

人胰腺癌组织中 Livin 和 IGF-2 的表达及临床意义

周华 常宏 穆庆岭 徐健 秦成坤 张振海

山东大学附属省立医院 肝胆外科 (山东 济南 250021)

[摘要]目的:探讨人胰腺癌组织中凋亡抑制蛋白 Livin 表达情况及其与各临床病理因素的关系,以及与胰岛素样生长因子-2(Insulin-like growth factor-2, IGF-2)表达的相关性。方法:应用免疫组织化学 SP 法检测 56 例胰腺癌组织中 Livin 与 IGF-2 的表达。结果:胰腺癌组织中 34 例 Livin 表达阳性,阳性率为 60.7%;35 例 IGF-2 表达阳性,阳性率为 62.5%;胰腺癌组织 Livin、IGF-2 的表达阳性率均高于非肿瘤胰腺组织($P < 0.05$)。Livin 和 IGF-2 的表达与肿瘤组织学分级、临床病理分期及淋巴结转移密切相关($P < 0.05$)。相关性检验示 Livin 的表达与 IGF-2 之间有相关性($P < 0.01$)。结论:人胰腺癌组织中 Livin 与 IGF-2 表达均上调;IGF-2 与 Livin 相互作用共同参与人胰腺癌的发生、发展。

[关键词] 胰腺肿瘤·Livin·胰岛素样生长因子-2

[中图分类号] R735.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1009-9905(2008)02-0114-03

Clinical significance of Livin and IGF-2 expression in pancreatic carcinoma

ZHOU Hua, CHANG Hong, MU Qing-ling, XU Jian, QIN Cheng-kun, ZHANG Zhen-hai

Shandong Provincial Hospital, Shandong University (Jinan 250021, China)

[ABSTRACT]**Objective:** To study the expression of Livin and IGF-2 in human pancreatic carcinoma and to explore the relationship between their expression.**Methods:** Expression of Livin and IGF-2 was assessed by Labelled Streptavidin biotin. **Results:** Livin and IGF-2 expression were detected in 34/56 (60.7%), 35/56 (62.5%) respectively. The expression rate of Livin and IGF-2 was higher in pancreatic carcinoma group than that of the non-tumorous pancreas groups ($P < 0.05$). There was a close correlation between the expression of Livin and IGF-2 ($P < 0.01$). **Conclusion:**

[基金项目] 山东省卫生科技发展计划重点项目(2005ZD03)

[作者简介] 周华(1981-09~),男,山东新泰人,硕士研究生,研究方向:胰腺癌基础与临床。

Tel:13173043680 E-mail:zhouhua326929@yahoo.com.cn

[通讯作者] 常宏(1970-04~),男,山东泰安人,医学博士,副主任医师,研究方向:胰腺癌基础与临床。

Tel:13678806000 E-mail:changh111@yahoo.com.cn

Livin and IGF-2 were over-expressed in pancreatic carcinoma tissues. The up-regulation of Livin and IGF-2 had a close correlation.

[KEY WORDS] Pancreatic neoplasms•Livin•Insulin-like growth factor-2

Livin 是与肿瘤发生发展密切相关的凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein,IAP)家族的新成员,研究表明其在多种肿瘤细胞中高表达,参与肿瘤发生发展^[1-2]。胰岛素样生长因子(Insulin-like growth factors,IGFs)是一类重要的生长因子,包括 IGF-1、IGF-2 及相应的受体和结合蛋白;研究表明 IGFs 在多种肿瘤组织中高表达,可抑制细胞凋亡,并且能促进 Survivin 表达^[3-5]。本研究应用免疫组织化学技术测定人胰腺癌 Livin 与 IGF-2 的表达,并对其与人胰腺癌临床病理特征相关性及其临床意义进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集山东大学附属省立医院普外科 2002 年 1 月—2006 年 6 月手术切除或术中活检并且临床病理资料完全的 56 例胰腺癌标本(Whipple 术 38 例,胰体尾切除 4 例,术中活检 14 例)。男 42 例,女 14 例。年龄 34—67 岁,平均年龄 52.7 岁。所选病例随访资料完全,随访时间为 6—65 个月。所有病例术前未行化学治疗和其他治疗。组织病理学分级按 Kloppel 标准(1983 年),高分化 16 例,中分化 25 例,低分化 15 例。临床分期按 UICC 标准(1997 年),I 期 11 例,II 期 15 例,III 期 22 例(其中 16 例仅侵犯十二指肠或胆总管并单一区域淋巴结转移,可行 Whipple 术;6 例剖腹探查行姑息性手术,术中活检),IV 期 8 例。10 例同期手术切除的非肿瘤性胰腺组织标本(慢性肿块性胰腺炎 8 例,外伤切除正常胰腺组织 2 例)作为对照组。

