

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.20.027

血清 P53 和 Wip1 水平与小细胞肺癌患者化疗疗效及预后的关系研究*

张银铃¹ 徐 伟² 刁航航³ 田莹莹¹ 杨洪霞¹

(1 青岛大学附属青岛市中心医院肿瘤放疗一科 山东 青岛 266042;

2 青岛大学附属青岛市中心医院放射介入科 山东 青岛 266042;

3 青岛大学附属青岛市中心医院内分泌科 山东 青岛 266042)

摘要 目的:探讨血清 P53 和野生型 p53 诱导的磷酸酶 1(Wip1)水平与小细胞肺癌(SCLC)患者化疗疗效及预后的关系。**方法:**选择 2015 年 6 月至 2017 年 6 月青岛大学附属青岛市中心医院收治的 109 例 SCLC 患者为 SCLC 组和 95 例健康体检志愿者为对照组。所有 SCLC 患者均接受 EP 方案(依托泊苷+顺铂)化疗至少 2 个周期,化疗前检测血清 P53 和 Wip1 水平,出院后对所有患者进行为期 5 年的随访。统计随访期间 SCLC 患者总生存(OS)情况。分析血清 Wip1 和 P53 水平与 SCLC 患者临床病理特征、化疗疗效以及预后的关系。**结果:**SCLC 组血清 P53 水平低于对照组($P<0.05$),血清 Wip1 表达高于对照组($P<0.05$)。临床分期为广泛期、远处转移患者血清 P53 水平低于临床分期为局限期、无远处转移患者($P<0.05$),血清 Wip1 表达高于临床分期为局限期、无远处转移患者($P<0.05$)。无效组血清 P53 水平低于有效组($P<0.05$),血清 Wip1 表达高于有效组($P<0.05$)。低水平 P53 组、高表达 Wip1 组 5 年 OS 生存率低于高水平 P53 组和低表达 Wip1 组($P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示化疗耐药、远处转移、高表达 Wip1 是 SCLC 患者预后不良的危险因素($P<0.05$),高水平 P53 是其保护因素($P<0.05$)。**结论:**SCLC 患者血清 P53 水平降低,Wip1 表达增高与化疗效果较差和不良预后有关,检测血清 P53 表达和 Wip1 水平有助于辅助评估 SCLC 化疗疗效和预后。

关键词:小细胞肺癌;P53;Wip1;化疗疗效;预后;评估价值

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)20-3935-05

Relationship Study between Serum P53 and Wip1 Levels and Chemotherapy Efficacy and Prognosis in Patients with Small Cell Lung Cancer*

ZHANG Yin-ling¹, XU Wei², DIAO Hang-hang³, TIAN Ying-ying¹, YANG Hong-xia¹

(1 First Department of Radiation Oncology, Qingdao Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266042, China; 2 Department of Radiology Intervention, Qingdao Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266042, China; 3 Department of Endocrine, Qingdao Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266042, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum P53 and wild-type p53 induced phosphatase 1 (Wip1) levels and chemotherapy efficacy and prognosis in patients with small cell lung cancer (SCLC). **Methods:** A total of 109 patients with SCLC (SCLC group) who were admitted to Qingdao Central Hospital Affiliated to Qingdao University from June 2015 to June 2017 and 95 healthy volunteers in outpatient physical examination were selected as the control group. All patients with SCLC received EP regimen (etoposide combined with cisplatin) chemotherapy for at least 2 cycles, serum P53 and Wip1 levels were detected before chemotherapy, and all patients were followed up for 5 years after discharge. Overall survival (OS) of patients with SCLC during follow-up was counted. The relationship between serum Wip1 and P53 levels and clinicopathological characteristics, chemotherapy efficacy and prognosis of patients with SCLC were analyzed. **Results:** The serum P53 level in the SCLC group was lower than that in the control group ($P<0.05$), and the serum Wip1 expression was higher than that in the control group ($P<0.05$). The serum P53 level in patients with extensive period clinical stage and distant metastasis were lower than that in patients with limited period clinical stage and no distant metastasis ($P<0.05$), and the serum Wip1 expression was higher than that in patients with limited clinical stage and no distant metastasis ($P<0.05$). The serum P53 level in the ineffective group was lower than that in the effective group ($P<0.05$), and the serum Wip1 expression was higher than that in the effective group ($P<0.05$). The 5-year OS survival rates of low level P53 group and high expression Wip1 group were lower than those of high level P53 group and low expression Wip1 group ($P<0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that chemotherapy resistance, distant metastasis and high expression of Wip1 were risk factors for poor prognosis in patients with SCLC ($P<0.05$), and high level of P53 was a protective factor ($P<0.05$). **Conclusion:** The decrease of serum P53 level and the increase of Wip1 expression in patients with SCLC are related to poor chemotherapy efficacy and poor prognosis. Detection of serum P53 expression

