functional coupling of HGF and c-Met/HGF receptor in rat brain: implication as neurotrophic factor[J]. Brain Res Mol Brain Res, 1995, 32(2): 197-210.

[2] WONG V, GLASS D J, ARRIAGA R, *et al*. Hepatocyte growth factor promotes motor neuron survival and synergizes with ciliary neurotrophic factor[J]. J Biol Chem, 1997, 272(8): 5187-5191.

[3] KORHONEN L, SJOHOLM U, TAKEI N. Expression of c-Met in developing rat hippocampus: evidence for HGF as a neurotrophic factor for calbindin D-expressing neurons[J]. Eur J Neurosci, 2000, 12(10): 3453-3461.

[4] HASHIMOTO N, YAMANAKA H, FUKUOKA T, *et al*. Expression of HGF and c-Met in the peripheral nervous system of adult rats following sciatic nerve injury[J]. Neuroreport, 2001, 12(7): 1403-1407.

[5] SUN W, FUNAKOSHI H, NAKAMURA T. Localization and functional role of hepatocyte growth factor (HGF) and its receptor c-met in the rat developing cerebral cortex[J]. Brain Res Mol Brain Res, 2002, 103(1-2): 36-48.

[6] NAGAYAMA T, NAGAYAMA M, KOHARA S, *et al*. Post-ischemic delayed expression of hepatocyte growth factor and c-Met in mouse brain following focal cerebral ischemia[J]. Brain Res, 2004, 999(2): 155-166.

[7] KATO N, NEMOTO K, NAKANISHI K, *et al*. Nonviral HVJ (hemagglutinating virus of Japan) liposome-mediated retrograde gene transfer of human hepatocyte growth factor into rat nervous system promotes functional and histological recovery of the crushed nerve[J]. Neurosci Res, 2005, 52(4): 299-310.

[8] SELTZER Z, DUBNER R, SHIR Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury[J]. Pain, 1990, 43(2): 205-218.

[9] 任国旺,赵长义,张喜平,等. 肝细胞生长因子对新生大鼠受损面神经运动神经元的营养作用[J]. 解剖学杂志, 2004, 27(3): 284-287, 290.

[10] HASHIMOTO N, YAMANAKA H, FUKUOKA T, *et al*. Expression of hepatocyte growth factor in primary sensory neurons of adult rats[J]. Brain Res Mol Brain Res, 2001, 97(1): 83-88.

(编辑 周 芳)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2006)21-2156-01

凋亡抑制基因 Survivin 在喉鳞癌中的表达及临床意义

陈锦屏 (郑州市第五人民医院耳鼻咽喉科, 郑州 450003)

Survivin是凋亡抑制蛋白家族的一个新成员,是迄今发现最强的凋亡抑制因子[1]。近年研究表明, survivin与肿瘤的发生、发展密切相关。本研究旨在探讨喉癌组织中survivin蛋白的表达及其与淋巴结转移的关系,为临床治疗及提高患者的生存率提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

取自我院病理科2002-2004年存档的43例住院患者手术切除喉鳞状细胞癌组织石蜡标本,术前均未接受放射治疗和化学治疗。其中男性23例,女性20例,年龄39~84岁,平均51岁。声门上型喉癌18例,声门型12例,声门下型8例,声门旁型3例,混合型2例。按1987年UICC制订的TNM分期标准分期,其中Ⅰ期5例,Ⅱ期11例,Ⅲ期20例,Ⅳ期7例。其中颈淋巴结转移阳性者16例,阴性者26例。病理分化程度:高分化19例,中分化11例,低分化13例;20例癌旁组织取自距癌组织0.5~1.0 cm。

1.2 Survivin的检测

采用免疫组织化学链酶抗生物素蛋白-过氧化物酶(S-P)法染色,S-P试剂盒购于北京中山生物技术有限公司,用兔抗人survivin多克隆抗体(武汉博士德生物工程有限公司)检测survivin的表达,严格按照说明书操作。已知阳性喉鳞癌切片作为阳性对照,PBS缓冲液代替一抗作为阴性对照。结果判定:以细胞质中出现棕黄色颗粒为阳性细胞,高倍镜下计数500个细胞,≥10%为阳性,<10%为阴性。

