DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.02.032

论著

文章编号:1000-5404(2004)02-0162-03

Survivin在胶质瘤中的表达及其与肿瘤恶性程度的关系

郭德玉,辛 榕,刘丽梅,于冬梅,王志成 (第三军医大学西南医院病理科,重庆 400038)

提 要:目的 探讨胶质瘤中survivin蛋白的表达及其与肿瘤恶性程度的关系。方法 收集胶质瘤石蜡标本91例,其中Ⅰ级26例、Ⅱ级54例、Ⅲ-Ⅳ级11例。用免疫组化染色检测瘤组织中survivin和PCNA蛋白的表达情况。结果 ①胶质瘤细胞中有survivin蛋白的表达,且随着肿瘤级别的增高,瘤细胞survivin蛋白的表达增强,Ⅰ~Ⅳ级胶质瘤细胞中survivin蛋白阳性表达的百分率分别为Ⅰ级30.8%、Ⅱ级57.4%、Ⅲ-Ⅳ级72.7%。②Survivin蛋白表达阳性的胶质瘤细胞PCNA的标记指数明显高于survivin蛋白表达阴性的相应胶质瘤细胞PCNA的标记指数($P<0.05$)。结论 胶质瘤细胞中不仅有survivin蛋白的表达,且其表达程度与肿瘤的恶性程度和肿瘤细胞PCNA的表达有关。

关键词:胶质瘤;增殖细胞核抗原;survivin
中图法分类号:R394.3;R730.23;R730;R264 文献标识码:A

Survivin protein expression in gliomas and its correlation with malignancy of gliomas

GUO De-yu, XIN Rong, LIU Li-mei, YU Dong-mei, WANG Zhi-cheng (Institute of Pathology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To investigate survivin protein expression in gliomas and its correlation with malignancy of gliomas. **Methods** A total of 91 samples of gliomas (grade Ⅰ: 26 cases, grade Ⅱ: 54 cases, and grade Ⅲ-Ⅳ: 11 cases) were collected. The expression levels of survivin protein and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) were determined by immunohistochemical methods. **Results** ① Survivin protein expression was found in glioma cells. The expression increased in a grade-dependent manner. The positive percentages of survivin expression in gliomas of grade Ⅰ, grade Ⅱ, and grade Ⅲ-Ⅳ were 30.8%, 57.4%, and 72.7%, respectively. ② The PCNA labeling index of glioma cells with positive survivin expression was higher than that with negative survivin expression ($P<0.05$). **Conclusion** Survivin expression in gliomas is positively correlated with the expression of PCNA and the malignancy of gliomas.

Key words: glioma; PCNA; survivin

自从1972年Kerr等提出细胞凋亡的概念以来,随着人们对细胞凋亡研究的不断深入,越来越多的资料显示与细胞增殖和分化一样,细胞凋亡与肿瘤的发生、发展密切相关。细胞凋亡受一系列基因的调控。Survivin是近年发现的一种新的细胞凋亡抑制因子,被认为有强烈的凋亡抑制功能[1]。本实验旨在探讨survivin蛋白在胶质瘤中的表达及其与肿瘤恶性程度的关系,为深入认识survivin在胶质瘤发生发展中的作用奠定基础。

1 材料与方法

1.1 材料

胶质瘤石蜡标本取自我院1999—2002年间手术切除的部分胶质瘤91例,取材患者男性61例,女性30例;年龄7~86岁,平均年龄45.8岁。按Kernohan分级:Ⅰ级26例、Ⅱ级54例、Ⅲ-Ⅳ级11例。所有标本经10%中性福尔马林液固定,石蜡包埋,切片,行HE染色和免疫组化染色。

1.2 免疫组化染色

采用S-P法,第一抗体survivin(clone 8E2,稀释度为1∶20)购自福州迈新公司,PCNA(即用型)和SP试剂盒系丹麦Dake公司产品。其中survivin进行微波抗原修复。每批染色均设立阳性和阴性对照。结果判定:Survivin免疫组化阳性产物呈棕黄色细颗粒状,定位于细胞胞质内。根据阳性细胞所占视野面积的百分比和染色强度分别记为:(-)无明显阳性反应细胞,(+)

