

基础研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.08.005

手术对喉鳞状细胞癌血清中抗 survivin 抗体表达的影响及其与 p53 和 c-myc 自身抗体联合检测的意义

冯明亮, 周建荣, 张跃东, 杨璇, 薛莲

(重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科, 重庆 400016)

【摘要】目的: 了解喉鳞状细胞癌(Laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC)患者手术前后血清中抗 survivin 抗体的变化, 并分析抗 survivin 抗体、抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体联合检测在 LSCC 术后监测中的作用。方法: 酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)用于检测血清样本中抗 survivin 抗体、抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体的表达。结果: (1)在接受根治性手术治疗后, 抗 survivin 抗体、抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体的表达水平显著下降。(2)抗 survivin 抗体在 LSCC 患者外周血清中高表达, 特别是有颈淋巴结转移的样本。(3)抗 survivin 抗体、抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体单独检测时均获得了较高的阳性率; 3 种抗体联合检测的阳性率并不优于抗 survivin 抗体的阳性率, 但优于抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体。结论: 抗 survivin 抗体可能是 LSCC 的一种有价值的生物标记物。抗 survivin 抗体、抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体联合检测在手术治疗效果监测方面有积极意义。

【关键词】喉鳞状细胞癌; 凋亡抑制蛋白; 抗体; 血清; 手术

【中国图书分类法分类号】R739.65

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-03-01

Effects of surgery on expressions of serum anti-survivin antibody and significance of combined detection of anti-survivin, anti-p53 and anti-c-myc antibody in laryngeal squamous cell carcinoma

FENG Mingliang, ZHOU Jianrong, ZHANG Yuedong, YANG Xuan, XUE Lian

(Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To exam the serum anti-survivin antibody levels in post-surgery and pre-surgery samples of patients with laryngeal squamous cell carcinoma(LSCC) and to investigate the potential use of anti-survivin, anti-p53, and anti-c-myc antibodies in the monitoring of LSCC postoperatively. Methods: Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) was used for the detection of serum anti-survivin, anti-p53, and anti-c-myc antibodies. Results: (1) After radical surgical treatment, the anti-survivin, anti-p53, and anti-c-myc antibodies expression levels were decreased significantly. (2) High levels of anti-survivin antibody were detected in the serum sample of patients with LSCC, especially in samples from individuals with cervical lymphatic metastasis. (3) High positive detection rates were obtained through independent testing of anti-survivin, anti-p53 and anti-c-myc antibodies; the combined positive rate of all three antibodies was inferior to that of anti-survivin antibody but superior to that of anti-p53 and anti-c-myc antibodies. Conclusions: This indicates that anti-survivin antibody may be a biomarker of LSCC. Combined testing of three different tumor markers may be valuable for monitoring of the surgery efficacy.

【Key words】laryngeal squamous cell carcinoma; inhibitor of apoptosis protein; antibody; serum; surgery

喉鳞状细胞癌(Laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC), 简称喉鳞癌, 在中国头颈部肿瘤中排第 2 位, 尤其是中国北方, 而头颈肿瘤在全身恶性肿瘤中排在中国的第 6 位^[1]。由于 LSCC 有很强的颈

部淋巴结转移倾向, 严重影响治愈率和存活质量^[2]。所以, 进一步了解 LSCC 发生、发展的机制, 确定可以用于早期诊断和预后监测的肿瘤标记物, 对于改善 LSCC 的临床结局具有重要意义。

survivin 是目前发现最强的凋亡抑制蛋白(Inhibitor of apoptosis protein, IAP), 主要表达于胚胎、发育的胎儿组织和大多数肿瘤组织内, 具有良好的肿瘤特异性^[3]。Meghiorino 等^[4]对全身 11 种恶性肿瘤

作者介绍: 冯明亮(1984-), 男, 硕士,

研究方向: 头颈肿瘤。

通信作者: 周建荣, 女, 副教授, Email: zhou1103@126.com。

基金项目: 重庆市卫生局医学科研计划资助项目(编号: 2010-2-098)。

共 1 137 例血清样本的研究提示联合检测抗 survivin 抗体、抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体可以获得较高的灵敏度,为解决单抗体检测灵敏度不高作出了有益的尝试,但 3 种抗体在 LSCC 中表达的比较分析尚未见报道。

本研究将检测 LSCC 患者外周血清中抗 survivin 抗体、抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体手术前后的表达水平,比较 3 者在 LSCC 患者血清中表达的差别及联合检测在 LSCC 检出率和预后方面的价值。

