

Stathmin、P16、P63、Ki-67 在宫颈上皮内瘤变中的表达及意义

张新东 赵甜甜 马 静

山东省滕州市中心人民医院病理科,山东滕州 277500

[摘要] 目的 探讨 Stathmin、P16、P63、Ki-67 在子宫颈鳞状上皮内瘤变(CIN)中的表达及意义。方法 收集 2017 年 6 月~2018 年 6 月间在我院宫颈活检及利普刀锥切标本 396 例,其中慢性宫颈炎标本 74 例作为对照组,CIN Ⅰ级标本 113 例、CIN Ⅱ级标本 122 例、CIN Ⅲ级标本 87 例作为观察组。采用免疫组化(IHC)检测 Stathmin、P16、P63、Ki-67 的表达情况。结果 Stathmin 蛋白在慢性宫颈炎、CIN Ⅰ、CIN Ⅱ、CIN Ⅲ 的表达分别为 5.41%(4/74)、15.93%(18/113)、38.53%(47/122)、88.51%(77/87),其中观察组与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。P16 蛋白在对照组和观察组的表达分别为 12.16%(9/74)、85.84%(97/113)、100.00%(122/122)、100.00%(87/87),观察组与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。P63 蛋白在对照组和观察组的表达分别为 6.76%(5/74)、66.37%(75/113)、97.54%(119/122)、100.00%(87/87),观察组分别与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。Ki-67 在对照组和观察组的表达分别为 24.32%(18/74)、75.22%(85/113)、100.00%(122/122)、100.00%(87/87),观察组与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 联合检测 Stathmin、P16、P63、Ki-67 有助于鉴别宫颈的良性病变和宫颈上皮内瘤变,并可区分宫颈上皮内瘤变的低度病变和高度病变,以准确指导临床治疗。

[关键词] Stathmin;P16;P63;Ki-67;宫颈鳞状上皮内瘤变

[中图分类号] R737.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2020)23-0140-05

Expression and significance of Stathmin, P16, P63, Ki-67 in cervical intraepithelial neoplasia

ZHANG Xindong ZHAO Tiantian MA Jing

Department of Pathology, Tengzhou Central People's Hospital in Shandong Province, Tengzhou 277500, China

[Abstract] **Objective** To investigate the expression and significance of Stathmin, P16, P63, Ki-67 in cervical squamous intraepithelial neoplasia (CIN). **Methods** 396 cases of cervical biopsy and lip knife cone cutting specimens were collected in our hospital from June 2017 to June 2018, including 74 cases of chronic cervicitis specimens as a control group, 113 cases of CIN I grade specimens, 122 cases of CIN II grade specimens, 87 cases of CIN III specimens were used as an observation group. Immunohistochemistry(IHC) was used to detect the expression of Stathmin, P16, P63 and Ki-67. **Results** The expression of Stathmin protein in chronic cervicitis, CIN I, CIN II, and CIN III was 5.41%(4/74), 15.93%(18/113), 38.53%(47/122), and 88.51%(77/87), and there were statistically significant differences between the observation group and control group($P<0.01$). There were statistically significant differences in the expression of P16 protein between the observation group[12.16%(9/74)] and the observation group[85.84%(97/113), 100.00%(122/122), and 100.00%(87/87)]($P<0.01$). There were statistically significant differences in the expression of P63 protein between the control group [6.76%(5/74)] and the observation group [66.37%(75/113), 97.54%(119/122), and 100.00%(87/87), respectively]($P<0.01$). The expression of Ki-67 was 24.32%(18/74) in the control group, 75.22%(85/113), 100.00%(122/122), and 100.00%(87/87) in the observation group, and the difference between the two groups was statistically significant($P<0.01$). **Conclusion** The joint detection of Stathmin, P16, P63 and Ki-67 is helpful to identify benign cervical lesions and cervical intraepithelial neoplasia, and can distinguish between low-grade and high-grade cervical intraepithelial neoplasia to accurately guide clinical treatment.

