

凋亡抑制蛋白Survivin在儿童急性白血病中的表达及临床意义

发表时间: 2011-11-2 9:40:22 来源: 创新医学网医学编辑部推荐

作者: 张艳萍,石太新,范艳芬,张慧平 作者单位: 濮阳市
安阳地区医院儿科, 河南 安阳 新乡医学院第一附属医院儿内一
科, 河南 卫辉 新乡医学院期刊社, 河南 新乡 新乡医学院研究
生2005级, 河南 新乡

【摘要】 目的 探讨凋亡抑制蛋白Survivin在儿童急性白血病(AL)中的表达及其临床意义。方法 49例AL患儿, 其中初诊未
治26例, 治疗后完全缓解23例;对照组为10例非恶性血液病患儿。
应用免疫组织化学方法检测骨髓细胞Survivin蛋白的表达。结果
AL初诊未治患儿Survivin蛋白表达阳性率(65.38%)显著高于治疗
后完全缓解患儿(17.39%)和对照组(10.00%, $P<0.017$);初诊未治患
儿Survivin蛋白表达阳性率在急性淋巴细胞白血病 (63.16%)和急
性髓细胞白血病(71.43%)比较无显著性差异($P>0.05$)。结论
Survivin可能通过抑制肿瘤细胞的凋亡参与了儿童AL的发生发展,
为儿童AL的治疗提供了新的思路。

【关键词】 Survivin,儿童,急性白血病

Expression and clinical significance of inhibitor of apoptosis protein Survivin in children with acute leukemia ZHANG Yan ping1,SHI Tai xin2, FAN Yan fen3, et al (1.Department of Pediatrics,Anyang District Hospital of Puyang City,Anyang 455000, China;2.the First Department of Pediatrics,the First Affiliated Hospital,Xinxiang Medical College,Weiwei 453100,China;3.Grade 2005,Xinxiang Medical College,Xinxiang 453000,China)

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of inhibitor of apoptosis protein Survivin in children with acute leukemia(AL).Methods Among 49 patients with AL,26 cases were diagnosed first time and weren't treated,23 cases were complete remission after treatment.The expression of Survivin protein was detected by immunohistochemical assay in 49 children with AL and 10 children without malignant blood disease.Results Survivin protein positive expression rate in 26 newly diagnosed children with AL (65.38%) is significantly higher than that in complete remission children(17.39%) and the children in control group (10.00%, $P<0.017$).There is no significant difference in the positive expression of Survivin between the newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (63.16%) and acute myeloblastic leukemia patients (71.43%, $P>0.05$).Conclusion Survivin may participate in the pathogenesis and progress of AL by inhibiting the apoptosis of tumor cell.It provides a new strategy for the therapy of AL in children.

Key words: survivin;children;acute leukemia

Survivin是近年来发现的凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis proteins,IAPs)家族最小的成员,广泛表达于胚胎组织及大部分的人类肿瘤细胞,而不表达于正常已分化的组织,它不仅具有抑制细胞凋亡的功能,而且参与了细胞增殖分化的调控,与一些肿瘤的预后相关[1-3]。Survivin在实体瘤中的报道较多,而在儿童急性白血病(acute leukemia,AL)方面,目前国内报道甚少。作者采用免疫组织化学方法检测了Survivin在49例AL患儿的表达,并探讨其与临床的关系。

