

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.12.011

· 临床研究 ·

小细胞肺癌患者血清中 Wip1 的表达水平及其临床意义

李晓华¹, 郭华¹, 李伟铭¹, 郑晓慧¹, 白义凤² (1. 成都市第六人民医院 呼吸与危重症医学科, 四川 成都 610051; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院 肿瘤科, 四川 成都 610071)

[摘要] **目的:** 探讨野生型 p53 诱导的磷酸酶 1 (wild-type p53-induced phosphatase 1, Wip1) 在小细胞肺癌 (small-cell lung cancer, SCLC) 细胞及血清中的表达及其与临床预后的关系。**方法:** 采用实时荧光定量 PCR (qPCR) 法检测 SCLC 细胞及血清标本中 Wip1 的表达, 分析其表达的临床意义。**结果:** Wip1 在 SCLC 耐药细胞 H69R 中的表达较敏感细胞 H69 明显增加 ($P < 0.01$)。Wip1 在 SCLC 血清中的表达较正常对照组明显升高 ($P < 0.05$); 且 Wip1 在化疗耐药患者血清中的表达较化疗敏感者明显升高 ($P < 0.05$); 血清中 Wip1 表达与 SCLC 患者的疾病分期、化疗敏感性 & 患者的生存状态关联 (均 $P < 0.05$)。血清 Wip1 水平预测 SCLC 化疗疗效的 ROC 曲线下面积为 0.836 (95%CI: 0.8230~0.9600, $P < 0.01$); Wip1 的表达与 SCLC 患者的无进展生存时间及总生存时间明显关联 (均 $P < 0.05$)。疾病分期、化疗敏感性 & 血清 Wip1 水平是 SCLC 患者预后的独立影响因素 (均 $P < 0.05$)。**结论:** SCLC 患者血清中 Wip1 的表达可能与化疗敏感性 & 患者预后有关, Wip1 可能是 SCLC 患者潜在的疗效及预后评估的生物标志物。

[关键词] 小细胞肺癌; 野生型 p53 诱导的磷酸酶 1; 疗效预测; 预后评估

[中图分类号] R734.2; R730.7; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)12-1383-05

Expression of Wip1 in serum of patients with small cell lung cancer and its clinical significance

LI Xiaohua¹, GUO Hua¹, LI Weiming¹, ZHENG Xiaohui¹, BAI Yifeng² (1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Sixth People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610051, Sichuan, China; 2. Department of Oncology, Sichuan Provincial People's Hospital & Sichuan Academy of Medical Sciences, Chengdu 610071, Sichuan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the expression of wild type p53 induced phosphatase 1 (Wip1) in small cell lung cancer (SCLC) cells and the serum of SCLC patient and its relationship with clinical prognosis. **Methods:** Real time quantitative PCR (qPCR) was used to detect the expression of Wip1 in SCLC cells and serum samples. **Results:** The expression of Wip1 in drug-resistant SCLC cells was significantly higher than that in sensitive cell lines ($P < 0.01$). The expression of Wip1 in serum of SCLC group was significantly higher than that of normal control group ($P < 0.05$); the expression of Wip1 in serum of patients with chemotherapy resistance was significantly higher than that in patients with chemotherapy sensitivity (all $P < 0.05$); the serum Wip1 level was correlated with disease stage, chemotherapy sensitivity and survival status of SCLC patients (all $P < 0.05$). The area under ROC curve of Wip1 predicting the prognosis of SCLC was 0.836 (95%CI: 0.8230-0.9600, $P < 0.01$); the expression level of Wip1 was significantly correlated with progression free survival and overall survival time of SCLC patients (all $P < 0.05$). Disease stage, chemosensitivity and Wip1 expression were independent prognostic factors for SCLC patients (all $P < 0.05$). **Conclusion:** The expression of Wip1 in serum of SCLC patients may be related to chemotherapy sensitivity and prognosis. Wip1 may be a potential biomarker for therapeutic efficacy and prognosis evaluation of SCLC patients.

