

Aurora-B在肝癌组织中的表达及其意义

单人锋, 周福庆, 吴波, 肖国胜, 饶雪峰, 彭贵主

■背景资料

改变染色体的数量(整倍体)是人类恶性肿瘤发生的主要原因, 有丝分裂过程控制的错误可导致细胞非整倍体的产生, 在恶性肿瘤发展中起促进作用, 近年来研究显示, Aurora-B可广泛表达于人类各种肿瘤, 包括食管癌、胃癌、膀胱癌、结肠癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌等, 但目前国内未见Aurora-B在肝癌中表达与预后关系的报道。

单人锋, 周福庆, 吴波, 肖国胜, 饶雪峰, 彭贵主, 南昌大学第一附属医院肝胆外科-移植科 江西省南昌市 330006

单人锋, 主治医师, 硕士, 主要从事肝脏疾病与门脉高压症的临床与基础研究。

作者贡献分布: 单人锋对此文作出主要贡献; 此课题由单人锋, 周福庆, 吴波, 肖国胜, 饶雪峰及彭贵主设计; 研究过程单人锋操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由单人锋提供; 数据分析由单人锋, 周福庆及吴波完成, 本论文写作由单人锋完成。

通讯作者: 单人锋, 330006, 江西省南昌市, 江西南昌大学第一附属医院肝胆外科-移植科. shanrenfeng1978@sina.com

收稿日期: 2008-09-27 修回日期: 2008-12-14

接受日期: 2008-12-22 在线出版日期: 2009-01-28

Expression of Aurora-B in hepatocarcinoma and its clinical significance

Ren-Feng Shan, Fu-Qing Zhou, Bo Wu, Guo-Shen Xiao, Xue-Feng Rao, Gui-Zhu Peng

Ren-Feng Shan, Fu-Qing Zhou, Bo Wu, Guo-Shen Xiao, Xue-Feng Rao, Gui-Zhu Peng, Department of Liver-kidney Surgery & Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Ren-Feng Shan, Department of Liver-kidney Surgery & Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. shanrenfeng1978@sina.com

Received: 2008-09-27 Revised: 2008-12-14

Accepted: 2008-12-22 Published online: 2009-01-28

Abstract

AIM: To investigate the expression of Aurora-B in hepatocarcinoma and to assess its possibility as a new indicator for hepatocarcinoma prognosis.

METHODS: Samples from 80 pathologically confirmed HCC patients were analyzed for Aurora-B expression using immunohistochemistry. The relationship between Aurora-B expression and clinical data including staging, gender, clinical stage, and prognosis were analyzed.

RESULTS: The Aurora-B expression rate was 68.8%. Significant difference was detected between Aurora-B expression and clinical staging, tumor size, tumor in complicated with portal tumor thrombus ($\chi^2 = 99.9669, 20.8185, 28.5214$, all $P < 0.05$). For 80 patients undergoing hepatectomy, Aurora-B expression was significantly related to 1-year, 2-year recurrent rate and sur-

vival rate ($\chi^2 = 5.7702, 5.4257$, all $P < 0.05$; $\chi^2 = 11.8787, 10.4497$, all $P < 0.05$).

CONCLUSION: Aurora-B is expressed at a high level in hepatocarcinoma. Its expression may be associated with the tumor stage and the prognosis of hepatocarcinoma patients.

Key Words: Hepatocarcinoma; Aurora-B; Prognosis

Shan RF, Zhou FQ, Wu B, Xiao GS, Rao XF, Peng GZ. Expression of Aurora-B in hepatocarcinoma and its clinical significance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(3): 270-272

摘要

目的: 了解基因Aurora-B在肝癌中的表达及其作为预测肝癌预后的新指标的可能性。

方法: 收集2001-2007年我院初治的肝癌患者标本80例, 病理证实均为肝细胞癌。用免疫组化法检测患者标本中Aurora-B的表达, 分析Aurora-B的表达与肝癌患者年龄、性别、临床分期等的关系及其与预后的关系。

结果: Aurora-B在肝癌标本中的表达率为68.8%; 临床分期、肿瘤大小、肿瘤合并门静脉癌栓与Aurora-B表达阳性率的差异有统计学意义($\chi^2 = 99.9669, 20.8185, 28.5214$, 均 $P < 0.05$)。80例根治性肝癌切除的病例中, Aurora-B表达与肝细胞癌1, 2年复发率和生存率之间有关($\chi^2 = 5.7702, 5.4257$, 均 $P < 0.05$; $\chi^2 = 11.8787, 10.4497$, 均 $P < 0.05$)。

结论: Aurora-B在肝癌组织中有一定程度表达, 其表达与肝癌临床分期及预后相关。

关键词: 肝癌; Aurora-B; 预后

单人锋, 周福庆, 吴波, 肖国胜, 饶雪峰, 彭贵主. Aurora-B在肝癌组织中的表达及其意义. *世界华人消化杂志* 2009; 17(3): 270-272

