

WWOX 蛋白及 Bcl-2 蛋白 在支气管肺癌中的表达及临床意义*

柴春艳¹, 王甜¹, 刘娅萍¹, 李雅莉², 徐邦强¹, 赵媛¹ (1. 陕西省人民医院西院一病区, 西安 710028; 2. 西安交通大学第二附属医院呼吸内科, 西安 710004)

摘要:目的 探讨 WWOX 蛋白及 Bcl-2 蛋白在支气管肺癌(primary lung cancer)组织的表达及临床意义。方法 选取陕西省人民医院 2010~2015 年手术切除并经病理证实的原发性支气管肺癌标本 76 例, 其中肺鳞癌 29 例, 肺腺癌 27 例, 肺小细胞癌 20 例。正常对照组为 7 例癌旁正常肺组织和 8 例肺结核球。采用免疫组化 SP(streptavidin-peroxidase)法检测 WWOX 蛋白和 Bcl-2 蛋白在支气管肺癌组织和癌旁 5 cm 以上正常肺组织中的表达情况, 分析患者与正常对照组间水平差异及性别、年龄、肺癌组织病理类型、分化程度、临床分期、有无淋巴结转移、吸烟指数对 WWOX 蛋白和 Bcl-2 蛋白表达的影响。结果 ①肺癌组的 WWOX 蛋白阳性表达率(35.52%)明显低于癌旁正常肺组织组(73.33%, $P < 0.05$), 肺癌组的 Bcl-2 蛋白阳性表达率(78.06%)明显高于癌旁正常对照组(23.75%, $P < 0.05$)。②男性患者中 WWOX 蛋白阳性表达率(21.43%)明显低于女性患者(52.94%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 8.146, P = 0.04$)。男性患者中 Bcl-2 蛋白阳性表达率(71.43%)明显高于女性患者(35.29%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 9.923, P = 0.002$)。③有淋巴结转移的肺癌组织中, WWOX 蛋白阳性率(17.07%)明显低于无淋巴结转移组织(48.57%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 8.67, P = 0.003$)。有淋巴结转移的肺癌组织中, Bcl-2 蛋白表达阳性率(68.29%)明显高于无淋巴结转移者(34.28%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 8.758, P = 0.003$)。④WWOX 蛋白表达阳性率在吸烟指数 ≥ 400 的患者中为 15.63%, 明显低于吸烟指数 < 400 的患者(47.73%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 8.48, P = 0.003$)。在吸烟指数 ≥ 400 的患者中, Bcl-2 蛋白表达阳性率为 56.25%, 明显高于吸烟指数 < 400 的患者(22.73%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 8.947, P = 0.003$)。⑤肺癌患者的年龄及肺癌组织病理类型、分化程度、临床分期对 WWOX 蛋白和 Bcl-2 蛋白的阳性表达率的影响差异均无统计学意义($P > 0.05$)。⑥WWOX 蛋白与 Bcl-2 蛋白的表达呈负相关。结论 在原发性支气管肺癌组织中 WWOX 蛋白低表达, Bcl-2 蛋白高表达, 两者表达呈负相关。

关键词:支气管肺癌; 免疫组织化学; WWOX 蛋白; Bcl-2 蛋白

中图分类号: R734.2; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2017)01-061-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.01.017

Expression and Clinical Significance of WWOX Protein and BCL-2 Protein in Primary Lung Cancer

CHAI Chun-yan¹, WANG Tian¹, LIU Ya-ping¹, LI Ya-li², XU Bang-qiang¹, ZHAO Yuan¹

(1. Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China;

