

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.01.013

· 临床研究 ·

宫颈鳞状细胞癌组织中 Skp2 蛋白检测的临床意义

马跃¹, 沈仙姬², 韩传军³, 吕蕙馨¹, 杨洋¹, 韩龙哲⁴, 林贞花¹, 高美花⁵(1. 延边大学医学院病理学教研室, 吉林延吉 133002; 2. 牡丹江妇女儿童医院妇产科, 黑龙江牡丹江 157000; 3. 大连大学研究生院, 辽宁大连 116622; 4. 延边大学附属医院病理科, 吉林延吉 133000; 5. 延边大学附属医院内科, 吉林延吉 133000)

[摘要] **目的:**探讨宫颈鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)组织中细胞S期激酶相关蛋白2(S-phase kinase associated protein 2, Skp2)检测的临床意义。**方法:**选取来自2004年至2008年上海交通大学第二附属医院和延边妇幼医院病理科的25例正常宫颈鳞状上皮组织、84例宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)组织和163例宫颈SCC组织的存档蜡块,应用PCR法检测病变组织中HPV的感染情况,以免疫组化法检测Skp2蛋白在上述组织中的表达并分析其临床预后评估价值。**结果:**Skp2蛋白在所有25例正常宫颈鳞状上皮组织中表达阴性,在宫颈SCC组织中表达率为84.0%(137/163),在CIN-1、CIN-2、CIN-3组织中表达率分别为34.5%(10/29)、81.6%(31/38)、82.4%(14/17),显示Skp2表达率从高到低为SCC>CIN>正常组织,CIN中为CIN-3>CIN-2>CIN-1。Skp2蛋白过表达与宫颈SCC患者人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染及FIGO分期均密切相关;此外,Skp2阳性表达的无瘤生存率和总生存率分别为55.5%和59.1%,Skp2阴性表达的无瘤生存率和总生存率分别为96.2%和88.5%(Log-rank分别为11.530和10.154,均 $P=0.001$);但Skp2阳性表达与患者的年龄、Ki-67蛋白表达及病理分级等无关。**结论:**Skp2蛋白过表达可能是预示宫颈SCC患者不良预后的潜在检测指标。

[关键词] 细胞S期激酶相关蛋白2;人乳头状瘤病毒;宫颈肿瘤;生存分析

[中图分类号] R737.33; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2014)01-0073-06

Clinical significance of S-phase kinase-associated protein 2 measurement in cervical squamous cell carcinoma tissue

Ma Yue¹, Shen Xianji², Han Chuanjun³, Lü Huixin¹, Yang Yang¹, Han Longzhe⁴, Lin Zhenhua¹, Gao Meihua⁵(1. Department of Pathology, College of Medicine, Yanbian University, Yanji 133002, Jilin, China; 2. Department of Gynecology and obstetrics, Women and Children Hospital of Mudanjiang, Mudanjiang 157000, Heilongjiang, China; 3. Graduate College of Dalian University, Dalian 116622, Liaoning, China; 4. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji 133000, Jilin, China; 5. Department of Medicine, Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji 133000, Jilin, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical significance of S-phase kinase-associated protein 2 (Skp2) measurement in the diagnosis and prognosis of cervical squamous cell carcinoma (SCC). **Methods:** Paraffin-embedded blocks of cervical tissue specimens collected from 25 healthy women, 84 women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and 163 women with SCC who were cared in the Second People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University and Yanbian Women's and Children's Hospital between 2004 and 2008 were obtained. Protein content of Skp2 and the presence of human papillomavirus (HPV) in these specimens were analyzed by immunohistochemical staining and PCR, respectively. The correlation between Skp2 content and prognostic scores was also analyzed. **Results:** While Skp2 protein was undetectable in the 25 healthy control subjects, it was detected in 84.0% (137/163) of SCC patients, 34.5% (10/29) of