特色服务

- 在线投稿
- 投稿指南
- 绿色通道
- 特色专区
- 服务流程
- 常见问题
- 编辑中心
- 期刊阅读

期刊约稿

- 中国社区医师
- 吉林医学
- 按摩与康复医学
- 临床合理用药杂志
- 内蒙古中医药

推荐期刊

吉林医学



- 期刊介绍
- 在线阅读
- 在线订阅
- 在线投稿

职称晋升政策汇总

让您的晋升不留半点遗憾

1 资料与方法

1.1 研究对象 病例来源于新乡医学院第一附属医院和濮阳市安阳地区医院小儿科和血液内科2004年10月至2006年12月住院和门诊随访的患儿,均经临床及实验室检查(骨髓细胞形态学,部分病例进行免疫学与细胞遗传学分型)确诊。初诊未治AL 患儿26例,男17例,女9例,年龄9个月至18岁,平均 (6.42 ± 4.37) 岁;其中,急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL) 19例;急性髓细胞白血病(acute myeloblastic leukemia, AML) 7例。治疗后完全缓解(complete remission, CR)23例,男14例,女9例,年龄11个月至18岁,平均 (6.71 ± 4.34) 岁。非恶性血液病10例(特发性血小板减少性紫癜8例,营养性贫血2例)作为对照组,其中男7例,女3例,年龄3~15岁,平均 (8.10 ± 4.09) 岁。各组性别、年龄差异无显著性($P>0.05$)。

1.2 标本制作 骨髓标本抽取后均直接涂片,自然晾干后用乙醇乙醚液固定,室温晾干后-30℃冰箱冻存备用。

1.3 方法 Survivin单抗、免疫组织化学染色试剂盒、二氨基联苯胺(diaminobenzidin,DAB)显色试剂盒均购于北京中杉金桥生物技术有限公司。免疫组织化学步骤参照试剂盒说明书进行。-30℃冰箱取出标本,恢复室温30 min,蒸馏水冲洗5 min,磷酸盐缓冲液(phosphate buffer solution, PBS)冲洗3 min×3次,体积分数3% H₂O₂冲洗10 min,蒸馏水冲洗3 min, PBS液冲洗3 min×3次,正常山羊血清冲洗15 min,倾去,勿洗,滴加一抗Survivin(1:100),4℃过夜,取出后恢复室温30 min,滴加生物素化羊抗鼠二抗工作液,37℃孵育15 min,滴加辣根酶标记链霉卵白素工作液,每一步骤后均以PBS液冲洗3 min×3次,镜下控制DAB显色,自来水充分冲洗, Mayer's 苏木素复染5 min,促蓝液促蓝1 min,自来水冲洗,中性树胶封片。高倍镜下观察1 000个细胞,以AL细胞被染成棕黄色而红细胞及背景不着色为佳;其中阳性细胞数<5%为阴性,≥5%为阳性[4]。

1.4 统计学处理 应用统计软件SPSS 11.5进行结果分析。结果数据为分类变量资料,选用行乘列表Pearson χ^2 检验、四格表 χ^2 检验和Fisher精确概率法进行比较,以 $P<0.05$ (行乘列Pearson χ^2 检验中两两比较时 $P<0.017$)为差别有统计学意义。

2 结果

AL初诊未治患儿26例, Survivin蛋白表达阳性17例,阴性9例,阳性率65.38%;治疗后CR 23例,阳性4例,阴性19例,阳性率17.39%;对照组患儿10例,阳性1例,阴性9例,阳性率10.00%。AL初诊未治患儿Survivin蛋白表达阳性率显著高于治疗后CR患儿和对照组,差别有统计学意义($P<0.017$);治疗后完全缓解患儿与对照组相比无显著性差异($P>0.017$)。初诊未治患儿ALL 19例, Survivin蛋白表达阳性12例,阴性7例,阳性率63.16%;AML 7例, Survivin蛋白表达阳性5例,阴性2例,阳性率71.43%;2组比较无显著性差异($P>0.05$)。

3 讨论

IAPs家族是继B细胞淋巴瘤/白血病(B cell lymphoma/leukemia, Bcl-2)家族发现的第2个在凋亡过程中主要起抗凋亡作用的家族, Survivin是IAPs家族的新成员[5]。1997年, Altieri等[6]用效应细胞蛋白酶受体-1(effector cell protease receptor-1, EPR-1) cDNA在人类基因组库的杂交筛选中首先分离出来。Survivin广泛表达于胚胎组织、大部分人类肿瘤细胞[7],包括白血病细胞系。最近的研究表明, Survivin也表达于正常成人的CD34+细胞、子宫内膜组织等[8-9]。Caspase是细胞凋亡的核心机制, Survivin可以直接作用于Caspase,主要是Caspase-3和Caspase-7[10],也可通过p21间接抑制Caspase[11],从而阻断细胞的凋亡过程。

