

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.30.006

文章编号: 1005-8982(2018)30-0026-06

临床研究·论著

## 肿瘤标志物、PTTG、VEGFR-3及血流参数 在宫颈病变中的价值\*

吉洁<sup>1</sup>, 申兴斌<sup>2</sup>, 韩冰<sup>3</sup>, 张玉娟<sup>3</sup>, 马志君<sup>4</sup>

(承德医学院附属医院 1. 南院区病案室, 2. 病理科, 3. 妇科, 4. 神经外科,  
河北承德 067000)

**摘要:** **目的** 探讨肿瘤标志物、垂体瘤转化基因(PTTG)、血管内皮生长因子受体3(VEGFR-3)及血流动力学指标在宫颈良恶性病变患者中的表达及临床意义。**方法** 选取2012年3月-2016年2月该院收治且经病理确诊的98例宫颈病变患者的临床资料。所有患者术中均留取宫颈组织标本,入院后均采集血样,采用免疫组织化学法测定PTTG、VEGFR-3表达情况,并测定血清鳞状细胞癌抗原(SCC)、糖类抗原19-9(CA199)、糖类抗原125(CA125)水平,检测微血管密度(MVD)。采用多普勒超声测定收缩期峰值血流速度(PSV)、舒张末血流速度(EDV)及血管阻力指数(RI),分析宫颈良恶性病变患者上述指标的表达情况及临床意义。**结果** ①慢性宫颈炎患者SCC、CA199及CA125水平均低于宫颈上皮内瘤样病变(CIN)患者与宫颈浸润癌患者( $P < 0.05$ ),CIN患者上述水平低于宫颈浸润癌患者( $P < 0.05$ );②CIN、宫颈浸润癌PTTG、VEGFR-3表达阳性率高于慢性宫颈炎( $P < 0.05$ ),宫颈浸润癌PTTG、VEGFR-3表达阳性率高于CIN( $P < 0.05$ );③慢性宫颈炎MVD低于CIN、宫颈浸润癌( $P < 0.05$ ),CIN MVD低于宫颈浸润癌( $P < 0.05$ );④CIN、宫颈浸润癌PSV、EDV均高于慢性宫颈炎( $P < 0.05$ ),RI低于慢性宫颈炎( $P < 0.05$ ),宫颈浸润癌PSV、EDV高于CIN,RI低于CIN( $P < 0.05$ )。 **结论** 宫颈浸润癌患者血清肿瘤标志物表达水平高,癌组织PTTG、VEGFR-3阳性率高、MVD高,血流速度快、血管阻力低,与宫颈良性病变患者有差异。

**关键词:** 宫颈癌;垂体瘤转化基因;血管内皮生长因子受体-3;肿瘤标志物;微血管密度

**中图分类号:** R446.1

**文献标识码:** A

## Prognostic significance of PTTG, VEGFR-3 and hemodynamic index in cervical lesions\*

Jie Ji<sup>1</sup>, Xing-bin Shen<sup>2</sup>, Bing Han<sup>3</sup>, Yu-juan Zhang<sup>3</sup>, Zhi-jun Ma<sup>4</sup>

(1. Department of Medical Record, the Southern Branch of the Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei 067000, China; 2. Department of Pathology, 3. Department of Gynecology, 4. Department of Neurosurgery, the Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei 067000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression and clinical significance of tumor markers, pituitary tumor transforming gene (PTTG), vascular endothelial growth factor receptor -3 (VEGFR-3) and hemodynamic indexes in patients with benign or malignant cervical lesions. **Methods** Totally 98 patients with pathologically confirmed cervical lesions were admitted into our hospital from March 2012 to February 2016 and were involved in this study. Cervical tissues and blood samples of all patients were collected. The expressions of PTTG and VEGFR-3 were determined by Immunohistochemistry. Levels of serum squamous cell carcinoma antigen (SCC), carbohydrate

收稿日期: 2018-04-01

\* 基金项目: 河北省承德市科技局项目 (No: 201121053)

