

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.11.029

WT-1、Smac 蛋白在上皮性卵巢癌中的表达和临床意义研究

王 笋¹ 王 蓁^{2△} 韩 毅² 侯晓梅¹ 张 越¹

(1 青岛大学医学院 山东 青岛 266000; 2 青岛大学附属医院东区妇科 山东 青岛 266000)

摘要 目的:探讨 WT-1 和 Smac 蛋白在上皮性卵巢癌中的表达及其临床意义。**方法:**应用免疫组织化学染色方法检测 40 例正常卵巢组织, 40 例卵巢上皮性良性肿瘤组织, 60 例全面分期手术治疗的上皮性卵巢癌组织中 WT-1、Smac 蛋白的表达, 并分析 WT-1、Smac 蛋白的表达与上皮性卵巢癌临床病理特征的相关性及二者之间的相关性。**结果:**WT-1 蛋白在上皮性卵巢癌组织中的表达明显高于正常卵巢组织或卵巢上皮性良性肿瘤组织 ($P<0.05$); Smac 蛋白在上皮性卵巢癌组织中表达明显低于正常卵巢组织或卵巢上皮性良性肿瘤组织 ($P<0.05$)。上皮性卵巢癌组织中 WT-1、Smac 蛋白的表达与肿瘤临床分期、组织分化程度、淋巴结有无转移均显著相关 ($P<0.05$)。且上皮性卵巢癌中 WT-1、Smac 蛋白的表达呈明显负相关性 ($r=-0.35, P<0.05$)。**结论:**WT-1 蛋白高表达或 Smac 蛋白低表达可能在上皮性卵巢癌的发生、发展中发挥重要作用, 检测 WT-1、Smac 蛋白的表达有助于上皮性卵巢癌恶性程度的判断和预后评估。

关键词: 上皮性卵巢癌; WT-1; Smac**中图分类号:** R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)11-2136-05

A Clinical Study on the WT-1 and Smac Protein Expressions in Epithelial Ovarian Cancer and the Clinical significances

WANG Sun¹, WANG Zhen^{2△}, HAN Yi², HOU Xiao-mei¹, ZHANG Yue¹

(1 Qingdao University Medical College, Qingdao, Shandong, 266000, China;

2 Department of Gynecology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expressions of WT-1 and Smac protein in epithelial ovarian cancer and their clinical significances. **Methods:** Immunohistochemistry was used to detect the expressions of WT-1 and Smac protein in 40 cases of normal ovarian tissues, 40 cases of epithelial ovarian benign tumor tissues and 60 cases of epithelial ovarian cancer tissues, the correlations of WT-1 expression with Smac expression and clinicopathological features of epithelial ovarian cancer were analyzed. **Results:** The expression of WT-1 protein in epithelial ovarian cancer tissues was significantly higher than that in the normal ovarian tissues or ovarian epithelial benign tumor tissues ($P<0.05$). The expression of Smac protein in epithelial ovarian cancer tissues was significantly lower than that in the normal ovarian tissues or ovaries epithelial benign tumor tissues ($P<0.05$). The expression of WT-1 and Smac protein in epithelial ovarian cancer was significantly correlated with the clinical stage, histological differentiation and lymph node metastasis ($P<0.05$). The expressions of WT-1 and Smac protein in epithelial ovarian cancer were negatively correlated ($r=-0.35, P<0.05$). **Conclusions:** High expression of WT-1 protein or low expression of Smac protein may play important roles in the occurrence and development of epithelial ovarian cancer, detection of WT-1 and Smac protein expressions may contribute to the prognostic prediction of epithelial ovarian cancer.

