

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.03.023

## 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂与肿瘤相关性的研究进展

**Relation between cyclin dependent kinase inhibitor and tumors: recent progress**

马 骥<sup>1,2</sup>综述;刘文超<sup>1</sup>审阅(1. 第四军医大学 西京医院 肿瘤中心,细胞生物学国家重点学科;2. 第四军医大学 基础部 生物化学与分子生物学教研室,陕西 西安 710032)

**[摘要]** 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂相关基因的突变和表达失调可直接或间接影响细胞的周期、增殖以及凋亡等功能,与肿瘤的发生发展密切相关。p16 能够抑制 CDK4/CDK6 介导的 Rb 蛋白产物的磷酸化,其 CpG 岛异常甲基化参与宫颈癌的发生发展;p21 作为 p53 的下游调节因子,与肿瘤血管的生成、淋巴转移及预后相关;p27 作用机制复杂,与乳腺癌预后关系密切,并可恢复耐药乳腺癌细胞对他莫昔芬的敏感性;p57 在细胞周期 G<sub>1</sub> 到 S 期的转变中至关重要,其表达程度与部分肿瘤的恶性程度相关,它还参与了肿瘤细胞的凋亡过程。了解这些基因的结构和作用机制,探究其在肿瘤发生、发展中所产生的作用,进而寻找有效治疗靶点,已成为肿瘤分子生物学关注的热点。

**[关键词]** 细胞周期;细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂;肿瘤

**[中图分类号]** R730.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2009)03-0315-04

自 2001 年诺贝尔生理学 and 医学奖获得者发现细胞周期的关键调节因子——细胞周期依赖性蛋白激酶和周期蛋白<sup>[1,2]</sup>以来,细胞周期及其相关分子的调控研究成为肿瘤研究的热点。已发现的与细胞周期调控有关的分子主要有 3 大类:细胞周期蛋白(cyclin)、细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(cyclin-dependent kinase inhibitor, CKI);其相关基因被称为细胞周期基因(cell cycle genes),其中 CDKs 是调控网络的核心,cyclins 对 CDKs 正性调控,CKIs 对 CDKs 负性调控,它们共同构成了细胞周期调控网络。CKI 是 CDK 抑制剂,具有抑癌基因的功能,能够直接作用于细胞周期调控核心,可阻止细胞通过细胞周期检查点(checkpoint),使细胞周期停止并诱导其凋亡。目前认为,肿瘤是一类渐进性细胞周期调控机制破坏的疾病,在肿瘤细胞中 CKI 基因常常出现突变或缺失,使 CKI 对 CDKs 的负性调控作用降低或者完全丧失<sup>[3]</sup>,这一现象引起了研究人员的广泛关注。现已发现 7 种 CKIs,分为 INK4 和 CIP/KIP 两大家族,又称为 p16 家族和 p21 家族。

### 1 INK4 家族

4 种蛋白 p16<sup>INK4d</sup>、p15<sup>INK4d</sup>、p18<sup>INK4d</sup> 和 p19<sup>INK4d</sup> 组成 INK4(inhibitor of CDK4, INK4)家族,这些蛋白有 40% 的氨基酸相同,享有一个共同的结构特点——锚蛋白重复序列(anchor repeat),它们能抑制 cyclin-D 相关激酶的活性,能和 cyclin-D 竞争结合 CDK 亚单位。这 4 种蛋白中,有关 p15、p18、p19 的研究报道相对较少,现研究较为清楚、已证明与肿瘤发生发展密切相关的是 p16 蛋白。

#### 1.1 p16 结构

p16 基因又称多肿瘤抑制基因(multi-tumor suppressor gene, MTS1),该基因定位于人第 9 号染色体短臂 2 区 1 带(9p21),全长 8.5 kb,由 2 个内含子和 3 个外显子组成,其 5' 端的 126 bp 编码外显子 1,中间部分的 307 bp 编码外显子 2,3' 端的 11 bp 编码外显子 3。p16 基因编码一个相对分子质量为 16 000 的蛋白质,该蛋白质含有一个 148 个氨基酸的开放阅读框架(open reading frame, ORF),并由 4 个锚蛋白重复序列组成其空间构型,这一构型是维持其活性所必需的,主要由外显子 2 编码<sup>[4]</sup>。