1 对象和方法

1.1 研究对象

1.1.1 实验组 LSCC 本研究 79 例 LSCC 病例均来自重庆医科大学附属第一医院耳鼻喉科 2009 年 9 月至 2011 年 3 月间住院接受根治性手术治疗的患者,所有病例术前均未接受放、化疗治疗,术后均经生物学和临床诊断为鳞状细胞癌。所有用于本实验的临床资料和实验样本,事先均征得病人同意。实验样本包括每例患者术前(术前组)和术后第 14 天外周静脉血样本(术后组)共 158 份,年龄介于 40~72 岁之间,平均年龄 58 岁。其中男 72 例,女 7 例。按国际抗癌协会 1997 年公布的 TNM 分类分期方案:T₁ 期 25 例,T₂ 期 20 例,T₃ 期 18 例,T₄ 期 16 例;有颈部淋巴结转移者 29 例,无颈部淋巴结转移者 50 例。按 UICC(2002 年)LSCC 分期标准:I 期 23 例,II 期 19 例,III 期 21 例,IV 期 16 例;声门上型 20 例,声门型 54 例,声门下型 5 例。按 WHO(1997 年)标准病理分型:高分化鳞癌 47 例,中分化鳞癌 21 例,低分化鳞癌 11 例。

1.1.2 正常组 正常人外周血样本取自 47 例性别和年龄相匹配的同期身体健康的自愿者。

1.1.3 样本收集及处理 所有样本均采用真空促凝采血管采集并标记,4 °C 环境倾斜放置待血液凝固后取上清液 3 000 r/min 离心 15 min,取上清液分装于已标记的冻存管储存于 -80 °C 冰箱。

1.2 主要试剂

本实验所用抗人抗存活素抗体/生存蛋白 ELISA 试剂盒(用于检测抗 survivin 抗体)购于上海雅吉生物科技有限公司(货号:DZE 10392)。人 p53 抗原(用于检测抗 p53 抗体)和 c-myc 抗原(用于检测抗 c-myc 抗体)由武汉基因美生物科技有限公司包被。

1.3 实验方法

ELISA 法检测血清样本中抗 survivin 抗体、抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体,严格按照试剂盒说明书操作步骤进行:①照说明书在酶标包被板上设标准品孔 10 孔。②加样:分别设空白孔(空白对照孔不加样品及酶标试剂,其余各步操作相同),待测样品孔。在酶标包被板上待测样品孔中先加样品稀释液 40 μ l,然后再加待测样品 10 μ l(样品最终稀释为 5 倍)。

③温育:用封板膜封板后 37 °C 温育 30 min。④配液:将 30 倍浓缩洗涤液用蒸馏水 30 倍稀释后备用。⑤洗涤:揭掉封板膜,弃去液体,甩干,每孔加满洗涤液,静置 30 s 后弃去,如此重复 5 次,拍干。⑥加酶:每孔加入酶标试剂 50 μ l,空白孔除外。⑦温育:同③。⑧洗涤:同⑤。⑨显色:每孔先加入显色剂 A 50 μ l,再加入显色剂 B 50 μ l,轻轻振荡混匀,37 °C 避光显色 15 min。⑩终止:每孔加终止液 50 μ l,终止反应(此时蓝色立转为黄色)。全波长酶标仪(芬兰雷勒公司 MSS 型)测定时以空白孔调零,450 nm 波长依序测定各孔的吸光度值。

1.4 统计学分析

等级计数资料采用四格表卡方检验和 Fisher's 精确检验。结果均通过 W 检验符合正态分布,并且方差齐性。计量资料的分析:组间采用独立样本 t 检验,组内采用配对样本 t 检验。所有统计分析处理采用 SPSS 16.0 软件完成。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抗 survivin、抗 p53 和抗 c-myc 抗体的表达水平

运用 ELISA 法检测 LSCC 术前、术后和正常组血清中抗 survivin 抗体、抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体的表达水平(图 1),数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。抗 survivin 抗体的表达量由术前的 1.503 ± 0.687 下降到术后的 1.086 ± 0.653 ,差别有统计学意义(表 1; $t=4.291, P < 0.001$)。抗 survivin 抗体正常组的表达量为 0.296 ± 0.209 ,抗 p53 抗体正常组的表达量为 1.225 ± 0.531 ,抗 c-myc 抗体正常组的表达量为 0.952 ± 0.480 。以 47 例正常组 A 值的均值 ± 2 倍标准差($\bar{x} \pm 2s$)作为阴性血清的临界值,高于此值则判为阳性。抗 survivin 抗体、抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体的临界值分别为:0.713、2.288 和 1.911。

