

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.26.021

APE1 免疫组化表达与恶性肿瘤相关性的 Meta 分析*

何乐¹, 刘勇², 张诗珩¹, 罗皓¹, 彭宇¹, 李梦侠¹, 戴楠¹, 单锦露¹, 王东^{1△}

(1. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心, 重庆 400042; 2. 四川省遂宁中心医院 ICU 629000)

[摘要] **目的** 通过 Meta 分析系统评价肿瘤组织中脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶 1 (APE1) 的免疫组化表达, 进一步探讨其与恶性肿瘤的关系及临床意义。**方法** 检索 PubMed、EMBASE、中国期刊全文数据库、万方数据库, 检索时间为建库至 2015 年 2 月, 使用 stata13.0 软件对符合纳入标准的研究结果进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 36 篇文献, 包括 3 374 例患者和 521 例正常对照。Meta 分析显示, 与正常组织相比, 肿瘤组织中 APE1 出现胞浆异位表达 ($OR=17.82$); 而且, APE1 表达不论是阳性细胞数量, 还是表达水平均显著高于正常对照组 ($OR=37.56, OR=47.56$)。APE1 的异位表达主要在卵巢上皮癌、胰腺癌、大肠癌、膀胱移行细胞癌和肺癌; APE1 阳性表达增高主要在肝癌、胰腺癌、膀胱移行细胞癌、外周 T 细胞淋巴瘤和非小细胞肺癌。APE1 在淋巴结转移肿瘤组的阳性表达高于未转移组 ($OR=4.10$); APE1 高表达的肿瘤患者, 其化疗敏感性较低表达患者差 ($OR=6.45$)。**结论** APE1 的异位表达和 (或) 表达量增加与多种恶性肿瘤的发生、发展及预后具有显著的相关性。APE1 可能是肿瘤诊断及预后的潜在标志物。

[关键词] 脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶 1; 恶性肿瘤; 免疫组化

[中图分类号] R73 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)26-3664-05

Meta-analysis on association between immunohistochemical expression of APE1 and malignant tumors*

He Le¹, Liu Yong², Zhang Shiheng¹, Luo Hao¹, Peng Yu¹, Li Mengxia¹, Dai Nan¹, Shan Jinlu¹, Wang Dong^{1△}

(1. Tumor Center, Daping Hospital, Research Institute of Field Surgery, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China; 2. ICU, Suining Municipal Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze and evaluate the immunohistochemical expression of apurinic/aprimidinic endonuclease 1 (APE1) and to further investigate its association with malignant tumors through meta-analysis. **Methods** According to selection criteria, all articles were systematically retrieved from the PubMed, EMBASE, CNKI and Wanfang data databases from their establishment to Feb. 2015. The research results conformed to the included standards were performed the statistical analysis by the Stata 13.0 software. **Results** A total of 36 eligible literatures involving 3 374 patients and 521 normal controls were included. The meta analysis revealed that APE1 showed a translocation expression in cancer tissue compared with the normal tissue ($OR=17.82$), furthermore, both the positive cells number and the expression level of APE1 in cancer tissue were significantly higher than those in the control group ($OR=37.56, OR=47.56$). The ectopic expression of APE1 was predominantly found in epithelial ovarian cancer, pancreatic carcinoma, colorectal tumor, bladder transitional cell carcinoma and lung cancer; the positive expression increase of APE1 was mainly in hepatocellular carcinoma, pancreatic cancer, bladder transitional cell carcinoma, peripheral T cell lymphoma and non-small cell lung cancer. The analysis suggested that the expression in the lymph nodes metastasis tumor group was higher than that in the non-lymph nodes metastasis tumor group ($OR=4.10$). Besides, the chemotherapeutical sensitivity in the patients with high APE1 expression was poorer than that in the patients with low APE1 expression ($OR=6.45$). **Conclusion** The APE1 ectopic expression and/or expression increase have significant correlation with the occurrence, progression and prognosis of multiple tumors. APE1 may be a potential marker for the diagnosis and prognosis of tumors.