#### 1.2 p16 作用机制

视网膜成细胞瘤基因(retinoblastoma gene, Rb)的磷酸化是其促进肿瘤发生发展的前提条件,而 p16 的主要作用在于能够抑制 CDK4/CDK6 介导的 Rb 蛋白产物的磷酸化。正常情况下,cyclin-D 与 CDK4、CDK6 形成的复合物使细胞内的 Rb 磷酸化,促进转录因子产生,使细胞由 G<sub>1</sub> 期进入 S 期。当细胞受损或 DNA 异常时,p16 就与 Cyclin-D 竞争结合 CDK4,从而抑制 Rb 磷酸化,阻止不正常细胞从 G<sub>1</sub> 期进入 S 期,且被阻滞于 G<sub>1</sub> 晚期。p16 基因的任何变异都会导致非正常细

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 30572100, 30672391, 30770823);全军医药卫生科研基金(No. 06MA205);陕西省自然科学基金(No. 2004C222)。Supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 30572100, 30672391, 30770823); the Medicine Health Science Research Foundation of PLA(No. 06MA205); the Natural Science Foundation of Shaanxi Province(No. 20040222)

**[作者简介]** 马骥(1984-),男,甘肃省天水市人,硕士研究生,主要从事肿瘤内科综合诊治以及肿瘤生物学研究

\* 通讯作者(Corresponding author). E-mail: xjccancer@fmmu.edu.cn

胞周期通路无限制地进行,从而引起细胞异常过度增殖<sup>[5]</sup>,进一步诱发癌症。

### 1.3 p16 与肿瘤

近些年研究<sup>[6]</sup>发现,p16 基因在肿瘤细胞中的作用并不像之前了解的这么简单。p16 是多肿瘤抑制基因,是通过抑制细胞周期蛋白依赖激酶(CDK4)的活性而达到其调节作用的,p16 基因突变和缺失引起 p16 蛋白非正常表达时,使细胞增殖失控,导致肿瘤细胞无限生长。在大多数肿瘤中 p16 基因的失活意味着 p16 的低表达,但在宫颈癌中 p16 基因失活与 p16 表达关系却错综复杂。Semczuk 等<sup>[7]</sup>应用免疫组化技术检测 48 例子宫内膜癌中细胞周期相关蛋白 Rb、Cyclin-D1、p16 及 CDK4 的表达情况,结果分别为 2%、50%、6% 和 25%,癌细胞中 p16 表达明显减少。然而,Ivanova 等<sup>[8]</sup>的临床试验却证实 p16 基因 CpG 岛高甲基化在高危型 HPV 阳性的宫颈癌中并非频发事件,并且不能作为 p16 高表达的肿瘤细胞的标记。任力群等<sup>[9]</sup>检测了 28 例宫颈癌、76 例 CIN 及 68 例慢性宫颈炎患者等不同级别的宫颈病变标本中 p16 基因启动子甲基化的状态,结果显示,宫颈癌组的 p16 甲基化百分率(21.4%)显著高于 CIN 组及慢性宫颈炎组( $P < 0.01$ ),且随宫颈病变样病变的加重(由 CIN I → III)p16 异常甲基化阳性率逐步增高,在晚期及恶性程度较高的组织中,其活性明显增强。目前关于 p16 蛋白在宫颈癌中过表达的分子机制仍不清楚,可能与感染高危型 HPV E7 蛋白和 Rb 的作用有关,被 HPV E7 蛋白结合后释放的转录因子 E2F 能直接诱导 p16 转录表达<sup>[10]</sup>,也可能由于 p16 突变或者 p16 蛋白半衰期延长。此外,Sahebali 等<sup>[11]</sup>的研究表明,联合 p16 检测用于宫颈癌的筛查可提高细胞学检查的敏感性和 HPV 检测的特异性。

由此可以看到:(1)p16 基因 CpG 岛异常甲基化是宫颈癌 p16 基因失活的主要机制,而且是宫颈癌发生的早发事件;(2)由于 p16 基因甲基化在宫颈病变中虽高表达但无功能,使得 p16 能否作为妇科肿瘤临床标志物存在争议;(3)p16 在宫颈癌中过表达的分子机制仍有待进一步研究。

