

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00701

儿童急性淋巴细胞白血病 β -arrestin1 表达升高的临床意义

刘 慧^{1,2}, 龙 娟¹, 谭俊杰¹, 孙 滨³, 张鹏辉¹, 邹 琳^{1*}

1. 重庆医科大学附属儿童医院临床分子医学中心, 重庆 400014
2. 重庆医科大学附属第一医院输血科, 重庆 400016
3. 重庆医科大学附属第二医院检验科, 重庆 400010

[摘要] **目的** 探讨 β -arrestin1 在儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)中的表达及临床意义。**方法** 收集 155 例初发 ALL 患儿的骨髓样本(ALL 组), 分离单个核细胞, 以 51 例非恶性血液疾病患者作为对照(Ctrl 组), 将 ALL 患者分成高危、中危和标危组, 采用实时荧光定量 RT-PCR 法检测 β -arrestin1 mRNA 的表达, 采用蛋白质印迹法和免疫荧光法检测 β -arrestin1 蛋白表达的变化。用 Spearman 统计分析 β -arrestin1 表达与 ALL 患者临床和生物学特点之间的相关性。**结果** ALL 组 β -arrestin1 mRNA 和蛋白表达均高于 Ctrl 组(P 值均 < 0.01)。高危组和中危组 β -arrestin1 mRNA 表达高于标危组, 且高危组 β -arrestin1 mRNA 表达高于中危组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman 相关分析显示, β -arrestin1 表达与外周血白细胞数($r = 0.458, P = 0.002$)和危险分级($r = 0.344, P = 0.022$)正相关。**结论** 儿童 ALL 患者骨髓 β -arrestin1 表达水平与患者的危险分级密切相关, 对 ALL 诊断、治疗策略和预后具有重要意义。

[关键词] 急性淋巴细胞白血病; β -arrestin1; 单个核细胞

[中图分类号] R 733.711 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)07-0701-05

Up-regulation of β -arrestin1 in children with acute lymphoblastic leukemia and its clinical significance

LIU Hui^{1,2}, LONG Juan¹, TAN Jun-jie¹, SUN Bin³, ZHANG Peng-hui¹, ZOU Lin^{1*}

1. Center for Clinical Molecular Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China
2. Department of Blood Transfusion, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China
3. Department of Laboratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

[Abstract] **Objective** To explore the expression of β -arrestin1 in newly-diagnosed childhood with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and its possible clinical significance. **Methods** A total of 155 newly-diagnosed childhood ALL patients were enrolled in this study. Fifty-one sex- and age-matched patients without malignant hematological diseases were used as controls. The bone marrow samples were collected and from which the mononuclear cells were isolated. The β -arrestin1 mRNA expression was detected by quantitative real-time RT-PCR, and β -arrestin1 protein expression was detected by Western blotting analysis and immunofluorescence assays. Spearman correlation coefficient was used to analyze the correlations of β -arrestin1 expression with the clinical and biological features ALL patients. **Results** The expression of β -arrestin1 mRNA and protein in ALL patients was significantly higher than that in the controls ($P < 0.01$). β -arrestin1 mRNA expression in ALL patients of high risk (HR) group and medium risk (MR) group was significantly higher than that of the standard risk (SR) group, and that in HR group was significantly higher than that in MR group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that β -arrestin1 expression was positively correlated with WBC count ($r = 0.458, P = 0.002$) and risk classification ($r = 0.344, P = 0.022$) of ALL patients. **Conclusion** Bone marrow β -arrestin1 expression is closely correlated with the risk classification of child ALL patients, which is of great significance for the diagnosis, therapy strategy and prognosis of ALL.

[Key words] acute lymphoblastic leukemia; β -arrestin1; mononuclear cells

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(7):701-705]

[收稿日期] 2011-03-15 **[接受日期]** 2011-05-15

[基金项目] 国家自然科学基金(90919013, 30871103), 重庆市自然科学基金(2008BB5072, 2010BA5008), 教育部“新世纪优秀人才支持计划”(NCET-2008). Supported by Grants from National Natural Science Foundation of China (90919013, 30871103), Natural Science Foundation of Chongqing (2008BB5072, 2010BA5008), and New Century Talented Program from Ministry of Education of China (NCET-2008).

