

- failure in total elbow arthroplasty[J]. J Bone Joint Surg Am, 2013, 95(12):1117-1124.
- 27 Cadet ER, Yin B, Schulz B, et al. Proximal humerus and humeral shaft nonunions[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2013, 21(9):538-547.
 - 28 Montalti M, Pilla F, Guerra G, et al. Periprosthetic femoral fractures: treatments and outcomes. An analysis of 47 cases[J]. Hip Int, 2013, 23(4):380-385.
 - 29 Pogliacomini F, Corsini T, Zanelli M, et al. Results after revision of the stem in periprosthetic fractures of the hip[J]. Acta Biomed, 2014, 85(2):152-160.
 - 30 Konstantinidis L, Hauschild O, Beckmann NA, et al. Treatment of periprosthetic femoral fractures with two different minimal invasive angle-stable plates: Biomechanical comparison studies on cadaveric bones[J]. Injury, 2010, 41(12):1256-1261.
 - 31 Zhang Y, Fan X, Liu Y, et al. Limited open reduction and double plates internal fixation for treatment of Vancouver type B1 periprosthetic femoral fracture after hip arthroplasty[J]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2013, 27(12):1428-1431.
 - 32 Xue H, Tu Y, Cai M, et al. Locking compression plate and cerclage band for type B1 periprosthetic femoral fractures preliminary results at average 30-month follow-up[J]. J Arthroplasty, 2011, 26(3):467-471.
 - 33 Insall PJ, Cobbett H, Frampton CM, et al. The use of a lipped acetabular liner decreases the rate of revision for instability after total hip replacement: a study using data from the New Zealand Joint Registry[J]. Bone Joint J, 2014, 96-B(7):884-888.
 - 34 Philippe H, Nicolas D, Jerome D, et al. Long, titanium, cemented stems decreased late periprosthetic fractures and revisions in patients with severe bone loss and previous revision[J]. Int Orthop, 2014. [Epub ahead of print]
 - 35 Krbec M, Motycka J, Lunáček L, et al. Osteosynthesis for periprosthetic supracondylar fracture above a total knee arthroplasty using a locking compression plate[J]. Acta Chir Orthop Traumatol Cech, 2009, 76(6):473-478.
 - 36 Marsland D, Mears SC. A review of periprosthetic femoral fractures associated with total hip arthroplasty[J]. Geriatr Orthop Surg Rehabil, 2012, 3(3):107-120.
 - 37 Siddiqui FS, Shah S, Nicayenzi B, et al. Biomechanical analysis using infrared thermography of a traditional metal plate versus a carbon fibre/epoxy plate for Vancouver B1 femur fractures[J]. Proc Inst Mech Eng H, 2014, 228(1):107-113.

[收稿日期 2014-05-08][本文编辑 谭毅 刘京虹]

新进展综述

Ki-67 抗原在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中表达作用的研究进展

周瑞莲(综述), 林金盈(审校)

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号: Z2014190)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院血液风湿免疫科

作者简介: 周瑞莲(1980-), 女, 研究生学历, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 血液系统疾病的诊治。E-mail: qianzilian117@163.com

【摘要】 Ki-67 抗原是存在于增殖细胞核的一种非组蛋白性核蛋白, 与细胞的增殖密切相关, 是较为理想的检测细胞增殖活性的指标, 与许多肿瘤的分化程度、浸润以及预后等密切相关。该文就 Ki-67 抗原表达在弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗效果和预后评估中的作用研究进行综述。

【关键词】 Ki-67 抗原; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤

【中图分类号】 R 733.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2015)03-0282-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.03.31

Research progress on the significance of the Ki-67 antigen expression in the diffuse large B-cell lymphoma

ZHOU Rui-lian, LIN Jin-ying. Department of Hematology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

【Abstract】 Ki-67 antigen is a kind of nonhistone nucleoprotein, which presented in the proliferating nuclei, is closely related to cell proliferation and also related to the differentiation, invasion and the prognosis of many tumor.

This paper reviews the significance of Ki-67 antigen expression in the assessment of treatment efficacy and prognosis of the diffuse large B-cell lymphoma.