## 2 CIP/KIP 家族

目前有 3 种蛋白构成 CIP/KIP 家族,它们是 p21<sup>CIP1</sup>,p27<sup>KIP1</sup> 和 p57<sup>KIP2</sup>。这些蛋白有相似的抑制结构域,可抑制 G<sub>1</sub> 期 cyclin-CDK 复合体和 cyclin-B-CDK1,通过改变 CDKs 催化亚单位的构型并阻断其活性而发挥抑制作用。

### 2.1 p21

2.1.1 p21 结构 p21 即 WAF1/CIP1 基因,是定位于人体第 6 号染色体短臂上(6p21.2)的单拷贝基因,其

DNA 全长为 85 kb,有 3 个长度分别为 68、450、1 600 bp 的外显子。翻译起始信号位于第 2 外显子,其长约 2.1 kb。在 p21 基因编码区上游 2.4 kb 和大约 8 kb 处有 2 个 p53 共有的结合区,在上游 50 ~ 104 bp 处有 Sp1 结合区。p21 蛋白由 164 个氨基酸构成,富含精氨酸,相对分子质量为  $21 \times 10^3$ 。C 末端第 124 ~ 164 氨基酸与 PCNA 结合,中间第 49 ~ 72 氨基酸与 CDK2 结合,C 端的第 140 ~ 163 氨基酸是核定位信号,因此是一个核内蛋白。

2.1.2 p21 作用机制 p21 在正常人的细胞中是以四价复合物的形式存在,cyclin、CDK 和 PCNA 是它发挥生物学功能的结构基础。当 DNA 损伤和细胞衰老时,p53 增多并诱导 p21 转录,一方面,p21 蛋白与 cyclin-E/CDK2 复合物结合,抑制了 Rb 的磷酸化,使得 Rb 不能释放转录因子 E2F,DNA 合成受抑制,这样达到了阻止细胞由 G<sub>1</sub> 期进入 S 期的目的;另一方面,p21 与 PCNA 结合,虽不破坏 PCNA 的空间构象,但覆盖其某些功能区,使 PCNA 不能与 DNA 聚合酶  $\delta$  形成复合物,或导致 DNA 全酶复合物不能在 DNA 单链上滑动,从而影响复制。正是这两方面作用使细胞生长停滞于 G<sub>1</sub> 期。可见,该途径主要参与 DNA 损伤反应,维持细胞遗传信息稳定<sup>[12]</sup>。

2.1.3 p21 与肿瘤 p21 为 p53 的下游调节因子,p53 突变及 p21 蛋白的异常表达在肿瘤发生发展中起重要作用。马玉泉等<sup>[13]</sup>研究了 202 例食管鳞状细胞癌患者 p21 与淋巴转移的关系,结果显示有淋巴转移组 p21 的 T/T 基因型频率(26.4%)显著高于无淋巴转移组(15.3%)( $\chi^2 = 6.128, P = 0.013$ )。高蔚等<sup>[14]</sup>研究了 60 例大肠癌中 p21ras 表达与新生血管之间的关系,结果显示,p21ras 表达阳性的标本中微血管密度(microvessel density, MVD)显著高于 p21ras 表达为阴性者,表明两者间也存在一定的关联。使用重组细小病毒 H1 具有亲近肿瘤的特性,可以对肿瘤细胞进行选择性的杀伤和抑制其生长的作用,其机制可能与 p21 表达通路相关<sup>[15]</sup>。有研究显示,p21 活化激酶介导了性腺轴当中雌二醇的快速负反馈效应<sup>[16]</sup>。还有研究<sup>[17]</sup>证实,p21 不同程度地参与调控了紫外线照射后 DNA 的损伤修复及复制,可从复制转录水平进一步认识 p21 对肿瘤发生发展的影响。

从上面的研究中可见,p21 对癌细胞的增殖起到重要作用,而且参与了肿瘤血管的生成、淋巴转移,并与化疗、基因疗法有关:(1)携带 p21T/T 基因的食管鳞状癌患者更容易发生淋巴转移,此类患者在临床治疗时应尽可能进行淋巴清扫;(2)信号转导通路 p21ras 表达与肿瘤血管生成之间存在着一定的关系;(3)p21 在性腺轴及紫外线损伤后 DNA 的修复与复制