* 基金项目:山东省重大科技创新工程专项课题项目(2018SDKJ0404-3)

作者简介:张银铃(1981-),男,硕士,主治医师,研究方向:胸部肿瘤的放疗及综合治疗,E-mail: zyl1358921@163.com

(收稿日期:2023-02-25 接受日期:2023-03-21)

and Wip1 level is helpful to evaluate the chemotherapy efficacy and prognosis of SCLC.

Key words: Small cell lung cancer; P53; Wip1; Chemotherapy efficacy; Prognosis; Evaluation value

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)20-3935-05

前言

肺癌是我国最常见的癌症诊断类型,发病率在所有癌症中排名第一,标准化死亡率为 28.16/10 万^[1]。小细胞肺癌(SCLC)约占所有肺癌病理类型的 15%,具有高侵袭增殖和高转移率、易复发等特征,生存率低,尽管过去开展了数十年的基础和临床研究,但对 SCLC 的治疗依旧疗效甚微^[2]。由于 SCLC 早期对化疗敏感,化疗一直是 SCLC 一线标准治疗方法,但大多数患者在初始治疗后会很快产生耐药,并且后期二线治疗缺乏有效的药物,常规挽救性治疗效果有限,最终导致治疗失败,疾病复发和进展^[3]。P53 是一种肿瘤抑制因子,具有保护细胞稳态和基因组稳定的作用,当 P53 基因发生突变可导致细胞分裂异常和癌变^[4],并介导化疗耐药^[5]。野生型 P53 诱导的磷酸酶 1(Wip1)是一种促生长磷酸酶,主要通过负反馈调节 P53 参与细胞存活和 DNA 损伤反应,在癌症发生和进展中发挥促癌基因作用^[6],Wip1 表达上调可抑制 P53 信号通路转导,促使细胞存活和对化疗耐受^[7]。本研究拟检测 SCLC 患者血清 P53、Wip1 水平,分析其与 SCLC 患者化疗疗效及预后的关系,旨在为 SCLC 治疗和预后预测提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2015 年 6 月至 2017 年 6 月青岛大学附属青岛市中心医院收治的 109 例 SCLC 患者为 SCLC 组。其中男 72 例、女 37 例;年龄 41~80 岁,平均(62.35±10.62)岁;肿瘤直径: >3 cm 60 例,≤3 cm 49 例;临床分期:局限期 51 例,广泛期 58 例;远处转移 42 例。纳入标准:①病理组织学证实为 SCLC;②入组前未接受手术、放化疗、免疫和靶向治疗;③具有可用于影像学测量的病灶;④均接受 EP 方案化疗,美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分<2 分,肿瘤患者功能状态(KPS)评分>70 分。排除标准:①合并其他部位恶性肿瘤或血液肿瘤;②严重肝、肾、心、肺功能障碍;③既往胸外科手术史;④对本研究用药存在过敏及禁忌者。另选择同期于我院体检的 95 例健康志愿者为对照组,男 51 例、女 44 例,年龄 45~72 岁,平均(60.35±8.71)岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究获得青岛大学附属青岛市中心医院伦理委员会批准和患者或其家属的书面知情同意。

