维普资讯 http://www.cqvip.c



文章编号:0253－3626(2004)06－0759－03

# Survivin 在人乳腺浸润性导管癌中的表达及意义

马银斌，吴诚义

(重庆医科大学临床学院普外科,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨 Survivin 在人乳腺浸润性导管癌中的表达及临床意义。方法:用原位杂交、免疫组化对人乳腺浸润性导管癌未化疗组 28 例、化疗组 17 例、癌旁正常组织 15 例、乳腺良性病变 20 例检测。结果:每指标的 Survivin mRNA 与 Survivin 蛋白表达无显著性差异且正相关;Survivin 在人乳腺浸润性导管癌未化疗组表达高,不同年龄、TNM 分期、病理分级、淋巴结转移、受体类型组间有显著性差异($P<0.01$);化疗组比未化疗组低($P<0.01$);在癌旁正常组织中无表达,在乳腺良性病变中低表达。结论:Survivin 在人乳腺浸润性导管癌高表达,有利于其诊断及疗效的判定。

【关键词】Survivin;乳腺肿瘤;原位杂交;免疫组化

【中国图书分类法分类号】R737.9 【文献标识码】A 【收稿日期】2004－04－02

# Expression and significance of survivin in human breast infiltrating duct carcinoma

*MA Yinbin, et al*

(*Department of General Surgery, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the expression and significance of survivin in human breast infiltrating duct carcinoma. *Methods*: In twenty－eight samples of human breast infiltrating duct carcinoma without chemotherapy, seventeen human breast infiltrating duct carcinoma with chemotherapy, fifteen human normal breast tissue adjacent to carcinoma, twenty breast benign lesion the expressions of survivin were determined by methods of in situ hybridization and immunohistochemistry. *Results*: The expressions of survivin mRNA were positively correlated with that of survivin protein in every marker and showed no significant difference. The positive expressions of survivin in human breast infiltrating duct carcinoma without chemotherapy were impressively high and they were significantly different among the ages, TNM stages, pathology grades, lymph node metastases and types of receptors($P<0.01$). The expressions of survivin were lower in human breast infiltrating duct carcinoma with chemotherapy than without chemotherapy($P<0.01$), however, the expressions of survivin were not found in normal breast tissue and were very low in breast benign lesion. *Conclusion*: The expressions of survivin are rather high in human breast infiltrating duct carcinoma and may be helpful in diagnosis of the disease, and determination of the therapeutic effect.

【Key words】Survivin; Breast neoplasms; In situ hybridization; Immunohistochemistry

Survivin 是新近发现的凋亡抑制蛋白 IAP(inhibitor of apoptosis protein, IAP)家族成员之一,通过抑制 casepase－3 和 casepase－7 而起到抑制凋亡的作用[1],导致细胞的异常增殖和恶性转化。Survivin 在大多数肿瘤中有表达,而在正常成人分化组织中一般不表达或低表达,这一特点为肿瘤的诊断和治疗提供了新的靶点。本研究旨在探讨 Survivin 在人乳腺浸润性导管癌中的表达及其临床意义。

作者介绍:马银斌(1968－ ),男,主治医师,硕士生,主要研究方向:乳腺肿瘤基础与临床

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

收集 2000～2003 年本院收治病人标本石蜡块:未经化学治疗人乳腺浸润性导管癌 28 例,经化学治疗的人乳腺浸润性导管癌 17 例,另选癌旁正常组织 15 例、乳腺纤维囊性增生 10 例、乳腺纤维腺瘤 10 例作对照 在乳腺癌未化疗组中,年龄≤50 岁 14 例,>50 岁 14 例;初次月经至发病时间间隔,≤30 年 8 例,>30 年 20 例;临床分期,均按 1988 年国际乳腺癌 TNM 分期标准,Ⅰ期 2 例,Ⅱ期 22 例,Ⅲ期 4 例;病理分级,1～2 级 20 例,2～3 级 8 例;腋淋巴结情况,仅有