2. Department of Respiratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

Abstract: **Objective** To explore expression and clinical significance of WWOX protein and the Bcl-2 protein in the organization of bronchial lung cancer (primary lung cancer). **Methods** Chose 76 lung cancer patients with clear pathological diagnosis who were hospitalized in the Shaanxi Provincial People's Hospital from 2010 and 2015 (including 29 cases of adenocarcinoma, 27 cases of squamous cell carcinoma, and 20 cases of small cell carcinoma) and 7 cases of normal lung tissue, 8 cases of lung tuberculosis. The expressions of WWOX protein, Bcl-2 protein and more than 5 cm normal lung tissue adjacent to carcinoma were measured by immunohistochemistry SP method. The expression difference between patients and normal control group and the influence of sex, age, pathological type, differentiation degree, clinical stage, lymph node metastasis, smoking index on the expression of WWOX protein and Bcl-2 protein in lung cancer were analyzed. **Results** ① The positive expression rate of WWOX protein in lung cancer group (35.52%) was significantly lower than that in normal lung tissue (73.33%, $P < 0.05$). The positive expression rate of Bcl-2 protein in lung cancer group (78.06%) was significantly higher than that in control group (23.75%, $P < 0.05$). ② The positive expression rate of WWOX protein in male patients (21.43%) was significantly lower than that in female patients (52.94%), and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 8.146, P = 0.04$). The positive expression rate of Bcl-2 protein in male patients (71.43%) was significantly higher than

* 作者简介: 柴春艳(1982-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事呼吸内科疾病诊治, 研究方向: 肺癌的早期诊断和治疗研究, Tel: 13669249528, E-mail: swallowchai 3412@163.com。

that in female patients (35.29%), the difference was statistically significant ($\chi^2=9.923, P=0.002$). ③ In lung cancer with lymph node metastasis, the positive rate of WWOX protein (17.07%) was significantly lower than that in non-lymph node metastasis (48.57%), and the difference was statistically significant ($\chi^2=8.67, P=0.003$). In lung cancer with lymph node metastasis, the positive rate of Bcl-2 protein expression (68.29%) was significantly higher than that in non-lymph node metastasis (34.28%), and the difference was statistically significant ($\chi^2=8.758, P=0.003$). ④ The positive rate of expression of WWOX protein in patients whose smoking index ≥ 400 and in patients that < 400 was 15.63% and 47.73%, respectively, the differences were significant ($\chi^2=8.48, P=0.003$). The positive rate of expression of Bcl-2 protein in patients whose smoking index ≥ 400 and in patients that < 400 was 56.25% and 22.73%, respectively, the differences were significant ($\chi^2=8.947, P=0.003$). ⑤ WWOX and Bcl-2 protein expressions had no obvious relationship with ages, pathological type, degree of differentiation and clinical stage. ⑥ WWOX protein expression had negative correlation with Bcl-2 protein expression in lung cancer tissues. **Conclusion** WWOX protein expression in lung cancer was lower than that in adjacent normal lung tissue, Bcl-2 protein expression in lung cancer tissues was higher than that in adjacent normal lung tissue. WWOX protein expression had negative correlation with Bcl-2 protein expression in lung cancer tissues.

Keywords: primary lung cancer; immunohistochemistry; WWOX protein; Bcl-2 protein

原发性支气管肺癌(primary lung cancer)是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一,其发病机制至今不十分清楚,患者早期多无症状,大部分发现时已经是晚期,治疗效果不满意。因此,寻找肺癌相关的分子标志物,成为一个重要的研究方向,在肿瘤普查、诊断、判断预后及评价疗效等方面具有一定的实用价值^[1]。

WWOX(WW结构域含有氧化还原酶)是新发现的抑癌基因^[2],在多种肿瘤中频繁出现表达异常,研究指出WWOX基因不仅上调P53表达,还下调凋亡抑制因子Bcl-2和Bcl-XL的表达,从而促进肿瘤细胞凋亡^[3]。为了研究肺癌中涉及的WWOX及Bcl-2蛋白表达的变化,本研究探讨WWOX蛋白与Bcl-2蛋白在支气管肺癌组织中的表达及其相互作用,为肺癌的早期诊断及基因靶向治疗提供一定的理论依据。