Key words: Epithelial ovarian cancer; WT-1; Smac**Chinese Library Classification(CLC):** R737.31 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2018)11-2136-05

前言

卵巢癌为女性生殖系统三大恶性肿瘤之一, 虽然其发病率低于宫颈癌及子宫内膜癌, 但为病死率最高的妇科恶性肿瘤^[1]。上皮性卵巢癌为卵巢癌中最常见的组织学类型, 因大部分患者发现时已属晚期且对化疗药物有耐药性^[2], 其五年生存率低于 20%^[3]。如何提高卵巢癌患者生存率成为目前研究的热点。

癌细胞具有对负增长信号不敏感的抗凋亡机制, 肾母细胞

瘤基因(Wilms tumor gene, WT-1)、半胱氨酸蛋白酶的第二个线粒体激活因子(second mitochondria derived activator of caspase, Smac)是与细胞凋亡相关基因。WT-1 基因属凋亡抑制基因^[4], 恶性肿瘤中缺氧诱导因子或原癌基因均可激活 WT-1 转录^[5,6], 引发细胞凋亡受阻。Smac 基因属促凋亡基因, 当癌细胞受到凋亡诱导信号刺激后, 其转录物 Smac 蛋白则从线粒体膜上释放到胞质中, 促进细胞凋亡^[7,8]。已有研究显示 WT-1 或 Smac 蛋白与多种恶性肿瘤发生、发展相关。本研究通过分析二者在上皮

作者简介: 王笋(1990-), 硕士研究生, 研究方向: 妇产科学, E-mail: suntreecai@163.com

△ 通讯作者: 王蓁(1963-), 主任医师, 研究生导师, E-mail: mountain1963@163.com

(收稿日期: 2017-11-07 接受日期: 2017-12-08)

性卵巢癌组织中的表达及其与患者临床病理特征的关系,旨在为上皮性卵巢癌的治疗及预测预后提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 临床资料

随机选取 2014 年 10 月至 2016 年 10 月于青岛大学附属医院接受全面分期手术治疗的且术前未接受任何放化疗及未合并其他恶性肿瘤的 60 例上皮性卵巢癌组织(浆液性 39 例、粘液性 12 例、透明细胞性 5 例,其他类型上皮性卵巢癌 4 例)为卵巢癌组,且根据 2006 年 FIGO 手术病理分期标准:I-II 期 22 例,III-IV 期 38 例;随机选取同期 40 例卵巢上皮性良性肿瘤组织(浆液性囊腺瘤 27 例、粘液性囊腺瘤 11 例,其他卵巢上皮性良性肿瘤 2 例)为良性肿瘤组;同期选取 40 例正常卵巢组织(因子宫肌瘤等良性病变行手术治疗)为对照组。

1.2 试剂及方法

即用型 WT-1 兔抗人单克隆抗体、即用型 PV6000 试剂购于北京中杉金桥生物技术有限公司;Smac 兔抗人单克隆抗体(浓缩型)、DAB 显色剂购于北京博奥森生物技术有限公司,Smac 兔抗人单克隆抗体(浓缩型)工作浓度为 1:200。采用免疫组织化学染色,操作严格按照试剂说明书,经石蜡包埋、切片、H-E 染色定位后,切片脱蜡、水化、抗原修复、滴加一抗、二抗孵育,滴加显色剂显色。同时用 PBS 代替一抗做阴性对照。

1.3 结果判读

WT-1、Smac 蛋白的阳性颗粒均呈棕黄色,两者皆根据染色细胞的比例和强度分别记分。WT-1 蛋白主要分布于细胞核,偶可表达于细胞质,计分标准:无阳性细胞计 0 分,阳性细胞比

