



· 论 著 ·

# 宫颈鳞状上皮FoxM1及Cdc25B细胞核内蛋白水平与高危型HPV感染的相关性研究

梁琳<sup>1</sup>, 万晓春<sup>1</sup>, 危平<sup>1</sup>, 常彬<sup>1</sup>, 向礼兵<sup>2</sup>, 朱琳琳<sup>1</sup>, 平波<sup>1</sup>

1. 复旦大学附属肿瘤医院病理科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;
2. 复旦大学附属肿瘤医院妇科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

**[摘要]** 背景与目的: 宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤, 人乳头状瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 与宫颈癌/癌前病变的发生关系密切。宫颈组织活检RNA标本及宫颈癌细胞系中发现HPV 16 E7基因与FoxM1基因表达具有相关性。为发掘辅助诊断宫颈鳞癌及其癌前病变的免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 标志物, 分析宫颈组织中高危型HPV感染 (high-risk HPV, hrHPV) 和转录因子FoxM1及其下游蛋白Cdc25B的细胞核内水平之间的相关性。**方法:** 宫颈活检、锥切及子宫切除组织学标本来自复旦大学附属肿瘤医院病理科资料库 (2007—2009年), 用于细胞核FoxM1和Cdc25B蛋白IHC检测, 并与23种基因型HPV DNA检测以及P16INK4a (P16) 和Ki-67之IHC结果比较。**结果:** 包括22例正常、28例CIN1、50例CIN2/3和40例鳞癌在内共计140例入组。CIN2+中hrHPV感染率100% (90/90), FoxM1、Cdc25B、P16和Ki-67阳性率分别为100.00% (90/90)、94.44% (85/90)、85.56% (77/90) 和97.78% (88/90), 且上述标志物阳性率均随宫颈病变严重程度加剧而上升 (Jonckheere-Terpstra检验,  $P$ 均 $<0.0001$ )。FoxM1和Cdc25B表达与hrHPV感染、P16和Ki-67阳性率相关 (Spearman相关检验,  $P$ 均 $<0.0001$ )。FoxM1和Cdc25B诊断CIN2+效果佳, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 值分别为0.850和0.822。**结论:** 人宫颈鳞状上皮中细胞核FoxM1和Cdc25B蛋白水平与hrHPV感染相关, 有望成为诊断与鉴别诊断CIN2+的潜在辅助指标。

**[关键词]** 宫颈; 人乳头状瘤病毒; FoxM1; Cdc25B

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.08.002

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)08-0570-07

**Nuclear FoxM1 and Cdc25B protein expressions correlate with high-risk HPV infection in cervical squamous epithelium** LIANG Lin<sup>1</sup>, WAN Xiaochun<sup>1</sup>, WEI Ping<sup>1</sup>, CHANG Bin<sup>1</sup>, XIANG Libing<sup>2</sup>, ZHU Linlin<sup>1</sup>, PING Bo<sup>1</sup> (1. Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Gynecologic Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: PING Bo E-mail: bping2007@163.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** Cervical cancer is the most common gynecological malignancy, and human papillomavirus (HPV) is closely related to cervical cancer/precancerous lesions. Correlation between expressions of HPV16 E7 and FoxM1 was found in cervical tissue biopsy RNA samples and cervical cancer cell lines. This study aimed to discover the potential immunohistochemical markers for cervical squamous cell carcinoma (SCC) and its precursor. We conducted correlation analysis for high-risk HPV (hrHPV) infection versus nuclear protein expressions of transcriptional factor FoxM1 and its downstream target Cdc25B using uterine cervical tissues. **Methods:** Histological samples obtained from cervical biopsy, conization or hysterectomy were collected from pathology archives of Fudan University Shanghai Cancer Center from 2007 to 2009. Nuclear expressions of FoxM1 and Cdc25B were evaluated by immunohistochemistry and compared with P16 and Ki-67 immunostaining, as well as HPV DNA tests for 23 genotypes. **Results:** A total of 140 cases were recruited, including normal ( $n=22$ ), cervical intraepithelial neoplasia

**基金项目:** 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81101956/H1621); 上海市科学技术委员会科研计划项目 (19MC1911000); 上海市临床重点专科建设项目—病理科 (shslczdzk01301)。

