

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.004
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.004>

客家人非小细胞肺癌 HPV16 型感染与 p27^{Kip1} 蛋白表达的关系

张锦丰¹, 李亮¹, 邓国明², 杨权烈¹, 朱文标³, 吴静娜¹

(梅州市人民医院 1. 化疗科; 2. 肝胆外科; 3. 病理科, 广东 梅州 514031)

[摘要] 目的: 探讨客家人非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)HPV16型(HPV-16)感染与p27^{Kip1}蛋白表达的关系。方法: 收集2004年3月至2008年12月梅州市人民医院(中山大学附属梅州医院)外科手术切除并经病理确诊的43例NSCLC标本, 其中鳞癌20例, 腺癌23例, 另选取同一时期肺良性病变27例作为对照组。应用免疫组织化学技术(SABC法)检测以上标本中HPV-16和p27^{Kip1}蛋白的表达情况, 并用Spearman等级相关检验对两种蛋白在NSCLC中的表达进行相关性分析。结果: HPV-16在NSCLC组织中细胞质阳性率(39.5%)高于肺良性病变的细胞质表达(7.4%), 差异有统计学意义($P<0.01$); p27^{Kip1}蛋白表达可见于NSCLC组织细胞核或细胞质, 细胞核表达阳性率为9.3%, 显著低于肺良性病变组织细胞核表达(44.4%, $P<0.05$); 细胞质表达丰富, 阳性率为48.8%, 显著高于肺良性病变组织细胞质表达(7.4%, $P<0.05$); p27^{Kip1}蛋白细胞核表达与细胞质表达呈负相关, 差异有统计学意义($P>0.05$); HPV感染和p27^{Kip1}蛋白在NSCLC组织中表达的相关性分析发现HPV-16在NSCLC中的表达与p27^{Kip1}蛋白细胞质表达呈正相关, 差异有统计学意义($P<0.05$), 与p27^{Kip1}蛋白细胞核表达有负相关的趋势($P=0.094$)。结论: 从HPV, p27^{Kip1}在NSCLC组织和肺良性病变表达的结果中, 推测HPV-16可能通过调控p27^{Kip1}蛋白从细胞核泄漏到细胞质, 并滞留在细胞质, 使p27^{Kip1}蛋白不能发挥其在细胞核中的抑瘤作用, 进而促进NSCLC的发生发展。

[关键词] 非小细胞肺癌; p27^{Kip1}蛋白; 人乳头瘤病毒

Relationship between HPV16 infection and p27^{Kip1} protein expression in non-small cell lung cancer of hakka

ZHANG Jinfeng¹, LI Liang¹, DENG Quoming², YANG Quanlie¹, ZHU Wenbiao³, WU Jingna¹

(1. Department of Chemotherapy; 2. Department of Hepatobiliary Surgery;
3. Department of Pathology, Meizhou People's Hospital, Meizhou Guangdong 514031, China)

Abstract **Objective:** To explore the relationship between the expression of human papillomavirus type16 (HPV-16) infection and p27^{Kip1} in non-small cell lung cancer (NSCLC) of hakka. **Methods:** We collected 43 cases of NSCLC specimens by surgical removal and pathological diagnosis from Meizhou People's Hospital (Meizhou Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University) in March 2004 to December 2008, including 20 cases squamous carcinoma and 23 cases of adenocarcinoma; 27 cases of lung benign lesions during the same period were selected as a control group. The expression of HPV-16 and p27^{Kip1} in the above specimens was detected by immunohistochemistry