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 61371067);吉林省科技厅中青年创新团队领军人才项目资助(No. 20130521017JH)。Project supported by the Natural Science Foundation of China (No. 61371067), and the Projects of Research & Innovation of Jilin Youth Leader and Team (No. 20130521017JH)

[作者简介] 马跃(1987-),女,吉林省蛟河市人,硕士生,主要从事泌尿生殖系统肿瘤防治的研究。E-mail: 575953687@qq.com

[通信作者] 高美花(Gao Meihua, corresponding author), E-mail: 1559468491@qq.com

[网络出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20140218.1112.008.html>

CIN-1 patients, 81.6% (31/38) of CIN-2 patients and 82.4% (14/17) of CIN-3 patients ($P < 0.01$). Skp2 protein content was closely related with HPV infection and the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) clinical stage. The lesion-free survival and overall survival rates were 55.5% and 59.1%, respectively, in Skp2-positive patients and were 96.2% and 88.5% (Log-rank 11.530 and 10.154, $P = 0.01$), respectively, in Skp2-negative patients. Skp2 content in the cervical epithelium was not correlated with patient age, Ki-67 expression and pathological grade of cervical cancer. **Conclusion:** Skp2 may be a biomarker of cervical squamous cell carcinoma cell proliferation and therefore Skp2 protein content measurement may have a clinical significance in the diagnosis and prognosis of cervical cancer.

[**Key words**] S-phase kinase associated protein 2(Skp2); human papillomavirus (HPV); uterine cervical neoplasms; survival analysis [Chin J Cancer Biother, 2014, 21(1): 73-78]

细胞 S 期激酶相关蛋白 2 (S-phase kinase associated protein 2, Skp2) 属 F-box 蛋白家族成员, 是 Zhang 等^[1] 在 1995 年从人的成纤维细胞中首次克隆发现的, 经荧光原位杂交证实, *Skp2* 基因定位于人类染色体的 5p13 区, 全长 31 962 bp, 在 $G_0 \sim G_1$ 期表达非常低, 而在 S 期表达则明显增高, 能与 S 期激酶 cyclinA-CDKI 相互作用, 从而调控细胞周期、参与细胞 DNA 合成及转录激活等。作为细胞周期中重要的调节因子, Skp2 也是泛素-蛋白连接酶的底物识别亚基, 可以特异作用于磷酸化的 p27kip1 使其通过降解泛素-蛋白酶体途径调节细胞周期^[2]。文献^[3] 报道, Skp2 具有癌基因的潜能, 它可以通过泛素化蛋白酶途径降低 p27 蛋白的表达, 与恶性肿瘤的发生、发展^[4-5] 以及生物学行为关系密切。目前已发现 Skp2 在乳腺癌^[6]、黑素瘤^[7]、宫颈癌^[8]、食管癌^[9]、前列腺癌^[10] 等恶性肿瘤中呈明显高表达, 但在宫颈癌中有关 Skp2 蛋白表达与人乳头状瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 感染以及生存期之间的关系少见报道。本实验应用免疫组化方法检测了 Skp2 蛋白在 163 例宫颈鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC)、84 例宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 和 25 例正常宫颈上皮组织中的表达, 并结合宫颈癌 HPV 感染情况、临床分期等生物学特点以及患者生存期等进行分析, 以明确 Skp2 蛋白检测在宫颈癌预后评估中的价值。

1 材料与方法

1.1 材料

25 例正常宫颈上皮组织、84 例 CIN 和 163 例 SCC, 共 272 例宫颈组织标本, 选自 2004 年至 2008 年上海交通大学第二附属医院和延边妇幼医院病理科以及上海芯超生物科技有限公司。本组 163 例 SCC 患者年龄在 32 岁 ~ 65 岁, 中位年龄 45.2 岁; 病理分级为: I 级 67 例, II 级 52 例, III 级 44 例; 依据国际妇产科协会 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 分期标准: I 期 63 例, II 期 47 例, III 期 32 例, IV 期 21 例。

