

自然人群子宫颈脱落细胞中人端粒酶 RNA 组份基因的表达及临床意义

李一冰 乌兰娜 刘志红 李鹃 王纯 周艳秋 吴瑞芳

【摘要】 目的 调查深圳市人群宫颈脱落细胞中人端粒酶 RNA 组份(hTerc)基因的表达,探讨其与人乳头瘤病毒(HPV)感染、宫颈脱落细胞学异常及宫颈上皮内瘤变(CIN)之间的关系。方法 以深圳市某社区 30~59 岁智力正常的妇女 388 人为研究对象,同步进行宫颈脱落细胞的液基细胞学检查、HC-II 法高危型 HPV(HR-HPV)检测和荧光原位杂交(FISH)法 hTerc 基因检测。对于细胞学为 ASCUS 及以上病变,及/或 HR-HPV 阳性者,及/或 hTerc 有扩增者均行阴道镜下宫颈四象限多点活检并病理诊断。结果 经病理确定 CIN I、II、III 及宫颈癌例数分别为 55 (14.18%)、4(1.03%)、9(2.32%)和 1(0.26%),宫颈脱落细胞的 hTerc 扩增率为 8.76%。hTerc 扩增在有/无 HPV 感染及不同细胞、组织学类型者存在差别:(1)HPV 阳性率为 17.01%;hTerc 扩增在 HPV 阳性与阴性组分别为 19.70%与 6.52%,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。(2)hTerc 扩增在细胞学无宫颈上皮内瘤变(NILM)组为 5.97%、ASCUS 18.75%、LSIL 10.00%、ASC-H 66.67%、HSIL 100.00%;在 HSIL 及以上病变组扩增率明显升高($P<0.01$)。(3)在宫颈活检组织学正常/炎症的妇女中无一例出现 hTerc 扩增(0/11),组织学为不同程度宫颈病变妇女的扩增率分别为 CIN I 5.45%、CIN II 50.00%、CIN III 77.78%、浸润癌 100.00%;CIN II 及以上病变妇女的扩增率明显升高($P<0.01$)。结论 hTerc 的扩增与宫颈细胞学和组织学异常密切相关,其扩增率随宫颈病变程度的加重而增加,hTerc 扩增与否有可能作为判断有无高度宫颈上皮内瘤变及估计预后的指标之一。

【关键词】 子宫颈癌;宫颈上皮内瘤变;荧光原位杂交;人端粒酶 RNA 组份;液基细胞学

Amplification and clinical significance of hTerc gene in the cervical exfoliated cells from natural population in Shenzhen Li Yi-bing, WULAN Na, LIU Zhi-hong, LI Juan, WANG Chun, ZHOU Yan-qiu, WU Rui-fang, Department of Obstetrics and Gynecology of Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China

Corresponding author: WU Rui-fang, Email: wurf100@126.com

【Abstract】 **Objective** To study the amplification of human telomerase RNA component (hTerc) gene in the cervical exfoliated cells from natural population in Shenzhen and to explore its relationship with human papilloma-virus (HPV) infection, abnormal cervical cytology and cervical intraepithelial neoplasia (CIN). **Methods** Three hundred and eighty-eight women, 30-59 year-old and having normal intelligence in a community of Shenzhen, were examined with liquid-based cytology. Human papilloma-virus (HR-HPV) was tested by hybrid capture II (HC-II) and hTerc gene detection by fluorescence in situ hybridization (FISH). Patients with ASCUS and above lesion, and/or positive HR-HPV results and/or amplification of hTerc gene were examined by colposcopy, multiple biopsies of cervical quadrant and pathology. **Results** The frequencies of CIN I, II, III, cervical cancer were 55 (14.18%), 4 (1.03%), 9 (2.32%) and 1 (0.26%) respectively, with the rate of hTerc gene amplification as 8.76%. There were significantly differences of hTerc amplification among the samples with different cytological and histological lesions as well with HPV infection ($P<0.01$). (1) The positive rate of HPV infection was 17.01%; the positive rates of hTerc gene amplification were 19.70% in HPV positive and 6.52% in HPV negative samples and the results were significantly different ($P<0.01$). (2) Cytologically, the rates of hTerc gene amplification appeared to be as follows: NILM (5.97%), ASCUS (18.75%), LSIL (10.00%), ASC-H (66.67%), HSIL (100.00%). There was a marked increase of hTerc amplification in patients with HSIL and above lesions ($P<0.01$). (3) On histology findings, the rates of hTerc gene amplification were as