1.2 方法

1.2.1 化疗和疗效评估 所有 SCLC 患者均接受至少 2 个周期的 EP 方案(依托泊苷+顺铂)化疗,方法:第 1~3 d,依托泊苷注射液(岳阳新华达制药有限公司,规格 5 mL:100 mg,国药准字 H43022242)35 mg/(m²·d)静脉滴注;第 4~6 d,注射用顺铂(齐鲁制药有限公司,规格:10 mg,国药准字 H37021358)25 mg/m² 静脉滴注。3 周为 1 个化疗周期,至少治疗 2 个周期。化疗结束后 3 个月进行疗效评价。参考《实体瘤治疗疗效评价

标准-RECIST》^[8]评估化疗疗效完全缓解(CR):所有病灶全部消失,且至少维持 4 周;部分缓解(PR):较基线病灶最大径之和缩小≥30%,且至少维持 4 周;疾病进展(PD):基线病灶最大径之和增加>20%或有新的病灶出现;疾病稳定(SD):介于 PR 和 PD 之间。以 CR 率+PR 率为总有效率(RR)。根据化疗疗效将患者分为有效组(49 例)和无效组(60 例)。

1.2.2 血清 P53 和 Wip1 检测 化疗前采集两组晨起空腹肘静脉血 3 mL 注入干燥试管,待血液自然凝固后取上层液离心(上海土森视觉科技有限公司生产的 Centrifuge 5810 R 低温高速离心机,3000 r/min,旋转半径 10 cm,离心 10 min)分离血清,置于-80℃冰箱中待测。通过 VarioskanLUX 酶标仪(美国赛默飞公司)采用酶联免疫吸附试验检测血清 P53 水平,P53 试剂盒购自上海纪宁生物科技公司。实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测血清 Wip1 表达,应用血清样本 TRIzol 核糖核酸(RNA)提取试剂(美国赛默飞公司)提取高质量、完整的总 RNA,Super Script IV 反转录酶(美国赛默飞公司)将总 RNA 逆转录为互补脱氧核糖核酸(cDNA)。采用 CFX96 实时定量 PCR 系统(美国 BIO-RAD 公司)进行 RT-PCR,反应体系:2×SYBR Green PCR Master Mix 15 μL,DNA 模板 2 μL,上下游引物各 1 μL,加 RNase-Free ddH₂O 至 25 μL。反应条件:95℃预变性 3 min,98℃变性 2s,67℃退火 15s,72℃延伸 20s,循环 40 次。引物序列:Wip1,上游引物 5'-GTTTCGTAGCAATGCCTTCTCA-3',下游引物 5'-CACTTTCTTGGGCTTTCATTG-3';β-actin(内参),上游引物 5'-GTTGCGTTACACCTTTCTTG-3',下游引物 5'-CTGCTGTCACCTTCACCGTT-3'。以 2^{-ΔΔCt} 法分析 Wip1 表达。

1.3 随访

所有 SCLC 患者出院后通过门诊复查随访 5 年,前 3 年 3~6 个月随访 1 次,第 4 和 5 年每年随访 1 次,复查内容包括体格检查和胸部 CT 增强扫描。统计随访期间总生存(OS)情况,OS 生存时间定义为自病理确诊至患者死亡或随访截止时间。

1.4 统计学分析

SPSS 25.0 进行数据分析,P53 和 Wip1 表达水平符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析、LSD-t 检验或独立样本 t 检验。临床总有效率以例(%)表示,采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier 法绘制不同血清 Wip1 和 P53 水平 SCLC 患者 5 年 OS 生存曲线,采用 Log-Rank 检验。单因素和多因素 Cox 回归分析影响 SCLC 患者预后的因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 SCLC 组和对照组血清 P53 和 Wip1 水平比较

SCLC 组血清 P53 水平低于对照组($P<0.05$),血清 Wip1 表达高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 SCLC 组和对照组血清 P53 和 Wip1 水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison of serum P53 and Wip1 levels between SCLC group and control group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	P53(ng/mL)	Wip1
SCLC group	109	345.15±101.03	10.26±2.09
Control group	95	909.32±202.19	3.16±0.71
t		-25.689	31.554
P		0.000	0.000

