论著

文章编号:1000-5404(2009)06-0510-05

外周T细胞淋巴瘤APE1和P53蛋白联合表达的临床意义

谢家印[1],王 东[1],牟江洪[2],肖华亮[2],李梦侠[1],向德兵[2],仲召阳[1],王 阁[1] (第三军医大学大坪医院野战外科研究所:[1]肿瘤中心,[2]病理科,重庆 400042)

摘 要:目的 研究外周T细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphomas,PTCLs)APE1和P53蛋白联合表达与临床特征、化疗效果及预后的关系。**方法** 免疫组化法检测178例PTCLs患者瘤细胞APE1和P53蛋白表达情况,采用单因素和多因素分析比较APE1和P53蛋白表达及联合表达与临床特征、预后的关系。**结果** PTCLs患者APE1和P53蛋白表达阳性率分别为82.6%(147/178)和40.5%(72/178),其中血管免疫母T细胞淋巴瘤(ATL)和外周T细胞淋巴瘤-非特异型(PTCL-U)患者的APE1表达阳性率显著高于结外NK/T细胞淋巴瘤(NK/TL)、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤(CTCL)和间变大T细胞淋巴瘤(ALCL)患者($P<0.05$)。具有$APE1^+/P53^+$共表达患者的临床分期以Ⅲ+Ⅳ为主,中、高危患者比例高;$APE1^+/P53^-$组与$APE1^+/P53^+$组患者化疗疗效显著低于$APE1^-/P53^-$组和$APE1^-/P53^+$组($P<0.01$);$APE1^+/P53^-$组和$APE1^+/P53^+$组患者总生存率明显低于$APE1^-/P53^-$和$APE1^-/P53^+$ 2组($P<0.01$),$APE1^+/P53^+$组患者无病生存时间(DFS)明显低于其他3组($P<0.01$);单因素生存分析显示APE1及P53呈阳性表达、$APE1^+/P53^-$和$APE1^+/P53^+$联合表达与患者预后不良有关($P<0.05$),$APE1^+/P53^-$和$APE1^+/P53^+$联合表达均与3年生存率有关($P<0.05$,$P<0.01$);多因素生存分析显示$APE1^+/P53^+$共表达患者预后最差($P<0.01$)。**结论** APE1、P53表达阳性,以及$APE1^+/P53^-$、$APE1^+/P53^+$联合表达的患者预后不良;$APE1^+/P53^+$共表达为PTCLs患者独立预后因素。

关键词: 淋巴瘤;外周T细胞;APE1;P53;预后

中图法分类号: R394.2;R730.23;R730.263 **文献标识码:** A

Coexpression and clinical significance of APE1 and P53 in peripheral T-cell lymphomas: report of 178 cases

XIE Jia-yin[1], WANG Dong[1], MOU Jiang-hong[2], XIAO Hua-liang[2], LI Meng-xia[1], XIANG De-bing[2], ZHONG Zhao-yang[1], WANG Ge[1] ([1]Tumor Center, [2]Department of Pathology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To study the relationship of the coexpression of APE1 and P53 with clinical related-parameters of the stages, international prognostic indexes, chemotherapeutic efficacy and prognosis in peripheral T-cell lymphomas (PTCLs). **Methods** Totally lymphoma specimens from 178 PTCLs patients were collected including 90 cases of peripheral T-cell lymphoma-unspecified (PTCL-U), 42 of extranodal NK/T cell lymphoma(NK/TL), 22 of anaplastic large T-cell lymphoma (ALCL), 20 of angioimmuno-blastic T-cell lymphoma (ATL), and 4 of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma(CTCL). Expressions of APE1 and P53 were detected with immunohistochemical method in these 178 specimens. The correlations of the expressions of APE1 and P53 alone or combined together with the clinical features as well as prognosis were statistically analyzed with univariate and multivariate analyses. **Results** The APE1 expression and the P53 expression were positive in 147(82.6%) and 72 of 178 cases (40.5%) respectively. The positive rate of APE1 in the patients with ATL and PTCL-U was significantly higher than that in the patients with NK/TL, CTCL and ALCL ($P<0.05$). Most patients with the $APE1^+/P53^+$ coexpression were belonged to stage Ⅲ and Ⅳ and intermediate or high risk condition. The response rates of the patients in $APE1^+/P53^-$ group and $APE1^+/P53^+$ group were very lower than those of the patients in $APE1^-/P53^-$ group and $APE1^-/P53^+$ group ($P<0.01$), meanwhile, the survival

