

- [11] MC HUGH MD, LAKE ET. Understanding clinical expertise; nurse education, experience, and the hospital context [J]. Res Nurs Health, 2010, 33(4): 276.
- [12] TANNER J, HALE C. Research-active nurses' perceptions of the barriers to undertaking research in practice [J]. Nurs Times Res, 2002, 7(5): 363.
- [13] 叶小健, 陈红敏, 范敏, 等. 本科护士岗位定位现状调查 [J]. 护理学杂志, 2007, 22(2): 27.
- [14] 黄凌. 临床本科护士开展职业生涯规划必要性探讨 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2010, 18(10): 1529.
- [15] 朱晓红, 杨莘, 李淑迦. 本科学历护士长在工作管理中的问题及对策 [J]. 现代护理, 2005, 11(2): 137.
- [16] MANOJLOVICH M. Promoting nurse's self-efficacy. A leadership strategy to improve practice [J]. JONA, 2005, 35(5): 271.
- [17] 陈爱萍, 齐晓玖, 赵芹芹, 等. 护理实践量表的信效度研究 [J]. 中华护理杂志, 2010, 45(4): 358.
- [18] 郑旭娟, 刘华平. 北京市三级甲等综合医院护士工作满意度影响因素的研究 [J]. 中华护理杂志, 2010, 45(3): 126.
- [19] MANIAS E, AITKEN R, DUNNING T, et al. Graduate nurse's communication with health professionals when managing patients medications [J]. J Clin Nurs, 2005, 14(3): 354.
- [20] MANOJLOVICH M. Predictors of professional nursing practice behaviors in hospital setting [J]. Nurs Res, 2005, 54(1): 41.
- [21] WESTON MJ. Validity of instruments for measuring autonomy and control over nursing practice [J]. J Nurs Scholarsh, 2009, 41(1): 87.
- [22] 秦亚辉, 赵宏. 浅谈应届本科护士综合素质培养 [J]. 护理实践与研究, 2008, 5(5): 84-85.
- [23] 井部俊子監訳. ベナー看護論—達人ナースの卓越とパワー [M]. 东京: 医学書院, 2008.
- [24] JENICEK M, HITCHCOCK DL. Evidence-based practice: Logic and critical thinking in medicine [M]. US: American Medical Association Press, 2005: 3.
- [25] 吴英, 任辉. 护理本科实习生评判性思维态度倾向性与护理临床决策能力的现状及相关性 [J]. 护理研究, 2011, 25(1A): 20.
- [26] 袁修银, 任俊琴, 尤雪莲. 人文关怀理念在临床护理实践中的应用及分析 [J]. 解放军护理杂志, 2005, 22(4): 46.
- [27] 李红梅. 护理本科生现状分析及对策 [J]. 齐鲁护理杂志, 2008, 14(9): 44.
- [28] 龚敏, 宋意, 李明曲. 护理管理者与本科护士评价本科护士临床能力的差异性研究 [J]. 护理学报, 2010, 17(8A): 8.
- [29] 柯彩霞, 成守珍, 林爱华, 熊洁, 等. 932 名临床护士工作满意度的调查分析 [J]. 现代临床护理, 2012, 11(3): 11.
- [30] 胡容, 王红, 仲继红. 对护理本科、大专实习生临床健康教育能力综合培训模式的探讨 [J]. 护士进修杂志, 2011, 26(2): 132.
- [31] 徐志芳, 代亚丽, 许丽莉. 新疆护理本科实习生综合素质评价与分析 [J]. 护理学报, 2010, 17(3B): 8.
- [32] 陈爱萍, 赵芹芹, 陈逾钦. 综合医院护士专业护理实践行为影响因素的研究 [J]. 中华全科医学, 2011, 14(3A): 797.

