

· 临床研究 ·

抗 survivin 抗体与 survivin mRNA 在结直肠癌患者外周血中的表达及其临床意义

施朕善, 康马飞[△], 李文见

(桂林医学院附属医院肿瘤内科, 广西桂林 541001)

摘要:目的 探讨结直肠癌(CRC)患者外周血中抗 survivin 抗体、survivin mRNA 的表达情况及其临床意义。方法 选择结直肠癌患者 116 例,依据所接受治疗手段,分为根治手术组、姑息手术组、姑息化疗组。对照组为 30 例健康体检者。分别于患者治疗前后抽取外周血,应用 ELISA 和半定量 RT-PCR 检测抗 survivin 抗体和 survivin mRNA 的表达水平。结果 结直肠癌患者与健康者外周血中抗 survivin 抗体阳性率分别为 40.5%和 0, survivin mRNA 阳性率分别为 76.7%和 0, 差异均有统计学意义($P=0.000$)。抗 survivin 抗体和 survivin mRNA 表达水平随肿瘤分期的增高而增高,肿瘤直径大于 5 cm 者较直径小于或等于 5 cm 者高(分别 $P=0.045$ 、 $P=0.003$),有淋巴结转移者较无淋巴结转移者显著增高(分别 $P=0.040$ 、 $P=0.000$);根治手术后较术前明显降低(分别 $P=0.005$ 、 $P=0.004$),根治术后表达水平高者转移或复发率显著高于表达水平低者(分别 $P=0.001$ 、 $P=0.004$);表达水平在姑息手术前后差异无统计学意义(分别 $P=0.709$ 、 $P=0.669$)。行姑息性化疗的患者中,有效组表达水平较化疗前明显降低(分别 $P=0.043$ 、 $P=0.032$);化疗无效组抗 survivin 抗体水平变化无统计学意义($P=0.135$),而 survivin mRNA 表达较前显著升高($P=0.039$)。结论 外周血抗 survivin 抗体和 survivin mRNA 检测可能对 CRC 的诊断、预后估计、化疗疗效预测及随访有一定的临床意义。

关键词:结直肠肿瘤; 诊断; survivin

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.16.006

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)16-1575-04

Expression of anti-survivin antibody and survivin mRNA in peripheral blood of colorectal cancer and its clinical significance

Shi Zhenshan, Kang Mafei[△], Li Wenjian

(Department of Oncology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541001, China)

Abstract: Objective To explore the expression of anti-survivin antibody and survivin mRNA in peripheral blood of patients with colorectal cancer and its clinical significance. **Methods** 116 patients with colorectal cancer were divided into radical surgery group, palliative surgery group and palliative chemotherapy group, and 30 healthy people were taken as controls. Peripheral blood was collected before and after treatment, and the expression levels of anti-survivin antibody and survivin mRNA were detected by ELISA and semi-quantitative RT-PCR respectively. **Results** The positive rates of anti-survivin antibody were respectively 40.5% and 0, and survivin mRNA were respectively 76.7% and 0, in peripheral blood of patients with colorectal cancer and healthy people, and differences were significant ($P=0.000$). The expression levels of anti-survivin antibody and survivin mRNA increased with the advance of tumor stage, tumors > 5 cm in diameter were significantly higher than those ≤ 5 cm ($P=0.045$, $P=0.003$), those with lymph node metastasis were significantly higher than those without lymph node metastasis ($P=0.040$, $P=0.000$), those after radical surgery were significantly lower than those preoperation ($P=0.005$, $P=0.004$), those with a high expression were significantly higher in metastatic rate than those with a low expression after radical resection ($P=0.001$, $P=0.004$). There was no significant difference of expression levels between before and after palliative surgery ($P=0.709$, $P=0.669$). In palliative chemotherapy groups, the expression levels after chemotherapy were significantly lower than before chemotherapy in the effective group ($P=0.043$, $P=0.032$), anti-survivin antibody was no significant change ($P=0.135$), but survivin mRNA expression in those after chemotherapy was significantly higher than those before chemotherapy in the ineffective group ($P=0.039$). **Conclusion** The detection of anti-survivin antibody and survivin mRNA in peripheral blood may have certain clinical significance to the diagnosis, prognostic estimation, efficacy prediction of chemotherapy, and follow-up of colorectal cancer.

