

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.33.042

DAPK1、hTERT 在口腔鳞癌中的表达及其临床意义研究

孙长生¹ 王 珊² 施 磊² 孟 琰² 赵尔杨^{2△}

(1 哈尔滨医科大学口腔医学研究所 黑龙江 哈尔滨 150001;

2 哈尔滨医科大学附属第一医院口腔组织病理科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:探讨凋亡相关蛋白激酶 1(DAPK1)、端粒酶催化亚单位(hTERT)在口腔鳞状细胞癌(OSCC)中的表达,并探讨其临床意义。**方法:**应用免疫组织化学方法检测 DAPK1、hTERT 在 93 例 OSCC 组织及 10 例癌旁正常组织中的表达,并分析其与 OSCC 临床病理参数之间的关系及其在 OSCC 浸润前沿中的作用。**结果:**癌旁正常组织中 DAPK1 的表达显著高于 OSCC 组织中 DAPK1 的表达,且高、中、低分化 OSCC 组织中 DAPK1 的表达比较均有显著差异($P<0.05$),OSCC 浸润前沿组织中 DAPK1 的表达低于非前沿部分($P<0.05$),而 DAPK1 的表达与 OSCC 浸润前沿的 IFG 总分无显著相关性($P>0.05$)。癌旁正常组织中 hTERT 的表达显著低于 OSCC 组织中 hTERT 的表达($P<0.05$),且高、中、低分化 OSCC 组织中 hTERT 的表达比较均有显著差异($P<0.05$);OSCC 浸润前沿组织中 hTERT 的表达高于非前沿部分($P<0.05$),且与 OSCC 浸润前沿的 IFG 总分有关($P<0.05$)。DAPK1、hTERT 的表达均与 OSCC 患者的性别、年龄、淋巴结转移无显著相关性($P>0.05$)。**结论:**口腔鳞状细胞癌组织,特别是其前沿组织中 DAPK1 的表达显著下调和 hTERT 的表达明显上调,可能通过阻碍口腔鳞状细胞癌细胞凋亡,共同促进口腔鳞状细胞癌的生长、分化和浸润。

关键词:凋亡相关蛋白激酶 1;端粒酶催化亚单位;浸润前沿;口腔鳞状细胞癌

中图分类号:R739.8 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)33-6557-04

Expressions and Clinical Significances of DAPK1, hTERT in the Oral Squamous Cell Carcinoma

SUN Chang-sheng¹, WANG Shan², SHI Lei², MENG Yan², ZHAO Er-yang^{2△}

(1 Oral medical research institute of Harbin medical university, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Department of oral tissue and Pathology of the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the Death-related protein kinase 1 (DAPK1) and human telomerase reverse transcriptase (hTERT) expressions in oral squamous cell carcinoma (OSCC) and explore their clinical significances. **Methods:** The expression of DAPK1 and hTERT in 93 cases of OSCC tissues and 10 cases of adjacent normal tissues were detected by immunohistochemistry and their correlations with the clinicopathological parameters of OSCC and OSCC infiltration front were analyzed. **Results:** The expression of DAPK1 in normal oral mucosa was significantly higher than that of the OSCC tissue ($p<0.05$) and significant differences were observed between those of well-differentiated, moderately differentiated and poorly differentiated OSCC tissues ($P<0.05$). The expression of DAPK1 in infiltration front was obviously lower in the front part of OSCC than that in the non- front part of OSCC ($P<0.05$), but no significant correlation was found in the DAPK1 expression with IFG scores in ITF ($P>0.05$). The expression of hTERT in normal tissue adjacent to carcinoma was significantly lower than that of OSCC tissue ($P<0.05$) and significant differences were found between well-differentiated, moderately differentiated and poorly differentiated OSCC tissues ($P<0.05$). The expression of hTERT in infiltration front was significantly higher than that of the front part of OSCC ($P<0.05$) and was associated with the IFG scores of infiltration of OSCC ($P<0.05$). Both the expression of DAPK1 and hTERT had no significant correlation with the sex, age and lymph node metastasis of OSCC patients ($P>0.05$). **Conclusion:** DAPK1 expression was significantly down-regulated in OSCC tissue and hTERT expression was significantly up-regulated in OSCC tissue, especially in the frontier of OSCC, which could promote the growth, differentiation and infiltration of OSCC through inhibiting the apoptosis of OSCC cells.