收稿日期 (Date of reception): 2018-06-23

通信作者 (Corresponding author): 张锦丰, Email: w179h7@163.com

(SABC), and the correlation analysis of two proteins in NSCLC was conducted with Spearman rank correlation test. **Results:** The cytoplasmic positive rate (39.5%) of HPV-16 in NSCLC tissues was higher than that in lung benign lesions (7.4%), and statistical analysis showed significant difference ($P<0.01$); p27^{Kip1} protein expression was observed in NSCLC tissue cell nucleus or cytoplasm, and the positive rate of cell nuclear expression was 9.3%, which was significantly lower than that of lung benign lesions (44.4%; $P<0.05$); and cytoplasm expression was abundant and positive rate was 48.8%, which was significantly higher than that of pulmonary benign lesions cytoplasm expression (7.4%, $P<0.05$); p27^{Kip1} protein nuclear expression was negatively correlated with cytoplasmic expression, which was statistically significant. HPV-16 expression and cytoplasm p27^{Kip1} protein expression in NSCLC were positively correlated, with statistical significance ($P<0.05$) and p27^{Kip1} protein nucleus expression had a tendency of negative correlation ($P=0.094$). **Conclusion:** From the results of HPV-16 and p27^{Kip1} expression in NSCLC tissues and pulmonary benign lesions, we speculate that HPV-16 may leakage from nucleus to cytoplasm and stranded in cytoplasm through regulating p27^{Kip1} protein, making p27^{Kip1} protein not play its role in nuclei of tumor suppression, thus promoting the development of NSCLC.

Keywords non-small cell lung cancer; p27^{Kip1} protein; human papillomavirus

肺癌是目前全世界发病率和病死率最高的癌症^[1]。肺癌的确切病因尚不清楚, 目前研究^[2]认为: 肺癌的主要危险因素是吸烟, 所有肺癌死亡病例中有85%归因于吸烟。此外, 氮气、肺结核继发疤痕形成、家族史以及暴露于双氯甲基乙醚、多环芳香烃、铬等其他致癌物均是引发肺癌发生的危险因素^[3-4]。目前, 病毒感染和肺癌的关系正成为研究的热点, 其中人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染正引起学者们的广泛注意。梅州是客家人聚集地区, 肺癌在梅州是常见的恶性肿瘤之一。近20年世界不同区域分别用不同的方法检测了肺癌中HPV的感染, 其阳性率为0~100%^[5-6]。前期研究^[7]发现NSCLC中的HPV-16表达阳性率是39.5%, 明显高于肺良性病变组织的7.4%。相关研究^[8-9]表明p27^{Kip1}(细胞周期抑制蛋白)的表达异常与肿瘤的发生发展关系密切, p27^{Kip1}蛋白是细胞周期负调控因子。因此, 本研究通过探讨客家人非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)HPV-16感染与p27^{Kip1}蛋白表达的关系, 试图探索它们在肺癌发生发展中的可能机制, 为客家人群的生物治疗提供新的理论依据和线索。

1 材料与方法

1.1 材料

收集2004年3月至2008年12月梅州市人民医院(中山大学附属梅州医院)外科手术切除并经病理确诊的NSCLC石蜡标本, 其中肺鳞癌20例, 腺癌23例, 临床分期: II期28例, III期15例, 患者年龄

23~80(59.18 ± 12.78)岁, 另选取27例肺良性病变组织作为对照组。纳入标准: 患者均为梅州籍, 客家方言, 并在梅州长期(≥10 年)居住, 术前未行放、化疗, 术后病理学诊断明确; 免疫组织化学实验之前, HE染色片请资深病理教授再次确诊为NSCLC, 组织学分类明确; 有完整的术后随访资料。本研究经梅州市人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 主要仪器和设备

免疫组织化学染色缸染色架一套(福州迈新生物技术开发有限公司), 免疫组织化学笔(Super PAP PEN)购自福州迈新生物技术开发有限公司, HPV(HPV-16 L1)鼠单抗购自美国BD Biosciences公司, p27^{Kip1}兔单抗购自美国Cell Signaling公司, 小鼠/兔IgG浓缩型SABC免疫组织化学染色试剂盒(浓缩型正常山羊血清封闭液、浓缩型生物素化山羊抗小鼠IgG、浓缩型生物素化山羊抗兔IgG、浓缩型SABC)购自武汉博士德生物工程有限公司; DAB显色试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.3 方法

采用链酶亲和素-生物素-过氧化物酶连结法染色(SABC法)^[7], 步骤为: 1)烤片。从4℃冰箱的玻片盒中取出2~4张切片放入玻片架中, 用保鲜膜仔细包好后在37℃恒温烤箱中烘烤30 min。2)脱蜡。在公共通风橱内依次过二甲苯3缸, 每缸5 min, 脱蜡后水化之前用一缸1:1的二甲苯无水乙醇过渡5 min。3)水化。依次过100%乙醇2缸, 95%乙醇2缸, 每缸10 min; 4)蒸馏水冲洗切片5 min,