[Key words] small cell lung cancer (SCLC); wild type p53 induced phosphatase 1 (Wip1); efficacy prediction; prognosis evaluation

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(12): 1383-1387. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.12.011]

肺癌是全世界癌症相关死亡的主要原因。小细胞肺癌 (small-cell lung cancer, SCLC) 是肺癌的一种, 约占所有肺癌的 15% 左右^[1-2]。EP 方案 (即依托泊苷 + 顺铂) 为主的化疗是 SCLC 的一线治疗方法^[3-4]。虽然 SCLC 早期对化疗敏感, 但大多数患者很快即产生耐药, 导致治疗失败^[5-6]。而目前临床缺乏有效的二线

[基金项目] 四川省科技创新创业苗子工程项目 (No. 2020087)。Project supported by the Sichuan Science and Technology Innovation and Entrepreneurship Seedling Project Foundation (No. 2020087)

[作者简介] 李晓华 (1981-), 女, 硕士生, 主治医师, 主要从事肺肿瘤临床研究, E-mail: 383152721@qq.com

[通信作者] 白义凤 (BAI Yifeng, corresponding author), 博士, 主治医师, 主要从事肺肿瘤研究, E-mail: 15756285949@163.com

治疗策略,导致SCLC的预后非常差,5年总生存率极低^[7-8]。因此,了解SCLC耐药的分子机制,寻找新的有效的、且与诊断和治疗相关的生物标志物具有重大意义。野生型p53诱导的磷酸酶1(wild-type p53-induced phosphatase 1, Wip1),是丝氨酸/苏氨酸家族成员,由PPM1D(protein phosphatase magnesium-dependent 1 delta)基因编码,最早发现于受放射线照射的淋巴瘤细胞中,其主要通过负反馈调节p53的功能,在DNA损伤反应中有重要的作用^[9-11]。作为机体一个重要的凋亡调节因子,Wip1参与应激及DNA损伤修复的调节,在肿瘤的发生发展中亦有重要的作用,且在多种肿瘤中存在表达,是一种新发现的癌基因^[12]。Wip1可以依赖其磷酸酶活性调节p53信号通路,从而调节化疗药物的细胞毒性反应,与化疗耐受有关^[13]。研究^[14]发现,Wip1基因沉默可以通过活化Chk1和p53的作用显著增加顺铂在卵巢癌中的化疗敏感性。Wip1蛋白抑制剂可以选择性杀灭突变细胞、增加细胞的化疗敏感性并且逆转细胞的化疗耐受表型^[10,15]。然而,目前国内外相关文献尚未见有关Wip1在SCLC中表达意义的研究。本研究拟分析Wip1在SCLC细胞及血清标本中的表达,分析其临床意义。

1 资料与方法

1.1 标本来源

收集自2016年1月至2020年1月于四川省医学科学院·四川省人民医院及成都市第六人民医院诊治的80例SCLC患者血清标本。作为对照,同时收集40例健康体检者的血清标本。采集所有研究对象10 ml外周血液标本,采用抗凝管收集,保存于4℃30 min后,室温下3 000×g离心15 min,留取上层血清,置于-80℃冰箱备用。入组标准:(1)年满18周岁,病理组织学证实为SCLC,未行放疗及中药抗肿瘤治疗;(2)至少1个CT诊断可测量病灶并接受随访;(3)无其他恶性肿瘤病史;(4)无严重的并发症,如极高危高血压、严重心脏及肺功能损伤、精神病史及传染病活动期;(5)无器官移植病史。根据NCCN指南,所有80例患者均接受一线EP(依托泊苷+铂类)方案化疗,根据RECIST1.1标准于治疗后每2周期评价疗效,其中70例患者在化疗2周期后评价为CR、PR或SD,继续给予这部分患者原方案化疗2周期后再评价疗效。其中33例疗效评价为CR、PR或SD的患者继续原方案(EP方案)化疗2周期;47例疗效评价为PD的患者根据患者情况给予二线治疗方案(IP方案:伊尼替康+铂类)化疗2~4周期,总周期数为3~6周期。在35例局限期患者中有32例患者接受

了同步放化疗,3例患者因肺功能差不接受放疗。所有患者出院后均进行了门诊和电话随访,随访起点为病理活检或手术活检日期,最后一次随访为2020年6月30日。观察患者的无进展生存时间(progression-free survival,PFS)和总生存时间(overall survival,OS)。至随访截止日,存活病例32例,死亡病例48例。本研究经上述医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署相关知情同意书。

1.2 细胞培养

人SCLC敏感细胞株H69和耐药细胞株H69AR,分别采用的培养基为含10%和20%胎牛血清的RPMI 1640,且在37℃、5%CO₂、饱和湿度的条件下传代培养。