[Key words] apurinic/aprimidinic endonuclease 1; malignant tumor; immunohistochemistry

脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶 1 (apurinic/aprimidinic endonuclease 1, APE1) 是一种在生物体内广泛表达的多功能蛋白质, 主要作为 AP 内切酶参与碱基切除修复 (base excision repair, BER) 途径, 同时也是多种转录因子的氧化还原调节器, 因此, APE1 又被称为氧化还原因子 1 (redox factor-1), 即 Ref-1^[1-2]。APE1 在多个细胞生物学过程中发挥重要作用, 与肿瘤细胞的增殖、凋亡及化疗敏感性相关^[3]。研究表明, 作为经典的核蛋白, APE1 在肿瘤组织中的表达模式与正常组织有很大区别, 其亚细胞定位和表达量的改变可能对肿瘤的早期诊断和预后预测有重要意义^[4]。故本研究采用 Meta 分析的方法,

对国内外相关研究结果进行分析, 揭示肿瘤组织中 APE1 表达规律, 探索其与恶性肿瘤的关系。

1 资料与方法

1.1 文献来源 检索 PubMed、EMBASE、中国期刊全文数据库、万方数据库, 检索时间均从建库至 2015 年 2 月。

1.2 检索策略 中英文检索词: 脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶 1 (APE1, APE1/Ref-1, HAP1)、氧化还原因子 1 (Ref-1)、肿瘤 (tumor, neoplasms)、癌 (cancer, carcinoma)、免疫组化 (immunohistochemistry, immunohistochemical)。并从相关文献的参考文献中查找有可能符合纳入标准的文献。

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81171904)。作者简介: 何乐 (1988—), 硕士, 主要从事肿瘤早期诊断与基因损伤修复研究。

△ 通讯作者, E-mail: dongwang64@hotmail.com。

1.3 文献纳入与排除标准 纳入标准:(1)公开发表的关于 APE1 与恶性肿瘤相关性的研究;(2)研究对象经病理学确诊为恶性肿瘤,并行免疫组化检测组织中 APE1 的表达;(3)可获得病例组和对照组例数,能评估出 OR 及 95%CI。排除标准:(1)综述、会议摘要等;(2)数据不完整或重复;(3)研究对象和研究主题不符。

1.4 数据采集及纳入文献质量评价 详细记录纳入文献的发表信息、肿瘤类别、病例组与对照组临床资料、检测分析方法以及结果等。根据免疫组化评价标准的不同,本研究从亚细胞定位和表达量对 APE1 表达模式进行分析,表达量进一步分为仅考虑阳性细胞数(阳性 vs. 阴性),以及阳性细胞数联合染色强度(高表达 vs. 低表达)。纳入研究的质量评估参照 NOS 文献质量评价量表,共计 9 分,总分大于或等于 5 分的研究,认为质量可靠。

1.5 统计学处理 采用 Stata 13.0 统计软件进行 Meta 分析。OR 值和 95%CI 作为效应量表示结果。采用 Q 检验和 I^2 进行异质性分析:若 $P > 0.1, I^2 \leq 50\%$,无明显异质性;反之,异质性较大;由于纳入研究临床差异较大,故均采用随机效应模型进行分析。通过漏斗图与 Egger 线性回归法检测发表偏倚, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献基本信息及质量评价 共检索出文献 217 篇,符合纳入标准的文献有 36 篇(中文 26 篇,英文 10 篇),共 3 374 例病例和 521 例对照,文献筛选流程图见图 1,纳入文献基本特征见表 1。

