



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.03.013  
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3816.shtml

· 基础研究 ·

# 胰腺癌组织中 survivin 的表达及与预后的关系

丁伟超, 张蓬波, 张秀忠, 张冲, 任泽强

(徐州医学院附属医院 普通外科, 江苏 徐州 221002)

## 摘要

**目的:** 探讨胰腺癌组织中 survivin 的表达及其与患者预后的关系。

**方法:** 用免疫组化法检测 55 例手术切除的原发性胰腺癌组织及癌旁非肿瘤胰腺组织中 survivin 的表达。分析 survivin 表达与患者临床病理因素的关系, 以及与生存期的关系。

**结果:** 胰腺癌组织中 survivin 的高表达阳性率为 65.5% (36/55), 癌旁非肿瘤组织中均低表达; 全组患者 1、3、5 年总生存率分别为 50.9%、30.9%、1.8%; survivin 的表达与患者的性别、年龄、肿瘤部位及肿瘤大小无关 (均  $P>0.05$ ), 而与肿瘤分化程度、有无淋巴结转移及 TNM 分期有关 (均  $P<0.05$ ); COX 比例风险分析显示, survivin 表达以及肿瘤分化程度、有无淋巴结转移均为影响预后的独立危险因素 (均  $P<0.05$ ); 生存分析显示, survivin 高表达组患者的生存率明显低于低表达组 ( $P<0.05$ )。

**结论:** survivin 表达与胰腺癌患者的预后密切相关, survivin 高表达者预后差。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(3):329-332]

## 关键词

胰腺肿瘤; 存活素; 预后

中图分类号: R735.9

## Survivin expression in pancreatic carcinoma and its relation with prognosis

DING Weichao, ZHANG Pengbo, ZHANG Xiuzhong, ZHANG Chong, REN Zeqiang

(Department of General Surgery, the Affiliated Hospital, Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

Corresponding author: REN Zeqiang, Email: RZQ0805@189.cn

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate the survivin expression in pancreatic carcinoma and its relation with prognosis of the patients.

**Methods:** The survivin expression in the primary pancreatic cancer and their adjacent non-tumorous tissues resected from 55 patients were detected by immunohistochemical staining. The relations of survivin expression with the clinicopathologic factors and survival of the patients were analyzed.

**Results:** The high survivin expression rate in the pancreatic cancer tissues was 65.5% (36/55), and all the adjacent non-tumorous pancreatic tissues presented low survivin expression. The 1-, 3- and 5-year overall survival rate for the entire group of patients was 50.9%, 30.9% and 1.8%, respectively. The survivin expression was not related to gender, age, or tumor location and size (all  $P>0.05$ ), while it was significantly associated with degree of differentiation, lymph node metastasis and TNM stages (all  $P<0.05$ ). Cox proportional hazards regression analysis identified that survivin expression along with degree of differentiation and lymph node metastasis were independent risk factors affecting prognosis of the patients (all  $P<0.05$ ). Survival analysis demonstrated that

收稿日期: 2014-01-20; 修订日期: 2014-02-21。

作者简介: 丁伟超, 徐州医学院附属医院硕士研究生, 主要从事肝胆胰外科方面的研究。

通信作者: 任泽强, Email: RZQ0805@189.cn

the survival rate in group of patients with high survivin expression was significantly lower than that in group of patients with low survivin expression ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** The survivin expression is closely related to the prognosis of the pancreatic cancer patients, and those with high survivin face a poor prognosis. [Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(3):329-332]

## KEYWORDS

Pancreatic Neoplasms; Survivin; Prognosis

**CLC number:** R735.9

胰腺癌是一种恶性程度非常高的消化系肿瘤，survivin 在其发生、发展、侵袭及转移中发挥重要作用<sup>[1-4]</sup>。本研究应用免疫组织化学 SP 法对胰腺癌组织进行 survivin 检测，旨在探讨胰腺癌组织中 survivin 的表达与胰腺癌的发生、发展及预后的关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

收集徐州医学院附属医院 2006 年 9 月—2010 年 12 月行根治性手术切除的胰腺导管腺癌标本 55 例，所有患者均获随访，随访日期截止至 2013 年 12 月，随访方式为电话、书信随访或 / 和门诊复查。其中，男 32 例，女 23 例；年龄 43~85 岁，平均年龄 ( $61.76 \pm 9.97$ ) 岁。所有患者均经病理诊断为原发性胰腺导管腺癌，且术前均未行放疗、化疗及免疫治疗等。根据分化程度，高、中、低分化腺癌分别为 7、34、14 例；根据 TNM 分期，I、II、IV 期分别为 25、28、2 例。选取距离肿瘤边缘 2 cm 以上的组织作为癌旁非肿瘤标本。