方面也起作用。

## 2.2 p27

2.2.1 p27 结构 p27 基因定位于 12p12-12p13.1 交界处,包含两个有编码功能的外显子、一个无功能的外显子和一个内含子。p27cDNA 具有 594bp 的开放阅读框架,编码 198 个氨基酸组成的蛋白质。p27 蛋白是高度保守的蛋白分子,人、鼠、貂 p27 的氨基酸序列保守性为 90%。其蛋白质的 N 末端与 CKI 家族的其他成员 p21、p57 具有相当大的同源性,现认为此处是其催化活性区域。其 C 端 153~169 位的 17 个氨基酸序列为公认的双支核定位信号(bipartite nuclear localization signal)。

2.2.2 p27 作用机制 p27 作为细胞周期的负调控因子,具有阻止细胞通过 G<sub>1</sub>-S 期细胞周期限制点,从而抑制细胞增殖的作用。p27 对 CDK 的抑制作用表现为 3 个方面。第一,p27 抑制 CDK 的激活过程;第二,p27 可抑制已激活的 cyclin-CDK 的激酶活性;第三,p27 可以通过阻止 Rb 蛋白磷酸化控制细胞周期的进程,使转录因子 E2F 游离,阻碍 DNA 的转录。

2.2.3 p27 与肿瘤 Traub 等<sup>[18]</sup>对 138 例乳腺癌患者通过多变量分析法证明 p27 与 SKP2 的表达水平具有明显的相关性,P27 低表达、SKP2 高表达患者的肿瘤恶性程度明显增高,提示 SKP2/p27 指数能反映肿瘤的侵袭性。徐艳等<sup>[19]</sup>对 86 例乳腺癌病例研究发现,乳腺癌组织中 p27 高表达率为 61.67%(37/60),明显低于癌旁正常组织( $P < 0.01$ )。p27 表达与组织学分级、TNM 分期及淋巴结转移均相关( $P < 0.05$ )。Chu 等<sup>[20]</sup>发现在他莫昔芬耐药的乳腺癌细胞株中,抑制癌基因编码的酪氨酸激酶 Src 可以升高 p27 的水平,进而恢复对他莫昔芬的敏感性,从而为乳腺癌的内分泌治疗提供了新的研究方向。

从以上研究可见:(1)SKP2/p27 指数能反映乳腺癌的侵袭性;(2)p27 可作为乳腺癌发生、发展及预后的有效指标;(3)p27 可恢复对他莫昔芬耐药的癌细胞的药物敏感性。

## 2.3 p57

2.3.1 p57 结构 p57 基因定位于染色体 11p15.15 上,含有 3 个富含 GC 的内含子和 4 个外显子,其中 2 个外显子位于编码区内。p57 基因在转录起始区的连接变化较多,可产生杂合性变化。p57 蛋白在 N 末端与 p21 和 p27 蛋白有 40% 以上的同源性,其中 27~28 位的 60 氨基酸具有 2 个 Src 磷酸化位点,介导对 CDKs 激酶活性的抑制,153~169 位氨基酸序列为核定位序列,在 KIP 家族 3 个成员中均存在。

2.3.2 p57 作用机制 p57 基因在肿瘤发生发展中起重要作用,抑癌作用可能是其表达产物 p57 蛋白与

cyclin-CDK 复合物结合,通过抑制复合物的功能,使细胞周期无法完成由 G<sub>1</sub> 期向 S 期的转变,从而使细胞停滞于 G<sub>1</sub> 期,起到对细胞周期进行负性调控的作用。p57 基因结构上的 CDK 结合域与 cyclin-CDK 复合物结合后,广泛抑制复合物磷酸化激酶活性,从而阻止细胞增殖。主要抑制 cyclinE-CDK2、cyclinA-CDK2、cyclinD-CDK2 等 G<sub>1</sub> 期和 S 期激酶复合物<sup>[22]</sup>。

2.3.3 p57 与肿瘤 目前,有关 p57 与肿瘤相关性的研究报道相对较少,p57 在肿瘤发生发展中的具体作用有待于更深入的研究。寿延宁等<sup>[23]</sup>选取 132 例非小细胞肺癌患者的手术切除标本研究发现,p57 阳性表达率为 59.8%,与肿瘤的侵袭性显著相关,低分化( $P = 0.0001$ )、肿瘤体积较大( $P = 0.0064$ )、淋巴结转移( $P = 0.0252$ )、高分期( $P = 0.0138$ )时,p57 的表达显著降低;p57 蛋白在肺腺癌中的表达明显高于肺鳞状细胞癌。许践刚等<sup>[24]</sup>检测 10 例结节性甲状腺肿、12 例甲状腺腺瘤、43 例甲状腺乳头状癌中 p57 的表达情况结果显示,P57 蛋白在结节性甲状腺肿、甲状腺腺瘤中均呈高表达(为 100%),与其在甲状腺乳头状癌中的表达(为 44.2%)差异有显著性( $P < 0.01$ )。P57 蛋白的表达与甲状腺乳头状癌的有否淋巴结转移、有无包膜外侵犯有关( $P < 0.05$ ),而与年龄、肿瘤大小、临床分期无关( $P > 0.05$ )。

