

·综述·

端粒和端粒酶在癌症中的研究进展及意义

刘仲娜, 钟金城*, 柴志欣

(西南民族大学 动物遗传育种学国家民委—教育部重点实验室, 中国四川 成都 610041)

摘要:端粒是位于染色体末端的 DNA 串联重复序列,对基因组稳定性和完整性起保护作用。端粒的长度与细胞周期密切相关。其长度变化机制分为依赖端粒酶活性和端粒重组两类,氧化应激和铅(Pb)与端粒酶的功能蛋白相结合抑制其活性,致使端粒缩短,硒(Se)与二者具有拮抗作用,延缓衰老。相关数据表明 85%肿瘤细胞与端粒酶活性成正相关,以端粒酶活性作为肿瘤治疗靶标称为当代热点之一。主要对肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤与端粒的相关性进行了综述,以期为端粒和端粒酶在癌症治疗研究提供参考依据。

关键词:端粒;端粒酶;肿瘤

中图分类号: Q754

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2014)03-0260-05

The Significance and Progress of Telomere and Telomerase in Cancer

LIU Zhong-na, ZHONG Jin-cheng*, CHAI Zhi-xin

(Key Laboratory of Animal Genetics and Breeding of State Ethnic Affairs Commission and Ministry of Education, Southwest University for Nationalities, Chengdu 610041, Sichuan, China)

Abstract: Telomeres is DNA tandem repeats the ends of linear chromosomes, and telomere stability was required for genome stability. The length of the telomeres was closely associated with the cell cycle. Its length change mechanism was divided into dependent on telomerase activity and telomere restructuring. Evidence have shown that oxidative stress can alter the structure and function of telomere. Its activity was inhibited when plumbum combined with telomerase, then telomeres were shortened. But selenium have antagonism effect with both, which made senility to delay. Relevant data showed that 85% of tumor cells with telomerase activity were positive correlation. Telomerase activity is an essential characteristic of cancer cells, which known as one of the cancer targets. Lung cancer, breast cancer and other malignant tumor correlated with telomeres were reviewed. It may provide references for the study of telomere and telomerase in cancer therapy.

Key words: telomere; telomerase; tumor

(Life Science Research, 2014, 18(3): 260~264)

20 世纪 30 年代,人们开始了解染色体上的一种特殊结构——端粒。端粒是存在于真核细胞线状染色体末端的一种特殊结构,与端粒结合蛋白一起构成了特殊的“帽状”结构,维持染色体的完整和细胞活性,其实质为一小段 DNA—蛋白质复合体。端粒与有丝分裂有着密切的联系,细胞每分裂一次,端粒就缩短 30~200 bp,当缩短到 2~

4 kb,会导致细胞复制功能衰退,引起细胞衰老或死亡,被科学家称为“有丝分裂时钟”和“生命时钟”^[1,2]。端粒的延长和重组机制都是通过端粒酶来催化和介导的,端粒酶在保持端粒稳定、基因组完整、细胞活性和潜在的增殖能力等方面发挥重要作用。鉴于端粒酶在正常组织体细胞中的活性被抑制,而在肿瘤中则被重新激活,可能参与肿瘤

收稿日期:2013-07-03;修回日期:2013-09-10

基金项目:中央高校科研专项基金项目资助(11NZYTH03)

作者简介:刘仲娜(1989-),女,黑龙江牡丹江人,硕士研究生,主要从事基因组与生物信息学研究,E-mail:shiyuanwife@163.com;*通讯作者:钟金城(1963-),男,云南红河人,西南民族大学教授,博士,主要从事动物遗传学研究,Tel:028-85522285,E-mail:zhongjincheng518@126.com。

