

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.18.011

新疆维、汉族宫颈鳞癌病变与 PI3K、ERK、IGF-1R、ER 蛋白表达的关系*

杜靖¹, 荣小灵², 宁超³, 沙静^{4△}

(1. 新疆医科大学高职学院机能教研室, 乌鲁木齐 830011; 2. 新疆医科大学第二附属医院检验科, 乌鲁木齐 830064; 3. 新疆医科大学研究生学院, 乌鲁木齐 830011; 4. 新疆生产建设兵团医院妇产科, 乌鲁木齐 830002)

[摘要] **目的** 从蛋白质水平观察子宫颈炎和子宫颈鳞癌组织中磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)、细胞外信号调节激酶(ERK)、胰岛素样生长因子-1 型受体(IGF-1R)和雌激素受体(ER)在新疆维吾尔族和汉族妇女中的表达及相关关系。**方法** 收集石蜡包埋子宫颈炎组织 90 份(汉族 46 份, 维吾尔族 44 份)、子宫颈鳞癌组织 224 份(汉族 36 份, 维吾尔族 188 份), 采用免疫组织化学 SP 法鉴定蛋白表达水平。**结果** 子宫颈鳞癌 IGF-1R、PI3K 阳性表达率(58.04%、92.41%)高于子宫颈炎组织(13.33%、57.78%), ER、ERK 阳性表达率(22.32%、68.30%)低于子宫颈炎组织(63.33%、95.56%); 汉族、维吾尔族子宫颈鳞癌 IGF-1R 和 PI3K 阳性表达率(69.44%和 88.89%, 55.85%和 93.09%)高于子宫颈炎组织(15.22%和 54.35%, 11.36%和 61.36%); 汉族、维吾尔族子宫颈鳞癌 ER 和 ERK 阳性表达率(13.89%和 83.33%, 23.94%和 65.43%)低于子宫颈炎组织(65.22%和 93.48%, 61.36%和 97.73%); ERK 在维吾尔族子宫颈鳞癌组织中表达(65.43%)低于汉族(83.33%), 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** PI3K、ERK、IGF-1R 和 ER 蛋白表达阳性或缺失与宫颈癌发生关系密切, 可作为宫颈癌检测的重要生物指标, ERK 蛋白在宫颈癌中的表达存在民族间差异。

[关键词] 宫颈肿瘤; 磷酸肌醇 3 激酶; 细胞外信号调节激酶; 受体, IGF 1 型; 受体, 雌激素**[中图分类号]** R737.33**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)18-2484-04

Relation between cervical squamous cancer lesion among Uighur and Han ethnic women in Xinjiang with expression of PI3K, ERK, IGF-1R and ER protein*

Du Jing¹, Rong Xiaoling², Ning Chao³, Sha Jing^{4△}

(1. Teaching and Researching Section of Function, Higher Vocational College, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Second Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830064, China; 3. Graduate School, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 4. Department of Gynecology and Obstetrics, General Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps, Urumqi, Xinjiang 830002, China)

[Abstract] **Objective** To observe the expression levels of PI3K, ERK, IGF-1R and ER in cervicitis and cervical squamous cancer tissues among Uighur and Han ethnic patients and their correlation. **Methods** The 90 paraffin embedding samples of cervicitis tissue(46 cases for Han and 44 cases for Uighur) and 224 paraffin embedding samples of cervical squamous cancer tissue(36 cases for Han and 188 cases for Uighur) were collected and detected the protein expression levels by using immunohistochemistry. **Results** The positive expression rates of IGF-1R and PI3K in cervical squamous cancer were 58.04% and 92.41% respectively, which were higher than 13.33% and 57.78% in cervicitis tissue, the positive expression rates of ER and ERK in cervical squamous cancer were 22.32% and 68.30% respectively, which were lower than 63.33% and 95.56% in cervicitis tissue; the positive expression rate of IGF-1R and PI3K of cervical squamous cancer in Han and Uighur were 69.44%, 88.89% and 55.85%, 93.09% respectively, which were higher than 15.22%, 54.35% and 11.36%, 61.36% of cervicitis tissue; the positive expression rate of ER and ERK of cervical squamous cancer in Han and Uighur were 13.89%, 83.33% and 23.94%, 65.43% respectively, which were lower than 65.22%, 93.48% and 61.36%, 97.73% of cervicitis tissue respectively; the expression of ERK in Uighur cervical squamous carcinoma tissue was 65.43%, which was lower than 83.33% in Han, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** PI3K, ERK, IGF-1R and ER protein expression positive or deficiency is closely related to the occurrence of cervical cancer, which may serve as the important biological indicators for detecting cervical cancer, and the ethnic difference of ERK protein expression exists in cervical cancer.