维普资讯 http://www.cqvip.com



低位组转移 16 例，有中位组转移 9 例，有高位组转移 5 例；受体情况，ER 阳性 15 例，阴性 13 例，PR 阳性 13 例，阴性 15 例，双阳性 16 例，阴性 12 例。在乳腺癌已化疗组，方案为 EMF+LV，治疗 1～5 次不等，年龄≤50 岁 15 例，>50 岁 2 例；初次月经至发病时间间隔，≤30 年 9 例，>30 年 8 例；临床分期，Ⅰ期 0 例，Ⅱ期 10 例，Ⅲ期 7 例；病理分级，1～2 级 10 例，2～3 级 7 例；腋淋巴结情况，仅低位组转移 13 例，有中位组转移 7 例，有高位组转移 6 例；受体情况，ER 阳性 12 例，阴性 5 例，PR 阳性 6 例，阴性 11 例，AR 阳性 3 例，阴性 14 例。

1.2　主要试剂

Survivin 原位杂交检测试剂盒以及 Survivin 免疫组化一抗浓缩液购于武汉博士德生物公司。Survivin 免疫组化二抗均购于北京中山生物公司。

1.3　实验方法

石蜡块连续切片，用原位杂交检测各组织中 Survivin mRNA，厚度为 7μm；免疫组化法检测各组织中 Survivin 蛋白，厚度为 5μm。操作按试剂盒说明进行。

1.4　结果判定

Survivin mRNA（图 1）及 Survivin 蛋白（图 2）：阳性细胞为细胞胞浆出现棕黄色颗粒沉淀；在高倍镜下随机选取 10 个视野，计数 1000 个细胞，取阳性细胞占细胞总数百分比平均值作为每个标本的阳性细胞密度。

1.5　统计学处理

结果以（$\bar{x}\pm s$）%表示。使用 SAS 8.2 软件方差分析，$t$ 检验，直线相关分析。

## 2　结　果

2.1　Survivin mRNA，Survivin 蛋白在各组中的表达（表 1）

表 1　Survivin 在人乳腺浸润性导管癌及对照组中的阳性细胞密度（$\bar{x}\pm s$）%

| 组别 | 总例数 | Survivin mRNA | Survivin 蛋白 |
|---|---|---|---|
| 癌旁正常组织 | 15 | 0 | 0 |
| 乳腺纤维腺瘤 | 10 | 10.11±6.40 | 9.23±6.24 |
| 乳腺纤维囊性增生 | 10 | 20.08±6.32 | 19.78±6.02 |
| 乳腺癌（未化疗） | 28 | 78.54±6.64 | 76.69±5.78 |
| 乳腺癌（已化疗） | 17 | 64.16±5.47 | 61.23±4.59 |
| $P$ 值 | | $P<0.01$ | $P<0.01$ |

在癌旁正常乳腺组织中，Survivin 表达均为阴性。

由表 1 可见，Survivin mRNA、Survivin 蛋白在各组内比较无显著性差异（$P>0.05$）。乳腺癌未化疗组与已化疗组及良性病变（乳腺纤维腺瘤、乳腺纤维囊性增生）比较有非常显著性差异（$P<0.001$）。

