

Survivin在胃癌中的表达及其靶向治疗

丁玉平, 邹赛英, 赵海华

■背景资料

Survivin是新近发现的一种凋亡抑制蛋白, 高表达于绝大多数肿瘤组织, 提示他是一个有潜在价值的肿瘤标志物和肿瘤治疗的新靶点。

丁玉平, 邹赛英, 赵海华, 中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院病理科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐 830000
作者贡献分布: 文献检索, 资料分析和论文撰写由丁玉平完成; 选题审校由邹赛英完成; 邹赛英与赵海华对此文进行修改。
通讯作者: 邹赛英, 830000, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐, 中国人民解放军兰州军区乌鲁木齐总医院病理科。
dingyuping117@163.com
电话: 0991-4992830
收稿日期: 2008-08-06 修回日期: 2008-09-30
接受日期: 2008-10-07 在线出版日期: 2008-11-08

Survivin expression in gastric carcinoma and its targeted therapy

Yu-Ping Ding, Sai-Ying Zou, Hai-Hua Zhao

Yu-Ping Ding, Sai-Ying Zou, Hai-Hua Zhao, Department of Pathology, Urumqi General Hospital of Chinese PLA Lanzhou Command, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Correspondence to: Sai-Ying Zou, Department of Pathology, Urumqi General Hospital of Chinese PLA Lanzhou Command, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. dingyuping117@163.com
Received: 2008-08-06 Revised: 2008-09-30
Accepted: 2008-10-07 Published online: 2008-11-08

Abstract

Survivin is a protein highly expressed in a vast number of malignancies while minimally expressed in normal tissues. It plays an important role in inhibiting normal cell death and facilitating cancer cell growth. Studies in recent years indicated that Survivin expression is associated with the biological behaviours of gastric carcinoma. Due to this specific expression, Survivin has been considered as an "ideal target" for cancer therapy. Currently, several pre-clinical and clinical trials are ongoing to investigate the effects of interfering with Survivin function on cancer cells. This paper reviews the progress in Survivin expression in gastric carcinoma and its targeted therapy.

Key Words: Survivin; Gastric carcinoma; Targeted therapy

Ding YP, Zou SY, Zhao HH. Survivin expression in gastric carcinoma and its targeted therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(31): 3528-3532

■同行评议者

于颖彦, 教授, 上海交通大学医学院附属瑞金医院器官移植中心病理室; 陈洪, 副教授, 东南大学附属中大医院消化科

摘要

Survivin在大多数肿瘤组织中表达, 但很少表达于正常组织. 他在抑制细胞凋亡, 促进肿瘤生长方面发挥重要作用. 近几年在胃癌的研究中提示Survivin的表达与胃癌的生物学行为密切相关. 鉴于Survivin在肿瘤中表达的特异性, 他被认为是胃癌等肿瘤治疗的理想靶点, 当前以Survivin为靶点的生物治疗成为新的研究热点. 本文就其近几年的研究现状作一综述.

关键词: Survivin; 胃癌表达; 靶向治疗

丁玉平, 邹赛英, 赵海华. Survivin在胃癌中的表达及其靶向治疗. *世界华人消化杂志* 2008; 16(31): 3528-3532
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3528.asp>

0 引言

肿瘤的发生发展是多阶段过程, 涉及多个基因突变与异常表达, 与细胞凋亡调控失衡相关. 细胞凋亡(apoptosis)是一个主动由基因决定自动结束生命的过程, 受到严格的由遗传机制决定的程序性调控, 也称细胞编程性死亡, 该过程受凋亡促进因子和凋亡抑制因子的共同调节^[1]. Survivin是一种新近发现的结构独特的凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs), 是IAPs家族中相对分子量最小的成员, 具有抑制细胞凋亡、调节细胞周期和细胞分裂的多重功能. Survivin参与肿瘤的发生、发展过程, 提示他是一个有潜在价值的肿瘤标志物和肿瘤治疗的新靶点^[2].

1 Survivin研究现状

1.1 基本结构 Survivin基因是1997年由耶鲁大学的Altieri研究组^[3], 用效应细胞蛋白酶受体-1(effector cell protease receptor-1, EPR-1)cDNA, 在人类基因组杂交筛选中分离并克隆出来的. 其基因定位于染色体17q25, 靠近端粒, 全长14.7 kb, 由4个外显子和3个内含子组成; mRNA长1619 nt 属于IAPs家族, 是IAP家族中最小的成员, 编码蛋白由142个氨基酸残基构成, 分子质量有16.5