[通信作者] 马志君, E-mail: mzj9339@sina.com

antigen 19-9 (CA199), carbohydrate antigen 125 (CA125), microvessel density (MVD), peak systolic velocity (PSV), end diastolic velocity (EDV) and vascular resistance index (RI) were identified. Clinical significance of above-mentioned indexes in patients with benign or malignant lesions were analyzed. **Results** Levels of SCC, CA199 and CA125 in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) were increased compared with those in patients with chronic cervicitis ( $P < 0.05$ ), while those were downregulated when compared with patients with invasive cervical carcinoma ( $P < 0.05$ ). The positive expression rates of PTTG and VEGFR-3 in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) were increased compared with those in patients with chronic cervicitis ( $P < 0.05$ ), while those were downregulated when compared with patients with invasive cervical carcinoma ( $P < 0.05$ ). MVD, PSV and EDV in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) were upregulated compared with those in patients with chronic cervicitis ( $P < 0.05$ ), while those were decreased when compared with patients with invasive cervical carcinoma ( $P < 0.05$ ). However, RI decreased in patients with CIN when compared with patients with chronic cervicitis ( $P < 0.05$ ), while that was increased when compared with patients with invasive cervical carcinoma. **Conclusion** Patients with invasive cervical carcinoma experience increased levels of serum cancer markers, positive rates of PTTG and VEGFR, MVD, fast blood flow and decreased vascular resistance, which may be potential prognostic biomarkers.

**Keywords:** cervical cancer; pituitary tumor transforming gene; vascular endothelial growth factor receptor-3; tumor markers; microvessel density

宫颈癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤, 发病率仅次于乳腺癌。其发病年龄趋向年轻化、病死率高, 易发生转移, 严重威胁女性生殖健康<sup>[1]</sup>。宫颈癌早期症状不典型, 大部分就诊时已进展至中晚期, 错失最佳治疗时机。一般认为, 宫颈癌的发生及进展为持续性病变的过程(包括不典型增生-原位癌-早期浸润癌-浸润癌)。自宫颈上皮内瘤样病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)发展至宫颈癌浸润癌时间约为 6、7 年<sup>[2]</sup>, 早期检出 CIN 为防治宫颈病变进展为宫颈癌的关键途径。而肿瘤发病为多基因、多因素共同作用的过程(包括原癌基因激活、抑癌基因丧失活性及 DNA 修复基因缺陷等)。垂体瘤转化基因(pituitary tumor-transforming gene, PTTG)系自大鼠 GH4 垂体细胞内分离的原癌基因<sup>[3]</sup>, 其在组织增殖、转化及肿瘤发生等过程中均有重要作用。且在子宫内膜、肾上腺及卵巢等肿瘤中均呈高表达状态, 而在胸腺、睾丸以外正常组织中表达水平极低<sup>[4]</sup>。血管内皮生长因子受体 3 (vascular endothelial growth factor receptor-3, VEGFR-3) 则为最早发现淋巴管特异性调控受体, 主要表达与淋巴管内皮及受损血管内皮中, 同时也表达于血管内皮形成初期阶段、新生血管内皮及肿瘤细胞内, 参与血管内皮生长因子 C (vascular endothelial growth factor C, VEGF-C) 信号转导及淋巴管内皮细胞增殖、分化等过程<sup>[5]</sup>。而微血管密度(microvascular density, MVD)及血流动力学指标则反映肿瘤新生血管生成及血流灌注的重要指标<sup>[6]</sup>, 可作为评估宫颈病变进展的依据。基于此, 为探讨肿瘤标志物、PTTG、

VEGFR-3 及血流动力学指标在宫颈良恶性病变中的表达及临床意义, 现对该院收治的 98 例宫颈病变患者的临床资料进行回顾性分析, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

