

· 论 著 ·

卵巢癌组织中 CREB 结合蛋白和 P53 蛋白的表达及其临床意义\*

余志华<sup>1</sup>, 马静方<sup>1</sup>, 杨春雨<sup>2</sup>, 叶丽平<sup>1△</sup>  
(辽宁医学院基础医学院:1. 病理生理学教研室;2. 病理学教研室, 辽宁锦州 121000)

**摘要:**目的 检测 CREB 结合蛋白(CBP)和 P53 蛋白在卵巢癌中的表达,明确 CBP 突变的位置在氨基端还是羧基端,并分析 CBP 和 P53 蛋白的表达与临床病理特征之间的关系以及他们之间的相关程度,探讨他们在卵巢癌的发生、发展中的作用。方法 采用免疫组化法检测 67 例上皮性卵巢癌,18 例正常卵巢组织中,CBP(C-20)、CBP(N-22)和 P53 蛋白表达情况。结果 (1)CBP(N-22)和 P53 在卵巢癌中(阳性表达分别为 48/67,37/67)表达明显高于正常卵巢组织(阳性表达例数分别为 0/18,2/18)( $P=0.000$ , $P=0.000$ ),CBP(C-20)在卵巢癌中阳性表达数为 0,提示 CBP 的突变位点在 CBP(C-20)。(2)CBP 和 P53 的阳性表达与肿瘤的分期及淋巴转移有关,随着分期的增加,两者的表达明显增高,淋巴结转移者阳性表达明显高于无转移者,而与年龄、肿瘤的组织学类型、组织的分化程度无明显的相关性。(3)CBP 和 P53 二者的表达呈正相关( $r=0.432$ , $P=0.000$ )。结论 在卵巢癌中,CBP 的突变位点在 CBP(C-20),与卵巢正常组织相比,在卵巢癌中 CBP 和 P53 的表达明显增高,与分期及淋巴转移有关,而与年龄、肿瘤的组织学类型、组织的分化程度无显著的相关性,且两种蛋白的表达呈显著正相关性,提示 CBP 和 P53 可能协同参与了卵巢癌的发生、发展过程。

**关键词:**卵巢肿瘤;CREB 结合蛋白;P53;相关性  
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.11.003 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2013)11-1207-03

Expression of CREB-binding protein and P53 in ovarian cancer and their clinical significance\*  
Yu Zhihua<sup>1</sup>, Ma Jingfang<sup>1</sup>, Yang Chunyu<sup>2</sup>, Ye Liping<sup>1△</sup>  
(1. Dpeartment of Pathophysiology;2. Department of Pathology, Basic Medicine College,  
Liao Ning Medical University, Jinzhou 121001, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression of CBP(C-20),CBP(N-22)and P53 protein in human epithelial ovarian malignant tumor,to make clear the position of mutations whether (C-20)or CBP(N-22),and to explore the relationship to clinicopathological characters of human epithelial ovarian malignant tumor,and explore the correlation between CBP and P53 protein expression. To the end,we learn the effect of them in the growth and development of tumor. **Methods** The expression of CBP(C-20),CBP(N-22)and P53 protein in 67 paraffin embedded ovarian cancer and 18 normal ovarian tissues were detected by immunohistochemistry. **Results** (1)The protein expression of CBP(N-22)and P53 was higher in ovarian cancer(The positive expression case 48/67,37/67) than that in normal ovarian tissues(The positive expression case 0/18,2/18)( $P=0.000$ , $P=0.000$ ),the positive expression case of CBP(C-20)was 0,this suggest the position of mutations CBP was(C-20). (2)The expression of CBP(N-22)and P53 protein has significant correlation with stage and lymph node metastasis,there was an increased trend of protein expression of CBP(N-22)and P53 accompanying with the increased stage and lymph node metastasis. The expression of CBP(N-22)and P53 protein has no significant correlation with the age,histological type,grade. (3)There was significant positive correlation between CBP and P53 protein expression in human ovarian cancer( $r=0.432$ , $P=0.000$ ). **Conclusion** In human epithelial ovarian malignant tumor,the position of mutations CBP was CBP(C-20),the expression of CBP(N-22)and P53 protein was higher in ovarian cancer compared with in normal ovarian tissues. The expression of CBP and P53 protein has significant correlation with stage and lymph node metastasis,there was no significant correlation with the age,histological type,grade. There was significant positive correlation between CBP and P53 protein expression in human ovarian cancer which prognosticates that CBP and P53 protein could participate in the development and growth of ovarian cancer in cooperation.  
**Key words:** ovarian neoplasms;CREB-binding protein;P53;correlation

