

调控 SOX2 对 HPV - 16 阳性宫颈癌 细胞增殖转移的影响

刘丽丹 贺 漪 黄浩梁 王李菲

摘 要 **目的** 探讨 SOX2 基因对 HPV - 16 阳性宫颈癌细胞株增殖转移的影响。**方法** 培养 Caski - EGFP 细胞后,采用空白腺病毒、SOX2 基因沉默的腺病毒载体、SOX2 基因过表达的腺病毒载体转染 Caski - EGFP 细胞并将细胞依次分为 C、S、E 组。Western blot 法及实时荧光定量 PCR (RT - PCR) 检测 SOX2 及 mRNA 水平,检测细胞是否构建成功;CCK - 8 细胞增殖实验检测各组癌细胞的光密度值,绘制细胞活力曲线,分析 SOX2 基因对宫颈癌细胞株增殖活力的影响;Transwell 侵袭试验分析各组癌细胞侵袭抑制率的改变,探讨 SOX2 基因对宫颈癌细胞株侵袭转移能力的影响。**结果** RT - PCR、Western blot 法检测,结果显示 mRNA、SOX2 蛋白表达量分别为 E 组 > C 组 > S 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),提示构建的细胞构建成功可进行下一步实验。CCK - 8 细胞增殖实验结果显示,不同时间下,C 组、S 组、E 组吸光度值、细胞活力均呈上升趋势,3 组都在 72h 达到高峰,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);比较各时间点下 3 组癌细胞的吸光度值及细胞活力差异,癌细胞培养后第 0、24、48 及第 72h,E 组相较于对照组 C 组而言,癌细胞的吸光度值及细胞活力均显著升高,差异有统计学意义 ($P < 0.01$, $F_{C-E\text{组间}} = 3.764$, $P_{C-E\text{组间}} = 0.001$),S 组相较于对照组 C 组而言,癌细胞的吸光度值及细胞活力均有所降低,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。E 组相较于对照组 S 组而言,癌细胞的吸光度值及细胞活力均显著降低,差异有统计学意义 ($P < 0.01$, $F_{\text{组间}} = 4.286$, $P_{\text{组间}} = 0.000$);不同时间点与分组之间存在交互作用 ($F_{\text{交互}} = 3.784$, $P_{\text{交互}} = 0.001$); Transwell 小室实验结果显示,以 C 组实验对照组的细胞侵袭能力设定为 100%,则 E 组的相对侵袭抑制率为 146%;S 组细胞的相对侵袭抑制率为 75%。对比可知,E 组的细胞侵袭能力高于实验对照组 C 组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);S 组低于实验对照组 C 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);E 组细胞侵袭能力明显高于 S 组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论** 本研究进一步探讨了 SOX2 基因对高危型 HPV 感染 (HPV - 16) 的宫颈癌细胞株增殖能力及侵袭转移能力方面的促进作用,抑制 SOX2 的表达有望成为一种早期诊断治疗宫颈癌的新途径。

关键词 SOX2 HPV - 16 宫颈癌 增殖与侵袭

中图分类号 R737.33

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.05.034

Effects of SOX2 Gene on the Proliferation and Transfer of HPV - 16 Positive Cervical Cancer Cell Lines. Liu Lidan, He Yi, Huang Haoliang, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, Wuhan NO. 1 Hospital, Hubei 430022, China