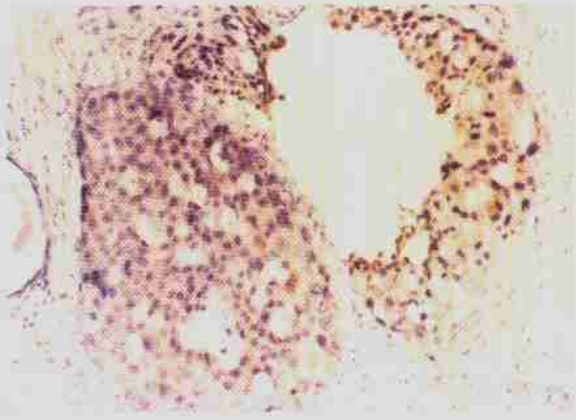


图 1　Survivin mRNA 在人乳腺癌阳性表达（ISH×200）

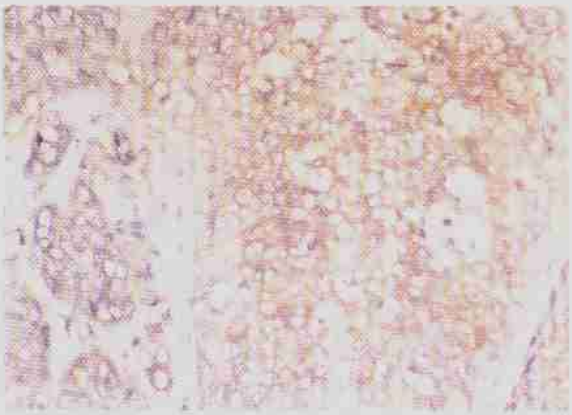


图 2　Survivin 蛋白阳性染色癌组织（SP×200）

2.2　乳腺癌未化疗组及化疗组中 Survivin 的表达与临床指标的关系（图 1,2）

总体上，Survivin mRNA、Survivin 蛋白在各组内有一致性（$P>0.05$）。各组间 Survivin 表达比较有显著性差异（$P<0.01$）。而且化疗前表达愈高者在化疗后下降愈明显。

2.2.1　Survivin 表达与乳腺癌年龄、初次月经至发病时间间隔的关系

Survivin mRNA 及 Survivin 蛋白表达，年龄>50 岁组比≤50 岁组，初次月经至初发病时间间隔>30 年组比≤30 年组高（$P<0.01$）。

2.2.2　Survivin 表达与乳腺癌临床分期、病理分级的关系（表 2）

Survivin mRNA、Survivin 蛋白表达随临床分期、病理分级的增加而升高（$P<0.01$）。

2.2.3　Survivin 表达与乳腺癌腋窝淋巴结的关系（表 2）

腋淋巴结转移的位置愈远，Survivin mRNA、Survivin 蛋白表达就愈高（$P<0.01$）。腋淋巴结阳性数>4 个组比<4 个组高（$P<0.01$）。

2.2.4　Survivin 表达与乳腺癌受体的关系（表 2）

维普资讯 http://www.cqvip.com



表 2 Survivin 在人乳腺浸润性导管癌的各临床指标中的阳性细胞密度(%, $\bar{x} \pm s$)

| 临床指标 | Survivin mRNA | | | | Survivin 蛋白 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $n$ | 未化疗组[=] | $n$ | 化疗组[=] | $n$ | 未化疗组[=] | $n$ | 化疗组[=] |
| 临床分期 | | | | | | | | |
| Ⅰ期[*] | 2 | 50.00±8.82 | 0 | | 2 | 48.79±7.68 | 0 | |
| Ⅱ期[*] | 22 | 86.07±3.57 | 10 | 77.94±2.68 | 22 | 84.15±3.45 | 10 | 75.87±3.61 |
| Ⅲ期[*] | 4 | 98.90±1.20 | 7 | 60.00±4.01 | 4 | 96.85±2.03 | 7 | 61.09±4.21 |
| 病理分级 | | | | | | | | |
| 1~2 级[*] | 20 | 80.06±4.42 | 10 | 67.15±2.29 | 20 | 81.90±4.19 | 10 | 66.22±2.18 |
| 2~3 级[*] | 8 | 99.18±0.89 | 7 | 79.00±2.41 | 8 | 98.87±1.12 | 7 | 78.08±2.57 |
| 腋淋巴转移 | | | | | | | | |
| 低位组[*] | 16 | 80.83±4.28 | 13 | 69.52±3.11 | 16 | 80.83±4.28 | 13 | 67.77±3.41 |
| 中位组[*] | 9 | 84.31±3.09 | 7 | 65.10±2.07 | 9 | 84.19±3.22 | 7 | 64.46±2.57 |
| 高位组[*] | 5 | 99.31±0.80 | 6 | 57.50±2.25 | 5 | 98.90±1.10 | 6 | 55.49±2.56 |
| 淋巴阳性数 | | | | | | | | |
| <4 个[*] | 20 | 84.04±5.31 | 6 | 82.17±2.57 | 20 | 82.11+5.05 | 6 | 80.22±2.25 |
| ≥4 个[*] | 8 | 99.63±0.65 | 11 | 65.09±2.67 | 8 | 99.05±0.98 | 11 | 64.12±2.13 |
| 受体情况 | | | | | | | | |
| ER 阳性[*] | 15 | 86.57±3.53 | 12 | 69.96±2.97 | 15 | 85.46±3.36 | 12 | 68.11±2.60 |
| ER 阴性[*] | 13 | 93.06±2.62 | 5 | 50.01±3.09 | 13 | 94.57±3.13 | 5 | 51.15±3.85 |
| PR 阳性[=] | 13 | 77.02±4.25 | 6 | 69.76±1.86 | 13 | 76.21±4.15 | 6 | 67.06±2.79 |
| PR 阴性[=] | 15 | 99.16±1.01 | 11 | 62.90±2.19 | 15 | 98.76±1.12 | 11 | 60.85±2.45 |
| AR 阳性[*] | 4 | 75.00±2.59 | 3 | 70.01±2.46 | 4 | 74.24±2.28 | 3 | 71.11±2.52 |
| AR 阴性[*] | 24 | 88.75±1.98 | 14 | 66.00±2.19 | 24 | 87.66±1.98 | 14 | 65.17±2.19 |

