

RAGE 在不同宫颈鳞癌细胞中的表达及意义

周璐璐 朱雪洁 程慧慧 朱雪琼

摘要 目的 探讨人宫颈鳞癌细胞中晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced-glycation end products, RAGE)的表达水平及定位,筛选出合适的细胞用于研究 RAGE 对宫颈鳞癌细胞生物学行为的影响。**方法** 选取人宫颈鳞癌细胞 SiHa、MS751、C33-A 及 CaSki,采用免疫细胞化学染色检测癌细胞中 RAGE 蛋白的定位,应用 qRT-PCR 法检测癌细胞中 RAGE mRNA 的表达水平。应用免疫印迹法检测癌细胞中 RAGE 蛋白的表达水平。采用酶联免疫吸附法检测 4 种人宫颈鳞癌细胞分别培养至 12、24、36、48 及 72h 时,上清中分泌型 RAGE 蛋白的表达水平。**结果** RAGE 蛋白主要在人宫颈鳞癌细胞的胞质和胞膜中表达,大部分位于胞质。RAGE mRNA 的表达量在 SiHa 细胞中最高,为 0.986 ± 0.053 ,而在 MS751 细胞中的表达量相对最低,仅 0.111 ± 0.008 ($P < 0.05$)。RAGE 蛋白在 SiHa 细胞中的表达量相对最高的(0.982 ± 0.096),而在 MS751 细胞中的表达量相对最低(0.250 ± 0.056),差异有统计学意义($P < 0.05$)。SiHa、MS751、C33-A 及 CaSki 细胞各个时间点均检测到其分泌至上清中的 RAGE 蛋白,且 4 种细胞随着培养时间的延长,其分泌型 RAGE 的表达量逐渐增高。**结论** RAGE 在 4 种人宫颈鳞癌细胞中均有表达。C33-A 和 CaSki 细胞适合用做后续 RAGE 干扰和过表达实验;SiHa 细胞可在培养液中加入抗 RAGE 抗体改变 RAGE 表达量;用于后续研究 RAGE 对宫颈鳞癌细胞生物学行为的影响。

关键词 RAGE 宫颈鳞癌 SiHa C-33A CaSki MS751

中图分类号 R71 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.04.022

Expression and Significance of the Receptor for Advanced-glycation End Products in the Different Cervical Squamous Cancer Cells. Zhou Lulu, Zhu Xuejie, Cheng Huihui, et al. The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325027, China

Abstract Objective To investigate the expression and localization of RAGE gene in cervical squamous cancer cell lines and to select the suitable cell line to study the effects of RAGE expression on the biological behavior of cervical squamous cell carcinomas. **Methods** Four different cervical squamous cancer cell lines-SiHa, MS751, C33-A and CaSki were selected. Immunocytochemistry was used to detect the localization of RAGE in cells. qRT-PCR was used to examine the expression of RAGE mRNA in cells. Western blot analysis was used to examine the expression of RAGE protein in cancer cells. Using enzyme-linked immunosorbent assay, the secreted protein of RAGE in cancer cells with different culture time (12h, 24h, 36h, 48h, 72h) was detected. **Results** RAGE protein was mainly expressed in the cytoplasm and membrane of human cervical squamous cancer cells, especially in cytoplasm. The expression of RAGE mRNA in SiHa was relative highest (0.986 ± 0.053), whereas the MS751 was the lowest (0.111 ± 0.008) ($P < 0.05$). The expression of RAGE protein in SiHa was relative highest (0.982 ± 0.096), whereas the MS751 was the lowest (0.250 ± 0.056) ($P < 0.05$). The secreted RAGE protein was detected in all four kinds of human cervical squamous cancer cells and it gradually rose with the culture time extended. **Conclusion** RAGE was expressed in four kinds of human cervical squamous carcinoma cells. C33-A and CaSki was suitable for further RAGE interference experiments or RAGE overexpress experiments. In addition, change the expression of RAGE through adding anti-RAGE antibody in SiHa cell culture medium. Therefore, we can choose above ways to observe the effect of RAGE on the biological behavior of cervical squamous cell carcinomas.

