

维吾尔族妇女宫颈癌及 HPV 感染与多种基因表达上调的关系

阿娜古丽·阿巴白克力¹, 哈尼克孜·吐尔逊², 阿布力孜·阿布杜拉³, 拉莱·苏祖克⁴, 阿衣努尔·买提斯迪克⁵

1. 新疆医科大学第三附属肿瘤医院妇科, 乌鲁木齐 830011
2. 新疆医科大学第一附属医院妇科, 乌鲁木齐 830011
3. 新疆医科大学地方病分子生物学重点实验室, 乌鲁木齐 830011
4. 新疆医科大学病理学教研室, 乌鲁木齐 830011
5. 新疆医科大学维吾尔医药系, 乌鲁木齐 830011

摘要 通过对维吾尔族妇女宫颈癌病变的高表达候选基因筛查分析, 寻找族群特异的宫颈癌早期预警分子指标及其与 HPV 感染的相关性。收集维吾尔族妇女患者子宫颈新鲜组织标本 85 例, 其中子宫颈鳞癌 53 例, 慢性宫颈炎 32 例作为对照。提取组织 DNA 和 RNA, 利用 HPV 特异性 PCR 引物鉴定 HPV 感染阳性和型别, 采用半定量 RT-PCR 方法对鉴定 7 种候选基因的转录表达水平变化。结果表明, 宫颈炎或癌旁正常组织中的 TK1、SPP1 和 ARPC2/3 mRNA 检出率较低 (25%—28%), 在宫颈鳞癌中明显增高 (62%—66%), 其差异显著 ($P < 0.05$); 但是 ANX8、HSPA1A、S100-A9 和 S100-P 基因的转录表达水平变化不明显, 其差异也无统计学意义 ($P > 0.05$)。从 HPV 感染的角度分析, HPV 阴性患者的 TK1 和 SPP1 mRNA 表达检出率较低 (50.0% 和 44.2%); HPV 阳性患者很高 (82.9% 和 74.2%), 有统计学意义 ($P < 0.05$)。研究表明, SPP1、TK1 和 ARP2/3 基因表达上调可能是维吾尔族宫颈癌发生的重要标志, 其中 TK1 和 SPP1 基因表达水平变化可能对 HPV 感染有依赖关系。

关键词 宫颈癌; 维吾尔族妇女; RT-PCR; 基因表达; 人乳头瘤病毒

中图分类号 R737.3

文献标识码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2012.19.007

Relationship of Cervical Cancer of Uighur Women and HPV Infection with the Up-regulation of Multiple Gene Expression

ABABAIKELI Anaguli¹, TUERXUN Hankiz², ABUDULA Abulizi³, SUZUKE Lalai⁴, MAITISIDIKE Ayinuer⁵

1. Gynecological Department of the Third Affiliated Cancer Hospital, Urumqi 830011, China
2. Gynecological Department of the First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University Urumqi 830011, China
3. Key Laboratory of Molecular Biology and Endemic Diseases, Xinjiang Medical University Urumqi 830011, China
4. Department of Pathology, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China
5. Traditional Uighur Medicine Department, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Abstract Previous studies suggest that the profiles of over-expressed genes in cervical carcinoma are very different among populations. The aim of this study is to identify the early warning molecular markers specific to Uighur women by screening the cervical lesions for candidate over-expressed genes. 85 cases of fresh cervical tissues were collected from Uighur women with Cervical Squamous Cell Carcinoma (CSCC) and chronic cervicitis as well as the normal tissue specimens from the surgical excision of uterus. After preparation of

收稿日期: 2012-05-07; 修回日期: 2012-05-31

基金项目: 新疆维吾尔自治区重点实验室基金项目 (XJEDU2007125); 新疆高校科研计划重点项目 (XJDX0208-2006-03)