恶性转化的机制,成为医学界研究的重点和热点之一。2009年美国3位科学家因发现端粒和端粒酶结构及其对染色体末端的保护功能,而获诺贝尔生理学或医学奖。

1 端粒和端粒酶

1.1 端粒的结构和功能

端粒是位于染色体末端由一个富含G的DNA串联重复序列^[3]和端粒结合蛋白组成,每个重复序列一般为5~7 bp^[4]。不同物种其重复序列存在1~2个碱基差异,哺乳动物的端粒重复序列为5'-(TTAGGG)_n-3'^[5],植物的端粒重复序列为5'-(TTTAGGG)_n-3'^[6]。端粒长15~20 kb,其重复序列成T环结构,像帽子一样能有效防止染色体间末端重组、融合和染色体退化^[7]。末端复制问题是指真核生物线性染色体在复制过程中以RNA为起始引物,当DNA聚合酶沿着5'到3'复制完成时, RNA被剪切,造成5'末端空缺,从而使5'末端序列缩短。端粒的形成填补了这一空缺,解决了“末端复制问题”,维持染色体末端的稳定性和完整性。在正常体细胞中,端粒可随着细胞分裂而逐渐缩短,当缩短到一定程度,末端重复序列不能形成T环结构,从而使编码基因结构被破坏,导致染色体末端融合或降解,使细胞开始走向衰老、死亡。

1.2 端粒酶的组成和功能

端粒酶是由RNA和蛋白质组成的核糖核蛋白,在染色体末端能不断合成端粒序列,具有维持端粒长度和细胞增殖的潜能,是一种自身携带模板的逆转录酶。RNA组分中含有与同源端粒DNA重复序列TTAGGG的互补序列,而蛋白质组分具有逆转录酶活性,以RNA为模板催化端粒DNA合成,将其加到端粒的3'端,以维持端粒结构及功能。

人的端粒酶是由3个亚基组成^[8]:RNA组分(human telomere RNA, hTR)、端粒酶相关蛋白(telomerase associated protein)和端粒酶催化亚单位(逆转录酶组分, human telomerase reverse transcriptase, hTERT/hTRT/hEST2),其中催化亚单位位于染色体5P/5.33区,包括16个外显子和15个内含子,外显子从104~8616不等。与一般基因结构不同的是,在转录起始区没有典型的TATAbox或类似序列,却有多个转录因子结合位点位于ATG上游,包括多个SP1(特异性 β 1糖蛋白)结合位点、c-myc(一个受特殊信号调节的可诱导癌基

因)结合位点、AP2结合位点(脂肪连接蛋白2)。实验研究表明6种端粒相关蛋白(TRF1、TRF2、TIN2、RAP1、POT1、PIP1)构成端粒蛋白复合体称为shelterin^[9],TRF1和TRF2与端粒双链DNA结合,POT1结合在端粒单链DNA的3'悬突^[10-13],通过蛋白之间的相互作用,其他3种蛋白也与端粒相结合^[14,15]。shelterin对端粒酶活性具有调节作用。hTR的存在也对端粒酶功能至关重要,影响其稳定性与突变,改变体内端粒长度,通过改变端粒完整性或结合因子的末端结合位点,使细胞分裂到后期死亡。hTRT/hEST2是hTR依赖的DNA聚合酶,而hTERT是端粒合成的主要限速成分^[16],临床上多以hTERT作为肿瘤治疗的靶点。

2 端粒长度的变化机制及影响因素

2.1 端粒长度变化机制

Kakuos等^[17]通过对恒河猴和其他非人类的灵长类动物做实验,发现其端粒长度至少为23 kb,而在人胃中发现小于10 kb的端粒存在,说明同一祖先的不同物种之间端粒长度存在差异。也有实验表明来自同一物种不同个体,不同组织虽然不具有物种特异性,却有一定的相似性。例如A与B是来自同一个体的不同组织,A中的端粒长度大于B;那么在同一物种不同个体中的A与B比较,出现A中端粒长度大于B的比率大,但不保证一定出现。日前,已有科学家通过实验验证,雄性动物中的端粒长度普遍比同种雌性动物的短^[18],这可以从分子水平上解释,在身体健康状态相似,同等饥饿的条件下,女性存活时间大于男性,亦解释女性寿命普遍长于男性。