[Key words] Stathmin; P16; P63; Ki-67; Cervical squamous intraepithelial neoplasia

子宫颈癌是最常见的女性生殖系统恶性肿瘤,是威胁女性健康和生命的主要恶性肿瘤之一,近年来发病率有所增加,且有年轻化趋势。与宫颈浸润癌密切相关的癌前病变的是宫颈鳞状上皮内瘤变(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN),是与子宫颈癌有紧密联系的一组癌前病变的统称^[1],它包括了宫颈低级别鳞状上皮内瘤变(Low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)和宫颈高级别鳞状上皮内瘤变(High-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL),LSIL包括湿疣及CIN₁,HSIL包括了CIN₂和CIN₃。LSIL大部分可自然消退,仅少数继续可进展为HSIL和浸润癌,而大部分HSIL具有癌变潜能,并且两者的治疗方案也完全不同,因此准确区分LSIL和HSIL具有至关重要的临床意义。当宫颈上皮病变组织出现如反应性鳞状上皮增生、基底细胞增生、不成熟鳞状上皮化生、移行上皮化生和萎缩等情况时,病理医师有可能受自身主观因素的影响,在病理诊断结果上会有很大程度上的偏差,这时会致临床漏诊、误诊造成错误治疗。因此,为了提高CIN诊断的准确性,使用有效的生物学标记物为组织病理学诊断提供客观依据就显得尤为重要^[2-5]。本研究采用免疫组织化学(Immunohistochemistry, IHC)方法联合检测Stathmin、P16、P63、Ki-67在宫颈鳞状上皮病变中的表达,探讨其差异性及其临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集滕州市中心人民医院病理科2017年6月~2018年6月间宫颈活检及锥切标本396例,其中慢性宫颈炎标本74例作为对照组,年龄21~78岁,平均40.5岁。观察组包括CIN₁级、CIN₂级、CIN₃级,总共322例。CIN₁级标本113例,年龄21~69岁,平均年龄38.1岁;CIN₂级标本122例,年龄24~70岁,平均39.7岁;CIN₃级标本87例,年龄25~66岁,平均44.1岁。所有的病理切片均由两名高年资病理医师共同阅片确诊。各组年龄比较均无明显统计学差异($P>0.05$),具有可比性。本研究所涉及的相关病理检测符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》的要求。

1.2 方法

396例宫颈活检及锥切标本均经10%中性甲醛固定,全自动脱水机(Leica ASP300S)脱水,石蜡包埋,4 μm厚度连续切片,常规HE染色,光镜观察。采用全自动免疫组化染色机(LEICA BOND-MAX)进行免疫组化检测Stathmin、P16、P63、Ki-67的表达,用磷

酸盐缓冲液(PBS)代替一抗做阴性对照染色。

1.3 试剂

兔抗人Stathmin单克隆抗体(克隆号:SP49)、鼠抗人P16单克隆抗体(克隆号:MX007)、鼠抗人P63单克隆抗体(克隆号:MX008)、鼠抗人Ki-67单克隆抗体(克隆号:MX006),以上试剂均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.4 免疫组化结果判定^[6]

阳性结果判定标准:用光学显微镜观察显色反应,在高倍镜下($\times 400$)对每一张切片随机选择具有代表性的5个视野,并且每个视野计数100个细胞,总共计数500个细胞,然后计算每张切片阳性细胞数所占的百分比。(1)Stathmin以细胞质内见到棕黄色颗粒为阳性。(2)P16以细胞核或细胞质出现棕黄色颗粒为阳性。(3)P63以细胞核内出现棕黄色颗粒阳性。(4)Ki-67以细胞核内出现棕黄色颗粒阳性。(5)按照阳性细胞百分比的多少分4级:无阳性细胞(-)为0~10%,弱阳性(+)为10%~25%,中度阳性(++),25%~50%,>50%强阳性(+++)。

1.5 统计学方法

应用GraphPad 6.0软件对所有数据作统计学分析,阳性率值计算为各组阳性表达例数比总例数的值,计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Stathmin、P16、P63、Ki-67在各组宫颈病变标本中的表达情况

