

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.20.009

宫颈癌组织 P16 INK4A、端粒酶、人宫颈癌癌基因表达及其与临床病理的相关性研究^{*}

徐 英,张锋英,王 茜,张彩虹,徐凤英[△]
上海市金山区亭林医院妇产科,上海 201505

摘 要:目的 观察宫颈癌(SCC)组织 P16 INK4A、端粒酶及人宫颈癌基因(HCCR)蛋白表达水平及其与临床病理的相关性。方法 选取 2017 年 1 月至 2019 年 3 月该院妇科门诊 110 例疑诊为宫颈病变患者的病理组织,其中正常宫颈组织、宫颈上皮内瘤变(CIN)Ⅰ级组织、CIN Ⅱ级组织、CIN Ⅲ级组织各 20 例,SCC 组织 30 例。检测各组织 P16 INK4A、HCCR 蛋白表达及端粒酶活性,并进行统计学分析。结果 P16 INK4A 蛋白阳性表达率正常宫颈组织组<CIN Ⅰ级组<CIN Ⅱ级组<CIN Ⅲ级组和 SCC 组,HCCR 蛋白阳性表达率正常宫颈组织组和 CIN Ⅰ级组<CIN Ⅱ级组<CIN Ⅲ级组<SCC 组,端粒酶活性水平正常宫颈组织组<CIN Ⅰ级组<CIN Ⅱ级组<CIN Ⅲ级组<SCC 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同病理类型的 SCC 组织 P16 INK4A 蛋白阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),但低、中分化及有淋巴结转移的 SCC 组织 P16 INK4A 蛋白阳性率均为 100.00%;不同分化程度、有无淋巴结转移 SCC 组织中 HCCR 蛋白阳性表达率及端粒酶活性水平差异有统计学意义($P<0.05$);且不同宫颈癌国际妇产科联盟分期 SCC 组织中端粒酶活性水平差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 SCC 组织 P16 INK4A、HCCR 蛋白表达及端粒酶活性明显异常,且与病理特征有一定相关性,均可作为预测 CIN 晋级趋势及诊断 SCC 的参考指标。

关键词:宫颈癌; 宫颈上皮内瘤变; P16 INK4A; 端粒酶; 人宫颈癌基因

中图法分类号:R737.33

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)20-2943-05

Expression of SCC tissue P16 INK4A, telomerase and human cervical cancer oncogene and their correlation with clinical pathology^{*}

XU Ying, ZHANG Fengying, WANG Qian, ZHANG Caihong, XU Fengying[△]

Department of Obstetrics and Gynecology, Tinglin Hospital of Jinshan District, Shanghai 201505, China

Abstract: **Objective** To observe the expression levels of squamous cells cancer (SCC) tissue P16 INK4A, telomerase and human cervical cancer oncogene (HCCR) and their correlation with clinical pathology. **Methods** During the period from January 2017 to March 2019, the pathological tissues of patients diagnosed with suspected cervical lesions in gynecological clinic of the hospital were enrolled, and there were 110 cases, including 20 normal cervical tissue, 20 cervical intraepithelial neoplasia (CIN) Ⅰ tissues, 20 CIN Ⅱ tissues, 20 CIN Ⅲ tissues and 30 SCC tissues. The expression of P16 INK4A, HCCR protein and telomerase activity in all tissues were detected. And statistical analysis was performed. **Results** The positive expression rate of P16 INK4A protein was the highest in SCC group, followed by CIN Ⅲ group, CIN Ⅱ group, CIN Ⅰ group and normal group. The positive expression rate of HCCR protein was the highest in SCC group, followed by CIN Ⅲ group, CIN Ⅱ group, CIN Ⅰ group and normal group. The active level of telomerase was the highest in SCC group, followed by CIN Ⅲ group, CIN Ⅱ group, CIN Ⅰ group and normal group ($P<0.05$). There was no significant difference in positive rates of P16 INK4A protein in SCC tissues with different pathological features ($P>0.05$). Positive expression rates of P16 INK4A protein in low and moderate differentiation and Lymph node metastasis SCC tissue were 100.00%. The positive expression rates of HCCR protein in different degree of differentiation had statistical significance ($P<0.05$), as well as in SCC tissue with lymph node metastasis and without lymph node metastasis. There were significant differences in levels of telomerase activity in SCC tissues with different stages of International Federation of Gynecology and Obstetrics for Cervical Cancer (FIGO, $P<0.05$). **Conclusion** The expression of P16 INK4A, HCCR protein, and telomerase activity in SCC tissues are obviously abnormal. And there is certain correlation with pathological features. They could be applied as reference indexes for predicting CIN promotion trend and diagnosing SCC.