例 <1%计 1 分,1%-1/10 计 2 分,1/10-1/3 计 3 分,1/3-2/3 计 4 分,>2/3 计 5 分;无着色计 0 分,轻度着色计 1 分,中度着色计 2 分,重度着色计 3 分。计算两者总分:0-2 分为阴性(-),3-4 分为弱阳性(+),5-6 分为中等阳性(++),7-8 分为强阳性(+++)。Smac 蛋白主要分布于细胞质中,偶表达于细胞核,计分标准:在高倍镜下(*400)随机选取 10 个视野,每个视野计数 100 个细胞,取染色为阳性的细胞平均值作为百分比,阳性细胞 <25%计 1 分,25%-50%计 2 分,51%-75%计 3 分,76%-100%计 4 分;阳性细胞无着色计 0 分,淡黄色计 1 分,棕黄色计 2 分,深棕色计 3 分,两者乘积记为总分,0-3 分为阴性,>3 分为阳性。

1.4 统计学方法

应用 SPSS19.0 统计软件进行统计学分析,WT-1、Smac 蛋白在各组卵巢组织间表达的比较及在上皮性卵巢癌组织中与临床病理特征间的关系采用卡方检验及 Yates 校正,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 WT-1、Smac 蛋白的表达比较

对照组和良性肿瘤组中 WT-1 蛋白多呈阴性表达,偶见弱阳性,两组 WT-1 蛋白表达比较差异无统计学意义($P > 0.05$);而卵巢癌组 WT-1 蛋白阳性表达率为 65%,显著高于对照组与良性肿瘤组($P < 0.05$,图 1)。Smac 蛋白在对照组和良性肿瘤组中多为阳性表达,偶见阴性表达,两组中表达无明显差异($P > 0.05$);而卵巢癌组 Smac 蛋白阳性表达率为 58.3%,明显低于对照组与良性肿瘤组($P < 0.05$,图 2)。

表 1 WT-1、Smac 蛋白在不同卵巢组织中的表达

Table 1 Expressions of WT-1, Smac protein in different ovarian tissues

Group	n	WT-1		P	Smac		P
		Positive	Positive rate(%)		Positive	Positive rate(%)	
Control group	40	3	7.5	<0.05 ^a	36	90	<0.05 ^a
Benign tumor group	40	7	17.5	>0.05 ^b	31	77.5	>0.05 ^b
Ovarian cancer group	60	39	65	<0.05 ^c	35	58.3	<0.05 ^c

Note: a: compared with control group and ovarian cancer group;

b: compared with control group and benign tumor group;

c: compared with benign tumor group and ovarian cancer group.

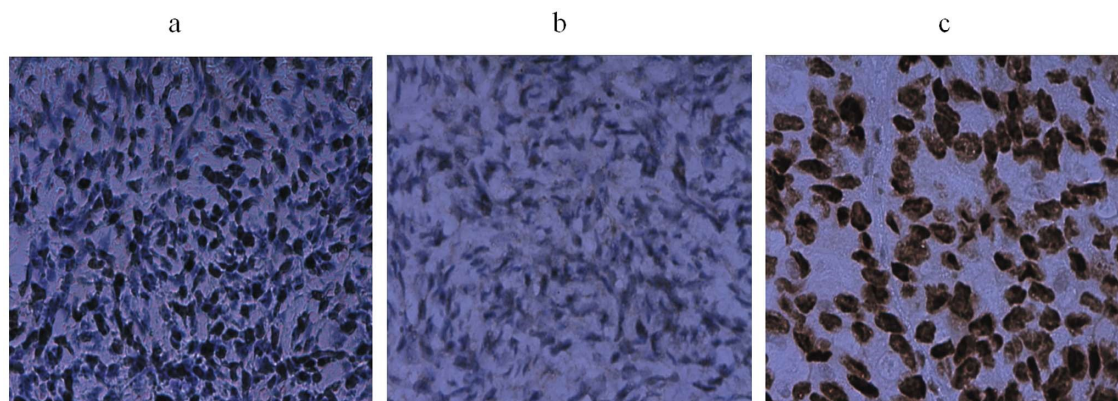


图 1 WT-1 蛋白在卵巢组织中的表达($\times 400$)

