

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.11.036

高海拔地区藏族妇女 P21Ser31Arg 多态性及与宫颈癌遗传易感性的相关性研究 *

张晓兰 李海萍 金艳霞 成 华 琪美格

(青海大学附属医院肿瘤妇科 青海 西宁 810001)

摘要 目的: 研究高海拔地区藏族妇女宫颈组织中 P21Ser31Arg 的多态性, 并分析其与宫颈癌遗传易感性的相关性。**方法:** 选择 2015 年 7 月~2016 年 6 月收治的 200 例宫颈癌患者、100 例宫颈上皮内瘤样病变(CIN)患者、100 例宫颈炎患者及 100 例正常宫颈患者为研究对象, 采用限制性酶切片段长度多态性分析(PCR-RFLP)方法检测各组患者宫颈组织中 P21Ser31Arg 三种基因型 Ser/Ser、Ser/Arg 及 Arg/Arg 的分布情况并比较其构成差异, 进一步分析其多态性与宫颈癌患者年龄、癌症分型及分化程度的相关性。**结果:** 四组患者宫颈组织中均检测到三种基因型, Ser/Arg、Ser/Ser 及 Arg/Arg 三种基因型的构成比分别为 53.38%、34.88% 及 11.75%。四组患者宫颈组织中 P21Ser31Arg 的三种基因型分布整体比较及各组两两比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。200 例宫颈癌患者中, 不同年龄组及不同分型组患者的 P21Ser31Arg 基因型分布比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 而不同分化程度组浸润性鳞癌患者的三种基因型分布比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:** 未发现 P21Ser31Arg 多态性与高海拔地区藏族妇女宫颈癌的遗传易感性有关, 而可能与宫颈癌患者的分化程度相关。

关键词: P21 基因; 多态性; 宫颈癌; 易感性; 藏族

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)11-2167-04

Association Between P21Ser31Arg Polymorphism and Genetic Susceptibility to Cervical Cancer in Tibetan Women at High Altitude*

ZHANG Xiao-lan, LI Hai-ping, JIN Yan-xia, CHENG Hua, QI Mei-ge

(Department of Oncology Gynecology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining, Qinghai, 810001, China)

ABSTRACT Objective: To study the polymorphism of P21Ser31Arg in cervical tissues of Tibetan women at high altitude, and to analyze its correlation with the genetic susceptibility to cervical cancer. **Methods:** All the objects were selected from the patients during July 2015 to June 2016, including 200 cases of patients with cervical cancer, 100 cases of patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN), 100 cases of patients with cervicitis and 100 cases of patients with normal cervical. The distribution of the three genotypes (Ser/Ser, Ser/Arg and Arg/Arg) of P21Ser31Arg in cervical tissues of all groups were detected by the method of restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP), and the the composition differences in different groups were compared. The association of polymorphism with age, type of cancer and differentiation of cervical cancer was further analyzed. **Results:** Three genotypes of P21Ser31Arg in cervical tissues of the four groups were all detected, and the constituent ratio of Ser/Arg, Ser/Ser and Arg/Arg were respectively 53.38%, 34.88% and 11.75%. There was no significant difference of the distribution of three genotypes of P21Ser31Arg among the four groups and between each two groups ($P>0.05$). In the 200 cases of cervical cancer patients, there was no significant difference the distribution of P21Ser31Arg genotypes in different groups with various ages and types of cancer ($P>0.05$); and the difference of distribution of three genotypes in the groups with different differentiation was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** P21Ser31Arg polymorphism may not associated with genetic susceptibility to cervical cancer in Tibetan women at high altitude, but may be related to the degree of differentiation in cervical cancer patients.

Key words: P21 gene; Polymorphism; Cervical cancer; Susceptibility; Tibetan

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)11-2167-04

前言

宫颈癌是一种对女性健康造成严重威胁的生殖系统恶性肿瘤之一, 其死亡率与发病率仅次于乳腺癌。据统计, 全世界每年宫颈癌的新发病例高达 527.62 万人, 致使约 265.65 万人死

亡, 且 85% 以上患者均在发展中国家^[1,2]。我国是宫颈癌的高发国家, 每年新增患病人数超过 13.15 万人, 且呈逐年上升趋势, 对患者家庭及社会造成巨大的疾病负担^[3]。对于宫颈癌的发生机制目前尚不明确, 学者普遍认为其是遗传和环境共同作用的结果^[4]。大量研究发现家族史、HPV 感染、流产次数多、性伴侣

