

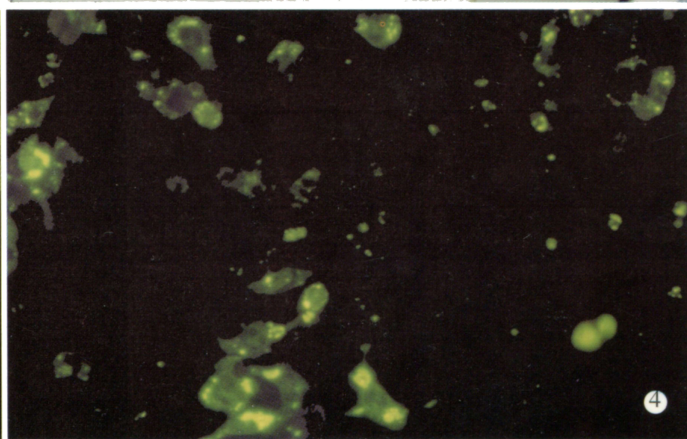
世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 4 月 15 日 第 11 卷 第 4 期

(Volume 11 Number 4)



4/2003

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 4 月 15 日 第 11 卷 第 4 期 (总第 108 期)

述评	373 新基因结构与功能研究的策略 成军
病毒性肝炎	378 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 基因和蛋白的生物信息学分析 成军,李克,陆荫英,王琳,刘妍 385 酵母双杂交技术筛选 Hcbp6 结合的肝细胞蛋白编码基因 王琳,李克,成军,陆荫英,张健,陈天艳,洪源,刘妍,王刚,钟彦伟 389 噬菌体表面展示技术筛选 HCBP6 人源单链可变区抗体 钟彦伟,成军,张忠东,孙敏,李强,李克,王琳,李莉,张玲霞,陈菊梅 394 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 基因转染肝癌细胞的基因表达谱芯片分析 刘妍,成军,李克,杨倩,陆荫英,王琳,王建军 399 应用抑制性消减杂交技术克隆丙型肝炎病毒非结构蛋白 NS3 反式激活的相关基因 牟劲松,刘妍,王刚,成军,段惠娟,李克,陆荫英,王琳,王惠芬
肝癌	404 单克隆抗体 3A5- 复方中药安迪偶联物的肝癌导向治疗 梁军,孙纪元,谢艳华,栗燕,闫露,王四旺 408 树突状细胞内外对肝癌细胞的抑制作用 郭建巍,秦力维,蔡美英,吕同德 411 肝癌组织中 survivin 蛋白表达的意义 陈涛,贾玉容,田伏洲,蔡忠红,李广阔 415 热休克蛋白 70 与 IL-2 对小鼠肝癌移植模型的治疗比较 傅庆国,沈晓东,孟凡东,郭仁宣 419 肝癌 DC 疫苗活化的 CTL 对人肝癌裸鼠皮下移植瘤的抑制作用 郭建巍,秦力维,蔡美英
基础研究	422 HBeAg 肝细胞结合蛋白基因的筛选与克隆 陆荫英,王琳,李克,刘妍,成军,张玲霞 426 酵母双杂交技术筛选 HBeAg 肝细胞结合蛋白基因 陆荫英,王琳,成军,李克,刘妍,张玲霞 430 大鼠肝卵圆细胞的生物学特征 陈耀凯,王宇明,李俊刚,郎松 434 肝硬变大鼠肝部分切除术后残肝 TGF- α 、HGF、PCNA 和 IGFBP-1s mRNA 的变化 陈平,李昆,董家鸿,韩本立 438 细菌内同源重组法构建 HBV S 区和 C 区基因非复制型腺病毒载体及其体外表达 黄呈辉,欧阳玲,马会慧,汤正好,李刚,姚集鲁 442 大鼠肠巨噬细胞 TNF α 表达及复方大承气汤的影响 陈海龙,王辉,李文利,范琦 446 家兔回肠淋巴管铸型的扫描电镜研究 滕诚毅,王晓平,魏双艳,王广友,汤凤彩
焦点论坛	450 酵母单杂交技术的原理及应用 马守东,洪源,成军 451 酵母双杂交系统的原理及应用 陈天艳,成军,张树林 456 抑制性消减杂交技术原理及应用 杨倩,成军,刘妍,王建军,张树林 459 噬菌体展示技术的原理及应用 张忠东,成军,张树林 461 基因芯片技术在肝炎病毒研究中的应用 刘妍,成军,王建军,杨倩,陆荫英 464 丙型肝炎病毒与 JAK-STAT 信号转导系统 成军,刘妍,陆荫英,李克,王琳 466 丙型肝炎病毒与 MAPK 信号转导系统 成军,刘妍,陆荫英,李克,王琳 469 肿瘤抑制因子 p21/waf1 与肝炎病毒复制与表达的调节研究 成军,刘妍,陆荫英,李克,王琳 472 乙型肝炎病毒对细胞信号转导的影响 成军,刘妍,陆荫英,李克,王琳 474 生物信息学技术与新基因的研究 成军,刘妍,陆荫英,李克,王琳
研究快报	478 中药复方肠安泰对肠癌肺转移模型小鼠肠黏膜固有层 B 细胞及 IL-12 的影响 王文萍,王垂杰,姜良铎,饭乡正明 481 细胞外信号调节激酶在胃癌组织中的表达及其与幽门螺杆菌感染的关系 褚传莲,李延青,张燕,李文婕,赵宪邨

