

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 5 月 15 日 第 11 卷 第 5 期

(Volume 11 Number 5)



5/2003

ISSN 1009-3079

名誉总编辑
潘伯荣
总编辑
马连生



World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 1.445. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

目次

2003 年 5 月 15 日 第 11 卷 第 5 期 (总第 109 期)

述 评	497 刮吸解剖法在肝门胆管癌手术切除中的应用 彭淑牖,刘颖斌 499 我国小肠疾病的研究现状 智发朝 502 2003 年度国家自然科学基金医学和生物学项目指南概述 崔慧斐,江学良,马连生
食 管 癌	508 食管上皮癌变过程中环氧化酶-2 表达上调 齐凤英,张林西,韩彩丽,左连富,林培中,郭建文 512 腺病毒介导的 p27kip1 对食管癌裸鼠模型抑制的作用 张卫国,吴清明,童强,于皆平 517 腺病毒介导的 cox-2 反义 RNA 对食管癌细胞株 DNA 和蛋白质合成的影响 李胜保,吴清明,王强,王小虎,谢国建
胃 癌	522 胃癌 SMAD4/DPC4 杂合性丢失的研究 朱亚青,尹浩然,朱正纲,刘炳亚,张奕,陈雪华,于颖彦,林言箴 526 胃癌增生凋亡与调节基因的表达 潘传敬,刘宽宇 531 慢性萎缩性胃炎胃泌素、生长抑素、表皮生长因子、血管活性肠肽的测定及临床意义 郭昱,郭霞,姚希贤
大 肠 癌	535 CD/5-FC 系统对结肠癌细胞的杀伤作用 黎成金,马庆久,赖大年,鲁建国,王小军,王青,潘伯荣,武永忠,李金茂 540 大肠腺癌组织 Survivin 蛋白的表达意义 肖军,邓长生,朱尤庆
幽门螺杆菌	544 胃癌细胞系幽门螺杆菌感染对金属蛋白酶表达的影响 李新华,张桂英,罗非君,徐美华,李乾 547 表达幽门螺杆菌热休克蛋白 60 克隆的构建 白杨,黄文,林焕健,王继德,陈烨,张兆山,周殿元,张亚历 551 幽门螺杆菌感染者胃黏膜中内质网分子伴侣 Grp94 的表达 王孟春,方文刚,顾金歌,李岩 554 幽门螺杆菌 CagA 蛋白与胃癌组织中 Bcl-2、p53 蛋白表达的关系 杜雅菊,赵晶,赵瑞波,李宝杰 558 根除 <i>H. pylori</i> 后应用灭 <i>Hp</i> 煎剂对慢性胃炎病变的影响 王娜,姚希贤,张琳,白文元,冯丽英 562 <i>Hp</i> 对慢性萎缩性胃炎内皮素及一氧化氮水平影响的实验与临床研究 郭昱,郭霞,姚希贤
基 础 研 究	565 大蒜素对大鼠溃疡性结肠炎淋巴细胞凋亡及其调控蛋白的影响 徐细明,于皆平,何小飞,李军华,郑敏,於亮亮 569 泻剂结肠大鼠结肠中的 μ 、 κ 阿片受体变化 刘宝华,莫平,张胜本 571 香砂平胃散对小鼠胃排空的影响 王学清,王秀杰,李岩 575 术香冲剂对小鼠胃肠动力的影响 李岩,王学清,张卫卫,王江玥 578 EGF 对小肠缺血再灌注后磷酸化 p44/42 MAPK 表达的影响 李平,邢峰,付小兵,杨银辉,郭宝琛
焦 点 论 坛	583 吻合方法对防止胰肠吻合口漏的重要性 彭淑牖,刘颖斌 584 胰十二指肠切除术的适应证 许斌,刘颖斌,王建伟,曹利平,彭淑牖 587 胰十二指肠切除术的主要并发症及诊断与治疗 邓贵龙,李海军,刘颖斌,牟一平,彭淑牖 589 胰十二指肠切除术后胰漏的发生机制 王建伟,许斌,蔡秀军,李海军,刘颖斌,彭淑牖 591 胰肠吻合方法的演进 白明东,刘颖斌,李海军,彭淑牖 593 彭氏捆绑式胰肠吻合术的临床应用 陈晓鹏,刘颖斌,李海军,许斌,王建伟,李江涛,王新保,吴育连 595 彭氏型捆绑式胰肠吻合术 史留斌,方河清,刘颖斌,李海军,王建伟,许斌 596 捆绑式胰肠吻合术防止胰漏的机制 刘颖斌,彭淑牖
文 献 综 述	598 人工肝生物反应器研究进展 向德栋,王英杰,王宇明 601 肝纤维化治疗的新热点-TIMPs 谢玉梅,聂青和 606 p63 基因研究进展 司少艳,张建中 610 老年期消化系疾病的诊疗特点 宋于刚

