

## 分泌型磷脂酶 A2-Ⅱ A 在寻常型银屑病皮损中表达的研究\*

赵 杨<sup>1</sup>, 许爱敏<sup>2</sup>, 刘胜林<sup>3</sup>, 田 刚<sup>4</sup> (1. 天津市津南区咸水沽医院检验科, 天津 300350;  
2. 新疆喀什地区第一人民医院检验科, 新疆喀什 844000;  
3. 天津市西青医院检验科, 天津 300380; 4. 天津市公安医院检验科, 天津 300050)

**摘要:**目的 研究分泌型磷脂酶 A2-IIA(sPLA2-IIA)的表达与寻常型银屑病皮损发病的关系。方法 依据 PASI 评分将寻常型银屑病患者 50 例分为 3 组, 轻度组 16 例, 中度组 18 例, 重度组 16 例。对照组 52 例。酶联免疫吸附法检测银屑病患者血清 sPLA2-IIA 含量。逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)检测银屑病患者皮损组织和对照组皮肤标本中 sPLA2 各亚型 mRNA 表达水平。Western blot 检测 Akt 及其磷酸化抗体的表达水平。结果 对照组血清 sPLA2-Ⅱ A 含量  $84.55 \pm 76.22$  pg/ml, 寻常型银屑病患者血清 sPLA2-Ⅱ A 含量  $265.31 \pm 54.23$  pg/ml, 两组差异有统计学意义( $t=13.62$ ,  $P<0.01$ )。银屑病皮损组织 sPLA2-IIA 的 mRNA 表达水平显著升高( $t=113.41$ ,  $P<0.01$ ), 而其它 sPLA2 亚型表达无变化。银屑病患者皮损重度组血清 sPLA2-Ⅱ A 含量明显比中度组和轻度组高, 中度组比轻度组高, 3 组两两比较差异均有统计学意义( $F=69.62$ ,  $t=3.14, 5.14, 6.38$ , 均  $P<0.01$ )。3 组间 sPLA2-Ⅱ A 的 mRNA 表达两两比较差异也有统计学意义( $F=28.12$ ,  $t=4.77, 10.42, 10.58$ , 均  $P<0.01$ )。PASI 评分越高, 血清 sPLA2-Ⅱ A 含量和 sPLA2-Ⅱ A 的 mRNA 表达越高。寻常型银屑病患者皮损组织 Akt 和 p-Akt 表达升高( $1.87 \pm 0.31, 1.85 \pm 0.28$ ), 与对照组相比差异有统计学意义( $t=17.79, 19.04$ , 均  $P<0.01$ )。结论 sPLA2-IIA 表达与寻常型银屑病皮损严重程度有关, 其作用通路与 Akt 及其磷酸化表达水平相联系。

**关键词:**分泌型磷脂酶 A2-IIA; 寻常型银屑病; 逆转录聚合酶链反应; 皮损

中图分类号: R758.63; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)04-094-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.04.026

## Study on the Expression of Secretory Phospholipase A2-Ⅱ A in Lesions of Psoriasis Vulgaris

ZHAO Yang<sup>1</sup>, XU Ai-min<sup>2</sup>, LIU Sheng-lin<sup>3</sup>, TIAN Gang<sup>4</sup> (1. Department of Clinical Laboratory, Jinnan District Xianshuigu Hospital of Tianjin City, Tianjin 300350, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Xinjiang Kashi, Xinjiang Kashi 844000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the Xiqing Hospital of Tianjin City, Tianjin 300380, China; 4. Department of Clinical Laboratory, Gonggan Hospital of Tianjin City, Tianjin 300050, China)