重复2次。5)抗原修复。将切片放入盛有0.01 mol/L柠檬酸盐缓冲液(pH6.0)的容器中, 置微波炉内高火加热, 煮沸后(约3 min), 中火维持10 min, 关闭电源, 冷水中冷却30 min。6)蒸馏水冲洗切片5 min, 重复3次。7)3% H₂O₂(适用抗体HPV)或1% H₂O₂(适用抗体p27^{Kip1})室温(25 ℃左右)孵育12 min。8)蒸馏水冲洗切片5 min, 重复2次。9)切片拭干, 组织周围用免疫组织化学笔画圈。10)缓冲液PBS冲洗切片5 min, 重复3次。11)滴加正常山羊血清封闭液即用液(适用抗体HPV, p27^{Kip1}), 室温孵育2 h。12)甩去封闭液, 滴加稀释好的一抗(临时配制), 4 ℃孵育过夜(12~13 h)。13)弃去一抗, 缓冲液PBS洗5 min, 重复3次。14)滴加二抗即用液, 室温孵育30 min。15)弃去二抗, 缓冲液PBS洗5 min, 重复3次。16)滴加SABC即用液, 室温孵育30 min。17)弃去SABC, 缓冲液PBS洗5 min, 重复3次。18)滴加DAB显色液, 显微镜下观察, 自来水及时终止染色。19)苏木精轻度复染细胞核1 min, 自来水冲洗。20)1%盐酸酒精分色1 s, 自来水冲洗10 min。21)自然干燥, 中性树胶封片, 贴标签后放入4 ℃冰箱保存。

1.4 对照设置

阳性对照: 用已知阳性切片(宫颈癌)作阳性对照。阴性对照: 用PBS代替一抗, 其余处理同实验组。

1.5 结果判读

阳性标准: HPV阳性着色为棕黄色细小颗粒, 分布在细胞质内; p27^{Kip1}蛋白阳性着色为粗细不一的棕黄色颗粒, 定位于肿瘤细胞细胞核和/或细胞质。

免疫组织化学染色结果判断标准^[10]: 两人双盲法观察, 根据阳性细胞百分率和显色深浅进行评分; 两种评分相加除以2, 为最终评分。最终评分0, 0.5~1.0, 1.5~2.0, 2.5~3.0分别定为(-), (+), (++)和(+++). 其中(+), (++)和(+++)为阳性, (-)为阴性。

1.6 统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行数据分析。HPV和p27^{Kip1}蛋白在NSCLC组织和肺良性病变组织中表达情况的比较采用卡方检验或四格表精确概率法; 采用Spearman等级相关检验对两种蛋白在

NSCLC中表达进行相关性分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV-16 在 NSCLC 和肺良性病变组织中的表达比较

HPV-16阳性颗粒存在于NSCLC组织的细胞质中(图1), 细胞质表达阳性率为39.5%(17/43); 而在肺良性病变组织中, HPV-16细胞质表达阳性率为7.4%(2/27)。HPV-16在NSCLC组织中的表达显著高于肺良性病变组织(P<0.01)。

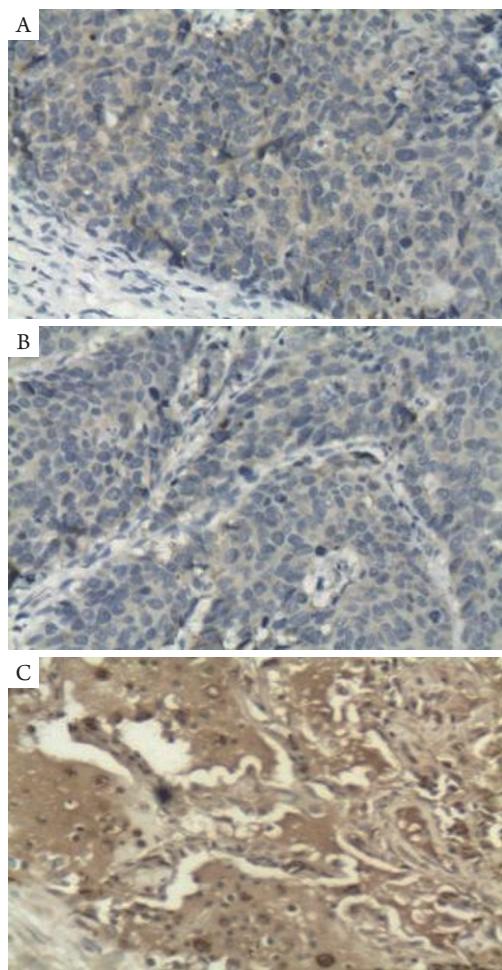


图1 HPV-16在肺鳞癌(A, ×400)、腺癌(B, ×400)、良性组织(C, ×200)细胞中表达(SABC染色)

