

# Livin 及 Caspase-3 在眼附属器淋巴组织增生病变中的表达

鲁军霞, 林红, 王芬, 林静, 张丽娜, 赵桂秋

基金项目: 山东省优秀中青年科学家科研奖励基金项目 (No. BS2013YY051)

作者单位: (266003) 中国山东省青岛市, 青岛大学附属医院眼科  
作者简介: 鲁军霞, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼眶疾病、眼病理。

通讯作者: 林红, 医学硕士, 主任医师, 教授, 研究方向: 眼眶疾病、眼病理. lh-qd@126.com

收稿日期: 2015-08-13 修回日期: 2015-11-18

## Expression of Livin and Caspase - 3 in ocular adnexal lymphoproliferative lesions

Jun-Xia Lu, Hong Lin, Fen Wang, Jing Lin, Li-Na Zhang, Gui-Qiu Zhao

Foundation item: Research Award Foundation for Outstanding Young Scientists of Shandong Province (No. BS2013YY051)

Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Hong Lin. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China. lh-qd@126.com

Received: 2015-08-13 Accepted: 2015-11-18

## Abstract

• AIM: To investigate the expression of Livin and Caspase-3 proteins in ocular adnexal lymphoproliferative lesions and its clinical significance.

• METHODS: Patients suffering from B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) ( $n = 40$ ) and reactive lymphoid tissue hyperplasia (RLH) ( $n = 10$ ) of ocular adnexal from June 1995 to June 2015 in Qingdao Affiliated Hospital were observed and the 50 paraffin sections were collected. RLH sections were selected to the control group. The patients' age, gender, pathogenic site and pathological types were selected as the classification criteria. The expression of Livin and Caspase - 3 proteins were detected by immunohistochemistry and the positive expression rate between lymphomas and RLH was compared. Spearman rank correlation was used to estimate the relation between Livin and Caspase-3 in ocular adnexal lymphoma.

• RESULTS: The expression of Caspase-3 in B-cell NHL was lower than that in lymphadenitis ( $P < 0.05$ ). While the expression of Livin in NHL was higher ( $P < 0.05$ ). The

two proteins had no relation with the age, pathogenic site or gender. But they were related to pathologic type. Livin was highly increased in plasmacytoma (PL) and diffused large B-cell lymphoma (DLBCL) compared with mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma ( $P < 0.05$ ). While Caspase-3 in PL and DLBCL were lower than that in MALT lymphoma ( $P < 0.05$ ). There was a negative correlation between Livin and Caspase-3 in MALT ( $r = -0.491, \chi^2 = 7.519, P < 0.05$ ).

• CONCLUSION: Over expression of Livin and low expression of Caspase-3 may play a significant role in the occurrence, development and different pathologic type of ocular lymphoma. The expression of Livin and Caspase-3 combined with each other in NHL. Combined examination of two proteins may be a valuable marker to predict the presence and differentiate the pathologic type of ocular adnexal lymphomas.

• KEYWORDS: Livin; Caspase - 3; ocular lymphoma; reactive lymphoid tissue hyperplasia

Citation: Lu JX, Lin H, Wang F, et al. Expression of Livin and Caspase - 3 in ocular adnexal lymphoproliferative lesions. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(12):2055-2059

## 摘要

目的: 探讨眼附属器淋巴组织增生性病变组织中 Livin 和 Caspase-3 的表达情况及临床意义。

方法: 收集 1995-06/2015-06 青岛大学附属医院眼科病理室石蜡包埋标本, 采用免疫组化法检测 40 例眼部 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL)、10 例反应性淋巴组织增生组织中 Livin 和 Caspase-3 的表达情况, 以患者的年龄、性别、发病部位、病理类型分级作为眼附属器淋巴瘤的分类标准。