端粒酶的活性不能使端粒的长度无限延长,当达到自身稳态时,它就会在此值上下浮动。目前科学家提出端粒长度的变化机制:一类是依赖端粒酶活性,如生殖细胞、成体干细胞、胚胎干细胞^[19];另一类是端粒重组,如淋巴细胞和胃黏膜细胞中有少量甚至没有端粒,却具有很长的寿命^[20]。曾思聪等^[21]研究表明在人类胚胎早期发育过程中,前期端粒长度的维持以重组为主要方式;发育后期端粒酶活性维持端粒在干细胞向各个胚层发育时的长度。

2.2 影响端粒长度的因素

端粒长度变化影响了端粒的结构和功能,端粒结构和功能异常会导致很多疾病的产生。因此了解影响端粒长度的因素对预防和治疗各种疾病

尤为重要。

氧化应激可以引起端粒长度的变化,在大多数细胞中,氧化应激可以使端粒缩短,长久的氧化应激在肝病及肝癌形成过程中起重要作用。为了抵抗氧化应激微环境的影响,可适当使用抗氧化剂。在正常体细胞中,抗氧化剂维持端粒酶的活性,防止端粒缩短,延缓细胞衰老;而在癌细胞中,抗氧化剂却抑制端粒酶的活性,促进端粒缩短,加速癌细胞的衰亡^[22]。此外 Masayuki 等^[23]研究发现在胚胎发育过程中父亲精子中的端粒酶活性高,作用大,母亲相对较弱,同时发现子代端粒长度与父亲的年龄有关。

Shinobu Ukmori 等^[24]通过对粟酒裂殖酵母的研究发现,消除 TRT1⁺会使端粒长度缩短,消除 POT1⁺会造成端粒长度迅速的缺失,同时发现 POT1 (POT1 与大多数端粒末端的单链 DNA 相连)和 Rgh1 发生双突变会产生致死因子,而 TOT1 和 Rgh1 双突变不会产生致死因子。不但阐明了基因间的相互影响,也为诸多肿瘤疾病的治疗提供了理论参考依据。Harutake Yamazaki 等^[25]对裂殖酵母研究表明,Ccq1 蛋白发生突变(丙氨酸被 93 位的苏氨酸所替代)使端粒酶供给不足导致端粒长度减小,但如果直接对 Ccq1 蛋白中 93 位处的苏氨酸磷酸化却可以促进端粒的延伸。同时 Zhong Y 等^[26]实验发现 TPP1 磷酸化可以延长端粒长度。研究证实酵母端粒结合蛋白 Rap1p 与端粒长度成负相关。人与其相对的蛋白是 TRF1 和 TRF2,但二者机制不同^[27]:TRF1 的表达使端粒酶有效结合端粒数量下降,而 TRF2 的表达则导致端粒酶降解。

有相关报道指出,Pb 对 DNA 有损害作用,中国科学院生态环境研究中心生物技术实验室也采用酿酒酵母做过相关的实验^[28],通过测定酿酒酵母细胞活力、酿酒酵母细胞端粒长度、端粒酶活性以及端粒结合蛋白 Rap1p 浓度等相关数据,表明 Pb 与端粒结合 Rap1p 的巯基和胺基相互作用,使端粒结合蛋白 Rap1p 的正常结构被干扰不能被端粒正常识别,降低其保护作用。Se 和 Pb 有一定的拮抗作用,可以形成蛋白复合物或者是铅的结合位点发生转移,从而破坏了细胞对铅的吸收和积累;Se 对 Pb 产生的自由基有一定的清除作用,所以广大女性应减少彩妆的使用,减少 Pb 毒害,适量补充 Se 元素,延缓衰老。

