

· 论 著 ·

## 粒细胞上 CD59 分子缺失表达在 PNH 特异性诊断指标的价值分析

乔伟振<sup>1</sup>, 李小雯<sup>1</sup>, 谢平<sup>1</sup>, 殷莹<sup>1</sup>, 林军<sup>2</sup>

(1. 南京医科大学附属无锡市人民医院中心实验室, 江苏无锡 214023; 2 上海市第一人民医院病理科 200080)

**摘要:**目的 研究膜反应性溶解抑制物(MIRL,CD59)分子在阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)患者和其他类型贫血患者粒细胞膜表达情况,分析 CD59 分子缺失表达的诊断价值。方法 使用藻红蛋白(PE)荧光素标记针对 CD59 分子单克隆抗体,应用流式细胞术检测 CD59 在 16 例 PNH、7 例再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿症(AA-PNH)、33 例再生障碍性贫血(AA)、29 例骨髓增生异常综合征(MDS)、11 例多发性骨髓瘤(MM)、10 例系统性红斑狼疮(SLE)、10 例急性淋巴细胞白血病(ALL)、11 例急性髓系细胞性白血病(AML)、28 例巨幼红细胞性贫血(MA)、66 例缺铁性贫血(IDA)和 13 例自身免疫性溶血性贫血(AIHA)患者粒细胞上表达水平。CD59<sup>-</sup>表达数据通过一维变量方差分析。结果 CD59<sup>-</sup>细胞在 30 例正常对照组粒细胞上表达百分比平均为 1.9%,在 PNH 组和其他贫血组粒细胞上缺失表达百分比平均数分别为 43.6%(PNH)、29.3%(AA-PNH)、17.7%(AA)、14.6%(MDS)、12.1%(MM)、12.1%(SLE)、11.7%(ALL)、33.6%(AML)、11.6%(MA)、8.0%(IDA)和 11.2%(AIHA)。与正常对照组比较,PNH、AA-PNH、AA、MDS、MM、SLE、ALL、AML、MA、IDA 以及 AIHA 组粒细胞上 CD59 缺失表达均有增加,差异有统计学意义( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。结论 CD59 在 PNH 和其他不同类型贫血患者粒细胞上都有不同程度表达缺失,CD59 分子表达降低可能不是 PNH 特异性诊断指标。

**关键词:**贫血;流式细胞术;阵发性睡眠性血红蛋白尿症;CD59

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.20.006

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)20-1991-04

## Diagnostic value of CD59 molecule deficient expression on granulocyte in PNH diagnosis

Qiao Weizhen<sup>1</sup>, Li Xiaowen<sup>1</sup>, Xie Ping<sup>1</sup>, Yin Ying<sup>1</sup>, Lin Jun<sup>2</sup>

(1. Department of Central Laboratory, Wuxi People's Hospital Affiliated of Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214023, China;

2. Department of Pathology, 1st People's Hospital of Shanghai, Shanghai 200080, China)

**Abstract:** Objective To investigate the expression of CD59<sup>-</sup> on the surface of granulocytic cells in patients with PNH and other type anemia, and to evaluate the diagnostic value of CD59 deficient expression. **Methods** Using PE fluorescence labeled monoclonal antibodies against CD59, the expression levels of CD59<sup>-</sup> were detected by flow cytometric analysis on granulocytic cells of 16 patients with PNH, 7 with AA-PNH, 33 with AA, 29 with MDS, 11 with MM, 10 with SLE, 10 with ALL, 11 with AML, 28 with MA, 66 with IDA and 13 with AIHA. One-way analysis of variance test was performed to compare the difference in the frequency of CD59 negative granulocytic populations. **Results** The average percents of CD59<sup>-</sup> cells expressed in granulocytes were 1.9% in normal individuals, 43.6% in PNH, 29.3% in AA-PNH, 17.7% in AA, 14.6% in MDS, 12.1% in MM, 12.1% in SLE, 11.7% in ALL, 33.6% in AML, 11.6% in MA, 8.0% in IDA and 11.2% in AIHA. Compared to the normal control group, the percentage of CD59<sup>-</sup> deficiency increased apparently in patients with PNH, AA-PNH, AA, MDS, MM, SLE, ALL, AML, MA, IDA and AIHA, and were statistics significant ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression levels of CD59-deficiency on granulocytic cells in patients with different type anemia are increase to different extent and the diminished expression of the surface molecular CD59 may not be specific to PNH diagnosis.

