维吾尔族妇女宫颈癌发生与 ALDH1A1 基因表达调控的关系及临床意义

热孜宛古丽·约麦尔　吐尔逊古丽·海木都拉　迪拉热·力迪甫
吾尼且木·吐拉克　阿布力孜·阿卜杜拉　吴卫东

摘　要　目的　本研究利用新疆维吾尔族妇女宫颈癌标本资源，对 ALDH1A1 基因的 mRNA 和蛋白质表达水平进行定量分析，探讨宫颈癌发生与该基因表达调控的关系及临床意义。**方法**　收集维吾尔族妇女宫颈鳞癌（cervical squamous cell carcinoma，CSCC）、宫颈内上皮内瘤变（cervical intraepithelial neoplasia，CIN）Ⅱ～Ⅲ及宫颈炎患者的新鲜组织标本 58 例和石蜡包埋组织切片 75 例，利用荧光定量 RT－PCR 方法、免疫组织化学等方法检测 ALDH1A1 基因在宫颈病变组织中的表达水平变化。**结果**　ALDH1A1 mRNA 在宫颈癌组织中的表达量（1.733 ±0.968），显著高于正常宫颈组织中的表达量（0.458 ±0.347，$P<0.05$）。随着宫颈病变的进程 ALDH1A1 蛋白的表达升高，ALDH1A1 蛋白在宫颈癌组织中表达率为 77.5%（31/40），显著高于正常宫颈组织中的表达率 36.8%（7/19）（$P<0.01$）。单一基因表达水平检测对宫颈癌诊断的特异性和敏感度分析，该基因的曲线下面积均>0.7，说明上述基因检测的诊断准确度较高，对宫颈癌有一定的预警价值，推测 ALDH1A1 基因的高表达可能成为宫颈癌早期预警的标志物。**结论**　ALDH1A1 可作为宫颈癌肿瘤干细胞特异标志物，该基因转录表达上调或蛋白质表达水平升高与维族妇女宫颈癌发生有密切关系，可能成为肿瘤诊断和预后的分子标志物。

关键词　ALDH1A1　宫颈癌　荧光定量 RT－PCR　免疫组织化学
中图分类号　R3　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2018.01.021

Association of Regulation of ALDH1A1 Expressions with Cervical Cancer Development in Uighur Woman and Its Clinical Significances.

Reziwanguli·Yuemaier, Tuerxunguli·Haimudula, Dilare·Lidipu, et al. Clinical Research Center, People's Hospital of Xinjiang Uighur Autonomous Region, Xinjiang 830001, China

Abstract　Objective　To investigate the association of regulation of ALDH1A1 expressions with cervical carcinogenesis by quantitatively analyzing the mRNA and protein expression level of this gene in cervical carcinoma and its precursor lesions in Uighur women. **Methods**　A total of 58 fresh tissue samples and 75 paraffin－embedded tissue slides were collected from Uighur women with CSCC, cervical intraepithelial neoplasia（CIN）Ⅱ－Ⅲ and cervicitis. The mRNA and protein expression of ALDH1A1 gene was determined by quantitative RT－PCR and immunohistochemistry, respectively. **Results**　The mRNA expression level of ALDH1A1 in CSCC（1.733 ±0.968）was significantly higher than cervicitis（0.458 ±0.347）（$P<0.05$）. The immunohistochemistry results showed that the protein expression level of ALDH1A1 was remarkably increased with development of the cervical lesions. A Significantly higher expression of ALDH1A1protein in CSCC77.5%（31/40）than in cervicitis36.8%（7/19）（$P<0.01$）was seen. The analysis of specificity and sensitivity in the detection ALDH1A1 gene expression showed that the detection of ALDH1A1 had a high accuracy based on AUC which was bigger than 0.70, suggested that the detection of above gene had an impact in early prognosis of cervical cancer. we can infer ALDH1A1 expression differences could become cervical cancer early warning markers. **Conclusion**　ALDH1A1 can be used as cervical cancer stem cell markers. The up－regulation of ALDH1A1 at the transcriptional and translational level was closely associated with the development of cervical cancer in Uighur women, and ALDH1A1 may become a molecular marker for the diagnosis and prognosis of CSCC.