结果: Livin 及 Caspase-3 的表达与年龄、性别及发病部位无关, 而与病理分级有关, Livin 在淋巴瘤中的表达率显著高于反应性淋巴组织增生组织 ( $P < 0.05$ ), 且随着病理分级恶性程度的增加其表达逐渐上升 ( $P < 0.05$ ); Caspase-3 在淋巴瘤中的表达率则显著低于反应性淋巴组织增生 ( $P < 0.05$ ), 且随病理分级的增加其表达逐渐降低 ( $P < 0.05$ )。在 NHL 中, Livin 和 Caspase-3 两者的表达呈负相关 ( $r = -0.491, \chi^2 = 7.519, P < 0.05$ )。

结论: 过量的 Livin 表达及 Caspase-3 的低表达可能与眼部淋巴瘤的发生有关, 且在 NHL 中两者表现为负相关, 联

合检测两种蛋白对眼部 B 细胞淋巴瘤的临床表现及病理分型有重要意义。

**关键词:** Livin; Caspase-3; 眼部淋巴瘤; 反应性淋巴组织增生

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.12.08

**引用:** 鲁军霞,林红,王芬,等. Livin 及 Caspase-3 在眼附属器淋巴组织增生病变中的表达. 国际眼科杂志 2015;15(12):2055-2059

## 0 引言

眼附属器淋巴组织增生性病变包括反应性淋巴组织增生、非典型淋巴组织增生及淋巴瘤,可发生于眼眶、眼睑、结膜、泪腺、眼外肌等部位<sup>[1]</sup>。眼附属器淋巴瘤组织学来源多为 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)<sup>[2]</sup>,近年来其发病率呈上升趋势,严重影响患者的生存及视觉质量<sup>[3]</sup>。研究表明,淋巴瘤的产生原因可能与鹦鹉热衣原体<sup>[4]</sup>及幽门螺旋杆菌感染<sup>[5]</sup>等有关,但确切的发病机制仍不清楚。肿瘤发生的基本原因包括细胞凋亡抑制、肿瘤细胞增殖、侵袭性增加、细胞黏附性的扰动、促血管生成、免疫监视受抑等。Caspase-3 是胱氨酸蛋白酶(the cysteine aspartyl-specific proteases, Caspases)中的重要一员,被激活后可水解大量蛋白底物,导致细胞凋亡,且 Caspases 的活性受到凋亡抑制蛋白家族(the inhibitors of apoptosis proteins, IAPs)的抑制, Livin 是 IAPs 中的一员,在多数人类肿瘤中表达增高且与肿瘤的发生及进展有关<sup>[6-7]</sup>。目前国内外已有较多肿瘤组织中关于 Livin 与 Caspase-3 的表达及相关性的报道, Livin 的过表达使 Caspase-3 的表达下调,从而抑制细胞凋亡,出现异常的细胞增殖,最终导致肿瘤的发生,但在眼部淋巴瘤中的研究未见报道。本研究采用免疫组织化学染色检测 Livin 及 Caspase-3 在淋巴瘤组织中的表达,并探讨两者在淋巴瘤中的发生、发展中的作用及意义。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

**1.1.1 材料来源** 收集青岛大学附属医院眼科病理室 1995-06/2015-06 手术切除并确诊的眼附属器 B 细胞 NHL 病理标本 40 例,其中结外边缘区黏膜相关组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 25 例,浆细胞瘤(plasmacytoma, PL) 8 例,弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 7 例。同时取 10 例淋巴组织增生良性病变标本作对照。所取标本均保存良好。患者年龄 22~79(平均 56.6±17.1)岁;男 24 例,女 16 例;按肿瘤部位分类:原发眼睑 12 例,眼眶 23 例,结膜 5 例。

**1.1.2 主要实验试剂** 兔抗人 Livin 多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司),兔抗人 Caspase-3 多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司),SP 试剂盒、DAB 显色试剂盒(北京中杉金桥有限责任公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 切片制备** 所有标本离体后均经 4% 中性甲醛固定

48h,流水冲洗 2h,依次经过 55%、65%、75%、85%、95%、95%、100% 乙醇各 1h 梯度脱水,二甲苯 20min 透明化,60℃ 硬蜡浸蜡 5h 后包埋, Lasic 轮式切片机连续切片,每张切片厚 3μm,42℃ 水浴展开切片,并将切片捞于黏附载玻片上,60℃ 温箱烤片、过夜。