前瞻性研究 2012 年 3 月-2016 年 2 月该院收治且经病理确诊的 97 例宫颈病变患者的临床资料。慢性宫颈炎患者 20 例。年龄 23 ~ 54 岁, 平均  $(42.6 \pm 5.4)$  岁; 均为患子宫脱垂、子宫腺肌瘤或子宫肌瘤在该院行子宫切除术者, 无其他内科合并症, 术后均经病理确诊为慢性宫颈炎。CIN 47 例。年龄 26 ~ 59 岁, 平均  $(44.3 \pm 6.2)$  岁, 均为该院接受子宫切除术或宫颈锥切术病例, 无内科合并症, 术后经病理证实为 CIN。其中 CIN I 级 20 例, II 级 13 例, III 级 14 例。宫颈浸润癌患者 30 例。年龄 27 ~ 63 岁, 平均  $(47.6 \pm 7.1)$  岁, 均行子宫癌根治术或全子宫切除术, 术前均未进行放化疗, 术后经病理确诊, 国际妇产科联盟宫颈癌分期 (FIGO) I 期 10 例, II 期 13 例, III 期 7 例; 分化程度: 高中分化 20 例, 低分化 11 例, 有淋巴结转移 17 例; 所有病例均有石蜡标本及外周血标本存档; 入院后均完成超声检查, 有明确血流动力学检查资料; 无其他部位原发恶性肿瘤; 既往无宫颈手术史; 且病例资料完整。

### 1.2 主要试剂及仪器

兔抗人 PTTG 多克隆抗体、兔抗人 VEGFR-3 多克隆抗体、鼠抗人 D2-40 单克隆抗体(购自北京中

杉金桥生物技术有限公司), 免疫组织化学 Max Vision 试剂盒、DAB 显色试剂盒 (购自福州迈新生物技术开发有限公司), 西门子 Compact-XP 全自动电化学发光仪及配套试剂盒 (购自德国西门子公司), 立鹤电热恒温箱 (山东潍坊医疗器械厂), 低温冰箱 (青岛海尔电器股份有限公司), BX40F4 显微镜及照相系统 (日本 Olympus 公司), 自动脱水机、旋转式切片机 (英国 Shandon Thermo 公司), 彩色多普勒超声诊断仪 (美国 GE 公司)。

### 1.3 方法

①肿瘤标志物水平测定: 取血液标本, 离心后分离血清备用, 采用全自动电化学发光及配套试剂盒、校准液及质控品, 应用电化学发光法测定所有患者血清血清鳞状细胞癌抗原 (squamous cell carcinoma, SCC)、糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA199)、糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125) 水平。② PTTG、VEGFR-3、MVD 测定: 采用免疫组织化学法, 取病理蜡块, 常规切片, 厚度  $5\ \mu\text{m}$ , 电热恒温箱高温 ( $80\ ^\circ\text{C}$ ) 烘烤 50 min, 常规脱蜡至水, 磷酸盐缓冲溶液 (phosphate buffer saline, PBS) 冲洗 3 次, 每次 5 min, 滴入 3% 过氧化氢清除内源性过氧化物酶活性, 蒸馏水冲洗, PBS 冲洗 3 次  $\times 5\ \text{min}$ , 加热至沸腾, 热抗原修复, 室温冷却, PBS 冲洗 3 次, 每次 5 min, 加正常山羊血清,  $37\ ^\circ\text{C}$  孵育 0.5 h, 滴加一抗 (兔抗人 PTTG 多克隆抗体、兔抗人 VEGFR-3 多克隆抗、鼠抗人 D2-40 单克隆单体)  $50\ \mu\text{l}$  于载玻片,  $4\ ^\circ\text{C}$  冰箱孵育过夜, PBS 冲洗 3 次, 每次 5 min, 加入生物素标记二抗 (酶标羊抗鼠 / 兔免疫球蛋白 G 复合物), 室温孵育 0.5 h, PBS 冲洗 3 次, 每次 5 min, DAB 显色 5 min 后终止, 蒸馏水冲洗, 苏木素复染, 二甲苯透明, 封片, 镜下观察。③血流动力学测定: 所有患者 (非月经期) 术前 1 周均采用 Logiq S6 型彩色多普勒超声诊断仪 (美国 GE 公司) 检查血流动力学, 常规探查腹部后取截石位, 探头套避孕套, 涂耦合剂, 缓慢置入阴道内, 观察内部血流状况, 连续监测 3 个稳定周期, 记录收缩期峰值血流速度 (peak systolic velocity, PSV)、舒张末期血流速度 (end diastolic velocity, EDV) 及血管阻力指数 (resistance index, RI)。

