

p53、p73 与生存素及 caspase-7 蛋白酶在 喉癌组织中的表达及临床意义

凌 航,廖前进,钟外生,崔 捷,王季轩,陈 杰

(中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 湖南省肿瘤医院 头颈外一科,湖南 长沙 410013)

摘 要: **目的** 探讨 p53、p73、生存素 (survivin) 及 caspase7 蛋白酶在喉癌组织中的表达及其临床意义。**方法** 采用免疫组化 (SP 法) 检测 49 例喉癌组织和 42 例喉正常组织中突变型 p53、p73、survivin 及 caspase-7 蛋白的表达水平,并分析其与喉癌临床病理参数和预后的关系。**结果** 突变型 p53、p73、survivin 及 caspase-7 蛋白在喉癌组织中有较高阳性表达率,分别为 71.4%、87.8%、91.8%、95.9%,而在喉正常组织中其阳性表达率明显降低 ($P < 0.05$),分别为 21.4%、23.8%、76.2%、47.6%。四种蛋白表达与喉癌临床病理参数和预后分析显示,突变型 p53、p73 蛋白表达随着喉癌临床分期的演进而增加,且喉癌中有淋巴结转移的 p53、p73 蛋白表达显著高于无淋巴结转移组 ($P < 0.05$),p73 蛋白表达还与喉癌病理分级和临床不良预后密切相关 ($P < 0.05$);survivin 蛋白表达与喉癌临床分期和病理分级相关 ($P < 0.05$);caspase-7 蛋白高表达患者,其病理分级和预后较好 ($P < 0.05$)。相关性分析发现喉癌组织中 Survivin 蛋白表达分别与 p73 ($r = 0.372, P < 0.01$)、caspase-7 ($r = 0.476, P < 0.01$) 蛋白表达呈正相关。**结论** 突变型 p53、p73、survivin 及 caspase-7 蛋白在喉癌组织中均存在高表达,Survivin 蛋白表达分别与 p73、caspase-7 蛋白表达正相关,p73、survivin、caspase-7 蛋白表达均与患者临床预后有关,可成为喉癌治疗、预后判断的潜在生物学指标。

关 键 词:喉癌;突变型 p53 蛋白;p73 蛋白;survivin 蛋白;caspase-7 蛋白酶
中图分类号:R739.65 **文献标识码:**A **文章编号:**1007-1520(2015)06-0447-06

Expression and its clinical significance of p53 , p73 , survivin and caspase-7 in laryngeal carcinoma

LING Hang, LIAO Qian-jin, ZHONG Wai-sheng, CUI Jie, WANG Ji-xuan, CHEN Jie
(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Affiliated Tumor Hospital, Xiangya Medical College, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of p53, p73, survivin and caspase-7 in laryngeal carcinoma and its relationships with the clinical characteristics of this tumor. **Methods** Immunohistochemical staining (SP method) was used for detecting the expression of p53, p73, survivin and caspase-7 in 49 specimens of laryngeal carcinoma and 42 of normal laryngeal mucosa. **Results** The positive expression rates of p53, p73, survivin and caspase-7 in the specimens of laryngeal carcinoma were 71.4%, 87.8%, 91.8% and 95.9% respectively, which were significantly higher than those in the normal laryngeal mucosa tissue (21.4%, 23.8%, 76.2% and 47.6% respectively, all $P < 0.05$). The correlation analysis between these four factors and clinicopathological characteristics as well as prognosis of the tumor showed that the positive expression rates of p53, p73 were positively correlated with clinical stages, and the positive expression rates in specimens with lymph node metastasis were significantly higher than those without (both $P < 0.05$). The correlation analysis also revealed that the expression of p73 was closely correlated with tumor's pathological grade and patients' overall survival ($P < 0.05$), survivin with clinical stage and pathological grade ($P < 0.05$), Caspase-7 with tumor differentiation and overall survival ($P < 0.05$). The expression of survivin was positively correlated with which of p73 and

基金项目:湖南省科学技术厅(03SSY310)。
作者简介:凌 航,男,在读研究生。
通信作者:陈 杰,Email:cj1959@126.com

caspase-7 ($r=0.372, 0.476$, both $P<0.01$). **Conclusions** The expression of p53, p73, survivin and caspase-7 in laryngeal carcinoma is higher than that in normal laryngeal mucosa. The expression of survivin is positively correlated with which of p73, caspase-7. The expression of p73, survivin, caspase-7 is relevant to patients' prognosis, which means they may be potential targets of therapy and biological indicators of prognosis in laryngeal carcinoma.