基金项目: 重庆市自然科学基金(200413B5031)

Supported by the Natural Science Foundation of Chongqing(200413B5031)

作者简介: 谢家印,男,四川省安岳县人,博士,副主任医师,副教授,主要从事肿瘤个体化治疗方面的研究。电话:(023)68757157,E-mail: xiejia505@sina.com

通信作者: 王 东,E-mail: dongwang64@hotmail.com

收稿日期: 2008-06-27;**修回日期:** 2008-12-08

rates in APE1$^+$/P53$^-$ group and PE1$^+$/P53$^+$ group were significant lower than those in APE1$^-$/P53$^-$ group and APE1$^-$/P53$^+$ group ($P<0.01$). The disease-free survival time in APE1$^+$/P53$^+$ group was very lower than that in the other 3 groups ($P<0.01$). Univariate analysis showed that the positive expressions of APE1 or P53 and coexpression of APE1$^+$/P53$^-$ and APE1$^+$/P53$^+$ were significantly correlated with the poor prognosis all together ($P<0.05$), and the coexpressions of APE1$^+$/P53$^-$ and APE1$^+$/P53$^+$ were with 3-years survival rate respectively ($P<0.05$ and $P<0.01$). Multivariate analysis with the Cox regression models showed that the coexpression of APE1$^+$/P53$^+$ was significantly associated with the poor prognosis($P<0.01$). **Conclusion** The respective expression of APE1$^+$ or P53$^+$, the coexpression of APE1$^+$/P53$^-$ and APE1$^+$/P53$^+$ are indicators of the poor prognosis in PTCLs patients; What's more, the coexpression of APE1$^+$/P53$^+$ may be also a independent prognosis factor for PTCLs.

Key words: lymphomas; peripheral T-cell; APE1; P53; prognosis

外周 T 细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphomas, PTCLs)具有高度侵袭性和异质性的生物学行为,临床治疗效果差,预后不佳。恶性淋巴瘤的发病机制及疾病进展与凋亡途径明显相关,人类脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶/氧化还原因子-1 (APE1/Ref-l)是一个在多个重要的生物学过程中起主要作用的多功能因子,它通过氧化还原依赖或非依赖途径激活多种转录因子如 AP-1、Egr-l、NF-κB、P53、HIF 等调控制不同细胞的凋亡、增殖和分化[1]。APE1、P53 分别在某些 T 细胞淋巴瘤中呈高表达,但两者联合表达与 PTCLs 临床特点、治疗效果及预后判断的研究较少。本研究检测 PTCLs 患者瘤细胞 APE1 和 P53 蛋白表达情况,以探讨 APE1 和 P53 蛋白表达及其共同表达与临床特征、预后的关系。

1　资料与方法

1.1　一般资料

178 例 PTCLs 患者系我院 2000 年 1 月至 2006 年 12 月住院病例。据淋巴组织肿瘤 WHO(2000 年)标准,该组病例包括外周 T 细胞淋巴瘤-非特异型(PTCL-U)90 例,结外 NK/T 细胞淋巴瘤(NK/TL)42 例,间变大 T 细胞淋巴瘤(ALCL)22 例,血管免疫母 T 细胞淋巴瘤(ATL)20 例,皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤(CTCL)4 例;其中男性 95 例,女性 83 例,年龄 23 ~ 75 岁,平均 43.5 岁。患者临床分期严格采用 AnnArbor 分期标准,临床分期:Ⅰ期 38 例,Ⅱ期 82 例,Ⅲ期 36 例,Ⅳ期 22 例。依照 NHL 国际预后指数(IPI)评分:0 分 30 例,1 分 40 例,2 分 46 例,3 分 36 例,4 分 18 例,5 分 8 例。

