

· 论 著 ·

急性白血病细胞周期调节因子的表达及意义

梁翠微, 龚五星, 曲亚丽, 黄翠珍, 陈 晖

(暨南大学附属第三医院/珠海市人民医院血液肿瘤科, 广东珠海 519000)

摘要:目的 研究急性白血病患者骨髓细胞周期调控因子细胞 S 期激酶相关蛋白(Skp2)、P27、周期蛋白(cyclin) E 和 Cyclin A1 的表达及其临床意义。方法 将 60 例白血病患者分为初发组($n=41$), 复发组($n=9$), 完全缓解组($n=10$), 将非恶性血液病患者作为对照组($n=10$)。采用免疫细胞化学方法检测骨髓细胞 Skp2、P27、Cyclin E 和 Cyclin A1 的表达, 分析其表达与化疗疗效的关系。结果 急性白血病初发组及复发组 Skp2、Cyclin E 和 Cyclin A1 表达明显高于完全缓解组及对照组($P<0.05$), P27 在初发组、完全缓解组及对照组的表达差异无统计学意义($P>0.05$), 在复发组的表达较其他 3 组低($P<0.05$)。急性白血病患者骨髓细胞 Skp2、P27、Cyclin E 和 Cyclin A1 阳性表达与患者年龄、性别、外周血乳酸脱氢酶水平无相关性($P>0.05$); Skp2 与外周血白细胞计数呈正相关($P<0.05$); Skp2 与完全缓解率呈负相关($P<0.05$), P27 与其呈正相关($P<0.05$)。Skp2 和 P27 的比值比分别是 0.076 和 6.842。结论 Skp2 和 P27 可能是影响急性白血病化疗完全缓解率的独立预后因素。

关键词:白血病; 细胞周期蛋白类; S 期激酶相关蛋白质类

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.18.003

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)18-1775-03

The expression of cell cycle regulatory factors in acute leukemia and their clinical significance

Liang Cuiwei, Gong Wuxing, Qu Yali, Huang Cuizhen, Chen Hui

(Department of Hematology and Oncology, Third Affiliated Hospital, Jinan University/People's Hospital of Zhuhai, Zhuhai, Guangzhou 519000, China)

Abstract: Objective To study the expression of cell cycle regulatory factors such as S-phase kinase-associated protein 2 (Skp2), P27, Cyclin E and Cyclin A1 in bone marrow cells of patients with acute leukemia and their clinical significance. **Methods** 60 cases of leukemia were divided into initial disease group($n=41$), recurrence group($n=9$) and complete remission group($n=10$), and patients with non-malignant hematologic diseases served as control group($n=10$). Immunocytochemistry was employed to detect the expression of Skp2, P27, Cyclin E and Cyclin A1 in bone marrow cells and the relationship between their expressions and chemotherapeutic effect was analyzed. **Results** The expression levels of Skp2, Cyclin E and Cyclin A1 in initial disease group and recurrence group were higher than those in complete remission group and control group($P<0.05$). There was no statistical significant difference in expression of P27 among initial disease, complete remission and control group($P>0.05$), and P27 expression level in recurrence group was lower than that in the other 3 groups($P<0.05$). There was no correlation between the positive expression of Skp2, P27, Cyclin E or Cyclin A1 in bone marrow cells in patients with acute leukemia and age, gender or lactate dehydrogenase levels in peripheral blood($P>0.05$), and It was found positive correlation between Skp2 and leukocyte count in peripheral blood($P<0.05$), negative between Skp2 and complete remission rate and positive between P27 and complete remission rate($P<0.05$). The odd ratios of Skp2 and P27 were 0.076 and 6.842, respectively. **Conclusion** Skp2 and P27 may be independent prognostic factors which affect the rate of complete remission of acute leukemia after chemotherapy.