研究快报	483 实验性肝纤维化形成过程中几种基质金属蛋白酶表达的研究 李保森,游绍莉,赵志海,辛绍杰,赵景民,王松山 486 鼠肝移植对胃黏膜损伤的实验研究 褚延魁,马庆久,鲁建国,刘维,何显力,杜锡林,乔庆,王胜智
临床经验	488 重叠丙型肝炎病毒感染在慢性乙型肝炎患者肝脏病变中的作用 商庆华,于建国,徐传镇,肖德明,尹燕明,陈崇兴,张光曙 491 正常人胃左静脉的声象图及血流动力学特征 夏建国,董胜翔,李凤华 494 手术与非手术治疗重症急性胰腺炎 120 例 金世龙,侯庆福,顾红光,王仁云,廖维健
消息	388 欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志 393 欢迎订阅 2003 年度 World Journal of Gastroenterology® 398 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 403 世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版目次 407 提供您使用世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版 414 世界华人消化杂志和 WJG 获得商标注册 418 美国国立医学图书馆 2002 年度收录中国医学期刊名单 425 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助 433 WJG 搭建我国消化化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 437 世界胃肠病学杂志英文版获得第二届国家期刊奖百种重点期刊 477 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊
征文通知	429 第五届上海国际肝癌肝炎会议征文启事 480 全国第八届中西医结合普通外科学术研讨会征文通知
电子版	2003 世界华人消化杂志电子版 http://www.wjgnet.com/1009-3079/contents/2003.htm 2002 世界华人消化杂志电子版 http://www.wjgnet.com/1009-3079/contents/2002.htm 2001 世界华人消化杂志电子版 http://www.wjgnet.com/1009-3079/contents/2001.htm 2003 World J Gastroenterol 电子版 http://www.wjgnet.com/1007-9327/contents/2003.htm 2002 World J Gastroenterol 电子版 http://www.wjgnet.com/1007-9327/contents/2002.htm 2001 World J Gastroenterol 电子版 http://www.wjgnet.com/1007-9327/contents/2001.htm
读者来信	493
封面故事	377 中国人民解放军第 302 医院传染病研究所、基因治疗研究中心

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 2003-04-15
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 任师颜
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
中国中医药信息服务网
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 邮发代号 国外代号 国内定价 广告经营许可证
CN 14-1260/R 82-262 M 4481 每期 24.00 元 全年 288.00 元 1401004000050

COMMENTARY

Strategy in study the structure and function of novel gene

Cheng J 373

VIRAL HEPATITIS

Bioinformatics analysis of human hepatitis C virus core protein-binding protein 6 gene and protein

Cheng J, Li K, Lu YY, Wang L, Liu Y 378

Screening of gene encoding of hepatic proteins interacting with Hcbp6 via yeast two hybridization

Wang L, Li K, Cheng J, Lu YY, Zhang J, Chen TY, Hong Y, Liu Y, Wang G, Zhong YW 385

Screen for human single chain variable region in antibody against human hepatitis C virus core protein binding protein 6

Zhong YW, Cheng J, Zhang ZD, Sun M, Li Q, Li K, Wang L, Li L, Zhang LX, Chen JM 389

Gene expression profile of HepG2 cell transfected with hepatitis C virus core protein-binding protein 6 gene

Liu Y, Cheng J, Li K, Yang Q, Lu YY, Wang L, Wang JJ 394

Cloning of genes transactivated by NS3 protein of HCV with suppressive and subtractive hybridization

Mu JS, Liu Y, Wang G, Cheng J, Duan HJ, Li K, Lu YY, Wang L, Wang HF 399

LIVER CANCER

Effect of monoclonal antibody 3A5 coupled with Chinese medicine compound Andi in targeted treatment of hepatocellular carcinoma

Liang J, Sun JY, Xie YH, Li Y, Yan L, Wang SW 404

Inhibition of dendritic cells against hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo*

Guo JW, Qin LW, Cai MY, Lu TD 408

Expression of survivin protein in hepatocellular carcinoma tissues and its relationship with clinical pathological features and prognosis.