**Abstract: Objective** To discuss the relationship between the expression of secretory Phospholipase A2-Ⅱ A (sPLA2-IIA) and the pathogenesis psoriasis vulgaris patients lesions. **Methods** Using Psoriasis Area Severity Index (PASI), 50 psoriasis vulgaris were divided into three groups: mild ( $n=16$ ), moderate ( $n=18$ ) and severe group ( $n=16$ ), and compared to the non-psoriasis control group ( $n=52$ ). The serum level of sPLA2-IIA in psoriasis vulgaris patients and the normal control group were detected using ELISA methods. Using RT-PCR, mRNA expression levels of sPLA2-IIA and subtypes were detected. Using western blot, the expression levels of Akt and p-Akt were detected. **Results** The serum level of sPLA2-IIA in the psoriasis lesion's group was significantly higher than that in the healthy control ( $t=13.62$ ,  $P<0.01$ ). The mRNA expression of sPLA2-IIA in the lesion of psoriasis was significantly higher than that in health control ( $t=113.41$ ,  $P<0.01$ ). In the other subtypes, the mRNA expression of sPLA2 had no distinctive. Among the three groups (mild group, moderate group and severe group), the difference in serum level and mRNA expression of sPLA2-IIA were statistically significant ( $F=28.12, 69.62$ ,  $P<0.01$ ). There was statistical significance among three groups ( $t=3.14, 5.14, 6.38$ , all  $P<0.01$ ;  $t=4.77, 10.42, 10.58$ , all  $P<0.01$ ). The expression of Akt/p-Akt in the psoriasis lesion's group were higher than that in health control ( $t=17.79, 19.04$ ,  $P<0.01$ ). **Conclusion** The expression of sPLA2-IIA would be associated with order of severity in lesions of psoriasis vulgaris. The pathway was relate to expression of Akt and p-Akt.

**Keywords:** secretory phospholipase A2-Ⅱ A; psoriasis vulgaris; reverse transcriptase polymerase chain reaction; skin lesion

\* 基金项目:天津市卫计委科技基金资助项目 2012KZ074。

作者简介:赵 杨(1970—),女,副主任技师,学士学位,主要从事生化与分子生物学研究。

通讯作者:田 刚,男,医学博士,副主任技师,研究方向:免疫学检验, E-mail: tiangang@163.com。

银屑病是一种慢性炎症反应性皮肤病,其病因复杂,发病机制不明。近年来磷脂酶 A2 家族促炎机制与银屑病皮损的关系已受到广泛关注。有研究发现分泌型磷脂酶 A2(secretory Phospholipase A2, sPLA2)作为磷脂酶超家族成员之一,与银屑病皮损的发生发展密不可分。sPLA2 的亚型众多,近年研究显示 sPLA2-II A 在银屑病皮损组织中表达显著升高,且与皮损磷酸化信号传导关系密切<sup>[1]</sup>。Akt 俗称蛋白激酶 B(protein kinases B)通过磷酸化多种酶来调节细胞的功能<sup>[1]</sup>,在引起角质形成细胞过度增殖的信号传导通路中的作用未见详实的报道。本研究以寻常型银屑病患者为研究对象,观察 sPLA2-II A 在患者血清含量及皮损组织中表达的变化,通过 Western blot 检测皮损组织 Akt 和磷酸化 Akt(p-Akt)表达,探讨 sPLA2-II A 在银屑病皮损发病中的作用,推测 Akt 和 p-Akt 表达在银屑病皮损信号传导途径中的作用,现报道如下。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选择天津市津南区医院皮肤科收治的寻常型银屑病皮损患者 50 例为银屑病组,其中男性 28 例,女性 22 例,平均年龄  $45.2 \pm 5.3$  岁。寻常型银屑病典型皮损经病理科确诊。同时选取无银屑病的人群 52 例,经健康体检后作为对照组,其中男性 29 例,女性 23 例,平均年龄  $46.2 \pm 4.9$  岁。两组性别( $\chi^2 = 0.00$ )、年龄( $t = 0.00$ )差异无统计学意义。银屑病患者根据皮损面积及病变严重程度指数(PASI)分为轻度组 16 例(PASI  $\leq 24$ ),中度组 18 例(PASI 为 25~47),重度组 16 例(PASI  $\geq 48$ )。对照组皮肤标本来自外科手术四肢部位的正常组织。银屑病患者取材前 1 个月内未系统使用糖皮质激素、免疫抑制剂和维 A 酸类药物。同期未外用治疗银屑病的药物。所有研究对象均获本院伦理委员会批准及签署告知书。

