

四会市 琢和 茁地中海贫血的分子流行病学调查

谭金荣¹ 谭文军² 袁建英¹ 袁秋华² 袁丽云³ 袁世奇² 袁雄武¹ 袁莉艳² 袁汝乔¹ 袁湘民² 四会市妇幼保健院袁广东 四会 526200 第一军医大学医学遗传学教研室袁广东 广州 510515 四会市人民医院袁广东 四会 526200 冤

摘要目的 调查广东省四会市人群中 琢和 茁地中海贫血(地贫)的人群发生率和突变基因构成比遥方法 采集四会市 1007 例新生儿脐带血和 1524 例婚检成人的外周静脉血袁并进行 琢和 茁地贫的分子流行病学调查遥琢地贫初筛的诊断标准为 琢HbBart's 阳性茁地贫的表型诊断标准为 琢平均红细胞体积(MCV)<80fl 和 HbA₂逸3.5%遥对 琢和 茁地贫表型阳性样品进一步进行 琢和 茁珠蛋白基因型的 DNA 分析袁对表型阳性而未查出中国人已知突变基因型的样品进行 茁珠蛋白基因 DNA 序列测定遥此外袁所有脐带血样品均进行 2 种静止型 琢地贫基因渊琢⁷和 -琢²冤的筛查遥结果 1007 例脐带血样品中检出 110 例 琢地贫基因携带者袁 3 例 HbH 病和 1 例 Bart's 水肿胎袁人群中 琢地贫基因携带率 11.72% 渊118/1007 冤遥人群中检出 3 种缺失型 琢地贫基因袁其构成比依次为 53.4% 渊琢^{SEA}冤34.7% 渊琢⁷冤和 11.9% 渊琢²冤遥1524 例成人外周静脉血样品中检出 茁地贫携带者 59 例袁所有样品均确定了基因型袁检出 7 种突变类型袁人群中 茁地贫基因携带率为 3.87% 渊59/1524 冤遥在 59 例 茁地贫携带者中袁有 11 例 茁阳性样品的 18.64% 冤茁地贫复合 琢地贫病例袁人群检出率为 0.72% 渊11/1524 冤遥该地区 3 种最常见的突变 -茁CD41-42 渊CTTT 冤移码突变袁茁VS-2-654 渊C T 冤剪接突变和 茁28 渊A G 冤转录突变占突变基因的 84.75%遥此外袁我们还首次在中国人中报告了一种 茁珠蛋白基因启动子 -90 渊C T 冤突变遥结论 本研究阐述了四会市 琢和 茁地贫的人群发生率和详细的基因突变谱遥

关键词 地中海贫血 / 流行病学 / 基因频率 / 突变

中图分类号 院R394 文献标识码 院 文章编号 院000-2588 渊2003 冤07-0716-04

Molecular epidemiological study of 琢 and 茁thalassemia in Sihui city

TAN Jin-rong¹, LI Wen-jun², MA Jian-ying³, MO Qiu-hua², LI Li-yun⁴, JI A Shi-qi², LAO Xiong-wu³, LI Li-yan², HE Ru-qiao¹, XU Xiang-min²

¹Women and Children's Hospital of Sihui, Sihui 526200, China; ²Department of Medical Genetics, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China; ³People's Hospital of Sihui, Sihui 526200, China

Abstract: Objective To investigate 琢 and 茁thalassemia (琢 and 茁thal) gene frequencies and gene mutations spectrum in the population of Sihui City. Methods The umbilical cord blood samples from 1007 neonates and peripheral blood samples from 1524 apparently healthy adults for pre-marriage health check in Sihui city were collected for molecular epidemiologic study of 琢 and 茁thal respectively. The diagnostic standard for 琢thal was the presence of HbBart's, and that for 茁thal was both the decrease of mean corpuscular volume (MCV < 80 fl) and the increase of HbA₂ level (逸 3.5%). The samples of identified subjects with positive 琢 genotype were further examined with PCR-based DNA analysis for determining the 琢 or 茁 globin gene genotype, while those from subjects with positive 茁 genotype but without mutations known to Chinese subjects were subjected to DNA sequence analysis of 茁 globin gene. In addition, the 琢thal alleles, 琢⁷ and 琢², were examined in all umbilical cord blood samples. Results and Conclusion Of all the 1007 umbilical cord blood samples, 110 were identified as from 琢thal gene carriers, 3 from patients HbH disease and 1 from patients with hydrops fetalis, which meant an 琢thal gene frequency of 11.72% (118/1007). Three types of 琢 gene deletion were identified in this cohort, with the frequency of 53.4% (琢^{SEA}), 34.7% (-琢⁷) and 11.9% (-琢²) respectively. By examining the peripheral venous blood samples from the 1524 healthy adult subjects, 59 subjects were found to be 茁thal gene carriers with a rate of 3.87% (59/1524), whose genotypes were determined and from whom 7 茁thal mutations were identified. Of these 59 茁thal gene carriers, 11 were diagnosed as having heterozygotes compound for 茁 and 琢thal genes with the deletion of the -90 渊C T 冤 in 7 cases and 琢⁷ in 4 cases respectively, showing