[作者简介] 刘 慧, 硕士. E-mail: liuhui820811@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 023-63622128, E-mail: zoulin_74@yahoo.com.cn

白血病是一种血液系统的恶性肿瘤,伴有白细胞异常增生及分化成熟障碍,在儿童中最常见。急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是儿童白血病的主要类型,约占70%。近年来的研究发现多种基因的表达异常在儿童 ALL 的诊断、分型、预后判断中具有重要意义^[1]。我们的前期工作发现,在不同亚型的白血病中,调节基因 β -arrestin1 的表达水平升高^[2],但过度表达的 β -arrestin1 基因在儿童 ALL 中的临床意义以及与疾病的关系不甚清楚。本研究收集儿童初发 ALL 患者骨髓,提取单个核细胞,利用荧光定量 RT-PCR、蛋白质印迹和免疫荧光等方法检测了 β -arrestin1 的表达,重点分析了 β -arrestin1 与儿童 ALL 生物学特征及疾病进展的相关性。

1 材料和方法

1.1 研究对象 2008年1月至2010年1月重庆医科大学附属儿童医院的儿童 ALL 患者 155 例(男 91

例、女 64 例,年龄 1~15 岁)。根据 FAB、MICM 及危险分级等^[3-4],将 ALL 患儿分成不同组别。ALL 危险分级根据患儿年龄、白细胞数量、免疫表型、染色体异常及对初次治疗反应情况将 ALL 分为标危组($n=69$)、中危组($n=45$)、高危组($n=41$),标准如下^[3],标危组:患者年龄 1~9 岁,白细胞计数 $<10 \times 10^9/L$ 或年龄 2~7 岁,白细胞计数为 $10 \times 10^9 \sim 50 \times 10^9/L$;中危组:患者年龄 1~9 岁,白细胞计数 $50 \times 10^9 \sim 100 \times 10^9/L$,或年龄 1~2 岁和 7~10 岁,白细胞计数为 $10 \times 10^9 \sim 50 \times 10^9/L$;高危组:患者至少具备下列条件之一,年龄 <1 岁,初始白细胞计数 $>100 \times 10^9/L$ (T-ALL),或者为 BCR/ABL 阳性、MLL-AF4 阳性或其他 MLL 基因重排(前-B-ALL)。同时收集年龄和性别配对的 51 例非恶性血液病(包括缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜、再生障碍性贫血等)骨髓样本作为对照。两组临床和生物学信息见表 1。

表 1 对照组和 ALL 组患儿一般资料及实验室检测结果

Tab 1 General parameters and laboratory tests

Index	ALL group	Control group
Case(n)	155	51
Age(year, median [percentiles 25 th -75 th])	5.5 (1.0-15.0)	7.3 (4.8-9.6)
Gender (male/female, n)	91/64	34/17
Family history(n)	0	0
Hepatomegaly(n)	130	0
Splenomegaly(n)	103	0
WBC($\times 10^9 L^{-1}$, median [percentiles 25 th -75 th])	16.9 (0.5-740.5)	8.4 (0.8-16.9)
Marrow blasts count (% , median [percentiles 25 th -75 th])	39.5 (13.7-96.0)	-
Peripheral blood blasts count (% , median [percentiles 25 th -75 th])	57.0 (2.0-95.0)	-
RBC ($\times 10^{12} L^{-1}$, median [percentiles 25 th -75 th])	2.4 (1.1-4.6)	3.8 (2.2-4.5)
Platelet count ($\times 10^9 L^{-1}$, median [percentiles 25 th -75 th])	4.90 (1.55-38.80)	18.30 (7.10-44.30)
Hemoglobin ($\rho_B/[g \cdot L^{-1}]$, median [percentiles 25 th -75 th])	6.90 (3.60-12.60)	12.20 (5.80-16.00)

