

DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2019.03.008

甲状腺乳头状癌 STR 基因座突变分析*

李璐¹ 刘晓龙¹ 张晗^{1,2} 刘奇^{2,3} 王业全^{2,3,△} 崔文^{2,3,△}

(¹ 济宁医学院附属医院 济宁 272029; ² 济宁医学院法医学与医学检验学院 济宁 272067;

³ 济宁医学院司法鉴定中心 济宁 272013)

摘要 目的 应用显微切割技术探讨甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)常染色体 STR 基因座的突变类型及突变规律,为 PTC 肿瘤组织在法医学组织身源鉴定中的应用提供理论基础。方法 收集 2011 年 1 月至 8 月济宁医学院附属医院 41 例 PTC 患者的甲状腺手术切除组织,制作冰冻切片,应用激光捕获显微切割技术分离肿瘤细胞与肿瘤旁正常间质细胞,分别提取两种细胞的 DNA,采用华夏白金 PCR 试剂盒及 Goldeneye 20A 试剂盒对上述样本进行 PCR 扩增,扩增产物进行电泳和基因分型,最后对比分析肿瘤细胞与正常间质细胞 STR 分型结果。结果 41 例标本中有 15 例发生 STR 基因座突变(共计 22 个),分别为:增加等位基因(1 个)、新等位基因的出现(7 个)、杂合性完全丢失(3 个)以及杂合性部分丢失(11 个)。vWA、D16S539、D8S1179、D21S11、D5S818、D13S317、D10S1248 和 D1S1656 基因座均未发现突变。结论 PTC 肿瘤组织存在 STR 基因座突变,在应用 PTC 肿瘤组织的实际检案中需谨慎;本研究筛选出的 8 个未发生突变的 STR 基因座可作为 PTC 肿瘤组织身源鉴定的备选基因座。

关键词 甲状腺乳头状癌;短串联重复序列;激光捕获显微切割技术;基因突变

中图分类号:DF795.2 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2019)06-185-05

The analysis of the autosomal STR mutation in papillary thyroid cancer

LI Lu¹ LIU Xiaolong¹ ZHANG Han^{1,2} LIU Qi^{2,3} WANG Yequan^{2,3,△} CUI Wen^{2,3,△}

(¹ Affiliated Hospital of Jining Medical University Jining 272029, China;

² Institute of Forensic Medicine and Laboratory Medicine Jining Medical University Jining 272067, China;

³ Forensic Science Center of Jining Medical University Jining 272013, China)

Abstract: Objective To explore the types and rule of autosomal STR mutation in papillary thyroid cancer tumor and to provide theoretical basis for the forensic origin identification of tumor tissue. **Methods** 41 surgically removed papillary thyroid cancer (PTC) specimens were collected from affiliated hospital of Jining Medical University during January to August in 2011. Making frozen sections and using laser capture microdissection to separate PTC tumor cells from normal stromal cells of adjacent normal tissues DNA which was extracted from those cells was amplified using Goldeneye 20A amplification system and Huaxia Platinum amplification system. Electrophoresis of PCR products were carried out on ABI 3500 Genetic Analyzer. To obtain STR genotype of tumor cells and normal stromal cells the data was analyzed by GeneMapper ID-X software. Record the locus and type of STR mutation. **Results** STR alterations were detected in 15 specimens from 41 PTC specimens (totaling 22 times). We observed four types of variation between tumor cells and normal stromal cells: occurrence of an additional allele (1 time), occurrence of a new allele instead of that found in normal tissue (7 times), complete loss of one allele (LOH, 3 times) and partial loss of one allele (pLOH, 11 times). No STR mutation was found in vWA, D16S539, D8S1179, D21S11, D5S818, D13S317, D10S1248 and D1S1656. **Conclusion** STR mutation was found in PTC. Great care should be taken in the evaluation of the DNA typing results obtained from malignant tissues of PTC. The study finds 8 autosomal STRs without STR mutation which can be used as alterna-

* [基金项目] 济宁医学院教师科研扶持项目 (JY2017FY001, JYFC2018FY004); 国家级大学生创新创业训练计划项目 (201610443028)

△ [通信作者] 王业全, E-mail: wangyequan1103@163.com; 崔文, E-mail: cuiwenmd@163.com

tive loci in individual identification of PTC and guide further study in a large sample.

