

# 宫颈癌中 survivin 的表达及临床意义

徐咏莲, 刘少阳, 江大琼

Expression of survivin in Cervical Carcinomas and Its Clinical Significance

XU Yonglian, LIU Shaoyang, JIANG Daqiong

Department of Gynecologic Oncology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, China

**Abstract: Objective** To study the expression of anti-apoptosis gene survivin in cervical carcinoma and its clinical significance. **Methods** Using immunohistochemical method, we examined the expression of survivin and cyclin B1 in 18 normal cervical tissues and 56 cervical carcinomas and analyzed the relationship of the results. **Results** Expression of survivin gene was detected in a significantly greater proportion of cervical carcinoma (69.6%, 39/56) than adjacent normal cervical tissues (16.7%, 3/18) ( $P < 0.01$ ). There is no relationship between survivin gene expression and histological subtype or tumor grade, but there is relationship between survivin gene expression and age, clinical stage, lymph node metastases. The expression of survivin gene correlated with cyclin B1 expression. **Conclusion** The up-regulation of expression of survivin and cyclin B1 might play a synergistic role in the process of carcinogenesis of cervical carcinoma. Survivin and cyclin B1 might be the promotion of the transition of  $G_2/M$  in the aggressive forms of cervical carcinoma. Survivin may be identified as a potential therapeutic target in cervical carcinoma.

**Keywords:** survivin; cyclin B1; Cervix neoplasms; Immunohistochemistry

**摘要:**目的 探讨凋亡抑制基因 survivin 在宫颈癌组织中的表达及临床意义。方法 应用免疫组化方法检测 survivin 和 cyclin B1 蛋白在 56 例宫颈癌和 18 例正常宫颈组织中的表达,并将结果进行了相关分析。结果 69.6% (39/56) 宫颈癌中表达 survivin 基因,而在正常宫颈组织为 16.7% (3/18) ( $P < 0.01$ ); survivin 基因表达与宫颈癌组织细胞类型及分化程度无明显相关关系,但与年龄、临床分期和淋巴结转移有关。宫颈癌组织中 cyclin B1 表达与 survivin 表达显著相关。结论 cyclin B1 和 survivin 在细胞周期中有协同作用,它们的过度表达可能是宫颈癌癌细胞  $G_2/M$  过渡的促进因素。survivin 基因有可能成为宫颈癌基因治疗的靶点。

**关键词:** survivin; cyclin B1; 宫颈癌; 免疫组织化学

中图分类号: R737.33 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2004)03-0145-03

## 0 引言

越来越多的研究表明,肿瘤的发生和发展不仅同肿瘤细胞的增殖和分化异常有关,而且同细胞凋亡基因的变化有关。细胞凋亡是肿瘤的发生机制之一,而且通过逃避凋亡而促进肿瘤细胞的恶性转化及演进。增殖和凋亡之间的失衡可导致克隆的扩增和癌的发生。凋亡抑制蛋白 (Inhibition of Apoptosis Protein, IAP) 是抑制细胞凋亡的重要成分,这一家族的作用远远大于 bcl-2 家族的作用。survivin 是最近新发现的一种凋亡抑制蛋白。有研究表明<sup>[1]</sup>, survivin 能抑制细胞凋亡,促进细胞增殖,参与调节细胞的有丝分裂,并且可能参与血管的形成。本研究着重探讨凋亡抑制蛋白 survivin 在宫颈癌组织中的表达并探讨其临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选择我院 2000 ~ 2002 年间手术切除的宫颈癌标本 56 例,每例连续 4 $\mu$ m 切片,留 1 张行 HE 染色用作组织学分类。56 例宫颈癌患者中鳞癌 47 例,腺癌 9 例,年龄 26 ~ 68 岁,平均 45 岁;45 岁以上者有 27 例,45 岁以下者有 29 例。病理分级:  $G_1$  级 9 例,  $G_2 \sim G_3$  级 47 例。根据 1985 年再次修订后的国际妇产科联盟 (FIGO) 提出的分期标准进行临床分期: Ⅰ期 24 例, Ⅱ期 32 例。淋巴结有转移的有 18 例,无淋巴结转移的有 38 例。另取 18 例正常宫颈组织作为对照。

### 1.2 免疫组织化学方法

survivin 用 SABC 法, cyclin B1 用 s-p 法。实验步骤按试剂盒说明书进行。将已知的乳腺癌切作为阳性对照,用 PBS 代替一抗,作为阴性对照。