**1.2.2 HE 染色及免疫组织化学切片** 切片均做常规 HE 染色,本实验采用兔抗人 Livin 多克隆抗体、兔抗人 Caspase-3 多克隆抗体,SP 法鼠抗兔检测试剂盒 PV-9000。切片按说明经过夜烤片、脱蜡复水、柠檬酸高压抗原修复、双氧水灭内源性过氧化物酶、滴加一抗,37℃ 孵育 2h、滴加 PV-9000 试剂、DAB 显色、封片。以 PBS 代替一抗作为阴性对照。显微镜下观察和照相。

**1.2.3 结果判断** 结果以细胞质或细胞核中出现淡黄至棕黄色细颗粒状着色为阳性, Livin 可在细胞浆表达,也可在细胞核表达, Caspase-3 则主要在细胞浆表达。免疫组织化学染色结果根据半定量积分法进行判断,除外非特异性染色情况,按组织切片染色强度予以评分,0 分无明显着色,1 分浅黄色,2 分棕黄色,3 分棕褐色;再根据组织切片中阳性表达细胞所占百分比进行评分,每张切片×400 镜下随机选择 5 个视野,计算阳性表达细胞所占比例,0 分为阴性,1 分为阳性表达细胞≤10%,2 分为 11%~50%,3 分为 51%~75%,4 分为>75%,染色强度×阳性细胞数≥2 分为最终表达阳性。

**统计学分析:**采用 SPSS 17.0 统计分析系统,各组间 Livin 及 Caspase-3 表达情况的比较采用 Fisher 确切概率法, Livin 及 Caspase-3 的相互关系采用 Spearman 等级相关分析。检验水准设为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 Livin 在不同眼部淋巴组织病变中的表达情况** Livin 在反应性淋巴组织增生、MALT、PL 及 DLBCL 中的阳性表达率分别为 20.0%、64.0%、87.5%、100%,差异有统计学意义( $\chi^2=13.47, P=0.002$ ,表 1),且随着病理分级恶性程度的增高,其表达率呈上升趋势;在年龄<60 岁和≥60 岁的淋巴瘤患者中,其阳性表达率分别为 71.4% 和 78.9%,两者间差异无统计学意义( $\chi^2=0.033, P=0.855$ ,表 2);在男性和女性中的阳性表达率分别为 79.2% 和 68.8%,两者差异无统计学意义( $\chi^2=0.139, P=0.709$ ,表 2);发生于眼睑、眼眶及结膜的 Livin 阳性表达率分别为 60%、80%、80%,三者差异无统计学意义( $\chi^2=1.672, P=0.510$ ,表 2),表明 Livin 与年龄、性别及发病部位均无关,与病理分级有关(表 2);在淋巴瘤中, Livin 阳性表达于肿瘤细胞的胞浆及胞核中(图 1~3),而浸润于肿瘤组织中的正常淋巴细胞多为阴性;在反应性淋巴组织增生中, Livin 阳性表达于生发中心内淋巴细胞的细胞浆及细胞核中(图 4)。 Livin 在反应性淋巴组织增生及淋巴瘤中的表达率分别为 20.0%、75.0%,差异有统计学意义( $\chi^2=8.25, P<0.05$ )。

**2.2 Caspase-3 在不同眼部淋巴组织病变中的表达情况** Caspase-3 在反应性淋巴组织增生、MALT、PL 及 DLBCL 中的阳性表达率分别为 90.0%、56.0%、37.5%、28.6%,差异有统计学意义( $\chi^2=7.923, P=0.048$ ,表 1),

表1 眼附属器淋巴组织病变各病理分型中 Livin 和 Caspase-3 的表达 例(%)

病理分类	例数	Livin		Caspase-3	
		+	-	+	-
反应性淋巴组织增生	10	2(20.0)	8(80.0)	9(90.0)	1(10.0)
MALT	25	16(64.0)	9(36.0)	14(56.0)	11(44.0)
PL	8	7(87.5)	1(12.5)	3(37.5)	5(62.5)
DLBCL	7	7(100)	0	2(28.6)	5(71.4)
$\chi^2$		13.472		7.923	
<i>P</i>		0.002		0.048	

