

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2019. 04. 001

• 论 著 •

# 儿童肾母细胞瘤 Bim、Otc4 蛋白的表达及临床意义

王利娟, 黄闪, 张红梅, 赵丽颖, 李慧霞 (郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院, 郑州儿童医院, 河南郑州 450000)

**[摘要]**目的: 观察肾母细胞瘤患儿 Bim、Otc4 蛋白表达情况, 分析其临床意义。方法: 选取 2015 年 2 月至 2017 年 8 月在我院接受治疗的肾母细胞瘤患儿 100 例, 观察 Bim、Otc4 蛋白在肾母细胞瘤组织和癌旁正常组织中的表达情况, 比较不同临床特征患儿肾母细胞瘤组织中 Bim、Otc4 蛋白表达的差异, 分析影响肾母细胞瘤组织中 Bim、Otc4 蛋白表达的因素。结果: 肾母细胞瘤组织中的 Bim、Otc4 蛋白阳性表达率高于正常组织 ( $P$  均  $<0.01$ )。肿瘤直径  $\geq 5$  cm、临床分期为 III ~ IV 期、有淋巴结转移的肾母细胞瘤患儿瘤组织中的 Bim、Otc4 蛋白阳性表达率较高, 而不同年龄、性别、肿瘤部位的患儿 Bim、Otc4 蛋白阳性表达率差异无统计学意义。进一步多因素 Logistic 回归分析显示, 肾母细胞瘤患儿瘤组织中 Bim、Otc4 蛋白阳性表达率与临床分期和淋巴结转移情况密切相关。结论: 肾母细胞瘤患儿瘤组织中 Bim、Otc4 蛋白阳性表达率较高, 且与患儿的临床分期和淋巴结转移情况密切相关。

**[关键词]** 肾母细胞瘤; 凋亡; 蛋白; 影响因素

**[中图分类号]** R729

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1672-108X(2019)04-0001-03

## Expression of Bim and Otc4 Protein in Children with Nephroblastoma and Its Clinical Significance

Wang Lijuan, Huang Shan, Zhang Hongmei, Zhao Liying, Li Huixia (Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Henan Zhengzhou 450000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the expression of Bim and Otc4 protein in children with nephroblastoma, and to analyze its clinical significance. **Methods:** Totally 100 children with nephroblastoma admitted into our hospital from Feb. 2015 to Aug. 2017 were selected as the research subjects. The expression of Bim and Otc4 protein in nephroblastoma tissues and paracancerous normal tissues was observed. Differences of expression of Bim and Otc4 protein in nephroblastoma tissues of children with different clinical characteristics were compared, and factors influencing the expression of Bim and Otc4 protein in nephroblastoma tissues were analyzed. **Results:** The positive expression of Bim, Otc4 protein in nephroblastoma tissues was significantly higher than that in normal tissues ( $P < 0.01$ ). The positive expression of Bim and Otc4 protein in nephroblastoma tissues of children with nephroblastoma with tumor diameter  $\geq 5$  cm, clinical stage from III to IV and lymph node metastasis was higher, yet there was no significant difference in the positive expression of Bim and Otc4 protein in nephroblastoma tissues of children of different ages, genders and tumor sites. Further multivariate Logistic regression analysis showed that the positive expression rates of Bim and Otc4 protein in nephroblastoma tissues of children with nephroblastoma were closely related to the clinical stage and lymph node metastasis. **Conclusion:** The positive expression rate of Bim and Otc4 protein in nephroblastoma tissues of children with nephroblastoma is relatively high, and it is closely related to the clinical stage and lymph node metastasis of children.