1.2 主要试剂及材料 人淋巴细胞分离液(Sigma 公司);RNA 提取试剂 TRIzol 和 SYBR Green 荧光定量 RT-PCR 试剂盒 (TaKaRa 公司);哺乳动物组织和细胞蛋白提取试剂 RIPA 及蛋白酶抑制剂(申能博彩公司);羊抗人 β -arrestin1 多克隆抗体(美国 Santa Cruz 公司);兔抗人 β -actin 多克隆抗体、HRP 标记的兔抗羊 IgG 二抗、羊抗兔 IgG 二抗及免疫荧光试剂(北京中杉金桥公司);化学发光试剂(Millipore 公司);PCR 引物(Invitrogen 公司)。

1.3 骨髓单个核细胞的提取 所有患者初诊时抽取骨髓 2 ml,EDTA- Na_2 抗凝,加入等量的 Hanks 液稀释。采用淋巴细胞分离液 Ficoll 密度梯度离心法分离单个核细胞。将每例患者的部分单个核细胞

制成悬液,均匀涂布于多聚赖氨酸包被的载玻片上,干燥后用 4% 多聚甲醛固定后室温风干, $-20^\circ C$ 保存用于免疫荧光;每例患者剩余的单个核细胞 $-80^\circ C$ 保存用于 RT-PCR 和蛋白质印迹检测。

1.4 荧光定量 RT-PCR 检测 β -arrestin1 mRNA 表达水平 采用总 RNA 提取试剂 TRIzol 提取骨髓单个核细胞总 RNA,用核酸分析仪检测其纯度和含量,光密度 D_{260}/D_{280} 值均在 1.8~2.0。0.5 μg 总 RNA 反转录合成 cDNA,采用 SYBR Green I 荧光染料实时荧光定量 PCR 检测 β -arrestin1 mRNA 表达。 β -arrestin1 上游引物: 5'-GGG ACG CGA GTG TTC AAG AA -3',下游引物: 5'-ACA AAC AGG TCC TTG CGA AAG-3';内参照 GAPDH 上

游引物: 5'-CAT GAG AAG TAT GAC AAC AGC CT-3', 下游引物: 5'-AGT CCT TCC ACG ATA CCA AAG T-3'。PCR 反应体系为 25 μ l, 包括 cDNA 2 μ l, SYBR mix 12.5 μ l, 10 pmol/L 的上、下游引物各 1 μ l, 去离子水补足至 25 μ l。反应在 Gene-Rotor 6000 荧光定量 PCR 仪上进行, 反应条件为 94 $^{\circ}$ C 30 s, 随后 94 $^{\circ}$ C 10 s、57 $^{\circ}$ C 20 s、72 $^{\circ}$ C 30 s 循环 40 次, 在延伸步骤采集荧光。PCR 反应结束后, 分析熔解曲线以确定产物的特异性和稳定性, 以 GAPDH 作为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示基因的相对表达量^[5], 其中 $\Delta\Delta Ct = (\text{ALL 组 } \beta\text{-arrestin1 Ct 值} - \text{ALL 组 GAPDH Ct 值}) - (\text{Ctrl 组 } \beta\text{-arrestin1 Ct 值} - \text{Ctrl 组 GAPDH Ct 值})$ 。

1.5 蛋白质印迹法检测 β -arrestin1 蛋白表达水平 骨髓单个核细胞加入 RIPA 及蛋白酶抑制剂后提取总蛋白, 测定其浓度。每孔上样 20 μ g 行 SDS-PAGE 电泳, 100 V 电压湿转 70 min, 5% 的脱脂奶粉室温封闭 2 h, 加入一抗 (1 : 200), TBST 洗涤 3 次后, 加入二抗 (1 : 5 000), 洗脱后进行化学发光反应, 室温 2 min 后置于化学发光系统成像。以 β -actin 作为内参, 用 Quantity one 软件进行图像分析, 以 β -arrestin1/ β -actin 的灰度值代表 β -arrestin1 的相对蛋白含量。

1.6 免疫荧光法检测 β -arrestin1 蛋白表达 骨髓单个核细胞涂片恢复至室温, 3% 过氧化氢孵育 10 min 去除内源性过氧化物酶的干扰。0.5% 的 Triton-100 4 $^{\circ}$ C 打孔 30 min 后, 羊血清 37 $^{\circ}$ C 封闭 20 min, 37 $^{\circ}$ C 孵育 β -arrestin1 一抗 (1 : 150) 1 h, PBS