1 材料与与方法

1.1 研究对象 实验选取陕西省人民医院2010~2015年手术切除并经病理证实的原发性支气管肺癌标本76例,其中男性42例,女性34例。依据WHO(1981年)肺癌的分型标准进行组织学分类(鳞癌29例,腺癌27例,小细胞癌20例)。TNM分期按照国际抗癌联合会(UICC)(2002)标准进行:I期17例,II期19例,III期21例,IV期19例。肺门和(或)纵隔淋巴结转移及远处转移(简称转移):有转移41例,无转移35例。15例经病理证实为癌旁正常肺组织和肺部良性病变的组织为对照组(7例癌旁正常肺组织,8例肺结核球)。

1.2 试剂和仪器 兔抗鼠WWOX(28~42)多克隆抗体,购自Calbiochem公司。鼠抗人Bcl-2单克隆抗体及SP染色试剂盒均购于武汉博士德生物公司。包埋机、自动脱水机及切片机购自英国赛默飞公司;自动免疫组化仪器BENCHMARK购自上海罗氏公司。

1.3 方法 实验采用免疫组化SP法。标本经甲醛溶液固定,石蜡包埋,连续切片3张,厚5mm,常规苏木素、伊红(HE)染色复查诊断。免疫组化检测步骤:一抗稀释浓度1:100,常规脱蜡后微波炉抗原修复,4℃过夜,PBS冲洗;二抗37℃30min,PBS冲洗;加链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶溶液,37℃30min,PBS冲洗;DAB显色,苏木素复染。实验用已知阳性切片作阳性对照,PBS代替一抗作阴性对照。

1.4 统计学分析 采用SPSS 13.0统计软件进行统计分析。采用Pearson χ^2 检验和(或)Fisher's精确检验比较不同临床特征、病理类型等的免疫组化阳性比例,采用Spearman等级相关分析WWOX蛋白和Bcl-2蛋白的相关性。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

WWOX蛋白阳性染色主要位于癌细胞浆(膜),癌细胞核也有部分表达,Bcl-2蛋白定位于细胞浆和核膜,二者均以出现明显的棕黄色颗粒为阳性细胞,连续观察每张切片^[4],选取5个高倍视野,每个高倍视野计数1000个癌细胞,观察阳性细胞染色强度,计数阳性细胞百分数。首先按染色强度计算分数:0分无染色,1分为淡黄色,2分为棕黄色,3分为棕褐色颗粒。然后再对阳性细胞所占百分比进行评分:1分为阳性细胞 $\leq 10\%$;2分为阳性细胞占11%~50%;3分为阳性细胞占51%~75%;4分为阳性细胞 $\geq 75\%$ 。结果取两者评分之乘积,染色强度与阳性细胞数百分比的乘积 > 3 分为阳性。

2 结果

2.1 WWOX蛋白在支气管肺癌组织中的表达 见表1。在15例正常肺组织和肺部良性病变组织中WWOX蛋白表达阳性率为73.33%(11/15),明显高于76例支气管肺癌患者中WWOX蛋白的表达阳性率35.52%(25/76),差异有统计学意义(P

<0.05)。有淋巴结转移的肺癌组织中, WWOX 蛋白阳性率(17.07%)明显低于无淋巴结转移组织(48.57%),提示 WWOX 蛋白的减低或失表达可能参与了调控支气管肺癌的发生、发展。WWOX 蛋白表达阳性率在吸烟指数 ≥ 400 的患者中为 15.63%, 明显低于吸烟指数 < 400 的患者(47.73%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 8.48, P < 0.05$), 提示 WWOX 蛋白可能是吸烟致癌重要的

分子标志, 而长期密切接触烟草是启动蛋白低表达或失表达的重要因素。男性患者中 WWOX 蛋白阳性表达率(21.43%)明显低于女性患者(52.94%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 8.146, P < 0.05$), 提示 WWOX 蛋白表达与支气管肺癌患者的性别有关, 该结果与张洁等^[5]的实验结论一致。另外, WWOX 蛋白表达与患者年龄、肿瘤的 TNM 分期、分化程度、病理类型均无关。