(本文编辑 刘梦楠)

[文章编号] 1000-2200(2016)01-0137-04

· 综 述 ·

## 凋亡相关基因及其与喉癌关系的研究进展

席盼盼<sup>1</sup> 综述, 张淑香<sup>2</sup> 审校

[关键词] 喉肿瘤; 凋亡相关基因; 细胞凋亡; 综述

[中图分类号] R 739.65 [文献标志码] A DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.01.045

细胞凋亡也称为程序性细胞死亡, 是指在生理或病理条件下, 由基因调控的细胞主动程序化死亡过程。细胞凋亡途径的缺陷导致许多疾病(神经退行性疾病、恶性肿瘤等)出现<sup>[1]</sup>。细胞凋亡功能障碍是恶性细胞的共同特征, 同时也被认为是肿瘤对化疗药物形成耐药性的因素<sup>[2]</sup>。喉癌是一种侵袭性致死性的恶性肿瘤, 对多种凋亡刺激因子具有一定抵抗作用, 其不良预后与凋亡抑制相关<sup>[3-4]</sup>。本文旨在通过综述细胞凋亡相关基因对喉癌发生、发展及预后的影响, 为研发抗喉癌的新型药物提供科学依据。现就几种重要的喉癌

细胞凋亡相关基因的研究进展作一综述。

### 1 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因(Bcl-2) 家族

1.1 Bcl-2 的结构及其蛋白分布 Bcl-2 基因是 1984 年 TSUJIMOTO 等<sup>[5]</sup>在研究滤泡性非霍奇金 B 细胞淋巴瘤时发现的, 由染色体[t(14:18)(q32:q21)]易位而激活。Bcl-2 包含 4 个外显子和 2 个内含子, 可以编码 1 个相对分子质量约为 26 000 的膜性相关蛋白, 该蛋白主要分布于细胞核膜、内质网和线粒体外膜、滑面及粗面内质网膜上。

1.2 Bcl-2 与细胞凋亡 Bcl-2 主要通过线粒体通路实现对细胞凋亡的调节, 定位于线粒体膜上的 Bcl-2 介导线粒体外膜通透转运孔道复合体的开放, 抑制细胞色素 C 和凋亡诱导因子等促凋亡蛋白的释放而阻止凋亡的进程<sup>[6]</sup>。此外, Bcl-2 还可以通过其半胱氨酸残基的突变实现抗凋亡作用, 帮助细胞对抗因氧化应激引起的凋亡<sup>[7]</sup>。

[收稿日期] 2014-03-12

[作者单位] 1. 河北医科大学 研究生院, 河北 石家庄 050017; 2. 中国人民武装警察部队后勤学院附属医院 耳鼻咽喉科, 天津 300162

[作者简介] 席盼盼(1986-), 女, 硕士研究生。

1.3 Bcl-2 与喉癌 吴曙辉等<sup>[8]</sup>研究发现, Bcl-2 在喉癌组织中存在过表达, Bcl-2 的表达与喉鳞状细胞癌的病理学分级相关, 与肿瘤复发、转移无关。有学者<sup>[9]</sup>认为 Bcl-2 表达能预测喉鳞状细胞癌患者的生存。一些实验<sup>[10-11]</sup>检测了喉癌组织及距癌灶不同距离处 Bcl-2 的表达, 就喉癌手术切缘的距离提出了建议, 在预防复发、判断预后方面起重要作用。

## 2 凋亡抑制蛋白家族 (IAPs)

IAPs 是由 CROOK 等<sup>[12-13]</sup>在杆状病毒发现的一种独立于 Bcl-2 的新的内源性抗凋亡蛋白, 在肿瘤的发生、发展过程中起着重要作用。迄今为止, 人类 IAPs 家族成员主要为: X 染色体连锁凋亡抑制蛋白, 细胞凋亡抑制蛋白-1, 睾丸特异凋亡抑制蛋白-2, 神经元性凋亡抑制蛋白, 凋亡蛋白样抑制蛋白-2, 黑素瘤凋亡抑制蛋白 (Livin), 含泛素重复连接酶的杆状病毒 IAP 重复序列及 Survivin。现介绍在抗细胞凋亡方面发挥重大作用的 Survivin 及 Livin。