Figure 1 Expression of HPV-16 in lung squamous cell carcinoma (A, ×400), adenocarcinoma (B, ×400), and benign tissue (C, ×200; SABC stain)

2.2 P27^{Kip1} 蛋白在 NSCLC 和肺良性病变组织中的表达水平比较

NSCLC 组织中的 p27^{Kip1} 蛋白表达可见于细胞核或细胞质(图2)，其中细胞核表达阳性率为 9.3%(4/43)；细胞质表达较多，阳性率为 48.8%(21/43)。在良性肺病变组织中，p27^{Kip1} 蛋白表达主要在细胞核(44.4%，12/27)。P27^{Kip1} 蛋白在 NSCLC 细胞质中表达明显高出在良性肺组织细胞质的表达，差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.3 HPV 和 p27^{Kip1} 蛋白表达的相关分析

将 p27^{Kip1} 蛋白在 NSCLC 中的表达情况分别以细胞核、细胞质计数。经非参数等级相关分析，HPV-16 在 NSCLC 中的表达与 p27^{Kip1} 蛋白细胞质表达呈正相关($r=0.447$, $P=0.003$)；与 p27^{Kip1} 蛋白细胞核表达呈负相关($r=-0.259$, $P=0.094$)。P27^{Kip1} 蛋白在 NSCLC 中细胞核表达与细胞质表达呈负相关($r=-0.313$, $P=0.041$)。HPV-16, p27^{Kip1} 蛋白之间的关系见图3。

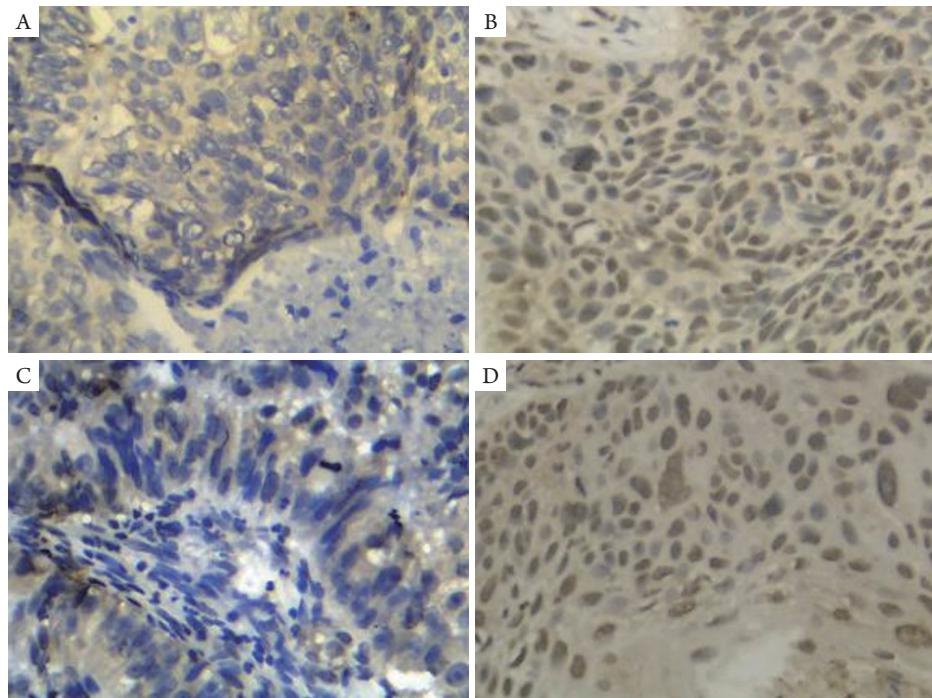


图2 p27^{Kip1} 在肺鳞癌细胞质(A)、肺鳞癌细胞核(B)、肺腺癌细胞质(C)、肺腺癌细胞核(D)中的表达情况(SABC, $\times 400$)

Figure 2 p27^{Kip1} in lung squamous cell cytoplasm (A), lung squamous cell nucleus (B), lung adenocarcinoma cytoplasm (C), and lung adenocarcinoma cell nucleus (D) (SABC, $\times 400$)

