

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00991

## 宫颈癌与微卫星不稳定性的相关性研究

王芳<sup>1\*</sup>, 平智广<sup>2</sup>, 袁佩<sup>1</sup>

1. 南京医科大学附属常州市妇幼保健院妇产科, 常州 213003
2. 郑州大学公共卫生学院卫生统计学教研室, 郑州 450001

**[摘要]** **目的** 研究宫颈癌与微卫星不稳定性的相关性, 为探索宫颈癌的发病风险提供新的研究途径。**方法** 采用PCR结合毛细管电泳的方法对常州地区120例宫颈癌患者(病例组)和102例健康女性(对照组)的外周静脉血样进行D1S1627、D22S1045基因座的基因型分析, 并根据两组在D1S1627、D22S1045基因座的等位基因分布差异来推测与宫颈癌发生相关的易感因素和(或)抗性因素。**结果** 病例组和对照组在D22S1045基因座上的等位基因频率分布差异存在统计学意义( $P=0.008$ ), 在D1S1627基因座上的等位基因频率分布差异无统计学意义( $P=0.095$ )。单因素分析显示两组在D22S1045基因座的等位基因14、17之间的频率分布差异均有统计学意义( $P=0.026, P=0.014$ ), *OR*值分别为3.837(95%CI:1.078~13.658)、0.520(95%CI:0.306~0.882)。多变量logistic回归分析显示产次、吸烟、D22S1045基因座等位基因14均为与宫颈癌发生相关的危险因素, *OR*值分别为2.063(95%CI:1.070~3.975)、1.958(95%CI:1.002~3.826)、2.766(95%CI:1.039~7.360)。**结论** D22S1045基因座可能与宫颈癌的发生相关联, 该基因座的等位基因14为宫颈癌的易感因素, 等位基因17为宫颈癌的抗性因素。

**[关键词]** 宫颈肿瘤; 微卫星不稳定性; 疾病遗传易感性

**[中图分类号]** R 737.33

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2012)09-0991-05

### Relationship of microsatellite instability with cervical carcinoma

WANG Fang<sup>1\*</sup>, PING Zhi-guang<sup>2</sup>, YUAN Pei<sup>1</sup>

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Changzhou Maternal and Child Healthcare Hospital, Nanjing Medical University, Changzhou 213003, Jiangsu, China
2. Department of Health Statistics, College of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, He'nan, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the relationship of cervical carcinoma with microsatellite instability, so as to provide a new pathway for investigating the risks of cervical carcinoma. **Methods** PCR and electrophoresis method were used to conduct genotype analysis on D1S1627 and D22S1045 in the peripheral blood of 120 cervical carcinoma patients and 102 healthy women living in Changzhou area. The susceptible and(or) resistant factors of cervical carcinoma were evaluated based on the differences in allele distribution of D1S1627 and D22S1045. **Results** There were significant differences in locus D22S1045 ( $P=0.05$ ) between cervical carcinoma group and healthy group, not on locus D1S1627 ( $P=0.995$ ). Univariate analysis showed significant differences at allele 14 and 17 on locus D22S1045 between the two groups ( $P=0.026, P=0.014$ ), with the *OR* values being 3.837(95%CI:1.078-13.658) and 0.520(95%CI:0.306-0.882), respectively. Multivariate logistic regression analysis results showed that parity, smoking and allele 14 of D22S1045 were the risk factors of cervical carcinoma, with the *OR* value being 2.063(95%CI:1.070-3.975), 1.958(95%CI:1.002-3.826) and 2.766(95%CI:1.039-7.360), respectively. **Conclusion** Locus D22S1045 might be associated with cervical carcinoma, with allele 14 being the susceptible factor and allele 17 being the resistant factor.