### 1.3 结果判定

survivin 和 cyclin B1 均以肿瘤细胞出现明显的

收稿日期: 2003-04-16; 修回日期: 2003-07-23  
作者单位: 430071 武汉大学中南医院妇科

棕黄色颗粒为阳性表达。根据阳性肿瘤细胞占全部肿瘤细胞的比例进一步将阳性结果分为三级:(+)阳性细胞小于 10%,(++)阳性细胞介于 10%~60%之间,(+++ )阳性细胞 >60%;若阳性细胞少,但着色较强相应增加一级,阳性结果由两位以上的观察者观察。

#### 1.4 统计学方法

采用  $\chi^2$  检验和确切概率法。

## 2 结果

### 2.1 宫颈癌和正常宫颈组织 survivin 基因的表达

69.6% (39/56) 宫颈癌中表达 survivin 基因,而在正常宫颈组织为 16.7% (3/18), ( $\chi^2 = 15.98$ ,  $P < 0.01$ )。

### 2.2 survivin 基因的表达与临床病理特征的关系

survivin 基因表达与宫颈癌组织细胞类型及分化程度无明显相关关系。与年龄、淋巴结转移和临床分期有关,79.3% 的 45 岁以下的患者中表达 survivin 基因,而 45 岁以上患者中为 55.6% ( $\chi^2 = 4.62$ ,  $P < 0.05$ );88.9% 的伴有淋巴结转移的患者中表达 survivin 基因,而不伴有淋巴结转移的患者为 60.5% ( $\chi^2 = 4.64$ ,  $P < 0.05$ );81.3% 的早期患者中表达 survivin 基因,而晚期患者中为 54.2% ( $\chi^2 = 4.76$ ,  $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 56 例宫颈癌 survivin 基因表达与患者临床病理特征的相互关系

类别	总例数	例数	survivin 基因阳性表达		
			百分率 (%)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄					
>45 岁	27	15	55.6		
45 岁	29	24	79.3	4.62	<0.05
组织类型					
鳞癌	46	31	67.4		
腺癌	9	7	77.8	0.26	>0.05
腺鳞癌	1	1	1/1		
病理分级					
G <sub>1</sub>	9	5	55.6		
G <sub>2</sub> ~G <sub>3</sub>	47	34	72.3	0.37	>0.05
临床分期					
I	24	13	54.2		
II~IV	32	26	81.3	4.76	<0.05
淋巴结转移					
有	18	16	88.9		
无	38	23	60.5	4.64	<0.05
cyclinB1 表达					
阳性	43	37	86.0		
阴性	13	2	15.4	20.35	<0.01

### 2.3 宫颈癌组织中 survivin 基因表达与 cyclinB1 表达之间的关系

宫颈癌组织中 cyclinB1 表达阳性、阴性者中 survivin 阳性表达率分别为 86.0%、15.4%,两者比较,差异有显著性 ( $\chi^2 = 20.35$ ,  $P < 0.01$ )。宫颈癌组织中 cyclinB1 表达与 survivin 表达显著相关。

## 3 讨论

survivin 是最近新发现的一种凋亡抑制蛋白 (IAP),是迄今发现最强的凋亡抑制因子。survivin 可能是一种癌基因,与肿瘤的发生、发展和预后密切相关。survivin 具有两种功能:抑制细胞凋亡与调节细胞周期。

survivin 只是在胚胎中表达,在成人已分化组织中呈低表达或不表达。最早研究 survivin 在宫颈组织中的表达的是 SaitohY 等<sup>[2]</sup>,他们用 Northern blotting 方法发现在大多数标本中,survivinmRNA 的表达水平在宫颈癌中是正常宫颈组织的 2 倍。本研究用免疫组化的方法发现,宫颈癌组织中有 69.6% 的阳性表达率,而正常宫颈组织中为 16.7%,同时观察到在宫颈癌和正常宫颈组织中均有胞浆、胞核表达,这与 KimHS 等<sup>[3]</sup>和 MichaelF 等<sup>[4]</sup>用免疫组化方法研究所得的结果不一致,可能是由于标本的收集和所用的一抗不同;但“survivin 在宫颈癌组织中表达上调”这个结论是一致的。survivin 在宫颈癌组织中表达上调,提示 survivin 基因可能通过抑制宫颈癌细胞的凋亡,促进细胞增殖,对宫颈癌的发生、发展起重要作用。