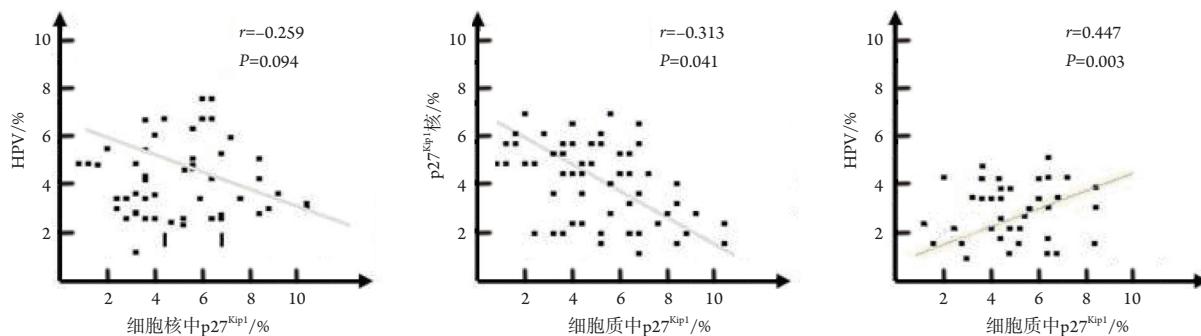


图3 HPV-16 和 p27^{Kip1} 蛋白表达的相关分析

Figure 3 Correlation analysis of HPV-16 and p27^{Kip1} protein expression

3 讨论

HPV是一种嗜上皮病毒, 主要寄生于鳞状上皮层, 有多个基因型, 高危型中最常见的是HPV-16。人类感染HPV十分普遍, 在自然人群中感染率为1%~50%, 差异较大; 在性活跃人群中为20%~80%, 女性高于男性^[11-13]。多种疾病的发生均涉及HPV感染, 如鲍温样丘疹病、生殖道或皮肤疣如寻常疣、扁平疣及脂溢性角化主要与HPV6, HPV11, HPV42, HPV43型等低危型等有关。宫颈上皮内瘤样病变和宫颈鳞状细胞癌等病变主要与HPV16, HPV18, HPV31, HPV33等高危型有关^[14]。近年来HPV感染与肿瘤的关系成为研究的热点^[15-16]。

目前, 肺癌的确切病因及发病机制尚不明确。第1篇关于HPV与肺癌的发病关系由Syrjänen^[11]在1979年提出, 该研究发现30.5%(67/220)支气管鳞状细胞癌的组织学形态改变与生殖道湿疣改变非常相似。随后出现大量的有关肺癌与HPV感染方面的文献^[17-18]报道, HPV检出的阳性率从0%~100%不等。本研究中NSCLC的HPV-16表达阳性率为39.5%, 高于肺良性病变组织的7.4%, 两者比较差异有统计学意义。提示在中国客家人中, HPV感染是NSCLC潜在的致病因素。

人p27^{Kip1}基因包含2个有编码功能的外显子、1个无功能的外显子及1个内含子, 属CDKI基因, 定位于12p12~12p13.1交界处。其编码蛋白具有高度保守的氨基酸序列, 被认为是催化活性区域, 主要是因为其蛋白质的N末端与CDKI家族其他成员如p21具有很大的同源性。P27^{Kip1}蛋白对CDK具有广谱的负调控作用, 可诱导细胞周期停滞在G₁期, 抑制细胞进入S期。目前已在多种肿瘤中检测到p27^{Kip1}表达量降低或缺失, 如乳腺癌、结肠癌、食管癌以及非小细胞肺癌等。P27^{Kip1}蛋白发挥活性的区域在细胞核, 当其被磷酸化后, 可从核内转运至细胞质, 再通过泛素化-蛋白水解体途径水解失活^[19-20]。P27^{Kip1}促进肿瘤发生的机制之一是其在肿瘤细胞中的错误定位, Orend等^[21]从人类转化成纤维细胞的研究中发现: p27^{Kip1}的细胞质定位能够使该细胞保持细胞核内高的CyclinE/CDK2活性, 使成纤维细胞转化不依赖于细胞外基质。