1.3 统计学分析

采用SPSS 10.0统计软件包。计数资料的比较采用χ^2检验及Fisher精确概率法。

2 结果

2.1 Survivin蛋白表达

肿瘤组织中survivin蛋白阳性染色颗粒主要定位于肿瘤细胞质内。癌旁组织survivin阳性表达率为0%(0/20),喉鳞癌组survivin蛋白阳性表达率62.8%(27/43),喉鳞癌组survivin蛋白阳性表达率显著高于癌旁组织组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 Survivin蛋白阳性表达与喉鳞癌临床病理特征的关系

淋巴结转移组survivin蛋白阳性表达率(75%,21/28)显著高于无淋巴转移组(46.2%,6/15)($P<0.05$);根据临床病理分期,Ⅰ+Ⅱ期组(50.0%,8/16)与Ⅲ+Ⅳ组(70.4%,19/27)期之间survivin蛋白阳性表达率差异有统计学意义($P<0.05$);随临床分期增加及淋巴结的转移,survivin蛋白阳性表达率逐渐升高($P<0.05$)。Survivin蛋白阳性表达与患者年龄、性别、肿瘤组织大小、部位及分化程度无显著差异($P>0.05$),见表1。

(下转2159页)

作者简介:陈锦屏(1967-),女,陕西省汉中市人,主治医师,主要从事耳鼻咽喉肿瘤方面的研究。电话:(0371)63843900

收稿日期:2005-08-25;修回日期:2006-03-07

的活性部位，抑制 cAMP 水解，从而提高细胞内 cAMP 水平，降低细胞内 ADP 浓度，抑制血小板聚集。

近年来国内外对二氢哒嗪酮类化合物作为心脑血管系统疾病药物的研究比较活跃，一些二氢哒嗪酮类化合物具有较强的抑制血小板聚集作用。为进一步探讨二氢哒嗪酮类化合物的构效关系，以期寻找药理活性更强的血小板聚集抑制剂，本研究试验的 6-(4-取代苯甲酰氨基苯基)二氢哒嗪酮类化合物是借助 CPK 分子模型及 ACD/ChemSketch 软件，计算了已报道的 100 多个具有药理活性的二氢哒嗪酮类化合物的结构参数，从分子的整体尺寸(长、宽)、以及平面性去探讨结构与活性的关系，基于对分子参数的认识，设计并合成的 4 个满足活性分子参数要求的新的目标化合物。这 4 个二氢哒嗪酮类化合物在 5－位上引入亲脂基团，6-位上连接芳香基，并通过共轭形成一定的区域性平面结构。体外药理试验结果表明，这 4 个二氢哒嗪酮类化合物均可明显抑制 ADP 诱导的人血小板聚集，并呈剂量依赖性，其中化合物 I 对血小板聚集抑制作用最强，其 IC_{50} 为 1.04μmol/L。本结果可为研究二氢哒嗪酮类化合物的构效关系、开发防治心脑血管系统疾病的药物提供依据。

参考文献：

[1] BRISTOL J A, SIRCAR I, MOOS W H, *et al*. Cardiotonic agents. 1. 4,5-Dihydro-6-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3(2H)-pyridazinones: novel positive inotropic agents for the treatment of congestive heart failure[J]. J Med Chem, 1984, 27(9): 1099－1101.

[2] 朱　进，李连冬，王雅坤，等. 4,5－二氢-3(2H)-哒嗪酮衍生物的合成及抑制血小板聚集作用[J]. 中国药物化学杂志，2004，14(1)：23－26.

[3] 任海洋，吴秋业，宋炳生. 6-(4-取代乙酰氨基苯基)-4,5-二氢-3(2H)-哒嗪酮类化合物的合成及其对血小板聚集的抑制作用[J]. 华西药学杂志，2004，19(1)：19－21.

[4] 马　兵，阚启民，王　进，等. 哒嗪酮类新化合物 9612 的抗血小板聚集作用[J]. 沈阳药科大学学报，2000，17(6)：441－443.

[5] BORN G V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal[J]. Nature, 1962, 194(4832): 927－929.

[6] MOCHIZUKI N, UCHIDA S, MIYATA H. Cardiovascular effects of NSP-804 and NSP-805, novel cardiotonic agents with vasodilator properties[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1993, 21(6): 983－995.