survivin 基因的表达具有细胞周期依赖性,而且与 G<sub>2</sub>/M 期的关系尤为密切<sup>[6]</sup>。在已知的 IAP 中,survivin 是唯一与纺锤体微管相关的蛋白。体内实验结果表明<sup>[5]</sup>,survivin 复合体专一的、浓度依赖性的和可饱和的方式结合于聚合微管,并且它与微管聚合和解聚的过程受微管反应动力学的调控。survivin 的细胞凋亡抑制作用与纺锤体微管的结构和形成过程密切相关。G<sub>2</sub>/M 期控制点负责保持遗传的准确性,凋亡的调控也被认为多数发生在 G<sub>2</sub>/M 期控制点,而有丝分裂结构可能是凋亡抑制的一个靶点。cyclinB1 是细胞周期 G<sub>2</sub>/M 限制点的主要调控元件之一,在恶性肿瘤中呈过度表达。cyclinB1 和 survivin 的过度表达可能是 G<sub>2</sub>/M 过渡的促进因素。本实验中宫颈癌组织中 cyclinB1 表达阳性、阴性者中 survivin 阳性表达率分别为 86.0%、15.4%,两者比较,差异有显著性。宫颈癌组织中 survivin 表达与 cyclinB1 表达密切相关,说明 survivin 与细胞周期 G<sub>2</sub>/M 期密切相关。KuttlerF 等<sup>[6]</sup>在淋巴

瘤的研究中也得出一致的结果。survivin 基因有可能成为宫颈癌基因治疗的靶点。

此外, survivin 对肿瘤的转移和微转移有特殊的临床价值。用免疫组化的方法, 在结直肠癌和乳腺癌的转移淋巴结中 survivin 的表达率分别为 77% 和 86%; 而且在 HE 染色没有显示的微转移病变中 survivin 为阳性表达<sup>[1]</sup>。本实验有淋巴结转移的宫颈癌 survivin 的阳性表达率为 88.9%, 而无淋巴结转移的为 60.5%, 这说明 survivin 基因表达预示肿瘤有较高的侵袭性。在对宫颈癌患者临床资料的分析时发现, 患者愈年青, 临床分期愈晚, survivin 基因的表达的阳性率愈高, 但与组织细胞的类型及细胞分化程度无明显关系。survivin 基因在宫颈癌中的表达对宫颈癌的预后可能有一定价值, 这将在以后的临床跟踪实验中得到证实。

综上所述, 我们得出结论: survivin 基因在宫颈癌组织中表达上调, 可能通过抑制宫颈癌细胞的凋亡与调节细胞周期, 促进细胞增殖, 参与了宫颈癌的发生、发展; 但是由于宫颈癌和正常宫颈组织中均有 survivin 的表达, 其在宫颈癌组织中缺乏特异性。cyclinB1 和 survivin 在细胞周期中有协同作用, 它们

的过度表达可能是宫颈癌细胞 G<sub>2</sub>/M 过渡的促进因素。survivin 基因有可能成为宫颈癌转移的指标和基因治疗的新靶点。

#### 参考文献:

- [1] TYamamoto, NTani gwa. TheroleofSurvivinasanewtar getof diagnosisandtreatmentinhumancancer[J]. MedElectronMicroscrope, 2001, 34: 207 - 212.
- [2] Saitoh Y, Yaginuma Y, Ishikawa M. AnalysisofBcl -2, Baxand Survivin genesinuterinecancer[J]. International journalofoncology, 1999, 15 (1): 137-141.
- [3] Kim HS, Shiraki K, Park SH. ExpressionofSurvivin inCINand invasive squamouscellcarcinomaofuterinecervix[J]. Anticancer research, 2002, 22 (2A): 805-808.
- [4] Michael Frost, MBBS, Elke A. Jarboe, et al. Immunohistochemical localizationofSurvivin inbenigncervicalmucosa, cervicaldysplasia, andinvasive squamouscellcarcinoma[J]. AmJ ClinPathol 2002, 117: 738 - 744.
- [5] Shin S, Sun gBJ, Cho YS, et al. Ananti -apoptotic proteinhuman Survivin isadirectinhibitorofcaspase-3and -7[J]. Biochemistry, 2001, 40 (4): 1117-1123.
- [6] Li F, Ambrosini G, Chu EY, et al. Controlofapoptosisandmitotic spindlecheck pointbySurvivin[J]. Nature, 1998, 396 (6): 580-584.

[编辑: 李奇明; 校对: 周永红]