维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2006)02-0215-04

儿童急性白血病 survivin,bcl-2,mdr1 的表达及意义

刘筱梅,徐酉华,于 洁,邓 兵,苏庸春

(重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科,重庆 400014)

【摘 要】目的:探讨急性白血病患儿 survivin、bcl-2、mdr1 mRNA 表达及临床意义。方法:用 RT-PCR 的方法检测患儿骨髓 survivin、bcl-2 和 mdr1 的 mRNA。结果:初诊患儿 survivin、bcl-2 和 mdr1 的阳性表达率高于对照组。初诊急性淋巴细胞性白血病和急性髓细胞性白血病 survivin、bcl-2、mdr1 阳性表达率无显著性差异。完全缓解期患儿 survivin 和 bcl-2 阳性表达明显低于初诊白血病患儿。复发组 survivin、bcl-2、mdr1 三者阳性率明显高于缓解组。survivin 阳性和阴性表达者外周血白细胞总数无显著性差异($P>0.05$)。结论:survivin 和 bcl-2 在急性白血病患儿表达增高,其表达与急性白血病的类型和外周血白细胞总数无关。survivin、bcl-2 和 mdr1 在儿童白血病的共表达可能提示预后不良。

【关键词】survivin;bcl-2; mdr1; 白血病;儿童

【中国图书分类法分类号】R733.71 【文献标识码】A 【收稿日期】2005-10-19

Expression and clinical significance of survivin, bcl-2 and mdr1 in acute leukemia in children

LIU Xiaomei, et al

(*Department of Heamotolagy/Oncology, Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To explore the expression of survivin, bcl-2 and mdr1 in acute leukemia in children and its clinical significance. *Methods*: The mRNA of survivin, bcl-2 and mdr1 in all patients were detected by RT-PCR. *Results*: The positive expression rates of survivin, bcl-2 and mdr1 in the newly diagnosed group were 60.47%(26/43N), 60.47%(26/43N) and 34.88% (15/43N), respectively, all of which were higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the positive expression of survivin, bcl-2 and mdr1 between acute lymphocytic leukemia (ALL) and acute myeloid leukemia (AML) group ($P>0.05$). The positive expression rates of survivin and bcl-2 in the CR group were significant lower than those in the newly diagnosed group ($P<0.05$). There were 3 patients and 2 patients with positive co-expression of survivin, bcl-2 and mdr1 in newly diagnosed group and RE group respectively. The WBC was not significantly different between positive survivin and negative survivin group ($P>0.05$). *Conclusions*: survivin, bcl-2 and mdr1 have higher expression in children with AL, which may contribute to the pathogenesis and the progress of the leukemia. The expression of survivin and bcl-2 is not related to the type of leukemia and the WBC. The co-expression of survivin bcl-2 and mdrl may indicate the poor prognosis of leukemia in children.

【Key words】Survivin; Bcl-2; Mdr1; Leukemia; Children

Survivin是新近克隆成功的一种有重要意义的新的 IAP 成员[1]。其独特的结构与功能特性引起了广泛的关注。研究发现 survivin 是迄今发现最强的凋亡抑制因子,它对凋亡的抑制作用远远大于 bcL-2 家族的作用[2]。生理状态下,在成人除子宫内膜组织,胎盘和胸腺组织中发现存在不同程度的 survivin 基因表达外,大多数组织中均测不到 survivin 基因表达。病理状态下,survivin 表达于几乎所有的恶性肿瘤,在肿瘤的发病机制中有重要作用[1]。

我们研究了 survivin 在儿童白血病的表达和临床的关系,及其与另一种凋亡抑制因子 bcl-2 和多药耐药基因 mdr1 的表达的关系,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

作者介绍:刘筱梅(1969-),女,主治医师,
主要研究方向:小儿血液肿瘤。

维普资讯 http://www.cqvip.com

儿童急性白血病患儿 60 例（2002 年 3 月～2004 年 8 月），其中初诊急性淋巴细胞白血病（acute lymphocytic leukemia，ALL）30 例，急性髓细胞白血病（acute myeloid leukemia，AML）13 例。缓解组患儿 14 例，13 例为 ALL，1 例为 AML。复发病例 3 例，均为 ALL 患儿。全部病例年龄从 8 月到 13 岁 5 个月，平均年龄为 7.57 岁。其中男 31 例，女 22 例。对照组全部为非血液系统恶性疾病患儿，共 15 例，平均年龄为 7.3 岁，男 9 例，女 6 例；其中特发性血小板减少性紫癜患儿 8 例，传染性单核细胞增多症 4 例，溶血性贫血 2 例，败血症 1 例。全部病例经骨髓穿刺细胞形态学和相应生化等检查确诊。