文献综述	613 胆道系统运动调节及功能性胆道运动异常的诊治 陈仕珠 619 肠黏膜屏障研究进展 武金宝,王继德,张亚历 624 线粒体 DNA 与消化性肿瘤关系的研究进展 韩琤波,李凡,辛彦 628 热休克蛋白在胃溃疡中的表达及意义 向廷秀,王丕龙 632 内镜技术在消化系疾病诊疗中的应用 韩英 635 幽门螺杆菌的研究进展 徐智民,张万岱,周殿元 640 肠镜检查在早期大肠癌诊断中的重要作用 张亚历,周殿元 643 超声内镜检查在胃肠疾病中的临床应用 郭文 646 老年期消化道出血的鉴别诊断与治疗措施 宋卫生,杨希山 649 老年期消化性溃疡临床用药的合理选择 白岚 651 肥大细胞与功能性胃肠疾病 彭丽华,杨云生 654 肝门胆管癌的超声影像学诊断 王彬,陈路增,赵建勋,孙占祺 656 Budd-Chiari 综合征的分型及诊断 许伟华,朱菊人 658 部分脾栓塞术国内应用现状 朱晓玲
研究快报	663 FAK 在大肠癌中的表达及其临床意义 杨红军,丁彦青 665 大黄对大鼠结肠动力及肠神经系统的影响 董卫东,张胜本,刘宝华,张连阳,黄显凯,高峰 668 胃癌患者血清 TNF- α 的水平及意义 陈剑群,许统俭,安侠,王营,陈玉林
临床经验	670 前列腺素 E ₁ 对急性胰腺炎二十碳烯酸异常代谢调节的临床研究 李庭赞,孙丹莉,孙士其 671 肝硬化腹水并发肝肾综合征及低渗性脑病与限钠治疗关系的研究 刘建军,智红,吴晓英,李楠 673 金属夹联合内镜注射治疗胃肠道出血 王孟春,李立,常桂艳,孙思予,孙素云 675 内镜诊疗实现无痛苦操作的临床评价 游旭东,陈玲玲,郑晓蕾,王鹏,吴永伟,孔晓丽,许元印 677 经皮经肝胆囊引流治疗急性胆囊炎和重症胆管炎的价值 张国梁,朱春兰,任旭 679 进展期胰腺癌 299 例 王成锋,赵平,李文波,宋德余 681 食管、贲门癌染色体异常分析及意义 武珊珊,刘吉福,王明荣 684 空回肠出血 27 例 石力,田伏洲,李旭,周庆贤,赵碧,薛刚 686 食管鳞癌免疫组化彩色图像定量分析 韩永,徐燕杰,李宁,布和,宋晶莹,赵敏
病例报告	662 大肠 3 原癌 1 例 姚红兵,吴爱国,朱卉娟
封面故事	605 浙江大学医学院附属第二医院外科

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
 陈可冀 题写版权刊名
 (月刊)
 创刊 1993-01-15
 改刊 1998-01-25
 出版 2003-05-15
 原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀	张金哲
黄象谦	张学庸
黄志强	赵东海
黎介寿	周殿元
刘耕陶	社长总编辑 马连生
裘法祖	中文编辑 潘伯荣
汤钊猷	王瑾晖
王宝恩	英文编辑 张建中
危北海	排版 李少华
吴孟超	校对 李天华
吴咸中	

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
 030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
 E-mail: wcjd@wjgnet.com
 出版 世界胃肠病学杂志社
 100023, 北京市 2345 信箱
 E-mail: wcjd@wjgnet.com
 http://www.wjgnet.com
 电话 (010)85381892
 传真 (010)85381893
 印刷 北京科信印刷厂
 发行 国内 北京报刊发行局
 国外 中国国际图书贸易总公司
 (100044, 北京 399 信箱)
 订购 全国各地邮电局
 邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
 (100023, 北京市 2345 信箱)
 电话: (010)85381892
 传真: (010)85381893
 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外
 检索系统收录
 美国《化学文摘(CA)》
 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
 俄罗斯《文摘杂志()》
 中国科技论文统计与分析
 中国学术期刊文摘
 中国中医药信息资源网
 中国生物医学文献光盘数据库
 《中文科技资料目录(医药卫生)》
 中国生物医学期刊目次数据库
 中国医学文摘外科学分册(英文版)
 中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明
 本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079
 CN 14-1260/R

邮发代号 82-262
 国外代号 M 4481

国内定价
 每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证
 1401004000050

COMMENTARY

Application of scraping and suctioning dissection in surgical remove of cholangiocarcinoma in porta hepatis

Peng SY, Liu YB 497

Current status of intestinal diseases in China

Zhi FC 499

Introduction to application directory of National Natural Science Foundation of China (Medicine and Biology, 2003)

Cui HW, Jiang XL, Ma LS 502

ESOPHAGEAL CANCER

Up-regulation of cyclooxygenase-2 in carcinogenesis of esophageal epithelia

Qi FY, Zhang LX, Han CL, Zuo LF, Lin PZ, Guo JW 508

Inhibitory effect of p27kip1 mediated by adenovirus on model of esophageal carcinoma in nude mice

Zhang WG, Wu QM, Tong Q, Yu JP 512

Effects of adenovirus-mediated human cox-2 antisense RNA on synthesis of DNA and proteins in esophageal carcinoma cell line

