

Livin、survivin 及 IGF-2 在肝细胞肝癌组织中的表达及临床意义

常 宏,李士红,苏忠学,穆庆岭,徐 健,秦成坤

(山东大学附属省立医院,山东济南 250021)

[摘要] 目的 探讨肝细胞肝癌(HCC)发生、发展因素,为 HCC 诊治提供指导。方法 应用免疫组织化学法检测 60 例 HCC 中 Livin、survivin 与胰岛素样生长因子-2(IGF-2)的表达,应用 COX 风险模型及 Log-rank 检验分析其与预后相关性。结果 HCC 中 Livin、survivin 的表达阳性率均高于癌旁组织及正常组织($P < 0.05$),且与肿瘤镜下门静脉癌栓发生密切相关($P < 0.05$);IGF-2 表达与 HCC 肿瘤镜下门静脉癌栓发生、肿瘤病理分期以及肝硬化密切相关($P < 0.05$);相关性检验示 Livin、survivin 与 IGF-2 表达均有明显相关性,三者均为 HCC 的独立预后因素。结论 IGF-2 与 Livin、survivin 相互作用共同参与 HCC 的发展,确定其水平有助于判断 HCC 的预后并指导术后治疗。

[关键词] 癌,肝细胞;Livin;survivin;胰岛素样生长因子-2

[中图分类号] R735 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1002-266X(2008)35-0001-03

Expression of Livin, survivin and IGF-2 in HCC and its clinical significance

CHANG Hong, LI Shi-hong, SU Zhong-xue, MU Qing-ling, XU Jian, QIN Cheng-kun

(Shandong Provincial Hospital affiliated to Shandong University, Jinan 250021, P. R. China)

Abstract: Objective To study the expression of Livin, survivin and IGF-2 in human hepatocellular carcinoma (HCC) and its clinical significance. **Methods** Expression of Livin, survivin and IGF-2 in 60 HCC patients were assessed by immunohistochemistry method. Twelve candidate factors associated with prognosis were analyzed by the COX proportional hazards model and Log-rank test. Kaplan-Meier was used to estimate the survival rate. **Results** The positive rate of Livin, survivin and IGF-2 expression were 32/60 (53.3%), 39/60 (65.0%), 31/60 (51.7%) respectively. The expression rate of Livin and survivin in HCC tissue was higher than that in the adjacent non-tumorous liver tissue and the normal liver tissue. There was no significant correlation between the expression of Livin and survivin in HCC and the tumor size, capsule status, cirrhosis, the classification of Child-Paugh, TNM stage, except the portal vein tumor thrombus. There was no significant correlation between the expression of IGF-2 and capsule status, the classification of Child-Paugh and cirrhosis. However, the positive rate of IGF-2 was correlated significantly with portal vein tumor thromb, liver cirrhosis and TNM stage. There was a close correlation between the expression of Livin, survivin and IGF-2. The multivariate analysis showed that Livin, survivin and IGF-2 were independent significant prognostic factors of HCC. **Conclusion** The upexpression of Livin, survivin and IGF-2 has a close correlation and holding a prognostic significance in HCC.

Key words: carcinoma, hepatocellular; Livin; survivin; insulin-like growth factor-2

凋亡抑制蛋白(IAP)是一类重要的抗细胞凋亡因子,与肿瘤的发生、发展密切相关;Livin 和 survivin 是近几年发现的 IAP 家族成员,研究表明其可在多种肿瘤细胞中特异性高表达,参与肿瘤发生、发展。胰岛素样生长因子(IGFs)是一类重要的生长因子家族(包括 IGF-1、IGF-2 及相应的受体和结合蛋白等),其可抑制细胞凋亡,促进 survivin 表达。

上述因子在肝细胞肝癌(HCC)组织中表达的相关性和临床意义鲜见报道。2008 年 6 月,我们测定了 Livin、survivin 与 IGF-2 在 HCC 组织中的表达,现探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 标本取自山东大学附属省立医院普外科 2002 年 1 月~2006 年 6 月间手术切除且临床病理资料完整的 60 例 HCC 患者(其中 45 例有癌旁无瘤组织),男 44 例,女 16 例;年龄 34~67 岁,平均 52.7 岁;随访时间为 6~65 个月,术前

[基金项目] 山东省卫生科技发展计划重点项目(编号 2005ZD03);山东省青年医学科研基金资助项目(2003-34)。

均未行化疗和其他治疗;按 UICC (1997) 分期标准, I 期 8 例, II 期 11 例, III 期 37 例, IV A 期 4 例。肝功能按 Child 分级, A 级 27 例, B 级 24 例, C 级 9 例。另取 10 例因肝外伤切除的正常肝脏标本作为对照。