每组[*]与[*]比、每指标[=]与[=]$P<0.01$;<5 例仅描述、不作统计分析

Survivin mRNA、Survivin 蛋白表达在各阴性组比各阳性组高($P<0.01$)。

2.3 Survivin mRNA 与 Survivin 蛋白表达的直线相关分析

无论在未化疗组还是化疗组中,Survivin mRNA 与 Survivin 蛋白的表达均呈显著正相关。

## 3 讨 论

1997 年耶鲁大学的 Altieri 等利用效应细胞蛋白酶受体-1(EPR-1)cDNA 在人类基因组文库中杂交筛选并克隆产生了一IAP 基因家族新成员,即 Survivin 基因,因可延长细胞的生存,故又名生存素。Survivin 选择性表达于很多常见肿瘤,而在瘤旁正常组织和正常成熟分化组织中不表达[2]。在人乳腺癌中的表达及临床意义的研究还存在争议,Nasu 等[3]使用 RT-PCR 技术发现,Survivin 在乳腺癌中表达为 90.2%(37/41),且与临床和组织类型相关,在癌旁正常组织中为 23%(3/13)。而 Kenned 等[4]用两种不同的多克隆抗体进行免疫组化染色,Survivin 在乳腺癌中表达仅 60%(175/293),且与临床和组织类型无相关性,在乳腺癌细胞浆中表达预后不好,但在细胞核中表达却是无复发生存及总生存的良好指标。本实验未化疗的人乳腺浸润性导管癌中 Survivin mRNA、Survivin 蛋白均高表达且无差异性,而在癌旁正常乳腺组织中不表达,在乳腺良性病变中也仅呈低表达,说明 Survivin 在人乳腺浸润性导管癌发生发展中起了重要的作用,检测其表达有利于人乳腺浸润性导管癌的诊断。Izawa 等[5]采用相应技术来评价肿瘤相关基因 Survivin、c-erB2 和 PLU-1(Plutonium-1)在乳腺癌中的诊断价值,发现单用时三者阳性率分别为 69.2%、20.5%、7.7%,若 Survivin 结合另二者之一,则阳性率为 76.9%,三者共用时达 79.5%。因此设想,Survivin 协同多指标检测可提高乳腺癌的诊断价值。另外,Survivin 的表达随患者年龄、初次月经至发病时间间隔的增加而增高,符合靶器官乳腺受雌激素刺激时间愈长,癌变的机会愈多的临床现象。而且,随着临床分期、病理分级的增加,腋窝淋巴结受累部位愈远,Survivin 表达愈高。在受体方面,各受体阴性组比相应受体阳性组 Survivin 表达高。由此可见,Survivin 的表达高低与肿瘤(下转第 768 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com



发展。$p57^{kip2}$蛋白低表达可以作为不良预后的一个参考指标。

## 参 考 文 献


[1] Clurman Be, Roberts JM. Cell cycle and cancer[J]. J Natl cancer Inst, 1995; 87: 1499 - 1501.