### 1.4 免疫组织化学结果判定

PTTG、VEGFR 阳性表达定位于细胞浆内, 呈棕黄色, 选取 5 个高倍视野, 观察其阳性表达情况, 以阳性细胞所占比例及染色强度进行评分。阳性细胞所占比

例为 1 分:  $<25\%$ ; 2 分:  $25\% \sim 50\%$ ; 3 分:  $>50\%$ 。染色轻度: 0 分为不着色; 1 分: 浅棕黄色; 2 分: 棕黄色; 3 分: 棕褐色。染色结果 (阳性细胞所占比例评分  $\times$  染色强度评分): 阴性 (-) 为 0 分; 弱阳性 (+): 1、2 分; 中度阳性 (++) : 3、4 分; 强阳性 (+++):  $>4$  分。D2-40 阳性表达定位于内皮细胞膜及胞浆、参照 Weidner 标准<sup>[7]</sup>, 选取肿瘤微血管数量丰富区域作为观察区, 重复选取 5 个视野, 取均值。

### 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 计数资料采用  $\chi^2$  检验, 计量资料采用  $t$  检验, 多组比较进行方差分析, 组内行 LSD- $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同类型宫颈病变患者肿瘤标志物水平比较

慢性宫颈炎、CIN 及宫颈浸润癌患者 SCC、CA199 及 CA125 水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。慢性宫颈炎患者 SCC、CA199 及 CA125 水平均低于 CIN 与宫颈浸润癌患者 ( $P < 0.05$ ); CIN 患者 SCC、CA199 及 CA125 水平低于宫颈浸润癌患者 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 不同类型宫颈病变患者 PTTG、VEGFR-3 表达阳性情况比较

慢性宫颈炎、CIN 及宫颈浸润癌患者 PTTG、VEGFR-3 表达阳性率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。CIN、宫颈浸润癌患者 PTTG、VEGFR-3 表达阳性率高于慢性宫颈炎患者 ( $P < 0.05$ ); 宫颈浸润癌患者 PTTG、VEGFR-3 表达阳性率高于 CIN 患者 ( $P < 0.05$ )。见表 2 和图 1、2。

表 1 不同类型宫颈病变患者肿瘤标志物水平比较  
( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                | SCC/ (ng/ml)            | CA199/ (u/ml)            | CA125/ (u/ml)            |
|-------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 慢性宫颈炎组 ( $n=20$ ) | $1.15 \pm 0.14$         | $10.11 \pm 3.79$         | $13.06 \pm 5.14$         |
| CIN 组 ( $n=47$ )  | $3.21 \pm 1.44^{1)}$    | $15.22 \pm 5.26^{1)}$    | $20.89 \pm 7.88^{1)}$    |
| 宫颈浸润癌组 ( $n=30$ ) | $11.08 \pm 3.17^{1)2)}$ | $48.39 \pm 10.27^{1)2)}$ | $46.51 \pm 11.02^{1)2)}$ |
| $F$ 值             | 23.987                  | 32.935                   | 24.785                   |
| $P$ 值             | 0.000                   | 0.000                    | 0.000                    |

注: 1) 与慢性宫颈炎比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与 CIN 比较,  $P < 0.05$

表 2 不同类型宫颈病变患者 PTTG、VEGFR-3 表达阳性情况比较

| 组别            | PTTG/例 |    |    |     | PTTG 阳性率 /%           | VEGFR-3/例 |    |    |     | VEGFR-3 阳性率 /%        |
|---------------|--------|----|----|-----|-----------------------|-----------|----|----|-----|-----------------------|
|               | -      | +  | ++ | +++ |                       | -         | +  | ++ | +++ |                       |
| 慢性宫颈炎组 (n=20) | 20     | 0  | 0  | 0   | 0.00                  | 14        | 6  | 0  | 0   | 30.00                 |
| CIN 组 (n=47)  | 22     | 10 | 14 | 1   | 53.19 <sup>1)</sup>   | 18        | 10 | 14 | 5   | 61.70 <sup>1)</sup>   |
| 宫颈浸润癌组 (n=30) | 8      | 4  | 13 | 6   | 74.19 <sup>1)2)</sup> | 1         | 2  | 13 | 15  | 96.77 <sup>1)2)</sup> |
| $\chi^2$ 值    |        |    |    |     | 10.291                |           |    |    |     | 22.830                |
| P 值           |        |    |    |     | 0.005                 |           |    |    |     | 0.000                 |

