

## 儿童急性白血病 Notch1 和 Jagged1 的基因表达

赵晓莉 潘凯丽 钱新宏 李迎侠 杜莉 王英娟 罗建峰 张焱 强欢

(第四军医大学西京医院儿科, 陕西 西安 710032)

**[摘要]** **目的** 探讨儿童急性白血病(AL)骨髓或外周血单个核细胞中 Notch1 和 Jagged1 基因表达及其在 AL 发病中的可能作用。**方法** 收集 2009 年 2 月至 2011 年 7 月初诊的 47 例 AL 患儿和 20 例正常或非恶性血液病儿童(对照组)骨髓或外周血单个核细胞,采用二步法半定量逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)方法检测骨髓或外周血中 Notch1 和 Jagged1 基因表达情况。47 例 AL 患儿中,急性淋巴细胞白血病(ALL)32 例,其中 B-ALL 26 例, T-ALL 6 例;急性髓细胞白血病(AML)15 例。**结果** ALL 组及 AML 组 Notch1 基因阳性率高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。T-ALL 患儿 Notch1 基因表达水平高于 B-ALL 患儿,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。ALL 组及 AML 组 Jagged1 基因阳性率与对照组比较差异无统计学意义,但 ALL 组及 AML 组 Jagged1 表达水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** Notch1 在儿童不同类型 ALL 中的表达有明显差异,T-ALL 患儿中的 Notch1 表达明显高于 B-ALL 患儿;在儿童 AL 细胞中,普遍存在 Notch1 信号的活化;Notch1 在 AML 儿童中异常表达,提示 Notch1 在 AML 儿童中也起着重要作用。Jagged1 在 ALL 及 AML 儿童中异常表达,但需要收集更多资料论证。

[中国当代儿科杂志,2012,14(2):105-109]

**[关键词]** 急性白血病; Notch1; Jagged1; 逆转录聚合酶链反应; 儿童

**[中图分类号]** R733.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)02-0105-05

### Gene expression of Notch1 and Jagged1 in children with acute leukemia

ZHAO Xiao-Li, PAN Kai-Li, QIAN Xin-Hong, LI Ying-Xia, DU Li, WANG Ying-Juan, LUO Jian-Feng, ZHANG Yao, QIANG Huan. Department of Pediatrics, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China (Pan K-L, Email: kailipan@fmmu.edu.cn)

**Abstract: Objective** To study the gene expression of Notch1 and Jagged1 in children with acute leukemia (AL) and their possible roles in the pathogenesis of AL. **Methods** Mononuclear cells from bone marrow or peripheral blood of 47 children with AL and 20 controls (normal children or children with nonmalignant hematologic disease) were collected from February 2009 to July 2011. A two-step method to semi-quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to detect the gene expression of Notch1 and Jagged1. Of the 47 children with AL, there were 26 cases of B-ALL, 6 cases of T-ALL and 15 cases of AML. **Results** The positive expression rate of Notch1 in the ALL and AML groups was higher than in the control group ( $P < 0.05$ ). The expression level of Notch1 in T-ALL children was higher than in B-ALL children ( $P < 0.01$ ). The positive expression rate of Jagged1 in the ALL and AML groups was not significantly different from the control group, however, the expression level of Jagged1 in the ALL and AML groups was higher than in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** There are significant differences in the gene expression of Notch1 between children with different types of ALL, and a higher expression of Notch1 relates to T-ALL. The activation of Notch1 signal is common in children with AL. The abnormal gene expression of Notch1 in children with AML shows the role of Notch1 in AML. The gene expression of Jagged1 in children with ALL or AML is abnormal, and this needs to be confirmed by further research.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14 (2):105-109]

**Key words:** Acute leukemia; Notch1; Jagged1; Reverse transcription-polymerase chain reaction; Child

急性白血病(acute leukemia, AL)是儿童最常见的恶性疾病。近年来由于新的抗白血病药物不断出现,联合化疗方案的不断改进,小儿 AL 的缓解率明显提高,无病生存时间显著延长,但对于其发生机制

