

宫颈癌组织中 c-myc、bcat1 的表达及其临床意义

乌守恒^{1,2}, 曾晓峰^{1,2}, 王 萍^{1,2}, 周 颖^{1,2}, 林 卫^{1,2△}

1. 四川大学华西第二医院 妇产科 (成都 610041); 2. 出生缺陷与相关妇女儿童疾病教育部重点实验室(四川大学) (成都 610041)

【摘要】 目的 探究 c-myc、bcat1 表达与宫颈癌发生发展及临床特征的关系。**方法** 采用免疫组织化学方法半定量检测 30 例正常宫颈组织、30 例宫颈上皮内瘤变(CIN)组织、80 例宫颈癌组织(40 例宫颈鳞癌、40 例宫颈腺癌)中 c-myc 及 bcat1 蛋白的表达情况,并进行 Spearman 秩相关分析,分析两者表达水平与宫颈癌临床病理因素间的关系。**结果** c-myc 在正常宫颈组织、CIN 组织、宫颈癌组织中的阳性表达率分别为 16.7%(5/30)、43.3%(13/30)、73.8%(59/80);bcat1 阳性表达率分别为 10.0%(3/30)、23.3%(7/30)、52.5%(42/80);c-myc 与 bcat1 在宫颈鳞癌及腺癌组织中的秩相关系数 r_s 分别为 0.773($P=0.000$)、0.369($P=0.019$);c-myc 阳性表达率与癌组织病理类型(腺癌/鳞癌)、癌组织分化程度、间质浸润深度、有无脉管浸润有关($P<0.05$);bcat1 阳性表达率与癌组织分化程度、有无脉管浸润及 Ki67 指数有关($P<0.05$)。**结论** c-myc 的高表达可能促进宫颈癌的侵袭及转移,bcat1 的高表达可能促进宫颈癌的增殖、侵袭与转移,两者可能在宫颈癌致病过程中存在协同作用。

【关键词】 c-myc bcat1 宫颈癌 临床病理因素 协同作用

The Expression and Significance of c-myc and bcat1 in Cervical Cancer WU Shou-heng^{1,2}, ZENG Xiao-feng^{1,2}, WANG Ping^{1,2}, ZHOU Ying^{1,2}, LIN Wei^{1,2△}. 1. Department of Prenatal Diagnosis of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: weilinhuaxi@163.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between c-myc and bcat1 expression and the occurrence, development and clinical features of cervical cancer. **Methods** The expression level of c-myc and bcat1 were detected in 30 cases of normal cervical tissues, 30 cases of CIN tissues, 40 cases of cervical squamous carcinoma tissues and 40 cases of cervical adenocarcinoma tissues by immunohistochemistry; Conduct a Spearman rank correlation analysis between c-myc and bcat1 expressions; Analyze the relationship between the expression of both genes and clinicopathological factors of cervical cancer. **Results** The positive rates of c-myc expression were 16.7% (5/30) in normal cervical tissues, 43.3% (13/30) in CIN tissues and 73.8% (59/80) in cervical cancer tissues, the positive rates of bcat1 expression were 10.0% (3/30) in normal cervical tissues, 23.3% (7/30) in CIN tissues and 52.5% (42/80) in cervical cancer tissues. The rank correlation index between c-myc and bcat1 is respectively 0.773 ($P=0.000$) in cervical squamous carcinoma and 0.369 ($P=0.019$) in adenocarcinoma. The positive expression rate of c-myc was related to the pathological type of cancer tissue (adenocarcinoma/squamous cell carcinoma), the degree of tumor tissue differentiation, the depth of interstitial infiltration, and the presence or absence of vascular invasion ($P<0.05$). The positive expression rate of bcat1 was related to the degree of tumor differentiation, vascular invasion and Ki67 index ($P<0.05$). **Conclusion** The high expression of c-myc may promote the invasion and metastasis of cervical cancer, and the high expression of bcat1 may promote the proliferation, invasion and metastasis of cervical cancer, which may have a synergistic effect in the pathogenesis of cervical cancer.