**[Key words]** uterine cervical neoplasms; microsatellite instability; genetic predisposition to disease

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(9):991-995]

宫颈癌(cervical carcinoma)是女性生殖系统最为常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和病死率在发展中国家呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>, 全世界每年新增宫颈癌

患者47万例, 其中80%来自发展中国家<sup>[2-3]</sup>。研究表明, 持续感染人乳头瘤病毒(human papillomovirus, HPV)是罹患宫颈癌的重要危险因素, 但是感染

**[收稿日期]** 2012-04-07

**[接受日期]** 2012-06-15

**[作者简介]** 王芳, 硕士, 主治医师。

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0519-86115901, E-mail: adaner1979@sina.com

HPV的个体中只有极少数最终发展为宫颈癌,说明在宫颈癌的发生中 HPV 感染并不是唯一的影响因素,必然还存在其他重要因素,例如微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 等, MSI 在宫颈癌的发生中也起着十分重要的作用<sup>[4-5]</sup>。

MSI 广泛存在于真核生物基因组非翻译区及内含子中,核心序列长度为 2~6 bp<sup>[6]</sup>,核心序列重复次数的不同导致了个体之间的差异。目前,通过短串联重复序列 (short tandem repeat, STR) 检测方法已经将 MSI 应用于原发性胃腺癌<sup>[7]</sup>、炎性肠病<sup>[8]</sup>、先天性心脏病<sup>[9]</sup>、乳腺癌<sup>[10]</sup>等方面的研究,但 STR 在妇科肿瘤方面的应用研究却鲜有报道。

本研究首次选取 D1S1627、D22S1045 基因座应用于宫颈癌的研究,通过探寻与宫颈癌发生相关联的易感因素和(或)抗性因素,为其发病风险的研究提供一种新的途径。

### 1 材料和方法

1.1 标本来源 病例组为 2008 年 1 月至 2011 年 1 月在常州市妇幼保健院门诊就诊及住院治疗的 120 例宫颈癌患者,经病理切片证实且取材前未经放疗或化疗,其中感染 HPV16 亚型的患者 83 例,感染 HPV18 亚型的患者 37 例。临床分期为 I A1 期 41 例, I B1 期 43 例, II A1 期 36 例(参照 2009 年 FIGO 分期标准<sup>[11]</sup>);组织类型为宫颈鳞状细胞癌 108 例,宫颈腺癌 12 例,年龄(46.1±10.4)岁。对照组为同期在常州市妇幼保健院体检的 102 例健康女性(细胞学检查证实无异常,无癌症史,宫颈外观基本正常,无糜烂及肥大等情况,排除宫颈炎等疾病),年龄(46.6±10.8)岁。所有研究对象均为居住在常州地区的汉族人,且知情同意本项研究,并提供吸烟、产次等信息(表 1)。分别采集病例组与对照组的外周静脉血作为标本,置于-80℃冰箱内保存。

表 1 病例组与对照组的临床特征分布

Tab 1 Clinical characters of case group and control group

Clinical character	Case (n=120)	Control (n=102)	$\chi^2$	P
Age (year)			0.033	0.855
≤50	65	54		
>50	55	48		
Parity			5.115	0.024
≤2	28	38		
>2	92	64		
Smoking status			8.062	0.005
Smoking	59	31		
Non-smoking	61	71		

1.2 主要仪器和试剂 鼎永 4800 型扩增仪(北京鼎永泰克科技有限公司)、GeneAmp PCR System 9700 扩增仪(美国 PE 公司)、ABI PRISM 3130XL 遗传分析仪(美国 ABI 公司)、5% Chelex-100(德国默克公司)。

1.3 基因组 DNA 提取 参照 Walsh 等<sup>[12]</sup>的方法,用 5% Chelex-100 提取病例组和对照组标本的基因组 DNA。

1.4 PCR 扩增 D1S1627 基因座正向引物 5'-TAA TTT TAA TTT TCT CCA AAT CTC C-3',反向引物 5'-TTT TGG ATT CGA GGT TAC CA-3'(GenBank Accession: G07776),D22S1045 基因座正向引物 5'-GCT AGA TTT TCC CCG ATG AT-3',反向引物 5'-ATG TAA AGT GCT CTC AAG AGT GC-3'(GenBank Accession: G08085),由上海生工生物工程技术有限公司合成。分别对 D1S1627、D22S1045 基因座进行 PCR 扩增,反应体系为 25 μl,其中 50 mmol/L KCl,10 mmol/L Tris-HCl,2.5 mmol/L MgCl<sub>2</sub>,200 μmol/L dNTPs,0.2 μmol/L primers,2.5 U Taq Gold polymerase,0.2 μl DNA template,加去离子水至终体积 25 μl。扩增条件:95℃预变性 11 min,94℃变性 1 min,62℃退火 1 min,72℃延伸 1 min,共 10 个循环;90℃变性 1 min,62℃退火 1 min,72℃延伸 1 min,共 20 个循环;60℃延伸 60 min,4℃备用。