Key words: DAPK1; hTERT; Invasive tumor front; Oral squamous cell carcinoma

Chinese Library Classification: R739.8 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)33-6557-04

前言

口腔颌面部恶性肿瘤的发生率在全身所有恶性肿瘤中居

作者简介:孙长生(1980-),男,住院医师,主要研究方向:口腔颌面部肿瘤

△通讯作者:赵尔杨,电话:0451-85553807, E-mail:scs006@126.com

(收稿日期:2014-07-28 接受日期:2014-08-23)

第六位,病理类型以鳞状细胞癌(OSCC)最多见^[1]。由于 OSCC 的部位特殊,转移率高,预后较差,所以愈来愈受到人们的关注。OSCC 浸润前沿是指位于肿瘤与宿主组织或器官交界处最前沿的 3~6 层肿瘤细胞或分散的细胞团(invasive tumor front, ITF),是肿瘤向周围正常组织获取营养并不断侵蚀周围组织屏障的前沿部分。凋亡相关蛋白激酶 1 (death associated protein kinase1, DAPK1)可使其底物的丝氨酸 / 苏氨酸残基磷酸化,具

有促细胞凋亡的作用^[2]。端粒酶催化亚单位(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)是端粒酶的限速成分, hTERT 的高表达激活端粒酶, 以 RNA 亚基 hTR 为模板, 在染色体末端合成端粒重复片段, 以补偿细胞分裂时的端粒缩短, 维持端粒长度, 使细胞失去细胞凋亡能力而获得无限增殖和生长。本研究通过检测 OSCC 浸润前沿中 DAPK1、hTERT 的表达, 旨在探讨 DAPK1、hTERT 与 OSCC 的发生、发展的关系。

1 材料与方法

1.1 临床资料

筛选哈尔滨医科大学附属第一、第二、第三临床医学院病理科 2006-2007 年的口腔鳞癌石蜡切片 93 例, 有完整的病理资料, 病理医师确诊为口腔鳞癌, 按 WHO(2005)对 OSCC 的分级标准和 IFG 标准^[3]进行分级, 其中高分化 31 例, 中分化 32 例, 低分化 30 例; 男性 73 例, 女性 20 例; 年龄 35-84 岁, 平均年龄 60 岁, ≥ 60 岁者 24 例, <60 岁者 69 例。OSCC 浸润前沿 IFG 总分 ≤ 10 分者 43 例, IFG 总分 >10 分者 50 例。另取癌旁正常口腔黏膜 10 例作为对照。所有标本均经福尔马林固定, 石蜡包埋, 连续切片, 分别行 HE 染色和免疫组化染色。

1.2 仪器和试剂

1) 试剂: 鼠抗人 DAPK1 单克隆抗体原液, 购于美国 AB-NOVA 公司, 工作液浓度 1:50; 鼠抗人 hTERT 单克隆抗体, 购于北京博奥康生物技术有限公司, 工作浓度 1:200; 羊抗鼠免疫组化试剂盒(迈新生物技术公司); DAB 试剂盒(迈新生物技术公司)。

2) 仪器: 组织切片机、DM2500 型系统显微镜、Motic Med6.0 数码医学图像分析系统软件、电热式压力蒸汽灭菌锅、电热恒温培养箱、冰箱。

1.3 免疫组化染色

常规免疫组织化学染色, 一抗分别选用 DAPK1、hTERT 单克隆抗体, PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.4 结果判定

将细胞浆出现棕黄色颗粒的细胞视为 DAPK1、hTERT 阳性表达。每个标本在高倍镜($\times 400$)下随机选取 7 个视野进行阳性细胞分析。对每个视野的阳性强度按无着色、淡黄色、棕黄色和棕褐色分别打分 0、1、2、3 分, 按着色阳性面积: 无着色、着色 $\leq 1/3$ 、 $1/3-2/3$ 、 $\geq 2/3$ 分别打分 0、1、2、3 分。根据两项得分之和(Total score, T)判断其结果: T=0 为阴性(-)、 $0 < T \leq 2$ 为弱阳性(+)、 $2 < T \leq 4$ 为中阳性(++)、 $4 < T \leq 6$ 为强阳性(+++)。