### 2.1 Survivin

2.1.1 Survivin 的结构及分布 Survivin 是 1997 年耶鲁大学学者等<sup>[14]</sup>用效应细胞蛋白酶受体 1 cDNA 在人类基因组文库中筛选出的 IAPs 家族新成员。具有独特结构的 Survivin 位于人染色体 17q25, 基因全长约 14.7 kb, 含有 4 个外显子和 3 个内含子, 可以编码产生 1 个由 142 个氨基酸组成的相对分子质量约为 16 500 的细胞质蛋白<sup>[15]</sup>。Survivin 表达于胚胎和发育的胎儿组织中, 在成人正常组织中极少表达, 但广泛存在于人类各种肿瘤组织。

2.1.2 Survivin 与细胞凋亡 Survivin 是 IAPs 家族中分子量最小的蛋白, 具有调节细胞分裂和抑制细胞凋亡的双重作用<sup>[16]</sup>。Survivin 可通过直接或间接抑制半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 (Caspase) 活性而实现抗细胞凋亡作用。Survivin 主要是直接抑制 Caspase-3 和 Caspase-7 的活性, 继而阻断细胞凋亡过程。Survivin 也可与细胞周期调控因子-细胞周期依赖激酶 4 (CDK4) 相结合, 形成 Survivin-CDK4 复合体, 继而使 p21<sup>Waf1/cip1</sup> 从 CDK4 的复合体中释放出来, p21<sup>Waf1/cip1</sup> 进一步与线粒体内的半胱氨酸天门冬酶前体-3 结合, 抑制 Caspase-3 活性, 阻止细胞色素 C 的释放, 从而抑制细胞凋亡<sup>[17]</sup>。

2.1.3 Survivin 与喉癌 近年研究<sup>[18]</sup>显示, Survivin 在喉癌中呈阳性表达, 对喉癌患者的预后发挥着重要作用。专家<sup>[19]</sup>通过免疫组织化学方法检测了 259 例喉鳞状细胞癌标本, 其中 234 例标本均证实有 Survivin 的表达, Survivin 在细胞质和核质的阳性率分别为 100% 和 45%。MARIONI 等<sup>[20]</sup>证实了细胞核 Survivin 的表达与喉鳞状细胞癌的高复发率及较短的无病生存期高度相关。许多文献<sup>[21-22]</sup>报道 Survivin 的阳性率与肿瘤位置、分化程度、肿瘤大小和分期、淋巴结转移等方面密切相关。

### 2.2 Livin

2.2.1 Livin 结构与分布 Livin 又叫黑素瘤凋亡抑制蛋白 (ML-IAP)、肾凋亡抑制蛋白 (KIAP), 最初是 LIN 等<sup>[23]</sup>在 2000 年通过人胎肾互补 DNA 文库中分离得到, 并命名为

KIAP, 又因 VUCIC 等<sup>[24]</sup>发现在黑素瘤细胞中该基因呈高度表达, 故称之为 ML-IAP。Livin 基因位于人染色体 20q13.3, 包含 7 个外显子和 6 个内含子, 全长 4.6 kb。因剪切方式不同, Livin 的转录产物 mRNA 有 2 种亚型, 即 Livin- $\alpha$  和 Livin- $\beta$ , Livin- $\alpha$  编码 298 个氨基酸蛋白质, Livin- $\beta$  编码 280 个氨基酸蛋白质, 两者仅相差 18 个氨基酸, 其余均相同。Livin 蛋白主要存在于细胞质, 在发育胎儿的组织 (如胎儿的脑、肾脏等) 及肿瘤组织中高度表达, 极少表达于正常的成人组织。