注: 1) 与慢性宫颈炎比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与 CIN 比较,  $P < 0.05$

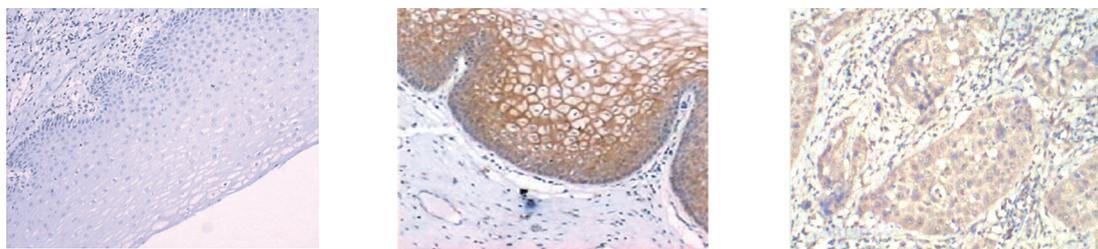


图 1 不同类型宫颈病变患者 PTTG 表达 (SP × 200)



图 2 不同类型宫颈病变患者 VEGFR-3 表达 (SP × 200)

### 2.3 不同类型宫颈病变患者 MVD、PSV、EDV 及 RI 指标比较

慢性宫颈炎、CIN 及宫颈浸润癌患者 MVD、PSV、EDV 及 RI 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。慢性宫颈炎患者 MVD 低于 CIN、宫颈浸润癌患者 ( $P < 0.05$ ),

CIN 患者 MVD 低于宫颈浸润癌患者 ( $P < 0.05$ )。CIN、宫颈浸润癌患者 PSV、EDV 均高于慢性宫颈炎患者 ( $P < 0.05$ ), 而 RI 低于慢性宫颈炎患者 ( $P < 0.05$ ); 宫颈浸润癌患者 PSV、EDV 高于 CIN 患者, 而 RI 低于 CIN 患者 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 不同类型宫颈病变患者 MVD、血流动力学指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别            | MVD                          | PSV/ (cm/s)                   | EDV/ (cm/s)                  | RI                          |
|---------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 慢性宫颈炎组 (n=20) | 7.11 ± 1.67                  | 30.26 ± 7.14                  | 6.82 ± 1.22                  | 1.56 ± 0.44                 |
| CIN 组 (n=47)  | 10.27 ± 1.56 <sup>1)</sup>   | 38.71 ± 7.69 <sup>1)</sup>    | 10.26 ± 2.76 <sup>1)</sup>   | 1.15 ± 0.12 <sup>1)</sup>   |
| 宫颈浸润癌组 (n=30) | 16.33 ± 2.17 <sup>1)2)</sup> | 52.64 ± 10.26 <sup>1)2)</sup> | 16.52 ± 2.89 <sup>1)2)</sup> | 0.67 ± 0.36 <sup>1)2)</sup> |
| F 值           | 39.544                       | 16.878                        | 28.842                       | 16.784                      |
| P 值           | 0.000                        | 0.000                         | 0.000                        | 0.000                       |

注: 1) 与慢性宫颈炎比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与 CIN 比较,  $P < 0.05$