[Key words] Ki-67 antigen; Diffuse large B-cell lymphoma

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-Cell lymphoma, DLBCL) 是一种异质性强、侵袭性高的恶性淋巴瘤,病理上以弥漫性分布的恶性大淋巴细胞为特征,是最常见的非霍奇金淋巴瘤 (Non-Hodgkin's lymphoma, NHL),大约占每年新诊断 NHL 的 30%^[1]。该疾病在临床表现及治疗预后等方面存在很大差异,约 50% 的患者可达长期缓解,但仍有约 50% 的患者不能缓解或缓解后又复发。如何有效治疗 DLBCL 并准确评估其预后,是至今全世界仍在进行的课题。1993 年,Shipp 等通过分析欧美国家 5 000 多例成人侵袭性 NHL 的治疗结果和预后因素,提出了 NHL 的国际预后指数评分 (International Prognostic Index, IPI),IPI 评分包括年龄、身体状况、临床分期、结外侵犯及乳酸脱氢酶五个方面,根据 IPI 评分分为低危、低中危、高中危及高危四组。完全缓解率 (complete remission, CR) 分别为 87%、67%、55%、44%。5 年生存率 (overall survival rate, OSR) 分别为:73%、50%、43%、26%。多年来,IPI 评分被广泛应用于包括 DLBCL 在内的 NHL 的预后评估,为指导临床治疗发挥了重要作用。随着利妥昔单抗 (Rituximab, R) 等新药的问世,DLBCL 等许多 NHL 的治疗效果明显改善,各组间治疗差异也有所改变,其中低危组及低中危组生存率相似,而高中危组及高危组的生存率相似。IPI 评分在 NHL 指导治疗及判断预后中的地位有所动摇。现有学者^[2]通过改进 IPI 评分以利于评估预后。但 IPI 评分仅和一些临床指标相结合,这些临床指标,如身体状况、临床分期受主观因素影响,变动性大,更重要的是临床指标不能准确反映肿瘤的异质性及非受限增值的特性。近年来,随着分子生物学的迅猛发展,越来越多的分子标志物被发现和应用于 NHL 的临床研究,其中主要集中在免疫表型如 Bcl-2、Ki-67 等方面。Bcl-2 蛋白是一种凋亡相关蛋白,抑制正常细胞的凋亡。大量研究认为 Bcl-2 蛋白表达与预后差密切相关^[3~5],Ki-67 高表达与治疗效果差相关^[6~8]。也有研究认为 Bcl-2 蛋白不是 DLBCL 的预后指标^[9]。同样,Ki-67 抗原表达与预后的关系也存在一定争议。

1 Ki-67 抗原的生物学特性

Ki-67 抗原是 1984 年由德国学者 Gerdes 等^[10]发现的一种与细胞增值密切相关的核抗原,是细胞

内的一种非组蛋白性核蛋白,其基因定位于第 10 号染色体上,由相对分子质量 345 000 和 395 000 两条多肽链组成。在细胞周期的静止期 G0 期不表达,存在于细胞周期的活跃期:G1, S, G2 及 M 期,其中 M 期表达水平最高。可以很好的反映肿瘤细胞增殖活性,是目前应用最广泛的细胞增殖标记物之一。已有研究表明,Ki-67 抗原表达与鼻咽癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、胃肠道间质瘤、结直肠癌及肾癌等多种恶性肿瘤的发展、转移和预后高度相关^[11~17]。He 等^[18]通过系统的 meta 分析,总结出 Ki-67 是淋巴瘤的一个有价值的预后因子,但不同亚型间价值不同。他们在 PubMed 和 Web of Science 上进行检索,最终 27 个研究入组,包括 3902 名患者。Meta 分析表明,Ki-67 高表达与无疾病生存数及总生存率呈负相关。Ki-67 高表达与霍奇金淋巴瘤的总生存率无相关性。而 NHL (如 NK/T 细胞淋巴瘤、DLBCL 和套细胞淋巴瘤) 高表达 Ki-67 与低总生存率相关。研究还表明,Ki-67 高表达与淋巴瘤的临床病理学特征,如乳酸脱氢酶水平、B 症状、肿瘤分期、结外侵犯、机体状态及 IPI 评分无相关性。

