

论著·临床研究

TOPK/PBK 在儿童恶性淋巴瘤与淋巴结反应性增生的淋巴结组织表达的研究

田鑫 贺湘玲 袁小叶 邹润英 邹惠 游亚兰 陈可可 朱呈光

(湖南师范大学第一附属医院 / 湖南省人民医院儿科医学中心, 湖南 长沙 410005)

[摘要] **目的** 研究 TOPK/PBK 在恶性淋巴瘤与淋巴结反应性增生患儿淋巴结中的表达差异。**方法** 以 80 例恶性淋巴瘤、20 例淋巴结反应性增生患儿为研究对象, 应用免疫组化检测所有研究对象淋巴结组织的 TOPK/PBK 表达, 对比分析 TOPK/PBK 的表达情况。**结果** 恶性淋巴瘤患儿的 TOPK/PBK 阳性率高于淋巴结反应性增生患儿 ($P<0.05$); TOPK/PBK 阳性率在霍奇金淋巴瘤 (HL) 与非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 组的差异无统计学意义 ($P>0.05$); 淋巴瘤母细胞淋巴瘤、成熟 B 细胞淋巴瘤、成熟 T/NK 细胞淋巴瘤的 TOPK/PBK 阳性率以淋巴瘤母细胞淋巴瘤最高, 但成熟 B 细胞淋巴瘤与成熟 T/NK 细胞淋巴瘤的阳性率差异无统计学意义 ($P>0.016$)。**结论** TOPK/PBK 在儿童恶性淋巴瘤的淋巴结组织中表达上调, 其表达水平可能与 NHL 病理类型有关。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(3): 214-217]

[关键词] TOPK/PBK; 恶性淋巴瘤; 淋巴结反应性增生; 儿童

Expression of TOPK/PBK in children with malignant lymphoma or reactive lymphoid hyperplasia

TIAN Xin, HE Xiang-Ling, YUAN Xiao-Ye, ZOU Run-Ying, ZOU Hui, YOU Ya-Lan, CHEN Ke-Ke, ZHU Cheng-Guang. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Hunan Normal University/Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, China (He X-L, Email: hexiangl@163.com)

Abstract: Objective To study the difference in expression of TOPK/PBK in lymph nodes between children with malignant lymphoma and those with reactive lymphoid hyperplasia. **Methods** Eighty children with malignant lymphoma and twenty children with reactive lymphoid hyperplasia were enrolled as subjects. Immunohistochemistry was used to determine the expression of TOPK/PBK in all the subjects. The expression of TOPK/PBK was compared between the two groups. **Results** The TOPK/PBK-positivity rate was significantly higher in children with malignant lymphoma than in those with reactive lymphoid hyperplasia ($P<0.05$). There was no significant difference in the TOPK/PBK-positivity rate between the children with Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma (NHL). There were significant differences in the TOPK/PBK-positivity rate among children with different pathological types of NHL ($P<0.05$): the children with lymphoblastic lymphoma showed the highest TOPK/PBK-positivity rate and those with mature B-cell lymphoma and mature T/NK-cell lymphoma had a similar TOPK/PBK-positivity rate. **Conclusions** The expression of TOPK/PBK is up-regulated in the lymph nodes of children with malignant lymphoma. The expression level of TOPK/PBK may be related to the pathological type of NHL. [Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(3): 214-217]

Key words: TOPK/PBK; Malignant lymphoma; Reactive lymphoid hyperplasia; Child

在儿童恶性肿瘤中, 淋巴瘤的发病率仅次于白血病和颅内肿瘤, 是儿科最常见的恶性实体瘤, 预后与组织病理类型有关。儿童恶性淋巴瘤主要

以非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 为主, 约占 70%~80%。儿童 NHL 则以 Burkitt's 淋巴瘤和淋巴瘤母细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴

[收稿日期] 2017-11-12; [接受日期] 2018-01-26

[基金项目] 长沙市科技计划项目长财企指 [2017]53 号 (Kq1701055); 湖南省教育厅优秀青年项目 (17B163)。

[作者简介] 田鑫, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 贺湘玲, 女, 主任医师。

瘤等病理类型为主，恶性程度常较高，易出现全身播散和侵袭。越来越多的研究发现，TOPK/PBK（T-LAK cell-originated protein kinase/PDZ-binding kinase）是T-LAK细胞来源的蛋白激酶，是介导T-LAK细胞和T细胞的细胞毒功能的重要信号，在多种恶性肿瘤如乳腺癌、小细胞肺癌、食管癌、胃癌、结直肠癌、宫颈癌等高表达^[1-5]。TOPK/PBK致癌机制复杂，主要通过参与调控肿瘤细胞周期、促进肿瘤细胞增殖、抑制细胞凋亡以及促使肿瘤侵袭和迁移，导致肿瘤发生发展。而TOPK/PBK与淋巴造血系统肿瘤的关系国内外报道较少。本研究通过免疫组化检测恶性淋巴瘤与淋巴结反应性增生患儿的淋巴结标本中TOPK/PBK的表达，探讨TOPK/PBK与儿童恶性淋巴瘤的关系，以及与病理类型和临床特征间的关系，为儿童淋巴瘤的靶向治疗提供研究基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以湖南省人民医院2005~2015年经病理科确诊的80例恶性淋巴瘤患儿（霍奇金淋巴瘤12例、非霍奇金淋巴瘤68例）为研究对象，并以20例淋巴结反应性增生患儿作为对照，实验组、对照组年龄均为0~14岁。淋巴瘤的诊断及分类参照WHO造血与淋巴组织肿瘤病理学与遗传学分类标准^[6]进行。

1.2 免疫组织化学方法检测TOPK/PBK表达

取淋巴瘤及淋巴结反应性增生患儿的淋巴结石蜡组织标本进行切片，脱蜡、水化后将切片置于EDTA抗原修复缓冲液（pH9.0）中进行抗原修复，然后置于3%过氧化氢溶液中阻断内源性过氧化物酶，BSA封闭后滴加约50 μL TOPK/PBK一抗（浓度1 mg/mL），湿盒内4℃孵育过夜后加入50 μL Anti-rabbit 二抗（浓度1 mg/mL），室温孵育50 min。DAB显色，Harris苏木素复染细胞核，脱水封片，显微镜镜检并采集图像进行分析。用已知TOPK/PBK表达阳性的淋巴瘤切片做阳性对照，阴性对照则用PBS缓冲液替代一抗。

阳性结果判断：TOPK/PBK阳性表达呈棕黄色颗粒，主要定位于细胞质，少数定位于细胞核。在不同部位分别取5个高倍视野（×400），每个

视野记数200个肿瘤细胞，计算阳性细胞百分率。

1.3 统计学分析

采用SPSS 13.0软件进行数据处理。计数资料采用率表示，多组间比较采用 χ^2 检验，两两比较采用 χ^2 分割检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 淋巴瘤和淋巴结反应性增生患儿的TOPK/PBK阳性表达情况

淋巴瘤和淋巴结反应性增生患儿的细胞质和少数细胞核内均可见清晰的浅黄或棕黄色颗粒状信号，以淋巴瘤患儿的阳性率高于淋巴结反应性增生，见表1、图1。

表1 淋巴瘤和淋巴结反应性增生患儿TOPK/PBK的阳性表达情况 [例(%)]