1.2 主要试剂和仪器 sPLA2 各亚型引物(上海生工生物公司);sPLA2-II A 酶联免疫试剂盒,sPLA2-II A 鼠抗人单克隆抗体,HRP 标记的兔抗鼠 IgG(Cayman chemical 公司);TRIZol(Invitrogen 公司);逆转录试剂盒(美国 Promega 公司);PCR 反应试剂盒(大连宝生物公司);Akt 和 p-Akt(Santa Cruz Biotechnology 公司);SunRise RC 酶标仪;HydroFlex 洗板机(奥地利 TECAN 公司);Olympus IX70 显微镜(日本 Olympus);凝胶成像仪(美国 Kodak 公司)。

## 1.3 方法

1.3.1 寻常型银屑病患者血清 sPLA2-II A 含量检测:清晨空腹采集静脉血 5 ml,以  $3\ 000 \times g/\text{min}$

离心 10 min,提取血清标本置  $-80^\circ\text{C}$  冻存。采用酶联免疫吸附法检测研究对象血清 sPLA2-II A 含量, $-80^\circ\text{C}$  冻存标本集中取出放入  $4^\circ\text{C}$  冰箱复融,其它具体操作见试剂盒说明书。

1.3.2 逆转录聚合酶链式反应检测 sPLA2 各亚型表达:用 4 mm 环钻对研究对象皮损或皮肤组织常规取材约 80 mg,加 TRIZol 分离液 2 ml,置 Eppendorf 管孵育,采用酚-氯仿-异丙醇法提取组织 RNA,用 75 g/dl 乙醇洗涤沉淀组织样品,然后离心弃乙醇,干燥后用去离子水溶解 RNA 于  $-80^\circ\text{C}$  保存备用。RNA 逆转 cDNA 反应体系按照逆转录试剂盒说明操作加样。反应条件  $95^\circ\text{C}$  5 min,  $95^\circ\text{C}$  15 s,  $55^\circ\text{C}$  60 s, 45 个循环。聚合酶链式反应(PCR)产物在 1.0 g/dl 琼脂糖凝胶上电泳,之后置紫外分析仪下拍照记录结果,用激光密度扫描仪记录 sPLA2 各亚型 A 比值(sPLA2 亚型 A 值/ $\beta$ -actin 的 A 值)。

1.3.3 Western blot 检测 Akt 和 p-Akt 的表达:将液氮中冻存的皮损组织取出剪成碎块,并用组织匀浆器搅碎。加入细胞裂解液 PMSF(体积浓度为 0.1%)300  $\mu\text{l}$ ,冰上裂解后用 10 mg/dl SDS-PAGE 胶进行电泳,室温用 Akt 和 p-Akt 抗体(1:500)孵育 2 h,再用过氧化物酶标记的羊抗兔二抗(1:5 000 稀释)孵育 30 min,正常皮肤组织细胞作对照,以  $\beta$ -actin 做内参照,检测两组组织表达差异。

1.4 统计学分析 所用数据资料用 SPSS 11.0 软件进行处理,相关性分析采用 spearman 相关分析,三组间比较采用方差分析,组间多重比较采用  $t$  检验,计数资料比较采用卡方检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 寻常型银屑病患者血清 sPLA2-II A 含量 对照组血清 sPLA2-II A 含量  $84.55 \pm 76.22$  pg/ml,而寻常型银屑病患者血清 sPLA2-II A 含量  $265.31 \pm 54.23$  pg/ml,两组差异有统计学意义( $t = 13.62, P < 0.01$ )。

2.2 寻常型银屑病患者血清 sPLA2-II A 含量与 PASI 评分关系 依据 PASI 评分重度组血清 sPLA2-II A 含量  $309.45 \pm 67.81$  pg/ml。中度组  $251.37 \pm 37.26$  pg/ml。轻度组  $156.43 \pm 67.81$  pg/ml。可见三组血清 sPLA2-II A 含量差异有统计学意义( $F = 69.62, P < 0.01$ )。重度组血清 sPLA2-II A 含量明显比中度组和轻度组高,中度组比轻度组高,三组两两比较差异均有统计学意义(重度组 vs 中度组  $t = 3.14$ ;重度组 vs 轻度组  $t = 6.38$ ;中度组 vs 轻度组  $t = 5.14$ ,均  $P < 0.05$ )。患者血清 sPLA2-II 含量与 PASI 评分呈正相关( $r_s =$