an incidence of 0.72% (11/1524). The three commonest point mutations, 茁CD41-42 (-CTTT) frameshift mutation, 茁VS2-654 (C T) aberrant splicing mutation and 茁28 (A G) transcription mutation occurred with a total frequency of 84.75% among subjects with 茁thal allele mutations. In addition, a novel mutation, 茁 globin gene promoter -90 (C T) allele was detected for the first time in Chinese subjects. Key words: thalassemia/epidemiology; gene frequency; mutation

异二位作者对本研究的贡献相同

收稿日期 院2003-04-25

基金项目 院广东省科委和广东省卫生厅联合攻关重大课题基金 (99B06704G)

Supported by the Joint Sponsorship of Guangdong Provincial Science and Technology Committee and Guangdong Provincial Health Bureau (99B06704G)

通信作者 院袁湘民教授 袁硕士生导师 袁-mail: gzxuxm@pub.guangzhou.gd.cn

琢和 茁地中海贫血是我国南方最常见且危害最严重的人类遗传病之一。该病的重症型为致死性疾病，在高发区会对人口质量构成严重威胁。由于目前缺乏对重型地贫的有效治疗方法，因此在人群中实施遗传筛查预防计划，通过产前诊断淘汰受累胎儿是世界上公认的首选对策。广东省是我国南方的最主要的地贫高发区之一，地贫是本地区预防出生缺陷的重点对象。本研究以广东省实施地贫预防研究的示范现场——四会市人群为对象，通过对该市户籍人口的抽样调查，旨在初步掌握当地人群中琢和茁地贫的基因频率、突变类型及其分布的流行病学资料，为在该地区制订有效可行的人群地贫预防计划奠定基础。另外，由于四会市为广东省现时期经济发展欠发达的一典型县级地区，本研究可望为在广东省和我国南方更大范围的地贫高发区开展大人群流行病学调查和预防工作提供有价值的参考。

1 材料与方法

1.1 样品采集

以整群抽样的方法于 2000 年 11 月 5 日至 2002 年 1 月 12 日采集四会市人民医院出生的新生儿脐带血样本共 1007 例，男 614 例，女 393 例。采集在四会市妇幼保健院婚检人群的成人外周静脉血样本 1524 例，男 762 例，女 762 例。年龄 20~48 岁。调查对象均为四会市户籍人口。新生儿脐血用于琢地贫调查，成人外周静脉血用于茁地贫调查。

1.2 调查策略

通过红细胞计数、血红蛋白电泳分析获得所有样品的表型资料。以脐带血 HbBart's 阳性作为琢地贫初筛指标，成人外周静脉血平均红细胞体积 (MCV) ≤ 80 fL 和 HbA₂ $\geq 3.5\%$ 为茁地贫阳性指征。

表型阳性的样品再做进一步的基因分析。1) 琢地贫表型阳性者鉴定中国人常见的 3 种缺失型基因 ($--^{SEA/}$, $-^{琢7/}$ 和 $-^{琢2/}$)。未检出这 3 种基因的表型阳性样品再分析其他少见类型的已知突变。此外，由于静止型琢地贫的血液学表型可为阴性，为获得人群中 $-^{琢7/}$ 和 $-^{琢2/}$ 这二种静止型琢地贫的准确基因频率，所有脐血样品均进行 $-^{琢7/}$ 和 $-^{琢2/}$ 琢地贫缺失基因分析。2) 茁地贫表型阳性者鉴定中国人常见类型茁珠蛋白基因点突变。对于未查出已知突变的阳性样品进一步进行基因的 DNA 序列分析。此外，为调查人群中琢地贫复合茁地贫的发生率，对所有茁地贫阳性样品同时分析中国人常见的 4 种琢地贫基因 ($--^{SEA/}$, $-^{琢7/}$, $-^{琢2/}$ 和 $-^{琢S/}$)。