* 基金项目: 青海省卫生计生委指导性科研课题(Y2015-32)

作者简介: 张晓兰(1967-), 女, 本科, 主任医师, 从事妇科肿瘤方面的研究, E-mail: oeiawe@163.com

(收稿日期: 2017-08-07 接受日期: 2017-08-31)

多、吸烟及被动吸烟、多产等因素均可增加宫颈癌的患病风险^[5,6]。近年来随着基因检测技术的进步和发展,关于宫颈癌遗传因素的研究受到学者们的广泛关注,而遗传学基础中最常见的即为基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)^[7,8]。P21 基因为 P53 基因的重要下游基因之一,而 P53 蛋白失活被认为是 HPV 相关性宫颈癌发生的重要机制,因此学者推测 P21 基因亦可能参与宫颈癌的发生发展^[9]。P21 基因是细胞周期 G1/S 期的负调控因子,其编码表达的 P21 蛋白是激酶抑制活性最广泛的细胞周期抑制蛋白,其表达水平的高低与多种癌症的发生及预后相关^[10,11]。P21Ser31Arg 是 P21 基因高度保守区内的多态位点,有研究发现其与宫颈癌的遗传易感性有关,但也有学者持不同观点。有调查发现,高海拔地区藏族妇女在宫颈癌的发生中存在发病率高、发病人群低龄化等特点^[12,13],研究该地区妇女 P21Ser31Arg 的多态性及其与宫颈癌遗传易感性的关系,可为探索藏族妇女宫颈癌遗传易感性的发生机制提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2015 年 7 月~2016 年 6 月住院治疗的 200 例宫颈癌患者、100 例宫颈上皮内瘤样病变(CIN)患者、100 例宫颈炎患者及 100 例正常宫颈患者为研究对象。纳入标准:(1)患者均为世居青海高海拔地区的藏族已婚妇女;(2)患者均进行病理学检查;(3)宫颈炎、CIN 组取自因宫颈病变筛查后行宫颈 LEEP 术或锥切术后经病理学明确诊断者;(4)正常宫颈患者为因子宫肌瘤或子宫腺肌症行子宫全切除术,术后病理证实未存在恶变者;(5)患者的病历资料完整;(6)患者知情同意。排除标准:(1)近期进行过盆腔放射治疗、放化疗的患者;(2)妊娠、哺乳期患者;(3)严重心、肝、肾功能疾病患者。其中,宫颈癌组患者的年龄在 25-57 岁之间,平均年龄为(46.81±9.22)岁,患者组织学分类中,原位癌为 33 例,高分化鳞癌 16 例,中分化鳞癌 90 例,低分化鳞癌 61 例;cin 组患者的年龄在 26~55 岁之间,平均年龄为(44.90±8.39)岁;宫颈炎组患者的年龄为 24~54 岁,平均年龄为(46.17±7.28)岁;对照组患者的年龄在 23~58 岁之间,平均年龄为(43.25±10.41)岁。四组患者的平均年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),均衡可比。

1.2 研究方法

宫颈癌组患者中有 151 例进行了子宫全切除术,另 49 例进行活检,取四组患者的宫颈组织标本,由 2 位经验丰富的病理科医生仔细判断并核对病检结果,记录宫颈癌组患者的组织分型及分级。采用限制性酶切片段长度多态性分析(PCR-RFLP)方法对标本中 P21Ser31Arg 的多态性进行检测,操作过程如下:

1.2.1 DNA 提取 将 10 份厚度为 5 μm 的石蜡包埋切片组织置于 2.0 mL 消毒离心管内,采用 1.5 mL 二甲苯脱蜡 10 min,4℃8000 r/min 离心 5 min,弃去上清,操作两次;后以 1.5 mL 酒精脱苯 10 min 弃去上清,操作三次;加入 250 μL 细胞裂解液和 50 μL 20 mg/mL 的蛋白酶 K,55℃水浴振荡,对组织进行过夜消化,组织完全裂解后灭活蛋白酶 K,并分别以苯酚-氯仿-异戊醇及酒精进行 DNA 的抽提及沉淀,滴入 50 μL TE 试剂