1.3 qPCR检测SCLC细胞及血清中Wip1的表达水平

采用TRIzol(Invitrogen, Grand Island, NY)提取细胞及血清标本中总RNA。Wip1基因引物序列:上游引物5'-GTTTCGTAGCAATGCCTTCTCA-3',下游引物5'-CACTTTCTTGGGCTTTCATTTG-3';以β-actin为内参照,上游引物5'-GTTGCGTTACACCCTTCTTG-3',下游引物5'-CTGCTGTCACCTTCACCGTT-3'。参照AMV逆转录试剂盒说明书提供的方法,将提取的总RNA逆转录成cDNA。采用2×SYBR Green PCR Master Mix,以cDNA为模板,进行qPCR。在qPCR反应仪上进行相关PCR反应,以RQ=2^{-ΔΔCt}的方法进行分析。

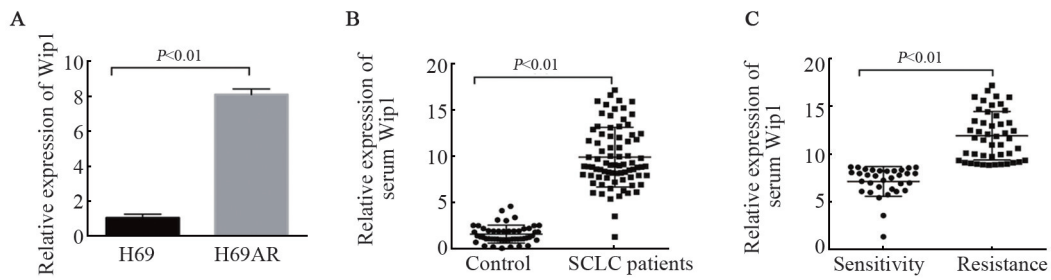
1.4 统计学处理

本研究采用SPSS13.0统计软件进行数据分析,Wip1在细胞及血清标本中的差异表达采用t检验分析,Wip1水平与相关临床病理参数的关系采用Chi-Square检验,Wip1的表达与生存时间及预后的关系采用Kaplan-Meier法分析,影响SCLC预后的因素采用单因素及多因素Cox比例风险模型分析。相关统计结果均以P<0.05或P<0.01表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Wip1在SCLC患者细胞及血清中高表达

qPCR检测发现,Wip1在SCLC耐药细胞H69AR中的表达较敏感细胞H69明显增加(均P<0.01,图1A)。血清Wip1在SCLC患者中的表达较正常对照组明显增高;根据患者对一线化疗药物(依托泊苷+铂类)的敏感性,将患者分为化疗敏感者33例(化疗2~6周期后评估肿瘤稳定或缓解)及化疗耐药患者47例(化疗2~6周期后评估肿瘤进展),检测发现Wip1在化疗耐药患者血清中的表达较化疗敏感者明显升高,差异具有统计学意义(均P<0.01,图1B,C)。



A: The differential expression of Wip1 in drug-resistant (H69AR) and sensitive (H69) SCLC cells;
 B: The differential expression of Wip1 in serum of SCLC patients and normal control group;
 C: The differential expression of Wip1 in drug-resistant and sensitive SCLC patients

图1 qPCR检测 Wip1 在 SCLC 细胞及患者血清中的表达

Fig.1 qPCR was used to detect the expression of Wip1 in SCLC cells and patient serum

2.2 SCLC 患者血清 Wip1 的表达与患者临床病理特征的关系

本研究中,根据 SCLC 患者的血清 Wip1 平均表达水平(8.339),分为 Wip1 高表达组(>8.339)和低表达组(\leq 8.339)。分析血清 Wip1 的表达与 SCLC 患者临床病理特征的关系,结果(表 1)发现, Wip1 的表达与患者的不同性别、年龄、吸烟无关联(均 $P>0.05$);与不同的化疗敏感性、疾病分期及患者的生存状态明显关联($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.3 SCLC 患者 Wip1 表达水平与其生存关系分析

采用 Kaplan-Meier 法绘制 SCLC 患者的 PFS 及 OS,结果(图 2A)发现高表达 Wip1 患者的 PFS[(6.75 \pm 1.06)个月]短于低表达者[(13.30 \pm 1.35)个月],差异有统计学意义(均 $P<0.05$); Wip1 高表达 Wip1 患者的 OS[(11.92 \pm 1.70)个月]短于低表达者[(18.20 \pm 1.35)个月],差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.4 SCLC 患者血清 Wip1 预测化疗疗效的临床价值