【Key words】 c-myc bcat1 Cervical cancer Clinicopathological characteristics Synergistic effect

宫颈癌是我国最常见的女性生殖系统恶性肿瘤,对女性健康造成了巨大的威胁。据报道^[1],近年来我国每年新发宫颈癌患者 10 万余人,宫颈癌患者

的死亡率为 2.60/10 万。由于目前国内恶性肿瘤登记统计系统尚不完善,实际发病率和死亡率可能远高于此。继续进行宫颈癌致病机制的研究,积极寻找可靠的诊治靶点,对于提高宫颈癌患者的生存率、改善患者预后具有重要意义。

△ 通信作者, E-mail: weilinhuaxi@163.com

c-myc 属原癌基因,是 *myc* 基因家族中的重要一员,定位于染色体 8q24,在 Wnt、Hedgehog、Notch、TGF- β 等多个细胞信号通路中发挥着重要作用,影响着细胞的增殖、分化、凋亡以及细胞周期的进程^[2]。支链氨基酸转移酶 1(*bcat1*)为支链氨基酸分解代谢过程中的关键酶,参与人体支链氨基酸的代谢反应,在胚胎组织以及鼻咽癌、脑胶质瘤、结肠癌、肝癌、膀胱癌等多种肿瘤组织中高表达,对肿瘤细胞的生物学功能及临床预后产生一定的影响^[3-7]。目前有关 *bcat1* 与宫颈癌相关性的研究尚未见文献报道。本研究采用免疫组织化学(IHC)技术,对 *c-myc*、*bcat1* 在宫颈癌组织、宫颈上皮内瘤变(CIN)和正常宫颈组织中的表达率进行相关性分析,探究二者的表达情况与宫颈癌临床病理因素间的关系,以期为宫颈癌诊治探索新的靶点和思路。

1 材料与方法

1.1 标本来源

选取四川大学华西第二医院病理科 2016 年 1 月至 2016 年 8 月期间手术获取的组织蜡块,包括正常子宫颈组织 30 例(来自子宫全切宫颈无病变患者),CIN 组织 30 例(来自宫颈活检为 CIN 行宫颈锥切患者),宫颈癌组织 80 例(鳞癌组织 40 例,腺癌组织 40 例)。纳入标准:①经两位病理学专家诊断,组织学病理检查确诊为宫颈癌;②术前未行放疗、化疗及其他治疗;③临床病理资料完整,临床分期明确;④组织蜡块保存完整。实验组织均征得患者知情同意后取材。

1.2 实验试剂及器材

主要试剂:兔抗人 *c-myc* 及 *bcat1* 多克隆抗体(上海爱必信生物科技有限公司);Polink-2 plus[®]超敏二步法免疫组化检测试剂盒(北京中杉金桥生物科技有限公司);PBS 缓冲液干粉(pH7.2~7.4),EDTA 抗原修复液(pH8.0),DAB 显色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司);苏木素染液、酒精、二甲苯等(西部妇幼研究院公共实验室提供)。主要器材:通风柜、Eppendorf 可调式移液器、Leica DM1000 正立荧光生物显微镜、计算机彩色病理图像采集系统均由西部妇幼研究院公共实验室提供。

1.3 实验方法

采用免疫组化 Envision 二步法分别检测标本组织中 *c-myc* 及 *bcat1* 的表达。具体实验步骤如下:防脱片处理(65℃烘片 1 h)→脱蜡与水化→热抗原修复(将切片浸入 pH8.0 的 EDTA 溶液中,微

波炉加热)→阻断内源性过氧化物酶活性(3% H_2O_2 室温避光孵育 10 min)→滴加 1:100 浓度的一抗 *c-myc* 或 1:50 浓度的一抗 *bcat1*,4℃孵育过夜→滴加试剂 1 Polymer Helper(即用型),37℃孵育 15 min,后滴加试剂 2 poly-HRP anti-Rabbit IgG(即用型),37℃孵育 15 min→DAB 显色→蒸馏水冲洗→苏木素复染→脱水透明封片。