通信作者: 平波 E-mail: bping2007@163.com

(CIN)1 ( $n=28$ ), CIN2/3 ( $n=50$ ) and SCC ( $n=40$ ) specimens. The positive rates of hrHPV, FoxM1, Cdc25B, P16 and Ki-67 in CIN2+ were 100.00% (90/90), 100.00% (90/90), 94.44% (85/90), 85.56% (77/90) and 97.78% (88/90) respectively, and all rates increased with the severity of the disease (Jonckheere-Terpstra test,  $P<0.0001$ ). FoxM1 and Cdc25B expressions correlated with hrHPV infection, P16 and Ki-67 (Spearman's correlation test,  $P<0.0001$ ). The area under the curve (AUC) values of FoxM1 and Cdc25B for diagnosing CIN2+ were 0.850 and 0.822, respectively. **Conclusion:** The correlation between hrHPV infection and FoxM1 or Cdc25B protein expression in cervical squamous epithelium was confirmed. Nuclear FoxM1 and Cdc25B proteins may be potential biomarkers for CIN2+.

**[Key words]** Uterine cervix; Human papillomavirus; FoxM1; Cdc25B

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤,其中宫颈鳞癌(squamous cell carcinoma, SCC)最多见,宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)为宫颈鳞癌的癌前病变。宫颈细胞学与高危型人乳头状瘤病毒(high-risk human papilloma virus, hrHPV)检测是目前宫颈癌筛查的主要方法,虽然细胞学和hrHPV检测分别有灵敏度和特异度相对较低的局限性。此外,上述联合检查在大规模人群筛查中成本高昂,反观超80%的宫颈癌发生于发展中国家,20年来中国宫颈癌发病率和死亡率呈逐年升高趋势<sup>[1]</sup>,中国宫颈癌筛查人群覆盖率仅21.4%<sup>[2]</sup>。因此仍需寻找高性价比的新方法和筛查策略。

HPV与宫颈癌/癌前病变发生关系密切,其基因组中E6和E7为癌基因,二者的转录受HPV E2基因编码蛋白抑制。转录因子FoxM1参与细胞增殖和细胞周期调控,并在恶性肿瘤发生、发展中发挥重要作用。Thierry等<sup>[3]</sup>和Pang等<sup>[4]</sup>分别在HPV16和HPV18阳性的细胞系中过表达HPV E2后发现FoxM1基因表达下降<sup>[3-4]</sup>。有报道在不同器官来源的细胞系中发现HPV E6有调节FoxM1基因和蛋白水平的功能,虽然此二项研究否定HPV E7对FoxM1表达有调控作用<sup>[5-6]</sup>,有证据表明,细胞系中改变HPV E7表达水平可调节FoxM1蛋白的表达<sup>[4, 7-8]</sup>。免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)检测已发现FoxM1蛋白可表达于人宫颈癌及其癌前病变组织,但很多IHC研究或未同时检测HPV表达<sup>[9-15]</sup>,或仅检测了少量病例的HPV16和18<sup>[16]</sup>,或对FoxM1蛋白的细胞质和胞核表达混合评价,甚至不予区分<sup>[11, 14, 16-17]</sup>。因此,为发掘新的HPV感染状态替代性标志物,本研究验证FoxM1蛋白在细胞核内的表达与HPV在体内宫颈鳞状上皮中表达的相关性,并检测FoxM1基因下游主要以核蛋白形式参与细胞周期调控的Cdc25B的表达。

## 1 资料和方法

### 1.1 病例收集

经复旦大学附属肿瘤医院医学伦理委员会审核,收集来自复旦大学附属肿瘤医院病理科资料库2007—2009年间宫颈活检、锥切或全子宫切除石蜡包埋标本。入组标准:①所有病例均无其他恶性肿瘤病史;②正常(含炎症)组织必须来源于既往无宫颈癌及CIN病史,且无细胞学异常病史的患者;③正常或CIN患者经过6个月随访,未出现更高级别病变者;④经连续切片首尾张H-E染色保留鳞状上皮(正常标本)和病灶(CIN及以上标本);⑤提取DNA的内参为阳性;⑥获得患者或家属签署的知情同意书。