冲洗后, 37 $^{\circ}$ C 密封湿孵 FITC 标记的二抗 (1 : 100) 30 min 后, 封固, 荧光显微镜观察并拍照, 生物学图像分析软件 Image Pro-Plus 测量细胞的荧光强度, 每组测量 100 个细胞, 比较各组的平均荧光强度值。
1.7 统计学处理 数据采用中位数或 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 SPSS 11.5 软件对数据进行统计分析, 两组间比较采用独立样本的 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析 (ANOVA), β -arrestin1 的表达水平与 ALL 患者生物学特点之间的相关性分析采用 Spearman 分析, 检验水平 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 荧光定量 RT-PCR 检测 β -arrestin1 mRNA 表达 在骨髓单个核细胞中, Ctrl 组和 ALL 组均能检测到 β -arrestin1 mRNA 表达, ALL 组 β -arrestin1 mRNA 表达高于 Ctrl 组 ($t = 3.681, P < 0.001$, 图 1A)。根据 FAB、MICM 及危险分级将 ALL 患儿分成不同的组别, 由表 2 的结果可以看出在 FAB 分组、免疫分组、遗传学分型及有无 BCR/ABL 融合基因分型的 ALL 中 β -arrestin1 表达差异无统计学意义。但 β -arrestin1 mRNA 表达在 ALL 的 HR、MR、SR 三组中不同, 随着患者危险分级的升高, β -arrestin1 mRNA 表达逐渐升高。 β -arrestin1 在 MR 组中的表达大约是在 SR 组中表达的 1.65 倍, 而 HR 组是 SR 组中 β -arrestin1 表达的 2.75 倍, 差异具有统计学意义 ($F = 5.31, P < 0.01$, 图 1B), 表明 β -arrestin1 表达与 ALL 的危险分级有关。

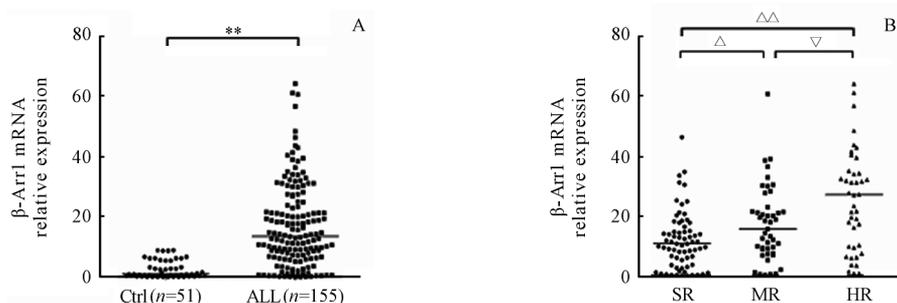


图 1 荧光定量 RT-PCR 法检测 β -arrestin1 mRNA 表达

Fig 1 Expression of β -arrestin1 (β -arr1) mRNA as detected by real-time quantitative PCR

A: β -arrestin1 mRNA expression in ALL patients and controls; B: β -arrestin1 mRNA expression in ALL patients with standard, medium, and high risks. ALL: Acute lymphocytic leukemia; SR: Standard risk group ($n = 69$); MR: Medium risk group ($n = 45$); HR: High risk group ($n = 41$). * $P < 0.01$ vs control group (Ctrl); $\triangle P < 0.05$, $\triangle\triangle P < 0.01$ vs SR group; $\nabla P < 0.05$ vs MR group

2.2 蛋白质印迹法检测 β -arrestin1 蛋白表达 骨髓单个核细胞中, β -arrestin1 蛋白在 Ctrl 组和 ALL 组均有表达, ALL 组 β -arrestin1 蛋白表达高于 Ctrl 组, 其印迹条带的 D 值约是 Ctrl 组的 5.3 倍