Chen T, Jia YR, Tian FZ, Cai ZH, Li GK 411

Comparison of therapeutic efficacy between tumor-derived heat shock protein 70 and interleukine-2

Fu QG, Shen XD, Meng FD, Guo RX 415

Cytotoxic lymphocytes primed by DC based hepatocellular carcinoma vaccine against growth of carcinoma xenograft on nude mice

Guo JW, Qin LW, Cai MY 419

BASIC RESEARCH

Screening and cloning of gene encoding HBcAg interacting protein in hepatocytes

Lu YY, Wang L, Li K, Cheng J, Liu Y, Zhang LX 422

Screening of HBcAg interacting proteins in hepatocytes with yeast-two hybrid technique

Lu YY, Wang L, Li K, Liu Y, Cheng J, Zhang LX 426

Biological characteristics of rat hepatic oval cells

Chen YK, Wang YM, Li JG, Lang S 430

Changes of TGF- α , HGF, PCNA and IGFBP-1s mRNA after partial hepatectomy in rat liver

Chen P, Li K, Dong JH, Han BL 434

Construction of replication-deficient recombinant adenoviral vector carrying HBV S and C region gene by homologous recombination in bacteria and its expression *in vitro*

Huang CH, Ou-Yang L, Ma HH, Tang ZH, Li G, Yao JL 438

TNF α expression and effects of Dachengqi Decoction compound in gut macrophages

Chen HL, Wang H, Li WL, Fan Q 442

Lymphatic corrosion casts in rabbit ileum: scanning electronmicroscopic studies

Teng CY, Wang XP, Wei SY, Wang GY, Tang FC 446

FOCUSED FORUM

Principle and applications of yeast single hybridization

Ma SD, Hong Y, Cheng J 450

Principle of yeast two hybridization and its applications

Chen TY, Cheng J, Zhang SL 451

Principle and applications of suppressive and subtractive hybridization technique

Yang Q, Cheng J, Liu Y, Wang JJ, Wang SL 456

Principle of phage display technique and its application

Zhang ZD, Cheng J, Zhong YW, Zhang SL 459

Gene chip technique in the pathogenesis of viral hepatitis

Liu Y, Cheng J, Wang JJ, Yang Q, Lu YY 461

Hepatitis C virus and signal transduction system of JAK-STAT

Cheng J, Liu Y, Lu YY, Li K, Wang L 464

Hepatitis C virus and signal transduction system of MAPK

Cheng J, Liu Y, Lu YY, Li K, Wang L 466

Tumor inhibitive factor p21/waf1 and regulation of replication and expression of hepatitis virus

Cheng J, Liu Y, Lu YY, Li K, Wang L 469

Effect of Hepatitis B virus on cellular signal transduction

Cheng J, Liu Y, Lu YY, Li K, Wang L 472

Study on Bioinformatics and new gene

Cheng J, Liu Y, Lu YY, Li K, Wang L 474

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi \$

World Chinese Journal of Digestology
Monthly \$ \$

Founded on 15th January, 1993

Renamed on 25th January, 1998

Publication date 15th April, 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

肝癌组织中 survivin 蛋白表达的意义

陈 涛,贾玉容,田伏洲,蔡忠红,李广阔

陈涛,贾玉容,田伏洲,蔡忠红,李广阔,成都军区总医院全军普通外科中心
四川省成都市 610083

陈涛,男,1970-11-05生,四川省成都市人,汉族,1994年第二军医大学本科毕业,2002年第三军医大学博士毕业,主治医师.主要从事消化系统肿瘤研究.
项目负责人:陈涛,610083,四川省成都市,成都军区总医院全军普通外科中心.
chentttt@yahoo.com

电话:028-86570353

收稿日期:2002-10-08 接受日期:2002-10-30

Expression of survivin protein in hepatocellular carcinoma tissues and its relationship with clinical pathological features and prognosis

Tao Chen, Yu-Rong Jia, Fu-Zhou Tian, Zhong-Hong Cai,
Guang-Kuo Li

Tao Chen, Yu-Rong Jia, Fu-Zhou Tian, Zhong-Hong Cai, Guang-Kuo Li,
Center of General Surgery, General Hospital of Chengdu Command,
Chengdu 610083, Sichuan Province China

Correspondence to: Dr. Tao Chen, Center of General Surgery, General
Hospital of Chengdu Command, Chengdu 610083, Sichuan Province
China. chentttt@yahoo.com

Received: 2002-10-08 Accepted: 2002-10-30

Abstract

AIM: To investigate the expression of survivin protein in human hepatocellular carcinoma (HCC) and its relationship with clinical features and prognosis of patients with HCC.