Key words　ALDH1A1; Cervical cancer; Quantitative RT－PCR; Immunohistochemistry

---

基金项目：新疆维吾尔自治区青年科学基金资助项目（2017D01C139）

作者单位：830001　乌鲁木齐，新疆维吾尔自治区人民医院临床医学研究中心（热孜宛古丽·约麦尔，吴卫东），妇产科门诊（吐尔逊古丽·海木都拉）；830011　乌鲁木齐，新疆医科大学基础医学院形态中心（迪拉热·力迪甫）；830054　乌鲁木齐，新疆医科大学基础医学院生化教研室（吾尼且木·吐拉克）；830011　乌鲁木齐，新疆医科大学 2011 协同创新中心重点实验室（阿布力孜·阿卜杜拉）
通讯作者：吴卫东，研究员，电子信箱：xjwudong@126.com

宫颈癌是危害妇女健康的最常见的恶性肿瘤之一，严重威胁着妇女身心健康和生命。宫颈癌的早发现、早诊断、早治疗是有效治疗提高其生活质量的关键，与其他恶性肿瘤一样，转移和复发的问题制约着宫颈癌治疗的效果和预后，尤其是中晚期的患者，严重影响患者和生活质量和寿命。近期研究表明，肿瘤发生，转移和复发可能是由为数不多的肿瘤干细胞不断自我更新以及繁衍而维持的[1]。乙醛脱氢酶1(aldehydedehydrogenase 1，ALDH1)是将细胞内乙醛氧化为乙酸的细胞溶质酶，催化细胞内乙醛氧化为乙酸，参与多种组织的分化与基因表达，在正常干细胞与肿瘤干细胞生长和分化的中起重要作用[2,3]。有研究发现，乙醛脱氢酶超家族中，ALDH1A1 亚型的活化与多种肿瘤干细胞密切相关[4,5]。但是，目前 ALDH1A1 在新疆维吾尔族妇女宫颈病变组织中的表达及其在宫颈癌发生、发展中的作用尚不清楚。因此本研究应用荧光定量 RT－PCR、免疫组织化学等方法研究 ALDHAl 基因在转录和蛋白水平上的表达变化，并分析其与宫颈病变进程的关系，进一步探讨该基因的表达变化在宫颈癌发生、发展中的作用。

材料与方法

1. 临床标本：本研究通过了新疆医科大学伦理委员会的审核与监督，临床科室与患者均已签署知情同意书。本研究与新疆医科大学第三附属医院妇科合作，在 2011 年 10 月～2013 年 7 月间，收集病理确诊的宫颈癌、癌前病变患者及正常对照宫颈组织标本 58 例，其中有 20 例宫颈癌、18 例 CIN Ⅱ或Ⅲ和 20 例正常对照组织。在外科手术或常规宫颈活检后，组织标本离体约 30min，分装和液氮速冻后，－80℃冰箱(至 6 个月)或液氮生物组织标本库保存(长期)，为组织 RNA 提取和定量 RT－PCR 分析备用。为了免疫组织化学分析，与第一附属医院病理科合作，选择石蜡包埋组织标本库资源，采用病理回顾的方式，病理科医师对宫颈癌、癌前病变和正常对照组织切片进行阅片检查，挑选了宫颈癌及对照组织标本 75 例，其中有 40 例宫颈癌、16 例 CINⅡ和Ⅲ及 19 例正常对照标本。患者年龄为 29～63 岁，中位年龄为 45.5 岁。由于临床分期Ⅰa～Ⅱa 期患者接受根治性手术，收集均为Ⅱa 期或之前的手术标本，其临床分期以国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics，FIGO)制定的标准为依据。在病例分组方面，正常对照为一组，CINⅡ和Ⅲ患者合并为一组，临床分期Ⅰa～Ⅱa 期患者为一组。此外，排除了 CIN 和宫颈癌患者同时患有其他良、恶性肿瘤或其他相关疾病可能，而正常对照容许伴有妇科系统良性肿瘤，如子宫平滑肌瘤。