Li SB, Wu QM, Wang Q, Wang XH, Xie GJ 517

GASTRIC CANCER

Loss of heterozygosity of SMAD4/DPC4 in gastric carcinoma

Zhu YQ, Yin HR, Zhu ZG, Liu BY, Zhang Y, Chen XH, Yu YY, Lin YZ 522

Proliferation/apoptosis and expression of P53 and Bcl-2 in gastric carcinoma

Pan CJ, Liu KY 526

Changes of gastrointestinal hormones in chronic atrophic gastritis and their clinical significance

Guo Y, Guo X, Yao XX 531

LARGE INTESTINAL CANCER

Killing effect of CD/5-FC system on human colon cancer cell lines SW 480 and LoVo

Li CJ, Ma QJ, Lai DN, Lu JG, Wang XJ, Wang Q, Pan BR, Wu YZ, Li JM 535

Expression of survivin protein in colorectal adenocarcinoma

Xiao J, Deng CS, Zhu YQ 540

H.pylori

Influence of expression of matrix metalloproteinase induced by *H. pylori* infection in gastric cancer cell line

Li XH, Zhang GY, Luo FJ, Xu MH, Li Q 544

Construction of clone expressing adhesin Hsp60 of *Helicobacter pylori*

Bai Y, Huang W, Lin HJ, Wang JD, Chen Y, Zhang ZS, Zhou DY, Zhang YL 547

Expression of glucose-regulation protein 94 in gastric mucosa infected

with *Helicobacter pylori*

Wang MC, Fang WG, Gu JG, Li Y 551

Relationship between expression of Bcl-2 and p53 protein and CagA⁺ *Helicobacter pylori* in gastric cancer

Du YJ, Zhao J, Zhao RB, Li BJ 554

Histologic changes after *H.pylori* eradication with Killing *Hp* decoction for chronic gastritis

Wang N, Yao XX, Zhang L, Bai WY, Feng LY 558

Changes of nitricoxide and endothelin in *Helicobacter pylori* associated chronic atrophic gastritis before and after eradication: an experimental and clinical study

Guo Y, Guo X, Yao XX 562

BASIC RESEARCH

Effects of allitridi on lymphocyte apoptosis and its regulatory gene expression in rat ulcerative colitis

Xu XM, Yu JP, He XF, Li JH, Zheng M, Yu LL 565

Changes of mu and kappa opioid receptors in cathartic colon of rats

Liu BH, Mo P, Zhang SB 569

Effect of Xiangsha Pingweisan on gastric emptying motility in mice

Wang XQ, Wang XJ, Li Y 571

Effect of Zhuxiang powder on gastric and intestinal motility in mice

Li Y, Wang XQ, Zhang WW, Wang JY 575

Effects of EGF on expression of phosphorylated p44/42 MAPK in rat small intestine after ischemia-reperfusion injury

Li P, Xin F, Fu XB, Yang YH, Guo BC 578

FOCUSED FORUM

The significance of pancreaticojejunostomy method on prevention of pancreatic leakage

Peng SY, Liu YB 583

Diagnosis and treatment of principal complications of pancreaticojejunostomy

Deng GL, Li HJ, Liu YB, Mou YP, Peng SY 587

Mechanisms of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy

Wang JW, Xu bin, Cai XJ, Li HJ, Liu YB, Peng SY 589

The development of pancreaticojejunostomy methods

Bai MD, Peng CH, Liu YB, Peng SY, Li HJ 591

The clinic application of Peng's binding pancreaticojejunostomy

Cheng XP, Wu YL, Liu YB, Peng SY, Li HJ 593

Type Peng's binding pancreaticojejunostomy

Shi LB, Fang HQ, Liu YB, Li HJ, Wang JW, Xu B 595

Mechanisms of binding pancreaticojejunostomy to prevent pancreatic leakage

Liu YB, Peng SY 596

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi \$

World Chinese Journal of Digestology
Monthly \$ \$

Founded on 15th January, 1993

Renamed on 25th January, 1998

Publication date 15th May, 2003

Honorary-Editor-in-Chief

Bo-Rong Pan

President and Editor-in-Chief

Lian-Sheng Ma

ISSN 1009-3079 **CN** 14-1260/R

Edited by Editorial Board of World Chinese Journal of Digestology
P.O.Box 2345, Beijing 100023, China

Published by The WJG Press

77, Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Overseas Distributor China International Book Trading Corporation
P.O.Box 399, Beijing 100044, China **Code No.** M4481

Mail-Order Circulation Section, The WJG Press

P.O.Box 2345, Beijing 100023, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

Email: wcjd @ wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

Copyright © 2003 by The WJG Press

Indexed/

Abstracted by

Chemical Abstracts

EMBASE/

Excerpta Medica

Abstract Journal

大肠腺癌组织 Survivin 蛋白的表达意义

肖 军,邓长生,朱尤庆

肖军,邓长生,朱尤庆,武汉大学中南医院消化内科 湖北省武汉市 430071
肖军,男,1973-09-15生,汉族,1995年湖北医科大学毕业,现为武汉大学中南医院消化内科硕士研究生。

项目负责人:邓长生,430071,湖北省武汉市东湖路39号,武汉大学中南医院消化内科。 xiaojun101010100@sina.com

电话:027-87317915

收稿日期:2002-08-10 接受日期:2002-08-29

Expression of survivin protein in colorectal adenocarcinoma

Jun Xiao, Chang-Sheng Deng, You-Qing Zhu

Jun Xiao, Chang-Sheng Deng, You-Qing Zhu, Digestive Department, Zhongnan Hospital of Wuhan University, 39 Dong-hu Road, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Correspondence to: Prof. Chang-Sheng Deng, Digestive Department, Zhongnan Hospital of Wuhan University, 39 Donghu Road, Wuhan 430071, Hubei Province, China. xiaojun101010100@sina.com

Received: 2002-08-10 Accepted: 2002-08-29

Abstract

AIM: To investigate the expression of survivin and its relationship with proliferation and apoptosis in colorectal adenoma and adenocarcinoma.