### 1.2 HPV DNA检测

使用中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)认证的聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)-反向点杂交法HPV基因分型检测试剂盒[亚能生物技术(深圳)有限公司],按厂商说明对石蜡切片进行检测和结果判读(图1),可检测23种HPV亚型,包括HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、83、MM4、6、11、42、43和44。

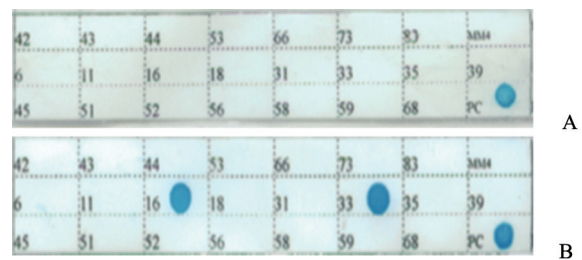


图1 PCR-反向点杂交法HPV基因分型检测

Fig. 1 HPV genotyping by PCR-reverse dot blot

A: Negative for 23 types of HPV; B: Positive for HPV 16 and 33

### 1.3 IHC检测

石蜡包埋组织按3 μm厚度连续切片,常规脱蜡至水。采用EnVision+两步法和二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色,一抗来源、抗原修复条件及稀释浓度见表1,抗原修复液均为0.01 mol/L pH=6.0的枸橼酸缓冲液,二抗及DAB均购自丹麦DAKO公司。

IHC结果阳性标准如下:

① FoxM1、Cdc25B和Ki-67:棕黄色颗粒着色于细胞核,鳞状上皮自基底层向上,着色超出全层下1/3为阳性;② P16INK4a (P16):棕黄色颗粒着色于细胞核或细胞核加细胞质,鳞状上皮

自基底层向上,着色超出全层下1/3,并为连续且强的着色(弥漫块状着色)为阳性,局灶、斑片状或单个细胞着色不计为阳性,仅有细胞质着色不计为阳性<sup>[18]</sup>。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 15.0 统计软件对数据进行分析。通过Jonckheere-Terpstra检验分析指标与病变程度之间关系;利用Spearman相关性分析评价指标间相关性;构建受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under curve, AUC)及灵敏度和特异度,评价各指标诊断效果。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 一抗来源、抗原修复条件及稀释浓度

Tab. 1 Primary antibodies, antigen retrieval and dilution

Antibody	Clone	Company	Antigen retrieval	Dilution
FoxM1	C-20	SC*	Pressure cooker 30 min, keep heating 10 min	1 : 200
Cdc25B	C-20	SC*	Electronic cooker 40 min, keep heating 10 min	1 : 100
P16INK4a	6H12	Novocastra	Electronic cooker 10 min, keep heating 10 min	1 : 100
Ki-67	MIB-1	Dako	Electronic cooker 15 min, keep heating 10 min	1 : 80

\*: Santa Cruz Biotechnology

## 2 结 果

### 2.1 临床病理学资料

符合入组条件病例共140例,包括正常组22例、CIN1组28例、CIN2/3组50例(CIN2和CIN3分别为3例和47例)、SCC组40例,CIN2+(CIN2/3和SCC)病例共90例。患者年龄分布为22~75岁,中位和平均年龄分别为43和43.81岁。

### 2.2 HPV感染及IHC检测结果在不同级别宫颈病变组织中的分布

对140例标本的23种HPV基因型DNA检测显示HPV阳性率总计为82.86%(116/140)。将HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66和68定义为14种hrHPV型别,hrHPV阳性率为82.14%(115/140)。感染HPV16和18(HPV16/18)者共计103例。14种hrHPV及HPV16/18在正常组、CIN1、CIN2/3及SCC中的阳性率随宫颈病变严重程度加剧而上升(Jonckheere-Terpstra检验, $P$ 均 $< 0.000 1$ ,表2)。此外高危型中单一型别感染者75例,其中

HPV16、18和其他型别感染分别为61例、3例和11例(包括5例HPV58,3例HPV33,HPV56、HPV52及HPV31各1例)。低危型HPV单一基因型感染仅1例,为HPV11感染。无任何HPV感染者24例。

