

B 细胞非霍奇金淋巴瘤组织中 YAP1 和 P53 的表达及意义

沈艳¹, 何新明², 林喜娜², 杨通¹, 陈贵东¹, 古婉仪¹, 顾霞²

¹广州医科大学附属第二医院 病理科, 广东广州 511447; ²广州医科大学附属第一医院 病理科, 广东广州 510120

摘要: **目的** 探讨 YAP1 和 P53 蛋白在 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (B cell non-Hodgkin's lymphoma, B-NHL) 组织中的表达意义及相互关系。**方法** 应用组织芯片和免疫组织化学染色法检测广州医科大学附属第一医院 2012 年 1 月 - 2017 年 12 月经病理科确诊的 60 例 B-NHL (病例组) 与 25 例反应性淋巴组织增生 (对照组) 中 YAP1 和 P53 蛋白的表达, 60 例 B-NHL 包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 49 例, 小淋巴细胞淋巴瘤 7 例, 套细胞淋巴瘤 4 例, 后两者归为惰性组 B-NHL。**结果** YAP1 在 B-NHL 中的总体表达阳性率为 68.3%, 其中在 DLBCL 中的表达率为 61.2%, 惰性组 B-NHL 和对照组的阳性率均为 100%, YAP1 蛋白在 DLBCL 表达阳性率低于惰性组 B-NHL 和对照组 ($P < 0.05$)。P53 在 B-NHL 中的总体表达阳性率为 16.7%, 其中在 DLBCL 和惰性组 B-NHL 的表达阳性率分别为 18.4% 和 9.1%, 在对照组中未见表达。P53 在 B-NHL 和对照组中表达差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。YAP1 和 P53 在 B-NHL 中的表达无明显相关性 ($P > 0.05$)。**结论** YAP1 可能作为肿瘤抑制因子参与了部分 B-NHL 的发生发展, 但与 P53 蛋白表达无关。

关键词: 淋巴瘤; Yes 相关蛋白 1; Hippo 通路; 免疫组织化学; 组织芯片

中图分类号: R 733.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2018)11-0983-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2018.11.014

网络出版时间: 2018-11-01 16:51

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20181101.1651.002.html>

Expression of YAP1 and P53 in B cell non-Hodgkin's lymphoma

SHEN Yan¹, HE Xinming², LIN Xi'na², YANG Tong¹, CHEN Guidong¹, GU Wanyi¹, GU Xia²

¹Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 511447, Guangdong Province, China; ²Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China

Corresponding author: GU Xia. Email: guxia1373@sohu.com

Abstract: Objective To investigate the expression, significance of YAP1 and P53 protein in B cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) and the relationship between these two indicators. **Methods** Tissue microarray and immunohistochemistry were used to detect the expression of YAP1 and P53 protein in 60 cases of B-NHL (case group) and 25 cases of reactive lymphoid hyperplasia (control group) which were pathologically confirmed in the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University from January 2012 to December 2017. B-NHL were further categorized into DLBCL group (49 cases) and indolent B-NHL group (7 cases of SLL and 4 cases of MCL). **Results** The overall positive rate of YAP1 in B-NHL was 68.3%, and it was 61.2% in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), 100% in indolent B-NHL group and control group, respectively. The positive rate of YAP1 protein in DLBCL was lower than that in the indolent B-NHL group and control group, and the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). The overall positive rate of P53 in B-NHL was 16.7%, and 18.4% in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), 9.1% in indolent group, negative in control group, respectively. There was significant difference in the expression of P53 protein in B-NHL and control group ($P < 0.05$). There was no significant correlation between YAP1 and P53 expression in B-NHL ($P > 0.05$). **Conclusion** YAP1 may be involved in the occurrence and development of some B-NHL as tumor suppressor genes, and its expression is unrelated to P53 overexpression.