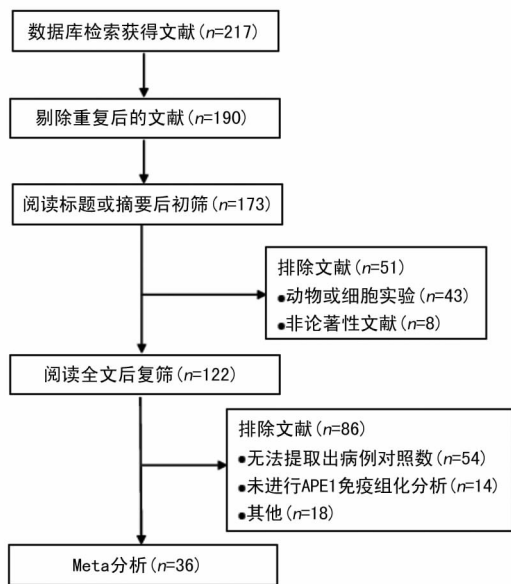


图 1 文献筛选流程图

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 APE1 在肿瘤和正常对照组织中的表达 正常组织中,APE1 主要定位于细胞核,而在肿瘤组织,APE1 出现胞浆异位表达,即胞浆表达或核浆共表达($OR = 17.82, 95\% CI$ 为 $10.60 \sim 29.96, P = 0.00; I^2 = 14.9\%, P = 0.283$),各研究间无明显异质性(图 2)。根据 OR 值不同,APE1 的异位表达主要在卵巢上皮癌($OR = 62.23$)、胰腺癌($OR = 57.61$)、大肠癌($OR = 47.59$)、膀胱移行细胞癌($OR = 29.91$)、肺癌($OR = 28.78$)。其次,肿瘤组织中 APE1 免疫组化的阳性细胞数量显著高于对照组($OR = 37.56, 95\% CI$ 为 $13.94 \sim 101.22, P = 0.00; I^2 =$

$47.7\%, P = 0.063$),各研究间存在的异质性(图 3)。根据 OR 值不同,APE1 阳性细胞数在肝癌($OR = 299.00$)、胰腺癌($OR = 186.11$)、膀胱移行细胞癌($OR = 97.94$)、外周 T 细胞淋巴瘤($OR = 90.10$)、非小细胞肺癌($OR = 40.56$)等肿瘤中明显增多。再次,APE1 在肿瘤组织中高表达,正常组织中低表达($OR = 47.56, 95\% CI$ 为 $11.46 \sim 197.43, P = 0.00; I^2 = 24.3\%, P = 0.260$),各研究间无明显异质性(图 4)。根据 OR 值不同,组织 APE1 高表达主要出现在前列腺癌($OR = 320.00$)、胰腺癌($OR = 75.00$)、骨肉瘤($OR = 52.20$)。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家	肿瘤类别	病例组/对照组(n)	研究质量
张云嵩等 ^[5] 2007	中国	非小细胞肺癌	103/36	6/9
吕嘉春等 ^[6] 2004	中国	肺癌	150/40	5/9
郑智华等 ^[7] 2008	中国	肝细胞癌	124/5	6/9
张沁宏等 ^[8] 2005	中国	肝细胞癌	103/10	6/9
李增鹏等 ^[9] 2007	中国	大肠癌	125/40	6/9
牟江洪等 ^[10] 2006	中国	大肠癌	110/40	5/9
张奎美等 ^[11] 2009	中国	卵巢上皮癌	62/20	6/9
卿毅等 ^[12] 2009	中国	宫颈癌	89/10	7/9
姜波等 ^[13] 2009	中国	膀胱移行细胞癌	55/15	6/9
杨镇洲等 ^[14] 2005	中国	多发性骨髓瘤	32/10	6/9
张颖等 ^[15] 2008	中国	卵巢上皮癌	120/10	7/9
王志新等 ^[16] 2007	中国	肾细胞癌	58/11	6/9
高扬等 ^[17] 2006	中国	胰腺癌	37/12	5/9
Kakolyris 等 ^[18] 1998	英国	乳腺癌	102/21	6/9
Song 等 ^[19] 2013	日本	食管鳞状细胞癌	67/67	6/9
Woo 等 ^[20] 2014	韩国	乳腺癌	243/30	6/9
桑崇铃等 ^[21] 2009	中国	非小细胞肺癌	88/20	6/9
周先勇等 ^[22] 2010	中国	胃癌	61/31	6/9
张沁宏等 ^[23] 2009	中国	肝细胞癌	103/10	6/9
桑崇铃等 ^[24] 2009	中国	非小细胞肺癌	197/20	6/9
谢家印等 ^[25] 2009	中国	外周 T 细胞淋巴瘤	178/20	6/9
王东等 ^[26] 2005	中国	骨肉瘤	60/10	6/9
谢家印等 ^[27] 2005	中国	鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤	64/10	6/9
Kelly 等 ^[28] 2001	美国	前列腺癌	33/33	6/9
陈连生等 ^[29] 2007	中国	非小细胞肺癌	35/68*	6/9
顾咸庆等 ^[30] 2012	中国	非小细胞肺癌	90/46*	6/9
沈春燕等 ^[31] 2011	中国	非小细胞肺癌	35/43*	5/9
Hsia 等 ^[32] 2014	中国台湾	口腔鳞状细胞癌	49/97*	5/9
Woo 等 ^[20] 2014	韩国	乳腺癌	87/152*	6/9
Kim 等 ^[33] 2012	韩国	直肠癌	67/16*	5/9
郭云娣等 ^[34] 2011	中国	胃癌	72/27*	6/9
高扬等 ^[17] 2006	中国	胰腺癌	26/11*	5/9
桑崇铃等 ^[21] 2009	中国	非小细胞肺癌	54/34*	6/9
Qing 等 ^[35] 2015	中国	胃癌	72/35*	6/9