细胞核中FoxM1和Cdc25B蛋白在不同级别宫颈病变中的典型表达图像见图2。两者与Ki-67及P16的阳性率亦均随宫颈病变程度加剧而上升(Jonckheere-Terpstra检验, $P < 0.000 1$ ,表2)。50%的CIN1病例FoxM1和Cdc25B阳性,P16和Ki-67阳性率亦分别高达35.71%和46.43%。CIN2+中FoxM1、Cdc25B、P16和Ki-67阳性率分别为100.00%(90/90)、94.44%(85/90)、85.56%(77/90)和97.78%(88/90),其中13例P16阴性者均为CIN2/3病例,FoxM1阳性率为100.00%(13/13),Cdc25B和Ki-67则均为92.31%(12/13)。联合检测P16与其他生物标志物,P16和(或)其他标志物阳性即为联合标志阳性,可见除SCC外,其他类别阳性率均较单独检测P16有不同程度的提高(表2)。

表 2 140例宫颈组织中HPV DNA和IHC检测结果分布

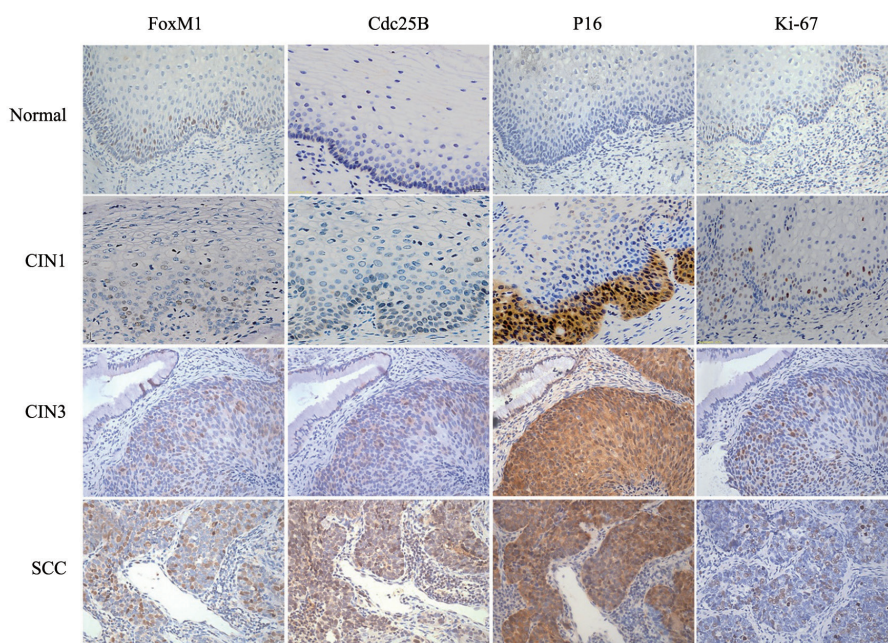
Tab. 2 Results of HPV DNA and immunohistochemical tests for 140 uterine cervical specimens

Diagnosis	Total	[ n (%) ]				
		P16 <sup>+</sup>	Ki-67 <sup>+</sup>	FoxM1 <sup>+</sup>	Cdc25B <sup>+</sup>	P16/Ki-67 <sup>+</sup>
Normal	22	0 (0.00)	1 (4.55)	1 (4.55)	1 (4.55)	1 (4.55)
CIN1	28	10 (35.71)	13 (46.43)	14 (50.00)	14 (50.00)	14 (50.00)
CIN2/3	50	37 (74.00)	48 (96.00)	50 (100.00)	48 (96.00)	49 (98.00)
SCC	40	40 (100.00)	40 (100.00)	40 (100.00)	37 (92.50)	40 (100.00)
Total	140	87 (62.14)	102 (72.86)	105 (75.00)	100 (71.43)	104 (74.29)
<i>P</i> value*		<0.000 1	<0.000 1	<0.0001	<0.000 1	<0.000 1

Diagnosis	Total	[ n (%) ]				
		P16/FoxM1	P16/Cdc25B	hrHPV <sup>+</sup>	HPV 16/18 <sup>+</sup>	P16/hrHPV <sup>+</sup>
Normal	22	1 (4.55)	1 (4.55)	6 (27.27)	6 (27.27)	6 (27.27)
CIN1	28	15 (53.57)	15 (53.57)	19 (67.86)	15 (53.57)	20 (71.43)
CIN2/3	50	50 (100.00)	49 (98.00)	50 (100.00)	43 (86.00)	50 (100.00)
SCC	40	40 (100.00)	40 (100.00)	40 (100.00)	39 (97.50)	40 (100.00)
Total	140	106 (75.71)	105 (75.00)	115 (82.14)	103 (73.57)	116 (82.86)
<i>P</i> value*		<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