Keywords: lymphoma; Yes-associated protein 1; hippo pathway; immunohistochemistry; tissue chip

非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 是一组来源于淋巴结或结外淋巴组织的恶性肿瘤, 其发病率和病死率较高。NHL 种类繁多,

包括 B 细胞和 T/NK 细胞淋巴瘤两大类、数十种类型, 在临床表现、形态学、免疫表型和遗传学等方面具有高度异质性, 目前其治疗方法主要是化疗, 但部分患者疗效不佳或不持久。近年来淋巴瘤治疗的研究热点集中在通过分子靶向来干扰关键信号转导途径, 从而抑制肿瘤细胞的存活和增殖, 以提高疗效。Hippo 通路是近年来发现的一条在生物进化上高度保守的细胞信号转导通路, 具有维持细胞增殖和凋亡平衡、调控器官体积等

收稿日期: 2018-08-08

基金项目: 广州市医药卫生科技项目 (20161A010100)

Supported by the Guangzhou Medical Health Science and Technology Project (20161A010100)

作者简介: 沈艳, 女, 硕士, 主治医师。研究方向: 肿瘤病理学。

Email: alice1977@163.com

通信作者: 顾霞, 女, 博士, 教授, 硕士生导师。Email: guxia1373

@sohu.com

功能^[1-4]。YAP1 蛋白 (Yes-associated protein 1) 是 Hippo 信号通路的核心效应因子, 具有转录共激活因子活性^[2]。研究发现 Hippo-YAP1 通路与 P53 蛋白存在交互作用^[3], 该通路异常可导致人体多种疾病包括肿瘤的发生。目前, 以 Hippo-YAP1 通路为靶点的治疗策略为肿瘤治疗提供了新思路^[5-6]。虽然 Hippo-YAP1 通路在肿瘤中的研究已成为热点, 但迄今其在淋巴瘤方面的研究报道十分少见。本研究检测了 YAP1 蛋白在 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (B cell non-Hodgkin's lymphoma, B-NHL) 中的表达, 并分析其与 p53 蛋白表达的相关性, 旨在进一步探讨 B-NHL 发生的分子机制, 为临床诊断和治疗提供新思路。

材料和方法

1 标本来源 收集广州医科大学附属第一医院病理科 2012 - 2017 年经病理检查确诊为的 B-NHL 的存档标本 60 例, 入选标本由两名资深病理专家复读切片, 对其组织学类型进行回顾性分析并确诊。诊断标准参照 2016 年版 WHO 关于淋巴组织肿瘤分类^[7]。其中, 男 38 例, 女 24 例, 年龄 20 ~ 89 岁, 中位年龄 63 岁。另选取 25 例反应性增生淋巴组织 (reactive hyperplasia of lymphoid tissue, RHL) 标本作为对照组。

2 主要试剂 浓缩型鼠抗人单克隆抗体 YAP1 (克隆号: GT256) 购自美国 GeneTex 公司, 工作浓度按 1 : 800 进行稀释。即用型 P53 鼠抗人单克隆抗体为 Dako 公司产品, 免疫组化 GTVision™ I /HRP 试剂盒、DAB 显色试剂盒购自基因科技有限公司。

3 组织芯片的制作 在石蜡包埋标本的 HE 切片上选择具有代表性的一个区域进行标记, 用组织芯片仪在相应标本蜡块 (即供体蜡块) 上标记的相应部位打孔采集组织芯 (直径 2 mm), 然后将组织芯转移至另一个空白蜡块 (即受体蜡块) 相应孔位上, 每个组织芯之间的间距为 1.5 mm, 制成阵列蜡块。对阵列蜡块进行 4 μm 厚连续切片, 再将切片转移至载玻片上, 即获得组织芯片。

4 YAP1、P53 蛋白检测 采用免疫组织化学 GTVision 染色法: 石蜡切片脱蜡至水, 蒸馏水冲洗, PBS 液浸泡 5 min, 加枸橼酸, 微波抗原修复, 中火 3 min × 3 次; 自然冷却至室温; PBS 液冲洗 3 min × 3 次; 3% 过氧化氢封闭内源性过氧化物酶活性孵育 10 min; PBS 液冲洗 3 min × 3 次; 滴加一抗, 其中 YAP1 抗体按 1 : 800 进行稀释, 室温孵育 60 min, PBS 冲洗 3 min × 3 次; 滴二抗 (GTVision™ I 型聚合物), 室温孵育 30 min, PBS 冲洗 3 min × 3 次; DAB 显色, 自来水充分冲洗, 苏木精复染, 乙醇脱水, 二甲苯透明, 树胶封片。每批染色均设阳性对照和阴性对照。以已知阳性反应片做阳性对照, 以 PBS 替代一抗做阴性对照。