作者简介: 阿娜古丽·阿巴白克力, 主治医师, 研究方向为宫颈癌分子病理学, 电子信箱: anaguli120@126.com; 拉莱·苏祖克 (通信作者), 教授, 研究方向为宫颈癌分子病理学, 电子信箱: lalai.suzuke@126.com

the tissue, the total DNA and RNA, HPV positivity and genotypes were screened by the HPV specific primer PCR, and the transcription level of 7 candidate genes was analyzed by the semi-quantitative RT-PCR. The positive rates of the mRNA expressions of the *SPP1*, *TK1* and *ARP2/3* genes are found to be relative low in the chronic cervicitis and the normal periphery of the tumor (25%—28%), and are markedly increased in the CSSC (62%—66%), with a significant difference ($P<0.05$), but with no significant difference in the expressions of *ANX8*, *HSPA1A*, *S100-A9* and *S100-P* genes. In case of the HPV infection, the rates of *TK1* and *ARP2/3* gene expressions are very low in the HPV negative cases (50.0% and 44.2%), relatively high in the HPV positive cases (82.9% and 74.2%), and with a significant difference ($P<0.05$). The up regulation of *SPP1*, *TK1* and *ARP2/3* gene expressions might serve as an important mark of the cervical cancer progression in Uighur women, and the alteration of *TK1* and *SPP1* gene expressions may be related with the HPV infection.

Keywords cervical carcinoma; Uighur women; RT-PCR; gene expression; HPV

0 引言

宫颈癌是一种妇科恶性肿瘤, 每年约有 50 万宫颈癌新发病例, 死亡近 30 万人, 严重威胁妇女的生命健康^[1-3]。中国每年有宫颈癌新发病例约 13 万, 死于宫颈癌的患者约 5 万人^[4-5]。维吾尔族妇女宫颈癌发病率高((490—526)/10 万), 死亡率是新疆其他民族平均水平的 3—4 倍^[5-7]。尽管早期肿瘤患者的治愈率(5a 生存率)高, 但由于许多临床症状出现较晚, 无法保证肿瘤早期诊断和有效治疗^[8-9]。因此, 开展宫颈病变的基础和临床结合研究, 筛查肿瘤特异性早期预警分子标记物, 对建立特异、灵敏的早期诊断方法有重大意义和应用价值。既往对不同人群或族群宫颈癌的全基因组表达谱芯片研究尚未提供统一的差异表达基因谱, 提示基因表达调控与不同人群遗传背景、生活环境和流行病学特征等有一定的关系^[7-9]。本文拟选择既往研究报道认定的 7 种宫颈癌特异性高表达候选基因, 对维吾尔族妇女宫颈病变组织标本资源进行 RT-PCR 筛查分析, 寻找族群和肿瘤特异的早期预警指标。

1 材料与方法

1.1 临床标本

选取 2008 年 3—9 月在新疆医科大学附属肿瘤医院就诊治疗的维吾尔族妇女患者宫颈新鲜组织标本 85 例, 其中宫颈鳞癌 53 例, 因良性病变全子宫切除术后的, 术后宫颈病理为慢性宫颈炎的宫颈组织 32 例, 作为对照组宫颈组织。

1.2 仪器和试剂

DNA 和 RNA 提取相关的试剂由 Qiagen 和北京天根生化

科技公司提供; cDNA 合成和 PCR 分析试剂为 Promega 公司产品; 酚/氯仿、异丙醇和乙醇等化学试剂选自天津盛森精细化工公司, 均为优级纯等级。主要仪器有 Allegra-64R 高速低温离心机, Beckmann Coulter; GeneQuant-II 核酸/蛋白快速测定仪, GE 公司; PCR 仪 (iCycler), Bio-Rad 公司; GelDoc-XR 核酸凝胶成像系统, Bio-Rad 公司。

1.3 研究方法

(1) 组织总 RNA 和 DNA 的制备

取 1 份-80℃储藏的新鲜冷冻组织标本 (50—100mg), 在液氮冷冻状态下碾碎成组织粉末, 利用 2/3 的组织粉末和 TRNzol 试剂盒提供的方法提取组织总 RNA; 同时取剩余的的组织粉末(约 1/3), 经蛋白酶 K 消化后, 利用常规酚/氯仿抽提和乙醇沉淀法提取组织 DNA。测定 RNA 或 DNA 浓度后, 通过 0.7%琼脂糖凝胶电泳、溴乙啶(替代品)显色和紫外成像, 鉴定 RNA 和 DNA 质量。