组别	n	TOPK/PBK
淋巴瘤	80	38(48)
淋巴结反应性增生	20	4(20)
χ^2 值		4.967
P 值		0.026

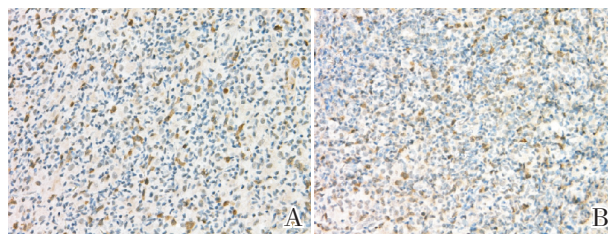


图1 淋巴瘤和淋巴结反应性增生患儿的TOPK/PBK表达（10×40） 淋巴瘤患儿（A）及淋巴结反应性增生患儿（B）淋巴结石蜡切片的细胞质和细胞核内均可见TOPK/PBK颗粒状浅黄或棕黄色阳性表达。

2.2 TOPK/PBK在不同类型淋巴瘤中的表达情况

80例淋巴瘤中霍奇金淋巴瘤12例：结节性淋巴瘤细胞为主型2例、经典型霍奇金淋巴瘤10例（结节硬化型2例、混合细胞型6例、富于淋巴细胞型与淋巴细胞消退型各1例）；非霍奇金淋巴瘤68例：淋巴母细胞淋巴瘤20例、成熟B细胞淋巴瘤19例、成熟T/NK细胞淋巴瘤13例、未分型16例。见表2。

表 2 80 例儿童淋巴瘤病理类型情况 [例(%)]

病理类型	例(%)
霍奇金淋巴瘤	12(15)
经典型霍奇金淋巴瘤	10(12)
混合细胞型	6(8)
结节硬化型	2(2)
富于淋巴细胞型	1(1)
淋巴细胞消减型	1(1)
结节性淋巴细胞为主型	2(2)
非霍奇金淋巴瘤	68(85)
淋巴母细胞淋巴瘤	20(25)
成熟 B 细胞淋巴瘤	19(24)
未分型	16(20)
成熟 T/NK 细胞淋巴瘤	13(16)

HL、NHL 的 TOPK/PBK 阳性表达率的差异无统计学意义 ($P>0.05$)，见表 3。

表 3 霍奇金淋巴瘤及非霍奇金淋巴瘤的 TOPK/PBK 阳性表达率比较 [例(%)]

组别	<i>n</i>	TOPK/PBK
霍奇金淋巴瘤	12	4(33)
非霍奇金淋巴瘤	68	34(50)
χ^2 值		1.136
<i>P</i> 值		0.286

68 例非霍奇金淋巴瘤中，明确了病理亚型的 52 例非霍奇金淋巴瘤中 TOPK/PBK 阳性的 30 例 (58%)，三种不同类型 NHL 的 TOPK/PBK 阳性率以淋巴母细胞淋巴瘤最高，成熟 B 细胞淋巴瘤与成熟 T/NK 细胞淋巴瘤的阳性率差异无统计学意义 ($P>0.016$)。见表 4。

表 4 TOPK/PBK 在不同类型非霍奇金淋巴瘤的阳性表达情况 [例(%)]

淋巴瘤类型	<i>n</i>	TOPK/PBK 阳性率
成熟 B 细胞淋巴瘤	19	8(42)
淋巴母细胞淋巴瘤	20	17(85) ^{a,b}
成熟 T/NK 细胞淋巴瘤	13	5(38)
χ^2 值		9.971
<i>P</i> 值		0.007

注：a 示与成熟 B 细胞淋巴瘤比较， $P<0.016$ ；b 示与成熟 T/NK 细胞淋巴瘤比较， $P<0.016$ 。

3 讨论

TOPK/PBK 主要通过激活 MAPK 信号通路，导致 MAPK 家族 p38MAPK、ERK、JNK1 突变，引起机体内一系列癌基因或转录因子如 c-Myc、Sap-1、Elk-1、c-fos 表达上调，参与调节细胞增殖，抑制凋亡和分化，诱导肿瘤的发生^[7]。本研究发现儿童恶性淋巴瘤的 TOPK/PBK 阳性率高于淋巴结反应性增生，与 Simons-Evelyn 等^[8]、Nandi 等^[9]研究相符。