1.2 实验方法

1.2.1 骨髓细胞形态学检查 常规骨髓穿刺，骨髓液涂片，瑞氏染色 15～20min 后，用 2011 骨髓细胞彩色图文分析系统对 200 个有核细胞进行分类计数，诊断标准参见文献[1]。同时作组织化学染色和染色体核型分析。

1.2.2 免疫分型 骨髓细胞用荧光标记的单克隆抗体染色后，上流式细胞仪（Facscalibur BP 公司）检测。

1.2.3 survivin、bcl-2、mdr1mRNA 表达检测 采用 RT-PCR 的方法检测全部研究对象和对照组的骨髓 survivin、bcl-2、mdr1 的表达，以 β2-MG 作为内参照。步骤如下：

抽取骨髓 1～1.5ml，EDTA 抗凝，生理盐水 2～3ml 稀释骨髓，淋巴细胞分离液 3ml 分离骨髓单个核细胞，Trizol 提取细胞总 RNA -70℃保存备用。RT-PCR DEPC 水：8μl；OligdT：2μl；RNA：10μl，65℃变性 5～10min，然后加入 5×Buffer 4μl；dNTPs 2μl；RNA 酶抑制剂 0.2μl；AMV 0.5μl；DEPC 水 4μl，42℃恒温水浴 1h。PCR 反应：DEPC 水 15ul；10×Buffer 2.5μl dNTPs 0.5μl；Taq 酶 0.75μl；上下游引物各 0.5μl，cDNA 6μl。变性 94℃ 3min，退火 60℃ 45s，延伸 72℃ 1min 15s，共 35 个循环；引物由上海生物工程技术有限公司合成。引物序列：β2-MG（扩增片断长度：115bp）正义链：5′ACCC-CCACTGAAAAAGATGA 3′，

反义链：5′ ATCTTCAAACCTCCATGATG 3′；survivin：（扩增片断长度：393bp）正义链：5′ CTTTCTCAAGCACCAC-CGCATC 3′ 反义链：5′ CAATCCATGGCACCCAGCTGC 3′；bcl-2：（扩增片断长度：304bp）正义链：5′ GTGGAGGAGCTC TTCAGGGA 3′ 反义链：5′ AGGCACCCAGGGTGATGCAA 3′；mdr1：（扩增片断长度：157bp）正义链：5′ GCCATCATTGCAA TAGCAGG 3′ 反义链：5′ GTTCAAACTTCTGCTCCTGA 3′

PCR 产物 10μl 20%琼脂糖凝胶电泳，EB 染色 5～10min，紫外光下观察，扫描，照相。

1.2.4 结果分析 所得电泳图与 Marker 相比较，有符合目的基因扩增片断大小电泳特异性条带者的为阳性（见图）。

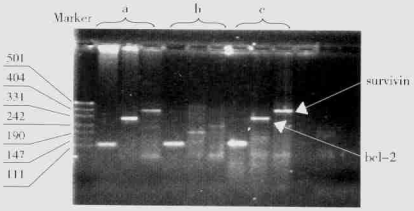
1.3 统计学分析

人工处理实验数据，计数资料两样本间的比较采用 χ^2 检验。计量资料的描述用 $x \pm s$，两样本间的比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为有统计学意义。