1.4 免疫组化结果判读

由我院两位病理科专家采用双盲法判读,采用二级计分法记录实验结果。染色比例评估:①计数每个显微镜视野($\times 200$)下阳性细胞所占的比例,着色细胞比例 $\leq 10\%$ 记为 0 分,11%~25%记为 1 分,26%~50%记为 2 分, $> 50\%$ 记为 3 分;②染色强度评估:细胞核和(或)细胞浆内未见染色记为 0 分,浅黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分;③最终结果判读:将每张切片着色细胞比例得分与染色强度得分相乘,乘积 0~1 分为阴性(-),2~3 分为弱阳性(+),4~6 分为中等阳性(++),6 分以上为强阳性(+++)。

1.5 统计学方法

采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验法进行计数资料的统计分析,采用 Spearman 秩相关进行 *c-myc* 与 *bcat1* 表达的相关性分析。 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 *c-myc* 在各类宫颈组织中的表达

见图 1。*c-myc* 主要在细胞核内阳性表达,其在正常宫颈组织、CIN 组织、宫颈癌组织中的表达分别为 16.7%(5/30)、43.3%(13/30)、73.8%(59/80)。*c-myc* 在宫颈癌组织中的表达阳性率高于 CIN 组织($\chi^2=8.927$, $P=0.003$)和正常宫颈组织($\chi^2=29.220$, $P=0.000$),在 CIN 组织中的表达阳性率高于正常宫颈组织($\chi^2=5.079$, $P=0.024$)。

2.2 *bcat1* 在各类宫颈组织中的表达

见图 2。*bcat1* 主要在细胞浆内阳性表达,其在正常宫颈组织、CIN 组织、宫颈癌组织中的阳性表达率分别为 10.0%(3/30)、23.3%(7/30)、52.5%(42/80)。*bcat1* 在宫颈癌组织中的阳性率高于 CIN 组织($\chi^2=7.514$, $P=0.006$)和正常宫颈组织($\chi^2=16.303$, $P=0.000$),在 CIN 组织中的阳性表达率高于正常宫颈组织,但差异无统计学意义。

