DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.08.027
第25卷第8期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 8
718 2003年4月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Apr. 2003

论著

文章编号:1000-5404(2003)08-0718-03

乳腺癌中 survivin 蛋白的表达和 PCNA 及腋窝淋巴结转移的关系

辛 榕,郭德玉,于冬梅,刘丽梅 (第三军医大学附属西南医院病理学研究所,重庆 400038)

提 要:目的 探讨乳腺癌中 survivin 蛋白的表达及其与肿瘤细胞增殖和腋窝淋巴结转移的关系。方法 收集乳腺癌74例,其中有腋窝淋巴结转移的34例,用免疫组化染色检测 survivin 和增殖细胞核抗原(Proliferating cell nuclear antigen, PCNA)蛋白的表达情况。结果 ①乳腺癌组织中有 survivin 蛋白的表达,其阳性表达率为64.9%。②survivin 蛋白表达阳性的乳腺癌细胞 PCNA 的标记指数明显高于 survivin 蛋白表达阴性者。③无腋窝淋巴结转移的乳腺癌中 survivin 蛋白阳性表达率明显低于有腋窝淋巴结转移者。结论 乳腺癌组织中有 survivin 蛋白的表达,且其表达与肿瘤细胞增殖和腋窝淋巴结转移有关。

关键词:survivin;乳腺癌;转移;PCNA
中图法分类号:R394.3;R730.23;R737.9 文献标识码:A

Expression of survivin and its correlation with cell proliferation and axillary lymph node metastasis in breast cancer

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

Abstract: Objective To investigate the expression of survivin and its correlation with tumor cell proliferation and axillary lymph node metastasis in breast cancer. Methods Expressions of survivin and proliferating cell nuclear antigen(PCNA) in 74 cases of breast cancer(34 cases with axillary lymph node metastasis) were measured by immunohistochemistry. Results (1) There was expression of survivin in 64.9% of breast cancer. (2) Labeling idex (LI) of PCNA in breast cancer cells with positive expression of survivin was significantly higher than that with negative survivin. (3) The positive percent of survivin expression in breast cancer with axillary lymph node metastasis was higher than that without axillary lymph node metastasis. Conclusion The expression of survivin in breast cancer is related to PCNA and axillary lymph node metastasis.

Key words: survivin; breast cancer; metastasis; PCNA

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[1]。近年来研究表明 survivin 与肿瘤的发生、发展密切相关[2,3]。本实验旨在探讨乳腺癌中 survivin 蛋白的表达及其与肿瘤细胞增殖和腋窝淋巴结转移的关系,为深入认识 survivin 在乳腺癌发生发展中的作用提供依据。

1 材料与方法

1.1 标本

收集我院2001至2002年间手术切除的部分乳腺癌74例,男4例,女70例;年龄23~80岁,大部分在40~60岁,平均年龄48.7岁。其中有腋窝淋巴结转移的34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,增殖细胞核抗原(PCNA,即用型)和 S-P 试剂盒系丹麦 Dako 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,(+)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。

作者简介:辛 榕(1966-),女,重庆市丰都县人,实验师,主要从事病理技术方面的研究。电话:(023)68754434

收稿日期:2002-12-30;修回日期:2003-02-17

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

2　结果

2.1　乳腺癌中 survivin 蛋白的表达

本实验检测了 74 例乳腺癌组织中有 48 例有 survivin 蛋白表达, 阳性表达率为 64.9%, 其阳性染色部位均定位于细胞胞质内, 如图 1 所示。survivin 蛋白的表达与患者的年龄和性别无关。

2.2　乳腺癌中 survivin 蛋白表达与 PCNA 表达的关系

乳腺癌中 PCNA 阳性染色部位位于细胞核, 如图 1 所示。乳腺癌中 PCNA 的标记指数为(60.9±14.0)%, 其中 survivin 蛋白表达阳性的乳腺癌细胞 PCNA 的标记指数为(68.8±12.2)%, survivin 蛋白表达阴性的乳腺癌细胞 PCNA 的标记指数为(50.3±8.1)%。survivin 蛋白表达阳性的乳腺癌细胞 PCNA 的标记指数明显高于 survivin 蛋白表达阴性者, 两者经统计学处理差异显著($P<0.05$)。

2.3　乳腺癌中 survivin 蛋白表达与腋窝淋巴结转移的关系

本实验检测了 74 例乳腺癌组织中 survivin 蛋白的表达, 发现其中有腋窝淋巴结转移的乳腺癌 34 例中有 11 例 survivin 蛋白呈(+)表达, 其阳性表达率为 32.4 %, 有 15 例 survivin 蛋白呈(++)表达, 其阳性表达率为 44.1%; 无腋窝淋巴结转移的乳腺癌 40 例中有 12 例 survivin 蛋白呈(+)表达, 其阳性表达率为 30%, 有 10 例 survivin 蛋白呈(++)表达, 其阳性表达率为 25 %。经统计学处理发现无腋窝淋巴结转移的乳腺癌中 survivin 蛋白阳性表达率明显低于有腋窝淋巴结转移者, 两者差异显著($P<0.05$)。