1.2　治疗和随访

96 例单独行 CHOP ± (VP-16 或大剂量 MTX 或左旋门冬酰胺酶)或者 ProMACE-CytaBOM 方案化疗 4 ~ 6 周期,4 周期后评价疗效;82 例行上述方案化疗同时配合局部放疗;64 例为难治/复发性淋巴瘤,其中 54 例采用解救方案(ASHAP、m-BACOD、MINE 以及吉西他滨 + 甲基强的松龙 + 顺铂等)化疗,10 例行骨髓移植治疗。疗效评价采用 UICC 的标准,即完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD)和进展(PD);同时计算患者的总生存率和无病生存率。除 3 年后失访的 4 例患者(不作生存统计分析)外,随访的 174 例患者中 116 例已死亡。其中 85 例死于肿瘤进展;12 例死亡与化疗相关,其中 8 例死于白细胞下降引起的感染,3 例死于血小板下降所致出血,1 例死于肿瘤溶解综合征,9 例死于其他疾病,另 58 例目前仍然存活,尚在随访中。中位随访时间 19 个月(12 ~ 90 个月)。

1.3　免疫组化染色法

全部标本均经 10% 甲醛固定,石蜡包埋,4 μm 连续切片。浓缩型 APE 兔抗人单克隆抗体购自 Novus Biolo 和 Cals 公司,工作浓度为 1∶2 000;鼠抗人 P53(突变型)单克隆抗体 1∶50、免疫组化 S-P 试剂盒均购自 Neo Markers 公司,染色采用 Ventana 自动染色系统,以 PBS 替代一抗作为阴性对照,已知 APE1/P53 阳性的卵巢癌标本作为阳性对照。

1.4　结果判断

APE1 阳性物质定位于胞质及胞核,为黄至棕黄色颗粒状。采用半定量积分法判断结果,在 400 倍光镜下观察 20 个视野,每个视野计数 200 个细胞,阳性细胞数记分:< 5% 为 0 分,5% ~ 25% 为 1 分,26% ~ 50% 为 2 分,51% ~ 75% 为 3 分,> 75% 为 4 分。染色强度记分:淡黄色为 1 分,黄色为 2 分,棕黄色为 3 分。组织化学积分(两积分的乘积):> 1 分为阳性(+),≤1 分为阴性(-)。突变型 P53 蛋白阳性物质定位于胞核,为棕黄至棕褐色颗粒状着色,在 400 倍光镜下至少观察 5 个视野,视野内肿瘤细胞阳性率≥10% 为阳性(P53$^+$),< 5% 为阴性(P53$^-$)。