2. 主要试剂与仪器设备：人类 ALDH1A1 多克隆抗体(兔抗人)和免疫组织化学 SP 法试剂盒购自美国 Abcam 公司或北京中衫金桥公司、RNA 提取试剂盒(德国 Qiagen 公司)、Agarose 琼脂糖粉购自美国 Invitrogen 公司、反转录试剂(美国 Fermentas 公司)、实时荧光定量 PCR 试剂(日本 TaKaRa 公司)。实时荧光聚合酶链反应(PCR)仪(美国应用生物系统公司 Prism7500)、高速低温离心机(德国 Beck mann 公司)、核酸/蛋白快速测定仪(美国 GE 公司)、梯度 PCR 仪(美国 Bio_Rad 公司)、核酸凝胶成像系统(Gel Doc XR，美国 Bio_Rad 公司)等。

3. 研究方法：(1)总 RNA 的提取：取新鲜冷冻组织 30～50 mg，在液氮冷冻状态下碾碎后，利用 RNeasy MiniKit 制备组织 RNA，并经 RNA 定量和电泳质检，保存于－80℃冰箱。(2)实时定量 RT－PCR 方法：取 1 μg 组织 RNA，利用 RevertAid First Strand cDNA Synthesis kit 试剂，合成 cDNA，具体操作参照试剂盒说明书。根据 ALDH1Al mRNA 序列和在线引物设计软件(Genbank 数据库)，设计其特异性引物，并依托日本 TaKaRa 公司合成引物(上游引物：5′－TTGTCCAGCCCACAGTGTTCTC－3′；下游引物：5′－TGTCTTTGGTAAACACTCCTGCTGA－3′)，并将 β－actin 基因设为对照(上游引物 5′－GGGAACGAAATAAACTAGCAGCA－3′；下游引物：5′－AGCACAAACTCCAGACGTTCC－3′)。以合成的 cDNA 为模板，并以 β－actin 为内参照，进行 PCR 扩增。分别取 SYBR Premix Ex TaqTM 12.5μl，cDNA 模板 1μl，上下游引物各 0.6μl 置于 PCR 管中，并加 ddH_2O 10.3μl 补足体系至 25μl，混均，短暂离心后置于 PCR 仪上，95℃ 3min，94℃ 10s，55～60℃ 30s，40 个循环。结果判定：根据标准品建立标准曲线，iQ5 软件会根据每个基因的标准曲线和每个待测样品的 Ct 值(阈值循环数，Threshold Cycle)为每个样品计算出 SQ 值(起始量，starting quantity，SQ)，即为该候选基因在该样品中的相对转录水平。以 β－actin 为内参基因，对每个待测样品的候选基因进行标准化处理，得到其标准化的相对转录水平。表达水平(相对表达量)＝目的基因的起始量/内参基因的起始量。(3)免疫组织化学法检测 ALDH1A1 蛋白表达：取石蜡包埋组织，制作厚度为 4μm 的组织切片，经常规脱蜡、水化和加

热法(微波)抗原修复。然后,以 H_2O_2 阻断内源性过氧化物酶活性,滴加 ALDH1A1 多克隆抗体(兔抗人,1:50稀释),4℃ 冰箱过夜。次日,滴加通用二抗(PV9000 Immuno - Bridge,英国 GBI 公司)各步间隔 PBS 缓冲液冲洗 10min。DAB 显色,苏木素复染,常规脱水、透明封片。以磷酸盐缓冲液(PBS)代替 ALDH1A1 抗体作为阴性对照。结果判断:分别由两名有经验的病理科医师盲法阅片,以阳性细胞数和染色强度为判断标准。ALDH1A1 蛋白质阳性反应产物位于细胞核,呈淡黄色至棕褐色颗粒。染色强度以多数细胞呈现的染色特性计分:不显色或显色不清为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。每张病理切片光学显微镜下全视野观察,按阳性细胞数在细胞质中所占比例分为 4 个分值评分,其中染色细胞数 <5% 视为 0 分,5% ~25% 为 1 分,26% ~75% 为 2 分,>75% 为 3 分。综合积分按以下公式计算:综合积分 =(染色细胞分数 + 染色强度分数)/2,积分 <0.5 为阴性,0.5(1.5 为弱阳性,1.5 ~2.5 为中等阳性,>2.5 为强阳性。