5 结果判断 YAP1 表达 定位于细胞质和 (或) 细胞核, P53 表达定位于细胞核, 阳性细胞呈黄色或棕黄色颗粒为阳性细胞。YAP1 采用半定量方法判断结果: 1) 按细胞染色强弱评分: 0 分为不着色; 1 分为浅黄色; 2 分为棕黄色; 3 分为棕褐色; 2) 记取组织芯片中 200 个肿瘤细胞, 阳性细胞所占百分比。计数阳性染色细胞占细胞总数的百分比: 0 分无阳性细胞; 1 分阳性细胞数 < 10%; 2 分阳性

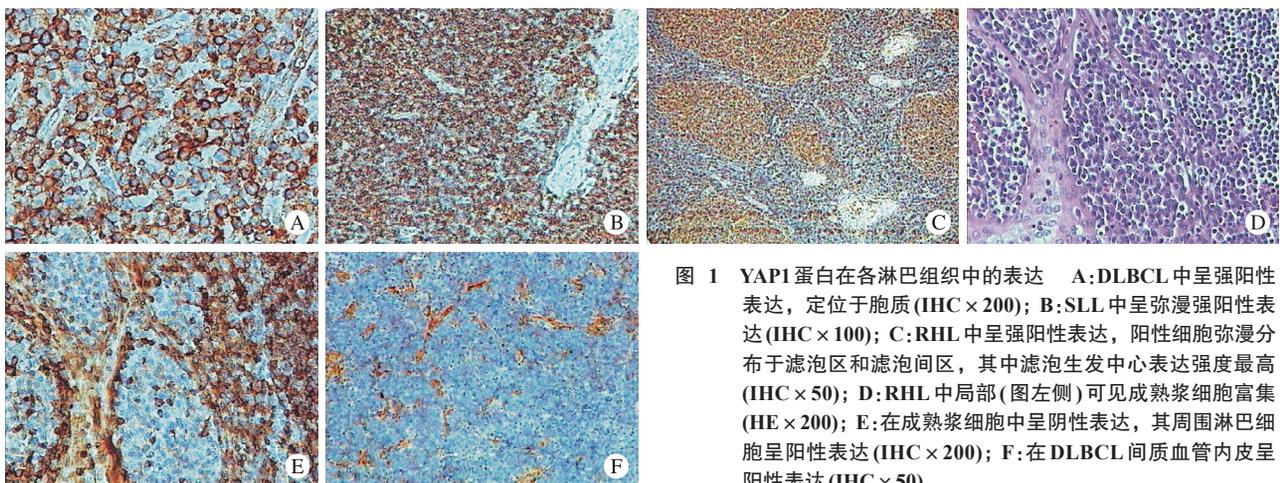


图 1 YAP1 蛋白在各淋巴组织中的表达 A: DLBCL 中呈强阳性表达, 定位于胞质 (IHC × 200); B: SLL 中呈弥漫强阳性表达 (IHC × 100); C: RHL 中呈强阳性表达, 阳性细胞弥漫分布于滤泡区和滤泡间区, 其中滤泡生发中心表达强度最高 (IHC × 50); D: RHL 中局部 (图左侧) 可见成熟浆细胞富集 (HE × 200); E: 在成熟浆细胞中呈阴性表达, 其周围淋巴细胞呈阳性表达 (IHC × 200); F: 在 DLBCL 间质血管内皮呈阳性表达 (IHC × 50)

Fig.1 YAP1 expression in different lymphoid tissues A: High expression in DLBCL, and the cellular immunolocalization was cytoplasmic, IHC × 200; B: Diffused strong positive expression in SLL, IHC × 100; C: High expression in RHL, and the positive cells were distributed in the follicular and interfollicular regions, and the expression intensity of follicular germinal center was the highest, IHC × 50; D: Mature plasmacytes enriched locally (left part) in RHL, HE × 200; E: Negative expression in mature plasma cells and positive expression in peripheral lymphocytes, HE × 200; F: Positive expression in the interstitial endothelium of DLBCL, IHC × 50