\*: Jonckheere-Terpstra test



(DAB, ×400)

图 2 FoxM1、Cdc25B、P16和Ki-67在宫颈鳞状上皮中的免疫组化染色

Fig. 2 Immunohistochemistry of FoxM1, Cdc25B, P16 and Ki-67 in uterine cervical squamous epithelium

SCC: Squamous cell carcinoma

### 2.3 细胞核FoxM1和Cdc25B蛋白水平与hrHPV感染、P16及Ki-67阳性率的相关性检验

采用Spearman相关性检验分析由64例仅有HPV16或仅有HPV18感染以及24例无任何HPV感染的病例构成的病例组（HPV16或18，表3）。在此组88个病例中，HPV感染与细胞核FoxM1及Cdc25B蛋白水平均呈较好的相关

性，Spearman相关系数（rho值）分别为0.842和0.757（ $P < 0.000 1$ ，表4）。随后对11例其他hrHPV单一型别感染及24例无任何HPV感染者构成的病例组（其他型别）进行分析，发现这些HPV类型的感染与细胞核FoxM1及Cdc25B蛋白表达亦有较强的相关性（ $P < 0.000 1$ ，表3~4）。进一步分析14种hrHPV单一及混合型

别感染及无任何HPV感染者构成的病例组（14种hrHPV），相关性依然存在（ $P < 0.0001$ ，表3~4）。此外，4种标志物表达在相互之间也有较强相关性，尤其FoxM1与Ki-67和Cdc25B之间相关性最强，rho值分别高达0.909和0.840（ $P < 0.0001$ ，表5）。

2.4 IHC与hrHPV DNA检测的诊断效果评价

包含FoxM1和14种hrHPV的单独或联合标志的检测灵敏度和阴性预测值（negative

predicative value, NPV）均达100%，单独P16检测最低，灵敏度和NPV分别为为85.56%和75.47%，P16与其他标志物的联合检测灵敏度和NPV均提高（98.89%~100.00%）。P16特异度为80.00%，高于其他单独或联合检测（48.00%~72.00%，表6）。14种hrHPV及联合P16检测的AUC值最低，分别为0.750和0.740，其他标志物AUC值范围高达0.822~0.850（图3，表6）。

表3 hrHPV感染情况

Tab. 3 hrHPV infection of the patients

Item	[ n (%) ]		
	14 hrHPV types (single and multiple types)	HPV16 or 18 (single type)	Other types (single type)
Negative	24 (17.27)	24 (27.27)	24 (68.57)
Positive	115 (82.73)	64 (72.73)	11 (31.43)
Total	139 (100.00)	88 (100.00)	35 (100.00)

表4 hrHPV感染与细胞核FoxM1和Cdc25B蛋白过表达的Spearman相关性检验

Tab. 4 Spearman's correlation between hrHPV infection and nuclear expressions of FoxM1 and Cdc25B

Item	14 hrHPV types (single and multiple types)		HPV16 or 18 (single type)		Other types (single type)	
	rho	P value	rho	P value	rho	P value
FoxM1	0.759	<0.0001	0.842	<0.0001	0.867	<0.0001
Cdc25B	0.689	<0.0001	0.757	<0.0001	0.937	<0.0001

表5 FoxM1、Cdc25B、Ki-67和P16蛋白水平的Spearman相关性检验

Tab. 5 Spearman's correlation test for expressions of FoxM1, Cdc25B, Ki-67 and P16

Item	rho	P value
FoxM1 and P16	0.706	<0.0001
FoxM1 and Ki-67	0.909	<0.0001
FoxM1 and Cdc25B	0.840	<0.0001
Cdc25B and P16	0.647	<0.0001
Cdc25B and Ki-67	0.787	<0.0001
P16 and Ki-67	0.716	<0.0001