1.2 试剂与方法 兔抗人 Livin 与 IGF-2 多克隆抗体、即用型 SP 试剂盒、DAB 显色剂试剂盒均购自武汉博士德生物工程公司。石蜡切片常规脱蜡至水,3%的 H₂O₂ 阻断内源性过氧化物酶 15 min,微波抗原修复,小牛血清封闭 10 min,加一抗孵育过夜(4℃),二抗孵育 20 min(37℃),链亲和素-过氧化物酶溶液温育 20 min(37℃),DAB 显色 15 min,苏木精复染、脱水、透明、封片。三者都以 PBS 代替一抗作为阴性对照。阳性标准:细胞质染色发现棕黄色颗粒为阳性细胞,镜下计数 100 个细胞,阳性细胞数超过 10%为阳性。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件处理, Pearson 法分析指标间的相关性,组间阳性率比较用成组 χ^2 检验。P \leq 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Livin 与 IGF-2 在胰腺癌组织中的表达 Livin 和 IGF-2 主要表达于肿瘤细胞的细胞质中;胰腺癌组织中二者表达均高于非肿瘤性胰腺组织,差异有统计学意义,P $<$ 0.05(表 1)。

表 1 Livin 及 IGF-2 在各组织中的表达

组别	n	Livin 阳性表达		IGF-2 阳性表达	
		例数	率(%)	例数	率(%)
非肿瘤组织	10	0	0	1	10.0
癌旁组织	45	9	20.0	21	46.7
胰腺癌组织	56	34	60.7*	35	62.5*

注: *P $<$ 0.05, vs 非肿瘤性胰腺组织

2.2 Livin 与 IGF-2 在胰腺癌组织中表达的相关性 35 例 IGF-2 表达阳性的胰腺癌组织中有 26 例 Livin 表达阳性;而 21 例 IGF-2 表达阴性的胰腺癌组织中只有 8 例表达 Livin;关联性检验示 IGF-2 与 Livin 之间有相关性($\chi^2=7.20$, $r=0.34$, P $<$ 0.01)。

2.3 Livin、IGF-2 与肿瘤临床病理关系 Livin 的表达与人胰腺癌组织临床分期、淋巴结转移及组织学分级有相关性(P $<$ 0.05);IGF-2 的表达与肿瘤临床分期、淋巴结转移密切亦相关,P $<$ 0.05(表 2)。

表 2 Livin 及 IGF-2 的表达与胰腺癌临床病理特征的关系

临床病理特征	n	Livin 阳性表达			IGF-2 阳性表达		
		例数	χ^2	P 值	例数	χ^2	P 值
肿瘤大小							
>4cm	30	20	0.959	>0.05	19	0.019	>0.05
\leq 4cm	26	14			16		
肿瘤部位							
胰头部	44	27	0.020	>0.05	26	0.453	>0.05
胰尾部	12	7			9		
淋巴结转移							
有	36	26	5.597	<0.05	26	4.065	<0.05
无	20	8			9		
分化程度							
高	16	5	8.160	<0.05	7	3.473	>0.05
中	25	18			18		
低	15	11			10		
病理分期							
I~II	17	7	3.907	<0.05	7	4.736	<0.05
III~IV	39	27			28		

3 讨论

凋亡抑制是肿瘤细胞的一个普遍特性,而 IAP 家族在细胞凋亡抑制中发挥重要作用。Livin 是新近发现的 IAPs 成员,在大多数正常成人组织中不表达或低表达,但在多种恶性肿瘤组织中高表达,并使肿瘤细胞对缺血、缺氧、放射治疗及化学治疗等产生耐受,提示该基因可能在肿瘤的发生发展中起重要的作用^[7-11]。本研究对人胰腺癌组织及癌旁组织 Livin 表达测定发现,胰腺癌细胞 Livin 表达上调,较正常及癌旁组织明显增高,且 Livin 的表达与胰腺癌组织临床分期、淋巴结转移及组织学分级有相关性,提示胰腺癌细胞可通过表达 Livin 抑制肿瘤细胞凋亡。