续表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家	肿瘤类别	病例组/对照组(<i>n</i>)	研究质量
李增鹏等 ^[9] 2007	中国	大肠癌	76/49*	5/9
卿毅等 ^[12] 2009	中国	宫颈癌	34/55*	6/9
Sheng 等 ^[36] 2012	中国	卵巢上皮癌	72/48*	6/9
李增鹏等 ^[9] 2007	中国	大肠癌	82/43 Δ	5/9
姜波等 ^[13] 2009	中国	膀胱移行细胞瘤	30/25 Δ	6/9
卿毅等 ^[12] 2009	中国	宫颈癌	49/40 Δ	6/9
张沁宏等 ^[23] 2009	中国	肝细胞癌	65/38 Δ	6/9
Sheng 等 ^[36] 2012	中国	卵巢上皮癌	86/34 Δ	6/9
王忱等 ^[37] 2010	中国	非小细胞肺癌	38/20 $\#$	5/9
张颖等 ^[38] 2009	中国	卵巢上皮癌	21/57 $\#$	5/9
Wang 等 ^[39] 2009	中国	非小细胞肺癌	24/48 $\#$	6/9
Li 等 ^[40] 2014	中国	非小细胞肺癌	93/43 $\#$	5/9

* 淋巴结转移阳性 vs. 淋巴结阴性; Δ : 肿瘤晚期(III+IV) vs. 肿瘤早期(I+II); $\#$: 化疗不敏感 vs. 化疗敏感。

无明显统计学相关性。

2.2.3 APE1 在肿瘤组织中表达与临床分期的关系 APE1 异位表达与肿瘤分期($OR=2.85, 95\% CI$ 为 $0.75\sim 10.89, P=0.125; I^2=88.6\%, P=0.00$), 差异无统计学意义。因关于表达量与临床分期关系且符合纳入标准的文献较少, 故未能对其进行相关性分析。

2.2.4 APE1 在肿瘤组织中表达与化疗敏感性的关系 组织 APE1 高表达的肿瘤患者, 其化疗敏感性较低表达患者差($OR=6.45, 95\% CI$ 为 $1.47\sim 28.32, P=0.014; I^2=76.7\%, P=0.005$), 研究之间存在异质性(图 6)。因关于表达部位和阳性细胞数与化疗敏感性关系且符合纳入标准的文献较少, 故未能对其进行相关性分析。

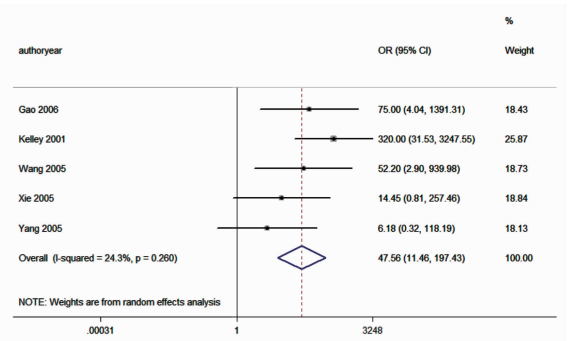


图 4 APE1 表达量在肿瘤组织和对照组中的比较 (高表达 vs. 低表达)

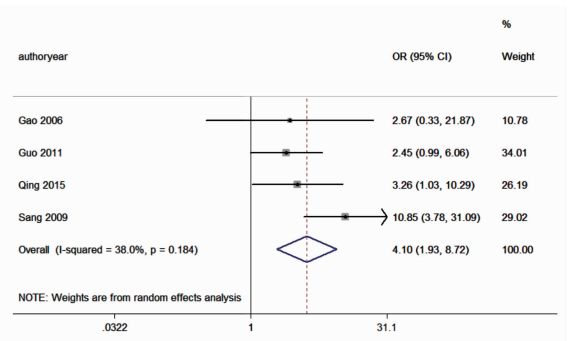


图 5 APE1 在肿瘤组织中表达量与淋巴结转移的关系 (阳性 vs. 阴性)