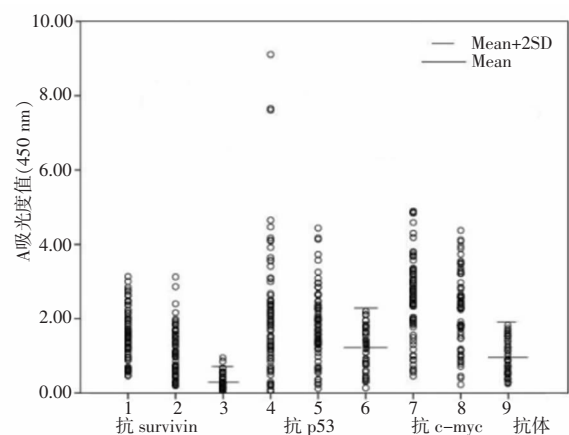


图 1 抗 survivin 抗体、抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体的表达
Fig.1 Expression of anti-survivin, anti-p53, and anti-c-myc antibodies

表 1 抗 survivin 抗体的表达水平
Tab.1 Expression levels of anti-survivin antibody

组别	例数	A 值 ($\bar{x} \pm s$)	
		术前组	术后组
正常组	47	0.296 ± 0.209	...
LSCC 组	79	1.503 ± 0.687 [△]	1.086 ± 0.653 ^{△*}

注: △, 正常组与 LSCC 组计量资料进行独立样本 *t* 检验分析, 差别有统计学意义 ($P < 0.001$); *, LSCC 组手术前后计量资料进行配对样本 *t* 检验分析, 差别有统计学意义 ($P < 0.001$); ..., 没有数据

2.2 抗 survivin 抗体表达水平与临床病例参数之间的关系

术前组抗 survivin 抗体的表达水平与年龄、性别、临床分型以及病理分化程度无关 ($P > 0.05$), 与临床分期 ($T_1+T_2, T_3+T_4; t = -2.768, P < 0.001$)、分级 ($I+II, III+IV, t = -3.074, P < 0.01$) 以及有无淋巴结转移 ($t = 3.756, P < 0.001$) 相关; 术后组其表达水平与性别、年龄、临床分型、临床分级 ($I+II, III+IV$)、临床分期 (T_1+T_2, T_3+T_4) 以及病理分化程度无关 ($P > 0.05$), 仅与有无淋巴结转移 ($t = 2.920, P < 0.01$) 有关 (表 2)。

表 2 喉鳞癌患者血清中抗 survivin 抗体的表达水平与临床病理参数之间的关系
Tab.2 Relationship between clinical pathological parameters and anti-survivin antibody expression levels of patients with LSCC

项目	例数	术前组 ($\bar{x} \pm s$)	<i>P</i> 值	术后组 ($\bar{x} \pm s$)	<i>P</i> 值
性别					
男	72	1.521 ± 0.702	0.370	1.101 ± 0.648	0.482
女	7	1.322 ± 0.509		0.917 ± 0.755	
年龄					
≥58	44	1.564 ± 0.677	0.588	1.193 ± 0.688	0.138
<58	35	1.472 ± 0.719		0.976 ± 0.570	
分型					
声门上	20	1.606 ± 0.494	0.403	1.056 ± 0.700	0.862
声门型	54	1.472 ± 0.760		1.004 ± 0.593	
声门下	5	1.625 ± 0.613		0.961 ± 0.608	
T 分期					
T_1+T_2	45	1.314 ± 0.496	0.008	0.952 ± 0.634	0.056
T_3+T_4	34	1.753 ± 0.820		1.236 ± 0.651	
分期					
$I+II$	42	1.393 ± 0.445	0.003	0.987 ± 0.641	0.209
$III+IV$	37	1.749 ± 0.798		1.173 ± 0.660	
分化					
高分化	47	1.492 ± 0.764	0.845	1.117 ± 0.638	0.742
中分化	21	1.466 ± 0.506		1.092 ± 0.694	
低分化	11	1.621 ± 0.676		0.946 ± 0.685	
转移 [*]					
有	29	1.855 ± 0.594	0.000	1.356 ± 0.608	0.005
无	50	1.299 ± 0.658		0.930 ± 0.633	