1.3 血液学表型分析

红细胞参数采用日本 Sysmex 公司 F800 型血球分析系统进行检测。血红蛋白电泳及 Hb 区带定量分析采

用美国 Helena 公司生产的快速自动电泳分析系统 (SPIFE) 测 HbA₂ 处于临界值时，用微柱定量法进一步验证。

1.4 基因型分析

1.4.1 DNA 制备 按标准酚-氯仿抽提法从白细胞中提取基因组 DNA，-20℃ 保存待用。

1.4.2 分子诊断 用 gap-PCR 分析 3 种缺失型琢地贫基因 ($--^{SEA/}$, $-^{琢7/}$ 和 $-^{琢2/}$)。用 PCR 结合反向点杂交 (RDB) 技术检测 18 种茁地贫点突变和 4 种琢地贫点突变。茁地贫表型阳性未检出已知突变的样品则进一步用 PCR-DNA 直接测序法进行全长茁珠蛋白基因分析。

2 结果

2.1 琢和茁地贫的发生率

在 1007 例脐带血样品中，4 例 Hb Bart's 表型阳性者均确定了相应的琢地贫基因型。而在 HbBart's 阴性的样品中共检出 50 例静止型琢地贫基因携带者。共有 114 例样品确定了琢地贫基因型。基因携带者 110 例，血红蛋白 H 病 3 例，Bart's 水肿胎 1 例。因此，该市人群中琢地贫的携带率为 11.72% (118/1007)。

1524 例成人外周静脉血样品中，共检出茁地贫基因携带者 59 例，基因携带率为 3.87%。在 59 例茁地贫阳性样品中，检出 11 例 (18.64%)，其中 $--^{SEA/}$ 7 例， $-^{琢7/}$ 4 例。琢地贫复合茁地贫病例检出率为 0.72% (11/1524)。

2.2 琢地贫基因的突变类型及其构成比

114 例确定了琢地贫基因型的样品中，查出基因型为 $--^{SEA/}$ 琢的样品 58 例， $-^{琢7/}$ 琢 38 例， $-^{琢2/}$ 琢 14 例， $-^{SEA/}$ - $-^{琢7/}$ 3 例， $-^{SEA/}$ - $-^{琢2/}$ 1 例。共检出 3 种常见类型琢地贫等位基因，分别是 $--^{SEA/}$ 63 个， $-^{琢7/}$ 41 个， $-^{琢2/}$ 14 个。其基因频率和构成比见表 1。

表 1 四会市人群抽样调查琢地贫的基因频率及其构成比 (n=1007)

Tab.1 琢thalassemia allele frequency and their constitution in Sihui city based on the survey of the chosen cohort (n=1007)

Types of mutation	Number of allele	Phoro-rate (%)	Genefrequency	Constitution (%)
$--^{SEA/}$	63	6.26	0.0313	53.4
$-^{琢7/}$	41	4.07	0.0204	34.7
$-^{琢2/}$	14	1.39	0.0069	11.9
Total	118	11.72	0.0586	100.0

2.3 茁地贫基因的突变类型及其构成比

经血液学参数和血红蛋白电泳分析检出的 59 例茁地贫阳性样品中，有 58 例通过常见突变分析被确

定了 茁地贫突变基因型袁另 1 例通过 茁珠蛋白基因全长 DNA 序列分析袁发现其为一种中国人中未见报道的新突变要茁珠蛋白基因启动子-90 渊 T 突变遥在该地区共发现 7 种 茁地贫基因突变类型袁同广东省其它地区报道的类似袁而且 3 种最常见的基因-茁CD41-42(-CTTT) 移码突变袁茁VS-2-654(C T) 剪接突变和 茁28 (A G) 转录突变占突变基因的 84.75%遥袁该市与广州市^[10]和珠海市^[11]的调查结果的比较见表 2 遥

表 2 四会珠海莞州人群中 茁地贫的基因突变类型及其构成比 (n=1524)

Tab.2 茁thal mutation spectrum and its constitution in the 3 cities (n=1524)