METHODS: The expression of survivin protein and the proliferation of tumor cells marked by PCNA in 48 cases of HCC were assessed by immunohistochemical method. TUNEL method was used to detect apoptosis.

RESULTS: The survivin protein was expressed in 31 of 48 cases of HCC (64.6 %). Expression of survivin protein was significantly higher in those of Edmondson grade - than in those of grade - (88.0 % vs 39.1 %, $P=0.013$). The ratio of proliferative index to apoptotic index was significantly higher in HCC with positive survivin expression than that with negative survivin expression (1.8 vs 1.1, $P=0.045$). The survival rate of three years of patients with positive survivin expression was significantly lower than that of patients with negative survivin expression (70.6 % vs 35.5 %, $P=0.011$).

CONCLUSION: The expression of survivin may play an important role in breaking the balance of proliferation and apoptosis of HCC cells and is closely associated with prognosis of patients with HCC.

Chen T, Jia YR, Tian FZ, Cai ZH, Li GK. Expression of survivin protein in hepatocellular carcinoma tissues and its relationship with clinical pathological features and prognosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(4): 411-414

摘要

目的: 研究survivin蛋白在人肝癌组织中的表达与临床病理特征及预后的关系。

方法: 应用免疫组织化学染色对48例肝癌中survivin蛋白与增生细胞核抗原(PCNA)的表达情况进行检测,采用TUNEL方法检测细胞凋亡,结合临床病理特征及预后进行分析。

结果: 48例肝癌中survivin蛋白表达阳性率为64.6 %。Edmondson分级 - 级患者survivin蛋白表达明显低于 - 级患者(39.1 % vs 88.0 %, $P=0.013$)。survivin蛋白表达阳性者肝癌细胞增生凋亡比显著高于表达阴性者(1.8 vs 1.1, $P=0.045$)。survivin蛋白表达阴性患者与表达阳性患者比较,1 a生存率差异无显著意义,但3 a生存率前者显著高于后者(70.6 % vs 35.5 %, $P=0.011$)。

结论: survivin蛋白对破坏肝癌细胞增生凋亡平衡、促进肝癌细胞快速增生具有重要作用,survivin蛋白的表达可以作为预后不良的重要指标。

陈涛,贾玉容,田伏洲,蔡忠红,李广阔. 肝癌组织中survivin蛋白表达的意义. *世界华人消化杂志* 2003;11(4):411-414

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/411.htm>

0 引言

细胞增生与凋亡的异常与肿瘤的发生发展密切相关^[1-5]。survivin是新近发现的一种IAP家族成员,特异性地表达于胚胎发育组织以及多数人类肿瘤细胞^[6-9],通过特异性地抑制凋亡信号转导过程中最下游的效应分子caspase-3的活性而阻断凋亡的发生过程,在促进肿瘤的发生发展过程中具有重要的作用^[10-13]。我们采用原位末端标记法(TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling, TUNEL)、免疫组织化学染色技术检测肝癌组织中细胞增生与凋亡及survivin表达,并结合临床病理特征进行分析,以探讨survivin在肝癌组织中的表达与肝癌细胞增生与凋亡异常的关系及其临床病理学意义。

1 材料和方法

1.1 材料 1994/1996年手术切除肝癌标本48例,男39例,女9例;年龄16-81(平均48.7)岁;肿瘤直径2.6-21(平均8.9)cm,其中 ≥ 5 cm 34例(70.8 %), < 5 cm 14例(29.2 %);合并门静脉癌栓或肝内转移者22例(45.8 %);Edmondson 级5例(10.4 %), 级14例(29.2 %),

级 19 例(39.6 %), 级 10 例(20.8 %);临床病理 期 6 例(12.5 %), 期 14 例(29.2 %), 期 28 例(58.3 %). 标本均经 40 g/L 甲醛固定, 石蜡包埋, 5 μ m 连续切片. 羊抗人 survivin 多克隆抗体(Santa Cruz, USA); 鼠抗人增生细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)单克隆抗体(武汉博士德); SP 试剂盒、DAB 试剂盒(北京中山); 细胞凋亡原位检测试剂盒(in situ cell death detection kit, AP, roche, USA)