(pH=8.0)使 DNA 溶解,放置沉淀 12h。-20℃冻存待用。

1.2.2 引物设计及合成 根据相关参考文献^[14]设计引物序列,并由上海生工生物制品有限公司合成,包括 P21 For、P21 Rev I 及 P21 Rev II。其中,P21For 的引物序列为 5'-GGATGTC-CGTCAGAACCATG-3',P21RevI 的引物序列为 5'-GGT-GCCAGGAAGCCTGCCTC-3',片段长度为 274bp,P21RevII 的引物序列为 5'-ACGCTCCCAGGCGAAGCT-3',片段长度为 199bp。

1.2.3 半巢式 PCR 扩增 采用半巢式 PCR 法扩增宫颈癌活检组织中的基因片段,其过程包括变性、退火、延伸三个阶段,第 1 轮 PCR 的反应体系有 buffer 2.5 μL 、dNTP 0.5 μL 、 MgCl_2 2.5 μL 、引物 P21For 及 P21RevI 各 0.8 μL 、Taq 酶 0.2 μL 、DNA 模板 2.0 μL 及双蒸水,共 25 μL 。反应参数为:94℃5 min,94℃30s,67℃30s,72℃30s,35 个循环,72℃延伸 7 min。第 2 轮 PCR 的反应体系有 buffer 2.5 μL 、dNTP 0.5 μL 、 MgCl_2 2.5 μL 、引物 P21For 及 P21RevII 各 0.8 μL 、Taq 酶 0.2 μL 、DNA 模板 2.0 μL 及双蒸水,共 25 μL 。反应参数为:94℃变性 5 min,94℃30s,59℃30s,72℃30s,35 个循环,72℃延伸 7 min。储存于 -20℃的冰箱内。

1.2.4 酶切反应 吸取扩增的 DNA 产物 10 μL 放入 EP 管中,分别加入 2.0 μL 酶切 buffer、0.5 μL 限制性内切酶 *Bsp*I(购自上海基因公司)、双蒸水共 20 μL ,于 37℃水浴锅中恒温消化 5h。将 5 μL 酶切产物于电泳仪中行凝胶电泳,1h 后取出置于凝胶成像系统中观察结果。

1.2.5 测序 样品纯化及测序由上海基康生物技术有限公司进行,且结果均经 BLAST 基因服务站行同源性分析。

1.3 观察指标

比较四组患者宫颈组织中 P21 Ser31Arg 的基因多态性,即三种基因型 Ser/Ser、Ser/Arg 及 Arg/Arg 分布的差异;以宫颈癌组患者的年龄、分化程度为分层变量,分析其与 P21Ser31Arg 多态性的相关关系。

1.4 统计学方法

采用 spss20.0 软件对数据进行整理与分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,进行 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCR 扩增与酶切结果

500 例患者宫颈组织标本 PCR 结果中,共 328 例由 PCR 技术扩增出 274bp 的目的片段,另 172 例由半巢式 PCR 技术扩增出 199bp 的目的片段。274bp 的目的片段经酶切后:检出 200bp 及 74bp 片段的则为基因型 Ser/Ser,检出 274bp、200bp 及 74bp 三条片段的为 Ser/Arg,检出 274bp 一条片段的为 Arg/Arg;199bp 的目的片段经酶切后,出现 154bp 及 45bp 两条片段的为 Ser/Ser,出现 199bp、154bp 及 45bp 三条片段的为 Ser/Arg,出现 199bp 一条片段的为 Arg/Arg。

2.2 四组患者宫颈组织中 P21 Ser31Arg 的基因多态性

四组患者宫颈组织中均检测到三种基因型,其中 Ser/Arg 基因型的构成比最多,平均值为 53.38%,其次为 Ser/Ser,均值为 34.88%,Arg/Arg 的构成比最低,均值为 11.75%。四组患者

宫颈组织中的三种 P21 基因型分布总体比较和两两比较,差异 均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 四组患者宫颈组织中 P21 Ser31Arg 的基因多态性比较[n(%)]
Table 1 P21Ser31Arg polymorphisms in cervical tissues of four groups of patients [n(%)]

Groups	Cases	P21Ser31Arg genotypes			χ^2	<i>P</i>
		Ser/Ser	Arg/Arg	Ser/Arg		
Cervical cancer group	200	77(38.50)	28(14.00)	95(47.50)	4.172	0.653
CIN group	100	35(35.00)	13(13.00)	52(52.00)		
Cervicitis group	100	33(33.00)	9(9.00)	58(58.00)		
Control group	100	33(33.00)	11(11.00)	56(56.00)		