3 端粒酶在医学上的研究

3.1 端粒酶与肿瘤的相关性

正常体细胞没有端粒酶活性,但永生化细胞系和超过 85% 的肿瘤细胞显示端粒酶活性,以防止端粒逐渐缩短。已发现端粒酶的激活存在于人类各种肿瘤和肿瘤衍生的细胞系中,Kheirollahi M 等^[29]对 50 例患者进行端粒酶活性的检测,其中包括 26 例脑膜瘤和星形细胞瘤患者,结果显示,脑组织中端粒酶活性呈阳性的有 39 例(39/50=65%);同时单样本 *t* 检验表明,端粒酶活性在完全脑膜瘤、星形细胞瘤中的影响是显著的($P < 0.001$)。此外,I 级脑膜瘤和低级别的星形细胞瘤(I 和 II 级)明显表现出端粒酶活性,所以在脑肿瘤细胞中端粒酶的活性激活始于低级别的脑肿瘤细胞。Hsu C P 等^[30]对 79 例非小细胞肺癌标本的 h-TERT 和相关基因进行检测(如 TRF1、TRF2 之间的相关性),发现端粒酶活性呈阴性的肿瘤细胞端粒限制性片段长度缩短的同时与 TRF1 和 TRF2 表达相关;而在具有端粒酶活性的肿瘤细胞中其长度变化仅与 TRF2 表达有关。近年来卵巢癌已成为威胁女性健康的常见肿瘤,此病在早期不易被发现,待确诊时往往已进入晚期,其 5 年的生存率是 25%~30%。不论是正常卵巢细胞,还是良性与恶性的肿瘤均有端粒酶活性的表达。恶性肿瘤细胞中端粒酶的活性高于正常细胞和良性卵巢肿瘤,并且端粒的长度与卵巢发病期有关,I 期恶性肿瘤的端粒长度 > II 期 > III 期^[31]。在某种情况下再生障碍性贫血与端粒 RNA 突变有关,也会导致先天性角化不良、骨髓增生异常肺纤维化。

3.2 肿瘤的诊断与治疗

85% 的肿瘤细胞存在端粒酶活性^[32],以端粒酶活性作为肿瘤诊断的靶标可增加肿瘤预知性。酶活性过度维持是诱发肿瘤的关键因素之一,国内外的一些研究人员设想通过对端粒和端粒酶的研究可能揭示癌症发生发展的机制,并设计基因诊断和基因治疗等方案。用 ELISA 定量、实时荧光定量检测妇科恶性肿瘤组织中的端粒酶活性,发现妇科恶性肿瘤组织中端粒酶的活性明显高于良性病变和正常组织。类似的结果也被发现在普通脑膜瘤、急性髓性白血病、膀胱癌肿瘤、乳腺癌等恶性肿瘤患者中。目前,以肿瘤中被激活的端粒酶为靶点,研制出治疗室管膜细胞瘤的新药物,并已在分离得到的室管膜细胞瘤细胞中证实了其

功效。但并不是所有肿瘤都和端粒酶活性存在相关性,Zhang Y 等^[33]研究发现骨肉瘤(OS)细胞株利用端粒延长替代机制维持其长度,在此病治疗时利用抗端粒延长替代机制可能比抗端粒酶活性更有效。由于肿瘤组织多通过患者的诊断、治疗才能获得,直接取样对患者来说创伤性大,且治疗可能会影响组织的端粒长度,因此检测肿瘤组织端粒长度预测肿瘤发生风险的价值有限。如果采用肿瘤替代组织,如收集唾液、采取口腔细胞以及外周血,减少了其他人为因素对端粒长度的影响。然后通过定量 PCR、荧光原位杂交(FISH)等技术准确测量端粒的长度,以此来预测肿瘤的风险性。

3.3 最新研究发现

随着分子生物学发展步伐的加快,人们发现癌症致死的因素与端粒缺失密切相关,研究表明端粒的缺失可能存在4个因素:第一,在癌细胞中由于复制压力导致脆性位点的双链断裂频率上升;第二,端粒本身属于脆性位点;第三,端粒近端区易发生双链断裂;第四,癌细胞中染色体不能完成自我修复。端粒缩短使细胞衰老或死亡。