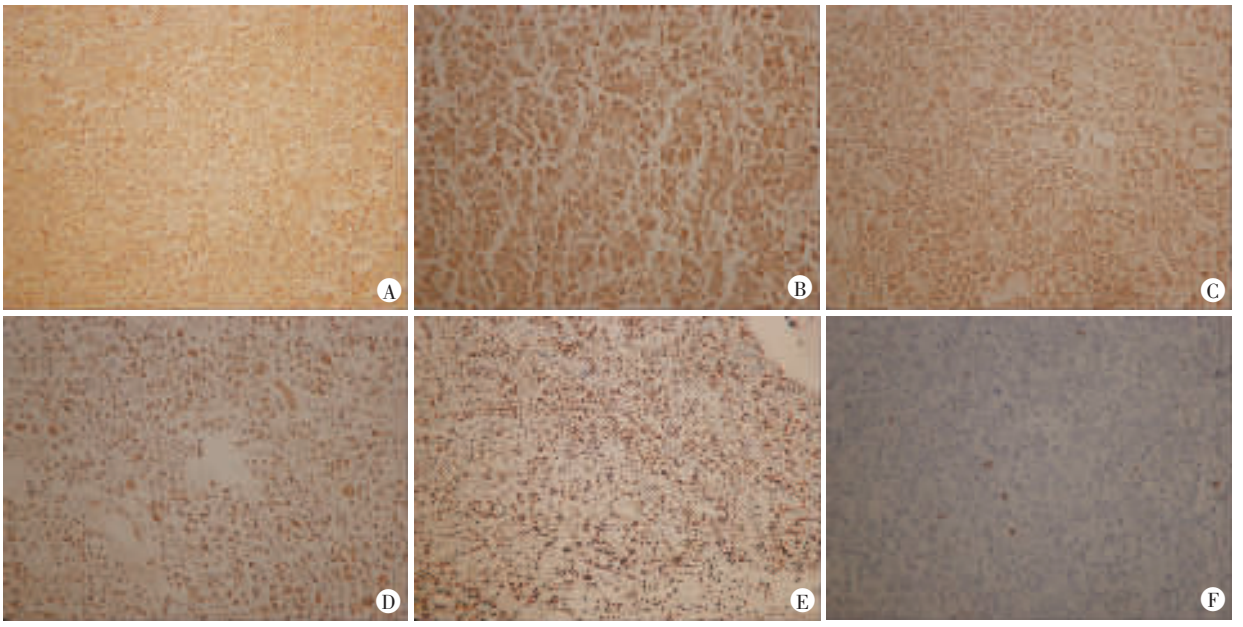
1.5　统计学方法

采用 SPSS 11.0 统计软件进行统计分析。各组均数间比较采用 t 检验。用寿命表法、Kaplan-Meier 法计算生存率、绘制生存曲线,进行 Log-Rank 检验,用 Cox 模型进行多因素分析。

2　结果

2.1　PTCLs 患者 APE1、P53 表达与临床特征关系

PTCLs 患者 APE1 蛋白阳性产物呈黄色、棕黄或棕褐色细颗粒状。PTCLs 各亚型中 APE1 蛋白存在 3 种表达方式:胞核、胞质和胞核/胞质共表达(图 1)。178 例 PTCLs 患者瘤细胞 P53 表达除 IPI 外与年龄、性别、临床分期无明显相关性($P>0.05$),但 APE1 表达阳性率随患者临床分期增加显著增高($P<0.05$),随患者 IPI 分值升高非常显著增高($P<0.01$,表 1)。



A:ATL(×200); B:PTCL-U(×400); C:ALCL(×200); D:NK/T(×200); E: CTCL(×100); F:正常对照(×200)

图1 APE1 在 PTCLs 各亚型的表达 (S-P)

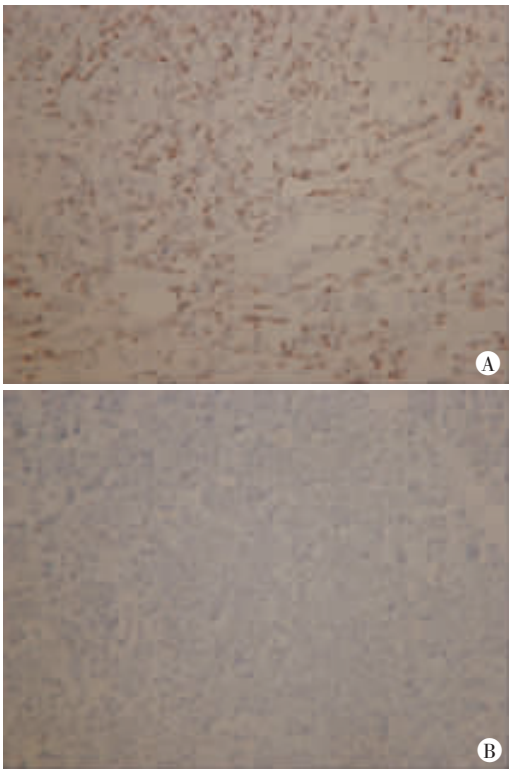
PTCLs 患者 APE1 和 P53 蛋白表达阳性率分别为 82.6%(147/178)和 40.5%(72/178),其中 20 例 ATL 和 90 例 PTCL-U 患者的 APE1 表达阳性率最高(分别为 90%、87.8%),显著高于 NK/TL、CTCL 和 ALCL 患者($P<0.05$);P53 表达阳性率除 CTCL 外其余各亚型无显著差异;PTCLs 患者 APE1 表达与 P53 表达呈显著正相关($P<0.05$, $r=0.582$,表2、图2)。