Key words: Laryngeal neoplasm; Mutant p53 protein; p73 protein; survivin protein; caspase-7 protein

喉癌(laryngeal carcinoma)是头颈部常见的恶性肿瘤,占上呼吸道恶性肿瘤的65%~70%^[1],其发病率逐年增长。但喉癌发病的分子机制仍不清楚。近来研究显示,通过检测恶性肿瘤中的细胞凋亡相关基因,可有助于肿瘤的诊治及预后评估。p53、p73、生存素(survivin)及caspase-7被认为与凋亡密切相关的基因。先前我们利用基因芯片筛查喉癌与喉正常组织差异表达基因时发现, survivin 基因在喉癌组织中明显高表达,提示 survivin 基因在喉癌发生、发展中可能发挥重要作用,而 survivin 表达异常与细胞凋亡密切相关; p53 基因是重要的抑癌基因,但其突变后对细胞增殖、凋亡及癌基因的激活失去调控,超过50%的恶性肿瘤存在突变型 p53 的表达; p73 基因作为 p53 基因同家族成员,与 p53 基因具有高度同源产物,在多种恶性肿瘤组织中也明显高表达^[2],与 p53 一样,可调控细胞增殖、分裂、凋亡等事件; caspase-7 是 caspase 家族执行凋亡任务的终端效应分子之一,其表达异常除影响细胞正常凋亡外,还可导致正常细胞发生恶性转化。因此,本研究拟通过免疫组化检测喉癌及喉正常组织中 p53 蛋白、p73 蛋白、生存素(survivin)、caspase-7 蛋白的表达水平,探究这些凋亡相关因子表达与喉癌临床病理参数和预后的关系,并分析其相互之间的关系。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集2007年1月~2010年3月湖南省肿瘤医院经病理证实的喉癌手术标本49例,同时收集其喉正常组织(距癌肿距离 ≥ 2 cm)。其中男47例,女2例;年龄42~79岁,平均年龄60.0岁。根据2002年AJCC喉癌分期方案分期,Ⅰ期9例,Ⅱ期18例,Ⅲ期12例,Ⅳ期10例;按病理分级类型其中高分化鳞状细胞癌15例,高中分化鳞癌21例,中分化鳞癌12例,中低分化鳞癌1例。病理证实颈部淋巴结转移20例,无颈部淋巴结转移29例。所有患者均随访至2015年1个月,生存时间9~94个月,中位生存鳞癌时间64.0个月。

1.2 试剂与方法

兔抗人 p53 单克隆抗体、兔抗人 caspase-7 单克隆抗体由湖南远泰生物公司赠送,兔抗人 p73 多克隆抗体及兔抗人 survivin 多克隆抗体均购自北京博奥森生物技术有限公司。SP 试剂盒为康为世纪兔/鼠通用型 streptavidin-HRP 试剂盒,染色步骤严格按照说明进行,即烤片,二甲苯脱蜡,梯度酒精水化,过氧化氢封闭,血清封闭,一抗过夜,二抗结合,链酶卵白素桥接,DAB 显色,复染等步骤依次进行实验。用已知阳性组织白片染色做阳性对照,用 PBS 替代一抗做阴性对照。