细胞数 10% ~ 50% ; 3 分阳性细胞数 > 50%。按以上两项乘积判断结果 : 0 为阴性, 1 ~ 2 为 (+), 3 ~ 4 为 (++) , > 4 为 (+++)。P53 按阳性百分比分级 : (-) 无阳性肿瘤细胞或阳性肿瘤细胞 < 30% ; (+) 阳性肿瘤细胞 \geq 30%。

6 统计学处理 实验数据用 SPSS17.0 软件进行处理, 组间率的比较采用 Fisher 确切概率法, 一致性分析采用 Kappa 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 B-NHL 类型与分组 60 例 B-NHL 包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 49 例, 小淋巴细胞淋巴瘤 (small lymphocytic lymphoma, SLL) 7 例, 套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL) 4 例。鉴于 DLBCL 生物学行为呈高侵袭性, 而 SLL 和 MCL 为相对惰性, 且病例数较少, 为便于统计学分析, 将后两者合并为惰性组 B-NHL。同时, 按 CD10、BCL-6 和 MUM1 的表达将 DLBCL 分为生发中心 B 细胞型 (germinal center B cell-like, GCB) 和非生发中心 B 细胞型 (non-germinal center B cell-like, non-GCB) 两个亚型, 其中 GCB 型 10 例, non-GCB 39 例。

2 YAP1 在 B-NHL 和 RHL 中的表达 YAP1 在 B-NHL 和 RHL 中的表达均定位于细胞质。其中在 DLBCL 中的表达阳性率为 61.2%, 在惰性组 B-NHL 和 RHL 中表达阳性率均为 100%。YAP1 在 DLBCL 表达的阳性率低于惰性组 B-NHL 和 RHL ($P < 0.05$)。其中 YAP1 在 GCB 型和 non-GCB 型 DLBCL 的表达阳性率分别为 60%(6/10) 和 61.5%(24/39), 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在 RHL 中, YAP1 在滤泡生发中心的染色强度高于滤泡套区和滤泡间区, 虽然为弥漫表达模式, 但在成熟浆细胞中未见表达。此外, YAP1 在少数 B-NHL 血管内皮细胞的胞质中亦呈中 - 高强度阳性表达, 而在 RHL 中血管内皮呈阴性或弱阳性表达。见表 1, 图 1。

3 P53 在 B-NHL 和 RHL 中的表达 P53 在 B-NHL 中的总体表达阳性率为 16.7%(10/60), 其中在

DLBCL 中表达阳性率为 18.4%(9/49), 在惰性组 B-NHL 中仅 1 例 SLL 呈阳性表达, 阳性率为 9.1%(1/11), 而在 25 例 RHL 中未见表达, 阳性率为 0。P53 在 DLBCL 和惰性组 B-NHL 表达的阳性率高于 RHL ($P < 0.05$), 但在 DLBCL 和惰性组 B-NHL 间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

4 YAP1、P53 表达在 B-NHL 中的相关性 YAP1 蛋白在 P53 蛋白阳性组与阴性组的表达率分别为 60%(6/10) 和 70%(35/50), 两组间 YAP1 蛋白表达率无统计学差异 ($P > 0.05$)。在 B-NHL 中, YAP1 蛋白表达与 p53 蛋白表达无显著相关性 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 YAP1 和 P53 在 B-NHL 中表达的相关性

Tab. 2 Correlation between expression of YAP1 and P53 in B-NHL (n, %)

YAP1	P53		Kappa	P
	Negative	Positive		
Negative	15(25.0)	4(6.7)	-0.045	0.535
Positive	35(58.3)	6(10.0)		

讨论

Hippo 通路最早是由 Edgar 在果蝇 (*Drosophila*) 体内发现, 对细胞增殖、分化和凋亡起着重要调控作用^[8-9]。该通路在生物进化上高度保守, 其在哺乳动物中信号传递顺序则后来由 Dong 等^[10]通过小鼠模型实验首次确定。YAP1 是 Hippo 信号通路下游的关键效应因子, 具有转录共激活因子活性。通常情况下, 磷酸化失活的 YAP1 定位在细胞质中, 经去磷酸化后被活化, 然后迅速由细胞质移至细胞核内, 与转录因子结合从而激活靶基因的转录与表达^[11-12]。Hippo-YAP1 通路在机体多种生理病理过程中发挥重要的生物学功能, 如调控器官大小、促进组织再生、维持干细胞自我更新等^[13-14]。

