

· 综述 ·

hWAPL 蛋白表达与 HPV 感染在 宫颈癌发生发展中的研究进展

刘杨洁¹, 姜向阳², 刘文康³

1. 西安医学院, 陕西 西安 710000; 2. 陕西省人民医院妇科, 陕西 西安 710000;

3. 陕西省人民医院检验科, 陕西 西安 710000

摘要: 宫颈癌是一种女性常见的恶性肿瘤,目前研究发现人半翼基因(hWAPL)仅在宫颈癌患者组织中表达明显增高,部分研究也发现,hWAPL随着宫颈癌恶性程度的增高而表达上调。而在人乳头瘤病毒(HPV)相关 E6 和 E7 癌蛋白过表达的细胞中均能检测到 hWAPL 的高表达。而这些都说明 hWAPL 与 HPV 所致的宫颈癌有着密切的关系,这不仅揭示了 HPV 致癌的原因,也为宫颈癌的诊疗提供了新的方向。

关键词: 人半翼基因; 人乳头瘤病毒; 宫颈癌

中图分类号: R737.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)09-1257-05

Research progress of expression of hWAPL protein and HPV infection in the occurrence and development of cervical cancer

LIU Yang-jie*, JIANG Xiang-yang, LIU Wen-kang

* Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710000, China

Corresponding author: JIANG Xiang-yang, E-mail: 349427488@qq.com

Abstract: Cervical cancer is a common malignant tumor in women. At present, studies have found that the expression of human wings apart-like (hWAPL) is significantly increased only in the tissues of cervical cancer patients. Some studies have also found that the expression of hWAPL is up-regulated with the increase of the malignant degree of cervical cancer. High expression of hWAPL was detected in cells with overexpression of human papillomavirus (HPV)-related E6 and E7 oncoproteins. All these show that hWAPL is closely related to HPV induced cervical cancer, which not only reveals the cause of HPV carcinogenesis, but also provides a new direction for the diagnosis and treatment of cervical cancer.

Keywords: Human wings apart-like; Human papillomavirus; Cervical cancer

宫颈癌是一种严重危害女性健康和生命安全的恶性肿瘤,目前为止是世界上发病人数排名第二的恶性肿瘤。据《2020全球癌症统计报告》,2020年全球女性宫颈癌新发病例约60万例,死亡病例约34万例,在全球女性恶性肿瘤中位居第四位,发展中国家的发病率及死亡率远远高于发达国家。我国每年宫颈癌发病人数约11.0万(占5.2%),死亡人数约5.9万(占5.0%)^[1-2]。随着发病的年轻化和宫颈癌严重影响了女性的身心健康,同时增加了全球癌症负担。近年来,随着我国女性宫颈癌筛查的普及,其早期发病率及死亡率均已经有了较明显降低,但仍一直位居我国女性恶性肿瘤之首位。宫颈癌发病机制尚未完全清楚,暂时无针对性靶向药物,尽管国内外妇科肿瘤医师不断提高宫颈癌的手术技巧,放疗技术不断改进,宫颈癌的总体治疗效果却无明显提高,其5年生存

率徘徊在50%左右,而术后1~2年内宫颈癌复发率仍居高不下^[3]。半翼基因(wing-apart like, WAPL)是一种在果蝇体内新发现的基因序列^[4]。WAPL基因在人类的同源基因中被命名为人半翼基因(hWAPL),两者基因具有高度相似的演化功能,且都具有类似的癌基因特性。hWAPL编码的是黏连蛋白,在有丝分裂前期促进黏连蛋白从染色体臂及时释放。已经有大量研究证明,hWAPL的异常增高与宫颈癌的发病紧密相关。但hWAPL基因具体如何在宫颈癌过程中发挥作用,仍在进一步研究中,本文将对hWAPL基因在宫颈癌的研究进展情况做出理论综述。