1.3 结果判断

蛋白阳性表达征象为黄色颗粒,参照 Vilella-Arias SA^[3]所述方法评分,每张切片在400×光镜下随机选择5个野,每个野选取100个细胞,计数阳性细胞所占比例,取平均值,阴性为0(-):阳性细胞 $\leq 5\%$;弱阳性1(+):阳性细胞 $\leq 25\%$;中度阳性2(++):阳性细胞 $\leq 50\%$;强阳性3(+++):阳性细胞 $> 50\%$ 。1~3(+~+++)均为阳性,0~1为低表达,2~3为高表达。

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0 软件,用 χ^2 检验计数资料,各因子间相关性分析采用 spearman 相关分析法。以 Kaplan-meier 法描述生存曲线,同时用时序检验法(Log-rank test)检验生存率之间的差异。所有数据均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 p53、p73、survivin 及 caspase-7 蛋白在喉癌组织中的表达

突变型 p53、p73 蛋白表达主要位于细胞核, survivin 及 caspase 蛋白表达主要为胞浆着色。49例喉癌组织中突变型 p53、p73、survivin 和 caspase-7 蛋白阳性表达率分别为71.4%(35/49)、87.8%(43/49)、91.8%(45/49)、95.9%(47/49),而喉正常组织阳性表达率分别为21.4%(9/42)、23.8%(10/42)、76.2%(32/42)、47.6%(20/42),喉癌组织突变型 p53、p73、survivin 和 caspase-7 蛋白表达明显高于喉正常组织组织($P<0.001$),见表1、图1。

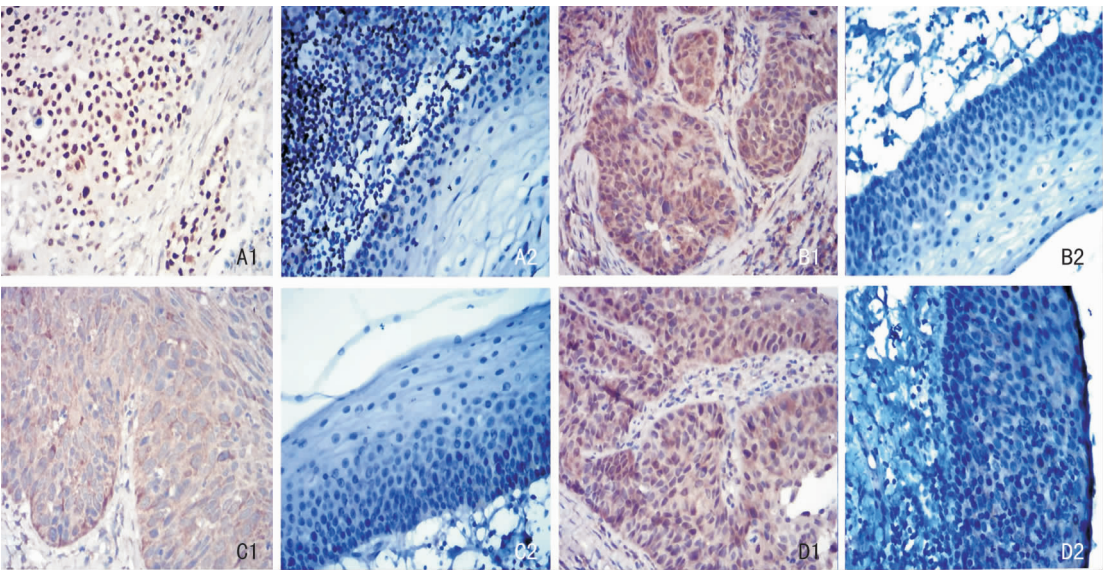


图 1 突变型 p53、p73、survivin 及 caspase-7 蛋白在喉癌组织及喉正常组织中的表达 A1:为突变型 p53 蛋白在喉癌组织中的表达,棕黄色颗粒主要集中在细胞核;A2:为其在正常喉组织中,未见明显染色;B1:为 p73 蛋白在喉癌组织中的表达,着色主要集中在胞核,胞浆中可见少量着色;B2:所示其在喉正常组织中未见表达;C1:示 survivin 蛋白在喉癌组织中表达,其主要定位于胞浆;C2:未见 survivin 蛋白在喉正常组织中有表达;D1:示 caspase-7 蛋白在喉癌组织中的表达,棕黄色颗粒着色胞浆,偶见胞核染色;D2:为正常喉组织中 caspase-7 的表达,主要集中于胞浆