2.3 *c-myc* 阳性表达与宫颈癌临床病理因素间的关系

见附表。*c-myc* 在宫颈腺癌中的阳性表达率较

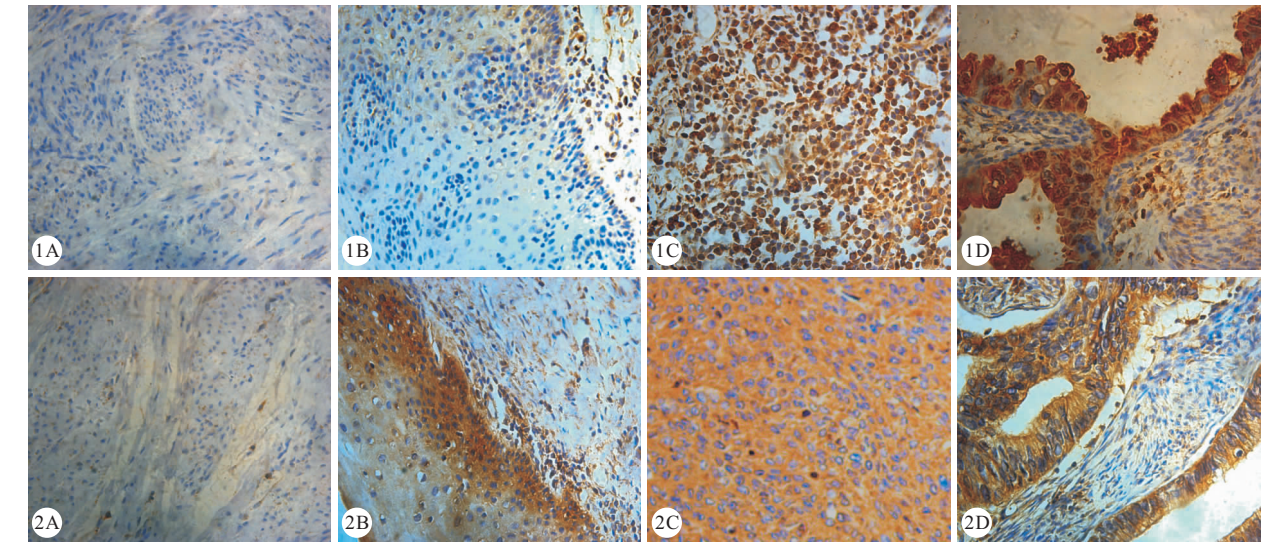


图 1 c-myc 在正常宫颈组织(A)、CIN 组织(B)、宫颈鳞癌(C)和宫颈腺癌(D)组织中的表达。Envision ×400 图 2 在正常宫颈组织(A)、CIN 组织(B)、宫颈鳞癌(C)和宫颈腺癌(D)组织中的表达。Envision ×400

Fig 1 The expression of c-myc in normal cervical tissue (A), CIN (B), cervical squamous scarcinoma(C) and cervical adenocarcinoma (D). Envision ×400 Fig 2 The expression of bcat1 in normal cervical tissue(A), CIN(B), cervical squamous scarcinoma(C) and cervical adenocarcinoma(D). Envision ×400

附表 c-myc 和 bcat1 的表达与宫颈癌临床病理因素间的关系

Table Clinicopathologic factors associated with the expressions of c-myc and bcat1

Factor	n	c-myc			bcat1		
		Positive/case (%)	χ^2	P	Positive/case (%)	χ^2	P
Age			—	0.544		0.087	0.768
>40 yr.	62	47 (75.8)			32 (51.6)		
≤40 yr.	18	12 (66.7)			10 (55.6)		
Histological type			5.230	0.022		3.208	0.073
Squamous carcinoma	40	25 (62.5)			17 (42.5)		
Adenocarcinoma	40	34 (85.0)			25 (62.5)		
Tumor grade			5.371	0.020		4.074	0.044
Low and moderate	52	34 (65.4)			23 (44.2)		
High	28	25 (89.3)			19 (67.9)		
Size			—	0.442		—	0.505
>4 cm	10	6 (60.0)			4 (40.0)		
≤4 cm	70	53 (75.7)			38 (54.3)		
FIGO stage			0.016	0.898		0.051	0.821
I	58	43 (74.1)			30 (51.7)		
II	22	16 (72.7)			12 (54.5)		
Interstitial infiltration depth			4.070	0.044		0.948	0.330
≥1/2	34	29 (85.3)			20 (58.8)		
<1/2	46	30 (65.2)			22 (47.8)		
Lymph nodes metastasis			—	0.530		0.272	0.602
Yes	21	16 (76.2)			10 (47.6)		
No	59	43 (72.9)			32 (54.2)		
Lymph-vascular invasion			4.115	0.043		6.408	0.011
Yes	21	19 (90.5)			16 (76.2)		
No	59	40 (67.8)			26 (44.1)		
Ki67 index			—	0.341		4.615	0.032
≥50	63	49 (77.8)			37 (58.7)		
<50	17	10 (58.8)			5 (29.4)		

鳞癌组织高($P=0.022$);在低分化宫颈癌组织中的阳性表达率较高中分化宫颈癌组织高($P=0.020$);在间质浸润深度 $\geq 1/2$ 的宫颈癌组织中的表达阳性率较间质浸润深度 $< 1/2$ 的宫颈癌组织高($P=0.044$);在有脉管浸润的宫颈癌组织中的阳性表达率较无脉管浸润的宫颈癌组织中高($P=0.043$)。c-myc 在不同年龄、病灶大小、FIGO 分期、淋巴结转移、Ki67 指数等病理因素中的阳性表达率差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 bcat1 的表达与宫颈癌临床病理因素间的关系

bcat1 在低分化宫颈癌组织中的阳性表达率较高中分化宫颈癌组织高($P=0.044$);在有脉管浸润的宫颈癌组织中的阳性表达率较无脉管浸润的宫颈癌组织高($P=0.011$);在 Ki67 指数 ≥ 50 的宫颈癌组织中的阳性表达率较 Ki67 指数 < 50 的宫颈癌组织高($P=0.032$)。bcat1 在不同年龄、病理类型、病灶大小、FIGO 分期、间质浸润深度、淋巴结转移等病理因素中的阳性表达率差异($P>0.05$)无统计学意义。具体见附表。