近几年在端粒研究方面取得了新的进展。2007年A-T科学公司研制出以端粒为靶标的TA-65营养补充片,其可以提高人的骨密度和免疫力,具有延缓衰老的作用,但如果过量服用却增加了致癌风险。2012年美国杜克大学基因组学与政策研究所对家庭暴力可能对儿童的DNA造成破坏并导致早衰进行研究,发现家庭暴力会使儿童染色体端粒缩短速度加快,与同龄人相比患心脏病的时间提前7~10年。同年芬兰研究人员发现,超负荷和高压力工作会使人体细胞中染色体端粒缩短,加快衰老。今年2月美国卡内基-梅隆大学发现人类的感冒与一种特定类型的白细胞CD8CD28-T细胞的端粒长度相关,研究指出该细胞端粒越短越容易患感冒。利用荧光定量PCR和实时定量PCR对不同人群进行端粒长度的测量,判断是否是易感人群,可提前采取感冒预防措施。

4 研究前景与展望

端粒缩短会造成DNA损伤、炎症和氧化应激等反应。无论是引起心血管疾病的危险因素或是常见的心血管疾病,如动脉粥样硬化、心脏衰竭、高血压,都呈现白细胞端粒缩短。尽管端粒长度并不满足作为人体衰老的唯一标志,但如果结合实际年龄却可以作为心脑血管老化的标志,这对

日后诊断心血管疾病提供参考依据。端粒酶与衰老的联系也逐渐成为人们关注的焦点,衰老的发生是由衰老细胞的逐渐累积而引起,具体表现为细胞停止生长、端粒酶活性降低和端粒功能异常,其中端粒功能异常主要包括端粒缩短、端粒DNA损伤、端粒结构异常。端粒酶活性激活,防止端粒在复制中不断缩短,使细胞寿命得以延长。但过度维持端粒酶活性会导致细胞永生化,发生肿瘤病变。在以端粒酶的酶活性为靶标研发新药时,应注意药物剂量。

端粒和端粒酶结构和功能的发现是分子生物学发展的又一里程碑,不仅揭示了对染色体的保护作用,而且合理准确地解释了“末端复制问题”。其作为影响人类衰老和癌变的因素之一,给未来抗衰老及肿瘤治疗等医学难题指明了方向,提高治愈机率。但对其研究仍存在盲区,利用基因克隆及测序技术查找相关功能基因、结合生物信息学预测其结构和功能、分析功能基因与端粒的相关性等方面仍有很多尚待发现的新突破。此外,shelterin复合体形成帽状结构对染色体的保护功能并不十分明确,可分别对6种蛋白进行敲除来研究其代谢途径,找出与其相关疾病的致病基因,利用药物基因组学研发特异性高、毒副作用低、药效好的药物,以期为医学研究作出重大的贡献,同时也为后续研究奠定理论基础。

参考文献(references):

- [1] CUI W, WYLIE D, ASLAM S, *et al.* Telomerase-immortalized sheep fibroblasts can be reprogrammed by nuclear transfer to undergo early development[J]. *Biology of Reproduction*, 2003, 69(1): 15-21.
- [2] ROYLEN N J, BERMUDEZA M, GRAVANI A, *et al.* Role of recombination in telomere length maintenance[J]. *Biochemical Society Transactions*, 2009, 37(Pt3): 589-595.
- [3] MARSH T C, VESENKA J, HENDERSON E. A new DNA nano-structure, the G-wire, imaged by scanning probe microscopy[J]. *Nucleic Acids Research*, 1995, 23(4): 696-700.
- [4] MARTINEZ P, BLASCO M A. Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2011, 11(3): 161-176.
- [5] NGUYENB N, EMOREL W. Mechanism of dominant negative telomerase function[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(19):3227-3233.
- [6] ZAKIAN V A. Telomeres beginning to understand the end[J]. *Science*, 1995, 270(5242): 1601-1607.
- [7] BAZAROV A V, HINES W C, MUKHOPADHYAY R, *et al.* Telomerase activation by cMyc in human mammary epithelial cells requires additional genomic changes[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(20): 3373-3378.
- [8] WICK M, ZUBOV D, HAGEN G. Genomic organization and promoter characterization of the gene encoding the human telomerase reverse transcriptase(hTERT)[J]. *Gene*, 1999, 232(1):

