

• 经验交流 •

SALL4 与 BMI-1 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤组织中表达的研究

黄影薇

(广州医科大学附属第三医院检验科, 广东广州 510150)

摘要:目的 探讨 SALL4、BMI-1 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)组织中的表达,为临床早期诊治提供参考。方法 收集手术治疗的患者 51 例,其中,确诊 DLBCL 30 例,良性淋巴结病变 21 例。术后病变组织标本采用 10% 甲醛固定,石蜡包埋,连续切片;采用链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶(SP)免疫组织化学试剂盒检测 SALL4、BMI-1。结果 DLBCL 组织中 SALL4 阴性 10 例,阳性 20 例(66.6%);良性淋巴结组织中 SALL4 阴性 17 例,阳性 4 例(19.1%),二者 SALL4 阳性表达率的差异有统计学意义($P < 0.05$)。DLBCL 组织中 BMI-1 阴性 7 例,阳性 23 例(76.7%);良性淋巴结组织中 SALL4 阴性 19 例,阳性 2 例(9.5%),二者 BMI-1 阳性表达率的差异有统计学意义($P < 0.01$)。DLBCL 组织 SALL4、BMI-1 的表达存在相关性($r = 0.95$, $P < 0.01$)。结论 SALL4、BMI-1 在组织中的阳性表达可为临床诊治提供重要参考。

关键词:淋巴瘤, B 细胞; 免疫组织化学; 蛋白, SALL4; 蛋白, BMI-1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.10.059

文献标识码:B

文章编号:1673-4130(2014)10-1358-02

在成人非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin's lymphoma, NHL)中弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)大约占 35% 左右,近年来呈不断上升趋势,对成人的健康有着很大的危害,其发病机制目前尚不清楚。SALL4 基因是果蝇婆罗双树基因的同源异型基因,在维持胚胎干细胞的多能性和自我更新中具有重要作用。近年来有研究表明, SALL4 在造血系统某些恶性肿瘤的发生、发展中具有重要作用^[1]。BMI-1 属聚梳蛋白家族成员之一,其高表达能促进细胞增殖,抑制细胞衰老,在多种肿瘤的形成过程中起重要作用^[2]。本研究旨在探讨 SALL4、BMI-1 在 DLBCL 组织中的表达,为临床早期诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 3 月至 2013 年 8 月于本院行手术治疗的患者 51 例,其中,男 25 例,女 26 例;年龄 19~80 岁,平均 54.4 岁;确诊 DLBCL 30 例,良性淋巴结病变 21 例;术前均未行放疗或化疗。

1.2 检测方法 术后病变组织标本采用 10% 甲醛固定,石蜡包埋,连续切片(厚度 4 μm)。采用链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶(streptavidin-peroxidase, SP)免疫组织化学试剂盒及二氨基联苯胺(3,3'-diaminobenzidine, DAB)显色试剂盒(福州迈新生物技术开发有限公司)进行检测,将已知 SALL4、BMI-1 阳性切片作为阳性对照,用磷酸盐缓冲溶液(phosphate buffered solution, PBS)代替第一抗体作为阴性对照。SALL4 多克隆抗体(工作浓度为 1:100)为上海群己生物科技有限公司产品; BMI-1 多克隆抗体(工作浓度为 1:100)为美国 Santa Cruz 公司产品。

1.3 结果判定 参照免疫组织化学反应评分标准^[3], (1)按染色强度计分,阴性为无着色,计 0 分;弱阳性为浅黄色,计 1 分;中阳性为金黄色,计 2 分;强阳性为棕黄,计 3 分。(2)按阳性细胞数计分,阳性细胞数: $\leq 10\%$, 计 0 分; $> 10\% \sim 25\%$, 计 1 分; $> 25\% \sim 50\%$, 计 2 分; $> 50\%$, 计 3 分。将二者得分的乘积分为以下几级:0 分为(-), 1~3 分为(+), 4~6 分为(++), 7~9 分为(+++);设将(+)(++)作为阳性组, (-)为阴性组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,对于资料收集后符合正态分布的采用 χ^2 检验,符合非正态分布采用非参数秩和检验,相关分析应用 Pearson 相关系数法,以