[2] Lee Mit, Reynisdottir I, Massague J. Cloning of p57kip2, a cyclin dependent kinase inhibitor with unique domain stucture and tissue distribution[J]. Genes Dev, 1995; 9: 639.

[3] Watanabe H, Pan ZQ, Schreiber - Agus N, et al. Suppression of cell transformation by the cyclin - dependent kinase inhibitor p57KIP2 requires binding to proliferating cell nuclear antigen[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998; 95(4): 1392 - 1397.

[4] Matsuoka S, Edwards MC, Bai C, et al. p57kip2, astructually distinct member of the p21CIP1Cdk inhibitor family, is a candidate tumor suppressor gene[J]. Genes, 1995; 9: 650 - 662.

[5] Kondo M, Matsuoka S, Uchida K, et al. Selective maternal - allele loss in human lung cancers of the maternally expressed p57KIP2 gene at 11p15.5[J]. Oncogene, 1996; 12(6): 1365 - 1368.

[6] Matsuoka S, Thompson JS, Edwards, et al. Imprinting of the gene encoding a human cyclin - dependent kinase inhibitor, p57KIP2, on chromosome llpl5[J]. Proc - Natl - Acad - Sci - U - S - A, 1996; 93(7): 3026 - 3030.

[7] Oya M, Schulz WA. Decreased expression of p57(KIP2) mRNA in human bladder cancer[J]. Br J Cancer, 2000; 83(5): 626 - 631.

[8] Li JQ, Wu F, Usuki H, et al. Loss of p57KIP2 is associated with colorectal carcinogenesis[J]. Int J Oncol, 2003; 23(6): 1537 - 1543.

[9] Nakai S, Masaki T, Shiratori Y, et al. Expression of p57 (KIP2) in hepatocellular carcinoma: relationship between tumor differentiation and patient survival[J]. Int J Oncol, 2002; 20 (4): 769 - 775.

[10] Sui L, Dong Y, Ohno M, et al. Expression of p57kip2 and its clinical relevance in epithelial ovarian tumors[J]. Anticancer - Res, 2002; 22(6A): 3191 - 3196.

[11] Lpponen PK, Eskelinen MJ. Cell proliferation of cell bladder tumor determined by PCNA/cyclin immunostaining and its prignostic value[J]. Br J Cancer, 1992; 66(1): 171.


(上接第 761 页)的恶性程度及发展程期关系密切，检测 Survivin 表达水平将为评估患者的预后和制定治疗方案起到一定的作用。值得注意的是，在乳腺癌已化疗组中，术前行 EMF 方案不规则化疗 1～5 次者，Survivin 的表达不仅总的下降，而且在各指标的比较中，化疗前 Survivin 表达愈高者在化疗后 Survivin 表达下降愈显著。由此推测，术前规则性化疗将可使 Survivin 的表达下降更明显。提示 Survivin 可作为乳腺癌化疗疗效判定及化疗药物筛选的一个指标。

## 参 考 文 献


[1] Yang J, Liu FX, Yan XC. Research advances on inhibitor of apoptosis, survivin[J]. Ai Zheng, 2003; 22(7): 771 - 774.

[2] Choi KS, Lee TH, Jung MH. Ribozyme - mediated cleavage of the humans survivin mRNA and inhibition of antiapoptotic function of survivin in MCF - 7 cells[J]. Cancer Gene, Ther, 2003; 10(2): 87 - 95.

[3] Nasu S, Yagihashi A, Izawa A, et al. Survivin mRNA expression in patients with breast cancer[J]. Anticancer Res, 2002; 22(3): 1839 - 1843.

[4] Kenned SM, O'Driscoll L, Purcell R, et al. Prognostic importance of survivin in breast cancer[J]. Br J Cancer, 2003; 88 (7): 1077 - 1083.

[5] Izawa A, Kobayashi D, Nasu S, et al. Relevance of c - erbB2, PLU - 1 and survivin mRNA expression to diagnostic assessment of breast cancer[J]. Anticancer Res, 2002; 22(5): 2965 - 2969.