仍不甚清楚。文川等<sup>[1]</sup>发现,CAMP 反应元件结合蛋白(CREB)和 Bcl-2 过度表达可能是急性淋巴细胞白血病(ALL)和急性髓细胞白血病(AML)发生的共同机制。新近研究显示<sup>[2-3]</sup>,急性 T 淋巴细胞

[收稿日期]2011-09-19; [修回日期]2011-10-24

[作者简介]赵晓莉,硕士研究生,副主任医师。

[通信作者]潘凯丽,教授。

白血病(T-ALL)的发生与一类名为 Notch 的分子及其介导的信号通路密切相关。

目前对 Notch 通路在乳腺癌、食道癌及淋巴系肿瘤等恶性肿瘤及成人各型白血病尤其是 T-ALL 中的作用研究结果较多,但在儿童 AL 中的报道较少。为了研究 Notch 信号与儿童 AL 发病的关系,本研究采用半定量 RT-PCR 技术检测初发 AL 患儿骨髓或外周血 Notch 通路中的一种受体 Notch1 及一种配体 Jagged1 基因表达情况,以深入了解白血病的发病机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

47 例初诊的 AL 患儿中,男 34 例,女 13 例,年龄 1.7 ~ 14 岁,中位年龄 5 岁。均为我院儿科 2009 年 2 月至 2011 年 7 月收治的患儿,且均符合 2006 年中华医学会儿科学分会血液学组制定的诊断标准<sup>[4-5]</sup>。47 例患儿中,43 例接受治疗,4 例放弃治疗。接受治疗的患儿均进行标准诱导方案及巩固化疗<sup>[2-3]</sup>。对治疗时间 6 个月以上的患儿进行随访,最长的随访 2 年。将治疗后持续缓解定为治疗效果好,治疗过程中复发或死亡定为治疗效果差。

### 1.2 分组

(1) ALL 组 32 例,男 23 例,女 9 例,年龄 1.7 ~ 14 岁,中位年龄 4 岁。低危 10 例,中危 14 例,高危 8 例。其中 B-ALL 26 例,T-ALL 6 例。(2) AML 组 15 例,男 8 例,女 7 例,年龄 2.5 ~ 9 岁,中位年龄 5 岁。其中 M2 6 例,M3 5 例,M5 3 例,M7 1 例。(3) 对照组 20 例,男 12 例,女 8 例,年龄 4 个月至 14 岁,中位年龄 4 岁。其中非恶性血液病骨髓标本 5 例,门诊体检正常儿童外周血标本 15 例。样本的采集均征得患儿家长或患儿本人同意。

### 1.3 免疫分型及融合基因检测

所有 AL 患儿均在初发时采集骨髓液 1 ~ 1.5 mL,用流式细胞仪进行免疫分型,根据白血病细胞表面抗原表达类别分为 T-ALL、B-ALL、AML;采集骨髓液 3 mL 进行 BCR/ABL 融合基因及染色体(9,22)异位的检测,所有 AL 患儿 BCR/ABL 融合基因及染色体(9,22)异位的检测呈阴性。

### 1.4 仪器及试剂

基因扩增仪 MiniCycler™ 购自 MJRESEARCH 公司;JS-380 全自动数码凝胶成像分析仪购自上海培清科技有限公司。Trizol 总 RNA 提取试剂,cDNA 第一链合成试剂盒,2 × Taq PCR MasterMix 均购自

