

# CDC6 和 MCM6 的表达与宫颈癌的相关性\*

李晓琦 万重阳 杨丹 王艳敏 陈燕

(华北理工大学附属医院, 河北 唐山 063000)

**【摘要】** 目的 探讨宫颈癌组织中细胞分裂周期蛋白 6(CDC6)和微小染色体维持蛋白 6(MCM6)蛋白及 mRNA 的表达水平与宫颈临床病理特征的关系。方法 收集 2018 年 10 月—2020 年 11 月就诊于华北理工大学附属医院妇科的 94 例患者的宫颈组织标本,其中 44 例经病理学确诊的宫颈癌组织作为宫颈癌组,50 例因子宫肌瘤行全子宫切除术患者的正常宫颈组织作为对照组。采用免疫组织化学法(IHC)检测两组宫颈组织中 CDC6、MCM6 蛋白的表达情况;采用实时荧光定量 PCR 法(qRT-PCR)检测两组宫颈组织中 CDC6、MCM6 mRNA 的表达量。结果 宫颈癌组中 CDC6、MCM6 蛋白的阳性表达率明显高于对照组( $P<0.01$ )。在宫颈癌组织中 CDC6、MCM6 蛋白的阳性表达率与宫颈癌患者的淋巴结转移、临床分期和 HPV16/18 型感染相关( $P<0.05$ ),与是否绝经、肿块大小、宫旁浸润、分化程度、组织类型无关( $P>0.05$ )。CDC6、MCM6 mRNA 在宫颈癌组中的表达量高于对照组( $P<0.05$ );当 CDC6 或 MCM6 mRNA 的表达量增加时,发生宫颈癌的风险增加( $OR: 2.591, 95\%CI: 1.126\sim 5.962$ ;  $OR: 4.239, 95\%CI: 1.780\sim 10.095$ )。在 MCM6 蛋白阳性表达的宫颈癌组织中,CDC6 蛋白的阳性表达率更高( $P<0.05$ )。结论 CDC6、MCM6 蛋白和 mRNA 的表达与宫颈癌的发生发展有一定的关系,两者可作为宫颈癌的生物学指标。

**【关键词】** 细胞分裂周期蛋白 6;微小染色体维持蛋白 6;宫颈癌;免疫组织化学;实时荧光定量 PCR 法

**【中图分类号】** R737.33 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.07.020

## Study on the correlation between the express of CDC6 and MCM6 and cervical cancer

LI Xiaoqi, WAN Chongyang, YANG Dan, WANG Yanmin, CHEN Yan

(The Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, Hebei, China)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the expression levels of cell division cyclin (CDC6) and microchromosome maintenance protein (MCM6) protein and mRNA in cervical cancer tissues and their relationship with the clinicopathologic features of cervical cancer. **Methods** From October 2018 to November 2020, the patients admitted to the Department of Gynecology of the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology were collected as subjects. The expressions of CDC protein and MCM6 protein in 44 cases of cervical cancer and 50 cases of normal cervical tissues were detected by immunohistochemical method. Real-time quantitative fluorescence PCR (qRT-PCR) was used to detect the expressions of CDC mRNA and MCM6 mRNA in the cervical tissues of the above two groups. **Results** The positive expression rate of CDC6 protein and MCM6 protein in cervical cancer group was significantly higher than that in normal cervical cancer group, the difference was statistically significant ( $P<0.01$ ). The positive expression rates of CDC6 protein and MCM6 protein in cervical cancer tissues were correlated with lymph node metastasis, clinical stage and HPV16/18 infection of cervical cancer patients, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ), but not related to menopause, mass size, parastatal infiltration, degree of differentiation and tissue type ( $P>0.05$ ). The expression level of MCM6 mRNA in cervical cancer group was higher than that in normal cervical cancer group, and the difference between the two groups was statistically significant ( $P<0.05$ ). When the expression of CDC6 mRNA or MCM6 mRNA was in-

基金项目:河北省 2022 年度医学科学研究课题计划(20221539)

通讯作者:陈燕,主任医师,E-mail:yan\_doctor@163.com

引用本文:李晓琦,万重阳,杨丹,等.CDC6 和 MCM6 的表达与宫颈癌的相关性[J].西部医学,2024,36(7):1042-1046. DOI:10.3969/j.issn.

