



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.024
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract4081.shtml

· 简要论著 ·

凋亡抑制蛋白因子 Livin 在结肠癌中表达的研究

蒋晖

(江苏省无锡市第四人民医院 普通外科, 江苏 无锡 214011)

摘要

目的: 探讨凋亡抑制蛋白因子 Livin 在结肠癌组织中的表达及其与结肠癌发生发展的各临床病理因素之间的关系。

方法: 收集 2008 年 10 月—2012 年 4 月经手术切除且病理证实的 95 例结肠癌患者临床资料, 记录患者性别、年龄、分化程度、浸润程度、淋巴结转移情况及 TNM 分期等各项临床相关资料。应用免疫组化方法检测 Livin 在 95 例结肠癌患者肠组织中的表达情况。

结果: Livin 在结肠癌中表达阳性率 46.32% (44/95), 明显高于对照组的 12.82% (5/39); Livin 基因表达与患者性别、年龄、肿瘤病灶大小、是否有远处转移均无关 ($P>0.05$); 与是否有淋巴结转移、TNM 分期、分化程度及浸润深度有关 ($P<0.05$)。

结论: 检测 Livin 在结肠癌组织中的表达对结肠癌的临床诊断、病情评估、治疗及预后可提供重要指导。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(10):1426-1428]

关键词

结肠肿瘤 / 病理学; Livin; 免疫组织化学

中图分类号: R735.3

结肠癌是指结肠黏膜上皮在环境或遗传等多种致癌因素作用下发生的恶性病变, 是人类最常见

的恶性肿瘤之一, 以 40~50 岁年龄组发病率最高, 全球每年新发病例约 800 万人, 占有恶性肿瘤的 10%~15%^[1]。近年来, 随着医疗水平的提高, 结肠癌的早期诊断率和治愈率均有了明显的提高。但在很多情况下, 早期结肠癌及其分型仍较难明确, 须依靠临床、影像和病理多种手段的结合明确诊断。特异性肿瘤标志物的检测也日益成为一种

收稿日期: 2013-12-24; 修订日期: 2014-08-10。

作者简介: 蒋晖, 江苏省无锡市第四人民医院副主任医师, 主要从事普通外科方面的研究。

通信作者: 蒋晖, Email: 17899866@qq.com

Transfus, 2011, 27(1):18-25.

- [2] 左文革, 李瑜元, 聂玉强, 等. Survivin 基因及其主要剪接变构体 mRNA 在大肠癌组织中的表达 [J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(7):852-856.
- [3] 黄少军, 陶建蜀, 程正江. Survivin 及其剪接变体 Δ Ex3 在胃肠道肿瘤患者外周血中的表达 [J]. 广东医学, 2011, 32(7):859-862.
- [4] Church DN, Talbot DC. Survivin in solid tumors: rationale for development of inhibitors[J]. Curr Oncol Rep, 2012, 14(2):120-128.
- [5] 杨黎, 姬少绯, 朱振宇, 等. 肝细胞癌中 Survivin mRNA 和 Survivin- Δ Ex3 mRNA 的表达及临床意义 [J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(12):1147-1150.
- [6] 张超, 冯其柱, 姚磊, 等. GRIM-19 在肝细胞癌和肝硬化中的表达 [J]. 安徽医科大学学报, 2011, 46(8):747-749.
- [7] Guo LD, Chen XJ, Hu YH, et al. Curcumin inhibits proliferation and induces apoptosis of human colorectal cancer cells by activating the mitochondria apoptotic pathway[J]. Phytother Res, 2013, 27(3):422-430.
- [8] 张海元, 熊维, 任松森. 肝细胞癌中 Runx3 基因表达状态分析及预后评估价值的研究 [J]. 长江大学学报 (自科版) 医学卷,

2010, 7(3):15-17.

- [9] 潘庆春, 余永胜, 汤正好, 等. 慢性丙型肝炎患者血清 IL-21 水平检测及临床意义 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(2):190-194.
- [10] 唐余燕, 陈小华, 余永胜. 分子伴侣 Tapasin 在介导特异性细胞毒性 T 淋巴细胞反应中的作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(2):212-216.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 张恩, 程冲, 霍斌亮, 等. 胃肠道肿瘤患者外周血 Survivin- Δ EX3 mRNA 的表达变化及其意义 [J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(10):1423-1426. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.023

Cite this article as: ZHANG E, CHENG C, HUO BL, et al. Survivin- Δ EX3 mRNA expression levels in peripheral blood of gastrointestinal tumor patients [J]. Chin J Gen Surg, 2014, 23(10):1423-1426. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.023

不可忽视的诊断手段^[2-3]。本研究主要通过检测我院胃肠外科住院行手术治疗的结肠癌患者结肠癌组织中凋亡抑制蛋白因子(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs) Livin 的表达,探讨 Livin 在结肠癌组织中的表达对结肠癌的临床诊断、病情评估、治疗及预后的影响。

