

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.04.012

PIG11、Caspase-3 蛋白在胃癌中的表达及临床意义*

刘小敏¹ 李巧云² 陈灿斌³ 彭静雯¹ 梁晓秋^{1Δ}

(1 南华大学肿瘤研究所, 湖南省高校肿瘤细胞与分子病理学重点实验室 湖南 衡阳 421001;

2 南华大学附属三医院妇产科 湖南 衡阳 421001; 3 郴州市第一人民医院病理科 湖南 郴州 423000)

摘要 目的:探讨 PIG11、Caspase-3 蛋白在胃癌中的表达及临床意义。**方法:**采用免疫组织化学 SP 法检测 80 例胃癌组织、36 例正常胃黏膜组织、30 例肠上皮化生组织及 31 例异型增生组织中 PIG11、Caspase-3 蛋白的表达水平, 并分析其表达与胃癌临床病理特征的关系及两者之间的相关性。**结果:**胃癌组织中 PIG11、Caspase-3 蛋白的阳性表达率均显著低于正常胃黏膜、肠上皮化生及异型增生组织 ($P<0.01$); PIG11、Caspase-3 蛋白表达水平与胃癌的分化程度、临床分期、有无淋巴结转移及远处转移密切相关 ($P<0.05$), 但与患者的年龄、性别及肿瘤的浸润深度无关 ($P>0.05$); PIG11、Caspase-3 蛋白在胃癌组织中的表达呈正相关 ($r=0.859, P<0.01$)。**结论:**PIG11、Caspase-3 蛋白在胃癌中明显表达下调, 且与胃癌的分化程度、临床分期、有无淋巴结转移及远处转移密切相关, 可能作为胃癌预后评估的参考指标。PIG11 表达下调可能通过抑制 Caspase-3 的表达促进胃癌的发生和发展。

关键词: PIG11; Caspase-3; 胃癌**中图分类号:** R-33; R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)04-657-05

Expressions and Clinicopathological Significances of PIG11 and Caspase-3 Protein in the Gastric Carcinoma*

LIU Xiao-min¹, LI Qiao-yun², CHEN Can-bin³, PENG Jing-wen¹, LIANG Xiao-qiu^{1Δ}

(1 Key Laboratory of Tumor Cellular and Molecular Pathology, College of Hunan Province, Cancer Research Institute,

University of South China, Hengyang, Hunan, 421001, China; 2 Department of Gynecology and Obstetrics,

the Third Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan, 421001, China;

3 Department of Pathology, the First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou, Hunan, 423000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expressions and clinicopathological significances of PIG11 and Caspase-3 protein in gastric cancer. **Methods:** Immunohistochemical staining was applied to detect the expressions of PIG11 and Caspase-3 protein in gastric cancer tissues (80 cases), normal tissues (36 cases), intestinal metaplasia tissues (30 cases) and dysplasia tissues (31 cases). The relationship between protein expression of PIG11 and Caspase-3 and clinicopathological features of gastric carcinoma were analyzed. **Results:** The positive expression rates of PIG11 and Caspase-3 protein were significantly lower in gastric cancer tissue than those in the normal gastric tissue, intestinal metaplasia and dysplasia tissues ($P<0.01$ respectively). The positive expression rates of PIG11 and Caspase-3 were correlated with the differentiation degree, clinical stage, lymph node metastasis and distant metastasis of gastric cancer ($P<0.05$ respectively). The expression of Caspase-3 was positively correlated with PIG11 expression ($r=0.859, P<0.01$). **Conclusion:** The expressions of PIG11 and Caspase-3 protein were significantly reduced in gastric cancer and were closely related with the differentiation degree, clinical stage, lymph node metastasis and distant metastasis of gastric cancer, which may be used as biomarkers of clinical prognosis of gastric cancer. The down-regulation of PIG11 expression maybe involved in the tumorigenesis and development in gastric cancer by inhibiting the expression of Caspase-3.

