

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.01.016

# Survivin 和 Caspase-3 在胰腺癌组织中的表达及与预后的关系

孙建建<sup>1</sup>, 李胜棉<sup>1</sup>, 赵松<sup>2</sup>, 李光辉<sup>3</sup>, 王小玲<sup>4</sup>

## Expression and Prognostic Significance of Survivin and Caspase-3 in Pancreatic Carcinoma

Sun Jianjian<sup>1</sup>, Li Shengmian<sup>1</sup>, Zhao Song<sup>2</sup>, Li Guanghui<sup>3</sup>, Wang Xiaoling<sup>4</sup>

1. Department of Gastroenterology, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. Department of Pathology, Hebei Medical University; 3. Pharmaceutical Preparation Section, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, 4. Department of Pathology

Corresponding Author: Li Shengmian, E-mail: lishengmian@yahoo.com.cn

**Abstract: Objective** To explore the expression and correlation of Survivin and Caspase-3 in pancreatic carcinoma, and to evaluate the correlation of Survivin and Caspase-3 with the clinical pathological features and the survival of patients. **Methods** Fifty-four cases of pancreatic carcinoma tissues and 14 cases of normal pancreatic tissues were enrolled in our study. All patients were followed up. Expression of Survivin and Caspase-3 were examined by immunohistochemistry in all pancreatic tissues. **Results** The positive expression of Survivin in pancreatic carcinoma tissues was observed in 85.2% specimens. The positive rate of Survivin expression in normal pancreatic tissues was 35.7%. Meanwhile, the positive rate of Caspase-3 expression was 87.0% and 35.7%, respectively. The expression of Survivin was negatively related with the differentiation degree of pancreatic carcinoma, however, the Caspase-3 expression was positively related with it. The expression of Survivin and Caspase-3 had no correlation with clinical staging. The Survivin expression had correlation with vessel invasion or lymph node metastasis, but not in Caspase-3. The Survivin expression had negative correlation with Caspase-3 expression. The survival rate was significantly different between the patients with negatively and weakly positive Caspase-3 expression and those with moderately and strongly positive expression, but was not significantly different between the patients with different Survivin expression. **Conclusion** The high expression and negative correlation of Survivin and Caspase-3 in pancreatic carcinoma suggested that Survivin and Caspase-3 proteins probably played a role in onset and progression of pancreatic carcinoma. The expression level of Caspase-3 could be used as a valuable index for predicting the prognosis.

**Key words:** Pancreatic carcinoma; Immunohistochemistry; Prognosis; Survivin; Caspase-3

**摘要:目的** 探讨胰腺癌组织中 Survivin 和 Caspase-3 蛋白的表达、它们之间的相关性以及与患者临床病理特征和生存期的关系。**方法** 收集胰腺癌患者标本 54 例及正常胰腺组织标本 14 例。随访 54 例患者。所有标本均采用免疫组织化学 SP 法行 Survivin、Caspase-3 检测。**结果** 54 例胰腺癌组织及 14 例正常胰腺组织中 Survivin 的阳性表达率分别为 85.2% 和 35.7%; Caspase-3 的阳性表达率分别为 87.0% 和 35.7%。Survivin 表达强度与胰腺癌组织分化程度呈负相关性, Caspase-3 表达强度与组织分化程度呈正相关性。Survivin 和 Caspase-3 的表达均与临床 TNM 分期均无关, Survivin 的表达与有无血管浸润或淋巴结转移有关, Caspase-3 表达水平与之无关。Survivin 蛋白与 Caspase-3 蛋白的表达呈负相关性。Survivin 表达[(-)~(+)]与[(++)~(+++)]组比较, 术后生存率差异无统计学意义。Caspase-3 表达[(-)~(+)]与[(++)~(+++)]组比较, 术后生存率差异有统计学意义。**结论** Survivin 和 Caspase-3 蛋白在胰腺癌组织中均高表达, 且两者的表达呈负相关性, 提示它们可能共同参与了胰腺癌的发生, Survivin 蛋白可能是通过抑制 Caspase-3 蛋白的表达而抑制肿瘤细胞凋亡; 胰腺癌组织中 Caspase-3 蛋白表达水平可作为评价预后的有价值指标。