近年研究发现, YAP1 在卵巢癌、宫颈癌、肝癌、胃癌、非小细胞肺癌等多种人类实体肿瘤中呈高表达, 且与肿瘤的高侵袭性和不良预后有关^[15-19], 提示 YAP1 在这些肿瘤发生发展过程中起着癌基因和抗凋亡作用。然而, 最近对结直肠癌和乳腺癌

表 1 YAP1、P53 在 B-NHL 和 RHL 中的表达

Tab. 1 Positive expression of YAP1 and P53 in B-NHL and RHL (n, %)

Indicator	B-NHL (n=60)			RHL (n=25)	P ₁	P ₂	P ₃
	DLBCL (n=49)	Indolent B-NHL (n=11)	Total (n=60)				
YAP1	30(61.2)	11(100.0)	41(68.3)	25(100.0)	0.001	0.012	0.000
P53	9(18.4)	1(9.1)	10(16.7)	0(0.0)	0.030	0.671	0.024

P₁: B-NHL vs RHL; P₂: DLBCL vs Indolent B-NHL; P₃: DLBCL vs RHL

等实体肿瘤的部分研究则得到相反的结论,认为 YAP1 可能作为一种抑癌基因参与了这些肿瘤的发生^[20-21]。虽然,活化的 YAP1 通常情况下富集在细胞核内发挥作用,但新近研究表明,胞质定位的 YAP1 可通过促进 β -catenin 降解、抑制 Wnt 信号通路等方式起到肿瘤抑制因子作用^[22]。综上,目前学者们认为 YAP1 在人类恶性肿瘤中扮演着原癌基因或抑癌基因的双重角色,究竟以何角色发挥作用,则与起源细胞/组织/器官种类、肿瘤类型、YAP1 的亚细胞定位、信号通路交互方式等因素有关。

虽然 YAP1 已成为近年来肿瘤的研究热点,但迄今鲜见有关其在淋巴瘤方面的研究报道。本研究结果显示 YAP1 在良性反应性淋巴组织中广泛表达,阳性细胞为弥漫分布于淋巴滤泡、滤泡间区的各阶段淋巴细胞,其中以滤泡生发中心表达强度最高,但在成熟浆细胞中呈阴性表达,提示 YAP1 在成熟 B 细胞分化过程中发挥作用,具体机制尚待进一步研究。在 B-NHL 中, YAP1 在生物学行为相对惰性的 SLL 和 MCL 亚型中的表达情况,与在良性反应性淋巴组织中的表达相似,均呈中-强度弥漫表达;而在侵袭性较高的 DLBCL 亚型中,38.8% 的病例 YAP1 蛋白缺失、呈阴性表达。由于淋巴细胞在成熟过程中要经历很多阶段,而淋巴瘤在许多方面重复着正常淋巴细胞的分化阶段,因而淋巴瘤分类在一定程度上反映了对应的正常分化阶段的形态、遗传学特征和免疫表型^[7];鉴于此,结合本研究中 YAP1 在 RHL 和 B-NHL 中表达的特点,进一步表明 YAP1 在处女 B 细胞至浆细胞前的各分化阶段(即处女 B 细胞→生发中心 B 细胞→记忆 B 细胞)中发挥重要作用。此外,由于 YAP1 在 RHL 的生发中心 B 细胞中呈强阳性表达,但在对应生发中心 B 细胞起源的一些 DLBCL 中呈阴性表达,提示 YAP1 可能作为肿瘤抑制基因参与了部分 DLBCL 的发生发展。

p53 基因定位于人类染色体的 17p13.1, 是重要的肿瘤抑制基因。该基因的突变或失活是多种肿瘤发生发展过程中的重要因素。迄今已证实至少 50% 的实体性肿瘤存在 p53 基因的缺失或突变。虽然在血液病和淋巴瘤中, p53 缺失和突变的频率没有其他肿瘤高,但它与淋巴瘤发生、进展、化疗耐药等密切相关,并且可能是侵袭性淋巴瘤的预后不良因子^[23-24]。新近研究发现, p53 与 Hippo-YAP1 通路之间存在交互作用, p53 基因状态可影响 Hippo-YAP1 通路的促癌或抑癌效应的转化。野生型 P53 蛋白能够与 YAP1 启动子结合从

