

Survivin 和 Aurora-b 在喉癌组织中的表达及其临床意义*

胡慈浩¹ 王文华² 王全³ 何晓松¹

[摘要] 目的:探讨 Survivin 和 Aurora-b 在喉癌组织中表达的意义及与其临床病理特征间的联系。探讨 Survivin 和 Aurora-b 的表达水平是否具有喉癌生物学标志物的研究价值,以及能否作为喉癌术后预测总生存率的预后指标。方法:收集经病理科确诊的喉癌组织标本 86 例,同时选取癌旁组织 86 例和正常组织 22 例作为对照。采用免疫组织化学法检测 Survivin 和 Aurora-b 在喉癌和癌旁及正常组织中的表达情况。结果:Survivin 和 Aurora-b 在喉癌组织中的阳性表达率明显高于癌旁及正常组织,其差异有统计学意义($P < 0.01$)。Survivin 蛋白的表达与淋巴结转移、复发情况等临床病理特征有相关性($P < 0.05$),而与年龄、性别、临床分期及分化情况等病理特征无相关性。Aurora-b 的表达与临床分期、复发情况等临床病理特征有相关性($P < 0.05$),但与年龄、性别、分化情况及淋巴结转移等病理特征无相关性。生存曲线显示阴性组生存期都比阳性组高,提示 Survivin 和 Aurora-b 在喉癌中表达水平具有提示预后的意义,且均为负性预后因子。COX 回归分析结果显示,喉癌患者术后 Aurora-b 表达和复发情况为影响预后的独立危险因素($P < 0.05$);而 Survivin 表达和淋巴结转移情况则不是影响预后的独立危险因素。结论:本研究表明 Survivin 和 Aurora-b 以及两者的协同作用可能在喉癌的发生、发展、转移和预后等方面扮演重要角色,其表达水平与肿瘤的恶性程度和侵袭性正相关,可能是预后不良的提示指征,在诊疗过程中具有预测预后的潜在研究价值。

[关键词] 喉鳞状细胞癌;Survivin;Aurora-b;免疫组织化学

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.10.001

[中图分类号] R739.6 [文献标志码] A

The effects and expression of Survivin and Aurora-b in laryngeal carcinoma

HU Cihao¹ WANG Wenhua² WANG Quan³ HE Xiaosong¹

(¹Guilin Medical University, Guilin, 541001, China; ²Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of Guilin Medical University; ³Institute of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of Guilin Medical University)

Corresponding author: HE Xiaosong, E-mail: hexiaosonggx@sina.com

Abstract Objective: The aim of this study is to investigate the relationship between the expression of Survivin and Aurora-b in laryngeal carcinoma and its clinical and pathological features, and to determine the possibility of Survivin and Aurora-b being a biomarker in laryngeal carcinoma diagnosis or being a predictor of overall survival(OS) in laryngeal carcinoma patients underwent surgical resection. **Method:** Eighty-six cases of laryngeal carcinoma tissues diagnosed by pathology were collected, and 86 cases of adjacent tissues and 22 cases of normal tissues were selected as control. The expression of Survivin and Aurora-b were detected by immunohistochemistry in laryngeal carcinoma, adjacent tissues and normal tissue. **Result:** Survivin and Aurora-b in laryngeal carcinoma were significantly higher than those in adjacent tissues and normal tissues($P < 0.01$). The expression of Survivin protein was correlated with clinicopathological features such as lymph node metastasis and recurrence($P < 0.05$), but it was not related to the pathological features such as age, sex, clinical stage and differentiation. The expression of Aurora-b was correlated with the pathological grade clinical stag(TNM stage) and recurrence in laryngeal carcinoma($P < 0.05$). Survival curves show Survivin and Aurora-b in laryngeal cancer is associated with prognosis of laryngeal carcinoma. The result of COX regression analysis show that the expression of Aurora-b and recurrence are

* 基金项目:人口健康安全技术开发与应用研究(No:2016012706-4)

¹ 桂林医学院(广西桂林,541001)

² 桂林医学院附属医院耳鼻咽喉头颈外科

³ 桂林医学院附属医院耳鼻咽喉头颈外科研究所

⁴ 桂林医学院附属医院病理科

通信作者:何晓松, E-mail: hexiaosonggx@sina.com

independent prognostic risk factors for postoperative patients with laryngeal carcinoma ($P < 0.05$), while Survivin and lymph node metastasis are not independent prognostic factors influencing prognosis. **Conclusion:** Our study shows that Survivin and Aurora-b and their interaction may play an important role in the metastasis and prognosis of laryngeal carcinoma. The expression levels of Survivin and Aurora-b might be biomarkers for laryngeal carcinoma diagnosis and an independent predictor of OS after surgical resection, which would provide a novel insight into diagnosis and therapy of laryngeal carcinoma.