0.92,  $P < 0.01$ )。即 PASI 评分越高,血清 sPLA2-II A 含量越高。

2.3 逆转录聚合酶链式反应扩增 sPLA2 各亚型见表 1。

表 1 银屑病皮损组和对照皮肤组 sPLA2 各亚型表达比较

| 项 目       | 银屑病组( $n=50$ ) | 对照组( $n=52$ ) | $t$ 值  |
|-----------|----------------|---------------|--------|
| sPLA2-IB  | 0.19±0.1       | 0.21±0.2      | 0.63   |
| sPLA2-IIA | 1.21±0.05      | 0.28±0.03     | 113.41 |
| sPLA2-IIC | 0.08±0.4       | 0.07±0.1      | 0.17   |
| sPLA2-IID | 0.36±0.2       | 0.34±0.2      | 0.50   |
| sPLA2-IIE | 0.08±0.1       | 0.09±0.1      | 0.50   |
| sPLA2-IIF | 0.09±0.1       | 0.10±0.1      | 0.50   |

除 sPLA2-IIA 的 mRNA 水平在寻常型银屑病皮损组织表达显著升高外( $t=113.41$ ,  $P < 0.01$ ),其它 5 个主要亚型的 mRNA 表达水平与对照组比较差异均无统计学意义。

2.4 寻常型银屑病患者不同病变组 sPLA2-II A 的 mRNA 表达 银屑病患者不同病变组 sPLA2-II A 的 mRNA 表达差异有统计学意义( $F=28.12$ ,  $P < 0.01$ )。轻度组 sPLA2-II A/ $\beta$ -actin 比值  $0.45 \pm 0.03$ ,明显低于中度组  $1.39 \pm 0.02$  和重度组  $1.97 \pm 0.05$ 。三组之间两两比较差异均有统计学意义(轻度组 vs 中度组  $t=10.58$ ;轻度组 vs 重度组  $t=10.42$ ;中度组 vs 重度组  $t=4.77$ ,均  $P < 0.01$ )。患者 sPLA2-II 表达与 PASI 评分呈正相关( $r_s=0.89$ ,  $P < 0.01$ )。即 PASI 评分越高, sPLA2-II A 的 mRNA 表达越显著。

2.5 Akt 和 p-Akt 在寻常型银屑病皮损组织中的表达水平 经凝胶成像系统分析可见寻常型银屑病患者皮损组织 Akt 和 p-Akt 表达分别为  $1.87 \pm 0.31$  和  $1.85 \pm 0.28$ 。正常对照组皮肤组织 Akt 和 p-Akt 表达分别为  $0.88 \pm 0.25$  和  $0.91 \pm 0.27$ ,两组 Akt 表达水平差异有统计学意义( $t=17.79$ ,  $P < 0.01$ )。两组 p-Akt 表达水平差异也有统计学意义( $t=19.04$ ,  $P < 0.01$ )。

3 讨论 银屑病(psoriasis, PS)的发生与患者的遗传背景、免疫应答水平及身心状况等诸多因素有关。其中炎性细胞浸润表皮组织而诱发密集红斑丘疹和鳞屑形成是该病群的主要特征。在这一系列复杂病理变化中 sPLA2 作为磷脂酶 A2(phospholipase A2, PLA2)重要成员之一的催化水解功效作用重大。有研究机构通过免疫组化法报道 sPLA2 的六种主要亚型(sPLA2-IB, -IIA, -IIC, -IID, -IIE, -IIF)中 sPLA2-IIA 在皮损组织表达与 PS 发病最密切<sup>[2]</sup>。sPLA2-IID 在大多数银屑病患

者皮损组织中也有高表达,但与皮损患者炎性细胞浸润程度无关。sPLA2-IB 在皮损和正常皮肤组织处表达无变化。其它亚型几乎未检测到表达。本研究通过逆转录聚合酶链式反应在寻常型银屑病患者皮损组织检测到 sPLA2-IIA 的 mRNA 高表达。其它亚型 mRNA 表达与对照组比较差异无统计学意义,这些与国外报道基本相符。本研究结果显示患者血清 sPLA2-II 含量和皮损组织中 sPLA2-II 的 mRNA 表达均与 PASI 评分呈正相关,即 PASI 评分越高的寻常型银屑病患者 sPLA2-II A mRNA 表达越高,患者血清 sPLA2-II A 含量与相对的 mRNA 表达程度完全一致,这些表明银屑病患者皮损严重程度与 sPLA2-II A 表达密切相关。