表 1 各蛋白在喉癌及喉正常组织中阳性 表达率 [百分比(例)]				
组别	p53 蛋白	p73 蛋白	survivin 蛋白	caspase-7 蛋白
喉癌组织	71.4(35/49)	87.8(43/49)	91.8(45/49)	95.9(47/49)
正常组织	21.4(9/42)	23.8(10/42)	76.2(32/42)	47.6(20/42)
χ^2	22.640	38.023	4.253	27.170
<i>P</i>	0.000	0.000	0.039	0.000

2.2 p53、p73、survivin 及 caspase-7 蛋白表达喉癌临床病理参数的关系

突变型 p53、p73、caspase-7 及 survivin 蛋白表达与喉癌床分病理参数的关系见表 2。突变型 p53、p73 蛋白表达与喉癌临床分期、淋巴结转移相关,突变型 p53、p73 蛋白表达随着喉癌临床分期的演进

而增加,且喉癌中有淋巴结转移的突变型 p53、p73 蛋白表达显著高于无淋巴结转移组 ($P < 0.05$),喉癌病理分化越差 p73 蛋白表达越高($\chi^2 = 6.773, P = 0.009$),但突变型 p53 与喉癌病理分级无明显相关($\chi^2 = 0.873, P = 0.350$);survivin 与喉癌临床分期和病理分级密切相关,临床分期越晚或者分化程度越差,其阳性表达越高($\chi^2 = 3.960, P = 0.047; \chi^2 = 5.453, P = 0.02$),但与淋巴结转移情况无明显相关($\chi^2 = 0.852, P = 0.356$);caspase-7 仅与喉癌病理分级相关($\chi^2 = 4.376, P = 0.036$),病理分化程度越差 caspase-7 蛋白表达越强,而与临床进展分期、淋巴结转移无明显相关。

表 2 各蛋白与喉癌患者中各临床病理参数的关系												
临床病理 参数	p53 蛋白			p73 蛋白			survivin 蛋白			caspase-7 蛋白		
	高表达	不表达或 低表达	χ^2	高表达	不表达或 低表达	χ^2	高表达	不表达或 低表达	χ^2	高表达	不表达或 低表达	χ^2
临床分期												
I、II	7	20	7.039	23	4	4.235	12	15	3.960	17	10	1.169
III、IV	14	8	0.008	13	9	0.04	16	6	0.047	17	5	0.280
淋巴结转移												
N0	9	20	4.055	24	5	3.145	15	14	0.852	20	9	0.006
N1-3	12	8	0.044	12	8	0.076	13	7	0.356	14	6	0.938
病理分化程度												
差	7	6	0.873	6	7	6.773	11	2	5.453	12	1	4.376
好	14	22	0.350	30	6	0.009	17	19	0.02	22	14	0.036

2.3 突变型 p53、p73 与 survivin 及 caspase-7 蛋白表达间的相关性分析

利用 spearman 法分析 p53、p73 与 survivin 及 caspase-7 蛋白表达间的相关性,结果发现,本研究中只有 survivin 蛋白表达分别与 p73、caspase-7 蛋白表达呈正相关(表 3, $r = 0.372, P = 0.009$; $r = 0.476, P = 0.001$),而突变型 p53 与 p73、survivin 及 caspase-7 蛋白表达,以及 p73 与 caspase-7 蛋白表达未见明显相关性(表 3 未显示)。

2.4 突变型 p53、p73 与 survivin 及 caspase-7 蛋白表达与喉癌生存分析

利用时序检验法(Log-test)对喉癌 p53、p73 与 survivin 及 caspase-7 蛋白表达进行生存分析。如

图 2所示,p73 、caspase-7 蛋白高表达患者总生存时间明显较 p73 、caspase-7 蛋白低表达患者长($P = 0.039$; $P = 0.047$),而 survivin 蛋白低表达患者总生存时间明显高于 survivin 蛋白高表达者($P = 0.036$),但突变型 p53 蛋白表达高低与喉癌患者的总生存率无明显相关($P > 0.05$)。