(编辑　龙　亮)

(上接 2156 页)

表 1　Survivin 与喉鳞癌临床病理特征的关系

临床特征		例数	+	−	χ^2	P
分化程度	中/高分化	30	20	10	2.156	0.142
	低分化	13	7	6		
淋巴结转移	有	28	21	7	7.516	0.006
	无	15	6	9		
临床病理分期	Ⅰ＋Ⅱ期	16	8	8	6.630	0.010
	Ⅲ＋Ⅳ期	27	19	8		

2.3　Survivin 在喉鳞癌原发灶及其对应淋巴结转移灶中的表达

转移淋巴结中 survivin 蛋白阳性表达率(81.3%，13/16)显著高于相应喉鳞癌原发灶中 survivin 蛋白阳性表达率(69.0%)，差异有统计学意义($\chi^2=6.356$，$P<0.05$)。

3　讨论

随着人们对细胞凋亡认识的逐步加深，新的观点认为肿瘤的发生发展亦是细胞凋亡的结果。Survivin 基因是一个新近发现的凋亡抑制基因[1]，具有强大的凋亡抑制功能，其异常表达与多种人类肿瘤的发生发展及预后密切相关[2]。

本研究显示，癌旁组织中不表达，survivin 在喉鳞癌组织中的阳性表达率为 62.8%，喉鳞癌中 survivin 表达率显著高于癌旁组织，提示 survivin 基因的表达发生在喉鳞癌恶性转化的早期，表明 survivin 基因与喉鳞癌的发生有关。Survivin 基因在喉鳞癌组织中的表达可能抑制了异常突变的细胞的凋亡，从而扰乱了细胞生长和凋亡途径，促使细胞逃离生长监控，导致肿瘤的发生。对 survivin 蛋白的检测可作为早期喉鳞癌的辅助诊断。Suga 等[3]对大肠组织从增生到癌变不同时期标本的 survivin 表达情况进行了研究，所得到的结论基本相似。

本研究证实，淋巴结转移组 survivin 蛋白阳性表达率显著高于无淋巴转移组；根据临床病理分期，Ⅰ＋Ⅱ期组与Ⅲ＋Ⅳ组期之间 survivin 蛋白阳性表达率差异有统计学意义；随临床分期增加及淋巴结的转移，survivin 蛋白阳性表达率逐渐升高。同时，本研究还表明，survivin 蛋白在喉鳞癌原发灶中阳性表达率显著低于转移灶中阳性表达率。提示 survivin 基因不但参与原位肿瘤形成过程的调节，促进其发展，可能还参与癌细胞转移过程的调节，在转移过程中发挥作用。Sarela 等[4]认为，在恶性肿瘤中，脱落的癌细胞因为 survivin 对凋亡的抑制而受到了保护，得以继续存活并分裂增殖，进而形成肿瘤邻近或远离部位的转移，从而引起预后不良。

Survivin 的异常表达与喉鳞癌的发生、发展密切相关，其在喉鳞癌中的高表达与肿瘤浸润深度、淋巴结转移及临床病理分期密切相关，可能是影响喉鳞癌预后的重要分子指标。

关键词：喉肿瘤；Survivin；免疫组织化学
中图法分类号：R739.65　　**文献标识码**：B

参考文献：

[1] AMBROSINI G, ADIDA C, ALTIERI D C. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma[J]. Nat Med, 1997, 3(8): 917－921.

[2] SALZ W, EISENBERG D, PLESCIA J, *et al*. A survivin gene signature predicts aggressive tumor behavior[J]. Cancer Res. 2005, 65(9): 3531－3534.

[3] SUGA K, YAMAMOTO T, YAMADA Y, *et al*. Correlation between transcriptional expression of survivin isoforms and clinicopathological findings in human colorectal carcinomas[J]. Oncol Rep, 2005, 13(5): 891－897.

[4] SARELA A I, MACADAM R C, FARMERY S M, *et al*. Expression of the antiapoptosis gene, survivin, predicts death from recurrent colorectal carcinoma[J]. Gut, 2000, 46(5): 645－650.

(编辑　陈聪连)