Key words: PIG11; Caspase-3; Gastric carcinoma**Chinese Library Classification(CLC):** R-33; R735.2 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2018)04-657-05

前言

胃癌是目前最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁着人类的健康与生命, 其发病机制尚未完全明确, 但癌基因过表达与抑癌基因低表达及细胞增殖与凋亡异常等在胃癌发生、发展过程中

有重要作用^[1]。PIG11 (p53-induced gene 11) 基因也称为 TP53I11 (tumor protein p53 inducible protein 11), 是 p53 介导细胞凋亡途径中的一下游靶基因。PIG11 蛋白表达有一定的组织特异性, 主要在肝、胃肠、乳腺等的腺上皮组织中, 且在相应的肿瘤组织中表达下调^[2]。Caspase 家族是近年来发现的一组存在

* 基金项目: 湖南省普通高等学校科学研究项目(11C1091); 湖南省衡阳市产学研项目(2015kc53); 国家自然科学基金项目(81101988)

作者简介: 刘小敏(1975-), 博士研究生, 副教授, 主要研究方向: 肿瘤发病机制与防治, 电话: 18674781756, E-mail: bliuxiaomin@usc.edu.cn

Δ 通讯作者: 梁晓秋, 博士, 教授, 主要研究方向: 肿瘤发病机制与防治, E-mail: liangxiaochu368@163.com

(收稿日期: 2017-10-18 接受日期: 2017-11-10)

于胞质溶胶中的结构上相关的半胱氨酸蛋白酶,在细胞凋亡机制中居重要地位^[3],Caspase-3 是其家族中引起细胞凋亡的关键成分^[4],在食管癌^[5]、乳腺癌^[6]等多种恶性肿瘤组织中存在表达异常。本研究采用免疫组织化 SP 法检测了胃癌组织中 PIG11、Caspase-3 蛋白的表达,初步探讨了其表达与胃癌患者临床病理特征的关系,结果如下。

1 材料与方法

1.1 材料

收集 1999 年 12 月-2015 年 12 月南华大学病理学教研室、南华大学附属第一医院及郴州市第一人民医院病理科保存的胃癌(GC)组织标本 80 例;同时收集正常胃黏膜组织 36 例;肠上皮化生(IM)组织 30 例;异型增生(Dys)组织 31 例。80 例胃癌患者中,男 47 例,女 33 例;年龄 27~81 岁,中位年龄 61 岁;肿瘤分化程度,高分化 13 例,中分化 21 例,低分化 46 例;TNM 临床分期,I 期 10 例,II 期 25 例,III 期 28 例,IV 期 17 例;有淋巴结转移者 46 例,无淋巴结转移者 34 例,有远处转移者 42 例,未有远处转移者 38。所有患者术前未行放化疗,临床病理资料完整,无胃癌家族史。所有病例均由临床经验丰富的病理医生确诊。本研究经相关医学科学研究伦理委员会批准。

1.2 主要试剂

兔抗人 PIG11 多克隆抗体(Anti-TP53I11 抗体)为英国 Abcam 产品;兔抗人 caspase-3 单克隆抗、兔抗人 β -actin 抗体均为美国 Santa Cruz 产品;即用型免疫组化超敏 UltraSensitiveTM SP 检测试剂盒及配套 DAB 显色剂均为中国福州迈新生物技术公司产品。

1.3 方法

先将石蜡标本制成 4 μ m 厚白片,常规 HE 染色后置于显微镜下观察,按 WHO 胃癌等病理诊断标准再次确认。再将蜡块 4 μ m 厚连续切片,45 $^{\circ}$ C 烤 3 h,置于 4 $^{\circ}$ C 冰箱保存备用。免疫组化染色采用 SP 法,实验步骤按试剂盒说明书进行。切片经柠檬酸钠抗原修复液修复处理,PIG11 抗体工作浓度为 1:400。以 β -actin 作为内对照,PBS 代替一抗作为阴性对照。染色结果在光学显微镜(Axio Scope. A1,德国 Carl-Zeiss)下观察,并在显微图像分析系统(ProgRes[®] CapturePro v.2.8.8 Jenoptik Optical Systems,德国)中拍照。