- 97-106.
- [9] DE L T. Shekterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres[J]. *Genes & Development*, 2005, 19(18): 2100-2110.
- [10] BIANCHI A, STANSEL R M, FAIRALL L, *et al.* TRF1 binds a bipartite telomeric site with extreme spatial flexibility[J]. *The EMBO Journal*, 1999, 18(20): 5735-5744.
- [11] BILAUD T, BRUN C, ANCELIN K, *et al.* Telomeric localization of TRF2, a novel human telobox protein[J]. *Nature Genetics*, 1997, 17(2): 236-239.
- [12] BROCCOLI D, CHONG L, OELMANN S, *et al.* Comparison of the human and mouse genes encoding the telomeric protein, TRF1: chromosomal localization, expression and conserved protein domains[J]. *Human Molecular Genetics*, 1997, 6(1): 69-76.
- [13] CHONG L, VAN S B, BROCCOLI D, *et al.* A human telomeric protein[J]. *Science*, 1995, 270(5242): 1663-1667.
- [14] PALM W, DE L T. How shelterin protects mammalian telomeres [J]. *Annual review of Genetics*, 2008, 42(10): 301-334.
- [15] GU P, MIN J N, WANG Y, *et al.* CTC1 deletion results in defective telomere replication, leading to catastrophic telomere loss and stem cell exhaustion[J]. *The EMBO Journal*, 2012, 31(10): 2309-2321.
- [16] MORRISOA A A, VINEYR R L, LADOMERY M R. The post-transcriptional roles of WTL, a multifunctional zinc-finger protein[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2008, 1785(1): 55-62.
- [17] SMOGORZEWSKA A, STEENSSEL V B, BIANCHI A, *et al.* Control of human telomere length by TRF1 and TRF2 [J]. *Molecular and Cell Biology*, 2000, 20(5): 1659-1668.
- [18] CHERIF H, TARRY J L, OZANNE S E, *et al.* Ageing and telomeres: a study into organ- and gender-specific telomere shortening[J]. *Nucleic Acids Research*, 2003, 31(5): 1576-1583.
- [19] 杨霞, 周颖, 卫莹, 等. 端粒、端粒酶及干细胞[J]. *中国妇女保健*(YANG Xia, ZHOU Ying, WEI Ying, *et al.* Telomere and telomerase and stem cells[J]. *Maternal and Child Health Care of China*), 2011, 26(33): 5264-5266.
- [20] MURAKAMIS, NAGANO H, OKUBO K, *et al.* Angiosarcoma of the breast: report of a case and its finding of MR1[J]. *Breast Cancer*, 2001, 8(3): 254-258.
- [21] 曾思聪, 周葑, 卢光琇. 人类早期胚胎发育端粒维持初步研究[J]. *激光生物学报*(CUI Si-cong, ZHOU Di, LU Guang-xiu. Telomere maintenance in human early embryogenesis study[J]. *Acta Laser Biology Sinica*), 2011, 20(2): 203-206.
- [22] 胡梦瑶, 隋宜伦, 谢飞舟, 等. 端粒-端粒酶系统与氧化还原微环境[J]. *生物物理学报*(HU Meng-yao, SUI Yi-lun, XIE Fei-zhou, *et al.* Telomere-telomerase system and cellular redox microenvironment [J]. *Acta Biophysica Sinica*), 2012, 28(5): 411-421.
- [23] KIMURA M, LYNN F, CHERKAS, *et al.* Offspring's leukocyte telomere length, paternal age and telomere elongation in sperm[J]. *PLoS Genetics*, 2008, 4(2): e37.
- [24] UKIMORI S, KAWABATA N, SHIMADA H, *et al.* A double mutant between fission yeast telomerase and RecQ helicase is sensitive to thiabendazole and anti-microtubule drug[J]. *Bioscience Biotechnology Biochemistry*, 2012, 76(2): 264-269.
- [25] HARUTAKE Y, YASUKE T, FUYUKI I. Tel1^{ΔM} and Red3^{ΔM} phosphorylate the telomere protein Ccap1 to recruit telomerase and elongate telomeres in fission yeast[J]. *Genes & Development*, 2012, 26(3): 241-246.
- [26] ZHANG Y, CHEN L Y, HAN X, *et al.* Phosphorylation of TPP1 regulates cell cycle-dependent telomerase recruitment[J]. *Proceeding of the national academy of sciences of the United States of America*, 2013, 110(14): 5457-5462.
- [27] MILLER A S, BALAKRISHNAN L, BUNCHEER N A, *et al.* Telomere proteins POT1, TRF1 and TRF2 augment long-patch base excision repair *in vitro*[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(5): 998-1007.
- [28] 崔清华, 唐家骏, 黄有国. 铅和硒对端粒长度端粒酶及端粒结合蛋白的影响[J]. *生物化学与生物物理学报*(CUI Qing-hua, TANG Jia-jun, HUANG You-guo. Effects of lead and selenium on telomere binding protein Rap1p, telomerase and telomeric DNA in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*), 2002, 34(12): 240-244.
- [29] KHEIROLLAHI M, MEHRAZIN M, KAMALIAN N, *et al.* Telomerase activity in human brain tumors: astrocytoma and meningioma[J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2013, 33(4): 569-574.
- [30] HSU C P, KO J L, SHAI S E, *et al.* Modulation of telomere shelterin by TRF1 and TRF2 interacts with telomerase to maintain the telomere length in non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2007, 58(3): 310-316.
- [31] KIYOZUKA Y, YANAMOTO D, YANG J, *et al.* Correlation of chemosensitivity to anticancer drugs and telomere length, telomerase RNA expression in human ovarian cancer cells[J]. *Anticancer Research*, 2000, 20(1A): 203-212.
- [32] SHAY J W, GZADAR A F. Telomerase in the early detection of cancer[J]. *Journal of Clinical Pathology*, 1997, 50(2): 106-109.
- [33] ZHANG Y, CAIL L, WEI R X, *et al.* Different expression of alternative lengthening of telomere (ALT)-associated proteins/mRNAs in osteosarcoma cell lines[J]. *Oncology Letter*, 2011, 2(6): 1327-1332.