Key words RAGE; Cervical squamous cancer; SiHa; C-33A; CaSki; MS751

宫颈癌是全球妇女第 3 大常见的癌症,每年约有 52 万新发病例,严重威胁女性的生殖健康^[1]。在我

国,每年新增宫颈癌病例可高达 13 万以上,其中约有 5 万例死亡^[2]。大量研究表明宫颈癌的发生、发展是一个多因素、多基因、多步骤的复杂过程,但其具体的发生、发展机制尚未明确。

晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced-glycation end products, RAGE)是细胞表面分子免疫球蛋白超家族成员之一,是一处具有多配体的跨膜信号

基金项目:温州市科技计划项目(Y20150041)

作者单位:325027 温州医科大学附属第二医院(周璐璐、程慧慧、朱雪琼);325000 温州医科大学附属第一医院(朱雪洁)

通讯作者:朱雪琼,主任医师,博士生导师,电子信箱:zjwzzxq@163.com

转导受体。可与晚期糖基化终末产物 (advanced glycosylation end products, AGEs)、高迁移率蛋白 B1 (high mobility group B1, HMGB1)、S100/钙粒蛋白和 β 淀粉样肽 (β -amyloid protein) 等配体相互作用, 激活细胞内相关信号通路, 引起细胞功能的紊乱, 进而导致疾病的发生、发展^[3,4]。研究发现, RAGE 与连接在肿瘤细胞表面的多糖结合时, 可能对肿瘤细胞的恶化及转移起着重要作用; 与溶血磷脂酸结合时, 可激活 Akt 信号通路和细胞周期蛋白 D 的磷酸化, 进而促使癌变^[5]。

在本课题组的前期研究中, 采用免疫组化方法检测 RAGE 蛋白在宫颈鳞癌进展中的表达情况, 并分析其与宫颈鳞癌临床病理特征的相关性, 结果发现: RAGE 蛋白在正常宫颈鳞状上皮组织、宫颈上皮内瘤变、宫颈鳞癌中均有表达, 在三者中的表达逐渐增高; RAGE 蛋白在宫颈上皮内瘤变 I 级、II 级和 III 级中的表达逐渐增高^[6]; RAGE 蛋白在不同分化的宫颈鳞癌中的表达依次为高分化 > 中分化 > 低分化, 提示 RAGE 的表达与宫颈鳞癌的发生、发展以及组织分化程度相关。但 RAGE 对宫颈鳞癌细胞具体作用机制尚未明确。

本研究通过检测人宫颈鳞癌细胞中 RAGE mRNA、RAGE 蛋白和分泌型 RAGE 蛋白的表达水平及 RAGE 在细胞中的定位, 筛选出合适的细胞用于后续研究 RAGE 对宫颈鳞癌细胞生物学行为的影响。

材料与方法

1. 材料: 4 种人宫颈鳞癌细胞 SiHa、MS751、C33-A 及 CaSki 购于中国科学院上海细胞研究所细胞库, 均通过 STR 检测 (specialized technology resources, STR) 与 ATCC 的 DNA 标志物进行细胞认证。DMEM、RPMI-1640 培养基购于美国 Gibco 公司, 胎牛血清购于杭州禹扬生物科技有限公司, 免疫组化 SP 试剂盒购于中杉金桥公司, Trizol 购于美国 Invitrogen 公司, 逆转录试剂盒购于美国 Thermo 公司, 实时荧光定量 PCR 试剂盒购于北京全式金生物技术有限公司, 引物由上海捷瑞生物科技有限公司合成。RAGE 抗体购于美国 Santa-Cruz 公司, RAGE enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 试剂盒购于武汉优尔生生物科技有限公司。

2. 方法: 细胞培养: 从液氮中取出 4 种细胞, 迅速置于 37℃ 水浴箱, 待液体完全化开, 无菌条件下吸出细胞悬液, 转移至 15ml 离心管中, 分别加入 3ml 培养基, 1000r/min × 3min 离心, 弃上清液。加入 7ml 培养