METHODS: Using terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) and immunohistochemistry S-P method, the authors examined the expression of survivin, Ki-67 and apoptotic cell in situ in 60 cases of colorectal adenocarcinoma, 35 adenoma and 20 normal colonic mucosa.

RESULTS: Survivin expression was observed in 36 of 60 (60.0 %) cases of colorectal adenocarcinoma and in 6 of 35 (17.1 %) cases of adenoma. In contrast, normal colonic mucosa did not express survivin. Overexpression of survivin was related to the differentiation grade of colorectal adenocarcinoma, however there was no correlation with Dukes's stage of lymph node metastasis. Ki-67 labeling index (LI) was higher in colorectal adenocarcinoma than that in adenoma ($39.1 \pm 10.4\%$ versus $22.3 \pm 6.2\%$, $P < 0.01$). The apoptosis index (AI) of colorectal adenocarcinoma and adenoma was significantly higher than that of normal tissues ($P < 0.01$). More apoptotic cells were noticed in well and moderate differentiated adenocarcinoma than those in poorly differentiated adenocarcinoma ($P < 0.05$). Survivin positive adenoma and adenocarcinoma had significantly lower values for AI than survivin negative tumors ($P < 0.01$), and the Ki-67 LI in survivin positive adenoma and adenocarcinoma were higher than that in survivin negative tumors ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Up-regulation of survivin expression in adenocarcinoma suggests that survivin may play an important role in human colorectal tumorigenesis through the inhibition of apoptosis and acceleration of proliferative activity. Survivin

may be a new prognostic implication in colorectal adenocarcinoma and serve as a widely applicable target for anticancer gene therapy.

Xiao J, Deng CS, Zhu YQ. Expression of survivin protein in colorectal adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(5):540-543

摘要

目的:检测凋亡抑制蛋白 Survivin 在大肠腺瘤、腺癌组织中的表达,观察其与细胞增生、凋亡的关系,探讨 Survivin 基因表达在大肠癌发生、发展过程中的作用。

方法:应用 DNA 缺口末端标记技术和免疫组织化学 S-P 法,原位观察 20 例正常大肠黏膜组织、35 例大肠腺瘤和 60 例大肠腺癌组织中的凋亡细胞和 Survivin、Ki-67 蛋白阳性表达。

结果:Survivin 蛋白在正常大肠黏膜组织中不表达,在大肠腺癌和腺瘤中阳性表达率分别为 60.0 % 和 17.1 %,二者比较差异有显著性($P < 0.01$)。Survivin 蛋白表达与大肠腺癌分化程度呈负相关,与 Dukes' 分期和淋巴结转移无明显相关。大肠腺癌 Ki-67 标记指数(labeling index, LI)为 $39.1 \pm 10.4\%$,较腺瘤 $22.3 \pm 6.2\%$ 显著增高($P < 0.01$)。大肠腺癌 Survivin 阳性组 Ki-67 LI $25.1 \pm 7.6\%$ 与 Survivin 阴性组 $19.7 \pm 5.8\%$ 比较差异有显著性($P < 0.01$)。大肠腺瘤和腺癌细胞凋亡指数(AI)显著高于正常大肠黏膜($P < 0.01$)。高分化癌凋亡指数显著高于低分化癌($P < 0.05$)。大肠腺癌 Survivin 阳性组凋亡指数 $0.85 \pm 0.52\%$ 与 Survivin 阴性组 $1.25 \pm 0.58\%$ 比较差异有显著性($P < 0.01$)。

结论:Survivin 基因在大肠腺癌组织中表达上调,通过促进肿瘤细胞增生和抑制凋亡参与大肠癌的发生、发展过程。检测大肠组织 Survivin 蛋白表达,对预测癌变及判断预后具有重要意义。Survivin 基因为肿瘤的基因治疗提供一理想靶点。

肖军,邓长生,朱尤庆. 大肠腺癌组织 Survivin 蛋白的表达意义. 世界华人消化杂志 2003;11(5):540-543

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/540.htm>

0 引言

大肠癌是世界上高发恶性肿瘤之一,在我国为 4-6 位^[1,2]。细胞凋亡调节紊乱是大肠癌的重要机制之一^[3-13]。Survivin 是新近发现的凋亡抑制蛋白(inhibition apoptosis protein, IAP),在正常成熟组织中不表达,在人类各