[Key words] uterine cervical neoplasms; phosphoinositide 3 kinase; extracellular signal-regulated kinase; receptor, IGF type1; receptors, estrogen

宫颈癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一, 发病率逐年增高, 而且逐渐趋于年轻化, 因此, 有关宫颈癌的预防、治疗等相关研究近年来已引起学术界的广泛关注。宫颈癌发生、发展是多种影响因素互相协同作用的结果, 胰岛素样生长因子-1

型受体(insulin-like growth factor receptor, IGF-1R)在宫颈癌中过度表达而导致预后不良^[1], 并受雌激素受体(estrogen receptor, ER)调节, 二者通过共同抑制 IGF-1 细胞增殖作用的磷酸肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3 kinase, PI3K)、细胞外信号

* 基金项目: 自治区高校科研计划立项项目(XJEDU2012I24); 新疆医科大学科研创新基金项目(XJC201104)。 作者简介: 杜靖(1974-), 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事宫颈癌发病机制研究。 △ 通讯作者, E-mail: 1650195334@qq.com。

调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)与肿瘤关联^[2]。新疆维吾尔族妇女宫颈癌患病率及病死率均明显高于本地汉族、哈萨克族、蒙古族,病死率是新疆其他民族平均水平的 3~4 倍,在全国少数民族中占第 1 位。目前,关于子宫颈鳞癌组织中 PI3K、ERK、IGF-1R 和 ER 蛋白在维吾尔族与汉族之间表达的相关文献在国内外的研究尚少见报道,本研究采用免疫组织化学法检测 PI3K、ERK、IGF-1R 和 ER 蛋白在维吾尔族与汉族子宫颈不同病变中的表达情况,探究各因素与宫颈癌发生、发展的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集新疆医科大学第一附属医院及和田地区人民医院石蜡包埋的宫颈炎组织 90 份(汉族 46 份,维吾尔族 44 份),子宫颈鳞癌组织 224 份(汉族 36 份,维吾尔族 188 份)。所有标本经病理检查确诊。免疫组化试剂兔抗人多克隆抗体 PI3K 购自北京中杉金桥公司(1:150),ER 购自福建万森生物科技有限公司(1:100),ERK(1:50)、IGF-1R(1:500)购自美国 SANTA 公司。二抗、二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒购自北京中杉金桥公司。

1.2 方法

1.2.1 免疫组化 S-P 法检测 石蜡切片常规脱蜡水化,并在 0.01 mmol/L 柠檬酸抗原修复液中通过微波修复法预处理;置于 0.3% H₂O₂ 孵育 10 min,阻断内源性过氧化物酶活性。滴加试剂 A(含 10% 山羊血清)于组织切片上(需完全覆盖待检组织),室温孵育 10 min,加入一抗,4℃培养过夜,磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 5 min,共 3 次。滴加试剂 B 室温孵育 10 min, PBS 冲洗 5 min,共 3 次;滴加试剂 C 室温孵育 10 min, PBS 冲洗 5 min,共 3 次。滴加新鲜配制的 DAB 显色液,室温显色 2~

