维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253 - 3626(2005)06 - 0843 - 03

Survivin 在子宫内膜异位症的表达及意义

王 佳,唐良茜,姚珍薇

(重庆医科大学附属第一医院妇产科,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨凋亡抑制基因 survivin 在子宫内膜异位症中的表达及意义。方法: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),检测 40 例子宫内膜异位症异位子宫内膜组织中 survivin 蛋白的表达,并与正常在位子宫内膜组织 25 例进行对照。结果:子宫内膜异位症异位内膜组织中 survivin 蛋白阳性表达率为 67.5%,明显高于正常在位内膜组织的阳性表达率 4.2%($P<0.01$),并且异位内膜组织中 survivin 蛋白表达与月经周期无相关性($P>0.05$)。结论:survivin 在子宫内膜异位症异位内膜中高表达。并且可能通过抑制异位内膜细胞凋亡,对子宫内膜异位症的发生、发展起作用。

【关键词】子宫内膜异位症;survivin;细胞凋亡

【中国图书分类法分类号】R711.71 【文献标识码】A 【收稿日期】2005 - 06 - 24

Expression and significance of survivin in endometriosis

WangJia

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

【Abstract】Objective: To study the expression of apoptosis related gene survivin in endometriosis. Methods: Expressions of survivin protein were detected by immunohistochemical method (SP) in 40 cases of endometriosis, and compared with those in 25 cases of normal eutopic endometrium. The correlation between them was analyzed. Results: The expression rate of survivin protein in endometriotic ectopic cells was much higher than that in normal eutopic cells ($P<0.01$), and was not correlated with menstrual cycle phase ($P>0.05$). Conclusion: Survivin may play an important role in pathogenesis of endometriosis.

【Key words】Endometriosis; Survivin; Apoptosis

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。其表达产物具有独特的结构,能够保护特定的细胞抵抗一系列刺激原诱导,抑制细胞凋亡。诸多研究已证实,survivin 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。子宫内膜异位症作为具有恶性行为的良性疾病,是否与恶性肿瘤类似,有 survivin 高表达的特性呢? 因此,本研究检测 survivin 蛋白在子宫内膜异位症的表达,探讨其在子宫内膜异位症发病机制中的作用,为临床上寻找新的防治对策提供理论依据。

作者介绍:王 佳(1969 -),女,博士生,
主要研究方向:妇科肿瘤及子宫内膜异位症。

1 材料与方法

1.1 材料

选择重庆医科大学附属第一医院妇科 2003 年 10 月至 2004 年 8 月因子宫内膜异位症行手术治疗的病例,取其异位子宫内膜作为病例组,共 40 例,其中增生期 25 例,分泌期 15 例,所有病例均经病理学检查证实。患者年龄为 38 ~ 52 岁,平均年龄为 45 岁。同期取因子宫肌瘤行子宫切除术的正常在位子宫内膜作为对照组,共 25 例,其中增生期 14 例,分泌期 11 例,年龄为 40 ~ 51 岁,平均 45.5 岁。排除半年内使用过激素的病例。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 方法

1.2.1 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 sur-

维普资讯 http://www.cqvip.com

vivin 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。

1.2.2　结果判定　survivin 蛋白表达在细胞浆或细胞核。异位子宫内膜与张切片取所见到的所有腺体,正常在位子宫内膜与张切片取 20 个腺体,根据细胞着色强度及阳性细胞数综合判定结果:无色或阳性细胞数 0% 为(－),浅黄色或阳性细胞数≤25% 为(＋),棕色或阳性细胞数 25% －50% 为(＋＋),深棕色或阳性细胞数＞50% 为(＋＋＋)。

1.3　统计学方法

采用软件包(SAS)进行非参数秩和检验。

2　结　果

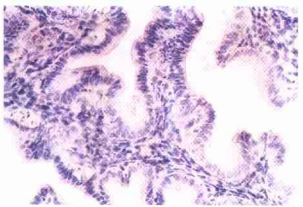


图 1　正常在位子宫内膜组织 survivin 免疫组化染色(400×)



图 2　子宫异位症异位膜组织 survivin 免疫组化染色(400×)

25 例正常在位子宫内膜组织中,14 例增生期在位子宫内膜 survivin 蛋白表达均为阴性,11 例分泌期在位子宫内膜有 1 例表达阳性,其余 10 例均为阴性。40 例子宫内膜异位症的异位内膜中 survivin 蛋白阳性表达率为 67.5%(27/40),其蛋白主要表达于腺上皮细胞胞浆中,部分表达于腺上皮细胞胞核中,多以棕色、深棕色着色为主,见图 1,2。其中增生期阳性表达率为 68.0%(17/25),分泌期阳性表达率为 66.7%(10/15)。非参数秩和检验示子宫内膜异位症组与正常对照组之间 survivin 蛋白表达率的差异有统计学意义($P<0.01$),非参数秩和检验示子宫内膜异位症组异位内膜在增生期与分泌期 survivin 蛋白表达率的差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1　正常在位子宫内膜和子宫内膜异位症异位内膜组织中 survivin 蛋白的表达