1.5 扩增产物的电泳与检测 采用 ABI 3130XL 遗传分析仪对扩增产物进行自动毛细管电泳,Data Collection 2.1 软件收集电泳数据,GeneMapperID v3.2 软件分析基因产物片段长度并对等位基因进行分型。

1.6 等位基因分型标准物的构建和等位基因的命名 将 D1S1627、D22S1045 基因座分别进行 PCR 扩增,扩增产物混合后经 7%非变性聚丙烯酰胺凝胶(交联度 5%)电泳分离,银染显色。从不同大小的条带中切出相应的凝胶,回收并洗脱于灭菌 TE(10 mmol/L Tris-HCl,1 mmol/L 乙二胺四乙酸,pH 8.0)溶液中,浸泡过夜,取浸泡液作为模板 DNA 重新扩增,最后将扩增产物进行测序,根据测序结果,以国际法医血液遗传学会(International society for forensic haemogenetics, ISFH)推荐的命名原则进行各等位基因命名<sup>[13-16]</sup>。

1.7 统计学处理 应用 Powerstats 软件(<http://www.promega.com/geneticidtools/powerstats>)计算病例组和对照组在 D1S1627、D22S1045 基因座上的等位基因频率与基因型频率,并对病例组与对照

组的基因型分布进行 Hardy-Weinberg 平衡检验。应用 SPSS13.0 软件对病例组与对照组在 D1S1627、D22S1045 基因座上的等位基因分布差异分别进行单因素统计分析,并选择产次、吸烟、易感等位基因等指标进行多变量 logistic 回归分析。检验水平( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

D1S1627、D22S1045 基因座聚丙烯酰胺凝胶电泳图见图 1。在 102 例常州地区健康女性中 D1S1627 基因座共检测出 6 个等位基因,其片段长度范围为 79~94 bp;D22S1045 基因座共检测出 8 个等位基因,其片段长度范围为 206~227 bp。

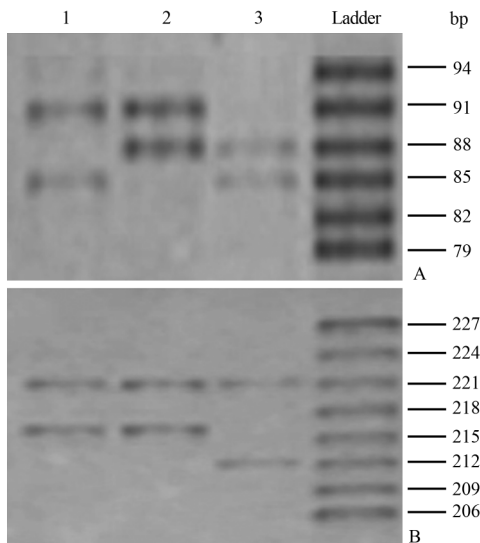


图 1 D1S1627(A)和 D22S1045(B) 基因座聚丙烯酰胺凝胶电泳图

Fig 1 Polyacrylamide gel electrophoresis of D1S1627(A) and D22S1045(B) STR loci

1-3: PCR products of DNA of peripheral vein blood of healthy women of Changzhou, China

病例组与对照组在 D1S1627 基因座的基因型分布差异均无统计学意义( $P=0.308, P=0.301$ ),在 D22S1045 基因座的基因型分布差异也均无统计学

意义( $P=0.290, P=0.275$ ),均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。病例组和对照组在 D22S1045 基因座上的等位基因频率分布差异存在统计学意义( $P=0.008, \chi^2=17.533$ ),而在 D1S1627 基因座上的等位基因频率分布差异则无统计学意义( $P=0.995, \chi^2=0.201$ ),见表 2。

单因素分析结果显示,D22S1045 基因座的等位基因 14 在病例组与对照组中的频率分别为 0.054 与 0.015,两组之间差异有统计学意义( $P=0.026, \chi^2=4.943$ ),OR 值为 3.837 (95% CI: 1.078~13.658)。D22S1045 基因座的等位基因 17 在病例组与对照组中的频率分别为 0.113 与 0.196,两组之间差异有统计学意义( $P=0.014, \chi^2=6.012$ ),OR 值为 0.520(95% CI:0.306~0.882)。