从以上近年关于 p57 的临床研究中不难看出:(1)在 NSCLC 中 p57 的表达强度随着肿瘤的恶性程度增高而降低,其蛋白表达的降低与的分化程度、肿瘤大小、淋巴结转移和 TNM 分期有关;(2)暂时还不能解释 p57 蛋白在肺腺癌中的表达明显高于肺鳞状细胞癌这一现象;(3)甲状腺乳头状癌组织 p57 蛋白表达,可以作为判断其恶性程度、是否易于淋巴结转移、包膜外侵犯等的标志物。国外有报道认为 p57 蛋白表达下降与肿瘤的去分化和滤泡癌的广泛转移有关<sup>[25]</sup>;(4)另有最新研究<sup>[26]</sup>表明,p57 参与肿瘤细胞凋亡,选择性的 p57 蛋白表达可提高肿瘤细胞对凋亡诱导因子的敏感性。

## 3 结 语

细胞周期调控与肿瘤发生发展的关系是一个十分重要的研究领域。细胞周期是一个高度有序的运转过程,这种高度有序的运转是通过 Cyclin/CDKs 复合物来实现的。细胞周期网络的异常与肿瘤的发生、发展密切相关,cyclin 或 CDKs 的异常表达、CKI 的缺失以及检测点的异常等都将使细胞周期紊乱,细胞增殖失控,最终发生癌变。对细胞周期调控网络的深入研究不仅有助于肿瘤的临床诊断,还将为肿瘤治疗开辟崭新的思路。目前,在这