Abstract **Objective** To explore the effect of SOX2 gene on the proliferation and transfer of HPV - 16 positive cervical carcinoma cell lines. **Methods** After the cultivation of Caski - EGFP cells, the Caski - EGFP cells were transfected with a blank adenovirus, a silent adenovirus vector of SOX2 gene, and the adenovirus vector of SOX2 gene expression, then the cells were divided into C, S and E groups. Protein SOX2 and mRNA levels was measured by Western blot and Real - time PCR (RT - PCR) to detect whether cells were constructed successfully. CCK - 8 cell proliferation experiment was used to detect the optical density value of cancer cells in each group. Then we drew the cell vitality curve, and analyzed the effect of SOX2 genes on the proliferation activity of cervical cancer cell lines. Transwell invasion test was conducted to analyze the changes in the inhibitory rate of cancer cells in each group and explore the effect of SOX2 genes on the invasion and metastasis of cervical cancer cell lines. **Results** RT - PCR and Western blot test results showed: group E group > C group > S group, and the difference was statistically significant, so the construction of the cell constructed was successful for the next experiment. CCK 8 cell proliferation experiment results showed that under different time, in group C, S, E group, optical density value, the cell vitality were on the rise, reached a peak in 72h in all three groups, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). Compared among three groups, at each time point optical density value of cancer cells and the cell vitality, cancer cells developed after 0, 24, 48 and 72h. Compared with the control group, optical density value of cancer cells and cell viability in group C were significantly higher, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). Compared with control group, optical density value of cancer cells and cell

vitality in C group are reduced, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$) ($F_{C-S} = 5.389, P_{C-S} = 0.000$). Compared with the control group, the optical density and cell vitality of cancer cells in E group, decreased significantly and the difference was statistically significant ($P < 0.01$) ($4.286 F_{E-S}, P_{E-S} = 0.000$). Interaction was found between different time points and groups ($F_{interaction} = 3.784, P_{interaction} = 0.001$). The experimental results of the Transwell chamber showed that the control rate of the cells in C group was 100%, and the relative invasion inhibition rate of group E was 146%. The relative invasive inhibition rate of group S cells was 75%. In comparison, the cell invasion ability of group E was higher than that in the control group C group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). S group was lower than the control group C group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The invasion ability of E group was significantly higher than that of S group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** This study further explored the effect of SOX2 gene on the proliferation and invasion of cervical cancer cell lines. Inhibiting the expression of SOX2 is expected to be a new approach to early diagnosis of cervical cancer.

Key words SOX2; HPV-16; Cervical cancer; Proliferation and invasion

宫颈癌是女性恶性肿瘤中最常见的类型之一,好发年龄为 50~55 岁,常表现为接触性出血,即性生活或妇科检查后出血、阴道排液等症状^[1]。已有研究表明,人乳头瘤样病毒(HPV)持续感染是其主要的致病原因^[2]。但并非所有类型的 HPV 都可导致远期宫颈癌的发生,所以将 HPV 进行分型具有重要意义。70% 宫颈癌前病变或宫颈癌与 HPV16、18 有关,故将 HPV16/18 视为高危型,同时,高危型人乳头瘤病毒感染导致的宫颈癌复发转移概率较高。目前临床上对于宫颈癌常用的治疗方法为手术及放化疗^[3]。但由于宫颈癌的复发和转移,导致患者治疗效果欠佳,故明确宫颈癌复发转移的分子机制至关重要。

SOX2 基因是 SOX 家族 B 群 B1 亚组成员,参与诱导干细胞转录过程,是最早发现的维持胚胎干细胞多潜能性及自我更新的关键^[4]。目前,已有报道 SOX2 基因在胶质瘤祖细胞增殖和遗传特性中起关键作用,在肺癌、乳腺癌、食管癌等多种实体肿瘤中亦处于高表达状态^[5-7]。SOX2 基因可通过多种信号通路对不同的肿瘤起不同的作用,有研究报道 SOX2 基因是通过 wnt 通路调控 β -catenin 等因子发挥作用来调控宫颈癌的发生、侵袭转移的^[8]。但相关研究报道仍然较少,且不够深入。本研究旨在研究 SOX2 基因对高危型 HPV16 阳性宫颈癌细胞株增殖转移的影响,以进一步了解宫颈癌的生物学行为,为早期诊断治疗提供新的思路及策略。