Key words: leukemia; cyclins; S-phase kinase-associated proteins

急性白血病是血液系统常见的恶性肿瘤之一, 病程短, 病死率高, 化疗是其主要治疗手段。肿瘤被认为是一种细胞周期疾病, 细胞增殖失控是肿瘤的基本特征, 许多癌基因或抑癌基因编码的蛋白直接或间接参与细胞周期的调控。基因突变或蛋白表达异常可导致细胞周期调控紊乱, 使细胞无限增殖而发生癌变。既往研究表明白血病的发生与细胞周期调控异常密切相关^[1]。本研究采用免疫组织化学法检测急性白血病细胞中细胞周期调控因子细胞 S 期激酶相关蛋白(S-phase kinase-associated protein 2, Skp2)、P27、周期蛋白(cyclin) E 和 Cyclin A1 的表达, 以探讨其表达的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2004 年 1 月至 2006 年 2 月在本院住院的急性白血病患者 60 例。其中急性非淋巴细胞白血病(acute nonlymphocytic leukemia, ANLL)初发 24 例、复发 4 例; 急性淋巴细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)初发 17 例、复发 5 例以及白血病完全缓解 10 例。41 例初发患者中

有 35 例接受化疗, 6 例未接受化疗, 失访。另外, 将 10 例非恶性血液病患者(其中缺铁性贫血 3 例, 特发性血小板减少性紫癜 3 例, 珠蛋白生成障碍性贫血 2 例, 遗传性球形细胞增多症 1 例, 巨幼细胞贫血 1 例)作为对照进行前瞻性研究。将研究对象分为 4 组: 初发组 41 例, 复发组 9 例, 完全缓解组 10 例及对照组 10 例。所有病例均经骨髓检查确诊, 诊断分型参考 1986 年天津白血病分类、分型讨论会提出的标准。

1.2 诱导缓解方案 初诊 ANLL 患者(除 ANLL-M3 外)首选 DA 方案(柔红霉素+阿糖胞苷), ANLL-M3 患者首选全反式维甲酸(all-trans-retinoic acid, ATRA)或亚砷酸诱导缓解; ALL 患者首选 VDP 方案(长春新碱+柔红霉素+泼尼松)或 VDLP 方案(长春新碱+柔红霉素+左旋门冬酰胺酶+泼尼松)。对于复发或耐药病例选择二线药物。经标准方案化疗后, 按照张之南和沈晓^[2]主编的第 3 版《血液病诊断及疗效标准》, 判断疗效, 疗效分完全缓解、部分缓解及未缓解。观察患者临床症状及其对化疗的反应, 收集外周血白细胞计数、乳酸

脱氢酶等临床资料。

1.3 主要试剂与免疫细胞化学检测 主要试剂包括鼠抗人 Skp2 单克隆抗体、鼠抗人 P27 单克隆抗体、鼠抗人 Cyclin E 单克隆抗体、鼠抗人 Cyclin A1 单克隆抗体、Super Pic-Ture 聚合物检测试剂盒及苏木素复染剂(购自美国抗体诊断公司)。免疫细胞化学检测:取不同病期患者新鲜骨髓直接进行骨髓涂片,封片后-70℃冰箱保存备检。骨髓涂片采用美国抗体诊断公司(Antibody Diagnostica inc.)推出的新一代“二步法”系统检测,即通过葡聚糖骨架将多个辣根过氧化酶与抗-抗体聚合进行标记的免疫细胞化学检测。

1.4 结果观察 在光镜下观察和采集图象。将细胞核呈棕黄色者记为阳性细胞,在高倍显微镜下每片计数 400 个单个核细胞,计算阳性细胞的百分率。阳性细胞百分率: $<20\%$ 为阴性, $\geq 20\%$ 为阳性^[3]。

1.5 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析。率的比较采用 χ^2 检验及 Fisher's 精确检验;采用多因素 Logistic 回归法分析年龄、性别、外周血白细胞计数、乳酸脱氢酶水平和 Skp2、Cyclin E、Cyclin A1 及 P27 与患者完全缓解率的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性白血病不同组别细胞周期调控因子 Skp2、P27、Cyclin E 和 Cyclin A1 的表达 急性白血病初发组及复发组 Skp2、Cyclin E 和 Cyclin A1 表达明显高于完全缓解组及对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),急性白血病复发组 Cyclin E 表达明显高于初发组表达,差异有统计学意义($P < 0.05$),Skp2 和 Cyclin A1 在初发组和复发组表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。P27 在初发组、完全缓解组及对照组的表达差异