表2 Livin 及 Caspase-3 的表达与年龄、性别及发病部位的关系 例(%)

临床资料	例数	Livin				Caspase-3			
		+	-	$\chi^2$	<i>P</i>	+	-	$\chi^2$	<i>P</i>
年龄				0.033	0.855			1.568	0.210
<60岁	21	15(71.4)	6(28.6)			8(38.1)	13(61.9)		
≥60岁	19	15(78.9)	4(21.1)			11(57.9)	8(42.1)		
性别				0.139	0.709			0.067	0.796
男	24	19(79.2)	5(20.8)			11(45.8)	13(54.2)		
女	16	11(68.8)	5(31.2)			8(50.0)	8(50.0)		
发病部位				1.672	0.510			0.633	0.815
眼睑	10	6(60.0)	4(40.0)			4(40.0)	6(60.0)		
眼眶	25	20(80.0)	5(20.0)			13(52.0)	12(48.0)		
结膜	5	4(80.0)	1(20.0)			2(40.0)	3(60.0)		

且随着病理分级恶性程度的增高,其表达率呈下降趋势;在年龄<60岁和≥60岁的淋巴瘤患者中,其阳性表达率分别为38.1%和57.9%,两者间差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.568, P = 0.210$ ,表2);在男性和女性中的阳性表达率分别为45.8%和50.0%,两者差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.067, P = 0.796$ ,表2);发生于眼睑、眼眶及结膜的Caspase-3阳性表达率分别为40%、52%、40%,三者差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.633, P = 0.815$ ,表2),表明Caspase-3与年龄、性别及发病部位无关,与病理分级有关(表2);在淋巴瘤中,Caspase-3阳性表达于浸润于肿瘤组织中的正常淋巴细胞中,而肿瘤细胞中的阳性表达较少(图5~7);在反应性淋巴组织增生中,Caspase-3阳性表达于生发中心以外的淋巴细胞的细胞浆及细胞核中(图8)。Caspase-3在反应性淋巴组织增生及淋巴瘤中的表达率分别为90.0%、47.50%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.27, P < 0.05$ )。

**2.3 Livin 与 Caspase-3 在淋巴瘤中的相关性分析** 本实验研究发现,在19例Livin蛋白阳性表达的淋巴瘤中,Caspase-3的阳性表达率为52.6%(10/19);21例Livin蛋白阴性表达的淋巴瘤中,Caspase-3的阳性表达率为95.2%(20/21),Spearman相关分析表明二者呈显著负相关( $r = -0.491, \chi^2 = 7.519, P = 0.006$ ,表3)。

### 3 讨论

眼附属器淋巴瘤是眼部最常见的恶性肿瘤之一,大多数是低分化、B细胞源性的非霍奇金淋巴瘤(NHL)<sup>[8-9]</sup>,该类肿瘤可表现为单发、局限性病灶,也可表现为多发病灶。病灶播散可累及周围的淋巴结及结外其他部位。据报道,其10a内的死亡率达5%~10%<sup>[10]</sup>。MALT淋巴瘤

表3 眼附属器 B 细胞淋巴瘤中 Livin 与 Caspase-3 表达的相关性分析 例

Caspase-3	Livin		$\chi^2$	<i>r</i>	<i>P</i>
	+	-			
+	10	20	7.519	-0.491	0.006
-	9	1			

是最常见的眼眶淋巴瘤,且预后相对较好<sup>[11]</sup>。其次是浆细胞淋巴瘤及弥漫大B细胞淋巴瘤,后两者的恶性程度依次增加,其淋巴结外转移率及死亡率依次递增,预后也相对较差<sup>[12]</sup>。目前关于淋巴瘤的发病机制仍不清楚,细胞凋亡的调控异常可能是肿瘤发生的重要基础。因此,从诱导细胞凋亡机制出发研究淋巴瘤,对于了解淋巴瘤的发生、发展及防治具有重要的意义。