TIANGEN BIOTECH 公司。

### 1.5 方法

1.5.1 提取单个核细胞 用常规 Ficoll 密度梯度离心法分离患儿或对照组骨髓或外周血的单个核细胞,-80℃ 冰箱冻存,用于总 RNA 的提取。

1.5.2 RNA 提取及定量 取出 -80℃ 冰箱冻存有单个核细胞的 EP 管,室温自然解冻后,加入 1 mL Trizol,用漩涡振荡器充分振荡混匀,室温放置 5 min;每使用 1 mL Trizol 加入 200 μL 氯仿,剧烈振荡 15 s,室温放置 3 min;4℃ 12000 转/分(rpm)离心 10 min,把水相约 600 μL 转移到新的 EP 管中,加入等体积的异丙醇,混匀,室温放置 30 min;4℃ 12000 rpm 离心 10 min,离心后在管侧和管底形成胶状沉淀;加入 1 mL 4℃ 冰箱预冷的由 DEPC 稀释的 75% 乙醇溶液洗涤沉淀,4℃ 5000 rpm 离心 3 min,小心倒出液体,室温放置晾干(约 1 ~ 2 min),加入 30 μL RNase-free ddH<sub>2</sub>O,反复吹打、混匀,充分溶解 RNA。取 1 μL 总 RNA 溶液用 RNase-free ddH<sub>2</sub>O 稀释到 100 倍,用紫外分光光度仪测定总 RNA 的量,OD<sub>260</sub> 的值在 0.1 ~ 1.0 之间,OD<sub>260</sub>/280 的比值在 1.7 ~ 2.0 之间;取 4 μL 制备好的 RNA,在 1% 的琼脂糖凝胶中电泳,结果有 28 s、18 s、5 s 三条带。

1.5.3 cDNA 的合成 将 RNA 反转录为 cDNA,反应体积为 50 μL:标本总 RNA 2 μL,随机引物 2 μL,dNTP 2 μL,补 RNase-free ddH<sub>2</sub>O 定容至 14.5 μL;70℃ 加热 5 min,迅速在冰上冷却 2 min;加入 4 μL 5 × First-Strand Buffer,0.5 μL RNasin,再加入 1 μL TIANScript M-MLV,充分混匀;EP 管置于 25℃ 温浴 10 min,42℃ 温浴 50 min,95℃ 加热 5 min 终止反应;置冰上用 RNase-free ddH<sub>2</sub>O 将反应体系稀释至 50 μL,-80℃ 冰箱冻存备用。

1.5.4 引物合成 Notch1 和 Jagged1 基因引物及内参照 β-actin 基因引物由北京 Promega 公司合成。见表 1。

表 1 RT-PCR 引物序列

基因	引物	退火温度 (°C)	扩增长度 (bp)
Notch1	正义链:5'-CTACCTGTGACAGCTGGCCCT-3'	55	357
	反义链:5'-CGCAGAGGGTTGTATTGGTT-3'		
Jagged1	正义链:5'-CGCGGATCCGTGACCTGTGATGAC-TACTAC-3'	65	136
	反义链:5'-CGGGAATTCACATTCGGGGCCCAT-CC-3'		
β-actin	正义链:5'-TCGTCGACAACGGCTCCGGCATGT-3'	60	250
	反义链:5'-CATTGTAGAAGTGTGTGTC-3'		

1.5.5 (1) 二步法 RT-PCR 反应液配制:反应体

系 25  $\mu\text{L}$ , 包括反转录的 cDNA 2 ~ 5  $\mu\text{L}$ , primer1 (10  $\mu\text{M}$ ) 1  $\mu\text{L}$ , primer2 (10  $\mu\text{M}$ ) 1  $\mu\text{L}$ , 2  $\times$  Master Mix 12.5  $\mu\text{L}$ , 补 RNase-free ddH<sub>2</sub>O 至 25  $\mu\text{L}$ 。(2) 反应条件: Notch1: 94 $^{\circ}\text{C}$  预变性 5 min; 94 $^{\circ}\text{C}$  变性 45 s, 55 $^{\circ}\text{C}$  退火 45 s, 72 $^{\circ}\text{C}$  延伸 1 min, 35 个循环; 最后 72 $^{\circ}\text{C}$  延伸 10 min。Jagged1: 95 $^{\circ}\text{C}$  预变性 3 min; 95 $^{\circ}\text{C}$  变性 30 s, 65 $^{\circ}\text{C}$  退火 45 s, 72 $^{\circ}\text{C}$  延伸 45 s, 40 个循环; 最后 72 $^{\circ}\text{C}$  延伸 10 min。 $\beta$ -actin: 94 $^{\circ}\text{C}$  预变性 3 min; 94 $^{\circ}\text{C}$  变性 30 s, 60 $^{\circ}\text{C}$  退火 45 s, 72 $^{\circ}\text{C}$  延伸 1 min, 30 个循环; 最后 72 $^{\circ}\text{C}$  延伸 10 min。