(0.24 ± 0.03 vs $1.28 \pm 0.02, t = 2.762, P < 0.01$, 图 2)。在 ALL 组中, 随着患者危险分级的升高, β -arrestin1 蛋白表达逐渐升高 (0.95 ± 0.02 vs 1.23 ± 0.03 vs $1.66 \pm 0.03, F = 5.72, P < 0.01$, 图 2), 与

荧光定量 RT-PCR 检测到 β -arrestin1 mRNA 表达结果相一致。

表 2 不同分型 ALL 患者 β -arrestin1 mRNA 相对表达量

Tab 2 Relative expressions of β -arrestin1 mRNA in ALL patients of different groups

(median [percentiles 25th-75th])

Classification	n	β -arrestin1 mRNA(2 ^{-$\Delta\Delta$Ct})	P
FAB			
L1	59	12.93(7.32-29.96)	0.136
L2	80	15.24(9.37-25.55)	
L3	16	12.52(8.45-23.07)	
Immunology			
C-ALL	94	14.89(7.32-24.81)	0.275
Pre B-ALL	38	13.57(8.45-27.24)	
B-ALL	7	14.35(8.36-20.01)	
T-ALL	16	14.92(7.11-28.03)	
Cytogenetics			
Chromosome normal	85	12.93(7.32-28.12)	0.074
Chromosome abnormal	70	15.24(9.42-25.01)	
Fusion gene			
BCR/ABL ⁻	139	13.45(7.50-24.56)	0.098
BCR/ABL ⁺	16	14.97(10.71-28.03)	

ALL: Acute lymphocytic leukemia; BCR: Break-point cluster; ABL: Abesine mouse leukemia

2.3 免疫荧光法检测 β -arrestin1 蛋白表达 荧光显微镜下可见, Ctrl 组和 ALL 组的骨髓单个核细胞中均有 β -arrestin1 表达,且 β -arrestin1 主要分布于细胞质,细胞核中表达很少。Ctrl 组荧光强度较弱(图 3A), ALL 组荧光强度增强(图 3B)。对荧光强度值进行分析表明,与 Ctrl 组(平均光密度为 27.34±1.45)相比, ALL 组骨髓单个核细胞中 β -arrestin1 表达的平均荧光强度值(平均光密度为 114.71±2.66)升高 ($P<0.01$),约是 Ctrl 组的 4.2 倍。

2.4 ALL 患者 β -arrestin1 的表达与临床和生物学特征的相关性分析 为了研究 ALL 患者 β -arrestin1 表达与其临床和生物学特点之间的相关性,应用 Spearman 相关法进行了统计学分析(表 3),结果显示骨髓单个核细胞中 β -arrestin1 mRNA 表达与患者的性别、年龄、骨髓和外周血原始细胞数无相关性,但与其外周血白细胞数正相关($r=0.458$, $P=0.002$),且 β -arrestin1 表达与 ALL 的危险分级亦呈正相关($r=0.344$, $P=0.022$)。而 β -arrestin1 表达与 ALL 患者的 FAB 分型、免疫学分型、细胞遗传学分型无相关性。

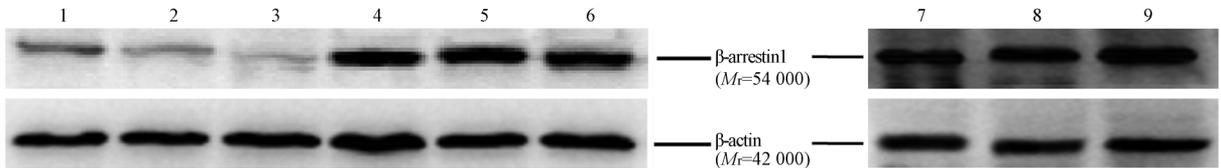


图 2 蛋白质印迹法检测 β -arrestin1 蛋白表达

Fig 2 Expression of β -arrestin1 protein as detected by Western blotting analysis

1-3: Control group; 4-6: ALL group; 7: Standard risk group; 8: Medium risk group; 9: High risk group