1.5 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件以非参数 Kruskal-wallis 检验、非参数 Mann-whitney 检验等进行统计学分析, 检验水准 $p < 0.05$ 判断为有显著差异。

2 结果

2.1 高、中、低分化 OSCC 组织和癌旁正常组织中 DAPK1 的表达

DAPK1 在 10 例癌旁正常组织中均呈阳性表达(阳性率为 100%), 而在高、中、低分化 OSCC 组织中, DAPK1 表达的阳性率分别为 61.3%(19/31)、53.1%(17/32)、33.3%(10/30), 均显著低于癌旁正常组织($P < 0.05$), 且高、中、低分化 OSCC 组织 DAPK1 的表达之间比较均有显著差异($P < 0.05$), 见表 1、图 1-4。

2.2 OSCC 浸润前沿中 DAPK1 的表达

OSCC 浸润前沿组织中 DAPK1 的表达水平非前沿部分比较有显著性差异 ($P < 0.05$); IFG 总分 >10 分的浸润前沿组织中 DAPK1 的表达水平与 IFG 总分 ≤ 10 分者比较无显著差异 ($P > 0.05$), 见表 2。

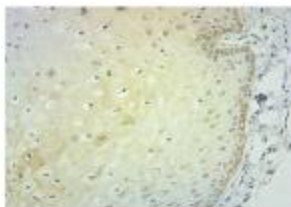


图 1 DAPK1 在正常口腔黏膜细胞呈强阳性(+++)表达(SP×200)

Fig.1 Positive (+++) expression of DAPK1 in normal oral mucosa



图 2 DAPK1 在高分化 OSCC 癌巢强阳性(+++)表达(SP×400)

Fig.2 Positive (+++) expression of DAPK1 in well-differentiated, OSCC

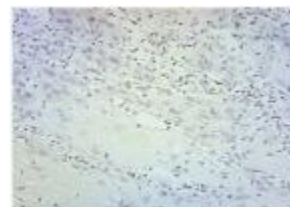


图 3 DAPK1 在中分化 OSCC 癌巢中阳性(++)表达(SP×200)

Fig. 3 Positive (++) expression of DAPK1 in moderately OSCC



图 4 DAPK1 在低分化 OSCC 阴性(-)表达(SP×200)

Fig. 4 Negative (-) expression of DAPK1 in poorly differentiated OSCC

表 1 不同病理分级的口腔鳞癌组织中 DAPK1 蛋白表达水平的比较

Table 1 Comparison of the expression of DAPK1 in OSCC with different pathological grades

组别 Group	例数 Case	DAPK1 表达水平 DAPK1 expression level				P 值 P value
		-	+	++	+++	
正常黏膜组 Normal mucosa	10	0	0	2	8	
高分化组 Highly differentiated group	31	12	11	7	1	
中分化组 Moderately differentiated group	32	15	14	3	0	*P=0.000
低分化组 Poorly differentiated group	30	20	9	1	0	**P=0.030

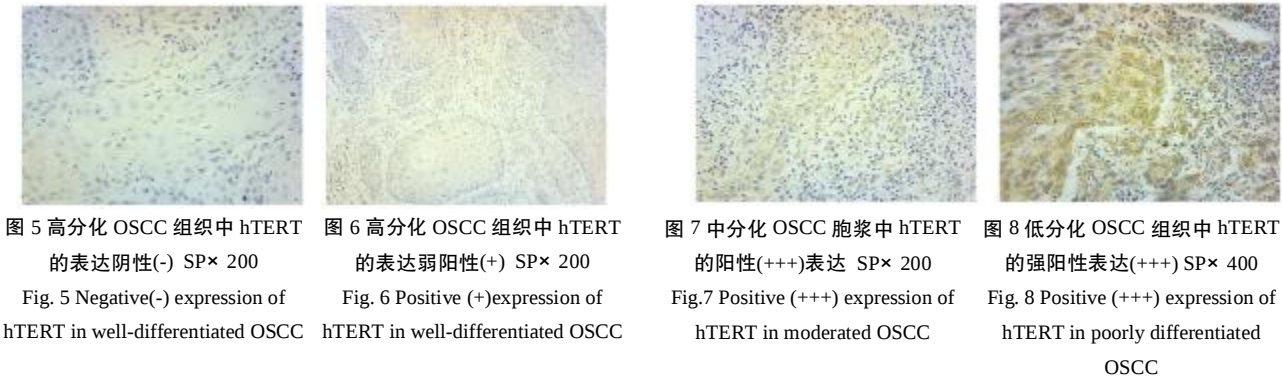
表 2 DAPK1 蛋白表达水平与口腔鳞癌浸润前沿的关系
Table 2 The relationship between expression of DAPK1 and the front invasive of OSCC