^{*} 基金项目:上海市金山区卫生和计划生育委员会科研课题(JSKJ-KTMS-2017-04)。

作者简介:徐英,女,副主任医师,主要从事妇科肿瘤方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: xfygcy@126.com。

Key words: cervical cancer; cervical intraepithelial neoplasia; P16 INK4A; telomerase; human cervical cancer oncogene

高危型人乳头瘤病毒(HPV)持续性感染是宫颈上皮内瘤变(CIN)、宫颈癌(SCC)的主要病因。近年来,CIN、SCC 诊断率不断增加,且呈年轻化趋势^[1]。宫颈癌前病变 CIN 的筛查直接关系到 SCC 的治疗及预后,而 CIN 的早期诊断、治疗可阻断疾病进展,有效降低 SCC 的发病率和病死率^[2]。现阶段对于 SCC 的诊断主要依赖于液基薄层细胞学(TCT)检查结果,但其仍有一定误诊率。近年来,定位于 9P-1 染色体上的 P16 INK4A 基因、位于真核细胞染色体末端的端粒酶及定位于 12q 染色体上的人宫颈癌基因(HCCR)与宫颈病变发生、进展的相关性逐渐引起临床学者的关注^[3-5]。本研究在各级宫颈病变组织中检测 P16 INK4A、端粒酶及 HCCR 蛋白的表达,观察各阶段 CIN 及 SCC 的基因改变,以期为今后的临床诊断及

相关分子生物学研究提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 3 月本院妇产科门诊 110 例疑诊为宫颈病变的患者病理组织作为研究对象,均行 TCT 检查,并行阴道镜下组织活检明确病理诊断,其中正常宫颈组织、CIN I 级组织、CIN II 级组织、CIN III 级组织各 20 例,SCC(病理检查均为浸润性宫颈鳞癌)组织 30 例,各组年龄、体质量指数(BMI)、孕产次比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。另 SCC 组中宫颈癌国际妇产科联盟(FIGO)分期^[6]:I 期 18 例,II 期 12 例;低分化 6 例,中分化 12 例,高分化 12 例;肌层浸润深度 $<1/2$ 17 例, $\geq 1/2$ 13 例;有淋巴结转移 15 例,无淋巴结转移 15 例。

表 1 各组临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	孕次(次)	产次(次)
正常宫颈组织组	20	37.86±6.42	24.41±2.40	1.62±0.24	1.12±0.25
CIN I 级组	20	38.16±6.50	24.12±2.13	1.55±0.29	1.20±0.26
CIN II 级组	20	37.92±6.71	23.97±2.34	1.60±0.27	1.09±0.21
CIN III 级组	20	38.43±7.11	24.02±2.17	1.59±0.27	1.11±0.23
SCC 组	30	38.40±8.00	24.15±1.92	1.58±0.25	1.16±0.24
<i>F</i>		0.031	0.123	0.196	0.700
<i>P</i>		0.998	0.974	0.940	0.594

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 年龄 ≥ 20 岁;均经病理专家复核确诊;获取组织标本前未接受相关药物治疗、放疗和化疗干预;对本研究的目的基本了解,患者知情同意并签署知情同意书;临床资料完整、配合度良好。

1.2.2 排除标准 预估存活时间少于 3 个月;有子宫切除或宫颈手术史;初查时为妊娠状态;确诊的急性生殖道炎症等相关疾病;有盆腔放疗和化疗史;有肿瘤复发及新发癌症证据。