### 3 讨论

宫颈癌是女性常见生殖道恶性肿瘤,近年来发病趋向年轻化<sup>[8]</sup>。人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是引起宫颈癌发病的主要原因,此外性生活提前、不良性行为等均与宫颈癌发病有关<sup>[9]</sup>。随分子生物学技术的发展,癌基因在宫颈癌发生及进展中的作用日益引起临床研究者的关注<sup>[10]</sup>。PTTG系在大鼠垂体肿瘤中克隆出的新型促肿瘤生长及转移原癌基因,定位于5号染色体长臂,与多类肿瘤复发有关<sup>[11]</sup>。PTTG基因包括5个外显子与4个内含子,编码200余个氨基酸,其转录起点位于第一外显子区,存在多个可与转录因子共同作用的核苷酸序列,包含不同反应元件序列及结合位点,而转录因子则可与上述位点共同作用,调节PTTG在不同组织表达情况。研究发现,人体正常卵巢、肝脏、大脑及肾脏等组织,无PTTG表达或表达水平极低,而在胸腺、睾丸等组织则呈高表达<sup>[12]</sup>。DANG等<sup>[13]</sup>对子宫内膜癌患者病理组织PTTG表达情况进行检测发现,其表达水平高于增生子宫内膜组织及正常子宫内膜组织。张红平等<sup>[14]</sup>对晚期卵巢癌患者进行癌基因筛查发现,卵巢癌PTTG呈高表达。但对宫颈病变患者PTTG表达情况尚少见报道。本研究选取慢性宫颈炎、CIN及宫颈浸润癌患者分别检测患者宫颈组织PTTG表达,结果发现,慢性宫颈炎患者未见PTTG阳性表达,而宫颈浸润癌患者PTTG表达阳性率高于CIN,推测PTTG在宫颈癌发病早期即存在异常表达,在患者出现CIN时,PTTG表达增多,大量激活,过度表达促成宫颈癌发病。分析其机制则主要与PTTG可促进c-myc基因转录,影响染色体正常分离,导致异倍体产生,增加组织突变风险,促进肿瘤表型转化有关。其次,PTTG蛋白含碱性区与酸性区,其中酸性区可募集多个细胞内信号分子,传递生长刺激信号至细胞核,激活多类肿瘤基因表达,促进细胞变性。

VEGFR-3则为VEGF-C同源受体,又称作fms样酪氨酸激酶4,多表达于正常组织、胚胎组织淋巴管内皮细胞内,系特异性淋巴管内皮细胞标志物,在传递内皮细胞有丝分裂信号中起关键作用<sup>[15]</sup>。陈晓露等<sup>[16]</sup>发现,VEFR-C与VEGFR-3两者结合可导致受体酪氨酸磷酸化,激活促分裂原活性蛋白激酶通路,引起淋巴管内皮细胞增殖,促进淋巴管生成。有学者进行动物试验发现,小鼠体内接种VEGF-C细胞株可促进肿瘤淋巴管生成<sup>[17]</sup>。李龙等<sup>[18]</sup>研究指出,胃癌、肺癌等

易发生淋巴结转移的实体瘤患者VEGFR-3通常呈高表达,且表达水平与肿瘤浸润程度、淋巴结转移及患者预后存在密切关联。本研究对宫颈病变患者病变组织VEGFR-3表达情况进行检测发现,宫颈浸润癌患者VEGFR-3表达阳性率高于CIN及慢性宫颈炎患者,推测VEGFR-3表达上升,可能增加脉管通透性,促进内皮细胞增殖、转移,提升癌细胞对淋巴管的趋化作用,促进癌细胞播散,导致癌细胞转移至淋巴管。宫颈浸润癌患者MVD及肿瘤标志物水平SCC、CA199及CA125均高于CIN及慢性宫颈炎,且其血流动力学指标PSV、EDV均快于CIN、慢性宫颈炎,RI低于CIN、慢性宫颈炎,提示宫颈浸润癌患者肿瘤标志物水平上调幅度高,MVD上升,新生血管生成增多,同时肿瘤组织血流速度加快,局部血流丰富,且肿瘤新生血管管壁薄,血管网紊乱,管腔不规则扩张,引起动静脉瘘、血管湖形成,导致血流阻力降低。而慢性宫颈炎及CIN患者血管通透性低,血流阻力高,恶性程度低,提示肿瘤血管生成在宫颈组织癌变过程中有其重要作用。

综上所述,宫颈浸润癌患者癌组织PTTG、VEGFR-3阳性表达率高,且肿瘤标志物水平呈高表达,MVD上升、肿瘤新生血管生成多、血流速度快,与宫颈良性病变有差异。推测PTTG、VEGFR-3均可引起宫颈细胞表型改变,促进癌细胞淋巴结转移及新生血管形成,在宫颈癌发病中有其重要的协同效应。