液 (SiHa、MS751、C330-A 细胞加入 DMEM 培养基, CaSki 细胞加入 RPMI-1640 培养基), 重新悬浮细胞, 接种于 10mm 大皿中。放入 37℃、5% CO₂ 细胞培养箱, 第一个 24h 换液, 以后每隔 48h 换液。

3. 免疫细胞化学染色检测 RAGE 的细胞定位: 取处于对数生长期的细胞进行爬片, 4% 多聚甲醛固定 20min; 0.3% 聚乙二醇辛基苯基醚 (Triton X-100) 作用 20min; 3% 过氧化氢灭活内源性过氧化物酶 10min; 10% 正常山羊血清封闭 30min; 加 1:100 稀释的鼠抗人 RAGE 抗体 (美国 Santa Cruz 公司) 4℃ 过夜孵育, 阴性对照以 PBS 取代一抗; 然后滴加二抗工作液室温作用 30min, 每个步骤后均用 PBS 漂洗, 除山羊血清封闭后。二氨基联苯胺 (DAB) 显色, 苏木素复染细胞核, 中性树胶封片, 光镜下观察染色结果。

4. qRT-PCR 检测宫颈鳞癌细胞中 RAGE mRNA: Trizol 试剂提取总 RNA。根据 Thermo 反转录试剂盒说明, 取 1μg 总 RNA 进行反转录, 反应总体积 20μl。RAGE 引物: 上游引物: 5'-TCATTGGGCTCATCTTGT-3'; 下游引物: 5'-TACTACTCTCGCCTGCCT-3'。GAPDH 为内参, 上游引物: 5'-AA-GAAGGTGGTGAAGCAGG-3'; 下游引物: 5'-GT-CAAAGGTGGAGGAGTGG-3'。取 1μl cDNA, 按照实时荧光定量 PCR 试剂盒说明书操作, 采用 10μl 体系, 每管设 3 个平行, 每组重复 3 次。反应条件: 95℃ 预变性 5min, 95℃ 变性 10s, 60℃ 退火 10s, 72℃ 延伸 10s, 共循环 45 次。实验结果以 GAPDH 基因为内标参照, 靶基因的相对表达量以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算, 其中 $\Delta\Delta CT = \Delta CT(RAGE) - \Delta CT(GAPDH)$, CT 为达到荧光阈值所需循环数。

5. Western blot 法检测宫颈鳞癌细胞中 RAGE 蛋白: 提取细胞总蛋白, 测定蛋白浓度。取 40μg 蛋白上样, 常规 SDS-PAGE 电泳、转膜。用 5% 脱脂奶粉封闭 2h 后, 分别加入 1:1000 稀释的鼠抗人 RAGE 抗体及 1:2000 稀释的兔抗人 GAPDH 抗体, 4℃ 孵育过夜, 洗膜后分别加入 1:5000 稀释的辣根过氧化物酶标记兔抗鼠及羊抗兔 IgG 抗体, 室温下孵育 2h, 洗膜后将显影液加于 PVDF 膜上。用凝胶成像系统扫描并分析。以目标蛋白与内参蛋白条带灰度比值计算各组蛋白的相对表达量。

6. ELISA 检测宫颈鳞癌细胞分泌至上清中的 RAGE 蛋白: 细胞生长至对数期时, 每皿接种 100 万个细胞, 各接种 5 个皿, 加入配制好的完全培养液 2ml, 移入 37℃、5% CO₂ 培养箱中常规培养。培养达

12、24、36、48、72h 时,分别吸取 4 种细胞的上清液至 2ml EP 管中,置于 4℃ 离心机,1000r/min 离心 20min,吸取上清液至新 2ml EP 管,立即放入 -80℃ 冰箱保存备用。所有时间点上清液收集完毕后,严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行。根据标准曲线和样品的 A 值,计算出相应样本的浓度。

7. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析。计量资料均采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,各组数据均呈正态分布,因此多组间比较采用单因素方差分析,方差齐性的组间两两比较用 *LSD* 法;方差不齐的组间两两比较用 *Dunnnett's T3* 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. RAGE 蛋白在人宫颈鳞癌细胞中的定位:免疫细胞化学染色显示,人宫颈鳞癌细胞 SiHa 细胞质中均有褐色 RAGE 蛋白的阳性染色,大部分 SiHa 细胞膜亦可见阳性染色,见图 1;MS751 细胞质和细胞膜中均有 RAGE 蛋白表达,见图 2;C33-A 细胞质和细胞膜中可见 RAGE 蛋白阳性染色,见图 3;CaSki 仅细胞质中有 RAGE 蛋白表达,见图 4。由此可见,RAGE 蛋白主要在人宫颈鳞癌细胞的胞质和胞膜中表达,大部分位于胞质。细胞核中均未见明显表达。

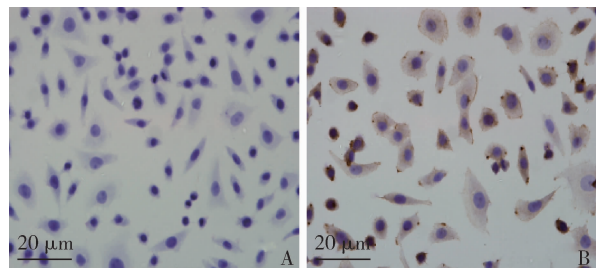


图 1 RAGE 在人宫颈鳞癌细胞株 SiHa 中的表达 (×400)

A. 阴性对照;B. RAGE 阳性表达

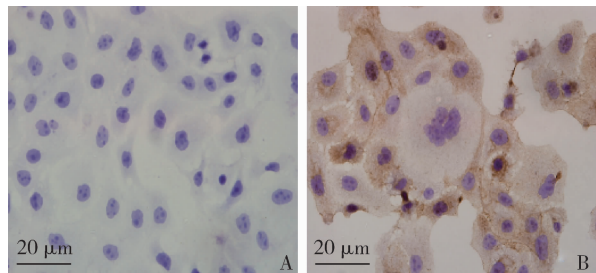


图 2 RAGE 在人宫颈鳞癌细胞株 MS751 中的表达 (×400)

A. 阴性对照;B. RAGE 阳性表达

2. 人宫颈鳞癌细胞中 RAGE mRNA 的表达:qRT-PCR 技术检测发现,RAGE mRNA 在 4 种人宫

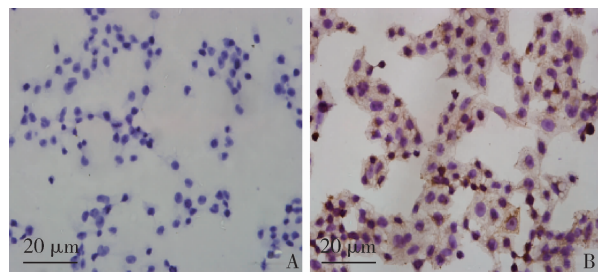


图 3 RAGE 在人宫颈鳞癌细胞株 C-33A 中的表达 (×400)

A. 阴性对照;B. RAGE 阳性表达

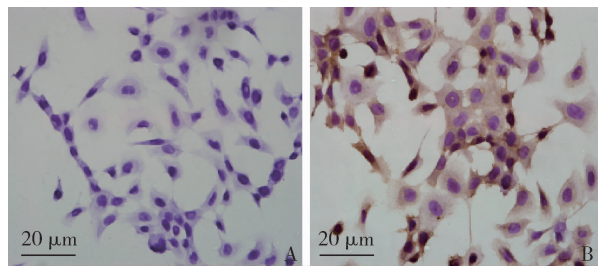


图 4 RAGE 在人宫颈鳞癌细胞株 CaSki 中的表达 (×400)