收稿日期:2011-04-28; 修回日期:2011-07-20

作者单位:1. 050011 石家庄, 河北医科大学第四医院消化内科; 2. 河北医科大学病理学教研室; 3. 河北医科大学第四医院药剂科, 4. 病理科

通信作者:李胜棉, E-mail: lishengmian@yahoo.com.cn

作者简介:孙建建(1984-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事胰腺癌的基础与临床研究

中 Caspase-3 蛋白表达水平可作为评价预后的有价值指标。

**关键词:** 胰腺癌; 免疫组织化学; 预后; Survivin; Caspase-3

中图分类号: R735.9 文献标识码: A

文章编号: 1000-8578(2012)01-0062-06

## 0 引言

凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)是一组结构上相关的抑制细胞凋亡的蛋白。Survivin 是 IAPs 家族成员之一,它能以特征性的结构直接或间接抑制 Caspase 依赖或 Caspase 非依赖的凋亡途径。Caspase 家族是细胞凋亡过程中的关键元件,可以通过与众多蛋白因子的相互作用调控细胞凋亡,Caspase-3 是 Caspase 家族中最重要的成员,是细胞凋亡过程中的主要效应因子。有关 Survivin 在胰腺癌组织中的表达已有一些报道,但是研究结论相矛盾;而有关 Caspase-3 蛋白在胰腺癌组织中的表达以及两者在胰腺癌中表达的相互关系的报道较少。本研究利用免疫组织化学技术检测胰腺癌组织及正常胰腺组织中 Survivin 和 Caspase-3 蛋白表达,分析这两种蛋白与临床分期、组织病理学特征、生存预后的关系以及它们表达的相关性,探讨这些蛋白在胰腺癌发生、发展及预后评价中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集 2003 年 9 月 1 日—2009 年 12 月 31 日河北医科大学第四医院的胰腺癌患者标本 54 例,所有胰腺癌患者均行手术治疗,其中胰头癌行胰十二指肠切除,胰体、胰尾癌行胰体和胰尾切除+脾切除术。男 34 例、女 20 例,34~79 岁,平均年龄为(60.91±10.26)岁,中位年龄 62 岁。按照 2002 年美国癌症联合委员会 AGCC 制定的 TNM 分期标准,I 期、II 期、III 期和 IV 期分别为 18、19、4 和 13 例。所有标本经 10%甲醛溶液固定,石蜡包埋,4 μm 厚连续切片 5 张。标本用 HE 染色后,组织学诊断至少由两名病理医师共同完成,同时判断病理学分级及有无血管浸润或淋巴结转移。胰腺癌组织中病理组织学高分化者 12 例、中分化者 25 例、低分化者 17 例。于河北医科大学病理学教研室借取正常胰腺标本 14 例作为对照,其中因急性胰腺炎行手术治疗者 8 例,因胰腺囊肿行手术治疗者 6 例,所取标本均经术后病理证实为正常胰腺组织。

### 1.2 主要试剂

Survivin 兔抗人多克隆抗体、Caspase-3 兔抗人多克隆抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司。过氧化物酶标记的链霉卵白素(SP)染色试剂盒和浓缩型二甲基联苯胺(DAB)均购自北京中杉金桥生物技术公司。

### 1.3 免疫组织化学检测

所有标本均采用免疫组织化学 SP 法行 Sur-

vivin 和 Caspase-3 检测。微波修复抗原, Survivin 和 Caspase-3 一抗的工作液分别按 1:100 和 1:80 稀释。分别用已知的 Survivin 蛋白表达阳性的肝癌组织和 Caspase-3 蛋白表达阳性的正常宫颈组织作为阳性对照,以 PBS 代替一抗作为阴性对照。

### 1.4 免疫组织化学检测结果判定

Survivin、Caspase-3 免疫组织化学染色结果判定<sup>[1-2]</sup>:400 倍光学显微镜下连续观察 10 个视野,阳性细胞所占百分率<5%为阴性(-),阳性细胞所占百分率达 5%~25%为弱阳性(+),阳性细胞所占百分率达 26%~50%为中等阳性(++),阳性细胞所占百分率>50%为强阳性(+++)。