### 1.2 免疫组化检测

采用 SP 法，具体步骤按照说明书。survivin 抗体工作浓度为 1:100，4℃ 过夜。兔抗人 survivin 单克隆抗体、链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶

(SP) 试剂盒、浓缩型 3, 3'-二氨基联苯胺 (DAB) 显色剂均购于北京中杉金桥生物技术有限公司。细胞质和 (或) 细胞膜染成棕黄色为阳性。每张切片任选 5 个 400 倍光镜视野观察，阳性细胞率  $\leq 10\%$  为低表达， $>10\%$  为高表达。

### 1.3 统计学处理

应用 SPSS 16.0 进行统计分析，定性资料采用  $\chi^2$  检验，定量资料统计描述以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。累计生存时间及累计生存率计算采用 Kaplan-Meier 法，生存检验采用 Log-rank 检验，单因素与多因素生存分析采用 Cox 比例风险模型 (单因素分析中  $P < 0.05$  的变量纳入多因素分析)。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 survivin 表达分析

55 例胰腺癌组织 (图 1A-B) 中 36 例有 survivin 高表达，阳性率 65.5%；癌旁非肿瘤组织 (图 1C) 中 survivin 均低表达。患者在的性别、年龄、肿瘤部位及肿瘤大小之间，survivin 表达差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )；但在肿瘤分化程度、有无淋巴结转移及 TNM 分期之间，survivin 表达差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ) (表 1)。

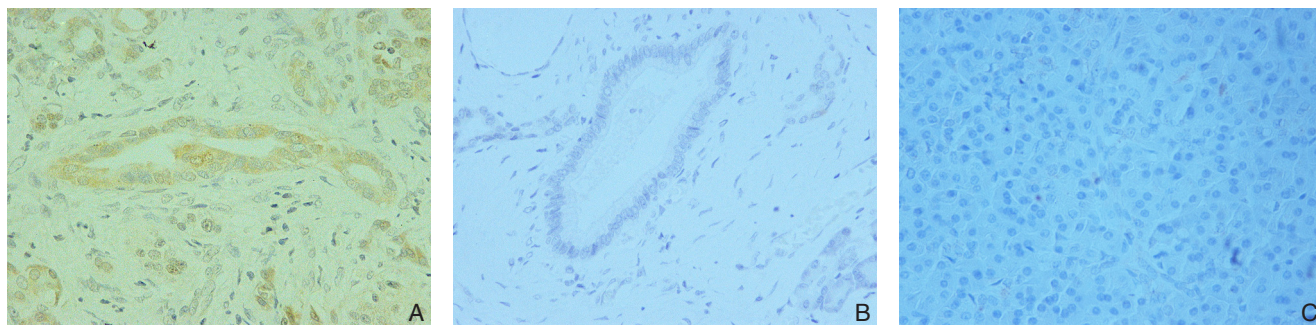


图 1 免疫组化检测 survivin 的表达 ( $\times 400$ ) A: 胰腺癌组织中 survivin 高表达; B: 胰腺癌组织中 survivin 低表达; C: 癌旁非肿瘤组织中 survivin 低表达

**Figure 1 Immunohistochemical staining for survivin expression ( $\times 400$ )** A: High survivin expression in pancreatic cancer tissue; B: Low survivin expression in pancreatic cancer tissue; C: Low survivin expression in adjacent non-tumorous pancreatic tissue

表1 survivin 的表达与临床病理指标的关系

Table 1 Relations of survivin expression with the clinicopathologic parameters

因素	n	高表达 (n=36)	低表达 (n=19)	高表达阳 性率(%)	$\chi^2$	P
性别						
男	32	23	9	71.88	1.395	0.238
女	23	13	10	56.52		
年龄(岁)						
<60	25	15	10	60.00	0.603	0.437
≥60	30	21	9	70.00		
肿瘤部位						
胰头部	37	25	12	67.57	0.223	0.637
胰体尾部	18	11	7	61.11		
肿瘤大小(cm)						
<4.0	24	16	8	66.67	0.028	0.868
≥4.0	31	20	11	64.52		
分化程度						
高分化	7	2	5	28.57	6.897	0.032
中分化	34	22	12	64.71		
低分化	14	12	2	85.71		
TNM 分期						
I 期	25	12	13	48.00	7.238	0.027
II 期	28	23	5	82.14		
IV 期	2	1	1	50.00		
淋巴结转移						
有	20	18	2	90.00	8.374	0.004
无	35	18	17	51.43		