1 材料与方 法

1.1 一般资料

2008年10月—2012年4月在我院胃肠外科住院经手术确诊为结肠癌的患者95例。所有患者术前均未行放化疗,均在我院接受结肠癌根治性切除术或姑息切除术,其中男56例,女41例;年龄29~72岁,平均(50.17±8.13)岁。结肠癌TNM分期采用AJCC标准(2002),组织分型采用Lauren分型,结果显示病理类型:高分化癌、中分化癌42例,低分化癌53例;出现淋巴结转移者52例,未出现转移43例;TNM分期:I~II者44例,III~IV者51例。

另设对照组:选取慢性结肠炎等非肿瘤患者的结肠切除标本39例,切除部位为伴有炎症的结肠组织。

1.2 方法

患者手术中切除的结肠癌标本95例及对照组结肠切除标本39例制成蜡块,所有标本均采用10%中性福尔马林固定。浓缩 Livin 多克隆抗体购自广州达安基因生物技术公司。检测方法采用免疫组化EliVision法,即用型EliVision试剂盒及DAB显色剂购自北京中杉金桥生物技术公司。

1.3 判断标准

参照陈金华等^[4-5]的研究,采用半定量的方法,在高倍显微镜下进行分析,在排除非特异性染色前提下,以黄色、棕黄色、棕褐色为阳性。记分方法:(1)按切片中细胞染色的深浅评分,0分无着色;1分呈浅黄色;2分呈棕黄色;3分呈棕褐色。(2)按切片中的阳性细胞比例评分,每例随机观察5个视野,每个视野100个细胞,计数500个细胞中染色阳性的细胞数,0分显色细胞数≤5%;1分显色细胞数占5%~25%;2分显色细胞数>25%~50%;3分显色细胞数>50%~75%;4分显色细胞数>75%~100%。每例标本染色积分=A×B,若乘积≤1为阴性,>1为阳性。

1.4 Livin 表达与结肠癌相关因素的关系

参照以往研究资料,我们选择结肠癌患者的性别、年龄、浸润深度、肿瘤大小、TNM分期、分化

程度、淋巴结转移及远处转移等与临床相关的因素,将 Livin 在个因素之间的表达情况进行统计学分析。

1.5 统计学处理

采用SPSS 14.0统计学软件进行统计处理,所有数据均用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,针对不同的统计学资料,运用不同的统计学方法,对于计数资料,使用 χ^2 检验,对于计量资料,采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Livin 在结肠癌组织及正常胃组织中的表达

39例正常结肠组织中5例阳性,阳性率12.82%;95例结肠癌组织中44例阳性,阳性率46.32%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=23.68$, $P < 0.01$)。

2.2 Livin 与结肠癌患者临床病理特征的关系

将95例患者的各项临床相关资料行统计学分析,结果显示:Livin基因表达与性别、年龄、肿瘤病灶大小、是否有远处转移均无关($P > 0.05$);与有无淋巴结转移、TNM分期、分化程度及浸润深度有关,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

表1 Livin 基因表达与临床病理特征的关系

临床资料	n	Livin 表达		阳性率 (%)	χ^2	P
		(-)	(+)			
性别						
男	59	32	27	45.76	0.379	0.772
女	36	19	17	47.22		
年龄(岁)						
< 60	41	23	18	43.90	0.693	0.541
≥ 60	54	28	26	48.15		
肿瘤大小(直径)						
< 3 cm	46	27	19	41.30	1.317	0.134
≥ 3 cm	49	24	25	51.02		
淋巴结转移						
无	43	28	15	34.88	2.153	0.047
有	52	23	29	53.85		
TNM分期						
I~II	44	30	14	31.82	3.231	0.023
III~IV	51	20	31	60.78		
分化程度						
高中分化	42	32	10	23.81	7.692	0.009
低分化	53	19	34	64.15		
浸润深度						
未达浆膜层	33	25	8	24.24	3.017	0.031
超过浆膜层	62	26	36	58.06		
远处转移						
有	34	19	15	44.12	0.395	0.751
无	61	32	29	47.54		

3 讨 论

结肠癌是最常见的消化系统肿瘤之一,近年来在我国发病率有增高的趋势。结肠癌发病与遗传、结肠腺瘤、息肉病、慢性炎症性病变、少纤维、高脂肪饮食习惯等有重要关系。目前其病死率仅次于肺癌和肝癌,占我国恶性肿瘤第 3 位^[6]。

IAPs 是继 Bcl-2 家族蛋白之后发现的又一个抑制细胞凋亡的家族蛋白,最早发现于杆状病毒,它能抑制由病毒感染而诱导的细胞凋亡,具有结合和抑制半胱天冬酶(caspase)、调节细胞周期和调控死亡受体介导信号传导等多生物学活性^[7]。研究^[8]显示,其在细胞的凋亡和肿瘤的发生发展过程中有重要影响。