1.3 方法

1.3.1 TCT 检查 子宫颈刷采集子宫颈脱落细胞标本置入装有细胞保存液的小瓶进行漂洗,通过 TCT 试剂盒采用新柏氏 ThinPrep2000 全自动薄层细胞制片机将标本分散并过滤,尽量控制血液等液体残留,并遵照说明书要求进行 TCT 检查与诊断。

1.3.2 P16 INK4A、HCCR 蛋白检测 将 TCT 保存液瓶中剩余的液体(肉眼观察不少于 1 mL)进行离心、漂洗、4%中性甲醛溶液固定操作,加入 3%琼脂。将细胞块做厚 4 μ m 的连续切片,P16 INK4A、HCCR 蛋白表达采用免疫组化 SP 法检测(试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司),常规 HE 染色并按试

剂盒说明检测 P16 INK4A(工作浓度 1:25,抗体及试剂盒购自 Dako 公司)、HCCR(工作浓度 1:50,抗体及试剂盒购自 Santa Cruz 公司)蛋白表达,微波抗原修复后进行 DAB 显色(试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司)与苏木精复染操作,以明确的阳性切片作为阳性对照,以 PBS 代替一抗作为阴性对照。结果判定参考文献[7-8],P16 INK4A 蛋白定位于细胞质和细胞核,以出现黄色颗粒染色即为阳性细胞;HCCR 蛋白定位于细胞质,有黄棕色颗粒出现即为阳性。

1.3.3 端粒酶活性检测 采用端粒重复序列扩增法结合酶联免疫吸附试验定量检测,取新鲜冰冻子宫颈组织制备提取液,端粒 DNA 的合成与扩增同管进行;PCR 引物序列为: CX 5'-CCC TTA CCC TTA CCC TTA CCC TTA-3', TS 5'-AAT CCG TCG TCG AGC AGA GTT-3';PCR 产物与地高辛标记的端粒特异性重复序列检测探针杂交,通过生物素标记探针固定到微孔板上,与酶标抗地高辛抗体结合;最后以美国 Biotek 公司 ELX-800 酶标仪测定波长 450 nm 处的吸光度值,表示为每克蛋白的端粒酶活性水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数

据分析处理,计数资料以例数或百分率表示,各组间 P16 INK4A、HCCR 蛋白阳性表达率比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间端粒酶活性水平比较采用方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验;P16 INK4A、HCCR 蛋白阳性表达、端粒酶活性水平与 SCC 组织病理特征的关系采用 χ^2 检验或 *t* 检验或方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

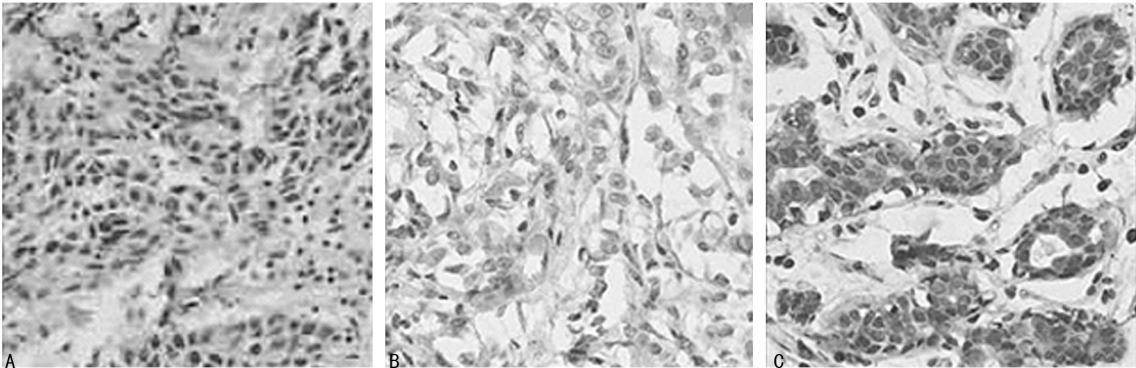
2.1 不同宫颈组织中 P16 INK4A、HCCR 蛋白阳性表达及端粒酶活性比较 P16 INK4A 蛋白阳性表达率正常宫颈组织组 < CIN I 级组 < CIN II 级组 < CIN III 级组和 SCC 组, HCCR 蛋白阳性表达率正常宫颈组织组和 CIN I 级组 < CIN II 级组 < CIN III 级组 < SCC 组,端粒酶活性水平正常宫颈组织组 < CIN