卵巢癌是严重威胁生命健康的一种恶性肿瘤,其病理类型比较复杂,发生机制仍不明确。有研究表明,p300/CBP 的 CH1 区域对 P53 有泛素连接酶活性,p300/CBP 通过鼠双微体基因 2(murine double minute 2,Mdm2)依赖或非依赖机制、调节 P53 泛蛋白化作用和降解,有助于控制 P53 稳定性。CREB 结合蛋白(CREB-binding protein,CBP)突变后没有正常的功能,可能影响 P53 的转录。本文采用免疫组化技术检测卵巢癌及正常卵巢组织中 CBP(C-20)、CBP(N-22)和 P53 蛋白的表达,明确 CBP 突变的位置,探讨三者在卵巢癌的发生与发展中的作用,并分析他们之间的相关程度,为 CBP 和 P53 蛋白在卵

巢癌发生机理的进一步研究提供了新的思路。  
**1 资料与方法**  
**1.1 一般资料** 收集 2004 年 1 月至 2011 年 6 月辽宁医学院附属第一医院妇产科卵巢癌手术切除标本 67 例,患者年龄 31~84 岁。其中卵巢恶性上皮性肿瘤 67 例(浆液性囊腺癌 19 例,黏液性囊腺癌 21 例,子宫内膜样囊腺癌 27 例);卵巢正常组织 18 例。所有患者术前均未接受放、化学或免疫治疗,且均具有完整临床资料。所有标本均经本院病理科确诊。  
**1.2 标本的处理** 组织标本均用磷酸缓冲液配置的 10%中性甲醛固定液及时固定后,进行乙醇梯度脱水,二甲苯透明以

\* 基金项目:辽宁省博士启动基金项目(20101065);辽宁省教育厅高校科研项目(2009A468)。 作者简介:余志华(1977~),硕士,主要研究方向是妇科肿瘤。△ 通讯作者,Tel:(0416)4673261;E-mail:ye960519@126.com。

及石蜡包埋,4 μm 厚连续切片。

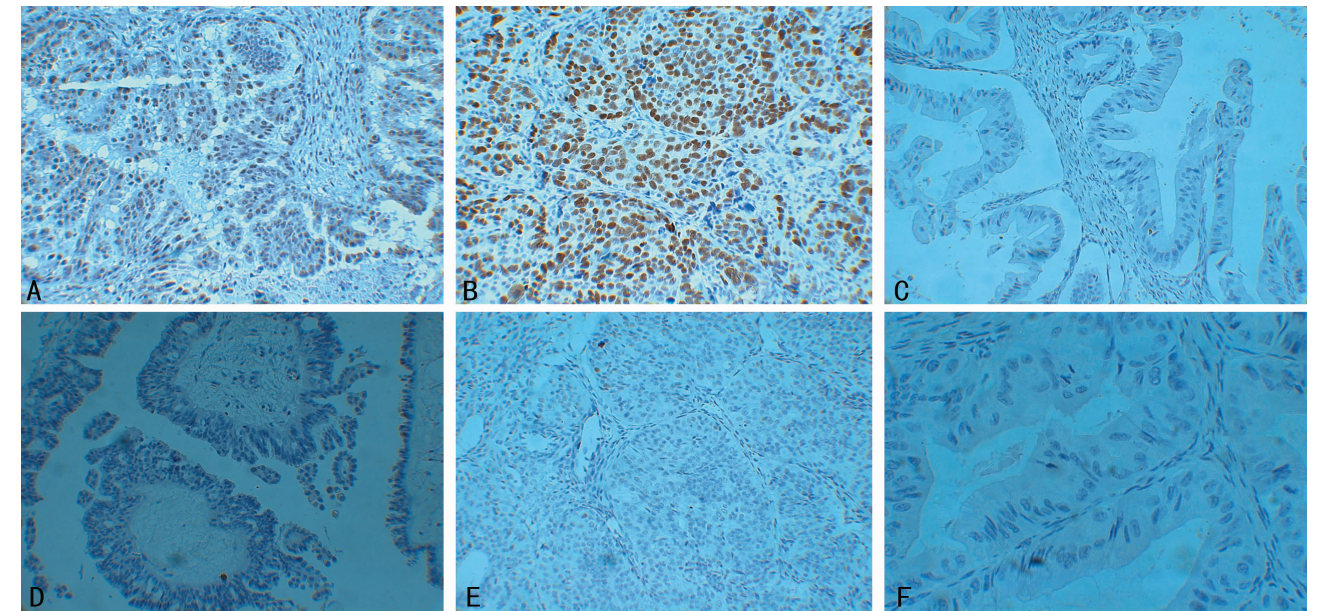
**1.3 免疫组织化学实验** (1)兔抗人 CBP(C-20)、CBP(N-22)多克隆均抗体购自美国 Santa cruz 公司,兔抗人 P53 购自北京中杉工作液,SP 超敏试剂盒购自北京中杉生物技术有限公司按试剂盒说明书步骤进行染色,每次试验均设阴性对照,用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照,以公司提供的阳性片染色作为阳性对照。(2)实验结果判断:细胞内呈棕黄色颗粒状为阳性表达,其中 CBP(C-20)、CBP(N-22)和 P53 蛋白阳性表达均定位于细胞核颗粒。免疫组织化学染色结果采取随机观察 10 个高倍视野,每个视野计数 100 个细胞,按照阳性细胞所占百分比与着色强度进行评分:(1)根据阳性细胞所占百分比评分,0 分:无阳性细胞;1 分:阳性细胞小于或等于 10%;2 分:阳性细胞 10%~40%;3 分:阳性细胞大于 40%。(2)根据着色强度进行评分:无显色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。取(1)(2)项评分的乘积作为染色结果的评判标准:0~2 分为阴性,3~9 分为阳性表达。观察结果由两