材料与方法

1. 实验材料及仪器:实验所用细胞 Caski-EGFP 细胞购于中国科学院上海细胞库;胎牛血清及 DMEM (高葡萄糖)培养基均为 Invitrogen 生命技术有限公司产品;Transwell 小室购自美国 Santa Cruz 公司;鼠抗人 β -actin 单克隆抗体、兔抗人 SOX2 单克隆抗体、兔抗人 β -catenin 单克隆抗体及辣根过氧化物酶

标记羊抗兔二抗购自江苏瑞思坦有限公司;RNAfast200 提取试剂盒、ECL 发光液购自上海源叶技术研究所;Multiskan Spectrum 全波长酶标仪、蛋白印迹系列仪器以及荧光定量 PCR 仪为美国 RioRad 公司产品。反转录试剂盒、Taq DNA 聚合酶、DNA Marker 均购自杭州艾康生物科技有限公司;蛋白 Marker、RIPA 蛋白裂解液、Mataigel 基质胶均购自美国 Sigma 公司,PCR 引物由美国的 Santa Cruz 公司合成。SOX2 沉默及过表达的腺病毒载体构建由天津博奥赛思有限公司完成。

2. 细胞培养及分组:将实验所用细胞 Caski-EGFP 培养于含 100ml/L 胎牛血清的 DMEM 高糖培养基中,调节温度于 37℃、CO₂ 浓度调至 5%。培养液每 24h 更换 1 次,并密切观察细胞株状态,待细胞融合度达 85% 时,用 0.25% 胰蛋白酶进行消化传代。并取处于对数生长期的 Caski-EGFP 细胞进行后续实验操作。将实验细胞随机分为 3 组:①仅采用空白腺病毒处理的 Caski-EGFP 细胞,为 C 组;②经 SOX2 基因沉默的腺病毒载体转染的 Caski-EGFP 细胞,为 S 组;③经 SOX2 基因过表达的腺病毒载体转染的 Caski-EGFP 细胞,为 E 组。

3. Real-time PCR 检测各组 Caski-EGFP 细胞 mRNA 表达情况:分别取等量的对数生长期的 C 组、S 组、E 组细胞采用 RNAfast200 提取试剂盒中的 TRIzol 液充分匀浆后进行 mRNA 的提取,随后进行反转录得到相应的 cDNA。将标准剂量的 cDNA、H₂O、引物、Taq 酶和荧光染料充分混合配置为 20 μ l 的反应体系后置于荧光定量 PCR 仪进行反应。设置程序为:94℃ 35s;94℃ 10s、55℃ 10s、72℃ 10s,30 个循环;在 72℃ 条件下采集荧光信号并绘制熔解曲线(表 1)。

表 1 实时荧光定量 PCR 检测 SOX2 基因表达的引物序列 ($\bar{x} \pm s$)

基因	上游(5'→3')	下游(5'→3')
SOX2	CGCCCCAGCAGACTTCACA	CTCCTCTTTTGCACCCCTCCATT
β -actin	CGGGAATCGTGCGTGAC	TGGAAGGTGGACAGCGAGG

4. Western blot 法检测 SOX2 蛋白的表达情况:待 C 组、S 组、E 组细胞长满 100mm 的细胞培养皿后,用含 25% 的胰蛋白酶消化,将上样缓冲液加入蛋白液后,煮沸 5min。随后,进行 100g/L 聚丙烯酰胺凝胶电泳,半干转法将蛋白转移至硝酸纤维薄膜上,再置于 50g/L 脱脂牛奶封闭液中进行封闭 1h,加入一抗:鼠抗人 β -actin 单克隆抗体、兔抗人 SOX2 单克隆抗体、兔抗人 β -catenin 单克隆抗体,于 4℃ 孵育过夜。洗脱后加入辣根过氧化物酶标记羊抗兔二抗,37℃ 孵育 1h。在暗室中加入适量 ECL 发光液,采用蛋白凝胶成像系统显影成像以检测 SOX2 蛋白的表达。