Keywords: Papillary thyroid cancer (PTC); Short tandem repeat (STR); Laser capture microdissection; Genetic mutation

短串联重复序列(short tandem repeats ,STR)是由 2 ~ 6 个核苷酸为单位重复串联形成的长度小于 400 bp 的基因片段 ,不同个体重复次数的差异形成了 STR 基因座的高度遗传多态性^[1-2]。同时 ,因其分布广泛、等位基因片段短、扩增及分型方法简单易行等优点已成为目前国际法医学界最常用的遗传标记^[1]。

法医学鉴定工作中经常遇到一类特殊案件:活检或手术切除的肿瘤组织成为唯一的参照样本。然而突变是肿瘤的重要分子标志 ,STR 基因座突变使肿瘤组织的基因型不能很好地代表该肿瘤来源个体的基因型 ,也使肿瘤组织参与的案件成为法医学鉴定的难点。

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤 ,发病率居全身恶性肿瘤第五位 ,已成为增长速度最快的恶性肿瘤^[3]。甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer ,PTC) 是甲状腺癌最常见的病理亚型 ,约占 60% ~ 70%^[4-6]。本文选区鲁西南这一 PTC 高发地区 ,应用显微切割技术分析 PTC 肿瘤组织 STR 基因座的突变类型及规律 ,认识 PTC 肿瘤组织 STR 基因座突变的客观存在 ,从而筛选出较为稳定的 STR 基因座 ,以便于 PTC 肿瘤组织这类特殊检材在法医学鉴定工作中的应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集济宁医学院附属医院 2011 年 1 月至 8 月期间经术后病理确诊 PTC 且未经放化疗治疗的 41 例患者的甲状腺肿瘤组织。组织取材后置于 - 80℃ 冰箱冷冻保存。

1.2 仪器与试剂

CM1850 型冰冻切片(Leica 公司 ,德国);激光捕获显微切割系统(MMI 公司 ,瑞士);9700 型 PCR 扩增仪(AB 公司 ,美国);ABI3500 型遗传分析仪(AB 公司 ,美国);GeneMapperID-X 分析软件(AB 公司 ,美国);华夏白金 PCR 试剂盒(AB 公司 ,美国)和 Goldeneye DNA 身份鉴定系统 20A 试剂盒(基点认知公司 ,中国) ,除性别基因座外两试剂盒共有 19 个相同的 STR 基因座: D19S433、

D5S818、D21S11、D18S51、D3S1358、D13S317、D7S820、D16S539、CSF1PO、vWA、D8S1179、TPOX、TH01、D2S1338、FGA、Penta E、Penta D、D6S1043、D12S391。

1.3 实验方法

1.3.1 组织切片染色和激光捕获显微切割 将组织标本 8μm 连续切冰冻切片 4 ~ 6 片贴附于 MMI 显微切割专用覆膜载玻片(MMI 公司 ,瑞士)上;将载玻片置于丙酮中固定 1min 后浸入苏木素染液染核 2min ,1% 盐酸酒精分化、1% 氨水反蓝;伊红染色 40s ,每一步间用蒸馏水冲洗 30s;经梯度酒精脱水;入二甲苯中透明;通风橱晾干后立即进行显微切割。在 MMI 激光捕获显微切割系统视野中分别切割收集肿瘤细胞及癌旁正常间质细胞约 5×10^4 个。

1.3.2 STR 扩增及分型检测 Chelex-400 法提取 PTC 肿瘤细胞和癌旁正常间质细胞的 DNA。采用重复实验和两种试剂盒相互验证的方法扩增上述所提取的 DNA ,扩增体系和反应条件参照相关试剂盒说明书进行。应用 ABI 3500 型自动遗传分析仪对扩增产物进行电泳 ,然后使用 GeneMapper ID-X 分析软件进行 STR 分型。

1.4 统计学方法

应用 Hardy-Weinberg 平衡软件对 23 个 STR 基因座进行吻合度检验。采用计数法统计各种突变类型的突变率 ,应用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析 ,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 激光捕获显微切割 PTC 细胞