1.2 免疫组化染色检测 Skp2 与 Ki-67 蛋白在宫颈组织中的表达

免疫组化检测试剂盒为 DAKO 公司产品 (DAKO A/S, Denmark), Skp2 和 Ki-67 单克隆抗体为北京中杉金桥公司产品 (ZSGB-BIO, China)。染色步骤参考前期研究^[11]。4 μm 厚的组织切片常规脱蜡、梯度酒精脱水, 在柠檬酸盐抗原修复液中 95 $^{\circ}\text{C}$ ~ 99 $^{\circ}\text{C}$ 处理 20 min, 然后于室温冷却至少 45 min; 3% H_2O_2 处理 10 min 后, PBS 缓冲液清洗, 然后分别加入 1:50 稀释的鼠抗 Skp2 蛋白单克隆抗体和 1:50 稀释的 Ki-67 蛋白抗体室温下培养 1 h, 加入标记辣根过氧化物酶的抗鼠二抗, 室温下培养 45 min, DAB (3, 3'-diaminobenzidine) 显色, Mayer 苏木精复染, 脱水、透明、封片, 镜下观察。为证明 Skp2 蛋白抗体免疫组化检测的特异性, 实验中应用了鼠 IgG 代替一抗作为对照, 结果为阴性。同时, 选择 Skp2 蛋白阳性染色的切片, 以 PBS 代替一抗的染色结果为阴性作为结果可信的实验依据。

染色结果判定标准: 以棕褐色颗粒位于细胞核内判定为阳性染色结果, 并根据阳性细胞数的比例将染色结果分为 5 级。0 级: 阳性细胞数为 0 ~ 5%; 1 级: 阳性细胞数为 5% ~ 25%; 2 级: 阳性细胞数为 26% ~ 50%; 3 级: 阳性细胞数为 51% ~ 75%; 4 级: 阳性细胞数为 75% 以上^[12]。同时, 计算阳性率的方法设定为 2 种: (1) 阳性率: 1 级和 1 级以上的阳性染色病例占总病例数的百分数; (2) 强阳性率: 2 级、3 级和 4 级的阳性染色病例占总病例数的百分数。为分析 Skp2 蛋白与生存期之间的关系, 本研究将“-”和“+”设定为低表达, “++”和“+++”设定为高表达。

1.3 PCR 法检查病变组织中 HPV 的感染情况

利用 PCR 方法检查病变组织中 HPV 的感染情况, 应用高度纯化 PCR DNA 提取试剂盒 (Ambion,

USA)提取蜡块组织中的 DNA,引物序列为:高危型 HPV 上游引物(HPV_{pU-1M}):5'-TGTCAAAAAC-CGTTGTGTCC-3';下游引物(HPV_{pU-2R}):5'-GAGCTGTCGCTTAATTGCTC-3'。通过此 PCR 方法可以检测到的高危型 HPV 类型有:HPV-16、-18、-31、-33、-35、-52b 和-58。将在 HeLa 细胞系中提取到的 DNA 作为高危型 HPV 感染的阳性对照,未加入模版 DNA 的 PCR 反应液作为阴性对照。具体的实验操作和分析方法参见参考文献^[13]。

1.4 统计学处理

应用 SPSS17.0 统计软件,采用 χ^2 检验,以 Log-rank 法进行生存期分析,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Skp2 蛋白在正常和病变宫颈组织中的表达

Skp2 蛋白在正常宫颈鳞状上皮中表达为阴性(0/25),只在基底层和副基底层上皮细胞中显示核阳性,但在 CIN 的各级别病变中,随着分级程度的增高,Skp2 蛋白的阳性表达率也明显增高,在 CIN-1 中其阳性率为 34.5% (10/29),而在 CIN-2 和 CIN-3 中其阳性率则分别高达 81.6% (31/38) 和 82.4% (14/17),且均高于正常组织,差异显著 ($\chi^2 = 10.580、40.152、30.882, P = 0.001、0.000、0.000$);在宫颈鳞状细胞癌中 Skp2 蛋白呈明显的弥漫性强阳性染色,其阳性率高达 84.0% (137/163),显著高于正常宫颈上皮组织 ($\chi^2 = 77.457, P = 0.000$) (表 1,图 1)。

