维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2006)02-0197-03

脑膜瘤组织中 survivin 的表达及意义

石全红[1],支兴刚[1],秦保平[2]

(1. 重庆医科大学附属第一医院神经外科,重庆 400016;2. 重庆市石柱县人民医院外一科,重庆 409100)

【摘 要】目的:探讨凋亡抑制基因 survivin 在脑膜瘤的表达及意义。方法:应用免疫组织化学 SP 法,检测 60 例脑膜瘤瘤组织中 survivin 蛋白的表达,并结合临床病理参数进行综合分析。结果:脑膜瘤Ⅰ级中 survivin 蛋白表达率为 32.0%,脑膜瘤Ⅱ级为 60.0%,脑膜瘤Ⅲ级为 86.7%,各级之间 survivin 蛋白表达率的差异有统计学意义($P<0.05$),并且 survivin 蛋白的表达与肿瘤的侵袭行为、瘤周水肿显著相关($P<0.05$)。结论:survivin 在脑膜瘤的表达与其恶性程度有关,随恶性程度升高而增高。因此 survivin 可能通过抑制肿瘤细胞凋亡,对脑膜瘤的恶性化起一定作用。

【关键词】脑膜瘤;survivin;临床病理学;细胞凋亡

【中国图书分类法分类号】R651.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2005-10-11

Expression and significance of survivin in meningiomas

SHI Quanhong, et al

(*Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the expression and significance of apoptosis related gene survivin in meningiomas. *Methods*: The expression of survivin protein was detected by immunohistochemical method (SP) in 60 cases of meningiomas, and its relationship with pathological parameters was analyzed. *Results*: The expression rate of survivin protein in meningioma of Ⅰ, Ⅱ and Ⅲ grade were 32.0%, 60.0% and 86.7% respectively, and there were great differences among the three groups ($P<0.05$). The positive ratio was closely correlated with aggressive behavior and peritumoral edema ($P<0.05$). *Conclusions*: The expression of survivin in meningiomas was closely correlated and increased with its malignancy. Survivin may play an important role in pathogenesis of malignant meningiomas.

【Key words】Meningioma; Survivin; Clinical pathology; Apoptosis

脑膜瘤多数为良性肿瘤,约 2%~10%属恶性。临床上治疗脑膜瘤最常遇到的是复发问题,良性脑膜瘤即使切除较彻底,仍有约 4%~15%的复发率;恶性脑膜瘤的复发率更高,甚至达 83%。目前认为其高复发率与侵袭性生长、瘤周水肿有关,但具体机制尚不清楚,临床上尚无有效措施降低其复发率。因此,近年研究者开始从分子生物学的角度探讨其发生机制,为寻找新的治疗靶点提供理论依据。

Survivin 是新近发现的一种凋亡抑制基因,主要分布于胚胎及分化未成熟的组织中,在成人分化成熟组织中无表达,而在多种恶性肿瘤组织中异常高表达。它具有抑制细胞凋亡和调节细胞增殖双重作用,与肿瘤的发生、发展密切相关。本研究探讨 survivin 蛋白在脑膜瘤的表达,探讨其与脑膜瘤临床病理特征的关系,为临床上寻找新的防治对策提供理论依据。

作者介绍:石全红(1969-),男,博士生,主治医师,主要研究方向:脑肿瘤及颅脑损伤。

1 材料与方法

1.1 材料

选择重庆医科大学附属第一医院神经外科 1995 年 1 月至 2004 年 12 月的手术切除标本 60 例,每例均经病理检查证实为脑膜瘤,并且临床及影像资料齐全。其中男 31 例,女 39 例,年龄 17~69 岁,平均年龄 43 岁。所有组织标本均经 10%福尔马林固定,常规石蜡包埋,以备检测。

1.2 病理类型分级及临床参数的评价方法

参照 2000 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分型、分级标准[2],60 例脑膜瘤病理标本中Ⅰ级 25 例,Ⅱ级 20 例,Ⅲ级 15 例。瘤周水肿按照改良 Goldman 等[3]的方法分为 4 级,根据术中观察到的肿瘤侵袭情况按照 Perret 等[4]的方法分为侵袭性

维普资讯 http://www.cqvip.com

脑膜瘤和非侵袭性脑膜瘤。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学染色 选取适当石蜡包埋的标本,作厚约 5μm 连续切片,应用免疫组织化学链霉素抗生物素蛋白-过氧化酶连接法(SP 法)进行染色。一抗:鼠抗人 survivin 单克隆抗体(ZM-0458),工作浓度为 1∶100。二抗:生物素标记羊抗小鼠 IgG。以上试剂及 SP 试剂盒均为北京中杉金桥生物技术有限公司提供。实验步骤严格按照试剂盒说明书进行。将已知肺癌组织切片作为阳性对照,用磷酸盐缓冲液代替一抗,作为阴性对照。