统计结果所示,Stathmin、P16、P63、Ki-67蛋白在慢性宫颈炎、CIN₁级、CIN₂级和CIN₃级组织中的阳性率表达是逐渐增高的,并且三组观察组的阳性率都高于对照组。见表1。

2.2 Stathmin蛋白表达在各组间比较

Stathmin的表达定位在细胞质(封三图9);结果显示Stathmin在慢性宫颈炎组的阳性表达率明显低于三组观察组,差异有统计学意义($P<0.05$);CIN₁级组阳性表达率明显低于CIN₂级组和CIN₃级组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 P16蛋白表达在各组间比较

P16蛋白的表达定位在细胞核或细胞质(封三图10);结果显示P16在慢性宫颈炎组的阳性表达率明显低于三组观察组,差异有统计学意义;CIN₁级组阳性表达率明显低于CIN₂级组和CIN₃级组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表1 396例子宫颈病变标本中 Stathmin、P16、P63、Ki-67 蛋白表达

组别	n	Stathmin(n)				阳性率(%)	P16(n)				阳性率(%)
		-	+	++	+++		-	+	++	+++	
慢性宫颈炎	74	70	4	0	0	5.41	65	9	0	0	12.16
CIN Ⅰ级组	113	95	18	0	0	15.93	16	71	26	0	85.84
CIN Ⅱ级组	122	75	39	8	0	38.53	0	23	63	36	100.00
CIN Ⅲ级组	87	10	32	25	20	88.51	0	5	17	65	100.00

组别	n	P63(n)				阳性率(%)	Ki-67(n)				阳性率(%)
		-	+	++	+++		-	+	++	+++	
慢性宫颈炎	74	69	5	0	0	6.76	56	16	2	0	24.32
CIN Ⅰ级组	113	38	53	22	0	66.37	28	67	18	0	75.22
CIN Ⅱ级组	122	3	21	56	42	97.54	0	37	52	33	100.00
CIN Ⅲ级组	87	0	3	19	65	100.00	0	2	24	61	100.00

表2 Stathmin 蛋白表达在各组间比较

组别	n	[n(%)]	χ ² 值	P 值
慢性宫颈炎	74	4(5.41)	152.600	0.000
CIN Ⅰ级组	113	18(15.93)		
CIN Ⅱ级组	122	47(38.53)		
CIN Ⅲ级组	87	77(88.51)		

注:慢性宫颈炎与 CIN Ⅰ级组、CIN Ⅱ级组、CIN Ⅲ级组相比,均 $P < 0.05$, CIN Ⅰ级组与 CIN Ⅱ级组、CIN Ⅲ级组相比,均 $P < 0.01$

表3 P16 蛋白表达在各组间比较

组别	n	[n(%)]	χ ² 值	P 值
慢性宫颈炎	74	9(12.16)	263.000	0.000
CIN Ⅰ级组	113	97(85.84)		
CIN Ⅱ级组	122	122(100.00)		
CIN Ⅲ级组	87	87(100.00)		

注:慢性宫颈炎与 CIN Ⅰ级组、CIN Ⅱ级组、CIN Ⅲ级组相比,均 $P < 0.01$, CIN Ⅰ级组与 CIN Ⅱ级组、CIN Ⅲ级组相比,均 $P < 0.01$

2.4 P63 蛋白表达在各组间比较

P63 蛋白的表达定位在细胞核(封三图 11);结果显示 P63 在慢性宫颈炎组的阳性表达率明显低于三组观察组,差异有统计学意义($P < 0.05$);CIN Ⅰ级组阳性表达率明显低于 CIN Ⅱ级组和 CIN Ⅲ级组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表4 P63 蛋白表达在各组间比较

组别	n	[n(%)]	χ ² 值	P 值
慢性宫颈炎	74	5(6.76)	232.500	0.000
CIN Ⅰ级组	113	75(66.37)		
CIN Ⅱ级组	122	119(97.54)		
CIN Ⅲ级组	87	87(100.00)		

注:慢性宫颈炎与 CIN Ⅰ级组、CIN Ⅱ级组、CIN Ⅲ级组相比,均 $P < 0.01$, CIN Ⅰ级组与 CIN Ⅱ级组、CIN Ⅲ级组相比,均 $P < 0.01$

