

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.05.043

骨肉瘤相关基因的研究

于洪文 麦 威 宋春雨 魏天犁 包俊杰 曲国蕃[△]

(哈尔滨医科大学附属第三医院骨科 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要:骨肉瘤为最常见的恶性骨肿瘤,多发于 10-25 岁青少年,恶性程度高,复发率,转移率,死亡率高。虽然骨肉瘤化学治疗的开展明显提高了骨肉瘤患者的生存率,但效果并不很令人满意。近些年来,随着分子生物学、分子遗传学的发展,人们已经越来越多的认识到,骨肉瘤的发生、发展及预后往往涉及多个基因的改变,包括致癌基因的表达及活化,抑癌基因的丢失及失活。本文通过查询近年大量国内外关于骨肉瘤癌基因方面的文献,分析与骨肉瘤发生、发展及预后密切相关的致癌基因及抑癌基因。希望通过对这些基因深入的探讨,为骨肉瘤的治疗寻找新的方向及新的潜在的治疗新靶点奠定理论基础。

关键词:骨肉瘤;癌基因;抑癌基因

中图分类号:R738 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)05-966-03

Study on Genes Related in Osteosarcoma

YU Hong-wen, MAI Wei, SONG Chun-yu, WEI Tian-li, BAO Jun-jie, QU Guo-fan[△]

(The Third Affiliated of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150040, China)

ABSTRACT: Osteosarcoma is the most common malignant bone tumour, with a peak incidence in children and young adolescents aged 10-25 years, osteosarcoma has a high malignant level, in mortality, local recurrence rate and the distant metastasis rate were higher. Though intensifying or modifying chemotherapy improved survival rate for patients with osteosarcoma, but the effect was unsatisfactory. In recent years, with the development of molecular biology and molecular genetics, more and more people have come to realize that the expression and regulation of certain genes may be involved in occurrence, development and prognosis of osteosarcoma, which include activation and expressions of oncogene, deletion and inactivation of anti-oncogene. This paper discusses oncogene and anti-oncogene with occurrence, development and prognosis of osteosarcoma, based on a large number of domestic and foreign documents and papers about osteosarcoma gene of analysis. It was from the study of these that offers new directions to find out a new target in the future treatments of osteosarcoma.

Key words: Osteosarcoma; Oncogene; Anti-oncogene

Chinese Library Classification(CLC): R738 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)05-966-03

骨肉瘤为多发于长骨干骺端的恶性骨肿瘤,占原发性恶性骨肿瘤的首位,一般多发于 10 岁—25 岁青少年,治疗较困难,转移率,复发率高,早期发生转移是造成死亡的主要原因。恶性肿瘤的发生与发展是一个连续且复杂的过程,最终决定肿瘤表型能否表达,涉及多个基因的改变,这其中有正常基因缺失,突变,癌基因激活并表达以及多个基因共同的协同作用,和基因自身的多效性等^[1]。近年来随着分子生物学的发展,人们已经逐渐认识到了多基因调控与骨肉瘤的发生,发展,转移密切相关,故在此就骨肉瘤的相关基因做一综述。

1 XIAP

XIAP 为凋亡抑制蛋白家族的主要成员,它能直接作用于 caspase-3, caspase-7 和 caspase-9,从而抑制细胞的凋亡^[2]。XIAP 因为具有独特的亚细胞被认为是处于细胞增殖与细胞死亡界面的分子,可以抑制凋亡蛋白酶的活性,使肿瘤细胞摆脱细

胞周期 G2/M 期检测点的监控,引起细胞生长和凋亡途径的紊乱,从而使肿瘤细胞异常分裂增殖。近些年来研究发现 XIAP 与肿瘤的发生密切相关,目前已证实 XIAP 在乳腺癌,肺癌,胰腺癌,前列腺癌等肿瘤组织中广泛表达^[3]。杨运发等^[4]发现 XIAP 在正常骨组织,骨的良性病变组织中呈一种低水平的表达或不表达,而在骨肉瘤组织中的表达则明显增加,呈高表达,具有统计学差异,由此可见 XIAP 可能通过其抑制肿瘤细胞的凋亡,从而促进肿瘤细胞摆脱生长监控,在骨肉瘤的发生,发展中起到重要作用。