1.2 方法 肝癌组织细胞凋亡的原位检测—TUNEL 染色按照 TUNEL 试剂盒说明进行, 以不含末端脱氧核苷酸转移酶的标记液(Bottle 2:Label solution)代替 TUNEL 反应液作阴性对照; 以 DNase 预处理 10 min 再接 TUNEL 染色步骤作阳性对照. 光镜下观察 TUNEL 染色切片的显色反应, 结合形态学改变确定凋亡细胞. 随机选择 5 个肿瘤区内 200 倍(20 \times 10 倍)视野, 计数癌细胞数及凋亡细胞数, 计算凋亡指数(AI)=(凋亡细胞数/癌细胞数) \times 100 %. 肝癌组织 PCNA 蛋白表达的免疫组织化学染色按照 SP 法常规操作进行, 以 PBS 代替一抗作阴性对照, 正常兔血清代替一抗作替代对照. 光镜下观察免疫组化染色切片的显色反应, 随机选择 5 个肿瘤区内 200 倍(20 \times 10 倍)视野, 计数癌细胞数及染色阳性细胞数, 计算增生指数(PI)=(PCNA 染色阳性细胞数/癌细胞数) \times 100 %. 计算细胞增生凋亡比 = PI/AI. 肝癌组织 survivin 蛋白表达的免疫组织化学染色按照 SP 法常规操作进行, 阳性对照参照 Santa Cruz 公司提供的阳性对照片. 光镜下观察免疫组化染色切片的显色反应, 随机选择 5 个肿瘤区内 200 倍(20 \times 10 倍)视野, 计数癌细胞数及染色阳性细胞数, 以百分率表示, 阳性细胞数 \geq 10 % 判为阳性, 阳性细胞数 < 10 % 判为阴性.

统计学处理 结果以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 SPSS10.0 软件进行 χ^2 检验和 t 检验分析.

2 结果

2.1 肝癌组织自发性细胞凋亡与增生 肝癌组织中 PCNA 阳性产物呈棕黄色颗粒状, 定位于肝癌细胞核, 细胞质未见着色. PCNA 阳性细胞在肝癌组织内呈散在分布(图 1). 凋亡细胞胞质浓缩, 细胞体积较小, 核呈红色或粉红色着色, 呈碎点状, 结构消失, 形态不规则, 大小不一致(图 2). 肝癌组织中细胞增生凋亡比与肿瘤分化程度有关, 而与其他临床病理特征如患者性别、年龄、肿瘤直径、临床分期及门静脉癌栓或肝内转移均无关. 肿瘤分化较好者, 肝癌细胞增生凋亡比明显低于分化较差者, 在 Edmondson 分级 - 级和 - 级患者肝癌细胞增生凋亡比分别为 0.8 ± 0.4 和 2.3 ± 1.4 , 二者差异极显著($P < 0.001$).

2.2 肝癌组织 survivin 蛋白表达情况 survivin 蛋白主要表达于肝癌细胞质, SP 染色可见胞质内棕黄色颗粒, 阳性细胞在肝癌组织内呈散在分布(图 3). 48 例肝细胞癌中 31 例 survivin 蛋白表达阳性, 阳性表达率为 64.6 %.

survivin 蛋白表达及细胞增生凋亡比与肿瘤分化程度有关, 而与其他临床病理特征如患者性别、年龄、肿瘤直径、临床分期及门静脉癌栓或肝内转移均无关. 肿瘤分化较差者, survivin 蛋白表达率及细胞增生凋亡比明显高于分化较好者, 在 Edmondson 分级 - 级和 - 级患者 survivin 蛋白表达率分别为 39.1 % 和 88.0 % 二者差异极显著($P < 0.001$).