2.2.2 Livin 抑制细胞凋亡作用 Livin 蛋白 N 端仅包含 1 个 IAP 家族成员所特有生物素阻抑蛋白结构域, 并依靠此功能区与 Caspase 蛋白结合, 继而阻断相关途径引起的细胞凋亡。Livin 不仅可以抑制核心蛋白 Caspase-3 的活性<sup>[25]</sup>, 还能通过与 Caspase-7、Caspase-9 相结合发挥抗细胞凋亡作用。一些研究<sup>[26-27]</sup>表明, Livin 是通过与 Smac 的特异性结合, 抑制其活性后发挥了对 Caspase 的抑制作用。Livin 还可以通过转化生长因子  $\beta$  激活性激酶结合蛋白 1 (TAB1)/转化生长因子  $\beta$  激活性激酶 1 (TAK1) 途径激活 Jun 氨基末端激酶 1 (JNK1), JNK1 的激活是 Livin 抗细胞凋亡作用的一条重要途径。Livin 与 TAB1 结合, 然后激活 TAK1, 进而选择性地优先激活微管相关蛋白 3 的激酶 JNK1, 从而实现对抗肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素- $\beta$  转化酶诱导的细胞凋亡<sup>[28]</sup>。

2.2.3 Livin 与喉鳞状细胞癌 万保罗等<sup>[29]</sup>通过反转录多聚酶链反应技术方法检测了喉癌、癌旁组织和声带息肉组织中 Livin mRNA 表达量的差异, 结果显示 Livin mRNA 在癌旁组织、喉乳头状瘤和声带息肉组织中有低度表达, 与其在喉癌组织表达差异有统计学意义。徐勤等<sup>[30]</sup>通过免疫组织化学方法检测 62 例喉癌组织中 Livin 的表达, 发现喉鳞状细胞癌组织中 Livin 阳性率高于声带息肉组织, 随着肿瘤 TNM 分期的增加、淋巴转移的出现, 其阳性率明显增高, 从而得出 Livin 在喉癌发生、发展中起重要作用, 可能会成为喉癌预后不良的指征。

### 3 p53

3.1 p53 的结构与分布 p53 基因位于人染色体 17p13.1, 全长约 16~20 kb, 包括 11 个外显子和 10 个内含子<sup>[31]</sup>。因其表达产物是 1 个相对分子质量为 53 000 的磷酸化蛋白, 故称为 p53 基因。它存在方式有 2 种, 即野生型和突变型, 在大多数肿瘤细胞中呈高表达的是突变型, 而野生型 p53 则是一种抑癌基因, 2 种类型都参与细胞凋亡的调节, 但是作用结果不同<sup>[31-34]</sup>。

3.2 p53 抑制细胞凋亡的作用 细胞凋亡受多种凋亡基因及其相关蛋白的调控, p53 被认为是最重要的介导细胞凋亡基因<sup>[35]</sup>。当野生型 p53 基因发生突变后, 失去对细胞型的“监视”作用, 从而使细胞增生失控, 细胞凋亡受到抑制, 损伤的 DNA 进入 S 期而产生突变和染色体畸变, 最终可能使细胞癌变。

3.3 p53 与喉癌 已经证实喉鳞状细胞癌不同阶段及癌前病变组织中突变型 p53 呈不同程度表达, 并具有显著相关性, 是喉鳞状细胞癌发生、发展的一个重要因素及有意义的

早期改变,并影响喉癌组织细胞增殖活性和恶性程度及预后<sup>[36]</sup>。

#### 4 Caspase 家族

4.1 Caspase 家族的结构与分布 Caspase 家族是一组具有相似氨基酸序列,并且通常以无活性的酶原形式存在于细胞质中的半胱氨酸蛋白酶,相对分子质量 30 000 ~ 50 000。目前在哺乳动物中发现 Caspase 家族包括 14 名成员,可分为 3 组<sup>[6]</sup>:(1)炎症组,Caspase-1、4、5、11、12、13、14;(2)凋亡起始组,Caspase-2、8、9、10;(3)凋亡效应组,Caspase-3、6、7<sup>[37]</sup>。酶原分子由 1 个 N 端前域及大小 2 个亚基等 3 部分组成,当酶原分子激活后,大小亚基解离重组为四聚体形式的活性酶,呈级联放大方式导致细胞凋亡<sup>[38]</sup>。