2 Ki-67 抗原表达与 DLBCL 预后和治疗关系的研究

2.1 国内外已有大量关于 Ki-67 抗原表达与 DLBCL 预后、治疗效果等关系的研究。大部分研究认为,Ki-67 高表达与 DLBCL 恶性程度高、预后差密切相关,Jovanović 等^[19]对 50 例进行 CHOP/RCHOP 方案化疗的初诊 DLBCL 患者进行了研究,研究表明 Ki-67 抗原高表达 (>60%) 患者的 5 年总生存率只有 40%,明显低于对照组 (80%)。对比了 Ki-67 抗原表达、bcl-2 表达、IPI 评分、大肿块、远处转移及乳酸脱氢酶对缓解率及总生存期的影响。多参数分析表明,IPI > 3 分,Ki-67 抗原高表达及 bcl-2 表达是影响总生存期的独立影响因素 ($P < 0.05$)。Li 等^[20]通过对 118 例新发并应用 RCHOP 方案治疗的 DLBCL 进行研究,研究表明 Ki-67 高表达并非生发中心型不能从 RCHOP 方案中获益。研究表明,在总生存期及无疾病进展期方面,Ki-67 抗原高表达组要明显低于 Ki-67 抗原低表达组 (P 值分别为 0.030 及 0.020)。生发中心型组与非生发中心型组的总生存期及无疾病进展期相似。但 Ki-67 抗原高表达的非生发中心型组其总生存期及无疾病进展期明显

低于其他三组,差异有统计学意义(P 值分别为0.004及0.002)。多参数分析表明,在应用RCHOP方案治疗的DLBCL患者中,非生发中心型及Ki-67抗原高表达是独立的不良预后因素。Gaudio等^[21]对111例新发的DLBCL进行研究,其中53例应用CHOP方案化疗,58例应用RCHOP方案化疗。CHOP方案化疗组,与治疗缓解相关因素包括B症状、年龄、临床分期、骨髓侵犯、大肿块、国际IPI评分及Bcl-2表达。RCHOP方案化疗组,与治疗缓解相关因素包括大肿块、骨髓侵犯、国际IPI评分及Ki-67抗原表达 $>80\%$ 。多参数研究分析表明,CHOP方案化疗组中,与无疾病进展相关的因素包括年龄、大肿块、国际IPI评分及Bcl-2表达。而与总生存期相关的是体力状态、临床分期、国际IPI评分及骨髓侵犯。RCHOP方案化疗组中,与无疾病进展相关的因素是大肿块及Ki-67抗原表达 $>80\%$ 。后者与总生存期也密切相关。研究还表明,大肿块及Ki-67抗原高表达是两个独立的不良预后因素,可以用来识别高风险的新发DLBCL。

2.2 也有少数研究认为,Ki-67表达高低与DLBCL恶性程度高、预后差不相关。Culpin等^[22]分析了190例应用RCHOP方案的DLBCL患者的免疫组化标记(CD10、Bcl-6、Bcl-2、MUM1、Ki-67、CD5、GCET1、FoxP1及LMO2)。分析表明,CD10低表达($<10\%$)、LMO2低表达($<70\%$)及Bcl-2高表达($\geq 80\%$)与总生存期短相关(P 值分别为: $P=0.001$, $P=0.048$, $P=0.045$ 和 $P=0.002$)。且研究表明只有国际IPI评分为独立的预后因子。Yan等^[23]对336例应用CHOP/RCHOP方案化疗的原发DLBCL的中国患者进行研究,通过MYC、Bcl-2、Bcl-6及Ki-67抗体等对肿瘤样本进行免疫组化、荧光原位杂交技术等检查,统计分析了MYC、Bcl-2、Bcl-6、Ki-67、CD5、生发中心型及非生发中心型对DLBCL患者预后的影响,研究表明,只有MYC与Bcl-2、Bcl-6同时表达才对DLBCL的预后有影响,而其他包括Ki-67抗原在内的免疫标志均不能影响预后。另外,Hasselblom等^[24]通过对199例DLBCL患者进行研究,表明Ki-67低表达($<49\%$)与Bcl-2表达相关,且Ki-67低表达(而非高表达)对无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期有显著不良影响。

2.3 利妥昔单抗问世以来,RCHOP方案(CHOP方案加用利妥昔单抗,即R)已成为NCCN指南推荐治疗DLBCL的一线治疗方案,取代CHOP方案而成为首选。但应用该方案仍有部分不缓解或缓解后复