2 HIF-1 α

由于恶性肿瘤细胞过度生长,所以使肿瘤细胞处于缺氧的环境,细胞缺氧可导致其向两个方向发展:一个方向是细胞因缺氧导致凋亡,另一个方向是通过调节基因表达从而使细胞适应缺氧环境^[5]。细胞对于缺氧环境的适应主要通过缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)来完成的。HIF-1 α 使肿瘤细胞适应缺氧的环境是,通过调节使细胞的蛋白表达发生变化,从而使细胞代谢由磷酸化转变为无氧酵解,并同时促进新生血管形成来完成的^[6]。许多实体肿瘤内部都出现缺氧的状况,肿瘤细胞过快生长导致缺氧可以激活缺氧诱导因子,从而引起一系列细胞代谢的改

作者简介:于洪文(1983-),男,硕士研究生,主要研究方向:骨肿瘤与软组织肿瘤,电话:13766862975, E-mail: yuhongwen2352@163.com

[△]通讯作者:曲国蕃, E-mail: guofanqu@126.com

(收稿日期:2014-05-08 接受日期:2014-05-30)

变,目前已证实卵巢癌,输尿管癌,膀胱癌,肾癌,乳腺癌,结肠癌,胰腺癌等等许多实体肿瘤均有 HIF-1 α 的过度表达,同时研究表明 HIF-1 α 过表达与较差的临床预后呈正相关^[79]。缺氧可激活 HIF-1 α 直接刺激肿瘤细胞去分化及释放去血管生成因子,使肿瘤的血供和氧供增加^[80]。HIF-1 α 也可激活 NF- κ B, NF- κ B 可以阻止细胞凋亡,使肿瘤转移风险提高,并增加肿瘤血管生成,从而导致肿瘤对放化疗不敏感^[81]。近些年研究表明 HIF-1 α 的高表达与肿瘤转移,放化疗的耐药及临床预后不佳密切相关。杜鑫辉等^[82]应用免疫组化的方法证实 HIF-1 α 的表达程度与患者性别,年龄部位无关,与肿瘤分期,转移灶有无及病理类型有关。HIF-1 α 在所有中都有表达,表达的数量,强度有所差异。HIF-1 α 在骨肉瘤中表达呈正相关,并证实高表达与较差的预后相关。

3 COX-2

COX-2(环氧化酶-2)又称前列腺素合成酶 2,是花生四烯酸合成前列腺素的限速酶,在正常情况下只有少数组织中少量表达,多数组织中不表达,COX-2 过度表达与肿瘤发生,进展及预后相关,并可以导致肿瘤细胞对放化疗的耐受。研究表明高表达的 COX-2 参与促进肿瘤血管的生成,并同时参与了抑制肿瘤的凋亡和抑制机体对肿瘤的免疫监视。COX-2 表达呈阳性的结肠癌细胞可通过调节 TRAIL 和 Fasi 的表达阻止细胞毒性 T 细胞对肿瘤细胞的攻击,从而降低了机体对肿瘤细胞免疫杀伤作用^[83]。前列腺癌中 COX-2 的高表达与转移和死亡呈正相关^[84]。乳腺癌中 COX-2 的高表达可增加转移的风险^[85]。颧朝阳等^[86]应用 COX-2 抑制剂 Celecoxib 对人骨肉瘤细胞进行研究发现,Celecoxib 作用人骨肉瘤细胞 48h 后 G0/G1 期细胞所占比例增加,而 S 期和 G2/M 期细胞所占比例降低,随着 Celecoxib 作用浓度的增加以及作用时间的延长,肿瘤细胞生长抑制率升高,显示 Celecoxib 抑制 Cox-2 表达后对体外培养的人骨肉瘤细胞增殖有抑制作用,切呈时间剂量依赖性。

4 Livin

Livin,为蛋白(IAP)家族的新成员,特异的高表达于一些实体肿瘤组织和肿瘤细胞系中,能通过抑制许多凋亡刺激剂,从而延缓细胞的凋亡。Livin 基因位于人染色体 20q13.3,全长 4.6 kb,包含 7 个外显子,其基因转录产物有两种 mRNA 亚型,分别编码 298 个氨基酸蛋白质(α)和 280 个氨基酸蛋白质(β)。Livin 在胚胎组织中存在,而在除胚胎外的大多数正常组织中低表达或不表达。许多研究发现 Livin 在黑色素瘤,乳腺癌,非小细胞肺癌,头颈部肉瘤等肿瘤中表达^[87]。刘健等^[88]通过免疫组化研究发现 Livin 在骨肉瘤组织中表达明显增高,主要表达于胞浆中,在骨软骨瘤中不表达。在低分化组和转移组中 Livin 表达明显上调,Livin 阳性组与阴性组 3 年生存率虽未见显著性差异,但其阳性组的生存率较低。提示 Livin 可能会促进骨肉瘤的发生发展并促进其更早的发生血行转移,并对评估肿瘤的恶性程度和判断预后具有指导意义。分析其机制可能为,Livin 抑制细胞凋亡,延长细胞的生存期,提高了这些细胞中其他基因的突变机会或让有基因突变,基因突变的细胞继续存活,从而促进骨肉瘤的发生发展。

