

# 胰腺癌组织 Survivin 与 Ki-67 的表达及其意义

陈晓星, 倪金良, 郝波, 张国新, 施瑞华, 王学浩

陈晓星, 倪金良, 郝波, 张国新, 施瑞华, 南京医科大学第一附属医院消化科 江苏省南京市 210029

王学浩, 南京医科大学第一附属医院肝胆外科 江苏省南京市 210029

陈晓星, 男, 1959-09-03生, 江苏省南京市人, 汉族, 1989年上海第二医科大学硕士研究生毕业, 主任医师, 主要从事胆胰疾病的基础和内镜诊治的研究。

通讯作者: 陈晓星, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化科, chenxiao@public1.ptt.js.cn

电话: 025-83718836-6255

收稿日期: 2005-08-06 接受日期: 2005-08-26

## Expression of Survivin and Ki-67 protein in human pancreatic cancer tissues and their clinical significances

Xiao-Xing Chen, Jin-Liang Ni, Bo Hao, Guo-Xin Zhang, Rui-Hua Shi, Xue-Hao Wang

Xiao-Xing Chen, Jin-Liang Ni, Bo Hao, Guo-Xin Zhang, Rui-Hua Shi, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China  
Xue-Hao Wang, Department of Liver Transplantation, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xiao-Xing Chen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. chenxiao@public1.ptt.js.cn

Received: 2005-08-06 Accepted: 2005-08-26

## Abstract

**AIM:** To investigate the expression of an apoptosis inhibiting protein Survivin and a proliferation marker, Ki-67 in human pancreatic cancer tissues and their clinical significances.

**METHODS:** The expression levels of Survivin and Ki-67 protein were detected by immunohistochemical assay in human pancreatic cancer ( $n = 86$ ) and their corresponding non-cancerous tissues ( $n = 78$ ), and the clinicopathological features were comparatively analyzed.

**RESULTS:** Survivin protein wasn't expressed in tissues adjacent to either human pancreatic carcinomas or benign islet cell tumors, and the rate of Survivin expression in pancreatic carcinomas was 87.9%, which was significantly higher than that in islet carcinomas (12.7%) or benign islet tumors (5.2%) ( $P < 0.05$ ). The level of Survivin expression was correlated with the differentiated level and lymph node metastasis of human pancreatic carcinoma. Ki-67 protein was mainly expressed

in human pancreatic carcinomas with a rate of 94.4%, and it was correlated with the differentiated level of pancreatic carcinoma ( $P < 0.05$ ). The expression of Survivin and Ki-67 were highly correlated in human pancreatic carcinoma ( $r = 0.87$ ).

**CONCLUSION:** Survivin and Ki-67 were over-expressed in human pancreatic carcinoma and were related to the pathological features. Survivin may be a marker to reflect the bad prognosis of pancreatic carcinoma.

Key Words: Survivin; Ki-67; Pancreatic carcinoma

Chen XX, Ni JL, Hao B, Zhang GX, Shi RH, Wang XH. Expression of Survivin and Ki-67 protein in human pancreatic cancer tissues and their clinical significances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(22):2650-2653

## 摘要

**目的:** 探讨Survivin和Ki-67在胰腺癌组织中的表达及其与临床病理特征的关系。

**方法:** 采用免疫组织化学技术检测各期胰腺癌86例及癌旁组织78例中Survivin和Ki-67的表达水平, 并结合病理特征进行分析。

**结果:** 胰腺癌旁组织或良性肿瘤旁组织不表达Survivin蛋白。胰腺癌组织Survivin阳性表达率为87.9%, 显著高于胰岛细胞癌(12.7%)或胰岛细胞瘤(5.2%)( $P < 0.01$ ), 而且Survivin表达程度与肿瘤分化程度、淋巴结转移相关( $P < 0.05$ )。Ki-67蛋白在胰腺癌组织中阳性表达率为94.4%, 显著高于胰岛细胞癌或胰岛细胞瘤组( $P < 0.01$ ), 并与胰腺癌组织分化程度相关( $P < 0.05$ )。两种蛋白表达有高度相关性( $r = 0.87$ )。