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.09.021

作者单位: 518036 深圳, 北京大学深圳医院妇产科子宫颈癌早诊早治中心

通信作者: 吴瑞芳, Email: wurf100@126.com

follows: NILM(0%), CIN I (5.45%), CIN II (50.00%), CIN III (77.78%), and invasive carcinoma (100.00%). There was a marked increase of hTERC amplification in patients with CIN II and above lesions ($P < 0.01$). **Conclusion** There was a close correlation between amplification of hTERC and histological as well cytological lesions which increased progressively along with the severity of cytological and histological grade. The evidence of hTERC, with or without amplification, might serve as a prognostic indicator to measure the grade of lesion.

【Key words】 Cervical cancer; Cervical intraepithelial neoplasia; Fluorescence in situ hybridization; Human telomerase RNA component; Liquid-based cytology

子宫颈癌是严重威胁妇女健康的恶性肿瘤^[1]。已知人乳头瘤病毒(HPV)感染使宫颈细胞发生非典型增生及向宫颈癌转变的过程中几乎都伴有3号染色体长臂的扩增^[2]。其中,涉及最重要的位点可能是人端粒酶RNA组份(human telomerase RNA component, hTERC)基因区域。hTERC基因位于3号染色体长臂2区6带(3q26),其扩增可以阻止细胞凋亡,因而可导致肿瘤的产生。近年来,国外研究结果表明3号染色体长臂扩增是区分宫颈癌前病变极有意义的遗传学指标。目前国内仅有少数有关hTERC基因在宫颈病变中表达的报道^[3,4],但还没有对自然人群该基因表达的研究报道。由于不同种族人群存在差异,其遗传学特征都与宫颈癌的发生、发展有关,故有必要对中国女性人群中3号染色体长臂扩增与宫颈癌筛查及早期诊断的相关性研究。

对象与方法

1. 研究对象:2007年11月至2008年1月在深圳市某社区抽取30~59岁、有性生活、无子宫切除和盆腔放疗史、3年以上未接受过宫颈癌筛查的388名妇女。本研究首先确定一个社区作为目标人群的来源,经宣传动员,符合条件的妇女自愿报名。以年龄分层分组选择筛查对象,即根据该社区女性各年龄所占比例确定每一年龄组例数。筛查对象按报名先后顺序入组,各组报满为止。该社区居民大部分为生活较贫困的非深圳户籍人口,其中绝大多数妇女从未进行过宫颈癌筛查。所有研究对象均签署知情同意后参加筛查。

2. 研究方法:对其同步进行宫颈脱落细胞的液基细胞学检查、HC-II法高危型HPV(HR-HPV)检测和荧光原位杂交(FISH)法hTERC基因检测。对于细胞学为ASCUS及以上病变,及/或HR-HPV阳性者,及/或hTERC有扩增者均行阴道镜下宫颈四象限多点活检,病理诊断。液基细胞学、HR-HPV、FISH检测及宫颈活检病理学诊断均采用盲法进行。

3. 实验方法:

(1)细胞学检测:采用AutoCyte液基薄层制片机(美国TriPath Imaging公司产品)自动制片、染色,光学显微镜下阅片。细胞学结果根据TBS(the 2001 Bethesda System)分级系统进行细胞学诊断。

