维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2007)07-0702-03

宫颈鳞癌组织中 Survivin 和 p53 蛋白的表达及其临床意义

干晓琴,赵纯全,姬立芹

(重庆医科大学附属第一医院妇产科, 重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨宫颈鳞癌组织中 Survivin 和 p53 蛋白的表达及其临床意义。方法:采用免疫组化 SP 法检测 60 例宫颈鳞癌组织中 Survivin 和 p53 蛋白的表达情况,并结合临床病理特征进行分析。结果:Survivin 和 p53 在宫颈鳞癌中的表达阳性率分别为 90%、53.33%。Survivin 的表达与患者的年龄、分化程度、新辅助化疗及有无淋巴结转移无关,但与临床分期显著相关。p53 蛋白的表达与患者的年龄、分化程度无关,但与临床分期、是否进行新辅助化疗及有无淋巴结转移显著相关。Survivin 和 p53 在宫颈鳞癌中共同表达阳性率为 51.67%,尤其是术前进行了新辅助化疗或伴转移的病例中,二者的共同表达阳性率更高,分别为 85%和 91.67%。结论:Survivin 和 p53 可能参与了宫颈癌的演进和恶化,两者可能起协同作用。

【关键词】宫颈鳞癌 / 病理学;基因表达;免疫组化

【中国图书分类法分类号】R737.33 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-10-30

Expression of sunvivin and p53 in cervical carcinoma and its clinical significance

GAN Xiaoqin, et al

(*Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the clinical significance of the expression of Survivin and p53 in cervical carcinoma. *Methods*: Expression of Survivin and p53 in sixty paraffin-embedded specimens of cervical carcinoma patients were examined by using the immunohistochemistry method. *Results*: The positive expressions rates of Survivin and p53 in sixty cervical carcinoma specimens were 90%、53.33% respectively. The positive expressions of Survivin were not associated with age, differentiation grade, neoadjuvant chemotherapy and lymph node metastasis, but were highly associated with clinical stage. The positive expressions of p53 were not associated with age and differentiation grade, but highly associated with clinical stage, neoadjuvant chemotherapy and lymph node metastasis. The positive rate of the co-expression of Survivin and p53 in sixty specimens was 51.67%, and it was especially higher in the patients who experienced neoadjuvant chemotherapy (85%) or had lymph node metastasis (91.67%). *Conclusions*: The expressions of Survivin and p53 in cervical carcinoma might cooperatively play an important role in the progression and deterioration of cervical carcinoma.

【Key words】Cervical cancinoma/pathology; Gene expression; Immunohistochemistry

宫颈癌是女性最常见的生殖道恶性肿瘤。研究显示,癌基因的激活、抑癌基因的失活和细胞凋亡等均参与了宫颈癌的发生和发展过程。Survivin 是迄今发现的最强的凋亡抑制因子,它的主要作用是抑制肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤细胞增殖。突变型 p53 则具有癌基因的作用, 可促使正常细胞恶性转化。本研究中我们采用免疫组化 SP 法检测 Survivin 和 p53 蛋白在宫颈鳞癌中的表达情况,以探索 Survivin 和 p53 在宫颈鳞癌中表达的临床意义。

作者介绍: 干晓琴(1975-),女,博士生,
主要研究方向:妇科肿瘤。

1 材料与方法

1.1 标本来源

标本来源于重庆医科大学病理学教研室 1999~2004 年存档蜡块,随机抽取子宫根治术后的宫颈鳞癌标本 60 例。病理组织切片均由 2 名病理科医师复核。患者年龄 24~74 岁,中位年龄 43 岁。临床分期:Ⅰb 期 26 例,Ⅱa 期 20 例,Ⅱb 期 7 例,Ⅲ期 7 例;分化程度:高分化 9 例,中分化 13 例,低分化 38 例。20 例在术前经 BEP 方案化疗 1~2 个疗程 (新辅助化疗),其余术前未经化疗或放疗处理。12 例伴淋巴结转移,其余均无淋巴结转移。