4.2 Caspase 家族与细胞凋亡 Caspase 家族是直接导致细胞凋亡的蛋白酶系统,不同的凋亡途径最终都需激活 Caspase 的参与,各种 Caspase 层层激活,最终引发细胞凋亡<sup>[39]</sup>。在细胞凋亡的发生、发展过程中,目前发现 Caspase 介导细胞凋亡信号转导通路主要有 3 条:即 Caspase 的细胞外通路(细胞膜途径)、Caspase 的细胞内通路(线粒体途径)和 Caspase 的内质网通路<sup>[40]</sup>。Caspase-3 是细胞凋亡过程中的关键执行蛋白酶,处于凋亡有序级联反应的终端,即最终的效应型家族成员。大多促凋亡刺激物是靠 Caspase 级联激活反应从而实现细胞凋亡过程,故 Caspase-3 被大家普遍认为是细胞凋亡过程及结果的最终执行者<sup>[41]</sup>。

4.3 Caspase 家族与喉癌 有学者<sup>[42]</sup>发现,Caspase-3 的表达下调与恶性肿瘤的浸润、转移和临床病理分期等生物学行为特征密切相关,并与肿瘤患者生存期的缩短关系密切。李珂等<sup>[40]</sup>研究发现,Caspase-7 可能与喉癌的发生、发展有关。实验<sup>[43]</sup>发现喉癌术后切缘组织中 Caspase-3 的阳性率随肿瘤复发增快而依次减少,提示喉癌组织中 Caspase-3 的阳性率高者可能分化程度高、恶性程度低,该喉癌细胞凋亡的调控机制障碍程度轻,增殖弱,患者预后比较好。

总之,细胞凋亡在喉癌的发生、发展、演变及预后等方面发挥着重要的作用,相信随着对喉癌细胞凋亡的相关基因和诱导凋亡因素进一步深入研究,会为临床上喉癌的诊断和治疗提供更多的科学参考依据。

#### [ 参 考 文 献 ]

[1] DHANDAYUTHAPANI S, MARIMUTHU P, HORMANN V, *et al.* Induction of apoptosis in HeLa cells via caspase activation by resveratrol and genistein[J]. *J Med Food*, 2013, 16(2): 139.

[2] GIMENEZ-BONAFE P, TORTOSA A, PEREZ-TOMAS R. Overcoming drug resistance by enhancing apoptosis of tumor cells[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2009, 9(3): 320.

[3] CHENG B, YANG X, HAN Z, *et al.* Arsenic trioxide induced the apoptosis of laryngeal cancer via down-regulation of survivin mRNA[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2008, 35(1): 95.

[4] LI DW, GAO S, SHEN B, *et al.* Effect of apoptotic and proliferative indices, P-glycoprotein and survivin expression on prognosis in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2011, 28(Suppl 1): 333.

[5] TSUJIMOTO Y, COSSMAN J, JAFFE E, *et al.* Involvement of the bcl-2 gene in human follicular lymphoma[J]. *Science*, 1985, 228(4706): 1440.

[6] 董雅洁,高维娟. bcl-2、bax、caspase-3 在细胞凋亡中的作用及其关系[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 21(32): 4828.

[7] LUANPITPONG S, CHANVORACHOTE P, STEHLIK C, *et al.* Regulation of apoptosis by Bcl-2 cysteine oxidation in human lung epithelial cells[J]. *Mol Biol Cell*, 2013, 24(6): 858.

[8] 吴曙辉,江孝清,龚齐. PUMA、Bcl-2 在喉鳞状细胞癌组织中的表达及临床意义[J]. *山东医药*, 2010, 50(9): 89.

[9] GEORGIU A, GOMATOS IP, PARARAS NB, *et al.* Cell kinetics and apoptosis in laryngeal carcinoma patients[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2003, 112(3): 206.

[10] 游龙贵,孙炜,孙彦. 喉癌手术切缘 Bcl-2、Bax 及 BaK 蛋白的表达[J]. *青岛大学医学院学报*, 2005, 41(1): 40.