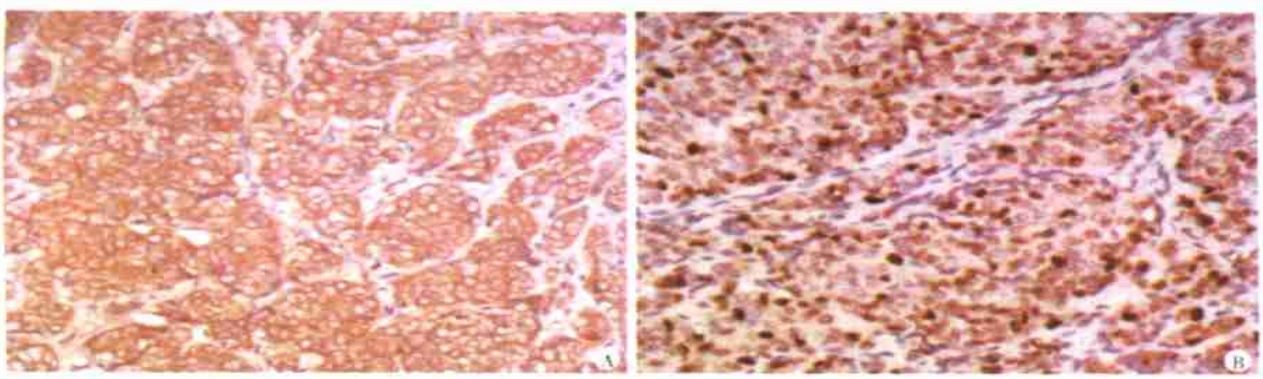


图 1　乳腺癌中 **survivin(A)**和 **PCNA(B)**蛋白呈阳性表达　(S-P× 200)

Fig 1　Positive expression of survivin(A) and PCNA(B) protein in breast cancer　(S-P× 200)

3　讨论

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 Ambrosini 等[1] 用效应细胞蛋白酶受体-1 cDNA 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、发育的胎儿组织和多种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[4]。

目前研究表明, survivin 在细胞增殖、凋亡和血管形成等多方面均起着重要作用。有作者[5] 在肝癌的研究中发现 survivin 能竞争与 CDK_4/Cyclin D1 和 CDK_2/Cyclin E 结合形成复合体, 使得 $p16^{ink4a}$、p21 从相应 CDKs 的复合体中释放出来, 使 CDK_4/CDK_2 激酶活性增强, 癌细胞由 $G_1 \rightarrow S$ 期。同时释放出来的 p21 进一步与线粒体 caspase-3 结合, 抑制后者的活性, 阻止细胞凋亡。另外 survivin 也可直接作用于作为细胞凋亡的核心机制的 caspase(主要抑制 caspase-3、caspase-7 的活性), 阻断细胞的凋亡过程[6]。血管生成素-1 作为血管内皮细胞的特异性配体, 是胚胎的血管形成中维持血管稳定性和管腔形成的关键因子。研究发现, 血管生成素-1 的作用依赖于 survivin 的表达上调[7], 抑制 survivin 的表达还可抑制 VEGF 诱导的内皮细胞的增殖和三维毛细血管网的形成[8]。越来越多的研究显示, survivin 的表达异常在肿瘤发生和发展中可能有重要作用, 但不同作者在不同的肿瘤研究中所报道的阳性表达率差异较大。本实验检测的乳腺癌组织 74 例中有 48 例有 survivin 蛋白表达, 阳性表达率为 64.9%, 与文献[9] 报道的乳腺癌研究结果基本一致。

增殖细胞核抗原(PCNA)是衡量细胞增殖活性的重要指标。本实验研究发现 survivin 不仅在乳腺癌中有表达, 而且与乳腺癌细胞 PCNA 的表达呈明显正相关。survivin 蛋白表达阳性的乳腺癌细胞 PCNA 的标记指数明显高于 survivin 蛋白表达阴性的乳腺癌细胞 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, 乳腺癌中 survivin 是否通过竞争与 CDK_4/Cyclin D1 和 CDK_2/Cyclin E 结合形成复合体,

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

使得 $p16^{ink4a}$、p21 从相应 CDKs 的复合体中释放出来，使 CDK_4 /CDK_2 激酶活性增强，癌细胞由 G_1→S 期的机制来促进细胞增殖，有待进一步证实。

乳腺癌的腋窝淋巴结转移与否是影响乳腺癌预后的非常重要的因素[10]。本实验研究发现有腋窝淋巴结转移的乳腺癌中 survivin 蛋白阳性表达率为 76.5%，无腋窝淋巴结转移的乳腺癌中 survivin 蛋白阳性表达率为 55.0%，经统计学处理两者差异具有显著的统计学意义，结果提示，survivin 蛋白可能在乳腺癌的腋窝淋巴结转移中起着重要的作用，其作用机制有待进一步深入研究。

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] Chakravarti A, Noll E, Black P M, *et al*. Quantitatively determined survivin expression levels are of prognostic value in human gliomas[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(4): 1063—1068.