无统计学意义($P > 0.05$),在复发组的表达较其他 3 组低($P < 0.05$)。不同类型急性白血病细胞周期调控因子的表达见表 1。

表 1 各组骨髓细胞 Skp2、P27、Cyclin E 和 Cyclin A1 的表达阳性率(%)

组别	n	Skp2	P27	Cyclin E	Cyclin A1
初发组					
ANLL	24	41.6	25.0	25.0	37.5
ALL	17	41.1	22.2	35.5	29.4
合计	41	41.4*	24.4#	29.2*	34.1*
复发组					
ANLL	4	50.0	25.0	50.0	50.0
ALL	5	40.0	20.0	40.0	40.0
合计	9	44.4*	22.2	44.4* [△]	44.4*
完全缓解组	10	10.0	20.0#	10.0	10.0
对照组	10	20.0	20.0#	10.0	10.0

*: $P < 0.05$,与完全缓解组、对照组比较;[△]: $P < 0.05$,与初发组比较;#: $P < 0.05$,与复发组比较。

2.2 细胞周期调控因子 Skp2、P27、Cyclin E 和 Cyclin A1 阳性表达与患者临床特征的关系 急性白血病患者骨髓细胞 Skp2、P27、Cyclin E 和 Cyclin A1 阳性表达与患者年龄、性别、外周血乳酸脱氢酶水平无相关性($P > 0.05$);Skp2 与外周血白细胞计数呈正相关($P < 0.05$),而 P27、Cyclin E 和 Cyclin A1 与其无明显相关性($P > 0.05$);Skp2 与完全缓解率呈负相关($P < 0.05$),P27 与其呈正相关($P < 0.05$),Cyclin E 和 Cyclin A1 与其无明显相关性($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 急性白血病初发组患者 Skp2、P27、Cyclin E 和 Cyclin A1 阳性表达与临床特征的相关性

组别	n	Skp2		P27		Cyclin E		Cyclin A1	
		[n(%)]	P	[n(%)]	P	[n(%)]	P	[n(%)]	P
年龄									
≤35 岁	23	16(69.6%)		19(82.6%)		14(60.9%)		16(69.6%)	
>35 岁	18	11(61.1%)	0.742	12(66.7%)	0.289	11(61.1%)	1.000	13(72.2%)	1.000
性别									
男	18	12(66.7%)		13(72.2%)		11(61.1%)		12(66.7%)	
女	23	15(65.2%)	1.000	18(78.3%)	0.724	14(60.9%)	1.000	17(73.9%)	0.734
乳酸脱氢酶									
<正常 2 倍	20	13(65.0%)		15(75.0%)		19(95.0%)		14(70.0%)	
≥正常 2 倍	21	14(66.7%)	1.000	16(76.2%)	1.000	16(76.2%)	0.058	15(71.4%)	1.000
白细胞计数									
<30×10 ⁹ /L	19	9(47.4%)		17(89.5%)		12(63.2%)		14(73.7%)	
≥30×10 ⁹ /L	22	18(81.8%)	0.026	14(63.6%)	0.075	13(59.1%)	1.000	15(68.2%)	0.744
完全缓解率*									
完全缓解	24	11(45.8%)		20(83.3%)		14(58.3%)		18(75.0%)	
未完全缓解	11	10(90.9%)	0.023	5(45.5%)	0.041	6(54.5%)	1.000	5(45.5%)	0.130