注: ※, 颈淋巴结转移, 统计分析采用独立样本 *t* 检验

2.3 联合分析抗 survivin 抗体、抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体在 LSCC 中的表达

LSCC 患者术前组抗 survivin 抗体的阳性率为 78.5% (62/79), 特异性为 95.7% (45/47); 术后组阳性率为 64.6% (51/79), 特异性为 95.7% (45/47)。两者阳性率差别无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 3); 术前、术后组与正常组阳性率 (4.3%, 2/47) 的差别均有统计学意义 ($P < 0.001$)。

LSCC 术前组中抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体的阳性表达率分别为 70.9% (57/79) 和 49.4% (39/79), 术后组分别为 59.5% (47/79) 和 41.8% (33/79), 特异性均为 100% (47/47), 但两种抗体在手术前后的阳性率差别均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

联合检测手术前后血清样本中抗 survivin 抗体、抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体, 其中任一抗体的阳性率分别高达 86.1% (68/79) 和 72.2% (57/79), 特异性均达到了 5.7% (45/47) 手术前后差别有统计学意义 ($P < 0.05$)。同一样本中单一抗体、两种抗体或 3 种抗体均阳性的组合, 手术前后阳性率的差别均无统计学意义 (表 3)。

3 讨 论

目前用于 LSCC 诊断的肿瘤标记物, 因其敏感性和特异性较低而未能临床上广泛应用。survivin、p53 和 c-myc 蛋白均为肿瘤相关抗原的成员, 与恶性肿瘤的发生发展密切相关; 突变的 p53 基因产物不能与遏蛋白 sin3 及脱乙酰组蛋白形成 p53-sin3-HDAC 复合物, 导致转录因子 E2F 不能转变为 E2F-Rb 复合物, 致使 survivin 异常表达^[9], 导致细胞增殖; 另一方面 p53 基因的突变导致本身的抑癌作用降低, 致使原癌基因 c-myc 的表达产物增加, 直接诱导细胞转化和肿瘤形成; 同时过量表达的 c-myc 蛋白可结合于多种细胞的端粒体转录酶, 直接调节 HTERtmRNA 的表达, 激活端粒酶, 阻止因细胞分裂造成的端粒缩短, 从而延长细胞的生命, 导致细胞永生化和癌变^[6]。所以认为, 由抗 survivin 抗体、抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体组成的抗体组在恶性肿瘤早期诊断和预后监测方面将是一个富有前景的组合。

survivin 作为 IAP 家族的新成员, 只在胚胎组织和体内外转化细胞以及多种人类肿瘤组织中表达。免疫组化研究显示 survivin 的表达与肿瘤的发展过程密切相关^[3]。而且其在组织中的表达量与淋巴结的转移有关^[7,8]。人体内的 survivin 蛋白具有抗原性, 能够被 T 淋巴细胞识别, 诱导自身产生抗 survivin 抗体^[9-11]。最近的研究运用 ELISA 检测头颈肿瘤患者血清中抗 survivin 抗体的阳性率高达 71.1% (69/

表 3 3 种抗体不同组合在喉鳞癌中的表达

Tab.3 Expressions of different combinations of three antibodies in LSCC

项目								联合检测 *
抗 p53 抗体	+	+	+	-	-	+	-	
抗 c-myc 抗体	-	+	+	+	+	-	-	
抗 survivin 抗体	-	-	+	+	-	+	+	
术前组 (n, %)	56 (70.9)	36 (45.6)	35 (44.3)	38 (48.1)	39 (49.4)	49 (62.0)	62 (78.5)	68 (86.1)
术后组 (n, %)	47 (59.5)	31 (39.2)	30 (37.8)	32 (40.5)	33 (41.8)	43 (54.4)	51 (64.6)	57 (72.2)
P 值	0.181	0.520	0.518	0.423	0.425	0.088	0.077	0.049

注:*,联合检测表示 3 种抗体中至少有 1 种抗体阳性

97)和 76.4%(42/55),且患者接受根治性治疗(包括放化疗和/或手术)后 1 月,大多数患者血清中抗survivin 抗体表达水平降到了临界值以下,这一点对提示肿瘤复发有重要意义^[12,13]。

P53 基因是迄今发现与人类肿瘤相关性最高的一种抑癌基因,且 p53 抗体在正常人群中十分罕见,肿瘤特异性在 96%以上^[14]。抗 p53 抗体已经在超过 9489 位多种类型的肿瘤患者中研究过^[15]。Ben-Mahrez 于 1988 年在癌症患者血清中检测到了循环抗 c-myc 抗体^[16]。但近年来关于 c-myc 自身抗体的研究较少。