A. 阴性对照;B. RAGE 阳性表达

颈鳞癌细胞中均有表达,MS751 细胞中的 RAGE mRNA 表达量 (0.111 ± 0.008) 明显低于其他 3 种细胞;SiHa 细胞中的 RAGE mRNA 表达量 (0.986 ± 0.053) 显著高于其他 3 种细胞,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。C-33A 细胞和 CaSki 细胞中 RAGE mRNA 含量居中,C-33A 细胞 RAGE mRNA 含量 (0.406 ± 0.006) 高于 CaSki 细胞 (0.311 ± 0.008),差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3. 人宫颈鳞癌细胞中 RAGE 蛋白的表达:Western blot 技术检测发现,RAGE 蛋白在 4 种人宫颈鳞癌细胞中均有表达,在 MS751 细胞中的表达量 (0.250 ± 0.056) 最低,在 SiHa 细胞中表达量 (0.982 ± 0.096) 最高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);RAGE 蛋白在 C33-A (0.402 ± 0.085) 和 CaSki (0.360 ± 0.055) 细胞中的表达量居中,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见图 5。

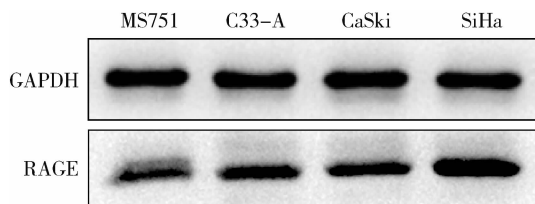


图 5 Western blot 法检测 RAGE 蛋白在人宫颈鳞癌细胞中的表达

4. 人宫颈鳞癌细胞培养不同时间点上清中分泌型 RAGE 的表达:ELISA 法检测发现,4 种细胞各个时间点均检测到其分泌至上清中的 RAGE 蛋白,每种细胞培养不同时间点的表达量,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),如图 6 所示。表明 4 种细胞随着培养时间的延长,其分泌型 RAGE 的表达量逐渐增高。其中 SiHa 细胞上清中分泌型 RAGE 在 4 种细胞中最高。

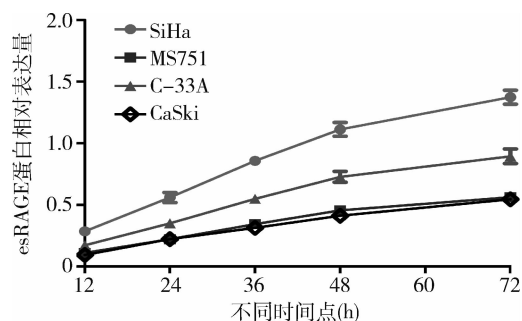


图 6 培养至不同时间点人宫颈鳞癌细胞上清中分泌型 RAGE 的表达量

讨 论

在成年人体内,RAGE 主要分布在巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、神经元细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞^[7,8]。本研究发现 RAGE 蛋白在人宫颈鳞癌细胞中的表达主要在细胞质及细胞膜上。另外,RAGE mRNA 及 RAGE 蛋白在 4 种不同宫颈鳞癌细胞中均有表达,且在 SiHa 细胞中表达最高,在 MS751 细胞中表达最低,在 C-33A 和 CaSki 中为中等表达。

迄今为止,关于 RAGE 在宫颈癌发生、发展的作用以及其对宫颈癌生物学行为的影响报道很少。Xu 等^[9]发现,携带 RAGE 82SS 基因型的患者患子宫颈癌的风险较 82GS 以及 82GG 基因型者升高了 1.98 倍。在人乳头状瘤病毒感染患者中,RAGE82 GS 和 82 SS 基因型携带者较 82GG 基因型携带者可明显增加患宫颈癌的风险显著增高,其 OR 值分别为 1.68 和 1.74。HMGB1 通过结合 RAGE 促进宫颈癌 HeLa 细胞的侵袭力,而 RAGE 介导 S100A7 (RAGE 的配体之一)对宫颈鳞癌细胞的迁移和侵袭^[10,11]。

在宫颈癌中,RAGE 表达与癌组织分化程度的关系尚不明确。杨晶等^[12,13]研究均发现在宫颈病变发生、发展过程中,RAGE 表达与分化无关。本课题前期研究发现 RAGE 表达量与组织分化程度相关,分化程度越高,表达程度也越高^[6]。本研究发现 RAGE 在 SiHa (中等分化)中的表达显著高于 C-33A (未分化)和 MS751 (低分化),这与本课题组前期研究结果