**Key words:** anemia; flow cytometry; paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; CD59

膜反应性溶解抑制物(MIRL,CD59)是一单链糖化磷脂酰肌醇(GPI)锚定细胞表面蛋白,广泛分布于各类组织细胞。CD59 作为一种补体调节蛋白,通过抑制 C9 结合到 C5b-8 及 C9 分子的延伸,从而阻断膜攻击复合物(MAC)的形成,对细胞膜系统起保护作用。GPI 缺陷将导致细胞膜 CD59 表达减少或缺如,使细胞容易受到补体系统的溶膜作用<sup>[1]</sup>。阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)是一种获得性克隆性造血干细胞疾病,有研究认为应用流式细胞术(FCM)检测 CD59 是临床上诊断 PNH 的首选实验之一,其敏感性和特异性比酸溶血试验、蔗糖水试验和蛇毒因子溶血试验要好<sup>[2-4]</sup>。近年来也有研究显示 CD59 在很多类贫血性疾病中都有不同程度缺失<sup>[5-7]</sup>,贫血种类较多,病因机制复杂,诊断和鉴别诊断的临床意义重要。本研究应用 FCM 分析 CD59 分子在 PNH、再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿症(AA-PNH)、再生障碍性贫血(AA)、骨髓增生异常综合征(MDS)、多发性骨髓瘤(MM)、系

统性红斑狼疮(SLE)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓系细胞性白血病(AML)、巨幼红细胞性贫血(MA)、缺铁性贫血(IDA)、自身免疫性溶血性贫血(AIHA)患者中缺陷表达情况,探讨 CD59 在不同贫血患者中表达水平和诊断价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 234 例贫血患者均来自于无锡市人民医院 2008 年 1 月至 2010 年 3 月期间住院患者,其中男 93 例,女 141 例,年龄 1~89 岁。234 例患者均符合贫血性疾病的诊断标准,依据贫血发病原因和机制不同,患者被分为 11 组(表 1)。30 例对照组来源于无锡市人民医院体检中心健康体检者,均排除血液系统疾患,男 17 例,女 13 例。

**1.2 仪器和试剂** Becton-Dickinson 公司 BD FACSCanto™ 型流式细胞仪(FCM)。PE 荧光标记鼠抗人 CD59 单克隆抗体和 PE 标记同型对照鼠 IgG<sub>2a</sub>、红细胞裂解液和磷酸盐缓冲液(PBS)均购自 BD Biosciences 公司。

### 1.3 方法

**1.3.1 标本采集** 抽取肘静脉血 2 mL 置于 EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝管中,混匀待用。

**1.3.2 CD59 分子在粒细胞上缺陷表达检测** 粒细胞用全血溶血法获得,分别取正常对照和不同贫血组患者抗凝全血 100  $\mu$ L 加入红细胞裂解液,混匀,室温下孵育 10 min,1 200 $\times$ g 离心 4 min,弃上清,用 PBS 洗 2 次,加 PBS 缓冲液调细胞浓度为  $1\times 10^6$ /mL。抗体标记设测定管和对照管,每管分别加上述细胞悬液 100  $\mu$ L,对照管加 IgG<sub>2a</sub>-PE,测定管加 CD59-PE 荧光单克隆抗体,各 20  $\mu$ L,室温下避光孵育 15 min。标本上 FCM 检测,应用 CellQuest 软件分析。检测选用激发波长为 488 nm 的激光管,信号用光电倍增管(PMT)采集,并以对数形式处理。用细胞的物理参数前向和侧向散射光的点状图进行设门,圈出待测粒细胞,记录 CD59 分子缺陷表达的细胞百分率(CD59<sup>-</sup>,%),见封 2 图 1~2。