表 1 WWOX, Bcl-2 蛋白表达与支气管肺癌临床基本情况及病理、TMN 分期期间的关系

项 目	n	WWOX			Bcl-2		
		阳性[例,(%)]	χ^2	P 值	阳性[例,(%)]	χ^2	P 值
年龄	≤ 60 岁	11(30.56)	0.033 2	0.856	14(38.89)	0.290 3	0.590
	>60 岁	40			13(32.50)		
性别	男性	9(21.43)	8.146	0.04	30(71.43)	9.923	0.002
	女性	34			18(52.94)		
组织类型	鳞癌	29	11(37.93)		12(41.38)		
	腺癌	27	9(33.33)	0.128 7	10(37.04)	0.110 5	0.740
	小细胞癌	20	6(30.00)	0.058 7	8(40.00)	0.042 7	0.836
分化	高分化	19	6(31.58)		9(47.37)		
	中分化	25	8(32.00)	0.000 8	12(48.00)	0.001 7	0.967
	低分化	32	9(28.13)	0.101	13(40.63)	0.310	0.578
TNM 分期	I 期	17	4(23.53)		9(52.94)		
	II 期	19	6(31.57)	0.289 8	10(52.63)	0.000 3	0.985
	III 期	21	6(28.57)	0.043 0	10(47.62)	0.100 3	0.752
	IV 期	19	5(26.32)	0.025	10(52.63)	0.100 3	0.752
淋巴结转移	无	35	17(48.57)		12(34.28)		
	有	41	7(17.07)	8.67	28(68.29)	8.758	0.003
吸烟指数	≥ 400	32	5(15.63)		18(56.25)		
	<400	44	21(47.73)	8.48	10(22.73)	8.947	0.003

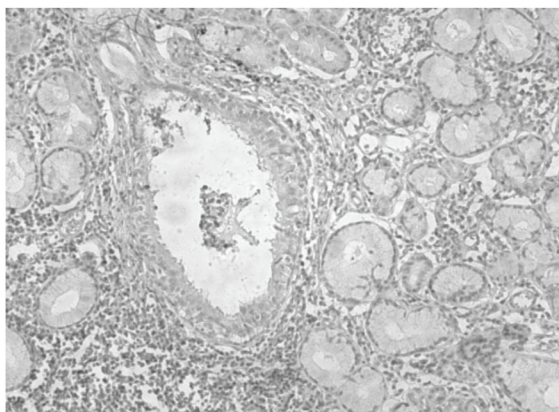


图 1 WWOX 蛋白在腺癌组织阳性表达 $\times 200$

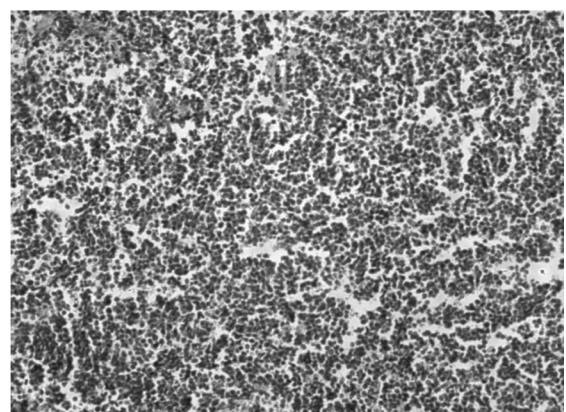


图 2 WWOX 蛋白在小细胞癌组织阴性表达 $\times 400$

2.2 Bcl-2 蛋白在支气管肺癌组织中的表达 见表 1。Bcl-2 蛋白阳性染色主要位于癌细胞浆, 阳性产物呈棕黄色弥漫分布。在 15 例正常肺组织和肺部良性病变组织中 Bcl-2 蛋白表达阳性率为 23.75%, 明显低于 76 例支气管肺癌患者中 Bcl-2

蛋白的表达阳性率(78.06%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

淋巴结转移的肺癌组织中, Bcl-2 蛋白表达阳性率(68.29%)明显高于无淋巴结转移者(34.28%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 8.758, P <$