表 2 病例组与对照组在 D1S1627 与 D22S1045 基因座上的等位基因频数分布

Tab 2 Allele frequency distributions of D1S1627 and D22S1045 in case group and control group

Allele	D1S1627 <sup>a</sup>		D22S1045 <sup>b</sup>	
	Case (n=240)	Control (n=204)	Case (n=240)	Control (n=204)
10	23	19		
11	11	9	54	35
12	6	5	6	8
13	102	91	1	2
14	94	77	13	3
15	4	3	70	45
16			63	60
17			27	40
18			6	11

<sup>a</sup>:  $\chi^2=0.201, P=0.995$ ; <sup>b</sup>:  $\chi^2=17.533, P=0.008$

多变量 logistic 回归分析结果显示,D22S1045 基因座的等位基因 14( $P=0.042, OR=2.766, 95\% CI:1.039\sim7.360$ )、产次( $P=0.031, OR=2.063, 95\% CI:1.070\sim3.975$ )、吸烟( $P=0.049, OR=1.958, 95\% CI:1.002\sim3.826$ )是宫颈癌发生的危险因素,见表 3。

表 3 宫颈癌相关因素的多变量 logistic 回归分析结果

Tab 3 Multivariate logistic regression analysis results of factors relevant to cervical carcinoma

Factor	B	S. E.	Wald	df	P	OR(95%CI)
Parity	0.724	0.335	4.678	1	0.031	2.063(1.070-3.975)
Allele	1.017	0.499	4.150	1	0.042	2.766(1.039-7.360)
Smoking	0.672	0.342	3.867	1	0.049	1.958(1.002-3.826)
Constant	-0.752	0.319	5.562	1	0.018	0.471

### 3 讨论

肿瘤的发生是多因素、多阶段的疾病过程,是遗传因素与环境因素相互作用的结果。一般环境因素是始动因素,而个体的遗传背景如易感基因则决定其对肿瘤的易感性。易感基因虽不直接导致肿瘤的发生,但可以影响致癌基因和(或)抑癌基因的突变率<sup>[15]</sup>。易感基因可能是个体感染 HPV 后是否发生宫颈癌的关键因素<sup>[16-17]</sup>。目前许多学者都在积极寻找与宫颈癌发生相关的易感基因和(或)保护基因,但是尚未取得很大的进展。

本研究中所应用的 MSI 近年来在肿瘤研究中逐渐得到广泛应用<sup>[18]</sup>。方建新等<sup>[19]</sup>与刘开会等<sup>[20]</sup>的研究均显示,肿瘤细胞中大多数存在分裂异常现象,包含微卫星序列发生变异,变异的类型包括基因型改变、杂合型丢失和杂合双峰不平衡,而且变异可以是多个基因座同时发生。因此采用 STR 检测方法检测早期肿瘤患者血液中的肿瘤细胞,在临床诊断和治疗方案的选择等方面具有重要的价值。Eshleman 等<sup>[18]</sup>先后在遗传性非多发性结肠癌和部分非家族性结肠癌的癌细胞中观察到微卫星序列(CA)<sub>n</sub>、(AT)<sub>n</sub>的变异。Edelmann 等<sup>[21]</sup>应用 14 个常染色体 STR 基因座研究宫颈癌患者的 MSI,结果显示其中有 5 个基因座的 MSI 出现频率为 3.7%~7.4%。Kaifi 等<sup>[22]</sup>研究发现,食管癌相关基因 2 (ECRG2)的外显子 4 基因座的 TCA3/TCA3 多态性与患者的术后预后不良有很大的相关性。Blessmann 等<sup>[23]</sup>则发现 ECRG2 的 STR 基因多态性是口腔鳞状上皮细胞癌的易感因素。而 Laird 等<sup>[24]</sup>选取了 VWA 基因座应用于冯维勒布兰德病(von Willebrand's disease)的研究,未发现 VWA 基因座与该疾病相关。