A、B 分别是 PTC 肿瘤细胞经显微切割前后的对比图片(图 1)。

2.2 STR 分型结果验证

经验证 STR 分型结果一致且正确。两试剂盒中 7 个共有基因座的分型结果: D3S1358(15、16)、vWA(17、18)、D16S539(13)、CSF1PO(10)、TPOX(9、11)、D13S317(11、12)、D7S820(11、12)。

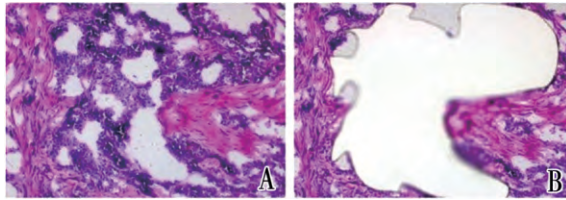


图 1 激光捕获显微切割 PTC 患者组织样本(×200)

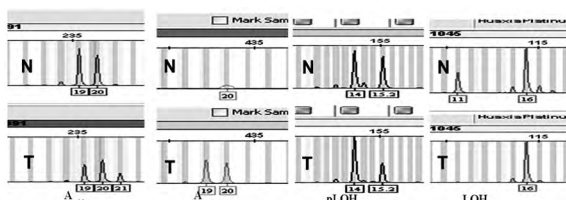
2.3 基因平衡(Hardy-Weinberg)吻合度验证结果
41 例患者各基因座基因型的观察值与期望值无显著差异($P > 0.05$),符合 Mendel 遗传规律。见表 1。

表 1 PTC 患者 23 个 STR 基因座 Hardy-Weinberg 吻合度测验分析表

基因座	χ^2	P	基因座	χ^2	P	基因座	χ^2	P
CSF1PO	1.634	0.197	D7S820	0.001	0.970	D19S433	3.784	0.07
D1S1656	0.879	0.348	D8S1179	0.161	0.688	D21S11	1.211	0.271
D2S441	2.092	0.138	D10S1248	0.006	0.938	D22S1045	2.196	0.138
D2S1338	0.007	0.932	D12S391	0.365	0.540	FGA	0.584	0.448
D3S1358	0.102	0.779	D13S317	0.002	0.961	Penta D	2.130	0.144
D5S818	1.796	0.180	D16S539	1.185	0.276	Penta E	0.005	0.943
D6S1043	0.186	0.733	D18S51	2.133	0.144	TH01	0.239	0.625
TPOX	0.636	0.425	vWA	0.345	0.557			

2.4 STR 突变类型

肿瘤细胞与癌旁正常间质细胞相比,出现了 4 种 STR 突变类型: A_{add} 、 A_{new} 、pLOH、LOH。见图 2。



注: A_{add} 增加等位基因; A_{new} 新等位基因; pLOH 部分杂合性丢失; LOH 完全杂合性丢失; N: 正常细胞; T: 肿瘤细胞

图 2 4 种 STR 突变类型

2.5 PTC 肿瘤细胞的不同突变类型的检出率
4 种突变类型中 pLOH 的检出率最高。见表 2。

表 2 4 种突变类型的突变检出率

突变类型	STR 突变率 (%)	95% CI
pLOH	11 (1.17)	1.86 ~ 0.48
LOH	3 (0.32)	0.68 ~ -0.04
A_{add}	1 (0.11)	0.32 ~ -0.10
A_{new}	7 (0.74)	1.29 ~ 0.19
STR _{GA}	11 (1.17)	1.86 ~ 0.48

注: STR_{GA} 包括 LOH、 A_{add} 、 A_{new}

2.6 PTC 肿瘤细胞 STR 突变类型在基因座上的分布

Penta E 基因座 MSI 检出率最高,CSF1PO、Penta E 基因座 STR_{GA} 检出率最高,vWA、D16S539、D8S1179、D21S11、D5S818、D13S317、D10S1248 和 D1S1656 基因座均未发现突变。见表 3。