Livin 是一类内源性细胞凋亡抑制蛋白,含有 $\alpha$ 和 $\beta$ 两个亚基,主要通过与其胱氨酸蛋白水解酶结合,抑制Caspase-3/-7和Caspase-9的活性,阻断凋亡受体及以线粒体为基础的凋亡途径而发挥作用。Kasof等<sup>[13]</sup>首次报道了该因子。研究发现,Livin在胚胎组织及几乎所有人类实体肿瘤中表达呈不同程度的升高<sup>[14-15]</sup>,说明其与生长发育及肿瘤生成有关。Kalungi等<sup>[16]</sup>对Burkitt淋巴瘤与反应性淋巴组织增生的研究结果显示,Livin在二者中的表达无差异。Tanhaei等<sup>[17]</sup>研究表明Livin可作为鉴别霍奇金淋巴瘤与非霍奇金淋巴瘤(尤其是弥漫性大B细胞淋巴瘤)的重要生物标记。Gao等<sup>[18]</sup>的研究表明Livin mRNA及蛋白质在非霍奇金淋巴瘤患者淋巴结中的表达显著高于反应性淋巴组织增生患者淋巴结中的表达。本



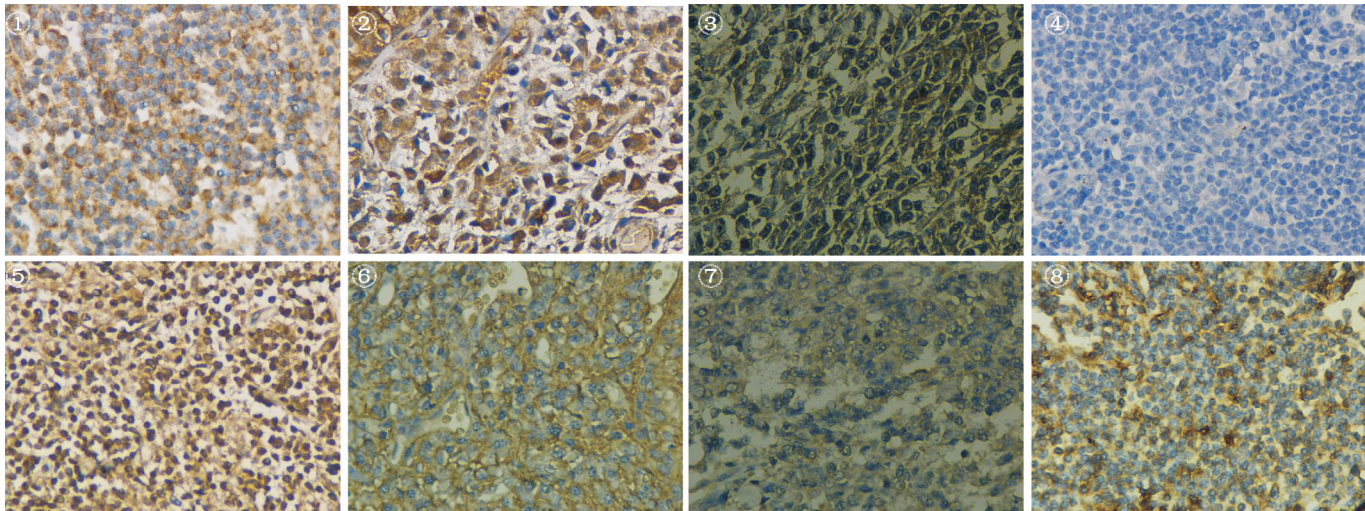


图1 Livin在MALT淋巴瘤中的表达(SP×400)。

图2 Livin在PL中的表达(SP×400)。

图3 Livin在DLBCL中的表达(SP×400)。

图4 Livin在反应性淋巴组织增生中的表达(SP×400)。

图5 Caspase-3在MALT淋巴瘤中的表达(SP×400)。

图6 Caspase-3在PL中的表达(SP×400)。

图7 Caspase-3在DLBCL中的表达(SP×400)。

图8 Caspase-3在反应性淋巴组织增生中的表达(SP×400)。

研究结果显示,Livin在淋巴瘤中的阳性表达率高于反应性淋巴组织增生( $P<0.05$ ),与上述研究结果具有相似性。提示Livin可能扰乱了细胞的生长和凋亡,使细胞脱离正常的生长监控而出现过度增殖。而且Livin在DLBCL中高表达(100%),显著高于PL(87.5%)及MALT淋巴瘤(64%),差异有显著统计学意义,提示Livin的表达可能与肿瘤的分级有关,该因子与肿瘤的恶性程度及预后相关。刘淑君等<sup>[19]</sup>对后发性白内障动物模型的研究中发现,Livin在术后白内障中的表达呈现一定的规律,提示Livin与后发性白内障的形成有一定关系;另外,在视网膜母细胞瘤中,Zhang等<sup>[20]</sup>采用免疫组织化学方法检测结果显示,Livin在肿瘤组织内的表达也显著高于正常视网膜组织,提示Livin在眼部疾病的发生中有重要作用。

