

# 脑胶质瘤中 survivin 蛋白表达情况及其与肿瘤恶化程度关系的研究

马庆海 王飞 武文元

**【摘要】 目的** 探讨 survivin 蛋白在脑胶质瘤的表达情况及其与肿瘤恶性程度之间的关系。

**方法** 收集脑胶质瘤患者组织蜡块 90 例,其中 I 级 30 例,II 级 30 例,III 级~IV 级 30 例。另取 10 例因颅脑创伤行内减压的正常脑组织蜡块作为对照。应用免疫组织化学染色方法检测脑胶质瘤组织 survivin 蛋白的表达情况。**结果** 胶质瘤细胞胞浆中有 survivin 蛋白的表达,且随着肿瘤级别的增高,survivin 蛋白的表达增强。其表达阳性率在 I 级组中为 16.67%(6/30),在 II 级组中为 46.67%(14/30),在 III 级~IV 级组中为 86.67%(26/30),差异有统计学意义 (P<0.05)。而在正常脑组织中 survivin 的表达为阴性。**结论** Survivin 在脑胶质瘤的恶变过程中起重要作用,针对 survivin 的靶向治疗有望成为治疗脑胶质瘤的一个新的途径。

**【关键词】** 神经胶质瘤; Survivin 蛋白; 基因表达

**【中图分类号】** R730.264 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-8925(2009)01-0016-03

Study of survivin protein expression in gliomas and its correlation with malignancy of gliomas  
MA Qing-hai, WANG Fei, WU Wen-yuan. Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical College, huhhot 010050, China

**【Abstract】 Objective** To explore the expression of survivin in gliomas and its clinical significance. **Methods** The immunohistochemistry was used to measure protein expression of survivin in 90 cases of glioma with grade I 30cases, grade II 30 cases and grade III-IV 30 cases. We also used ten normal immunohistochemistry slices resulted from decompression after traumatic brain injury as control group. **Results** There are survin protein expressions in glioma cytoplasm and the higher the malignancy is, the expression becomes higher. The positive rate of survivin was 16.67% with glioma grade I (6/30), 46.67% with grade II (14/30), and 86.67 % with grade III-IV (26/30) which had statistical significance. However, in normal cerebral tissue, the expression of survivin was negative. **Conclusion** Survivin expression in gliomas is related to themalignancy of the tumor and it's targeted therapy may become a new management for gliomas.

**【Key words】** Glioma; Survivin protein; Gene expression

脑胶质瘤是颅内常见的肿瘤,其发生、发展及恶性程度是多基因参与的结果。Survivin 蛋白是一种肿瘤特异性的凋亡抑制蛋白,具有抑制细胞凋亡的作用,在某些致癌因素的影响下异常激活,导致肿瘤的发生。新近研究表明 survivin 的表达与多种肿瘤的发生密切相关<sup>[1,2]</sup>。本实验通过免疫组织化学染色的方法检测 survivin 蛋白在脑胶质瘤组织中的表达,并探讨其表达强度与肿瘤恶化程度的关系。

## 材料与方 法

### 一、标本来源

选取自 2005 年 1 月至 2007 年 12 月在内蒙古医学院第一附属医院神经外科行手术治疗并经病理证实的 90 例脑胶质瘤患者组织蜡块,其中男 58 例,女 32 例;年龄 26~75 岁。所有患者术前均未行化疗、放疗和免疫治疗。按照 WHO(2000)标准进行分级,其中 I 级 30 例,II 级 30 例,III 级~IV 级 30 例。另取 10 例因创伤行内减压的正常脑组织蜡块作为对照(均由附属医院病理科提供)。每例标本做 5 μm 厚连续切片备用。

### 二、主要试剂

兔抗人 survivin 多克隆抗体,SP 免疫组化试剂

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2009.01.005

作者单位:010050 呼和浩特,内蒙古医学院第一附属医院神经外科

盒及 DAB 显色试剂盒(均购自福建迈新试剂公司)。

三、免疫组织化学染色

采用免疫组化 SP 法, 具体操作按说明书进行常规技术处理, DAB 显色, 苏木精复染, 常规脱水、透明、封片。每次染色均同步设阴性和阳性对照, 用 PBS 代替一抗作阴性对照, 以已知阳性胃癌标本做阳性对照。

四、结果判断

光镜下分析, 在排除非特异性染色前提下, 以细胞胞浆中出现棕黄色颗粒为阳性细胞。每例随机观察 5 个不重复的高倍视野 (×400), 每个视野计数 100 个细胞, 共计 500 个细胞。将阳性细胞按其数量及染色强度分为 3 级: 弱阳性(+), 即阳性细胞数小于 20%, 染色强度为弱阳性或仅个别细胞呈中至强阳性; 强阳性(+++), 即阳性细胞数为 60% 以上, 染色强度为中至强阳性, 少数细胞可为弱阳性表达; 中度阳性(++), 即阳性细胞介于弱阳性与强阳性间。染色强度与背景无明显差别, 未见明显黄染者为阴性。统计其中阳性染色细胞所占比例。