1672-3511.2024.07.020

creased, the risk of cervical cancer was increased ( $OR: 2.591, 95\%CI: 1.126\sim 5.962; OR: 4.239, 95\%CI: 1.780\sim 10.095$ ). In cervical cancer tissues with positive expression of MCM6 protein, the positive expression rate of CDC protein was higher, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expressions of CDC6 and MCM6 protein and mRNA are related to the occurrence and development of cervical cancer, which can be used as biological indicators of cervical cancer.

**【Key words】** CDC6; MCM6; Cervical cancer; Immunohistochemistry; qRT-PCR

宫颈癌是发生于子宫颈的上皮细胞恶性肿瘤,是全球妇女中仅次于乳腺癌的第 2 种最常见恶性肿瘤。宫颈癌筛查是预防宫颈癌的重要措施,宫颈癌的筛查方法包括液基细胞学检查、HPV 检测、液基细胞学和 HPV 联合检测、醋酸实验和碘染色实验。宫颈癌的发病是一个多因素参与的、多机制作用的复杂过程。肿瘤的发生过程总是伴随着细胞的无限增殖<sup>[1]</sup>,宫颈癌也不例外,宫颈癌组织中细胞分裂周期蛋白 6 (CDC6)和微小染色体维持蛋白 6(MCM6)是 DNA 复制过程中重要的细胞周期蛋白,在许多肿瘤中都呈现高表达。目前有关 CDC6 和 MCM6 在宫颈癌中的研究较少。基于此,本研究通过免疫组织化学(Immunohistochemistry, IHC)和实时荧光聚合酶链式反应(Real-time polymerase chain Reaction, qRT-PCR)方法检测每个宫颈组织中 CDC6、MCM6 蛋白及 mRNA 的表达情况,探讨 CDC6、MCM6 的表达水平与宫颈癌患者的临床病理特征之间的关系,为宫颈癌诊断、治疗提供一条新思路。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2018 年 10 月—2020 年 11 月就诊于华北理工大学附属医院妇科的 94 例患者的宫颈组织标本,其中 44 例经病理学确诊的宫颈癌组织作为宫颈癌组,50 例因子宫肌瘤行全子宫切除术患者的正常宫颈组织作为对照组。纳入标准:①每个宫颈组织的病理切片均由我院两名资深病理科医师进行诊断且复核,确保与前次诊断一致。②收集标本均已取得患者的知情同意并签署知情同意书。排除标准:①合并全身其他器官的恶性肿瘤、肝肾疾病、免疫系统疾病。②曾接受过宫颈病变药物治疗。③曾接受过宫颈的化学治疗、放射治疗。④临床、病理资料不完整。

## 1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 患者的基础临床资料包括年龄、绝经时间、初次性生活年龄、分娩次数等;宫颈癌患者的肿瘤大小、病理分期、淋巴转移、组织分型等临床病理特征资料均通过华北理工大学附属医院妇科电子病历系统搜集。

1.2.2 标本采集 收集经手术或阴道镜获得的宫颈

组织标本,一分为二,一份在离体后 30 min 内放入  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  的液氮中保存,另一份经 4% 的甲醛溶液固定后常规石蜡包埋。于中心实验室进行 IHC 和 qRT-PCR 检测。

### 1.2.3 苏木精-伊红(Hematoxylin-eosin, HE)染色

各组织块固定后石蜡包埋并切片。常规脱蜡、水化、蒸馏水冲洗,移至苏木素染色液浸染 15~20 min,蒸馏水冲洗,盐酸酒精分色,1%碳酸氢钠漂洗,移至伊红液浸染 3 min,脱水、透明后,滴加中性树脂封固,光镜下观察宫颈组织病理改变,并拍照记录。