种肿瘤组织广泛表达^[14-20], 其独特的结构和生物学功能在肿瘤分子生物学研究中日益受到重视. 本研究通过检测 Survivin 蛋白在大肠腺瘤和腺癌中的表达, 观察其与细胞增生、凋亡的关系, 探讨 Survivin 基因表达在大肠癌发生、发展过程中的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 大肠腺癌 60 例、大肠腺瘤 35 例和正常大肠黏膜 20 例均取自武汉大学中南医院、湖北省肿瘤医院 1999-2001 年经病理证实的手术切除标本和活检组织, 40 g/L 甲醛固定, 石蜡包埋 4 μ m 连续切片, HE 染色复诊. 所有标本均选自术前未经放、化疗且无坏死的组织. 60 例大肠腺癌中, 按癌组织分化程度分为高分化 11 例, 中分化 23 例, 低分化 26 例, 男 34 例, 女 26 例, 年龄 26-75 岁, 平均 52.6 岁. Dukes' A 期 10 例, B 期 32 例, C 期 18 例. 35 例大肠腺瘤中, 男 17 例, 女 13 例, 年龄 21-70 岁, 平均 49.5 岁, 其中管状腺瘤 21 例, 绒毛状腺瘤 6 例, 管状绒毛状腺瘤 8 例. 按不典型增生程度分为轻度不典型增生 13 例, 中度不典型增生 16 例, 重度不典型增生 6 例. Survivin 兔抗人多克隆抗体(RB-1629)为美国 Neomarkers 公司产品(购自晶美公司), Ki-67 鼠抗人单克隆抗体(即用型)、S-P 试剂盒均购自福州迈新公司, TUNEL 试剂盒购自德国宝灵曼公司.

1.2 方法 组织切片常规脱蜡至水, 微波抗原修复, S-P 法操作, DAB 显色, 苏木精复染. Survivin 工作浓度为 1 : 1 000. 将已知的大肠癌切片作阳性对照, 用磷酸盐缓冲溶液(PBS)代替一抗作阴性对照. 采用 DNA 末端标记方法检测组织中凋亡的细胞, 染色方法按原位凋亡细胞检测试剂盒说明书进行, 以已知大肠癌阳性片作阳性对照, 以 PBS 代替 TDT 工作液作阴性对照. 凋亡细胞的判断根据细胞核呈棕黄色染色并在形态学上符合凋亡细胞特征, 在高倍镜($\times 400$)下计数 1 000 个细胞中的阳性细胞, 以百分数表示, 计数结果作为凋亡指数(apoptosis index, AI). Ki-67 抗原以细胞核出现浅至深棕黄色颗粒作为阳性, 在高倍镜($\times 400$)视野中计数 1 000 个细胞中阳性细胞的百分比作为 Ki-67 标记指数(Ki-67 labeling index). Survivin 阳性判定参考

Kawasaki et al^[21]报道的方法: 计数 5 个高倍视野, 将平均阳性细胞数分为 5 类. 0 < 5%; 1, 5-25%; 2, 25-50%; 3, 50-75%; 4 > 75%. 根据染色程度将阳性信号分为 3 类. 染色强度弱, 1+; 中等染色强度, 2+; 染色强度高, 3+. 染色强度 \times 阳性细胞百分数为每个病例染色的综合记分, 综合计分 < 1 为表达阴性, 反之判定为阳性.

统计学处理 所取数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用方差分析或 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性.

2 结果

2.1 Survivin, Ki-67 表达和细胞凋亡 Survivin 蛋白阳性反应物主要位于细胞质中, 为棕黄色颗粒(图 1), 正常大肠黏膜组织中未见 Survivin 蛋白表达(图 2). 大肠腺癌、腺瘤中 Survivin 蛋白阳性表达率分别为 60.0%(36/60), 17.1%(6/35), 二者比较差异有显著性($P < 0.01$). Ki-67 阳性反应产物主要位于细胞核内, 呈浅至深黄色颗粒(图 3), 正常大肠黏膜基底层细胞有 Ki-67 的表达, 大肠腺癌 Ki-67 标记指数 $39.1 \pm 10.4\%$, 显著高于腺瘤 $22.3 \pm 6.2\%$, 具有较高的增生活性($P < 0.05$). 凋亡阳性细胞在组织中为单个散在或小簇状分布, 核物质呈棕黄色, 大肠正常黏膜凋亡阳性细胞数量很少, 多位于表层上皮中, 腺瘤和腺癌组织检测到较多的凋亡的细胞(图 4), 大肠腺癌、腺瘤凋亡指数分别为 $0.75 \pm 0.44\%$ 、 $1.64 \pm 1.15\%$, 二者比较差异有显著性($P < 0.01$).

2.2 Survivin 表达与大肠腺癌临床病理的关系 Survivin 蛋白表达与大肠腺癌组织分化程度相关, 低分化组的 Survivin 蛋白阳性表达率(19/26, 73.1%)显著高于中分化组(12/23, 52.2%)和高分化组(5/11, 45.5%, $P < 0.05$), 而与大肠腺癌 Dukes' 分期(50.0%, 65.6%, 55.6%)和淋巴结转移(64.0% vs 57.1%)无明显相关($P > 0.05$).