(2) RT-PCR 法鉴定基因表达水平

根据组织总 RNA 浓度, 取 2μg 组织 RNA, 采用 ImProm-II™ 逆转录试剂盒合成 cDNA。根据不同基因 mRNA 序列和 Genbank 数据库提供的在线引物设计软件, 设计合成其特异性 RT-PCR 引物。以 1μL cDNA 为模板, 采用 25μL PCR 体系, 经预试验优化 PCR 条件后, 对所有标本的 cDNA 模板进行 PCR 扩增。通过 PCR 产物的 1.5%琼脂糖凝胶电泳、溴乙啶(替代品)显色和紫外成像鉴定, 分析每一种目标基因的表达检出率, 以 *GAPDH* 基因表达水平作内参对照, 其特异性引物序列于表 1。

表 1 候选目标基因的 mRNA 序列特异性引物信息

Table 1 mRNA sequence specific primers information of the candidate target gene

基因种类	上游引物(5'—3')	下游引物(5'—3')	产物/bp
<i>TK1</i>	AACTCTCCTTTGTGTGGCTG	GAGGTAGGAAGGGCTTIGAG	383
<i>SPP1</i>	AGAAGTTTCGCAGACCTGAC	TTTCAGCACTCTGGTCATCC	195
<i>HSPA1A</i>	GGCAAGATCAGCGAGGCG	TCTCTGCATGTAGAAACCGG	720
<i>ARPC2/3</i>	TGTCGAAGAACACAGTGTCG	ACGAACAATGGACCCTACTC	437
<i>ANXA8</i>	TGAAGGCGTATGAGGAAGAC	TGTTTCTTATCAGGGTCCCA	444
<i>S100-P</i>	TGACGGAAGTAGAGACAGCC	CGAACACGATGAACTCACTG	364
<i>S100-A9</i>	GACCATCATCAACACCTTCC	CCTCCTGATTAGTGGCTGTG	387
<i>GAPDH</i>	CCCCTTCATTGACCTCAACT	TTGTCATGGATGACCTTGCC	456

(3) HPV 鉴定与分型

选择“MY09/11”和“GP5+/6+”两种 HPV 通用引物,采用 PCR 方法初步筛选 HPV 阳性的 DNA 标本,以 β -actin(β -肌

动蛋白)基因片段作为内参对照。在此基础上,利用 HPV16 特异性引物,鉴别 HPV16 阳性病例,其引物名称、序列和产物大小见表 2。

表 2 用于 HPV 阳性及 HPV16 型别鉴定的 PCR 引物
Table 2 PCR primers for HPV-positive and HPV16 type identification

基因种类	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')	产物/bp
MY09/11	CGTCCMARRGGAWACTGATC	GCMCAGGGWCATAAAYAATGG	452
GP5+/6+	CAACTAGTATTGTTACTGTTGT	AAATCATATTCTCCCATG	150
HPV16	CAGGACCCACAGGAGCGACC	ATGGACCGGTCCACCGACCC	134
β -actin	AGCCATGTACGTGCTATCC	TTGGCGTACAGTCTTTGC	498

1.4 统计方法

采用 SPSS 15.0 软件对各种数据进行统计处理。资料分析采用 χ^2 检验及相关性分析。

2 结果与分析

2.1 维吾尔族妇女宫颈癌与多种基因表达调控的关系

根据既往基因芯片研究文献^[7,9,11],选择了 7 种宫颈癌特异性高表达候选基因,其中有凋亡抑制蛋白 1(IAP1)、2 种钙结合蛋白(S100-P 和 S100-A9)、分泌磷酸蛋白 1(SPP1),膜联蛋白 8(Annexins)、角蛋白 19(CK19)、细胞质胸苷激酶 1(TK1)、热休克蛋白 70(HSPA1A)、基质金属蛋白酶 12(MMP12)、机动蛋白相关蛋白 2/3 复合体(ARPC2/3)等,设计合成各个基因特异性引物,并经预实验确定了引物特异性和优化的 PCR 条件(图 1)。

由于半定量 RT-PCR 数据(信息)的局限性,没有分析 PCR 产物的量化关系,而是在 GPDPH mRNA 表达阳性组织中,定性评价目标基因 mRNA 的 PCR 检出率。对肿瘤及正常组织 RNA 标本进行了半定量 RT-PCR 筛查分析(表 3),发现 TK1、SPP1 和 ARPC5 的转录表达(mRNA)检出率在正常宫颈或宫颈炎组织很低(26%—33%),在宫颈鳞癌组织很高(66%