1.2 免疫组化检测

维普资讯 http://www.cqvip.com

兔抗人 Survivin 多克隆抗体(BA1420)购自武汉博士德生物工程有限公司，鼠抗人 p53 单克隆抗体(ZM-0408)为美国 ZYMED 公司产品，SP 免疫组化试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。按 SP 试剂盒说明进行免疫组化检测。Survivin 的工作浓度为 1:100，p53 的工作浓度为 1:50。以 PBS 代替一抗作阴性对照，用已知的阳性标本作阳性对照。

1.3 结果判断

免疫组化染色阳性为棕黄色或棕褐色颗粒，Survivin 蛋白阳性定位于细胞浆，p53 定位于细胞核。在高倍镜下(400×)对每张切片随机选择 5 个视野，每个视野计数 200 个肿瘤细胞，共计 1000 个。阳性细胞数 0 为阴性(-)，≤10%为弱阳性(+)，11%~50%为阳性(++)，>50%为强阳性(+++)。

1.4 统计学处理

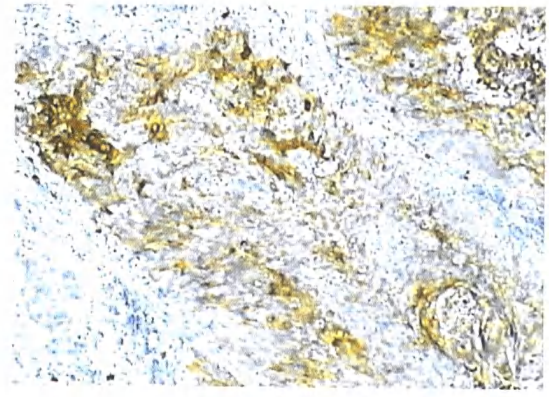
应用 SAS8.2 统计软件进行统计学处理。采用 χ^2 检验和 Fisher 精确概率法，$P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Survivin 在宫颈鳞癌中的阳性表达与临床病理特征的关系

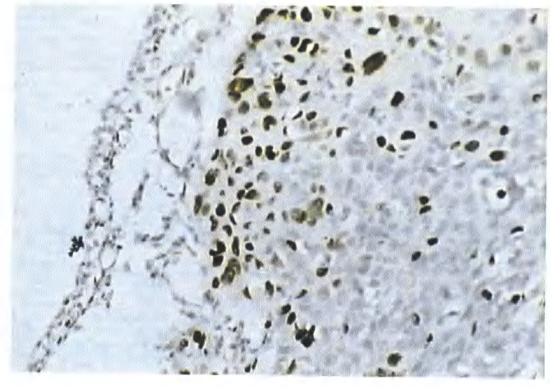
Survivin 蛋白以细胞浆内出现棕黄色颗粒为阳性（见图 1）。在 60 例宫颈鳞癌标本中，有 54 例 Survivin 表达阳性，其阳性表达率为 90%。Survivin 的表达与患者的年龄、分化程度、新辅助化疗及有无淋巴结转移无关($P>0.05$)，但与临床分期显著相关。Ⅰb 期和Ⅱ~Ⅲ期的宫颈鳞癌组织中 Survivin 的表达阳性率分别为 76.92%、100%，差异有统计学意义($P<0.05$)（见表 1）。

2.2 p53 在宫颈鳞癌中的阳性表达与临床病理特



（免疫组化 SP 法 100×）

图 1 Survivin 在宫颈鳞癌中的阳性表达



（免疫组化 SP 法 200×）

图 2 p53 在宫颈鳞癌中的阳性表达

表 1 宫颈鳞癌组织中 Survivin 蛋白和 p53 蛋白的表达与临床病理参数的关系

临床病理参数	总例数(n)	Survivin 表达阳性[n/(%)]	P 值	p53 表达阳性[n/(%)]	P 值
年龄					
≤50 岁	40	37(92.50)		21(52.50)	
>50 岁	20	17(85.00)	>0.05	11(55.00)	>0.05
临床分期					
Ⅰb 期	26	20(76.92)		8(30.77)	
Ⅱ~Ⅲ期	34	34(100)	<0.05	24(70.59)	<0.05
分化程度					
中~高分化	22	18 (81.82)		12(54.55)	
低分化	38	36 (94.74)	>0.05	20(52.63)	>0.05
新辅助化疗					
有	20	20(100)		17(85)	
无	40	34(85)	>0.05	15(37.5)	<0.05
淋巴结转移					
有	12	12(100)		11(91.67)	
无	48	42(87.5)	>0.05	21(43.75)	<0.05