*:41 例初发患者中有 6 例未接受化疗,失访。

2.3 多因素逻辑回归分析 以 Skp2、P27、Cyclin E、Cyclin A1 及年龄、性别、外周血白细胞计数、外周血乳酸脱氢酶水平作自变量,以是否临床完全缓解应为应变变量,用向前筛选法进行多变量 Logistic 回归分析,在上述多个可能影响完全缓解率的因素下,Skp2 和 P27 是影响完全缓解率的独立预后因素,Skp2 和 P27 的比值比(odd ratio,OR)分别是 0.076 和 6.842,Skp2 表

达越高,完全缓解率越低,而 P27 表达越高,完全缓解率也越高。

3 讨论

真核生物细胞周期调控网络主要由 Cyclin、细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase,CDK)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子(cyclin dependent kinase inhibitor,CKI)构

成,各因子相互作用,从而对细胞周期发挥调控作用^[4]。CDK 是细胞周期调控的中心环节,受 Cyclin 和 CKI 双重调节,CDK 与 Cyclin 结合而被活化,促进细胞增殖;与 CKI 结合则失活,阻止细胞周期的进行。白血病是血液系统常见的恶性肿瘤之一,白血病的发生是因正常骨髓造血细胞染色体多重损伤引起的复杂过程,其最终表现为细胞周期调控机制的紊乱,造血细胞增殖、分化异常,细胞周期调控异常是白血病发生过程中的重要机制之一。

本研究表明初发及复发的急性白血病患者骨髓细胞 Cyclin A1 的表达水平明显高于完全缓解组及对照组,表明 Cyclin A1 与白血病的发生有一定关系,Cyclin A1 的过表达使细胞跨越细胞周期调控点,从而影响细胞周期进程,促进恶性细胞克隆增殖。有研究发现在急性早幼粒细胞白血病患者骨髓细胞中 Cyclin A1 高表达的机制主要为相关融合蛋白早幼粒细胞白血病-维甲酸受体 (promyelocytic leukemia-retinoic acid receptor, PML-RAR) 和早幼粒细胞白血病锌指蛋白 (promyelocytic leukemia Zinc-finger, PLZF-RAR) 能活化 Cyclin A1 的启动区,从而引起 Cyclin A1 在急性早幼粒细胞白血病患者骨髓细胞中的高表达^[5]。

目前人们认为 Cyclin A1 表达水平的高低代表 S 期细胞增殖活性的高低。S 期细胞所占比例高,患者化疗易缓解。Ekberg 等^[6]对 40 例急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 患者 Cyclin A1、Cyclin A2、Cyclin B1、Cyclin E、CDK1、CDK2、P21 和 P27 蛋白进行检测,表明只有 Cyclin A1 蛋白水平与患者的预后有关,Cyclin A1 高表达的患者较低表达患者的无病生存期及总的生存期短。但研究表明,虽然 Cyclin A1 在急性白血病中表达水平增高,但未发现其表达水平与缓解率相关^[7]。

本研究初发及复发的急性白血病患者中 Cyclin E 表达水平明显高于完全缓解组及对照组,且复发组 Cyclin E 表达水平明显高于初发组表达水平,表明 Cyclin E 可能与复发有关,有可能作为临床估计预后的参照指标,且对 Cyclin E 高表达的急性白血病患者缓解后的转归观察提示,急性白血病 Cyclin E 表达对复发更具早期诊断意义。Cyclin E/CDK2 是 G₁ 期的重要激酶复合物,该激酶复合物是细胞通过 G₁/S 调控点的关键,Cyclin E 过表达促使细胞通过 G₁ 期进入 S 期,从而过度增殖形成肿瘤^[8]。P27 可特异性抑制该激酶复合物活性而发挥细胞周期负调节作用。在一些实体瘤中存在 P27 的低表达与 Cyclin E 的高表达,二者呈负相关^[9-10]。本研究表明 Cyclin E 和 P27 蛋白在白血病细胞中的表达呈正相关,说明在人类白血病细胞中可能通过一定异常机制调节二者表达水平。