2.2 不同临床特征 SCLC 患者血清 Wip1 和 P53 水平比较

广泛期、远处转移患者血清 Wip1 表达高于局限期、无远

处转移患者($P<0.05$),血清 P53 水平低于局限期、无远处转移患者($P<0.05$),见表 2。

表 2 不同临床特征 SCLC 患者血清 Wip1 和 P53 水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of serum Wip1 and P53 levels in patients with SCLC with different clinical characteristics($\bar{x}\pm s$)

Clinicopathological characteristics	n	P53(ng/mL)	t	P	Wip1	t	P
Age							
>60 years	59	343.65±92.12	-0.176	0.861	10.56±1.82	1.762	0.081
≤60 years	50	346.92±101.65			9.91±2.03		
Gender							
Male	72	344.15±93.02	-0.153	0.878	10.39±1.62	1.062	0.291
Female	37	347.10±100.65			10.01±2.03		
Tumor diameter							
>3 cm	60	343.26±93.48	-0.230	0.819	10.42±1.53	1.080	0.283
≤3 cm	49	347.46±96.82			10.06±1.95		
Disease stage							
Limitation period	51	402.07±21.35	-21.123	0.000	8.82±0.76	19.992	0.000
Extensive period	58	295.10±30.11			11.52±0.65		
Distant metastasis							
Yes	42	277.51±23.02	-17.431	0.000	12.01±0.23	19.064	0.000
No	67	387.55±36.59			9.16±0.95		

2.3 不同化疗疗效血清 P53 和 Wip1 比较

无效组血清 P53 水平低于有效组($P<0.05$),血清 Wip1 表

达高于有效组($P<0.05$),见表 3。

表 3 不同化疗疗效血清 P53 和 Wip1 比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of serum P53 and Wip1 in different chemotherapy efficacy($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	P53(ng/mL)	Wip1
Ineffective group	60	285.95±30.23	11.32±0.63
Effective group	49	417.64±23.06	8.96±0.95
t		-25.100	15.520
P		0.000	0.000

2.4 不同血清 Wip1 和 P53 水平 SCLC 患者 5 年 OS 生存率比较

随访期间失访 2 例,死亡 64 例。低水平 P53 患者(低水平 P53 组)(<345.15 ng/mL,55 例)、高表达 Wip1 患者(高表达 Wip1 组)(≥ 10.26 ,54 例)5 年 OS 生存率为 29.09%(16/55)、

38.89%(21/54), 低于高水平 P53 患者(高水平 P53 组)(≥ 345.15 ng/mL,52 例)和低表达 Wip1 患者(低表达 Wip1 组)(<10.26 ,53 例)的 48.08%(25/52)、52.83%(28/53)(Log-Rank $\chi^2=9.636$,8.979, $P<0.05$),见图 1。