Key words laryngeal squamous cell carcinoma; Survivin; Aurora-b; immunohistochemistry

近年来,流行病学研究表明头颈部鳞状细胞癌是当今社会频发、常见的恶性肿瘤之一^[1]。其中,喉癌发病率有逐年上升趋势,占全身恶性肿瘤的 5.7%~7.6%。喉癌多指占其绝大多数病理类型的喉鳞状细胞癌(laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC),其具有死亡率较高、预后差等特点,严重威胁人类生命健康^[2-3]。喉癌病因复杂,迄今尚未完全阐明,目前认为除基因因素外,密切相关的外界致病因素包括吸烟、饮酒、感染人乳头状瘤病毒(HPV)等。性激素、咽喉反流及胃食管反流病等也是其重要危险因素^[2]。肿瘤的形成过程复杂,涉及基因和外界环境共同作用。喉癌的基因研究也成为其病因学研究的重中之重。研究表明喉癌的发生、发展是一个多基因参与、多阶段的复杂过程。诸多研究表明 EGFR、COX-2、Survivin、STAT3 等基因与喉癌的发生发展、转移及预后密切相关^[4-8]。迄今为止, Survivin 和 Aurora-b 在喉癌的发生、发展以及预后中的研究尚不多见,其具体作用以及这两者是否存在协同作用亦未无文献阐明。本课题通过分析两因子分别在喉癌组织细胞中的表达水平,并研究其表达水平与临床病理学特征之间的关系,而简要说明两因子的作用以及是否存在协同关系。旨在探讨两因子在喉癌发生发展以及预后中的潜在作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2010-06—2015-06 期间于桂林医学院附属医院耳鼻咽喉头颈外科病理确诊为喉癌,经手术治疗后且资料完整的喉癌石蜡包埋标本 86 例。其中男 82 例,女 4 例;年龄 39~79 岁,平均 57.82 岁,其中 ≤ 55 岁 27 例, > 55 岁 59 例。通过国际抗癌协会(UICC)2002 年(第 6 版)公布的 TNM 分类分期修改方案:其中 I 期 14 例, II 期 31 例, III 期 19 例, IV 期 22 例。按组织病理学分类:高分化鳞状细胞癌 48 例,中分化鳞状细胞癌 28 例,低分化鳞状细胞癌 10 例。取 86 例该手术患者癌旁组织石蜡包埋标本(癌旁组织取自距癌组织 > 0.5 cm 处,术中冷冻切片病理证实无肿瘤细胞浸润)和 22 例正常喉增殖期组织石蜡包埋标本(均来自 2015-03—2015-12 期间门诊确诊的声带息肉或喉室息肉患者),均作为对照组。分别对所有患者进行电话或门诊复诊随访,随访截止时间为 2016 年 8 月,经

随访后确定其中死亡例数为 18 例(20.9%, 18/86),失访病例数为 20 例(失访率 23.3%, 20/86)。

1.2 免疫组织化学主要方法及试剂

本课题免疫组织化学染色操作过程按照 LSAB 试剂盒(Dako,京都,日本)说明书进行操作。简要过程如下:石蜡切片经脱蜡、脱苯、水化后枸橼酸缓冲液(pH 6.0)高压高温抗原修复。3%的过氧化氢阻断内源性过氧化物酶活性,山羊血清封闭后加 I 抗,分别为抗 Survivin 多克隆抗体(NB500-201, Novus Biologicals, Littleton, CO, 1:1 000),抗 Aurora-b 单克隆抗体(Transduction, San Diego, CA, USA, 1:200),4℃过夜。PBS 洗涤后,孵 II 抗 30 min,其中每步骤间用 10% PBS 缓冲液洗涤 5 min 各 3 次。DAB 溶液显色 5 min,水洗,苏木素核复染,脱水干燥,中性树胶封片。

1.3 结果判定

Survivin 蛋白主要表达于肿瘤细胞胞质中,也有部分可在胞核中表达,其特点为棕黄色颗粒;而 Aurora-b 蛋白则多定位表达于细胞核,大多为棕褐色颗粒。每例标本在 400 倍光镜下随机选取 10 个视野,计数每个视野 100 个细胞中阳性染色细胞数量,取其平均值计算各阳性百分率。Survivin 和 Aurora-b 表达水平均分为阳性分组(肿瘤细胞数 $\geq 15\%$)和阴性分组(阳性肿瘤细胞数 $< 15\%$)分组。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计数资料通过卡方检验,相关性分析采用配对设计卡方检验和 Kappa 一致性检验,生存结果分析采用 Kaplan-Meier 法及 COX 回归分析影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Survivin 和 Aurora-b 分别在喉癌组织和喉癌癌旁组织中的表达