维普资讯 http://www.cqvip.com

征的关系

p53 蛋白以胞核出现棕褐色颗粒为阳性（见图 2）。在 60 例宫颈鳞癌标本中，有 32 例 p53 表达阳性，其阳性表达率为 53.33%。p53 的表达与患者的年龄、分化程度无关（$P>0.05$），但与临床分期、是否进行新辅助化疗及有无转移显著相关。Ⅰb 期和Ⅱ~Ⅲ期的宫颈鳞癌组织中 p53 的表达阳性率分别为 30.77%、70.59%；术前进行过新辅助化疗的宫颈鳞癌组织中 p53 的表达阳性率为 85%，高于未化疗组（37.5%）；伴淋巴结转移的宫颈鳞癌组织中 p53 的表达阳性率为 91.67%，高于不伴淋巴结转移组（43.75%），差异均有统计学意义（$P<0.05$）（见表 1）。

2.3 Survivin 和 p53 在宫颈鳞癌组织中的共同表达

在 60 例宫颈鳞癌组织中，Survivin 和 p53 共同表达阳性率为 51.67%（31/60）；术前进行了新辅助化疗或伴淋巴结转移的病例中，Survivin 和 p53 共同表达阳性率分别为 85%（17/20）和 91.67%（11/12）。

3 讨 论

细胞凋亡和增殖的调控异常是肿瘤发生发展的重要原因之一。Survivin 是迄今发现的最强的凋亡抑制因子。它是凋亡抑制蛋白（Inhibitor of apoptosis proteins，IAPs）家族的一个新成员，选择性地表达于胚胎组织和常见恶性肿瘤组织，而在癌旁正常组织和成人终末分化的组织中并不表达[1]。近年的研究发现 Survivin 与宫颈癌的发生发展密切相关。Kim 等[2]发现，在 CIN Ⅰ级组、CIN Ⅱ~Ⅲ级组、鳞状上皮癌组织中 Survivin 表达率分别为 66.7%、87.5%和 100%，认为 Survivin 的高表达在宫颈癌的发生发展中起重要作用，可预测宫颈癌前病变是否进展。Saitoh 等[3]用 RT-PCR 法对 7 个宫颈癌细胞株（HeLa、HT-3、SiHa、ME180、C-33A、C-4I、CaSki）和 25 例宫颈癌中 Survivin mRNA 表达情况进行研究，发现 Survivin mRNA 在所有细胞株和癌组织中均有表达。本研究中我们发现，Survivin 在宫颈鳞癌中的表达阳性率为 90%，而且分期越晚的宫颈鳞癌病例其 Survivin 的表达阳性率更高，表明 Survivin 参与了宫颈鳞癌的恶化和演进。这与国内王梅等[4]的研究结果是一致的。

目前有关 Survivin 在肿瘤中的作用机制尚不清楚。可能与 Survivin 直接抑制 caspase-3、caspase-7 等凋亡蛋白酶的活性、阻止多种凋亡信号诱导的细胞凋亡有关。而且 Survivin 能在细胞有丝分裂前期通过与纺锤体微管发生特异性结合反应，使肿瘤细胞逃避细胞周期 G2/M 期检测点（check-point）的监控，抵抗因 DNA 损伤或突变诱导的细胞凋亡，从而导致肿瘤细胞异常分裂增殖。还有研究表明[5]，Survivin 可能是血管形成中生长因子诱导的保护性基因，其表达调控可以调节生理和病理性（肿瘤）的血管生成，对肿瘤细胞的浸润转移可能起重要作用。