4. 统计学方法:应用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计分析处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较用方差分析,两两比较用 *Dunnett - t* 检验;等级资料用秩和检验,多组间比较用 *Kruskall - Wallis* 检验,两两比较用 *Mann - Whitney U* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1. 宫颈病变组织内 ALDH1A1 基因转录表达水平的定量 RT - PCR 分析:本研究成功构建了 β - actin 和 ALDH1A1 的标准曲线,且所构建的标准曲线均处于或接近于最优范围,溶解曲线均显示为单一峰(图 1、图 2),证明了本研究定量 RT - PCR 实验的可行性及结果的准确性与可靠性。对 ALDH1A1 基因在不同宫颈组织标本中的的 mRNA 表达水平进行定量RT - PCR 检测后,使用单因素方差分析计算了组间差异水平(表 1)发现,随着宫颈病变进程,上述基因的表达水平上调并有统计学意义($P < 0.05$),见图 3。宫颈炎组织,CIN Ⅱ ~ Ⅲ 和 CSCC 3 组组间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

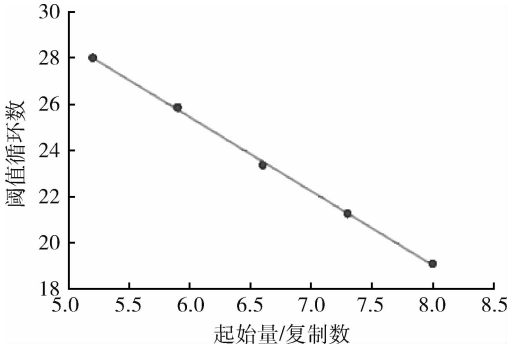


图 1　ALDH1A1 的 PCR 标准曲线

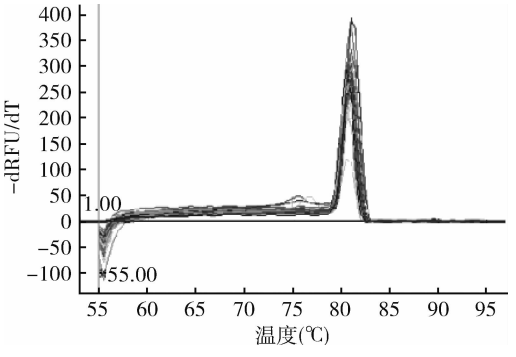


图 2　ALDH1A1 的 PCR 溶解曲线

表 1　不同宫颈病变组织之间的 ALDH1A1 基因 mRNA 表达水平分析($\bar{x} \pm s$)

组别	n	mRNA 表达水平	单因素方差分析(ANOVA)			
			F		P	
NC 组	20	0.458 ±0.347			–	–
CIN Ⅱ ~ Ⅲ组	18	1.076 ±0.855	10.943	0.000	0.031 *	–
CSCC 组	20	1.733 ±0.968			0.000 #	0.022 Δ

CIN Ⅱ ~ Ⅲ组与 NC 组比较,* $P < 0.05$;CSCC 组与 NC 组比较,# $P < 0.05$;CSCC 组与 CIN Ⅱ ~ Ⅲ组比较,Δ $P < 0.05$