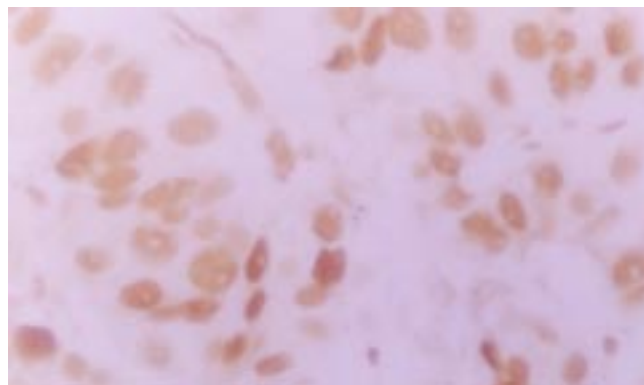


图1 肝癌PCNA蛋白表达阳性呈棕黄色,定位于细胞核,散在分布.SP \times 400

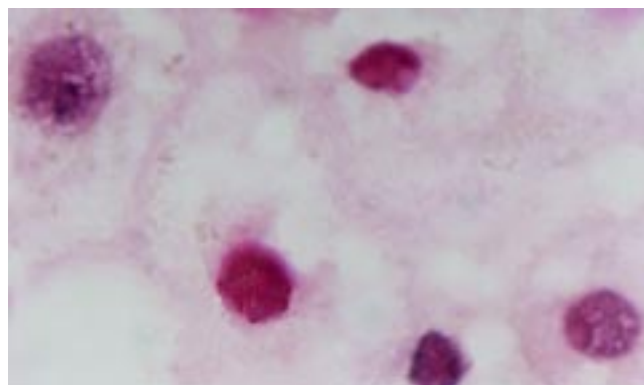


图2 肝癌凋亡细胞及散在的凋亡小体.TUNEL \times 1 000(AP 染色)



图3 肝癌Survivin蛋白表达阳性,细胞内棕黄色细颗粒状阳性产物.SP \times 1 000

2.3 肝癌组织 survivin 蛋白表达与细胞增生凋亡比及预后的关系 在 survivin 蛋白表达阳性及阴性患者, 肝癌细胞增生凋亡比分别为 1.8 ± 1.3 和 1.1 ± 1.0 , 二者差异显著, survivin 蛋白表达阳性患者增生凋亡比显著高于表达阴性者($P < 0.05$). 同时, survivin 表达阴性患者与表达阳性患者比较, 1 a 生存率无显著差异, 但 3 a

生存率显著高于后者, 两组分别为 70.6 % 和 35.5 % ($P < 0.05$, 表 1).

表 1 Survivin 蛋白表达与术后生存率关系

Survivin 表达	n	增生指数	凋亡指数	增生凋亡比(PI/AI)	1 a生存率 (%)	3 a生存率 (%)
阴性组	17	4.9 ± 5.0	5.5 ± 2.5	1.1 ± 1.0	88.2 %	70.6 %
阳性组	31	10.9 ± 9.6 ^b	6.3 ± 3.3	1.8 ± 1.3 ^a	67.7 %	35.5 % ^a

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 阴性组.

3 讨论

肝癌的发生发展取决于细胞增生和死亡相互作用的结果^[14-18]. 我们采用免疫组化方法及TUNEL染色方法结合细胞形态学观察对肝癌组织中肝癌细胞 PCNA 的表达及肝癌细胞凋亡进行了研究. 首次尝试了将细胞增生率与凋亡率之比作为反映肝癌组织中细胞增生与凋亡的平衡的指标. 结果发现, 原发性肝癌组织中细胞增生率与凋亡率之比能够较好地反映细胞增生与凋亡的动态平衡的破坏, 他与肿瘤分化程度有关, 而与其他临床病理特征如患者性别、年龄、肿瘤直径、临床分期及门静脉癌栓或肝内转移均无关. Edmonson 分级 - 级患者, 细胞增生凋亡比显著低于 Edmonson 分级 - 级患者. 同时在 survivin 表达阳性的患者其细胞增生凋亡比较表达阴性患者明显升高, 相应的 3 a 生存率也显著降低. 这与 Yamamoto et al^[19-22]的研究发现随着肝癌分化程度的降低, 肝癌细胞凋亡率逐渐增高, 同时细胞增生率的增高更加显著的结果是一致的.

Ito et al^[23]研究了 survivin 在人肝癌细胞株的表达及功能, 发现在所检测的 4 株肝癌细胞株中均有 survivin 表达, 并能够促进肝癌细胞增生, 但 survivin 在肝癌组织中的表达的研究至今未见报道. 我们采用免疫组织化学染色的方法观察了 48 例肝癌组织中 survivin 的表达, 结果发现 31 例(64.6 %)的肝癌中有 survivin 表达, 与既往在其他类型肿瘤组织中对 survivin 表达的研究结果相类似^[24-28]. 统计学分析表明, 除肿瘤细胞分化程度外, survivin 与其余临床病理因素均无显著相关性, 在 Edmonson 分级 - 级患者, 其表达显著低于 Edmonson 分级 - 级患者, 这可能是分化较差的肝癌组织中 survivin 基因表达上调的结果, 但其表达与年龄、性别、肿瘤大小、临床分期以及门静脉癌栓及肝内转移无关, 表明肝癌是一种多因素、多阶段、长期相互作用的结果, 是一个多基因、多步骤的生物学行为改变的过程, 是癌基因的激活和抑癌基因的失活共同作用的结果, 也是细胞增生与凋亡的动态平衡失调的结果, survivin 基因在其发生发展过程中的某一方面发挥了作用. 与 survivin 在其他肿瘤中的研究情况不同的是, 我们发现在肝癌组织中 survivin 基因的表达与肝癌细胞凋亡指数并无明显关系, 这可能是由于在肝癌组织中影响细胞凋亡的因素太多^[29-34], 导