2.5 宫颈癌组织中 c-myc 与 bcat1 阳性表达的相关性

Spearman 秩相关分析结果显示, c-myc 与 bcat1 在宫颈鳞癌($r_s=0.773, P=0.000$)及腺癌组织($r_s=0.369, P=0.019$)中的阳性表达均呈正相关性。

3 讨论

3.1 c-myc 表达与宫颈癌的关系

本实验结果表明, c-myc 在正常宫颈组织、CIN 组织、宫颈癌组织中的阳性表达率呈逐渐增高趋势。此外, CHEN 等^[8]发现 c-myc 随 CIN 级别的增高表达水平逐渐增强。在宫颈癌前病变患者中, c-myc 高表达的 CIN 患者更倾向于宫颈病变持续进展, 而逆转机会较少, 故可把 c-myc 作为判断宫颈癌前病变是否进行临床干预的指标^[9]。这些研究结果说明 c-myc 可能在宫颈癌的发生发展过程中发挥重要作用。这一作用可能与 c-myc 受高危型 HPV 的影响有关。有研究发现^[10-11], 正常情况下宫颈上皮细胞中的视网膜母细胞瘤蛋白(Rb 蛋白)与 E2F 细胞因子结合, 使游离 E2F 数量减少, 而 HPVE7 蛋白可竞争性的与 Rb 蛋白结合, 使游离 E2F 增多, 增加 c-myc 的活性, 使细胞增殖加快, 导致宫颈上皮不典型增生, 甚至发生癌变。

本研究发现, c-myc 在宫颈腺癌中的阳性表达

率较鳞癌组织高, 这与 LINDSTRÖM 等^[12]的研究结果相符。此外, KUGLIK 等^[13]研究发现, 宫颈神经内分泌性恶性肿瘤较宫颈腺癌 c-myc 表达量更高。本研究发现 c-myc 在低分化宫颈癌组织中的阳性表达率较高中分化宫颈癌组织高。武海英等^[14]发现, c-myc 的表达水平与宫颈癌的分化程度相关, 分化程度越低, c-myc 的阳性表达率越高, 这与本研究的结果相符。国内外相关研究显示, 宫颈肿瘤分化程度越低, 其恶性程度越高, 越易发生局部浸润与远处转移^[15-16]。本研究显示, c-myc 在间质浸润深度 $\geq 1/2$ 的宫颈癌组织中的阳性表达率较间质浸润深度 $< 1/2$ 的宫颈癌组织高, 提示 c-myc 的高表达可能促进宫颈癌的侵袭能力。c-myc 在有脉管浸润的宫颈癌组织中的阳性表达率较无脉管浸润的宫颈癌组织中高, 提示 c-myc 的高表达可能促进宫颈癌的转移能力。以上结果说明 c-myc 的高表达可能提高宫颈癌的侵袭与转移能力。YAO 等^[17]在对宫颈癌等肿瘤细胞系的研究中发现, PIWIL2 蛋白可与 NME2 蛋白组合, 使 NME2 结合于 c-myc 启动子序列中的 G4-motif 区域, 促使 c-myc 表达增加, 加速肿瘤细胞的增殖进程。PIWIL2 蛋白还可通过 c-myc/RhoA 通路促进 F-肌动蛋白(F-actin filaments)的形成, 进而促进肿瘤细胞的迁移。此外, c-myc 可通过影响细胞的代谢促进肿瘤的生成, 如加速糖酵解及谷氨酰胺分解、促进核苷酸和脂肪酸合成等主要生理过程, 并提高营养物质的吸收, 为肿瘤细胞的生命活动以及侵袭、转移提供能量^[18]。