发,且一部分人因经济或过敏等原因不能应用利妥昔单抗。如何评价客观有效的指标以科学治疗DLBCL,仍需进一步探索。目前认为如果肿瘤细胞增殖活跃,则其对化疗药物比较敏感,虽然疗效好但容易复发,从而影响预后。Ki-67作为细胞增殖的指标,已被NCCN列为DLBCL的常规检查项目,但其在判断预后、指导治疗中的作用尚不明确。国外已有少量关于Ki-67抗原表达指导DLBCL治疗的研究。Mato等^[25]以R-HCVAD/R-MTX-AraC化疗方案治疗有至少一个高危因素的DLBCL患者(高危因素包括Ki-67 $\geq 80\%$ 、非生发中心型、高IPI评分及c-MYC重排),其中位生存期为25.3月,3年无病生存率及总生存率分别为79%和76%,均明显优于应用RCHOP方案化疗。研究表明,R-HCVAD化疗方案可以克服Ki-67 $\geq 80\%$ 、非生发中心型、高IPI评分这些不良因素对治疗效果的影响。但也有研究认为,Ki-67高表达者对化疗敏感,预后好。马蓉等^[26]对49例应用CHOP方案化疗的DLBCL患者进行了内皮生长因子(VEGF)和血清 β_2 微球蛋白(β_2 -MG蛋白)与Bcl-6和Ki-67表达的临床相关性分析,研究发现,VEGF蛋白并Ki-67蛋白同时高表达的患者中,4/7达完全缓解(CR),8/16达部分缓解(PR),无效(NR)为0/2。

3 结语

目前,虽然Ki-67表达与DLBCL的关系有些许争议,但大部分研究表明,Ki-67抗原高表达与DLBCL预后差、治疗效果不佳有关。其在DLBCL中的作用已被重视并被列为NCCN指南的检查项目。但如何利用Ki-67抗原的表达情况来指导DLBCL治疗的研究还非常少,需要临床工作者在实践中摸索,以进一步利于DLBCL的个性化治疗。

参考文献

- 1 A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project[J]. Blood,1997,89(11):3909-3918.
- 2 Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era[J]. Blood,2014,123(6):837-842.
- 3 Li M, Liu CL, Wang XY, et al. Clinical significance of bcl-2 protein expression and classification algorithm in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi Chinese,2012,41(12):813-817.
- 4 Hallack Neto AE, Siqueira SA, Dulle FL, et al. Bcl-2 protein frequency in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma[J]. Sao Paulo Med J,2010,128(1):14-17.