5. CCK-8 检测 Caski-EGFP 细胞增殖生长:分别取对数期生长细胞用 0.25% 胰蛋白酶进行消化后,将 50pmol/ml SOX2 沉默、SOX2 过表达及空白的腺病毒分别转染 Caski-EGFP 细胞,24h 后调整细胞密度为 1×10^4 的 Caski-EGFP 细胞接种到 96 孔板中并放于培养箱中进行孵育,调节培养箱为 37℃、CO₂ 浓度为 5%,继续培养 0、24、48、72h,向每个孔板中加入 10 μ l 的 CCK-8 溶液,孵育 1h 后采用 Multi-skan Spectrum 全波长酶标仪于 450nm 处测定各组吸光度(A)值。实验保证重复 3 次及 3 次以上,取 6 孔计算平均值,以时间为横坐标、相对细胞活力为纵坐标绘制细胞生长曲线,吸光度值代表细胞增殖生长情况。

6. Transwell 法检测细胞侵袭能力:将 50mg/L 的 Matrigel 基质胶稀释至 1:8 的比例,用 60 μ l 包被于 Transwell 小室底部膜的上室面,4℃ 进行风干。随后吸取培养板内残余液体,每孔加入 50 μ l 含 10g/L 的牛血清白蛋白(BSA)无血清培养液进行基膜的水化,37℃ 下放置 30min。待各组细胞融合至 85% 时,撤去血清令细胞饥饿 12~24h。随后分别取对数生长期的 C 组、S 组、E 组细胞消化离心后弃去培养液,用 PBS 洗 2 遍,用含 10g/L 的 BSA 无血清培养基调整细胞密度为 2×10^5 个/毫升。随后,取 200 μ l 细胞悬液接种于每个 Transwell 小室;在 24 孔板下室内加入 500 μ l 含 100ml/L FBS 的培养液,注意下层培养液和小室间保证无气泡产生以防止下层培养液趋化作用的减弱或消失。并将 Transwell 小室放于培养板中,随后放于温度为 37℃、50ml/L CO₂ 培养箱内培养

24h。取出 Transwell 小室,用棉签擦去上层未迁移的细胞,95% 的乙醇常温固定 30min,0.1% 结晶紫染色 20min,清水冲洗 5 遍,计算细胞侵袭抑制率。细胞侵袭抑制率(%)=(1-侵袭组细胞数/空白组细胞数) $\times$ 100%。

7. 统计学方法:采集到的数据选用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计处理,在 CCK-8 检测 Caski-EGFP 细胞增殖生长情况时因为笔者测定的为 0、24、48、72h 的 A 值进行分析,故采用重复测量方差分析的方法,以探求 SOX2 基因过表达、SOX2 基因沉默、未做处理的对照组的 Caski-EGFP 细胞增殖生长的差异是否有统计学意义。通过计算细胞侵袭抑制率并运用单因素方差分析来评估各组间的差异,最后用 SNK-q 检验进行各组间细胞侵袭能力的差异分析。RT-PCR 及 Western blot 法检测为定量数据,均采用 t 检验,运用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)的形式进行表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. Real-time PCR 检测各组 Caski-EGFP 细胞 DNA 表达结果:对前期空白腺病毒处理的 C 组 Caski-EGFP 细胞、SOX2 基因沉默的腺病毒载体转染的 S 组细胞及 SOX2 基因过表达的腺病毒载体转染的 E 组细胞进行 RT-PCR 分析,E 组细胞的 mRNA 量高于对照组 C 组表达量,差异有统计学意义($P < 0.05$);S 组细胞的 mRNA 量低于对照组 C 组表达量,差异有统计学意义($P < 0.05$);E 组细胞的 mRNA 量明显高于对照组 C 组表达量,差异有统计学意义($P < 0.01$)。实验构建的各组细胞株转染成功,可以用于后续实验。