## 2.2 临床预后分析

全组患者 1、3、5 年总生存率(OS)分别为 50.9%、30.9%、1.8%。单因素 COX 比例风险分析显示,肿瘤分化程度、有无淋巴结转移及 survivin 表达影响胰腺癌患者临床预后(均  $P < 0.05$ );多因素 COX 比例风险分析显示,肿瘤分化程度、有无淋巴结转移及 survivin 表达是影响预后的独立危险因素(均  $P < 0.05$ )(表 2)。生存分析显示, survivin 高表达组患者预后明显差于低表达组( $P < 0.05$ )(图 2)。

表2 COX 比例风险分析

Table 2 Cox proportional hazards regression analysis

因素	单因素分析			多因素分析		
	95% CI	HR	P	95% CI	HR	P
性别	0.284~1.195	0.582	0.140	—	—	—
年龄	0.785~3.262	1.600	0.196	—	—	—
肿瘤部位	0.234~1.129	0.514	0.097	—	—	—
肿瘤大小	0.339~1.428	0.695	0.323	—	—	—
TNM 分期	0.943~3.101	1.710	0.078	—	—	—
分化程度	1.103~3.672	2.012	0.023	1.062~3.226	1.851	0.030
淋巴结转移	1.166~6.826	2.822	0.021	1.346~6.023	2.847	0.006
survivin 表达	1.121~5.727	2.534	0.025	1.074~5.660	2.465	0.033

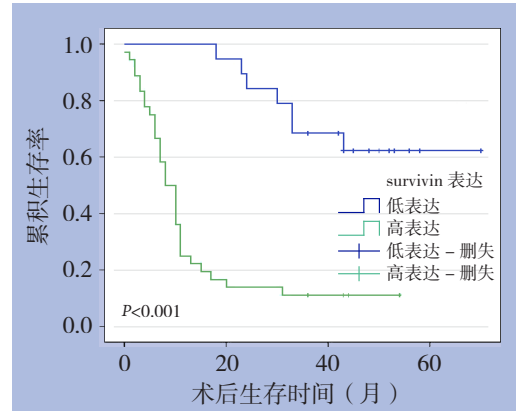


图2 survivin 高表达患者与低表达患者生存曲线比较

Figure 2 Comparison of the survival curves between patients with high survivin expression and low survivin expression

## 3 讨论

胰腺癌的发生发展是一个多阶段的复杂过程<sup>[5]</sup>,其中细胞凋亡与之有密切关系<sup>[6]</sup>。survivin 是现今已鉴定的 8 个 IAPs 家族成员中分子量(16.5 kD)最小的成员,是目前已发现的最强凋亡抑制因子<sup>[7-9]</sup>。survivin 可能主要通过以下途径抑制细胞凋亡:(1)直接抑制凋亡终末效应酶 caspase-3、caspase-7 的活性,使 caspase-3 不能有效水解微管结构蛋白,以维持纺锤体的完整性,使细胞有丝分裂能顺利进行<sup>[10-11]</sup>;(2)与周期蛋白激酶 CDK2、CDK4 相互作用,阻断凋亡信号转导通路<sup>[12]</sup>。

文献<sup>[13-14]</sup>报道, survivin 蛋白几乎在所有人类肿瘤中高表达,而在正常终末分化的成年细胞或组织中不表达或低表达。本研究显示, survivin 在胰腺癌组织中的高表达阳性率显著高于其癌旁组织,且其表达程度与肿瘤分化程度、有无淋巴结转移及 TNM 分期有关,肿瘤分化程度越低, survivin 表达越高,无淋巴结转移组显著低于有转移组,与既往文献<sup>[15-17]</sup>报道一致。胰腺癌组织中 survivin 的高表达,癌旁非肿瘤组织中的不表达或低表达,提示 survivin 在胰腺癌的发生中发挥了重要作用。胰腺癌组织中 survivin 表达与肿瘤分化程度、有无淋巴结转移及 TNM 分期有关,提示 survivin 在胰腺癌的发展过程中也发挥重要作用, survivin 高表达的胰腺癌组织可能具有更强的侵袭性。

研究<sup>[18]</sup>发现, survivin 的高表达与恶性肿瘤的不良预后密切相关,其中包括膀胱癌<sup>[19]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[20-21]</sup>、乳腺癌<sup>[22]</sup>等。虽然也有文献<sup>[1, 14]</sup>

证实,胰腺癌 survivin 低表达组的生存期明显长于高表达组,但其详细报道较少见。本研究不仅通过生存分析显示 survivin 高表达组患者预后明显差于 survivin 低表达组,亦通过 COX 比例风险分析显示 survivin 表达是影响预后的独立危险因素。综上所述, survivin 与胰腺癌的发生、发展及预后密切相关,可作为判断胰腺癌及其预后的指标之一,有助于指导胰腺癌术后患者的综合治疗及随访,延长患者生存期。