[11] 杜锦朵,田从哲,吴艳钦. 喉癌手术切缘中 p53、Bcl-2、Survivin 的表达与预后关系[J]. *现代预防医学*, 2008, 35(22): 4454.

[12] CROOK NE, CLEM RJ, MILLER LK. An apoptosis-inhibiting baculovirus gene with a zinc finger-like motif[J]. *J Virol*, 1993, 67(4): 2168.

[13] DYNEK JN, VUCIC D. Antagonists of IAP proteins as cancer therapeutics[J]. *Cancer Lett*, 2013, 332(2): 206.

[14] AMBROSINI G, ADIDA C, ALTIERI DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma[J]. *Nat Med*, 1997, 3(8): 917.

[15] MITA AC, MITA MM, NAWROCKI ST. Survivin: key regulator of mitosis and apoptosis and novel target for cancer therapeutics[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(16): 5000.

[16] ALTIERI DC. Survivin and IAP proteins in cell-death mechanisms[J]. *Biochem J*, 2010, 430(2): 199.

[17] SUZUKI A, ITO T, KAWANO H, *et al.* Survivin initiates procaspase 3/p21 complex formation as a result of interaction with Cdk4 to resist Fas-mediated cell death[J]. *Oncogene*, 2000, 19(10): 1346.

[18] MARIONI G, D'ALESSANDRO E, BERTOLIN A, *et al.* Survivin multifaceted activity in head and neck carcinoma: current evidence and future therapeutic challenges[J]. *Acta Otolaryngol*, 2010, 130(1): 4.

[19] GARCIA-FERNANDEZ E, DE DIEGO JI, COLLANTES-BELLIDO E, *et al.* Aurora B kinase expression in laryngeal squamous cell carcinoma and its prognostic implications[J]. *Histopathology*, 2011, 58(3): 368.

[20] MARIONI G, AGOSTINI M, BEDIN C, *et al.* Survivin and laryngeal carcinoma prognosis: nuclear localization and expression of splice variants[J]. *Histopathology*, 2012, 61(2): 247.

[21] DONG Y, SUI L, WATANABE Y, *et al.* Survivin expression in laryngeal squamous cell carcinomas and its prognostic implications[J]. *Anticancer Res*, 2002, 22(4): 2377.

[22] 郑世辉. Survivin 在喉鳞癌组织中的表达及临床病理特征[J]. *中国现代医生*, 2012, 50(14): 46.

[23] LIN JH, DENG G, HUANG Q, *et al.* KIAP, a novel member of the inhibitor of apoptosis protein family[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 279(3): 820.