**结论:** Survivin和Ki-67在胰腺癌组织中过表达, 并且与胰腺癌病理特征密切相关。Survivin可能是反应胰腺癌预后不良的指标。

**关键词:** Survivin; Ki-67; 胰腺癌

陈晓星, 倪金良, 郝波, 张国新, 施瑞华, 王学浩. 胰腺癌组织Survivin与Ki-67的表达及其意义. *世界华人消化杂志* 2005;13(22):2650-2653  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2650.asp>

## 0 引言

Survivin是凋亡抑制蛋白(IAP)家族的最小成员<sup>[1]</sup>, 可

通过与微管蛋白结合, 以及抑制细胞色素C自线粒体的释放, 干扰凋亡效应蛋白caspase-9的激活或直接与caspase-3及caspase-7结合而使凋亡级联终止, 从而抑制细胞凋亡; 还可能促进血管内皮生长因子的表达, 与肿瘤的发生及肿瘤的某些恶性表型有关<sup>[2]</sup>. Ki-67基因表达Ki-67核蛋白, 存在于增殖细胞的各期之中, 常用来标记正常或肿瘤细胞群的增殖细胞. Ki-67所代表的增殖指数与某些肿瘤的病程和预后密切相关. Survivin和Ki-67与胰腺癌的临床特征及生物学行为的关系研究较少, 我们的研究如下.

## 1 材料和方法

1.1 材料 胰腺癌石蜡切片86例, 男38例, 女48例, 中位年龄54.6岁, 包括导管细胞癌64例, 胰岛细胞癌8例, 胰岛细胞瘤14例, 另有癌旁或瘤旁组织78例. 胰腺导管细胞癌组高分化25例, 中分化17例, 低分化22例; 肿瘤位于胰头部41例, 胰体尾部23例; 淋巴结转移33例, 无淋巴结转移31例. 术前均未行放疗、化疗及免疫治疗等. 抗人Survivin多抗购自Santa-Cruze公司; 抗人Ki-67多抗购自长岛公司; HRP标记通用型二抗、DAB显色液为长岛公司产品; 枸橼酸盐缓冲液、PBS缓冲液为迈新公司产品.

1.2 方法 Survivin与Ki-67的免疫组化采用S-P一步法. 石蜡包埋切片厚度4  $\mu\text{m}$ , 常规脱蜡, 梯度酒精水化, 枸橼酸盐缓冲液微波加热修复抗原, 封闭, 一抗4℃孵育过夜, PBS洗涤, 二抗常温作用1 h, PBS洗涤, DAB显色液作用5 min后切片浸于自来水中终止反应, 苏木素复染细胞核, 中性树胶封片. Survivin一抗的工作浓度为1:200; Ki-67在胰岛细胞瘤和胰岛细胞癌的工作浓度为1:5, 在导管细胞癌的工作浓度为1:25. 阳性表达程度通过计数高倍视野下1 000个特定细胞的染色结果判定, 分析Survivin、Ki-67两种蛋白在64例胰腺癌组织中表达的相关性, 由SAS统计软件进行相关性分析.

## 2 结果

2.1 Survivin的表达 Survivin蛋白在癌旁及瘤旁组织无表达, 在胰岛细胞瘤、胰岛细胞癌和胰腺导管细胞癌的细胞质中表达, 表达率分别为5.2%, 12.7%, 87.9%(表1). 胰腺导管细胞癌Survivin的表达率显著高于胰岛细胞癌和胰岛细胞瘤( $P<0.01$ ). 胰岛细胞癌和胰腺导管细胞癌中Survivin的表达率显著高于胰岛细胞瘤, ( $P<0.05$ , 图1).

2.2 Ki-67的表达 Ki-67阳性染色在细胞核部位. Ki-67在癌旁组织中无表达, 在胰岛细胞瘤中几乎不表达, 在胰岛细胞癌中的表达水平也较低, 为4.6%. Ki-67在胰腺导管细胞癌中的表达率为94.4%, 明显高于胰岛细胞

表1 胰腺导管细胞癌组织Survivin和Ki-67蛋白的表达 (%)

指标	<i>n</i>	Survivin	Ki-67
年龄	≥55	35	83.6
	<55	29	89.4
性别	男	30	86.1
	女	34	88.5
分化程度	高	25	63.6
	中	17	71.2 <sup>a</sup>
	低	22	94.3
部位	胰头	41	88.2
	胰尾部	23	86.1
淋巴结转移	有	33	93.1 <sup>a</sup>
	无	31	78.6

<sup>a</sup> $P<0.05$ .