Caspase-3是一种半胱氨酸蛋白酶,是细胞凋亡的重要促进因子,被激活后能水解大量蛋白底物,激活其他种类的Caspases,最终导致细胞凋亡。研究表明<sup>[21]</sup>,泪腺腺样囊性癌ACC-2细胞中Caspase-3被激活后,细胞的凋亡明显增加。李晓艳等<sup>[22]</sup>研究表明在大鼠糖尿病早期视网膜神经细胞凋亡与Caspase-3的表达增强有关。本实验研究发现,Caspase-3在淋巴瘤中的阳性表达率为47.5%,明显低于反应性淋巴组织增生的90%( $P<0.05$ ),其阳性表达部位位于肿瘤组织中的正常淋巴细胞及反应性淋巴组织增生的生发中心外的淋巴细胞中,而在肿瘤细胞内不表达或低表达,且在MALT、PL及DLBCL中的阳性表达率依次为56%、37.5%、28.6%,阳性表达率差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),Caspase-3随着淋巴瘤病理恶性程度的提高表达逐渐减低,提示该因子的表达减少与淋巴瘤发生有关。且该因子表达的减低使正常细胞凋亡减少,细胞过度增殖,扰乱了细胞的生长周期,导致肿瘤的发生。

在我们的研究中,Livin和Caspase-3蛋白在不同年龄、性别及病变部位的淋巴瘤患者中的阳性表达率无统计学差异,另外,对Livin和Caspase-3的相关性分析研究表

明,两者呈显著的负相关( $r=-0.491,P=0.006$ ),提示Livin可能通过直接和/或间接抑制Caspase-3的生物学活性或阻断后者发挥作用的上下游多个位点,使细胞凋亡受阻,从而导致细胞的过度增殖。国内陈力等<sup>[23]</sup>采用慢病毒载体转染Livin高表达的食管癌Eca-109细胞株,通过靶向RNA干扰Livin基因,发现干扰组细胞内Livin表达明显降低,Caspase-3表达明显增加,提示Livin可能通过Caspase-3发挥作用。

综上所述,Livin在淋巴瘤中的表达显著高于反应性淋巴组织增生,且随着肿瘤组织的病理分级(恶性程度)的增高其表达逐渐上升,而Caspase-3则在淋巴瘤中的表达低于反应性淋巴组织增生,随病理分级的增高其表达呈下降趋势。经相关性分析检测Livin与Caspase-3表达呈显著负相关,因此我们推测Livin可能通过抑制Caspase-3活性,进而抑制细胞凋亡来参与淋巴瘤的发生及发展。联合检测两种蛋白,尤其是Livin的表达对早期诊断淋巴瘤、判断其病理分型及预后具有重要意义,且两者的联合靶向治疗有望成为NHL治疗的新靶点。关于Livin及Caspase-3在淋巴瘤中的详细作用机制尚需要进一步深入研究明确。