### 1.5 统计学方法

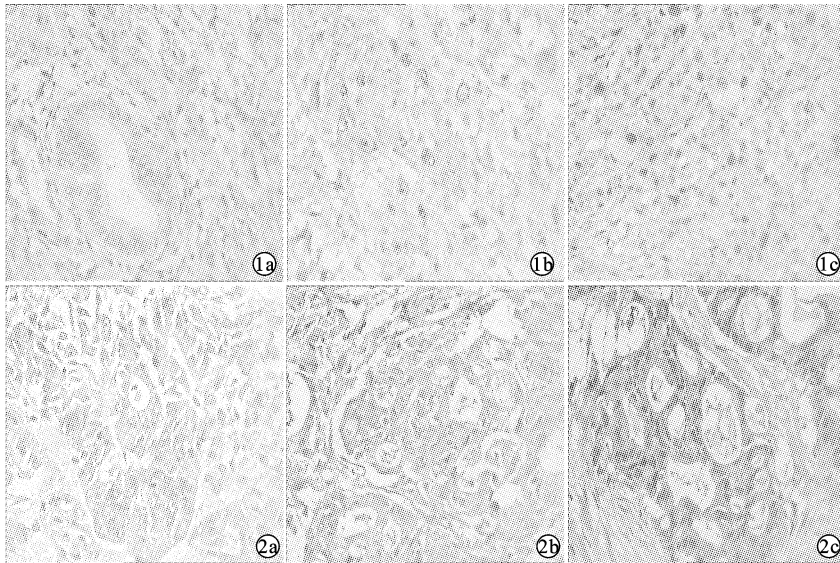
利用 SPSS13.0 统计软件进行统计,阳性率的比较采用  $\chi^2$  检验。两独立样本(等级资料)的比较采用非参数检验的 Mann-Whitney U 检验。相关性检验采用 Spearman 等级相关分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,组间生存率比较使用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Survivin 和 Caspase-3 在胰腺癌组织及正常胰腺组织中的表达

Survivin 的免疫组织化学阳性染色位于细胞质内,染色阳性细胞为胞质内出现棕褐色深染区或颗粒样深染区。54 例胰腺癌组织标本中 46 例有不同程度 Survivin 蛋白表达,其中 4 例强阳性表达,19 例中等阳性表达,23 例弱阳性表达,8 例阴性表达。14 例正常胰腺组织中 5 例 Survivin 蛋白阳性表达,其中 1 例强阳性表达,1 例中等阳性表达,3 例弱阳性表达,9 例阴性表达。Survivin 在胰腺癌组织中的阳性率高于正常胰腺组织,差异有统计学意义( $\chi^2 = 14.51, P = 0.000 < 0.05$ ),见图 1。Survivin 在胰腺癌组织中的表达强度明显高于正常胰腺组织( $Z = -3.05, P = 0.002 < 0.05$ )。

Caspase-3 的免疫组织化学阳性染色主要位于细胞质内,呈棕黄色或棕褐色。54 例胰腺癌标本中 47 例有不同程度 Caspase-3 蛋白表达,其中 17 例强阳性表达,17 例中等阳性表达,13 例弱阳性表达,7 例阴性表达。14 例正常胰腺组织中 5 例 Caspase-3 蛋白弱阳性表达,9 例阴性表达。Caspase-3 在胰腺癌组织中的阳性率高于正常胰腺组织,差异有统计学意义( $\chi^2 = 16.28, P = 0.000 < 0.05$ ),见图 2。Caspase-3 在胰腺癌组织中的表达强度明显高于正常胰腺组织( $Z = -4.37, P = 0.000 < 0.05$ )。



1a: weak positive; 1b: median positive; 1c: strong positive

图 1 Survivin 蛋白在胰腺癌组织中的表达 (SP × 400)

Figure 1 Expression of Survivin protein in pancreatic carcinoma tissue (SP × 400)

2a: weak positive; 2b: median positive; 2c: strong positive

图 2 Caspase-3 蛋白在胰腺癌组织中的表达 (SP × 400)

Figure 2 Expression of Caspase-3 protein in pancreatic carcinoma tissue (SP × 400)