**1.4 统计学处理** 正常对照和不同贫血组 CD59<sup>-</sup> 细胞表达数据(%)以均数和标准差表示,采用单因变量多因素方差分析,行 LSD-*t* 检验(最小显著差异 *t* 检验)比较不同组的差别。应用 SPSS13.0 统计软件,检验水准设为 0.05。

## 2 结果

正常对照组 CD59<sup>-</sup> 粒细胞的百分率均小于 5%,不同类型贫血组 CD59<sup>-</sup> 粒细胞的表达情况(表 2),PNH 患者和 AA-PNH 综合征患者 CD59<sup>-</sup> 粒细胞的百分率较高,平均值分别达到 43.6%和 29.3%,明显高于正常对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 3;PNH 患者和 AA-PNH 综合征患者比较,前者 CD59 粒细胞缺陷的百分率要高于后者( $P<0.05$ );与其他类型贫血组比较,除 AML 组外,PNH 和 AA-PNH 组 CD59 缺陷粒细胞表达率均高于其他贫血组,相互之间差异有统计学意义( $P<0.01$  或  $P<0.05$ )。而对于 AA、MDS、MM、SLE、ALL、AML、MA、IDA、AIHA 贫血组,CD59 在粒细胞上均有不同程度表达缺失,与正常对照组相比,CD59<sup>-</sup> 粒细胞表达差异有统计学意义( $P<0.01$  或  $P<0.05$ ),即比对照组要高。将不同贫血组 CD59<sup>-</sup> 粒细胞表达率进行组间分析(LSD 检验)比较发现,AML 组和 PNH、AA-PNH 组无显著性差异,但和其他贫血组比较均有显著性差异( $P<0.01$ ),即 AML 组 CD59<sup>-</sup> 粒细胞表达率比其他贫血组高;另外,IDA 组和 AA、MDS 组比较, $P$  分别小于 0.01 和 0.05,也就是说,IDA 组 CD59<sup>-</sup> 粒细胞表达率较 AA、MDS 组低,而其他贫血组 MM、SLE、ALL、MA、AIHA 之间两两比较,CD59<sup>-</sup> 粒细胞表达的差异无统计学意义。

表 1 正常人及不同类型贫血患者一般情况比较

组别	<i>n</i>	男	女	年龄(岁)
Control 组	30	17	13	5~71
PNH 组	16	6	10	19~76
AA-PNH 组	7	4	3	31~69
AA 组	33	17	16	2~88
MDS 组	29	14	15	18~89
MM 组	11	8	3	45~74
SLE 组	10	0	10	20~52
ALL 组	10	4	6	2~63
AML 组	11	4	7	15~78
MA 组	28	10	18	14~87
IDA 组	66	21	45	1~87
AIHA 组	13	5	8	9~61
合计	264	110	154	1~89

表 2 正常人及不同类型贫血患者中性粒细胞上 CD59<sup>-</sup> 表达结果(%)

组别	范围	平均值	标准差
Control 组	0.1~4.5	1.9	1.1
PNH 组	18.2~82.1	43.6	21.3
AA-PNH 组	7.8~56.1	29.3	22.2
AA 组	0.1~69.2	17.7	17.2
MDS 组	0.7~51.0	14.6	12.5
MM 组	0.1~30.7	12.1	10.4
SLE 组	0.1~33.5	12.1	11.1
ALL 组	2.4~21.3	11.7	5.8
AML 组	1.1~85.9	33.6	25.0
MA 组	0.1~60.4	11.6	13.1
IDA 组	0.1~43.2	8.0	9.6
AIHA 组	0.1~33.4	11.2	10.1

表 3 正常人及不同类型贫血患者中性粒细胞上 CD59<sup>-</sup> 表达结果比较(LSD-*t* 检验)