5 min(显微镜下控制显色时间为 3~10 min)。终止显色,苏木素复染,脱水,二甲苯透明、封片。

1.2.2 结果判定 免疫组化染色以宫颈上皮细胞胞质或细胞核染成棕黄色为阳性判定标准。PI3K、ERK 和 IGF-1R 大部分在细胞质内表达,偶见细胞核着色,ER 主要在细胞核内表达,染色后出现棕黄色颗粒为阳性细胞。高倍镜下全视野观测,按阳性细胞在组织中所占面积分为 5 个等级:<5%为阴性(-),5%~25%为弱阳性(+),>25%~50%为阳性(++),>50%~75%为中等度阳性(+++),>75%为强阳性(++++)。阴性对照为等量 PBS 替代一抗的宫颈组织。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行分析,等级资料采用成组设计两样本比较的秩和检验,相关性采用等级相关 Spearman 秩相关系数和 Pearson 列联系数表示,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈炎与宫颈鳞癌组织中 PI3K、ERK、IGF-1R 和 ER 表达比较 子宫颈鳞癌 IGF-1R、PI3K 阳性表达率(58.04%、92.41%)明显高于宫颈炎组织(13.33%、57.78%),ER、ERK 阳性表达率(22.32%、68.30%)低于宫颈炎组织(63.33%、95.56%),差异有统计学意义(P<0.01);汉族、维吾尔族子宫颈鳞癌 IGF-1R、PI3K 阳性表达率高于汉族、维吾尔族宫颈炎组织(P<0.01);汉族、维吾尔族子宫颈鳞癌 ER、ERK 阳性表达率低于汉族、维吾尔族宫颈炎组织(P<0.01);维吾尔族低分化宫颈鳞癌组织中 IGF-1R、ERK 表达低于原位癌组织(P<0.05);ERK 在维吾尔族子宫颈鳞癌组织中表达低于汉族,差异有统计学意义(P<0.01),见图 1 及表 1~2。

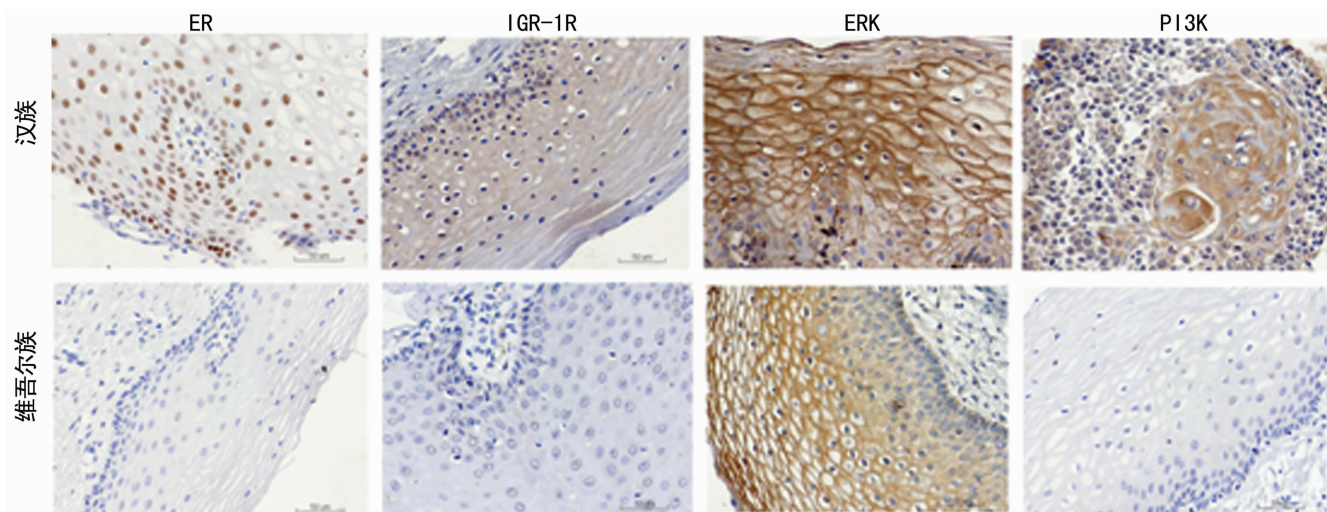


图 1 宫颈炎与子宫颈鳞癌组织中 PI3K、ERK、IGF-1R 和 ER 表达(IHC×400)