2.5 Ki-67 蛋白表达在各组间比较

Ki-67 蛋白的表达定位在细胞核(封三图 12);结果显示 Ki-67 在慢性宫颈炎组的阳性表达率明显低于三组观察组,结果有统计学意义;CIN Ⅰ级组阳性表达率明显低于 CIN Ⅱ级组和 CIN Ⅲ级组,差异结果有统计学意义。见表 5。

表5 Ki-67 蛋白表达在各组间比较

组别	n	[n(%)]	χ ² 值	P 值
慢性宫颈炎	74	18(24.32)	178.400	0.000
CIN Ⅰ级组	113	85(75.22)		
CIN Ⅱ级组	122	122(100.00)		
CIN Ⅲ级组	87	87(100.00)		

注:慢性宫颈炎与 CIN Ⅰ级组、CIN Ⅱ级组、CIN Ⅲ级组相比,均 $P < 0.01$, CIN Ⅰ级组与 CIN Ⅱ级组、CIN Ⅲ级组相比,均 $P < 0.01$

3 讨论

CIN 是宫颈癌发生的黄金阶段,在筛查宫颈上皮病变时,如何利用有效的客观指标来评价各级 CIN 也是病理医师的诊断难点。CIN 分级不同,它的治疗和预后也有很大的差异,因此为了明确鉴别 CIN 级别需借助免疫组织化学标记物来辅助诊断。病理日常工作中常用的抗体是 P16、Ki-67,但这两种抗体标记对 CIN 的诊断仍存在一定的偏差,不可避免出现漏诊和误诊。而本研究通过联合检测 Stathmin、P16、P63、Ki-67 有助于明确 CIN 级别和提高诊断准确率,最大程度减少了漏诊和误诊。

Stathmin 是一种相对分子量为 19 KD 的蛋白质,广泛存在于细胞质中。它是一种微管相关蛋白(Microtubule associated protein, MAPs),由于其作用可以促进微管的解聚,参与细胞生长和细胞周期的调节,引起细胞生物学行为变化,具有癌蛋白的功能^[7],在恶性肿瘤发生、发展及表型决定上的重要作用及意义,可在多种肿瘤中呈高表达。有研究表明,Stathmin 在所有的子宫颈癌和 CIN Ⅰ级都是过表达,而在低级别病变中不表达或部分表达。Brooke 等研究证实 Stathmin 在宫颈上皮内瘤变高表达,且与病变级别相关^[8]。本研究中发现 Stathmin 蛋白在 LSIL 组和 HSIL 组差异有统计学意义,CIN 组织中 Stathmin 与 P16 蛋白表达有正相关性,与 Howitt BE 等^[9]的报道一致。所以 Stathmin 协同 P16 检测可提高宫颈上皮内病变的分级准确率。

P16 是一种重要的抑癌基因,它位于人类染色体 9P21,它参与了细胞周期的调控。P16 蛋白通过抑制细胞周期依赖性蛋白激酶 4(Cdk4)的活性,阻止细胞进入 S 期。它一旦失活会导致恶性增殖,在判断良性宫颈病变、CIN 中有十分重要的临床意义^[10]。国内外研究表明,P16 是检测子宫颈癌前病变的一个有效指标,许多实验也支持 P16 在宫颈 HSIL 中的诊断价值^[11,12],但 P16 一般与具有人乳头瘤病毒(HPV)感染所致的 CIN 病变有更为密切的关系,用 P16 来代替高危 HPV 检测的敏感性和特异性达到 80%以上^[13-15]。P16 的表达随着宫颈病变的级别上升而表达强度增强,是宫颈上皮内瘤变病理诊断的很好的补充^[16]。本研究结果显示,CIN 组中 P16 阳性表达率明显高于正常对照组,P16 在宫颈 CIN 及 CIN 组阳性表达率明显高于宫颈 CIN 组,表明 P16 可以有效提高对早期宫颈病变进展的预测效果,从而可以对这部分患者进行密切监测及早期干预治疗。