1.5.6 PCR 产物分析 取 PCR 产物 5  $\mu\text{L}$ , 在 15 g/L 琼脂糖凝胶上电泳 (80 v), 35 min 后紫外线拍照仪中读取结果。采用 RT-PCR 检测 Notch1 基因和 Jagged1 基因表达的电泳结果, 以同时出现目的基因及  $\beta$ -actin 基因电泳条带时, 判断该标本 Notch1 基因 (或 Jagged1 基因) 表达阳性。以  $\beta$ -actin 作为内参照基因, 应用 Glyko BandsScan version 5.0 凝胶图像处理软件, 读取 Notch1/ $\beta$ -actin、Jagged1/ $\beta$ -actin 灰度值比值进行半定量检测。

### 1.6 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计学处理, 数据以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 或百分率表示, 率的比较采用  $\chi^2$  检验, Fisher 确切概率法; 多个样本均数比较采用方差分析, 多重比较用 LSD-*t* 检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Notch1 基因的表达情况

Notch1 基因阳性率: ALL 组显著高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); AML 组显著高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); ALL 组与 AML 组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

Notch1 基因表达水平: ALL 组及 AML 组与对照组比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); ALL 组与 AML 组比较, 差异亦无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2, 图 1。

ALL 组 32 例患儿中, Notch1 基因阳性 23 例。其中 B-ALL 组 26 例, 阳性 17 例 (65%); T-ALL 组 6 例, 阳性 6 例 (100%), 组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。T-ALL 组与 B-ALL 组 Notch1 基因表达分别为  $1.42 \pm 0.58$  和  $0.71 \pm 0.27$ , 组间比较差异有统计学意义 ( $t = 3.835, P = 0.001$ )。

### 2.2 Jagged1 基因的表达情况

ALL、AML 及对照组 3 组间 Jagged1 基因阳性率

比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。ALL 组及 AML 组 Jagged1 基因表达水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。ALL 组与 AML 组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3, 图 2。

ALL 组 32 例患儿中, Jagged1 基因阳性 25 例。其中 B-ALL 组 26 例, 阳性 21 例 (81%); T-ALL 组 6 例, 阳性 4 例 (67%), 组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。T-ALL 组与 B-ALL 组 Jagged1 基因表达分别为  $0.72 \pm 0.29$  和  $0.70 \pm 0.31$ , 组间比较差异无统计学意义 ( $t = 0.127, P > 0.05$ )。

表 2 Notch1 基因的表达

组别	例数	Notch1 阳性 [例(%)]	Notch1/ $\beta$ -actin ( $\bar{x} \pm s$ )
对照组	20	8 (40)	0.69 $\pm$ 0.27
ALL 组	32	23 (69) <sup>a</sup>	0.86 $\pm$ 0.48
AML 组	15	13 (87) <sup>a</sup>	0.87 $\pm$ 0.44
$\chi^2$ 或 <i>F</i> 值		$\chi^2 = 8.675$	<i>F</i> = 1.20
<i>P</i> 值		< 0.05	> 0.05

a: 与对照组比较,  $P < 0.05$

表 3 Jagged1 基因的表达

组别	例数	Jagged1 阳性 [例(%)]	Jagged1/ $\beta$ -actin ( $\bar{x} \pm s$ )
对照组	20	16 (80)	0.55 $\pm$ 0.09
ALL 组	32	25 (78)	0.70 $\pm$ 0.30 <sup>a</sup>
AML 组	15	11 (73)	0.74 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup>
$\chi^2$ 或 <i>F</i> 值		$\chi^2 = 0.229$	<i>F</i> = 3.311
<i>P</i> 值		> 0.05	< 0.05