Fig. 1 Expression of WT-1 protein in ovarian tissue

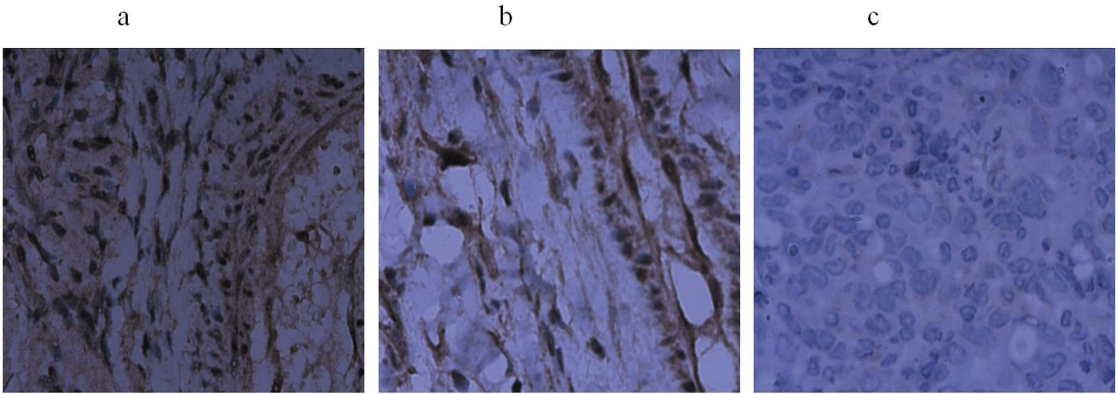


图 2 Smac 蛋白在卵巢组织中的表达(× 400)

Fig. 2 Expression of Smac protein in ovarian tissue

2.2 上皮性卵巢癌组织中 WT-1、Smac 蛋白的表达与其临床病理特征之间的关系

G1-G2 向 G3,淋巴结转移由无向有,WT-1 蛋白表达明显增强,Smc 蛋白表达明显减弱,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

随着手术病理分期由 I-II 期向 III-IV 期,分化级别由

表 2 卵巢癌组织中 WT-1、Smac 蛋白的表达与其临床病理特征之间的关系

Table 2 The relationship between the expressions of WT-1, Smac protein and clinical pathological features of ovarian cancer

Group	n	WT-1		<i>P</i>	Smac		<i>P</i>
		Positive	Positive rate(%)		Positive	Positive rate(%)	
Operation pathologic staging							
I-II	22	10	45.5	<0.05	17	77.3	<0.05
III-IV	38	29	76.3		18	47.4	
Histological grade							
G1-G2	21	9	42.8	<0.05	16	76.0	<0.05
G3	39	30	76.9		19	48.7	
Lymph node metastasis							
Y	13	12	92.3	<0.05	4	30.8	<0.05
N	47	27	57.4		31	66.0	

2.3 上皮性卵巢癌组织中 WT-1、Smac 蛋白表达的相关性

上皮性卵巢癌中,WT-1、Smac 蛋白的表达呈明显负相关性($r=-0.35,P<0.05$),提示 WT-1 蛋白在上皮性卵巢癌的发病过程中可能起促进作用,Smac 蛋白在上皮性卵巢癌的发病过程中可能起抑制作用。

3 讨论

卵巢位于盆腔深部,且卵巢癌早期无明显临床症状,不易发现,一般发病时已属晚期^[9,10],且病死率高,严重危害女性身体健康^[11]。细胞凋亡失控是细胞恶变的标志,参与多种恶性肿瘤

表 2 卵巢癌组织中 WT-1、Smac 蛋白的表达与其临床病理特征之间的关系

Table 2 The relationship between the expressions of WT-1, Smac protein and clinical pathological features of ovarian cancer