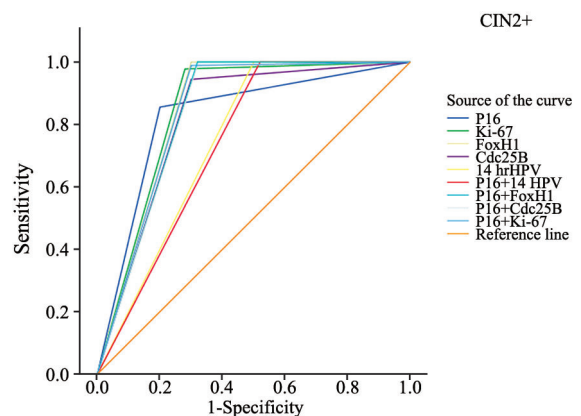


图3 宫颈标本中各生物标志物对CIN2+诊断效果的ROC曲线  
Fig. 3 ROC curves for the performance of different biomarkers evaluating CIN2+ in the uterine cervical specimens

Diagonal segments were produced by ties

表6 各生物指标诊断CIN2+病变的效果

Tab. 6 Diagnostic performance of different biomarkers for CIN2+

Item	Sensitivity/%	Specificity/%	PPV/%	NPV/%	AUC	P value*
FoxM1	100.00	70.00	85.71	100.00	0.850 ± 0.041	<0.000 1
Cdc25B	94.44	70.00	85.00	87.50	0.822 ± 0.042	<0.000 1
P16	85.56	80.00	88.51	75.47	0.828 ± 0.039	<0.000 1
Ki-67	97.78	72.00	86.27	94.74	0.849 ± 0.040	<0.000 1
14 hrHPV	100.00	50.00	78.26	100.00	0.750 ± 0.048	<0.000 1
P16+FoxM1	100.00	68.00	84.91	100.00	0.840 ± 0.042	<0.000 1
P16+Cdc25B	98.89	68.00	84.76	97.14	0.834 ± 0.042	<0.000 1
P16+Ki-67	98.89	70.00	85.58	97.22	0.844 ± 0.041	<0.000 1
P16+14 hrHPV	100.00	48.00	77.59	100.00	0.740 ± 0.049	<0.000 1

\*: Null hypothesis, true area=0.5; PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value

### 3 讨 论

转录因子FoxM1在细胞周期循环中对G<sub>1</sub>/S和G<sub>2</sub>/M转换相关的重要基因进行转录调控,功能与细胞增殖高度相关,并涉及有丝分裂、凋亡、染色体分离及DNA损伤修复等多环节,在肿瘤发生、发展中具有重要地位<sup>[8]</sup>。细胞周期不同阶段中,FoxM1蛋白在细胞质之间穿梭,其进入细胞核实施转录调控需要促有丝分裂信号刺激及Raf/MEK/MAPK通路活化<sup>[19-20]</sup>。有文献<sup>[16]</sup>报道,宫颈癌的FoxM1蛋白水平与HPV感染无显著相关性,然而该文对FoxM1蛋白的细胞质和细胞核表达进行了混合评分,且仅提供了HPV16和HPV18的感染状况<sup>[16]</sup>,可能是导致结果差异的原因。

磷酸酶基因Cdc25B在细胞周期中是重要的G<sub>2</sub>/M转换相关基因,受FoxM1转录活化<sup>[21]</sup>,有报道Cdc25B基因水平可因过表达HPV E2而被抑制或因过表达E7而被上调,且HPV16 E7被招募到Cdc25B基因启动子区域<sup>[4]</sup>。本研究对宫颈组织中Cdc25B核蛋白进行了IHC检测,发现其表达不仅与细胞核FoxM1蛋白表达相关,也与HPV感染具有相关性,与体外研究结果相符。

由于体外HPV对FoxM1和Cdc25B的调控研究主要经表达或敲除HPV16或HPV18 E6/E7的方法,而人宫颈组织中感染HPV的基因型多样,并可为单一或多型别感染,我们着重分析了HPV16和18以外的hrHPV单一型别感染是否有类似相关性。虽然病例数较少,但在11例其他hrHPV单一型别感染(包括5例HPV58,3例HPV33,HPV56、HPV52