a: 与对照组比较,  $P < 0.05$

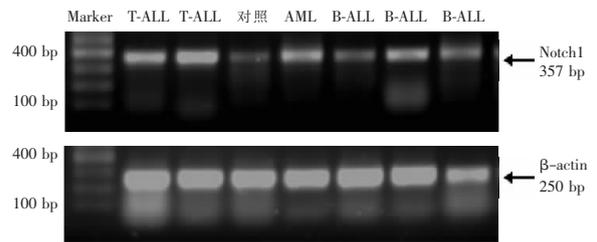


图 1 RT-PCR 检测 Notch1 mRNA 表达电泳图  
T-ALL 组 Notch1 基因表达显著高于 B-ALL 组。

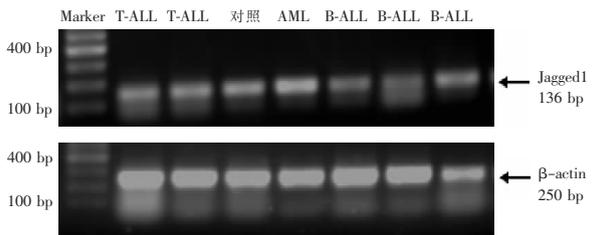


图 2 RT-PCR 检测 Jagged1 mRNA 表达电泳图  
ALL、AML 组 Jagged1 基因表达水平高于对照组。

### 2.3 Notch1 和 Jagged1 基因在骨髓及外周血中的表达水平比较

在发病初期同时收集骨髓及外周血的9例患儿,进行骨髓和外周血中基因表达水平的半定量比较。Notch1 基因在骨髓和外周血中的平均表达水平分别为  $0.79 \pm 0.24$  和  $0.77 \pm 0.23$ , 差异无统计学意义 ( $t=0.1460, P>0.05$ )。Jagged1 基因在骨髓和外周血中的平均表达水平分别为  $0.75 \pm 0.19$  和  $0.74 \pm 0.20$ , 差异无统计学意义 ( $t=0.1140, P>0.05$ )。

### 2.4 Notch1 与 ALL 临床分型的关系

32例ALL患儿中,低危组Notch1阳性表达率为50%(5/10),中危组为71%(10/14),高危组为88%(7/8)。不同临床分型的3组间Notch1基因阳性表达率差异无统计学意义。

## 3 讨论

Notch 基因最早发现于果蝇,该基因的部分功能缺失导致果蝇出现翅缘缺刻(Notch)。在脊椎动物中,共发现4个Notch同源体,Notch1、Notch2、Notch3和Notch4。在哺乳动物中有5种Notch配体,Delta-like 1、Delta-like 3、Delta-like 4、Jagged1和Jagged2。Mummery-Widmer等<sup>[6]</sup>研究发现了参与非对称细胞分裂的6个新基因及调控Notch信号通道的23个新基因。Notch信号通路是进化过程中高度保守的信号转导通路,调控细胞增殖、分化与凋亡的功能,几乎涉及所有的组织和器官。在血液系统中,Notch受体及其配体在造血细胞增殖、分化过程中具有极为重要的作用。Notch还可促使造血干细胞向T细胞方向分化,并促进外周T细胞和脾边缘区B细胞的分化与成熟<sup>[7]</sup>。Notch信号在人类各种肿瘤中广泛表达。在肿瘤发生的过程中,Notch受体可能扮演致癌基因与抑癌基因的双重角色,这与组织类型、肿瘤发展阶段及Notch信号强度有关。