Livin 是 2000 年发现的 IAPs 的新成员,特异性地表达于人的胚胎组织及人体实体瘤细胞和组织中,目前 Livin 因发现晚和作用强而成为了研究的热点^[9-10]。汪志兵等^[11]用 RT-PCR 方法检测了 45 例结肠癌组织中 Livin 的表达情况,结果 45 例结肠癌中 22 例呈阳性表达,阳性率 48.8%,且证实了 Livin 的表达与肿瘤的分化程度及淋巴结转移有关。

但也有研究得出相反的结论,张旭宏等^[12]应用免疫组织化学方法检测 Livin 和 Survivin 的表达情况,结果显示 Livin 和 Survivin 在大肠癌中表达阳性率明显高于对照组中的表达。Livin 的表达与组织分化、临床 Duckes 分期、淋巴结及远隔脏器转移与否无明显相关性,在淋巴结中的表达可能有重要意义。提示 Livin 可成为大肠癌预后的重要参考指标和判断切缘是否阳性的指标。

为了进一步明确 Livin 在结肠癌中的表达情况,本研究检测了 95 例胃腺癌组织中 Livin 的表达情况,结果发现结肠癌组织中的阳性率为 46.32% (44/95),阳性率远高于正常对照组。Livin 的表达与患者性别、年龄、肿瘤病灶大小、是否有远处转移均无关 ($P>0.05$),而与是否有淋巴结转移、TNM 分期、分化程度及浸润深度有关 ($P<0.05$)。尤其是与结肠癌的分化程度强有关,两组间具有统计学差异 ($P<0.01$)。本实验的研究结果提示 Livin 基因在结肠癌患者组织中的过度表达,可能加速了结肠癌的发生、浸润和转移。检测 Livin 在结肠癌组织中的表达对结肠癌的临床诊断、分型、治疗及预后提供了重要指导。

结肠癌患者情况各异,根据患者的情况而设计的综合治疗方案,具有量体裁衣的优点,最大化

的适应患者的情况,是肿瘤综合治疗的发展方向。抑制 Livin 的表达,诱导肿瘤细胞发生凋亡,是目前肿瘤凋亡治疗的一个较有希望的研究方向^[13-14]。虽然这些方法目前还仅仅停留在实验阶段,而且大多是体外实验,还有待进一步的临床实验来证实,但随着对 Livin 的进一步研究,一定能为结肠癌的治疗提供一种创新途径。

参考文献

- [1] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 上海:上海医科大学出版社, 1993:529-530.
- [2] 阮晶,黄汉荣. 凋亡抑制因子 Livin 的研究进展[J]. 广东医学院学报, 2008, 26(1):68-71.
- [3] 靳峰,赵洪洋,郭守刚,等. Livin 在人脑胶质瘤中的表达及生物学意义[J]. 中国神经外科疾病研究杂志, 2006, 5(5):418-421.
- [4] 陈金华,石麒麟. 凋亡抑制蛋白 Livin 在胃癌中的表达及意义[J]. 浙江创伤外科, 2010, 15(1):10-11.
- [5] 王同杉,游思洪,葛红梅,等. 凋亡抑制蛋白 livin 在人胃癌中的表达以及和 survivin 表达的关系[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2006, 26(1):39-43.
- [6] 江陈,常家聪. 大肠癌的治疗方法研究进展[J]. 安徽医药, 2012, 16(2):247-249.
- [7] 孙建国,廖荣霞,陈正堂,等. 一种新的凋亡抑制蛋白 Livin 在非小细胞肺癌组织中的表达[J]. 重庆医学, 2004, 33(7):982-984.
- [8] 刘英明,张理宾. Livin 基因在食管癌中的表达及意义[J]. 山东医药, 2007, 47(36):66-67.
- [9] Xiang Y, Yao H, Wang S, et al. Prognostic value of Survivin and Livin in nasopharyngeal carcinoma[J]. Laryngoscope, 2006, 116(1):126-130.
- [10] 侯毅鞠,李艳,袁忠海,等. 凋亡抑制蛋白 Livin 在胃癌及癌旁组织中的表达[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(12):1196-1200.
- [11] 汪志兵,张振玉,罗新华,等. livin 基因在胃癌中的表达研究[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(4):595-597.
- [12] 张旭宏,张贞玲,杨笑泉. 凋亡抑制因子 Livin 和 Survivin 在大肠癌组织中的表达和意义[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(9):1571-1574.
- [13] 崔东旭,魏晰麟,刘宝林,等. 肝癌组织中 Livin 蛋白的表达及其与临床病理特征的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2008, 17(7):711-713.
- [14] 朱立君,崔东旭,刘宝林,等. 肝外胆管癌中 Livin 的表达及其与临床病理特征的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2010, 19(2):195-197.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 蒋晖. 凋亡抑制蛋白因子 Livin 在结肠癌中表达的研究[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(10):1426-1428. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.024

Cite this article as: JIANG H. Expression of the apoptosis inhibitor protein livin in colon carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2014, 23(10):1426-1428. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.024