表 3 STR 突变类型在基因座上的分布

基因座	不同突变类型的检出率/%				MSI	STR _{GA} /%	总突变率/%
	pLOH	LOH	A_{add}	A_{new}			
D3S1358	1 (2.44)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.44)	1 (2.44)	1 (2.44)	2 (4.88)
vWA	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
D16S539	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
CSF1PO	0 (0.00)	1 (2.44)	0 (0.00)	1 (2.44)	1 (2.44)	2 (4.88)	2 (4.88)
TPOX	2 (4.88)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (4.88)
D8S1179	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
D21S11	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
D18S51	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.44)	1 (2.44)	1 (2.44)	1 (2.44)
Penta E	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (4.88)	2 (4.88)	2 (4.88)	2 (4.88)
D2S441	0 (0.00)	1 (2.44)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.44)	1 (2.44)
D19S433	1 (2.44)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.44)
TH01	1 (2.44)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.44)
FGA	1 (2.44)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.44)	1 (2.44)	1 (2.44)	2 (4.88)
D22S1045	1 (2.44)	1 (2.44)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.44)	2 (4.88)
D5S818	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
D13S317	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
D7S820	1 (2.44)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.44)
D6S1043	1 (2.44)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.44)	1 (2.44)	1 (2.44)	2 (4.88)
D10S1248	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
D1S1656	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
D12S391	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.44)	0 (0.00)	1 (2.44)	1 (2.44)	1 (2.44)
D2S1338	1 (2.44)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.44)
Penta D	1 (2.44)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.44)

3 讨论

为保证突变结果的客观存在本研究对 PTC 肿瘤组织的来源进行了严格筛选,将已确诊为 PTC 且未经放化疗治疗作为纳入指标。由于一些研究发现即使在癌前病变的组织中也可检测到 LOH 的发生^[7-8],因此我们选取癌旁正常间质细胞作为对照组,确保了对照组基因无突变;并且采用重复实

瘤和两种试剂盒相互佐证、补充的方法,确保 STR 分型结果准确性的同时,更全面获得了 PTC 肿瘤细胞 STR 基因座的突变情况。

肿瘤组织是一个复杂的整体,除肿瘤细胞外还含有一些研究非必需的甚至会对研究结果造成影响的细胞,如:间质细胞、炎细胞及淋巴细胞^[9]。因此,由整块肿瘤组织得出的实验结果重复性、可靠性差,不能真实的反应肿瘤细胞自身的基因状态^[9-10]。本研究应用显微切割技术快速、准确的分离出 PTC 组织中的肿瘤细胞和癌旁正常间质细胞,得到了均一的肿瘤研究个体,排除非肿瘤细胞对基因研究的干扰,确保了实验结果的可靠性。

本研究发现了 A_{add} 、 A_{new} 、pLOH 及 LOH 4 种 STR 突变类型,与先前文献报道一致^[11-15]。本文结果显示, pLOH 的检出率最高,然而 pLOH 的发生不改变 STR 基因座的分型,因此不影响法医学组织身源鉴定结果的正确性。 A_{add} 和 A_{new} 通称为微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI),是由错配修复基因缺陷所导致。LOH 是由引物结合区突变或模板链卷曲所导致。MSI 与 LOH 均可引起基因型的改变(STR_{CA}),这种改变会使组织身源鉴定结果面临误判的风险,因此应用肿瘤标本作为 DNA 分型来源时应谨慎^[16-18]。Ceccardi 等^[15]研究的 68 例原发肿瘤样本中 15 个 STR 基因座均存在 STR_{CA} ,其中 vWA、FGA 和 D18S51 的检出率最高,分别为 13 (19.1%)、13 (19.1%)、12 (17.6%)。本文结果中 TR_{CA} 在 CSF1PO、Penta E 基因座检出率最高,MSI 在 Penta E 基因座的发生率最高。在肿瘤细胞中 MSI 的总发生率为 19.52%,高于 Lawes 等^[19]报道的所有类型甲状腺癌的 MSI 发生率(8~10%),这可能与选取 PTC 高发地区,以及激光显微切割“提纯”肿瘤细胞技术的应用有关。