2.3 宫颈癌患者相关因素与 P21Ser31Arg 多态性的相关性

200 例宫颈癌组患者中,不同年龄组及不同分型组患者的 P21 基因型分布比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);而在 167

例浸润性鳞癌患者中,不同分化程度组的三种基因型分布比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 宫颈癌患者相关因素与 P21Ser31Arg 多态性的相关性[n(%)]
Table 2 Correlation of related factors of cervical cancer patients with P21Ser31Arg polymorphism [n(%)]

Factors	Cases	P21Ser31Arg genotypes			χ^2	<i>p</i>
		Ser/Ser	Arg/Arg	Ser/Arg		
Age(years)	<30	11	5	4	6.554	0.161
	30~50	169	65	21		
	>50	20	7	3		
Types	Cancer in situ	33	14	5	0.411	0.814
	Invasive squamous cell carcinoma	167	63	23		
	Well differentiated	16	8	4		
Differentiation degree	Moderately differentiated	90	37	15	12.286	0.015
	Poorly differentiated	61	18	4		

3 讨论

宫颈癌是我国女性高发的妇科恶性肿瘤之一,具有发病率及死亡率高、易复发、预后差等临床特征。近年来该病的发生率逐年攀升,且呈年轻化趋势,严重威胁患者的生命健康^[15,16]。目前关于宫颈癌的病因及发生机制尚未阐明,学者普遍认为其与遗传、环境等多因素有关。据调查,宫颈癌呈现一定的民族聚集性高发现象,除经济条件、社会文化和生活方式等存在差异外,亦可能存在一定的遗传易感性,而 SNPs 在遗传易感性的产生原因中占 90%以上^[17,18]。目前大量研究均提示,HPV 感染与宫颈癌的发生密切相关,在 99.8%的宫颈癌标本中均可检出 HPV DNA,其主要机制是 HPV 致使 P53 蛋白降解,从而使其抑癌功能失活^[19-21]。因此 P53 基因及与其功能有关的 P21、P73 等基因的多态性成为学者们研究宫颈癌遗传易感性的热点领域^[22]。

当前大量研究均证实 P53 基因的多态性与宫颈癌的发生有关^[23]。而关于 P21 基因多态性与宫颈癌的研究较少,且观点不一,而有研究发现,P21 基因可能与肝癌的发生有关^[24-26]。P21 基因作为 P53 基因的重要下游基因,在调节细胞周期、调控细

胞的凋亡和衰老等过程中发挥重要作用。其作用途径主要为:(1)P21 蛋白可结合细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子(Cyclin-dependent kinase inhibitor,CDKI)复合物,使细胞周期在 G1 期停滞,从而为受损伤的细胞获得足够的修复时间;(2)P21 蛋白羧基末端可与 DNA 聚合酶附属因子-增殖细胞核抗原(proliferating cellular nuclear antigen,PCNA)结合,从而阻止 PCNA 与 DNA 聚合酶复合物的形成,致使 DNA 的合成受阻。P21 具有 3 个多态位点,其中位于基因保守区的第 31 位密码子(P21Ser31Arg)的变异,主要体现为 Ser→Arg 的改变,此位点多态性的改变,可能导致受损伤的细胞无法修复,进而导致 DNA 的异化或恶变^[27,28]。

有研究显示,高海拔地区藏族妇女中宫颈癌的发生率较汉族人群更高,且发病年龄更低,可能与其遗传差异相关^[12,13]。本次研究对该人群 P21Ser31Arg 的多态性进行检测,结果显示,四组患者宫颈组织中均检测到三种基因型,Ser/Arg、Ser/Ser 及 Arg/Arg 的构成比各为 53.38%、34.88%及 11.75%。这与新疆维吾尔族妇女各基因型的分布特点较一致。研究进一步发现,四组患者宫颈组织中 P21Ser31Arg 的三种基因型分布比较无差异($P>0.05$),说明 P21Ser31Arg 多态性可能与宫颈癌的遗传易

感性无关,这与 Bhattacharya P 等人^[29]的研究结果不符,而与杨安强等人^[30]的研究结果一致。究其原因,我们认为主要与研究对象的样本量、癌症分型、分化程度及人种原因所致的基因频率等因素存在差异有关,也可能与本研究中对宫颈癌的相关危险因素进行控制有关。本研究进一步分析了宫颈癌患者年龄、癌症分型、分化程度对 P21Ser31Arg 多态性的影响,结果显示,不同年龄及癌症分型对 P21Ser31Arg 的基因型分布无影响,而不同分化程度组患者的基因型分布有差异($P<0.05$),说明 P21Ser31Arg 的多态性可能与宫颈癌的恶化有关。