Types of mutation	Sihui		Guangzhou		Zhuhai	
	n	%	n	%	n	%
CD41/42(-CTT)	27	45.76	184	40.7	87	41.0
IVS-2-654(C T)	12	20.34	100	22.1	36	17.0
-28(A G)	11	18.65	67	14.8	37	17.4
CD17(A T)	4	6.78	41	9.1	19	9.0
CD26(G A)	2	3.39	11	2.4	5	2.4
-29(A G)	2	3.39	10	2.2	8	3.8
-90(C T)	1	1.69	0	0.0	0	0.0
IVS-1-1(G T)	0	0.00	3	0.7	0	0.0
CD71-72(+A)	0	0.00	15	3.3	10	4.7
CD27-28(+C)	0	0.00	4	0.9	0	0.0
CD43(G T)	0	0.00	9	2.0	3	1.4
CD14-15(+G)	0	0.00	2	0.5	2	0.9
CD31(-C)	0	0.00	0	0.0	1	0.5
CD37(G A)	0	0.00	1	0.2	0	0.0
Unknown	0	0.00	5	1.1	4	1.9
Total	59	100	452	100	212	100

3 讨论

本研究发现袁四会市人群中 琢和 茁地贫携带率分别是 11.72%和 3.87%袁地贫总携带率为 15.59%遥在 琢地贫的三种缺失型突变基因中袁^{SEA}的基因携带率为 6.26%袁构成比为 53.4%遥两种静止型 琢地贫基因(-琢⁷/琢⁷)的携带率合计为 5.46%袁构成比为 46.6%遥

四会市人口 40.1 万袁人口出生率约为 13.0‰袁因此年出生人数约 5200 人袁根据当地的人口出生数据及本文的调查结果袁四会市每年预期出生的 Bart's 水肿胎尧血红蛋白 H 病的和重症 茁地贫患儿的数目分别是 5 尧和 2 人(合计 12 人)袁即由地贫所致的出生缺陷发生率约为 2.31‰(12/5200)遥而每年涉及的夫妻双方均为地贫携带者的高风险家庭约为重症地贫患儿的 4 倍(48 个)袁这对于一个只有 40 万人口的行政县而言袁是值得重视的人口出生缺陷课题遥建立可向当地人民群众提供遗传筛查和产前诊断的服务体系袁是实现预防该地区 琢和 茁地贫重症患儿出生的基础工作遥在这一流行病学调查基础上袁四会市正在计划实施全城乡人口的人群预防计划袁在过去 2 年

的工作中袁已筛查孕检夫妇和婚检青年 6163 例袁并 完成 12 例高风险夫妇的产前基因诊断遥以公共教育尧 人群筛查和产前诊断为主要内容的预防计划的实施 是本研究工作的延续遥

本研究提示袁在四会开展地贫的预防计划需重视 的一些问题院

渊一) 茁地贫的遗传咨询和诊断问题遥本研究在 1 007 例新生儿中筛出 3 例 HbH 病 (检出率为 0.30%)袁说明该病在该地区属高发遗传病遥HbH 病 是非致死性疾病袁但大多数 HbH 病会严重影响患者的 生存质量和 / 或有较严重的临床后果(如需输血治疗 等)遥尽管如此袁由于存在医学伦理上的问题袁通过 产前诊断来淘汰受累患儿的医学实践尚有困难袁这 需要社会尧医生和患者及其家庭共同提高对该病的 认识袁并在预防和临床实践中积累经验遥该地区人群 中的 HbH 病基因构成较为单一袁只有 2 种基因型 渊^{SEA}/-琢⁷和 -^{SEA}/-琢⁷)袁目前仅检测到 -^{SEA}/-琢⁷一种袁 而 -琢⁷/和 -琢⁷/琢地贫的血液学表型可为阴性袁故要 获得提供遗传咨询和临床诊断信息的基因型分析结 果袁在人群中开展针对这 2 种静止型 琢地贫基因的 分子筛查是必要的袁其技术基础为检测 -琢⁷/和 -琢⁷/ 琢地贫基因的 gap-PCR遥当然临床上 HbH 病的诊断 还可依靠血红蛋白电泳分析遥