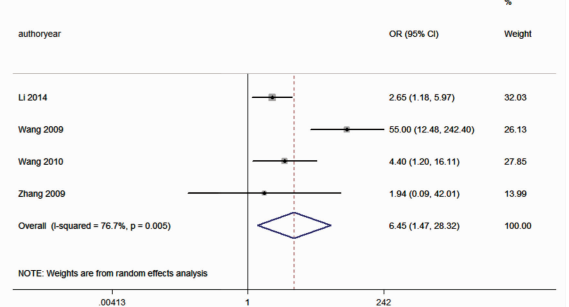


图 6 APE1 表达量与肿瘤化疗敏感性的关系 (高表达 vs. 低表达)

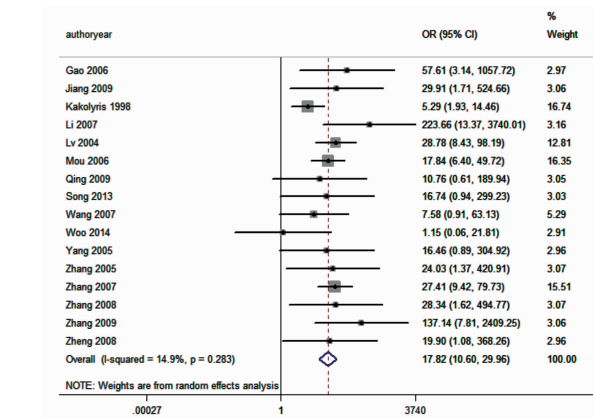


图 2 APE1 表达部位在肿瘤组织和对照组中的比较

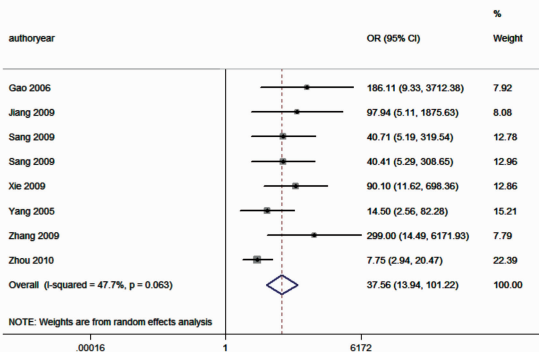


图 3 APE1 表达量在肿瘤组织与对照组中的比较 (阳性 vs. 阴性)

2.2.2 APE1 在肿瘤组织中的表达情况与淋巴结转移的关系 淋巴结转移阳性的肿瘤组织中, APE1 的阳性细胞数量高于未转移组($OR=4.10, 95\% CI$ 为 $1.93\sim 8.72, P=0.00; I^2=38.0\%, P=0.184$), 各研究间无明显异质性(图 5); 然而, APE1 的异位表达($OR=1.38, 95\% CI$ 为 $0.67\sim 2.82, P=0.382; I^2=66.2\%, P=0.019$)、高表达($OR=1.07, 95\% CI$ 为 $0.60\sim 1.92, P=0.821; I^2=64.6\%, P=0.015$)与淋巴结转移

2.3 敏感性分析 在 APE1 表达部位在肿瘤和正常组织对比、APE1 表达量在肿瘤和正常组织对比、APE1 表达量与淋巴结转移相关性, 以及 APE1 高表达与化疗敏感性相关性的 meta 分析中, 每次排除一个研究进行数据合并, 发现其 OR 值均有统计学意义, 结果比较稳定。在 APE1 表达部位与淋巴结转

移相关性、表达部位与肿瘤分期相关性的研究中,敏感性分析呈阳性表现,去掉一个 OR 值较小的研究,整体 OR 升高,结果有统计学意义,说明纳入研究结果之间差异较大,合并结果可靠性较差。

2.4 发表偏倚检验 由于纳入的文献数较少,故仅对 APE1 表达部位与肿瘤关系的文献进行发表偏倚分析。漏斗图中所有研究显示基本对称(图 7),经 egger 检验, $P=0.392$,提示无明显的发表偏倚。