I 级组 < CIN II 级组 < CIN III 级组 < SCC 组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2、图 1。
2.2 P16 INK4A、HCCR 蛋白阳性表达及端粒酶活性水平与 SCC 组织病理特征的关系 不同病理特征的 SCC 组织 P16 INK4A 蛋白阳性率差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但低、中分化及有淋巴结转移的 SCC 组织 P16 INK4A 蛋白阳性率均为 100.00%;低、中及高分化 SCC 组织,有、无淋巴结转移 SCC 组织中 HCCR 蛋白阳性率及端粒酶活性水平比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);且不同 FIGO 分期 SCC 组织中端粒酶活性水平比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);HCCR 蛋白阳性表达、端粒酶活性水平与年龄、BMI、肌层浸润深度无明显关系 ($P > 0.05$)。见表 3、图 2。

表 2 不同宫颈组织中 P16 INK4A、HCCR 蛋白阳性表达及端粒酶活性比较

组别	<i>n</i>	P16 INK4A[<i>n</i> (%)]		HCCR[<i>n</i> (%)]		端粒酶活性水平 ($\bar{x} \pm s$, U/g)
		(+)	(-)	(+)	(-)	
正常宫颈组织组	20	1(5.00)	19(95.00)	0(0.00)	20(100.00)	3.66 ± 0.71
CIN I 级组	20	7(35.00) ^a	13(65.00)	0(0.00) ^a	20(100.00)	8.34 ± 1.62 ^a
CIN II 级组	20	13(65.00) ^{ab}	7(35.00)	5(25.00) ^{ab}	15(75.00)	12.60 ± 2.84 ^{ab}
CIN III 级组	20	16(80.00) ^{abc}	4(20.00)	10(50.00) ^{abc}	10(50.00)	15.35 ± 4.03 ^{abc}
SCC 组	30	28(93.33) ^{abcd}	2(6.67)	22(73.33) ^{abcd}	8(26.67)	34.33 ± 7.46 ^{abcd}
χ^2 /F		47.466		44.520		178.206
<i>P</i>		0.000		0.000		0.000

注:与正常宫颈组织组比较,^a $P < 0.05$;与 CIN I 级组比较,^b $P < 0.05$;与 CIN II 级组比较,^c $P < 0.05$;与 CIN III 级组比较,^d $P < 0.05$



注:A、B、C 分别为正常宫颈组织、CIN II 级组织、SCC 组织,对应 P16 INK4A 蛋白表达阴性(阳性细胞比率 < 5%)、弱阳性(阳性细胞比率为 5%~25%)、强阳性(阳性细胞比率 > 50%),且显示 P16 INK4A 蛋白位于细胞质和细胞核

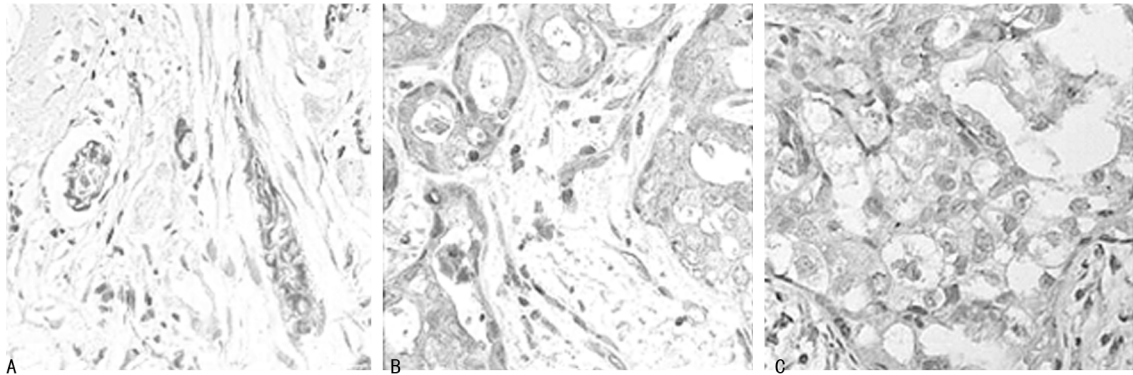
图 1 P16 INK4A 蛋白表达示例(×400)