(2)HPV检测:HC-II应用杂交信号放大系统检测13种高危型HPV。

(3)FISH检测:系用已知荧光染料标记的核酸为探针,按照碱基互补配对原则,与待检材料中未知的核酸进行特异性结合,形成可被检测的杂交双链,通过荧光显微镜收集荧光信号,从而对待测核酸进行定性、定量及定位分析。①方法:取分装的细胞样本,经胶原酶B,去离子水,固定液(甲醇:冰乙酸=3:1)处理后滴片,室温下过夜。将滴好的玻片经 $2 \times \text{SSC}$, 0.1 mol/L HCl , 胃蛋白酶, 70%、85%、100%乙醇漂洗干片后放入 73°C 70%的甲酰胺中变性5 min,再将玻片依次置于 -20°C 的70%、85%、100%乙醇中各3 min,干燥后与预先变性好的探针进行杂交,盖片后封胶再放入预热的湿盒, 42°C 保温箱中过夜杂交。次日,移去盖片后分别置于50%甲酰胺、 $2 \times \text{SSC}$ 、NP-40、70%乙醇中洗涤,自然干燥后加DAPI复染剂盖片后,暗处放置20 min后在荧光显微镜下观察。②探针:hTERC位点特异性探针(GLP hTERC)/3号染色体着丝粒探针(CSP 3),后者为对照探针,标记颜色为红/绿。③阈值的建立:随机抽取20例正常人宫颈细胞学检查结果,每例至少分析100个细胞,统计出现2个以上红信号细胞数目。阈值=中位数(M) + $3 \times$ 标准差(s),阈值以下已包括99%的正常。④结果判断:FISH信号的判断:用OLYMPUS B \times 51荧光显微镜和Video-Test公司提供的FISH分析软件进行图像分析。每例样本随机计数100个细胞,由2名FISH阅片人员分别阅片,独立完成。正常细胞为单个细胞核中红绿信号各2个。hTERC基因扩增异常细胞为单个细胞核中红信号大于2个,绿信号不少于2个。若检测值大于阈值为阳性;若检测值小于阈值为阴性。

4. 统计学分析:用SPSS 11.5软件进行数据处理和统计分析。计数资料行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 有统计学

意义。

结 果

1. 筛查对象年龄分布:388名30~59岁妇女的平均年龄为40.41岁±7.38岁, $M=39.00$ 岁。各年龄组所占比例为30~34岁25.00%(97/388), 35~39岁26.81%(104/388), 40~44岁23.97%(93/388), 45~49岁8.76%(34/388), 50~54岁9.79%(38/388), 55~59岁5.67%(22/388),符合该社区人群年龄分布特点。

2. hTERC基因检测阈值:388名妇女中34例hTERC扩增,扩增率为8.76%。hTERC基因检测阈值为5.6。正常及不同程度病变宫颈细胞巴氏染色图像及荧光显微镜下FISH图像见图1~3。