1、4、8、14 泳道为 β2-MG，3、6、10、16 泳道为 survivin，2、5、9、15 泳道为 bcl-2，11-13 泳道为空白对照

图 1 初诊 AL 组病人 survivin、bcl-2 电泳图



a、c 为复发病儿，survivin、bcl-2 双阳性

b 为缓解期病儿 survivin、bcl-2 均阴性

图 2 复发及缓解组 AL 病人 survivin、bcl-2 的表达



1、8 泳道为阴性；2、3、4、5、6、7 泳道为阳性

图 3 AL 病人 mdr1 的表达

2 结 果

儿童急性白血病患儿 survivin、bcl-2、mdr1 的表达情况见表 1。

表 1 survivin、bcl-2、mdr1 在 AL 的阳性表达（例）

组别	初诊 AL	初诊 ALL	初诊 AML	CR	复发组	对照组
Survivn	26/43	17/30	8/13	1/14	3/3	1/15
Bcl-2	26/43	18/30	9/13	1/14	3/3	2/15
Mdr1	15/43	11/30	4/13	3/14	2/3	0/15

维普资讯 http://www.cqvip.com

初诊儿童急性白血病 survivin、bcl-2、mdr1 的阳性表达率分别是 60.47%、60.47%和 34.88%，明显高于对照组，有显著性差异。（survivin:$P<0.005$；bcl-2:$P<0.005$；mdr1:$P<0.05$）

2.1 ALL 与 AML 患儿 survivin、bcl-2、mdr1 的表达情况

初诊 ALL 患儿 30 例，survivin、bcl-2、mdr1 阳性表达率是 56.67%，60.0%和 36.67%，均高于对照组，有显著性差异（$P<0.05$）。初诊 AML 患儿 13 例，survivin、bcl-2 阳性表达率是 61.54%和 69.23%高于对照组，有显著性差异（$P<0.05$）。mdr1 阳性率 30.77%，高于对照组，但无显著性差异。初诊 ALL 和 AML 患儿 survivin、bcl-2、mdr1 阳性表达率无显著性差异（$P>0.05$）。

2.2 初诊儿童白血病(AL)患儿与完全缓解期(CR)患儿 survivin、bcl-2、mdr1 的表达情况

CR 患儿 survivin，bcl-2 阳性表达明显低于 AL 患儿，有非常显著性差异（$P<0.005$）。

CR 患儿 mdr1 阳性表达率低于初诊白血病患儿，但无显著性差异（$P>0.05$）。

完全缓解期的 survivin,bcl-2,mdr1 的阳性表达率与对照组相比无显著性差异（$P>0.05$）。

2.3 survivin 阳性表达与 bcl-2、mdr1 之间的相互关系(表 2)

表 2 survivin 阳性表达与 bcl-2、mdr1 之间的相互关系

类别	总例数	Survivin(+)	阳性率%	P
Bcl-2(+)	26	16	61.54%	>0.05
Bcl-2(-)	17	10	58.82%	
Mdr1(+)	15	10	66.67%	>0.05
Mdr1(-)	28	16	57.14%	

初诊患儿中 survivin、bcl-2、mdr1 三者阳性的 3 例（6.98%），缓解期患儿中 0 例，复发组 2 例（66.67%）。复发组 survivin、bcl-2、mdr1 三者阳性率明显高于缓解组，有非常显著性差异（$P<0.001$）。survivin、bcl-2 二者阳性的 16 例（37.21%），两者的阳性符合率为 61.54%（16/26 例），但是在 bcl-2 阳性组和阴性组，survivin 阳性的表达率分别为 61.54%（16/26 例）和 58.82%（10/17 例），两者相比无显著性差异。survivin、mdr1 二者阳性的 10 例（23.26%），两者的阳性符合率为 38.46%（10/26 例），在 mdr1 阳性组和阴性组，survivin 阳性的表达率分别为 66.67%（10/15 例）和 57.14%（16/28 例），两者相比无显著性差异。

2.4 survivin、bcl-2、mdr1 阳性表达与临床疗效的关系

临床随访患儿 7 例，经治疗后达到完全缓解，在治疗前 survivin、bcl-2、mdr1 的阳性例数分别为 6 例、4 例和 0 例。达到完全缓解后阳性例数分别为 1 例、0 例和 2 例。

表 3 治疗前后 survivin、bcl-2、mdr1 表达情况

类别	总例数	survivin	Bcl-2	Mdr1
治疗前	7	6	4	0
治疗后	7	1	0	2

2.5 survivin 的阳性表达与外周血白细胞总数的关系

survivin 阳性和阴性表达患儿外周血白细胞总数的平均值分别为 $37.20\pm69.90\times10^9$/L 和 $51.86\pm95.47\times10^9$/L，两者相比无显著性差异（$P>0.05$）。