Group		n	WT-1		P	Smac		P
			Positive	Positive rate(%)		Positive	Positive rate(%)	
Operation pathologic staging	I-II	22	10	45.5	<0.05	17	77.3	<0.05
	III-IV	38	29	76.3		18	47.4	
Histological grade	G1-G2	21	9	42.8	<0.05	16	76.0	<0.05
	G3	39	30	76.9		19	48.7	
Lymph node metastasis	Y	13	12	92.3	0.05	4	30.8	0.05
	N	47	27	57.4		31	66.0	

表 3 WT-1、Smac 蛋白在上皮性卵巢癌组织中表达的相关性

Table 3 Correlation of protein expression of WT-1 with Smac in the epithelial ovarian cancer

Smac	WT-1		P	r
	Positive	Negative		
Positive	9	17	<0.05	-0.35
Negative	21	8		

的发生、发展^[12]。本实验主要探讨了与细胞凋亡相关因子 WT-1、Smac 蛋白在上皮性卵巢癌组织中的表达并探索其临床意义。

WT-1 基因首次是以抑癌基因从胎儿肾母细胞瘤细胞中分离出来的,近年来研究显示 WT-1 同样具有癌基因的作用^[13,14],其可通过多条途径调控卵巢癌的发病过程。缺氧是恶性肿瘤的典型特征,而 WT-1 基因序列中存在低氧反应原件结合位点 HRE,在缺氧环境中,缺氧诱导因子 HF-1 与其结合,则激活 WT-1 转录;原癌基因也可通过激活 Akt(蛋白激酶 B)而激活 WT-1 转录,引发细胞凋亡受阻从而恶变;Bcl-2 家族包括凋亡相关因子及抗凋亡相关因子,抗凋亡相关因子可抑制细胞凋亡,延长细胞生存。有研究显示 WT-1 蛋白的表达与 Bcl-2 家族中抗凋亡相关因子表达呈正相关,因而 WT-1 基因可能通过上调 Bcl-2 家族中抗凋亡相关因子的表达,抑制癌细胞凋亡^[15]。另外,WT-1 可以改变细胞骨架相关蛋白结构使细胞形态改变而降低其对基底膜的粘附性,促进癌细胞浸润、迁移^[16]。本实验结果显示卵巢癌组织中 WT-1 蛋白的表达较良性卵巢肿瘤及正常卵巢组织均明显增强;且在卵巢癌组织中,随着肿瘤分期越晚,分化越差,淋巴结转移的存在,WT-1 蛋白表达率逐渐增强,提示 WT-1 蛋白高表达参与了上皮性卵巢癌的发生、发展,且在上皮性卵巢癌的发展过程中起正向调控作用。LIU 等用 PCR 方法检测 63 例卵巢癌标本中 WT-1 mRNA 水平,发现 WT-1 mRNA 表达率越高,分期越晚、生存率越低^[17];而霍晓溪将转染 WT-1 寡义反核昔酸的卵巢癌细胞接种于裸鼠皮下,发现肿瘤的平均生长时间延长,抑瘤率明显增加^[18];也有文献报道在乳腺癌、肺癌、多发性骨髓瘤等肿瘤组织中存在 WT-1 的高表达^[19,20],与本实验所得结论一致。目前,已有临床试验表明 WT-1 基因疫苗在缩小肿瘤体积及降低肿瘤标志物水平有显著作用^[21]。本实验显示 WT-1 基因参与了上皮性卵巢癌的发生、发展过程,WT-1 蛋白高表达预示卵巢癌恶性程度较高及预后不良。

Smac 蛋白是在 2000 年从 HeLa 细胞分离出的一种定位于线粒体上的蛋白质^[22,23],在细胞凋亡过程中起重要作用,其并不诱导正常的细胞凋亡,只在受损细胞中起作用,主要通过线粒体途径促进细胞凋亡。当癌细胞受到凋亡诱导信号刺激后,Smac 蛋白从线粒体膜上释放到胞质中,继而与 caspase(细胞凋亡蛋白酶)竞争性结合 IAPs(凋亡抑制蛋白)上的 BIR 结构域,caspase 则从凋亡抑制体上脱落,诱发细胞凋亡。也有研究显示 Smac 蛋白促凋亡作用可能存在除 IAP 途径之外的机制。有研究将化疗药物作用于 Smac 蛋白高表达组胰腺癌细胞,结果显示 G0/G1 期的细胞比例升高,S 期的比例下降,细胞呈 G0/G1 期阻滞,抑制癌细胞增殖^[24]。本实验结果显示:Smac 蛋白在卵巢癌组中的表达较良性肿瘤组及对照组明显减弱;在卵巢癌组织