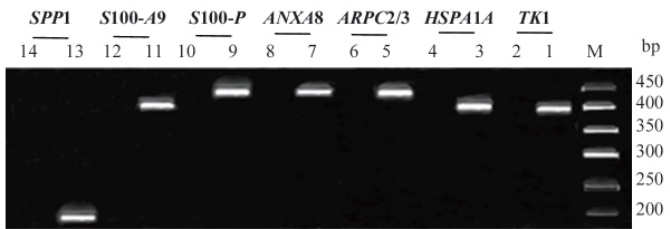


图 1 多个基因 mRNA 表达模式

Fig. 1 The patterns of multiple gene mRNA expressions
注:通过 RT-PCR 产物的 1.5%琼脂糖凝胶电泳分析鉴定目标基因的表达水平;M 代表以 50bp 为梯度的 DNA Marker (标准物);1、3、5、7、9、11、13 为宫颈癌组织;2、4、6、8、10、12、14 为慢性宫颈炎组织。
Notes: The expression levels are obtained through the RT-PCR products in 1.5% agarose gel electrophoresis analysis for identification of target gene expression levels; M represents the 50bp gradient DNA Marker (standard); 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 for to cervical cancer; 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 for to chronic cervicitis organization.

—62%),均有统计学差异($P < 0.05$)。HSPA1A、S100-P、S100-A9 和 ANXA8 的转录表达水平也发生了一定的变化,但是其差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 多种基因在宫颈病变组织中的 mRNA 表达水平分析[n(%)]
Table 3 Analysis for a variety of gene mRNA expression levels in cervical lesions [n(%)]

组织标本	例数(n)	TK1	SPP1	ARPC2/3	HSPA1A	S100-P	S100-A9	ANXA8
正常组织和宫颈炎	32	8(25%)	9(28%)	8(25%)	4(13%)	7(22%)	9(28%)	7(22%)
宫颈鳞癌	53	35(66%)	33(62%)	34(64%)	13(25%)	22(42%)	20(38%)	19(36%)
P		0	0.002	0	0.288	0.064	0.365	0.176

2.2 TK1 基因表达与高危型 HPV16 感染的关系

HPV 与宫颈癌的发生有密切关系,尤其是高危型 HPV 在宫颈癌的检出率很高,因而任何一种宫颈癌特异性基因的表达调控都有可能与 HPV 感染关联。对所有组织标本 DNA 进行 HPV 鉴定,HPV 感染的检出率达 73.58%(39/53),而在 HPV 阳性标本中,高危型 HPV16 比率可达 89.74%(35/39)。

由表 4 可知,从 HPV 感染角度分析,TK1 和 SPP1 基因在 HPV 阳性组织标本中的检出率很高(82.9%和 74.2%),在 HPV 阴性较低(50%和 44.4%),并均有统计学差异($P < 0.05$),但是 ARPC2/3 基因表达检出率的分布无统计学意义($P > 0.05$)。此结果提示宫颈癌发生与发展过程中 TK1 和 SPP1 基因表达调控与 HPV 感染在一定程度上关联。

表4 *TK1*、*SPP1* 和 *ARPC2/3* 基因的检出率与 HPV16 型感染的相关性分析[n(%)]

Table 4 The correlations between *TK1*, *SPP1* and *ARPC2/3* gene expression detection rates and the HPV16 infection [n(%)]

HPV	例数(n)	<i>TK1</i>	<i>SPP1</i>	<i>ARPC2/3</i>
阳性	35	29(82.9%)	23(74.2%)	27(84.4%)
阴性	18	9(50.0%)	8(44.4%)	12(66.7%)
<i>P</i>		0.011	0.038	0.153