及HPV31各1例)及24例无任何HPV感染者构成的病例组中,依然可见这些型别感染与细胞核FoxM1及Cdc25B蛋白表达有较强的相关性,Spearman相关系数分别为0.867和0.937,要考虑不同型别的hrHPV均可能有上述调控作用。

FoxM1和Cdc25B的IHC判断标准中,关于“鳞状上皮自基底层向上,着色超出全层下1/3为阳性”的要求考虑了HPV E6/E7蛋白在鳞状上皮黏膜层空间分布的特点,即自基底层至颗粒层表达渐增高<sup>[22]</sup>。对于诊断CIN2+,4个IHC标志物特异度和AUC值均高于14种hrHPV DNA检测,可能一方面它们比临床最常使用的HPV DNA检测更能体现HPV致癌基因E6/E7的功能状态,另一方面宫颈癌及其癌前病变发病机制中可能存在hrHPV感染以外的其他促肿瘤发生、发展的因素,并调控了这些蛋白的表达。本研究结果显示,FoxM1、Cdc25B与P16及Ki-67均具相关性,尤其FoxM1与Ki-67的相关系数最高,达0.909 ( $P<0.000 1$ ),且判断CIN2+的灵敏度、特异度和AUC等数据都非常相近,提示细胞核FoxM1蛋白表达可能是与Ki-67相仿的细胞增殖标志物,与其生物学功能符合。Meta分析结果显示,P16在CIN2和CIN3的阳性率分别为68%和82%<sup>[23]</sup>,本研究CIN2/3中P16阳性率为74% (37/50),与之相仿。P16联合其他标志物后诊断CIN2+灵敏度和NPV均提高。4种蛋白在宫颈CIN和SCC中过表达可能机制兼具共性及差异,由此联合IHC检测可能弥补P16对CIN2/3确诊率的问题。文献报道,至少1/3的CIN1中P16呈阳性<sup>[18, 23]</sup>。目前组织学标本中并不推

荐P16单独使用,可用于辅助CIN2/3及其形态学改变相似者的鉴别诊断,而非形态学上明确的正常、CIN1或CIN3病变<sup>[18]</sup>。故细胞核内FoxM1和Cdc25B蛋白检测结果应同样需结合形态学表现。

综上所述,人宫颈鳞状上皮中细胞核FoxM1和Cdc25B蛋白水平与hrHPV感染相关,有望作为诊断与鉴别诊断CIN2+的潜在辅助指标,其实际临床应用价值仍有待更大样本量临床试验的验证。