前沿因素 Forward position	例数 Case	DAPK1 表达水平 DAPK1 expression level				P 值
		-	+	++	+++	
癌巢位置 position in the nests						
前沿 frontier	93	72	14	4	0	P=0.000
非前沿 non- frontier	93	47	34	11	1	
IFG 总分 IFG total score						
> 10 分 > 10 points	50	40	8	2	0	P=0.439
≤ 10 分 ≤ 10 points	43	32	9	2	0	

2.3 高、中、低分化 OSCC 组织和癌旁正常组织中 hTERT 的表达
癌旁正常组织中 hTERT 的阳性表达率为 10%(1/10); 而高、中、低分化 OSCC 组织中 hTERT 的阳性表达率分别为 67.7%(21/31)、81.3%(26/32)、90%(27/30), 均显著高于癌旁正常组织($p<0.01$), 且高、中、低分化 OSCC 组织 DAPK1 的表达之间比较均有显著差异($P<0.05$), 见表 3、图 5-8。

表 3 不同病理分级的口腔鳞癌组织中 hTERT 蛋白表达水平的比较
Table 3 Comparison of the expression of hTERT in OSCC with different pathological grades

组别 Groups	例数 Case	hTERT 表达水平 hTERT expression leve				P 值
		-	+	++	+++	
正常黏膜组 Normal mucosa	10	9	1	0	0	*P =0.000
高分化组 Highly differentiated group	31	10	13	6	2	
中分化组 Moderately differentiated group	32	6	6	11	9	
低分化组 Poorly differentiated group	30	3	6	9	12	**P =0.010



2.4 OSCC 浸润前沿组织中 hTERT 的表达
OSCC 浸润前沿组织中 hTERT 的表达水平显著高于非前沿部分, 差异有统计学意义($P<0.05$); IFG 总分 >10 分的浸润前沿组织中 hTERT 的表达水平显著高于 IFG 总分 ≤ 10 分者, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 4。

2.5 DAPK1、hTERT 的表达与 OSCC 患者性别、年龄及淋巴结转移的关系
DAPK1、hTERT 的表达水平与 OSCC 患者的性别、年龄、淋巴结转移均无显著相关性($P>0.05$), 说明患者性别、年龄、淋巴结转移等因素与 OSCC 的发生发展无明显相关。

3 讨论
口腔鳞状细胞癌是最常见的头颈部恶性肿瘤之一, 目前人们对其分子发生机制尚无明确统一认识, 探讨其分子发生机制, 阐明其分子生物学改变与组织病理学表现的关系, 对于预测其预后以及指导临床治疗方案的选择均具有重要的临床意义。
DAPK1 是细胞凋亡的正性调节因子之一, 负责启动细胞凋亡, 诱导程序性细胞死亡^[4], 广泛参与包括 p53、肿瘤坏死因

表 4 hTERT 蛋白表达水平与口腔鳞癌浸润前沿的关系

Table 4 The relationship between expression of hTERT and the front invasive of OSCC

前沿因素 Forward position	例数 Case	hTERT 的表达水平 hTERT expression leve				P 值
		-	+	++	+++	
癌巢位置 position in the nests						
前沿 frontier	93	7	11	31	44	P=0.032
非前沿 non- frontier	93	12	28	30	23	
IFG 总分 IFG total score						
> 10 分> 10 points	50	3	12	16	19	P=0.002
≤ 10 分≤ 10 points	43	10	17	11	5	