5 Topo II

Topo II 是真核细胞重要的核酶,可以调节 DNA 的空间构象^[89]。Topo II 分为两个亚型 Topo II α 和 Topo II β ,Topo II α 能够调节核酸空间构象的动态改变,能够解开 DNA 正负螺旋结构,具有打结,解结,连环和解环作用,是真核细胞生存重要的核酶。一般正常细胞很难检测到,但在很多肿瘤细胞,尤其是低分化的肿瘤细胞内 Topo II α 呈高表达^[90]。肖德明等^[92]应用免疫组化的方法发现,Topo II 在骨肉瘤中的表达明显高于作为对照的骨软骨瘤组,提示 Topo II 表达可能与骨肉瘤作为高增殖活性恶性肿瘤生物学行为有关。同时检测到的结果还显示 Topo II 在不同 Enneking 外科分期组间的表达无显著性差异,在生存时间 3 年及以上组和 3 年以下组间有显著性差异,生存 3 年以下的患者 Topo II 表达阳性率显著高于 3 年及以上的患者,提示 Topo II 表达对骨肉瘤患者的预后评估具有一定指导意义。

6 Caspase-3

Caspase 家族是一组在细胞凋亡过程中发挥重要作用的半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶,其激活及调控在凋亡中发挥着极其重要的作用,其中 Caspase-3 是其重要成员之一。Caspase-3 基因编码一个 32000 的半胱氨酸蛋白酶 CPP32,它作为 Caspase 家族中重要一员,是细胞凋亡效应期的中心分子。在正常情况下,细胞质中的 Caspase-3 无活性,以 Caspase-3 前体形式存在,Caspase-3 前体需多种凋亡因子的共同作用下才被激活而诱导凋亡。文献中报道,Caspase-3 在骨细胞及软骨细胞等多种组织中均有广泛表达,骨肉瘤的发生与 Caspase-3 低表达有关联^[93]。刘健等^[88]人应用免疫组化的方法也证实了,Caspase-3 在骨肉瘤中呈低表达,提示 Caspase-3 有可能参与了骨肉瘤细胞凋亡的调节。

7 P53 基因

P53 基因位于染色体 17p13.1,是细胞生长周期中的负调节因子,参与细胞周期的调控,DNA 修复,细胞分化,细胞凋亡等重要的生物学功能^[94]。P53 分为野生型和突变型,其中野生型具有抑癌作用,突变型具有癌基因作用^[95]。野生型 P53 基因是一种抑癌基因,其功能表现是在细胞的 G1 期监视细胞基因组的完整性,如果 DNA 遭到破坏,p53 蛋白就会与之结合,直到损坏的 DNA 得到修复,如果一旦修复失败,便可诱导细胞凋亡。而突变的 p53 基因则丧失了这种作用,从而导致人体多种肿瘤的发生^[96]。Nakase 等^[97]将野生型 p53 基因转染到骨肉瘤细胞中,在体外实验及动物体内实验中肿瘤的增长均受到抑制。Ganjavi^[98]等则将分别携带野生型,突变型 p53 基因的腺病毒载体,转染骨肉瘤细胞,发现转染野生型 p53 基因的肿瘤细胞不同程度的出现增殖能力降低,同时发现这些肿瘤细胞对化疗药物的敏感性增加。李永昊等^[99]通过免疫组化的方法证实突变型 P53 蛋白及基因在骨肉瘤的临床分期中 II b 期,III 期的表达率明显高于 I,II a 期。突变型 P53 蛋白及基因阳性表达水平随着病理分级增高呈现逐渐增高的趋势。在组织浸润和转移组织中,突变型 P53 蛋白及基因阳性表达率明显高于非浸润和非转

移组。应用免疫组化及原位杂交方法检测 P53 阳性表达即提示突变型基因存在,因此提示突变型 P53 基因异常表达参与了骨肉瘤发生,发展,浸润,转移,与临床预后密切相关。