Notch信号通路与恶性肿瘤的关系最早在人类T-ALL中被发现<sup>[2]</sup>。在T-ALL中,普遍存在Notch信号的活化和Notch基因的高表达。Notch1~4的失调均与T淋巴细胞恶性疾患有关。Chiaromonte等<sup>[8]</sup>通过对34例白血病患者外周血和25个白血病/淋巴瘤细胞系的研究发现,T细胞恶性肿瘤几乎都有Notch信号通路的活化。本研究发现,Notch1在儿童不同类型AL中的异常表达有明显差异,T-ALL发病与异常的Notch1信号通路有关。与正常对照相比,在ALL及AML患儿中,Notch1阳性表达率增高,并且差异具有统计学意义,而ALL和

AML比较,差异无统计学意义,提示Notch1信号可能在AML中也起着重要作用。王冠玲等<sup>[9]</sup>应用免疫组化的方法研究了11例AML患儿,发现Notch1蛋白阳性表达率较高,考虑Notch1信号可能在粒系来源的髓性白血病中也起着重要作用。

Notch信号与B淋巴细胞恶性疾患密切相关。Jundt等<sup>[10]</sup>在霍奇金病的恶性B细胞中检测到Notch1受体高表达,与配体结合后,Notch1信号通路激活,促进转化B细胞生长,抑制亚硫酸导致的细胞凋亡。Wickremasinghe等<sup>[11]</sup>最近发现,Notch高表达可以抑制p53介导的细胞凋亡,导致慢性淋巴细胞白血病(CLL)细胞凋亡的发生,而阻断Notch信号后,p53表达水平升高并启动凋亡程序促使肿瘤消退。本研究对表达阳性的患儿进行半定量分析,Notch1在T-ALL中明显高表达,而在B-ALL中表达水平较低,二者差异有统计学意义。6例T-ALL Notch1基因全部表达阳性,而26例B-ALL中17例表达阳性,但差异无统计学意义,考虑可能与T-ALL病例数偏少有关。

AML源自造血祖细胞的失调,其特征为过度的自我更新和分化受阻。Tohda等<sup>[12]</sup>报道AML细胞系及病人AML细胞均有Notch1表达,因此研究推测Notch信号可能与AML细胞的异常生长有关,但进一步的研究却不支持该假设。

Tohda等<sup>[13]</sup>检测了人类重组Notch配体Jagged1及Delta1对原发AML细胞生长和分化的影响,结果显示对短期生长的影响有3种:促进、抑制和无显著影响,而自我更新能力受到抑制或无显著影响。本研究对47例AL儿童中ALL组、AML组、对照组Jagged1阳性表达进行比较,发现各组间差异无统计学意义。Chiaromonte等<sup>[14]</sup>研究发现Jagged1在B-ALL、T-ALL、AML表达水平依次增高。周亚南等<sup>[15]</sup>报道,Jagged1表达趋势与Chiaromonte的研究一致但均低于正常供体。本研究验证了两者的共同点,但本研究结果显示,ALL、AML患儿Jagged1基因表达水平平均比对照组高,而B-ALL组与T-ALL组比较差异无统计学意义。原发AML尽管Notch1信号活化水平较低,却有着Jagged1的高水平表达,Jagged1可能本身十分重要,不一定要与Notch信号通路激活有关,在髓系白血病发病过程中可能存在Jagged1信号自主活动。2009年,Tohda等<sup>[16]</sup>进一步研究发现,在AML细胞系中,配体活化的Notch信号对不同的细胞存在不同的调控反应,即活化的Notch通路促进了TMD7细胞增殖,抑制了U937细胞的分化及凋亡,在OCI/AML-6和THP1

细胞,Notch 信号抑制了细胞生长和自我更新,诱导细胞向类巨噬细胞分化。

本研究对9例在发病初期同时采集外周血与骨髓标本的初发AL儿童进行Notch1及Jagged1 mRNA半定量检测,发现外周血单个核细胞中Notch1及Jagged1基因表达水平与骨髓液中单个核细胞中Notch1及Jagged1基因表达水平一致,差异无统计学意义。提示可用外周血替代骨髓液进行Notch1及Jagged1基因检测,而且可以减少AL儿童因骨髓穿刺造成的身体及心理伤害。