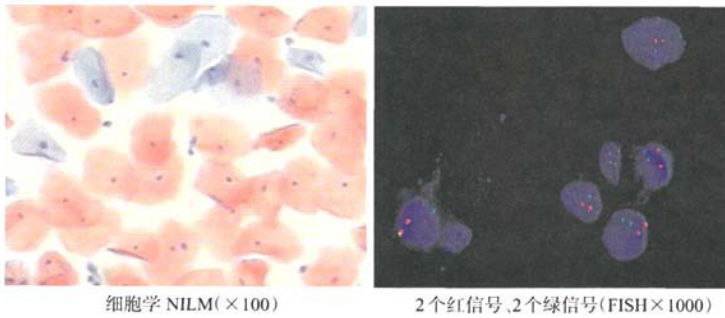


图1 正常宫颈细胞学图像

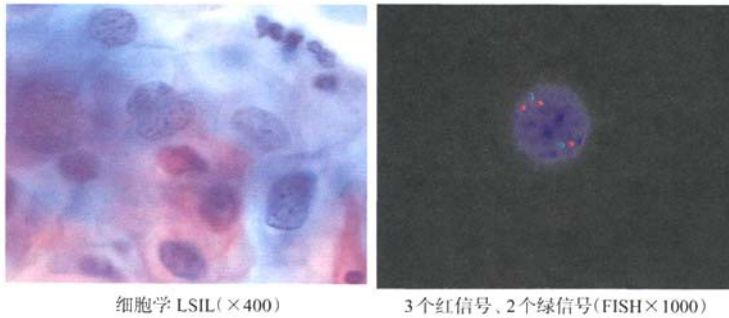


图2 细胞学为LSIL的图像

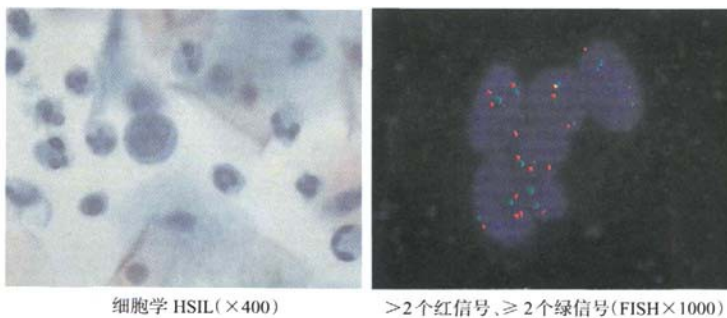


图3 细胞学为HSIL的图像

3. hTERC扩增与HPV感染、细胞学和组织学的关系:hTERC扩增在有/无HPV感染及不同细胞、组织类型者均存在差别。

(1) hTERC扩增与HPV感染的关系:388名妇女中HPV阳性率为17.01%(66/388)。在HPV阳性者中hTERC扩增的为19.70%(13/66),HPV阴性者中hTERC扩增的为6.52%(21/322),两组比较差异有统计学意义($\chi^2=11.892, P<0.01$)。

(2)hTERC和HPV与细胞学的关系:本组妇女液基细胞学检查为ASCUS及以上病变者共计36例(9.28%)。HPV感染在正常/炎症(NILM)、ASCUS分别为10.23%、62.50%,在LSIL及以上病变达100.00%,HPV感染率在不同细胞学病变中存在差异,并随细胞学病变程度的加重而升高($\chi^2=116.127, P<0.01$)。hTERC扩增为NILM 5.97%,ASCUS 18.75%,LSIL 10.00%,ASC-H 66.67%,HSIL 100.00%(表1),hTERC在HSIL及以上病变中的扩增率明显高于LSIL及以下病变,差异有统计学意义(Fisher's精确检验, $P<0.01$)。

(3)hTERC的扩增与组织学结果的关系:经病理检查确诊CIN I、II、III和宫颈癌分别为55、4、9和1例,各级别病变发生率分别为14.18%、1.03%、2.32%和0.26%。在11例宫颈活检组织学未见宫颈上皮内瘤变(NILM)的妇女中无一例hTERC扩增,在组织学为不同程度宫颈病变妇女的hTERC扩增率分别为CIN I 5.45%、CIN II 50.00%、CIN III 77.78%、浸润癌100.00%。hTERC在CIN II及以上级别病变中的扩增率明显高于CIN I和正常/炎症者($\chi^2=33.209, P<0.01$),即hTERC与高度宫颈上皮内瘤变关系更为密切。11例NILM中HR-HPV阳性6例、阴性5例,hTERC均无扩增。55例CIN I中HPV阳性29例,其中hTERC扩增2例(6.90%);HPV阴性26例,hTERC扩增1例(3.85%)。4例CIN II HPV均为阳性,hTERC扩增2例(50.00%)。CIN III与浸润

癌共 10 例, HPV 均为阳性, hTERT 扩增 8 例 (80.00%)。组织学与 HPV 感染和 hTERT 扩增结果 (表 2)。

表 1 深圳市 30 ~ 59 岁 388 名妇女细胞学与 HPV 感染和 hTERT 扩增结果的关系

细胞学检查	人数 (%)	HPV 阳性例数*	hTERT 阳性例数*
NILM	352(90.72)	36(10.23)	21(5.97)
ASCUS	16(4.12)	10(62.50)	3(18.75)
LSIL	10(2.58)	10(100.00)	1(10.00)
ASC-H	3(0.78)	3(100.00)	2(66.67)
HSIL	7(1.80)	7(100.00)	7(100.00)