3 讨论

新疆是中国子宫颈癌高发区之一,维吾尔族妇女子宫颈癌患病率及死亡率很高。拉莱·苏祖克等^[10]通过原位杂交、L1 共有序列引物 PCR 及 E6 特异性序列引物 PCR 等方法对维吾尔族妇女子宫颈癌中的 HPV 感染进行分析,发现维吾尔族妇女 HVP DNA 检出率达 77.6%,其中 HPV16 型占 94%,提出特异性序列引物 PCR 是检测 HPV DNA 最敏感的技术。本文结果显示,53 例子宫颈癌组织中 HPV 检出率为 73.58%,其中 HPV16 型占 89.74%。维吾尔族妇女子宫颈癌的患病率和 HPV 感染有其特点:(1) 子宫颈癌的发病高峰年龄在 45 岁以后,远迟于 HPV 感染的高峰年龄(25 岁左右);(2) HPV 感染比较普遍,但最终发生宫颈癌的妇女只是极少数。可见,单纯的 HPV 感染不足以引起正常鳞状上皮细胞充分恶化,HPV 致癌必须有其他分子事件的共同参与。

基因芯片技术是一种从基因转录水平筛选肿瘤相关基因的高通量分析手段,为子宫颈癌的病因学、早期预警和防治研究提供了切入点。不同研究者利用人类全基因组芯片鉴别出多种与宫颈癌发病相关的关键基因。Wong 等^[7]利用 cDNA 表达谱基因芯片分析浸润性宫颈癌和宫颈无病变组织标本,发现 98 条上调和 139 条下调基因,并通过和 RT-PCR 验证,提出 *SPP1*、*CDKN2*、*RPL39L*、*Clorf1*、*MAL*、*p11*、*ARS* 和 *NICE21* 等 8 种基因可能是子宫颈癌的关键基因。

Chao 等^[11]利用基因芯片技术对子宫颈腺癌和鳞癌进行基因表达差异分析,并通过 RT-PCR 和免疫组织化学验证,发现 *CEACAM5*、*TACSTD1*、*S100-P*、*MSLN* 等 4 种基因是腺癌细胞系上调基因,*S100-A9* 和 *ANXA8* 是鳞癌细胞系上调基因。Seo 等^[12]通过子宫颈鳞癌的基因芯片分析,发现 58 条基因差异表达基因。刘开江等^[9]通过维吾尔族妇女宫颈癌及癌旁正常组织的基因差异表达谱芯片分析,发现了 64 条子宫颈鳞癌特异的差异表达基因,其中上调基因 58 条,表达差异倍数 6 倍以上基因包括 *HSPA1A*、*TK1*、*ARPC2/3*、*MMP12* 等。子宫颈癌的全基因组表达谱研究工作积累越多,该肿瘤特异的关键基因名单越长,但是不同研究者所提出的基因种类之间存在很大出入。这种现象的出现不仅可能与组织样本、采样部位、方法等多种因素的影响有关,而且人群或种族遗传背

景和 HPV 流行病学特点直接影响着其肿瘤组织细胞内基因表达调控的时空和族群差异。因此,结合族群、地理和生活环境条件,对已在文献报道中确认的候选基因进行进一步鉴别,成为揭示族群特异的肿瘤发病机制并发现生物标志物的重要前提。

本文选择已确认的子宫颈癌组织内高表达候选基因,通过半定量 RT-PCR 方法在维吾尔族宫颈组织中进行筛选。结果发现,*TK1*、*SPP1*、*ARPC2/3* 和 *S100-P* 基因在维吾尔族宫颈癌中的表达均高于非肿瘤组织,与基因芯片研究报道基本吻合,其中 *TK1*、*SPP1* 和 *ARPC2/3* 基因的表达水平有显著差异。比较分析这些基因表达的检出率与 HPV 感染的关系发现,*TK1* 和 *ARPC2/3* 在维吾尔族子宫颈癌中表达上调与 HPV 感染呈正相关,但 *ARPC2/3* 似乎与 HPV 感染无关,说明 *SPP1* 基因可能是维吾尔族宫颈癌发病机制中的独立因素,值得进一步研究。尽管个别基因表达在肿瘤和正常组织之间出现一定差异,但是没有统计学意义。