癌( $P<0.01$ , 表1, 图1). Ki-67的表达与Survivin的表达在胰腺导管细胞癌中呈正相关( $r=0.87$ ).

2.3 Survivin、Ki-67与胰腺癌临床病理特征的关系 Survivin与Ki-67蛋白的表达与年龄、性别及癌组织的部位无关, ( $P>0.05$ ). Survivin的表达与胰腺癌的分化程度呈相反的关系: 胰腺癌分化程度越高, Survivin的表达水平越低, 低分化组明显高于中分化组和高分化组( $P<0.05$ , 表1), 而中分化组与高分化组之间比较无差异. 胰岛细胞癌的Survivin表达水平高于胰岛细胞瘤. Ki-67在胰腺癌的表达也与分化程度有关: 分化程度越高则表达水平越低, 3组之间比较均有差异( $P<0.05$ ). 分化程度良好的胰岛细胞瘤不表达Ki-67, 分化程度和恶性程度介于胰腺癌和胰岛细胞瘤的胰岛细胞癌呈现Ki-67低表达. Survivin在有淋巴结转移的胰腺导管细胞癌组织中表达高于无淋巴结转移者( $P<0.05$ ); 而Ki-67则无此特征.

## 3 讨论

胰腺癌的发病率近年来有逐年增加的趋势. 凋亡的调节基因有bcl-2、P53和c-myc等, 而Survivin基因具有很强的抑制凋亡的作用, 因此在肿瘤的发生发展中具有重要意义<sup>[3-7]</sup>. Survivin作用于凋亡的最后一个步骤, 他与激活的caspase-3和caspase-7结合, 阻断细胞的凋亡过程. 同时, Survivin还有调节细胞分裂和血管保护的作用. Satoh *et al*<sup>[8]</sup>用免疫组化、RT-PCR等方法对胰腺癌细胞4株, 正常胰腺组织5例, 慢性胰腺炎12例, 胰腺癌组织26例, 导管内乳头状黏液瘤(IPMT)13例的16个病灶进行Survivin与胰腺癌关系的研究, 结果胰腺癌阳性率为76.9%, 非癌组织为阴性, IPTM为56.3%, 而且与凋亡指数(AI)呈负相关. 作者认为Survivin在胰腺癌发生的早期阶段即可能通过抑制癌细胞的凋亡而在肿瘤的发生和发展中起重要作用. Sarela *et al*<sup>[9]</sup>研究发现52例胰腺癌中Survivin的阳性表达率为88%, P53为54%, bcl-2为12%, Survivin的表达与增殖和凋亡指数均有