2.3 Survivin 表达与凋亡指数, Ki-67 标记指数的相关性 比较大肠腺癌、腺瘤 Survivin 阳性表达组与阴性组中凋亡指数、Ki-67 标记指数, 发现凋亡指数阳性组低于阴性组($P < 0.01$), Ki-67 标记指数阳性组高于阴性组($P < 0.01$, 见表 1).

表 1 大肠腺瘤和腺癌中 Survivin 蛋白表达与凋亡指数、Ki-67 标记指数关系($\bar{x} \pm s$)

诊断	n	凋亡指数				Ki-67 标记指数			
		阳性(%)	n	阴性(%)	n	阳性(%)	n	阴性(%)	n
大肠腺癌	6	1.15 ± 0.47	29	1.78 ± 1.12^a	6	25.1 ± 7.6	29	19.7 ± 5.8^a	6
大肠腺瘤	36	0.85 ± 0.52	24	1.25 ± 0.58^a	36	47.5 ± 11.3	24	34.4 ± 8.5^a	36

^a $P < 0.01$, vs 阳性.

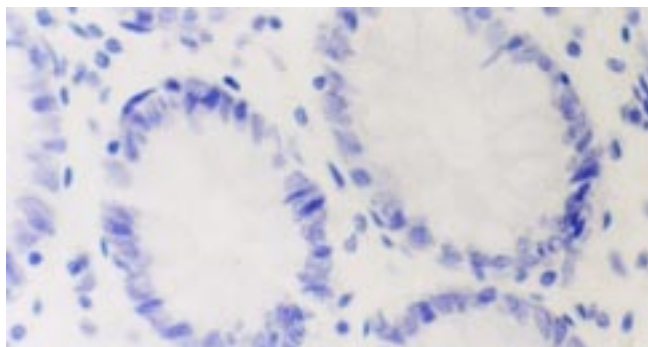


图1 Survivin 在正常大肠黏膜组织表达 S-P 法 $\times 400$.

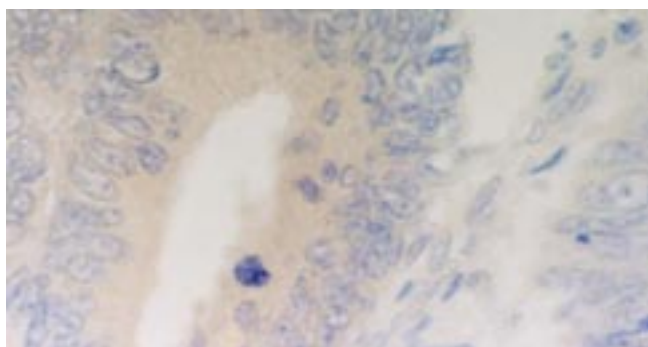


图2 Survivin 在 腺癌组织表达 S-P 法 $\times 400$

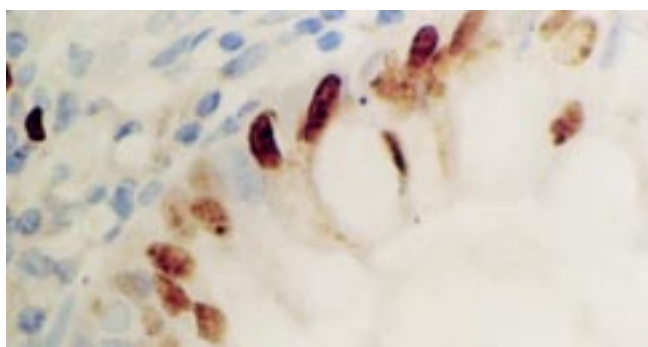


图3 Ki-67 在 腺癌组织表达 S-P 法 $\times 400$

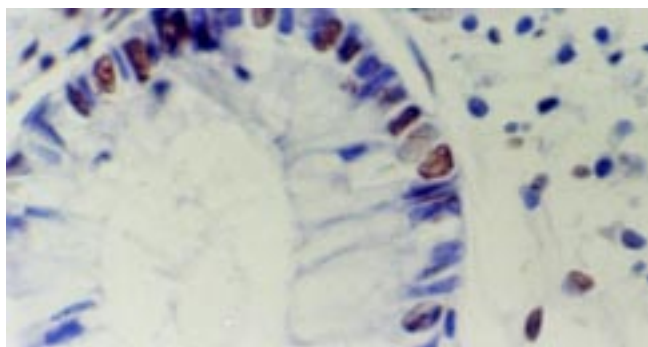


图4 高分化腺癌组织中凋亡细胞 TUNEL 法 $\times 400$

3 讨论

调节细胞凋亡的基因参与了肿瘤的发生发展过程, 主要与三个基因家族即 bcl-2 家族、Caspase 家族和 IAP 家族关系密切^[22,23]. Survivin 是 IAP 家族的新成员, 结构独特, 仅含有一个杆状病毒凋亡抑制蛋白重复序列 (BIR) 分子, 作用于各种凋亡通路末端效应分子, 是迄