#### 参 考 文 献:

- [1] 林娟娟,王恺,孔丹莉,等.宫颈癌相关肿瘤标记物的研究现状及应用前景[J].现代妇产科进展,2014,23(12):1019-1021.
- [2] 铁炜炜,葛芬芬.宫颈癌及癌前病变患者高危型HPV16感染与HLA-I表达的关系[J].中国现代医生,2017,55(12):66-69.
- [3] 卢丹,钱静,孙飞,等.PI3K、Akt、mTOR、p70S6K基因在宫颈癌变过程中的表达及相关性研究[J].中国现代医学杂志,2015,25(2):46-51.
- [4] 闵玲,钟亮星,陈琳娜,等.血清TSGF、SCC联合检测在宫颈癌诊断中的应用价值[J].实用医学杂志,2014,30(6):898-900.
- [5] 车玉传,苏运钦,温旺荣,等.miR-155-5p在宫颈癌血清中的表达及其对宫颈癌细胞的影响[J].中国病理生理杂志,2013,29(12):2193-2200.
- [6] TANGKA F K, HOWARD D H, ROYALTY J, et al. Cervical cancer screening of underserved women in the United States: results from the national breast and cervical cancer early detection program, 1997-2012[J]. Cancer Causes & Control, 2015, 26(5): 671-686.
- [7] VIIKKI M, PUKKALA E, HAKAMA M. Risk of cervical cancer subsequent to a positive screening cytology: follow - up study in Finland[J]. Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica, 2015,

- 79(7): 576-579.
- [8] HERFS M, CRUM C P. Cervical cancer: squamocolumnar junction ablation [mdash] tying up loose ends[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2015, 12(7): 378-380.
- [9] 梁指荣, 杨洁飞, 苏锡康. 多种肿瘤标志物检测在宫颈癌诊治中的意义 [J]. *医学临床研究*, 2016, 33(9): 21-23.
- [10] SATO A, ISHIWATA T, MATSUDA Y, et al. Expression and role of nestin in human cervical intraepithelial neoplasia, and cervical cancer[J]. *International Journal of Oncology*, 2012, 41(2): 441-448.
- [11] 张程玲, 李金科, 张程珑, 等. 分化抑制因子 Id-1 与 VEGF 及 MVD 在宫颈癌变中的相关性分析 [J]. *现代妇产科进展*, 2013, 22(1): 10-12.
- [12] MÉMIN E, HOQUE M, JAIN M R, et al. Blocking eIF5A modification in cervical cancer cells alters the expression of cancer-related genes and suppresses cell proliferation[J]. *Cancer Research*, 2014, 74(2): 552-562.
- [13] DANG Y Z, ZHANG Y, LI J P, et al. High VEGFR1/2 expression levels are predictors of poor survival in patients with cervical cancer[J]. *Medicine*, 2017, 96(1): e5772.
- [14] 张红平, 余晶, 杨宏英, 等. OPN、VEGF-C 在早期宫颈癌中的表达 [J]. *现代预防医学*, 2012, 39(3): 577-580.
- [15] 杨杰, 张泽高, 阿依古丽·依不拉音木, 等. 血清 VEGF 水平对中晚期宫颈癌诊断价值及同期放化疗疗效影响研究 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2013, 22(2): 99-101.
- [16] 陈晓露, 张波, 吴蓉宜. CK2 $\beta$ 、VEGF 和 p53 蛋白表达对宫颈癌患者预后的预测价值研究 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(8): 1083-1086.
- [17] 蒙玉刚, 梁春燕, 曾雅畅, 等. 血管内皮生长因子 C 和 D 在宫颈癌中的表达及其与淋巴转移关系 [J]. *重庆医学*, 2013, 42(18): 2076-2079.
- [18] 李龙. 宫颈癌组织中真核细胞翻译起始因子 4E 和血管内皮生长因子的表达及意义 [J]. *广东医学*, 2015, 36(13): 2060-2063.

(唐勇 编辑)