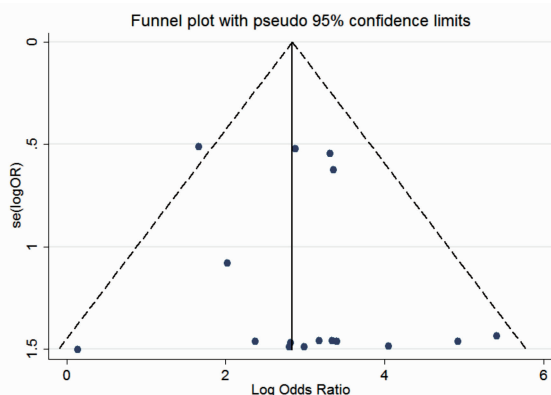


图 7 APE1 异位表达与肿瘤相关性的漏斗图

3 讨 论

APE1 是生物大分子功能复合体的范例,在多个细胞生物学过程中发挥重要的作用。在肿瘤组织中,APE1 亚细胞定位和表达量与相对应正常组织有显著差异。本研究对不同肿瘤组织中 APE1 免疫组化染色结果进行比较,结果显示 APE1 在肿瘤组织中出现亚细胞分布位置的改变,在正常组织中,APE1 主要定位于细胞核,而在肿瘤组织中呈现胞浆表达或者核浆共表达的异位表达模式;另外,肿瘤组织中 APE1 的表达较正常组织显著增高,分析结果具有统计学意义。此结果与在 IN SILICO TRANSCRIPTOMICS(IST Online, <http://ist.medisapiens.com/>)上检索出 APE1 在不同肿瘤组织中较正常组织表达增高结果一致。在对肿瘤类型进行亚组分析时,由于每个研究纳入的肿瘤类别不统一,每个肿瘤亚组纳入的研究数量较少,因此还需要更多大样本的研究,来进一步证实 APE1 的表达与哪一种肿瘤相关性更大。

对 APE1 与肿瘤淋巴结转移、临床分期、化疗敏感性的相关性进行分析发现,APE1 的阳性表达与淋巴结转移呈正相关,这可能与 APE1 介导多种转录因子氧化还原调控,参与了肿瘤血管生成、上皮间叶转化(EMT)等机制有关^[18,41];然而,APE1 高表达这种情况与淋巴结转移之间无统计学相关性,这主要与两种分析纳入研究对 APE1 表达量的判定标准不同,肿瘤类型不同,纳入的文献数量较少有一定的关系。在对 APE1 表达部位与淋巴结转移和肿瘤分期的相关性分析中,虽然没有达到统计学差异,但是在出现淋巴结转移的肿瘤组织和晚期肿瘤组织中,APE1 仍然有异位表达的趋势($OR=1.38, OR=2.85$),研究表明,APE1 的异位表达可能抑制细胞凋亡,从而间接促进肿瘤生长和转移^[42]。在对 APE1 的表达量与化疗敏感性分析中,组织 APE1 高表达的肿瘤患者的化疗敏感性较差,这可能与 APE1 的 DNA 碱基切除修复功能有关,对肿瘤细胞的损伤发挥保护作用,导致肿瘤细胞耐受烷剂损伤,产生治疗抵抗,进而降低肿瘤疗效^[43]。

虽然本研究根据相对严格的纳入与排除标准,尽可能全面

地收集国内外有关的中英文文献,但多数文献提供的数据有限,不能构建四格表,最终纳入文献多为中文,不能排除发表偏倚的影响。其次,由于纳入文献较少,总体样本量偏小,经敏感性分析发现在部分分析中,单个研究退出,对 Meta 分析结果影响较大,导致结果可信度较差。再次,由于本次研究纳入的肿瘤类型较多,并且研究数量较少,因此本研究未对年龄、吸烟、病理类型、病理分级等进一步进行亚组或 Meta 回归分析,这在一定程度上可能影响本研究结论的可靠性。

综上所述,APE1 的表达部位与表达量在肿瘤组织与正常组织中存在显著差异,对肿瘤早期诊断、判断侵袭以及疗效评价有一定的参考价值,可能是肿瘤诊断及判断预后的潜在标志物,但还需要更多的大样本、方法学严谨的研究来证实。