1.4 免疫组化染色结果判定

光学显微镜下观察,若癌细胞(或上皮细胞)胞浆、胞核或核膜出现均匀棕黄色细颗粒状物(蛋白表达阳性信号),则该细

胞计为阳性细胞。染色强度(与相应背景色对比)由强至弱依次计分为:棕褐色(3 分);棕黄色(2 分);浅黄色(1 分);无色(0 分);同时每个病例由两位观察者各自随机观察 5 个高倍视野,计数 500 个细胞,并算出阳性细胞所占百分比,按照阳性细胞所占比例由高至低依次计分为: $\geq 51\%$ (3 分),26%~50%(2 分),6%~25%(1 分), $\leq 5\%$ (0 分)。最后综合细胞染色强度得分及阳性细胞比例得分对每例病理切片染色结果进行定性判断,取两者得分乘积,最终计分 <3 者记为阴性, ≥ 3 者记为阳性^[7]。PIG11 蛋白表达阳性率 = 阳性例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学分析

采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计数资料两两比较采用 χ^2 检验,两者之间的相关性比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PIG11、Caspase-3 蛋白在正常胃黏膜、肠上皮化生、异型增生和胃癌组织中的表达

PIG11、Caspase-3 蛋白的阳性表达主要定位于细胞胞浆内,呈棕黄色颗粒。PIG11 蛋白在胃癌组织中的阳性表达率(33.75%)显著低于正常胃黏膜组织(88.89%)、肠上皮化生组织(83.33%)及异型增生组织(77.42%)($P < 0.01$);Caspase-3 蛋白在胃癌组织中的阳性表达率(32.5%)显著低于正常胃黏膜组织(83.33%)、肠上皮化生组织(76.67%)及异型增生组织(67.74%)($P < 0.01$),提示 PIG11、Caspase-3 蛋白在胃癌组织中的表达均明显下调,其表达水平与细胞分化程度有关,细胞分化越差,表达越低。见表 1 和图 1。

2.2 PIG11、Caspase-3 蛋白表达与胃癌临床病理特征的关系

胃癌组织中 PIG11、Caspase-3 蛋白表达与胃癌的分化程度、临床分期、有无淋巴结转移及远处转移密切相关($P < 0.05$),但与患者的年龄、性别及肿瘤的浸润深度无关($P > 0.05$),见表 2。

2.3 胃癌组织中 PIG11、Caspase-3 蛋白表达的相关性

80 例胃癌组织中,PIG11、Caspase-3 蛋白表达共同阳性 24 例,共同阴性 51 例,仅 PIG11 表达阳性 3 例,仅 Caspase-3 表达阳性 2 例。PIG11、Caspase-3 蛋白在胃癌组织中的表达呈正相关($r = 0.859$, $P < 0.01$),见表 3。

3 讨论

人类 PIG11 基因位于染色体 11p11.2 上,含有一个

表 1 PIG11、Caspase-3 蛋白在正常胃黏膜、肠上皮化生、异型增生和胃癌组织中的表达 [n(%)]

Table 1 Expressions of PIG11 and Caspase-3 in normal gastric mucosa, IM, Dys and GC [n(%)]

Groups	n	PIG11 expression		P	Caspase-3 expression		P
		-	+		-	+	
Normal	36	4 (11.11)	32 (88.89)	0.000^a	6 (16.67)	30 (83.33)	0.000^a
IM	30	5 (16.67)	25 (83.33)	0.000^b	7 (23.33)	23 (76.67)	0.000^b
Dys	31	7 (22.58)	24 (77.42)	0.000^c	10 (32.26)	21 (67.74)	0.001^c
GC	80	53 (66.25)	27 (33.75)		54 (67.5)	26 (32.5)	

Note: a: Normal vs GC; b: IM vs GC; c: Dys vs GC. Significant P-values are indicated by bold font.