### 2.2 胰腺癌组织中 Survivin 及 Caspase-3 表达与癌组织分化程度的关系

Survivin 蛋白及 Caspase-3 蛋白在不同分化胰腺癌组织中的表达情况见表 1、2。Survivin 表达强度与胰腺癌组织分化程度呈负相关性 ( $r = -0.353, P = 0.009 < 0.05$ ), 随组织分化程度减低, Survivin 表达呈逐渐增强趋势。Caspase-3 表达强度与胰腺癌组织分化程度呈正相关性 ( $r = 0.272, P = 0.047 < 0.05$ ), 随组织分化程度减低, Caspase-3 表达呈逐渐减弱趋势。

表 1 Survivin 在不同分化程度的胰腺癌组织中的表达

Table 1 Comparison of Survivin expression with histological grades in pancreatic carcinoma tissue

Histological Grade	Expression of Survivin				Case	r	P
	-	+	++	+++			
Well	4	5	3	0	12		
Moderately	3	12	10	0	25	-0.353	0.009
Poorly	1	6	6	4	17		

表 2 Caspase-3 在不同分化程度的胰腺癌组织中的表达

Table 2 Comparison of Caspase-3 expression with histological grades in pancreatic carcinoma tissue

Histological Grade	Expression of Caspase-3				Case	r	P
	-	+	++	+++			
Well	0	1	7	4	12		
Moderately	4	6	5	10	25	0.272	0.047
Poorly	3	6	5	3	17		

### 2.3 胰腺癌组织中 Survivin 和 Caspase-3 表达与临床病理特征及临床分期的关系

Survivin 和 Caspase-3 表达与患者的性别、年龄、

病变部位、腹痛、黄疸及临床 TNM 分期均无关, 见表 3。Survivin 的表达与有无血管浸润或淋巴结转移有关, 有血管浸润或淋巴结转移的胰腺癌组织明显高于无血管浸润或淋巴结转移的胰腺癌组织 ( $P = 0.016 < 0.05$ )。Caspase-3 表达水平与有无血管浸润或淋巴结转移无关 ( $P = 0.064 > 0.05$ )。此外, Survivin 的表达与肿瘤大小有关 ( $P = 0.027 < 0.05$ ), 肿瘤直径大于 5 cm 组 Survivin 的表达明显高于直径小于 5 cm 组, 而 Caspase-3 表达水平与此无关 ( $P = 0.471 > 0.05$ )。

### 2.4 Survivin 和 Caspase-3 在胰腺癌组织中表达的相关性

54 例胰腺癌组织中, Survivin 和 Caspase-3 都表达的病例有 39 例 (72.2%), 有一种表达的有 15 例 (27.8%)。Spearman 等级相关分析显示, Survivin 蛋白与 Caspase-3 蛋白在胰腺癌组织中的表达呈负相关性 ( $r = -0.302, P = 0.026 < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 Survivin 和 Caspase-3 表达与生存期的关系

通过电话及寄信方式随访 54 例患者, 随访截止日期为 2010 年 11 月 1 日。失访 2 例, 到随访截止日期仍有 5 例存活。Survivin 表达 [(-) ~ (+)] 组的平均生存期为 (13.95 ± 1.17) 月、95% CI 为 11.66 ~ 16.25, Survivin 表达 [(++) ~ (+++)] 组的平均生存期为 (10.97 ± 2.10) 月、95% CI 为 6.85 ~ 15.09, Survivin 表达 [(-) ~ (+)] 与 [(++) ~ (+++)] 组比较, 术后生存率差异无统计学意义 ( $P = 0.129 > 0.05$ ), 见图 3a。

Caspase-3 表达 [(-) ~ (+)] 组的平均生存期为 (7.76 ± 1.28) 月、95% CI 可信区间为 5.26 ~ 10.27, Caspase-3 表达 [(++) ~ (+++)] 组的平均生存期为 (16.11 ± 1.59) 月、95% CI 可信区间为 12.99 ~ 19.23, Caspase-3 表达 [(-) ~ (+)] 与 [(++) ~ (+++)] 组比较, 术后生存率差异有统计学意义 ( $P = 0.000 < 0.05$ ), 见图 3b。