相符。提示 RAGE 的表达与宫颈鳞癌的分化程度相关。

可溶性 RAGE (soluble receptor for advanced glycation end products, sRAGE) 由细胞膜表面的金属蛋白酶裂解膜上 RAGE 所产生,包括内源性分泌型 RAGE (endogenous secretory RAGE, esRAGE), esRAGE 由细胞分泌形成^[14]。多项研究表明外周血中 sRAGE 水平与肿瘤的发病风险相关。乳腺癌、肺癌、肝癌患者血清中 sRAGE 含量明显低于健康对照组,认为血清 sRAGE 可以作为一种新型肿瘤生物标志物^[15,16]。

本研究发现,4 种不同宫颈鳞癌细胞各个时间点均能检测到分泌至上清中的 RAGE 蛋白,由于 SiHa 和 C-33A 细胞分泌的 RAGE 显著高于其他两种细胞,且均在 72h 达最高水平,分别为 1.37ng/ml、0.90ng/ml,故本课题组后续可选择培养 72h 时在其细胞培养液中加入外源性 sRAGE 或者抗 RAGE 抗体,观察细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移等的改变。

4 个宫颈鳞癌细胞系中,RAGE mRNA 及 RAGE 蛋白在 C-33A 和 CaSki 中中等表达,因此,这两个细胞系适合用于后续研究。分别采用干扰技术使该细胞的 RAGE 表达沉默和采用慢病毒构建 RAGE 高表达质粒使细胞中 RAGE 过表达,比较分析 RAGE 表达改变对宫颈鳞癌细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移等的改变,以明确 RAGE 对宫颈鳞癌细胞生物学行为的影响。

参考文献

- Li J, Liu Q, Clark LH, *et al.* Deregulated miRNAs in human cervical cancer: functional importance and potential clinical use[J]. *Future Oncol*, 2017, 13(8): 743-753
- Sun XL, Wang HB, Wang ZQ, *et al.* Effect of transcutaneous electrical stimulation treatment on lower urinary tract symptoms after class III radical hysterectomy in cervical cancer patients: study protocol for a multicentre, randomized controlled trial[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 416
- Tancharoen S, Tengrungrun T, Suddhasthira T, *et al.* Overexpression of receptor for advanced glycation end products and high-mobility group box 1 in human dental pulp inflammation[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 754069
- Zhao C, Bao J, Lu Y, *et al.* Co-expression of RAGE and HMGB1 is associated with cancer progression and poor patient outcome of prostate cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2014, 4(4): 369-377
- Lata K, Mukherjee TK. Knockdown of receptor for advanced glycation end products attenuate 17 α -ethinyl-estradiol dependent proliferation and survival of MCF-7 breast cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840(3): 1083-1091

(下转第 93 页)

需要指出的是,Dex 对中度 COPD 患者长期预后的影响需要进一步研究。

参考文献

- 1 Lange P, Halpin DM, O'Donnell DE, *et al.* Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV? [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*,2016,11(9):3-12
- 2 Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms[J]. *Respirology*,2015,20(8):1160-1171
- 3 Alagha K, Palot A, Sofalvi T, *et al.* Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of chronic airway diseases[J]. *Ther Adv Chronic Dis*,2014,5(2):85-98
- 4 Groeben H, Mitzner W, Brown RH. Effects of the α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine on bronchoconstriction in dogs[J]. *Anesthesiology*, 2004,100(7):359-363
- 5 Xia R, Yin H, Xia ZY, *et al.* Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine combined with inhalation of isoflurane on arterial oxygenation and intrapulmonary shunt during single-lung ventilation[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(3):1547-1550
- 6 柳涛,蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011 年修订版)介绍[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,11(1):1-12
- 7 Hussain A, Suleiman MS, George SJ, *et al.* Hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans: tale or myth[J]. *Open Cardiovasc Med J*, 2017,11(1):1-13
- 8 Kar P, Durga P, Gopinath R. The effect of epidural dexmedetomidine