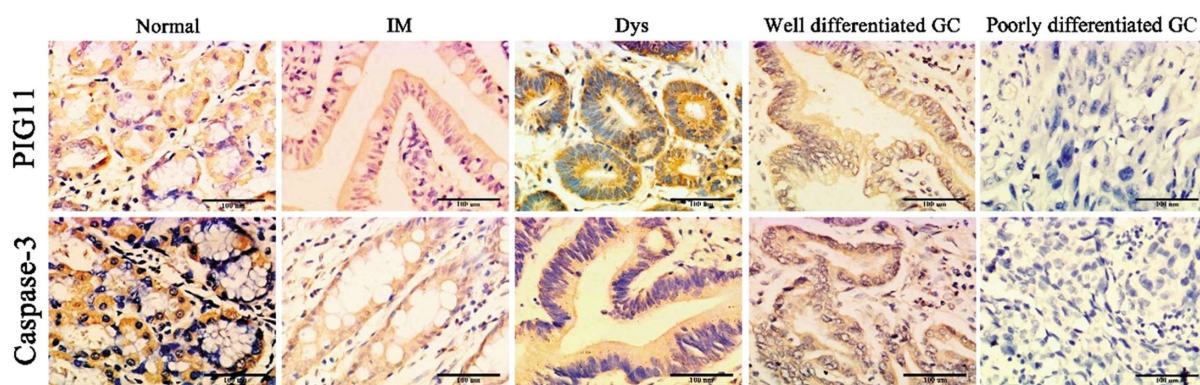


图 1 PIG11、Caspase-3 蛋白在正常胃黏膜、肠上皮化生、异型增生和胃癌中的表达 (SP, × 400)

Fig. 1 Expressions of PIG11 and Caspase-3 in normal gastric mucosa, IM, Dys and GC (SP, × 400)

表 2 PIG11、Caspase-3 蛋白表达与胃癌临床病理特征的关系 [n(%)]

Table 2 Correlation of PIG11 and Caspase-3 expressions with the clinicopathological features of GC [n(%)]

Group	n	PIG11 expression		P	Caspase-3 expression		P
		-	+		-	+	
Age (years)				0.923			0.845
<60	32	21 (65.63)	11 (34.37)		22 (68.75)		
≥ 60	48	32 (66.67)	16 (33.33)		32 (66.67)		
Gender				0.679			0.894
Male	47	32 (68.09)	15 (31.91)		32 (68.09)		
Female	33	21 (63.64)	12 (36.36)		22 (66.67)		
Differentiation degree				0.000			0.000
Well/Moderately differentiated	34	14 (41.18)	20 (58.82)		15 (44.12)		
Poorly differentiated	46	39 (84.78)	7 (15.22)		39 (84.78)		
TNM stage				0.013			0.000
I+II	35	18 (51.43)	17 (48.57)		14 (40.00)		
III+IV	45	35 (77.78)	10 (22.22)		40 (88.89)		
Lymph node metastasis				0.002			0.017
No	34	16 (47.06)	18 (52.94)		18 (52.94)		
Yes	46	37 (80.43)	9 (19.57)		36 (78.26)		
Distant metastasis				0.003			0.007
No	38	19 (50.00)	19 (50.00)		20 (52.63)		
Yes	42	34 (80.95)	8 (19.05)		34 (80.95)		
Infiltration depth				0.064			0.270
Not invading serosa	33	16 (48.48)	17 (51.52)		20 (60.61)		
Invaded serosa	47	37 (78.72)	10 (21.28)		34 (72.34)		

Note: Significant P-values are indicated by bold font.

表 3 胃癌组织中 PIG11、Caspase-3 蛋白表达的关系

Table 3 Relationship between the expression of PIG11 and Caspase-3 in gastric carcinoma

PIG11 expression	Caspase-3 expression		r	P
	-	+		
-	51	2	0.859	0.000
+	3	24		

p53-DNA 结合位点,是抑癌基因 p53 介导细胞凋亡途径中的一个下游靶基因,能被 P53 直接反式激活而发挥作用。PIG11 基因编码的蛋白是一种胞浆蛋白,由 121 个氨基酸组成,分子量为 12.904 KDa,等电点为 8.24。PIG11 过表达参与了三氧化二砷(As_2O_3)诱导人胃癌 MGC803 细胞凋亡的过程,并能通过升高细胞内活性氧水平而增强细胞对 As_2O_3 介导细胞凋亡的敏感性^[89]。Ramachandran 等^[100]研究结果显示姜黄素在诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡过程中,有 22 个基因表达上调(>3 倍),PIG11 就是其中之一,表明 PIG11 高表达也可能参与了姜黄素诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡。李松等^[11]研究结果显示 PIG11 基因在人正常脑组织、高分化胶质瘤组织(I 级和 II 级)、低分化胶质瘤(III 级和 IV 级)组织中均有表达,但其表达强度随着细胞分化程度降低而逐渐降低($P<0.05$),表明 PIG11 基因表达强度与细胞分化程度呈正相关;该团队进一步研究显示 PIG11 基因过表达能显著抑制人胶质瘤 U251 细胞的增殖,并诱导 U251 细胞凋亡。本课题组前期研究结果显示 PIG11 蛋白在人体正常腺上皮及鳞状上皮组织中高表达,而在相应的肿瘤组织中明显表达下调^[2];在 As_2O_3 诱导 HepG2 和 L-02 细胞凋亡过程中,PIG11 在 mRNA 和蛋白水平上均有一致性表达上调,且 HepG2 细胞中上调更显著^[12];吴艳等成功构建不同表达水平的 HepG2 细胞株后,发现 PIG11 高表达能明显抑制 HepG2 细胞生长并诱导其凋亡,而 PIG11 基因低表达或完全沉默后 HepG2 细胞凋亡则明显降低^[13,14]。以上研究表明 PIG11 基因可能是通过诱导细胞凋亡而发挥一个抑癌基因的作用,其低表达参与恶性肿瘤发生、发展。

