

消化系统肿瘤

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000103

iASPP 在肿瘤中的研究进展

霍庚威, 宋 鑫

(昆明医科大学第三附属医院肿瘤生物治疗中心, 昆明 650118)

【摘要】野生型 p53 基因的抑癌活性在肿瘤患者中常存在被抑制的现象。最新研究发现, p53 的抑癌活性由 p53 凋亡刺激蛋白 (apoptosis-stimulating protein of p53, ASPP) 家族调控。该家族包含 3 个成员: p53 凋亡抑制蛋白 (inhibitory member of the apoptosis-stimulating protein of p53, iASPP)、p53 ASPP1 和 p53 ASPP2。大量研究表明, iASPP 是抑制 p53 活性和功能的重要因素, 其表达和功能与肿瘤患者的临床表现、治疗效果和预后密切相关, 在多种肿瘤的发生发展过程中发挥着重要的促进作用。通过本篇综述, 作者期望对 iASPP 的特性和功能有较全面的了解, 为今后以 iASPP 为靶点的抗肿瘤治疗提供新的思路。

【关键词】凋亡抑制蛋白; 肿瘤; 凋亡刺激蛋白; p53

【中图分类号】R73

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-01-16

Research progress of iASPP in tumor

Huo Gengwei, Song Xin

(Cancer Biotherapy Center, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University)

【Abstract】The function of wild type p53 is usually inhibited in patients with tumor. The latest research showed that the function of wild type p53 was controlled by apoptosis-stimulating protein of p53 (ASPP) family. ASPP family includes three members: iASPP, ASPP1 and ASPP2. Many studies showed that iASPP can inhibit the activity and function of p53; and its expression and function was correlated with clinical characteristics, curative effect and prognosis. It plays important roles in tumor development. In this review, we expect to explore the function and character of iASPP thus to provide a new way for the treatment of tumor using iASPP as target.

【Key words】iASPP; tumor; apoptosis-stimulating protein of p53 family; p53

p53 是目前公认的与肿瘤发生和发展关系最密切的抑癌基因之一。在肿瘤患者中, 由于 p53 基因的突变, p53 通路通常处于被抑制状态, 这是导致肿瘤进展的重要原因之一^[1]。但在某些 p53 突变率较低的肿瘤 (如乳腺癌) 中, p53 的突变率只有 30%^[2], 最近研究者解释了另 70% 未突变患者的 p53 基因没有表现出应有功能的原因。一系列研究结果表明, 凋亡刺激蛋白 (apoptosis-stimulating protein of p53, ASPP) 家族可以显著地调控野生型 p53 介导的细胞凋亡过程, 而野生型 p53 患者发生肿瘤的原因之一就是该家族成员中抑制 p53 功能的 p53 凋亡抑制蛋白 (inhibitory member of the apoptosis-

stimulating protein of p53, iASPP) 占据主导作用而使 p53 的抑癌功能受到了抑制。研究发现 iASPP 在多种肿瘤中呈高表达, 能与 p53 的富脯氨酸区域结合, 干扰 p53 与凋亡基因之间的相互作用, 促进肿瘤的发展^[3]。通过抑制 iASPP 与 p53 的结合, 恢复野生型 p53 的活性有望成为未来肿瘤靶向治疗的一个崭新的突破口。本文就 iASPP 在肿瘤中的研究进展作一综述。

1 iASPP 在 ASPP 家族中的地位及作用

ASPP 家族是 p53 基因活性的重要调节器, 由 3 个成员组成: iASPP、ASPP1 和 ASPP2。其中 iASPP 是家族中最为保守的成员, 从原虫到人类体内有 38% 的氨基酸保持一致, 其中重要作用基团重复序列和 SH3 结构域中有 78% 的氨基酸极为相似, 且家族中只有 iASPP 在低等生物中存在, 在新杆状线虫和人体中分别由 Ape-1 基因和 PPP1r13L 基因编码^[4]。

iASPP、ASPP1 和 ASPP2 都通过各自 C 端与 p53 结合, 三者的 C 端序列高度相似并都携带有 ASPP 家族蛋白的标

作者介绍: 霍庚威, Email: huogengwei@126.com,

研究方向: 肿瘤生物化疗。

通信作者: 宋 鑫, Email: songxin68@126.com。

基金项目: 国家高技术研究发展计划资助项目 (863 计划) (编号: 2012AA02A201); 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81260307); 云南省高层次卫生技术人才-领军人才 (编号: L-201213); 云南省应用基础研究面上项目 (编号: 2012FB069); 云南省教育厅科学研究基金项目 (编号: 2012J002)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000103.html>