P63 是近年来发现的 P53 基因家族新成员,定位于染色体 3q27~3q28,是一种核蛋白,与抑癌基因 P53 具有同源性的基因编码,参与肿瘤的发生、发展以及细胞凋亡过程。陈玮等^[17]研究证实 P63 在正常宫颈鳞状上皮呈阴性表达,鳞状上皮增生可呈阳性表达,P63 阳性表达强度随 CIN 级别增高而显著升高。本研究结果显示,P63 在 CIN 表达阳性率高于正常组织,提示 P63 随着宫颈病变的进展其阳性表达率显著上升,与大多数文献报道相同^[18]。

Ki-67 是目前较为肯定的核增殖标志物,存在于细胞周期中除 G0 期以外的所有阶段。Ki-67 蛋白在鉴别慢性宫颈炎、高低级别 CIN 及宫颈癌中有较大的意义,研究认为 Ki-67 蛋白与宫颈病变的严重程度相关,可作为鉴别诊断的指标^[19]。徐涛等^[20]研究结果发现,在 CIN 组中阳性率随 CIN 级别升高而升高,在宫颈癌组织中的表达最强。Lorenzato M 等^[21]研究显示子宫颈上皮的上 2/3 发现 Ki-67 阳性表达可作为鉴别 LSIL/HSIL 的标志。本研究显示,Ki-67 阳性表达在慢性宫颈炎及 CIN 中差异显著,且阳性程度随 CIN 级别的升高而升高,提示宫颈上皮病变的过程是细胞增殖逐渐活跃的过程,Ki-67 阳性表达程度对 CIN 分级的诊断有提示作用。但由于 Ki-67 存在于增殖的细胞中,部分炎症疾病和 CIN 级宫颈组织中的也可见 Ki-67 阳性表达,因此在鉴别宫颈上皮内瘤变时最好与其它指标联合,国内经常把 P16、Ki-67 联合使用,

作为判断宫颈良性病变与 CIN 的客观指标。崔凯等^[22]研究显示,检测 p16 蛋白及 Ki-67 抗原的表达对 CIN 的分级诊断具有较高的价值。

综上所述,CIN 是多基因、多因素共同作用的结果,准确、客观地诊断 CIN 及其分级对临床进一步治疗和预后评价是非常重要的。尽管区分 LSIL 和 HSIL 非常重要,但组织形态学上两者是连续的病变,并没有一个截然的分界线,本研究结果显示,联合检测 Stathmin、P16、P63 和 Ki-67,可以区分 HSIL 与 LSIL 和良性反应性改变,在一定程度上尽可能的避免不同病理医师对 CIN 进行诊断时出现可重复性差的问题,使 CIN 分级更加精确,使诊断更加客观,为临床治疗提供确实有效的病理诊断依据,减少了误诊造成的错误治疗,有效减轻了患者的精神及经济负担,对有效预防子宫颈癌的发生和早期治疗具有重要意义。

[参考文献]

- [1] 韩翠娜,邹歌,李丹丹,等.不同宫颈病变组织中 HPV 分型及 P16、Ki-67 的表达[J].华北理工大学学报(医学版),2017,25(5):31-33.
- [2] Zhong PP,Li JF,Gu YQ,et al.p16 and Ki-67 expression improves the diagnostic accuracy of cervical lesions but not predict persistent high risk human papillomavirus infection with CIN [J].Int J Clin Exp Pathol,2015,8(3): 2979-2986.
- [3] Lewitowicz P,Nasierowska-Guttmejer A,Rokita W,et al. HPV genotyping and p16/Ki-67 test significantly improve detection rate of high-grade cervical squamous intraepithelial lesion[J].Arch Med Sci,2019,16(1):87-93.
- [4] Kanthiya K,Khunnarong J,Tangjitgamol S,et al. Expression of the p16 and Ki67 in cervical squamous intraepithelial lesions and cancer[J].Asian Pac J Cancer Prev,2016, 17(7):3201-3206.
- [5] Silva DC,Gonçalves AK,Cobucci RN,et al.Immunohistochemical expression of p16, Ki-67 and p53 in cervical lesions -A systematic review[J].Pathol Res Pract,2017, 213(7):723-729.
- [6] 胡幸,符青云,何凯宁,等.p16 和 Ki-67 免疫组化检测在宫颈上皮内病变病理诊断中的应用[J].广东医科大学学报,2018,36(1):61-63.
- [7] Nie W,Xu MD,Gan L,et al.Overexpression of stathmin 1 is a poor prognostic biomarker in non-small cell lung cancer[J].Lab Invest,2015,95(1):56-64.