**[Keywords]** nephroblastoma; apoptosis; protein; influencing factors

儿童肾脏肿瘤最常见的类型为肾母细胞瘤, 约占小儿实体瘤的 8% 且多为恶性肿瘤, 肾胚芽组织是肾母细胞瘤的主要来源<sup>[1]</sup>。肾母细胞瘤发病机制与肾源性剩余和(或) WT 基因突变有关, 并有一定的家族遗传性, 前者强调胚胎期肾组织, 后者从基因角度阐述<sup>[2]</sup>。两种理论均存在一定局限性, 肿瘤细胞的间变改变、分化程度及浸润转移等多种因素均可对肾母细胞瘤患者预后产生影响, 其相关发生机制尚不明确。Bim 蛋白在多种恶性肿瘤组织中均存在, 弱表达甚至无表达, 是重要的促凋亡因子; Oct4 蛋白是维持胚胎干细胞未分化状态和自我更新的主要调控因子, 在多类恶性肿瘤组织中存在过表达<sup>[3]</sup>, 但目前关于 Bim、Otc4 蛋白在儿童肾母细胞瘤中的表达研究资料缺乏。为此, 本研究观察了肾母细胞

瘤患儿的 Bim、Otc4 蛋白表达情况并分析其临床意义。

### 1 资料和方法

#### 1.1 一般资料

本研究经医院伦理委员会评审通过, 且所有患儿家属均知情同意。选取 2015 年 2 月至 2017 年 8 月在我院接受治疗的肾母细胞瘤患儿 100 例。纳入标准: (1) 年龄  $\leq 12$  岁; (2) 经手术病理诊断确诊为肾母细胞瘤; (3) 无其他原发肿瘤。排除标准: (1) 临床资料不全; (2) 合并其他系统严重疾病; (3) 不愿参与本研究。100 例患儿中, 男 58 例, 女 42 例, 年龄 3 ~ 11 (7.34  $\pm$  1.02) 岁。

#### 1.2 方法

观察 Bim、Otc4 蛋白在肾母细胞瘤组织和癌旁正常

**作者简介:** 王利娟 (1984-), 女, 硕士, 住院医师, 主要从事肿瘤免疫学研究, E-mail: wangsuxiabz@163.com。

**通讯作者:** 李慧霞 (1972-), 女, 大学本科, 主任医师, 主要从事小儿血液肿瘤疾病研究, E-mail: lihuixia1972@163.com。

组织中的表达情况,比较不同临床特征患儿肾母细胞瘤组织中 Bim、Otc4 蛋白表达的差异,分析影响肾母细胞瘤组织中 Bim、Otc4 蛋白表达的因素。免疫组化法检测 Bim、Otc4 蛋白表达水平,DAB 显色剂、Bim 瑞康人单克隆抗体和 Otc4 鼠抗人抗体均购于南京建成生物研究所,实验操作严格按照试剂盒说明书进行,阴性对照使用 PBS 代替一抗,阳性对照由南京建成生物研究所提供<sup>[4]</sup>。Bim 蛋白着色于细胞浆,可表现为棕黄色、黄色或淡黄色染色;Otc4 蛋白阳性细胞表现为棕黄色,着色于细胞核或细胞质。无阳性细胞或阳性细胞比例<5%为阴性,5%~25%为弱阳性,>25%~50%为阳性,>50%为强阳性<sup>[5]</sup>。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS11.5 软件。计数资料以频数或百分率表示,采用  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义;影响因素分析采用 Logistic 回归分析。

## 2 结果

### 2.1 Bim、Otc4 蛋白在肾母细胞瘤组织和正常组织中的表达水平比较

结果见表 1。肾母细胞瘤组织中 Bim、Otc4 蛋白阳性表达率均高于正常组织( $P$  均<0.01)。

表 1 Bim、Otc4 蛋白在肾母细胞瘤组织

和正常组织的表达水平比较 例(%)

| 标本来源     | 例数  | Bim 蛋白阳性   | Otc4 蛋白阳性  |
|----------|-----|------------|------------|
| 肾母细胞瘤组织  | 100 | 70 (70.00) | 75 (75.00) |
| 癌旁正常组织   | 100 | 28 (28.00) | 1 (1.00)   |
| $\chi^2$ |     | 35.294     | 116.214    |
| $P$      |     | <0.01      | <0.01      |