Mori等[12]采用RT-PCR法检测了Survivin mRNA在人类各型白血病中的表达情况,结果发现,在31例AML患者中17例白血病细胞呈现Survivin高表达,而在16例ALL患者中11例白血病细胞呈现Survivin高表达;正常骨髓无Survivin表达;高表达组, ALL中的阳性率有高于AML的趋势。Moriai等[13]用定量Taq Man RT-PCR检测12个恶性血液细胞系均有Survivin mRNA表达;此外, 21例恶性血液病患者中16例有Survivin mRNA表达;而正常人白细胞中无Survivin mRNA表达。Nakayama等[14]发现Survivin在所有成人T淋巴细胞白血病(adult T cell leukemia, ATL)患者及ATL细胞系中显著而持续表达,但在不同亚型表达水平不一。姜忠等[15]应用免疫组织化学方法检测30例肾母细胞瘤Survivin蛋白表达阳性16例, 15例正常肾组织Survivin无阳性表达。Ikehara[16]认为, Survivin与肿瘤的浸润、转移及治疗和预后有关。

本实验研究表明, Survivin蛋白在初诊未治AL患儿骨髓细胞中较高比例表达,治疗缓解后表达明显减少,而在非恶性血液病患儿的骨髓细胞中很少表达,这与Survivin的细胞选择性表达一致。Survivin在初诊未治AL患儿骨髓细胞的异常高表达有利于细胞逃离生长监控,从而促进细胞的异常增殖和恶性转化。有研究表明,下调慢性粒细胞性白血病Survivin表达可以诱使细胞增殖受抑,促进凋亡[17]。因此Survivin在AL细胞中的异常表达提示Survivin可能参与了AL的发生与发展,为儿童AL的治疗提供了新的思路。

本实验研究另外显示, ALL与AML患儿的Survivin蛋白阳性表达无显著性差异。Mori等[11]有关Survivin的检测结果显示, ALL中的阳性率有高于AML的趋势,但统计学分析比较无显著性差异,与本研究结果基本一致。侯燕等[18-19]有关Survivin的实验研究也与本研究结果基本一致。说明Survivin可能与AL的临床分型无关,有望成为AL的诊断性指标。但Nakagawa[20]的研究则发现Survivin mRNA水平在成人急性混合细胞白血病显著高于AML, Survivin、XIAP mRNA水平均显著高于ALL,并认为这与这种特殊类型白血病的化疗耐药相关。肖延风等[10]应用蛋白印迹法检测18例白血病患者,结果发现Survivin在AML的阳性表达率显著高于ALL。结合目前儿童AL中ALL化疗效果优于AML的情况,提示应该更进一步深入进行这方面研究,延长观察时间,增加观察例数,扩大样本含量。

【参考文献】

[1] Carter BZ, Milella M, Alteiri DC, et al. Cytokine-regulated expression of survivin in myeloid leukemia[J]. Blood, 2001, 97(9):2784

[2] Wu J,Apontes P,Song L,et al.Molecular mechanism of upregulation of survivin transcription by the AT rich DNA binding ligand,Hoechst33342:evidence for survivin involvement in drug resistance[J].Nucleic Acids Res,2007,35(7):2390-2402.

[3] 李力卓,孔垂泽,李泽良,等.多药耐药基因在膀胱移行细胞癌中的表达与P63、Survivin基因表达的相关性研究[J].新乡医学院学报,2005,22(5):420-423.

[4] Molina MA,Sitja Arnaum M,Lemoine MG,et al.Increased cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic carcinomas and cell lines:growth inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J].Cancer Res,1999,59(17):4356-4362.