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/270.asp>

0 引言

Aurora-B是一种中心体上的功能性激酶, 属于

■同行评议者

宋振顺, 教授, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科

Aurora激酶家族成员, 已被证明是一种癌蛋白。近年来研究显示, Aurora-B可广泛表达于人类各种肿瘤, 包括食管癌、胃癌、膀胱癌、结肠癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌等^[1-4], 但目前国内未见Aurora-B在肝癌中表达与预后关系的报道。本文探讨Aurora-B在肝癌中的表达情况, 结合随访资料, 了解其作为肝癌预后预测的新指标及肝癌治疗的分子靶点的可能性。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2001-2007年我院初治的肝癌患者标本共80例, 病理证实均为肝细胞癌。其中男64例, 女16例; 年龄27-67(中位年龄43)岁。临床分期按UICC(1997)分期, I期7例, II期18例, III期50例, IV期5例; 均采用肝癌切除术+术中经肝动脉化疗导管植入术, 术后给予四次预防性化疗, 患者随访10-66 mo, 中位随访时间为36.6 mo。另取癌旁1 cm的病理标本30例作为对照。

1.2 方法 标本用40 g/L甲醛溶液固定, 常规石蜡病理切片, 脱蜡水化, 用高温高压进行抗原修复, PBS漂洗2 min, 置入30 mL/L H₂O₂ 10 min, PBS漂洗5min, 共3次, 正常血清37℃孵育15 min, 加入一抗(Aurora-B, Santa Cruzs产品, 1/200)4℃冰箱孵育过夜, 用PBS漂洗5 min, 共3次, 加入二抗37℃孵育60 min, PBS漂洗5 min, 共3次, DAB显色, 苏木精复染细胞核, 中性树胶封片。结果判断: 镜下观察胞核出现棕黄色颗粒的肿瘤细胞数>30%为阳性。

统计学处理 结果用SPSS11.0进行统计分析, Aurora-B表达与临床病理参数的关系及生存率和复发率采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 Aurora-B在肝癌及癌旁组织中的表达 80例肝癌中55例Aurora-B表达阳性, 阳性率为68.8%; 30例肝癌旁组织2例Aurora-B表达阳性, 阳性率为6.67%($\chi^2=97.6885, P<0.001$, 图1)。

2.2 Aurora-B表达与临床病理参数的关系 临床分期、肿瘤大小、肿瘤合并门静脉癌栓与Aurora-B表达阳性率的差异有统计学意义($P<0.05$), 未发现Aurora-B表达阳性率与年龄、性别、AFP水平有关(表1)。

2.3 Aurora-B表达与肝细胞癌的复发率和生存率之间关系 80例根治性肝癌切除的病例中, Aurora-B表达与肝细胞癌复发率之间有关, Aurora-B表达阳性的患者术后1, 2年的复发率

表 1 Aurora-B表达与临床参数关系 (%)

分组	Aurora-B		χ^2	P
	表达	不表达		
年龄(岁)			0.05667	>0.05
≥40	45	21		
<40	10	4		
性别			0.40299	>0.05
男	45	19		
女	10	6		
AFP水平(μg/L)			0.02518	>0.05
升高	47	21		
正常	8	4		
合并门静脉癌栓	27	3	99.9669	<0.05
无门静脉癌栓	3	47		
肿瘤大小(cm)			20.8185	<0.05
>5	45	10		
<5	10	15		
肝癌分期			28.5214	<0.05
I期	2	5		
II期	5	13		
III期	43	7		
IV期	5	0		

较表达阴性的患者明显升高(45.4% vs 16%, $\chi^2=5.7702, 72.7\% \text{ vs } 32\%, \chi^2=11.8787$, 均 $P<0.05$)。80例中Aurora-B的表达与肝细胞癌生存率之间存在密切关系。Aurora-B表达阳性的患者1年和2年的生存率较表达阴性的患者明显降低(76.3% vs 100%, $\chi^2=5.4257, 45.4\% \text{ vs } 84\%, \chi^2=10.4497$, 均 $P<0.05$)。

3 讨论

哺乳动物细胞Aurora-B激酶家族迄今发现有3个成员: Aurora-A, Aurora-B及Aurora-C。其中Aurora-B又称为染色质过客蛋白激酶, 是一种有丝分裂所必需的蛋白, 决定着细胞染色体的分离和胞质分裂。改变染色体的数量(整倍体)是人类恶性肿瘤发生的主要原因, 有丝分裂过程控制的错误可导致细胞非整倍体的产生, 在恶性肿瘤发展中起促进作用^[5-8]。

目前认为人类一些恶性肿瘤如: 子宫内膜癌、肺癌、鼻咽癌等均与Aurora-B在组织中过度表达有关系^[8-12], 但国内尚无关于肝癌方面的研究。该项研究结合临床分析了Aurora-B在肝癌中的表达情况, 并对其与肝癌的预后及相关临床参数进行了分析。结果显示Aurora-B在肝癌组织中的表达阳性率较癌旁组织中的表达阳性

■名词解释

Aurora-B: 又称为染色质过客蛋白激酶, 是一种有丝分裂所必需的蛋白, 决定着细胞染色体的分离和胞质分裂。

■同行评价

本文选题尚可, 写作流畅, 参考文献引用较新, 但学术价值一般.