表 3 各蛋白间两两相关性分析

项目	survivin		<i>r</i>	<i>P</i>
	不表达或低表达	高表达		
p73 蛋白(低表达)	6	7	0.372	0.009
p73 蛋白(高表达)	15	21		
caspase-7 蛋白(低表达)	14	1	0.476	0.001
caspase-7 蛋白(高表达)	7	27		

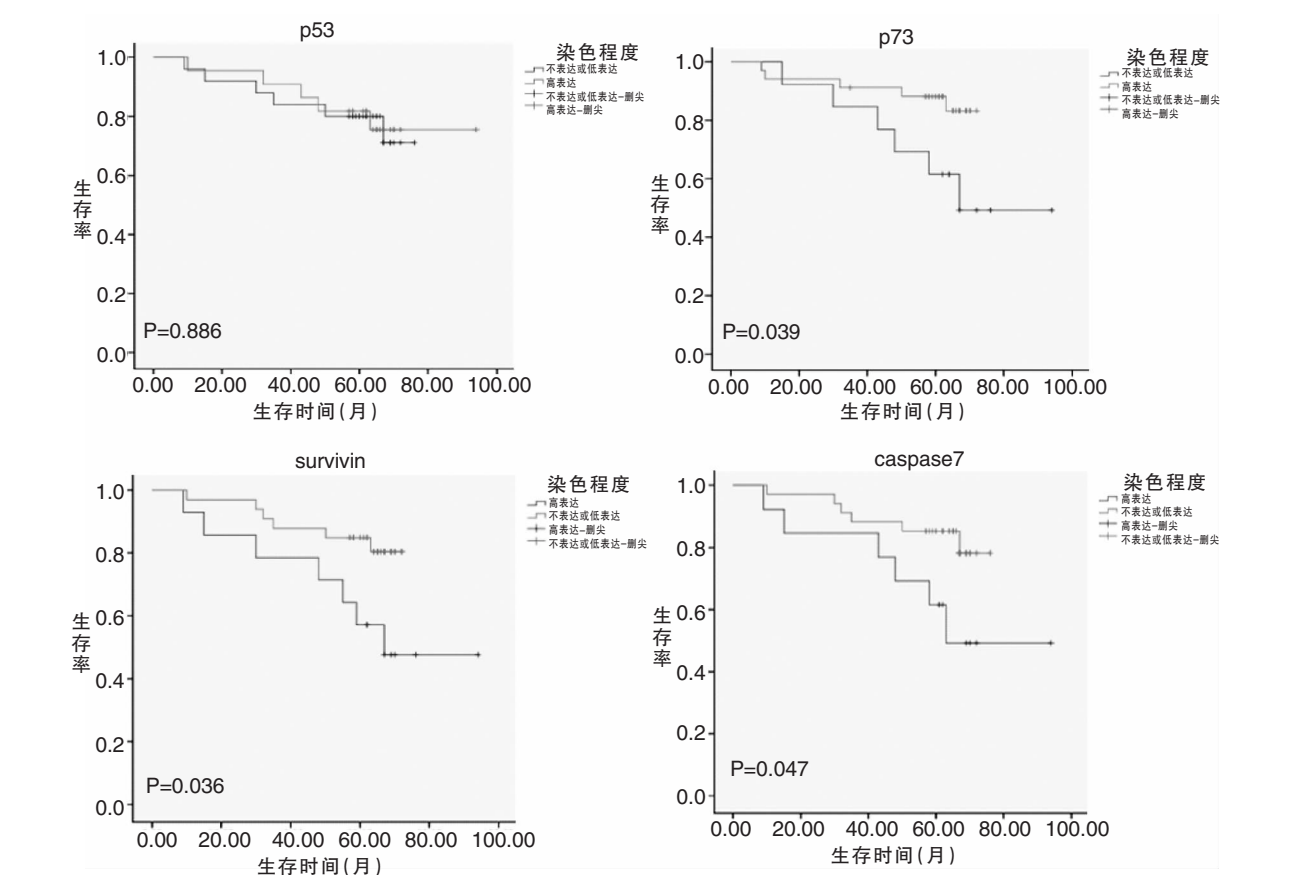


图 2 喉癌 p53、p73 与 survivin 及 caspase-7 蛋白表达的 kaplan-Meier 生存曲线图

3 讨论

p53 是重要的抑癌基因,对细胞生长、增殖及癌基因激活具有较强的抑制作用,能阻滞细胞周期演进和促进细胞凋亡,但 p53 基因容易发生突变。突变后的 p53 失去了其原本的肿瘤抑制作用,反而促

进肿瘤的发生发展^[4]。在正常细胞中 p53 蛋白因半衰期短很难检测,通常利用免疫组化或蛋白印记技术等检测的 p53 蛋白表达主要是突变型 p53 蛋白^[5]。本研究显示:突变型 p53 蛋白在喉癌组织中明显高表达,阳性表达率为 71.4%,与以往文献报道相一致^[6],同时显示突变型 p53 蛋白的表达与喉癌临床分期和淋巴结转移明显相关,该结果提示

p53 基因突变可能与喉癌的发生、发展有关。但 p53 蛋白表达与喉癌病理分级和生存预后无明显关系,其原因可能与本研究的样本量过少有关。

p73 基因是 Kaghad 等^[7]在筛选 COS 细胞 cDNA 文库时偶然所发现,其编码的蛋白与 p53 蛋白高度同源,与 p53 基因相类似,具有阻滞细胞周期和诱导细胞凋亡的功能。但与 p53 基因不同的是,p73 基因很少发生突变^[8],在正常组织中 p73 蛋白少有表达^[7,9]。