子 α (TNF- α)、Fas、 γ 干扰素(IFN- γ)、转化生长因子 β (TGF- β)等多种途径介导的细胞凋亡,被认为是肿瘤的抑制剂,其表达下降或缺失与肿瘤的发生发展密切相关。DAPK1 在多种肿瘤中呈表达下降或缺失,如在 70%的 B 细胞性淋巴瘤和白血病细胞株中表达下调,在大约 30%膀胱癌、乳腺癌和肾细胞癌细胞株中表达缺失,在 34%的垂体腺瘤中甚至检测不到 DAPK1^[6]。赵先兰等^[9]研究表明 DAPK1 在正常宫颈鳞状上皮呈 100%阳性表达,而在宫颈上皮瘤、宫颈癌中其表达水平明显下降。

hTERT 是端粒酶的催化亚基,与端粒酶 RNA- 端粒酶相关蛋白 1(hTERT)复合物形成全酶,可激活端粒酶的活性。hTERT 是调节端粒酶活性的正调控因子,其过表达将导致端粒酶活化,使其恢复并维持端粒的完整性,保证了遗传信息的完整,细胞绕过复制衰老而获永生^[7]。端粒酶的激活是肿瘤细胞获得永生化的主要途径,除干细胞、生殖细胞和活化的淋巴细胞外,大多数恶性肿瘤端粒酶活性高表达,而正常组织中 hTERT 无表达或低表达^[8]。

本研究结果显示 DAPK1 在癌旁正常组织中的表达明显高于 OSCC 组织,DAPK1 表达水平的降低可能使促进细胞凋亡的作用减弱,打破细胞凋亡和细胞增殖的相对平衡,导致细胞生长周期延长,变异基因积累,进而促进肿瘤的发生和发展。而 hTERT 在癌旁正常组织组织中呈低表达,在 OSCC 中的表达明显上调,且随着 OSCC 分化程度的降低,hTERT 的表达水平呈上调趋势,这可能使端粒的长度不再继续缩短,导致细胞凋亡停止或减弱,细胞永生细胞或恶性细胞得以产生或无限增殖,最终促进肿瘤的发生和发展^[9-11]。本研究中,DAPK1、hTERT 表达水平的显著变化提示 OSCC 的发生发展与细胞凋亡受到抑制相关。

DAPK1 在 OSCC 浸润前沿的表达明显低于非前沿部分,而 hTERT 蛋白阳性信号明显在 OSCC 浸润前沿聚集,说明 OSCC 浸润前沿癌细胞凋亡作用减弱或消失,癌细胞端粒不再缩短,浸润前沿的增殖活性强于中心部分,是肿瘤细胞脱离原发部位并向远处浸润转移的最活跃部分^[12]。hTERT 在 OSCC 浸润前沿 IFG 总分 >10 分组的表达明显高于 IFG 总分 ≤ 10 组的表达,差异有统计学意义,而 DAPK1 随 IFG 总分升高表达水平虽也有下降趋势,但无统计学意义差异,可能与样本量大小有关。这也提示 OSCC 浸润前沿 IFG 总分越高,细胞凋亡受到抑制越明显,向邻近组织浸润的能力越强^[13,14]。

Yalniz Z 等^[15,16]的研究表明 DAPK1 基因启动子区 CpG 岛过甲基化是 OSCC 发生和发展过程中的早期分子事件,而 DAPK1 启动子的甲基化是可逆的。Ma 等^[17-20]部分学者提出利

用反义寡聚核苷酸来特异性封闭 hTERT 的转录或 hTERTmRNA 的表达,可降低 hTERT 的反应活性。这些结果均提示 DAPK1、hTERT 可能为 OSCC 的临床早期诊断和治疗靶点。

综上所述,OSCC 浸润前沿 DAPK1、hTERT 的特异性表达在 OSCC 的发生发展中起着重要作用,有望成为 OSCC 诊断、恶性进展及以其为靶点早期治疗的有效指标。

参考文献(References)