已知 Survivin 蛋白主要表达于肿瘤细胞胞质中,也有部分可在胞核中表达,其特点为棕黄色颗粒;而 Aurora-b 蛋白则多定位表达于细胞核,大多为棕褐色颗粒。经检测, Survivin 和 Aurora-b 在喉癌组织中的阳性表达率分别为 73.3%、60.5%;在癌旁组织中的阳性表达率分别为 22.1%、17.4%;在正常组织中的阳性表达率分别为 9.1%、4.5%; Survivin 和 Aurora-b 在喉癌组织中的阳性表达率明显高于癌旁组织和正常组织,其差异有统计学意

义($P < 0.01$)。见图 1 和表 1。

2.2 Survivin 和 Aurora-b 分别在喉癌组织中的表达和临床病理特征相关性分析

经检测, Survivin 在临床分期 I 期及 II 期的喉癌中阳性率为 64.4%(29/45), 低于 III 期及 IV 期中的阳性率 82.9%(34/41), 组间差异无统计学意义($P > 0.05$); 而 Aurora-b 在临床分期 I 期及 II 期中阳性率为 46.7%(21/45), 明显低于 III 期及 IV 期中的阳性率 75.6%(31/41), 组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。Survivin 和 Aurora-b 在分化情况比较高的阳性率分别为 68.8%(33/48) 和 52.1%(25/48); 在分化情况中等及较低的阳性率分别为 78.9%(30/38) 和 71.1%(27/38), 两者组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

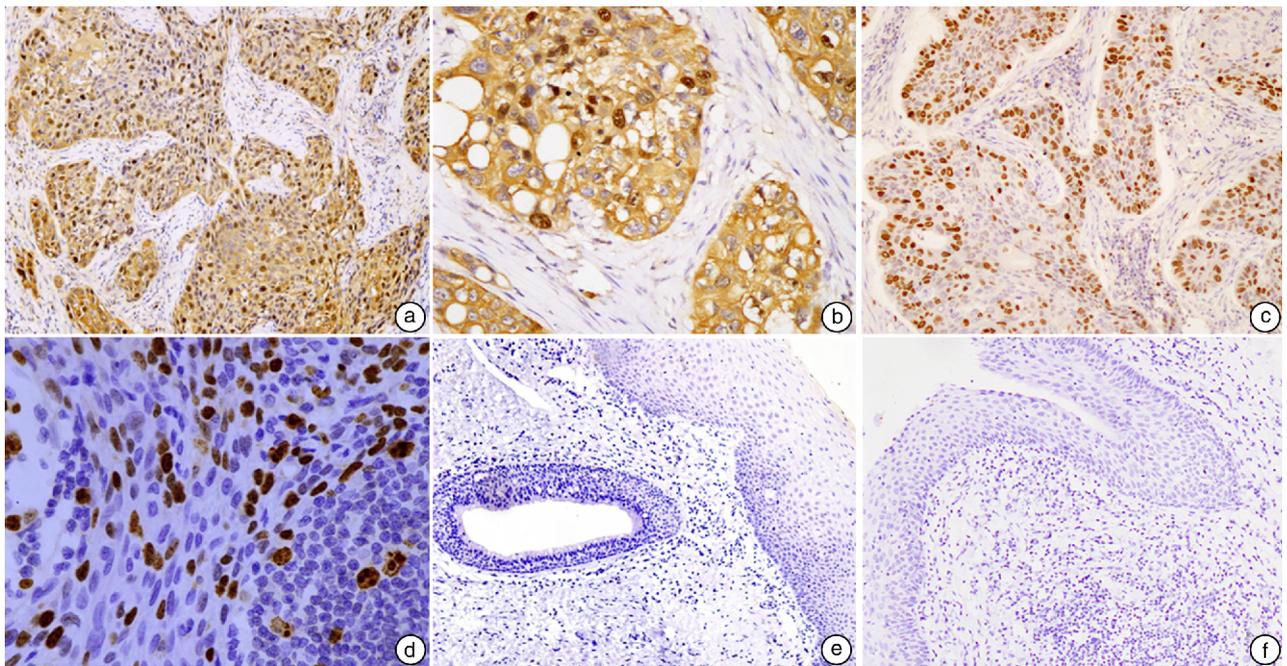
Survivin 和 Aurora-b 在复发组的阳性率分别为 100.0%(13/13) 和 92.3%(12/13), 明显高于在无复发组的阳性率[68.5%(50/73) 和 54.8%(40/73)], 两者组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。Survivin 在淋巴结转移组的阳性率为 86.7%(26/30), 高于在非转移组阳性率[66.1%(37/56)], 组间差异有统计学意义($P < 0.05$); 而 Aurora-b 在淋巴结转移组的阳性率为 73.3%(22/30), 在非转移组的阳性率是 53.6%(30/56), 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