8 P16 基因

P16 位于染色体 9p21,含 3 个外显子和 2 个内含子,全长 8.5 kb,编码 1 个由 148 个氨基酸组成的蛋白质。P16 基因功能的实现主要通过其产物 p16 蛋白,该区域在许多原发肿瘤和细胞株中表现为缺失或突变,是一个抑制基因。P16 蛋白可抑制 CDK4 和 6,在细胞 G1/S 期转换起到关键调控基因,它失活引起 G1 期缩短,细胞周期加速,使其过早的进入 S 期,这可能是细胞向恶性转化的关键^[30]。李永昊,肖玉周^[29]等人应用免疫组化的方法证实骨肉瘤中 p16 蛋白及基因表达,较骨软骨瘤显著减少,二者差异显著,呈负相关。P16 蛋白及基因表达在骨肉瘤 II b 期,III 期的表达率明显低于 I, II a 期。随着病理分级的增高 p16 蛋白及基因阳性表达水平呈逐渐下降。P16 蛋白及基因阳性表达,有软组织浸润及转移比无软组织浸润和转移者有显著性差异,呈负相关。以上结果提示 p16 在骨肉瘤的发生,发展中起着重要的作用。

综上所述是骨肉瘤常见的一些基因改变,骨肉瘤的发生,发展,及预后往往是多个基因,多种因素共同参与的,可以确信基因的改变在骨肉瘤发生发展及预后中起着关键性作用。近些年来随着分子生物学的发展,为骨肉瘤的研究打开了新的局面,相信在不久的将来骨肉瘤的研究一定能获得满意的答案。

参考文献(References)