$\alpha = 0.05$ 为检验水准,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

DLBCL 组织中 SALL4 阴性 10 例,阳性 20 例(66.6%);良性淋巴结组织中 SALL4 阴性 17 例,阳性 4 例(19.1%),二者 SALL4 阳性表达率的差异有统计学意义($P < 0.05$)。DLBCL 组织中 BMI-1 阴性 7 例,阳性 23 例(76.7%);良性淋巴结组织中 SALL4 阴性 19 例,阳性 2 例(9.5%),二者 BMI-1 阳性表达率的差异有统计学意义($P < 0.01$)。相关性研究表明, DLBCL 组织 SALL4、BMI-1 的表达存在相关性($r = 0.95$, $P < 0.01$),具有统计学意义。

3 讨论

DLBCL 为临床常见 NHL,其发病机制尚不清楚,个体化治疗虽然在一定范围内可实现对本病的有效治疗,但十分有限。因此,早发现、早治疗才能更好地提高治愈率,延长患者生命。

临床上通过对 SALL4 与 BMI-1 蛋白的检测可对 DLBCL 进行初步诊断。SALL4 基因为果蝇婆罗双树基因的同源异型基因,主要在造血干细胞中进行表达。正常人体中, SALL4 基因主要于造血干细胞中表达,其表达随祖细胞的成熟而逐渐消失,以实现维持胚胎干细胞分裂潜能和更新^[4]。有研究显示, SALL4 基因能在卵黄囊瘤、成熟腺细胞瘤及无性细胞瘤细胞,甚至在胚胎性癌细胞中弥漫性表达,还可有效区分生殖细胞瘤的转移和非转移性,是如今较好的肿瘤标记物。BMI-1 是一种原癌基因的转录抑制因子,可通过抑制周期素依赖性激酶抑制剂 4a(inhibitor of cyclin-dependent kinase 4a, INK4a)与可变读框基因(alternative reading frame, ARF)结合位点来实现对细胞凋亡的抑制作用,进而促进细胞的有效增殖,其在肿瘤的整个病理过程中发挥重要作用^[5]。有研究显示,当 BMI-1 过度表达时,它可以参与到肿瘤干细胞的演变中,与多种恶性肿瘤的发生、发展及预后相关^[6]。

目前研究未能证明 SALL4 与 BMI-1 基因对表达何种的肿瘤特异性或敏感性较大,多数主要提示这 2 种基因在肿瘤细胞有较高的表达概率,因此,大多情况下,这 2 种基因在肿瘤细胞中的阳性表达仅作为重要参考,提示临床医师需对患者疾病给予足够重视^[7]。

本研究提示, SALL4 在 DLBCL 组织的阳性表达率较高,为 66.6%;在正常组织的表达较低,为 19.1%。同时, BMI-1

在 DLBCL 组织的阳性表达率较高,为 76.7%;在正常组织的表达较低,为 9.5%。相关性分析提示 2 种基因具有较高的相关性。本研究采用回顾性研究,且样本量较少,为获得更多了解,还需进一步深入研究。

参考文献

[1] 陈芹,钱军,林江,等. 急性和慢性髓系白血病患者 SALL4 基因的表达[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(2): 315-319.

[2] Groves MJ, Sales M, Baker L, et al. Factors influencing a second myeloid malignancy in patients with Philadelphia-negative -7 or del(7q) clones during tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia[J]. Cancer Genet, 2011, 204(1): 39-44.

[3] 徐珍珍,吴顺泉,战榕. Bmi-1 shRNA 慢病毒表达载体的构建及稳转 U266 细胞株的建立[J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20(2):

473-477.

[4] 赵晶,罗祥东,达春丽,等. Bmi-1 在正常胃组织和胃癌及其癌前病变中的表达及意义[J]. 中国肿瘤临床, 2009, 36(1): 42-45.

[5] Santillán-Benítez JG, Mendieta-Zerón H, Gómez-Oliván LM, et al. The tetrad BMI, leptin, leptin/adiponectin (L/A) ratio and CA 15-3 are reliable biomarkers of breast Cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2013, 27(1): 12-20.

[6] 林小满,谢娜,徐杨. 子宫内膜癌细胞中 RNA 干扰 Bmi-1 基因的实验研究及意义[J]. 中国医药科学, 2011, 1(16): 23-24.

[7] Yang J, Chai L, Gao C, et al. SALL4 is a key regulator of survival and apoptosis in human leukemic cells[J]. Blood, 2008, 112(3): 805-813.