Survivin 和 Aurora-b 的表达在 ≤ 55 岁年龄组的阳性率分别为 70.4%(19/27) 和 66.7%(18/27); 而在 > 55 岁年龄组的阳性率则分别为 74.6%(44/59) 和 57.6%(34/59), 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。在男性患者中的阳性率分别为 73.2%(60/82) 和 61.0%(50/82); 且女性患者中的阳性率分别为 75.0%(3/4) 和 50.0%(2/4), 其组间差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。

因此, Survivin 的表达与淋巴结转移、复发情况等临床病理特征有统计学意义, 且具有相关性; 而与年龄、性别、临床分期及分化情况等病理特征无相关性。Aurora-b 的表达与临床分期、复发情况等临床病理特征有统计学意义, 具有相关性; 与年龄、性别、分化情况及淋巴结转移等病理特征无相关性(表 2)。

2.3 Survivin 和 Aurora-b 在喉癌组织中表达的相关性分析

在 86 例喉癌标本中, 49 例标本的 Survivin 和 Aurora-b 均为阳性表达, 20 例均为阴性表达。配对设计 χ^2 检验结果显示两者在喉癌的表达无明显差异($P > 0.05$), 经 Kappa 一致性相关检验表明, 喉癌组织中 Survivin 和 Aurora-b 表达有较高吻合度, 且二者间的吻合度有统计学意义, 表明二者表达存在一致性($k = 0.562, P < 0.05$)。见表 3。



喉癌组织 Survivin 阳性染色(a: $\times 100$, b: $\times 400$); 喉癌组织 Aurora-b 阳性染色(c: $\times 100$, d: $\times 400$); 癌旁组织对照(e: $\times 100$); 正常组对照(f: $\times 100$)。

图 1 Survivin 和 Aurora-b 在喉癌组织、癌旁组织和正常组织中的表达

表 1 Survivin 和 Aurora-b 在喉癌组织、癌旁组织和正常组织中的表达

分组	例数	Survivin		Aurora-b	
		+(%)	-	+(%)	-
正常组织	22	2(9.1)	20	1(4.5)	21
癌旁组织	86	19(22.1)	67	15(17.4)	71
喉癌组织	86	63(73.3)	23	52(60.5)	34

2.4 生存结果分析

Survivin 和 Aurora-b 表达阳性及阴性组的生存情况以 Kaplan-Meier 方法计算。

Survivin 阳性表达及阴性表达患者两组均值分别为 62.426(标准误 $se=3.742$)和 74.343($se=2.514$)个月;阳性 95%CI 55.091~69.761,阴性 95%CI 69.417~79.270;log rank 检验 $P<0.05$ 。Aurora-b 阳性及阴性患者两组均值分别为 59.136(标准误 $se=4.006$)和 75.450($se=2.422$)个月;阳性 95%CI 51.285~66.988,阴性 95%CI 70.704~80.197;log rank 检验 $P<0.01$ 。生存曲线见图 2,统计数据显示两者生存期的差异有统计学意义(均 $P<0.05$),且阴性组生存期都比阳性组高,提示 Survivin 和 Aurora-b 为负性预后因子。