Key words: colorectal neoplasms; diagnosis; survivin

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见消化道恶性肿瘤之一, CRC 的早期诊断、转移或复发监测是临床中的重要问题,寻找方便有效的标志物显得尤为重要。survivin 作为凋亡抑制蛋白家族成员之一,已被证实包括 CRC 在内的多种恶性肿瘤中过表达^[1]。目前的研究大多数仅为观察肿瘤组织中的 survivin 表达情况,不利于动态观察其表达变化情况。研究表明,肿瘤患者外周血中有抗 survivin 抗体^[2]。为探讨外周血抗 survivin 抗体以及 survivin mRNA 在 CRC 发生过程中的临

床意义,本组对 116 例 CRC 患者进行了上述指标的检测,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 10 月至 2011 年 6 月期间在本院住院治疗的 CRC 患者 116 例,其中,结肠癌 42 例,直肠癌 74 例;年龄 27~84 岁,中位 58 岁。所有患者均经病理学诊断,临床资料完整。依据所接受治疗手段,分为根治手术组、姑息手术组和姑息化疗组。对照组纳入从本院体检中心收集的 30 例

[△] 通讯作者, Tel:13517837025; E-mail: kmfjgl@163.com.

健康人,年龄 31~80 岁,中位 56 岁。

1.2 标本的采集与处理 手术组于手术前 1 天和术后第 2 周末清晨空腹采集外周血 5 mL,其中,根治手术组每 3 月随访一次,抽外周血 5 mL;姑息化疗组于化疗前及化疗 2 周期后采集外周血 5 mL;对照组空腹采集外周血 5 mL。所采集血液标本中,其中 2 mL 使用无抗凝剂的真空管采集,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,-20 °C 冻存,用于检测抗 survivin 抗体;剩余 3 mL 使用含有乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid,EDTA)抗凝剂真空管采集,室温静置 30 min,用于提取总 RNA。

1.3 抗 survivin 抗体的测定 应用双位点夹心酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)测定血清中抗 survivin 抗体的水平,采用 R&D 公司提供的人 survivin 抗体定量检测试剂盒。

1.4 survivin mRNA 的检测 应用康为世纪公司血液 RNA 提取试剂盒(Cat. NO: CW0538),按照说明书提取总 RNA。紫外分光光度计进行定量并检测其纯度,1.5%琼脂糖电泳鉴定 RNA 完整性。应用 TaKaRa 公司的 PrimeScript RT reagent Kit(TaKaRa Code: DDR037A)按说明书进行反转录。反转录条件为 37 °C 15 min,85 °C 5 s。以 β -actin 作内参基因,应用 Primer Premier 5.0 软件设计引物。Survivin mRNA 上、下游引物分别为 5'-GTCCCTGGCTCCTCTACTG-3',5'-GACGCTTCCTATCACTCTATTC-3',产物为 174 bp; β -actin 上、下游引

物分别为 5'-AGAGCCTCGCCTTTGCCGAT-3',5'-TGC-CAGATTTTCTCCATGTTCGT-3',产物为 313 bp。所有引物由 Invitrogen 公司合成。使用 TaKaRa 公司的 Premix Ex Taq 试剂盒进行 PCR,经过预变性 95 °C 30 s,34 个循环(变性 95 °C 5 s,退火 60 °C 30 s,延伸 72 °C 50 s),终延伸 72 °C 2 min,其中 survivin 循环数为 34,退火温度 60 °C, β -actin 循环数为 28,退火温度 62 °C。所得产物进行 2.5%琼脂糖电泳鉴定(图 1),并应用上海培清 JS-6800 凝胶成像分析系统,分别测定 β -actin 和 survivin 条带的光密度值,并计算 survivin 的表达系数,即 survivin 的光密度值与 β -actin 的光密度值之比。

1.5 随访 起点为首次检测 survivin 时间,终点为发现复发或转移时间。每 3 个月随访 1 次。2009 年 10 月至 2011 年 6 月期间共随访行 CRC 根治术患者 75 例,失访 2 例。