表 3 胰腺癌组织中 Survivin 和 Caspase-3 表达与临床病理特征及临床分期的关系

Table 3 Comparison of Survivin and Caspase-3 expression with clinical features and TNM stage in pancreatic carcinoma tissue

Histological Grade	Expression of Survivin						Expression of Caspase-3					
	-	+	++	+++	Z	P	-	+	++	+++	Z	P
Gender												
Male	7	13	11	3			1	5	8	6		
Female	1	10	8	1	-0.670	0.503	1	5	8	6	-0.597	0.550
Age(years)												
<60	4	10	6	1			2	5	8	6		
≥60	4	13	13	3	-1.157	0.247	5	8	9	11	-0.157	0.875
Lesion in pancrea												
Head	5	14	12	3			5	7	10	12		
Body and tail	3	9	7	1	-0.325	0.745	2	6	7	5	-0.466	0.641
Diameter of tumor(cm)												
<5	4	16	5	1			3	4	11	8		
≥5	4	7	14	3	-2.211	0.027	4	9	6	9	-0.721	0.471
Clinical features												
No abdominal pain	1	11	9	1			2	4	7	9		
Abdominal pain	7	12	10	3	-0.771	0.441	5	9	10	8	-1.394	0.163
No jaundice	4	10	12	2			1	9	10	8		
Jaundice	4	13	7	2	-0.832	0.405	6	4	7	9	-0.325	0.746
TNM Stage												
I + II	5	18	13	1			4	7	14	12		
III + IV	1	1	8	7	-0.985	0.325	3	6	3	5	-1.057	0.290
Invasion or metastasis												
No	6	15	9	0			4	2	13	11		
Yes	2	8	10	4	-2.400	0.016	3	11	4	6	-1.849	0.064

表 4 Survivin 和 Caspase-3 在胰腺癌组织中表达的相关性

Table 4 Comparison of Caspase-3 expression with Survivin expression in pancreatic carcinoma tissues

Survivin expression	Caspase-3 expression				Case	r	P
	-	+	++	+++			
-	1	1	3	3	8		
+	2	4	7	10	23		
++	3	5	7	4	19		
+++	1	3	0	0	4	-0.302	0.026

### 3 讨论

胰腺癌是一种恶性度极高的消化系统肿瘤,病情进展迅速,预后差。目前研究表明胰腺癌的发生发展是一个复杂的多阶段过程,与多种肿瘤相关基因表达失常或一些肿瘤抑制基因失活有关,其中细胞凋亡与胰腺癌的发生、发展有着密切的关系。

Survivin 是 1997 年耶鲁大学 Altieri 实验室利用效应细胞蛋白酶受体(effector cell protease re-

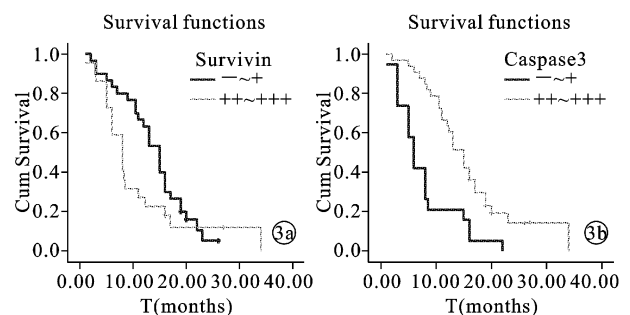


图 3 Survivin 和 Caspase-3 表达与生存期的关系

Figure 3 Relation of survival curve of pancreatic carcinoma with Survivin and Caspase-3 expression

ceptor 1, EPR-1) cDNA 筛选人类基因组文库获得的凋亡抑制蛋白。Survivin 是迄今已鉴定的 8 个 IAPs 家族成员中分子质量(16.5 kD)最小且具有基础与临床意义的分子。