STR 基因座的等位基因频率在不同人种、民族、地域之间相差较大。Climent 等<sup>[25]</sup>研究了波多黎各妇女的 HLA-DRB1 等位基因多态性与宫颈癌的关系,结果显示等位基因 15 是与宫颈癌发生相关的抗性因素。而杜洋等<sup>[26]</sup>研究发现,辽宁地区的宫颈癌患者中等位基因 15 是易感因素,结论正好相反。由于基因座的等位基因数目越多,个体之间的差异就越明显,因此本研究选用了在汉族人群中群体多态性较高的 D1S1627、D22S1045 基因座,其等位基因数目分别为 6、8。而以往研究中选取的基因座等位基因数目多为 2~3 个,如 p53 基因第 72 密

码子<sup>[27]</sup>。本研究首先通过基因分型获得对照组在所选取基因座上的等位基因频率分布数据,进而根据病例组与对照组之间的等位基因频率差异是否存在统计学意义,筛选出与宫颈癌发生相关的易感因素和(或)抗性因素<sup>[28]</sup>。

本研究首先对病例组与对照组进行单因素分析,发现携带 D22S1045 基因座等位基因 14 的个体罹患宫颈癌的危险性是未携带此等位基因个体的 3.837 倍(OR=3.837,95%CI:1.078~13.658),推断 D22S1045 基因座等位基因 14 可能是与宫颈癌发生相关的易感等位基因。同样,携带 D22S1045 基因座的等位基因 17 的个体罹患宫颈癌的危险性是未携带此等位基因个体的 0.520 倍(OR=0.520,95%CI:0.306~0.882),推断 D22S1045 基因座的等位基因 17 可能是与宫颈癌发生相关的抗性等位基因。由于众多研究已经表明吸烟、产次过多均系与宫颈癌发生相关的易感因素,因此本研究在单因素分析的基础上,对吸烟、产次、D22S1045 基因座等位基因 14 进行了多变量 logistic 回归分析。结果显示,产次、吸烟、D22S1045 基因座等位基因 14 均为与宫颈癌发生相关的危险因素,进一步强调了遗传因素在宫颈癌发生中的重要作用。

本研究首次尝试采用 STR 检测方法将 MSI 应用于宫颈癌发病风险的研究。结果显示,D22S1045 基因座与宫颈癌的发生相关联,并且 D22S1045 基因座的等位基因 14 是与宫颈癌发生相关的易感等位基因,会加大宫颈癌的发病风险。而 D22S1045 基因座的等位基因 17 是与宫颈癌发生相关的抗性等位基因,可以降低宫颈癌的发病风险。由于本研究才刚刚起步,在 STR 基因座、样本量等的选择上尚有不足,需要在以后进一步进行大样本、多地域、多民族广泛深入的协同研究,为深入研究宫颈癌的发病风险提供一种新的途径。

### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

### [参考文献]

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y P, Xu J Q, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58: 71-96.
- [2] Jones S B. Cancer in the developing world: a call to action[J]. BMJ, 1999, 319: 505-508.
- [3] Parkin D M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55: 74-108.