本实验所研究的 21 个基因座中有 8 个未发现 STR 突变,分别为 vWA、D16S539、D8S1179、D21S11、D5S818、D13S317、D10S1248 和 D1S1656,其中 6 个基因座包含在美国联邦调查局所规定的 13 个必需基因座中,因此市面上多数 STR 复合扩增试剂盒均适用于 PTC 肿瘤组织身源鉴定。Zhang 等^[16]在所研究的 75 例肺癌组织中,发现 21 个基因座中仅 D2S441 和 Penta E 基因座未发生突变。Vauhkonen 等^[12]研究发现 41 例胃肠道恶性肿瘤组织样本中,15 个基因座仅有 TH01 一个基因座未发生 STR_{CA} 。因此,相比于肺癌及胃肠道恶性肿

瘤,PTC 肿瘤组织的稳定性更高,肿瘤组织身源鉴定的应用价值更大。

综上,本文阐述了 PTC 肿瘤细胞中 STR 基因座的突变类型和突变规律,同时筛选出了 8 个未发生突变的 STR 基因座,为指导 PTC 肿瘤组织在法医鉴定工作中的应用提供理论依据。

参考文献:

- [1] 侯森,马莉,党珍,等. 济宁地区汉族人群 19 个 STR 基因座遗传多态性分析[J]. 济宁医学院学报, 2017, 40(3): 176-180. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2017.03.006.
- [2] 孙丽娟. 常染色体及 X 染色体 STR 在乳腺癌及妇科肿瘤组织中的变异分析[D]. 河北: 河北医科大学, 2014.
- [3] Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: increased detection or higher radiation exposure[J]. Hormones (Athens), 2010, 9(2): 103-108. DOI: 10.14310/horm.2002.1260.
- [4] 赵竞,刘生. 甲状腺乳头状癌相关基因的研究进展[J]. 岭南现代临床外科, 2016, 16(6): 642-646. DOI: 10.3969/j.issn.1009-976X.2016.06.002.
- [5] Ward EM, Jemal A, Chen A. Increasing incidence of thyroid cancer: is diagnostic scrutiny the sole explanation[J]. Future Oncol, 2010, 6(2): 185-188. DOI: 10.2217/fon.09.161.
- [6] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2009[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2009, 59(4): 225-249. DOI: 10.3322/caac.2006.
- [7] Edelmann J, Lessig R, Hering S, et al. Loss of heterozygosity and microsatellite instability of forensically used STR markers in human cervical carcinoma[J]. International Congress Series, 2004, 1261: 499-501. DOI: 10.1016/S0531-5131(03)01717-5.
- [8] 刘争,赵华,罗志永,等. 乳腺癌与癌前病变微卫星 DNA 杂合性缺失研究[J]. 中国实验诊断学, 2011, (4): 592-595. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2011.04.006.
- [9] 杨燕青,张雯,张宝峰,等. 激光显微切割分离细胞的微量 RNA 质量鉴定体系的建立[J]. 遗传, 2008, 30(11): 1521-1526. DOI: 10.3321/j.issn:0253-9772.2008.11.021.
- [10] 刘文欣,赵小鸽,郝希山. 激光捕获显微切割技术应用用于子宫内膜癌相关基因的研究[J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(11): 836-839.

(下转第 195 页)