国外学者研究发现银屑病的皮损组织比相应正常皮肤组织的磷脂酶含量增多,究其原因和 sPLA2-IIA 作用膜磷脂释放大量的花生四烯酸有关<sup>[3,4]</sup>。本研究的结果提示 sPLA2-IIA 对细胞磷脂的作用结果是影响病理和细胞生理,从而导致银屑病发生<sup>[5]</sup>。

以往 PI3K-Akt 被普遍认为是细胞生长增殖以及能量代谢等途径中重要的信号传导通路<sup>[6]</sup>。本研究结果显示 PI3K 下游的直接靶蛋白 Akt 及磷酸化水平在寻常型银屑病患者皮损组织均呈现高表达,提示其级联作用下靶基因调控水平的变化可能是导致角质形成细胞增殖的主要原因。

本研究从血清学和分子生物学角度分析 sPLA2-IIA 表达与银屑病皮损严重程度有关,其作用通路与 Akt 及其磷酸化表达水平相联系,这些对银屑病判断病期、发病机制探究和寻求新的免疫治疗药物将有十分重要的应用价值和学术价值。

参考文献:

- [1] Schewe M, Franken PF, Sacchetti A, et al. Secreted phospholipases A2 are intestinal stem cell niche factors with distinct roles in homeostasis, inflammation, and cancer[J]. Cell Stem Cell, 2016, 19(1): 38-51.
- [2] Mesgarzadeh AH, Akbarzadeh A, Rasipour A, et al. Secretory phospholipase-A2 and fatty acid composition in oral reactive lesions: a cross-sectional study [J]. Cancer Cell Int, 2017, 17(1): 50.
- [3] Aslan I, Ozcan F, Karaarslan T, et al. Decreased eicosapentaenoic acid levels in acne vulgaris reveals the presence of a proinflammatory state[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediators, 2017(128/129): 1-7.
- [4] Askari M, Darabi M, Zare Mahmudabad M, et al. Tissue fatty acid composition and secretory phospholipase-A2 activity in oral squamous cell carcinoma

- [J]. Clin Transl Oncol, 2015, 17(15): 378-383.
- [5] 张伟, 谌娟, 宋磊, 等. 分泌型磷脂酶 A2-II A 致病作用及其抑制剂的研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(6): 429-432.
- Zhang W, Kan J, Song L, et al. An overview on the pathogenesis of sPLA2-II A and related drug development[J]. Chin Pharm J, 2016, 51(6): 429-432.
- [6] 薛汝增, 黄莉宁, 裴小平, 等. PTEN, Akt 在寻常型银屑病皮损中的表达及意义[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2016, 23(1): 18-22.
- Xue RZ, Huang LN, Pei XP, et al. Significance of the PTEN and Akt expression in lesions of psoriasis vulgaris[J]. J Diagn Ther Dermatol-Venerol, 2016, 23(1): 18-22.

收稿日期: 2017-06-02

修回日期: 2017-06-13

(上接 92 页) UHRF1 只在肺癌细胞的细胞核中表达, 在正常肺癌、基质细胞、浸润型的炎症细胞均不表达。UHRF1 在各种组织类型的肺癌中均能检测到, 尤其在非腺癌(non-ADCs)中高表达, 84%的非腺癌和 32%的腺癌 UHRF1 高表达。更为重要的是在 50%的早期肺癌患者中高表达, 提示 UHRF1 可作为早期肺癌的一个诊断指标。组织化学法结果发现 UHRF1 在 60%的标本中高表达。UHRF1 高表达还与性别和吸烟史相关, 男性患者和有吸烟史者 UHRF1 表达更高。在三者因素中, 与组织类型即非腺癌相关性最强。UHRF1 mRNA 在所有类型的肺癌尤其在鳞癌表达上调, 和蛋白检测结果一致, Daskalos 等<sup>[15]</sup>的研究也发现 UHRF1 mRNA 肺癌组织中高表达, 肺鳞癌表达水平比腺癌更高。本研究以胸腔积液为研究对象, 发现肺癌患者胸腔积液中的 UHRF1 水平显著高于结核性胸腔积液和炎症性胸腔积液患者, 尤其在非腺癌中水平更高, 其中由于鳞癌标本较少, 未能发现鳞癌 UHRF1 水平是否高于腺癌, 而结核性和炎症性等良性病变患者胸腔积液中的 UHRF1 水平无明显差异。UHRF1 的水平与性别、年龄及吸烟史均无关, 与前人研究不太一样, 需加大样本量进一步研究。本实验结果为恶性胸腔积液的诊断提供了新的生化标记物。