类型	n	－	＋	＋＋	＋＋＋	阳性率(%)
正常在位子宫内膜	25	24	1	0	0	4.2
子宫内膜异位症异位内膜	40	13	8	9	10	67.5
增生期	25	8	5	6	6	68.0
分泌期	15	5	3	3	4	66.7

子宫内膜异位症组与正常对照组比较,$P<0.01$;子宫内膜异位症组增生期与分泌期比较,$P>0.05$

3　讨　论

子宫内膜异位症是一种严重影响妇女身心健康的常见病,近年来发病率呈上升趋势,因其发病机制尚未完全阐明,临床上尚无有效的根治措施。此病虽为良性病变,但具有类似恶性肿瘤的侵袭性、种植性和复发性等恶性行为,因此近年研究者开始从肿瘤发生的角度对子宫内膜异位症进行病因研究,认为患者的异位内膜凋亡减弱,异位增殖能力增强,从而在盆腔内种植生长,因此推测子宫内膜异位症的发生可能与凋亡调控基因有关。

Survivin 是新近发现的一种凋亡抑制基因,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 具有抑制细胞凋亡和调节细胞增殖双重作用。细胞凋亡是正常组织发育和保持体内平衡的重要保证,凋亡减少会导致细胞的生长失控,形成肿瘤,因此 survivin 与肿瘤的发生、发展密切相关。而子宫内膜异位症作为具有侵袭性、种植性和复发性的良性疾病,其生物学行为与恶性肿瘤有很多相似之处,因此推测其发病

维普资讯 http://www.cqvip.com

机制与 survivin 有一定关系。

本研究发现,子宫内膜异位症的异位内膜中 survivin 蛋白阳性表达率为 67.5%,明显高于正常在位子宫内膜的表达率 4.2%,两组之间的蛋白表达率差异有统计学意义。表明 survivin 基因在子宫内膜异位症高表达,提示 survivin 基因可能通过抑制异位内膜细胞的凋亡而使得异位内膜细胞的净生长率提高,使细胞过量蓄积,导致异位内膜细胞的增殖失控,促使子宫内膜异位症出现类似恶性肿瘤的侵袭性生长,因此 survivin 基因对子宫内膜异位症的发生、发展起着重要作用。

本研究发现子宫内膜异位症异位内膜在增生期的 survivin 阳性表达率为 68.0%,分泌期的阳性表达率为 66.7%,两组之间的蛋白表达率差异无统计学意义,表明异位内膜组织中 survivin 蛋白的表达不随着月经周期的变化而变化,即与月经周期无关。这一结果支持子宫内膜异位症存在"自主性",有相对非激素依赖的特点。

Konno 等[2]研究发现,survivin 在正常子宫内膜中有一定的低表达,在月经周期的分泌晚期 survivin 表达稍高,而在增生期未检测到 survivin 的表达。本研究发现,25 例正常在位子宫内膜组织中,14 例增生期在位子宫内膜 survivin 蛋白表达均为阴性,11 例分泌期在位子宫内膜只有 1 例表达阳性,其余 10 例均为阴性,这与 Konno 等[2]的报道一致。但 survivin 在正常月经周期中的变化以及在月经周期中的作用还需作进一步的研究说明。

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[3]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。Blanc - Brude 等[4]在乳腺癌模型中注入 survivin - T34A 后,发现该突变体不但能触发细胞凋亡,并能抑制肿瘤血管生成。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,并且不影响正常细胞及组织的功能,而子宫内膜异位症具有类似恶性肿瘤的行为,结合 survivin 在异位内膜中高表达的特性,推测阻断 survivin 的表达可促进异位内膜细胞凋亡,因此可考虑对子宫内膜异位症患者补充靶向 survivin 的基因治疗,该治疗方法可能会为子宫内膜异位症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] Konno R, Yamakawa H, Utsunomiya H, et al. Expression of survivin and bcl - 2 in the normal human endometrium [J]. Mol Hum Reprod, 2000;6:529 - 534.

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

[4] Blanc - Brude OP, Mesri M, Wall NR, et al. Therapeutic targeting of the survivin pathway in cancer: initiation of mitochondrial apoptosis and suppression of tumor - associated angiogenesis [J]. Clin Cancer Res, 2003;9(7): 2683 - 2692.

(上接第 827 页)

proteinase - 9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesia [J]. Nat Cell Biol, 2000(10):737 - 744.

[11] Seandel M, Noack - Kunnmann K, Zhu D, et al. Growth factor induced angiogenesis in vivo requirs specific cleavage of fibrilar type I collagen [J]. Blood, 2001;97(8): 2323 - 2332.

[12] Liu weiping, KUNISHIO Katsuzo, MATSUMOTO Yoshihito, et al. Matrix metalloproteinase 2 expression in invasive pituitary adenomas [J]. Chin J NeurosurgDis Res, 2003;2(1):7 - 11.

[13] Riedel F, Gotte K, Schwalb J, et al. Expression of 92 - kDa type IV collagenase correlates with angiogenic markers and poor survival in head and neck squamous cell carcinoma [J]. Int J Oncol, 2000;17(6):1099 - 1105.

[14] Riedel F, Gotte K, Bergler W, et al. Inverse correlation of a poptotic and angiogenic markers in squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. Oncol Rep, 2001;8(3): 471 - 476.