不同类型ALL中的表达有明显差异,T-ALL患儿中的Notch1表达明显高于B-ALL患儿;在儿童AL细胞中,普遍存在Notch1信号的活化;Notch1在儿童AML中异常表达,提示Notch1在儿童AML中也起着重要作用。Jagged1在ALL及AML患儿中异常表达,还需要收集更多资料论证。

#### [参 考 文 献]

[1] 文川,马夫天,万伍卿. cAMP反应元件结合蛋白/Bcl-2在小儿急性白血病骨髓细胞中的表达及意义[J]. 中国当代儿科杂志,2010,12(3):177-180.

[2] Ellisen LW, Bird J, West PC, Soreng AL, Reynolds TC, Smith SD, et al. TAN +1, the human homolog of the Drosophila notch gene, is broken by chromosomal translocations in T lymphoblastic neoplasms [J]. Cell, 1991, 66(4): 649-661.

[3] Zhu YM, Zhao WL, Fu JF, Shi JY, Pan Q, Hu J, et al. Notch1 mutations T-cell acute lymphoblastic leukemia: prognostic significance and implication in multifactorial leukemogenesis [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(10): 3043-3049.

[4] 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第三次修订草案)[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(5): 392-395.

[5] 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童急性髓细胞白血病诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(11): 877-878.

[6] Mummery-Widmer JL, Yamazaki M, Stoeger T, Novatchkova M, Bhalerao S, Chen D, et al. Genome-wide analysis of Notch signaling in Drosophila by transgenic RNAi [J]. Nature, 2009, 458(7241): 987-992.

[7] Radtke F, Fasnacht N, MacDonald HR. Notch signaling in the immune system [J]. Immunity, 2010, 32(1): 14-27.

[8] Chiaramonte R, Cal Zavara E, Balirdi F, Sabbadini M, Capello D, Gaidano G, et al. Differential regulation of Notch signal transduction in leukaemia and lymphoma cells in culture [J]. Cell Biochem, 2003, 88(3): 569-577.

[9] 王冠玲, 胡群, 刘双又, 张耀东, 张小玲, 刘爱国, 等. 急性白血病患者Notch1蛋白表达及其临床意义研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(10): 783-786.

[10] Jundt F, Anagnostopoulos I, Forster R, Mathas S, Stein H, Dörken B, et al. Activated Notch1 signaling promotes tumor cell proliferation and survival in Hodgkin and anaplastic large cell lymphoma [J]. Blood, 2002, 99(9): 3398-3403.

[11] Wickremasinghe RG, Prentice AG, Steele AJ. p53 and Notch signaling in chronic lymphocytic leukemia: clues to identifying novel therapeutic strategies [J]. Leukemia, 2011, 25(9): 1400-1407.

[12] Tohda S, Nara N. Expression of Notch1 and Jagged1 proteins in acute myeloid cells leukemia [J]. Leuk Lymphoma, 2001, 42(3): 467-472.

[13] Tohda S, Koqoshi H, Murakami N, Sakano S, Nara N. Diverse effects of the Notch ligands Jagged1 and Delta1 on the growth and differentiation of primary acute myeloblastic leukemia cells [J]. Exp Hematol, 2005, 33(5): 558-563.

[14] Chiaramonte R, Basile A, Tassi E, Calzavara E, Cecchinato V, Rossi V, et al. A wide role for Notch1 signaling in acute leukemia [J]. Cancer Lett, 2005, 219(1): 113-120.

[15] 周亚南, 陈子兴, 小池健一, 坂下一夫, 岑建农, 姚莉. 实时荧光定量-PCR检测Notch信号通路相关分子在急性T淋巴细胞白血病中的表达[J]. 肿瘤, 2009, 29(5): 433-437.

[16] Tohda S. Functional analysis of notch in the pathophysiology of leukemia [J]. Rinsho Byori, 2009, 57(4): 351-356.

(本文编辑: 邓芳明)