3.2 bcat1 与宫颈癌的关系

bcat1 作为支链氨基酸分解代谢过程中的关键酶, 参与人体支链氨基酸的代谢反应, 为组织细胞的生命活动提供能量^[19]。bcat1 在畸胎瘤细胞系中被首次发现^[20], 并在胚胎组织以及鼻咽癌、脑胶质瘤、结肠癌、肝癌、膀胱癌等多种肿瘤组织中高表达^[3-7]。

本研究结果显示, bcat1 在宫颈癌中明显高表达, 在低分化宫颈癌组织中的阳性表达率较高中分化宫颈癌组织高, 在有脉管浸润的宫颈癌组织中的阳性表达率较无脉管浸润的宫颈癌组织高, 此结果提示 bcat1 的高表达可能促进宫颈癌的局部浸润与远处转移。

本研究结果还显示, bcat1 在 Ki67 指数 ≥ 50 的宫颈癌组织中的阳性表达率较 Ki67 指数 < 50 的宫颈癌组织高。Ki-67 是一种与细胞增殖活动相关的核抗原, 在细胞周期的 G1 末期、S 期、G2 期以及 M

期表达,其表达强度可反应肿瘤细胞的增殖活性^[21]。以上研究结果提示 bcat1 在宫颈癌中的高表达可能促进肿瘤的增殖、侵袭、转移能力,但其具体机制仍需进一步研究。多项研究表明,bcat1 与恶性肿瘤的增殖、侵袭、转移等生物学功能有关。研究发现^[19],在恶性神经胶质肿瘤细胞中,bcat1 的表达受细胞中 α -酮戊二酸水平的影响,细胞中 α -酮戊二酸含量越高,bcat1 的表达量越高,bcat1 可将支链氨基酸上的氨基转移至 α -酮戊二酸上,生成谷氨酸盐和支链 α -酮酸,此代谢过程产生的能量可促进神经胶质肿瘤细胞的增殖,而抑制 bcat1 的表达后,谷氨酸盐的生成减少,肿瘤细胞的增殖能力明显下降。WANG 等^[22]的研究显示,bcat1 对卵巢癌细胞周期有调节作用,bcat1 的高表达可促进卵巢癌细胞增殖、侵袭、转移。针对鼻咽癌细胞的 RNA 干扰实验表明,下调 bcat1 的表达可导致细胞周期阻滞,癌细胞的增殖、迁移以及侵袭能力明显下降^[3]。此外,研究显示 bcat1 的高表达与结直肠癌的远处转移密切相关^[5]。

3.3 c-myc 与 bcat1 在宫颈癌中的协同作用关系

本研究通过 Spearman 秩相关分析发现 c-myc 与 bcat1 在宫颈鳞癌及腺癌中的表达均呈正相关性,提示两者可能在宫颈癌致病过程中存在协同作用,但其作用机制尚不清楚。ZHENG 等^[6]研究发现 c-myc 与 bcat1 在肝癌细胞系中的表达呈正相关性,运用 ChIP 技术证实 c-myc 蛋白对 bcat1 的表达具有正向调控作用,从而影响肿瘤细胞的能量代谢以及增殖、侵袭、转移等生物学功能。ZHOU 等^[3]通过 RT-PCR 与免疫组化实验发现鼻咽癌组织中 c-myc 及 bcat1 的 mRNA 和蛋白表达均较慢性鼻咽炎组织中高。下调鼻咽癌细胞系中 c-myc 的表达可导致 bcat1 表达水平的下降。生物信息学分析发现在 bcat1 5'端非翻译区-155/-200 bp 区域包含有 c-myc 结合位点。ChIP 实验表明,c-myc 作为转录因子可直接结合于 bcat1 基因启动子区域的 c-myc 结合位点,正向调控 bcat1 的表达。这些研究为我们进一步探究 c-myc 与 bcat1 在宫颈癌中的作用机制提供了方法学上的借鉴。