中,随着肿瘤分期越晚,分化越差,淋巴结转移的存在,Smac 蛋白表达率逐渐减弱,提示 Smac 蛋白低表达参与了卵巢癌的发生、发展,且表达强度随肿瘤恶性程度的提高逐渐减弱,在肿瘤发展过程中起负向调控作用。Sekimura^[25]应用 PCR 方法检测 88 例肺癌组织标本中 Smac-mRNA 表达水平,结果显示表达率越低,预后越差。有研究^[26]将 Smac 模拟物联合吉西他滨治疗转染胰腺癌的小鼠和单用吉西他滨治疗组对比试验证明联合治疗可以降低肿瘤负荷及延长动物生命。也有文献报道 Smac 蛋白在食管癌、甲状腺癌、鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤等组织较正常组织表达显著降低^[27-29],与本实验所得结论一致。本实验结果显示 Smac 基因参与了上皮性卵巢癌的发生、发展过程,Smac 蛋白低表达预示卵巢癌恶性程度高及预后不良。

综上所述,本研究结果表明 WT-1、Smac 蛋白参与上皮性卵巢癌的发生、发展,WT-1 蛋白在上皮性卵巢癌的发展过程中起正向调控作用,而 Smac 蛋白在上皮性卵巢癌的发展过程中起负向调控作用。检测 WT-1、Smac 蛋白的表达有助于上皮性卵巢癌恶性程度的判断和预后评估。

参考文献(References)

- [1] 陈慧,周思园,孙振球.常见妇科三大恶性肿瘤的流行及疾病负担研究现状[J].中国现代医学杂志,2015,25(06): 108-112
Chen Hui, Zhou Si-yuan, Sun Zhen-qiu. The prevalence and burden of common gynecological malignant tumors research status quo [J]. China Journal of Modern Medicine, 2015, 25(06): 108-112
- [2] 刘国美,刘莉霞,郭西雨,等.卵巢癌中 Caspase-3 的表达及与化疗耐药相关性研究[J].现代生物医学进展,2012,12(01): 73-76+89
Liu Guo-mei, Liu Li-xia, Guo Xi-yu, et al. Expression of Caspase - 3 in Ovarian Cancer and Its Correlation with Chemoresistance [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(01): 73-76+89
- [3] J Chou JL, Su HY, Chen LY, et al. Promoter hypermethylation of FBX032, a novel TGF- β /SMAIM target gene and tumor suppressor, is associated with poor prognosis in human ovarian cancer [J]. Lab Invest, 2010, 90(3): 414-425
- [4] 吴海波,李恒,钟文. WT-1 在中枢神经系统孤立性纤维性肿瘤/血管周细胞瘤中表达及临床病理学研究[J].安徽医药,2017,21(08): 1402-1405
Wu Hai-bo, Li Heng, Zhong Wen. Expression of WT-1 in Solitary Fibrous Neoplasms of the Central Nervous System / Perivascular Tumors and Clinical Pathology Research [J]. Anhui medicine, 2017, 21 (08): 1402-1405
- [5] Wagner KD, Wagner N, Wellmann S, et al. Oxygen - regulated expression of the Wilms' tumor suppressor WT1 involves hypoxia - inducible factor - 1 (HIF - 1) [J]. FASEB J, 2003, 17(10): 1364-1366
- [6] Tuna M, Chavez- Reyes A, Tari A M. H ER2 /neu in creases the expression of Wilm s' Tum or WT1 protein to stimulate S- phase