0.05),说明 Bcl-2 蛋白表达与支气管肺癌的转移密切相关。在吸烟指数 ≥ 400 的患者中,Bcl-2 蛋白表达阳性率为 56.25%,明显高于吸烟指数 < 400 的患者(22.73%),差异有统计学意义($\chi^2 = 8.947, P < 0.05$),提示长期密切接触烟草可能启动了 Bcl-2 蛋白异常表达。男性患者中 Bcl-2 蛋白阳性表达率为 71.43%,明显高于女性患者(35.29%),差异有统计学意义($\chi^2 = 9.923, P < 0.$

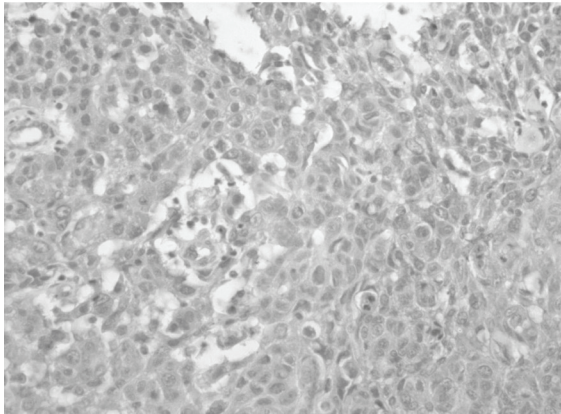


图3 Bcl-2 蛋白在鳞癌组织阳性表达 $\times 400$

2.3 WWOX 蛋白与 Bcl-2 蛋白在支气管肺癌中表达相关性分析 Spearman 等级相关分析结果显示,在支气管肺癌中 WWOX 蛋白表达与 Bcl-2 蛋白表达呈显著负相关关系($r = -0.385, P < 0.05$)。

3 讨论 肺癌的发生是某些原癌基因的激活、抑癌基因的失活与凋亡相关基因失控而导致细胞增殖与凋亡异常的结果,其发生是多阶段多步骤多基因参与的长期的过程^[8]。WWOX^[9](WW 结构域含有氧化还原酶)是染色体普通位点 FRA16D(16q23.32q24.1)区域克隆出含大于 1M 碱基对的新抑癌基因,WWOX 基因编码 1 个含有 2 个 WW 区域和短链脱氢酶还原酶区域的 46KD 的蛋白质,在肿瘤坏死因子(TNF)诱导的凋亡中是一个非常重要的中介。它的主要作用机制是可以通过酪氨酸磷酸化来调节蛋白的表达^[10]。在外界影响和凋亡刺激等因素作用下,WWOX 的酪氨酸 33 位点磷酸化而致功能活化,通过下调凋亡抑制因子 Bcl-2 和 Bcl-x1,同时上调 p53 蛋白表达,增强 TNF 细胞毒作用,其能与 p53 形成复合物共同介导细胞凋亡^[11,12]。据报道,在几种不同来源的肿瘤细胞株中 WWOX 基因存在低表达、缺失或异常转录^[13]。

Bcl-2 基因^[14]是在研究人滤泡型淋巴瘤中分离出来的,是在非霍奇金滤泡状 B 细胞淋巴瘤因染色体转位而活化的基因,有学者分别采用流式细胞术(FCM)、荧光原位杂交技术(FISH)和实时定

05),可能是由于男性与烟草更为密切接触所致,这与闫海军等^[6]研究结果不同,原因可能在于 Bcl-2 基因在肿瘤中的表达受许多因素的作用与影响,如其他肿瘤相关基因、激素、蛋白分子等,而且这些因子调节的形式也各不同。本研究显示,Bcl-2 蛋白表达与患者年龄、肿瘤的 TNM 分期、分化程度、病理类型均无关,这与张黎黎等^[7]的实验结论一致。