本研究初步验证了 c-myc 与 bcat1 在宫颈癌致病过程中存在协同作用,但仅用免疫组化染色半定量得出的结果精度欠佳,下一步我们将从细胞及分子水平进行研究,探索 c-myc 及 bcat1 在宫颈癌的发生发展及生物学功能中的作用机制,为宫颈癌的诊治探索新的途径。

参 考 文 献

- [1] 王轶英,王悦,乔友林,等. 中国宫颈癌筛查未来之路——细胞学初筛的弃或守. 中国实用妇科与产科杂志, 2017,33(3):324-326.
- [2] DANG CV. Myc on the path to cancer. Cell,2012,149(1): 22-35.
- [3] ZHOU W, FENG XL, REN CP, *et al.* Overexpression of BCAT1, a c-myc target gene, induces cell proliferation, migration and invasion in nasopharyngeal carcinoma. Mol Cancer, 2013, 12: 53-63 [2017-12-13]. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-53>.
- [4] TNJES M, BARBUS S, PARK YJ, *et al.* BCAT1 promotes cell proliferation through amino acid catabolism in gliomas carrying wild-type IDH1. Nat Med,2013,19(7):901-908.
- [5] MITHELL SM, ROSS JP, DREW HR, *et al.* A panel of genes methylated with high frequency in colorectal cancer. BMC Cancer,2014,14:54-68[2017-12-13]. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-54>.
- [6] ZHENG YH, HU WJ, CHEN BC. BCAT1, a key prognostic predictor of hepatocellular carcinoma, promotes cell proliferation and induces chemoresistance to cisplatin. Liver Int,2016,36(12):1836-1847.
- [7] CHANG IW, WU WJ, WANG YH, *et al.* BCAT1 overexpression is an indicator of poor prognosis in patients with urothelial carcinomas of the upper urinary tract and urinary bladder. Histopathology,2016,68(4):520-532.
- [8] CHEN S, YANG Z, ZHANG Y, *et al.* Genomic amplification patterns of human telomerase RNA gene and c-myc in liquid-based cytological specimens used for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Diagn Pathol, 2012, 7: 40 [2017-12-13]. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-7-40>.
- [9] KÜBLER K, HEINENBERG S, RUDLOWSKI C, *et al.* c-myc copy number gain is a powerful prognosticator of disease outcome in cervical dysplasia. Oncotarget,2014,6(2): 825-835.
- [10] FENG D, PENG C, LI C, *et al.* Identification and characterization of cancer stem-like cells from primary carcinoma of the cervix. Oncol Rep, 2009, 22(5):1129-1134.
- [11] CAPPELLEN D, SCHLANGE T, BAUER M, *et al.* Novel c-myc target genes mediate differential effects on cell proliferation and migration. EMBO Rep,2007,8(1):70-76.
- [12] LINDSTRÖM AK, TOT T, STENDAHL U, *et al.* Discrepancies in expression and prognostic value of tumor markers in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in cervical cancer. Anticancer Res,2009,29(7):2577-2578.
- [13] KUGLIK P, KASIKOVA K, SMETANA J, *et al.* Molecular cytogenetic analyses of hTERC (3q26) and myc (8q24) genes amplifications in correlation with oncogenic human papillomavirus infection in Czech patients with cervical