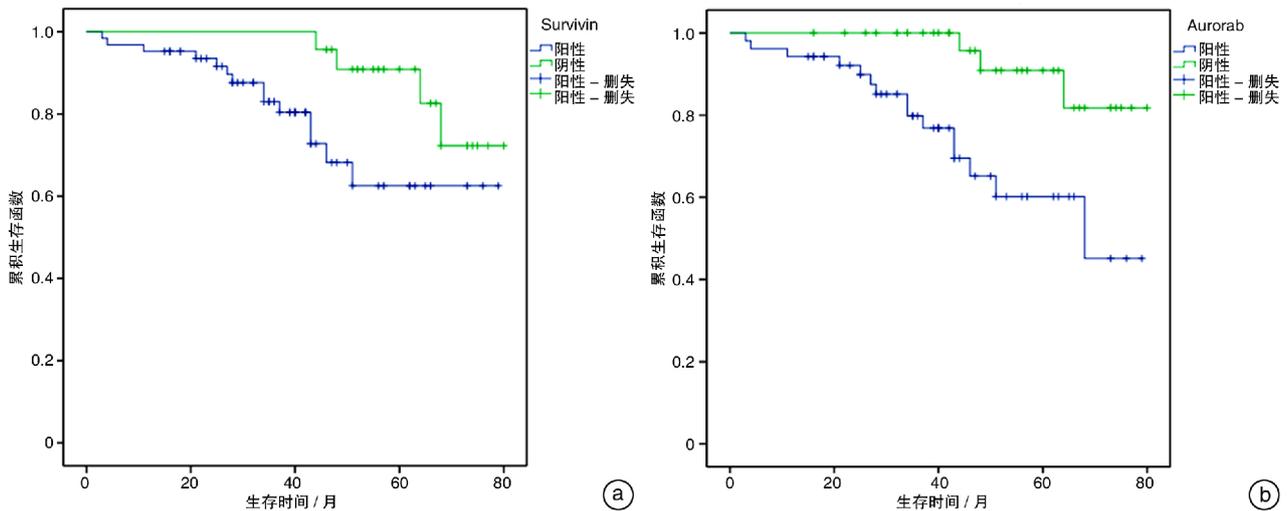


图 2 Survivin 和 Aurora-b 表达阳性及阴性组生存曲线

表 2 Survivin 和 Aurora-b 分别在喉癌组织中的表达和临床病理特征相关性

临床病理特征	例数	Survivin 阳性			Aurora-b 阳性		
		例数	χ^2	P	例数	χ^2	P
年龄/岁							
≤55	27	19(70.4)	0.167	>0.05	18(66.7)	0.633	>0.05
>55	59	44(74.6)			34(57.6)		
性别							
男	82	60(73.2)	0.007	>0.05	50(61.0)	0.192	>0.05
女	4	3(75.0)			2(50.0)		
临床分期							
I+II	45	29(64.4)	3.741	>0.05	21(46.7)	7.518	<0.01
III+IV	41	34(82.9)			31(75.6)		
分化情况							
高分化	48	33(68.8)	1.126	>0.05	25(52.1)	3.193	>0.05
中、低分化	38	30(78.9)			27(71.1)		
淋巴结转移							
有	30	26(86.7)	4.229	<0.05	22(73.3)	3.191	>0.05
无	56	37(66.1)			30(53.6)		
复发							
有	13	13(100.0)	5.591	<0.05	12(92.3)	6.496	<0.05
无	73	50(68.5)			40(54.8)		

表 3 Survivin 和 Aurora-b 在喉癌组织中表达的相关性分析例

Survivin	Aurora-b	
	阳性	阴性
阳性	49	14
阴性	3	20

2.5 COX 回归分析

使用 COX 回归分析,从 Survivin、Aurora-b、是否有淋巴结转移、是否复发 4 个因素来分析影响喉癌患者术后的生存率的因素。从分析结果显示,喉癌患者术后 Survivin 的表达情况 95%CI 相对危险度=0.319(0.101~1.009);淋巴结转移情况 95%CI 相对危险度=2.983(0.989~8.999)。以上两组的 COX 分析所得均 $P>0.05$,说明其差异无统计学意义。喉癌患者术后 Aurora-b 的表达情况 95%CI 相对危险度=5.240(1.504~18.255), $P<0.01$;复发情况 95%CI 相对危险度=5.927(1.832~19.170), $P<0.01$,均差异有统计学意义(表 4)。

表 4 喉癌预后相关元素的 COX 回归分析

因素	wald	HR	95% CI 置信区间	P
Survivin(有或无)	3.780	0.319	0.101~1.009	>0.05
Aurora-b(有或无)	6.764	5.240	1.504~18.255	<0.01
淋巴结转移(有或无)	3.764	2.983	0.989~8.999	>0.05
复发情况(有或无)	8.827	5.927	1.832~19.170	<0.01

3 讨论

近年来研究表明喉癌发病率逐年上升,喉癌的发生是一个多基因、多因素的过程,是遗传因素和环境因素共同作用的结果,其病因复杂,至今尚未完全阐明^[2,5]。目前,喉癌的主流治疗采用以手术为主,辅助放化疗的综合治疗方法。以及尚在研究阶段的基因治疗、生物疗法等措施。早期喉癌治疗效果较好,但晚期喉癌治疗效果和预后均差强人意。当前晚期喉癌治疗手段有可能导致并发症或药物慢性毒副作用,以及较高的复发率等较为棘手的情况^[3]。自 20 世纪 80 年代以来,为达到外科临床根治,不少晚期患者实施全喉切除术,术后患者发声能力永久丧失、气道开放^[8]。为尽可能保全喉腔发声、呼吸和保护等生理功能,提高患者生活质量,诸多学者致力于如生物学疗法、基因疗法等新式喉癌疗法的研究^[3,7-8]。因而探索有助于确定合理的治疗方案的有效的检测指标和预后指尤为重要。