表1 APE1、P53 在 PTCLs 中表达与临床特征的关系 [例数(%)]

临床特征	例数	APE1		P53	
		阳性	*P* 值	阳性	*P* 值
性别					
男	118	98(83.1)	>0.05	49(41.5)	>0.05
女	60	49(81.7)		23(38.3)	
年龄					
≥60 岁	50	41(82.0)	>0.05	22(44.0)	>0.05
<60 岁	128	106(82.8)		50(39.1)	
临床分期					
Ⅰ+Ⅱ	120	95(79.2)	<0.05	48(40.0)	>0.05
Ⅲ+Ⅳ	58	52(89.7)		24(41.4)	
IPI					
0~2 分	116	91(78.5)	<0.01	45(38.8)	<0.05
3~5 分	62	56(90.3)		27(43.5)	

表2 APE1、P53 在 PTCLs 亚型中表达 [例数(%)]

亚型	例数	APE1		P53	
		阳性	阴性	阳性	阴性
PTCL-U	90	79(87.8)	11(12.2)	38(42.2)	52(57.8)
NK/T	42	30(71.4)	12(28.6)	16(38.1)	26(61.9)
ALCL	22	17(77.3)	5(22.7)	10(45.5)	12(54.5)
ATC	20	18(90.0)	2(10.0)	8(40.0)	12(60.0)
CTCL	4	3(75.0)	1(25.0)	0(0.0)	4(100.0)
正常对照	20	1(5.0)	19(95.0)	0(0.0)	20(100.0)



A:PTCL-U;B:正常对照

图2 P53 在 PTCLs 各亚型中的表达 (S-P×200)

2.2 PTCLs 患者 APE1 和 P53 联合表达与临床疗效及生存分析

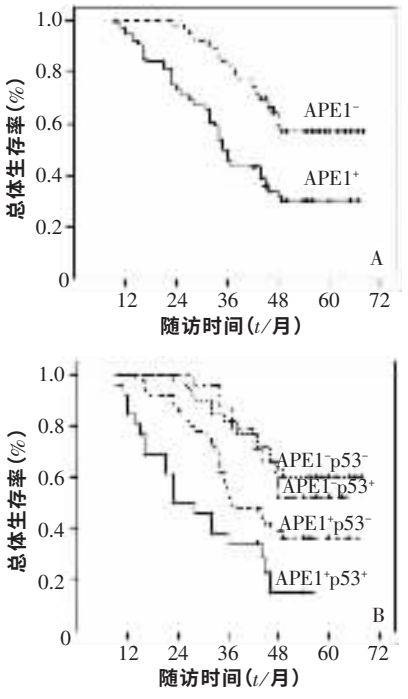
PTCLs 患者 APE1 和 P53 联合表达与临床分期、IPI 关系分析显示:$APE1^-/P53^-$、$APE1^-/P53^+$ 及 $APE1^+/P53^-$ 3 种联合表达病例数随临床分期增加及 IPI 分值升高而减少,而 $APE1^+/P53^+$ 表达组与其他 3 组情况相反,表明具有 $APE1^+/$