基金项目:第三军医大学校管课题(2001)
Supported by the Research Project Sponsored by Third Military Medical University (2001)
作者简介:郭德玉(1967-),男,湖南省水江市人,博士,副主任医师,副教授,主要从事肿瘤病理方面的研究,发表论文25篇。电话:(023)68754432
收稿日期:2003-03-05;修回日期:2003-09-05

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

阳性细胞的面积小于 25%, 着浅棕色; (++)阳性细胞面积大于25%, 呈棕色或深棕色。PCNA 采用计数标记指数(Labeling index, LI), 即平均每 100 个细胞中 PCNA 阳性细胞数。

1.3　统计学处理

采用 χ^2 检验和单因素方差分析。

2　结果

2.1　胶质瘤中 survivin 蛋白的表达

本实验检测的胶质瘤组织中部分有 survivin 蛋白表达, 其阳性染色部位定位于细胞胞质内, 如图 1A 所示。

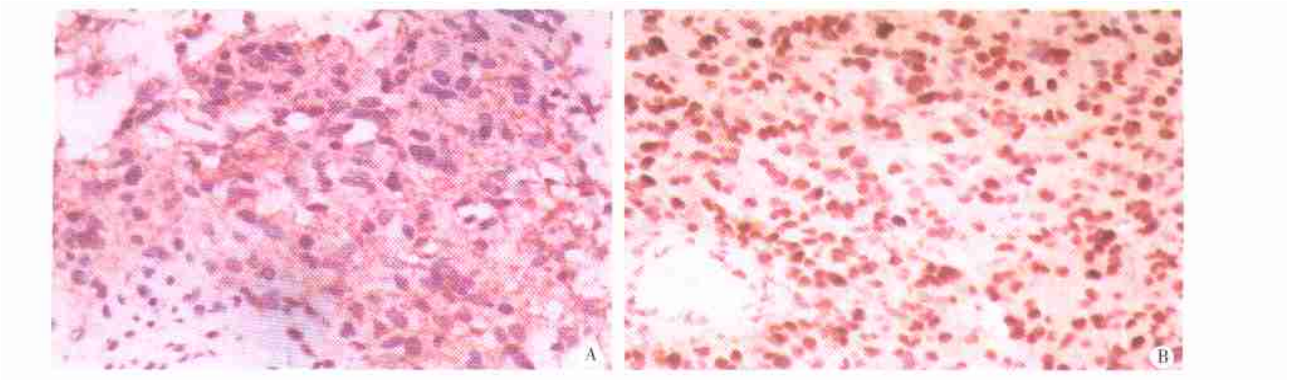


图 1　Ⅱ级胶质瘤中 **survivin**(**A**)和 **PCNA**(**B**)蛋白表达阳性　(S-P× 200)

Fig 1　Positive expression of survivin (A) and PCNA (B) in grade Ⅱ glioma　(S-P× 200)

2.2　胶质瘤中 survivin 蛋白的表达与肿瘤恶性程度的关系

本实验检测的胶质瘤Ⅰ级 26 例中 8 例(30.8%)有 survivin 蛋白表达, Ⅱ级 54 例中 31 例(57.4%)有 survivin 蛋白表达, Ⅲ-Ⅳ级 11 例中 8 例(72.7%)有 survivin 蛋白表达, 见表 1。结果表明, 在胶质瘤中, 瘤细胞有 survivin 蛋白的表达, 且随着肿瘤级别的增高(分化程度的降低), 瘤细胞中 survivin 蛋白的表达增强, Ⅲ-Ⅳ级胶质瘤中 survivin 蛋白的表达明显高于Ⅰ级胶质瘤中 survivin 蛋白的表达($P<0.05$)。

表 1　不同级别的胶质瘤中 **survivin** 蛋白的表达

Tab 1　Protein expression of survivin in gliomas of different grades

Grade of glioma	*n*	Survivin expression			
		-	+	++	Positive percent(%)
Grade Ⅰ	26	18	6	2	30.8
Grade Ⅱ	54	23	24	7	57.4 *
Grade Ⅲ-Ⅳ	11	3	3	5	72.7 **