#### 参考文献:

- [1] 冯琪, 黄钰君, 廖春森, 等. 用 ROC 曲线分析胸腔积液和血清肿瘤标志物联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(1): 127-129, 132.
- Feng SQ, Huang YJ, Liao CM, et al. Diagnosis value of the lung cancer through analysis the tumor markers of pleural effusion and serum detection with ROC curve[J]. J Mod Lab Med, 2013, 28(1): 127-129, 132.
- [2] Mousli M, Hopfner R, Abbady AQ, et al. ICBP90 belongs to a new family of proteins with an expression that is deregulated in cancer cells[J]. British Journal of Cancer, 2003, 89(1): 120-127.
- [3] Kim KB, Son HJ, Choi S, et al. H3K9 methyltransferase G9a negatively regulates UHRF1 transcription during leukemia cell differentiation[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(7): 3509-3523.
- [4] Guan D, Factor D, Liu Y, et al. The epigenetic regulator UHRF1 promotes ubiquitination-mediated degradation of the tumor-suppressor protein promyelocytic leukemia protein[J]. Oncogene, 2013, 32(33): 3819-3828.
- [5] Alhosin M, Sharif T, Mousli M, et al. Down-regulation of UHRF1, associated with re-expression of tumor suppressor genes, is a common feature of natural compounds exhibiting anti-cancer properties[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2011, 30(1): 41.
- [6] Zhang Y, Huang Z, Zhu Z, et al. Upregulated UHRF1 promotes bladder cancer cell invasion by epigenetic silencing of KiSS1 [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e104252.
- [7] Babacan NA, Egilmez HR, Yücel B, et al. The prognostic value of UHRF-1 and p53 in gastric cancer[J]. Saudi Journal of Gastroenterology, 2016, 22(1): 25-29.
- [8] Abu-Alainin W, Gana T, Liloglou T, et al. UHRF1 regulation of the Keap1-Nrf2 pathway in pancreatic cancer contributes to oncogenesis[J]. J Pathol, 2016, 238(3): 423-433.
- [9] Zhu M, Xu Y, Ge M, et al. Regulation of UHRF1 by microRNA-9 modulates colorectal cancer cell proliferation and apoptosis[J]. Cancer Science, 2015, 106(7): 833-839.
- [10] Liang D, Xue H, Yu Y, et al. Elevated expression of UHRF1 predicts unfavorable prognosis for patients with hepatocellular carcinoma [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(8): 9416-9421.
- [11] Geng Y, Gao Y, Ju H, et al. Diagnostic and prognostic value of plasma and tissue ubiquitin-like, containing PHD and RING finger domains 1 in breast cancer patients[J]. Cancer Science, 2013, 104(2): 194-199.
- [12] Ge M, Gui Z, Wang X, et al. Analysis of the UHRF1 expression in serum and tissue for gastric cancer detection[J]. Biomarkers, 2015, 20(3): 183-188.
- [13] Sidhu H, Capalash N. UHRF1: the key regulator of epigenetics and molecular target for cancer therapeutics [J]. Tumour Biol, 2017, 39(2): 1010428317692205.
- [14] Unoki M, Daigo Y, Koinuma J, et al. UHRF1 is a novel diagnostic marker of lung cancer[J]. British Journal of Cancer, 2010, 103(2): 217-222.
- [15] Daskalos A, Oleksiewicz U, Filia A, et al. UHRF1-mediated tumor suppressor gene inactivation in non-small cell lung cancer [J]. Cancer, 2011, 117(5): 1027-1037.

收稿日期: 2017-02-27

修回日期: 2017-05-27