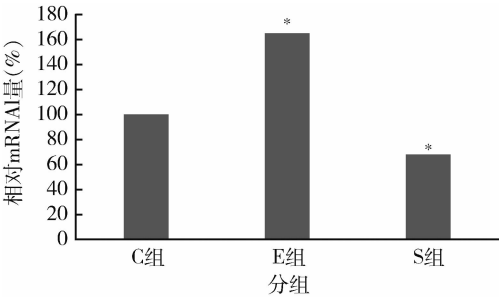


图 1 各组相对 mRNA 量
与 C 组比较,* $P < 0.05$

2. Western blot 法检测 SOX2 蛋白的表达结果: 对各组 SOX2 蛋白进行 Western blot 法检测, 结果显示, E 组细胞的 SOX2 蛋白表达量高于对照组 C 组表达量, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); S 组细胞的蛋白表达量低于对照组 C 组表达量, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 图 2)。

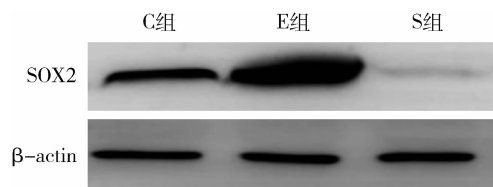


图 2 SOX2 蛋白印记图

3. CCK-8 检测 Caski-EGFP 细胞增殖生长: C 组、S 组、E 组癌细胞经培养后, 分别监测 0、24、48、72h 吸光度值, 统计结果如下表, 提示不同时间下, C 组、S 组、E 组吸光度值、细胞活力均呈上升趋势, 3 组都在 72h 达到高峰, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 比较各时间点下 3 组癌细胞的吸光度值及细胞活力差异, 癌细胞培养后第 0、24、48 及第 72h, E 组相较于对照组 C 组而言, 癌细胞的吸光度值及细胞活力均显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, $F_{C-E\text{组间}} = 3.764$, $P_{C-E\text{组间}} = 0.001$), S 组相较于对照组 C 组而言, 癌细胞的吸光度值及细胞活力均有所降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, $F_{C-S\text{组间}} = 5.389$, $P_{C-S\text{组间}} = 0.000$)。E 组相较于对照组 S 组而言, 癌细胞的光密度值及细胞活力均显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, $F_{E-S\text{组间}} = 4.286$, $P_{E-S\text{组间}} = 0.000$); 不同时间点与分组之间存在交互作用 ($F_{\text{交互}} = 3.784$, $P_{\text{交互}} = 0.001$, 表 2、图 3)。

表 2 不同时间点下 3 组光密度值比较

组别	0h	24h	48h	72h
C 组	0.545 ± 0.019	0.625 ± 0.023	0.725 ± 0.025	0.926 ± 0.029
E 组	0.574 ± 0.018	0.756 ± 0.025	1.048 ± 0.022	1.425 ± 0.017
S 组	0.533 ± 0.017	0.598 ± 0.020	0.657 ± 0.019	0.814 ± 0.020

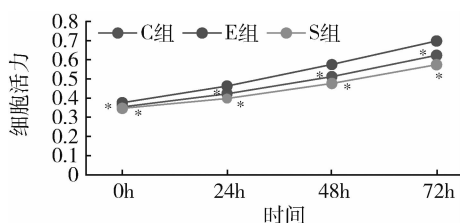


图 3 各组不同时间下增殖速度的差异

与 C 组比较, * $P < 0.01$

4. Transwell 法检测细胞侵袭能力: 以 C 组实验对照组的细胞侵袭能力设定为 100%, 则 E 组的相对侵袭抑制率为 146%; S 组细胞的相对侵袭抑制率为 75%。对比可知, E 组的细胞侵袭能力高于实验对照组 C 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); S 组低于实验对照组 C 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); E 组细胞侵袭能力明显高于 S 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 详见图 4。