比对照组	均值差	标准差	<i>P</i>
PNH-Control	41.700 0*	4.102 1	0
PNH-AA-PNH	14.292 9*	6.004 8	0.018
PNH-AA	25.874 2*	4.036 7	0
PNH-MDS	28.991 4*	4.126 6	0
PNH-MM	31.468 2*	5.190 0	0
PNH-SLE	31.440 0*	5.341 6	0
PNH-ALL	31.880 0*	5.341 6	0
PNH-AML	9.986 4	5.190 0	0.055
PNH-MA	31.985 7*	4.152 7	0
PNH-IDA	35.600 0*	3.692 5	0
PNH-AIHA	32.326 9*	4.947 8	0
AA-PNH-Control	27.407 1*	5.562 0	0
AA-PNH-AA	11.581 4*	5.514 0	0.037
AA-PNH-MDS	14.698 5*	5.580 1	0.009
AA-PNH-MM	17.175 3*	6.406 7	0.008
AA-PNH-SLE	17.147 1*	6.530 1	0.009
AA-PNH-ALL	17.587 1*	6.530 1	0.008
AA-PNH-AML	-4.306 5	6.406 7	0.502
AA-PNH-MA	17.692 9*	5.599 5	0.002
AA-PNH-IDA	21.307 1*	5.267 2	0
AA-PNH-AIHA	18.034 1*	6.212 1	0.004
AA-Control	15.825 8*	3.342 7	0
AA-MDS	3.117 1	3.372 7	0.356
AA-MM	5.593 9	4.613 3	0.226
AA-SLE	5.565 8	4.783 2	0.246
AA-ALL	6.005 8	4.783 2	0.210
AA-AML	-15.887 9*	4.613 3	0.001
AA-MA	6.111 5	3.404 6	0.074
AA-IDA	9.725 8*	2.825 1	0.001
AA-AIHA	6.452 7	4.339 0	0.138
MDS-Control	12.708 6*	3.450 7	0
MDS-MM	2.476 8	4.692 2	0.598
MDS-SLE	2.448 6	4.859 3	0.615
MDS-ALL	2.888 6	4.859 3	0.553
MDS-AML	-19.005 0*	4.692 2	0
MDS-MA	2.994 3	3.510 8	0.395
MDS-IDA	6.608 6*	2.952 1	0.026
MDS-AIHA	3.335 5	4.422 8	0.451
MM-Control	10.231 8*	4.670 7	0.029
MM-SLE	-0.028 2	5.789 7	0.996

续表 3 正常人及不同类型贫血患者中性粒细胞上 CD59<sup>-</sup> 表达结果比较 (LSD-*t* 检验)

比对照组	均值差	标准差	<i>P</i>
MM-ALL	-0.411 8	5.789 7	0.943
MM-AML	-21.481 8*	5.650 2	0
MM-MA	0.517 5	4.715 2	0.913
MM-IDA	4.131 8	4.315 4	0.339
MM-AIHA	0.858 7	5.428 5	0.874
SLE-Control	10.260 0*	4.838 5	0.035
SLE-ALL	0.440 0	5.925 9	0.941
SLE-AML	-21.453 6*	5.789 7	0
SLE-MA	0.545 7	4.881 5	0.911
SLE-IDA	4.160 0	4.496 5	0.356
SLE-AIHA	0.886 9	5.573 6	0.874
ALL-Control	9.820 0*	4.838 5	0.043
ALL-AML	-21.893 6*	5.789 7	0
ALL-MA	0.105 7	4.881 5	0.983
ALL-IDA	3.720 0	4.496 5	0.409
ALL-AIHA	0.446 9	5.573 6	0.936
AML-Control	31.713 6*	4.670 7	0
AML-MA	21.999 4*	4.715 2	0
AML-IDA	25.613 6*	4.315 4	0
AML-AIHA	22.340 6*	5.428 5	0
MA-Control	9.714 3*	3.481 9	0.006
MA-IDA	3.614 3	2.988 5	0.228
MA-AIHA	0.341 2	4.447 2	0.939
IDA-Control	6.100 0*	2.917 7	0.038
IDA-AIHA	-3.273 1	4.020 8	0.416
AIHA-Control	9.373 1*	4.399 9	0.034