Survivin 亦被称为生存素,位于染色体 17q25,长度为 14.7 kb,从属于参与调控正常细胞周期和细胞凋亡的生存抑制蛋白(IAP)家族,是其最小的

成员之一^[6,9]。Survivin 在人体的表达存在明显的细胞差异性,一般情况下在胚胎阶段存在高表达的现象,随着生长发育,其在已分化的终末期组织和大部分正常细胞中较为少见,但在许多肿瘤组织细胞中呈现出过度表达的状态^[10]。已有许多研究提出在细胞凋亡以及肿瘤的发生中扮演重要角色,过度表达的 Survivin 作为凋亡抑制基因,不仅与抑制细胞凋亡和细胞死亡率的降低相关,而且与该肿瘤化疗抗性和肿瘤侵袭性相关^[6,9-10]。现阶段已有许多研究表明 Survivin 可参与头颈部鳞状细胞癌尤其是喉癌的发生发展过程^[9,11-12]。在本研究中,Survivin 在喉癌患者组织中表达水平(73.3%)显著高于癌旁组织(22.1%),提示 Survivin 的高表达与喉癌的发生相关。且淋巴结转移和复发的患者喉癌细胞中 Survivin 蛋白表达均分别高于非淋巴结转移和复发的患者,这表明 Survivin 蛋白表达水平能在一定程度上与肿瘤的侵袭性以及恶性程度正相关,我们猜测可能是因为 Survivin 蛋白通过抑制癌细胞凋亡过程而增加了肿瘤的恶性程度和侵袭性,但具体机制有待进一步论证。在本研究中,Survivin 蛋白的高表达与患者预后不良呈正相关,说明该因子不仅参与喉癌的发生、发展,还可能具有提示喉癌预后的研究价值。我们的研究结果与上述研究相一致,现阶段已有诸多学者提出 Survivin 不仅参与喉癌的发生和进展,而且在喉癌的预后,肿瘤疫苗及肿瘤防治研究中具有极大的潜力。但其具体作用机制尚未有学者完全阐明,有待进一步研究论证^[11-12]。

Aurora-b 作为 Aurora 激酶家族成员之一,是一种丝氨酸/苏氨酸磷酸化激酶,在组织细胞正常有丝分裂过程中发挥重要作用^[13]。Aurora-b 的基因定位于染色体 17q13.1,在人类恶性肿瘤中该区域尚未发现典型扩增现象,但研究证实 Aurora-b 可广泛表达与人体多种肿瘤,包括头颈部鳞状细胞癌、食管癌、结肠癌、卵巢癌等,且其过量表达与某些疾病严重程度有一定的关系^[14-17]。已有许多研究表明 Aurora-b 是细胞有丝分裂所必需的成分,其在分裂前期到中期主要定位于着丝粒,在分裂过程中可起到校对动粒与纺锤丝微管的错误连接,调节姐妹染色单体凝聚和胞质分裂的作用^[14,18]。若 Aurora-B 表达缺乏,可观察到着丝粒与微管连接错误,不能完成染色体分离和胞质分裂而产生单核或多核的非整倍体细胞,尤其是导致细胞恶变^[16,19]。在本研究中,Aurora-b 在喉癌患者组织中表达水平(60.5%)显著高于癌旁组织(17.4%),提示 Aurora-b 的高表达与喉癌的发生相关。且喉癌肿瘤 TNM 临床分期为 I 期和 II 期的患者喉癌组织中 Aurora-b 的表达水平显著低于 III 期和 IV 期患者,复发患者的喉癌细胞中 Aurora-b 的表达水平也高于

非复发患者。现已有诸多研究证明 Aurora 激酶可参与头颈部鳞状细胞癌的发生、发展以及预后,现阶段研究表明,Aurora 激酶不仅是头颈部鳞状细胞癌肿瘤潜在的生物学指标,而且在疾病预后以及治疗等方面极具潜力^[15],但这些肿瘤中 Aurora-b 的研究尚不多见。我们的研究提示,Aurora-b 的表达与喉癌恶性程度正相关,这提示其可能成为喉癌未来临床预后的指标,但其具体机制尚不明确。

为进一步研究 Survivin 和 Aurora-b 表达水平在的喉癌的预后价值,本课题中,我们将 Survivin 和 Aurora-b 表达阳性及阴性组的生存情况以 Kaplan-Meier 方法统计分析,结果显示 Survivin 和 Aurora-b 表达阴性组生存期都比阳性组高,提示 Survivin 和 Aurora-b 为负性预后因子。我们的研究表明,Survivin 和 Aurora-b 在喉癌研究中可发挥负性预后的作用,这为喉癌预后标志物研究提供了新视角,有待进一步深入研究。