表 3　APE1、P53 联合表达与临床参数比较

组别	分期		IPI(分)		有效率(%)	生存率(%)	
	Ⅰ+Ⅱ	Ⅲ+Ⅳ	0~2	3~5	CR+PR	3 年	DFS
	120	58	116	62	112(62.9)	96(60.5)	79(44.3)
APE1$^-$/P53$^-$	13(72.2)	5(27.8)	14(77.8)	4(22.2)	16(88.9)	14(77.8)	9(50.0)
APE1$^-$/P53$^+$	18(75.0)	6(25.0)	19(79.2)	5(20.8)	22(91.7)	18(75.0)	12(50.0)
APE1$^+$/P53$^-$	69(76.7)	21(23.3)	63(70.0)	27(30.0)	36(40.0)	46(51.1)	44(48.9)
APE1$^+$/P53$^+$	20(33.3)[a]	26(66.7)[a]	20(43.5)[a]	26(66.5)[a]	14(30.4)[bc]	18(39.1)[bc]	14(28.3)[a]

a:$P<0.01$,与其他 3 组比较;b:$P<0.01$,与 APE1$^-$/P53$^-$、APE1$^-$/P53$^+$组比较;c:$P<0.05$,与 APE1$^+$/P53$^-$组比较

P53$^+$表达患者临床分期以Ⅲ+Ⅳ为主,中、高危患者比例高,临床预后较其他 3 组患者差。178 例临床入组患者中经正规方案化疗后总有效率为 62.9%,其中 APE1$^-$/P53$^-$和 APE1$^-$/P53$^+$ 2 组患者有效率无显著差异($P>0.05$),但分别与 APE1$^+$/P53$^-$组有效率比较差异显著($P<0.05$),而与 APE1$^+$/P53$^+$组比较存在非常显著的差异($P<0.01$);APE1$^+$/P53$^-$组有效率与 APE1$^+$/P53$^+$组比较差异显著($P<0.05$,表 3)。1、3、5 年总生存率分别为 74.6%、60.5%、40.2%;各亚组分析:APE1$^+$组与 APE1$^-$组、APE1$^+$/P53$^+$组与其他 3 组比较生存率差异显著($P<0.05$,$P<0.01$,图 3),中位生存期 28 个月(12~89 个月)。1、3、5 年的无病生存率分别为 59.6%、44.3%、29.1%。



A:APE1 表达与患者生存的关系;B:APE1、P53 联合表达与患者生存的关系

图 3　PTCLs APE1 及 APE1、P53 联合表达与患者生存的关系

以 PTCLs 患者 3 年生存为观察点,分析 APE1 和 P53 联合表达各组生存情况,其中 APE1$^-$/P53$^-$和 APE1$^-$/P53$^+$ 2 组患者 3 年生存率无显著差异($P>0.05$),但分别与 APE1$^+$/P53$^-$组生存率比较差异显著($P<0.05$),而与 APE1$^+$/P53$^+$组比较存在非常显著的差异($P<0.01$);APE1$^+$/P53$^-$组生存率与 APE1$^+$/P53$^+$组比较差异显著($P<0.05$)。APE1$^-$/P53$^-$、APE1$^-$/P53$^+$和 APE1$^+$/P53$^-$ 3 组患者 DFS 无显著差异($P>0.05$),但与 APE1$^+$/P53$^+$组比较存在非常显著的差异($P<0.01$,表 3)。

2.3　PTCLs 患者 APE1 和 P53 联合表达与预后分析

单因素生存分析结果显示:年龄≥60 岁、体能状况(KPS)评分>1 分、乳酸脱氢酶(LDH)>正常、国际预后指数(IPI)评分>1 分、临床分期为Ⅲ/Ⅳ、有结外侵犯、瘤细胞 APE1 及 P53 表达为(+)、APE1$^+$/P53$^-$和 APE1$^+$/P53$^+$联合表达的患者预后不良($P<0.05$)。多因素生存分析结果显示:IPI>1 分、APE1/P53 联合表达均为阳性(APE1$^+$/P53$^+$)是本组病例的独立预后因素($P<0.01$,表 4)。