ROC 曲线分析血清 Wip1 诊断 SCLC 的生物潜能,结果(图 3)发现,血清 Wip1 预测 SCLC 化疗疗效的 ROC 曲线下面积为 0.836(95%CI:0.823~0.960; $P<0.01$)。

表 1 SCLC 患者血清中 Wip1 的表达与其临床病理特征的关系(n)

Tab.1 Correlation between Wip1 expression in serum and clinicopathological factors of SCLC patients (n)

Clinicopathological features	Wip1 expression in serum		χ^2	P
	Low	High		
Age (t/a)			0.161	0.688
<50	24	27		
\geq 50	15	14		
Gender			0.186	0.667
Male	20	23		
Female	19	18		
Disease stage			16.240	0.000
Advanced	13	32		
Limited	26	9		
Smoking			0.763	0.382
Yes	19	16		
No	20	25		
Chemotherapy			20.285	0.000
Sensitive	26	7		
Resistant	13	34		
Survival times			5.107	0.024
>1 years	26	17		
<1 years	13	24		

2⁻ $\Delta\Delta$ ct>8.339 was high expression; 2⁻ $\Delta\Delta$ ct \leq 8.339 was low expression

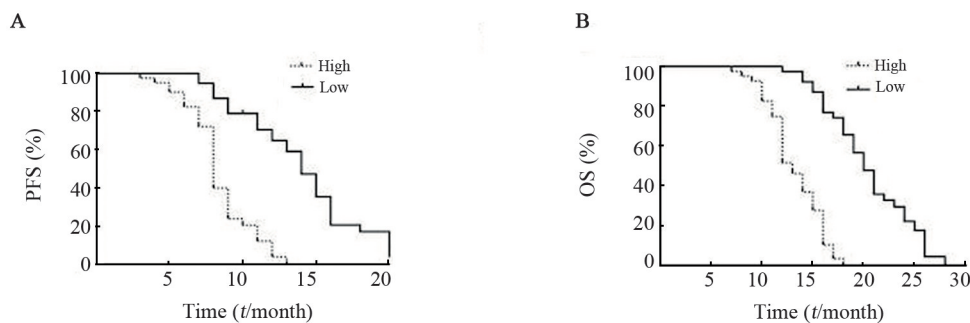


图2 SCLC 患者血清中 Wip1 的表达与 PFS 及 OS 的关系

Fig.2 The relationship of serum Wip1 expression with the PFS and OS time in SCLC patients

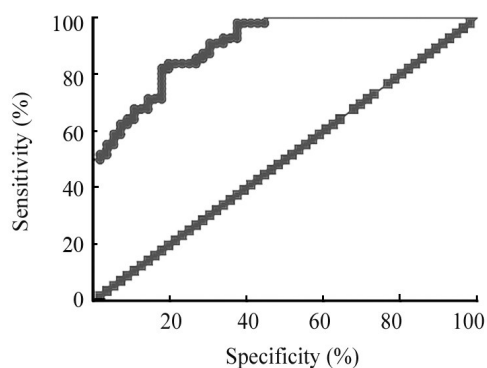


图3 ROC曲线分析血清Wip1预测SCLC化疗疗效的临床价值
Fig.3 Clinical value of Wip1 in predicting treatment efficacy of chemotherapy analyzed by ROC curve analysis

2.5 单因素及多因素分析影响SCLC患者预后的因素
进一步分析(表2)发现,疾病分期、化疗敏感性
及Wip1表达是SCLC患者预后的独立危险因素
(均 $P < 0.05$)。

3 讨论

SCLC是一种高度恶性的肺癌,其发病率较高。

由于SCLC恶性程度高、肿瘤转移早、疾病进展快,多数患者被确诊为SCLC时已经达到了临床分期相对较晚的广泛期,以致目前SCLC患者的病死率较高,临床预后较差^[16-17]。相关数据统计显示,SCLC患者被确诊后的OS不足1年,且5年OS不足7%^[18]。