本研究在 LSCC 术前、术后组血清样本中均检测到了抗 survivin 抗体、抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体。抗 survivin 抗体术前组定量结果显著高于术后组,差别有统计学意义,提示外周血中抗 survivin 抗体的高表达有赖于肿瘤组织的存在。临床病理参数方面,抗 survivin 抗体在 T₃+T₄ 样本中的表达水平显著高于 T₁+T₂ 组,有颈淋巴结转移的显著高于无颈淋巴结转移的,提示血清中抗 survivin 抗体的表达与 LSCC 的发生、发展密切相关,而且抗survivin 抗体、抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体联合检测可能会有效提高 LSCC 的阳性检出率,展示了此组合在 LSCC 早期诊断和预后监测方面良好的应用前景。

抗 survivin 抗体、抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体单独检测时均有较高的阳性率而且术后组的阳性率明显低于术前组,但单一抗体阳性率差别无统计学意义。联合检测抗 survivin 抗体、抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体,单一样本中任何一种抗体阳性的频率在术前、术后组分别高达 86.1%(68/79)和 72.2%(57/79),特异性均为 95.7%(45/47),两者差别有统计学意义,而且显著高于抗 p53 抗体或抗 c-myc 抗体单独检测的敏感度,灵敏度得到大幅提高的同时,特异性并没有明显的下降,可以很好的弥补单一抗体灵敏性不足的问题。值得注意的是 3 种抗体均阳性的样本比例达到了 44.3%(35/79)和 37.8%(30/79),我

们认为这可能是 3 种基因的内在作用机制在 LSCC 患者自身抗体层面的体现。但联合检测的阳性率并不优于抗 survivin 抗体,所以其在提高 LSCC 的阳性检出率方面的作用仍需进一步的研究。

综上所述,LSCC 患者外周血清中存在抗 survivin 抗体,而且手术切除肿瘤组织后其表达水平均显著下降,在正常组几乎没有表达,提示抗 survivin 抗体在 LSCC 患者外周血中的表达可能有赖于肿瘤组织的存在来维持。外周血清中抗 survivin 抗体可能是一种 LSCC 发生发展过程中有价值的血清标记物。抗 survivin 抗体、抗 p53 抗体和抗 c-myc 抗体联合检测可能有助于提高 LSCC 检测的灵敏度,并在接受根治性手术治疗后的患者预后监测方面具有良好的应用前景。

参 考 文 献

- [1] 李连弟,饶克勤,张思维,等.中国 12 市县 1993 年~1997 年肿瘤发病和死亡登记资料统计分析[J].中国肿瘤,2002,11(9):497-507.
Li L D, Rao K Q, Zhang S W, et al. Statistical analysis of data from 12 cancer registries in China, 1993-1997[J]. China Cancer, 2002, 11(9):497-507.
- [2] Anderson K S, LaBaer J. The sentinel within: exploiting the immune system for cancer biomarkers[J]. J Proteome Res, 2005, 4(4): 1123-1133.
- [3] 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):2377-2383.
- [4] Meglino R, Shi F D, Peng X X, et al. Autoimmune response to anti-apoptotic protein survivin and its association with antibodies to p53 and c-myc in cancer detection[J]. Cancer Detection and Prevention, 2005, 29(3):241-248.
- [5] Hoffman W H, Biade S, Zilfou J T, et al. Transcriptional repression of the anti-apoptotic survivin gene by wild type p53[J]. J Biol Chem, 2002, 277(5):3247-3257.
- [6] 宋悦,孔北华,刘培淑,等.3 种卵巢癌细胞中 hTERT 转录水平及其与端粒酶活性的相关性研究[J].癌症,2003,22(5):486-491.