方面开发较成功的抗癌药是直接抑制 CDKs 催化位点的小分子竞争性 CDKs 抑制剂。CKI 两大家族部分成员 p57、p15、p18、p19 的报道研究较少,它们在细胞周期中发挥什么作用? CKI 与肿瘤血管生成、远处转移有无相关性? 还需进一步研究证实。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Duman-Scheel M, Weng L, Xin SJ, *et al.* Hedgehog regulates cell growth and proliferation by inducing cyclin D and cyclin E[ J ]. *Nature*, 2002, 417( 6886 ):299-304.
- [ 2 ] Koepp DM, Schaefer LK, Ye X, *et al.* Phosphorylation-dependent ubiquitination of cyclin E by the SCFFbw7 ubiquitin ligase[ J ]. *Science*, 2001, 294( 5540 ): 173-177.
- [ 3 ] 李志琴,章静波. 细胞周期与调控[ J ]. 癌症进展杂志, 2004, 2( 2 ): 146-150.
- [ 4 ] Serrano M, Hannon GJ, Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific-inhibition of cyclin-D/CDK4[ J ]. *Nature*, 1993, 366( 16 ):704-707 .
- [ 5 ] Shapiro GI, Edwards CD, Rollins BJ. The physiology of p16 ( INK4A )-mediated G<sub>1</sub> proliferative arrest[ J ]. *Cell Biochem Biophys*, 2000, 33( 2 ):189-197.
- [ 6 ] Reika I, Takashi K, Yoichi A. Association of p16 homozygous deletions with clinicopathologic characteristics and EGFR/ KRAS/ p53 mutations in lung adenocarcinoma colloid[ J ]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 3746-3753.
- [ 7 ] Semczuk A, Miturski R, Skomra D, *et al.* Expression of the cell-cycle regulatory proteins ( pRb, cyclin D1, p16INK4A and cdk4 ) in human endometrial cancer: correlation with clinicopathological features[ J ]. *Arch Gynecol Obstet*, 2004, 269( 2 ): 104-110 .
- [ 8 ] Ivanova TA, Golovina DA, Zavalishina LE, *et al.* Up-regulation of expression and lack of 5 'CpG island hypermethylation of p16ink4a in HPV-positive cervical carcinomas[ J ]. *BMC Cancer*, 2007, 14( 7 ): 47.
- [ 9 ] 任力群, 刘 萍, 余振东, 等. P16 基因启动子甲基化与宫颈病变恶性程度相关性的研究[ J ]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19,( 2 ): 192-194.
- [ 10 ] Giarè M, Caldeira S, Malanchi I, *et al.* Induction of pRb degradation by the human papillomavirus type 16 E7 protein is essential to efficiently overcome p16INK4a-imposed G<sub>1</sub> cell cycle Arrest[ J ]. *J Virol*, 2001, 75( 10 ): 4705-4712.
- [ 11 ] Sahebali S, Depuydt CE, Boulet GAV, *et al.* Immunocytochemistry in liquid-based cervical cytology: analysis of clinical use following a cross-sectional study[ J ]. *Int J Cancer*, 2006, 118( 5 ): 1254-1260.
- [ 12 ] Eddy AA. Expression of genes that promote renal interstitial fibrosis in rats with proteinuria[ J ]. *Kidney Int*, 1996, 54: S49-S54.
- [ 13 ] 马玉泉, 杨晓光, 刘 辉, 等. p21, p27 基因多态性对食管癌的发生及淋巴结转移的影响[ J ]. *第四军医大学学报*, 2008, 29( 17 ): 1600-1603.
- [ 14 ] 高 蔚, 金 锋. 大肠癌中 p21ras 表达与血管新生的临床病理意义[ J ]. *中国医科大学学报*, 2007, 36( 4 ): 455-457.
- [ 15 ] 冉志华, 冯 樱, 邱德凯, 等. 重组细小病毒 H-1( rhH1/p21 )对胃癌细胞 HGC27 生长抑制作用的研究[ J ]. *肿瘤*, 2007, 27( 4 ): 251-255.
- [ 16 ] Zhen Z, Park C, McDevitt MA, *et al.* p21-activated kinase mediates rapid estradiol-negative feedback actions in the reproductive axis[ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106( 17 ): 7221-7226.
- [ 17 ] Soria G, Speroni J, Podhajcer OL, *et al.* p21 differentially regulates DNA replication and DNA-repair-associated processes after UV irradiation[ J ]. *J Cell Sci*, 2008, 121( 19 ): 3271-3282.
- [ 18 ] Traub F, Mengel M, Luck HJ, *et al.* Prognostic impact of Skp2 and p27 in human breast cancer[ J ]. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 99( 2 ): 185-191.
- [ 19 ] 徐 艳, 钟 刚. p27、Her-2/neu 蛋白在乳腺肿瘤组织中的表达及临床意义[ J ]. *北京医学*, 2009, 31( 2 ): 117-119.
- [ 20 ] Chu I, Sun J, Arnaout A, *et al.* P27 phosphorylation by src regulates inhibition of cyclin E-Cdk2[ J ]. *Cell*, 2007, 128( 1 ): 281-294.
- [ 21 ] Watanabe H, Pan ZQ, Schreiber-Agus N, *et al.* Suppression of cell transformation by the cyclin-dependent kinase inhibitor p57 ( KIP2 ) requires binding to proliferating cell nuclear antigen[ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95( 4 ): 1392-1397.
- [ 22 ] 寿延宁, 刘德若, 平野龙, 等. 非小细胞肺癌 p57/Kip2 和 cyclin E 的表达及与临床病理和预后的相关性[ J ]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2007, 10( 6 ): 636-638
- [ 23 ] 许践刚, 张宪波, 叶 琼. P57( KIP2 )在甲状腺乳头状癌中的表达及其临床意义[ J ]. *温州医学院学报*, 2007, 37( 3 ):261-263.
- [ 24 ] 吴 斌, 俞 洋, 袁先厚. p57KIP2 和 Ki-67 在人脑胶质瘤中的表达及其意义[ J ]. *肿瘤学杂志*, 2008, 14( 2 ):126-128
- [ 25 ] Vlachos P, Nyman U, Hajji N, *et al.* The cell cycle inhibitor p57 ( KIP2 ) promotes cell death via the mitochondrial apoptotic pathway[ J ]. *Cell Death Differ*, 2007, 14( 8 ): 1497-1507

[ 收稿日期 ] 2009-01-10

[ 修回日期 ] 2009-04-28

[ 本文编辑 ] 韩 丹