3 讨 论

现有的研究表明肿瘤细胞凋亡受一系列凋亡相关基因调控，并通过凋亡相关的信号传导系统来实现。caspase 蛋白酶激活级联反应在凋亡调节中起核心作用，它主要涉及两条途径：死亡受体介导途径与线粒体依赖途径。survivin 和 bcl-2 都是抑制细胞凋亡的基因，bcl-2 作用于凋亡的线粒体途径，通过干扰细胞色素 C 自线立体的释放阻断 caspase 蛋白酶级联反应而抑制凋亡。survivin 主要在 bcl-2 的下游直接抑制 caspase 蛋白酶的活性发挥抗凋亡作用，因而对两条途径都有抑制作用[4]。

本研究发现初诊儿童急性白血病 survivin 基因的表达增高，与对照组相比有显著性差异，与 survivin 在其他肿瘤[5-9]和成人白血病[10,11]的表达情况相似，提示 survivin 可能参与了儿童急性白血病的发生发展，与儿童急性白血病的发病机制有关。同时我们分析了初诊儿童白血病患儿 survivin mRNA 的表达与外周血白细胞总数的关系，发现 survivin 表达阳性组与表达阴性组之间其外周血白细胞数的差异无显著性意义，说明 survivin 的表达与外周血白细胞总数的高低无关。ALL 和 AML survivin 的表达均高于对照组。AML 组的 survivin 阳性表达率略高于 ALL 组，但差异无显著性意义，提示 survivin 的表达与白血病的类型无关。

维普资讯 http://www.cqvip.com

Bcl-2是 Tsujimoto[12]等在研究人滤泡性非何杰金淋巴瘤染色体易位 t(14;18)时发现的一个抑制细胞凋亡的基因。Vaux[13]等证实了 bcl-2 高表达与恶性肿瘤的发生有关,且发现它可明显延长细胞的生长期,而对细胞的增殖没有明显的影响。Bcl-2 是调控细胞凋亡的重要基因,其蛋白质产物能抑制细胞的凋亡。本研究中发现初诊组儿童急性白血病 bcl-2 的阳性率为 60.47%,明显高于对照组(13.33%),有显著性差异。ALL 与 AML 之间 bcl-2 的阳性率无显著性差异。表明急性儿童白血病的发病与 bcl-2 的高表达有关,而 bcl-2 的表达与急性白血病的类型无关。

mdr1 基因与白血病的多药耐药的关系,研究报告众多,多数研究者认为 mdr1 基因介导的耐药机制与白血病患者临床耐药有关。mdr1 的高表达常提示预后不良,特别是 AML 患者。本研究的结果表明在未治的初诊急性白血病患儿,mdr1 阳性表达率(34.88%)高于对照组,其差异有显著性意义。缓解期患儿的阳性表达率为 24.42%,虽然低于初诊组,但无显著性差异。而在随访的 7 例患儿中,初诊时 mdr1 全部是阴性,治疗后均达到完全缓解,但有 2 例患儿 mdr1 的表达转为阳性。提示急性白血病患儿存在原发的 mdr1 基因的表达,但因这部分患儿均未接受治疗,因此未能观察到原发的 mdr1 基因表达与临床治疗的关系。但治疗后的患儿出现 mdr1 基因的表达提示急性白血病患儿存在继发 mdr1 基因表达,可能出现继发耐药。

Bcl-2 与 mdr1 的关系,许多研究者发现,两者之间的表达没有相关性,但如果两者共表达常提示预后不良。Survivin 与 bcl-2、mdr1 的关系,研究报告尚不多。有的研究认为 survivin 与 bcl-2 的表达有关。Kawasaki[7]用免疫组织化学染色的方法检测了 171 例结肠癌中 survivin 的表达,发现它与 bcl-2 的表达显著相关。在食管癌 survivin 表达的研究中发现,40.7%的食管癌同时表达 survivin 基因和 bcl-2 基因,二者显著相关[14]。其机制可能是 survivin 基因与 bcl-2 基因都是由无 TATA 的富含 GC 启动子调节的,survivin 基因与 bcl-2 有共同的转录激活机制,协同抑制凋亡发生[1]。但是也有研究认为 survivin 基因的表达与 bcl-2 的表达无关。林艳[15]等有关胰腺癌组织中 survivin 基因的表达及其与 bcl-2 和 p53 基因表达的相关性的研究中发现 bcl-2 基因表达阳性和阴性者中 survivin 基因表达阳性率分别为 53.9%(7/13)和 72.7%(24/33)两者比较,差异无显著性,从而认为二者的表达没有相关性。