- 5 Visco C, Tzankov A, Xu-Monette ZY, et al. Patients with diffuse large B-cell lymphoma of germinal center origin with BCL2 translocations have poor outcome, irrespective of MYC status; a report from an International DLBCL rituximab-CHOP Consortium Program Study [J]. *Haematologica*, 2013, 98(2): 255-263.
- 6 Zhao Q, Fu WJ, Zhang CY, et al. The clinical characteristics and prognostic analysis of 147 cases of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2013, 34(9): 737-740.
- 7 尚晋, 陈志忠, 魏天南, 等. Ki-67 对弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后评估的意义[J]. *临床血液学杂志*, 2012, 25(7): 445-448.
- 8 陆莹婷, 黄洪晖. Ki67 及 MCM-6 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后评估中的意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2013, 12(23): 1880-1884.
- 9 黄晖, 黄传生, 杨文萍, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤中预后蛋白的表达及 bcl-6 基因重排情况分析[J]. *实用癌症杂志*, 2014, 29(5): 512-515.
- 10 Gerdes J, Lemke H, Baisch H, et al. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67[J]. *J Immunol*, 1984, 133(4): 1710-1715.
- 11 雷琳, 肖何, 陈川, 等. Ki-67 与 Cyfra21-1 联合检测在鼻咽癌不良预后评估中的作用[J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(11): 1199-1202.
- 12 Kong LJ, Yu Y, Yu HY, et al. The expression of Elf-1 and Ki-67 and their correlations in non-small-cell lung cancer[J]. *The Chinese-German Journal of Clinical Oncology*, 2014, 13(6): 249-253.
- 13 Koo TR, Eom KY, Kang EY, et al. Prognostic value of the nodal ratio and ki-67 expression in breast cancer patients treated with post-mastectomy radiotherapy[J]. *J Breast Cancer*, 2013, 16(3): 274-284.
- 14 李青茵, 赵瑞华, 张伟杰, 等. 胃癌患者 CET 及 Ki-67 的表达及意义[J]. *肿瘤基础与临床*, 2014, 27(1): 11-15.
- 15 曾祥, 李岩, 裴冬梅. DOG1, CD117 和 Ki67 在胃肠道间质瘤中的表达及其与临床病理因素和危险度的相关性[J]. *中国医科大学学报*, 2014, 43(5): 449-453.
- 16 谭丽珊. 结直肠癌中 CXCR7、VEGF、Ki-67 和 PTEN 表达[J]. *广东医学院学报*, 2014, 32(3): 295-297.
- 17 辛军, 周金, 欧阳永娥, 等. Survivin 和 Ki-67 在肾癌中的表达及其临床意义[J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2014, 6(2): 98-101.
- 18 He X, Chen Z, Fu T, et al. Ki-67 is a valuable prognostic predictor of lymphoma but its utility varies in lymphoma subtypes: evidence from a systematic meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 153.
- 19 Jovanović MP, Jaković L, Bogdanović A, et al. Poor outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma is associated with high percentage of bcl-2 and Ki 67-positive tumor cells[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2009, 66(9): 738-743.
- 20 Li ZM, Huang JJ, Xia Y, et al. High Ki-67 expression in diffuse large B-cell lymphoma patients with non-germinal center subtype indicates limited survival benefit from R-CHOP therapy[J]. *Eur J Haematol*, 2012, 88(6): 510-517.
- 21 Gaudio F, Giordano A, Perrone T, et al. High Ki67 index and bulky disease remain significant adverse prognostic factors in patients with diffuse large B cell lymphoma before and after the introduction of rituximab[J]. *Acta Haematol*, 2011, 126(1): 44-51.
- 22 Culpin RE, Sieniawski M, Angus B, et al. Prognostic significance of immunohistochemistry-based markers and algorithms in immunotherapy-treated diffuse large B cell lymphoma patients[J]. *Histopathology*, 2013, 63(6): 788-801.
- 23 Yan LX, Liu YH, Luo DL, et al. MYC expression in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in Chinese patients with diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified[J]. *PLoS One* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25090026>, 2014, 9(8): e104068.
- 24 Hasselblom S, Ridell B, Sigurdardottir M, et al. Low rather than high Ki-67 protein expression is an adverse prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(8): 1501-1509.
- 25 Mato A, Feldman T, Zielonka T, et al. Rituximab, cyclophosphamide-fractionated, vincristine, doxorubicin and dexamethasone alternating with rituximab, methotrexate and cytarabine overcomes risk features associated with inferior outcomes in treatment of newly diagnosed, high-risk diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(12): 2606-2612.
- 26 马蓉, 吴建中, 仲悦娇, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤血清 VEGF 和 β 2-MG 蛋白与 Bcl-6 和 Ki-67 表达临床相关性分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(17): 1343-1346.

[收稿日期 2014-09-05][本文编辑 谭毅 吕文娟]

作者书写统计学符号须知

本刊执行国家标准 GB3358-82《统计学名词及符号》的有关规定,请作者书写统计学符号时注意以下规格:1. 样本的算术平均数用英文小写 $\bar{x}$ 表示,不用大写 $\bar{X}$ 表示,也不用 *Mean* 或 *M* (中位数仍用 *M*);2. 标准差用英文小写 *s*,不用 *SD*;3. 标准误用英文小写 $s\bar{x}$,不用 *SE*,也不用 *SEM*;4. *t* 检验用英文小写 *t*;5. *F* 检验用英文大写 *F*;6. 卡方检验用希腊文小写 χ^2 ;7. 相关系数用英文小写 *r*;8. 自由度用希腊文小写 *v* (钮);9. 样本数用英文小写 *n*;10. 概率用英文大写 *P*;11. 以上符号 $\bar{x}$ 、 $s\bar{x}$ 、*t*、*F*、 χ^2 、*r*、*v*、*n*、*P* 均用斜体。望作者注意。