渊二) 茁地贫复合 茁地贫病例的筛查问题遥本研究 在 59 例 茁地贫阳性样品中袁检出 11 例 (占阳性病例 的 18.64%)复合 琢地贫袁其中 茁地贫复合 -^{SEA}/ 7 例尧 茁地贫复合 -琢⁷/ 4 例袁检出率为 0.72%遥提示我们进 行 琢和 茁地贫的筛查时袁需注意这种复杂的情况袁特 别是对有 茁地贫表型阳性的携带者袁建议常规进行 琢地贫三种常见缺失型地贫基因的筛查袁在此基础上再 对其配偶进行相应的 琢或 茁地贫的筛查袁以确保高 风险夫妇检查的准确性和防止误尧漏诊发生遥

另外袁本研究在 2014 条染色体中共检出 118 个 琢地贫突变等位基因袁仅有 3 种缺失型突变渊^{SEA}/袁 -琢⁷/和 -琢⁷/)袁提示该地区的 琢地贫主要由缺失型 琢地贫基因引起袁在大样本调查基础上袁表型阳性的 样品被完全确诊的情况下袁未检出这三种常见突变以 外的任何其它 琢地贫突变的现象在本省其他地区和 广西高发区尚属少见袁提示本地区的 琢地贫基因的 遗传异质性相对较小遥本研究发现的 茁地贫基因突 变类型有 7 种袁其中包括 1 种首次在中国人中发现的 茁珠蛋白基因启动子-90 渊 T 突变袁新发现的发现 丰富了我国的地贫基因谱遥对该突变的功能研究发 现突变子部分抑制了 茁珠蛋白基因的表达袁茁⁺地 贫遥茁地贫突变基因的构成比同广东省其它地区类 似袁袁种最常见的突变-茁CD41-42(-CTTT) 移码突变袁 茁VS-2-654(C T) 剪接突变和 茁28(A G)转录突变

约占突变基因的 85% 遥本文获得的四会市人群中的琢和茁地贫基因突变频率和构成比的资料可为制订该地区地贫的预防计划提供有价值的参考遥

致谢院第一军医大学统计学教研室陈平雁教授为本课题流行病学调查的设计提出宝贵意见袁特此致谢遥

参考文献院

- 咱暂 全国血红蛋白病研究协作组. 20 省尧自治区 60 万人血红蛋白病调查咱暂中华医学杂志(Natl Med J Chia), 1983, 63(6): 382-5.
- 咱暂 Cao A, Galanello R, Rosatelli MC. Prenatal diagnosis and screening of the haemoglobinopathies 咱暂 Baillieres Clin Haematol, 1998, 11(1): 215-38.
- 咱暂 Yong KN, Wadsworth D, Langlois S, et al. Thalassemia carrier screening and prenatal diagnosis among the British Columbia (Canada) population of Chinese descent 咱暂 Clin Genet, 1999, 55(1): 20-5.
- 咱暂 Clarke GM, Higgins TN. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: review and update 咱暂 Clin Chem, 2000, 46(8Pt2): 1284-90.
- 咱暂 肖维威, 徐湘民, 刘忠英. 东南亚缺失型琢地中海贫血的聚合酶链反应快速诊断技术及产前诊断咱暂中华血液学杂志, 2000, 21(4): 192-4.
- Xiao WW, Xu XM, Liu ZY. Rapid detection of琢thalassemia of southeast asiandeleletion by polymerase chain reaction and its appli-

- cation to prenatal diagnosis 咱暂 Chin J Hematol, 2000, 21(4): 192-4.
- 咱暂 赵永忠, 钟梅, 刘忠英, 等. PCR 技术快速检测常见缺失型琢地中海贫血 -2 基因咱暂中华医学遗传学杂志, 2001, 18(3): 216-8.
- Zhao YZ, Zhong M, Liu ZY, et al. Rapid detection of the common alpha-thalassemia-2 determinants by PCR assay 咱暂 Chin J Med Genet, 2001, 18(3): 216-8.
- 咱暂 Zhang JZ, Xu XM, Ma WF, et al. A rapid reversed dot blot assay for all 18茁thalassemia mutations in Chinese population 咱暂 J Med Coll PLA, 1993, 8(3): 213-9.
- 咱暂 Chan V, Yam I, Chen FE, et al. A reversed dot-blot method for rapid detection of non-deletional alpha thalassaemia 咱暂 Br J Haematol, 1999, 104(3): 513-5.
- 咱暂 Xu X, Liao C, Liu Z, et al. Antenatal screening and fetal diagnosis of beta-thalassemia in a Chinese population: prevalence of the beta-thalassemia trait in the Guangzhou area of China 咱暂 Hum Genet, 1996, 98(2): 199-202.
- 咱0暂 周玉球, 徐湘民, 李文典, 等. 茁地中海贫血患者的婚前筛查及产前诊断咱暂中华妇产科杂志(Chin J Obstet Gynecol), 1998, 32(2): 109-10.
- 咱1暂 Liu TC, Chiou SS, Lin SF, et al. Molecular basis and hematological characterization of Hb H disease in southeast Asia 咱暂 Am J Hematol, 1994, 45(4): 293-7.
- 咱2暂 Pappasotiriou I, Traeger-Synodinos J, Vlachou C, et al. Rapid and accurate quantitation of Hb Bart's and Hb H using weak cation exchange high performance liquid chromatography: correlation with the alpha-thalassemia genotype 咱暂 Hemoglobin, 1999, 23(3): 203-11.