2. ALDH1A1 蛋白在维吾尔族妇女宫颈病变组织中表达:采用免疫组化(SP)法检测不同宫颈病变组织内 ALDH1A1 蛋白表达,发现 ALDH1A1 阳性染色主要位于细胞核中,呈棕黄色颗粒。在宫颈癌组织中,ALDH1A1 蛋白在细胞核中呈强阳性,随着宫颈炎到宫颈癌的发展,ALDH1A1 蛋白表达水平或阳性率逐渐升高(分别为 36.8%、50.0%、77.5%),即 CSCC 组织 > CIN Ⅱ ~ Ⅲ > 宫颈炎组织,3 组间总体差异有统计学意义($P < 0.01$)。通过不同宫颈组织 ALDH1A1蛋白表达水平的两两比较分析,发现 CSCC 组织的 ALDH1A1 蛋白表达水平与 CIN Ⅱ ~ Ⅲ或宫颈炎组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),但CIN Ⅱ ~

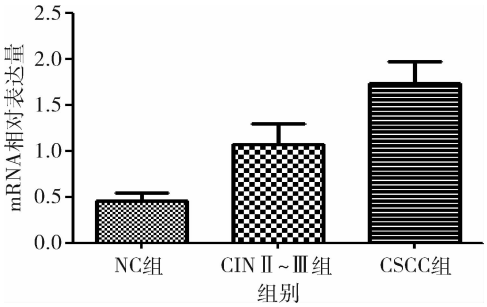


图 3　宫颈病变组织中 ALDH1A1 的表达水平变化

Ⅲ与宫颈炎组比较差异无统计学意义(表 2、图 3、图 4)。

3. ALDH1A1 基因表达水平对宫颈癌预警的敏感度、特异性、准确度检测:利用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计分析处理,以上基因表达水平对宫颈癌预警的敏感度(sensitivity)、特异性(specificity)、准确度进行分析根据 ROC 曲线(图 5)发现,ALDH1A1 基因的曲线下面积(AUC) = 0.823,说明以上基因检测的诊断准确度高,有一定的预警价值。

表 2　各组宫颈病变组织中 ALDH1A1 蛋白表达水平

组别	n	ALDH1A1 蛋白				阳性率	χ^2(H)	P
		−	+	+ +	+ + +	(%)		
NC 组	19	12	4	3	0	36.8		0.000*
CIN Ⅱ ~ Ⅲ组	16	8	3	4	1	50.0	17.8	0.179#
CSCC 组	40	9	0	21	10	77.5		0.000# 0.047Δ

* 多组间秩和检验,$P<0.01$;# 宫颈炎为对照,两两比较;Δ CSCC 组与 CIN Ⅱ ~ Ⅲ组比较

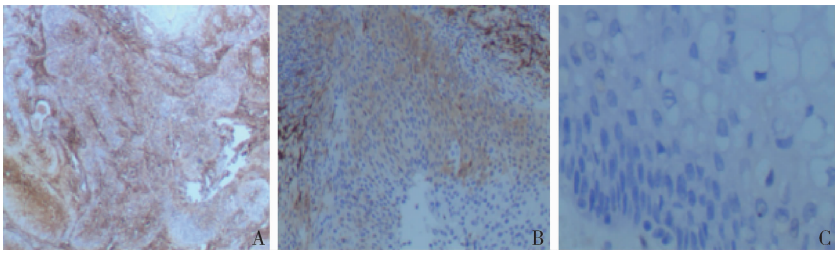


图 4　不同宫颈病变组织中的 ALDH1A1 蛋白表达水平免疫组织化学分析(×200)