名病理科医师采取盲法判断。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析。CBP(N-22)和 P53 在卵巢癌以及卵巢正常组织中的差异表达采用 *t* 检验,CBP(N-22)和 P53 表达的差异与病理及临床参数的关系采用  $\chi^2$  检验。CBP(N-22)和 P53 表达的相关性分析采用 Spearman 相关分析法。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 CBP(C-20)、CBP(N-22)和 P53 在卵巢癌和正常卵巢组织中表达** CBP(C-20)、CBP(N-22)和 P53 蛋白阳性表达均定位于细胞核(图 1)。在 67 例卵巢癌中,CBP(C-20)、CBP(N-22)和 P53 分别有 0 例、48 例和 37 例为阳性;在 18 例正常卵巢组织中,CBP(N-22)和 P53 分别有 0 例及 2 例呈阳性。经独立样本 *t* 检验,CBP(N-22)和 P53 在卵巢癌中的表达明显高于正常卵巢组织( $P=0.000,P=0.000$ ),CBP(C-20)在卵巢癌中的阳性表达为 0,见表 1。



A:CBP(N-22)在卵巢癌中阳性表达; B:CBP(N-22)在卵巢癌中阴性表达; C:P53 在卵巢癌中阳性表达; D:P53 在卵巢癌中阴性表达; E:CBP(C-20)在卵巢癌中阴性表达; F:CBP(C-20)在卵巢癌中阴性表达。

图 1 CBP(C-20)、CBP(N-22)和 P53 在卵巢癌中的表达(免疫组化染色,×200)

| 表 1 各类卵巢组织中 CBP(N-22)和 P53 的表达(n) |    |           |    |       |     |    |
|-----------------------------------|----|-----------|----|-------|-----|----|
| 类别                                | n  | CBP(N-22) |    | P     | P53 |    |
|                                   |    | 阳性        | 阴性 |       | 阳性  | 阴性 |
| 恶性肿瘤                              | 67 | 48        | 19 | 0.000 | 37  | 30 |
| 正常组织                              | 18 | 0         | 18 |       | 2   | 16 |

**2.2 CBP(C-20)、CBP(N-22)和 P53 蛋白表达与卵巢癌临床病理学参数关系** 通过  $\chi^2$  检验,CBP(N-22)和 P53 的阳性表达与肿瘤的分期及淋巴转移有关,随着分期的增加,两者的表达明显增高,有淋巴结转移者阳性表达明显高于无转移者,而与年龄、肿瘤的组织学类型、组织的分化程度无明显的相关性,见表 2。