参考文献

- [1] Fritz G. Human APE/Ref-1 protein[J]. *Int J Biochem Cell Biol*,2000,32(9):925-929.
- [2] Kelley MR,Georgiadis MM,Fishel ML. APE1/Ref-1 role in redox signaling: translational applications of targeting the redox function of the DNA repair/redox protein APE1/Ref-1[J]. *Curr Mol Pharmacol*,2012,5(1):36-53.
- [3] Tell G,Fantini D,Quadrifoglio F. Understanding different functions of mammalian AP endonuclease (APE1) as a promising tool for cancer treatment[J]. *Cell Mol Life Sci*,2010,67(21):3589-3608.
- [4] Li M,Wilson DM. Human apurinic/aprimidinic endonuclease 1[J]. *Antioxid Redox Signal*,2014,20(4):678-707.
- [5] 张云嵩,范士志,王东,等. APE1 在非小细胞肺癌中的表达特点及其与预后的关系[J]. *第三军医大学学报*,2007,29(9):776-778.
- [6] 吕嘉春,何敏,廖永德,等. 氧化/还原因子 ref-1 在肺癌组织中的细胞定位表达及与 8-OH-dG 的关系[J]. *肿瘤*,2004,24(1):35-37.
- [7] 郑智华,黄爱民,刘景丰,等. APE1 在肝细胞癌组织芯片的表达及临床病理意义[J]. *福建医科大学学报*,2008,42(2):100-103.
- [8] 张沁宏,肖华亮,李增鹏,等. 肝细胞癌组织中 DNA 损伤修复基因 APE1 表达意义[J]. *世界华人消化杂志*,2005,13(4):508-511.
- [9] 李增鹏,向德兵,张沁宏,等. 免疫组化法检测大肠肿瘤 DNA 修复基因 APE1 表达和细胞定位[J]. *重庆医学*,2007,36(19):1924-1925,封 2,封 3.
- [10] 牟江洪,肖华亮,向德兵,等. 大肠癌 Ref-1/APE 的表达特点及其意义[J]. *第三军医大学学报*,2006,28(2):111-113.
- [11] 张奎美,纪新强,徐平平. 卵巢上皮性癌中 APE/Ref-1 的表达及与 VEGF 和 MVD 的关系[J]. *肿瘤基础与临床*,2009,22(1):11-14.
- [12] 卿毅,王东,雷新,等. APE1 在宫颈癌的表达及其与钨-252 中子放疗预后的关系[J]. *四川大学学报:医学版*,2009,40(1):125-128.
- [13] 姜波,侯四川,冯元法. 膀胱移行细胞癌组织 APE1 与 VEGF 表达及意义[J]. *齐鲁医学杂志*,2009,24(3):230-232.