志性序列;4 个 Ank 结构域、SH3 结构域和富含脯氨酸的结构域^[5]。iASPP 尽管在结构上与 ASPP1、ASPP2 相似,但在功能和作用上却与 ASPP1 和 ASPP2 相反,抑制 ASPP1 和 ASPP2 的促凋亡作用^[6],是家族中唯一促进肿瘤进展的成员。染色体免疫沉淀反应分析发现,ASPP1 和 ASPP2 在体内选择性增强 p53 对 Bax 和 Pig3 启动子结合的能力^[7],还可与 p63、p73 结合,促进细胞凋亡^[7]。而 iASPP 通过竞争性地与 ASPP1、ASPP2 争夺 p53 结合位点,抑制 p53 诱导的促凋亡作用^[4],进而对诸如 Bax 和 Puma 等促凋亡基因的启动子起到抑制作用,促进肿瘤的发展^[8]。

2 iASPP 的主要结构及意义

iASPP 由 828 个氨基酸构成,其 C 端结构域中 Ank(氨基酸 627-754)与 SH3 结构域(氨基酸 758-828)共同构成了一个互不可分的界面,SH3 因富含脯氨酸结构域而具有较高的亲和力,其表面形成了一个以 RT-loop 和 n-Src 为主要作用结合位点的疏水性沟槽^[5]。

iASPP 抑制 p53 的生物学效应首先通过 iASPP 的 SH3 结构域与 p53 的 L3 环相互接触,进一步通过 iASPP 的 Ank3 与 p53 的 L2 环相互作用产生^[8]。对比 iASPP 与 ASPP1、ASPP2 的 p53 结合区域发现,组成氢键的氨基酸残基 Thr722 和组成疏水区的氨基酸残基 Leu724 与 ASPP1、ASPP2 都存在差异^[5]。研究者通过核磁共振光谱法、荧光光谱法检测发现,ASPP2 主要与 p53 的核心关键结构域结合,而 iASPP 虽然同样与 p53 核心关键结构域结合,但优先与毗邻于 p53 核心关键结构域的一个特殊接头区域相结合^[9]。因此,iASPP 与 ASPP1、ASPP2 的 p53 结合区域的差异可能是 iASPP 与其它二者作用迥异的原因之一,这些差异为研制针对 iASPP 的特异性抑制剂提供了理论基础。

3 影响 iASPP 表达的因素

多种基因、miRNA、蛋白质、药物等均可以影响 iASPP 的表达。在基因水平上,有研究显示,用阿霉素和(或)依托泊苷下调 p53 靶基因 Bax 和(或)Gadd45- α 后,可导致 PPP1r13L 转录活性的下降^[10]。对 iASPP 调控的最新研究进展集中在 miRNA 水平上。在结直肠癌的研究中发现,miRNA-124 可以与 iASPP 基因的 3' 非编码区(iASPP 3' UTR)结合,运用荧光素酶报告基因分析发现,当细胞转染 miRNA-124, iASPP 的 3' 非编码区荧光素酶活性明显下降,并且随着过表达 miRNA-124, iASPP 的表达明显减少,结果使细胞的增殖和克隆团形成速率都出现了下降^[11]。在恶性胶质瘤细胞中,下调 miRNA-124 后,可以增加 iASPP 的表达,进一步导致恶性胶质瘤的恶性进展^[12]。在小鼠局灶性脑缺血梗死模型中的研究也显示了类似的 miRNA-124 与 iASPP 表达的关系^[13],表明 miRNA-124 调控 iASPP 具有普遍性。

在蛋白质水平上,在肝癌细胞系中应用 NF- κ B 诱导剂

TNF- α 后,研究者发现 iASPP 的 mRNA 和蛋白质水平均出现了上调;而运用 NF- κ B 抑制剂 Bay11-7082 后, iASPP 的表达受到了抑制^[14]。最新研究发现,临床常用的降胆固醇药物辛伐他汀可以通过降低 iASPP 的表达而导致脉络膜黑色素瘤细胞的凋亡增加^[15]。