A. CSCC 组(宫颈癌组织)ALDH1A1 蛋白呈强阳性表达;B. CIN Ⅱ ~ Ⅲ组织中 ALDH1A1 蛋白呈弱阳性表达;C. NC 组(宫颈炎组织) ALDH1A1 蛋白表达缺失

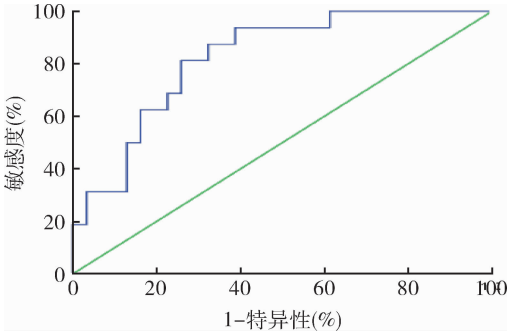


图 5　ALDH1A1 基因的 ROC 曲线

讨　　论

宫颈癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,在全球女性恶性肿瘤发生率中位居第 2 位,仅次于乳腺癌[6]。据调查,新疆肿瘤临床病例中,宫颈癌患者比率超过 20%,其中维吾尔族妇女患者可能占 70%[7]。肿瘤干细胞学说的认为,正因为肿瘤患者体内存在肿瘤干细胞,才导致了肿瘤治疗后的复发和转移。可见,认识到肿瘤组织内干细胞增殖、生长和基因表达调控水平变化,可以为揭示肿瘤病因、早期诊断和临床治疗提供依据。

乙醛脱氢酶 1A1(ALDH1A1),为乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenases, ALDHs) 基因超家族成员之一,定位在人类 9 号染色体长臂 21 区 13 亚区上。它是近年来新发现的正常干细胞及肿瘤干细胞的功能标记蛋白,作为胚胎干细胞内关键转录因子,在维持胚胎干细胞自我增殖及全能性中起关键作用。目前以 ALDH 为标记蛋白已从多种实体瘤中分离鉴定出肿瘤干细胞,包括乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌、胰腺癌等[8~11]。以 ALDH1 为标记筛选获得的宫颈癌细胞亚群具有促进肿瘤细胞增殖、分化及自我更新的肿瘤干细胞特性。因此推测 ALDH1A1 在宫颈癌发生、发展中可能发挥癌基因的作用。ALDH1A1 表达与肺

癌、膀胱癌和结肠癌等多种肿瘤的发生有关系密切，其表达水平越高，肿瘤患者预后越差[12~14]。Yao 等[15]研究发现，ALDH1 在正常的宫颈上皮中不表达，但在宫颈癌组织中表达增高，而且在转移的淋巴结中 ALDH1 也呈高表达状态，提示 ALDH1 的高表达可能与肿瘤的转移相关，与本研究结果基本一致。

本课题研究显示，随着正常宫颈组织（宫颈炎）发展至癌前病变（CIN）或宫颈癌（CSCC），ALDH1A1 基因的转录表达水平逐步上调，在 CSCC、NC 和 CIN 三者间比较差异均有统计学意义（$P<0.05$），说明该基因的表达上调与宫颈癌的发生、发展有密切关系。免疫组织化学结果显示，ALDH1A1 蛋白的表达主要定位于细胞核，随着宫颈病变的发展，ALDH1A1 蛋白在宫颈炎、CIN 及宫颈癌组织中的阳性率逐渐升高呈上调趋势，即 ALDH1A1 蛋白在 CSCC 组织中有较强的表达，在 CIN 组织中呈弱阳性表达，而宫颈炎在组织中弱表达或表达缺失，CSCC 与 CIN 或宫颈炎组织之间差异有统计学意义，但是 CIN 与宫颈炎组织之间比较，差异均无统计学意义。为评价荧光定量 RT－PCR 结果的可靠性和准确度，进行肿瘤干细胞标志物对宫颈癌预警的敏感度和特异性分析，通过 ROC 曲线分析发现，ALDH1A1 基因的敏感度和特异性都很高，且 AUC（曲线下面积）为 0.7～0.9，说明此基因的检测对宫颈癌的诊断能力和准确性高，漏诊和误诊率很低，诊断效果最佳。因此，ALDH1A1 基因、蛋白可能是宫颈炎发展至宫颈原位癌、宫颈良性肿瘤或恶性肿瘤进程的分子标志物。

总之，肿瘤的发生与发展是一个多阶段而复杂的病变过程，伴有多种抑癌基因的失活、原癌基因激活、多种环境因素的刺激等一系列因素引起的基因表达调控异常，其中一系列基因的上调表达或激活可能是关键[16~18]。通过本研究发现，随着宫颈病变进程 ALDH1A1 基因转录水平上调及蛋白表达升高，提示其作为癌基因或肿瘤干细胞标记参与宫颈癌的发生与发展。因此猜测 ALDH1A1 过表达促进了宫颈癌干细胞的增殖，进一步加速了正常宫颈组织向宫颈癌组织的转化。高危性 HPV 持续感染是宫颈癌发生的首要因素，进一步探讨 ALDH1A1 表达上调对 HPV 感染的依存关系，将对宫颈癌的临床治疗具有重要意义。