1 hWAPL 基因

hWAPL 基因是 Kuroda 于 2001 年 7 月向 DDBJ/EMBL/

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.09.015

通信作者: 姜向阳, E-mail: 349427488@qq.com

出版日期: 2022-09-20

Gen-Bank 数据库提交的一种新的人类基因。Oikawa 等^[5]在人类组织中克隆出包含 WAPL 保守序列 KI-AA0261 的 cDNA 序列的全长编码区,把此 WAPL 具有同源性的基因进行命名时称为 hWAPL (基因库编号 AB065003)。hWAPL 基因位于人类染色体 10q23.2 位点,全长 6 307 bp,包含 17 个外显子和 2 个内含子。其编码的 hWAPL 蛋白分子量为 132.9 kD,全长 1 190 个氨基酸,氨基端氨基酸为蛋氨酸,羧基端氨基酸为半胱氨酸^[5-6]。hWAPL 在有丝分裂前期调控姐妹染色单体的分离,但在染色体动力学和细胞增殖过程的功能尚不明确^[7]。Oikawa 等^[5]构建了 hWAPL 基因过表达载体转染的成纤维细胞,将其注入裸鼠体内,结果显示 hWAPL 基因过表达组裸鼠全部生长肿瘤,而对照组并无肿瘤产生,这提示 hWAPL 可能具有癌基因特性。之后经国内外学者实验证实 hWAPL 基因在宫颈癌组织中表达量明显增高^[8-9]。部分学者推测 hWAPL 可能通过参与有丝分裂过程中的染色体的复制和姐妹染色单体的分离调节宫颈癌细胞的增殖。二噁英是一种内分泌干扰物,在环境中无处不在,2,3,7,8-四氯二苯并对二噁英是目前毒性最强的二噁英,具有多种生物学毒性作用,包括免疫毒性、肝毒性、致畸性和促肿瘤作用,通过对小鼠基因同源性检测,证实 hWAPL 与二噁英的免疫毒性有关^[7,10]。在其他哺乳动物中的 WAPL 基因也是一种二噁英敏感基因,并可能对精子的发生也有一定抑制作用^[11]。

2 hWAPL 基因与宫颈癌的关系

2.1 hWAPL 基因特性

hWAPL 编码基因一种内聚结合蛋白,它有助于在有丝分裂前期从染色体臂中及时释放黏连蛋白^[7,12-15]。通过实验,在 HeLa 细胞和 MCF7 细胞中进行免疫印迹和抗 WAPL 抗体染色的研究,观测 hWAPL 蛋白水平在细胞各个周期中的变化,结果提示 hWAPL 信号在细胞周期的间期出现在细胞核中,早中期整个细胞均有分布,晚期又回到染色质中。研究发现 hWAPL 在有丝分裂间期细胞核中可检测到信号,前中期信号遍布整个细胞,有丝分裂晚期又回到染色质,洗涤剂去除可溶性蛋白后,信号在间期及晚期细胞核中仍能检测到,提示 hWAPL 应该是一种核蛋白^[7];其细胞周期动力学高度类似黏连蛋白,是黏连蛋白的一种关键负调控因子^[16-17]。在 HeLa 细胞增殖的早中期,hWAPL 含量增高,导致黏连蛋白大量从染色体上脱落,细胞的姐妹染色单体分离加快,染色体出现了短暂激增^[7]。在 sgo1 或 esco2 缺失的细胞中,hWAPL 水平降低也可以避免 sgo1 或 esco2 缺失的细胞中姐妹染色单体过早分离^[18-19]。相反的是,hWAPL 过表达可以导致姐妹染色单体的提前分离。通过这一系列体外实验证明,hWAPL 与黏连蛋白的两个亚基可以形成复合物,从而促进染色体姐妹染色单体分离,表明 hWAPL 是一种姐妹染色单体分解调控因子。由于黏连蛋白过多脱落会促使姐妹染色单体过早分离,此行为所致的潜在后果是产生非整倍体,而非整倍体是许多癌症的标志^[7]。

2.2 hWAPL 基因与 HPV 感染

2004 年,Oikawa 等^[5]通过检测 hWAPL mRNA 的表达,结果表明 hWAPL 在宫颈癌中的表

达水平显著增高,而在正常宫颈或子宫内膜癌、卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、肾癌和结肠癌中几乎不表达;为了进一步研究 hWAPL 与宫颈癌的关系,通过免疫组化检测了不同级别宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) I ~ III 级和鳞状细胞癌的临床样本。发现 hWAPL 在癌前病变的鳞状上皮中的表达局限于基底和副基底层。但 hWAPL 在鳞状上皮发育不良和侵袭性鳞状细胞癌中更多的出现在浅表细胞层^[5]。人乳头瘤病毒(HPV)阳性的正常宫颈组织样本显示 hWAPL 表达较低,而 HPV 阴性的宫颈癌源性细胞株 C33A 却显示了高表达的 hWAPL^[5,9,20]。卢博奇等^[8]检测了宫颈炎、CIN 1~3 级、宫颈癌组织中 hWAPL 基因的 mRNA 表达情况,结果提示随着宫颈组织病变程度的不断加重,hWAPL 基因的表达逐渐增加。