4 不同 iASPP 基因与蛋白表达状态对肿瘤的影响

在 iASPP 基因(A67T)中,含有至少一个 T 等位基因(A/T+T/T)的吸烟者更有可能罹患肺癌(95% CI, 1.07~2.84, $P=0.026$)^[16]。而携带等位基因 A(A/T+A/A)时,对联合化疗和放疗的敏感性更高^[17]。位于 iASPP 基因转录区域下游的一个串联重复序列 RAI-3' d1,是乳腺癌高发生风险的标志($RR=2.44$, 1.41~4.23, $P=0.0008$)^[18]。

研究发现,通过抑制 iASPP 的磷酸化可以促进 p53 依赖的细胞凋亡和生长抑制作用。而细胞周期蛋白 B1(CyclinB1)/CDK1 则可以使 iASPP 发生磷酸化,抑制 iASPP 的二聚化作用,促使更多的 iASPP 单体进入细胞核内,增强对 p53 的抑制作用。细胞层面的研究结果在随后的临床研究中得到了印证:核内富含 iASPP 的现象多见于转移性黑色素瘤患者,并且与患者较短的生存期相关^[19]。在宫颈癌中,核内 iASPP 表达的增加是总生存率的独立预后因素,与较高的国际妇产科联盟分期、宫颈深肌层浸润、盆腔淋巴结转移、偏低的总生存率、对放化疗的抵抗和较短的无病生存期明显相关(P 值均 <0.05)^[20]。

上述研究结果表明,对 iASPP 的不同基因和蛋白质状态进行检测可能成为预测肿瘤患者临床表现及预后的指标,并且可能成为一个新的潜在治疗靶点,有望研制出 iASPP 磷酸化抑制剂,阻止 iASPP 单体进入细胞核,减轻或消除 iASPP 对 p53 的抑制作用。

5 iASPP 与 p53 家族的联系

5.1 iASPP 与 p53 的联系

p53 在保持基因组的稳定性、避免癌症的发生中有着极其重要的作用。解除 iASPP 对 p53 的抑制作用,恢复 p53 功能将成为肿瘤治疗手段之一。iASPP 与 p53 之间存在一个反馈调控机制:一方面 iASPP 通过与 p53 结合,抑制 p53 的生物学功能;另一方面,抑制 p53 靶基因的表达后反过来又降低了 PPP1r13L 的活性^[10]。在非小细胞肺癌细胞株和白血病细胞中利用 siRNA 下调 iASPP 表达后可以逆转被抑制的 p53 功能,引起细胞凋亡^[21-22]。

研究者对 iASPP 在不同 p53 表达状态下对细胞增殖作用影响的研究中,通过 siRNA 下调 iASPP 的表达后, p53 野生型 A459 和 95D 肺癌细胞株增殖减少,而不表达 p53 的 H1229 肺癌细胞增殖无变化,说明 iASPP 在调控肺癌细胞增殖方面与 p53 通路密切相关^[23]。

5.2 iASPP 与 p63、p73 的联系

p63、p73 较 p53 很少发生突变, p63、p73 编码的蛋白质在序列上具有同源性功能颇为相似, 而且都可以激活 p53 相关靶基因, 引起细胞周期停滞和细胞凋亡, 这就为 p53 突变患者进行针对性治疗成为可能。在 p53 缺失的细胞中, iASPP 可通过 p63/p73 对诸如 Bax 和 Puma 等促凋亡基因启动子的转录活性进行抑制, 间接地发挥抑制凋亡的作用^[7]。

在复层上皮细胞内, iASPP 通常与 p63 共定位于核内。体外实验表明, 当 iASPP 与 p63 结合时, 可影响 p63 所调控的兜甲蛋白和外皮蛋白表达, 对抗 p63 的转录活性, 抑制细胞衰老和分化^[24]。iASPP 还参与 p63 介导的上皮完整化过程, 沉默 iASPP 后促进了角质细胞分化通路, 同时减慢了细胞增殖速度^[25]。