*: $P<0.05$,　**: $P<0.01$, *vs* grade Ⅰ

按 survivin 蛋白表达的阳性程度分为两组, 其中胶质瘤细胞不表达或少量表达 survivin 即(-)和(+)者为低表达组, (++)者为高表达组。高表达组在Ⅰ~Ⅳ级脑胶质瘤组织中所占比率分别为 7.7%、13%和 45.5%, 高表达组在Ⅲ-Ⅳ级脑胶质瘤中所占比率明显高于Ⅰ~Ⅱ级脑胶质瘤, 差异非常显著($P<0.01$), 见表 2。

2.3　胶质瘤中 survivin 蛋白表达与 PCNA 蛋白表达的关系

胶质瘤组织中 PCNA 蛋白的阳性表达定位于细胞核, 如图 1B 所示。本实验检测的各级胶质瘤细胞中 PCNA 的 LI 随着肿瘤级别的增高(分化程度的降低)而增高, 且 survivin 蛋白表达阳性的各级胶质瘤细胞中, 其 PCNA 的 LI 明显高于相应的 survivin 蛋白表达阴性者($P<0.05$), 见表 3。

表 2　不同级别的胶质瘤中 **survivin** 蛋白表达的阳性程度

Tab 2　Degree of survivin protein expression in gliomas of different grades

Grade of glioma	*n*	Survivin expression	
		Low(- and +)(%)	high(++)(%)
Grade Ⅰ	26	24 (92.3)	2 (7.7)
Grade Ⅱ	54	47 (87.0)	7 (13.0) *
Grade Ⅲ-Ⅳ	11	6 (54.5)	5 (45.5) **

*: $P<0.05$,　**: $P<0.01$, *vs* grade Ⅰ

表 3　胶质瘤中 **survivin** 与 **PCNA** 蛋白表达的关系($\bar{x}\pm s$)

Tab 3　Relationship of survivin and PCNA expressions in gliomas of different grades ($\bar{x}\pm s$)

Grade of glioma	Labeling index of PCNA(%)	
	Survivin(+ and ++)	Survivin(-)
Grade Ⅰ	63.5±5.63 *	45.8±4.86
Grade Ⅱ	75.2±8.92 *	50.7±9.96
Grade Ⅲ-Ⅳ	81.7±11.94 **	66.5±9.58

*: $P<0.05$,　**: $P<0.01$, *vs* survivin (-)

3　讨论

众所周知, 细胞的无限增殖是恶性肿瘤的重要特征。肿瘤细胞的无限增殖是由于细胞增殖过度和/或凋亡过少的结果。因此, 细胞凋亡的失控(主要是凋亡受抑)可能是导致肿瘤发生的重要原因之一。细胞凋

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

亡是基因调控下的细胞自杀行为，细胞凋亡过程受一系列凋亡促进因子如 p53、Fas 等和凋亡抑制因子如 bcl-2、caspase 家族、survivin 等的共同调节。

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。它是 1997 年 Altieri 等[1] 用效应细胞蛋白酶受体-1cDNA 在人类基因组库的杂交筛选中分离出来的，位于染色体 17q25，长度范围在 75～130 kb，其蛋白含有 142 个氨基酸。Survivin 在人的各种胚胎组织、发育的胎儿组织和肿瘤等增殖细胞中表达，而在成人分化成熟的组织中丧失表达[2]。近年有作者用 RT-PCR 等较敏感的分子生物学技术发现 survivin 在成人某些分化成熟的组织中也有部分低表达[3～5]。本实验检测了各级胶质瘤细胞中 survivin 蛋白的表达情况，结果Ⅰ～Ⅳ级胶质瘤细胞中 survivin 蛋白阳性表达的百分率分别为Ⅰ级 30.8%、Ⅱ级 57.4%、Ⅲ～Ⅳ级 72.7%。结果表明，在胶质瘤中，瘤细胞有 survivin 蛋白的表达，且随着肿瘤级别的增高（分化程度的降低），瘤细胞中 survivin 蛋白的表达增强，结果与文献[6] 报道相似。结果提示，survivin 蛋白可能在胶质瘤的发生发展中起着重要的作用。