TK1 存在于细胞质,是胸腺嘧啶核苷激酶同工酶,参与细胞周期的调控,与细胞分裂密切相关。研究显示,增殖周期中的 *TK1* 在细胞分裂的 G1 期含量比较低,到 S 期后逐渐升高,至 G2 期达到最高^[13]。在正常情况下,成人 *TK1* 体内含量极微,几乎检测不出^[14],有报道 *TK1* 在乳腺癌、肺癌、膀胱癌中有异常表达^[14-16]。临床上,*TK1* 的检测对于肿瘤患者的早期发现、治疗效果监控和疗效预后评估有重要的参考价值^[17-19]。*ARPC2/3* 复合体参与肌动蛋白细胞骨架的一些特殊细胞功能,包括细胞极性的建立、细胞的运动等。*ARPC2/3* 复合体调节肌动蛋白的交叉与细胞运动有关,*ARPC2/3* 复合体的高表达增加细胞活动性,导致恶性肿瘤转移及进展^[20]。有报道 *ARPC2/3* 在胃癌组织中有异常表达^[21]。*SPP1* 的表达同肿瘤的致癌作用和转移密切相关,有报道 *SPP1* 在胃癌、卵巢癌、子宫内膜癌中有异常表达,并且同恶性程度相关^[21-23]。

本文通过基因转录水平分析,鉴别出族群和肿瘤特异的 3 种高表达候选基因,并确定了 *TK1* 和 *SPP1* 基因表达对 HPV 感染的依赖关系。这些基因的蛋白质水平表达分析将进一步验证以上研究结果,而基因遗传变异研究可以进一步揭示基因表达调控异常的根源。

4 结论

本文选择 7 种芯片筛选的候选基因,通过 RT-PCR 方法检测维吾尔族妇女宫颈癌组织中的表达,并与 HPV 感染的相关性进行分析。结果表明,*SPP1*、*TK1* 和 *ARPC2/3* 基因表达上调可能是维吾尔族宫颈癌发生的重要标志,其中 *TK1* 和 *SPP1* 基因表达水平变化可能对 HPV 感染有依赖关系。

参考文献 (References)

- [1] 陆敏,周宜男,徐瑛.和田地区维吾尔族 5088 已婚妇女子宫颈癌普查资料分析[J].新疆医药,1979(7): 17-19.
Lu Min, Zhou Yinan, Xu Ying. Xinjiang Pharmaceutical, 1979(7): 17-19.