- proliferation and inhibit apoptosis in breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2005, 24(9): 1648-1652
- [7] 胡文斌, 王瀚, 张少飞, 等. 线粒体 Smac 蛋白与 Bcl-2 蛋白家族的相关性及其促凋亡机制研究进展[J]. *中国资源综合利用*, 2015, 33(11): 42-44
- Hu Wen-bin, Wang Han, Zhang Shao-fei, et al. Relationship between mitochondrial Smac and Bcl-2 protein family and its mechanism of apoptosis [J]. *Comprehensive utilization of resources in China*, 2015, 33(11): 42-44
- [8] 袁鑫玮, 李欣, 王艳. Smac 的促凋亡机制及其在肺癌诊治中的作用[J]. *中国肿瘤*, 2015, 24(08): 677-681
- Yuan Zhong-wei, Li Xin, Wang Yan. Mechanism of Smac in promoting apoptosis and its role in the diagnosis and treatment of lung cancer[J]. *Chinese cancer*, 2015, 24(08): 677-681
- [9] 林丹丹, 刘良华, 符兆海, 等. B 超与病理检查在卵巢肿瘤诊断中临床应用比较[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(20): 3877-3879+3887
- Lin Dan-dan, Liu Liang-hua, Fu Zhao-hai, et al. Clinical Application of B Ultrasonography and Pathology in the Diagnosis of Ovarian Tumors [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2014, 14 (20): 3877-3879+3887
- [10] 陈雨龙, 宋克娟, 姚勤, 等. TGF- β 1 对卵巢癌细胞 A2780 增殖及迁移侵袭的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17 (14): 2627-2630+2615
- Chen Yu-long, Song Ke-juan, Yao Qin, et al. Effect of TGF- β 1 on Proliferation, Migration and Invasion of Ovarian Cancer A2780 Cells [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2017, 17(14): 2627-2630+2615
- [11] 洪润, 李成学, 贺国丽, 等. 卵巢癌生物治疗的现状与进展[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(06): 1180-1183
- Hong Lan, Li Cheng-xue, He Guo-li, et al. Status and progress of biological treatment of ovarian cancer [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2016, 16(06): 1180-1183
- [12] 赵相轩, 温锋, 卢再鸣. 细胞凋亡在乳腺癌治疗中的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(02): 175-179
- Zhao Xiang-xuan, Wen Feng, Lu Zai-ming. Research Progress of Apoptosis in the Treatment of Breast Cancer [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 22(02): 175-179
- [13] Kriplani D, Patel MM. Immunohistochemistry: A diagnostic aid in differentiating primary epithelial ovarian tumors and tumors metastatic to the ovary[J]. *South Asian J Cancer*, 2013, 2(4): 254 -258
- [14] 廖寿雁, 郭苑莉. 卵巢浆液性肿瘤中 WT-1 异常活化对 ki-67 和 P53 蛋白表达的调控作用[J]. *解剖学研究*, 2017, 39(02): 119-122
- Liao Shou-yan, Guo Yuan-li. Regulatory Effect of Abnormal WT-1 Activation on the Expression of ki-67 and P53 Protein in Ovarian Serous Tumors[J]. *Anatomy research*, 2017, 39(02): 119-122
- [15] Wan Hong-ying, Liu Kan, Xie Bin, et al. Expression of WT1, Bcl-2 and Ki-67 in Epithelial Ovarian Cancer and Their Correlation [J]. *Jiangxi medicine*, 2015, 50(01): 16-19
- [16] 郭立丽, 刘少扬, 江大琼. WT1 在上皮性卵巢癌中的表达及意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2007, (03): 398-401
- Guo Li-li, Liu Shao-yang, Jiang Da-qiong. Expression and Significance of WT1 in Epithelial Ovarian Cancer [J]. *Modern Oncology Medicine*, 2007, (03): 398-401