表 4　COX 模型多因素生存分析

因数	赋值标准	相对危险度	*P* 值
年龄	≥60 岁 *vs* <60 岁	1.24	0.070
KPS 评分	>1 分 *vs* 0 分	0.91	0.160
LDH	升高 *vs* 正常	0.89	0.130
临床分期	Ⅲ/Ⅳ *vs* Ⅰ/Ⅱ	1.21	0.100
结外侵犯	有 *vs* 无	1.38	0.190
IPI	>1 分 *vs* 0 分	2.51	0.008
APE1	表达阳性 *vs* 表达阴性	1.78	0.080
P53	表达阳性 *vs* 表达阴性	0.92	0.250
P53、APE1 联合表达	P53$^+$/APE1$^+$ *vs* 其他组[a]	3.06	0.005

a:P53$^+$/APE1$^-$、P53$^-$/APE1$^+$、P53$^-$/APE1$^-$组

3　讨论

PTCLs 系胸腺后细胞来源,在西方国家其发生率占非霍奇金淋巴瘤的 12%~15%,但在我国发病率稍高,目前对于 PTCLs 的治疗尚无统一的标准,参照 B 细胞淋巴瘤的化疗方案,虽然不同 PTCLs 亚型治疗方案有所不同,但 5 年生存率差别不大(约 30%)[2]。近来更加重视 PTCLs 的分子生物学与临床病理、疗效和预后关系的研究,特别是分子靶向及免疫治疗方法的突现,为临床进一步提高 PTCLs 患者的治愈率及延长总生存时间(OS)、无病生存时间带来了新的希望。APE1 在体内是一种广泛表达的基因,它是一个 DNA 碱基切除修复(BER)途径的关键限速酶,通过 Mg^{2+} 依赖的核酸内切酶和 3'-磷酸二酯酶活性,是细胞放射性损伤和基因毒性药物如烷化剂致伤的重要修复因子;此外,APE1 还具

有氧化还原功能,故又称为氧化还原因子(Ref-1);APE1通过氧化还原机制刺激AP-1的DNA结合活性,以及其他很多氧化还原敏感的细胞转录因子,如P53、NF-κB、HIF-1、Egr-1、c-Myb和Pax-8等,进而参与和调节多种关键的细胞反应,包括细胞生长和分化、细胞周期凋亡,以及肿瘤放化疗敏感性。在不同组织细胞中表达模式决定其功能,APE1在多数正常组织细胞中以核表达为主,而恶性肿瘤细胞包括淋巴瘤细胞以核/浆共表达为主,PTCLs中ATL、TCL-U的APE1表达阳性率最高(约90%),显著高于NK/TL、CTCL和ALCL患者;而P53表达阳性率除CTCL外其余各亚型无显著差异;野生型P53(wtP53)基因在多种细胞损伤应缴反应中通过引起细胞周期阻滞和细胞凋亡来维持基因组的稳定性,但抑癌基因P53的突变(突变型P53,mtP53)可见于50%以上的人类肿瘤中,然而不同肿瘤如乳腺癌、结肠癌、肺癌等P53基因突变率并不一致,P53基因发生突变后其P53产物则丧失了诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡的能力,也增加了肿瘤细胞对化疗药物和放疗的耐药性和抵抗性。国内研究表明T细胞淋巴瘤患者P53基因突变率约40%[3,4],而在日本和印度尼西亚约为60%[5,6],本研究与国内多家研究报道相一致。弥漫性大B细胞淋巴瘤P53基因突变与肿瘤进展、预后不良和对化疗药物抵抗有关[7],而P53基因突变与PTCLs患者的生存时间及预后关系结论并不一致[8,9],但我们研究结果表明PTCLs P53过表达与患者的生存时间及预后无明显相关性,与近来韩国作者报道的结果基本一致[9];PTCLs患者APE1表达与P53表达呈显著正相关,通过单因素生存分析结果显示PTCLs患者瘤细胞APE1及P53表达为阳性的患者预后不良。

我们前期研究发现在NK/T淋巴瘤APE1表达与其恶性程度、疗效、预后相关[10];本研究进一步将APE1与P53基因联合表达情况进行分析,发现两者表达呈明显正相关。$APE1^+/P53^+$表达组患者临床分期以Ⅲ/Ⅳ为主,中高危患者比例高,推测其临床预后较其他3组患者差。$APE1^+/P53^-$组患者有效率低于$APE1^-/P53^-$和$APE1^-/P53^+$ 2组患者,与之比较,$APE1^+/P53^+$表达组患者有效率和无疾病生存率最低;多因素生存分析结果显示:IPI、APE1/P53联合均阳性表达是本组病例的独立预后因素($P<0.05$)。