Skp2 作为泛素蛋白酶途径的底物识别序列,能够泛素化降解 P27。在许多实体瘤中发现 Skp2 的高表达与 P27 的低表达相关^[11],而且最近在慢性粒细胞白血病中也有相关研究^[12]。Skp2 在急性白血病中研究较少,本研究并未发现 Skp2 和 P27 的表达呈负相关,因此表明,尽管 Skp2 的高表达与细胞的增殖程度和疾病进展有关,但可能还存在其它分子参与 Skp2 在肿瘤发生中的作用或 P27 的调节异常。最近也有研究认为 Skp2 的功能并不只限于对 P27 的降解^[13-14]。本研究表明 P27 的表达水平与化疗疗效有关,二者差异有统计学意义,P27 蛋白水平高,完全缓解率高。Radosevic 等^[15]的研究结果显示 P27 蛋白水平与患者对化疗的敏感性相关,P27 水平越高,患者对化疗越敏感,白血病细胞 P27 蛋白的高表达,可作为患者能够完全缓解的预测指标。

急性白血病是以化疗为首选的治疗手段,目前较明确的影响化疗缓解的因素包括年龄、初诊时外周血白细胞总数、白血病的类型。由于病例数较少,本研究以已知的影响预后因素 Skp2、P27、Cyclin E、Cyclin A1 及年龄、性别、外周血白细胞计数、外周血乳酸脱氢酶水平作自变量,以是否完全缓解为应变量,用逐步筛选法进行多变量 Logistic 回归分析,在上述多个可能影响缓解率的因素下,Skp2 和 P27 是影响完全缓解率的独立预后因素,Skp2 表达高,完全缓解率低,而 P27 表达高,则完全缓解率较高。通过联合检测急性白血病患者骨髓细胞中 Skp2 及 P27 表达水平对预测其化疗疗效具有一定的临床价值。

参考文献:

- [1] Fukuse T, Hirata T, Naiki H, et al. Prognostic significance of cyclin E overexpression in resected non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(2):242-244.
- [2] 张之南,沈悌. 血液学诊断与疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:131-134.
- [3] Gstaiger M, Jordan R, Lim M, et al. Skp2 is oncogenic and overexpressed in human cancers[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(9):5043-5048.
- [4] Marretta RM, Ales F. Cancer cell(s) cycle sequencing reveals universal mechanisms of apoptosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2010, 7(4):225-266.
- [5] Müller C, Yang R, Park DJ, et al. The aberrant fusion proteins PML-RAR alpha and PLZF-RAR alpha contribute to the overexpression of cyclin A1 in acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*, 2000, 96(12):3894-3899.
- [6] Ekberg J, Holm C, Jalili S, et al. Expression of cyclin A1 and cell cycle proteins in hematopoietic cells and acute myeloid leukemia and links to patient outcome[J]. *Eur J Haematol*, 2005, 75(2):106-115.
- [7] Krug U, Yasmeeen A, Beger C, et al. Cyclin A1 regulates WT1 expression in acute myeloid leukemia cells[J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(1):129-136.
- [8] Fox PM, Vought VE, Hanazawa M, et al. Cyclin E and CDK-2 regulate proliferative cell fate and cell cycle progression in the *C. elegans* germline [J]. *Development*, 2011, 138(11):2223-2234.
- [9] Zolota V, Sirinian C, Melachrinou M, et al. Expression of the regulatory cell cycle proteins p21, p27, p14, p16, p53, mdm2, and cyclin E in bone marrow biopsies with acute myeloid leukemia. Correlation with patients' survival [J]. *Pathol Res Pract*, 2007, 203(4):199-207.
- [10] 王颖,徐世荣,郭晓楠,等. 急性白血病患者细胞周期蛋白 E 及依赖激酶抑制剂表达的意义[J]. *中华内科杂志*, 2002, 41(5):333-335.
- [11] Shi P, Zhang Y, Tong X, et al. Dihydrotestosterone induces p27 degradation via direct binding with SKP2 in ovarian and breast cancer[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(1):109-114.
- [12] Andreu EJ, Lledó E, Poch E, et al. BCR-ABL induces the expression of Skp2 through the PI3K pathway to promote p27Kip1 degradation and proliferation (下转第 1780 页)