注: *括号内数据为阳性率 (%)

表 2 组织学与 HPV 感染和 hTERT 扩增结果的关系

组织学	例数 (%)	HPV 阳性例数*	hTERT 阳性例数*
NILM	11(13.75)	6(1.88)	0(0)
CIN I	55(68.75)	29(52.73)	3(5.45)
CIN II	4(5.00)	4(100.00)	2(50.00)
CIN III	9(11.25)	9(100.00)	7(77.78)
浸润癌	1(1.24)	1(100.00)	1(100.00)

注: 各项筛查结果均正常无需病理检查者视为正常, NILM 者共 319 例; *同表 1

讨 论

1. HPV 致宫颈癌与端粒酶活性的关系: HPV 是宫颈癌的病因。当 HR-HPV 整合到宿主 DNA 后, E6、E7 使抑癌基因 p53、pRb 失活, 对宫颈癌的发生起关键作用^[5]。由于 HR-HPV 感染, HPV16、18 的 E6、E7 蛋白引起抑癌基因 p53 失活, 一方面使宫颈上皮细胞凋亡减少, 另一方面可以激活端粒酶, 使宫颈上皮细胞增殖增加, 从而引起 CIN 和宫颈癌。因此, 端粒酶的激活是 HR-HPV 感染宫颈组织后由 CIN 向宫颈癌转化过程中相当关键的步骤。Anderson 等^[6]的研究提示 HR-HPV 感染后细胞的改变是由于激活宫颈组织端粒酶。在正常人体细胞中, 端粒酶的活性受到相当严密的调控, 只有在造血细胞、干细胞和生殖细胞中可以检测到具有活性的端粒酶。恶性肿瘤患者的端粒酶被激活而使细胞获得永生。hTERT 基因位于 3 号染色体长臂 2 区 6 带 (3q26)。Mian 等^[7]研究发现 HPV 整合到 DNA 中, 引起 hTERT 基因所在的 3 号染色体突变, 与宫颈肿瘤发生密切相关。Sokolova 等^[8]的研究也表明 3q26/8q24 扩增使宫颈高度病变的风险增加。

2. hTERT 基因与宫颈病变的关系: 正常情况下人类细胞中一般无 hTERT 扩增, hTERT 扩增可反映端粒酶的活性增强, 端粒酶通过延长端粒, 阻止细胞凋亡, 而导致肿瘤的产生。在人类的肺高度上皮内

瘤变/原位癌、肺鳞癌^[9]、恶性骨髓瘤^[10]等许多肿瘤中都发现了 hTERT 的扩增。在宫颈癌及其癌前病变中, hTERT 同样有不同程度的扩增。Heselmeyer-Haddad 等^[11]首次将 FISH 三色探针用于宫颈细胞涂片, 检测到 3q26 hTERT 基因, 发现在 CIN II 中该基因扩增者为 63%, CIN III 中为 76%, hTERT 基因的扩增随细胞学病变的加重而升高 ($P < 0.0005$), 将 hTERT 扩增用于区分细胞学为正常、ASCUS、CIN I 和细胞学为 CIN II/III, 其敏感性和特异性都大于 90%, 故 Heselmeyer-Haddad 等认为 hTERT 可作为预测 HSIL 的独立指标。Caraway 等^[12]所作不同程度宫颈病变 hTERT 扩增的研究, 同样得出 hTERT 扩增与宫颈细胞学异常密切相关的结果 ($P < 0.0001$), 在 NILM 无扩增, ASCUS 13%、LSIL 70%、HSIL 与 SCCA 100%。Andersson 等^[13]报道了 hTERT 基因在宫颈腺癌中的扩增, 提出 hTERT 基因的检测可以作为宫颈腺癌的遗传学诊断手段。李静然等^[3]研究发现 CIN I、CIN II/III、SCC 组与正常组比较, hTERT 基因阳性率差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 其中 CIN I 与 CIN II/III、CIN I 与 SCC 比较, CIN II/III 与 SCC 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。刘开江等^[4]比较了维吾尔族和汉族宫颈癌患者 hTERT 基因的扩增情况, 发现在 HPV 多重感染患者 hTERT 基因的扩增高于单一亚型 HPV 感染 ($P < 0.05$)。