1.2.4 IHC 染色 包埋好的石蜡切片常规脱蜡,恢复抗原,密温封闭后,加入稀释的一抗(CDC6 和 MCM6 的稀释浓度分别为 1:100、1:100)滴加在样本上,室温孵育 2 h。DAB 进行染色,苏木素复染,盐酸乙醇分化,脱水透明和中性树脂胶封片。PBS 溶液代替一抗对照组作对照。结果判定:根据细胞核和(或)细胞质中是否可见棕黄色染色颗粒,判断 CDC6 蛋白和 MCM6 蛋白是否阳性表达,若有棕黄色颗粒出现,为阳性结果,无棕黄色颗粒出现则为阴性结果。

1.2.5 qRT-PCR 检测 提取每个宫颈细胞总 RNA,测定总 RNA 的浓度和纯度,根据 cDNA 反转录试剂盒,将 RNA 产物逆转录合成 cDNA。以 cDNA 为模板,加入相应的特异引物,设定 PCR 程序,行 PCR 扩增。每个 PCR 反应管内荧光信号到达设定的阈值时所经历的循环数为 CT 值。将目的基因与内参同时进行 qRT-PCR 反应,每个标准品设置 3 个相同的复孔,取 3 个 CT 值的平均值,目的基因的 CT 值越小,代表该目的基因表达越显著。根据  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 CDC6 mRNA 及 MCM6 mRNA 的表达量,其中  $\Delta Ct = \text{目的基因 Ct 值} - \text{内参基因 Ct 值}$ ,  $\Delta\Delta Ct = \text{病例组 } \Delta Ct \text{ 值} - \text{对照组 } \Delta Ct \text{ 值}$ 。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )或“中位数、四分位数间距”形式表示,组间均数比较采用两独立样本  $t$  检验或 Mann-Whitney  $U$  检验;计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;CDC6、MCM6 与宫颈癌变的关联强度用“OR 值、95% 的可信区间”表示; $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CDC6、MCM6 蛋白在不同宫颈组织中的表达情况 CDC6、MCM6 蛋白阳性结果为在细胞核或细胞质中可见棕黄色颗粒(图 1)。在宫颈癌组中 CDC6 蛋

白的阳性表达率为 70.45%，明显高于对照组，差异有统计学意义( $P < 0.001$ )；MCM6 蛋白在宫颈癌组中的阳性表达率为 75%，明显高于对照组，差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。见表 1。

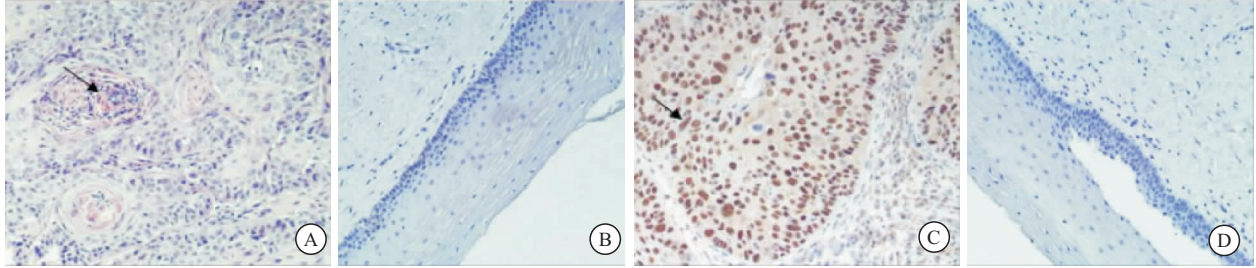


图 1 CDC6、MCM6 蛋白在不同宫颈组织中的表达情况(200×)

Figure 1 Expression of CDC6 and MCM6 protein in different cervical tissues

注：A. CDC6 蛋白在宫颈癌中的表达；B. CDC6 蛋白在正常宫颈中的表达；C. MCM6 蛋白在宫颈癌中的表达；D. MCM6 蛋白在正常宫颈中的表达。

表 1 CDC6、MCM6 蛋白在两组中的阳性表达率比较 [ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 1 Comparison of positive expression rates of CDC6 and MCM6 proteins in case group and control group