Survivin 不仅能抑制细胞凋亡，而且与细胞增殖密切相关。本实验显示 survivin 不仅在胶质瘤中有表达，而且与胶质瘤细胞增殖细胞核抗原（PCNA）的表达呈明显正相关。PCNA 是衡量细胞增殖活性的重要指标。本实验检测各级胶质瘤细胞中 PCNA 的 LI 随着肿瘤级别的增高（分化程度的降低）而增高。进一步研究还表明 survivin 蛋白表达阳性的胶质瘤细胞 PCNA 的标记指数明显高于 survivin 蛋白表达阴性的相应胶质瘤细胞 PCNA 的标记指数（$P<0.05$）。有关 survivin 促进细胞增殖的机制尚不清楚，文献[7] 在肝癌的研究中显示 survivin 能竞争与 CDK4/Cyclin D1 和 CDK2/Cyclin E 结合形成复合体，使得 p16ink4a、p21 从相应 CDKs 的复合体中释放出来，使 CDK4/CDK2 激酶活性增强，癌细胞由 $G_1 \rightarrow S$ 期。胶质瘤中 survivin 是否通过此机制来促进细胞增殖，有待进一步证实。

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] Rohayem J, Diestelkoetter P, Weigle B, *et al*. Antibody response to the tumor-associated inhibitor of apoptosis protein survivin in cancer patients [J]. Cancer Res, 2000, 60(7): 1815－1817.

[3] Lehner R, Enomoto T, McGregor J A, *et al*. Correlation of survivin mRNA detection with histologic diagnosis in normal endometrium and endometrial carcinoma[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2002, 81(2): 162－167.

[4] Koch C A, Vortmeyer A O, Diallo R, *et al*. Survivin: a novel neuroendocrine marker for pheochromocytoma[J]. Eur J Endocrinol, 2002, 146(3): 381－388.

[5] Hirohashi Y, Torigoe T, Maeda A, *et al*. An HLA-A24-restricted cytotoxic T lymphocyte epitope of a tumor-associated protein, Survivin[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(6): 1731－1739.

[6] Chakravarti Arnab, Noll Elizabeth, Black Peter McL. Quantitatively determined survivin expression levels are of prognostic value in human gliomas [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(4): 1063－1068.

[7] Suzuki A, Hayashida M, Ito T, *et al*. Survivin initiates cell cycle entry by the competitive interaction with Cdk4/p16(INK4a) and Cdk2/cyclin E complex activation[J]. Oncogene, 2000, 19(29): 3225－3234.

（编辑 栗 嘉）

（上接 161 页）

讨论

主动脉弓离断（interrupted artic arch, IAA）是指升主动脉和降主动脉之间管腔的延续性中断，是主动脉弓的解剖分离，为罕见的血管畸形；按离断的部位分为三型[1,2]：A 型左锁骨下动脉起始部远端离断，占 42%；B 型左颈总动脉起始部远端离断，占 53%；C 型无名动脉起始部远端离断，左颈动脉及左锁骨下动脉起自降主动脉，占 5%。本例属 A 型，故上半身的血液由左心室供应，而下半身的血液由右心室供应，故下肢易出现紫绀，上肢血压＞下肢血压，所以本病常合并室间隔缺损和动脉导管未闭等畸形。心血管造影[3] 为诊断本病的重要手段，左心室造影可清楚显示主动脉弓离断的远端主动脉不显影，合并室间隔缺损也能清楚显示；右心室造影剂经动脉导管与主动脉相通；MRI 对诊断 IAA 也有重要作用，MRI 可多平面、多角度显示 IAA 的形态和距离，并对合并的心、内外大血管的畸形也能清楚显示，现今，这种无创性检查已逐步取代有创伤性的心血管造影检查。同时本病应与主动脉峡部闭锁和主动脉缩窄相鉴别，前者与 IAA 鉴别比较困难，而后者与 IAA 鉴别要点是主动脉缩窄仍有缩窄腔存在，必要时行主动脉造影可鉴别。

关键词：主动脉弓；室间隔缺损；动脉导管未闭；MRI
中图法分类号：R725.4 文献标识码：B

参考文献：

[1] 李坤成. 心血管磁共振成像诊断学[M]. 北京：人民卫生出版社，1997. 162.

[2] 段云友，王执民. 超声诊断主动脉弓离断合并复杂心血管畸形一例报告[J]. 中华超声影像学杂志，1998, 7(5): 318－319.

[3] 汤文华，方学宏，罗建光. 主动脉弓离断症影像学诊断（附 4 例报告）[J]. 医学影像学杂志，2001, 11(2): 123－124.

（编辑 张 宁）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net