本文结果表明, hTERT 扩增在细胞学 HSIL 及以上病变扩增率明显升高; 在 11 例宫颈组织学 NILM 的妇女中无一例扩增, 其他组织学检查结果为 CIN I 5.45%、CIN II 50.00%、CIN III 77.78%、浸润癌 100.00%; CIN II 及以上病变妇女的扩增率明显升高, 与上述研究一样说明了 hTERT 的扩增与宫颈病变密切相关, 其扩增率随宫颈病变程度的加重而增加, hTERT 扩增与否有可能作为判断有无高度病变的指标之一。

3. hTERT 在宫颈癌早期诊断中的价值: 本研究 FISH 技术检测自然人群子宫颈脱落细胞的 hTERT 基因扩增, 并同步盲法进行宫颈液基细胞学检查、HPV 检测, 以评价 FISH 法检测 hTERT 在子宫颈癌早诊早治中的临床应用价值。

FISH 技术可发现常规细胞遗传学所无法检测到的基因或染色体异常, 直接检测实体肿瘤组织细胞中的基因改变, 突破了实体肿瘤基因检测受细胞培养困难的限制, 具有特异性强、准确、快速等优点。近年来已广泛应用于遗传病诊断以及血液肿

瘤、实体瘤等方面的检测。

本研究所选社区为外来人口集中、经济与卫生条件及防病治病意识均较差的社区,是宫颈癌发病的高危人群。对该自然人群以多种方法同步进行宫颈癌筛查,其结果 CIN I ~ III 及子宫颈癌的发病率分别为 14.18% (55/388), 1.03% (4/388), 2.32% (9/388), 0.26% (1/388), 高于深圳市一般人群宫颈病变的发病率^[14], 故选择高发人群有利于对筛查方法进行评价。

近年来虽然宫颈细胞学筛查已使宫颈癌的发病率和死亡率大幅度下降,但细胞学筛查仍存在敏感性低,不满意的涂片以及结果的判断受细胞学专家个体差异而存在不同等缺陷。虽然已有敏感性高的 HR-HPV 检测,但由于大多数妇女尤其是在性生活活跃的年轻女性,HPV 感染通常是一过性的,所以导致 HPV 检测的阳性预测值低。因此,临床上需要寻找其他监测指标以弥补上述不足。本研究结果,宫颈细胞中 hTERC 的扩增与 HPV 感染、宫颈细胞学和组织学异常均有密切关系,其筛查 CIN II 及以上病变的特异性和阴性预测值高达 95.45% 和 94.03%, 故认为可作为早期诊断宫颈癌前病变的独立指标; 本文结果显示在 LSIL 和 HSIL 病变中 HPV 的感染率均为 100%, 而 hTERC 扩增率却存在显著不同 (10% 和 100%), 故 hTERC 区别宫颈上皮的高度与低度病变价值优于 HPV, 基于临床上对宫颈上皮高度和低度病变处理方式的不同, 故只有很好地区分高度和低度病变才能更好的指导临床工作; 将 hTERC 与细胞学联合应用可提高筛查宫颈病变的敏感性; 与 HPV 检查联合, 可在保持较高敏感性的基础上, 提高特异性。

4. hTERC 在评估子宫颈病变预后中的作用: 由本文结果, hTERC 有望成为估计子宫颈病变预后的重要指标。Heselmeyer-Haddad 等^[15]检测宫颈细胞 hTERC 基因, 并对确诊为宫颈病变的病例随访 1 ~ 3 年, 最初的细胞学检测显示为正常而 hTERC 有扩增的妇女, 33% 进展为 CIN III 或者浸润癌; hTERC 预测 CIN I / II 进展为 CIN III 的敏感性为 100%; 而 hTERC 无扩增预测病变逆转的特异性达 70%。故 Heselmeyer-Haddad 认为检测细胞涂片中 hTERC 的扩增可作为常规的手段, 用于评估 LSIL 向 HSIL 进展的风险, 同时还可以减少细胞学筛查的漏诊率。