- [4] Cho S, Cinghu S, Yu J R, Park W Y. Helicase-like transcription factor confers radiation resistance in cervical cancer through enhancing the DNA damage repair capacity[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137: 629-637.
- [5] Lin L F, Chuang C H, Li C F, Liao C C, Cheng C P, Cheng T L, et al. ZBRK1 acts as a metastatic suppressor by directly regulating MMP9 in cervical cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70: 192-201.
- [6] Edwards A, Civitello A, Hammond H A, Caskey C T. DNA typing and genetic mapping with trimeric and tetrameric tandem repeats[J]. *Am J Hum Genet*, 1991, 49: 746-756.
- [7] 游攀, 黄如欣, 倪宏英, 张忠英, 陈长荣, 刘广发, 等. 15个短串联重复序列基因座基因频率在原发性胃癌患者和正常人群间分布的比较[J]. *中华检验医学杂志*, 2006, 29: 1137-1140.
- [8] Crawford N, Colliver D W, Funke A A, Young M N, Kelley S, Cobbs G A, et al. Characterization of genotype-phenotype relationships and stratification by the CARD15 variant genotype for inflammatory bowel disease susceptibility loci using multiple short tandem repeat genetic markers[J]. *Hum Mutat*, 2005, 25: 156-166.
- [9] Shi Y R, Hsieh K S, Wu J Y, Lee C C, Tsai C H, Tsai F J. Molecular analysis of syndromic congenital heart disease using short tandem repeat markers and semiquantitative polymerase chain reaction method[J]. *Pediatr Int*, 2002, 44: 264-268.
- [10] Zhang W, Yu Y Y. Polymorphisms of short tandem repeat of genes and breast cancer susceptibility[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33: 529-534.
- [11] FIGO committee on gynecologic oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2009, 105: 103-104.
- [12] Walsh P S, Metzger D A, Higuchi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material[J]. *Biotechniques*, 1991, 10: 506-513.
- [13] Bär W, Brinkmann B, Lincoln P, Mayr W R, Rossi U, Budowle B, et al. DNA recommendations-1994 report concerning further recommendations of the DNA commission of the ISFH regarding PCR-based polymorphisms in STR (Short tandem repeat) systems[J]. *Vox Sang*, 1995, 69: 70-71.
- [14] Lincoln P. DNA recommendations: further report of the DNA commission of the ISFH regarding the use of short tandem repeat systems[J]. *Forensic Sci Int*, 1997, 87: 181-184.
- [15] Poulsen H E, Loft S, Wassermann K. Cancer risk related to genetic polymorphisms in carcinogen metabolism and DNA repair[J]. *Pharmacol Toxicol*, 1993, 72: 93-103.
- [16] Syrjanen K, Kataja V, Yliskoski M, Chang F, Syrjanen S, Saarikoski S. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda System[J]. *Obstet Gynecol*, 1992, 79: 675-682.
- [17] Saslow D, Castle P E, Cox J T, Davey D D, Einstein M H, Ferris D G, et al. American cancer society guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors[J]. *CA Cancer J Clin*, 2007, 57: 7-28.
- [18] Eshleman J R, Markowitz S D. Microsatellite instability in inherited and sporadic neoplasms[J]. *Curr Opin Oncol*, 1995, 7: 83-89.
- [19] 方建新, 李成涛, 肖立. 13个STR位点在人消化系统肿瘤组织中的变异分析[J]. *法医学杂志*, 2007, 23: 280-282.
- [20] 刘开会, 王占海, 季安全, 王建国, 邱宁, 王坚, 等. 肿瘤组织9个STR基因座及Amelogenin基因座突变[J]. *中国法医学杂志*, 2002, 17: 81-84.
- [21] Edelman J, Lessig R, Hering S, Horn L C. Loss of heterozygosity and microsatellite instability of forensically used STR markers in human cervical carcinoma[J]. *Int Congress Series*, 2004, 1261: 499-501.
- [22] Kaifi J T, Rawnaq T, Schurr P G, Yekebas E F, Mann O, Merkert P, et al. Short tandem repeat polymorphism in exon 4 of esophageal cancer-related gene 2 detected in genomic DNA is a prognostic marker for esophageal cancer[J]. *Am J Surg*, 2007, 194: 380-384.
- [23] Blessmann M, Kaifi J T, Schurr P G, Cihan A, Kalinin V, Trump F, et al. Short tandem repeat polymorphism in exon 4 of esophageal cancer related gene 2 predicts relapse of oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2008, 44: 143-147.
- [24] Laird R, Schneider P M, Gaudieri S. Forensic STRs as potential disease markers: a study of VWA and von Willebrand's disease[J]. *Forensic Sci Int Genet*, 2007, 1: 253-261.
- [25] Climent C, Nazario C M, Umpierre S, Quintero M, Gorbea S. Major histocompatibility complex class II polymorphisms and risk of cervical cancer in Puerto Rican women[J]. *P R Health Sci J*, 2007, 26: 97-101.
- [26] 杜洋, 董玉贞, 王慧敏, 李剑平. 辽宁地区妇女宫颈癌与人类白细胞抗原DRB-15等位基因的关系[J]. *中外妇儿健康*, 2011, 19: 63-64.
- [27] Ye F, Zhang J, Cheng Q, Shen J J, Chen H Z. P53 codon 72 polymorphism is associated with occurrence of cervical carcinoma in the Chinese population[J]. *Cancer Letters*, 2010, 287: 117-121.
- [28] Shriver M D, Jin L, Boerwinkle E, Deka R, Ferrell R E, Chakraborty R. A novel measure of genetic distance for highly polymorphic tandem repeat loci[J]. *Mol Biol Evol*, 1995, 12: 914-920.