本研究还发现，TOPK/PBK 阳性率在 HL 与 NHL 之间的差异无统计学意义；而 NHL 不同亚型间，具有高度侵袭性的淋巴母细胞淋巴瘤的 TOPK 阳性表达率高于成熟 B 细胞、T/NK 细胞淋巴瘤。提示 TOPK/PBK 表达与 NHL 的恶性程度相关，肿瘤恶性程度越高，TOPK/PBK 阳性表达率越高。刘宇宏等^[10]研究也表明，TOPK/PBK 在正常人外周血和增生的扁桃体 B 细胞中表达较弱，而在一些 Burkitt 淋巴瘤细胞中高表达，在免疫母细胞（活化的 B 淋巴细胞）淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤的表达比惰性淋巴瘤高。因此，根据 TOPK/PBK 表达水平可能推测 NHL 类型或者恶性程度。

综上所述，TOPK/PBK 在儿童恶性淋巴瘤的淋巴结组织中表达上调，通过 TOPK/PBK 的表达水平可能预测 NHL 的病理类型或者恶性程度，并可能为儿童淋巴瘤的治疗提供新的靶点。

[参 考 文 献]

- [1] Ramirez-Avila L, Garner OB, Cherry JD. Relative EBV antibody concentrations and cost of standard IVIG and CMV-IVIG for PTLD prophylaxis in solid organ transplant patients[J]. *Pediatr Transplant*, 2014, 18(6): 599-601.
- [2] Raab-Traub N. Novel mechanisms of EBV-induced oncogenesis [J]. *Curr Opin Virol*, 2012, 2(4): 453-458.
- [3] Hall LD, Eminger LA, Hesterman KS, et al. Epstein-Barr virus: dermatologic associations and implications: part I. Mucocutaneous manifestations of Epstein-Barr virus and nonmalignant disorders[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 72(1): 1-19.
- [4] Iwakiri D. Mechanisms of Epstein-Barr virus-mediated oncogenesis[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2015, 42(10): 1133-1136.
- [5] 赖辉红, 马廉. EB 病毒相关恶性肿瘤研究进展 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2013, 18(6): 245-249.

- [6] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-2405.
- [7] Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes[J]. Science, 2013, 339(6127): 1546-1558.
- [8] Simons-Evelyn M, Bailey-Dell K, Toretsky JA, et al. PBK/TOPK is a novel mitotic kinase which is upregulated in Burkitt's lymphoma and other highly proliferative malignant cells[J]. Blood Cells Mol Dis, 2001, 27(5): 825-829.
- [9] Nandi A, Tidwell M, Karp J, et al. Protein expression of PDZ binding kinase is up-regulated in hematologic malignancies and strongly down regulated during terminal differentiation of HL-60 leukemic cells[J]. Blood Cells Mol Dis, 2004, 32(1): 240-245.
- [10] 刘宇宏, 刘延香, 黄高, 等. B 细胞非霍奇金淋巴瘤 PBK/TOPK 表达与增殖活性的关系 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2006, 22(5): 541-544.
- (本文编辑: 俞燕)

· 消息 ·

2018 年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊, 北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE 和 EBSCO、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》(EM)及世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊, 同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊, 并获评 2016 中国国际影响力优秀学术期刊。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重, 反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国内外儿科动态、论著(临床研究、疑难病研究、病例分析、儿童保健、流行病学调查和实验研究)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊, 每月 15 日出版, 向国内外公开发行。欢迎全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价 20 元, 全年 240 元。邮发代号: 国内 42-188; 国外 3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件处理系统, 免审稿费, 审稿周期 2~4 周。欲浏览本刊或投稿, 请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国当代儿科杂志》编辑部, 邮编 410008

电话: 0731-84327402; 传真: 0731-84327922; Email: ddek@vip.163.com; 网址: <http://www.cjcp.org>。

《中国当代儿科杂志》编辑部