综上所述, P21Ser31Arg 多态性可能与高海拔地区藏族妇女宫颈癌的遗传易感性无关,而可能与宫颈癌患者的组织分化程度相关。

参考文献(References)

- [1] Hang D, Jia M, Ma H, et al. Independent prognostic role of human papillomavirus genotype in cervical cancer[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 391
- [2] Gravena AA, Brischiliari SC, Gil LM, et al. Years of potential life lost due to breast and cervical cancer: a challenge for Brazilian public policy[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(23): 10313-10317
- [3] 罗晓敏,宋莉,吴久玲,等.中国农村妇女宫颈癌检查项目 2012 和 2013 年上报数据结果分析 [J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50(4): 346-350
Luo Xiao-min, Song Li, Wu Jiu-ling, et al. Analysis of the reported data of national rural cervical cancer screening project from 2012 to 2013, China[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2016, 50(4): 346-350
- [4] Van Leeuwen CM, Oei AL, Chin KWTK, et al. A short time interval between radiotherapy and hyperthermia reduces in-field recurrence and mortality in women with advanced cervical cancer [J]. Radiat Oncol, 2017, 12(1): 75
- [5] Phillips P, Phillips J. Hysterectomy With Radiotherapy or Chemotherapy or Both for Women With Locally Advanced Cervical Cancer[J]. Clin Nurse Spec, 2017, 31(4): 189-190
- [6] Khatun S, Huda AQ, Begum SK, et al. Evaluation of Pelvic Lymphadenectomy during Radical Hysterectomy for Cervical Cancer [J]. Mymensingh Med J, 2017, 26(2): 287-292
- [7] Machalek DA, Wark JD, Tabrizi SN, et al. Genetic and Environmental Factors in Invasive Cervical Cancer: Design and Methods of a Classical Twin Study[J]. Twin Res Hum Genet, 2017, 20(1): 10-18
- [8] Martí nez-Nava GA, Fernández-Niño JA, Madrid-Marina V, et al. Cervical Cancer Genetic Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analyses of Recent Evidence [J]. PLoS One, 2016, 11 (7): e0157344
- [9] 银铎,王宁,张淑兰,等.P21 基因 rs3176352 位点多态性与东北地区汉族女性子宫内膜癌发病风险无关[J].中国医科大学学报, 2014, 43(1): 6-9, 13
Yin Duo, Wang Ning, Zhang Shu-lan, et al. P21 Gene rs3176352 Polymorphisms Are Not Associated with Risk of Endometrial Cancer among Northeastern Chinese Women [J]. Journal of China Medical University, 2014, 43(1): 6-9, 13
- [10] 龚化,陈忠,盖强强,等.不同启动子相关双链小分子 RNA 介导激活 p21 Waf1/Cip1 基因研究 [J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(12): 2990-2992
- [11] 许珊,姜学钧.p21 基因 nt590 多态性与鼻咽癌易感性的相关性研究[J].医学研究杂志, 2014, 43(12): 89-92
Xu Shan, Jiang Xue-jun. Role of nt590 p21 gene Polymorphism in the Susceptibility to Nasopharyngeal Cancer [J]. Journal of Medical Research, 2014, 43(12): 89-92
- [12] 胥瑾,杨应忠,王展,等.青藏高原藏族高原红细胞增多症与 EDNRA 基因遗传多态性的关系[J].中华医学杂志, 2015, 95(18): 1382-1385
Xu Jin, Yang Ying-zhong, Wang Zhan, et al. Association between genetic polymorphisms of EDNRA gene and high altitude polycythemia in Tibetans at the Qinghai-Tibetan Plateau[J]. National Medical Journal of China, 2015, 95(18): 1382-1385
- [13] 李成志,任甫,席焕久,等.9 个 miniSTR 基因座在西藏藏族人群中的遗传多态性[J].解剖学杂志, 2014, 37(5): 682-686
Li Cheng-zhi, Ren Fu, Xi Huan-jiu, et al. Genetic polymorphism of 9 miniSTR loci in Tibetan population [J]. Chinese Journal of Anatomy, 2014, 37(5): 682-686
- [14] 杨安强,潘晓琳,郑兴征,等.p21 Ser31Arg 多态性与新疆维吾尔族宫颈癌发生的相关性探讨[J].中国肿瘤临床, 2007, 34(18):1021-1024
Yang An-qiang, Pan Xiao-lin, Zheng Xing-zheng, et al. Correlation between Cervical Carcinoma and p21 Codon 31 Serine/Arginine Polymorphism in Uygur Women in Xinjiang [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2007, 34(18): 1021-1024
- [15] Kotronoulas G, O'Brien F, Simpson MF, et al. Feasibility and Acceptability of the Use of Patient-Reported Outcome Measures in the Delivery of Nurse-Led, Supportive Care to Women With Cervical Cancer[J]. Clin Nurse Spec, 2017, 31(4): E1-E10
- [16] Joo J, Shin HJ, Park B, et al. Integration Pattern of Human Papillomavirus Is a Strong Prognostic Factor for Disease-Free Survival After Radiation Therapy in Cervical Cancer Patients[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 98(3): 654-661
- [17] 熊兴东,成捷,刘新光,等.miR-124 rs531564 基因多态性与宫颈癌遗传易感性有密切关系[J].南方医科大学学报, 2014, (2): 210-213
Xiong Xing-dong, Cheng Jie, Liu Xin-guang, et al. Correlation analysis between miR-124 rs531564 polymorphisms and susceptibility to cervical cancer [J]. Journal of Southern Medical University, 2014, (2): 210-213
- [18] 温耀兰,张轶清.DNA 异常甲基化在宫颈癌中的研究进展[J].现代生物医学进展, 2014, 14(20): 3997-4000
Wen Yao-lan, Zhang Yi-qing. Research Progress of DNA Abnormal Methylation in Cervical Carcinoma [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2014, 14(20): 3997-4000
- [19] Krashias G, Koptides D, Christodoulou C, et al. HPV prevalence and type distribution in Cypriot women with cervical cytological abnormalities[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 346
- [20] Walker H, Burrell M, Flatley J, et al. A metabolite profiling method for diagnosis of precancerous cervical lesions and HPV persistence[J]. Bioanalysis, 2017, 9(8): 601-608