6 iASPP 在肿瘤细胞中的作用

多项研究证实 iASPP 与肿瘤细胞的增殖密切相关。降低 iASPP 的表达后, 非小细胞肺癌 A549 细胞^[23]、肝细胞性肝癌 HepG2 与 Hep3B 细胞^[26]、膀胱癌 5637 细胞与 T24 细胞^[27]都出现了增殖速率下降和克隆团形成减少的现象, 在前列腺癌细胞中还出现了细胞的凋亡^[28]。由此可见, iASPP 在不同种类的肿瘤中可能都具有促进肿瘤细胞增殖的特性。有研究发现, 通过 siRNA 下调 iASPP 的表达后, 细胞周期调节蛋白 D1 (Cyclin D1) 和 p21 (Waf1/Cip1) 表达随之下降, 抑制肿瘤细胞增殖并使细胞周期停滞于 G0/G1 期^[29]。

在与药物相关的研究中发现, 当人工导入高水平外源性 iASPP 后, 细胞对顺铂或紫外线所诱导细胞凋亡的抵抗力明显增加^[4]。在原发性肝癌细胞和动物体内的研究中发现, iASPP 对化疗药物诱导的凋亡也有抑制作用^[14]。有研究者通过慢病毒稳定地转染一个由 407 个氨基酸构成的 iASPP 短片段-iASPP_{sv} 到乳腺癌细胞系 MCF-7 后, 发现可以拮抗依托泊苷诱导的细胞生长抑制作用, 并下调促凋亡基因 (Bax、Puma 和 Noxa) 的表达, 抑制依托泊苷诱导的细胞凋亡^[30]。此外, iASPP 通过 Securin 和 Cyclin B1/CDK1 复合体激活分离酶, 减少紫杉醇诱导的有丝分裂障碍, 使细胞对紫杉醇发生耐受, 敲除 iASPP 后可增强紫杉醇抑制有丝分裂的作用^[31]。

这些研究结果提示 iASPP 可能与肿瘤患者治疗相关耐药性的发生有关。下一步临床大样本研究探寻 iASPP 在肿瘤耐药方面的作用将是未来研究的方向, 抑制 iASPP 药物的出现可能会对临床肿瘤耐药问题的解决有一定的帮助。

7 iASPP 与肿瘤患者临床特征的关系

iASPP 在肿瘤中通常呈高表达而且与耐药性、临床表现和预后等情况密切相关。新近的研究发现, iASPP 在幽门螺旋杆菌阳性患者胃癌组织中的表达率明显高于幽门螺旋杆菌阴性的胃癌患者, 而 ASPP2 的表达则与 iASPP 恰好相反 (P 值均 <0.05), 这说明幽门螺旋杆菌可能通过上调 iASPP 和下

调 ASPP2 导致胃癌的发生^[32]。

Liu 等^[33]用 16 对配对原发头颈鳞癌组织和相对应正常组织标本进行检测发现, iASPP 在癌组织中 RNA 水平和蛋白质水平的表达都显著高于其对应的正常组织。进一步运用免疫组化法检测 109 例头颈鳞癌组织 iASPP 表达情况发现, iASPP 的高表达与肿瘤患者的 T 分级、临床分期、淋巴结转移、肿瘤复发、短的无病生存率和较短的总生存期密切相关 (P 值均 <0.005)。iASPP 在宫颈癌、子宫内膜癌和急性白血病等肿瘤组织中的表达都明显增高^[20,34-35]。在针对同一肺癌患者的癌组织和正常组织对比研究中发现, iASPP 在癌组织中的表达明显高于正常组织 ($P<0.001$)^[23]。

在肿瘤增殖方面多项研究证实, iASPP 对于前列腺癌、膀胱癌、肝细胞癌的促增殖作用十分显著^[26-28]。在卵巢癌患者中, iASPP 的高表达与患者对卡铂和紫杉醇的耐药、较短的总生存时间和无病生存时间明显相关^[31]。在对肝细胞癌患者的研究中显示, iASPP 高表达的患者术后复发时间远早于低表达者 (15.7 个月 vs. 39.5 个月, $P=0.015$), 而且总生存率也明显低于低表达者 ($P=0.041$)^[14]。