- [8] Brooke EH, Marisa R. Stathmin-1 expression as a complement to p16 helps identify high-grade cervical intraepithelial neoplasia with increased specificity[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(1): 89-97.
- [9] Howitt BE, Nucci MR, Drapkin R, et al. Stathmin-1 expression as a complement to P16 helps identify high-grade cervical intraepithelial neoplasia with increased specificity[J]. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2013, 37: 89-97.
- [10] 廖志东, 朱文标, 郑少秋, 等. P16、Ki-67在宫颈鳞状上皮内病变中的表达及其意义[J]. *吉林医学*, 2016, 37(8): 1926-1928.
- [11] 李雨聪, 雷海科. p16/Ki-67双染在宫颈癌及癌前病变初筛中的应用价值研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2017, 33(10): 760.
- [12] 黄希帆, 汪立娟, 王建蔚, 等. 宫颈鳞状上皮内病变中p16、Ki-67的表达与意义分析[J]. *吉林医学*, 2019, 40(5): 973-974.
- [13] Samarawardana P, Dehn DL, Singh M, et al. P16INK4a is superior to high-risk human papillomavirus testing in cervical cytology for the prediction of underlying high-grade dysplasia[J]. *Cancer Cytopathology*, 2010, 118(3): 146-156.
- [14] Zhu Y, Ren C, Yang L, et al. Performance of p16/Ki67 immunostaining, HPV E6/E7 mRNA testing, and HPV DNA assay to detect high-grade cervical dysplasia in women with ASCUS[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 271.
- [15] Leeman A, Jenkins D, Del Pino M, et al. Expression of p16 and HPV E4 on biopsy samples and methylation of FAM19A4 and miR124-2 on cervical cytology samples in the classification of cervical squamous intraepithelial lesions[J]. *Cancer Med*. 2020, 9(7): 2454 - 2461.
- [16] 张坤, 刘慧, 白石. P16、Ki-67蛋白表达及HPV检测在宫颈上皮内瘤变中的意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(7): 803-806.
- [17] 陈玮, 赵涌. p63和Ki67在CIN及宫颈癌组织中的表达及意义[J]. *现代肿瘤医学* 2017, 25(2): 273-275.
- [18] Stolnicu S, Hoang L, Hanco-Bauer O, et al. Cervical adenosquamous carcinoma: Detailed analysis of morphology, immunohistochemical profile, and clinical outcomes in 59 cases[J]. *Mod Pathol*, 2019, 32(2): 269-279.
- [19] Piri R, Ghaffari A, Azami-Aghdash S, et al. Ki-67/MIB-1 as a prognostic marker in cervical cancer-A systematic review with meta-analysis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(16): 6997-7002.
- [20] 徐涛, 罗婷婷, 朱珠, 等. P63和Ki67在宫颈上皮内瘤变和宫颈癌中的表达及意义[J]. *交通医学*, 2015, 29(5): 447-449.
- [21] Lorenzato M, Gaudroy S, Bronner C, et al. Cell cycle and/or proliferation markers what is the best method to discriminate cervical high-grade lesions[J]. *HUM Pathol*, 2005, 36(10): 1101-1107.
- [22] 崔凯, 张利平. p16蛋白、Ki67抗原检测在宫颈上皮内瘤变中的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(24): 3704-3709.