本研究同样发现喉正常组织中 p73 蛋白几乎不表达或低表达,而在喉癌组织中明显高表达,阳性表达率 87.8%,同已有报道一样^[10-12],本研究我们也发现在中低分化鳞癌中,代表 p73 蛋白阳性表达的棕黄色颗粒较均匀分布于癌组织中,而在高分化鳞癌中,棕黄色颗粒主要分布于癌巢周边,在癌巢中心位置只见零星的核着色,且染色程度较浅,p73 蛋白表达与喉癌喉癌临床分期、淋巴结转移、病理分级和喉癌临床预后相关密切相关,这与 Faridoni-Laurens 等^[12]的报道相佐证。由此表明 p73 可作为喉癌临床进展及患者预后判断的监测指标。此外,研究显示 p73 蛋白在喉癌组织中高表达,似乎与其抑癌作用相悖,是否可考虑为因 p53 的突变,机体通过某种机制调控 p73 代偿性高表达,而 p73 基因的高表达并不能阻止喉癌的进展,需进一步深入研究。

Survivin 基因是已知的凋亡抑制基因,具有抑制细胞凋亡和调控细胞分裂的双重功能^[13]。Survivin 蛋白广泛表达于多种恶性肿瘤中,survivin 蛋白高表达可以抑制肿瘤细胞的凋亡,促进肿瘤细胞增殖^[14-15]。本研究显示,survivin 蛋白在喉癌组织中高表达,并与喉癌临床分期、病理分级和预后相关,但与淋巴结转移无关。我们的研究与王菊香等^[16]发现 survivin 基因表达与喉癌临床分期相关一致;以及与韩国达等^[17]报道在胃癌中 survivin 表达与胃癌临床分期及生存预后相关等结果相符。由此表明,survivin 基因高表达可抑制恶性肿瘤细胞的凋亡,从而促进恶性肿瘤的增殖、侵袭与转移,survivin 基因高表达与肿瘤不良预后相关,可以作为肿瘤预后判断的生物指标,但需进一步确证^[11]。Caspase-7 是半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶家族重要的成员,是 caspase 级联反应下游分子之一,可作为凋亡终端的效应器,在整个凋亡过程中发挥重要作用^[18-19]。李珂等^[18]发现 caspase-7 在喉癌组织中高表达。我们同样也发现 caspase-7 在喉癌组织中的阳性表达明显较喉正常组织高(95.9% VS 47.6%),且 caspase-