细胞凋亡也称程序性死亡,是指细胞在一定的生理或病理条件下遵循自身程序,自我消亡的过程。通过细胞凋亡及时清除体内已受损或突变的异常细胞可以维持机体内环境稳定,利于防止疾病的发生。目前,许多研究表明细胞凋亡异常与肿瘤的发生发展密切相关^[15,16]。细胞凋亡是一个级联式基因表达的结果,同时受多因素调控。Caspase 家族就是众多级联式基因表达中较为关键的级点,是细胞凋亡过程中的执行者,若机体内这些蛋白表达异常,将会促进肿瘤的发生发展^[3,17,18]。而 Caspase-3 又是 Caspase 家族中直接导致细胞凋亡的关键蛋白酶,在细胞凋亡机制网络中居中心位置,又称为“死亡蛋白酶”,主要通过 Fas/TNFR1 介导的死亡受体途径和细胞色素 C 介导的线粒体途径两条通路介导细胞凋亡,其启动标志着凋亡进入不可逆阶段^[19,20]。Wang 等^[21]学者研究发现提高 Caspase-3 活性可以诱导 HL-60 和 U-937 细胞凋亡,抑制乳腺癌、肝癌、胆囊癌移植瘤的生长。而 Ma 等^[22]研究发现肝细胞生长因子受体 Met 可以直接抑制 Caspase-3 活性,从而阻断肝细胞的凋亡,促进细胞存活;Zhao 等^[23]研究证实了在胃癌中高表达的致癌基因 McCP2 可以通过 MYOD1 介导下调 Caspase-3 信号通路,从而下调 Caspase-3 等蛋白的表达,抑制胃癌细胞凋亡,促进肿瘤生长。这些均进一步表明 Caspase-3 与肿瘤的发生发展密切相关。本组王燕等^[14]前期检测了 HepG2、miR-PIG11-HepG2、miR-HepG2、pLXSN-PIG11-HepG2 和 pLXSN-HepG2 细胞的凋亡情况及 Caspase-3、Caspase-9 蛋白的表达情况,结果显示:PIG11 高表达的 pLXSN-PIG11-HepG2 细胞组凋亡率最增高,

而 PIG11 低表达的 miR-PIG11-HepG2 细胞组凋亡率最低;Caspase-3、Caspase-9 蛋白在 pLXSN-PIG11-HepG2 细胞中表达上调,而在 miR-PIG11-HepG2 细胞中表达下调。本组陈永春等^[24]进一步检测了 Caspase-8 蛋白在这五组 HepG2 细胞内的表达情况,结果与 Caspase-3、Caspase-9 蛋白的表达情况一致。以上研究表明 PIG11 高表达诱导 HepG2 细胞凋亡过程中有 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 蛋白的参与,提示 PIG11 与 Caspase 家族蛋白在肿瘤细胞中的表达有一定的关联,且 PIG11 蛋白的表达水平可能会调控 Caspase 家族蛋白的表达,促进细胞凋亡。