### 2.2 不同临床特征患儿肾母细胞瘤组织中 Bim、Otc4 蛋白的表达水平比较

结果见表 2。肿瘤直径 $\geq 5$  cm、临床分期为Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移的肾母细胞瘤患儿瘤组织中 Bim、Otc4 蛋白阳性表达率较高,而不同年龄、性别、肿瘤部位的患儿瘤组织中 Bim、Otc4 蛋白阳性表达率差异无统计学意义。

### 2.3 肾母细胞瘤组织中 Bim、Otc4 蛋白表达的多因素 Logistic 回归分析

结果见表 3。进一步多因素 Logistic 回归分析显示,肾母细胞瘤患儿瘤组织中的 Bim、Otc4 蛋白阳性表达率与临床分期和淋巴结转移情况密切相关。

## 3 讨论

肾母细胞瘤好发于儿童,是儿童第二位常见的腹部恶性肿瘤,98% 的病例发生于 10 岁以下,多见于 3 岁以下儿童。现阶段手术、化疗和放疗是主要且有效治疗肾母细胞瘤的手段,虽然能够在一定程度上缓解病情,但是肿瘤细胞极易出现转移和浸润,这也是降低患者疗效和导致预后不良的主要原因之一。

肾母细胞瘤细胞浸润转移的机制与血管内皮生长

因子(VEGF)趋化因子受体 4(CXCR4)、细胞凋亡抑制基因 B 淋巴瘤细胞-2(bcl-2)及细胞周期蛋白 D1 等异常表达相关<sup>[6-7]</sup>。而 Bim 与 bcl-2 凋亡抑制蛋白均属于同一家族,但两种蛋白的细胞调节作用完全相反<sup>[8-9]</sup>,因而两种因子对维持细胞内环境的稳定具有重要作用,若打破这种平衡,可能会改变细胞功能,进而导致细胞发生癌变<sup>[10-11]</sup>。有研究<sup>[12]</sup>发现,Otc 蛋白在分化的组织中存在弱表达甚至无表达,而在多功能分化特性、未分化的胚胎生殖细胞及胚胎干细胞中可出现高表达,与胃癌、结肠癌等恶性肿瘤的转移和浸润关系密切。肾母细胞瘤组织中的 Bim、Otc4 蛋白阳性表达率明显高于正常组织,提示其表达异常可在一定程度上促进细胞癌变。

表 2 不同临床特征患儿肾母细胞瘤组织中 Bim、Otc4 蛋白

表达水平比较 例

| 项目    | 分组          | 例数 | Bim 蛋白阳性 | Otc4 蛋白阳性 |
|-------|-------------|----|----------|-----------|
| 性别    | 男           | 58 | 38       | 40        |
|       | 女           | 42 | 32       | 35        |
|       | $\chi^2$    |    | 1.321    | 2.682     |
|       | $P$         |    | >0.05    | >0.05     |
| 年龄    | $\geq 5$ 岁  | 52 | 40       | 42        |
|       | <5 岁        | 48 | 30       | 33        |
|       | $\chi^2$    |    | 2.473    | 1.923     |
|       | $P$         |    | >0.05    | >0.05     |
| 肿瘤直径  | $\geq 5$ cm | 35 | 30       | 33        |
|       | <5 cm       | 65 | 40       | 42        |
|       | $\chi^2$    |    | 6.332    | 10.681    |
|       | $P$         |    | <0.05    | <0.01     |
| 肿瘤部位  | 肾上极         | 25 | 18       | 20        |
|       | 肾中极         | 46 | 35       | 34        |
|       | 肾下极         | 29 | 17       | 21        |
|       | $\chi^2$    |    | 2.647    | 0.466     |
| 临床分期  | $P$         |    | >0.05    | >0.05     |
|       | I ~ II      | 65 | 38       | 42        |
|       | III ~ IV    | 35 | 32       | 33        |
|       | $\chi^2$    |    | 11.774   | 10.681    |
| 淋巴结转移 | $P$         |    | <0.01    | <0.01     |
|       | 有           | 30 | 29       | 30        |
|       | 无           | 70 | 41       | 45        |
|       | $\chi^2$    |    | 14.513   | 14.286    |
|       | $P$         |    | <0.01    | <0.01     |