#### 参考文献

- 1 Nutting CM, Jenkins CD. Primary orbital lymphoma. *Hematol J* 2002;3(1):14-16
- 2 孙为荣,牛膺筠,林红,等. 眼科肿瘤学. 北京:人民卫生出版社 2004:386-390
- 3 Li EY, Yuen HK, Cheuk W. Lymphoproliferative disease of the orbit. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2015;4(2):106-111
- 4 雄炜,魏欣. 眼眶淋巴瘤患者组织标本中鸚鵡热衣原体的DNA检测. *重庆医科大学学报* 2010;35(3):415-417
- 5 Decaudin D, Ferroni A, Vincent-Salomon A, et al. Ocular adnexal lymphoma and Helicobacter pylori gastric infection. *Am J Hematol* 2010;85(9):645-649
- 6 Wang X, Xu J, Ju S, et al. Livin gene plays a role in drug resistance of colon cancer cells. *Clin Biochem* 2010;43(7-8):655-660

- 7 Xi RC, Biao WS, Gang ZZ. Significant elevation of survivin and livin expression in human colorectal cancer; inverse correlation between expression and overall survival. *Onkologie* 2011;34(8-9):428-432
- 8 Knowles DM, Jakobiec FA. Ocular adnexal lymphoid neoplasms: clinical, histopathologic, electron microscopic and immunologic characteristics. *Hum Pathol* 1982;13(2):148-162
- 9 Ferry JA, Fung CY, Zukerberg L, et al. Lymphoma of the ocular adnexa; A study of 353 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31(2):170-184
- 10 Coupland SE, Hellmich M, Auw-Haedrich C, et al. Prognostic value of cell-cycle markers in ocular adnexal lymphoma; an assessment of 230 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;42(2):130-145
- 11 Watkins LM, Carter KD, Nerad JA. Ocular adnexal lymphoma of the extraocular muscles; case series from the University of Iowa and review of the literature. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2011;27(6):471-476
- 12 徐青,高子芬,肖利华. 眼附属器淋巴组织增生性病变的临床与病理. *国外医学眼科学分册* 2004;28(4):275-279
- 13 Kasof GM, Gomes BC. Livin, a novel inhibitor of apoptosis protein family member. *J Biol Chem* 2001;276(5):3238-3346
- 14 Lee DH, Yoon TM, Kim SA, et al. Relationship between expression of Livin and the biological behavior of human oral squamous cell carcinoma. *Onco Rep* 2014;32(6):2453-2460
- 15 Yan B. Research progress on Livin protein; an inhibitor of apoptosis. *Mol Cell Biochem* 2011;357(1-2):39-45
- 16 Kalungi S, Wabinga H, Bostad L. Expression of apoptosis associated proteins Survivin, Livin and Thrombospondin-1 in Burkitt lymphoma. *APMIS* 2013;121(3):239-245
- 17 Tanhaei AP, Ziaei A, Mazrouei S, et al. Livin, a novel marker in lymphoma type distinction. *Ann Diagn Pathol* 2014;18(3):157-162
- 18 Gao JM, Wang X, Liu XQ, et al. Clinical significance of Livin expression in non-Hodgkin's lymphoma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2010;18(2):385-390
- 19 刘淑君,赵桂秋,李元彬,等. Livin 在后发性白内障动物模型中的表达. *国际眼科杂志* 2013;13(12):2373-2376
- 20 Zhang M, Shan BE, Yuan NF, et al. Effect of topotecan on retinocytoma cell apoptosis and expression of Livin and PTEN. *Chin Med J(Engl)* 2013;126(2):340-344
- 21 欧阳艳艳,姜涛,高萌,等.  $\Delta\psi_m$  和 Caspase 3 在  $As_2O_3$  诱导腺样囊性癌 ACC-2 细胞凋亡过程中的作用. *国际眼科杂志* 2014;14(2):232-235
- 22 李晓艳,张卯年,皮裕琍,等. 糖尿病早期大鼠视网膜神经细胞凋亡与 caspase-3 表达的关系. *国际眼科杂志* 2010;10(5):847-849
- 23 陈力,李凡,任国胜. 靶向 Livin 的 RNA 干扰对食管癌 Eca-109 细胞凋亡相关蛋白 Caspase-3 和 Caspase-9 表达的影响. *重庆医科大学学报* 2011;36(3):298-302