### 参考文献

- [1] Xie H, Jiang W, Xiao SY, et al. High expression of survivin is prognostic of shorter survival but not predictive of adjuvant gemcitabine benefit in patients with resected pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Histochem Cytochem*, 2013, 61(2):148-155.
- [2] Lopes RB, Gangeswaran R, McNeish IA, et al. Expression of the IAP protein family is dysregulated in pancreatic cancer cells and is important for resistance to chemotherapy[J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(11):2344-2352.
- [3] Jhala N, Jhala D, Vickers SM, et al. Biomarkers in Diagnosis of pancreatic carcinoma in fine-needle aspirates[J]. *Am J Clin Pathol*, 2006, 126(4):572-579.
- [4] 王宇令, 刘源, 张建勋, 等. Survivin 在胰腺癌中的表达及其与胰腺癌增殖活性的关系 [J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14(11):817-819.
- [5] Záruba P, Ryska M. Surgical treatment of pancreatic carcinoma[J]. *Rozhl Chir*, 2012, 91(12):702-709.
- [6] 易小平, 江春, 宰红艳, 等. 慢病毒载体介导 RNAi 靶向抑制胰腺癌细胞 survivin 表达并诱导细胞凋亡的实验研究 [J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(03): 227-233.
- [7] 徐冬, 许利剑. 凋亡抑制基因 Survivin 在胰腺癌中的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2013, 26(3):319-322.
- [8] 吴江, 王中秋, 朱虹. survivin 与胰腺癌的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2009, 22(3):306-310.
- [9] Yang J, Ouyang J, Ouyang L, et al. Inhibition of cell proliferation and increase of chemosensitivity by simultaneous knockdown of XIAP and survivin in pancreatic carcinoma cells[J]. *Oncol Res*, 2013, 21(1):43-50.
- [10] 宰红艳, 江春, 易小平, 等. shRNA 稳定抑制 XIAP 和 survivin 表达对胰腺癌细胞生物学特性的影响 [J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(3): 304-311.
- [11] Xu JH, Wang AX, Huang HZ, et al. Survivin shRNA induces caspase-3-dependent apoptosis and enhances cisplatin sensitivity in squamous cell carcinoma of the tongue[J]. *Oncol Res*, 2010, 18(8):377-385.
- [12] 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.
- [13] 孙建建, 李胜棉, 赵松, 等. Survivin 和 Caspase-3 在胰腺癌组织中的表达及与预后的关系 [J]. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(1):62-67.
- [14] Kami K, Doi R, Koizumi M, et al. Survivin expression is a prognostic marker in pancreatic cancer patients[J]. *Surgery*, 2004, 136 (2):443-448.
- [15] 孙国贵, 王雅棣, 胡万宁. survivin 在胰腺癌的表达及与临床关系的 Meta 分析 [J]. *中国综合临床*, 2012, 28(4):435-439.
- [16] Liu BB, Wang WH. Survivin and pancreatic cancer[J]. *World J Clin Oncol*, 2011, 2(3):164-168.
- [17] 倪金良, 陈晓星, 张国新, 等. 胰腺癌组织 Survivin 的表达与细胞凋亡、增殖的关系 [J]. *世界华人消化杂志*, 2008, 16(13):1425-1429.
- [18] Kapoor S. Beyond pancreatic carcinoma: The close relationship between survivin levels and prognosis in systemic malignancies[J]. *World J Clin Oncol*, 2012, 3(5):80-81.
- [19] Srivastava AK, Singh PK, Srivastava K, et al. Diagnostic role of survivin in urinary bladder cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(1):81-85.
- [20] Chen P, Zhu J, Liu DY, et al. Over-expression of survivin and VEGF in small-cell lung cancer may predict the poorer prognosis[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(1):775.
- [21] Hu S, Qu Y, Xu X, et al. Nuclear survivin and its relationship to DNA damage repair genes in non-small cell lung cancer investigated using tissue array[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74161.
- [22] Deng XH, Song HY, Zhou YF, et al. Effects of quercetin on the proliferation of breast cancer cells and expression of survivin in vitro[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(5):1155-1158.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 丁伟超, 张蓬波, 张秀忠, 等. 胰腺癌组织中 survivin 的表达及与预后的关系 [J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(3):329-332. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.03.013  
 Cite this article as: DING WC, ZHANG PB, ZHANG XZ, et al. Survivin expression in pancreatic carcinoma and its relation with prognosis [J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(3):329-332. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.03.013