- [17] Liu Z, Yamanouchi K, Ohtao T, et al. High Levels of Wilms' Tumor 1 (WT1) Expression Were Associated with Aggressive Clinical Features in Ovarian Cancer [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34 (5): 2331-2340
- [18] 霍晓溪, 任丽娜, 肖英, 等. WT-1 反义寡核苷酸对人卵巢癌裸鼠皮下移植瘤形成的抑制作用 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2011, 24(03): 145-148
- Huo Xiao-xi, Ren Li-na, Xiao Ying, et al. Inhibitory Effect of WT-1 Antisense Oligodeoxynucleotides on the Formation of Human Ovarian Cancer Xenografts in Nude Mice [J]. *Cancer Prevention and Treatment*, 2011, 24(03): 145-148
- [19] 王晓明, 范慧康, 刘旸, 等. 靶向敲除 WT1 基因诱导人肺癌 A549 细胞凋亡[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(08): 1433-1436
- Wang Xiao-ming, Fan Hui-kang, Liu Chang, et al. Targeting Knockout of WT-1 Gene Induces Apoptosis in Human Lung Cancer A549 Cells [J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2017, 21 (08): 1433-1436
- [20] 李静, 刘京, 王立立, 等. 血清 WT1 和 MDR1 基因表达与多发性骨髓瘤疾病程度相关性研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(33): 6533-6536
- Li Jing, Liu Jing, Wang Li-li, et al. Correlation between serum WT1 and MDR1 gene expression and the degree of multiple myeloma disease[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2016, 16(33): 6533-6536
- [21] Jomgeow T, O jjiY, TsujiN, et al. Wilms' tumor gene WT-1 17AA(-)/KTS (-) isoform induces morphological changes and promotes cell migration and invasion in vitro[J]. *Cancer Sci*, 2006, 97(4): 259-270
- [22] Zhao Zhen, Huang Rui, Kuang An-ren. Advances in mitochondrial apoptosis-promoting protein (Smac) [J]. *Biomedical Engineering Journal*, 2013, 30(03): 666-669
- [23] 陈文庆, 张依军, 蔡三立, 等. 凋亡蛋白 Smac 与食管癌[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(11): 1977-1979
- Chen Wen-qing, Zhang Yi-jun, Cai San-li, et al. Apoptotic protein Smac and esophageal cancer [J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2016, 20(11): 1977-1979
- [24] Yang Jian, Li Sheng-mian, Liu Shi-zheng, et al. Chemosensitization effect of Smac overexpression on human pancreatic cancer MiaPaCa-2 cells [J]. *Cancer Prevention and Treatment*, 2011, 38(03): 341-343
- [25] Sekimura A, Konishi A, Mizuno K, et al. Expression of Smac/DIABLO is a novel prognostic marker in lung cancer [J]. *Oncol Rep*, 2004, 11(4): 797-802
- [26] Hashim YM, Vangveravong S, Sankpal NV, et al. The Targeted SMAC Mimetic SW IV-134 is a strong enhancer of standard chemotherapy in pancreatic cancer [J]. *Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36 (1): 14
- [27] Liu Chang, Gao Feng-lan, He Xin, et al. Expression of Smac and Caspase-9 in Esophageal Cancer and Their Relationship with Apoptosis [J]. *Chinese Journal of Clinical Anatomy*, 2013, 31 (04): 457-460
- [28] Xu Dong-mei, You Qing-hua, Wang Ai-hua, et al. Expression and Significance of Survivin and Smac in Thyroid [J]. *China Medical Herald*, 2011, 8(16): 109-111
- [29] Yang Li-hui, Shan Chun-guang, Huang Hong-mei, et al. Expression of Smac and survivin in inverted papilloma of nasal [J]. *Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2013, 27(08): 407-410