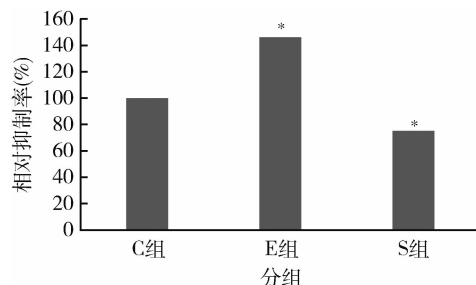


图 4 各组相对侵袭抑制率

与 C 组比较, * $P < 0.01$

讨 论

宫颈癌作为女性疾病中发生率及病死率较高的一种恶性肿瘤, 引起了人们的广泛重视。好发于中年女性, 常表现为接触性出血、阴道排液等症状。流行病学调查显示, 无论是早期的子宫颈上皮内瘤变 (CIN) 抑或是宫颈癌, 人乳头状瘤状病毒 (HPV) 感染都是常见的原因之一。目前已知的 120 多种 HPV 中, 与 CIN 及宫颈癌发生的有 10 余种, 其中 HPV-16、HPV-18 属于高危型, 70% 宫颈癌的发生与其相关^[9, 10]。同时, 高危型 HPV (HPV-16、HPV-18) 感染的宫颈癌相较于低危型 HPV 感染的宫颈癌复发转移概率较高^[10]。临床上, 宫颈癌的治疗手段包括手术及放化疗, 但宫颈癌具有强侵袭能力, 它的复发与转移严重影响着患者的预后及生存质量。研究认为肿瘤的高侵袭能力可能与肿瘤干细胞的存在、微生态及多条信号通路相关^[8]。但次方面研究依旧不足, 尚待于进一步研究探索。

SOX2 是一类具 HMG DNA 结合区域的特征性的转录因子家族, 属于 SOX 基因家族 B 组 B1 亚组, 定位于 3q36.3 ~ 37^[11-13]。SOX2 基因编码了一组与 SRY 高度相关的蛋白转录因子, 用于调控早期胚胎发育、神经分化、性别导向等生命事件。其编码的 SOX2 蛋白在维持胚胎干细胞及多种组织干细胞增殖及自我更新方面同样起着不可或缺的作用。随着研究的不断开展, 对于 SOX2 基因在肿瘤的发生、发展

中的作用的了解越来越深入。目前已经发现在多种实体肿瘤 SOX2 基因处于高表达的状态,并且通过不同的信号通路进行调控。

在 Weingarten 等^[14]的研究中,对 SOX2 基因进行敲除后,胰腺癌细胞的增殖受到了明显的抑制,而在 SOX2 基因过表达的细胞中细胞周期蛋白 3 的转录得到了进一步的诱导从而使细胞周期顺利从 C 期进入了 S 期,从而推动了细胞增殖周期的进展。在 2011 年发表的胶质细胞瘤实验中,沉默 SOX2 基因后,胶质瘤细胞侵袭转移的能力显著下降,而使本来不表达 SOX2 基因的胶质瘤细胞株高表达 SOX2 后则发现了其侵袭转移能力得到了显著的提高^[15]。以上这些实验表明了 SOX2 基因对于某些实体肿瘤的侵袭和转移起着至关重要的作用。

目前对于 SOX2 在宫颈癌中是否对肿瘤细胞的侵袭及转移有影响的研究报道较少。故本研究选择侵袭转移能力较强的高危型(HPV-16)阳性的宫颈癌细胞株进行实验,以进一步了解宫颈癌的生物学行为,为早期诊断治疗提供新的思路及策略。首先,进行 Caski-EGFP 细胞的培养并采用 SOX2 不同表达形式的腺病毒进行转染,将细胞分为空白对照组 C 组、SOX2 基因过表达的 E 组及 SOX2 基因沉默的 S 组,进行 RT-PCR、Western blot 法检测,结果显示 mRNA、SOX2 蛋白表达量分别为 E 组 > C 组 > S 组,差异有统计学意义,提示构建的细胞构建成功可进行下一步实验。随后,对 3 组细胞进行了 CCK-8 检测 Caski-EGFP 细胞增殖生长的实验,实验结果显示,SOX2 过表达的 E 组细胞的光密度值及细胞活性是最高的,随后是空白对照组 C 组 Caski-EGFP 细胞,最后是 SOX2 基因沉默的 S 组细胞,差异有统计学意义($P < 0.01$)。该实验提示,SOX2 基因能够促进 HPV-16 阳性的宫颈癌增殖生长,沉默 SOX2 基因有助于抑制 HPV-16 阳性的宫颈癌的发生、发展。为了进一步分析 SOX2 基因对于癌细胞株侵袭转移能力是否有影响,笔者进行了 Transwell 小室实验,结果与 CCK-8 实验相同,在侵袭能力方面,E 组 > C 组 > S 组,差异有统计学意义($P < 0.01$),提示 SOX2 促进了宫颈癌 Caski-EGFP 细胞的侵袭及迁移。