参考文献

1 Alhajj M, Clarke MF. Self－renewal and solid tumor stem cells[J]. Onco gene, 2004, 23(43): 7274－7282

2 Pearce DJ, Taussig D, Simpson C, *et al*. Characterization of cells with a high aldehyde dehydrugenase activity from cord blood and a－cute myeloid leukemia samples[J]. Stem Cell, 2005, 23(6): 752－760

3 Hess DA, Wirthlin L, Craft TP, *et al*. Selection based on CDl33 and high aldehyde dehydrogenase activity isolates long term reconstituting human hemat opeietic stem cells[J]. Blood, 2006, 107(5): 2162－2169

4 Yassin FZ. Aldehyde dehyderogenase(ALDHl A1) delineating the normal and cancer stem cells in spectral lung lesions: An immunohistochemieal appraisal[J]. Pathol Res Pract, 2016, 212(5): 398－409

5 Huang EH, Hynes MJ, Zhang T, *et al*. Aldehyde dehydrogenase1 is a marker for normal and malignant human colonic stem cells(SC) and tracks SC overpopulation during colon tumorigenesis[J]. Cancer Res, 2009, 69(8): 3382－3389

6 Dahl C, Guldberg P. DNA methylation analysis techniques [J]. Biogerontology, 2003, 4(4): 233－250

7 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

8 Ginestier C, Hur MH, Charafe－Jauffret E, *et al*. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome[J]. Cell Stem Cell, 2007, 1(5): 555－567

9 Van den Hoogen C, Van der Horst G, Cheung H, *et al*. High aldehyde dehydrogenase activity identifies tumor－initiating and metastasis－initiating cells in human prostate cancer[J]. Cancer Res, 2010, 70(12): 5163－5173

10 Liu SY, Zheng PS. High aldehyde dehydrogenase activity identifies cancer stem cells in human cervical cancer [J]. Oncotarget, 2013, 4(12): 2462－2475

11 Kim MP, Fleming JB, Wang H, *et al*. ALDH activity selectively defines an enhanced tumor－initiating cell population relative to CD133 expression in human pancreatic adenocarcinoma[J]. PLoS One, 2011, 6(6): 206－216

12 Jiang F, Qiu Q, Khanna A, *et al*. Aldehyde dehydrogenase 1 is a tunlor stem cell－associated marker in lung cancer[J]. Mol Cancer Res, 2009, 7(3): 330－338

13 Su Y, Qiu Q, Zhang X, *et al*. Aldehyde dehydrogenase 1 A1－posi－tive cell population is enriched in tumor－initiating cells and associ－ated with progression of bladder cancer[J]. Cancer Epidemiol Bi－omarkers Prev, 2010, 19(2): 327－337

14 Carpentino JE, Hynes MJ, Appelman HD, *et al*. Aldehyde dehydrogenase expressing colon stem cells contribute to tumorigenesis in the transition from colitis to cancer [J]. Cancer Res, 2009, 69(20): 8208－8215

15 Yao T, Chen Q, Zhang B, *et al*. The expression of ALDH1 in cervical carcinoma[J]. Med Sci Monit, 2011, 17(8): HY21－23

16 AL－Mayoue S M. Loss－of function variant in DNASE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus[J]. Nat Genet, 2011, 43(12): 1186－1188

17 沈娅，朱长虹，张月梅，等. 卵巢上皮肿瘤组织 Fas、Angs、E－cad 的表达水平及意义分析[J]. 医学分子生物学, 2005, 2(6): 413－417

18 王永平，吴翠环. 新的抑癌基因 Tslc1 研究进展[J]. 医学分子生物学, 2005, 2(4): 314－316

（收稿日期：2017－04－21）
（修回日期：2017－05－07）