目前研究发现, Survivin 在包括前列腺癌<sup>[3]</sup>、宫颈癌<sup>[4]</sup>在内的几乎所有的人类肿瘤中高表达,而在

正常终末分化的成年组织或细胞中低表达或不表达<sup>[5]</sup>。关于 Survivin 在胰腺癌中的表达研究较多,且结论较一致。陈晓星等<sup>[6]</sup>的结果表明,胰腺癌组织中 Survivin 蛋白表达阳性率显著高于癌旁组织, Survivin 在胰腺癌组织中的表达程度与肿瘤分化程度、淋巴结转移相关,分化程度越低, Survivin 表达水平越高,有淋巴结转移组高于无淋巴结转移组。本研究发现 Survivin 表达与患者的性别、年龄、病变部位、症状特点及临床 TNM 分期均无关,而与肿瘤大小、有无血管浸润或是否淋巴结转移有关, Survivin 的表达在有血管浸润或淋巴结转移的胰腺癌组织明显高于无血管浸润或淋巴结转移的胰腺癌组织; Survivin 蛋白表达强度与胰腺癌组织分化程度呈负相关性,随组织分化程度升高而减低, Survivin 表达呈逐渐增强趋势。以上结果与以往研究相一致<sup>[5-6]</sup>。Survivin 在胰腺癌组织中的高表达提示 Survivin 参与了胰腺癌的发生,并在其中发挥了重要作用。Survivin 表达与肿瘤大小、有无血管浸润或淋巴结转移有关,提示 Survivin 高表达的胰腺癌组织可能具有更快的肿瘤生长速度和浸润性, Survivin 蛋白在诊断胰腺癌及评价胰腺癌的生物学行为方面具有重要价值<sup>[5-7]</sup>。在 Survivin 表达与生存期关系方面,陈晓星等<sup>[6]</sup>依据肿瘤分化程度和淋巴结转移可能与预后相关,推测 Survivin 表达水平可能与预后有关,而 Kami 等<sup>[5]</sup>对 47 例胰腺癌患者术后进行随访,发现 Survivin 低表达组具有更长的生存期,我们的研究没有得出与 Kami 一致的结论。

Survivin 蛋白对细胞凋亡的抑制作用是通过与 Caspase 家族相互作用实现的。Caspase 家族是细胞凋亡过程中的关键元件,其激活与超常表达均引起细胞凋亡,可通过与众多蛋白因子的相互作用调控细胞凋亡。Caspase-3 是 Caspase 家族中的最重要的成员<sup>[8]</sup>。Caspase-3 是细胞凋亡过程中的主要效应因子,是最重要的效应型 Caspase。大多数触发细胞凋亡的因素,最终均需要通过 Caspase-3 介导的信号转导途径导致细胞凋亡。许多学者研究发现 Caspase-3 在肿瘤组织中表达量较正常组织明显降低。杜媛等<sup>[9]</sup>在研究胰腺癌组织中 Caspase-3 蛋白的表达时,得出了相似的结论, Caspase-3 在非肿瘤胰腺组织中的阳性表达率为 90.9% (10/11),明显高于胰腺癌组织(40.9%, 36/88),差异有统计学意义。龙辉等<sup>[10]</sup>收集胰腺癌组织标本 49 例,以 15 例正常胰腺组织标本为对照,结果发现 Caspase-3 蛋白在胰腺癌组织中的阳性表达率高于正常胰腺组织(77.6% vs. 46.7%,  $P < 0.05$ )。本研究结果发现,胰腺癌组织中 Caspase-3 蛋白较正常胰腺组织

高表达(87.0% vs. 35.7%),且差异有统计学意义,与杜媛等<sup>[9]</sup>的结果不一致,与龙辉等<sup>[10]</sup>的研究一致。我们的研究发现, Caspase-3 蛋白的表达与患者的性别、年龄、病变部位、肿瘤大小、症状特点、临床 TNM 分期及有无血管浸润或淋巴结转移均无关,而与肿瘤组织分化程度呈正相关,这与目前大部分研究一致。关于 Caspase-3 表达与肿瘤预后的关系,有些研究表明 Caspase-3 蛋白的表达减少参与了前列腺癌、膀胱癌等恶性肿瘤发病过程<sup>[11-13]</sup>。陈洪雷等<sup>[14]</sup>的动物实验也发现大鼠肺的癌变过程中有 Caspase-3 表达的减少。更有许多资料显示在 NSCLC 中, Caspase-3 阳性表达率高的患者生存期明显长于低表达率患者, Caspase-3 是 NSCLC 预后保护因素<sup>[15-17]</sup>。谢庆祥等<sup>[2]</sup>发现肾细胞癌 Caspase-3 阳性表达者细胞凋亡指数显著高于阴性表达者。而关于 Caspase-3 表达与胰腺癌生存期的关系目前报道相对较少,杜媛等<sup>[9]</sup>认为胰腺癌患者预后与 Caspase-3 蛋白表达无关,但本研究显示 Caspase-3 与胰腺癌预后有关, Caspase-3 蛋白中等及强阳性表达的患者生存期(16.11 ± 1.59 月)长于阴性及弱阳性表达的患者(7.76 ± 1.28 月),且差异有统计学意义( $P = 0.000 < 0.05$ )。胰腺癌组织中 Caspase-3 蛋白表达水平可能作为评价生存期预后的有价值指标。