以上研究提示, iASPP 的高表达与肿瘤的高度恶性、对治疗的不敏感及不良的预后相关, iASPP 的表达状态对多种肿瘤的临床表现、治疗效果和预后有着重要的指导作用。因此对肿瘤患者的 iASPP 表达水平进行检测可能成为肿瘤诊断和治疗的新趋势。

8 结 语

综上所述, iASPP 在肿瘤的增殖、凋亡、耐药、预后等过程中起着关键作用。目前对 iASPP 的研究还处于初步阶段, 大多数研究还集中在分子水平层面, 如何向临床转化是下一步的研究重点。今后从 iASPP 功能的分子机制、调控机制、作用原理、对患者预后和治疗效果的预测作用等方面展开进一步的深入研究, 可为肿瘤患者的临床诊治提供科学依据。相信随着研究的不断深入, iASPP 将成为肿瘤治疗的一个新靶点。

参 考 文 献

- [1] Petitjean A, Mathe E, Kato S, et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database[J]. Hum Mutat, 2007, 28(6): 622-629.
- [2] Trigiante G, Lu X. ASPP[corrected] and cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(3): 217-226.
- [3] Bergamaschi D, Samuels Y, Sullivan A, et al. iASPP preferentially binds p53 proline-rich region and modulates apoptotic function of codon 72-polymorphic p53[J]. Nat Genet, 2006, 38(10): 1133-1141.
- [4] Bergamaschi D, Samuels Y, O'Neil NJ, et al. iASPP oncoprotein is a key inhibitor of p53 conserved from worm to human[J]. Nat Genet, 2003, 33(2): 162-167.