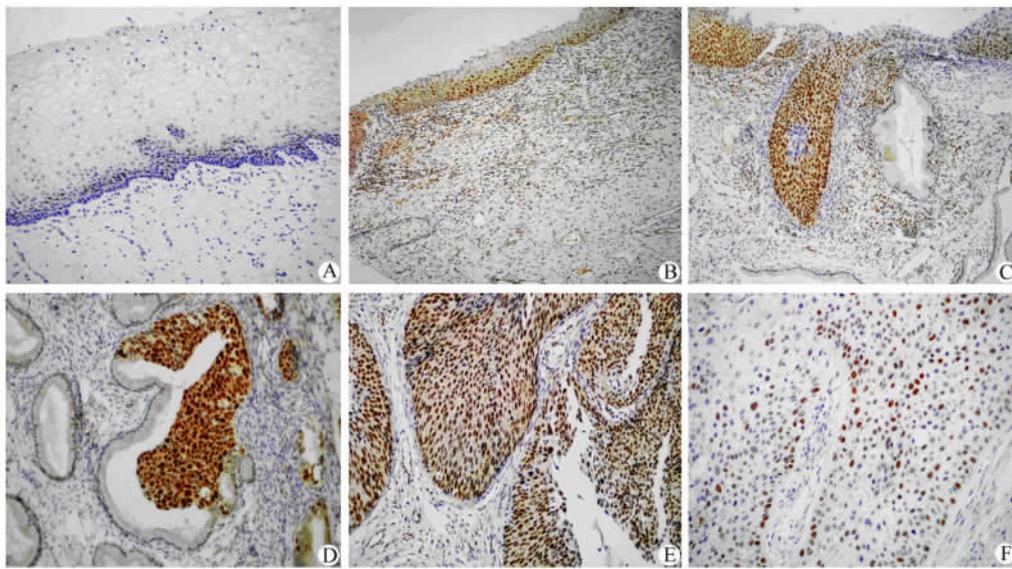


图 1 宫颈病变组织中 Skp2 蛋白的免疫组化染色结果(SP 法)

Fig. 1 Immunohistochemical staining results of Skp2 protein expression in cervical lesions (SP)

A: Normal cervical squamous epithelia(×100); B: CIN-1(×100); C: CIN-2/3(×100); D: CIN-3 with gland involvement(×200); E: Cervical SCC(×200); F: Cervical SCC(×200)

表 1 Skp2 蛋白在宫颈正常组织和病变组织中的表达

Tab. 2 Results of Skp2 protein expression in normal cervical epithelia and cervical lesions

Histopathologic diagnosis	N	Positive Skp2(n)			Total Skp2 [n(%)]	χ^2	P
		+	++	+++			
Normal cervical epithelium	25	0	0	0	0(0)		
CIN-1	29	10	0	0	10(34.5)	10.580	0.001
CIN-2	38	9	13	9	31(81.6)	40.152	0.000
CIN-3	17	2	3	9	14(82.4)	30.882	0.000
Invasive SCC	163	16	75	46	137(84.0)	77.457	0.000

2.2 Skp2 蛋白表达与宫颈鳞状细胞癌临床生物学行为之间的关系

Skp2 蛋白表达与高危型 HPV 感染及 FIGO 分期关系密切 ($P < 0.05$), 但与宫颈鳞状细胞癌患者的年龄、Ki-67 蛋白表达及病理分级等因素不相关 ($P > 0.05$) (表 2, 图 2)。在 HPV 阳性的宫颈鳞状细胞癌中 Skp2 蛋白阳性率高达 87.5% (133/152),

而在 HPV 阴性的宫颈鳞状细胞癌病例中 Skp2 蛋白的阳性率仅为 36.4% (4/11), 差异有统计学意义 ($P = 0.001$); 在临床 III 期和 IV 期宫颈鳞状细胞癌中 Skp2 的阳性率分别高达 90.6% 和 100.0%, 显著高于 I 期和 II 期宫颈鳞状细胞癌的 74.6% 和 85.1%, 差异有统计学意义 ($P = 0.003$)。