1.6 统计学处理 应用 SPSS18.0 软件包,计量资料采用 t 检验或方差分析,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 抗 survivin 抗体及 survivin mRNA 在 CRC 患者及正常人外周血中的表达 116 例 CRC 患者血清中抗 survivin 抗体的浓度为 10.66~96.02 ng/mL,对照组为 10.36~21.77 ng/mL,以 $\bar{x} \pm 2s$ 为截断值,则阳性率分别为 40.5%、0,二者差异具有统计学意义($P = 0.000$)。两组 survivin mRNA 阳性率分别为 76.7%、0,差异有统计学意义($P = 0.000$),见表 1、图 1。

表 1 抗 survivin 抗体及 Survivin mRNA 在 CRC 组及对照组外周血中的表达

组别	n	抗 survivin 抗体				survivin mRNA			
		$\bar{x} \pm s$	P	阳性率	χ^2	P	阳性率	χ^2	P
结直肠癌组	116	37.36 ± 26.69	0.000	40.5	16.12	0.000	76.7	58.96	0.000
对照组	30	16.01 ± 3.06		0			0		

表 2 抗 survivin 抗体及 survivin mRNA 表达与结直肠癌临床病理特征

临床病理参数	n	抗 survivin 抗体				survivin mRNA			
		$\bar{x} \pm s$	P	阳性率	χ^2	P	阳性率	χ^2	P
年龄			0.145		0.005	0.851		0.747	0.387
<58 岁	56	33.61 ± 23.20		39.3			73.2		
≥58 岁	60	40.85 ± 29.34		41.7			80.0		
性别			0.161 ^a		0.397	0.448		2.294	0.130
男	67	34.40 ± 26.98		37.3			71.6		
女	49	41.40 ± 26.00		44.9			83.7		
肿瘤类型			0.660 ^a		0.000	0.995		0.010	0.918
结肠癌	42	35.90 ± 26.55		40.5			77.0		
直肠癌	74	38.18 ± 26.90		40.5			76.2		
肿瘤大小				4.025	0.045		8.957	0.003	
≤5 cm	61	32.26 ± 25.82	0.030	32.8			65.6		
>5 cm	55	43.00 ± 26.72		50.8			89.1		
分期(Dukes')		0.002		8.238	0.041		35.102	<0.001	
A 期	10	17.28 ± 12.99		10.0			20.0		
B 期	39	31.87 ± 23.47		33.3			61.5		
C 期	25	35.98 ± 24.66		40.0			88.0		
D 期	42	48.06 ± 29.13		54.8			97.6		

续表 2 抗 survivin 抗体及 survivin mRNA 表达与结直肠癌临床病理特征

临床病理参数	n	抗 survivin 抗体				survivin mRNA			
		$\bar{x} \pm s$	P	阳性率	χ^2	P	阳性率	χ^2	P
淋巴结转移			0.003	4.202	0.040		26.6	<0.001	
否	49	28.89±22.42		28.6			53.1		
是	67	43.55±27.98		49.3			94.0		
组织学分型			0.686		1.611	0.447		2.332	0.312
腺癌	55	35.23±26.65		34.5			72.7		
黏液腺癌	36	40.18±28.01		47.2			75.0		
其他	25	37.97±25.45		44.0			88.0		

^a: 为校正 t 检验。

表 3 手术前后外周血抗 survivin 抗体及 survivin mRNA 水平变化

采血时间	抗 survivin 抗体				survivin mRNA			
	n	$\bar{x} \pm s$	t	P	n	$\bar{x} \pm s$	t	P
根治术组								
根治术前 1 d	74	31.28±23.28	2.905	0.005	48	0.256±0.160	3.002	0.004
根治术后 2 周	74	29.68±21.79			48	0.238±0.157		
姑息手术组								
姑息术前 1 d	14	46.44±26.67	0.382	0.709	13	0.441±0.205	0.438	0.669
姑息术后 2 周	14	46.07±25.48			13	0.437±0.189		
复发或转移组								
根治术后 2 周	13	52.04±22.85	-2.591	0.024	13	0.341±0.130	-2.205	0.048
确诊复发后	13	55.97±22.23			13	0.370±0.117		
根治术后 2 周								
转移或复发者	13	52.04±22.85	3.997	0.001	13	0.341±0.130	3.157	0.004
无转移或复发者	61	24.97±18.60			35	0.200±0.150		