\* :表示所比较组差异有统计学意义。

### 3 讨 论

CD59 广泛表达于早期造血干细胞及祖细胞,一直到成熟血细胞、血小板,无明显造血发育阶段特殊专一性,CD59 分子的荧光染色强而均一,因此,应用 FCM 检测 CD59 异常表达用于临床诊断指标,有研究认为,CD59 检测是诊断 PNH 最敏感、最特异的指标<sup>[8-9]</sup>。

CD59 可以表达于红细胞、淋巴细胞以及粒细胞膜上,由于贫血患者采用输血作为治疗手段,所以,患者红细胞数容易因输血而影响 CD59 检测结果,淋巴细胞 CD59 细胞数较粒细胞低且表达恢复也迟,所以,选用外周血测定粒细胞 CD59<sup>-</sup> 表达率能比较准确反映患者 CD59 表达情况<sup>[10]</sup>。本研究分别测定了 30 例健康对照人群和 11 种不同类型患者粒细胞 CD59<sup>-</sup> 细胞表达率,结果显示对照组 CD59<sup>-</sup> 粒细胞表达百分率均小于 5%,符合相关文献报道结果<sup>[7]</sup>。PNH 组、AML 组和 AA-PNH 组 CD59<sup>-</sup> 粒细胞百分率分别为 43.6%、33.6% 和 29.3%,均高于对照组和其他贫血组。PNH 患者因造血干细胞基因突变致 GPI 蛋白合成障碍,使细胞膜表面 GPI 锚连蛋白缺失,其中就包括膜反应性抑制物 CD59 缺陷,所以,应用 FCM 检测发现 PNH 患者 CD59<sup>-</sup> 粒细胞表达增高,因此,粒细胞 CD59 分子缺失检测可以作为 PNH 诊断的一个参考指标<sup>[11-14]</sup>。除了 PNH,本研究也发现在 AA、MDS、MM、ALL 和 AML 患者粒细胞中也检出 CD59<sup>-</sup> 细胞异常克隆,和 PNH 类似,它们的造血干细胞均有一定程度缺陷,属于造血干细胞异常克隆性疾病。AA 发病的重要机制是骨髓严重损伤导致造血功能紊乱和造血干细胞损伤,表现为正常造血细胞减少而非造血细胞克隆增加,而异常克隆细胞增生可能导致 CD59 分子

缺失增加,研究结果显示 AA 组和 AA-PNH 组粒细胞上 CD59 分子较正常组明显减低,所以从机制上推测 PNH、AA 均和细胞膜表面 GPI 链接蛋白 CD59 分子缺陷有关系,也说明 PNH 和 AA 关系密切,临床上可见到部分 AA 患者可转化为 AA-PNH 综合征,并且 PNH 患者也可有 AA 表现或演变成 AA。同样,在 MDS 患者粒细胞上也出现 CD59 缺失,MDS 患者 CD59<sup>-</sup> 粒细胞百分率为 14.6%,较对照组高,Kaiafa 等<sup>[15]</sup>通过对 5 组 MDS 患者(按 FAB 标准分类)粒细胞上 CD59<sup>-</sup> 分子检测也发现,原始细胞过多难治性贫血(RAEB)、转化中的原始细胞过多难治性贫血(RAEB-t)、慢性粒-单核细胞白血病(CMML)3 组患者和对照组相比,CD59<sup>-</sup> 分子明显增加。MM 患者由于骨髓恶性浆细胞克隆大量增生,可能抑制正常免疫调节分子合成和正常细胞生长,使 CD59<sup>-</sup> 粒细胞增多。对于 CD59 在急性白血病中表达水平研究,国内少见报道,本研究分析了 10 例 ALL 和 11 例 AML 患者 CD59 分子在粒细胞上的表达,结果发现 2 组白血病患者 CD59<sup>-</sup> 分子较对照组增加显著,特别是在 AML 组,其和 PNH、AA-PNH 组比较 CD59<sup>-</sup> 粒细胞水平差异无统计学意义,而与其他贫血组比较显著增加。作者认为,CD59 作为一种免疫调节蛋白,参与和调节造血干细胞正常造血,在急性白血病患者,由于骨髓损伤和骨髓基质微环境变化,可能导致 CD59 分子缺失,从而使造血干细胞免疫调节功能缺陷,致异常干细胞克隆大量增生。本研究还显示,在部分自身免疫性疾病 AIHA、SLE 患者中,CD59 在粒细胞上缺失增加,与 Ruiz-Argüelles 等<sup>[16]</sup>报道结果一致,他们认为在 AIHA、SLE 患者出现 CD59 缺失可能和 GPI 锚定蛋白合成障碍以及 CD59 蛋白和细胞膜异常黏附有关。此外,本研究中也发现在 MA、IDA 组患者有部分 CD59 分子缺失,但是在 MA、IDA 粒细胞上出现 CD59 分子减少的机制和意义目前还不清楚。