今发现的最强的凋亡抑制因子之一. 实验研究证实, Survivin 能抑制 Fas, Caspase, Bax 及某些化疗药物诱导的凋亡^[24-26]. 我们运用免疫组化方法显示 Survivin 蛋白在正常大肠黏膜中不表达, 在腺瘤、腺癌组织中总表达率分别为 17.1 % 和 60.0 %, 提示 Survivin 蛋白过度表达是大肠肿瘤发生的早期事件, 且具有促进腺瘤向腺癌转化作用, 与 Kawasaki et al^[27]报道结果一致. Survivin 作为广泛的肿瘤抗原, 在抗肿瘤免疫治疗中有广阔前景^[28,29]. Ki-67 是非组蛋白成分的 DNA 结合蛋白, 其表达程度可以反映细胞的增殖活性. 我们发现在大肠腺癌中 Ki-67 标记指数高于腺瘤, Survivin 阳性组高于阴性组, 而凋亡指数阴性组高于阳性组 ($P < 0.01$), 进一步表明 Survivin 基因主要经过调控细胞凋亡和增生, 参与大肠癌的发生和发展. 基础实验表明凋亡调控多数发生在 G2/M 期, Survivin-RNA 在 G2/M 细胞表达上调 40 倍^[30]. Survivin 在细胞分裂过程中与细胞分裂微管结合控制其稳定性和有丝分裂纺锤体的聚集^[31]. 因此, 肿瘤组织可能通过对 Survivin 过量表达上调他们在有丝分裂中抗凋亡作用, 保持肿瘤的增生和生长. Survivin 基因有望成为治疗大肠癌一个较为理想的潜在靶点.

本研究显示 Survivin 蛋白在大肠腺癌高、中、低分化组中的表达率分别为 45.5 %, 52.2 % 和 73.1 %, 3 组间差异有显著性 ($P < 0.05$), 提示 Survivin 蛋白的表达在一定程度上反映了腺癌的恶性程度, 可以作为预后不良参数指标. Rodel et al^[32]报道直肠癌高 Survivin 表达的患者 5 a 生存率明显低于低 Survivin 表达者 (18 % vs 77 %), 肿瘤转移前者是后者的 4 倍 (78 % vs 18 %), 认为 Survivin 阳性表达是直肠癌转移的高危因素. 亦有文献报道 Survivin 检测能预测 期结肠癌的发生, 因而我们认为检测 Survivin 对预测肿瘤的发生, 发展和预后提供了一新的指标. 我们还发现尽管 Survivin 在大肠腺癌中有过表达, 但与 Dukes' 分期和淋巴结转移无明显关系, 与国内学者在肺癌、子宫宫颈癌等研究结果一致^[33,34]. 这提示在大肠癌进展过程中还受其他癌基因的调控, 是多基因参与, 多因素共同作用的结果^[35,36], Survivin 基因与其他癌基因关系有待进一步研究.

4 参考文献

- 1 Zhang ZS, Zhang YL. Progress in research of colorectal cancer in China. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:489-494
- 2 Li SR. Early diagnosis of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:780-782
- 3 Liu LN. Cell apoptosis and colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:422-423
- 4 Song JD, Gao F, Jiang LY, Zhao X, Chen YH, Wang YQ. Molecular mechanism of cell apoptosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002; 10:429-431
- 5 Huang PL, Zhu SN, Lu SL, Dai SZ, Jin YL. Inhibitor of fatty acid synthase induced apoptosis in human colonic cancer cells. *World J Gastroenterol* 2000;6:295-297
- 6 Peng ZH, Xing TH, Qiu GQ, Tang HM. Relationship between Fas/FasL expression and apoptosis of colon adenocarcinoma cell lines. *World J Gastroenterol* 2001;7:88-92
- 7 Zhang GY, Yuan WJ, He CM. Study of inhibit the proliferation and induce apoptosis of human colon adenocarcinoma cell line