目前大量的研究发现, Caspase-3 蛋白与 Survivin 蛋白在多种肿瘤中均呈负相关。张静<sup>[18]</sup>发现 Caspase-3 蛋白与 Survivin 蛋白的表达在乳腺癌中呈显著负相关。李承慧<sup>[17]</sup>、黄娟<sup>[19]</sup>等在对 NSCLC 的研究中发现 Caspase-3 蛋白与 Survivin 蛋白的表达呈显著负相关。梁素美等<sup>[20]</sup>在对结直肠癌研究时发现, Survivin 蛋白与 Caspase-3 蛋白表达之间呈显著负相关。关于 Caspase-3 蛋白与 Survivin 蛋白在胰腺癌组织中表达的关系国内外未见报道,本实验结果发现, Caspase-3 蛋白与 Survivin 蛋白在胰腺癌组织中的表达呈负相关性( $r = -0.302$ ,  $P = 0.026 < 0.05$ ),与上述研究一致,进一步证实了在胰腺癌的发生发展过程中, Survivin 蛋白通过直接或间接途径抑制 Caspase-3 的表达而抑制肿瘤细胞凋亡,允许变异细胞异常增殖,从而促进肿瘤的发生。

#### 参考文献:

- [1] Kawasaki H, Toyoda M, Shinohara H, et al. Expression of survivin correlates with apoptosis, proliferation, and angiogenesis during human colorectal tumorigenesis [J]. *Cancer*, 2001, 91 (11): 2026-2032.
- [2] Xie QX, Lin XC, Han CX, et al. Significance of Caspase-3 expression in renal cell cancer [J]. *Chin Medical Engineering*,