**2.3 CBP(C-20)、CBP(N-22)和 P53 三者表达的相关性分析** 由于本实验对 CBP(C-20)和 CBP(N-22)同时染色的目的是明确 CBP 的突变的位置在氨基端还是羧基端,且结果表明它的突变位点在 CBP(C-20),所以 CBP(C-20)在卵巢癌组织中的阳性表达为 0,因此本实验只分析 CBP(N-22)和 P53 蛋白表达的相关性。在卵巢恶性肿瘤组织中,CBP(N-22)和 P53 蛋白表达呈显著的正相关( $r=0.432,P=0.000$ ),见表 3。

| 表 2 CBP(N-22)和 P53 蛋白表达与卵巢癌临床病理学参数关系(n) |    |           |    |       |        |       |
|---|----|-----------|----|-------|--------|-------|
| 临床病理特征                                  | n  | CBP(N-22) |    | P     | P53 表达 |       |
|   |    | 阴性        | 阳性 |       | 阴性     | 阳性    |
| 例数                                      | 67 | 19        | 48 |       | 30     | 37    |
| 年龄(岁)                                   |    |           |    | 0.078 |        | 0.625 |
| <50                                     | 29 | 5         | 24 |       | 12     | 17    |
| ≥50                                     | 38 | 14        | 24 |       | 18     | 20    |
| 组织学类型                                   |    |           |    | 0.916 |        | 0.163 |
| 浆液性腺癌                                   | 19 | 6         | 13 |       | 7      | 12    |
| 黏液性腺癌                                   | 21 | 6         | 15 |       | 13     | 8     |
| 子宫内膜样腺癌                                 | 27 | 7         | 20 |       | 10     | 17    |
| 分化程度                                    |    |           |    | 0.898 |        | 0.610 |
| 高、中-高、中-低分化                             | 54 | 16        | 38 |       | 25     | 29    |
| 低-中、低分化                                 | 13 | 3         | 10 |       | 5      | 8     |
| 临床分期                                    |    |           |    | 0.018 |        | 0.015 |
| I~II                                    | 21 | 10        | 11 |       | 14     | 7     |
| III~IV                                  | 46 | 9         | 37 |       | 16     | 30    |

续表 2      CBP(N-22)和 P53 蛋白表达与卵巢癌  
临床病理学参数关系(n)

| 临床病理特征 | n  | CBP(N-22) |    | P     | P53 表达 |    | P     |
|--------|----|-----------|----|-------|--------|----|-------|
|        |    | 阴性        | 阳性 |       | 阴性     | 阳性 |       |
| 淋巴结转移  |    |           |    | 0.021 |        |    | 0.000 |
| 无      | 53 | 19        | 34 |       | 30     | 23 |       |
| 有      | 14 | 0         | 14 |       | 0      | 14 |       |

表 3      CBP(N-22)和 P53 二者表达的相关性分析

|     |     | CBP(N-22) |     |    | r     | P     |
|-----|-----|-----------|-----|----|-------|-------|
|     |     | 高表达       | 低表达 | 合计 |       |       |
| P53 | 高表达 | 33        | 4   | 37 | 0.432 | 0.000 |
|     | 低表达 | 15        | 15  | 30 |       |       |
|     | 合计  | 48        | 19  |    |       |       |

3 讨 论

CBP 是组蛋白转移酶(HATs)的转录因子家族成员之一,可广泛参与一系列基因的激活<sup>[1]</sup>,参与细胞周期素依赖,细胞周期阻滞及细胞凋亡。在细胞周期调控、能量代谢、细胞分化和细胞凋亡等多种生理过程中发挥着重要作用。在 CBP 与癌症的关系上,有论据支持 CBP 是肿瘤抑制子<sup>[2]</sup>,也有研究表明,在早期上皮细胞癌中过度表达 CBP<sup>[3]</sup>。既然 CBP 可作为原癌蛋白抑制肿瘤,也可有异常活化,为诱导肿瘤的癌蛋白,推测可能是 CBP 突变的原因。目前有许多研究表明,多种肿瘤中存在 P300/CBP 的基因突变,在胃癌、结肠癌胰腺癌和乳腺癌中,P300/CBP 可发生多种形式的基因变异<sup>[4]</sup>,但不确定是羧基端还是氨基端。