渊上接 715 页冤

表达显著高于转移的原位癌组织遥上述结果提示袁 KAI1/CD82 表达与大肠癌的演进及转移存在反相关袁即 KAI1/CD82 具有抑制大肠癌转移的作用遥

参考文献院

- 咱暂 Friess H, Guo XZ, Tempia Caliera AA, et al. Differential expression of metastasis-associated genes in papilla of Vater and pancreatic cancer correlates with disease stage 咱暂 J Clin Oncol, 2001, 19(9): 2422-32.
- 咱暂 Dong JT, Isaacs WB, Barrett JC, et al. Genomic organization of the human KAI1 metastasis suppressor gene 咱暂 Genomics, 1997, 41(1): 25-32.
- 咱暂 Bouras T, Frauman AG. Expression of the prostate cancer metastasis suppressor gene KAI1 in primary prostate cancers: a biphasic relationship with tumour grade 咱暂 Pathol, 1999, 188(4): 382-8.
- 咱暂 Ueda T, Ichikawa T, Tamaru J, et al. Expression of the KAI1 protein in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer 咱暂 Am J Pathol, 1996, 149(5): 1435-40.
- 咱暂 Higashiyama M, Kodama K, Yokouchi H, et al. KAI1/CD82 expression in non-small cell lung carcinoma is a novel, favorable prognostic factor: an immunohistochemical analysis 咱暂 Cancer, 1998, 83(3): 466-74.
- 咱暂 Dong JT, Lamb PW, Rinker-Schaeffer CW, et al. KAI1, a metastasis suppressor gene for prostate cancer on human chromosome 11p11.2

- 咱暂 Science, 1995, 268(5212): 884-6.
- 咱暂 Yang X, Wei LL, Tang C, et al. Overexpression of KAI1 suppresses in vitro invasiveness and in vivo metastasis in breast cancer cells 咱暂 Cancer Res, 2001, 61(13): 5284-8.
- 咱暂 Geradts J, Maynard R, Birrer MJ, et al. Frequent loss of KAI1 expression in squamous and lymphoid neoplasms. An immunohistochemical study of archival tissues 咱暂 Am J Pathol, 1999, 154(6): 1665-71.
- 咱暂 Guo XZ, Friess H, Maurer C, et al. KAI1 is unchanged in metastatic and non-metastatic esophageal and gastric cancers 咱暂 Cancer Res, 1998, 58(4): 753-8.
- 咱0暂 Maurer CA, Graber HU, Friess H, et al. Reduced expression of the metastasis suppressor gene KAI1 in advanced colon cancer and its metastases 咱暂 Surgery, 1999, 126(5): 869-80.
- 咱1暂 Takaoka A, Hinoda Y, Satoh S, et al. Suppression of invasive properties of colon cancer cells by a metastasis suppressor KAI1 gene 咱暂 Oncogene, 1998, 16(11): 1443-53.
- 咱2暂 Lombardi DP, Geradts J, Foley JF, et al. Loss of KAI1 expression in the progression of colorectal cancer 咱暂 Cancer Res, 1999, 59(22): 5724-31.
- 咱3暂 小 青, 丁彦青, 高雪芹, 等. 肿瘤转移相关基因 cDNA 芯片的制备与应用 咱暂第一军医大学学报, 2002, 22(12): 1070-5.
- Sun Q, Ding YQ, Gao XQ, et al. Development and application of cDNA microarray of tumor metastasis-associated genes 咱暂 J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(12): 1070-5.