尽管研究者在过去几十年里对SCLC的精准治疗做了诸多探索,但目前临床上仍无确切的分子靶向治疗或者免疫治疗单药应用于SCLC的临床一线治疗,化疗在SCLC的治疗中仍起着基础性的作用^[19]。SCLC患者初始通常对临床一线化疗药物治疗(比如EP方案)非常敏感,应答率较高(60%~70%)。然而多数SCLC患者会在短期内出现化疗耐药,最终导致治疗失败^[20]。而当SCLC患者出现化疗耐药或者病情进展时,临床上一般并不对患者进行再次活检或者外科手术,故难以获得足量的SCLC患者的组织样本来进行进一步的科学研究,最终导致目前SCLC化疗耐药机制的研究进展非常有限^[21-22]。因此,阐明SCLC化疗耐药的机制,筛选出耐药相关的分子标志物,找到良好的治疗靶点,是改善SCLC患者预后的一个重要的科学问题。

表2 单因素和多因素分析影响SCLC患者OS的独立危险因素

Tab.2 Univariate and multivariate analyses of independent factors influencing overall survival (OS) of SCLC patients

Clinicopathological feature	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Age/year (≥ 60 vs < 60)	1.009	0.720-1.070	0.630			
Gender (Male vs Female)	1.007	0.790-1.310	0.750			
Chemotherapy (Resistance vs Sensitivity)	3.260	1.130-6.570	0.001	2.170	1.060-4.270	0.007
Smoking (Yes vs No)	1.160	0.904-1.950	0.180			
Stage (Advanced vs Limited)	4.370	1.690-7.740	0.001	2.360	1.430-5.290	0.006
Wip1 expression (High vs Low)	5.330	1.560-10.320	0.000	2.940	1.650-5.260	0.004

Wip1是一种新发现的原癌基因,在多种肿瘤中过表达,促进肿瘤的生长,与患者的预后密切相关,有望成为肿瘤治疗的新靶点^[23]。然而,关于它在SCLC发生、发展方面的作用尚不清楚。本研究前期利用基因芯片技术筛选化疗耐药SCLC细胞和化疗敏感SCLC细胞之间的差异表达基因时发现,耐药细胞株中Wip1的表达较化疗敏感细胞株明显增高。此外,Wip1在SCLC患者血清中的表达较健康对照组明显增高;化疗耐药患者血清Wip1的表达明显高于化疗敏感者;Wip1表达与SCLC患者的疾病分期、化疗敏感性及患者的生存状态相关。血清Wip1预测SCLC化疗疗效的ROC曲线下面积为0.836(95% CI: 0.823~0.960);血清Wip1的表达与患者的生存时间明显相关;Wip1表达是SCLC患者独立的预后因素。

综上,Wip1的表达可与SCLC患者的化疗敏感

性及预后相关,可能是SCLC患者潜在的治疗疗效及预后评估生物标志物。

[参考文献]

[1] BERNHARDT E B, JALAL S I. Small cell lung cancer[J]. Cancer Treat Res, 2016, 170: 301-322. DOI:10.1007/978-3-319-40389-2_14.

[2] LI D J, XU X L, LIU J H, et al. Small cell lung cancer (SCLC) incidence and trends vary by gender, geography, age, and subcategory based on population and hospital cancer registries in Hebei, China (2008-2017) [J/OL]. Thorac Cancer, 2020, 11(8): 2087-2093[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7396395/>. DOI:10.1111/1759-7714.13412.

[3] CHIANG A C, SEQUIST L V D, GILBERT J, et al. Clinical activity and safety of atezolizumab in a phase I study of patients with relapsed/refractory small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2020, 21(5): 455-463.e4. DOI:10.1016/j.clcc.2020.05.008.