五、统计学方法

应用 SPSS11.0 软件包进行统计学处理, 对所得数据进行秩和检验,  $P \leq 0.05$  表示差异有统计学意义。

结 果

一、Survivin 阳性染色分布

Survivin 阳性染色主要位于细胞浆中, 为棕黄色颗粒, 偶可见于细胞核。

二、Survivin 蛋白在正常脑组织和人胶质瘤细胞中的表达

正常对照组中 survivin 蛋白表达阴性。胶质瘤患者中阳性表达率为 51.11%(46/90)(图 1)。

三、Survivin 蛋白在不同病理级别的脑胶质瘤细胞中的表达

Survivin 蛋白表达阳性率在 I 级组中为 16.67%(6/30), 在 II 级组中为 46.67%(14/30), 在 III 级 ~IV 级组中为 86.67%(26/30)。Survivin 蛋白表达阳性率随病理级别增高有明显增高的趋势, 在不同病理分级中总体分布不同, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。(表 1, 图 2~4)

表 1 Survivin 蛋白在不同病理级别的脑胶质瘤细胞中的表达

Tab.1 Survivin expression in different pathologically classified glioma tissues

组别	例数	阳性数	阳性率(%)	平均秩次
I 级	30	6	16.67	59.50
II 级	30	14	46.67	47.50
III 级 ~IV 级	30	26	86.67	29.50

$\chi^2=26.735, P=0.000$

讨 论

IAP 家族是近年来发现的一类进化中高度保守的凋亡抑制蛋白, 含有 1~3 个杆状病毒 IAP 重复序列(baculovirus IAP repeat, BIR), 具有不同程度的抗凋亡作用<sup>[3,4]</sup>。Survivin 基因为 Ambrosini 等<sup>[5]</sup>于 1997 年在人类基因组文库中筛选得到的新基因, 定位于染色体 17q25, 全长 15 kb, 其 mRNA 长 1.9 kb, 转录和编码产生一个由 142 个氨基酸残基组成的蛋白质, 相对分子质量为 16 500。与其他 IAP 不同, survivin 仅含有一个 BIR 结构域, 且羧基末端没有环指结构。正常情况下, survivin 在发育中的各种胚胎组织中均有高表达, 组织发育成熟后不表达, 而当组织发生恶变后, 会再次出现 survivin 的高表达, 提示 survivin 与各种组织的正常分化和自身稳定密切相关<sup>[6]</sup>。

研究表明, survivin 具有强大的抗细胞凋亡作用和促有丝分裂作用。Survivin 主要通过以下几种机制

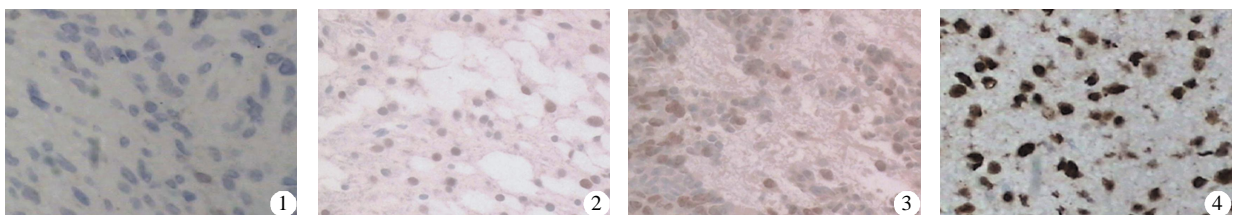


图 1 正常对照组中 survivin 蛋白为阴性表达(×400) 图 2 I 级脑胶质瘤组中 survivin 蛋白弱阳性表达(×400) 图 3 II 级脑胶质瘤组中 survivin 蛋白中度阳性表达(×400) 图 4 III 级 ~IV 级脑胶质瘤组中 survivin 蛋白强阳性表达(×400)

Fig.1 Negative expression of survivin protein in control group(×400) Fig.2 Weak expression of survivin protein in grade I glioma group (×400) Fig.3 Moderate expression of survivin protein in grade II glioma group (×400) Fig.4 Strongly positive expression of survivin protein in grade III ~IV glioma group (×400)