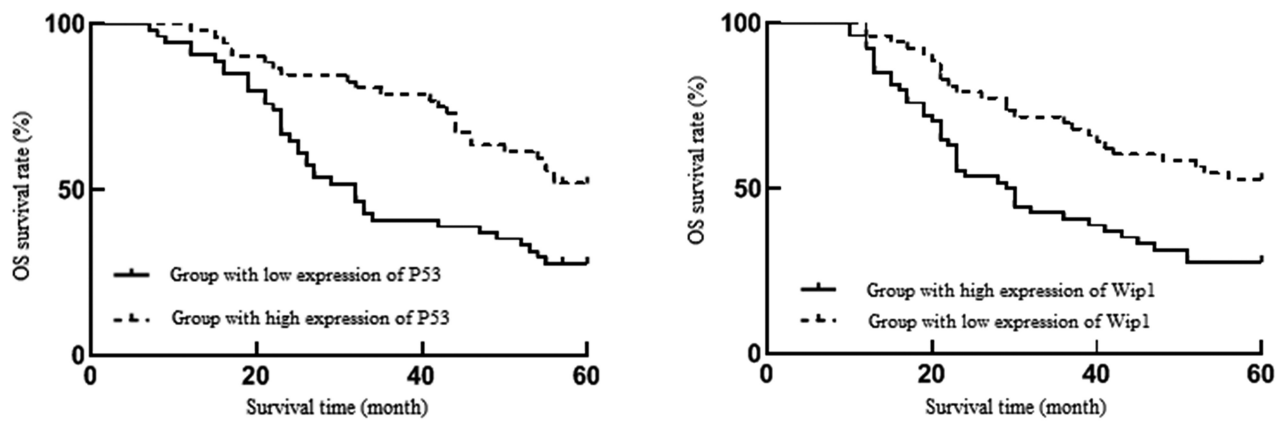


图 1 不同血清 P53 和 Wip1 水平 SCLC 患者 OS 生存曲线

Fig. 1 OS survival curve of patients with SCLC with different serum P53 and Wip1 levels

2.5 影响 SCLC 患者预后的因素分析

以 SCLC 患者预后为因变量 (赋值:0= 存活,1= 死亡),以年龄(赋值:0= ≤ 60 岁,1= >60 岁)、性别(赋值:0= 女,1= 男)、肿瘤直径(赋值:0= ≤ 3 cm,1= >3 cm)、临床分期(赋值:0= 局限期,1= 广泛期)、远处转移(赋值:0= 否,1= 是)、化疗效果(赋值:0= 有效,1= 无效)、P53(原值输入)、Wip1(原值输入)为自

变量,构建 Cox 回归方程。单因素分析结果显示广泛期、远处转移、化疗耐药、高表达 Wip1、低水平 P53 与 SCLC 患者预后不良有关($P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示化疗耐药、远处转移、高表达 Wip1 是 SCLC 患者预后不良的危险因素 ($P<0.05$),高水平 P53 是其保护因素($P<0.05$),见表 4。

表 4 影响 SCLC 患者预后的单因素和多因素 Cox 回归方程

Table 4 Cox regression equation of single factor and multiple factor affecting the prognosis of patients with SCLC

Independent variable	Single factor Cox			Multiple factor Cox		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Extensive period	1.292	1.105~2.859	0.017	1.023	0.926~2.513	0.109
Distant metastasis	1.695	1.502~4.658	0.025	1.325	1.201~1.785	0.003
Chemotherapy resistance	1.956	1.812~5.481	0.000	1.512	1.326~3.462	0.000
High level of P53	0.652	0.501~0.865	0.008	0.712	0.602~0.935	0.005
High expression of Wip1	1.356	1.201~2.985	0.006	1.241	1.085~2.168	0.003

3 讨论

肺癌是全世界范围内高发病率和高死亡率的恶性肿瘤,可分为 SCLC 和非 SCLC,近年来随着免疫疗法、靶向疗法的兴起,非 SCLC 治疗取得了显著进步,开辟了精准癌症治疗的新领域,但 SCLC 依然收效甚微^[9,10]。SCLC 作为一种特殊的肺癌亚型,侵袭性强,肿瘤生长迅速,转移率高,尽管 SCLC 对化疗和放射治疗敏感,但绝大多数患者会复发,复发患者中几乎大多数伴脑转移和(或)全身转移,预后极差^[11]。

P53 是一种关键的肿瘤抑制因子,主要通过与靶基因中的 P53 DNA 结合元件结合调控靶基因的表达参与细胞凋亡、细胞周期阻滞、DNA 修复、细胞代谢和抗氧化应激等生理过程,发挥抑癌功能^[12]。P53 基因突变和功能丧失是癌症发展的先决条件,几乎发生在人类所有的癌症类型中,大多数 P53 基因突变为错义突变,错义突变产生的全长突变 P53 蛋白削弱了 P53 的转录活性,失去野生型 P53 的抑癌功能,并获得新的致癌活性以促进癌症进展^[12,13]。研究显示上皮性卵巢癌组织 P53 蛋白阳性表达与临床分期有关^[14],P53 在甲状腺乳头状癌组织中表