表 3 P16 INK4A、HCCR 蛋白阳性表达及端粒酶活性水平与 SCC 组织病理特征的关系

项目	<i>n</i>	P16 INK4A 蛋白 阳性[<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>	HCCR 蛋白阳性 [<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>	端粒酶活性水平 ($\bar{x} \pm s$, U/g)	<i>t</i> /F	<i>P</i>
年龄(岁)			0.164	0.685		3.135	0.077		0.350	0.729
≤40	11	10(90.91)			6(54.55)			33.46 ± 8.04		
>40	19	18(94.74)			16(84.21)			34.49 ± 7.60		
BMI(kg/m ²)			1.071	0.301		0.085	0.770		0.164	0.871
≤26	20	18(90.00)			15(75.00)			33.71 ± 8.61		
>26	10	10(100.00)			7(70.00)			34.26 ± 8.37		

续表 3 P16 INK4A、HCCR 蛋白阳性表达及端粒酶活性水平与 SCC 组织病理特征的关系

项目	<i>n</i>	P16 INK4A 蛋白 阳性[<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>	HCCR 蛋白阳性 [<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>	端粒酶活性水平 ($\bar{x}\pm s$, U/g)	<i>t/F</i>	<i>P</i>
FIGO 分期			0.062	0.804		3.438	0.064		2.332	0.027
Ⅰ期	18	16(88.89)			11(61.11)			30.96±7.81		
Ⅱ期	12	11(91.67)			11(91.67)			37.64±7.49		
分化程度			3.214	0.200		6.136	0.047		4.034	0.029
低分化	6	6(100.00)			6(100.00)			41.80±9.42		
中分化	12	12(100.00)			10(83.33)			35.53±8.22		
高分化	12	10(83.33)			6(50.00)			30.30±7.57		
肌层浸润深度			0.039	0.844		1.493	0.222		0.133	0.900
<1/2	17	16(94.12)			11(64.71)			34.46±8.87		
≥1/2	13	12(92.31)			11(84.62)			34.87±7.72		
淋巴结转移			2.143	0.143		10.909	0.001		2.207	0.036
无	15	13(86.67)			7(46.67)			38.56±8.22		
有	15	15(100.00)			15(100.00)			32.43±6.94		



注: A、B、C 分别为正常宫颈组织、CIN Ⅱ级组织、SCC 组织, 对应 HCCR 蛋白表达阴性、弱阳性、强阳性, 显示 HCCR 蛋白定位于细胞质

图 2 HCCR 蛋白表达示例(×400)

3 讨 论

CIN 是一组发生在宫颈鳞状上皮的不典型增生, 各级病变均有发展为 SCC 的可能, 级别越高可能性越大, 级别越低, 自然消退的可能性越大, 故 CIN 是介于宫颈良性病变和恶性病变的过渡阶段, 此阶段不仅存在宫颈细胞形态学方面的变化, 而且细胞的分子生物学水平也发生了不同于正常细胞的复杂变化^[9]。改革开放以来, 国内 SCC 发病越来越年轻化, 但现行的筛查方法仍难以反映 CIN 病变的进展或消退。联合检测 SCC 中有早期诊断价值的分子标志物, 可为宫颈各级病变提供更准确、更有临床指导意义的分子病理学分级, 为临床医生客观评估宫颈疾病的进展提供更好的科学依据。