- [1] Davies L, Welch HG. Epidemiology of head and neck cancer in the United States[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, 135(3): 451-457
- [2] Raveh T, Kimchi A. DAP kinase-a proapoptotic gene that functions as a tumor suppressor[J]. Exp Cell Res, 2001, 264 (1): 185
- [3] Han S, Chang LJ. Immunity of lentiviral vector-modified dendritic cells [J]. Methods Mol Biol, 2009, 54(2): 245-249
- [4] Xu Y, He K, Goldkorn A. Telomerase targeted therapy in cancer and cancer stem cells[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2011, 9: 442-455
- [5] Bankfalvi A, Piffko J. Prognostic and predictive factors in oral cancer: the role of the invasive tumor front [J]. J Oral Pathol Med, 2000, 29 (7): 291-298
- [6] Wang HL, Zhang J. Effect of 5-Aza-CdR and Low concentration CD-DP on gastric cancer lines and expression of DAPK-1 gene[J]. Practical Pharmacy And Clinical remedies, 2011, 14(1): 9-11
- [7] Yalniz Z, Demokan S, Suoglu Y, et al. Simultaneous Methylation Profiling of Tumor Suppressor Genes in Head and Neck Cancer [J]. DNA Cell Biol, 2010, 22(4): 624-628
- [8] Wu DM, Li CM. Relationship between infection of Helicobacter pylori and expression of hTERT protein in gastric cancer and precancerous lesions[J]. J Clin Exp Pathol, 2011, 27(4): 379-381
- [9] Gladych M, Wojtyla A, Rubis B. Human telomerase expression regulation[J]. Biochem Cell Biol, 2011, 89: 359-376
- [10] Li LM, Qian YB. Expression and clinical significance of hTERT in hepatocellular carcinoma [J]. Journal of Hepatobiliary Surgery, 2012, 20(3): 218-221
- [11] De Boeck G, Forsyth RG, Praet M, et al. Telomere-associated proteins: cross-talk between telomere maintenance and telomere-lengthening mechanisms[J]. J Pathol, 2009, 217(3): 327-329
- [12] Cohen O, Inbal B, Kissil JL, et al. DAP-kinase participates in TNF- α - and Fas-induced apoptosis and its function requires the death domain[J]. J Cell Biol, 1999, 146(1): 141-148
- [13] Jang CW, Chen CH, Chen CC, et al. TGF- β induces apoptosis through Smad-mediated expression of DAP-Kinase [J]. Nat Cell Biol, 2002, 4(1): 51-58

(下转第 6550 页)