达下调,且与癌细胞浸润和转移有关^[15]。本研究发现血清 P53 水平降低与 SCLC 患者临床分期为广泛期和远处转移有关,可见 P53 在 SCLC 发病机制中可能发挥肿瘤抑制作用,P53 表达缺失可能促使 SCLC 病情恶性进展。进一步分析显示血清 P53 水平降低与 SCLC 患者化疗无效和低生存率有关,P53 是 SCLC 的保护性因素,提示 P53 可能参与多药耐药基因的调控,导致 SCLC 治疗失败和恶性进展,可能的机制为:首先,化疗药物主要通过诱导细胞凋亡起作用,自噬与细胞存活和耐药有关,参与化疗后多药耐药,保护癌细胞免受化疗的影响^[16],P53 通过转录激活定位于细胞核的靶基因调控自噬过程,P53 基因突变导致 P53 活性降低不能诱导 G0/G1 期阻滞,细胞进入 S 期,导致 DNA 损伤并激活自噬,从而延迟细胞凋亡,引起化疗耐药^[17]。其次,P53 突变无法结合到凋亡调控因子(PUMA)的启动子,导致 PUMA 转录失活,进而抑制细胞凋亡,引起肿瘤细胞对化疗耐药^[18],最终导致化疗失败,肿瘤复发和患者死亡。

Wip1 是 P53 通路的一个强负调控因子,属于丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶家族成员,可通过去磷酸化 P53 蛋白 15 位丝

氨酸位点直接抑制 P53,也可通过刺激 P53 负调控因子 MDM2 和MDMX 间接抑制 P53,进而终止 P53 信号通路,抑制 DNA 损伤诱导的细胞凋亡,促使癌细胞存活和癌症进展^[19,20]。现有报道显示 Wip1 通过抑制非 SCLC 细胞中 P38 活性促进干细胞相关蛋白表达和癌症干细胞特性,癌症干细胞与细胞癌变、肿瘤复发和化疗耐药有关^[21]。Wip1 在结直肠癌中表达上调,并激活 p21 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路促使癌细胞增殖^[22]。本研究发现血清 Wip1 水平增高与临床分期为广泛期和远处转移有关,表明 Wip1 在 SCLC 中发挥促癌基因作用,Wip1 高表达可能促使 SCLC 肿瘤进展。进一步分析化疗无效组血清 Wip1 水平高于有效组,高水平 Wip1 患者总 OS 率低于低水平 Wip1 患者,可见 Wip1 与 SCLC 化疗耐药和预后不良有关。Gao 等人^[23]报道指出 Wip1 在耐药乳腺癌细胞中表达上调,通过抑制 Wip1 表达可提高化疗效果,促使癌细胞凋亡,Xia 等人^[24]研究结果也显示沉默 Wip1 基因可增强结肠癌细胞的化学敏感性。分析 Wip1 参与 SCLC 化疗耐药的机制为:Wip1 作为肿瘤抑制因子 P53 的负调控因子,通过抑制 P53 表达导致 P53 肿瘤抑制通路的失活和凋亡蛋白 caspase 9 表达,促使癌细胞存活,降低对化疗药物的敏感性^[25];Wip1 还通过结合其交互物和底物乳腺癌易感基因抑制细胞 DNA 损伤,促使癌细胞存活,降低对化疗药物的敏感性^[26],导致化疗失败、肿瘤复发和进展。

综上,SCLC 患者血清 P53 水平降低,Wip1 表达增高,与 SCLC 患者临床分期为广泛期、远处转移以及化疗耐药、低生存率有关,检测血清 P53 表达和 Wip1 水平可有助于评估 SCLC 疗效和预后。

参考文献(References)