1.3.2 结果判定 survivin 蛋白表达在细胞浆或细胞核。每张组织切片随机选择 5 个高倍视野,每个视野计数 200 个肿瘤细胞,计算阳性染色的细胞百分比。判定标准以着色强度及阳性细胞百分数综合判定:无色或阳性细胞数 0% 为(-),显色浅或阳性细胞数 < 50% 为(+),显色深或阳性细胞数 > 50% 为(++)。

1.4 统计学方法

采用软件包(SAS)进行非参数秩和检验、χ^2 检验。

2 结果

2.1 不同级别脑膜瘤 survivin 蛋白的表达

60 例脑膜瘤组织中 survivin 蛋白阳性表达率为 55%(33/60),其蛋白主要表达于脑膜瘤瘤细胞胞浆中,部分表达于瘤细胞胞核中,多以棕色、深棕色着色为主。其中脑膜瘤Ⅰ级 survivin 蛋白阳性表达率为 32.0%(8/25),Ⅱ级为 60.0%(12/20),Ⅲ级为 86.7%(13/15),(分别见图 1,2,3)。非参数秩和检验示脑膜瘤各级之间 survivin 蛋白表达率的差异有统计学意义($P<0.05$),并且其表达率与脑膜瘤的恶性程度有关,随着脑膜瘤恶性程度的增高,survivin 蛋白的表达率也逐步增加,见表 1。

2.2 survivin 蛋白的表达与临床病理特征的关系

Survivin 蛋白在侵袭性脑膜瘤中的表达高于非侵袭性脑膜瘤,χ^2 检验示两者之间差异有显著性($P<0.05$)。瘤周水肿明显者,其 survivin 蛋白的表达率高于瘤周水肿不明显者,χ^2 检验示各组之间 survivin 蛋白表达率的差异有统计学意义($P<0.05$),并且其表达率与瘤周水肿的程度有关,随着水肿的加重,survivin 蛋白的表达率也逐步增加。见表 2。

表 1 不同级别脑膜瘤组织中 survivin 蛋白的表达

类型	n	-	+	++	阳性率(%)
脑膜瘤Ⅰ级	25	17	6	2	32.0
脑膜瘤Ⅱ级	20	8	7	5	60.0
脑膜瘤Ⅲ级	15	2	5	8	86.7

脑膜瘤各级别之间比较,$P<0.05$

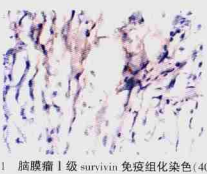


图 1 脑膜瘤Ⅰ级 survivin 免疫组化染色(400×)

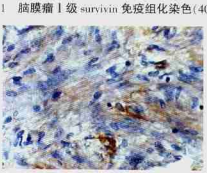


图 2 脑膜瘤Ⅱ级 survivin 免疫组化染色(400×)

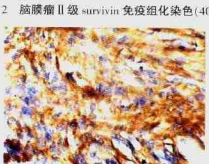


图 3 脑膜瘤Ⅲ级 survivin 免疫组化染色(400×)

表 2 脑膜瘤组织中 survivin 蛋白的表达与临床病理特征的关系

类别	总例数	survivin蛋白阳性表达 例数	百分率(%)	χ^2	P 值
侵袭性					
非侵袭性	37	13	35.1	13.62	$P<0.05$
侵袭性	23	20	87.0		
瘤周水肿					
0	10	2	20.0	10.28	$P<0.05$
Ⅰ	19	9	47.4		
Ⅱ	18	11	61.1		
Ⅲ	13	11	84.6		

3 讨论

细胞凋亡是一种基本的细胞生理性死亡现象,是维持机体平衡,控制细胞数量,对抗异常细胞增殖,清除体内有害细胞的机制之一,和肿瘤的发生、

维普资讯 http://www.cqvip.com

恶性化或者消退密切相关。如果与此有关的生理机制出现异常或者障碍，就有可能发生肿瘤。脑膜瘤虽为良性肿瘤，但部分可能恶性化，因此研究者开始从细胞凋亡这方面探讨其发生机制。

Survivin是新近发现的一种凋亡抑制基因，由Ambrosini 等[1]于 1997 年利用效应细胞蛋白酶受体-1（EPR-1）的 cDNA 与人类基因库杂交分离得到，将其定位于人染色体 17q25。该基因全长 14.7kb，包含 3 个内含子和 4 个外显子，编码含 142 个氨基酸、分子量为 16.5kDa 的蛋白质。因含有 IAP（inhibitor of apoptosis protein）家族的保守序列 BIR（cys/his baculovirus IAP repeat）而将其归入 IAP 家族。诸多研究已发现，survivin 在多种恶性肿瘤组织中异常高表达，与肿瘤的发生、发展密切相关。