- [24] VUCIC D, FRANKLIN MC, WALLWEBER HJ, *et al.* ML-IAP, a novel inhibitor of apoptosis that is preferentially expressed in human melanomas[J]. *Curr Biol*, 2000, 10(21):1359.
- [25] CHEN YS, LI HR, LIN M, *et al.* Livin abrogates apoptosis of SPC-A1 cell by regulating JNK1 signaling pathway[J]. *Mol Biol Rep*, 2010, 37(5):2241.
- [26] VUCIC D, FRANKLIN MC, WALLWEBER HJ, *et al.* Engineering ML-IAP to produce an extraordinarily potent caspase 9 inhibitor: implications for Smac-dependent anti-apoptotic activity of ML-IAP[J]. *Biochem J*, 2005, 385(Pt 1):11.
- [27] 张翼翔, 马长宏. 凋亡抑制蛋白 Livin 的最新研究与应用[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2009, 3(23):275.
- [28] SANNA MG, DA SILVA CORREIA J, DUCREY O, *et al.* IAP suppression of apoptosis involves distinct mechanisms: the TAK1/JNK1 signaling cascade and caspase inhibition[J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(6):1754.
- [29] 万保罗, 董俊华, 马崧, 等. Livin 基因在喉癌组织中 mRNA 表达及其意义[J]. *医药论坛杂志*, 2011, 32(23):46.
- [30] 徐勤, 高珊. Livin 和 Caspase-3 在喉鳞癌组织中表达的意义及相关性分析[J]. *天津医药*, 2012, 40(12):1206.
- [31] 李彩霞, 冯艳. p53 基因与肝癌[J]. *医学影像学杂志*, 2006, 16(10):1105.
- [32] CRIGHTON D, WILKINSON S, O'PREY J, *et al.* DRAM, a p53-induced modulator of autophagy, is critical for apoptosis[J]. *Cell*, 2006, 126(1):121.
- [33] CAIN C, MILLER S, AHN J, *et al.* The N terminus of p53 regulates its dissociation from DNA[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(51):39944.
- [34] LEVINE AJ, FINLAY CA, HINDS PW. p53 is a tumor suppressor gene[J]. *Cell*, 2004, 116(2 Suppl):S67.
- [35] MORTON JP, KANTIDAKIS T, WHITE RJ. RNA polymerase III transcription is repressed in response to the tumour suppressor ARF[J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(9):3046.
- [36] 罗克强, 王直中, 王娜亚. p53 在喉鳞状细胞癌及癌旁组织中的表达与生物学行为的关系及意义[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2005, 19(9):405.
- [37] WOLF BB, SCHULER M, ECHEVERRI F, *et al.* Caspase-3 is the primary activator of apoptotic DNA fragmentation via DNA fragmentation factor-45/inhibitor of caspase-activated DNase inactivation[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(43):30651.
- [38] 潘科, 刘丽娜, 卢书明, 等. 凋亡相关蛋白 Caspase-9 与 Bax 在胃癌中的表达以及与凋亡的关系[J]. *贵阳医学院学报*, 2009, 34(4):402.
- [39] WU XX, KAKEHI Y, JIN XH, *et al.* Induction of apoptosis in human renal cell carcinoma cells by vitamin E succinate in caspase-independent manner[J]. *Urology*, 2009, 73(1):193.
- [40] 李珂, 郝艳, 王建亭, 等. Omi/Htra2 和 caspase-7 在喉癌组织中的表达及相关性[J]. *山西医科大学学报*, 2011, 42(7):583.
- [41] 孟凡生, 高珊, 徐勤, 等. Caspase-3 蛋白在喉鳞癌组织中表达及与喉癌细胞凋亡的对比研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2013, 12(4):258.
- [42] LEONARDOS L, BUTLER LM, HEWETT PJ, *et al.* The activity of caspase-3-like proteases is elevated during the development of colorectal carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 1999, 143(1):29.
- [43] 杜锦朵, 田从哲, 吴艳钦, 等. 喉癌手术切缘中 p53、Bel-2、Survivin 的表达与预后关系[J]. *现代预防医学*, 2008, 35(22):4454.

(本文编辑 马启)

## 参考文献新标准对旧标准的主要修改(一)

自 2016 年第 1 期开始, 本刊执行新的参考文献标准, 即 GB/T 7714-2015《信息与文献 参考文献著录规则》。新标准对旧标准主要修改:

### 1 增补 2 个重要术语

阅读型参考文献(reading reference), 著者为撰写或编辑论著而阅读过的信息资源, 或供读者进一步阅读的信息资源。

引文参考文献(cited reference), 著者为撰写或编辑论著而引用的信息资源。

这里所说的“信息资源”, 包括了图书、期刊、报纸等正式出版物, 不涉及保密问题的内部信息资源, 以及电子公告、电子图书、电子期刊、数据库等在内的各种电子资源。

阅读型文献示例:

[1]……蚌埠医学院学报, 2015, 40(10):1301-1304。(起讫页)

[2]……蚌埠医学院学报, 2015, 40(10):1301。(起始页)

引文文献示例:

[3]……蚌埠医学院学报, 2015, 40(10):1303。(“1303”为引用信息所在页码)

本刊从 2016 年第 1 期开始, 所有参考文献只标注起始页。

《蚌埠医学院学报》编辑部