组别	n	CDC6 蛋白		MCM6 蛋白	
		+	-	+	-
宫颈癌组	44	31(70.45)	13(29.55)	33(75.00)	11(25.00)
对照组	50	2(4.00)	48(96.00)	11(22.00)	39(78.00)
$\chi^2$		45.369		26.405	
P		<0.001		<0.001	

2.2 CDC6、MCM6 蛋白与宫颈癌患者临床病理特征的关系 CDC6、MCM6 蛋白的表达与宫颈癌患者的淋巴结转移( $P=0.041, 0.041$ )、临床分期( $P=0.004, 0.041$ )和 HPV16/18 型感染( $P=0.001, 0.010$ )相关，差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )；与是否绝经、肿块大小、宫旁浸润、分化程度、组织类型等特征无关，差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 CDC6、MCM6 蛋白与临床病理特征的关系 [ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 2 Relationship between CDC6, MCM6 protein and clinicopathological features

特征	n	CDC6 蛋白		$\chi^2$	P	MCM6 蛋白		$\chi^2$	P
		+	-			+	-		
是否绝经				0.109	0.741			0.109	0.741
是	22	16(72.73)	6(27.27)			16(72.73)	6(27.27)		
否	22	15(68.18)	7(31.82)			17(77.27)	5(22.73)		
淋巴结转移				4.177	0.041			4.177	0.041
有	15	14(93.33)	1(6.67)			14(93.33)	1(6.67)		
无	29	17(58.62)	12(41.38)			19(65.52)	10(34.48)		
肿块大小(cm)				2.812	0.094			2.812	0.094
≤2	14	7(50.00)	7(50.00)			7(50.00)	7(50.00)		
>2	30	24(80.00)	6(20.00)			26(86.67)	4(13.33)		
宫旁浸润				3.42	0.064			3.42	0.064
有	23	19(82.61)	4(17.39)			19(82.61)	4(17.39)		
无	21	12(57.14)	9(42.86)			14(66.67)	7(33.33)		
分化程度				2.427	0.119			0.785	0.376
高分化	26	16(61.54)	10(38.46)			17(65.38)	9(34.62)		
中低分化	18	15(83.33)	3(16.67)			16(88.89)	2(11.11)		
组织类型				0.001	0.981			0.001	0.981
鳞癌	39	28(71.79)	11(28.21)			28(71.79)	11(28.21)		
腺癌	5	3(60.00)	2(40.00)			5(100.00)	0(0.00)		
临床分期				8.422	0.004			4.177	0.041
I~II 期	26	14(53.85)	12(46.15)			16(61.54)	10(38.46)		
III~IV 期	18	17(94.44)	1(5.56)			17(94.44)	1(5.56)		
HPV 类型				10.748	0.001			6.716	0.010
16/18 型	28	25(89.29)	3(10.71)			24(85.71)	4(14.29)		
其他型	16	6(37.50)	10(62.50)			9(56.25)	7(43.75)		

2.3 CDC6、MCM6 mRNA 在不同宫颈组织中的表达情况 宫颈癌组和对照组的 CDC6 mRNA 表达量水平平均值是 1.54,以 $\geq 1.54$ 为暴露, $< 1.54$ 为非暴露;MCM6 mRNA 表达量水平平均值是 1.43,以 $\geq 1.43$ 为暴露, $< 1.43$ 为非暴露,分析 CDC6、MCM6 mRNA 表达与宫颈癌的关系。结果显示,暴露组与非暴露组发生宫颈癌的组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )

表 3 CDC6、MCM6 mRNA 表达与宫颈癌的关系 [ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 3 Relationship between CDC6 and MCM6 mRNA and cervical cancer

组别	n	CDC6 mRNA			MCM6 mRNA				
		$\geq 1.54$	$< 1.54$	$\chi^2$	P	$\geq 1.43$	$< 1.43$	$\chi^2$	P
宫颈癌组	44	27(61.36)	17(38.64)	5.112	0.024	31(70.45)	13(29.55)	11.134	0.001
对照组	50	19(38.00)	31(62.00)			18(36.00)	32(64.00)		