表 1 宫颈炎及子宫颈鳞癌组织中 PI3K、ERK 蛋白表达比较

病理类型	n	PI3K(n)					阳性率(%)	ERK(n)					阳性率(%)
		-	+	++	+++	++++		-	+	++	+++	++++	
宫颈炎	90	38	19	7	11	15	57.78	4	6	22	32	26	95.56
汉族	46	21	11	2	5	7	54.35	3	2	9	17	15	93.48
维吾尔族	44	17	8	5	6	8	61.36	1	4	13	15	11	97.73
子宫颈鳞癌	224	17	24	50	50	83	92.41 ^a	71	59	50	31	13	68.30 ^a
汉族	36	4	5	5	6	16	88.89 ^b	6	7	12	7	4	83.33 ^b
维吾尔族	188	13	19	45	44	67	93.09 ^c	65	52	38	24	9	65.43 ^{cd}
原位癌	30	2	4	7	4	13	93.33	9	6	5	7	3	70.00

续表 1 宫颈炎及子宫颈鳞癌组织中 PI3K、ERK 蛋白表达比较

病理类型	n	PI3K(n)					阳性率 (%)	ERK(n)					阳性率 (%)
		-	+	++	+++	++++		-	+	++	+++	++++	
高分化	25	1	1	7	9	7	96.00	5	8	12	0	0	80.00
中分化	109	7	11	23	27	41	93.58	38	30	19	16	6	65.14
低分化	24	3	3	8	4	6	87.50	13	8	2	1	0	45.83 ^e

^a: $P < 0.01$, 与宫颈炎比较; ^b: $P < 0.01$, 与汉族宫颈炎比较; ^c: $P < 0.01$, 与维吾尔族宫颈炎比较; ^d: $P < 0.01$, 与汉族子宫颈鳞癌比较; ^e: $P < 0.01$, 与原位癌比较。

表 2 宫颈炎及子宫颈鳞癌组织中 IGF-1R、ER 蛋白表达比较

病理类型	n	IGF-1R(n)					阳性率 (%)	ER(n)					阳性率 (%)
		-	+	++	+++	++++		-	+	++	+++	++++	
宫颈炎	90	78	9	3	0	0	13.33	33	33	13	8	3	63.33
汉族	46	39	6	1	0	0	15.22	16	17	5	5	3	65.22
维吾尔族	44	39	3	2	0	0	11.36	17	16	8	3	0	61.36
子宫颈鳞癌	224	94	46	30	29	25	58.04 ^a	174	24	15	7	4	22.32 ^a
汉族	36	11	8	8	6	3	69.44 ^b	31	4	1	0	0	13.89 ^b
维吾尔族	188	83	38	22	23	22	55.85 ^c	143	20	14	7	4	23.94 ^c
原位癌	30	10	6	3	4	7	66.67	20	4	4	1	1	33.33
高分化	25	7	7	4	5	2	72.00	23	1	1	0	0	8.00
中分化	109	52	21	12	11	13	52.29	80	13	9	5	2	26.61
低分化	24	14	4	3	3	0	41.67 ^d	20	2	0	1	1	16.67

^a: $P < 0.01$, 与宫颈炎比较; ^b: $P < 0.01$, 与汉族宫颈炎比较; ^c: $P < 0.01$, 与维吾尔族宫颈炎比较; ^d: $P < 0.05$, 与原位癌比较。