- [1] Bucher P. Regulatory elements and expression profiles [J]. *Curt Opin Struct Biol*, 1999,9:400-407
- [2] Eckelman B P, Salvesen GS, Scott FL. Human inhibitor of apoptosis proteins why XIAP is the black sheep of the family [J]. *EMBO Rep*, 2006,7:988-994
- [3] Yang L, Cao Z, Yan H, et al. Coexistence of high levels of apoptotic signaling and inhibitor of apoptosis proteins in human tumor cells: implication for cancer specific therapy[J]. *Cancer Res*, 2003,63:6815-6824
- [4] 杨运发,杜洪,王建伟,等.凋亡抑制蛋白 XIAP 在骨肉瘤组织中的表达及意义[J]. *中国骨肿瘤骨病*,2008,7(3):146-148
Yang Yun-fa, Du Hong, Wang Jian-we, et al. Expression and significance of X-linked inhibitor of apoptosis(XIAP) in osteosarcoma[J]. *Chinese Journal of Bone Tumor and Bone Disease*, 2008,7(3):146-148
- [5] Wilczynski J, Duechler M, Czyz M, et al. Targeting NF-kappa B and HIF-1 pathways for the treatment of cancer: part II [J]. *Arch Immunol Ther Exp*,2011,59(4):301-307
- [6] Perez-Sayans M, Suarez-Penaranda JM, Pilar GD, et al. Hypoxia-inducible factors in OSCC[J]. *Cancer Letters*, 2011,313(1):1-8
- [7] Kasuya K, Tsuchida A, Nagakawa Y, et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha expression and gemcitabine chemotherapy for pancreatic cancer[J]. *Oncology Reports*, 2011,26(6):1399-1406
- [8] Yang Z, Yang ZL, Xiong L, et al. Expression of VHL and HIF-1 alpha and their clinicopathologic significance in benign and malignant lesions of the gallbladder. *Applied Immunohistochemistry [J]. Molecular Morphology*, 2011,19(6):1534-1539
- [9] Reddy KR, Guan YL, Qin GT, et al. Combined treatment targeting HIF-1 alpha and Stat3 is a potent strategy for prostate cancer therapy [J]. *Prostate*,2011,71(16):1796-1809
- [10] Prabhu V, Guruvayoorappan C. Prolyl hydroxylase and hypoxia inducible factor: potential targets for cancer therapy [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2011,33(3):568-575
- [11] Wilczynski J, Duechler M, Czyz M. Targeting NF-kappa B and HIF-1 pathway for the treatment of cancer: part I [J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2011, 59(4):289-299
- [12] 杜鑫辉,董扬,杨庆诚,等.HIF-1 α 和 Cox-2 在骨肉瘤细胞中的表达及与临床预后的相关性分析 [J]. *中国骨与关节杂志*,2012,1(2):156-159
Du Xin-hui, Dong Yang, Yang Qing-cheng, et al. Expression of HIF-1 α and Cox-2 with the clinical prognosis in osteosarcoma cell line[J].*Chinese Journal of Bone and Joint*, 2012,1(2): 156-159
- [13] Wang QX, Takei Y, Kobayashi O, et al. Cyclooxygenase-2 modulates killing of cytotoxic T lymphocytes by colon cancer cells[J]. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 2009,45(2):163-170
- [14] Richardsen E, Uglehus RD, Due J, et al. Cox-2 is overexpressed in primary prostate cancer. with metastatic potential and may predict survival. A comparison study between Cox-2,TGF-beta,IL-10 and Ki67 [J].*Cancer Epidemiology*, 2010,34(3):316-322
- [15] Lucci A, Krishnamurthi S, Singh B, et al. Cyclooxygenase-2 expression in primary breast cancers predicts dissemination of cancer cells to the bone marrow [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2009,117(1):61-68
- [16] 顾朝阳,扈文海,李会杰,等. Cox-2 抑制剂对骨肉瘤细胞抑制作用的实验研究[J]. *中国骨肿瘤骨病*, 2009,8(3): 165-167
Jie Chao-yang, Hu Wen-han, Li Hui-jie, et al. The Research on Inhibitory Effects of Cox-2 inhibitor to osteosarcoma Cells [J]. *Chinese Journal of Bone Tumor and Bone Disease*, 2009,8 (3): 165-167
- [17] Jiing-Huey Lin, Gary Deng, Qihong Huang, et al. KIAIP, a novel member of the apoptosis protein Family [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, 279:820-831
- [18] 刘健,孙强,孙抒,等. Livin 及 Caspase-3 在骨肉瘤中的表达[J]. *中国骨肿瘤骨病*, 2009,8(1): 32-34
Liu Jian, Sun Qiang, Sun Shu, et al. Expression of Livin and Caspase-3 in osteosarcoma cells [J]. *Chinese Journal of Bone Tumor and Bone Disease*, 2009,8(1): 32-34
- [19] Gewirtz DA. Dose bulk damage to DNA explain the cytostatic and cytotoxic effects of topoisomerase II inhibitors [J]. *Biochem pharmacol*, 1991, 42:2253-2258
- [20] 陈万源,毛伟敏,赵力,等. P 糖蛋白,谷胱甘肽 S 转移酶 π 和拓扑异构酶 II α 在胃肠肿瘤中的表达意义 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2005,27:738-740
Chen Wan-yuan, Mao Wei-min, Zhao Li, et al. Expression of P-gp, GST and Topo II α in Gastric and Colorectal Cancers and Their Clinical Significance[J]. *Chin J Oncol*, 2005,27:738-740
- [21] Hafian H, Venteo L, Sukhanova A, et al. Immunohistochemical study of DNA topoisomerase I, DNA topoisomerase II alpha, P53 and Ki 67 in oral preneoplastic lesions and oral squamous cell carcinomas [J]. *Hum Pathol*, 2004, 35:745-746