HPV 感染虽然是引起宫颈癌发生的主要危险因素,但却不是必要因素^[21]。随着表观遗传学的发展,人们逐渐认识到宫颈癌的发生是环境因素和遗传因素相互作用的结果,而非单纯的 HPV 感染引起^[22-24]。遗传易感性是影响宿主感染 HPV 后宫颈癌发生的关键因素之一。在编码于 HPV 基因组的早期蛋白中,E5、E6、E7 是三种最著名的相关癌蛋白;E5 蛋白通过影响表皮生长因子受体信号转导途径和环氧化酶,从而促进细胞转化,减少细胞凋亡,E5 也可以与间歇复合蛋白结合,而在宫颈癌中,其具有微弱的转化作用,并且可以诱导蛋白激酶 C(PKC)依赖或非依赖途径诱导 MAPK-ERK1/2 活化^[25-26]。E6 通过降解 p53-肿瘤抑制蛋白,促进肿瘤的发生。E7 则灭活视网膜母细胞瘤易感蛋白,E6 或 E7 可单独诱导正常人类细胞基因组的不稳定性。破坏宿主细胞 DNA 分子的稳定和细胞周期的调控。曹残雪等证实了 HPV-16 E5 并不能诱导 hWAPL 的高度表达^[25]。有学者用表达 HPV-16 E6 和 E7 的逆转录病毒感染来自成人皮肤组织的正常人表皮角质细胞,观察到 HPV-16 E6 和 E7 都能诱导 hWAPL 高表达^[5,27-30]。尽管 HPV 感染并不总是诱导 hWAPL 表达,但只要 E6 和 E7 蛋白高表达均可以诱导 hWAPL 过表达。Oikawa 等^[5]实验结果提示 HPV 阳性的正常宫颈组织样本的 hWAPL 呈现出低水平表达,而 HPV 阴性的宫颈癌源性细胞株 C33A 的 hWAPL 却呈现出高水平表达。根据上述一系列实验结果,提示 hWAPL 表达与宫颈癌发生的关系可能要比 HPV 感染更加密切。我国学者在干细胞培养的宫颈癌组织中产生子宫颈癌肿瘤球,检测肿瘤球表达 hWAPL,通过 hWAPL 腺病毒载体上调肿瘤微球中的 hWAPL 表达水平,或通过 TAT 介导的 hWAPL 基因使 hWAPL 表达水平上调,检测其对肿瘤微球的影响,结果表明,hWAPL 和 HPV 的表达与宫颈干细胞的多能性有关,hWAPL 的表达随着宫颈癌细胞的分化而降低。抑制 hWAPL 表达可降低 HPV E6 表达,抑制肿瘤侵袭和集落形成。本研究结果提示 hWAPL 有可能作为宫颈干细胞增殖的标记物,提示 hWAPL 可能在维持宫颈干细胞增殖潜能中亦发挥着一定作用^[31]。