本实验检测了 80 例胃癌组织中 PIG11 蛋白和 Caspase-3 蛋白的表达情况,结果显示 PIG11 蛋白、Caspase-3 蛋白在胃癌组织中均明显表达下调,显著低于正常胃黏膜组织、肠上皮化生组织及异型增生组织,且 PIG11、Caspase-3 蛋白的表达水平与胃癌的分化程度、临床分期、有无淋巴结转移及远处转移密切相关,但与患者的年龄、性别及肿瘤的浸润深度无关。本实验中,Caspase-3 蛋白在胃癌组织中的表达情况及其与胃癌临床病理特征的关系与杨静等^[25]学者的研究结果相似。且 PIG11、Caspase-3 蛋白在胃癌组织中的表达呈正相关,表明胃癌的发生、发展与 PIG11 和 Caspase-3 蛋白的异常表达有关,两者低表达使胃癌组织中细胞凋亡受阻,共同促进胃癌的发生、发展。

综上所述,PIG11、Caspase-3 蛋白在胃癌中明显表达下调,且与胃癌的分化程度、临床分期、有无淋巴结转移及远处转移密切相关,可能作为胃癌预后评估的参考指标。PIG11 表达下调可能通过抑制 Caspase-3 的表达促进胃癌的发生和发展。进一步深入研究 PIG11 蛋白在胃癌发生、发展中的具体作用机制有望使其成为临床胃癌患者治疗的新策略。

参考文献(References)

- [1] Kim C, Mulder K, Spratlin J. How prognostic and predictive biomarkers are transforming our understanding and management of advanced gastric cancer[J]. *Oncologist*, 2014, 19(10): 1046-1049
- [2] 刘小敏,唐荣军,周秀田,等. PIG11 蛋白在人体正常组织及其相应肿瘤组织中表达的研究 [J]. 南华大学学报·医学版, 2006, 34(2): 176-180
Liu Xiao-min, Tang Rong-jun, Zhou Xiu-tian, et al. Expression of PIG11 Protein in Human Tissue and Corresponding Tumor Tissue[J]. *Journal of Nanhua University (Medical Edition)*, 2006, 34 (2): 176-180
- [3] McIlwain DR, Berger T, Mak TW. Caspase functions in cell death and disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(4): a008656
- [4] Cotter TG. Apoptosis and cancer: the genesis of a research field[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(7): 501-507
- [5] 刘伟,季明华,朱军. Livin 和 caspase-3 在食管鳞癌组织中的表达及相关性分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(9): 779-781
Liu Wei, Ji Ming-hua, Zhu Jun. Expression and relative analysis of Livin and caspase-3 in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2013, 18(9): 779-781
- [6] Pu X, Storr SJ, Zhang Y, et al. Caspase-3 and caspase-8 expression in breast cancer: caspase-3 is associated with survival [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(3): 357-368
- [7] 裴惠临. 胃癌组织 Twist 与 MMP-2 的表达及临床病理意义[J]. 武汉