- [5] Robinson RA, Lu X, Jones EY, et al. Biochemical and structural studies of ASPP proteins reveal differential binding to p53, p63, and p73[J]. *Structure*, 2008, 16(2): 259–268.
- [6] Samuels-Lev Y, O'Connor DJ, Bergamaschi D, et al. ASPP proteins specifically stimulate the apoptotic function of p53[J]. *Mol cell*, 2001, 8(4): 781–794.
- [7] Cai Y, Qiu S, Gao X, et al. iASPP inhibits p53-independent apoptosis by inhibiting transcriptional activity of p63/p73 on promoters of proapoptotic genes[J]. *Apoptosis*, 2012, 17(8): 777–783.
- [8] Gorina S, Pavletich NP. Structure of the p53 tumor suppressor bound to the ankyrin and SH3 domains of 53BP2[J]. *Science*, 1996, 274(5289): 1001–1005.
- [9] Ahn J, Byeon IJ, Byeon CH, et al. Insight into the structural basis of pro- and antiapoptotic p53 modulation by ASPP proteins[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(20): 13812–13822.
- [10] Laska MJ, Vogel UB, Jensen UB, et al. p53 and PPP1R13L (alias iASPP or RAI) form a feedback loop to regulate genotoxic stress responses[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1800(12): 1231–1240.
- [11] Liu K, Zhao H, Yao H, et al. MicroRNA-124 regulates the proliferation of colorectal cancer cells by targeting iASPP[J]. *Biomed Res Int*, 2013, doi:10.1155/2013/867537 [Epub ahead of time].
- [12] Zhao WH, Wu SQ, Zhang YD. Downregulation of miR-124 promotes the growth and invasiveness of glioblastoma cells involving up-regulation of PPP1R13L[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(1): 101–107.
- [13] Liu X, Li F, Zhao S, et al. MicroRNA-124-mediated regulation of inhibitory member of apoptosis-stimulating protein of p53 family in experimental stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44(7): 1973–1980.
- [14] Lu B, Guo H, Zhao J, et al. Increased expression of iASPP, regulated by hepatitis B virus X protein-mediated NF- κ B activation, in hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(6): 2183–2194.
- [15] Wang Y, Xu SL, Wu YZ, et al. Simvastatin induces caspase-dependent apoptosis and activates P53 in OCM-1 cells[J]. *Exp Eye Res*, 2013(113): 128–134.
- [16] Deng Q, Sheng L, Su D, et al. Genetic polymorphisms in ATM, ERCC1, APE1 and iASPP genes and lung cancer risk in a population of southeast China[J]. *Med Oncol*, 2011, 28(3): 667–672.
- [17] Su D, Ma S, Liu P, et al. Genetic polymorphisms and treatment response in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2007, 56(2): 281–288.
- [18] Nexø BA, Vogel U, Olsen A, et al. Linkage disequilibrium mapping of a breast cancer susceptibility locus near RAI/PPP1R13L/iASPP[J]. *BMC Med Genet*, 2008(9): 56.
- [19] Lu M, Breyskens H, Salter V, et al. Restoring p53 function in human melanoma cells by inhibiting MDM2 and cyclin B1/CDK1-phosphorylated nuclear iASPP[J]. *Cancer cell*, 2013, 23(5): 618–633.
- [20] Cao L, Huang Q, He J, et al. Elevated expression of iASPP correlates with poor prognosis and chemoresistance/radioresistance in FIGO Ib1–IIa squamous cell cervical cancer[J]. *Cell Tissue Res*, 2013, 352(2): 361–369.
- [21] Li S, Shi G, Yuan H, et al. Abnormal expression pattern of the ASPP family of proteins in human non-small cell lung cancer and regulatory functions on apoptosis through p53 by iASPP[J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(1): 133–140.
- [22] Liu H, Wang M, Diao S, et al. siRNA-mediated down-regulation of iASPP promotes apoptosis induced by etoposide and daunorubicin in leukemia cells expressing wild-type p53[J]. *Leuk Res*, 2009, 33(9): 1243–1248.
- [23] Chen J, Xie F, Zhang L, et al. iASPP is over-expressed in human non-small cell lung cancer and regulates the proliferation of lung cancer cells through a p53 associated pathway[J]. *BMC Cancer*, 2010(10): 694.
- [24] Notari M, Hu Y, Koch S, et al. Inhibitor of apoptosis-stimulating protein of p53 (iASPP) prevents senescence and is required for epithelial stratification[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(40): 16645–16650.
- [25] Chikh A, Matin RN, Senatore V, et al. iASPP/p63 autoregulatory feedback loop is required for the homeostasis of stratified epithelia[J]. *EMBO J*, 2011, 30(20): 4261–4273.
- [26] Lin BL, Xie DY, Xie SB, et al. Down-regulation of iASPP in human hepatocellular carcinoma cells inhibits cell proliferation and tumor growth[J]. *Neoplasma*, 2011, 58(3): 205–210.
- [27] Liu T, Li L, Yang W, et al. iASPP is important for bladder cancer cell proliferation[J]. *Oncol Res*, 2011, 19(3–4): 125–130.
- [28] Zhang B, Xiao HJ, Chen J, et al. Inhibitory member of the apoptosis-stimulating protein of p53 (ASPP) family promotes growth and tumorigenesis in human p53-deficient prostate cancer cells[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2011, 14(3): 219–224.
- [29] Li G, Wang R, Gao J, et al. RNA interference-mediated silencing of iASPP induces cell proliferation inhibition and G0/G1 cell cycle arrest in U251 human glioblastoma cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 350(1–2): 193–200.
- [30] Wang L, Xing H, Tian Z, et al. iASPPsv antagonizes apoptosis induced by chemotherapeutic agents in MCF-7 cells and mouse thymocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 424(3): 414–420.
- [31] Jiang L, Siu MK, Wong OG, et al. iASPP and chemoresistance in ovarian cancers: effects on paclitaxel-mediated mitotic catastrophe[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(21): 6924–6933.
- [32] Meng WD, Chu RX, Wang BZ, et al. Helicobacter pylori infection and expressions of apoptosis-related proteins p53, ASPP2 and iASPP in gastric cancer and precancerous lesions[J]. *Pathol Biol (Paris)*, 2013, 61(5): 199–202.
- [33] Liu Z, Zhang X, Huang D, et al. Elevated expression of iASPP in head and neck squamous cell carcinoma and its clinical significance[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(5): 3381–3388.
- [34] Liu WK, Jiang XY, Ren JK, et al. Expression pattern of the ASPP family members in endometrial endometrioid adenocarcinoma[J]. *Onkologie*, 2010, 33(10): 500–503.
- [35] Zhang X, Wang M, Zhou C, et al. The expression of iASPP in acute leukemias[J]. *Leuk Res*, 2005, 29(2): 179–183.

(责任编辑:关蕴良)