- 1995,9(6):667-671.
- [3] Jaspersen D, Diehl KL, Schoeppner H, et al. A comparison of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in the maintenance treatment of severe reflux oesophagitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998,12(1):49-52.
- [4] Dupas JL, Houcke P, Samoyeau R, et al. Pantoprazole versus lansoprazole in French patients with reflux esophagitis[J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2001,25(3):245-250.
- [5] Mössner J, Hölscher AH, Herz R, et al. A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a multicentre trial[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1995,9(3):321-326.
- [6] Mee AS, Rowley JL. Rapid symptom relief in reflux oesophagitis: a comparison of lansoprazole and omeprazole [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996,10(5):757-763.
- [7] Castell DO, Richter JE, Robinson M, et al. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. The Lansoprazole Group[J]. *Am J Gastroenterol*, 1996,91(9):1749-1757.
- [8] Hatlebakk JG, Berstad A, Carling L, et al. Lansoprazole versus omeprazole in short-term treatment of reflux oesophagitis. Results of a Scandinavian multicentre trial[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1993,28(3):224-228.
- [9] Vcev A, Stimac D, Vceva A, et al. Lansoprazole versus omeprazole in the treatment of reflux esophagitis [J]. *Acta Med Croatica*, 1997,51(3):171-174.
- [10] Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, et al. Double-blind comparison [coRRection of Double-blind, placebo-controlled comparison] of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. The European Rabeprazole Study Group[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999,13(1):49-57.
- [11] Delchier JC, Cohen G, Humphries TJ. Rabeprazole, 20 mg once daily or 10 mg twice daily, is equivalent to omeprazole, 20 mg once daily, in the healing of erosive gastroesophageal reflux disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2000,35(12):1245-1250.
- [12] Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. The Esomeprazole Study Investigators[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000,14(10):1249-1258.
- [13] Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001,96(3):656-665.
- [14] Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001,15(11):1729-1736.
- [15] Bardhan KD, Van Rensburg C. Comparable clinical efficacy and tolerability of 20 mg pantoprazole and 20 mg omeprazole in patients with grade I reflux oesophagitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001,15(10):1585-1591.
- [16] Mulder CJ, Dekker W, GeRRetsen M. Lansoprazole 30 mg versus omeprazole 40 mg in the treatment of reflux oesophagitis grade II, III and IVa (a Dutch multicentre trial). Dutch Study Group[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1996,8(11):1101-1106.
- [17] Dupas JL, Houcke P, Samoyeau R, et al. Pantoprazole versus lansoprazole in French patients with reflux esophagitis[J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2001,25(3):245-250.
- [18] Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001,15(11):1729-1736.
- [19] Röhss K, Lind T, Wilder-Smith C. Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2004,60(8):531-539.
- [20] Sharma VK, Leontiadis GI, Howden CW, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing standard clinical doses of omeprazole and lansoprazole in erosive oesophagitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001,15(2):227-231.

(收稿日期:2011-03-24 修回日期:2011-04-30)

(上接第 1777 页)

- of chronic myelogenous leukemia cells[J]. *Cancer Res*, 2005,65(8):3264-3272.
- [13] Bretones G, Acosta JC, Caraballo JM, et al. SKP2 oncogene is a direct MYC target gene and MYC down-regulates p27(KIP1) through SKP2 in human leukemia cells [J]. *J Biol Chem*, 2011,286(11):9815-9825.
- [14] Seki R, Ohshima K, Okamura T, et al. Prognostic significance of Skp2 and p27(kip) in diffuse large B cell lymphoma[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2010,51(12):1741-1747.
- [15] Radosevic N, Delmer A, Tang R, et al. Cell cycle regulatory protein expression in fresh acute myeloid leukemia cells and after drug exposure[J]. *Leukemia*, 2001,15(4):559-566.

(收稿日期:2010-03-22 修回日期:2011-05-02)