- 大学学报(医学版), 2017, 38(1): 31-35
- Pei Hui-lin. Expression of Twist and MMP-2 in human gastric carcinoma and their clinical pathological significance [J]. Medical Journal of Wuhan University, 2017, 38(1): 31-35
- [8] Liang XQ, Cao EH, Zhang Y, et al. A p53 target gene, PIG11, contributes to chemosensitivity of cells to arsenic trioxide [J]. FEBS Lett, 2004, 569(1-3): 94-98
- [9] Liang XQ, Cao EH, Zhang Y, et al. p53-induced gene 11 (PIG11) involved in arsenic trioxide induced apoptosis in human gastric cancer MGC-803 cells[J]. Oncol Rep, 2003, 10(5): 1265-1269
- [10] Ramachandran C, Rodriguez S, Ramachandran R, et al. Expression profiles of apoptotic genes induced by curcumin in human breast cancer and mammary epithelial cell lines[J]. Anticancer Res, 2005, 25(5): 3293-3302
- [11] 李松. PIG11 基因在人脑胶质瘤细胞中的表达及对胶质瘤 U251 细胞增殖和凋亡的影响[D]. 成都: 四川大学, 2007
- Li Song. Experimental study on the expression of PIG11 in human gliomas and the effect of PIG11 gene on proliferation and apoptosis in U251 cells[D]. Chengdu: Sichuan University, 2007
- [12] Liu XM, Xiong XF, Song Y, et al. Possible roles of a tumor suppressor gene PIG11 in hepatocarcinogenesis and As₂O₃-induced apoptosis in liver cancer cells [J]. J Gastroenterol, 2009, 44(5): 460-469
- [13] Wu Y, Liu XM, Wang XJ, et al. PIG11 is involved in hepatocellular carcinogenesis and its over-expression promotes HepG2 cell apoptosis [J]. Pathol Oncol Res, 2009, 15(3): 411-416
- [14] 王燕, 胡蓉, 梁晓秋, 等. PIG11 基因沉默与 HepG2 细胞凋亡关系的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(8): 594-597
- Wang Yan, Hu Rong, Liang Xiao-qiu, et al. Relationship of PIG11 gene silencing and the induced apoptosis of HepG2 cells [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2010, 17(8): 594-597
- [15] Hassan M, Watari H, AbuAlmaaty A, et al. Apoptosis and Molecular Targeting Therapy in Cancer [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 150845, 23 pages
- [16] Mohammad RM, Muqbil I, Lowe L, et al. Broad targeting of resistance to apoptosis in cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2015, 35(0): S78-S103
- [17] Shalini S, Dorstyn L, Dawar S, et al. Old, new and emerging functions of caspases[J]. Cell Death Differ, 2015, 22(4): 526-539
- [18] Poreba M, Szalek A, Kasperkiewicz P, et al. Small molecule active site directed tools for studying human caspases [J]. Chem Rev, 2015, 115(22): 12546-12629
- [19] Snigdha S, Smith ED, Prieto GA, et al. Caspase-3 activation as a bifurcation point between plasticity and cell death [J]. Neurosci Bull, 2012, 28(1): 14-24
- [20] 李敏, 林俊. 细胞凋亡途径及其机制 [J]. 国际妇产科学杂志, 2014, 41(2): 103-107
- Li Min, Lin Jun. The apoptotic pathways and their mechanisms [J]. Journal of International Obstetrics and Gynecology, 2014, 41(2): 103-107
- [21] Wang F, Wang L, Zhao Y, et al. A novel small-molecule activator of procaspase-3 induces apoptosis in cancer cells and reduces tumor growth in human breast, liver and gallbladder cancer xenografts [J]. Mol Oncol, 2014, 8(8): 1640-1652
- [22] Ma J, Zou C, Guo L, et al. A novel Death Defying Domain in Met entraps the active site of Caspase-3 and blocks apoptosis in hepatocytes[J]. Hepatology, 2014, 59(5): 2010-2021
- [23] Zhao LY, Liu YX, Tong DD, et al. McCP2 Promotes Gastric Cancer Progression Through Regulating FOXF1/Wnt5a/β-Catenin and MYOD1/Caspase-3 Signaling Pathways[J]. EBioMedicine, 2017, 16: 87-100
- [24] 陈永春, 庄英帆, 梁晓秋, 等. Caspase-8 和 Bcl-2 在 PIG11 诱导 HepG2 细胞凋亡中的作用[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(9): 1716-1720
- Chen Yong-chun, Zhuang Ying-zhi, Liang Xiao-qiu, et al. The effect of Caspase-8 and Bcl-2 in the apoptosis induced by PIG11 protein in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells [J]. Journal of Modern Oncology, 2011, 19(9): 1716-1720
- [25] 杨静, 王明娟, 程玉, 等. 胃癌组织中 Caspase 3、Caspase 9 的表达及其临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(10): 1159-1161
- Yang Jing, Wang Ming-juan, Cheng Yu, et al. Expression and clinical significance of Caspase 3 and Caspase 9 in human gastric carcinoma [J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2016, 32(10): 1159-1161

(上接第 740 页)

- [24] Sanjari N, Pakravan M, Nourinia R, et al. Intravitreal Injection of a Rho Kinase Inhibitor (Fasudil) for Recent Onset Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy [J]. Journal of Clinical Pharmacology, 2016, 56(6): 749-753
- [25] Partridge EA, Hanna BD, Rintoul NE, et al. Brain-type natriuretic peptide levels correlate with pulmonary hypertension and requirement for extracorporeal membrane oxygenation in congenital diaphragmatic hernia [J]. Journal of Pediatric Surgery, 2015, 50(2): 263-266
- [26] Kate CAT, Tibboel D, Kraemer US, et al. B-type natriuretic peptide as a parameter for pulmonary hypertension in children. A systematic review[J]. European Journal of Pediatrics, 2015, 174(10): 1267-1275