2.4 CDC6 蛋白与 MCM6 蛋白在宫颈癌中表达的关系 与 11 例 MCM6 蛋白阴性表达的宫颈癌组织相比,在 33 例 MCM6 蛋白阳性表达的宫颈癌组织中,CDC6 蛋白的阳性表达率更高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 CDC6 蛋白与 MCM6 蛋白在宫颈癌中的表达 [ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 4 Expression of CDC6 protein and MCM protein in cervical cancer

MCM6 蛋白	CDC6 蛋白		$\chi^2$	P
	+	-		
+	26(78.79)	7(21.21)	2.948	0.008
-	5(45.45)	6(54.55)		

### 3 讨论

CDC6 在细胞周期中检查点机制的激活与维持中发挥重要作用,CDC6 的沉默通过阻止细胞进入 G1/S 期,使细胞无法进入 S 期,最终抑制 DNA 的复制<sup>[2]</sup>,除此之外,CDC6 的沉默也可以导致细胞的凋亡<sup>[3]</sup>。有研究发现 CDC6 在正常组织中不表达或低表达,在增生不良的组织内中度表达,而在肿瘤中高表达<sup>[4]</sup>。研究发现 CDC6 的表达水平与细胞的增殖状态呈正相关,抗 CDC6 蛋白抗体对宫颈涂片上的异常细胞具有很高的特异性和敏感性<sup>[5]</sup>。CDC6 在中心体复制过程中也发挥作用,它与由 Polo 样激酶 4(Polo-like kinase 4, PLK4)调控的 Sas-6 相互作用,共同来调节中心体的复制,避免过度复制的发生<sup>[6]</sup>。本研究结果显示,与正常宫颈组织相比,宫颈癌组织中 CDC6 蛋白和 mRNA 的表达增高;当 CDC6 mRNA 的表达量增加时,发生宫颈癌的风险增加。在 Feng 等<sup>[7]</sup>的研究中,发现 CDC6 mRNA 和蛋白在正常口腔黏膜中低表达,在癌前病变和鳞癌中呈现高表达;赵博超等<sup>[8]</sup>通过对 CDC6 在胃癌组织的表达情况的检测发现了 CDC6 的高表达可能标志胃癌的高侵袭性。本研究显示,

(表 3),说明 CDC6、MCM6 mRNA 表达量水平与宫颈癌的发病有关,即当 CDC6、MCM6 mRNA 表达量增加时,发生宫颈癌的风险升高。当 CDC6 或 MCM6 mRNA 的表达量增加时,发生宫颈癌的风险增加(OR: 2.591, 95%CI: 1.126~5.962; OR: 4.239, 95%CI: 1.780~10.095)。

CDC6 蛋白的表达均与宫颈癌患者淋巴结转移、临床分期、HPV16/18 感染相关。已经有研究证明宫颈病变程度的越高,CDC6 蛋白的表达水平越高<sup>[9]</sup>。在 HPV16/18 型感染的宫颈癌组织中 CDC6 蛋白的阳性表达率高于其他型 HPV 感染组,说明在宫颈癌的发生机制中有 CDC6 的参与。与宋殿芳<sup>[10]</sup>、陈丽萍等<sup>[11]</sup>的研究结论一致。Wang 等<sup>[12]</sup>的研究结果显示,与正常宫颈组织比较,CDC6 在宫颈癌组织中的表达更高;Murphy 等<sup>[13]</sup>研究发现 CDC6 蛋白优先表达于宫颈高级别病变和浸润性鳞状细胞癌;CDC6 蛋白的阳性表达和高危型 HPV 阳性呈现很强的相关性。由此可见,CDC6 蛋白在多种肿瘤细胞中高表达,其表达程度与肿瘤负荷相关,而且通过抑制 CDC6 的表达可以选择性阻止肿瘤细胞的增殖,CDC6 有可能成为一种有前景的治疗宫颈癌的靶点。