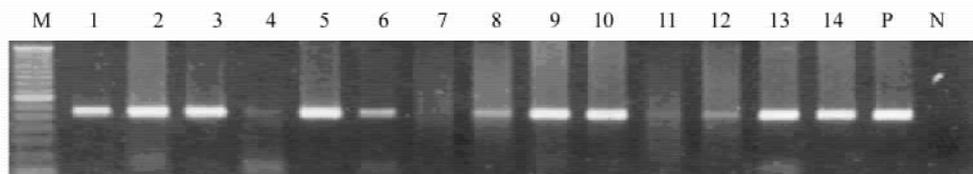


图 2 PCR 检测宫颈 SCC 组织蜡块中 HPV 感染

Fig. 2 HPV infection detected by PCR in paraffin embedded cervical SCC tissues

M: Marker; 1-14: Cases of SCC; P: Positive control; N: Negative control

表 2 Skp2 表达与宫颈 SCC 临床特征的关系 [n (%)]

Tab. 2 Relationship between Skp2 expression and clinical characteristics of cervical SCC [n (%)]

Variables	N	High expression of Skp2	χ^2	P
Age (t/a)				
≤45	53	46 (86.8)	0.441	0.508
>45	110	91 (82.7)		
Ki-67				
Positive	147	126 (85.7)	3.097	0.079
Negative	16	11 (68.8)		
HPV infection				
Positive	152	133 (87.5)	20.007	0.000
Negative	11	4 (36.4)		
Grade				
G ₁	67	51 (76.1)	5.390	0.055
G ₂	52	47 (90.4)		
G ₃	44	39 (88.6)		
FIGO stage				
I	63	47 (74.6)	9.250	0.003
II	47	40 (85.1)		
III	32	29 (90.6)		
IV	21	21 (100)		

2.3 Skp2 蛋白表达对宫颈鳞状细胞癌患者生存期的影响

Skp2 阳性表达患者的无瘤生存率和总生存率分别为 55.5% 和 59.1%, Skp2 阴性表达患者的无瘤生存率和总生存率分别为 96.2% 和 88.5%。Log-rank 法生存曲线分析 (图 3) 显示, 宫颈鳞状细胞癌患者 5 年无瘤生存率与总生存率和 Skp2 蛋白表达间差异有统计学意义, 即 Skp2 蛋白阳性表达的患者无瘤生存率及总生存率明显低于阴性表达的患者 (Log-rank 值分别为 11.530 和 10.154, 均 $P < 0.01$)。

3 讨论

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一, 它的发生、发展是一个逐步演进、复杂而连续的过程, 与多种癌基因、抑癌基因的表达异常和细胞周期调控密切相关。近年来发现, Skp2 蛋白在多种人类肿瘤中呈高表达, 与肿瘤的发生、发展有密切关系^[4-5]。研究^[14]表明, Skp2 蛋白在多种恶性肿瘤中呈高表达, 其相应的正常组织和良性分化肿瘤组织中呈低表达。本实验也发现, SCC 中 Skp2 蛋白阳性率高达 84.0%, 显著高于正常宫颈上皮组织 ($P < 0.01$); 而且, Skp2 蛋白阳性率在高级别的 CIN-2/3 中 (分别为 81.6% 和 82.4%) 也明显高于 CIN-1 (34.5%) ($P < 0.01$), 提示 Skp2 蛋白高表达是宫颈癌的重要恶性表型特征之一。