7 蛋白表达与肿瘤病理分级呈负相关,即分化越差,其表达越高,与此同时,我们还发现,caspase-7 蛋白高表达患者其总生存时间明显较 caspase-7 蛋白低表达的患者长,这与沈小钢等^[3,20]的报道相一致。作为凋亡促进因子,为何 caspase-7 蛋白的表达在肿瘤组织中反而高于正常组织,我们认为,caspase-7 蛋白在正常细胞恶变、去分化及凋亡失控过程中扮演重要角色,在肿瘤发生发展过程中,caspase-7 可能通过某种正反馈机制使其表达增加以抑制肿瘤的发展,从而起抗肿瘤作用,但有待进一步探讨。

在生理或病理情况下由基因自主控制的细胞程序性死亡的过程称为凋亡,若凋亡被抑制,可使细胞逃避死亡,导致细胞恶变并演变为肿瘤细胞^[21]。细胞凋亡常由促凋亡因子(p53、caspase、Fas 等)和抑凋亡因子(survivin、Bcl)共同调控。Hoffman 等^[22]研究发现野生型 p53 蛋白可与 survivin 基因的启动子结合,抑制其转录。而当 p53 突变时,这种广泛存在于细胞中的阻遏作用将解除,survivin 基因得到大量表达,从而导致细胞恶变肿瘤发生。Caspase 作为促凋亡因子的终末效应分子,尤其以 caspase3/7 的凋亡作用更强,若它们异常表达,势必会对细胞的正常凋亡造成影响。Pei 等^[23]提出 survivin 蛋白可能通过两种方式抑制凋亡,其中之一即直接抑制凋亡终端效应器 caspase-3/caspase-7 的活性,或者负调控各种刺激事件介导的细胞凋亡进程。在本研究中,我们通过相关性分析发现,在喉癌组织中,survivin 蛋白表达分别与 p73、caspase-7 蛋白表达呈正相关,而突变型 p53 与 p73、survivin 及 caspase-7,以及 p73 与 caspase-7 蛋白表达未见明显相关。我们推测:p53 基因的突变,解除了对 survivin 基因转录的阻遏作用而导致其大量表达,一方面,因 survivin 基因的高表达使抑凋亡作用显著增强,另一方面,survivin 基因的高表达可能直接或者间接通过某种反馈机制导致 caspase-7 及 p73 等凋亡促进因子表达增加,并与 survivin 基因的抑凋亡作用相抗衡,共同调控肿瘤的演进。即 survivin 基因,p73 基因及 caspase-7 基因高表达可能存在某种拮抗作用,调控恶性细胞的增殖与凋亡、侵袭与转移,进而影响肿瘤的发生、进展。

总之,喉癌的发生发展涉及多种基因共同作用,其中凋亡相关基因占有非常重要的作用。Survivin、p73、突变型 p53 及 caspase-7 基因在喉癌的发生发展中起着重要作用。突变型 p53、p73、survivin 及 caspase-7 蛋白在喉癌组织中均存在高表达,survivin

蛋白表达分别与 p73、caspase-7 蛋白表达正相关, p73、survivin、caspase-7 蛋白表达均与患者临床预后有关,可成为喉癌治疗、预后判断的潜在生物学指标。

参考文献:

- [1] 于华,辛玉芬,段晓东,等. 喉癌的流行病学病因学动态分析[J]. 现代生物医学进展,2007,7(3):393-395.
- [2] 邹仁芳 陈琛等. p73 基因与鼻咽癌关系的研究现状[J]. 现代医药卫生,2015,31(5):699-702.
- [3] Vilella-Arias SA, Rocha RM, da Costa WH, et al. Loss of Caspase 7 Expression Is Associated With Poor Prognosis in Renal Cell Carcinoma Clear Cell Subtype[J]. Urology, 2013,82(4):974. e1-7.
- [4] 汪勤,解正新,张卫琴,等. p16、p53 和 Ki-67 蛋白在子宫颈上皮内瘤变中的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2013,29(5):551-553.
- [5] Hall PA, Lane DP. p53 in tumor pathology: can we trust immunohistochemistry[J]. Revisited J Pathol, 1994, 172(1):1-4.
- [6] Cabanillas R, Rodrigo JP, Astudillo A, et al. p53 expression in squamous cell carcinomas of the supraglottic larynx and its lymph node metastases: new results for an old question[J]. cancer, 2007,109:1791-1798.
- [7] Kaghad M, Bonnet H, Yang A, et al. Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancer[J]. Cell, 1997, 90(4):809-819.
- [8] Pilozi E, Talerico C, Platt A, et al. p73 gene mutations in gastric adenocarcinomas. [J]. Mol Pathol, 2003,56(1):60-62.
- [9] 陈建华,谢兆霞. p73 与恶性肿瘤发生的关系研究[J]. 实用癌症杂志,2000, 17(6):661-662.
- [10] Chou HR, Batsakis JG, Zhan F, et al. Differential expression of p53 Gene family members p63 and p73 in head and neck squamous tumorigenesis[J]. Human Pathol,2002,33(2):158-164.
- [11] 周慧,肖根生,吴文璠,等. p73、p63 及 p53 基因表达与喉鳞状细胞癌预后相关性分析[J]. 苏州大学学报,2008,28(2):252-254.
- [12] Faridoni-Laurens L, Bosq J. p73 expression in basal layers of head and neck squamous epithelium: a role in differentiation and carcinogenesis in concert with p53 [J]. Oncogene, 2001, 20(38):5302-5312.
- [13] Li F, Ambrosini G, Chu EY, Plescia J, et al. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by Survivin[J]. Nature, 1998, 396(6711):580-584.
- [14] 孙瑶,雷炜. RNA 干扰 survivin 基因对 HepG2 细胞凋亡及化疗影响[J]. 齐鲁医学杂志, 2012,25(4):303-308.
- [15] Li F, Brattain MG. Role of the Survivin gene in pathophysiology. [J]. Am J Pathol, 2006,169(1):1-11.
- [16] 王菊香,杨宝良,裴士庚,等. survivin 蛋白与 p53 及 Ki67 蛋白在喉癌组织中的表达及相关性[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,29(17):1545-1548.
- [17] 韩国达,白希永,陆志良,等. 凋亡抑制蛋白 Survivin 在胃癌中的表达及与预后的关系[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(8):29-33.
- [18] 李珂,郝艳,王建亭,等. Omi/HtrA2 和 caspase-7 在喉癌组织中的表达及相关性[J]. 山西医科大学学报,2011,42(7):583-586.
- [19] Yan S, Li YZ, Zhu XW, et al. HuGE systematic review and meta-analysis demonstrate association of CASP-3 and CASP-7 genetic polymorphisms with cancer risk[J]. Genet Mol Res, 2013,13,12(2):1561-1573.
- [20] 沈小钢,郭志义,张伟,等. Caspase-7 在结直肠正常黏膜、腺瘤和癌中的表达变化[J]. 实用医学杂志,2013,29(3):361-363.
- [21] Reed JC. Dysregulation of apoptosis in cancer[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(9):2941-2953.
- [22] Hoffman WH, Biade S, Zilfou JT et al. Transcriptional repression of the anti-apoptotic survivin gene by wild type p53[J]. J Biol Chem, 2002, 277(5):3247-3257.
- [23] Pei SG, Wang JX. Correlation of survivin, p53 and Ki-67 in laryngeal cancer Hep-2 cell proliferation and invasion[J]. Asian Pac J Trop Med, 2015,8(8):636-642.

(修回日期:2015-10-01)