2.3 hWAPL 基因研究现状

Sakaue-Sawano 等^[32]使用 FUCCI 系统评估细胞周期进展情况,实验结果表明,在有丝分裂中

期,姐妹染色单体丧失黏连蛋白成为癌症细胞的普遍特征,并且明确 DNA 复制应激是黏连蛋白丧失的来源之一,在复制叉停止或断裂时,依赖于 WAPL 的内聚蛋白对于 DNA 的重启至关重要^[33]。Li 等^[9]验证了 hWAPL 启动子的功能变异与宫颈癌风险相关的假设,并且 hWAPL 的 rs708506 和 rs11202058 多态性是宫颈癌的易感多态性。这些研究也表明 hWAPL 基因与宫颈癌易感性之间存在关联。Nunobiki 等^[34]采用实时聚合酶链反应系统检测了 175 份脱落宫颈细胞的宫颈涂片中的 hWAPL 多态性和 HPV 类型。用病例对照研究分析 hWAPL 多态性(rs7094132)与宫颈癌发生的相关性。最终研究结果表明,hWAPL (rs7094132)的 CC 基因型在 HPV 阳性样本的 LSIL 和 HSIL 组中出现的频率明显较高(80.0%),且 CC 基因型分布存在显著差异。hWAPL 基因启动子多态性 CC 基因型可能与宫颈癌发生有关^[34-35]。hWAPL 可能在基因易感个体中加速宫颈癌的发生。Zhang 等^[36]国内学者通过构建了单链抗 egfr 抗体(scFv)和截短的鱼精蛋白(tP)融合蛋白(scFv/tP)表达载体。将 scFv/tP 将 pcDNA-siRNA-GFP 转染到宫颈癌细胞中,结果表明 siRNA 对 hWAPL 的表达有显著的抑制作用。又通过观察体外 hWAPL 对宫颈癌的影响,发现 siRNA 转染细胞增殖抑制是 hWAPL 使用 scFv/tP 的表达的结果。均提示 scFv/tP 通过帮助和促进转染 hWAPL siRNA 对 scFv 阳性宫颈癌的治疗更有效。这种新型 scFv/tP 融合蛋白为宫颈癌的治疗提供了一种很有前途的治疗策略。王博等^[37]通过免疫组化分别对正常宫颈组织、CIN、宫颈癌组织,研究 HPV16/18 的 E6、P53、hWAPL 的表达情况,结果证明三者在正常宫颈组织、CIN I ~ III 级宫颈癌呈逐渐增强表达且具有正相关联系,P53 是重要的抑癌基因,通过抑制 DNA 聚合酶的功能,阻止多核苷酸延伸,从而发挥作用;与细胞周期蛋白结合,引导细胞走向程序化凋亡,若 P53 发生变异,则 hWAPL 丧失了正常生理功能,从而具有原癌基因活性,进而促进肿瘤发生,提示着 P53 可能与 hWAPL 在宫颈癌发生过程中共同发挥作用^[35, 37]。hWAPL 的调控机制、调控途径及信号转导途径不清楚,鲁笑钦通过 hWAPL 基因的调控机制入手,研究并明确 hWAPL 核心启动子所在区域,利用生物信息学对其转录因子进行预测,根据预算结果研究 c-Myc 蛋白是否是 hWAPL 的转录因子,通过酵母双杂交自激活实验,结果说明 c-Myc 与 hWAPL 基因的核心启动子并不存在结合情况^[38-40]。转录因子 SALL4 在宫颈癌、肺癌、胃癌、乳腺癌、子宫内膜癌等呈现高度激活,另外,NANOG、OCT4、LGR5、EZH2 等转录因子也可以促进宫颈癌中癌细胞产生。这些转录因子可能与 hWAPL 有关^[41-46]。在 B 细胞发育过程中,PAX-5 与 WAPL 有 2 个结合位点(P1、P2),P1 位点缺失可以增加 WAPL 表达;WAPL 启动子存在于多能组 B 细胞到最终分化为质粒的开放染色质中,在开放的染色质中 PAX-5 表达才可检测到 P2 位点;而成熟 B 细胞中 P1 位点缺失导致 PAX-5 无法与 WAPL 的结合;结果提示 PAX-5 抑制 WAPL 的靶位点^[46]。