P53 是细胞中重要的肿瘤抑制因子,当机体处在不同应激条件下,具有广泛的抗增殖效应,包括生长停滞、凋亡和细胞衰老。突变型 P53 不仅失去了正常的抑癌作用,而且还促进恶性转化。在所有的恶性肿瘤中,接近 50%伴有 P53 基因的突变,在那些没有 P53 基因突变的恶性肿瘤中,大部分是通过另外一种机制使 P53 失活<sup>[5]</sup>。

CBP 作为一种重要的转录辅激活子,能够与多种转录因子结合、相互作用,与转录装置一起参与多种信号的传导。有研究表明,P300/CBP 的 CH1 区域对 P53 有泛素连接酶活性,P300/CBP 通过 Mdm2 依赖或非依赖机制、调节 P53 泛蛋白化作用和降解,有助于控制 P53 稳定性<sup>[6]</sup>。CBP 突变后没有正常的功能,可能影响 P53 的转录。为了进一步证实此推测,本实验通过免疫组化分别对 CBP(C-20)、CBP(N-22)进行染色以判断他们是否都发生突变,以及突变的位置和频率并分析 CBP 和 P53 蛋白之间的表达是否有相关性。

本实验研究结果表明,在卵巢癌组织中,CBP(N-22)的表达明显高于正常组织,而 CBP(C-20)在卵巢癌组织中的的表达均为阴性,提示 CBP 突变的位置可能在 CBP(C-20),且本实验发现,CBP(N-22)的表达与分期及淋巴转移有关,也有研究表明,在直肠癌中,CBP 的表达与肿瘤的组织分型及分期有关<sup>[7]</sup>,与本研究结果一致,提示 CBP 突变后在卵巢癌的进展中具有重要的作用。

P53 分为野生型和突变型,野生型 P53(Wt p53)是转录调节因子,其在细胞 DNA 合成、修复和凋亡调节过程中起重要作用。由于野生型 P53 蛋白的半衰期短并且含量低微,因此通过免疫组化染色方法难以检测到。当 P53 突变后,突变 P53 可与细胞中的某些蛋白结合而积聚在细胞中,在这种情况下则可通过免疫组化方法检测到高水平的突变 P53 表达<sup>[8]</sup>。

众多免疫组化研究结果均表明,在恶性肿瘤中,P53 的表

达均比正常组织明显增高,如卵巢癌、胃癌、子宫内膜癌<sup>[9-12]</sup>。P53 的表达与临床意义之间的关系一直存在争议。但大部分研究结果均表明,在恶性肿瘤中,P53 的表达与分期有关,在浆液性卵巢癌,随着分期和分级的增加,P53 的表达增强<sup>[9]</sup>。在浆液性卵巢癌中,在分级和分期较高的肿瘤中,P53 的表达明显增强<sup>[10]</sup>。在子宫内膜癌中,突变性 P53 的表达和患者的年龄、分期有关<sup>[11]</sup>。但也有研究表明,在浆液性卵巢癌中,随着肿瘤分级的增高,P53 的表达水平增高<sup>[12]</sup>。P53 的表达与组织类型有关,浆液性卵巢癌中 P53 的表达明显高于透明细胞癌<sup>[13]</sup>。而本研究表明,在卵巢癌组织中,P53 的表达明显高于正常组织,且随着分期的增加,P53 的表达明显增加,且有淋巴转移者,P53 的表达明显高于无转移者。这表明 P53 可能是肿瘤生物性侵入进展的重要标志。

综上所述,与卵巢正常组织相比,卵巢癌中 CBP 和 P53 的表达均明显增高。二者均与分期及淋巴转移有关,且二者的表达呈显著正相关,提示 CBP 突变后可能影响 P53 信号转导途径,因此抑制 CBP 有望成为卵巢癌治疗的靶点。

参考文献:

[1] Bazan JF. An old HAT in human p300/CBP and yeast Rtt109[J]. Cell Cycle,2008,7(12):1884-1886.

[2] Giordano A,Avantaggiati ML. p300 and CBP:partners for life and death[J]. J Cell Physiol,1999,181(2):218-230.

[3] Kishimoto M,Kohno T,Okudela K,et al. Mutations and deletions of the CBP gene in human lung cancer[J]. Clin Cancer Res,2005,11(2 Pt 1):512-519.

[4] Gayther SA,Batley SJ,Linger L,et al. Mutations truncating the EP300 acetylase in human cancers[J]. Nat Genet,2000,24(3):300-303.