- HCT116. *World J Gastroenterol* 2000;6:85
- 8 Hu JY, Wang S, Zhu JG, Zhou GH, Sun QB. Expression of B7 costimulation molecules by colorectal cancer cells reduces tumorigenicity and induces anti-tumor immunity. *World J Gastroenterol* 1999;9:147-151
- 9 Qian WF, Huang ZH, Chi DB. Herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir system combined with 5-FU for the treatment of experimental colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:190-193
- 10 Huang ZH, Qian WF, Chi DB, Jiang ZS. Apoptosis in human colorectal cancer LoVo cells induced by HSVtk/GCV system in vitro. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:194-197
- 11 Lu XP, Li BJ, Chen SL, Lu B, Jiang NY. Effect of chemotherapy or targeting chemotherapy on apoptosis of colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:332-334
- 12 Wang LS, Pan LJ, Chen CL, Li MS, Shun Y, Zhang YL, Zhou DY. Effect of Bifidobacterium on proliferation and apoptosis of experimental large bowel carcinoma in situ. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:429-431
- 13 Yu LL, Yu JP, Ran ZX, Yu HG. Relationship between nuclear factor-kappa B, apoptosis and proliferation in colorectal neoplasia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:309-312
- 14 Ikeguchi M, Ueta T, Yamane Y, Hirooka Y, Kaibara N. Inducible nitric oxide synthase and survivin messenger RNA expression in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2002;8:3131-3136
- 15 Ikeguchi M, Kaibara N. Survivin messenger RNA expression is a good prognostic biomarker for oesophageal carcinoma. *Br J Cancer* 2002;87:883-887
- 16 Nasu S, Yagihashi A, Izawa A, Saito K, Asanuma K, Nakamura M, Kobayashi D, Okazaki M, Watanabe N. Survivin mRNA expression in patients with breast cancer. *Anticancer Res* 2002;22:1839-1843
- 17 Sui L, Dong Y, Ohno M, Watanabe Y, Sugimoto K, Tokuda M. Survivin expression and its correlation with cell proliferation and prognosis in epithelial ovarian tumors. *Int J Oncol* 2002;21:315-320
- 18 Das A, Tan WL, Teo J, Smith DR. Expression of survivin in primary glioblastomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:302-306
- 19 Ikeguchi M, Ueda T, Sakatani T, Hirooka Y, Kaibara N. Expression of survivin messenger RNA correlates with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Diagn Mol Pathol* 2002;11:33-40
- 20 Yu J, Leung WK, Ebert MP, Ng EK, Go MY, Wang HB, Chung SC, Malfertheiner P, Sung JJ. Increased expression of survivin in gastric cancer patients and in first degree relatives. *Br J Cancer* 2002;87:91-97
- 21 Kawasaki H, Altieri DC, Lu CD, Toyoda M, Tenjo T, Tanigawa N. Inhibition of apoptosis by survivin predicts shorter survival rates in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5071-5074
- 22 Altieri DC. The molecular basis and potential role of survivin in cancer diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001;7:542-547
- 23 Conway EM, Pollefeyt S, Steiner-Mosonyi M, Luo W, Devriese A, Lupu F, Bono F, Leducq N, Dol F, Schaeffer P, Collen D, Herbert JM. Deficiency of survivin in transgenic mice exacerbates Fas-induced apoptosis via mitochondrial pathways. *Gastroenterology* 2002;123:619-631
- 24 Azuhata T, Scott D, Takamizawa S, Wen J, Davidoff A, Fukuzawa M, Sandler A. The inhibitor of apoptosis protein survivin is associated with high-risk behavior of neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2001;36:1785-1791
- 25 Lin M, Meng X, Cai Z, Ye X. Expression and clinical significance of anti-apoptosis gene, survivin, in acute leukemia. *Zhonghua Xue Yexue Zazhi* 2002;23:251-253
- 26 Ikeguchi M, Liu J, Kaibara N. Expression of survivin mRNA and protein in gastric cancer cell line (MKN-45) during cisplatin treatment. *Apoptosis* 2002;7:23-29
- 27 Kawasaki H, Toyoda M, Shinohara H, Okuda J, Watanabe I, Yamamoto T, Tanaka K, Tenjo T, Tanigawa N. Expression of survivin correlates with apoptosis, proliferation, and angiogenesis during human colorectal tumorigenesis. *Cancer* 2001;91:2026-2032
- 28 Andersen MH, Thor SP. Survivin-a universal tumor antigen. *Histol Histopathol* 2002;17:669-675
- 29 Andersen MH, Pedersen LO, Capeller B, Brocker EB, Becker JC, Thor Straten P. Spontaneous cytotoxic T-cell responses against survivin-derived MHC class I-restricted T-cell epitopes in situ as well as ex vivo in cancer patients. *Cancer Res* 2001;61:5964-5968
- 30 Li F, Ambrosini G, Chu EY, Plescia J, Tognin S, Marchisio PC, Altieri DC. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin. *Nature* 1998;396:580-584
- 31 Giodini A, Kallio MJ, Wall NR, Gorbisky GJ, Tognin S, Marchisio PC, Symons M, Altieri DC. Regulation of microtubule stability and mitotic progression by survivin. *Cancer Res* 2002;62:2462-2467
- 32 Rodel F, Hoffmann J, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, Weiss C, Gunther K, Schick C, Sauer R, Rodel C. High survivin expression is associated with reduced apoptosis in rectal cancer and may predict disease-free survival after preoperative radiochemotherapy and surgical resection. *Strahlenther Onkol* 2002;178:426-435
- 33 Wang X, Chen S, Zhang Z. Expression of surviving gene and its relationship with expression of P53, c-myc, k-ras proteins in non-small-cell lung cancer. *Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi* 2001;24:371-374
- 34 Wang M, Wang B, Wang X. A novel antiapoptosis gene, survivin, bcl-2, p53 expression in cervical carcinomas. *Zhonghua Fuchan ke Zazhi* 2001;36:546-548
- 35 Mirza A, McGuirk M, Hockenberry TN, Wu Q, Ashar H, Black S, Wen SF, Wang L, Kirschmeier P, Bishop WR, Nielsen LL, Pickett CB, Liu S. Human survivin is negatively regulated by wild-type p53 and participates in p53-dependent apoptotic pathway. *Oncogene* 2002;21:2613-2622
- 36 Zhang T, Otevrel T, Gao Z, Ehrlich SM, Fields JZ, Boman BM. Evidence that APC regulates survivin expression: a possible mechanism contributing to the stem cell origin of colon cancer. *Cancer Res* 2001;61:8664-8667



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