发挥其抗凋亡功能<sup>[7]</sup>:(1)抑制 Fas、Bax、caspase-7 及抗癌药物诱导的细胞凋亡。(2)抑制线粒体细胞色素 C 的释放和 Apaf-1 的激活。(3)Survivin N 端有一个 BIR,survivin 通过 BIR 分子中的氨基酸残基与 caspase-3 和 caspase-7 结合,抑制 caspase 活性,从而阻断下游细胞死亡的共同通路;在 COOH 端有一个 40 个氨基酸组成的  $\alpha$  螺旋结构,通过其与细胞分裂管结合,抑制细胞凋亡。(4)与细胞周期调控因子 CDK4 结合,形成 survivin-CDK4 复合物,使得 p21waf1 从 p21waf1-CDK4 中释放出来,而与 caspase-3 结合,抑制 caspase-3 活性。而激活 XIAP、抑制凋亡诱导因子(AIF)的核转位也可能是 survivin 诱导细胞凋亡的途径之一<sup>[8]</sup>。↙

本研究结果表明,survivin 蛋白在正常脑组织中无表达,在脑胶质瘤中呈阳性表达,并且在不同病理级别中分布不同,脑胶质瘤恶性程度越高,survivin 的表达强度和阳性细胞百分比也越高,差异有统计学意义(P<0.05),提示 survivin 在脑胶质瘤的恶变过程中起重要作用,针对 survivin 的靶向治疗有可能成为治疗脑胶质瘤的一个新的途径。↙

参 考 文 献 ↙

[1] Skoufias DA, Mollinari C, Lacroix FB, et al. Human Survivin is

a kinetochore associated passenger protein [J]. J Cell Biol, 2000, 151(7): 1575-1582. ↙  
 [2] Wu K, Weng Z, Tao Q, et al. Stage-specific expression of breast cancer-specific gene gamma-synuclein [J]. Cancer Epidemiol Biomark Prev, 2003, 12(9): 920-925. ↙  
 [3] Hesselager G, Uhrbom L, Westermark B, et al. Complementary effects of platelet-derived growth factor autocrine stimulation and p53 or lnk4a-Arf deletion in a mouse glioma model[J]. Cancer Res, 2003, 63(15): 4305-4309. ↙  
 [4] Bachoo RM, Maher EA, Ligon KL, et al. Epidermal growth factor receptor and lnk4a-Arf: convergent mechanisms governing terminal differentiation and transformation along the neural stem cell to astrocyte axis[J]. Cancer cell, 2002, 1(3): 269-277. ↙  
 [5] Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, Survivin, expressed in cancer and lymphoma[J]. NatMed, 1997, 3(8): 917-921. ↙  
 [6] Zhao J, Tenev T, Martins LM, et al. The ubiquitin-proteasome pathway regulates survivin degradation in a cell cycle-dependent manner[J]. J Cell Sci, 2000, 113(23): 4363-4371. ↙  
 [7] Shankar SL, Mani S, O'Guin KN, et al. Survivin inhibition induces human neural tumor cell death through caspase-independent and-dependent pathways[J]. J Neurochem, 2001, 79(2): 426-436. ↙  
 [8] Shin S, Sung BJ, Cho YS, et al. An anti-apoptotic protein human Survivin is a direct inhibitor of caspase-3 and-7 [J]. Biochemistry, 2001, 40(4): 1117-1123. ↙

(收稿日期:2008-08-13)↙

(本文编辑:张玲)



· 通知 · ↙

“首届海峡两岸神经外科论坛”暨优秀论文征稿活动通知(第一轮)↙

↙

由广东省医学会、《中华神经医学杂志》编辑部及中国医药大学附设医院神经精神医学中心(台湾)联合主办,广东三九脑科医院承办的“首届海峡两岸神经外科论坛”定于 2009 年 2 月 26~28 日在广州召开。著名学者周良辅教授出任大会主席。大陆、台湾及香港三地的十余位知名学者将在大会上作主题演讲,会议还将遴选部分优秀论文进行学术交流。这将是海峡两岸神经外科专业的一次盛会,是两岸三地学者共同推动大中华神经外科事业发展的标志性学术活动。↙

大会将设 4 个主题:(1)脑血管病最新诊疗进展;(2)脑外伤的治疗与监测;(3)癫痫的外科治疗;(4)神经干细胞的基础研究与临床应用。欢迎广大神经外科工作者积极投稿、参会。↙

来稿请于 2009 年 2 月 5 日前以邮寄或发送邮件方式交大会组委会。↙

联系方式:广州市沙太南路 578 号广东三九脑科医院论坛筹备组(邮编 510510)。电话:020-87736999 转 6612/2642、15914459712(周海)、13580310267(杨凤莲)。传真:020-87633769。网址:www.999brain.com。电子信箱:999nk@163.com。↙

↙

广东省医学会      《中华神经医学杂志》编辑部      中国医药大学附设医院神经精神医学中心      广东三九脑科医院