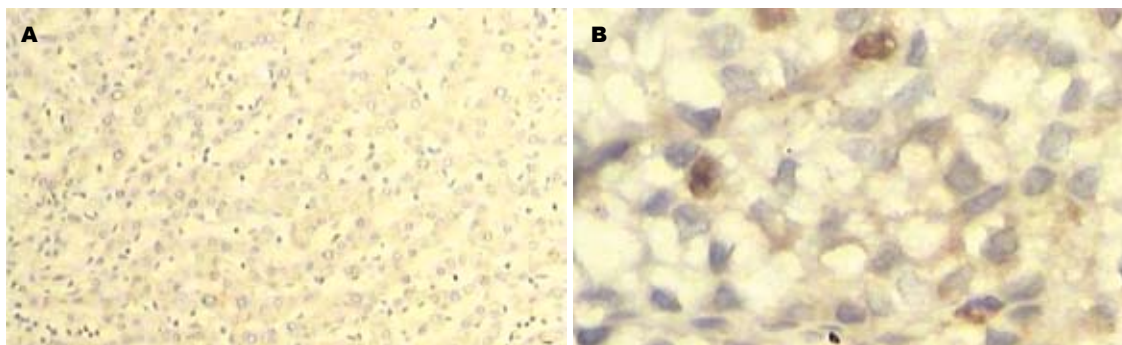


图1 肝组织Aurora-B的表达. A: 癌旁正常肝组织($\times 200$); B: 原发性肝癌组织($\times 400$).

率明显增高, 说明肝癌组织中Aurora-B表达更为活跃. 临床分期、肿瘤大小、肿瘤合并门静脉癌栓与Aurora-B表达阳性率的差异有统计学意义($P < 0.05$), 未发现Aurora-B表达阳性率与年龄、性别、AFP水平有关, 说明在越晚期的肝癌中Aurora-B表达越活跃, Aurora-B的表达能初步反映肿瘤的早晚程度. 在随访的研究中我们发现Aurora-B与肝癌的复发率及生存率存在一定关系, Aurora-B表达阳性的肝癌患者肿瘤的复发率较阴性为高, 而生存率则恰恰相反, 可能是分期影响预后. 只能说明表达强弱与预后相关.

通过研究我们初步推断, Aurora-B的检测可以作为肝癌的初步筛选指标, 并对于临床分期及术后患者预后的判断有一定的帮助, 但该指标的量化工作还需进一步研究.

4 参考文献

- Macarulla T, Ramos FJ, Tabernero J. Aurora kinase family: a new target for anticancer drug. *Recent Patents Anticancer Drug Discov* 2008; 3: 114-122
- Katayama H, Brinkley WR, Sen S. The Aurora kinases: role in cell transformation and tumorigenesis. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22: 451-464
- Fu J, Bian M, Jiang Q, Zhang C. Roles of Aurora kinases in mitosis and tumorigenesis. *Mol Cancer Res* 2007; 5: 1-10
- Li JJ, Li SA. Mitotic kinases: the key to duplication, segregation, and cytokinesis errors, chromosomal instability, and oncogenesis. *Pharmacol Ther* 2006; 111: 974-984
- Venoux M, Basbous J, Berthenet C, Prigent C, Fernandez A, Lamb NJ, Rouquier S. ASAP is a novel substrate of the oncogenic mitotic kinase Aurora-A: phosphorylation on Ser625 is essential to spindle formation and mitosis. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 215-224
- Naruganahalli KS, Lakshmanan M, Dastidar SG, Ray A. Therapeutic potential of Aurora kinase inhibitors in cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 2006; 7: 1044-1051
- Katzel JA, Mazumder A, Jagannath S, Vesole DH. Engraftment syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7: 151
- Warner SL, Bearss DJ, Han H, Von Hoff DD. Targeting Aurora-2 kinase in cancer. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 589-595
- Mountzios G, Terpos E, Dimopoulos MA. Aurora kinases as targets for cancer therapy. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 175-182
- Mortlock A, Keen NJ, Jung FH, Heron NM, Foote KM, Wilkinson R, Green S. Progress in the development of selective inhibitors of Aurora kinases. *Curr Top Med Chem* 2005; 5: 199-213
- Farmer JP, Lamba M, Lamba WR, Jordan DR, Gilberg S, Sengar DP, Bence-Bruckler I, Burns BF. Lymphoproliferative lesions of the lacrimal gland: clinicopathological, immunohistochemical and molecular genetic analysis. *Can J Ophthalmol* 2005; 40: 151-160
- Ducat D, Zheng Y. Aurora kinases in spindle assembly and chromosome segregation. *Exp Cell Res* 2004; 301: 60-67

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