IGF-2 与肿瘤关系密切,在多种肿瘤组织中存在过量表达。本研究显示胰腺癌组织中 IGF-2 阳性表达率显著高于非肿瘤胰腺组织 ($P < 0.01$),说明 IGF-2 在细胞中的强表达对胰腺癌的发生发展起重要作用;IGF-2 在癌旁组织中的阳性表达率也明显高于非肿瘤组织,提示在肿瘤切除后通过旁分泌作用对残留肿瘤细胞发生作用。IGF-2 的表达与肿瘤发生的部位、大小及分化程度均无关,而在 III~IV 期表达显著高于 I~II 期,且与淋巴结转移存在显著相关性。IGF-2 表达与 Livin 的表达呈显著正相关 ($P < 0.01$),推测 IGF-2 与 Livin 相互作用共同参与了抑制胰腺癌细胞的凋亡,IGF-2 是否可通过促进 Livin 表达而发挥抗凋亡作用有待进一步研究证实。

已有文献证实以 Livin 为靶点的基因治疗可以促进细胞凋亡而抑制肿瘤细胞的生长^[12-13]。本研究发现人胰腺癌组织中 Livin 表达增高,且与 IGF-2 表达密切相关,提示 Livin 可作为胰腺癌新的基因治疗靶点。联合抑制 IGF-2 等肿瘤相关基因有望成为更佳的胰腺癌基因治疗策略。

参 考 文 献

- [1] Chang H, Schimmer AD. Livin/melanoma inhibitor of apoptosis protein as a potential therapeutic target for the treatment of malignancy [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007,6(1):24-30.
- [2] Schimmer AD. Inhibitor of apoptosis proteins translating basic knowledge into clinical practice [J]. *Cancer Res*, 2004,64(20):7183-7190.
- [3] Bencomo E, Perez R, Artega MF, et al. Apoptosis of cultured granulosa-lutein cells is reduced by insulin-like growth factor I and may correlate with embryo fragmentation and pregnancy rate [J]. *Fertil Steril*, 2006,85(2):474-480.
- [4] Vaira V, Lee CW, Goel HL, et al. Regulation of survivin expression by IGF-1/mTOR signaling [J]. *Oncogene*, 2007,26(19):2678-2684.
- [5] Yao X, Hu JF, Daniels M, et al. A methylated oligonucleotide inhibits IGF-2 expression and enhances survival in a model of hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Invest*, 2003,111(2):265-273.
- [6] Zagzag, Zhong H, Scalzitti JM, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1 α in brain tumors: association with angiogenesis, invasion, and progression [J]. *Cancer*, 2000,88(11):2606-2618.
- [7] Kasof GM, Gomes BC. Livin, a novel inhibitor of apoptosis protein family member [J]. *Biol Chem*, 2001,276(5):3238-3246.
- [8] Tanabe H, Yagihashi A, Tsujii N, et al. Expression of survivin mRNA and Livin mRNA in non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2004,46(3):299-304.
- [9] 崔肃, 陈东义, 韩力波. 凋亡抑制蛋白 Livin 在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义 [J]. *中国肿瘤临床*, 2006,33(5):249-252.
- [10] 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.
- [11] Gazzaniga P, Gradilone A, Giuliani L, et al. Expression and prognostic significance of Livin, Survivin and other apoptosis related genes in the progression of superficial bladder cancer [J]. *Ann Oncol*, 2003,14(1):85-90.
- [12] Wang H, Tan SS, Wang XY, et al. Effects of siRNA on expression of livin and dose- and time-response in human malignant melanoma LiBr cells [J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2007,23(8):741-744.
- [13] Lopes RB, Gangeswaran R, McNeish IA, et al. Expression of the IAP protein family is dysregulated in pancreatic cancer cells and is important for resistance to chemotherapy [J]. *International Journal Of Cancer*, 2007,120(11):2344-2352.

(收稿日期:2007-10-23)