(收稿日期:2014-02-03)

• 经验交流 •

抗凝血酶Ⅲ和纤维蛋白原测定与心肌梗死的相关性研究

蔡惠兴, 苏 荣, 钟幸容
(佛山市中医院检验科, 广东佛山 528000)

摘 要:目的 探讨抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)和纤维蛋白原(Fib-C)测定与心肌梗死的相关性。方法 对 23 例急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)、29 例非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和 100 例健康体检者(对照组)的血浆中的 AT-Ⅲ活性与 Fib-C 浓度进行测定分析。结果 STEMI 组与 NSTEMI 组的 AT-Ⅲ活性及 Fib-C 浓度分别为(75.909±16.865)%与(3.784±0.527)g/L 及(83.690±15.048)%与(3.488±0.933)g/L。经 SPSS v17.0 统计软件处理后,STEMI 组与 NSTEMI 组的 AT-Ⅲ活性均低于对照组($P<0.05$);STEMI 组与 NSTEMI 组的 Fib-C 浓度均高于对照组($P<0.05$);STEMI 组的 AT-Ⅲ活性低于 NSTEMI 组($P<0.05$);STEMI 组的 Fib-C 浓度高于 NSTEMI 组($P<0.05$)。结论 AT-Ⅲ活性降低及 Fib-C 浓度升高与心肌梗死患者处于高凝状态或血栓形成密切相关;并通过测定有助于了解二者在不同类型的心肌梗死的发生、发展所起的作用,从而协助临床的诊断、治疗及预后的判断。

关键词:心肌梗死; 抗凝血酶Ⅲ; 纤维蛋白原
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.10.060 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-4130(2014)10-1359-03

现大量的研究已证明,绝大多数的心肌梗死是由于不稳定的粥样斑块溃破,继而出血和管腔内血栓形成,导致管腔闭塞^[1];凝血和纤维蛋白溶解功能的异常是促进血栓形成的重要因素。纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)-C 是凝血反应中一个关键的凝血因子;而抗凝血酶Ⅲ(antithrombin, AT-Ⅲ)是其中一种最重要的抗凝血物质。本研究观察 ST 段抬高型心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)与非 STEMI(non-STEMI, NSTEMI)患者血浆 AT-Ⅲ活性水平及 Fib-C 的浓度,旨在探讨 AT-Ⅲ和 Fib-C 与心肌梗死的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 3 月至 2012 年 11 月诊断为心肌梗死的佛山市中医院住院患者 49 例,均符合 2007 年由欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)、美国心脏病学院(American College of Cardiology, ACC)、美国心脏学会(American Heart Association, AHA)及世界心脏联盟(World Heart Federation, WHF)共同发表关于心肌梗死的诊断标准^[2]。根据心电图类型将其分为 STEMI 组与 NSTEMI 组,STEMI 组 23 例, NSTEMI 组 29 例;以上病例均排除严重肝、肾疾病,处于妊娠及哺育期,患有或并发肺栓塞、脑梗死、血液病等。将同期 100 例健康体检者作为对照组,其中,男 59 例,女 41 例;年龄 40~70 岁,心电图、血脂、血糖等均正常。组间受检者年龄、性别的差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 检测方法 采用 Sysmex CA-7000 全自动血凝分析仪(日本 Sysmex 公司)及其原装配套试剂检测送检标本的 AT-Ⅲ与 Fib-C,操作步骤按仪器及试剂说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用最小显著差数法(the least significant difference, LSD)-t 检验进行 3 组样本均数的两两比较,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

STEMI 组及 NSTEMI 组患者确诊时血浆 AT-Ⅲ活性浓度均显著低于对照组,而 Fib-C 浓度均显著高于对照组;STEMI 组患者血浆 AT-Ⅲ活性显著低于 NSTEMI 组,而 Fib-C 浓度水平则显著高于 NSTEMI 组,见表 1。

表 1 STEMI 组、NSTEMI 组患者与对照组健康者 AT-Ⅲ、Fib-C 的比较

组别	<i>n</i>	AT-Ⅲ(%)	Fib-C(g/L)
对照组	100	97.411±11.041	2.961±0.497
STEMI 组	23	75.909±16.865	3.784±0.527
NSTEMI 组	29	83.690±15.048	3.488±0.933

3 讨 论

在符合最新诊断标准的基础上依据早期心电图提示 ST