为探讨 Skp2 蛋白在宫颈癌预后评估中的作用,

进一步分析了 Skp2 蛋白表达与宫颈 SCC 临床病理参数之间的关系。目前,对 Skp2 蛋白与宫颈癌的生物学行为之间的关系报道不一致。吴红莲等^[15]报道,Skp2 蛋白表达与患者年龄、Ki-67 蛋白表达、病理分级、FIGO 分期无关;而薛翔等^[16]的研究结果表明,Skp2 蛋白表达与临床分期、分化程度及淋巴结转移密切相关,但与年龄、浸润深度等无关。本实验结果显示,Skp2 蛋白过表达与高危型 HPV 感染和 FIGO 分期显著相关 ($P < 0.05$),但与患者的年龄、Ki-67 蛋白表达及病理分级等因素不相关 ($P > 0.05$)。目前已公认 HPV 感染是导致宫颈癌的主要病因^[17-18],但其具体致癌机制尚不明确。本实验发现,Skp2 蛋白表达阳性率在高危型 HPV 感染的宫颈 SCC 中高达 87.5%,而在 HPV 阴性病例中的阳性率仅为 36.4% ($P < 0.05$),提示 Skp2 参与了 HPV

感染致癌的分子机制。另外,HPV 感染阴性的 SCC 标本中有 4 例呈 Skp2 蛋白阳性表达,考虑可能与其他类型的 HPV 感染有关,有待进一步研究。在宫颈癌 FIGO 分期中,临床 III 期和 IV 期 SCC Skp2 蛋白阳性率分别高达 90.6% 和 100%,显著高于 I 期和 II 期宫颈 SCC (分别为 74.6% 和 85.1%),提示 Skp2 蛋白的过表达与宫颈 SCC 的临床分期密切相关。本实验通过 Log-rank 法首次分析了 Skp2 蛋白表达与宫颈 SCC 患者生存期之间的关系,Skp2 阳性表达患者的无瘤生存率和总生存率分别为 55.5% 和 59.1%,Skp2 阴性表达患者的无瘤生存率和总生存率分别为 96.2% 和 88.5%。由此认为,Skp2 蛋白阳性表达的宫颈 SCC 患者无瘤生存率及总生存率明显低于阴性表达的患者,提示 Skp2 蛋白检测有助于宫颈 SCC 患者预后的评估。

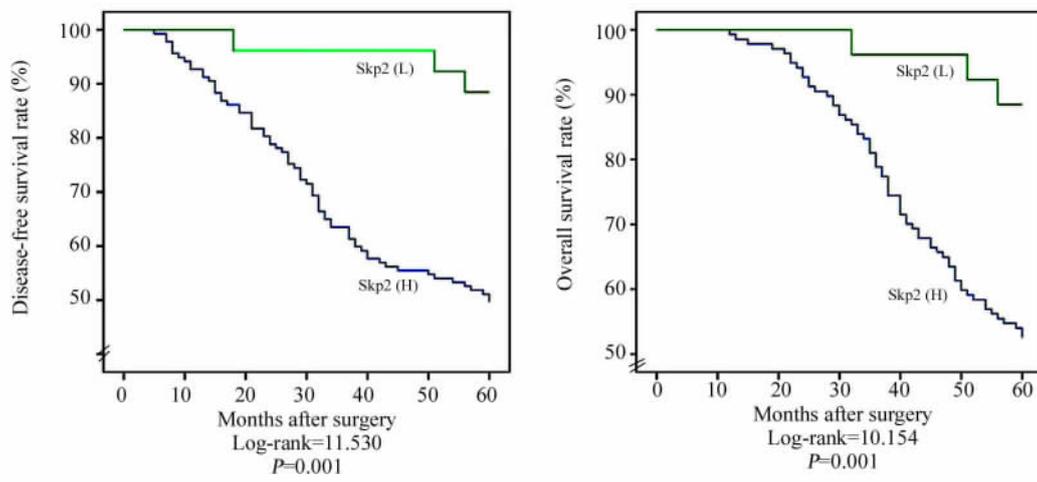


图3 Log-rank 分析宫颈 SCC 组织中 Skp2 蛋白强阳性表达与患者无瘤生存率及总生存率的关系

Fig. 3 The relationship of the Skp2 protein overexpression in cervical SCC tissues with disease-free survival and overall survival of patients by Log-rank statistical analysis

