol Lett*, 2008(1):1-5.
- [9] Fantappie O, Solazzo M, Lasagna N, et al. P-glycoprotein mediates celecoxib-induced apoptosis in multiple drug-resistant cell lines [J]. *Cancer Res*, 2007(10):4915-4923.
- [10] Yu CH, Argyropoulos G, Zhang Y, et al. Neuroinflammation activates Mdr1b efflux transport through NF- $\kappa$ B: Promoter analysis in BBB endothelia [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2008(56):745-756.
- [11] 苏剑东, 吴灵飞. NF- $\kappa$ B 与细胞凋亡 [J]. *世界华人消化杂志*, 2007(12):1411-1416.
- [12] 刘素荣, 叶孟. NF- $\kappa$ B 和凋亡相关的调控途径 [J]. *现代实用医学*, 2009(1):86-88.
- [13] 褚启龙, 王爱国, 夏涛, 等. 氟致人胎肝细胞氧化应激与细胞凋亡关系研究 [J]. *中国地方病学杂志*, 2004(2):105-107.
- [14] Campbell KJ, Rocha S, Perkins ND. Active repression of antiapoptotic gene expression by RelA (65) NF-kappaB [J]. *Mol Cell*, 2004(6):853-865.
- [15] Uwe S. Anti-inflammatory interventions of NF-kappaB signaling: Potential applications and risks [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008(8):1567-1579.
- [16] Yu CH, Argyropoulos G, Zhang Y, et al. Neuroinflammation activates Mdr1b efflux transport through NF- $\kappa$ B: Promoter analysis in BBB endothelia [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2008(56):745-756.
- (2014-08-22 收稿, 2014-09-24 修回)  
中文编辑: 文箫颖; 英文编辑: 赵毅