为阐明 Survivin 和 Aurora-b 在喉癌进程中发挥的功能是否存在一定的联系和协同作用,我们通过 Kappa 一致性相关检验说明喉癌组织中 Survivin 和 Aurora-b 表达有较高吻合度,且二者间的吻合度有统计学意义,表明二者表达存在一致性($k=0.562, P<0.05$)。Survivin 和 Aurora-b 的表达可能存在协同作用,但具体机制尚不明确。总所周知,Survivin 和 Aurora-b 同属于染色体过客蛋白复合物(chromosomal passenger complex, CPC)的重要组份^[20]。CPC 是调解细胞有丝分裂、细胞增殖的一种重要的蛋白复合体。其中 Survivin 和 Aurora-b 作为其重要组份,在细胞内与着丝粒内蛋白(inner centromere protein, INCENP)以及 Borealin 共同该复合体。其中 Aurora-b 是 CPC 的蛋白核心激酶,Aurora-b 被激活后可促使组蛋白 H3、Survivin 和 INCENP 等底物磷酸化参与染色体分离、纺锤丝定位等,从而调控细胞有丝分裂^[10,20-21]。已有研究表明,Survivin 在正常细胞中一方面通过抑制 caspases 活化,从而发挥抑制细胞凋亡的作用,另一方面 Survivin 的 C 端结构域在 CPC 中可协助维持 Aurora-b 在纺锤体中区的定位,从而维持正常分裂的功能^[22]。但是在喉癌中这 2 种因子之间的功能关系尚无研究说明。已有学者在卵巢癌 Aurora-b 和 Survivin 的表达意义研究证卵巢上皮性癌组织中 Aurora-b 和 Survivin 在蛋白水平和转录水平上的表达程度均正相关,但具体机制尚未阐明^[23]。本实验也相似的证实了 Aurora-b 和 Survivin 在喉癌中的表达具有一致性。这说明,在上文中分别叙述此二因子在喉癌进展中发挥的作用可能存在协同的效果,该效应是否通过 CPC 这一复合体的功能发挥作用尚未有研究证实。此外,也有不少学说在其他肿瘤的研究中支持这一假说,

Temme 等研究表明 Survivin 和 Aurora-b 可参与 Ras 介导的细胞转导和致癌过程,从而可发挥加快肿瘤细胞的生长的作用^[24]。Qi 等^[25]在头颈部鳞状细胞癌研究中亦证实 Survivin 和 Aurora-b 具有一定的协同作用,但 CPC 这一假说的具体机制仍需进一步研究探讨。

在肿瘤的治疗研究中,Survivin 和 Aurora-b 作为肿瘤治疗的新靶点具有极大的研究潜力。尤其是 Aurora-b 及其抑制剂近年来已进入临床实验以及临床应用,包括:喹唑啉类、苯并咪唑类、吡啶啉类、嘧啶环类、吡咯-吡唑类、小分子酮类等,其表现出毒副作用小等良好的抗肿瘤活性^[26]。亦有研究证实 Survivin 和 Aurora-b 在头颈部鳞状细胞癌的治疗中可能发挥重要作用^[25]。但在喉癌的治疗中的研究尚不多见,Survivin 和 Aurora-b 可能成为喉癌治疗的新靶点。

综上所述,本研究表明 Survivin 和 Aurora-b 以及两者的协同作用可能在喉癌的发生、发展、转移、预后和治疗等方面扮演重要角色,其表达水平与肿瘤的恶性程度和侵袭性正相关,可能是预后不良的提示指征,在诊疗过程中具有预测预后的潜在研究价值。

参考文献

- [1] KAMANGAR F, DORES G M, ANDERSON W F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 2137-2150.
- [2] HUANG Z G. The status and prospects of the basic research in larynx carcinoma [J]. *Chin Arch Otol Head Neck Surg*, 2010, 14: 57-57.
- [3] DE MIGUEL-LUKEN M J, CHAVES-CONDE M, DE MIGUEL-LUKEN V, et al. MAPI7 (PDZKIP1) as a novel prognostic biomarker for laryngeal cancer Oncotarget [J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 12625-12636.
- [4] CELENK F, BAYRAMOGLU I, YILMAZ A, et al. Expression of cyclooxygenase-2, 12-lipoxygenase, and inducible nitric oxide synthase in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *J Craniofac Surg*, 2013, 24: 1114-1114.
- [5] LIONELLO M, LOVATO A, STAFFIERI A, et al. The EGFR-mTOR pathway and laryngeal cancer angiogenesis [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014, 271: 757-764.
- [6] VAUGHT C, WEINBERGER P, SEYBT T P, et al. Prognostic implications of Survivin expression in squamous cell carcinoma of the larynx [J]. *Laryngoscope*, 2010, 120: 188-188.
- [7] ZHANG H, ZHANG D, LUAN X. Inhibition of the signal transducers and activators of transcription