- Acute Myocardial Infarction [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17(21): 4124-4127
- [22] 徐海环,董化江,赵明亮.人脐带间充质干细胞移植对AMI大鼠心肌血管内皮生长因子和IL-6的影响[J].中华危重病急救医学, 2017, 29(6): 511-514
- Xu Hai-huan, Dong Hua-jiang, Zhao Ming-liang. Effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on vascular endothelial growth factor and IL-6 expression in tissue of AMI rats [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2017, 29(6): 511-514
- [23] Wang D, Li T, Cui H, et al. Analysis of the Indicating Value of Cardiac Troponin I, Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin-18, Mir-1 and Mir-146b for Viral Myocarditis among Children [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 40(6): 1325-1333
- [24] McAteer A, Hravnak M, Chang Y, et al. The Relationships Between BNP and Neurocardiac Injury Severity, Noninvasive Cardiac Output, and Outcomes After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage [J]. Biol Res Nurs, 2017, 19(5): 531-537
- [25] 刘伟明,张天镇,王刚,等.头孢他啶联合左氧氟沙星治疗心力衰竭患者肺部感染的疗效及其对IL-6、TNF- α 和BNP水平的影响[J].临床和实验医学杂志, 2016, 15(4): 364-367
- Liu Wei-ming, Zhang Tian-zhen, Wang Gang, et al. Effects of ceftazidime combined with levofloxacin in the treatment of pulmonary infection in patients with heart failure on the efficacy and IL-6, TNF- α and BNP levels [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2016, 15(4): 364-367
- [26] 徐俐,严文君.辛伐他汀联合曲美他嗪治疗老年慢性心力衰竭40例及护理体会[J].中国药业, 2015, 24(23): 153-154
- Xu Li, Yan Wen-jun. Simvastatin Combined with Trimetazidine for Treating Elderly Patients with Chronic Heart Failure and Nursing Experience in 40 Cases [J]. China Pharmaceuticals, 2015, 24 (23): 153-154
- [27] 张圣苗,陈肖蓉.不同剂量辛伐他汀对老年早期糖尿病肾病患者炎症因子和肾功能的影响观察[J].中国药师, 2015, 18(11): 1935-1937
- Zhang Sheng-miao, Chen Xiao-rong. Effect of Simvastatin at Different Doses on Inflammatory Factors and Renal Function in Senile Patients with Diabetic Kidney Disease [J]. China Pharmacist, 2015, 18(11): 1935-1937
- [28] 徐卫刚,张戟,彭文辉,等.不同剂量辛伐他汀对急性ST段抬高型心肌梗死患者PCI术后左心功能及短期预后的影响[J].中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(1): 35-37
- Xu Wei-gang, Zhang Ji, Peng Wen-hui, et al. Influences of simvastatin in different doses on left ventricular function and short-term outcomes in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention [J]. Chinese Journal of Evidence-Bases Cardiovascular Medicine, 2013, 5 (1): 35-37
- [29] 张海伶,马春华,马骁.不同剂量辛伐他汀联合曲美他嗪对慢性心力衰竭患者血清hs-CRP以及心功能的影响[J].医学综述, 2016, 22 (23): 4736-4739
- Zhang Hai-ling, Ma Chun-hua, Ma Xiao. Effects of Different Doses of Simvastatin Combined with Trimetazidine on Serum hs-CRP and Heart Function in Patients with Chronic Heart Failure [J]. Medical Recapitulate, 2016, 22(23): 4736-4739
- [30] 廖雪松.不同剂量辛伐他汀联合曲美他嗪对慢性心力衰竭患者血清hs-CRP及心功能分级的影响[J].河北医药, 2016, 38(2): 215-217
- Liao Xue-song. Effects of different doses of simvastatin combined with trimetazidine on serum hs-CRP and cardiac function classification in patients with chronic heart failure [J]. Hebei Medical Journal, 2016, 38(2): 215-217