1.2 Livin, survivin 与 IGF-2 在 HCC 组织中表达的测定 兔抗人 Livin, survivin 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有限公司。主要操作步骤: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 ℃), 链亲合素-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。三者均以 PBS 代替一抗作为阴性对照。阳性标准参照 Zagzag 等报道的方法, 高倍镜下(×200)计数 100 个细胞, 阳性染色细胞 >10% 为阳性, 胞质呈深棕色为强阳性(++), 浅棕色为阳性(+), 着色很弱或未着色为阴性(-)。

1.3 统计学方法 所测数据应用 SPSS13.0 统计软件处理, 用 Pearson 法分析指标间相关性, 组间阳性率比较用成组 χ^2 检验。选择 12 个对 HCC 手术切除患者预后可能产生影响的特征性临床及生物学因素, 包括性别、年龄、血清 HBsAg、合并肝硬化、最大瘤径、肝功能 Child 分级、镜下门静脉癌栓、肿瘤包膜、临床分期、Livin, survivin 与 IGF-2 的表达, 依次

引入 COX 风险模型进行多因素分析; 采用 Kaplan-Meier 法进行生存率分析, Log-rank 检验进行统计学比较。

2 结果

2.1 Livin, survivin 与 IGF-2 在不同组织中的表达情况 见表 1。32 例 Livin 表达阳性的 HCC 中有 21 例 survivin 表达阳性, 关联性检验显示二者表达无明显相关性($P > 0.05$); 31 例 IGF-2 表达阳性的 HCC 中有 22 例 Livin 表达阳性、25 例 survivin 表达阳性, 关联性检验示 IGF-2 与 Livin 及 survivin 均有明显相关性($P < 0.01$)。

2.2 Livin, survivin, IGF-2 表达与 HCC 临床病理特征的相关性 见表 2。COX 回归模型提示影响 HCC 预后主要因素为 Livin, survivin 与 IGF-2 在 HCC 中的表达、肝功能 Child 分级。Kaplan-Meier 法经 Log-rank 检验表明, Livin, Survivin 表达阳性者生存率明显低于阴性者, P 均 < 0.05。

表 1 Livin, survivin 及 IGF-2 在不同组织中的表达情况

肝组织	n	Livin		survivin		IGF-2	
		表达阳性		表达阳性		表达阳性	
		n	%	n	%	n	%
正常肝组织	10	0	0	0	0	1	10.0
癌旁组织	45	9	20.0*	11	24.4*	33	73.3 ^Δ
HCC 组织	60	32	53.3*	39	65.0*	31	51.7 ^{Δ*}

注: 与正常肝组织比较, * $P < 0.05$, ^Δ $P < 0.01$; 与癌旁组织比较, * $P < 0.05$

表 2 HCC 组织中 Livin, survivin 及 IGF-2 阳性表达与临床病理特征的相关性

临床病理特征	n	Livin 阳性表达			survivin 阳性表达			IGF-2		
		n	χ^2	P 值	n	χ^2	P 值	n	χ^2	P 值
肿瘤直径(cm)										
≥5	18	10	0.05	>0.05	12	0.03	>0.05	11	0.92	>0.05
<5	42	22			27			20		
门静脉癌栓										
阳性	29	20	5.51	<0.05	23	5.05	<0.05	19	7.03	<0.01
阴性	31	12			16			12		
肿瘤包膜										
有	17	10	0.29	>0.05	14	3.14	>0.05	12	3.40	>0.05
无	43	22			25			19		
肝硬化										
有	44	25	0.81	>0.05	28	0.13	>0.05	27	6.21	<0.05
无	16	7			11			4		
肝功能分级										
A 级	27	14			9			17		
B 级	24	13	0.05	>0.05	16	2.04	>0.05	11	2.92	>0.05
C 级	9	5			4			3		
病理分期										
I ~ II	21	10	0.42	>0.05	14	0.04	>0.05	16	7.78	<0.05
III ~ IV A	39	22			25			15		

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,已成为肿瘤细胞凋亡研究的热点之一,其中 survivin 与 Livin 最为瞩目。Livin 与 survivin 结构相似,在大多数正常成人组织中不表达或低表达,但在多种人类恶性肿瘤中高表达,提示其可能在肿瘤的发生、发展中起重要的作用^[1-4]。本研究发现,HCC 组织中 Livin 与 survivin 表达较正常及癌旁肝组织明显增高,但两者表达无明显相关性; Livin、survivin 表达与肿瘤镜下门静脉癌栓形成有相关性。提示 Livin、survivin 可抑制 HCC 肿瘤细胞凋亡发生,促进肿瘤肝内播散或远处转移,但两者无协同作用。

IGF-2 在多种肿瘤组织中存在过量表达。本研究显示,IGF-2 在 HCC 组织中的表达阳性率显著高于正常肝组织 ($P < 0.01$),说明 IGF-2 高表达对 HCC 的发生、发展起重要作用;IGF-2 在癌旁肝组织中的表达阳性率明显高于 HCC 组织,提示在切除肿瘤后其可能通过旁分泌作用对残存肿瘤细胞发生作用。此外 IGF-2 表达与 Livin、survivin 的表达呈显著