3 hWAPL 基因未来展望

宫颈癌是严重影响女性生理健康的恶性肿瘤之一,宫颈癌患者不断呈现出年轻化表现,其发病率、死亡率以及复发率均未得到满意改善,目前可以证实 HPV 与宫颈癌发生紧密相关,也已经充分认识到宫颈癌的发生由环境因素和遗传因素等多方面综合影响,hWAPL 蛋白的表达可能与宫颈癌发病关系更为密切,是否可以改善这种局限性有待研究。近年来靶向治疗是癌症研究的热点,许多癌症已经有自身抗肿瘤靶向药物,极大的改善了肿瘤患者预后。目前在 B 细胞过程中证实 PAX-5 抑制 WAPL 的靶位点,此过程是否同样适用于宫颈癌及其他癌症,有待进一步研究。宫颈癌的远期预后并未改善,需要一个新方向、新思路指导治疗,这就促使继续研究 hWAPL 蛋白,以便尽早的找出宫颈癌分子水平的发病机制,为临床治疗提供更有效的方式,为宫颈癌靶向治疗及预后提供新的方向。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 胡尚英,赵雪莲,张勇,等. 预防宫颈癌:WHO 宫颈癌前病变筛查和治疗指南(第二版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(34): 2653-2657.
Hu SY, Zhao XL, Zhang Y, et al. Interpretation of "WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition"[J]. Natl Med J China, 2021, 101(34): 2653-2657.
- [2] Pan ZM, Li J, Pan XL, et al. Methylation of the RASSF1A gene promoter in Uigur women with cervical squamous cell carcinoma[J]. Tumori, 2009, 95(1): 76-80.
- [3] Zur HH. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(9): 690-698.
- [4] Verni F, Gandhi R, Goldberg ML, et al. Genetic and molecular analysis of wings apart-like (wapl), a gene controlling heterochromatin organization in *Drosophila melanogaster*[J]. Genetics, 2000, 154(4): 1693-1710.
- [5] Oikawa K, Ohbayashi T, Kiyono T, et al. Expression of a novel human gene, human wings apart-like (hWAPL), is associated with cervical carcinogenesis and tumor progression[J]. Cancer Res, 2004, 64(10): 3545-3549.
- [6] 卢晓芬,张树泉,孔爱荣. hWAPL 基因在宫颈癌中作用的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2007, 13(6): 509-511.
Lu XF, Zhang SQ, Kong AR. Research progress on the effect of hWAPL gene on cervical cancer[J]. J Oncol, 2007, 13(6): 509-511.
- [7] Gandhi R, Gillespie PJ, Hirano T. Human Wapl is a cohesin-binding protein that promotes sister-chromatid resolution in mitotic prophase[J]. Curr Biol, 2006, 16(24): 2406-2417.
- [8] 卢博奇,蔺莉.实时定量聚合酶链反应检测人半翼基因在宫颈病变中的表达及意义[J]. 中国全科医学, 2011, 14(30):