p53 基因是一种抑癌基因，其编码的正常 p53 蛋白（野生型）存在于核内，对细胞的生长和增殖起着重要的调控作用，有“分子警察”之称。野生型 p53 蛋白的半衰期短，利用免疫组织化学方法只能检测到突变型 p53 蛋白的表达。突变型 p53 蛋白丧失了对肿瘤细胞的抑制作用，细胞生长失控，从而参与了肿瘤的发生发展。本研究中，p53 蛋白在宫颈鳞癌中的表达阳性率为 53.3%，且与肿瘤的分期、细胞的分化程度和有无淋巴结转移等临床资料均密切相关，表明 p53 参与了宫颈鳞癌的演进和恶化并预示着患者的预后情况。本研究还发现，术前进行了新辅助化疗的宫颈鳞癌组织中 p53 的表达明显高于未进行过化疗的组织。有研究[6]表明，p53 在对化疗无反应的宫颈癌组织中过表达，提示 p53 的过表达与肿瘤对化疗药物的敏感性和耐药性密切相关。由于我们选取的新辅助化疗病例数较少，关于 p53 与新辅助化疗的相关性还有待深入研究。

本研究中，Survivin 和 p53 的共同表达阳性率为 51.67%，尤其是术前进行了新辅助化疗或伴转移的病例中，二者的共同表达阳性率更高，表明二者在宫颈鳞癌的演进和预后及对化疗的反应中可能起协同作用。已经有研究表明，p53 的突变可能导致 Survivin 激酶 CDK2 的大量堆积，从而激活 Survivin 并阻断细胞经 caspase 途径的凋亡[7]。

宫颈癌的发生和演进是多基因参与的过程，Survivin 和 p53 基因在宫颈癌的演进和恶化过程中起了重要作用，因而针对 Survivin 和 p53 基因的化疗策略及靶向治疗如反义技术、RNAi 干扰技术等可望成为今后宫颈癌治疗的新方向。

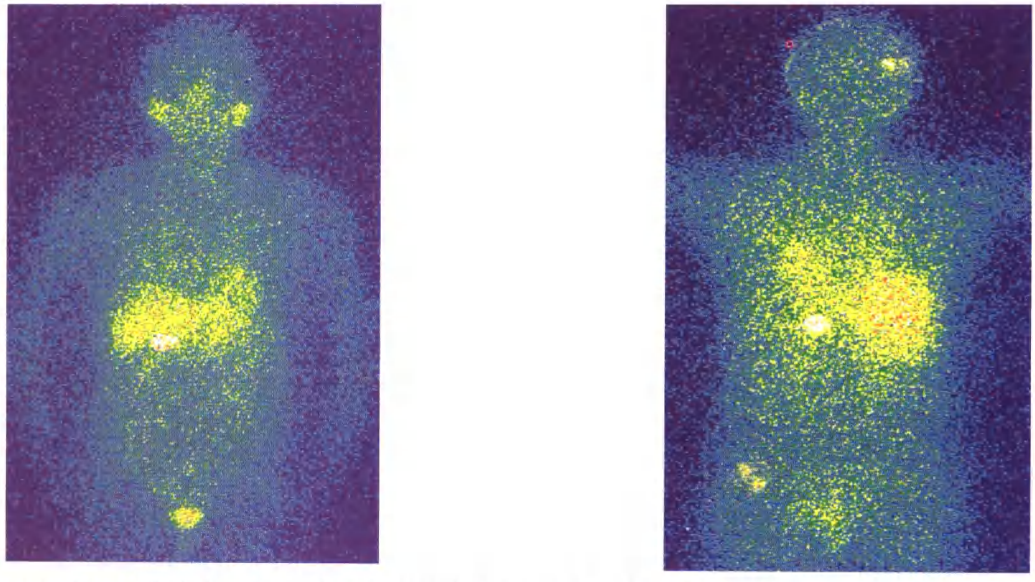
（通讯作者：赵纯全，男，副教授，硕士生导师，主要研究方向：妇科肿瘤。Tel：023-89011092）