表 4 化疗前后外周血抗 survivin 抗体及 survivin mRNA 水平变化

采血时间	survivin 抗体				survivin mRNA			
	n	$\bar{x} \pm s$	t	P	n	$\bar{x} \pm s$	t	P
有效组								
化疗前 1 d	20	32.48±22.44	2.172	0.043	20	0.346±0.185	2.321	0.032
化疗 2 周期后	20	31.09±21.60			20	0.323±0.160		
无效组								
化疗前 1 d	22	61.98±27.00	1.553	0.135	21	0.502±0.156	-2.205	0.039
化疗 2 周期后	22	63.81±24.36			21	0.513±0.149		
化疗前 1 d								
有效组	20	32.48±22.44	3.861	0.001	20	0.346±0.185	-2.921 ^a	0.006
无效组	22	61.98±27.00			21	0.502±0.156		

^a 为校正 t 检验。

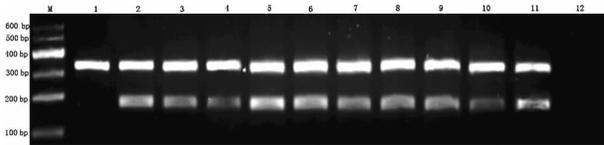
2.2 抗 survivin 抗体及 survivin mRNA 表达与 CRC 临床病理特征的关系 CRC 患者外周血中抗 survivin 抗体及 survivin mRNA 表达与年龄、性别、肿瘤类型、组织学分型无关,而与分期、肿瘤大小及淋巴结是否转移显著相关。抗 survivin 抗体表达水平及 survivin mRNA 阳性率随着肿瘤分期的增高而增

高;肿瘤直径大于 5 cm 者,二者表达水平较直径小于或等于 5 cm 者高,差异有统计学意义($P < 0.05$);有淋巴结转移者抗 survivin 抗体水平及 survivin mRNA 阳性率较无淋巴结转移者显著增高,见表 2。

2.3 手术对结直肠癌患者外周血中抗 survivin 抗体及 sur-

vivin mRNA 水平的影响 74 例 CRC 患者行根治手术后血清中抗 survivin 抗体水平较术前明显降低($P=0.005$),其中 48 例 survivin mRNA 阳性者根治术后 survivin mRNA 表达水平较术前亦明显降低($P=0.004$);其中 13 例患者行根治术后复发或转移,复发或转移患者外周血中二者表达水平均较前显著升高(分别 $P=0.024$ 、 $P=0.048$)。14 例患者行姑息手术前后,抗 survivin 抗体、survivin mRNA 表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。根治术后,抗 survivin 抗体和 survivin mRNA 表达水平与是否复发或转移相关,复发或转移者根治术后其表达水平显著高于无复发或转移者(分别 $P=0.001$ 、 $P=0.004$),见表 3。

2.4 抗 survivin 抗体及 survivin mRNA 水平与化疗疗效的关系 化疗有效组患者(完全缓解+部分缓解)化疗 2 周期后血清抗 survivin 抗体及 survivin mRNA 水平较化疗前明显降低($P=0.043$ 、 $P=0.032$),而化疗无效组患者(疾病稳定+疾病进展)抗 survivin 抗体有上升趋势,但其水平变化差异无统计学意义($P=0.135$),而 survivin mRNA 表达较前显著升高($P=0.039$),见表 4。



M:DNA 分子量标准品。1:健康者;2,3:结肠癌患者行根治术前、后;4,5:结肠癌患者行姑息手术前、后;6,7:疗效为完全缓解直肠癌患者化疗前、后。8,9:疗效为部分缓解结肠癌患者化疗前、后;10,11:结肠癌患者根治术后、转移后;12:空白对照。

图 1 PCR 产物电泳图

2.5 抗 survivin 抗体与 survivin mRNA 的相关性分析 对 CRC 患者外周血中抗 survivin 抗体和 survivin mRNA 进行 Pearson 相关分析,结果显示二者表达水平呈正相关($r=0.776$ 、 $P=0.000$)。