致 survivin 的作用被掩盖. 但进一步的分析表明, survivin 的表达与肝癌组织细胞增生凋亡比有关, survivin 表达阴性者肝癌细胞增生凋亡比显著低于表达阳性者. 由于肝癌的发生可以视为肿瘤细胞增生活跃以及凋亡抑制打破了细胞增生与死亡的动态平衡, 从而导致细胞的无限增生与恶性转化所致^[30-34], 而组织细胞的增生凋亡比能够更好地反映细胞增生与死亡之间的动态平衡的状态从而更好地体现其生物学行为特性, 这一结果也表明了 survivin 在破坏肝癌细胞增生与凋亡间平衡, 使肿瘤细胞获得生长优势中发挥了重要作用. 分化较好的肝癌细胞 survivin 表达较低, 这说明低分化肝癌细胞逃避凋亡并快速增生的功能至少部分地通过 survivin 的表达而获得. survivin 表达阴性患者与表达阳性患者比较, 1 a 生存率无显著差异, 但 3 a 生存率显著高于后者. 这些结果都提示 survivin 在肝癌的生长过程中发挥了重要的作用, survivin 的表达可以作为预后不良的重要指标.

4 参考文献

- Kyriazanos ID, Tachibana M, Dhar DK, Shibakita M, Ono T, Kohno H, Nagasue N. Expression and prognostic significance of S100A2 protein in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Oncol Rep* 2002;9:503-510
- Wu K, Li Y, Zhao Y, Shan YJ, Xia W, Yu WP, Zhao L. Roles of Fas signaling pathway in vitamin E succinate-induced apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells. *World J Gastroenterol* 2002;8:982-986
- Liu LX, Liu ZH, Jiang HC, Qu X, Zhang WH, Wu LF, Zhu AL, Wang XQ, Wu M. Profiling of differentially expressed genes in human gastric carcinoma by cDNA expression array. *World J Gastroenterol* 2002;8:580-585
- Poulaki V, Mitsiades CS, Kotoula V, Tseleni-Balafouta S, Ashkenazi A, Koutras DA, Mitsiades N. Regulation of Apo2L/tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in thyroid carcinoma cells. *Am J Pathol* 2002;161:643-654
- Wu MY, Liang YR, Wu XY, Zhuang CX. Relationship between Egr-1 gene expression and apoptosis in esophageal carcinoma and precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 2002;8:971-975
- Frost M, Jarboe EA, Orlicky D, Gianani R, Thompson LC, Enomoto T, Shroyer KR. Immunohistochemical localization of survivin in benign cervical mucosa, cervical dysplasia, and invasive squamous cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002;117:738-744
- 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
- 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
- Sarela AI, Verbeke CS, Ramsdale J, Davies CL, Markham AF, Guillou PJ. Expression of survivin, a novel inhibitor of apoptosis and cell cycle regulatory protein, in pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2002;86:886-892
- Verdecia MA, Huang H, Dutil E, Kaiser DA, Hunter T, Noel JP. Structure of the human anti-apoptotic protein survivin reveals a dimeric arrangement. *Nat Struct Biol* 2000;7:602-608
- Sarela AI, Macadam RC, Farmery SM, Markham AF, Guillou PJ. Expression of the antiapoptosis gene, survivin, predicts death from recurrent colorectal carcinoma. *Gut* 2000;46:645-650
- Tanaka K, Iwamoto S, Gon G, Nohara T, Iwamoto M, Tanigawa N. Expression of survivin and its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2000;6:127-134
- Islam A, Kageyama H, Takada N, Kawamoto T, Takayasu H,