我们将动态观察本组病例, 随访那些细胞学和 HPV 检测结果均为正常, 而 hTERC 检测为阳性的妇女, 了解其将来发生子宫颈病变的比率; 随访

hTERC 阳性、组织学结果为正常/炎症或 CIN I 的妇女, 观察其进展到 CIN III 的比例, 从而了解 hTERC 扩增是否提示潜在病变或病变进展, 进一步研究其估计疾病预后的价值。

参 考 文 献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2):74-108.
- [2] Heselmeyer K, Schröck E, du Manoir S, et al. Gain of chromosome 3q defines the transition from severe dysplasia to invasive carcinoma of the uterine cervix. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(1):479-484.
- [3] 李静然, 魏丽惠, 刘宁, 等. FISH 检测宫颈脱落细胞 hTERC 基因的表达及临床意义. *现代妇产科进展*, 2008, 17(10):725-729.
- [4] 刘开江, 刘青, 唐海峰, 等. 维、汉族妇女宫颈癌患者感染 HPV 亚型和 TERC 基因扩增的关系. *中国妇产科临床杂志*, 2008, 9(6):449-452.
- [5] Ledwaba T, Dlamini Z, Naicker S, et al. Molecular genetics of human cervical cancer: role of papillomavirus and the apoptotic cascade. *Biol Chem*, 2004, 385(8):671-682.
- [6] Anderson S, Shera K, Ihle J, et al. Telomerase activation in cervical cancer. *Am J Pathol*, 1997, 151(1):25-31.
- [7] Mian C, Bancher D, Kohlberger P, et al. Fluorescence in situ hybridization in cervical smears: detection of numerical aberrations of chromosomes 7, 3, and X and relationship to HPV infection. *Gynecol Oncol*, 1999, 75(1):41-46.
- [8] Sokolova I, Algeciras-Schimnich A, Song M, et al. Chromosomal biomarkers for detection of human papillomavirus associated genomic instability in epithelial cells of cervical cytology specimens. *J Mol Diagn*, 2007, 9(5):604-611.
- [9] Petosi G, Del Curto B, Trubia M, et al. 3q26 Amplification and polysomy of chromosome 3 in squamous cell lesions of the lung: a fluorescence in situ hybridization study. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(7):1995-2004.
- [10] Bobadilla D, Enriquez EL, Alvarez G, et al. An interphase fluorescence in situ hybridisation assay for the detection of 3q26.2/EVII rearrangements in myeloid malignancies. *Br J Haematol*, 2007, 136(6):806-813.
- [11] Heselmeyer-Haddad K, Janz V, Castle PE, et al. Detection of genomic amplification of the human telomerase gene (TERC) in cytologic specimens as a genetic test for the diagnosis of cervical dysplasia. *Am J Pathol*, 2003, 163(4):1405-1416.
- [12] Caraway NP, Khanna A, Dawlett M, et al. Gain of the 3q26 region in cervicovaginal liquid-based pap preparations is associated with squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(1):37-42.
- [13] Andersson S, Wallin KL, Hellström AC, et al. Frequent gain of the human telomerase gene TERC at 3q26 in cervical adenocarcinomas. *Br J Cancer*, 2006, 95(3):331-338.
- [14] 吴瑞芳, 周庆芝, 刘植华, 等. 深圳华侨城不同职业女性生殖道 HPV 感染与 CIN 现患率调查. *中国癌症杂志*, 2007, 17(9):679-683.
- [15] Heselmeyer-Haddad K, Sommerfeld K, White NM, et al. Genomic amplification of the human telomerase gene (TERC) in pap smears predicts the development of cervical cancer. *Am J Pathol*, 2005, 166(4):1229-1238.

(收稿日期:2009-03-03)

(本文编辑:张林东)