基础研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.08.006

睾酮对雄兔膝关节炎预防作用的实验研究

熊华章, 刘毅, 吴术红, 邹刚

(遵义医学院附属医院骨一科, 遵义 563003)

【摘要】目的:探讨睾酮对雄兔膝关节炎(Osteoarthritis, OA)预防的作用。方法:将 18 只雄性家兔随机分为去势组、未去势组和睾酮补充组,每组 6 只,未去势组切除右膝关节前交叉韧带和内侧半月板,去势组和睾酮补充组在切除右膝关节前交叉韧带和内侧半月板同时切除双侧睾丸,睾酮补充组于术后第 3 周开始肌注十一酸睾酮,6 mg/kg,每 2 周 1 次,共 3 次,正常喂养 8 周后处死所有家兔取右股骨内侧髁行大体评估、切片用免疫组织化学法分析测定软骨细胞类胰岛素 1 号增长因子(Insulin-like growth factors, IGF-1)表达和关节软骨 Mankin 评分,测定不同时期血清总睾酮。结果:未去势组和睾酮补充组软骨细胞中 IGF-1 的表达高于去势组($P<0.05$)、Mankin 评分明显低于去势组($P<0.05$),未去势组和睾酮补充组 4 周和 8 周时血清总睾酮明显高于去势组($P<0.05$),差异有统计学意义。结论:睾酮对雄兔膝 OA 有预防作用。

【关键词】睾酮;去势;骨关节炎;雄兔

【中国图书分类法分类号】R684.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-10-02

Experimental study on preventive effects of testosterone on knee osteoarthritis in male rabbits

XIONG Huazhang, LIU Yi, WU Shuhong, ZOU Gang

(Department of Orthopaedics, the Affiliated Hospital, Zunyi Medical College)

【Abstract】Objective: To investigate the preventive effect of testosterone on knee osteoarthritis in male rabbits. Methods: Eighteen male rabbits were randomly divided into castration group, noncastration group and testosterone supply group ($n=6$). The rabbits in castration group underwent the excision of anterior cruciate ligament and the medial meniscus on the right knee joint while those in noncastration group and testosterone supply group underwent the excision of bilateral testicles along with the treatment in castration group. Testosterone undecanoate (6 mg/kg, once every two weeks, three times in total) was injected intramuscularly to rabbits in testosterone supply group at the third week after the operation. All rabbits were killed by gas embolism at the eighth week.

作者介绍:熊华章(1981-),男,住院医师,硕士,

研究方向:关节退行性疾病,运动医学。

通信作者:刘毅,男,教授,Email:13308529536@163.com。

基金项目:贵州省卫生厅资助项目(编号:D-285)。

Song Y, Kong B H, Liu P S, et al. Relationship between human telomerase reverse transcriptase transcriptional level and telomerase activity in three ovarian cancer cell lines[J]. Cancer, 2003, 22(5): 486-491.

[7] Lo Muzio L, Pannone G, Staibano S, et al. Survivin expression in oral squamous cell carcinoma[J]. Br J Cancer, 2003, 89(12): 2244-2248.

[8] Lo Muzio L, Farina A, Rubini C, et al. Survivin as prognostic factor in squamous cell carcinoma of the oral cavity[J]. Cancer Lett, 2005, 225(1): 27-33.

[9] Yagihashi A, Ohmura T, Asanuma K, et al. Detection of autoantibodies to survivin and livin in sera from patients with breast cancer[J]. Clin Chim Acta, 2005, 362(1-2): 125-130.

[10] Satoh K, Kaneko K, Hirota M, et al. Expression of survivin is correlated with cancer cell apoptosis and is involved in the development of human pancreatic duct cell tumors[J]. Cancer, 2001, 92(2): 271-278.

[11] Schmidt S M, Schag K, Müller M R, et al. Survivin is a shared tumor-associated antigen expressed in a broad variety of malignancies and recognized by specific cytotoxic T cells[J]. Blood, 2003, 102(2): 571-

576.

[12] Uemura N, Kodama S, Nomi N, et al. Correlation between anti-survivin antibody and survivin mRNA expression in head and neck cancer patients[J]. Acta Otolaryngol, 2010, 130(8): 959-965.

[13] Eto M, Kodama S, Uemura N, et al. Antibody responses to survivin and their clinical significance in patients with head and neck cancer[J]. Head Neck, 2007, 29(12): 1128-1135.

[14] Gumus E, Demirel G, Tanriverdi O, et al. Importance of serum p53 antibodies during follow-up after treatment of invasive bladder tumors[J]. Urol Int, 2004, 72(4): 292-298.

[15] Li Y, Karjalainen A, Koskinen H, et al. P53 autoantibodies predict subsequent development of cancer[J]. Int J Cancer, 2005, 114(1): 157-160.

[16] Ben-Mahrez K, Thierry D, Sorokine I, et al. Detection of circulating antibodies against c-myc protein in cancer patient sera[J]. Br J Cancer, 1988, 57(6): 529-534.

(责任编辑:关蕴良)