2.2 PI3K、ERK、IGF-1R 和 ER 间表达相关性 维吾尔族子宫颈鳞癌组织中 ERK、ER 与 PI3K 呈正相关 ($r = 0.34, 0.23, P = 0.00$), ERK 与 IGF-1R 呈正相关 ($r = 0.34, P = 0.00$), ER 与 ERK 相关 ($r = 0.21, P = 0.00$), PI3K、ER 与 IGF-1R 相关 ($r = 0.36, 0.24, P = 0.00$); 各组标本中 PI3K、ERK、ER 和 IGF 蛋白表达, 见表 3。

表 3 各组标本中 PI3K、ERK、IGF-1R 和 ER 蛋白表达 (n)

病理类型	n	PI3K		ERK		ER		IGF-1R	
		-	+	-	+	-	+	-	+
宫颈炎	90	38	52	4	86	33	57	78	12
汉族	46	21	25	3	43	16	30	39	7
维吾尔族	44	17	27	1	43	17	27	39	5
子宫颈鳞癌	224	17	207	71	153	174	50	94	130
维吾尔族	36	4	32	6	30	31	5	11	25
汉族	188	13	175	65	123	143	45	83	105

3 讨 论

HPV 感染是子宫颈癌的主要致病因素, 其在诱导宫颈发生上皮内瘤变或恶性转变的过程当中, 需要多种因素协同参与和相互作用^[3], 有研究发现, ER 在浸润型子宫颈鳞癌和子宫颈腺癌的阳性率均低于在正常宫颈组织中的表达, ER 作为配体转录因子, 与肿瘤的发生发展、宫颈癌细胞的生长及病变特性紧密相连^[4]。

本研究中 ER 在子宫颈鳞癌中的阳性表达率 (22.32%) 低于宫颈炎组织 (63.33%), 与 Zhai 等^[5] 结论一致。虽然本研究发现 ER 在维吾尔族、汉族子宫颈鳞癌中的阳性表达率 (23.94%, 13.89%) 均低于宫颈炎组织 (61.36%, 65.22%), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 但在两民族间比较, ER 表达率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。ER 在宫颈鳞癌组织中阳性率低

表达的原因很可能是由于宫颈癌患者体内雌激素水平相对正常值较高, 而大量雌激素与其受体结合导致受体水平降低。也可能是由于 ER α 异常甲基化导致其转录水平变化, 从而导致蛋白质表达降低或缺陷^[6]。由于 ER 蛋白在不同阶段宫颈病变组织中存在表达差异, 可以运用检测 ER 蛋白的表达水平来预测宫颈病变的严重程度。

IGFs 是一类多功能细胞增殖调控因子, 已被证实其具有促进细胞有丝分裂、转移和抑制凋亡的作用, 是重要的促肿瘤生长因子, IGF-1R 被配体激活后与细胞增殖及肿瘤发生密切相关, 其表达上调可以促进癌细胞的生长。有研究表明, IGF-1R 阳性表达率越高, 宫颈癌组织侵袭能力越强^[7]。

本研究结果证实, 在维吾尔族、汉族子宫颈鳞癌中 IGF-1R 的阳性表达率 (55.85%, 69.44%) 高于宫颈炎组织 (11.36%, 15.22%), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 维吾尔族、汉族组间 IGF-1R 表达比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在对 188 例维吾尔族宫颈癌分析结果显示, 低分化宫颈癌与原位癌比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明 IGF-1R 阳性表达与宫颈分化程度有关。

本研究结果表明, ER 在维吾尔族子宫颈鳞癌中低表达 (23.94%), 且与 IGF-1R 存在相关性 ($r = 0.24, P = 0.00$), 原因可能是患者体内高雌激素水平与 IGF 系统协同作用致 IGF-1R 表达增多, IGF-1R 是雌激素调节蛋白, 而高雌激素与受体结合导致 ER 水平降低。梁元姣等^[8] 报道临床上单纯抗雌激素治疗可使雌激素水平下降, 游离 ER 增多, 从而表现出 IGF-1R 高活性。宫颈癌的发生与卵巢甾体激素之间的联系已无可争议, IGF-1R 水平与卵巢甾体激素水平均呈显著正相关, 说明 IGF 系统与卵巢甾体激素在宫颈癌的发生过程中相互促进和协同^[9]。