3 讨论

3.1 抗 survivin 抗体和 survivin mRNA 与 CRC 的诊断 survivin 为凋亡抑制蛋白家族成员之一,由于 survivin 启动子在正常细胞中基本是静止的,而在肿瘤细胞中过度表达^[3],使其有高度的组织表达特异性,在除胸腺、睾丸、分泌期子宫内膜、胎盘外的分化成熟的正常成人组织中不表达或低表达外,包括结肠癌在内的绝大多数恶性肿瘤组织中 survivin 高表达^[4]。研究认为 survivin 可作为肿瘤标志物^[5-6]。

survivin 蛋白可被自身固有 T 细胞所识别,具有抗原性,血清中其抗体称为抗 survivin 抗体,因此从肿瘤患者血清中检测抗 survivin 抗体可用于肿瘤诊断^[7]。本研究中 30 例健康人外周血中无抗 survivin 抗体和 survivin mRNA 表达,而 116 例结肠癌患者的阳性表达率分别为 40.5%、76.9%,提示抗 survivin 抗体和 survivin mRNA 表达可能为筛查 CRC 的指标之一。

结直肠癌的发生过程涉及多个癌基因激活和抑癌基因失活的复杂过程。survivin 主要表达于黏膜层腺体底部,而在浸润的淋巴细胞、纤维细胞、平滑肌细胞和神经细胞中无表达,survivin 表达是结肠癌发生的早期事件,其表达情况与肿瘤分化程度明显相关^[8]。Kawasaki 等^[9]分别对不同病理时期的组织标本进行检测,发现 survivin 表达的阳性率从增生性息肉、低度增生不良腺瘤、高度增生不良腺瘤到腺癌组织标本中逐步

升高。这表明,survivin 在结肠癌的演变过程中逐步表达出来,并且其表达过程贯穿于整个结肠癌的发生、发展过程。本研究结果显示,抗 survivin 抗体及 survivin mRNA 随着肿瘤分期的增高其表达水平增高;有淋巴结转移者抗 survivin 抗体水平及 survivin mRNA 阳性率较无淋巴结转移者高,这与 Pavlidou 等^[10]的研究结果一致。外周血中 survivin 表达与肿瘤负荷有关,肿瘤越大,其表达水平越高。

寻找肿瘤标志物筛查和早期发现转移和复发对提高治愈率或延长生存期有重要意义。Sarela 等^[11]发现 survivin 高表达是增加病理分期的独立因素,结肠癌根治术后复发的死亡率可用肿瘤组织 survivin 表达水平和淋巴结转移情况进行预测,survivin 阴性表达患者的 5 年生存率为 94.4%,而阳性表达者仅为 44.8%。本研究中根治术组患者的外周血中抗 survivin 抗体和 survivin mRNA 表达水平明显降低,而姑息手术后其表达水平有下降,但差异无统计学意义。13 例根治术后转移或复发者其外周血中抗 survivin 抗体和 survivin mRNA 表达水平较根治术后明显升高,这表明在随访过程中定期进行抗 survivin 抗体和 survivin mRNA 检测有意义。若抗 survivin 抗体或 survivin mRNA 水平升高,提示可能转移或复发。

3.2 抗 survivin 抗体和 survivin mRNA 与 CRC 化疗疗效 化疗药物发挥作用的重要机制之一是诱导肿瘤细胞凋亡,而 survivin 的过表达抑制了肿瘤细胞凋亡,成为导致化疗耐药原因之一。survivin 可以有效地维持微小血管网的结构,促进血管内皮生长因子对内皮细胞的保护功能,拮抗药物对血管内皮细胞所产生的凋亡作用^[12]。survivin 可能作为新辅助化疗耐药的指标之一^[13]。本研究显示,在姑息化疗中有效组化疗后抗 survivin 抗体及 survivin mRNA 表达水平较化疗前下降,具有统计学意义。化疗无效组患者血清抗 survivin 抗体水平有上升趋势,但无统计学意义,而 survivin mRNA 表达水平显著升高。姑息化疗前后,survivin 抗体和 survivin mRNA 表达水平变化可能作为化疗疗效评定指标之一。