本研究发现，脑膜瘤Ⅰ级瘤组织中 survivin 蛋白阳性表达率为 32.0%，Ⅱ级为 60.0%，Ⅲ级为 86.7%，各级之间 survivin 蛋白的表达率均有显著性差异，并且其表达率与脑膜瘤的恶性程度有关，随着脑膜瘤恶性程度的增高，survivin 蛋白的表达率也逐步增加。这与 Kayaselcuk 等[5]的研究结果相一致。并且本研究还发现，有侵袭性生长的脑膜瘤中 survivin 蛋白表达明显高于无侵袭性生长的脑膜瘤。综合以上结果可说明 survivin 基因在恶性脑膜瘤的表达上调，推测该基因可能通过抑制肿瘤细胞的凋亡而使得肿瘤细胞的净生长率提高，使细胞过量蓄积，导致肿瘤细胞的增殖失控，促使脑膜瘤出现恶性肿瘤的侵袭性生长，因此 survivin 基因对脑膜瘤的恶性化起着一定作用。

瘤周水肿发生在大约 50%的脑膜瘤中，是影响脑膜瘤临床治疗和预后的重要因素之一。我们研究发现，有瘤周水肿的脑膜瘤 survivin 蛋白表达率明显高于无瘤周水肿的脑膜瘤，并且表达率与瘤周水肿的程度有关，随着水肿的加重，survivin 蛋白的表达率也逐步增加。推测 survivin 高表达可能通过前述机制使脑膜瘤出现侵袭性生长，因侵袭性生长导致瘤周水肿的进一步形成。这与 Nordqvist 等[6]对肿瘤侵袭性与脑水肿关系的研究结果相一致。或者 survivin 通过抑制肿瘤细胞凋亡促使肿瘤细胞异常增殖，导致脑膜瘤体积增大而压迫周围组织，从而出现瘤周水肿。但目前大多数作者认为瘤周水肿的形成主要与血－脑屏障的破坏有关，因此 survivin 导致瘤周水肿的具体机制还需作进一步研究。

随着对 survivin 基因结构和功能的了解日益清楚，以 survivin 为靶点进行基因治疗的研究已在一部分恶性肿瘤中展开。Mesri 等[7]用腺病毒介导的 survivin 显性负性突变体（survivin-T34A）转染乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌、肺癌及大肠癌细胞系，发现这些肿瘤细胞均出现不同程度的自发性凋亡，而同样被转染的正常纤维母细胞、内皮细胞和平滑肌细胞却未受影响。Zhang 等[8]研究发现，将 survivin-T34A 转染前列腺癌细胞株 PC-3 后，可使癌细胞发生不同程度的凋亡，且能增强其对化疗药物紫杉醇的敏感性。以上研究均表明抑制 survivin 的功能能诱导恶性肿瘤细胞的凋亡，抑制肿瘤生长，提高化疗药物的疗效，并且不影响正常细胞及组织的功能。结合 survivin 在脑膜瘤中高表达的特性，可考虑对脑膜瘤患者补充靶向 survivin 的基因治疗，降低 survivin 的表达，以抑制脑膜瘤的侵袭性生长和瘤周水肿的形成，该方法可能会为脑膜瘤的治疗带来新的生机。

参 考 文 献

[1] Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma [J]. Nat Med, 1997;3(8): 917-921.

[2] Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, et al. Meningiomas. In: Kleihues P, Cavenee WK. 2ed. WHO Classification of tumours: Pathology and genetics tumours of the nervous system. Lyon:IARC Press, 2000;27-33.

[3] Kallio M, Sankila R, Hakulinen T, et al. Factors affecting operative and excess long-term mortality in 935 patients with intracranial meningiomas [J]. Neurosurgery, 1992; 31(1): 2-10.

[4] Goldman CK, Bharara S, Palmer CA, et al. Brain edema in meningiomas is associated with increased vascular endothelial growth factor expression[J]. Neurosurgery, 1997;40(6):1269-1277.

[5] Kayaselcuk F, Zorludemir S, Bal N, et al. The expression of survivin and Ki-67 in meningiomas: correlation with grade andclinical outcome[J]. J Neurooncol, 2004;67(1-2):209-214.

[6] Nordqvist AC, Smurawa H, Mathiesen T. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in meningiomas associated with different degrees of brain invasiveness and edema[J]. J neurosurg, 2001;95(4):839-844.

[7] Mesri M, Wall NR, Li J, et al. Cancer gene therapy using a survivin mutant adenovirus[J]. J Clin Invest, 2001;108(7):981-990.

[8] Zhang M, Mukherjee N, Bermudez RS, et al. Adenovirus-mediated inhibition of survivin expression *sensitizes human* prostate cancer cells to paclitaxel in vitro and in vivo [J]. Prostate, 2005;64(3):293-302.