本研究的结果表明 survivin 基因的表达与 bcl-2 和 mdr1 均无关,bcl-2 阳性组和阴性组 survivin 的表达无显著性差异;mdr1 阳性与阴性组 survivin 的表达亦无差异。这可能与 survivin 和 bcl-2 抑制凋亡的途径不同有关。而通过抑制凋亡引起的对化疗药物的抵抗和 mdr1 引起的多耐药机制不同,因此,survivin 和 mdr1 的表达不相关。

本研究还发现完全缓解期患儿的 survivin 和 bcl-2 的表达率较低,与对照组相比无显著性差异。提示治疗后的患儿,随着其临床症状的缓解,survivin 和 bcl-2 的表达可以下降,因此 survivin 和 bcl-2 可能成为白血病病情随访的分子学指标之一。

复发组的 3 例患儿均共表达 survivin 和 bcl-2,其中有 2 例为 survivin、bcl-2 和 mdr1 共阳性。因病例数少而没有做统计分析,但这 3 例患儿都是在 1 年内复发的,故推测 survivin、bcl-2 和 mdr1 共表达可能提示预后不良。

参 考 文 献

[1] Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma [J]. Nat Med, 1997;3(8): 917-921.

[2] Lacasse EC, Baird S, Komeluk RG, et al. The inhibitors of apoptosis (IAPs) and their emerging role in caner [J]. Oncogene, 1998;17:3247-3259.

[3] 张之南主编.血液病诊断及疗效标准[M]. 第 2 版,北京:科学出版社, 1998;214-215.

[4] Shiun-Kwei Chiou, Michael K. Jones, Andrzej s. Tarnawski etal. Survivin - an anti-apoptosis protein: Its biological roles and implications for cancer and beyond [J]. Med Sci Monit, 2003; 9(4): P143-147.

[5] Adida C, Berrebi D, Deuchmaur M,et al. Anti-apoptosis gene, survivin, and prognosis of neuroblastoma[J]. Lancet, 1998;351-882.

[6] Okada E, Murai Y, Matsui K, et al. Survivin expression in tumor cell nuclei is predictive of a favorable prognosis in gastric cancer patients [J]. Cancer Lett, 2001; 163(1): 109-116.

[7] Kawasake H, Toyoda M, Shinohara H, et al. Expression of survivin correlates with apoptosis, proliferation, and angiogenesis during human colorectal tumorigenesis [J]. Cancer, 2001; 91: 2026-2032.

(下转第 226 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

我们发现 AQP1 在大鼠睫状体 NPE 细胞有很强的阳性表达(见图 5),这与睫状体 NPE 细胞的功能是相一致的。当血液流经睫状体时其中的一部分物质通过有孔的血管滤过到血管和睫状体色素上皮的间隙中,滤过液的大部分成分被睫状体上皮细胞分泌进入后房形成房水。NPE 细胞的基侧质膜有大量的 Na^+-K^+-ATP 酶,可将滤过的离子和水分泌入后房。据估算有四百万个 NPE 细胞,每个细胞每分钟将分泌出相当于其总容量 1/3 的液体,如此大的分泌量用单纯扩散理论无法解释。而 AQP1 在其顶质膜和基侧质膜有大量的表达,每平方微米的数量超过了 1000 个,而离子通道数量却少于 1 个,所以 AQP1 转运水的速率远远超过了单纯扩散。