而激活 YAP1 转录,而 YAP1 蛋白作为转录共激活因子,又能促进 p53 基因转录,两者相互作用形成正反馈调控环,参与诱导细胞凋亡和抑制肿瘤形成^[25]。突变型 P53 蛋白则能够与 YAP1 直接结合形成 YAP1/突变型 P53 蛋白复合体,进而与转录因子 NF- κ B 结合形成一个多蛋白复合体,该复合体能够与 CCNA、CCNB 和 CDK1 等基因的调控区相结合而增强基因转录、促进细胞增生和肿瘤形成^[26-27]。本研究结果显示,突变型 P53 蛋白在 B-NHL 表达的阳性率为 16.7%,其中在 DLBCL 阳性率为 18.4%,与文献报道相似^[28]。虽然突变型 P53 蛋白在 B-NHL 中表达阳性率不高,但分析结果显示它在 B-NHL 和 RHL 间表达有显著差异,推测它可能在少数 B-NHL 中起到了促进作用。另外,本研究数据未发现突变型 P53 蛋白表达与 YAP1 蛋白表达之间存在显著相关性,表明突变型 P53 蛋白和 YAP1 可能通过不同的途径和机制参与了部分 B-NHL 的发生发展。

综上,本研究显示 B-NHL 中存在 Hippo 通路的异常, YAP1 蛋白可能作为肿瘤抑制因子参与了部分 B-NHL 的发生发展,但与突变型 P53 蛋白的表达无相关性,其具体作用机制尚有待从分子水平进一步阐明。

参考文献

- Watt KI, Harvey KF, Gregorevic P. Regulation of Tissue Growth by the Mammalian Hippo Signaling Pathway [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 942.
- Cui M, Li Z. Downregulation of YAP inhibits proliferation and induces apoptosis in Eca-109 cells [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 1048-1052.
- Xiao Y, Hill MC, Zhang M, et al. Hippo Signaling Plays an Essential Role in Cell State Transitions during Cardiac Fibroblast Development [J]. *Dev Cell*, 2018, 45(2): 153-169.e6.
- Dawes LJ, Shelley EJ, McAvoy JW, et al. A role for Hippo/YAP-signaling in FGF-induced lens epithelial cell proliferation and fibre differentiation [J]. *Exp Eye Res*, 2018, 169: 122-133.
- Qiao Y, Li T, Zheng S, et al. The Hippo pathway as a drug target in gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2018, 420: 14-25.
- Ni X, Tao J, Barbi J, et al. YAP Is Essential for Treg-Mediated Suppression of Antitumor Immunity [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(8): 1026-1043.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon: IARC Press, 2017.
- Choi KW. Upstream paths for Hippo signaling in Drosophila organ development [J]. *BMB Rep*, 2018, 51(3): 134-142.
- Irvine KD, Harvey KF. Control of organ growth by patterning and hippo signaling in Drosophila [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(6): a019224.
- Dong J, Feldmann G, Huang J, et al. Elucidation of a universal size-control mechanism in Drosophila and mammals [J]. *Cell*, 2007, 130(6): 1120-1133.
- Kodaka M, Hata Y. The mammalian Hippo pathway: regulation and