PI3K 是一种胞内磷脂酰肌醇激酶, 由催化亚基和调节亚

基构成的异源二聚体。免疫组织化学分析多种肿瘤及癌前病变发现 PI3K 基因突变和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B(AKT) 的高磷酸化水平是肿瘤发生、发展的主要特征之一。PI3K/AKT 信号通路参与多种肿瘤的发生进程,促进肿瘤细胞增殖生长和转化、抑制其凋亡等^[10],促进宫颈癌发生,在宫颈癌细胞中 PI3K 蛋白表达显著增加^[11]。本研究结果证实,PI3K 在维吾尔族、汉族子宫颈鳞癌中的阳性表达率(93.09%,88.89%)高于宫颈炎组织(61.36%,54.35%),差异有统计学意义($P < 0.01$),结果同廖书杰等^[12]一致。而维吾尔族、汉族组间的 PI3K 表达比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明 PI3K/AKT 信号通路异常激活与宫颈癌细胞的增殖、浸润和转移存在相关性。

众所周知,丝裂原活化蛋白激酶家族(mitogen-activated protein kinases, MAPKs),参与细胞凋亡和周期的调控,在细胞生物学反应(如细胞增殖、分化、转化及凋亡等)的过程中具有至关重要的作用^[13],ERK 作为细胞存活调节子,是 MAPK 信号通路中控制细胞存活、增殖和凋亡的关键角色^[14]。据报道 ERK 蛋白在除了脑组织以外的各类上皮组织来源的肿瘤中表达水平均高于正常组织^[15],如在卵巢上皮癌组织中则有过高表达^[16]。本研究中 ERK 在子宫颈鳞癌中的阳性表达率(68.30%)低于宫颈炎组织(95.56%),在维吾尔族、汉族子宫颈鳞癌中的阳性表达率(65.43%,83.33%)均低于宫颈炎组织(97.73%,93.48%),差异有统计学意义($P < 0.01$)。ERK 在维吾尔族、汉族子宫颈鳞癌组织中表达比较,差异有统计学意义($Z_c = 2.85, P < 0.01$)。ERK 是 MAPK 信号转导通路的三级激酶级联反应的重要因素,ERK 相关的细胞内信号转导途径被认为是经典 MAPK 信号转导途径,ERK 信号通路非常精确和复杂,不同刺激活化的 ERK 传递不同的信息,发生不同的生物学效应。研究中发现,ERK 在不同民族间具有表达差异性,很可能是由于民族之间相异的某种机制导致 ERK 通路异常,影响了肿瘤细胞的增殖、侵袭及分化,从而抑制细胞凋亡的程度。

本研究发现,在维吾尔族子宫颈鳞癌组织中 PI3K 与 IGF-1R($r = 0.36, P = 0.00$)和 ER($r = 0.23, P = 0.00$)表达相关;ERK 与 IGF-1R($r = 0.34, P = 0.00$)有相关性;上述相关性报道尚不多见,ERK 和 PI3K 是 MAPK 信号转导通路的三级激酶级联反应的重要因素,而本研究中 IGF-1R 在维吾尔族子宫颈鳞癌组织中的表达与其有明显的相关性,IGF-1 可通过下游激酶 ERK、PI3K 联合调节大量靶基因而发挥相互独立的抑制作用,且其受体水平对所调节基因的转录调节和下调也是独立的,由此推测 ERK 与 PI3K 可能作为共同靶点作用于 IGF-1 而改变 IGF-1R 与 ER 的相互调节作用。此外,ERK 与 PI3K 显著相关($r = 0.34, P = 0.00$)说明在维吾尔族子宫颈鳞癌的发生、发展过程当中 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 信号转导通路被同时激活,这在维吾尔族子宫颈鳞癌的发生、发展过程中至关重要。因此,找出针对 ERK 途径中各个环节的抑制物,用以切断信号转导的途径,从而达到预防和治疗新疆维吾尔族子宫颈鳞癌的目的。