[3] Kawasaki H, Altieri D C, Lu C D, *et al*. Inhibition of apoptosis by survivin predicts shorter survival rates in colorectal cancer[J]. Cancer Res, 1998, 58(22): 5071—5074.

[4] 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.

[5] 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.

[6] Shin S, Sung B J, Cho Y S, *et al*. An anti-apoptotic protein human survivin is a direct inhibitor of caspase-3 and -7[J]. Biochemistry, 2001, 40(4): 1117—1123.

[7] Papapetropoulos A, Fulton D, Mahboubi K, *et al*. Angiopoietin-1 inhibits endothelial cell apoptosis *via* the Akt/survivin pathway[J]. J Biol Chem, 2000, 275(13): 9102—9105.

[8] Mesri M, Morales R M, Ackermann E J, *et al*. Suppression of vascular endothelial growth factor-mediated endothelial cell protection by survivin targeting[J]. Am J Pathol, 2001, 158(5): 1757—1765.

[9] Tanaka K, Iwamoto S, Gon G, *et al*. Expression of survivin and its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(1): 127—134.

[10] 邓 军, 柳凤轩, 阎晓初, 等. 112 例乳腺癌组织学类型、分级与预后[J]. 第三军医大学学报, 2002, 24(11): 1361—1363.

（编辑 汪勤俭）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2003)08-0720-02

协和钢板和 JR 型椎间融合器治疗腰椎滑脱早期疗效观察

Effect of DRFS and JR interbody fusion cage for treatment of lumbar spondylolisthesis

刘 筑，熊成安，杨渝勇 （武警重庆总队医院外三科，重庆 400061）

1999 年 5 月至 2001 年 10 月，我院采用协和钢板（DRFS）系统和 JR 型椎间融合器治疗腰椎滑脱症（均伴椎弓根峡部崩裂）18 例，早期疗效满意。现报告如下。

1 临床资料和方法

本组女 10 例，男 8 例，年龄 38～58 岁，平均 52.3 岁，病程 6 个月至 5 年，均表现为下腰痛，16 例伴单侧或双侧根性刺激症状，2 例伴有大小便无力，X 线和 CT 检查均显示双侧椎弓根峡部崩裂，其中 L_4 滑脱Ⅰ° 2 例，Ⅱ° 5 例，L_5 滑脱Ⅰ° 6 例，Ⅱ° 5 例，合并 $L_{4,5}$ 椎间盘突出 4 例。

选用北京人工关节公司生产的钛合金 DRFS 椎弓根螺钉系统和北京京航公司生产的钛合金多孔螺纹状椎间融合器 JR，持续硬膜外麻醉，“C”形臂 X 线机透视，取俯卧位，行正中纵行切口，充分显露融合间隙上下椎板，切除浮动的全（或半）椎板，对有神经刺激症状者行小关节大部分或全切除，达到神经根管彻底减压，按赵定麟[1]提出“∧”嵴顶点作为定位，置放 DRFS 系统，行撑开提拉复位，暂取下根管减压侧 DRFS 钢板，于椎间后外侧，切开椎间盘，与矢状面成 45° 角斜向放入合适椎间撑开器，取尽孔道内椎间盘组织及上下椎体软骨板，攻丝后在植入填满碎骨的融合器前，利用减压后剩余碎骨仔细椎间前方植骨，在与矢状面成 45° 角斜向植入单枚填充自体骨的 JR 型椎间融合器，尾端距椎体后缘 3 mm，重新安装减压侧 DRFS 钢板。

2 结果

全部病例术后恢复正常椎间高度和椎体序列，融合器后缘距椎体后缘及嵌入上下椎体终板均为 3 mm，随访 5～22 月，1 例术后 4 个月内小腿后外麻木，1 例 3 周内鞍区麻木（后均恢复），其余病例腰腿痛症状消失。腰椎正侧位片和站立位过伸过屈 X 线片，见椎体间相对运动消失，椎间植骨已骨性模糊或融合，无 1 例出现复位椎体的再移位、融合器塌陷等并发症，早期疗效满意。

（下转 723 页）

作者简介：刘 筑（1965—），男，贵州省贵阳市人，主治医师，主要从事脊柱外科方面的研究。电话：(023)62511985-24923

收稿日期：2002-02-27；修回日期：2002-12-10

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