- [7] 王东,李兆申,张文俊,等.急性胆源性胰腺炎内镜治疗疗效及安全性[J].世界华人消化杂志,2003,11(10):1550-1553
Wang Dong, Li Zhao-shen, Zhang Wen-jun, et al. Efficacy and safety of endoscopic diagnosis and treatment in acute gallstone pancreatitis [J]. The World Chinese Journal of Digestology, 2003, 11(10):1550-1553
- [8] Eoptolemos JP, Cart-locke DL, London N, et al. ERCP findings and the role of endoscopic sphincterotomy in acute gallstone pancreatitis [J]. Br j Surg, 2008,75:954-960
- [9] Nowak A, Nowakowska-Dutawa E, Rybicka J. Patency of the Santorini duct and acute biliary pancreatitis: a prospective ERCP study [J]. Endoscopy, 1990,22:124-126
- [10] Scholmerich J, Gross V, Johannesson T, et al. Detection of biliary origin of acute pancreatitis: comparison of laboratory tests, ultra sound, computed tomography, and ERCP[J]. Dig Dis Sci, 2009, 34:830-833
- [11] ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of biliary tract and the pancreas. Gastrointest Endosc, 2005, 62: 1-8
- [12] Van Geenen EJ, Van Der Peet DL, Mulder CJ, et al. Recurrent acute biliary pancreatitis the protective role of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy [J]. Surg Endosc, 2009,23 (5): 950-956
- [13] Yu W, Li W, Wang Z, et al. Early percutaneous transhepatic gallbladder drainage compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography and papillotomy treatment for severe gallstone associated acute pancreatitis [J]. Postgrad Med J, 2007,83(977): 187-191
- [14] Touli J, Brooke SM, Bassi C, et al. Cuidelines for the management of acute pancreatitis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17(Supp1): 15-39
- [15] 曾普元,殷相文,周国华. ERCP 在急性胆源性胰腺炎中的应用[J]. 中国内镜杂志,2004,10(10):46-48
Zeng Pu-yuan, Yin Xiang-wen, Zhou Guo-hua. Application of ERCP in acute biliary pancreatitis [J]. China Journal of Endoscopy, 2004,10 (10):46-48
- [16] 翟启智,王建宁,余维斌,等. 内镜逆行胰胆管造影术治疗急性胆源性胰腺炎的临床分析[J]. 临床荟萃,2011,26(18):1589-1591
Zhai Qi-zhi, Wang Jian-ning, Yu Wei-bin, et al. Clinical analysis of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in treatment of acute biliary pancreatitis[J]. Clinical Focus, 2011,26(18):1589-1591
- [17] Baillie J. Should urgent ERCP be performed in patients with acute biliary pancreatitis without acute cholangitis [J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2008, 5(9): 484
- [18] Madacsy L, Kurucsai G, Joo I, et al. Rescue ERCP and insertion of a small-caliber pancreatic stent to prevent the evolution of severe post-ERCP pancreatitis: a case-controlled series [J]. Surg Endosc, 2009,23(8): 1887-1893
- [19] Jover R, Llach J, Bordas JM, et al. The usefulness of the timeliness of endoscopic sphincterotomy in severe acute pancreatitis of biliary origin[J]. Gastroenterol Hepatol, 1997,20(7):344-346
- [20] Piskac P, Riebel O, Hnizdil L. Emergency ERCP and acute biliary pancreatitis[J]. Bratisl Lek Listy, 1999,100: 668
- [21] Dominguez Fernandez E, Suchan KL, Gerke B, et al. Results of emergency ERCP in the treatment of acute biliary pancreatitis[J]. Zentralbl Chir, 2002,127: 786

(上接第 968 页)

- [22] 肖德明,张世权,朱玉华,等. Topo II 在骨肉瘤中的表达及临床意义[J]. 中国骨肿瘤骨病, 2010,9(6): 526-528
Xiao De-ming, Zhang Shi-quan, Zhu Yu-hua, et al. Expression and Clinical Significance of Topo II in Osteosarcoma [J]. Chinese Journal of Bone Tumor and Bone Disease, 2010,9(6): 526-528
- [23] Kradewska M, Wang HG, Kradewska S, et al. Immunohistochemical analysis of in vivo patterns of CPP32(Caspase-3), a cell death protease [J]. Cancer Res, 1997, 57:1605-1613
- [24] Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al. P53 mutation in human cancers[J]. Science,1991, 253: 49
- [25] Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumor suppressor gene [J]. Nature, 1991, 352:453-460
- [26] Porter PL, Gown AM, Kromp SG, et al. Widespread p53 overexpression in human malignant [J]. Am J Pathol,1992, 140: 145-148
- [27] Nakase M, Inui M, Okumura K, et al. p53 gene therapy of human osteosarcoma using a transferring-modified cationic liposome[J]. Mol Cancer Ther,2005,4:625-631
- [28] Ganjavi H, Gee M, Narendran A, et al. Adenovirus-mediated p53 gene therapy in osteosarcoma cell lines: sensitization to cisplatin and doxorubicin[J]. Cancer Gene Therapy,2006,13:415-419
- [29] 李永昊,肖玉周,俞岚,等. P53, P16 基因在骨肉瘤中表达及临床相关性研究[J]. 中国骨肿瘤骨病, 2007,6(3): 162-166
Li Yong-hao, Xiao Yu-zhou, Yu Lan, et al. The Research on Expression and Clinical Significance of P53, P16 in osteosarcoma[J]. Chinese Journal of Bone Tumor and Bone Disease,2007,6 (3): 162-166
- [30] Tutor O, Diaz MA, Ramirez M, et al. Loss of heterozygosity of p16 correlates with minimal residual disease at the end of the induction therapy in non-high risk childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. Leuk Res, 2002, 26: 817-820