近年来, 诸多分子标志物, 如 P16 INK4A、端粒酶、HCCR 等与宫颈病变进展或消退的关系逐渐引起临床学者的重视^[10-11]。本研究检测发现, P16 INK4A 蛋白阳性表达率正常宫颈组织组<CIN Ⅰ级组<CIN Ⅱ级组<CIN Ⅲ级组和 SCC 组, HCCR 蛋白阳性表达率正常宫颈组织组和 CIN Ⅰ级组<CIN Ⅱ级

组<CIN Ⅲ级组<SCC 组, 端粒酶活性水平正常宫颈组织组<CIN Ⅰ级组<CIN Ⅱ级组<CIN Ⅲ级组<SCC 组, 提示 SCC 组织 P16 INK4A、HCCR 蛋白表达及端粒酶活性明显异常, 均可预测 CIN 晋级趋势及辅助诊断 SCC 功能, 与国内施浩帆等^[12]的研究结果具有一致性。P16 INK4A 基因产物是细胞周期依赖性激酶抑制物, 负性调节细胞周期, 由于 HPV E7 蛋白阻断了 P16 INK4A 的细胞周期调节级联, 因此在 HPV 感染的 CIN、SCC 组织中出现 P16 INK4A 一过性表达。既往研究显示, 抑癌基因 P16 INK4A 与高危型 HPV 密切相关, 在 100% HPV 阳性的 CIN、SCC 中过度表达^[13]。国外报道显示, P16 INK4A 在正常宫颈上皮中无表达, 但能准确预测所有 CIN Ⅱ、CIN Ⅲ级病变, 说明 P16 INK4A 在宫颈病变进展过程中是一项比较有价值的标志物^[14]。端粒酶是由 RNA 和蛋白质组成的核糖核蛋白酶, 人类端粒酶于 20 世纪 80 年代首次在 SCC 细胞中被发现, TRAP-ELISA 是目前测定端粒酶活性的金标准。事实上, 大多数恶性肿瘤细胞均能检测到端粒酶活性水平增加,

通常正常体细胞不表达端粒酶活性。周丽红等^[15]的综述分析指出,人类端粒酶是宫颈发病的重要因素之一,其中人类端粒酶 RNA 基因(hTERT)在介导端粒酶组装、活性调节等方面起关键性作用,还可通过抑制剂,如叠氮脱氧胸苷等抑制反转录过程,进而抑制端粒酶活性,并且认为其可作为 SCC 治疗的重要靶点,如细胞分化诱导剂,如维甲酸能下调 hTERT 表达而达到治疗 SCC 的目的。此外,作为从 SCC 组织及 SCC 细胞株中筛选出的一种新的癌基因,HCCR 可分为 HCCR1 和 HCCR2 两种亚型,HCCR2 缺乏 HCCR1 中的外显子 1。HCCR 在正常组织中无表达,已有研究证实,HCCR 在 SCC 及多种人恶性肿瘤,如白血病、淋巴瘤、乳腺癌、胃癌、卵巢癌等组织中均有过度表达,并与肿瘤的早期发生密切相关^[16]。

基于以上分析,本研究进一步观察上述指标与 SCC 病理特征的相关性显示,不同病理特征的 SCC 组织 P16 INK4A 蛋白阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$),可能与入选标本量少有关,但需要注意的是,低、中分化及有淋巴结转移的 SCC 组织 P16 INK4A 蛋白阳性率均为 100.00%,由此提示 P16 INK4A 蛋白阳性表达可预测 SCC 分化程度、淋巴结转移;HCCR 蛋白阳性表达、端粒酶活性增加与低分化、淋巴结转移有关,端粒酶活性还与 FIGO 分期有关。李云霞等^[17]的报道显示,P16 INK4A 蛋白阳性表达与 SCC 的分化程度及淋巴结转移情况有关($P < 0.05$),且阳性表达者 3 年生存率明显低于阴性表达者($P < 0.05$)。虎永兰等^[18]的报道显示,HPV 感染可能与 HCCR 及 HPV16 整合状态有关,HCCR 作为细胞学筛查的一种补充手段,可反映 SCC 的临床病理特征。王登海等^[19]的报道显示,端粒酶检测有助于提高 SCC 的早期诊断效能。