[5] Bykov VJ,Wiman KG. Novel cancer therapy by reactivation of the p53 apoptosis pathway[J]. Ann Med,2003,35(7):458-465.

[6] Pan X,Zhao J,Zhang WN,et al. Induction of SOX4 by DNA damage is critical for p53 stabilization and function [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2009,106(10):3788-3793.

[7] Ishihama K,Yamakawa M,Semba S,et al. Expression of HDAC1 and CBP/p300 in human colorectal carcinomas [J]. J Clin Pathol,2007,60(11):1205-1210.

[8] Selvakumaran M,Lin HK,Miyashita T,et al. Immediate early up-regulation of bax expression by p53 but not TGF beta 1;a paradigm for distinct apoptotic pathways[J]. Oncogene,1994,9(6):1791-1798.

[9] Bilyk OO,Pande NT,Buchynska LG. Analysis of p53,p16 (INK4a),pRb and Cyclin D1 expression and human papillomavirus in primary ovarian serous carcinomas[J]. Exp Oncol,2011,33(3):150-156.

[10] Godoy H,Mhawech-Fauceglia P,Beck A,et al. Expression of poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase and p53 in epithelial ovarian cancer and their role in prognosis and disease outcome[J]. Int J Gynecol Pathol,2011,30(2):139-144.

[11] González-Rodilla I,Verna V,Muñoz AB,et al. Expression of the apoptosis-related genes Bcl-2 and p53 in clinical samples from endometrial carcinoma patients[J]. Anti-cancer Res,2011,31(12):4191-4193. (下转第 1212 页)



表 3 MM 患者与健康对照者免疫学指标比较(  $\bar{x}\pm s$  )

| 组别    | <i>n</i> | Th1/Th2                              | AgNORs(IS%)                          | TGF-β(ng/mL)                         |
|-------|----------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 健康对照者 | 22       | 1.41±0.33                            | 4.41±0.87                            | 1.05±0.34                            |
| MM 患者 | 28       | 1.25±0.31                            | 4.02±0.65                            | 1.27±0.41                            |
| 统计学指标 |          | <i>t</i> =1.761 0, <i>P</i> =0.042 3 | <i>t</i> =1.815 1, <i>P</i> =0.037 9 | <i>t</i> =2.027 0, <i>P</i> =0.024 1 |

3 讨 论

MM 是一种免疫系统的恶性肿瘤,近年来,随着分子生物学和免疫学的不断进展,其免疫功能异常的相关机制正逐渐被揭示。机体内抗肿瘤应答主要由 T 细胞执行,其中 CD4<sup>+</sup> 细胞主要为辅助性 T 细胞(Th),可分化为 Th1、Th2、Th17 三类效应细胞(Th1、Th2 分别在细胞免疫和体液免疫中发挥作用, Th17 参与固有免疫和某些炎症);而 CD8<sup>+</sup> 细胞主要由细胞毒性 T 细胞和抑制性 T 细胞(后者尚未分离出独立表面标志)组成。本研究发现,MM 初诊患者外周血 CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> 较健康者明显增高,并导致 CD4/CD8 细胞比例失衡,这与既往报道相符<sup>[3]</sup>,提示 T 细胞亚群比例的紊乱与 MM 的发生及进展紧密相关。MM 患者 CD8<sup>+</sup> T 细胞比例异常上升,这些增多的 CD8<sup>+</sup> T 细胞很可能不具备正常的抗癌功能,对瘤细胞处于失活或耐受状态,甚至在机体中发挥着免疫抑制作用。

CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 是一群具有免疫抑制性作用的 T 细胞,在维持对自身机体成分免疫耐受的同时也抑制了机体对自体肿瘤细胞的免疫应答,故 Treg 在肿瘤的发生、发展过程中发挥着重要作用。FoxP3<sup>+</sup> 作为 Treg 特异性表达分子,在本研究的初诊骨髓瘤患者中明显高表达,这与杨燕飞<sup>[4]</sup> 的检测结果一致。Tregs 能形成将效应细胞转变成抑制细胞的微环境,使一些 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞能被 Treg 诱导并分泌 TGF-β 或 IL-10<sup>[5]</sup>。Treg 在 MM 患者体内高表达,致使其免疫功能受到抑制,可以尝试通过外界干涉减少 Treg 的活化,在避免自身免疫性疾病诱发的前提下改善 MM 患者的免疫状态。