## 【参 考 文 献】

- [1] 乔友林. 中国宫颈癌防治任重道远 [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(10): 721-723.  
QIAO Y L. A long journey of cervical cancer prevention in China [J]. Chin J Oncol, 2018, 40(10): 721-723.
- [2] XIA C, HU S, XU X, et al. Projections up to 2 100 and a budget optimisation strategy towards cervical cancer elimination in China: a modelling study [J]. Lancet Public Health, 2019, 4(9): e462-e472.
- [3] THIERRY F, BENOTMANE M A, DEMERET C, et al. A genomic approach reveals a novel mitotic pathway in papillomavirus carcinogenesis [J]. Cancer Res, 2004, 64(3): 895-903.
- [4] PANG C L, TOH S Y, HE P, et al. A functional interaction of E7 with B-Myb-MuvB complex promotes acute cooperative transcriptional activation of both S- and M-phase genes (129 c) [J]. Oncogene, 2014, 33(31): 4039-4049.
- [5] CHEN P M, CHENG Y W, WANG Y C, et al. Up-regulation of FOXM1 by E6 oncoprotein through the MZF1/NKX2-1 axis is required for human papillomavirus-associated tumorigenesis [J]. Neoplasia, 2014, 16(11): 961-971.
- [6] CHEN W, SHIMANE T, KAWANO S, et al. Human papillomavirus 16 E6 induces FoxM1b in oral keratinocytes through GRHL2 [J]. J Dent Res, 2018, 97(7): 795-802.
- [7] LÜSCHER-FIRZLAFF J M, WESTENDORF J M, ZWICKER J, et al. Interaction of the fork head domain transcription factor MPP2 with the human papilloma virus 16 E7 protein: enhancement of transformation and transactivation [J]. Oncogene, 1999, 18(41): 5620-5630.
- [8] JAISWAL N, JOHN R, CHAND V, et al. Oncogenic human papillomavirus 16E7 modulates SUMOylation of FoxM1b [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2015, 58: 28-36.
- [9] CHAN D W, YU S Y, CHIU P M, et al. Over-expression of FOXM1 transcription factor is associated with cervical cancer progression and pathogenesis [J]. J Pathol, 2008, 215(3): 245-252.
- [10] GUAN P, CHEN H, LI H J, et al. Expression and significance of FOXM1 in human cervical cancer: a tissue micro-array study [J]. Clin Invest Med, 2011, 34(1): E1-E7.
- [11] HE S Y, SHEN H W, XU L, et al. FOXM1 promotes tumor cell invasion and correlates with poor prognosis in early-stage cervical cancer [J]. Gynecol Oncol, 2012, 127(3): 601-610.
- [12] SILVA L S, GONCALVES L G, SILVA F, et al. STAT3: FOXM1 and MCT1 drive uterine cervix carcinoma fitness to a lactate-rich microenvironment [J]. Tumour Biol, 2016, 37(4): 5385-5395.
- [13] WANG J M, JU B H, PAN C J, et al. MiR-214 inhibits cell migration, invasion and promotes the drug sensitivity in human cervical cancer by targeting FOXM1 [J]. Am J Transl Res, 2017, 9(8): 3541-3557.
- [14] CHEN H, WANG J, YANG H, et al. Association between FOXM1 and hedgehog signaling pathway in human cervical carcinoma by tissue microarray analysis [J]. Oncol Lett, 2016, 12(4): 2664-2673.
- [15] 杨娜, 刘禄, 魏容. 超音刺猬蛋白转录因子叉头框转录因子M1及神经胶质瘤相关癌基因同源物1在宫颈癌中的表达与临床意义 [J]. 安徽医学, 2017, 38(11): 1417-1420.  
YANG N, LIU L, WEI R. Expression of Shh, FoxM1 and Gli1 in cervical carcinoma and its clinical significance [J]. Anhui Med J, 2017, 38(11): 1417-1420.
- [16] 刘波, 黄世峰, 袁虹. FOXM1转录因子在人宫颈癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 重庆医学, 2014, 43(24): 3143-3145.  
LIU B, HUANG S F, YUAN H. Expression of FOXM1 transcription factor and its clinical significance in cervical cancer [J]. Chongqing Med J, 2014, 43(24): 3143-3145.
- [17] 陈光治, 王晓娟, 何燕, 等. FOXM1、hTERT与C-myc在HPV阳性宫颈癌筛查意义 [J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(3): 198-201.  
CHEN G Z, WANG X J, HE Y, et al. The clinical significance of expression of FOXM1, hTERT or C-myc gene in cervical tissue of women with HPV-positive cervical cancer [J]. Chin J Family Planning, 2018, 26(3): 198-201.
- [18] DARRAGH T M, COLGAN T J, COX J T, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology [J]. Arch Pathol Lab Med, 2012, 136(10): 1266-1297.
- [19] YE H, HOLTERMAN A X, YOO K W, et al. Premature expression of the winged helix transcription factor HFH-11B in regenerating mouse liver accelerates hepatocyte entry into S phase [J]. Mol Cell Biol, 1999, 19(12): 8570-8580.
- [20] MA R Y, TONG T H, CHEUNG A M, et al. Raf/MEK/MAPK signaling stimulates the nuclear translocation and transactivating activity of FOXM1c [J]. J Cell Sci, 2005, 118(Pt 4): 795-806.
- [21] WANG X, KIYOKAWA H, DENNEWITZ M B, et al. The Forkhead Box m1b transcription factor is essential for hepatocyte DNA replication and mitosis during mouse liver regeneration [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(26): 16881-16886.
- [22] ZHENG R, HELLER D S. High-risk human papillomavirus identification in precancerous cervical intraepithelial lesions [J]. J Low Genit Tract Dis, 2020, 24(2): 197-201.
- [23] TSOUMPOU I, ARBYN M, KYRGIU M, et al. p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Treat Rev, 2009, 35(3): 210-220.

(收稿日期: 2020-05-27 修回日期: 2020-07-08)