- 3445-3448.
- Lu BQ, Lin L. Detection of hWAPL expression by quantitative real-time PCR and its significance in cervical diseases [J]. *Chin Gen Prac*, 2011, 14(30): 3445-3448.
- [9] Li L, Jiao GL, Qin S, et al. Relationship between hWAPL polymorphisms and cervical cancer susceptibility [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(10): 13777-13782.
- [10] Chapman DE, Schiller CM. Dose-related effects of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in C57BL/6J and DBA/2J mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1985, 78(1): 147-157.
- [11] Kuroda M, Oikawa K, Ohbayashi T, et al. A dioxin sensitive gene, mammalian WAPL, is implicated in spermatogenesis [J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(1): 167-172.
- [12] Ladurner R, Kreidl E, Ivanov MP, et al. Sororin actively maintains sister chromatid cohesion [J]. *Embo J*, 2016, 35(6): 635-653.
- [13] Nishiyama T, Ladurner R, Schmitz J, et al. Sororin mediates sister chromatid cohesion by antagonizing Wapl [J]. *Cell*, 2010, 143(5): 737-749.
- [14] Zhang NG, Pati D. Sororin is a master regulator of sister chromatid cohesion and separation [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(11): 2073-2083.
- [15] Hara K, Zheng G, Qu QH, et al. Structure of cohesin sub complex pinpoints direct shugoshin-Wapl antagonism in centromeric cohesion [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2014, 21(10): 864-870.
- [16] Losada A, Hirano M, Hirano T. Identification of *Xenopus* SMC protein complexes required for sister chromatid cohesion [J]. *Genes Dev*, 1998, 12(13): 1986-1997.
- [17] Ouyang ZQ, Zheng G, Song JH, et al. Structure of the human cohesin inhibitor wapl [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(28): 11355-11360.
- [18] Kitajima TS, Hauf S, Ohsugi M, et al. Human Bub1 defines the persistent cohesion site along the mitotic chromosome by affecting Shugoshin localization [J]. *Curr Biol*, 2005, 15(4): 353-359.
- [19] McGuinness BE, Hirota T, Kudo NR, et al. Shugoshin prevents dissociation of cohesin from centromeres during mitosis in vertebrate cells [J]. *PLoS Biol*, 2005, 3(3): e86.
- [20] 蒋文琛, 李攀, 李珍, 等. hWAPL 蛋白在宫颈癌中的表达及其临床病理学意义 [J]. *中国妇幼卫生杂志*, 2018, 9(4): 46-49.
- Jiang WC, Li P, Li Z, et al. Expression of hWAPL protein in cervical cancer tissues and its clinicopathological significance [J]. *Chin J Women Child Heal*, 2018, 9(4): 46-49.
- [21] 刘雅坤, 杜家宜, 赵运清. miR-107 对宫颈癌细胞系 HeLa 生物学行为的影响 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(10): 1001-1006.
- Liu YK, Du JY, Zhao YQ. Influence of miR-107 on biological behaviors of HeLa cell line [J]. *J Chin Pract Diagn Ther*, 2021, 35(10): 1001-1006.
- [22] 王燕, 黄冬梅, 董雪, 等. HR-HPV 和 STING 在宫颈癌中的表达及临床价值 [J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(2): 208-211, 232.
- Wang Y, Huang DM, Dong X, et al. The expression and clinical value of HR-HPV and STING in cervical cancer [J]. *J Trop Med*, 2020, 20(2): 208-211, 232.
- [23] 李柱娟, 李华, 陈丽. HPV16 感染与宫颈鳞癌的相关性及对 PI3K/AKT 信号通路表达水平的影响 [J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(5): 618-622.
- Li ZJ, Li H, Chen L. Correlation between HPV16 infection and cervical squamous cell carcinoma and its effect on the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *J Trop Med*, 2021, 21(5): 618-622.
- [24] 陈艳霞, 梁凌云, 陈冰, 等. 基于高通量测序筛选 lncRNAs 在宫颈鳞状细胞癌中的表达及临床意义 [J]. *中国医药导报*, 2021, 18(35): 101-104.
- Chen YX, Liang LY, Chen B, et al. Expression and clinical significance of screen lncRNAs in cervical squamous cell carcinoma based on high-throughput sequencing [J]. *China Med Her*, 2021, 18(35): 101-104.
- [25] Cao CX, Ma J, Xun M, et al. Immunization of mice with plasmids coexpressing HPV16 E5 and the novel oncogene hWAPL [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(3): 534-539.
- [26] Vale DB, Gozzi B, Marcelino AC, et al. Breast cancer mortality rates trends by race in São Paulo, Brazil [J]. *Eur J Public Heal*, 2020, 30 Supplement_5: ckaa166.1162.
- [27] Kuroda M, Kiyono T, Oikawa K, et al. The human papillomavirus E6 and E7 inducible oncogene, hWAPL, exhibits potential as a therapeutic target [J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(2): 290-293.
- [28] 鲁笑钦, 崔金全. 人半翼基因及 HPV 感染与宫颈癌发生发展的关系 [J]. *国外医学(妇产科学分册)*, 2007, 34(2): 125-127.
- Lu XQ, Cui JQ. The relationship between human halfwing gene and HPV infection and the occurrence and development of cervical cancer [J]. *Foreign Med Sci Obstet Gynecol Fascicle*, 2007, 34(2): 125-127.
- [29] 倪昌雪, 王艳, 叶国柳, 等. HPV E6/E7 mRNA 检查对宫颈细胞学 ASCUS 的分流价值 [J]. *中华全科医学*, 2021, 19(2): 198-201, 255.
- Ni CX, Wang Y, Ye GL, et al. The shunt value of HPV E6/E7 mRNA examination in cervical cytology ASCUS [J]. *Chin J Gen Pract*, 2021, 19(2): 198-201, 255.
- [30] Lu XQ, Cui JQ, Fu MZ, et al. Human wings apart-like gene is specifically overexpressed in cervical cancer [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(1): 171-176.
- [31] Gong PJ, Hu CY, Zhou X, et al. TAT-mediated si-hWAPL inhibits the invasion and metastasis of cervical cancer stem cells [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 5452-5458.
- [32] Sakaue-Sawano A, Kurokawa H, Morimura T, et al. Visualizing spatiotemporal dynamics of multicellular cell-cycle progression [J]. *Cell*, 2008, 132(3): 487-498.
- [33] Benedict B, van Schie JJM, Oostra AB, et al. WAPL-dependent repair of damaged DNA replication Forks underlies oncogene-induced loss of sister chromatid cohesion [J]. *Dev Cell*, 2020, 52(6): 683-698.e7.
- [34] Nunobiki O, Sano D, Hata S, et al. Clinical significance of hWAPL polymorphisms in the risk of cervical carcinogenesis [J]. *Hum Cell*, 2018, 31(2): 149-153.