(上接第2170页)

- [21] Whitham HK, Hawes SE, Chu H, et al. A Comparison of the Natural History of HPV Infection and Cervical Abnormalities among HIV-Positive and HIV-Negative Women in Senegal, Africa[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017, 26(6): 886-894
- [22] Fischer M, Uxa S, Stanko C, et al. Human papilloma virus E7 oncoprotein abrogates the p53-p21-DREAM pathway [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2603
- [23] Liu Y, Qi X, Zeng Z, et al. CRISPR/Cas9-mediated p53 and Pten dual mutation accelerates hepatocarcinogenesis in adult hepatitis B virus transgenic mice[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2796
- [24] Huo Q, Ge C, Tian H, et al. Dysfunction of IKZF1/MYC/MDIG axis contributes to liver cancer progression through regulating H3K9me3/p21 activity[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(5): e2766
- [25] Sun YY, Xiao L, Wang D, et al. Triptolide inhibits viability and induces apoptosis in liver cancer cells through activation of the tumor suppressor gene p53[J]. Int J Oncol, 2017, 50(3): 847-852
- [26] Huang J, Yang G, Huang Y, et al. 1,25 (OH) $_2$ D $_3$ inhibits the progression of hepatocellular carcinoma via downregulating HDAC2 and upregulating P21 (WAF1/CIP1)[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(2): 1373-1380
- [27] He Y, Yu B. MicroRNA-93 promotes cell proliferation by directly targeting P21 in osteosarcoma cells [J]. Exp Ther Med, 2017, 13(5): 2003-2011
- [28] Bories C, Arsenault D, Lemire M, et al. Transgenic autoinhibition of p21-activated kinase exacerbates synaptic impairments and fronto-dependent behavioral deficits in an animal model of Alzheimer's disease[J]. Aging (Albany NY), 2017, 9(5): 1386-1403
- [29] Bhattacharya P, Sengupta S. Lack of evidence that proline homozygosity at codon 72 of p53 and rare arginine allele at codon 31 of p21, jointly mediate cervical cancer susceptibility among Indian women[J]. Gynecol Oncol, 2005, 99(1): 176-82
- [30] 杨安强,郑兴征,陶林,等.P53Arg72Pro、P21Ser31Arg多态性与新疆维吾尔族宫颈癌的相关性[J].石河子大学学报(自然科学版), 2008, 26(1): 6-11
- Yang An-qiang, Zheng Xing-zheng, Tao Lin, et al. Studies on Correlation between p21Ser31Arg, p53Arg72Pro Polymorphisms and Cervical Carcinoma in Uigur Women in Xinjiang [J]. Journal of Shihezi University(Natural Science), 2008, 26(1): 6-11