实验显示出 AQP1 在正常 Wistar 大鼠的神经节细胞层及内核层表达(见图 6)。视网膜神经节细胞层主要由神经节细胞的细胞体组成,在视网膜大部分仅为一层,在视盘颞侧变为二层,至黄斑部增加到 8~10 层,向中心凹方向神经节细胞又逐渐减少,中心凹部神经节细胞完全消失。M ü ller 细胞及神经胶质细胞潜入神经节细胞之间。视网膜内核层有四种细胞:水平细胞、双极细胞、M ü ller 细胞及无长突细胞。M ü ller 细胞对视网膜起支持及营养作用。由于在其他部位的神经细胞上 AQP1 是不存在的,所以我们认为 AQP1 的阳性表达为 M ü ller 细胞和神经胶质细胞。其可能对视网膜在正常和病理状态下(如高 IOP 和视网膜缺血、水肿等)维持水和电解质平衡,保证视网膜神经电生理活动起重要作用。Hamann 等[4]用免疫印迹、免疫电镜显示 AQP1 除存在于上述组织外,还在巩膜成纤维细胞、角膜基质细胞、脉络膜表达,薄冰冻切片显示非常低水平的 AQP1 表达在视网膜的外核层 (该信号较弱,用一般标准技术检测不到)。Kim 等[6]制备视网膜的水平振荡切片利用免疫组化显示 AQP1 定位于视网膜内核层的无长突细胞和 M ü ller 细胞的近端突起。这些结果的差异可能与实验技术条件有关。

我们还特别观察到在大鼠的视神经纵切面上也有棕色的颗粒出现,表明在该处也有 AQP1 的阳性表达(见图 7)。视神经由软脑膜包围,从软脑膜发出许多中隔进入视神经内,约 6~9 个厚的中隔把视神经隔成数个部分,它再分出许多细薄的中隔,最终把视神经分隔成许多神经束。在中隔不相连续的部位,被神经胶质细胞充填。我们认为该处为神经胶质细胞的 AQP1 阳性表达。

参 考 文 献

[1] Agre P, Sasaki S, Chrispeeis MJ. Aquaporins:a family of water channel protein [J]. Am J Physiol, 1992; 265(3 pt 2):F461.

[2] Stamer WD, Snyder RW, Smith BL, et al. Localization of aquaporin CHIP in the human eye:implications in the pathogenesis of glaucoma and other disorders of ocular fluid balance[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1994; 35(11): 3867-3872.

[3] Wen Q, Diecke FP, Iserovich P, et al. Immunocytochemical localization of aquaporin-1 in bovine corneal endothelial cells and keratocytes [J]. Exp Biol Med, 2001; 226(5):463-467.

[4] Hamann S, Zeuthen T, La Cour M, et al. Aquaporins in complex tissues: distribution of aquaporins 1-5 in human and rat eye [J]. Am J Physiol, 1998; 274(5 Pt 1): C1332-1345.

[5] Kevin LS, Mauk L, Rosalie KC, et al. Characterization of human lens major intrinsic protein structure [J].Invest Opthalmol Vis Sci, 2000;41:175-182.

[6] Kim I.B, Oh S.J, Chun M.N, et al. Immunocytochemical localization of aquaporin 1 in the retina[J].Neuroscience letter, 1998; 244:52-54.

(上接第 218 页)

[8] 王 颖,王家龙. Survivin 在原发性肝细胞癌中的表达及意义[J]. 中华消化杂志,2002;22:463-466.

[9] 王孝养,陈仕新,张珍祥,等. Survivin 基因在非小细胞肺癌中的表达及与 p53,c-myc,k-ras 蛋白表达的关系[J].结核和呼吸杂志,2001;24:371-374.

[10] Carter BZ, Milella M, Altieri DC, et al. Cytotkine-regulated expression of survivin in myeloid leukemia [J]. Blood, 2001; 97(9): 2784-2790.

[11] 林茂芳,孟小莉,蔡 真,等. 抗凋亡基因 survivin 在急性白血病细胞表达及其临床意义[J].中华血液杂志,2002;23(5):251-253.

[12] Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, et al. Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t (14; 18) chromosome translocation [J]. Science, 1984;226(4678):1097-1099.

[13] Vaux DL, Cory S, Adams JM, et al. Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells [J]. Nature, 1988; 335(6189): 440-452.

[14] 吴式琇,谢聪颖,张 萍,等.食管鳞癌中 survivin 和 Bcl-2 的表达与肿瘤细胞凋亡的关系[J].中国癌症杂志,2003;13(4):335-337.

[15] 林 艳,徐永泉. 胰腺癌组织中 survivin 的表达及其与 bcL-2 和 P53 基因表达的相关性 [J]. 中国医科大学学报,2003;32(6):558-559.