DNA 的合成与复制过程中除了 CDC6 以外,MCM 复合物也参与其中。有文献报道 MCM6 只在处于增殖状态的细胞中表达,在其它状态的细胞中不表达<sup>[14-15]</sup>,这提示 MCM6 蛋白可作为增殖细胞的特殊标志物。国外已有研究表明 MCM 蛋白可作为恶性肿瘤及不典型增生的重要生物学标志物<sup>[16]</sup>。近年来,有关 MCM 蛋白在多种组织中的研究已有报道<sup>[17]</sup>。因此就可以通过检测 MCM6 的表达水平,来反映细胞的增殖情况。本研究结果显示,与正常宫颈组织相比,宫颈癌组织中 MCM6 蛋白和 mRNA 的表达增高;当 MCM6 mRNA 的表达量增加时,发生宫颈癌的风险增加。MCM6 蛋白的表达均与宫颈癌患者淋巴结转移、临床分期、HPV16/18 感染相关。李匡一<sup>[18]</sup>研究发现 MCM6 蛋白在原发性肝癌中的表达水平明显高于肝硬化患者和健康者。当原发性肝癌的 N 分期、M 分期越高和发生肿瘤血管浸润时,MCM6 的表达水平就会相应增高。邵琿等<sup>[19]</sup>通过分析得出

MCM6 在肝细胞癌组织中的表达水平明显增高,且 MCM6 的表达水平与年龄、组织学分级、病理分期、T 分期呈正相关。Zheng 等<sup>[20]</sup>发现与肝硬化患者和健康人相比, MCM6 mRNA 和蛋白水平在肝细胞癌患者中显著升高。Issac 等<sup>[21]</sup>发现乳腺癌的组织学分级越高, MCM6 的表达越高。Das 等<sup>[22]</sup>研究中发现 MCM6 的表达与宫颈癌的临床分期相关,可作为宫颈癌治疗靶标的候选标志物。

在 DNA 复制过程中,需要 CDC6 和 MCM 复合物的参与,已经有研究证实 CDC6 和 MCM7 在宫颈癌的发展过程中有协同作用<sup>[23]</sup>,也有研究报道了 CDC6 和 MCM4 在宫颈癌中的表达呈正相关<sup>[11]</sup>。本研究中 33 例 MCM6 蛋白阳性表达的宫颈癌组织中有 26 例 CDC6 蛋白表达,阳性表达率为 78.79%,11 例 MCM6 蛋白阴性表达的宫颈癌组织中有 5 例 CDC6 蛋白表达,阳性表达率为 45.45%,两组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。分析出现该结果的原因可能是 CDC6 和 MCM6 均是 DNA 复制起始复合物的组成成分,共同协助 DNA 的复制,提示了两者具有共同促进宫颈细胞异常增殖的作用,但它们参与宫颈癌的具体作用机制尚不明确,还有待于后续进一步研究。