APE1表达水平与P53诱导凋亡密切相关,Jayaraman等[11]证实P53和APE共同转染后,高表达的APE能增强具有促凋亡活性的细胞周期素G、P21、凋亡相关基因Bax等P53依赖基因的表达,增强P53诱导凋亡。APE1表达下调则引起P53诱导的P21 mRNA和蛋白表达减少,削弱P53激活P21和Bax启动子能力。APE1是一种新的非共价键的P53激活剂,可通过氧化还原依赖和不依赖的方式激活P53和DNA连接。早期的研究已证明APE1可通过氧化还原活性还原P53蛋白DNA结合域的二硫键,从而激活P53的DNA序列特异性连接[12],此外亦可通过非氧化还原依赖的机制激活P53;APE1对wtP53具有激活作用,但是否能同样激活mtP53有待研究。通过本研究结果可以推测APE1与mtP53表达可能具有协同作用,致使$APE1^+/P53^+$表达组患者恶性程度高、化疗疗效差、生存时间短、预后差的临床结果。

参考文献:

[1] Fishel M L, Kelley M R. The DNA base excision repair protein Ape1/Ref-1 as a therapeutic and chemopreventive target[J]. Mol Aspects Med, 2007, 28(3-4): 375-395.

[2] Savage K J. Peripheral T-cell lymphomas[J]. Blood Rev, 2007, 21(4): 201-216.

[3] Li T, Hongyo T, Syaifudin M, *et al*. Mutations of the p53 gene in nasal NK/T-cell lymphoma[J]. Lab Invest, 2000, 80(4): 493-499.

[4] Hoshida Y, Hongyo T, Jia X, *et al*. Analysis of p53, K-ras, c-kit, and beta-catenin gene mutations in sinonasal NK/T cell lymphoma in northeast district of China[J]. Cancer Sci, 2003, 94(3): 297-301.

[5] Hongyo T, Hoshida T, Nakatsuka S, *et al*. p53, K-ras, c-kit, and beta-catenin gene mutations in sinonasal NK/T-cell lymphoma in Korea and Japan[J]. Oncol Rep, 2005, 13(2): 265-271.

[6] Kurniawan AN, Hongyo T, Hardjolukito E R, *et al*. Gene mutation analysis of sinonasal lymphomas in Indonesia[J]. Oncol Rep, 2006, 15(5): 1257-1263.

[7] Sohn S K, Jung J T, Kim D H, *et al*. Prognostic significance of bcl-2, bax, and p53 expression in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Am J Hematol, 2003, 73(2): 101-107.

[8] Pescarmona E, Pignoloni P, Puopolo M, *et al*. p53 over-expression identifies a subset of nodal peripheral T-cell lymphomas with a distinctive biological profile and poor clinical outcome[J]. J Pathol, 2001, 195(3): 361-366.

[9] Jung J T, Kim D H, Kwak E K, *et al*. Clinical role of Bcl-2, Bax, or p53 overexpression in peripheral T-cell lymphomas[J]. Ann Hematol, 2006, 85(9): 575-581.

[10] 谢家印, 仲召阳, 李增鹏, 等. APE1在鼻腔NK/T细胞淋巴瘤中的表达及其意义[J]. 解放军医学杂志, 2005, 30(12): 1105-1107.

[11] Jayaraman L, Murthy K G, Zhu C, *et al*. Identification of redox/repair protein Ref-1 as a potent activator of p53[J]. Genes Dev, 1997, 11(5): 558-570.

[12] Hanson S, Kim E, Deppert W. Redox factor 1 (Ref-1) enhances specific DNA binding of p53 by promoting p53 tetramerization[J]. Oncogene, 2005, 24(9): 1641-1647.

(编辑 邓强庭)