- [14] 杨镇洲,陈幸华,王东,等. 多发性骨髓瘤患者 APE1 蛋白表达的临床意义[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(6): 554-556.
- [15] 张颖,王东,辛晓燕,等. APE1 在卵巢上皮性癌中的表达及其临床意义[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(19): 1803-1806.
- [16] 王志新,张刚,连树林,等. 肾细胞癌中 Ref-1/APE 的表达特点及其意义[J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(13): 1277-1278.
- [17] 高扬,李兆申,高军,等. 无嘌呤嘧啶核酸内切酶在胰腺癌组织的表达及其临床意义[J]. 胰腺病学, 2006, 6(2): 74-77.
- [18] Kakolyris S, Kaklamanis L, Engels K, et al. Human AP endonuclease 1 (HAP1) protein expression in breast cancer correlates with lymph node status and angiogenesis[J]. *Br J Cancer*, 1998, 77(7): 1169-1173.
- [19] Song J, Futagami S, Nagoya H, et al. Apurinic/apyrimidinic endonuclease-1 (APE-1) is overexpressed via the activation of NF- κ B-p65 in MCP-1-positive esophageal squamous cell carcinoma tissue[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2013, 52(2): 112-119.
- [20] Woo J, Park H, Sung SH, et al. Prognostic value of human apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 (APE1) expression in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99528.
- [21] 桑崇铃,李强. 氧化还原因子与非小细胞肺癌的相关性研究[J]. 山西医药杂志, 2009, 38(6): 504-505.
- [22] 周先勇,周会新. 幽门螺旋杆菌感染对胃癌患者 APE1 基因表达的影响[J]. 医学临床研究, 2010, 27(4): 602-604.
- [23] 张沁宏,向德兵,李梦侠,等. 肝细胞癌 DNA 损伤修复基因 APE1 的表达及与 p53 的关系[J]. 中华消化外科杂志, 2009, 8(6): 453-456.
- [24] 桑崇铃,李强. 非小细胞肺癌组织无嘌呤无嘧啶核酸内切酶蛋白表达及其临床意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(14): 1090-1092.
- [25] 谢家印,王东,牟江洪,等. 外周 T 细胞淋巴瘤 APE1 和 P53 蛋白联合表达的临床意义[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(6): 510-514.
- [26] 王东,仲召阳,李增鹏,等. DNA 损伤修复基因 APE1 在骨肉瘤中的表达及其与血管生成的关系[J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(15): 1121-1126.
- [27] 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.
- [28] Kelley MR, Cheng L, Foster R, et al. Elevated and altered expression of the multifunctional DNA base excision repair and redox enzyme Ape1/ref-1 in prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(4): 824-830.
- [29] 陈连生,王东,张云嵩,等. DNA 损伤修复基因 APE1 表达与非小细胞肺癌术后治疗及预后关系的研究[J]. 重庆医学, 2007, 36(19): 1915-1917.
- [30] 顾咸庆,杨雪琴,杨宇馨,等. APE1 和 VEGF 在非小细胞肺癌组织中的表达及其与肿瘤血管生成和预后的关系[J]. 重庆医学, 2012, 41(11): 1047-1050.
- [31] 沈春燕,穆海玉,王忱,等. APE1、VEGF 在非小细胞肺癌组织中的表达及其与预后的关系[J]. 天津医科大学学报, 2011, 17(2): 166-169, 193.
- [32] Hsia KT, Liu CJ, Mar K, et al. Impact of apurinic/apyrimidinic endonuclease 1/redox factor-1 on treatment response and survival in oral squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck*, 2014.
- [33] Kim JS, Kim JM, Liang ZL, et al. Prognostic significance of human apurinic/apyrimidinic endonuclease (APE/Ref-1) expression in rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(1): 130-137.
- [34] 郭云娣,陈建华. APE1/Ref-1 在胃癌组织中的表达及意义[J]. 江苏医药, 2011, 37(14): 1675-1676.
- [35] Qing Y, Li Q, Ren T, et al. Upregulation of PD-L1 and APE1 is associated with tumorigenesis and poor prognosis of gastric cancer[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015(9): 901-909.
- [36] Sheng Q, Zhang Y, Wang R, et al. Prognostic significance of APE1 cytoplasmic localization in human epithelial ovarian cancer[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2): 1265-1271.
- [37] 王忱,赵晓辉,史玉荣,等. APE1 与 P-gp 在晚期非小细胞肺癌中的表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2010, 25(2): 146-149.
- [38] 张颖,王建,王东,等. 脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶与卵巢上皮性癌耐药相关性研究[J]. 中国全科医学, 2009, 12(2): 111-113, 116.
- [39] Wang D, Xiang DB, Yang XQ, et al. APE1 overexpression is associated with cisplatin resistance in non-small cell lung cancer and targeted inhibition of APE1 enhances the activity of cisplatin in A549 cells[J]. *Lung Cancer*, 2009, 66(3): 298-304.
- [40] Li Z, Qing Y, Guan W, et al. Predictive value of APE1, BRCA1, ERCC1 and TUBB3 expression in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving first-line platinum-paclitaxel chemotherapy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 74(4): 777-786.
- [41] Ren T, Qing Y, Dai N, et al. Apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 induced upregulation of fibroblast growth factor 2 and its receptor 3 induces angiogenesis in human osteosarcoma cells[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(2): 186-194.
- [42] Li MX, Shan JL, Wang D, et al. Human apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 translocalizes to mitochondria after photodynamic therapy and protects cells from apoptosis[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(5): 882-888.
- [43] Kakolyris S, Kaklamanis L, Giatromanolaki A, et al. Expression and subcellular localization of human AP endonuclease 1 (HAP1/Ref-1) protein: a basis for its role in human disease[J]. *Histopathology*, 1998, 33(6): 561-569.