(上接第 245 页)

- [20] 林庆芳, 邱威. 应用 ROC 曲线评价脐血平均红细胞体积对 α 地中海贫血的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志* (LIN Qing-fang, QIU Wei. Application of ROC curve in the evaluation of umbilical cord blood mean corpuscular volume of alpha thalassemia[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*), 2010, 31(9): 1006-1007.
- [21] 陈素琴, 李洪义, 陈争, 等. 中国人 α 珠蛋白基因- $\alpha 3.7$ 缺失亚型的研究[J]. *遗传* (CHEN Su-qin, LI Hong-yi, CHEN Zheng *et al.* Detection and analysis of the sub-types of $-\alpha 3.7$ in Chinese[J]. *Hereditas*), 2003, 25(6): 649-651.
- [22] 张力, 区小冰, 余一平. 广东地区中间型 β 地中海贫血的基因分析[J]. *中国当代儿科杂志* (ZHANG Li, OU Xiao-bin, YU Yi-ping. Intermediate β thalassemia gene analysis of Guangdong[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2007, 9(4): 358-360.
- [23] HUANG H, XU L, LIN N, *et al.* Molecular spectrum of β -Thalassemia in Fujian province, Southeastern China[J]. *Hemoglobin*, 2013, 37(4): 343-350.
- [24] 李莉艳, 李强, 宋兰林, 等. MCV、MCH 和血红蛋白 A2 检测在地中海贫血筛查中的价值[J]. *中华妇产科杂志* (LI Li-yan, LI Qiang, SONG Lan-lin, *et al.* MCV, MCH and hemoglobin A2 detection value in screening of thalassemia[J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2012, 47(2): 96-100.