本研究检测NSCLC组织和肺良性病变组织p27^{Kip1}蛋白的表达, 发现p27^{Kip1}蛋白在NSCLC组织细胞核表达阳性率为9.3%, 显著低于肺良性病变组织细胞核表达(44.4%); 在NSCLC组织细胞质表达阳性率为48.8%, 明显高于肺良性病变组织细胞

质表达(7.4%)。通过对p27^{Kip1}蛋白细胞核表达与细胞质表达进行相关性分析, 发现二者呈负相关。细胞核与细胞质中p27^{Kip1}蛋白表达是一个动态的过程, NSCLC组织细胞质中p27^{Kip1}表达增多, 从而使p27^{Kip1}失去了抑癌作用。

在宫颈癌的研究中, Charette等^[22]发现HPV的E7蛋白可通过PI3K/AKT信号转导通路, 以AKT依赖的方式调节p27^{Kip1}在细胞质的定位, 从而调节肿瘤的侵袭或转移。有学者^[23]认为: 在恶性病变中HPV基因组主要是以整合到宿主细胞基因组中的形式存在, 而通常不以附加体(即游离)的形式存在。其中最明显的整合位点是E2基因。E2基因产物的功能在正常状态下是转录调节, 这被认为是病毒致癌基因起作用的关键所在, 一旦整合E2基因的正常功能被阻断, 将导致E7癌蛋白的过度表达。E7转化活性的关键是E7与RB1的反应, 高危型HPV E7和RB1的亲和力极强, 两者结合后可解离E2F/RB1复合体从而恢复E2F功能, G₁/S期转换所需的基因得以转录。E7还能直接对细胞周期重要调节蛋白(CyclinA, CyclinE, CDK2, P21和P27)发挥作用, 打乱细胞周期, 引起细胞的无限增殖。相关的体外转录试验^[24]也证实E7是很强的细胞转化和致癌基因。

本研究观察到HPV-16在NSCLC中的表达与p27^{Kip1}蛋白的细胞质表达呈正相关, 因此推论患者感染HPV-16后, 通过调节p27^{Kip1}在细胞质的定位, 使p27^{Kip1}不能发挥负调控作用, 从而引起NSCLC的发生, 其确切机制还需进一步研究。

参考文献

- 郭寒菲, 丁筱, 崔久嵬. 肺癌免疫治疗的研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(12): 101-104.
GUO Hanfei, DING Xiao, CUI Jiuwei. Advances in immunotherapy for lung cancer[J]. Shandong Medical Journal, 2018, 58(12): 101-104.
- Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors[J]. Br Med J, 1976, 2(6051): 1525-1536.
- 周彩存, 蒋涛. 肺癌与精准医疗[J]. 肿瘤, 2016, 36(4): 365-371.
ZHOU Caicun, JIANG Tao. Lung cancer and precision medicine[J]. Cancer, 2016, 36(4): 365-371.
- 姚晓军, 刘伦旭. 肺癌的流行病学及治疗现状[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(8): 1982-1986.
YAO Xiaojun, LIU Lunxu. Epidemiology and treatment status of lung cancer[J]. Journal of Modern Oncology, 2014, 22(8): 1982-1986.
- 姚丽, 巩丽, 朱少君, 等. 肺癌与HPV感染相关性的初步研究[J].