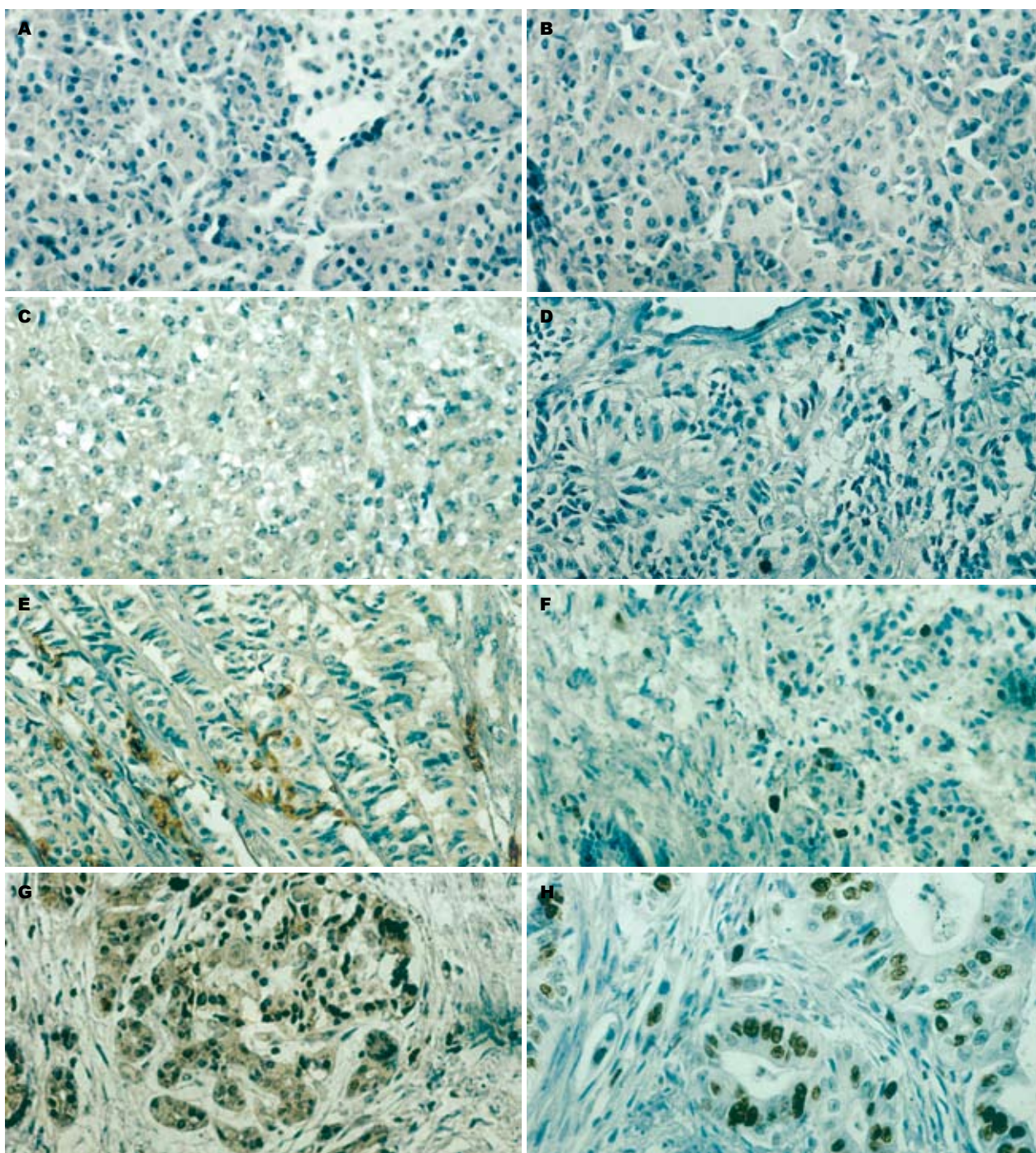


图 1 胰腺组织Survivin、Ki-67的表达 (SP × 200). A: 癌旁组织Survivin; B: 癌旁组织Ki-67; C: 胰岛细胞癌组织Survivin; D: 胰岛细胞癌组织Ki-67; E: 胰岛细胞癌组织Survivin; F: 胰岛细胞癌组织Ki-67; G: 胰腺导管细胞癌组织Survivin、Ki-67; H: 胰腺导管细胞癌组织Ki-67.

关. 我们的结果表明, 胰腺导管细胞癌组织中Survivin蛋白表达阳性率为87.9%, 显著高于胰岛细胞癌和胰岛细胞瘤组( $P < 0.01$ ), 而癌旁组织均阴性, 与Sato *et al*<sup>[8]</sup>和Sarela *et al*<sup>[9]</sup>的研究类似. 在胰腺导管癌组中Survivin表达程度与肿瘤分化程度、淋巴结转移相关( $P < 0.05$ ), 即分化程度越低, Survivin表达水平越高, 有淋巴结转移组高于无淋巴结转移组, 因为分化程度和淋巴结转移可能与预后相关, 推测Survivin表达水平可能与预后有关. 国内几组研究<sup>[10-13]</sup>Survivin蛋白的表达与胰腺癌临床病理因素的关系结果不一, 但Survivin在胰腺癌中

高表达是一致的. 而Survivin表达与COX-2和bcl-2表达明显相关<sup>[11,12]</sup>, 说明凋亡的途径有多条, 而Survivin调节凋亡与其他凋亡调节因子有协同作用. Survivin在胰岛细胞癌和胰岛细胞瘤组呈低表达, 可能反映了癌变早期细胞增殖旺盛、凋亡受抑制的状态. Ki-67在胰腺导管细胞癌中的表达率为94.4%, 明显高于胰岛细胞癌( $P < 0.01$ ), 而胰岛细胞瘤组织则无表达, 表明Ki-67提示细胞增殖活跃. Ki-67可能更适于判断“癌或非癌”, 而Survivin可能更适于了解组织不同的凋亡水平. Survivin与胰腺癌细胞凋亡的关系有待于进一步的