- (STAT)3 signalling pathway by AG490 in laryngeal carcinoma cells[J]. *J Int Med Res*, 2010, 38: 1673-1681.
- [8] CHEVALIER D, LACCOURREYE O, BRASNU D, et al. Cryohyoidoepiglottopexy for glottic carcinoma with fixation o impaired motion of the true vocal cord: 5-year oncology results with 112 patients [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1997, 106: 364-369.
- [9] 夏荣耀,张冉冉,孙亚娇,等. Survivin 基因与肿瘤相关研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(3): 662-665.
- [10] HIMANI G, PRERNA S, GUPTA J C, et al. Survivin: a unique target for tumor therapy[J]. *Cancer Cell Int*, 2016, 16: 49-49.
- [11] SHEN Z, REN Y, YE D, et al. Significance and relationship between DJ-1 gene and survivin gene expression in laryngealsquamous cell carcinoma[J]. *Eur J Histochem*, 2011, 55: 9-9.
- [12] 王菊香,杨宝良,裴士庚,等. Survivin 与 P53 及 ki67 蛋白在喉癌组织中的表达及相关性[J]. *临床耳鼻喉头颈外科杂志*, 2015, 29(17): 1545-1548.
- [13] CARMENA M, EARNSHAW W C. The cellular geography of aurora kinases[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4: 842-854.
- [14] QI G, YASUSEI K, TOSHINORI A, et al. Nuclear Aurora B and cytoplasmic Survivin expression is involved in lymph node metastasis of colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3: 1109-1114.
- [15] ALEXANDER H, ANJA P, FABIENNE V K, et al. Aurora kinase inhibition overcomes cetuximab resistance in squamous cell cancer of the head and neck[J]. *Oncotarget*, 2011, 2: 599-609.
- [16] ALEJANDRA G L, GONZALO F M, MARIANNA T, et al. Aurora B Overexpression Causes Aneuploidy and p21Cip1 Repression during Tumor Development [J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35: 3566-3578.
- [17] RANEE M, SEREBRIISKII I G, BARBARA B, et al. The role and targeting of Aurora kinases in head and neck cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14: e425-e435.
- [18] ZAYTSEV A V, DARIO S P, MAXIM G, et al. Bi-stability of a coupled Aurora B kinase-phosphatase system in cell division [J]. *Life*, 2016, 5: e10644-e10644.
- [19] LI S, DENG Z X, FU J Y, et al. Spatial Compartmentalization Specializes the Function of Aurora A and Aurora B[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290: 17546-17558.
- [20] CARMENA M, WHEELLOCK M, FUNABIKI H, et al. The chromosomal passenger complex(CPC): from easy rider to the godfather of mitosis[J]. *Nature Rev Molecular Cell Biol*, 2012, 13: 789-803.
- [21] LENS S M, VADER G, MEDEMA R H. The case for Survivin as mitotic regulator[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2006, 18: 616-622.
- [22] 张旭辉,于晓忱. 染色体乘客复合体对细胞有丝分裂的调控作用[J]. *生命科学*, 2007, 19(2): 149-153.
- [23] 苑中南,武继琳. 卵巢上皮性癌组织中 Aurora-b 和 Survivin 的表达 [J]. *郑州大学学报*, 2011, 46(4): 577-580.
- [24] TEMME A, RIEBER E P, SCHMITZ M, et al. Increased p21(ras) activity in human fibroblasts transduced with Survivin enhances cell proliferation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 327: 765-773.
- [25] QI G, KUDO Y, ANDO T, et al. Nuclear Survivin expression is correlated with malignant behaviors of head and neck cancer together with Aurora-B[J]. *Oral Oncology*, 2010, 46: 263-270.
- [26] 董丹丹,肖燕燕,刘伟,等. Aurora-B 激酶及其抑制剂研究进展[J]. *药理学报*, 2013, 48(4): 457-465.

(收稿日期:2017-02-23)

国家级继续医学教育项目通知

重庆医科大学附属永川医院耳鼻咽喉头颈外科中心及听觉言语研究室将于 2017 年下半年在本院(第五临床学院)举办 2 次国家级继续医学教育项目。分别是:①2017 年 7 月 14-16 日“小儿(0~6 岁)听力的早期诊断与干预”学习班,国家级继续医学教育项目 [No:2017-07-01-228(国)],授予 I 类继续教育学分 4 分。②2017 年 9 月 15-18 日“变应性鼻炎的规范化诊疗”学习班,国家级继续医学教育项目 [No: 2017-07-01-229(国)],授予 I 类继续教育学分 8 分。有关详情欢迎大家垂询。联系方式:重庆市永川区萱花路 439 号重医永川医院耳鼻咽喉头颈外科中心及听觉言语研究室;邮编:402160;联系人:陈阳、钟宇;电话:13983763070、15215176045、(023)85381665、(023)85381191;邮箱:810845651@qq.com。