- 转化医学电子杂志, 2017, 4(2): 46-47.
- YAO Li, GONG Li, ZHU Shaojun, et al. Preliminary studies on the correlation between lung cancer and HPV infection[J]. Journal of Translational Medicine, 2017, 4(2): 46-47.
6. Carpagnano GE, Lacedonia D, Crisetti E, et al. Exhaled HPV infection in lung cancer: role of MA at 3p[J]. Arch Med Res, 2014, 45(5): 383-387.
7. 张锦丰, 杨权烈, 黄琳, 等. 人乳头瘤病毒16型感染与非小细胞肺癌的相关性研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(3): 233-236.
- ZHANG Jinfeng, YANG Quanlie, HUANG Lin, et al. The relationship between human papillomavirus type 16 infection and non-small cell lung cancer[J]. Journal of Clinical Oncology, 2012, 17(3): 233-236.
8. 胡林平, 滕尧树, 陈漫漫, 等. P27蛋白与头颈鳞状细胞癌[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2017, 17(1): 68-70.
- HU Linping, TENG Yaoshu, CHEN Manman, et al. Relation of p27 and head and neck squamous cell carcinomas[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, Otolaryngology, 2017, 17(1): 68-70.
9. Gonçalves GA. p27 kip1 as a key regulator of endometriosis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018, 221: 1-4.
10. 张锦丰, 郑中文, 王苏美, 等. 人乳头瘤病毒感染与梅州地区非小细胞肺癌发生的关系[J]. 肿瘤基础与临床, 2011, 24(5): 377-379.
- ZHANG Jinfeng, ZHENG Zhongwen, WANG Sumei, et al. The relationship between human papillomavirus infection and non-small cell lung cancer in Meizhou[J]. Journal of Basic and Clinical Oncology, 2011, 24(5): 377-379.
11. Syrjänen KJ. Bronchial squamous cell carcinomas associated with epithelial changes identical to condylomatous lesions of the uterine cervix[J]. Lung, 1980, 158(3): 131-142.
12. 李剑, 曲芃芃. HPV E6/E7 mRNA与HPV DNA检测在宫颈癌早期筛查中的临床价值[J]. 天津医药, 2016, 44(4): 466-469.
- LI Jian, QU Pengpeng. The clinical value of HPV E6/E7 mRNA and HPV DNA in early screening of cervical cancer[J]. Tianjin Medical Journal, 2016, 44(4): 466-469.
13. Herse F, Reissell E. The annual costs associated with human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 infections in Finland[J]. Scand J Infect Dis, 2010, 43(3): 1442-1453.
14. 单玮, 张涛, 张铁军, 等. 我国女性人乳头瘤病毒(HPV)感染的流行病学现状[J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(1): 89-93.
- SHAN Wei, ZHANG Tao, ZHANG Tiejun, et al. The epidemiological situation of human papillomavirus infection among women in China[J]. Chinese Journal of Disease Control and Prevention, 2017, 21(1): 89-93.
15. Engesæter B, van Diermen Hidle B, Hansen M, et al. Quality assurance of human papillomavirus (HPV) testing in the implementation of HPV primary screening in Norway: an inter-laboratory reproducibility study[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1): 698.
16. Cooper T, Biron VL, Fast D, et al. Oncolytic activity of reovirus in HPV positive and negative head and neck squamous cell carcinoma[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 44: 8.
17. Lu Y, Yu LQ, Zhu L, et al. Expression of HIF-1 α and P-gp in non-small cell lung cancer and the relationship with HPV infection[J]. Oncol Lett, 2016, 12(2): 1455-1459.
18. Breyer BN, Huang WY, Rabkin CS, et al. Sexually transmitted infections, benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptom-related outcomes: results from the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial[J]. BJU Int, 2016, 117(1): 145-154.
19. Vlach J, Hennecke S, Amati B. Phosphorylation-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27[J]. EMBO J, 1997, 16(17): 5334-5344.
20. Pagano M, Tam SW, Theodoras AM, et al. Role of the ubiquitin-proteasome pathway in regulating abundance of the cyclin-dependent kinase inhibitor P27Kip1[J]. Science, 1995, 269(5224): 682-685.
21. Orend G, Hunter T, Ruoslahti E. Cytoplasmic displacement of cyclin E-cdk2 inhibitors p21Cip1 and p27Kip1 in anchorage-independent cells[J]. Oncogene, 1998, 16(20): 2575-2583.
22. Charette ST, McCance DJ. The E7 protein from human papillomavirus type 16 enhances keratinocyte migration in an Akt-dependent manner[J]. Oncogene, 2007, 26(52): 7386-7390.
23. zur Hausen H. Papillomavirus infections-a major cause of human cancers[J]. Biochim Biophys Acta, 1996, 1288(2): F55-F78.
24. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papilloma-viruses in differentiating epithelia[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2004, 68(2): 362-372.

本文引用: 张锦丰, 李亮, 邓国明, 杨权烈, 朱文标, 吴静娜. 客家人非小细胞肺癌 HPV16 型感染与 p27^{Kip1} 蛋白表达的关系[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(12): 2552-2557. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.004

Cite this article as: ZHANG Jinfeng, LI Liang, DENG Quoming, YANG Quanlie, ZHU Wenbiao, WU Jingna. Relationship between HPV16 infection and p27^{Kip1} protein expression in non-small cell lung cancer of hakka[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(12): 2552-2557. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.004