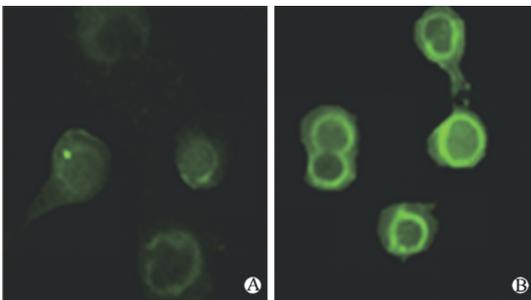


图 3 免疫荧光法检测 β -arrestin1 蛋白表达

Fig 3 Expression of β -arrestin1 protein as detected by immunofluorescence assay

A: Control group; B: ALL group

3 讨论

白血病是最常见的儿童恶性肿瘤,约 30% 白血病患者年龄小于 15 岁。在所有儿童白血病患者中,急性淋巴细胞白血病约占 70%。目前儿童 ALL 的

治疗方案是进行分层治疗,先对患者进行危险度评估,分为高危组、中危组和标危组,这样可使高危的 ALL 患者经过合适的治疗达到较高的无病生存期(DFS),而使低危的患者不致过度化疗^[6]。通常情况下,ALL 高危患者与中危和标危患者相比,高危患者更易复发且其治疗强度更强。为了评估儿童 ALL 患者的预后,疾病危险度、临床和实验室特征、细胞遗传学特征、早期化疗反应及遗传等诸多因素都需要考虑。研究表明一些基因表达的改变对于 ALL 的诊治也尤为重要,BCR/ABL 和 MLL 等关键基因被认为与 ALL 的发病及危险分级有关,正日益被重视与广泛关注^[7-8]。

Arrestin 家族是具有多种功能的调节蛋白,主要包括 β -arrestin1、 β -arrestin2、S-arrestin 和 X-arrestin 四种相关蛋白, β -arrestin1 和 β -arrestin2 在机体广泛表达,能与 G 蛋白的下游分子形成蛋白复合物介导 GPCR 的脱敏、复敏、降解及再循环^[9]。大

量研究表明 β -arrestins 在肿瘤的发生发展中具有重要作用^[10-12], 且我们还发现 β -arrestin1 表达在各种亚型的白血病中均呈不同程度的增高^[2], 但其在儿童 ALL 中的作用未见报道, 因此本项目着重分析了 β -arrestin1 的表达与儿童 ALL 患者生物学特征的相关性。研究显示, 儿童 ALL 患者 β -arrestin1 在 mRNA 及蛋白水平的表达均较非白血病组明显升高, 这与我们先前的研究结果一致^[2]。由于儿童 ALL 的个体化治疗基础之一是依据对患儿的危险度分析, 我们进一步的研究表明 β -arrestin1 的表达随 ALL 危险分级的升高而逐渐升高, 且与危险分级和外周血白细胞数明显正相关, 而两者对于白血病诊断、治疗和预后具有重要的影响, 因此更说明 β -arrestin1 与 ALL 的发生发展具有密切联系。

表 3 ALL 患者 β -arrestin1 表达与生物学特征的相关性分析

Tab 3 Correlation between β -arrestin1 expression and clinical and biological features of ALL patients

Feature	r	P
Age	0.254	0.096
Gender	0.019	0.903
Peripheral blood WBC	0.458	0.002
Marrow blasts count	0.254	0.220
Peripheral blood immature leukocytes	0.463	0.111
FAB classification	0.285	0.061
Immunological classification	0.181	0.241
Cytogenetics classification	0.008	0.961
Fusion gene classification	0.257	0.093
Risk classification	0.344	0.022