L: Lower expression; H: Higher expression

现已明确 Skp2 是一种周期调控蛋白,在 G_0/G_1 早期不表达或表达水平很低, G_1/S 期则逐渐升高,S 期达最高峰,进入 G_2/M 期又开始逐渐降低^[19]。而 Ki-67 蛋白作为一种增殖相关的检测指标,已广泛应用于临床多种肿瘤的增殖指数测定及鉴别诊断,Ki-67 蛋白在除 G_0 期的所有活动的细胞周期 (G_1 、S、 G_2 和 M 期)中表达^[20]。本实验对比研究了 SCC 标本中 Skp2 和 Ki-67 蛋白的表达差异,结果显示 Skp2 与 Ki-67 蛋白的表达特点十分相似,在正常的宫颈鳞状上皮细胞中表达为阴性,在个别病例中表现为基底及副基底的细胞核呈阳性,而在 SCC 及其癌

前病变中表现为弥漫性的细胞核强阳性染色。在 Ki-67 蛋白表达阳性的 147 例宫颈 SCC 中 Skp2 蛋白阳性表达率为 85.7%,高于 Ki-67 蛋白表达阴性病例中 Skp2 的阳性率 (68.8%),但没有统计学意义。在 16 例 Ki-67 蛋白表达阴性的宫颈 SCC 中 Skp2 蛋白阳性率为 68.8%,考虑可能与这两种蛋白处于不同细胞周期有关,也提示结合 Ki-67 和 Skp2 蛋白检测可以更准确地对宫颈癌进行增殖指数判定。

综上,Skp2 蛋白参与了宫颈 SCC 尤其是 HPV 感染致癌的演进过程,Skp2 蛋白检测可以作为宫颈 SCC 增殖指数测定及预后评估的有效分子标志物。

[参考文献]

- [1] Zhang H, Kobayashi R, Galaktionov K, et al. P19Skp1 and P45Skp2 are essential elements of the cyclin A-CDK2 S phase kinase [J]. *Cell*, 1995, 82(6): 915-925.
- [2] Masuda TA, Inoue H, Sonoda H, et al. Clinical and biological significance of S-phase kinase-associated protein 2 (Skp2) gene expression in gastric carcinoma: Modulation of malignant phenotype by Skp2 overexpression, possibly via P27 proteolysis [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(13): 3819-3825.
- [3] 刘丹丹, 易永芬, 邓玮, 等. maspin、P27、Skp2 在大肠肿瘤的表达及意义 [J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(3): 267-272.
- [4] Wang G, Chan OH, Gao Y, et al. Novel roles of Skp2 E3 ligase in cellular senescence, cancer progression, and metastasis [J]. *Chin J Cancer*, 2012, 31(4): 169-177.
- [5] Chan CH, Lee SW, Wang J, et al. Regulation of Skp2 expression and activity and its role in cancer progression [J]. *Sci World J*, 2010, 1(10): 1001-1015.
- [6] Xu F, You X, Liu F, et al. The oncoprotein HBXIP up-regulates Skp2 via activating transcription factor E2F1 to promote proliferation of breast cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2013, 333(1): 124-132.
- [7] Rose AE, Wang G, Hanniford D, et al. Clinical relevance of SKP2 alterations in metastatic melanoma [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2011, 24(1): 197-206.
- [8] Downen SE, Scott A, Mukherjee G, et al. Overexpression of Skp2 in carcinoma of the cervix does not correlate inversely with p27 expression [J]. *Int J Cancer*, 2003, 105(3): 326-330.
- [9] Liang Y, Hou X, Cui Q, et al. Skp2 expression unfavourably impacts survival in resectable esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Transl Med*, 2012, 18(10): 73.
- [10] Ewald JA, Jarrard DF. Decreased Skp2 expression is necessary but not sufficient for therapy-induced senescence in prostate cancer [J]. *Transl Oncol*, 2012, 5(4): 278-287.
- [11] 刘双萍, 金京春, 韩艳, 等. 子宫颈病变中 DEK 和 Ki-67 蛋白过表达及其意义 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2010, 26(2): 187-190.
- [12] Lin Z, Liu M, Li Z, et al. DeltaNp63 protein expression in uterine cervical and endometrial cancers [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006, 132(12): 811-816.
- [13] Lin ZH, Shen XH, Jin Z, et al. Human papillomavirus genotyping by oligonucleotide microarray and p16 expression in the uterine cervical intraepithelial neoplasm and invasive carcinoma in Korean women [J]. *Pathol Int*, 2005, 55(8): 491-496.
- [14] Chen TP, Chen CM, Chang HW, et al. Increased expression of SKP2 and phospho-MAPK/ERK1/2 and decreased expression of p27 during tumor progression of cervical neoplasms [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 104(3): 516-523.
- [15] 吴红莲, 吕杰强. Skp2、P27 和 CyclinE 在宫颈癌组织中的表达及临床病理特征的关系 [J]. *中国现代医生*, 2011, 49(35): 1-4.
- [16] 薛翔, 公丕军, 范引侠, 等. Skp2、C-myc、P27 在宫颈癌组织中的表达及其意义 [J]. *陕西医学杂志*, 2012, 41(2): 148-150.
- [17] Coutlee F, Ratnam S, Ramanakumar AV, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Canada [J]. *J Med Virol*, 2011, 83(6): 1034-1041.
- [18] 王小兵, 张伟, 张叔人. 人乳头瘤病毒 (HPV) 疫苗的研究进展 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2005, 12(1): 80-83.
- [19] 王小春, 王明荣. Skp2 与肿瘤关系研究进展 [J]. *国际遗传学杂志*, 2008, 31(4): 312-315.
- [20] Campos M, DE Campos SG, Ribeiro GG, et al. Ki-67 and CD100 immunohistochemical expression is associated with local recurrence and poor prognosis in soft tissue sarcomas, respectively [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(5): 1527-1535.