正相关($P < 0.01$),考虑 IGF-2 可通过与 Livin、survivin 相互作用抑制细胞凋亡,促进肿瘤复发或转移灶发展。COX 模型多因素分析表明, Livin、survivin 及 IGF-2 表达是 HCC 患者术后生存的独立影响因素;Log-rank 检验也提示, Livin、survivin 表达阳性者生存率明显低于阴性者。

总之,IGF-2 与 Livin、survivin 相互作用共同参与 HCC 的发展,联合检测可帮助确定预后并指导术后治疗。

[参考文献]

- [1] Kasof GM, Gomes BC. Livin, a novel inhibitor of apoptosis protein family member[J]. Biol Chem, 2001, 276(5): 3238-3246.
- [2] Tanabe H, Yagihashi A, Tsuj N, et al. Expression of survivin mRNA and Livin mRNA in non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2004, 46(3): 299-304.
- [3] 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.
- [4] 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.

(收稿日期:2008-08-02)

· 护理园地 ·

胰岛细胞瘤 57 例围手术期护理体会

李士红, 孙红玲, 刘国芳, 邵海霞

(山东大学附属省立医院, 山东济南 250021)

1998 年 8 月~2008 年 8 月, 我院共为 57 例胰岛细胞瘤患者施行肿瘤切除术, 现将围术期护理体会报告如下。

临床资料: 本组 57 例胰岛细胞瘤患者, 男 35 例, 女 22 例; 年龄 12~69 岁, 平均 35.6 岁。术前均表现为反复发作的低血糖症状, 发作时血糖 $< 2.8 \text{ mmol/L}$, 伴抽搐发作 7 例。57 例均在完善各项术前检查后施行手术治疗, 其中 40 例在术后 8~13 d 治愈出院, 余 17 例因术后胰瘘住院时间延长至 25 d。

术前护理: ①入院评估: 患者入院后由责任护士热情接待, 详细介绍科室环境; 评估并了解患者文化层次、语言沟通能力及发病症状、时间、程度、缓解方法等, 以指导下一步宣教内容及方法。②心理疏导: 本病较少见, 多数患者对自己的病情缺乏了解, 加之对手术的紧张恐惧常出现焦虑不安, 责任护士应根据患者特点进行针对性解释, 说明手术切除肿瘤后症状会很快解除; 介绍已治愈该病患者及主管医生的技术水平, 使患者积极配合治疗。③安全教育: 宣教疾病知识, 使患者和家属了解此病的发病机理及易出现的低血糖症状(轻者表现为心慌、出冷汗、头晕、面色苍白、软弱无力等, 重者可出现意识不清、昏迷、抽搐), 指导患者减少低血糖发生诱因(多休息、减少活动、适当增加进餐次数等), 教会患者

应对措施(如随时携带糖块、饼干、糖类饮料等); 指导患者避免远距离活动, 有抽搐病史者加床档, 活动范围内避免锐器及硬物, 以防止意外损伤。④解释血糖测定及各项特征性检查的意义和方法: 一般术前需多次定时测血糖及胰岛素定量, 空腹抽血测血糖时告知患者前日晚 12 点后勿进食, 在低血糖发作时测血糖更有意义; 一旦出现低血糖发作, 立即通知医生, 遵医嘱静脉输注葡萄糖, 或提前预防性静脉缓慢输注葡萄糖。

术后护理: ①体位及活动: 术后麻醉未完全清醒时取平卧位, 头偏向一侧, 反复呼唤患者至清醒; 患者清醒、生命体征稳定后取半卧位, 以减轻切口张力和疼痛, 利于切口愈合、引流液流出及咳嗽、咳痰; 术后 2~3 h 可在床上做屈伸腿、侧身等活动, 术后 6 h 血压平稳后可适当在床上活动(如半卧位、翻身), 循序渐进为翻身一床上坐起一床边站立一围床走动等。②引流管护理: 注意保持各种引流管通畅, 防止折叠、受压, 翻身及活动时防止牵拉、脱出。③反跳性高血糖的观察及处理: 胰岛细胞瘤切除后原来受抑制的胰岛功能尚未完全恢复, 加之手术刺激可出现暂时反跳性高血糖, 病程越长者高血糖持续时间也越长。可酌情应用胰岛素并采取低糖用药, 多数患者 1~2 周恢复正常。④饮食护理: 患者插胃管期间绝对禁食、禁水, 肠蠕动恢复肛门排气后开始进流质如米汤、菜汤、鲫鱼汤等, 逐渐过渡到半流质和普通饮食。食物种类以高蛋白、高维生素、低糖为宜。⑤出院指导: 嘱患者继续监测血糖变化, 有异常时及时复诊; 指导患者注意休息, 劳逸结合, 合理饮食, 戒烟酒; 术后 1~3 个月复查腹部超声或 CT, 了解胰腺周围有无积液或者残留肿瘤。