表 3 肾母细胞瘤组织中 Bim、Otc4 蛋白表达的影响因素

| 影响因素       | $\beta$ | Wald  | $P$   | OR    | 95% CI         |
|------------|---------|-------|-------|-------|----------------|
| 临床分期-Bim   | 1.725   | 6.032 | 0.002 | 5.157 | 1.548 ~ 13.624 |
| 临床分期-Otc4  | 1.698   | 5.128 | 0.001 | 5.438 | 1.417 ~ 12.346 |
| 淋巴结转移-Bim  | 1.893   | 5.892 | 0.015 | 5.142 | 1.356 ~ 10.873 |
| 淋巴结转移-Otc4 | 1.932   | 6.185 | 0.023 | 4.785 | 1.412 ~ 9.954  |

本研究结果显示,肿瘤直径 $\geq 5$  cm、临床分期为Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移的肾母细胞瘤患儿瘤组织中的 Bim、Otc4 蛋白阳性表达率较高,而不同年龄、性别和肿瘤部位的患儿瘤组织中 Bim、Otc4 蛋白阳性表达率无明显差别,提示肾母细胞瘤患儿瘤组织中的 Bim、Otc4 蛋白与患儿的临床分期和淋巴结转移情况密切相关。随着肿瘤直径的增大、临床分期的增高及淋巴结的转移,Bim、Otc4 蛋白表达显著升高,说明 Bim、Otc4 的高表达可反映细胞的增殖力和侵袭力,还可体现干细胞的参与程度,其高表达可能

与肿瘤组织的分化程度有密切关系,Bim、Otc4 蛋白有可能成为评价肾母瘤细胞治疗效果和预后的重要指标。进一步多因素 Logistic 回归分析显示,肾母细胞瘤患儿的 Bim、Otc4 蛋白阳性表达率与临床分期和淋巴结转移密切相关,可能是因为 Bim、Otc4 蛋白从其复合体上游离出来进而失去了相应的细胞调节作用,但两者之间的相关机制和信号传导途径还需进一步研究证实。

综上所述,肾母细胞瘤患儿瘤组织中的 Bim、Otc4 蛋白阳性表达率较高,且与患儿的临床分期和淋巴结转移情况密切相关。

#### 参考文献:

- [1] 郭飞,张俊杰,孙俊峰,等. 肾母细胞瘤瘤体中差异性炎症因子的鉴定及其临床意义[J]. 中华泌尿外科杂志, 2016, 37(3): 214-218.
- [2] 林如峰,方拥军,陆勤. 合并远处转移的儿童肾母细胞瘤 9 例临床分析[J]. 医学研究生学报, 2015, 29(11): 1164-1166.
- [3] 刘静,张柳,赵廷宽,等. 部分囊状分化的肾母细胞瘤 1 例[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(6): 717-718.
- [4] 鄂天娇,李玉华,郑慧,等. 婴幼儿肾脏肿瘤的 CT 诊断价值[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2016, 22(2): 157-161.
- [5] 郭霞,林超,高举,等. WT-2009 方案治疗儿童肾母细胞瘤疗效及

安全性分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(3): 262-265.

- [6] SABA L M, DE C B, GABRIEL-ARANA M. Experience with six children with fetal rhabdomyomatous nephroblastoma: Review of the clinical, biologic, and pathologic features [J]. Pediatric blood & cancer, 2015, 30(3): 152-155.
- [7] 杨文萍,武海燕,张文,等. 儿童肾母细胞瘤病理诊断共识[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(3): 149-154.
- [8] LUDWIG N, NOURKAMI-TUTDIBI N, BACKES C, et al. Circulating serum miRNAs as potential biomarkers for nephroblastoma [J]. Pediatric blood cancer, 2015, 62(8): 1360-1367.
- [9] 黄俊廷,谭玉婷,甄子俊,等. 87 例儿童青少年Ⅲ~Ⅳ期预后良好型肾母细胞瘤综合治疗结果分析[J]. 广东医学, 2017, 38(20): 3116-3119.
- [10] JEREB B, SANDSTEDT B. Structure and size versus prognosis in nephroblastoma [J]. Cancer, 2015, 31(6): 1473-1481.
- [11] 赵扬,王军,孙岩峰,等. 儿童神经母细胞瘤侵犯肾脏 1 例[J]. 儿科药理学杂志, 2017, 23(12): 63-64.
- [12] CULIĆ S, DE KRAKER J, KULJIS D, et al. Fatal hepatic veno-occlusive disease with fibrinolysis as the cause of death during preoperative chemotherapy for nephroblastoma [J]. Med Pediatr Oncol, 1998, 31(3): 175-176.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2018-04-06 修回日期:2018-07-02)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2019. 04. 002