总之,除 PNH 贫血外,CD59 在其他贫血类型如 MA、IDA 以及血液系统疾病如 AA、MDS、MM、ALL、AML 和免疫性疾病 SLE、AIHA 患者中都有缺失表达。贫血是临床多发病或常见病,由于发病原因和发病机制差异,贫血种类和导致贫血以及有贫血表现的疾病类型众多,AA、PNH、AA-PNH 综合征、AIHA、MA、IDA 患者可伴贫血表现,慢性病贫血、白血病(ALL、AML)、MDS、脾功能亢进、恶性肿瘤化疗、某些中毒患者等,都可能有间断性或持续性贫血表现,本研究说明 CD59 分子表达变化是多种贫血类型疾病重要免疫表型特征,CD59<sup>-</sup> 粒细胞在多种贫血性疾病中都有不同程度表达,所以说 CD59 表面膜分子表达缺失尽管对 PNH 诊断有重要价值,但可能并不是 PNH 特异性诊断指标。

### 参考文献:

- [1] Wu G, Hu W, Shafsafaei A, et al. Complement regulator CD59 protects against atherosclerosis by restricting the formation of complement membrane attack complex[J]. *Circ Res*, 2009, 104(4):550-556.
- [2] Gupta R, Pandey P, Choudhry R, et al. A prospective comparison of four techniques for diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Int J Lab Hematol*, 2007, 29(2):119-130.
- [3] Sutherland DR, Kuek N, Davidson J, et al. Diagnosing PNH with FLAER and multiparameter flow cytometry[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2007, 72(3):167-170.
- [4] Sato S, Hasegawa Y, Nagasawa T, et al. Reticulocyte-gated flow cytometric analysis of red blood cells in paroxys-