- [4] DRAPKIN B J, FARAGO A F. Unexpected synergy reveals new therapeutic strategy in SCLC[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40(5): 295-297. DOI:10.1016/j.tips.2019.03.005.
- [5] KAHNERT K, KAUFFMANN-GUERRERO D, HUBER R M S. CLC-state of the art and what does the future have in store?[J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(5): 325-333. DOI:10.1016/j.clcc.2016.05.014.
- [6] KALEMKERIAN G P. Small cell lung cancer[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2016, 37(5): 783-796. DOI:10.1055/s-0036-1592116.
- [7] KOINIS F, KOTSAKIS A, GEORGOULIAS V. Small cell lung cancer (SCLC): no treatment advances in recent years[J/OL]. *Transl Lung Cancer Res*, 2016, 5(1): 39-50[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4758968/>. DOI: 10.3978/j. issn. 2218-6751. 2016.01.03.
- [8] SALTOS A, SHAFIQUE M, CHIAPPORI A. Update on the biology, management, and treatment of small cell lung cancer (SCLC)[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1074[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7378389/>. DOI:10.3389/fonc. 2020.01074.
- [9] ESFANDIARI A, HAWTHORNE TA, NAKJANG S, et al. Chemical inhibition of wild-type p53-induced phosphatase 1 (WIP1/PPM1D) by GSK2830371 potentiates the sensitivity to MDM2 inhibitors in a p53-dependent manner[J/OL]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(3): 379-391 [2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785723/>. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-15-0651.
- [10] INOUE Y, YAMASHITA N, KITAO H, et al. Clinical significance of the wild type p53-induced phosphatase 1 expression in invasive breast cancer[J/OL]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18(4): e643-e650[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5455044/>. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.11.008.
- [11] LIU K M, ZHANG H H, WANG Y N, et al. Wild-type p53-induced phosphatase 1 deficiency exacerbates myocardial infarction-induced ischemic injury[J/OL]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(11): 1333-1341[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5455044/>. DOI:10.4103/0366-6999.206353.
- [12] LONG X, LIN X J. P65-mediated miR-590 inhibition modulates the chemoresistance of osteosarcoma to doxorubicin through targeting wild-type p53-induced phosphatase 1[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5652-5665. DOI:10.1002/jcb.27849.
- [13] YANG Y Q, ZHENG Y H, ZHANG C T, et al. Wild-type p53-induced phosphatase 1 down-regulation promotes apoptosis by activating the DNA damage-response pathway in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 134: 104648. DOI:10.1016/j.nbd.2019.104648.
- [14] GAO X, WANG M, ZHANG Y, et al. MicroRNA-16 sensitizes drug-resistant breast cancer cells to Adriamycin by targeting Wip1 and Bcl-2[J/OL]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 2897-2906[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6676408/>. DOI: 10.3892/ol. 2019.10637.
- [15] XU J P, ZHONG H B, CUI L, et al. Expression of wild-type p53-induced phosphatase 1 in diabetic epiretinal membranes[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(22): 35532-35541[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482596/>. DOI:10.18632/oncotarget. 16683.
- [16] TSOUKALAS N, ARAVANTINOUE-FATOROU E, BAXEVANOS P, et al. Advanced small cell lung cancer (SCLC): new challenges and new expectations[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(8): 145[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5952028/>. DOI: 10.21037/atm.2018.03.31.
- [17] WANG S, ZIMMERMANN S, PARIKH K, et al. Current diagnosis and management of small-cell lung cancer[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(8): 1599-1622. DOI:10.1016/j.mayocp.2019.01.034.
- [18] ZHAO H, REN D, LIU H, et al. Comparison and discussion of the treatment guidelines for small cell lung cancer[J/OL]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(7): 769-774[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6026606/>. DOI:10.1111/1759-7714.12765.
- [19] CALLES A, AGUADO G, SANDOVAL C, et al. The role of immunotherapy in small cell lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(8): 961-976. DOI:10.1007/s12094-018-02011-9.
- [20] HENDRIKS L E L, MENIS J, RECK M. Prospects of targeted and immune therapies in SCLC[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2019, 19(2):151-167. DOI:10.1080/14737140.2019.1559057.
- [21] LEHMAN J M, GWIN M E, MASSION P P. Immunotherapy and targeted therapy for small cell lung cancer: there is hope[J]. *Curr Oncol Rep*, 2017, 19(7): 49. DOI:10.1007/s11912-017-0609-2.
- [22] WU X M, GU Z K, CHEN Y, et al. Application of PD-1 blockade in cancer immunotherapy[J/OL]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2019, 17:661-674. DOI:10.1016/j.csbj.2019.03.006.
- [23] WU C E, ESFANDIARI A, HO Y H, et al. Targeting negative regulation of p53 by MDM2 and WIP1 as a therapeutic strategy in cutaneous melanoma[J/OL]. *Br J Cancer*, 2018, 118(4): 495-508[2020-07-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558092/>. DOI: 10.1038/bjc.2017.433.

[收稿日期] 2020-09-06

[修回日期] 2020-10-18

[本文编辑] 韩丹