- function of YAP1 and TAZ [J] . Cell Mol Life Sci, 2015, 72 (2) : 285–306.
- 12 Kim M, Kim T, Johnson RL, et al. Transcriptional co-repressor function of the hippo pathway transducers YAP and TAZ [J] . Cell Rep, 2015, 11 (2) : 270–282.
- 13 Fu V, Plouffe SW, Guan KL. The Hippo pathway in organ development, homeostasis, and regeneration [J] . Curr Opin Cell Biol, 2017, 49 : 99–107.
- 14 Dehghanian F, Hojati Z, Esmaili F, et al. Network-based expression analyses and experimental validations revealed high co-expression between Yap1 and stem cell markers compared to differentiated cells [J/OL] . [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0888-7543\(18\)30077-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0888-7543(18)30077-6).
- 15 Cho SY, Kim K, Park MS, et al. Expression of Yes-associated protein 1 and its clinical significance in ovarian serous cystadenocarcinoma [J] . Oncol Rep, 2017, 37 (5) : 2620–2632.
- 16 He C, Mao D, Hua G, et al. The Hippo/YAP pathway interacts with EGFR signaling and HPV oncoproteins to regulate cervical cancer progression [J] . EMBO Mol Med, 2015, 7 (11) : 1426–1449.
- 17 Guo Y, Pan Q, Zhang J, et al. Functional and clinical evidence that TAZ is a candidate oncogene in hepatocellular carcinoma [J] . J Cell Biochem, 2015, 116 (11) : 2465–2475.
- 18 Kang W, Cheng AS, Yu J, et al. Emerging role of Hippo pathway in gastric and other gastrointestinal cancers [J] . World J Gastroenterol, 2016, 22 (3) : 1279–1288.
- 19 Cheng H, Zhang Z, Rodriguez-Barrueco R, et al. Functional genomics screen identifies YAP1 as a key determinant to enhance treatment sensitivity in lung cancer cells [J] . Oncotarget, 2015, 7 (20) : 28976–28988.
- 20 Ou C, Sun Z, Li S, et al. Dual roles of yes-associated protein (YAP) in colorectal cancer [J] . Oncotarget, 2017, 8 (43) : 75727–75741.
- 21 Cao L, Sun PL, Yao M, et al. Expression of YES-associated protein (YAP) and its clinical significance in breast cancer tissues [J] . Hum Pathol, 2017, 68 : 166–174.
- 22 Perumal N, Perumal M, Kannan A, et al. Morin impedes Yap nuclear translocation and fosters apoptosis through suppression of Wnt/ β -catenin and NF- κ B signaling in Mst1 overexpressed HepG2 cells [J] . Exp Cell Res, 2017, 355 (2) : 124–141.
- 23 Huang HS, Liao CK, Liu TT, et al. TP53 mutations in peripheral mature T and NK cell lymphomas : a whole-exome sequencing study with correlation to p53 expression [J] . Hum Pathol, 2018, 80 : 145–151.
- 24 Pătrașcu AM, Rotaru I, Olar L, et al. The prognostic role of Bcl-2, Ki67, c-MYC and p53 in diffuse large B-cell lymphoma [J] . Rom J Morphol Embryol, 2017, 58 (3) : 837–843.
- 25 Xu S, Yang Z, Fan Y, et al. Curcumin enhances temsirolimus-induced apoptosis in human renal carcinoma cells through upregulation of YAP/p53 [J] . Oncol Lett, 2016, 12 (6) : 4999–5006.
- 26 Di Agostino S, Sorrentino G, Ingallina E, et al. YAP enhances the pro-proliferative transcriptional activity of mutant p53 proteins [J] . EMBO Rep, 2016, 17 (2) : 188–201.
- 27 Ferraiuolo M, Verduci L, Blandino G, et al. Mutant p53 Protein and the Hippo Transducers YAP and TAZ : A Critical Oncogenic Node in Human Cancers [J] . Int J Mol Sci, 2017, 18 (5) : e961.
- 28 Zenz T, Kreuz M, Fuge M, et al. TP53 mutation and survival in aggressive B cell lymphoma [J] . Int J Cancer, 2017, 141 (7) : 1381–1388.

本刊“病例讨论”栏目征稿

本刊开辟“病例讨论”栏目，属原创性临床论文。

1. 病例选择：1) 疑难病例，特别是涉及多学科、多领域的疑难病例；2) 容易误诊、漏诊且有经验教训的病例；3) 诊断明确，但病情危重、治疗棘手的病例；4) 罕见病例；5) 常见病例，但临床表现形式特殊。以上病例均须最终获得明确诊断或成功治疗，临床资料应齐全，能提供实验室、影像学和(或)病理确诊依据。

2. 写作格式：1) 中英文摘要。无须按“目的”、“方法”、“结果”、“结论”格式，简单介绍病例和诊治要点即可。2) 正文含导语，设“病例摘要”和“讨论”两部分。“病例摘要”：交代清楚患者主诉、病史(包括既往史)、实验室、影像学及病理学检查结果、临床诊断、治疗方案、治疗结果等。“讨论”：能较好地体现正确的临床思维，对读者的临床工作有实际借鉴意义；写清诊断和治疗思路、鉴别诊断要点、治疗上应注意的问题等，若为罕见病例则介绍目前国内外的最新进展。3) 列出相关的国内外主要参考文献。