综上所述,在 CRC 筛查、手术前后、姑息性化疗前后及随访过程中进行抗 survivin 抗体和 survivin mRNA 检测,对 CRC 的诊断、疗效预测、转移或复发监测具有一定的临床意义。

参考文献:

- [1] Temme A, Rieger M, Reber F, et al. Localization, dynamics, an function of survivin revealed by expression of functional survivin DsRed fusion proteins in the living cell[J]. Mol Biol Cell, 2003, 14(1): 78-92.
- [2] Yagihashi A, Asanuma K, Nakamura M, et al. Detection of anti-survivin antibody in gastrointestinal cancer patients[J]. Clin Chem, 2001, 47(9): 1729-1731.
- [3] Giodini A, Kallio MJ, Wall NR, et al. Regulation of microtubule stability and mitotic progression by surviving[J]. Cancer Res, 2002, 62(9): 2462-2467.
- [4] Park YN, Chae KJ, Kim YB. Apoptosis and proliferation in hepatocarcinogenesis related to cirrhosis. [J]. Cancer, 2001, 92(11): 2733-2738.
- [5] Adamkov M, Halasova E, Kajo K, et al. Survivin: a promising biomarker in breast carcinoma [J]. Neoplasma, 2010, 57(6): 572-577.
- [6] Eto M, Kodama S, Uemura N, et al. Antibody responses to survivin and their clinical significance(下转第 1581 页)

善患儿生活质量、防止肺功能不可逆损害的最有效措施^[5]。小剂量吸入的糖皮质激素可以与气道内的糖皮质激素受体结合而发挥抗炎作用,减轻气道炎症和高反应性,有效地缓解症状,改善肺功能。

全球多中心研究认为哮喘患者经规范治疗 1 年,近 50% 可达到完全控制,而中国哮喘控制资料显示完全控制率却不足 10%,其中缺乏对患者管理和非专科医生对长期规范治疗认识不足是主要因素^[6]。本组对哮喘患儿的管理是首先建立儿童哮喘患者健康管理档案,由哮喘专科医师根据每例患儿病情分度的不同及家庭经济状况,制定合理可行的治疗方案,定期复诊,以便掌握患儿病情变化,及时调整治疗方案,指导患儿合理规范治疗。举办哮喘学习班,向患儿及其家长进行哮喘知识教育,让患儿家长了解哮喘是一种持续存在的慢性气道炎症,发作期和缓解期均需要治疗,只有坚持长期的治疗才能达到不发作的目的,明确长期吸入糖皮质激素是目前控制哮喘气道慢性炎症的最佳治疗方案,讲解吸入激素的使用方法及用药的安全性,提高用药依从性。同时定期作肺功能检查。肺功能检查不仅对儿童哮喘的诊断提供了一个强有力的客观依据,而且有助于判断病情、观察疗效及指导治疗。定期监测肺功能对医师和患者均有益处。客观的测量手段可证实普通医师对哮喘的评价。而很多哮喘患者,特别是儿童,对哮喘症状认知甚少,肺功能下降是哮喘患儿预后不良的因素之一^[7]。经过治疗随访 1 年的结果显示,规范化管理治疗组治疗效果明显优于对照组($\chi^2=7.31, P<0.05$);患儿年哮喘发作次数、门诊次数显著减少。同时,管理组较对照组 FEV₁ 和 PEF 改善明显($P<0.05$),管理组管理后 FEV₁ 和 PEF 与管理前比较 $P<0.05$,差异有统计学意义,而对照组观察前后 FEV₁ 和 PEF 无显著变化($P>0.05$)。与国内研究报告一致^[8]。另有研究报道,对哮喘患儿进行规范化管理教育后哮喘急性发作次数减少,肺功能显著改善,年均医疗费用较管理前显著降低^[9]。

哮喘的疗效及预后与开始抗哮喘治疗时的病程长短密切相关,早期治疗可避免不可逆性气道阻塞的发生,利于肺功能的完全恢复从而增加完全缓解的机会^[10]。本研究发现管理组规范治疗 12 个月较 6 个月肺功能恢复好,12 个月时与 6 个月时患者肺功能比较,重度异常病例消失,轻度和中度异常例数明显减少,肺功能正常例数多,差异有统计学意义($P<0.01$)。研究中发现 12 个月时肺功能中度异常的为 11 岁男孩,病程