新疆维吾尔族妇女子宫颈鳞癌具有高发病、高病死率的特点,但其机制尚不清楚。因此,作者对 ERK 在维吾尔族子宫颈鳞癌组织中的研究结果可为进一步研究其发病机制奠定一定的基础。随着对多个蛋白表达深入研究,联合检测有望成为判断宫颈癌早期诊断及预后的肿瘤标志物,并为宫颈癌的靶基因治疗奠定基础,也作为维吾尔族宫颈癌机制研究的起点。

参考文献

- [1] Huang YF, Shen MR, Hsu KF, Cheng YM, Chou CY, et al. Clinical implications of insulin-like growth factor 1 system in early-stage cervical cancer [J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(7):1096-1102.
- [2] Casa AJ, Potter AS, Malik S, et al. Estrogen and insulin-like growth factor-I (IGF-I) independently down-regulate critical repressors of breast cancer growth [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132(1):61-73.
- [3] Alsbeih G, Al-Harbi N, El-Sebaie M, et al. HPV prevalence and genetic predisposition to cervical cancer in Saudi Arabia [J]. *Infect Agent Cancer*, 2012, 8(1):1-8.
- [4] Chung SH, Franceschi S, Lambert PF. Estrogen and ER-alpha culprits in cervical cancer [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(8):504-511.
- [5] Zhai Y, Bommer GT, Feng Y, et al. Loss of Estrogen receptor 1 enhances cervical cancer invasion [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(2):884-895.
- [6] Wisman GB, Nijhuis ER, Hoque MO, et al. Assessment of gene promoter hypermethylation for detection of cervical neoplasia [J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(8):1908-1914.
- [7] Ma Y, Cheng Q, Ren Z, et al. Induction of IGF-1R expression by EGR-1 facilitates the growth of prostate cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2011, 317(2):150-156.
- [8] 梁文姣, 张慧明, 郝群, 等. 胰岛素样生长因子受体及雌激素受体在子宫内膜样腺癌中的表达及临床病理意义 [J]. *医学研究生学报*, 2011, 24(5):472-476.
- [9] 王立群, 赵静, 赵秀芝. 子宫肌瘤中 IGF-1 受体的变化及其与雌、孕激素受体的关系 [J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25(36):5389-5390.
- [10] Mabuchi S, Kuroda H, Takahashi R, et al. The PI3K/AKT/mTOR pathway as a therapeutic target in ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(1):173-179.
- [11] Zhang XY, Zhang HY, Zhang PN, et al. Elevated phosphatidylinositol 3-kinase activation and its clinicopathological significance in cervical cancer [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod*, 2008, 139(2):237-244.
- [12] 廖书杰, 袁兵, 胡晓继, 等. PI3K/AKT/p-AKT 在宫颈癌组织中的表达及其与 ki-67 关系的研究 [J]. *肿瘤*, 2008, 28(4):317-321.
- [13] Siegfried Z, Bonomi S, Ghigna C, et al. Regulation of the Ras-MAPK and PI3K-mTOR signalling pathways by alternative splicing in cancer [J]. *Human Immunol*, 2013, 2013(7):676-682.
- [14] Persichini T, Maio N, Patti MC, et al. Interleukin-1 β induces ceruloplasmin and ferroportin-1 gene expression via MAP kinases and C/EBP β , AP-1 and NF- κ B activation [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 484(2):133-138.
- [15] 马志刚, 安燕. ERK2 的表达与宫颈癌的生物学行为的关系 [J]. *河北医科大学学报*, 2013, 34(11):1460-1461.
- [16] Zhou J. The expression of MKP-1 and p-ERK (1/2) in primary ovarian epithelial tumor tissues [J]. *J Mol Cell Biol*, 2009, 42(3/4):224-230.