- 2005,13(5):486-488. [谢庆祥,林吓聪,韩聪祥,等. Caspase-3 在肾细胞癌中表达及其意义[J]. 中国医学工程,2005,13(5):486-488.]
- [3] Gao WY, Hu CY, Yi MH. Expression and the clinical significance of survivin proteins in Tissues of Prostatic Carcinoma [J]. *Cancer Res Prev Treat*,2005,32(9):551-552. [高吴阳,胡传义,易慕华. 凋亡相关基因 survivin 蛋白在前列腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 肿瘤防治研究,2005,32(9):551-552.]
- [4] Xu YL, Liu SY, Jiang DQ. Expression of survivin in cervical carcinomas and its clinical significance [J]. *Cancer Res Prev Treat*,2004,31(3):145-147. [徐咏莲,刘少阳,江大琼. 宫颈癌中 survivin 的表达及临床意义[J]. 肿瘤防治研究,2004,31(3):145-147.]
- [5] Kami K, Doi R, Koizumi M, et al. Survivin expression is a prognostic marker in pancreatic cancer patients [J]. *Surgery*,2004,136(2):443-448.
- [6] Chen XQ, Ni JL, Hao B, et al. Expression of survivin and ki-67 protein in human pancreatic cancer tissues and their clinical significances [J]. *World Chinese J Digestology*, 2005, 13(22):2650-2653. [陈晓星,倪金良,郝波,等. 胰腺癌组织 Survivin 与 Ki-67 的表达及其意义[J]. 世界华人消化杂志,2005,13(22):2650-2653.]
- [7] Jhala N, Jhala D, Vickers SM, et al. Biomarkers in Diagnosis of pancreatic carcinoma in fine-needle aspirates [J]. *Am J Clin Pathol*,2006,126(4):572-579.
- [8] Worf BB, Green DR. Suicidal tendencies; apoptotic cell death by caspase family proteinases [J]. *J Biol Chem*,1999,274(29):20049-20052.
- [9] Du Y, Feng YZ, Li F. Expression of livin and caspase-3 and their clinical significance in pancreatic carcinoma [J]. *Chin J Clin Expe Pathol*,2009,25(6):610-614. [杜媛,冯一中,李峰. 胰腺癌中 livin, caspase-3 的表达及其临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2009,25(6):610-614.]
- [10] Long H, Wu QM, Ma SL, et al. Expression of Midkine and Caspase-3 and their relationship with apoptosis in pancreatic cancer [J]. *World Chin J Digestol*, 2008, 16(35):4015-4019. [龙辉,吴清明,马松林,等. Midkine 和 Caspase-3 在胰腺癌中的表达与细胞凋亡的关系[J]. 世界华人消化杂志,2008,16(35):4015-4019]
- [11] Winter RN, Kramer A, Borkowski A, et al. Loss of Caspase-1 and Caspase-3 protein expression in human prostate cancer [J]. *Cancer Res*,2001,61(3):1227-1232.
- [12] Giannopoulou I, Nakopoulou L, Zervas A, et al. Immunohistochemical study of pro-apoptotic factors Bax, Fas and CPP32 in urinary bladder cancer; prognostic implications [J]. *Urol Res*, 2002,30(5):342-345.
- [13] Burton PB, Anderson CJ, Corbishy CM. Caspase-3 and p27 as predictors of invasive bladder cancer [J]. *N Engl J Med*,2000,343(19):1418-1420.
- [14] Chen HL, Diao LM, Chen FC, et al. The relationship between caspase-3 expression and cell proliferation in rat lung squamous cell carcinoma [J]. *Chin J Lung Cancer*,2002,5(6):440-443. [陈洪雷,刁路明,陈福春,等. 大鼠肺鳞癌 Caspase-3 基因表达水平与其细胞增殖关系的研究[J]. 中国肺癌杂志,2002,5(6):440-443.]
- [15] Wang J, Chen LB, Hang WB, et al. Expressions of survivin and caspase-3 in human non-small cell lung cancer and their relationship with cell apoptosis [J]. *Chin J Lung Cancer*, 2005, 8(5):435-439.
- [16] Takata T, Tanaka F, Yamada T, et al. Clinical significance of caspase-3 expression in pathologic-stage I, nonsmall-cell lung cancer [J]. *Int J Cancer*,2001,96 Suppl:54-60.
- [17] Li CH, Hu B, Wang XQ, et al. Expression and clinical significance of caspase-3, survivin and k-ras in non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Lung Cancer*,2008,11(1):90-96. [李承慧,胡冰,王晓秋,等. 非小细胞肺癌中 caspase-3、survivin 和 k-ras 的表达及其意义[J]. 中国肺癌杂志,2008,11(1):90-96.]
- [18] Zhang J, Jiang Z. Expression of Survivin and its Correlation with caspase-3 and Clinicopathological characteristics in Breast Cancer [J]. *Appl J Gen Prac*,2007,5(12):1057-1058. [张静,姜藻. 乳腺癌中 Survivin 的表达及其与 Caspase-3 和临床病理学特征的关系[J]. 实用全科医学,2007,5(12):1057-1058.]
- [19] Huang J, Diao LM, Chen HL, et al. Expression of survivin protein and its relationship with caspase-3, DFF45 protein in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res Prev Treat*,2006,33(3):165-167. [黄娟,刁路明,陈洪雷,等. Survivin 在非小细胞肺癌中表达的意义及其与 caspase-3、DFF45 蛋白之间的相互关系[J]. 肿瘤防治研究,2006,33(3):165-167.]
- [20] Liang SM, Wen XX, Fang XT. Expression of survivin, caspase-3, p21WAF1 protein in colorectal carcinoma and their clinical significance [J]. *Cancer Res Prev Treat*,2007,34(8):596-599. [梁素美,文欣轩,方细堂. 结直肠癌中 survivin, caspase-3、p21WAF1 的蛋白表达及其意义[J]. 肿瘤防治研究,2007,34(8):596-599.]

[编辑:黄园玲;校对:安 凤]