- [34] Chaudhry MA ,Omaruddin RA ,Brumbaugh CD ,et al. Identification of radiation-induced microRNA transcriptome by next-generation massively parallel sequencing [J]. J Radiat Res ,2013 ,54 (5) : 808-822. DOI: 10. 1093/jrr/rtr014.
- [35] Kurowska W ,Kuca-Warnawin E ,Radzikowska A ,et al. Monocyte-related biomarkers of rheumatoid arthritis development in undifferentiated arthritis patients—a pilot study [J]. Reumatologia ,2018 ,56 (1) : 10-16. DOI: 10. 5114/reum. 2018. 74742.
- [36] Valmiki S ,Ahuja V ,Paul J. MicroRNA exhibit altered expression in the inflamed colonic mucosa of ulcerative colitis patients [J]. World J Gastroenterol ,2017 ,23 (29) : 5324-5332. DOI: 10. 3748/wjg. v23. i29. 5324.
- [37] Husby S ,Ralfkiaer U ,Garde C ,et al. MiR-18b overexpression identifies mantle cell lymphoma patients with poor outcome and improves the MIPI-B prognosticator [J]. Blood ,2015 ,125 (17) : 2669-2677. DOI: 10. 1182/blood-2014-06-584193.
- [38] Min QH ,Chen XM ,Zou YQ ,et al. Differential expression of urinary exosomal microRNAs in IgA nephropathy [J]. J Clin Lab Anal ,2018 ,32 (2) : DOI: 10. 1002/jcla. 22226.
- [39] Lin J ,Wang Y ,Zou YQ ,et al. Differential miRNA expression in pleural effusions derived from extracellular vesicles of patients with lung cancer ,pulmonary tuberculosis or pneumonia [J]. Tumor Biol ,2016 ,37 (12) : 15835-15845. DOI: 10. 1007/s13277-016-5410-6.
- [40] Latchana N ,DiVincenzo MJ ,Regan K ,et al. Alterations in patient plasma microRNA expression profiles following resection of metastatic melanoma [J]. J Surg Oncol , 2018 ,118 (3) : 501-509. DOI: 10. 1002/jso. 25163.
- [41] Tsai YC ,Kuo PL ,Kuo MC ,et al. The interaction of mir-378i-skp2 regulates cell senescence in diabetic nephropathy [J]. J Clin Med ,2018 ,7 (12) : E468. DOI: 10. 3390/jcm7120468.

(收稿日期 2018-11-19)

(本文编辑: 石俊强)

(上接第 188 页)

- [11] Kim YH ,Kim NG ,Lim JG ,et al. Chromosomal alterations in paired gastric adenomas and carcinomas [J]. Am J Pathol 2001 ,158 (2) : 655-662. DOI: 10. 1016/S0002-9440(10) 64007-2.
- [12] Vauhkonen H ,Hedman M ,Vauhkonen M ,et al. Evaluation of gastrointestinal cancer tissues as a source of genetic information for forensic investigations by using STRs [J]. Forensic Sci Int ,2004 ,139 (2-3) : 159-167. DOI: 10. 1016/j. forsciint. 2003. 10. 016.
- [13] Poetsch M ,Petersmann A ,Woenckhaus C ,et al. Evaluation of allelic alterations in short tandem repeats in different kinds of solid tumors—possible pitfalls in forensic casework [J]. Forensic Sci Int 2004 ,145 (1) : 1-6. DOI: 10. 1016/j. forsciint. 2004. 03. 006.
- [14] 李璐. 基于 STR 复合扩增技术的甲状腺乳头状癌遗传易感性研究 [D]. 济南: 济南大学 2017.
- [15] Ceccardi S ,Alu M ,Lugaresi F. Evaluation of reliability of STR typing in different types of cancer tissues used for identification purpose [J]. International CongressSeries ,2006 ,1288: 672-675. DOI: 10. 1016/j. ics. 2005. 11. 044.
- [16] Zhang P ,Zhu Y ,Li Y ,et al. Forensic evaluation of STR typing reliability in lung cancer [J]. Leg Med (Tokyo) , 2018 ,30: 38-41. DOI: 10. 1016/j. legalmed. 2017. 11. 004.
- [17] Peloso G ,Grignani P ,Rosso R ,et al. Forensic evaluation of tetranucleotide STR instability in lung cancer [J]. International Congress Series ,2003 ,1239 (2003) : 719-721. DOI: 10. 1016/S0531-5131(02) 00500-9.
- [18] Vauhkonen H ,Vauhkonen M ,Sipponen P ,et al. Correlation between the allelic distribution of STRs in a Finnish population and phenotypically different gastrointestinal tumours: a study using four X-chromosomal markers (DXS7423 ,DXS8377 ,ARA ,DXS101) [J]. Ann Hum Genet 2004 ,68 (Pt 6) : 555-562. DOI: 10. 1046/j. 1529-8817. 2004. 00134. x.
- [19] Lawes DA ,SenGupta S ,Boulos PB. The clinical importance and prognostic implications of microsatellite instability in sporadic cancer [J]. Eur J Surg Oncol 2003 ,29 (3) : 201-212.

(收稿日期 2019-04-09)

(本文编辑: 甘慧敏)