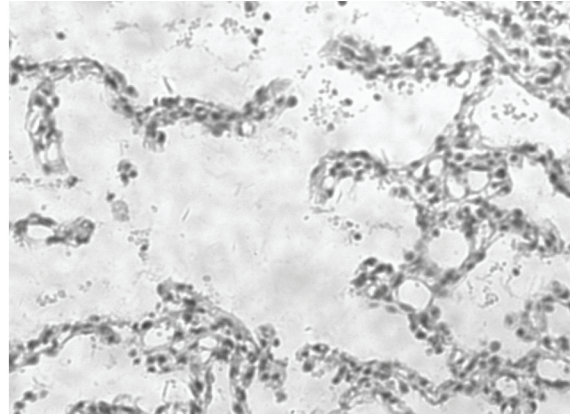


图4 Bcl-2 蛋白在正常肺组织阴性表达 $\times 200$

量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测多例淋巴瘤患者组织标本中 Bcl-2 的表达,结果发现,超过 90% 的滤泡性淋巴瘤(follicular lymphomas, FLs)患者体内可检出异性的染色体异位 t(14;18)(q32;q21),从而推测 Bcl-2 的异常表达与 FLs 发生密切相关^[15]。Bcl-2 基因定位于人染色体的 18q21,由 230kb 组成,含有 3 个外显子,在正常情况下不表达或低表达,是迄今研究最深入的凋亡调控基因之一,负责调节凋亡信号的后期阶段^[16],在将近 50% 的外周 T 细胞淋巴瘤病例中可检测出 Bcl-2 表达,推测其可能通过作用于 p53 基因,阻碍由后者触发的细胞凋亡,进而诱导肿瘤的进展^[17]。过表达的 Bcl-2 可避免细胞的程序性死亡,由于凋亡细胞的减少,细胞数目相应增多,导致细胞增殖与凋亡的平衡打破,并且细胞的恶性转化可能性增大,进而形成肿瘤。该蛋白质在致癌作用中至关重要,在很多恶性肿瘤中^[18],Bcl-2 的表达显著高于良性肿瘤细胞和正常细胞。

本研究中 WWOX 与 Bcl-2 的蛋白表达呈负相关,说明它们在支气管肺癌的发生发展的过程中可能共同存在、共同发挥作用,也提示两者可能形成某种联系后影响支气管肺癌的发生发展。Chang 等^[3]研究表明 Bcl-2 能阻断线粒体通透性的改变,另外可以和线粒体外膜上的电压依赖性阴离子通道结合并关闭通道,从而抑制线粒体释放细胞色素 C,而鼠的 WWOX 能够下调 Bcl-2 的表达,从而使

膜间隙的凋亡蛋白释放,促进凋亡。因此推测在支气管肺癌的发生中,癌组织中 Bcl-2 的表达水平增高可能和 WWOX 的表达下调有关,这在支气管肺癌的相关研究中尚未见报道。两者共同作用导致肿瘤细胞的凋亡受到抑制,从而促进了支气管肺癌的发生和进展,有望为支气管肺癌的早期诊断、预后判断及基因治疗提供理论依据。

参考文献:

- [1] 孙 炜,田小平,庄惠芹,等. 肺癌患者血清 HE4 表达临床意义的初步探讨[J]. 现代检验医学杂志,2013,28(6):50-51,54.
Sun W, Tian XP, Zhuang HQ, et al. Preliminary study of the clinical significance of serum human epididymis protein 4(HE4) in patients with lung cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2013, 28(6): 50-51, 54.
- [2] Bednarek AK, Laflin KJ, Daniel RL, et al. WWOX, a novel WW domain-containing protein mapping to human chromosome 16q23. 3-24. 1, a region frequently affected in breast cancer[J]. Cancer Res, 2000, 60(8): 2140-2145.
- [3] Chang NS, Pratt N, Heath J, et al. Hyaluronidase induction of a WW domain-containing oxidoreductase that enhances tumor necrosis factor cytotoxicity[J]. J Biol Chem, 2001, 276(5): 3361-3370.
- [4] 陈 晓,杨春鹿,赵 君,等. 非小细胞肺癌组织中 Livin 和 Smac 蛋白表达及其临床意义的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2008,15(12):905-909.
Chen X, Yang CL, Zhao J, et al. Study on expressions of Livin and Smac proteins in non-small cell lung cancer and their clinical significance[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2008, 15(12): 905-909.
- [5] 张 洁,李雅莉,刘 云,等. 非小细胞肺癌中 WWOX 蛋白的表达及意义[J]. 国际呼吸杂志,2012,32(15): 1125-1128,封 3.
Zhang J, Li YL, Liu Y, et al. Expression of WWOX protein in non-small cell lung cancer and its significance[J]. International Journal of Respiration, 2012, 32(15): 1125-1128, 封 3.
- [6] 闫海军,陈明伟. Bcl-2 在肺癌中的表达及意义[J]. 临床肺科杂志,2013,18(1):14-15.
Yan HJ, Chen MW. Expression of Bcl-2 and its clinical significance in patients with lung cancer[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2013, 18(1): 14-15.
- [7] 张黎黎,张 洁,张 林,等. p53, bcl-2, caspase-3 在非小细胞肺癌组织中的表达及相关性分析[J]. 天津医药,2014,42(7):670-673.
Zhang LL, Zhang J, Zhang L, et al. Correlation analy-
- sis between expressions of p53, bcl-2 and caspase-3 in patients with non-small cell lung cancer[J]. Tianjin Medical Journal, 2014, 42(7): 670-673.
- [8] Norrmen C, Suter U. AKT/mTOR signaling in myelination[J]. Biochen Soc Trans, 2013, 41(4): 944-950.
- [9] Chen T, Sahin A, Aldaz CM. Deletion map of chromosome 16q in ductal carcinoma in situ of the breast: refining a putative tumor suppressor gene region[J]. Cancer Res, 1996, 56(24): 5605-5609.
- [10] Saluda-Gorgul A, Seta K, Nowakowska M, et al. WWOX oxidoreduc tase-substrate and enzymatic characterization[J]. Z Naturforsch, 2011, 66 (1/2): 73-82.
- [11] Chang NS, Hsu LJ, Lin YS, et al. WW domain-containing oxidoreductase: a candidate tumor suppressor [J]. Trends Mol Med, 2007, 13(1): 12-22.
- [12] Gaudio E, Palamarchuk A, Palumbo T, et al. Physical association with WWOX suppresses c-Jun transcriptional activity[J]. Cancer Res, 2006, 66(24): 11585-11589.
- [13] Adam J, Karen J, Claire T, et al. WWOX: A candidate tumor suppressor gene involved in multiple tumor types[J]. PNAS, 2001, 12(25): 11417-11422.
- [14] Xiao G, Fang H, Xing C, et al. Structure, function and inhibition of Bcl-2 family proteins: a new target for anti-tumor agents [J]. Mini Rev Med Chem, 2009, 9(14): 1596-1604.
- [15] 雷 秦,王 娟. Bcl-2 与 Bcl-6 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达及意义[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(5): 94-96.
Lei Q, Wang J. Expression and significance of Bcl-2 and Bcl-6 in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(5): 94-96.
- [16] Cory S, Huang CSD, Adams MJ. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis[J]. Oncogene, 2003, 22(53): 8590-8607.
- [17] Ratajczak P, Leboeuf C, Wang L, et al. BCL2 expression in CD105 positive cells and tumor progression in angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. Mod Pathol, 2012, 25(6): 805-814.
- [18] 兰会华,莫武宁,黄华艺. WWOX, P53 及 Bcl-2 在鼻咽癌中的表达及意义[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2014, 43(1): 59-63.
Lan HH, Mo WN, Huang HY. Expression and implication of WWOX, p53 and Bcl-2 in nasopharyngeal carcinoma[J]. Acta Mediciniae Universitatis Scientiae Et Technologiae Huazhong(Medical Edition), 2014, 43(1): 59-63.

收稿日期:2016-07-07

修回日期:2016-10-30