参 考 文 献

[1] Bao R，Connolly DC，Murphy M，et al.Activation of cancer-specific gene expression by the surviving promoter[J].J Natl Cancer

（下转第 730 页）

维普资讯 http://www.cqvip.com



A：（前位 72h 图）：见肝门区一异常放射性浓聚影，术后病检证实为异位嗜铬细胞瘤；B：（后位 72h 图）：见左肾上腺区域及全身多处出现异常放射性浓聚，术后病检证实为左侧肾上腺恶性嗜铬细胞瘤伴远处转移。

图 3 ^{131}I-MIBG 全身显像图

示嗜铬细胞瘤组和增生组摄取比值均明显高于对照组，嗜铬细胞瘤组明显高于增生组，其中 3 例嗜铬细胞瘤病灶及增生灶 ^{131}I-MIBG 显像为可疑，但临床表现高度怀疑为肾上腺髓质病变，通过 ROI 技术定量分析发现肾上腺/本底及肾上腺/心肌摄取比值增高得到阳性诊断。因此 ROI 定量分析技术有利于提高阳性诊断率、判断病灶活性及鉴别病灶性质等。

有报道认为 ^{131}I-MIBG 显像探测肾上腺髓质病变的灵敏度极高，可达 100%[4]，但本研究中 2 例嗜铬细胞瘤病灶及 4 例增生灶在在本检查中呈假阴性，分析原因可能与病灶细胞活性不强、瘤体内存在坏死或检查前使用了钙离子拮抗剂类降压药影响了病灶对 ^{131}I-MIBG 的摄取有关。另外由于 ^{131}I-MIBG 显像在直接反映病灶大小、与周围组织的解剖关系等方面不如 CT、B 超等影像学方法，因此我们认为对肾上腺髓质病变，特别对临床高度怀疑的病例应进行多种影像学方法联合检查。

参 考 文 献

[1] 张心如，徐佑章，司捷旻，等.^{131}I-MIBG 肾上腺髓质扫描对嗜铬细胞瘤的诊断价值[J].临床泌尿外科杂志，2003；18(8)：454-455.

[2] 邹德环，莫耀溥，余立群，等.^{131}I-MIBG 核素显像在肾上腺髓质嗜铬细胞瘤诊断中的初步应用[J]. 影像诊断与介入放射学，2002；11(1)：1-2.

[3] Maurea S，Klain M，Mainolfi C，et al.The diagnosis role of radionuclide imaging in evaluation of patients with non-hypersecreting adrenal masses[J].J Nucl Med，2001；42：884-892.

[4] 谢志淳，林好学，林 军，等.^{131}I-MIBG 诊断嗜铬细胞瘤[J].福建医科大学学报，1997；31(4)：405.

（上接第 704 页）

Inst，2002；94(7)：522-528.

[2] Kim HS，Shiraki K，Park SH.Expression of survivin in CIN and invasive squamous cell carcinoma of uterine cervix [J].Anticancer Res，2002；22(2A)：805-808.

[3] Saitoh Y，Yaginuma Y，Ishikawa M.Analysis of Bcl-2，Bax and Survivin genes in uterine cancer[J].Int J Oncol，1999；15(1)：137-141.

[4] 王 梅，王 冰，王晓丽. 凋亡相关基因 survivin 在子宫颈癌组织中的表达及其与 bcl-2、p53 基因表达的相关性的初步研究[J].中华妇产科杂志，2001；36(9)：546-548.

[5] O'Connor DS，Schechner JS，Adida C，et a1.Control of apoptosis during angiogenesis by survivin expression in endothelial cells[J].Am J Patho1，2000；156(2)：393-398.

[6] Saito T，Takehara M，Tanaka R，et al.Correlation between responsiveness of neoadjuvant chemotherapy and apoptosis-associated proteins for cervical adenocarcinoma[J].Gynecol Oncol，2004；92(1)：284-292.

[7] Reed JC.The Survivin saga goes in vivo[J].J Clin Invest，2001；108(7)：965-969.