• 论著 •

## 社区获得性肺炎患儿 25-羟维生素 D 水平与临床指标的相关性

刘晓微,尧国勇,庞永宁,屈桂琼,彭名人,陈祺棠(广西钦州市第一人民医院,广西钦州 535000)

**[摘要]**目的:检测社区获得性肺炎(CAP)患儿的血清 25-羟维生素 D[25(OH)D]水平,探讨其与临床指标的相关性。方法:经儿童家长知情同意,选取 2016 年 3 月至 2017 年 3 月在我院确诊 CAP 的患儿 110 例作为研究组,同期在我院体检的 110 例正常儿童作为对照组,年龄纳入范围 1 个月~2 岁,采用电化学发光法检测血清 25(OH)D 水平,分析其与 CAP 患儿一般资料、病程、病情、ALT、白蛋白、CK-MB、血钙、免疫球蛋白、血常规等指标的相关性。结果:CAP 患儿血清 25(OH)D 水平为(28.21±1.43) ng/mL,其中维生素 D 缺乏或者不足的患儿比例为 65.45%,高于对照组的 18.18% ( $P<0.05$ )。日照充足季节(春夏秋)CAP 患儿的血清 25(OH)D 水平为(39.00±22.72) ng/mL,高于日照不足季节(冬)的(16.00±8.37) ng/mL;≤1 岁的患儿血清 25(OH)D 水平为(15.00±8.26) ng/mL,低于>1~2 岁患儿的(37.00±11.45) ng/mL;病程>7 d 的患儿血清 25(OH)D 水平为(18.00±0.27) ng/mL,低于病程≤7 d 患儿的(26.00±3.21) ng/mL;重症患儿血清 25(OH)D 水平为(13.00±6.23) ng/mL,低于轻症患儿的(27.00±7.36) ng/mL;住院时间>7 d 的患儿血清 25(OH)D 水平为(9.00±2.26) ng/mL,低于住院时间≤7 d 患儿的(23.00±2.43) ng/mL ( $P$  均<0.05)。CAP 患儿的血清 25(OH)D 水平与血钙、IgG、IgA 水平呈正相关,与 WBC、CRP 水平呈负相关 ( $P$  均<0.01);与 PLT、RBC、血红蛋白、ALT、BUN、CK-MB 水平无相关性 ( $P$  均>0.05)。结论:CAP 患儿 25(OH)D 缺乏或者不足较常见,其水平受年龄、病程、病情、住院时间、季节(日照时间)等因素的影响,与血钙、IgG、IgA、WBC、CRP 水平有一定相关性。

**[关键词]**社区获得性肺炎;25-羟维生素 D;临床指标

**[中图分类号]**R725.6

**[文献标识码]**A

**[文章编号]**1672-108X(2019)04-0003-04

### Correlation between Serum 25-Hydroxy-Vitamin D Levels and Clinical Indicators in Children with Community-Acquired Pneumonia

Liu Xiaowei, Yao Guoyong, Pang Yongning, Qu Guiqiong, Peng Mingren, Chen Qitang (The First People's Hospital of Guangxi Qinzhou, Guangxi Qinzhou 535000, China)

**基金项目:**钦州市科学研究与技术开发计划项目,编号 201614504。

**作者简介:**刘晓微(1986.03-),女,硕士,主治医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: lxwdoctor@163.com。