BCR-ABL 基因虽然在儿童 ALL 中的阳性率很低, 但是 BCR-ABL 是儿童 ALL 危险度分级的一个重要因素。在我们的研究中发现, 虽然 BCR-ABL 阳性 ALL 患者的 β -arrestin1 表达水平要高于 BCR-ABL 阴性患者, 但由于两组临床样本数量差别大, 导致 β -arrestin1 高表达与 BCR-ABL 阳性表达差别与相关性无统计学意义, 因此 β -arrestin1 是否通过调控 BCR-ABL 基因来影响 ALL 的进程仍需进一步探讨。在前期的研究报道中, β -arrestin1 可以依靠受体模式、自由状态与非受体依赖模式来调控下游信号通路, 影响细胞功能^[13]。如 β -arrestin1 既可促进 MMP-9 表达与活性增强, 影响肝癌与淋巴瘤的血管形成与肿瘤进程^[10]; 同时 β -arrestin1 还被招募到细胞膜与卵巢癌细胞内皮素 A 受体结合, 进一步激活 β -catenin 信号转导途径导致卵巢癌细胞的侵袭和转移^[12]。因此我们推测, β -arrestin1 可能同样通过促进白血病细胞的恶性增殖及转移, 来影响 ALL 的危险分级和白血病的进程, 但其具体的作用方式还需进一

步深入研究。同时, 虽然我们发现, 在大部分 ALL 患者中, β -arrestin1 表达的高低与患儿骨髓和外周血幼稚细胞计数呈一定正相关, 但由于不同患者间, 骨髓及外周血的原始及幼稚细胞计数间的变异较大(如在骨髓中原始及幼稚细胞计数范围为 13.7%~96%, 而在外周血中范围为 2.0%~95%), 导致差异无统计学意义, 需进一步研究其影响机制。

综上所述, 我们发现 β -arrestin1 表达在儿童 ALL 患者中呈异常高表达, 且与患者外周血白细胞数和危险分级正相关, 提示了 β -arrestin1 表达异常是调控儿童 ALL 发生发展的重要途径之一, 有可能成为评价 ALL 患者危险分级和判断其预后的指标。但 β -arrestin1 如何影响 ALL 的作用机制需进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] 郭晓萍, 汤永民. 儿童急性白血病基因表达谱分析及其研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47: 678-681.
- [2] 刘 慧, 龙 娟, 谭俊杰, 王世一, 涂植光, 邹 琳. β -arrestin1 和 β -arrestin2 在白血病中的表达及意义[J]. 解放军医学杂志, 2010, 35: 177-181.
- [3] Yang Y L, Lin S R, Chen J S, Lin S W, Yu S L, Chen H Y, et al. Expression and prognostic significance of the apoptotic genes BCL2L13, Livin, and CASP8AP2 in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Leuk Res, 2010, 34: 18-23.
- [4] 陈加力. 白血病的 MICM 分型[J]. 中华临床医药杂志, 2003, 4: 63-64.
- [5] Livak K J, Schmittgen T D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C (T)) Method[J]. Methods, 2001, 25: 402-408.
- [6] Pui C H, Robison L L, Look A T. Acute lymphoblastic leukaemia[J]. Lancet, 2008, 371: 1030-1043.
- [7] Butturi A, Arlinghaus R B, Gale R P. BCR/ABL and leukemia[J]. Leuk Res, 1996, 20: 523-529.
- [8] Mansur M B, Emerenciano M, Splendore A, Brewer L, Hassan R, Pombo-de-Oliveira M S; Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. T-cell lymphoblastic leukemia in early childhood presents NOTCH1 mutations and MLL rearrangements[J]. Leuk Res, 2010, 34: 483-486.
- [9] Lefkowitz R J, Shenoy S K. Transduction of receptor signals by beta-arrestins[J]. Science, 2005, 308: 512-517.
- [10] Zou L, Yang R, Chai J, Pei G. Rapid xenograft tumor progression in beta-arrestin1 transgenic mice due to enhanced tumor angiogenesis[J]. FASEB J, 2008, 22: 355-364.
- [11] Buchanan F G, Gorden D L, Matta P, Shi Q, Matrisian L M, DuBois R N. Role of beta-arrestin 1 in the metastatic progression of colorectal cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103: 1492-1497.
- [12] Rosanò L, Cianfrocca R, Masi S, Spinella F, Di Castro V, Birocio A, et al. Beta-arrestin links endothelin A receptor to beta-catenin signaling to induce ovarian cancer cell invasion and metastasis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106: 2806-2811.
- [13] Gurevich V V, Gurevich E V, Cleghorn W M. Arrestins as multi-functional signaling adaptors[J]. Handb Exp Pharmacol, 2008(186): 15-37.