研究. Survivin与Ki-67在导管细胞癌中的表达有良好的相关性, 表明两种蛋白在调控癌细胞的增殖、有丝分裂等方面可能有某种联系. 然而, Survivin在细胞质中发挥作用, 而Ki-67作为核蛋白在细胞核发挥作用, 二者究竟存在怎样的联系, 有待于进一步的深入研究. Survivin, Ki-67都与导管细胞癌的分化程度呈负相关, 即癌细胞的分化程度越高则这两种蛋白的表达程度越低. Survivin与癌组织分化程度和淋巴结转移相关, 而Ki-67则无此特点, 表明Survivin可能更能够反映导管细胞癌的恶性程度以及患者的预后情况. 与Kami *et al*<sup>[14]</sup>的结果一致, Survivin可能是胰腺癌预后的重要指标之一.

我们认为Survivin蛋白在胰腺癌中高度表达, 胰腺癌分化越低、伴有淋巴结转移则Survivin表达越强, 与Ki-67蛋白表达相一致, 表明Survivin的抗凋亡导致细胞过度增殖是胰腺癌的重要发病机制, 这也为针对Survivin作为靶基因的胰腺癌基因治疗提供了一个理论依据<sup>[15,16]</sup>.

#### 4 参考文献

- 1 江石湖, 马天乐. 凋亡抑制基因的研究现状. 中华消化杂志 2002; 22: 709-710
- 2 Ambrosini G, Adida C, Sirugo G, Altieri DC. Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by Survivin gene targeting. *J Biol Chem* 1998; 273: 11177-11182
- 3 Hilgers W, Rosty C, Hahn SA. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16: 17-35
- 4 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
- 5 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
- 6 Mesri M, Morales-Ruiz M, Ackermann EJ, Bennett CF, Pober JS, Sessa WC, Altieri DC. Suppression of vascular endothelial growth factor-mediated endothelial cell protection by Survivin targeting. *Am J Pathol* 2001; 158: 1757-1765
- 7 Li YH, Wang C, Meng K, Chen LB, Zhou XJ. Influence of Survivin and caspase-3 on cell apoptosis and prognosis in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1984-1988
- 8 Satoh K, Kaneko K, Hirota M, Masamune A, Satoh A, Shimosegawa T. Expression of Survivin is correlated with cancer cell apoptosis and is involved in the development of human pancreatic duct cell tumors. *Cancer* 2001; 92: 271-278
- 9 Sarela AI, Verbeke CS, Ramsdale J, Davies CL, Markham AF, Guillo PJ. Expression of Survivin, a novel inhibitor of apoptosis and cell cycle regulatory protein, in pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2002; 86: 886-892
- 10 梁智勇, 刘彤华, 罗玉凤, 关键, 魏拴增, 曹金伶, 高洁, 崔全才. 存活素在胰腺癌组织中的表达. 中华病理学杂志 2005; 34: 67-70
- 11 刘江伟, 李开宗, 窦科峰, 马福成, 王映梅. 胰腺癌组织Survivin和COX-2表达的相关性. 第四军医大学学报 2004; 25: 635-636
- 12 Qiao JG, Zhang YQ, Yin YC, Tan Z. Expression of Survivin in pancreatic cancer and its correlation to expression of Bcl-2. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2759-2761
- 13 李平, 李兆申, 张竝, 王雅杰, 倪灿荣, 许国铭, 薛春燕. Survivin在胰腺癌中的表达及其与临床病理指标的关系. 中华肿瘤杂志 2003; 25: 483-484
- 14 Kami K, Doi R, Koizumi M, Toyoda E, Mori T, Ito D, Fujimoto K, Wada M, Miyatake S, Imamura M. Survivin expression is a prognostic marker in pancreatic cancer patients. *Surgery* 2004; 136: 443-448
- 15 王亚利, 宋天保, 王西京, 王中卫, 宋淮, 郝小静. Survivin mRNA反义寡核苷酸诱导胰腺癌细胞凋亡. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1872-1874
- 16 陆才德, 戴德坚, 孟化. Survivin-值得关注的抗癌治疗靶. 世界华人消化杂志 2005; 13: 701-705

电编 张敏 编辑 潘伯荣 审读 张海宁