- quential adjuvant chemotherapy in the trastuzumab era; final long-term results of the Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III HE10/05 Trial[J]. *Br J Cancer*, 2022; 2022May24.
- [35] Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 374 (9707): 2055-2063.
- [36] Regan MM, Walley BA, Francis PA, et al. Concurrent and sequential initiation of ovarian function suppression with chemotherapy in premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: an exploratory analysis of TEXT and SOFT[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(9): 2225-2232.
- [37] Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(11): 690-704.
- [38] Leonard RCF, Adamson DJA, Bertelli G, et al. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1811-1816.
- [39] Moore HCF, Unger JM, Phillips KA, et al. Final analysis of the prevention of early menopause study (POEMS)/SWOG intergroup S0230[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(2): 210-213.
- [40] Lambertini M, Boni LC, Michelotti A, et al. Final analysis of the PROMISE-GIM6 phase III trial assessing GnRH agonist use during chemotherapy as a strategy to preserve ovarian function in premenopausal patients with early breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (15_suppl): 516.
- [41] Toi M, Imoto S, Ishida T, et al. Adjuvant S-1 plus endocrine therapy for oestrogen receptor-positive, HER2-negative, primary breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(1): 74-84.
- 收稿日期:2022-06-24 修回日期:2022-07-04 编辑:叶小舟

(上接第 1252 页)

- [35] 张文虹,郑卫东.FQ-PCR 检测宫颈癌 hWAPL 基因 mRNA 及其诊断价值分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(10): 1189-1190.
- Zhang WH, Zheng WD. Fluorescent quantitation PCR detection of cervical cancer hWAPL mRNA and its diagnostic value[J]. *Int J Lab Med*, 2012, 33(10): 1189-1190.
- [36] Zhang HL, Mao Y, Zhang F, et al. The inhibitory effect of a new scFv/tP protein as siRNA delivery system to target hWAPL in cervical carcinoma[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 391(1/2): 77-84.
- [37] 王博,吉婷,王林林,等. p53、人半翼基因在宫颈癌前病变及宫颈癌中的表达及相关性分析[J]. *癌症进展*, 2021, 19(17): 1801-1804, 1811.
- Wang B, Ji T, Wang LL, et al. Expression and correlation analysis of p53 and human half-wing gene in cervical precancerous lesions and cervical cancer [J]. *Oncol Prog*, 2021, 19(17): 1801-1804, 1811.
- [38] 鲁笑钦. hWAPL 基因核心启动子的定位及其与 c-Myc 蛋白的关系研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- Lu XQ. hWAPL gene core promoter localization and its relationship with c-Myc protein[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2017.
- [39] 何志连,余立群. C-myc、HPV16/18DNA 在宫颈癌及癌前病变中的表达及其相关性[J]. *肿瘤防治研究*, 2010, 37(12): 1413-1415.
- He ZL, Yu LQ. Expression of C-myc and HPV16/18 in cervical carcinoma and cervical intraepithelial neoplasia and their relationship[J]. *Canc Res Prev Treat*, 2010, 37(12): 1413-1415.
- [40] Rughooputh S, Manraj S, Eddoo R, et al. Expression of the c-myc oncogene and the presence of HPV 18: possible surrogate markers for cervical cancer? [J]. *Br J Biomed Sci*, 2009, 66(2): 74-78.
- [41] Chen M, Li L, Zheng PS. SALL4 promotes the tumorigenicity of cervical cancer cells through activation of the Wnt/ β -catenin pathway via CTNNB1[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(9): 2794-2805.
- [42] Suzuki E, Chiba T, Yokosuka O. Oncofetal gene SALL4 in aggressive hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(12): 1170-1171.
- [43] Yuan X, Zhang X, Zhang W, et al. SALL4 promotes gastric cancer progression through activating CD44 expression [J]. *Oncogenesis*, 2016, 5(11): e268.
- [44] Kobayashi D, Kuribayashi K, Tanaka M, et al. SALL4 is essential for cancer cell proliferation and is overexpressed at early clinical stages in breast cancer[J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(4): 933-939.
- [45] Li A, Jiao Y, Yong KJ, et al. SALL4 is a new target in endometrial cancer[J]. *Oncogene*, 2015, 34(1): 63-72.
- [46] Hill L, Ebert A, Jaritz M, et al. Wapl repression by Pax5 promotes V gene recombination by Igh loop extrusion[J]. *Nature*, 2020, 584(7819): 142-147.
- 收稿日期:2022-05-27 编辑:叶小舟