- [2] 姜淑清, 土送爱, 周俊兰, 等. 新疆策勒县妇女病现状调查与分析[J]. 中国妇幼保健, 2006, 21(4): 524-526.
Jiang Shuqing, Tu Songai, Zhou Junlan, et al. *Maternal and Child Health Care of China*, 2006, 21(4): 524-526.
- [3] 拉莱·苏祖克, 彭玉华, 周康, 等. 子宫颈癌 4505 例临床分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(12): 764-766.
Suzuke Lalai, Peng Yuhua, Zhou Kang, et al. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2003, 38(12): 764-766.
- [4] Suzuk L, Noffsinger A E, Ali M, et al. A high frequency of Human Papilloma Virus (HPV) DNA type 16 in biopsies of cervical squamous cell neoplasia of uygur women [J]. *International Journal of Surgical Pathology*, 1997, 4(4): 219-225.
- [5] 姜淑清, 邓小虹, 冉齐钢. 妇女病普查工作体会 [J]. 中国妇幼保健 2006, 21(19): 2647-2648.
Jiang Shuqing, Deng Xiaohong, Ran Qigang. *Maternal and Child Health Care of China*, 2006, 21(19): 2647-2648.
- [6] 张国庆, 刘开江, 赖小军, 等. 新医大附属肿瘤医院 1989—2002 年住院病人恶性肿瘤分布[J]. 新疆医科大学学报, 2003, 26(4): 393-395.
Zhang Guoqing, Liu Kaijiang, Lai Xiaojun, et al. *Journal of Xinjiang Medical University*, 2003, 26(4): 393-395.
- [7] Wong Y F, Cheung T H, Tsao G S, et al. Genome-wide gene expression profiling of cervical cancer in Hong Kong women by oligonucleotide microarray [J]. *International Journal of Cancer*, 2006, 118 (10): 2461-2469.
- [8] Grigsby P, Watson M, Powell M, et al. Gene expression patterns in advanced human cervical cancer[J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2006, 16(2): 562-567.
- [9] 刘开江, 李庭芳, 赵峰, 等. 应用基因芯片技术检测维吾尔族宫颈癌患者宫颈组织相关基因[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(6): 325-327.
liu Kaijiang, Li Tingfang, Zhao Feng, et al. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2003, 38(6): 325-327.
- [10] 拉莱·苏祖克, Noffsinger A E, 买买提艾力, 等. 新疆维吾尔族妇女子宫颈癌活检组织中人类乳头状瘤病毒 DNA 的检测[J]. 中华妇产科学杂志, 1997, 32(7): 405-408.
Suzuke Lalai, Noffsinger A E, Aili Maimaiti, et al. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1997, 32(7): 405-408.
- [11] Chao A, Wang T H, Lai C H. Overview of microarray analysis of gene expression and its applications to cervical cancer investigation [J]. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2007, 46(4): 363-373.
- [12] Seo M J, Bae S M, Kim Y W, et al. New approaches to pathogenic gene function discovery with human squamous cell cervical carcinoma by gene oncology[J]. *Cynecol Oncol*, 2005, 96(3): 621-629.
- [13] Ke P Y, Chang Z F. Mitotic degradation of human thymidine kinase 1 is dependent on the anaphase-promoting complex/ cyclosome-CDH1-mediated pathway[J]. *Cynecologic Oncology*, 2004, 24(2): 514-526.
- [14] Wu C J, Yang R J, Zhou J, et al. Production and characterization of a novel chicken IgY antibody raised against C-terminal peptide from human thymidine kinase 1 [J]. *Journal of Immunological Methods*, 2003, 277(1-2): 157-169.
- [15] Nisman B, Allweis T, Kaduri L, et al. Serum thymidine kinase 1 activity in breast cancer[J]. *Cancer Biomarkers* 2010, 7(2): 65-72.
- [16] Brockenbrough S, Rasey J, Grierson J, et al. Assay of cytosolic thymidine kinase I (TK1) activity in human lung lesions [J]. *The Journal of Nuclear Medicine*, 2007, 48(6): 81-87.
- [17] Chen Z H, Huang S Q, Wang Y, et al. Serological thymidine kinase 1 is a biomarker for early detection of tumours—A health screening study on 35, 365 people, using a sensitive chemiluminescent dot blot assay[J]. *Sensors*, 2011, 11(12): 11064-11080.
- [18] He Q, Zhou L, Zhang P A, et al. Concentration of thymidine kinase 1 in serum (S-TK1) is amore sensitive proliferation marker in human solid tumors than its activity[J]. *Oncology Reports*, 2005, 14(4): 1013-1018.
- [19] He Q, Mao Y, Wu J, et al. Cytosolic thymidine kinase is a specific histopathologic tumor marker for breast carcinomas [J]. *International Journal of Oncology*, 2004, 25(4): 945-953.
- [20] Condeelis J S, Wyckoff J B, Bailly M, et al. Lamellipodia in invasion[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2001, 11(2): 119-128.
- [21] 姜伟栋, 印芳颖, 韩喜春, 等. 骨桥蛋白在原发性肝癌中的表达及其与预后的关系[J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(3): 307-308.
Jiang Weidong, Yin Fangying, Han Xichun, et al. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2007, 11(3): 307-308.
- [22] Mrochem-Kwarciaik J, Mrochem-Domin I, Wojcieszek A, et al. Usefulness of osteopontin (OPN) determinations in ovarian cancer patients who underwent first-line chemotherapy[J]. *Ginekologia Polska*, 2011, 82(12): 911-917.
- [23] Briese J, Schulte H M, Bamberger C M, et al. Expression pattern of secreted phosphor protein in endometrial carcinoma: Correlation with expression of the adhesion molecule CEACAM1[J]. *International Journal of Gynecological Pathology*, 2006, 25(2): 161-169.
- [24] Zheng H C, Zheng Y S, Li X H, et al. Arp2/3 over expression contributed to pathogenesis, growth and invasion of gastric carcinoma[J]. *Anticancer Research*, 2008, 28(4B): 2225-2232.

(责任编辑 吴晓丽)

《科技导报》“综述文章”栏目征稿

“综述文章”栏目发表对当前自然科学有关学科领域的研究热点、前沿分支发展现状及动向的评述性文章。要求在所属学科领域从事比较深入研究的一线科研人员在研读相当数量文献资料的基础上,全面、深入、系统地论述该领域的问题,并对所综述的内容进行归纳、分析、评价,以反映作者的观点和见解。在线投稿: www.kjdb.org。