[5] Schimner AD.Inhibitor of apoptosis proteins:Translating basic knowledge into clinical practice[J].Cancer Res,2004,64(20):7183-7190.

[6] Ambrosini G,Adida C,Altieri DC.A novel anti-apoptosis gene survivin,expressed in cancer and lymphoma[J].Nat Med,1997,3(8):917-921.

[7] Adida C,Crotty PL,Moghrath J,et al.Developmentally regulated expression of the novel cancer anti-apoptosis gene survivin in human and mouse differentiation[J].Am J Pathol,1998,152(1):43-49.

[8] Fukuda S,Pelus LM.Regulation of the inhibitor of apoptosis family member survivin in normal cord blood and bone marrow CD34+ cells by hematopoietic growth factors:implication of survivin expression in normal hematopoiesis[J].Blood,2001,98(7):2091-2100.

[9] Konno R,Yamakawa H,Utsunomiya K,et al.Expression of survivin and Bcl-2 in the normal human endometrium[J].Mol Hum Reprod,2000,6(6):529-534.

[10] 肖延凤,刘雅,田玮,等.Survivin在白血病中表达及其与Caspase、Fas相关性研究[J].实用儿科临床杂志,2005,20(1):13-15.

[11] Kus AW,Smolewski P,Pluta AS,et al.The inhibitor of apoptosis family and its antagonists in acute leukemia[J].Apoptosis,2004,9(6):705-715.

[12] Mori A,Wada H,Nishimura Y,et al.Expression of antiapoptosis gene survivin in human leukemia[J].Int J Hematol,2002,75(2):161-165.

[13] Moriai R,Asanuma K,Kobayashi D,et al.Quantitative analysis of anti-apoptotic gene survivin expression in malignant haematopoietic cells[J].Ant Res,2001,21(1B):595-600.

[14] Nakayama K,Kamihira S.Survivin an important determinant for prognosis in adult T-cell leukemia:a novel biomarker in practical hemato-oncology[J].Leuk Lymphoma,2002,43(12):2249-2255.

[15] 姜忠,杨传民,江布先.凋亡相关蛋白Survivin、Fas在肾母细胞瘤中的表达及临床意义[J].实用儿科临床杂志,2006,21(11):668-669.

[16] Ikehara M,Oshita F,Kaneda Y,et al.Expression of survivin correlated with vessel invasion is a marker of poor prognosis in small adenocarcinoma of the lung[J].Oncol Rep,2002,9(4):835-838.

[17] Carter BZ,Mak DH,Schober WD,et al.Regulation of survivin expression through Bcr-Abl/MAPK cascade:targeting survivin overcomes imatinib resistance and increases imatinib sensitivity in imatinib-responsive CML cells[J].Blood,2006,107(4):1555-1563.

[18] 侯燕,胡群.Survivin与癌基因相互作用对儿童白血病细胞凋亡的影响[J].实用儿科临床杂志,2006,21(5):310-312.

[19] 刘静,张柳清,胡群,等.Survivin、细胞周期素依赖激酶4、细胞增殖相关抗原在急性白血病患者中表达的意义[J].实用儿科临床杂志,2006,21(9):545-546.

[20] Nakagawa Y,Hasegawa M,Kurata M,et al.Expression of IAP-family proteins in adult acute mixed lineage leukemia (AMLL)[J].Am J Hematol,2005,78(3):173-180.





考试宝典-高分练兵场



揭秘论文“低价”根源



医学编辑中心



邮箱投稿视频教程

相关文章

▶ 凋亡抑制蛋白Survivin在儿童急性白血病中的表达及临床意义

2011-11-2

★ 加入收藏夹

👤 复制给朋友

🔗 分享到外站

评论内容

请文明上网，文明评论。

发表评论

重 置

▲ 上一页

当前第1页，共1页

▼ 下一页