- mal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Lab Hematol*, 2006, 12(2):82-86.
- [5] Isoda A, Tsukamoto N, Mitsui T, et al. Expression of CD55 and CD59 on peripheral blood cells in patients with lymphoproliferative disease of granular lymphocytes[J]. *Int J Lab Hematol*, 2007, 29(1):52-56.
- [6] Barros MM, Yamamoto M, Figueiredo MS, et al. Expression levels of CD47, CD35, CD55, and CD59 on red blood cells and signal-regulatory protein- $\alpha$ ,  $\beta$  on monocytes from patients with warm autoimmune hemolytic anemia[J]. *Transfusion*, 2009, 49(1):154-160.
- [7] 李庆, 翟志敏, 耿良权, 等. 贫血伴白细胞和血小板减少患者 CD59 检测结果分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2005, 28(7):739-743.
- [8] Dworacki G, Sikora J, Mizera-Nyczak E, et al. Flow cytometric analysis of CD55 and CD59 expression on blood cells in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2005, 43(2):117-124.
- [9] Savage WJ, Brodsky RA. New insights into paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Hematology*, 2007, 12(5):371-376.
- [10] 孙健. 关于 PNH 克隆演变的研究进展[J]. *上海第二医科大学学报*, 2005, 25(9):975-979.
- [11] Hernández-Campo PM, Almeida J, Sánchez ML, et al. Normal patterns of expression of glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins on different subsets of peripheral blood cells: a frame of reference for the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2006, 70(2):71-79.
- [12] Gupta PK, Charan VD, Kumar H. PNH revisited: clinical profile, laboratory diagnosis and follow-up[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2009, 52(1):38-45.
- [13] Richards SJ, Hill A, Hillmen P. Recent advances in the diagnosis, monitoring, and management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2007, 72(5):291-298.
- [14] 龚奕, 孔佩艳, 张曦, 等. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症转化为急性非淋巴细胞白血病 1 例[J]. *重庆医学*, 2006, 35(5):封 3-封 3.
- [15] Kaiafa G, Papadopoulos A, Ntaios G, et al. Detection of CD55- and CD59- deficient granulocytic populations in patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Ann Hematol*, 2008, 87(4):257-262.
- [16] Ruiz-Argüelles A, Llorente L. The role of complement regulatory proteins(CD55 and CD59) in the pathogenesis of autoimmune hemocytopenias [J]. *Autoimmun Rev*, 2007, 6(3):155-159.

(收稿日期:2010-11-29 修回日期:2011-01-15)

(上接第 1990 页)

- [2] Reed JC. Dysregulation of apoptosis in cancer[J]. *Clin Oncol*, 1999, 17:2941-2953.
- [3] Swana HS, Grossman D, Anthony JN, et al. Tumor content of the antiapoptosis molecule surviving and recurrence of bladder cancer[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(6):452-453.
- [4] Falleni M, Pellegrini C, Marchetti A, et al. Survivin gene expression in early stage non-small cell lung cancer[J]. *J Pathol*, 2003, 200(5):620-626.
- [5] Miyachi K, Sasaki K, Onodera S, et al. Correlation between surviving mRNA expression and lymph node metastasis in gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2003, 6(4):217-224.
- [6] Li F, Ambrosini G, Chu EY, et al. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by Survivin[J]. *Nature*, 1998, 396(671):580-584.
- [7] Kato J, Kuwabara Y, Mitani M, et al. Expression of Survivin in esophageal cancer: correlation with the prognosis and response to chemotherapy[J]. *Int J Cancer*, 2001, 95(2):92-95.
- [8] Dong Y, Sui L, Watanabe Y, et al. Survivin expression in laryngeal squamous cell carcinomas and its prognostic implication[J]. *Anticancer Res*, 2002, 22:2377-2383.
- [9] 刘敏, 李萍, 兰显国, 等. Survivin 和 VEGF 在涎腺腺样囊性癌中的表达及临床意义[J]. *重庆医学*, 2010, 39(10):1231-1233.
- [10] Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, et al. Cloning of chromosome breakpoint of neoplastic Bc-1 with the chromosome translocation[J]. *Science*, 1984, 226(1):1097-1099.
- [11] Oitvai AN, Milliman CL, Kors SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog Bax that accelerate programmed cell death[J]. *Cell*, 1993, 74:609-619.
- [12] Kagawa S, Gu J, Swisher SG, et al. Antitumor effect of adenovirus-mediated Bax gene transfer of p53-sensitive and p53-resistant cancer line[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(5):1157-1161.
- [13] Korsmeyer SJ. Bcl-2 gene family and the regulation of programmed cell death[J]. *Cancer Res*, 1999, 59:1693-1700.
- [14] Tamm I, Wang Y, Sausville E, et al. IAP-family protein surviving inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas(CD95), Bax, caspases, and anticancer drugs[J]. *Cancer Res*, 1998, 58:5315-5320.
- [15] Asanuma K, Morial R, Yajima T, et al. Survivin as a radioresistance factor in pancreatic cancer[J]. *Jpn J Cancer Res*, 2000, 91:1204-1209.

(收稿日期:2010-11-20 修回日期:2011-02-10)