为进一步分析 MM 患者与健康对照组之间细胞免疫功能的差异,作者选择以下指标进行检测:(1)Th1/Th2 比值,反映体内抗肿瘤免疫状态;(2)AgNORs,是 RNA 聚合酶的亚单位,代表 rDNA 的转录效率,能体现淋巴细胞活性和机体细胞免疫状态<sup>[6]</sup>;(3)TGF-β,由瘤细胞和 Treg 共同分泌的免疫抑制因子,可显示肿瘤对免疫应答的抑制程度。经过检测,初诊 MM 患者血清中 Th1/Th2 比值、AgNORs 明显低于健康组,而血清 TGF-β 含量高于健康组,这提示 MM 患者体内的瘤细胞和 Treg 通过分泌 TGF-β 等免疫抑制因子,极大地削弱了针对瘤细胞的免疫杀伤(表现在 Th1 应答向 Th2 方向漂移),降低了机体免疫细胞的活性和功能,导致患者细胞免疫功能不全,为 MM 的进一步进展提供了有利的微环境<sup>[7]</sup>。

细胞免疫功能紊乱是导致 MM 发生、发展的重要原因和严重后果。异常的浆细胞不仅能快速增殖,而且能模拟一些免疫系统信号通路有利于肿瘤免疫耐受网络的形成,削弱了免疫治疗和临床常规治疗肿瘤的有效性。骨髓瘤患者即使经常规

治疗达完全缓解,仍不能改变其难以治愈的结局。MM 患者体内会存在微小残留病灶(minimal residual disease,MRD)<sup>[8]</sup> 而成为复发的根源,而肿瘤微环境中的 Treg 构成了肿瘤免疫耐受网络的关键成分,促进了肿瘤的发生、发展。因此,以 Tregs 为靶点的免疫治疗将为血液肿瘤疾病的治疗提供新的参考。

综上所述,本研究发现 MM 患者的 CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T 细胞亚群和 Treg 比例增高,且 FOXP3<sup>+</sup> 在 MM 患者的 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞表达比例明显增加,同时 MM 患者整体的细胞免疫功能低于健康人,这提示以 Treg 细胞为基础的免疫功能异常在 MM 的发病过程中发挥着重要作用,但其具体的相关机制尚不清楚,有待进一步研究。

参考文献:

[1] Pratt G,Goodyear O,Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma[J]. Br J Haematol, 2007,138(5):563-579.

[2] Hori S,Nomura T,Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor FoxP3[J]. Science,2003,299(5609):1057-1061

[3] Oken MM,Kay NE. T-cell subpopulations in multiple myeloma:correlation with clinical disease status[J]. Br J Haematol,1981,49(4):629-634.

[4] 杨燕飞. 多发性骨髓瘤患者外周血调节性 T 细胞的表达特点及意义[D]. 杭州:浙江大学医学院,2007.

[5] Jonuleit H,Schmitt E,Kakirman H,et al. Infectious tolerance; human CD25(+) regulatory T cells convey suppressor activity to conventional CD4(+) T helper cells[J]. J Exp Med,2002,196(2):255-260.

[6] 钟国成,张小玉,孙慧,等. 抗原致敏 DC 联合 CIK 在原发性肝癌的临床应用[J]. 中国肿瘤临床,2009,36(24):1404-1408.

[7] 孙慧,匡红,张小玉,等. DC-CIK 过继免疫联合沙利度胺治疗复发难治性多发性骨髓瘤的回顾性研究[J]. 免疫学杂志,2012,28(4):324-328.

[8] 钟国成,孙慧. 多发性骨髓瘤过继细胞免疫治疗的研究进展[J]. 华西医学,2011,26(12):1805-1809.

(收稿日期:2012-11-28 修回日期:2013-01-22)

(上接第 1209 页)

[12] Skirnisdóttir IA,Sorbe B,Lindborg K,et al. Prognostic impact of p53, p27, and C-MYC on clinicopathological features and outcome in early-stage(FIGO I-II) epithelial ovarian cancer[J]. Int J Gynecol Cancer,2011,21(2):236-244.

[13] Avraam K,Pavakis K,Papadimitriou C,et al. The prognostic and predictive value of ERCC-1, p53, bcl-2 and bax in epithelial ovarian cancer[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2011,32(5):516-520.

(收稿日期:2012-12-02 修回日期:2013-01-29)