综上所述,上述研究均从不同角度支撑了本研究结论,但相关结论仍需扩大标本量,进行多中心研究加以论证。

参考文献

- [1] 揭伟霞,薛武进,史志华,等. 宫颈上皮内瘤变与宫颈癌患者人乳头状瘤病毒感染的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(6):1380-1381.
- [2] 龚静,张军.《2016 年 NCCN 宫颈癌临床实践指南》解读[J]. 中国全科医学,2016,19(27):3261-3264.
- [3] 荣晖,侯春丽,王爱玲,等. hTERT 基因与宫颈癌患者病理特征的关系[J]. 临床医学研究与实践,2018,3(28):16-17.
- [4] 李雯茹,赵欣. 人端粒酶逆转录酶在宫颈癌及其癌前病变中的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志,2017,22(1):84-87.
- [5] GAJANIN Ž, VILENDECIC R, ZLOJUTROV E, et al. Significance of immunohistochemical expression of

- p16INK4a in the differentiation of inflammatory and pre-neoplastic cervical lesions[J]. Srp Arh Celok Lek, 2015, 143(1/2):42-49.
- [6] MEVA J, CHAUDHARY R K, BHADURI D, et al. Lacunae in International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). classification for cervical carcinoma: observational study using TNM classification as comparator[J]. Int J Gynecol Cancer, 2013, 23(6):1071-1077.
- [7] 飞秋月,张红芸,徐琳,等. HIV 感染妇女宫颈疾病中 P16INK4a 蛋白的表达[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(12):134-138.
- [8] 徐启英,郭桂兰,沙仁高娃. 人子宫颈癌基因在子宫颈上皮内瘤变和子宫颈鳞癌中的表达及其与 HPV16 整合状态的关系[J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17(6):505-507.
- [9] STEWART C J, CROOK M. SOX2 Expression in Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 (CIN3) and Superficially Invasive (Stage IA1) Squamous Carcinoma of the Cervix[J]. Int J Gynecol, 2016, 35(6):1-11.
- [10] BADIGA S, CHAMBERS M M, HUH W, et al. Expression of p16INK4A in Cervical Precancerous Lesions unlikely to be preventable by HPV Vaccines[J]. Cancer, 2016, 122(23):3615-3623.
- [11] 李亚波,杨隽,丁世霖,等. 人乳头瘤病毒、端粒酶基因及 3 号染色体数目与宫颈病变关系的探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(3):326-328.
- [12] 施浩帆,李真,谭骥. P16INK4A、Brn-3a、C-myc 及端粒酶在宫颈癌中的诊断价值研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(6):506-511.
- [13] 张著学,易韦,文安智,等. 宫颈腺癌中 IMP3 和 p16INK4a 的表达及意义[J]. 诊断病理学杂志, 2015, 22(4):228-232.
- [14] SOLANO F J, RUSH D S, WILKINSON E J. p16INK4a Immunohistochemical and Histopathologic Study of Pap Test Cases Interpreted as HSIL Without CIN2-3 Identification in Subsequent Cervical Specimens[J]. Int J Gynecol Pathol, 2015, 34(3):215-220.
- [15] 周丽红,龙燕,贺昕红. 宫颈癌及癌前病变中人类端粒酶基因的临床研究进展[J]. 中国生育健康杂志, 2015, 26(3):284-288.
- [16] 顾祥仕,陈昊. HCCR-1 及 Bax 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 医学临床研究, 2017, 34(11):2228-2230.
- [17] 李云霞,巴亚萍,杨娜. p16INK4A 表达与宫颈癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. 癌症进展, 2017, 14(6):660-663.
- [18] 虎永兰,郭桂兰. 宫颈癌基因在宫颈上皮内瘤变和宫颈癌中的表达及其与 HPV16 整合状态的关系[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(19):4835-4837.
- [19] 王登海,陈忠萍,居峰,等. TCT 联合 HPV-DNA 及端粒酶检测在宫颈癌前病变评估中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(21):65-66.