[收稿日期] 2013-10-26

[修回日期] 2013-12-29

[本文编辑] 韩丹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中须写成斜体的外文字符

在科技文稿中出现许多外文字符, 它们有的是正体、有的是斜体。正体和斜体外文字符各有其特定含义和用法, 切不可混淆使用。现根据有关标准和规则, 把生物医学文稿中须要写成斜体的外文字符归纳为以下几类:

(1) 生物学中拉丁学名的属名和种名 (包括亚属、亚种、变种) 应斜体, 例如大肠杆菌 *Escherichia coli*、幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 等。(2) 各种基因的缩写符号应斜体 (基因表达产物缩写符号应写成正体), 例如人脆性 X 智力低下基因 1 的符号为 *FMRI*、原癌基因 *RAF1* (人)、病毒癌基因 *v-raf-1* (鼠)、抑癌基因 *p53* (鼠) 等。(3) 限制性内切核酸酶缩写符号中前 3 个字母应斜体, 例如 *Hind III*、*BamH I*、*Sal I* 等。(4) 各种统计学符号应斜体, 例如样本数 *n*、均数 \bar{x} 、样本差 *s*、*t* 检验、*F* 检验、概率 *P*、相关系数 *r* 等。(5) 各种物理量的量符号应斜体 (pH 用正体除外), 例如长度 *L*(*l*)、面积 *A*(或 *S*)、体积 *V*、质量 *m*、时间 *t*、压力 *p*、相对分子质量 *M_r*、物质的量浓度 *c_B* 等。(6) 化学中表示旋光性、分子构型、构象、取代基等符号应斜体, 例如左旋 *L*-、右旋 *D*-、邻位 *o*-、对位 *p*-、反式 *trans*-、顺式 *cis*- 等。(7) 数学中用字母表示的变数和一般函数应斜体。(8) 英文中使用的某些拉丁词应斜体, 例如 *vs*、*in situ*、*in vivo*、*in vitro* 等。

(本刊编辑部)