- [1] Cao M, Li H, Sun D, et al. Cancer burden of major cancers in China: A need for sustainable actions[J]. Cancer Commun (Lond), 2020, 40(5): 205-210
- [2] Wang Y, Zou S, Zhao Z, et al. New insights into small-cell lung cancer development and therapy[J]. Cell Biol Int, 2020, 44(8): 1564-1576
- [3] Chauhan AF, Liu SV. Small Cell Lung Cancer: Advances in Diagnosis and Management[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2020, 41(3): 435-446
- [4] Mantovani F, Collavin L, Del Sal G. Mutant p53 as a guardian of the cancer cell[J]. Cell Death Differ, 2019, 26(2): 199-212
- [5] Cao X, Hou J, An Q, et al. Towards the overcoming of anticancer drug resistance mediated by p53 mutations[J]. Drug Resist Updat, 2020, 23(49): 100671
- [6] Oghabi Bakhshaiesh T, Majidzadeh-A K, Esmaili R. Wip1: A candidate phosphatase for cancer diagnosis and treatment [J]. DNA Repair (Amst), 2017, 16(54): 63-66
- [7] Lin J, Zhang Q, Lu Y, et al. Downregulation of HIPK2 increases resistance of bladder cancer cell to cisplatin by regulating Wip1 [J]. PLoS One, 2014, 9(5): e98418
- [8] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准 -RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111
- [9] Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward [J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(12): 765
- [10] 盛宏旭, 王世敏, 王吉平, 等. 非小细胞肺癌的免疫治疗进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(10): 1968-1970, 1985
- [11] Dingemans AC, Früh M, Ardizzone A, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2021, 32(7): 839-853
- [12] Levine AJ. The many faces of p53: something for everyone[J]. J Mol Cell Biol, 2019, 11(7): 524-530
- [13] Zhang Y, Williams-Villalobo A, Godavarthi JD, et al. Integrative bioinformatic analysis of p53 and pathway alterations in two different lung cancer subtypes[J]. Biochem Biophys Res, 2022, 8(33): 101404
- [14] 邱建, 傅云峰, 周彩云, 等. 上皮性卵巢癌组织 CK2 β 和 p53 蛋白表达临床意义分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(6): 451-456
- [15] 孙勤暖, 李冬梅, 吴昱, 等. 甲状腺乳头状癌患者血清、癌组织中 p53、Fas、TNF- α 和 Cyclin E 的表达及临床意义 [J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(10): 1383-1387
- [16] Li YJ, Lei YH, Yao N, et al. Autophagy and multidrug resistance in cancer[J]. Chin J Cancer, 2017, 36(1): 52
- [17] Ma S, Kong D, Fu X, et al. p53-Induced Autophagy Regulates Chemotherapy and Radiotherapy Resistance in Multidrug Resistance Cancer Cells[J]. Dose Response, 2021, 19(4): 15593258211048046
- [18] Huang Y, Liu N, Liu J, et al. Mutant p53 drives cancer chemotherapy resistance due to loss of function on activating transcription of PUMA [J]. Cell Cycle, 2019, 18(24): 3442-3455
- [19] Pecháčková S, Burdová K, Macurek L. WIP1 phosphatase as pharmacological target in cancer therapy[J]. J Mol Med (Berl), 2017, 95(6): 589-599
- [20] Li ZT, Zhang L, Gao XZ, et al. Expression and significance of the Wip1 proto-oncogene in colorectal cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(3): 1975-1979
- [21] Deng K, Liu L, Tan X, et al. WIP1 promotes cancer stem cell properties by inhibiting p38 MAPK in NSCLC [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 36
- [22] Bai F, Zhou H, Fu Z, et al. NF- κ B-induced WIP1 expression promotes colorectal cancer cell proliferation through mTOR signaling [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 37(99): 402-410
- [23] Gao X, Wang M, Zhang Y, et al. MicroRNA-16 sensitizes drug-resistant breast cancer cells to Adriamycin by targeting Wip1 and Bcl-2[J]. Oncol Lett, 2019, 18(3): 2897-2906
- [24] Xia ZS, Wu D, Zhong W, et al. Wip1 gene silencing enhances the chemosensitivity of human colon cancer cells[J]. Oncol Lett, 2017, 14(2): 1875-1883
- [25] Pechackova S, Burdova K, Benada J, et al. Inhibition of WIP1 phosphatase sensitizes breast cancer cells to genotoxic stress and to MDM2 antagonist nutlin-3[J]. Oncotarget, 2016, 7(12): 14458-14475
- [26] Burdova K, Storchova R, Palek M, et al. WIP1 Promotes Homologous Recombination and Modulates Sensitivity to PARP Inhibitors[J]. Cells, 2019, 8(10): 1258