(收稿日期: 2020-04-08)

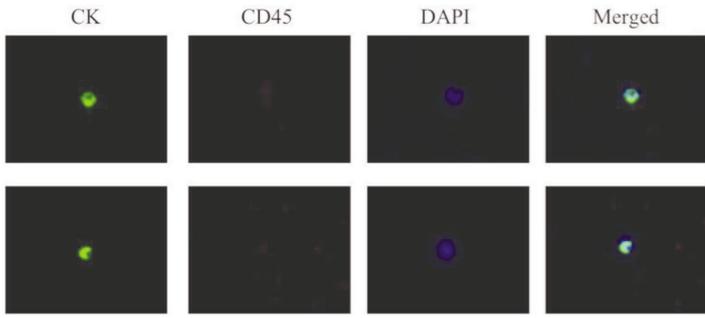


图1 乳腺癌患者外周血典型 CTCs 阳性细胞荧光染色(放大倍数:×100 倍)
(见内文第 29 页)

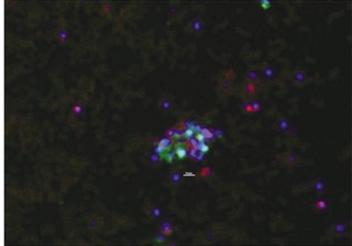


图3 乳腺癌患者 CTCs 簇荧光染色(放大倍数:×100 倍)(见内文第 29 页)

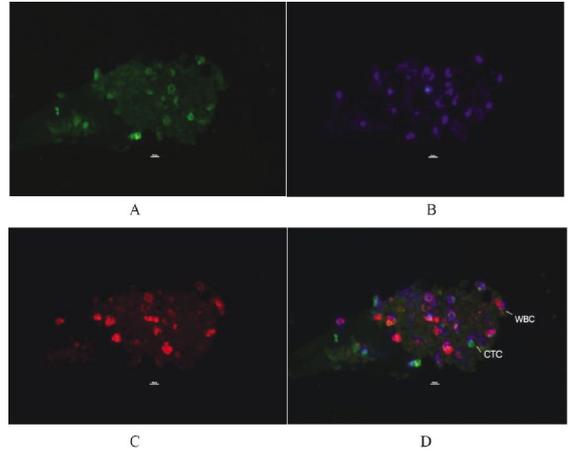


图2 乳腺癌患者全血细胞荧光染色(放大倍数:×100 倍)
注:A;CK+;细胞被异硫氰酸荧光素染成绿色;B;DAPI+;具有活性的细胞核 DNA 被 DAPI 染成蓝色;C;CD45+;CD45+细胞被 Cy3 染成红色;D;融合。其中 CK+、CD45-、DAPI+的细胞被计数为 CTC;CK-、CD45+和 DAPI+细胞被定义为白细胞
(见内文第 29 页)

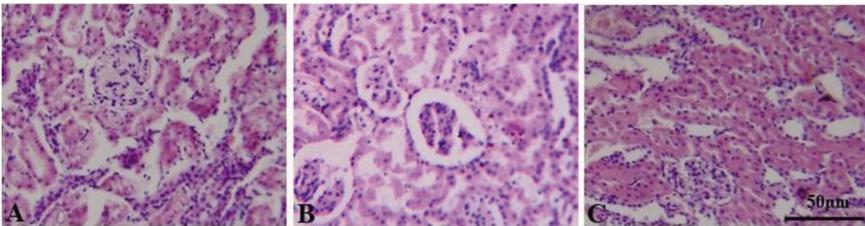


图4 各组小鼠肾组织 HE 染色结果,光镜 400 倍(A:Control;B:DN;C:BBR)(见内文第 36 页)

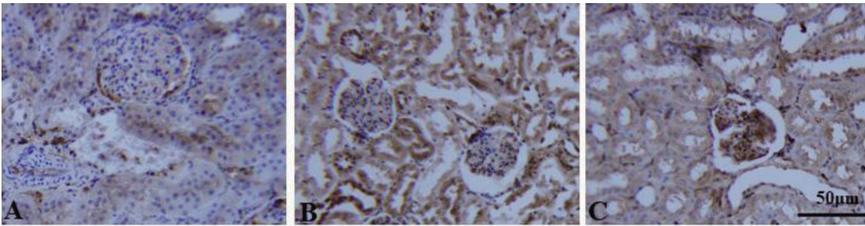


图5 NLRP3 免疫组织化学染色结果,光镜 400 倍(A:Control;B:DN;C:BBR)(见内文第 36 页)