- Isogai E, Ohira M, Hashizume K, Kobayashi H, K aneko Y, Nakagawara A. High expression of survivin, mapped to 17q25, is significantly associated with poor prognostic factors and promotes cell survival in human neuroblastoma. *Oncogene* 2000;19: 617-623
- 14 Shan CM, Li J. Study of apoptosis in human liver cancers. *World J Gastroenterol* 2002;8:247-252
- 15 Kalogeraki A, Garbagnati F, Santinami M, Zoras O. DNA fragmentation and cell proliferation correlated with tumor grade in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002;96:301-305
- 16 Rocken C, Carl-McGrath S. Pathology and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2001;19:269-278
- 17 Kalogeraki A, Garbagnati F, Santinami M, Zoras O. DNA fragmentation and cell proliferation correlated with tumor grade in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002;96:301-305
- 18 Park YN, Chae KJ, Kim YB, Park C, Theise N. Apoptosis and proliferation in hepatocarcinogenesis related to cirrhosis. *Cancer* 2001;92:2733-2738
- 19 Tannapfel A, Geissler F, Kockerling F, Katalinic A, Hauss J, Wittekind C. Apoptosis and proliferation in relation to histopathological variables and prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Pathol* 1999;187:439-445
- 20 Yamamoto K, Takenaka K, Kajiyama K, Shimada M, Shirabe K, Taketomi A, Maeda T, Sugimachi K. Cell proliferation and cell loss in nodule-in-nodule hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:813-819
- 21 Ito Y, Matsuura N, Sakon M, Takeda T, Umeshita K, Nagano H, Nakamori S, Dono K, Tsujimoto M, Nakahara M, Nakao K, Monden M. Both cell proliferation and apoptosis significantly predict shortened disease-free survival in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1999; 81:747-751
- 22 Hino N, Higashi T, Nouse K, Nakatsukasa H, Tsuji T. Apoptosis and proliferation of human hepatocellular carcinoma. *Liver* 1996; 16:123-129
- 23 Ito T, Shiraki K, Sugimoto K, Yamanaka T, Fujikawa K, Ito M, Takas K, Moriyama M, Kawano H, Hayashida M, Nakano T, Suzuki A. Survivin promotes cell proliferation in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31:1080-1085
- 24 Sasaki T, Lopes MB, Hankins GR, Helm GA. Expression of survivin, an inhibitor of apoptosis protein, in tumors of the nervous system. *Acta Neuropathol (Berl)* 2002;104:105-109
- 25 Dong Y, Sui L, Watanabe Y, Sugimoto K, Tokuda M. Survivin expression in laryngeal squamous cell carcinomas and its prognostic implications. *Anticancer Res* 2002;22:2377-2383
- 26 Sarela AI, Verbeke CS, Ramsdale J, Davies CL, Markham AF, Guillou PJ. Expression of survivin, a novel inhibitor of apoptosis and cell cycle regulatory protein, in pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2002;86:886-892
- 27 Takai N, Miyazaki T, Nishida M, Nasu K, Miyakawa I. Survivin expression correlates with clinical stage, histological grade, invasive behavior and survival rate in endometrial carcinoma. *Cancer Lett* 2002;184:105-116
- 28 Wakana Y, Kasuya K, Katayanagi S, Tsuchida A, Aoki T, Koyanagi Y, Ishii H, Ebihara Y. Effect of survivin on cell proliferation and apoptosis in gastric cancer. *Oncol Rep* 2002;9:1213-1218
- 29 Jiang S, Song MJ, Shin EC, Lee MO, Kim SJ, Park JH. Apoptosis in human hepatoma cell lines by chemotherapeutic drugs via Fas-dependent and Fas-independent pathways. *Hepatology* 1999;29: 101-110
- 30 Guo XZ, Shao XD, Liu MP, Xu JH, Ren LN, Zhao JJ, Li HY, Wang D. Effect of bax, bcl-2 and bcl-xL on regulating apoptosis in tissues of normal liver and hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:1059-1062
- 31 Ikeguchi M, Hirooka Y, Kaibara N. Quantitative analysis of apoptosis-related gene expression in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002;95:1938-1945
- 32 Garcia EJ, Lawson D, Cotsonis G, Cohen C. Hepatocellular carcinoma and markers of apoptosis (bcl-2, bax, bcl-x): prognostic significance. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002;10:210-217
- 33 Paiva C, Oshima CT, Lanzoni VP, Forones NM. Apoptosis, PCNA and p53 in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:1058-1061
- 34 Lambole C, Bringuier AF, Camus E, Lardeux B, Groyer A, Feldmann G. Overexpression of the mouse Fas gene in human Hep3B hepatoma cells overcomes their resistance to Fas-mediated apoptosis. *J Hepatol* 2002;36:385-394

世界华人消化杂志和 WJG 获得商标注册

本刊讯 世界华人消化杂志和 World Journal of Gastroenterology 经中华人民共和国国家工商行政管理总局商标局核定使用商品 (第 16 类), 获得商标注册。

世界华人消化杂志® 注册有效期限自公元 2002-11-14 至 2012-11-13 止。商标注册证第 2001071 号。

World Journal of Gastroenterology® 注册有效期限自 2002-11-14 至 2012-11-13 止。商标注册证第 2001158 号。

(世界胃肠病学杂志社 2002-12-18)



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