92 个月,已近 1 年无哮喘发作,但肺功能一直是中度异常;肺功能轻度异常 8 例中有 6 例大于 5 岁,其中 9 岁以上、病程大于 60 个月的 3 例 1 年以上无哮喘发作,但肺功能轻度异常。提示规范化管理治疗时间越长,肺功能恢复越好,年龄大,病程长,肺功能恢复慢,这在国内少见报道,本组样本量少,有待于作进一步的研究。在社区对哮喘儿童进行规范化管理,开展健康教育,将哮喘防治的有关知识传授给患儿及其家长,使他们从被动接受治疗变为主动积极参与治疗,可减少哮喘发作次数,改善患儿肺功能,规范治疗早,肺功能恢复快,值得推广。

参考文献:

- [1] 杨锡强,易著文. 儿科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2006:193.
- [2] 陈育智,马煜,康小会,等. 2000 年与 1990 年儿童支气管哮喘患病率的调查比较[J]. 中华结核和呼吸杂志,2004,27(2):112-116.
- [3] 唐小红. 儿童哮喘的健康教育与管理[J]. 中国医药指南,2004,8(4):54-55.
- [4] 史燕. 健康教育对哮喘患者肺功能和生活质量影响研究[J]. 中国初级卫生保健,2010,24(7):25-26.
- [5] Spahn JD, Szefer SJ. Childhood asthma: new insights into management[J]. J Allergy Clin Immunol, 2002, 109(1): 313.
- [6] 朱春梅,陈育智. 中国儿童支气管哮喘监测与治疗的调查[J]. 中华哮喘杂志(电子版),2008,2(1):18-20.
- [7] Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169(8): 921-927.
- [8] 王鑫,张亚京,郝锦丽,等. 规范化管理教育对哮喘患儿肺功能的影响[J]. 临床儿科杂志,2006,24(6):480-482.
- [9] 李敏,李兰,母发光,等. 对哮喘儿童进行规范化教育管理体会[J]. 临床儿科杂志,2004,22(9):612-613.
- [10] 赵京. 儿童哮喘分级治疗管理及早期筛查的重要性与紧迫性[J]. 中华儿科杂志,2007,45(10):721-723.

(收稿日期:2011-10-02 修回日期:2011-12-30)

(上接第 1578 页)

- in patients with head and neck cancer[J]. Head Neck, 2007,29(12):1128-1135.
- [7] Chen JS, Chen KT, Fan WC, et al. Combined analysis of survivin autoantibody and carcinoembryonic antigen biomarkers for improved detection of colorectal cancer[J]. Clin Chem Lab Med, 2010,48(5):719-725.
 - [8] Svec J, Ergang P, Mandys V, et al. Expression profiles of proliferative and antiapoptotic genes in sporadic and colitis-related mouse colon cancer models [J]. Int J Exp Pathol, 2010,91(1):44-53.
 - [9] Kawasaki H, Toyoda M, Shinohara H, et al. Expression of surviving correlates with apoptosis, proliferation, and angiogenesis during human colorectal tumorigenesis [J]. Cancer, 2001,91(11):2026-2032.
 - [10] Pavlidou A, Dalamaga M, Kroupis C, et al. Survivin iso-

forms and clinicopathological characteristics in colorectal adenocarcinomas using real-time qPCR[J]. World J Gastroenterol, 2011,17(12):1614-1621.

- [11] Sarela AI, Macadam RCA, Farmery SM, et al. Expression of the antiapoptosis gene, Survivin, predicts death from recurrent colorectal carcinoma [J]. Gut, 2000,46(5):645-650.
- [12] Tran J, Master Z, Yu J, et al. A role of survivin in chemoresistance of endothelial cells mediated by VEGF[J]. Proc Natl Acad Sci, 2002,99(7):4349-4354.
- [13] Horisberger K, Erben P, Ströbel P, et al. Annexin and survivin in locally advanced rectal cancer: indicators of resistance to preoperative chemoradiotherapy [J]. Onkologie, 2010,33(8-9):439-444.

(收稿日期:2011-10-04 修回日期:2011-11-22)