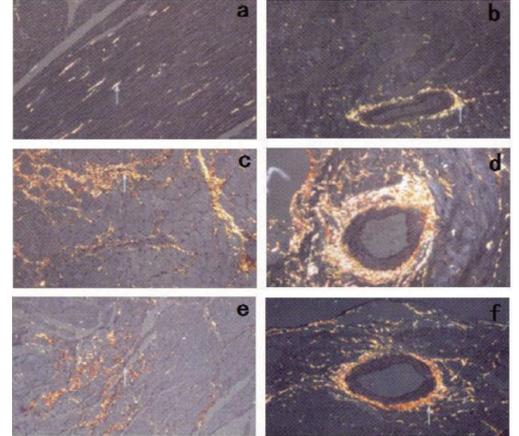


图6 苦味酸-天狼星红染色后三组大鼠左心室胶原分布情况(放大倍数×100)
注:a,b 空白对照组;c,d 心肌肥厚组;e,f 小檗碱治疗组
(见内文第 39 页)

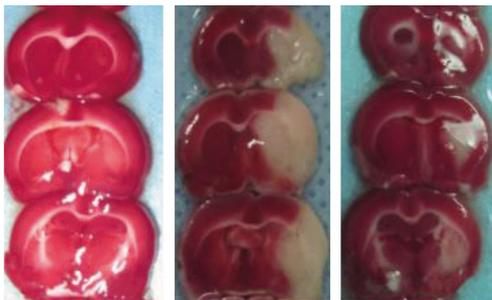


图7 各组小鼠脑组织梗死体积 TTC 染色图(见内文第 43 页)

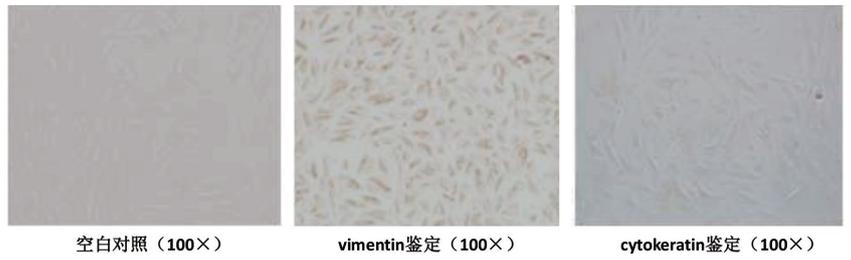


图8 细胞鉴定结果(见内文第 47 页)

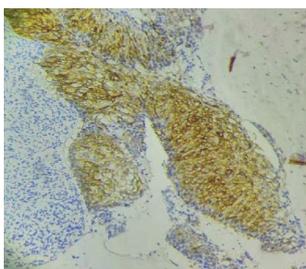


图9 Stathmin 在宫颈上皮内瘤变组织阳性表达(100 倍镜下)
(见内文第 141 页)



图10 P16 在宫颈上皮内瘤变组织阳性表达(100 倍镜下)
(见内文第 141 页)

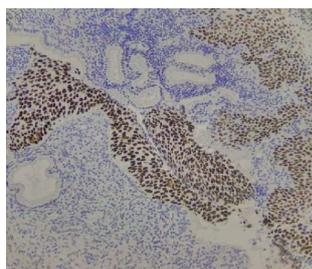


图11 P63 在宫颈上皮内瘤变组织阳性表达(100 倍镜下)
(见内文第 142 页)

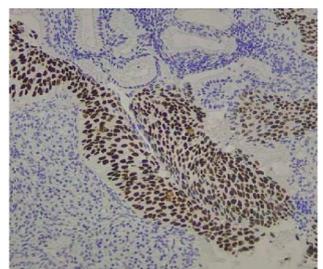


图12 Ki-67 在宫颈上皮内瘤变组织阳性表达(100 倍镜下)
(见内文第 142 页)