本研究尚有不足,对于 SOX2 基因通过何种细胞通路对宫颈癌细胞的增殖生长、侵袭转移的进行调控研究尚不深入。笔者将在今后的研究中探究可能的分子机制及细胞通路。

综上所述,本研究进一步探讨了 SOX2 基因对高危型 HPV 感染(HPV-16)的宫颈癌细胞株增殖能力及侵袭转移能力方面的促进作用,抑制 SOX2 的表达有望成为一种早期诊断治疗宫颈癌的新途径。

参考文献

- 程晓东,谢幸.重视宫颈癌手术治疗个体化提高患者生存质量[J].中国实用妇科与产科杂志,2015,31(6):490-492
- Chua KL, Hjerpe A. Persistence of human papillomavirus (HPV) infections preceding cervical carcinoma[J]. Cancer, 2015, 77(1): 121-127
- Pereira ER, Speck NM, Rodrigues DA, et al. Prevention, diagnosis and treatment of cervical cancer precursor lesions at the Xingu Indigenous Park, Brazil[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2015, 36(4):376-382
- Belotte J, Fletcher NM, Alexis M, et al. Sox2 Gene amplification significantly impacts overall survival in serous epithelial ovarian cancer[J]. Reproduct Sci, 2015, 22(1):38-46
- 陶虹,宿延煌,余强,等. Sox2 上调 EGFR 并促进胶质瘤干细胞的自我复制机制的实验研究[J]. 重庆医学, 2013,34:4105-4107
- 项保利,钱海红,张志林,等. 肺癌组织中干细胞转录因子 Sox2 和 Oct4 表达与微血管密度的相关性[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(13):2114-2119
- 李汉君,程凯,陈肖,等. SOX2、TWIST 及 SNAIL 在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 医学研究生学报, 2016,10:1059-1062
- 胡静,陆玉莲,任紫耀. 宫颈癌 WNT 与 SOX-2 传导通路蛋白表达分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2016,5:438-439
- Kang WD, Ju UC, Kim SM. A human papillomavirus (HPV)-16 or HPV-18 genotype is a reliable predictor of residual disease in a subsequent hysterectomy following a loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia 3[J]. J Gynecol Oncol, 2016, 27(1):27221-27228
- 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
- 陆翰杰,秦艳茹. 肿瘤干细胞在肿瘤侵袭转移中的作用机制及功能相关信号通路研究进展[J]. 山东医药, 2016,7:94-96
- 李汉君,曾慧娟,王少华. Sox-2 调节信号通路及其在肿瘤发生发展机制中作用的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2015,3: 313-317
- 端木颖,侯祚琼. Sox2、Pten 和 Rb 基因在恶性黑色素瘤发生和发展中的研究进展[J]. 江苏医药, 2016, 42(13):1483-1485
- Weingarten M, Akhavan N, Hanau J, et al. A place to call home: bioengineering pluripotent stem cell cultures[J]. Aims Energy, 2015, 2(2):15-28
- Jiang J, Li Z, Yu C, et al. MiR-1181 inhibits stem cell-like phenotypes and suppresses SOX2 and STAT3 in human pancreatic cancer[J]. Cancer Lett, 2015, 356(2):962-970

(收稿日期:2017-08-21)

(修回日期:2017-09-03)