- nationality areas the condition survey [J]. China's maternity and child care, 2011, 26(19): 2959-2961
- [7] 胡健伟. 中国部分地区低出生体重发生率及影响因素研究 [D]. 苏州大学, 2011
- Hu Jian-wei. Parts of China the incidence of low birth weight and influencing factors of research[D]. Suzhou university, 2011
- [8] 陈建琳, 张秋明, 刘耀珍, 等. 乙肝疫苗与乙肝免疫球蛋白联合阻断乙肝母婴传播的免疫效果观察 [J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(11): 2651-2653
- Chen Jian-lin, Zhang Qiu-ming, Liu Rao-zhen, et al. The hepatitis b vaccine and hepatitis b immune globulin joint block mother-to-child transmission of hepatitis b immune effect observation [J]. Chinese journal of health inspection, 2012, 22(11): 2651-2653
- [9] 廖征, 文海蓉, 彭时辉, 等. 2012 年南昌市新生儿首针乙型肝炎疫苗接种及产妇乙型肝炎病毒表面抗原筛查情况 [J]. 职业与健康, 2013, 29(20): 2670-2671, 2674
- Liao Zheng, Wen Hai-rong, Peng Shi-hui, et al. Nanchang in 2012 newborn babies first needle hepatitis b vaccination and maternal hepatitis b virus surface antigen screening[J]. Career and health, 2013, 29(20): 2670-2671, 2674
- [10] 李波, 崔伟红, 衣学梅, 等. 新生儿乙肝疫苗免疫效果及影响因素评价[J]. 现代预防医学, 2013, 40(3): 438-440
- Li Bo, Cui Wei-hong, Yi Xue-mei, et al. Neonatal hepatitis b vaccine immunization effect and influencing factors of evaluation[J]. Modern preventive medicine, 2013, 40(3): 438-440
- [11] 肖婷婷, 董海英, 李晓帆, 等. 2012 年青岛市住院分娩产妇乙型肝炎表面抗原检测及新生儿首针乙型肝炎疫苗接种情况调查[J]. 社区医学杂志, 2013, 11(17): 1-3
- Xiao Ting-ting, Dong Hai-ying, Li Xiao-fan, et al. In 2012 Qingdao hospital childbirth puerpera hepatitis b surface antigen detection and neonatal hepatitis b vaccination investigation first needle [J]. Community medical journal, 2013, 11(17): 1-3
- [12] 仝岚. 2012 年江苏昆山市乙肝疫苗首针接种现状调查 [J]. 热带病与寄生虫学, 2013, 11(3): 144-145
- Tong Lan. The first needle. Kunshan city, jiangsu province in 2012 hepatitis b vaccine immunization status quo investigation[J]. Tropical diseases and parasitology, 2013, 11(3): 144-145
- [13] 万华杰. 新生儿乙型肝炎疫苗首针免疫及时接种率调查 [J]. 中国实用医药, 2012, 7(14): 269-270
- Wan Hua-jie. Neonatal hepatitis b vaccine first needle immunization coverage in time[J]. China's practical medicine, 2012, 7(14): 269-270
- [14] 蔡平安. 新生儿乙肝疫苗免疫无应答的影响因素 [J]. 医药前沿, 2012(28): 85-86
- Cai Ping-an. The influence factors of neonatal hepatitis b vaccine immunization no answer[J]. Medical frontier, 2012(28): 85-86
- [15] Kirmani KI, Lofthus G, Pichichero ME, et al. Sevenyear follow-up of vaccine response in extremely premature infants [J]. Pediatrics, 2002, 109(3): 498-504
- [16] 张丽, 宋立志, 纪峰, 等. 山东省 2004~2008 年产妇产妇乙肝病毒检测及新生儿首针乙肝疫苗接种监测结果分析 [J]. 现代预防医学, 2010, 37(12): 2329-2331
- Zhang Li, Song Li-zhi, Ji Feng, et al. 2004 ~ 2008 in shandong province maternal hepatitis b virus detection and neonatal hepatitis b vaccination needle monitoring result analysis [J]. Modern preventive medicine, 2010, 37(12): 2329-2331
- [17] 李俊平, 郭炯光, 郑小天, 等. 300 例早产儿乙肝疫苗接种后免疫效果回顾性分析[J]. 中国现代医生, 2009, 47(3): 74-75
- Li Jun-ping, Guo Jiong-guang, Zheng Xiao-tian, et al. After 300 cases of premature infant hepatitis b vaccination immune effects were retrospectively analyzed [J]. Modern Chinese doctor, 2010, 37(12): 2329-2331
- [18] 黄振宇, 朱建琼, 陈谦, 等. 981 名婴儿接种乙肝疫苗免疫效果监测分析[J]. 实用预防医学, 2008, 15(5): 1438-1439
- Huang Zhen-yu, Zhu Jian-qiong, Chen Qian, et al. 981 babies with monitoring analysis of hepatitis b vaccine immune effect[J]. Practical preventive medicine, 2008, 15(5): 1438-1439
- [19] Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, et al. Hepatitis B vaccination of premature infants a reassessment of current recommendations for delayed immunization[J]. Pediatrics, 1999, 103(2): E14
- [20] Blondheim O, Bader D, Abend M, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants [J]. Arch Dis Child Fetal Neonat, 1998, 79(3): F206-F208

(上接第 6560 页)

- [14] Inbal B, Cohen O, Polak-Charcon S, et al. DAP kinase links the control of apoptosis to metastasis[J]. Nature, 1997, 390(6656): 180-184
- [15] Wang WJ, Kuo JC, Yao CC, et al. DAP-kinase induces apoptosis by suppressing integrin activity and disrupting matrix survival signals[J]. J Cell Biol, 2002, 159(1): 169-179
- [16] Bankfalvi A, Piffko J. Prognostic and predictive factors in oral cancer: the role of the invasive tumor front [J]. J Oral Pathol Med, 2000, 29(7): 291-298
- [17] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-73
- [18] Stripecke R. Lentiviral vector-mediated genetic programming of mouse and human dendritic cells [J]. Methods Mol Biol, 2009, 50(6): 139-148
- [19] Podlevsky JD, Chen JJ. It all comes together at the ends:telomerase structure function and biogenesis[J]. Mutat Res, 2012, 7(30): 3-11
- [20] Shay JW, Wright WE. Role of telomeres and telomerase in cancer telomeres[J]. Semin Cancer Biol, 2011, 21(4): 349-353