- on oxygenation and shunt fraction in patients undergoing thoracotomy and one lung ventilation: a randomized controlled study[J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2016,32(4):458-464
- 9 Kernan S, Rehman S, Meyer T, *et al.* Effects of dexmedetomidine on oxygenation during one-lung ventilation for thoracic surgery in adults[J]. *J Minim Access Surg*, 2011, 7(4):227-231
- 10 Imajo Y, Komazawa N, Kusaka Y, *et al.* Anesthetic management for lobectomy in a patient with pulmonary arterial hypertension[J]. *Masui*,2016,65(2):139-141
- 11 Mikami M, Zhang Y, Kim B, *et al.* Dexmedetomidine's inhibitory effects on acetylcholine release from cholinergic nerves in guinea pig trachea: a mechanism that accounts for its clinical benefit during airway irritation[J]. *BMC Anesthesiol*, 2017,17(1):52
- 12 Kim JG, Sung HJ, Ok SH, *et al.* Calcium sensitization involved in dexmedetomidine-induced contraction of isolated rat aorta[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2011,89(9):681-689
- 13 Senoglu N, Oksuz H, Dogan Z, *et al.* Effects of Dexmedetomidine on respiratory mechanics during mechanical ventilation[J]. *J Anaesth Clin Pharmacol*, 2009,25(7):273-276
- 14 Lee SH, Kim N, Lee CY, *et al.* Effects of dexmedetomidine on oxygenation and lung mechanics in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung cancer surgery: a randomised double-blinded trial[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2016,33(4):275-282

(收稿日期:2017-06-25)

(修回日期:2017-07-16)

(上接第 89 页)

- 6 Zhu X, Jin L, Zou S, *et al.* Immunohistochemical Expression of RAGE and Its Ligand (S100A9) in Cervical Lesions[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 66(3):843-850
- 7 Soman S, Raju R, Sandhya VK, *et al.* A multicellular signal transduction network of AGE/RAGE signaling[J]. *J Cell Commun Signal*, 2013, 7(1):19-23
- 8 Ramasamy R, Shekhtman A, Schmidt AM. The multiple faces of RAGE-opportunities for therapeutic intervention in aging and chronic disease[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(4):431-446
- 9 Xu Q, Xue F, Yuan B, *et al.* The interaction between RAGE gene polymorphisms and HPV infection in determining the susceptibility of cervical cancer in a Chinese population[J]. *Cancer Biomarkers*, 2012, 11(4):147-153
- 10 Pang X, Zhang Y, Zhang S. High-mobility group box 1 is overexpressed in cervical carcinoma and promotes cell invasion and migration in vitro[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(2):831-840
- 11 Tian T, Li X, Hua Z, *et al.* S100A7 promotes the migration, invasion and metastasis of human cervical cancer cells through epithelial-

- mesenchymal transition[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15):24964-24977
- 12 杨晶,王翔宇,王欣. S100A14 与 RAGE 在宫颈鳞癌组织中的表达及临床意义[J]. *现代妇产科进展*, 2015, 24(9):660-664
- 13 付欣,王慧玉,田菁. 晚期糖基化终末产物受体 RAGE 在宫颈鳞癌组织中的表达及临床意义[J]. *中国肿瘤临床杂志*, 2011, 38(9):1201-1204
- 14 Tang SC, Yeh SJ, Tsai LK, *et al.* Cleaved but not endogenous secretory RAGE is associated with outcome in acute ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2016, 86(3):270-276
- 15 Moy KA, Jiao L, Freedman ND, *et al.* Soluble receptor for advanced glycation end products and risk of liver cancer[J]. *Hepatology*, 2013, 57(6):2338-2345
- 16 Tesarova P, Cabinakova M, Mikulova V, *et al.* RAGE and its ligands in cancer-culprits, biomarkers, or therapeutic targets? [J]. *Neoplasma*, 2015, 62(3):353-364

(收稿日期:2017-06-18)

(修回日期:2017-08-02)