#### 4 结论

CDC6、MCM6 蛋白和 mRNA 的表达与宫颈癌的发生发展有一定的关系,两者可作为宫颈癌的生物学指标。

#### 【参考文献】

- [1] CARREÓN-BURCIAGA R G, GONZÁLEZ-GONZÁLEZ R, MOLINA-FRECHERO N, *et al.* Immunoexpression of Ki-67, MCM2, and MCM3 in ameloblastoma and ameloblastic carcinoma and their correlations with clinical and histopathological patterns[J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 683087.
- [2] NIIMI S, ARAKAWA-TAKEUCHI S, URANBILEG B, *et al.* CDC6 protein obstructs apoptosome assembly and consequent cell death by forming stable complexes with activated Apaf-1 molecules[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(22): 18573-18583.
- [3] FENG C J, LU X W, LUO D Y, *et al.* Knockdown of CDC6 inhibits proliferation of tongue squamous cell carcinoma Tca8113 cells[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2013, 12(2): 173-181.
- [4] KARAKAIDOS P, TARAVIRAS S, VASSILIOU L V, *et al.* Overexpression of the Replication Licensing Regulators hCdt1 and hCde6 Characterizes a Subset of Non-Small-Cell Lung Carcinomas[J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(4): 1351-1365.
- [5] 万重阳,陈燕. CDC6、MCM 与宫颈癌的相关性研究进展[J]. *中国保健营养*, 2021, 31(12): 275-276.
- [6] XU X, HUANG S, ZHANG B, *et al.* DNA replication licensing factor Cdc6 and Plk4 kinase antagonistically regulate centrosome duplication via Sas-6[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15164.
- [7] FENG C J, LI H J, LI J N, *et al.* Expression of Mcm7 and CDC6 in oral squamous cell carcinoma and precancerous lesions [J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(6A): 3763-3769.
- [8] 赵博超,罗芮,张佳乐,等. CDC6 蛋白在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(4): 301-304.
- [9] BONDS L, BAKER P, GUP C, *et al.* Immunohistochemical localization of CDC6 in squamous and glandular neoplasia of the uterine cervix [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2002, 126(10): 1164-1168.
- [10] 宋殿芳. 宫颈癌中 ki-67 和 CDC6 表达与高危型 HPV 感染的相关性研究[C]. 2011 中国妇产科学术会议暨浙江省计划生育与生殖医学学术年会暨生殖健康讲习班论文集汇编, 2011.
- [11] 陈丽萍,刘润花,赵富玺. 宫颈癌组织中 MCM4、CDC6 的表达及其与 HPV16/18 感染的相关性[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2008, 15(4): 374-378.
- [12] WANG W X, ZHANG W J, PENG Z L, *et al.* Expression and clinical significance of CDC6 and hMSH2 in cervical carcinoma [J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2009, 40(5): 857-860.
- [13] MURPHY N, RING M, HEFFRON C C B B, *et al.* p16INK4A, CDC6, and MCM5: predictive biomarkers in cervical preinvasive neoplasia and cervical cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2005, 58(5): 525-534.
- [14] BERRETTA J, MORILLON A. Pervasive transcription constitutes a new level of eukaryotic genome regulation[J]. *EMBO Rep*, 2009, 10(9): 973-982.
- [15] JACKSON A P, LASKEY R A, COLEMAN N. Replication proteins and human disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 6(1): a013060.
- [16] MILLS A D, COLEMAN N, MORRIS LS, *et al.* Detection of S-phase cells in tissue sections by in situ DNA replication[J]. *Nature Cell Biol*, 2000, 2: 244-245.
- [17] HUBERT P, CABERG J H, GILLES C, *et al.* E-cadherin-dependent adhesion of dendritic and Langerhans cells to keratinocytes is defective in cervical human papillomavirus-associated (pre)neoplastic lesions[J]. *J Pathol*, 2005, 206(3): 346-355.
- [18] 李匡一. 血清微染色体维持蛋白 6 检测在原发性肝癌诊断中的价值[J]. *热带医学杂志*. 2015, 15(12): 1601-1603, 1643.
- [19] 邵琿,胡志,宋强,等. 微染色体维持蛋白 6 高表达与肝细胞癌预后关系的研究[J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(5): 121-124.
- [20] ZHENG T, CHEN M, HAN S, *et al.* Plasma minichromosome maintenance complex component 6 is a novel biomarker for hepatocellular carcinoma patients[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(13): 1347-1356.
- [21] ISSAC M S M, YOUSEF E, TAHIR M R, *et al.* MCM2, MCM4, and MCM6 in Breast Cancer: Clinical Utility in Diagnosis and Prognosis[J]. *Neoplasia*, 2019, 21(10): 1015-1035.
- [22] DAS M, PRASAD S B, YADAV S S, *et al.* Over expression of minichromosome maintenance genes is clinically correlated to cervical carcinogenesis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69607.
- [23] 刘玖玖. CDC6、MCM6 及 HPV16E7 在宫颈鳞癌中的表达[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(35): 92-93.

(收稿日期: 2023-02-09; 修回日期: 2024-01-11; 编辑: 刘灵敏)