- intraepithelial neoplasia and cervical carcinomas. *Neoplasia*, 2015, 62(1):130-139.
- [14] 武海英, 史惠蓉, 孔令非, 等. 宫颈病变细胞中 *hTERT*、*c-myc* 基因的表达及临床意义. *现代妇产科进展*, 2012, 21(1): 47-50.
- [15] 王 平, 路 平. Cox 回归探讨宫颈癌临床预后影响因素. *国外医学·妇幼保健分册*, 2002, 13(6):273-275.
- [16] KUJI S, HIRASHIMA Y, KOMEDA S, *et al.* The relationship between positive peritoneal cytology and the prognosis of patients with FIGO stage I/II uterine cervical cancer. *J Gynecol Oncol*, 2014, 25(2):90-96.
- [17] YAO Y, LI C, ZHOU X, *et al.* PIWIL2 induces *c-myc* expression by interacting with NME2 and regulates *c-myc*-mediated tumor cell proliferation. *Oncotarget*, 2014, 5(18): 8466-8477.
- [18] CHANETON B, HILLMANN P, ZHENG L, *et al.* Serine is a natural ligand and allosteric activator of pyruvate kinase M2. *Nature*, 2012, 491(7424):458-462.
- [19] BIBLE E. Neuro-oncology: BCAT1 promotes cell proliferation in aggressive gliomas. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(8): 420[2017-12-13]. <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2013.135>. doi:10.1038/nrneurol.2013.135.
- [20] NIWA O, KUMAZAKI T, TSUKIYAMA T, *et al.* A cDNA clone overexpressed and amplified in a mouse teratocarcinoma line. *Nucleic Acids Res*, 1990, 18(22):6709-6709.
- [21] COLE DJ, BROWN DC, CROSSLEY E, *et al.* Carcinoma of the cervix uteri; an assessment of the relationship of tumor proliferation to prognosis. *Br J Cancer*, 1992, 65(5):783-785.
- [22] WANG ZQ, DNEN FADDAOUI A, BACHVAROVA M, *et al.* BCAT1 expression associates with ovarian cancer progression: possible implications in altered disease metabolism. *Oncotarget*, 2015, 6(31):31522-31543.
- (2018-03-20 收稿, 2018-07-10 修回)
- 编辑 汤 洁
- ~~~~~
- (上接第 724 页)
- [8] BILGIC Ö, SIVRIKAYAI A, TOKER A, *et al.* Serum levels of TWEAK in patients with psoriasis vulgaris. *Cytokine*, 2016, 77(1):10-13.
- [9] 赵德名, 王 飞. 丘疹鳞屑性皮肤病//赵 辨. *中国临床皮肤病学*(下册). 第 1 版. 南京:江苏科学技术出版社, 2010: 1008-1025.
- [10] GIBBS S. Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa Tanzania. *Int J Dermatol*, 1996, 35(9):633-639.
- [11] DANIELSEN K, OLSEN AO, WILSGAARD T, *et al.* Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol*, 2013, 168(6): 1303-1310.
- [12] BALIWAG J, BARNES DH, JOHNSTON A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine*, 2015, 73(2):342-350.
- [13] XIA L, SHEN H, XIAO W, *et al.* Increased serum TWEAK levels in psoriatic arthritis: relationship with disease activity and matrix metalloproteinase-3 serum levels. *Cytokine*, 2011, 53(3):289-291.
- [14] MEYER T, AMAYA M, DESAI H, *et al.* Human platelets contain and release TWEAK. *Platelets*, 2010, 21(7): 571-574.
- [15] NAKAYAMA M, KAYAGAKI N, YAMAGUCHI N, *et al.* Involvement of TWEAK in interferon gamma-stimulated monocyte cytotoxicity. *J Exp Med*, 2000, 192(9):1373-1380.
- [16] FEIGHERY C, DUNNE J, BINGHAM EA, *et al.* Evaluation of soluble CD163 as a marker of inflammation in psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 2011, 36(2):201-203.
- [17] SUGAYA M, MIYAGAKI T, OHMATSU H, *et al.* Association of the numbers of CD163⁺ cells in lesional skin and serum levels of soluble CD163 with disease progression of cutaneous T cell lymphoma. *J Dermatol Sci*, 2012, 68(1):45-51.
- [18] AKAHORI H, KARMALI V, POLAVARAPU R, *et al.* CD163 interacts with TWEAK to regulate tissue regeneration after ischaemic injury. *Nat Commun*, 2015, 6:7792[2017-12-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918310/pdf/ncomms8792.pdf>. doi: 10.1038/ncomms8792.
- [19] BOVER LC, CARDO-VILA M, KUNIYASU A, *et al.* A previously unrecognized protein-protein interaction between TWEAK and CD163: potential biological implications. *J Immunol*, 2007, 178(12):8183-8194.
- (2018-03-01 收稿, 2018-06-20 修回)
- 编辑 吕 熙