kDa. 结构上与其他IAP蛋白略有不同, 每个单体分子N端仅含有一个部分保守的单拷贝杆状病毒IAP重复序列(baculoviral IAP repeat, BIR)结构域. BIR分子被插入序列(cys46-Pro47-Thr48 3个氨基酸构成)分成二等份, 且羧基末端缺少锌指结构, 被 α 螺旋结构(42个氨基酸构成)代替, 该螺旋结构在G₂/M期与组成有丝分裂纺锤体的微管特异性结合, 抑制细胞凋亡, 维持有丝分裂的正常进行^[4]. 研究发现在人类有3种不同抗凋亡特性的新的Survivin的剪接变构体, 即Survivin- Δ Ex3、Survivin-2B和Survivin-3B. 通过转染三种剪接变构体对凋亡的调控, 显示Survivin- Δ Ex3保留抗凋亡特性, 而Survivin-2B的抗凋亡能力明显降低, Survivin-3B含有单个对凋亡抑制非常重要的BIR, 但是缺乏羧基末端螺旋结构, 提示Survivin-3B可能与细胞增殖无关^[5-6].

1.2 Survivin功能 首先Survivin蛋白调节细胞凋亡, 大致有两种途径: 外源性途径和内源性途径. 外源性凋亡途径又称死亡受体途径, 是通过细胞膜上的死亡受体(如TNF、Fas)激活, 使细胞发生凋亡, 该途径的启动酶是Caspase-8; 内源性凋亡途径又称线粒体途径, 该途径的启动酶是Caspase-9, 执行酶是Caspase-3^[7]. 其次, Survivin表达具有明显的周期依赖性, 过表达会导致细胞加快向S期转换, 抑制G₁期静止, 从而促进细胞增殖. 其机制可能是细胞生长信号诱导Survivin表达, Survivin竞争性的与Cdk4/P16INK4a复合物结合, 把p16INK4a从复合体中游离出来, 并形成Survivin/Cdk复合物, 从而直接或间接地激活Cdk2/Cy2clinE复合物, 导致Rb蛋白磷酸化, 以启动细胞有丝分裂. Survivin不仅与细胞膜凋亡、周期依赖有关, 还与细胞分化有关^[8]. 通过突变分析发现^[9], Survivin的二聚体结构和环绕天冬氨酸-71的疏水界面是其抗凋亡和保持倍体性所必须的, 这是Survivin既抗凋亡又调节细胞分化双重作用的结构基础. 干扰Survivin的功能可引起多向性细胞分化缺陷和凋亡. 此外Survivin参与了血管形成过程, 血管形成的核心是血管内皮细胞的分裂增殖, 应用血管内皮生长因子(VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)诱导静止期的内皮细胞分裂, 检测Survivin表达水平, 结果提示血管内皮细胞内Survivin含量升高^[10]. 另外有研究发现VEGF-C与Survivin在胃癌中的表达呈正相关^[11], 可提示Survivin在血管形成的中间环节中有重要意

义, 但其具体作用机制有待继续研究.

2 Survivin与胃癌

2.1 Survivin基因多态性与基因表达 Survivin特异表达于人和鼠的胚胎发育组织, 同时高表达于绝大多数肿瘤组织. Chiou *et al*^[12]研究却发现Survivin亦表达于成人或鼠正常胃黏膜中. 在人和鼠胃黏膜中, Survivin主要表达于黏膜表面上皮细胞的细胞核中, 而在人类主细胞和壁细胞中Survivin在细胞核和胞质中均有表达. Kania *et al*^[13]报道在正常的胃黏膜中Survivin mRNA有极低程度表达, 但无Survivin蛋白表达, 同时认为Survivin水平的改变在正常胃黏膜向胃癌的转化过程中发挥重要作用. 在胃癌组织中从mRNA水平检测Survivin, 大多实验都显示高表达.

新近研究采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析技术(PCR-RFLP)检测胃癌患者和正常人血液中Survivin基因多态性, 同时采用实时定量逆转录聚合酶链反应(RQ-RT-PCR)对Survivin mRNA定量检测^[14]. 结果胃癌患者-31C等位基因和C/C基因型频率显著高于对照组, 但其表达强度在胃癌组织各基因型之间无显著性差异. 提示Survivin基因启动子-31C/C基因型和C等位基因与胃癌有关, 可能是肿瘤发生的易感因素之一.

2.2 Survivin与胃癌临床病理特征的关系 Survivin的表达, 与胃癌的分期, 分型, 及与淋巴结转移的相关性, 国内外学者结论不一. Lee *et al*^[15]研究了106例胃癌显示, Survivin mRNA在胃癌细胞的表达, 均与淋巴结转移, 肿瘤大小, 浸润深度, 分期密切相关, Survivin阳性者其生存期短. 在这方面也有不同观点, Miyachi K的结果显示, Survivin mRNA的表达与肿瘤的组织学类型, 肿瘤浸润深度无关, 而仅与淋巴结转移相关, 有淋巴结转移的患者其Survivin阳性率及表达水平均显著高于淋巴结阴性的患者($P<0.05$)^[16]; 还有学者研究表明Survivin mRNA的表达与临床病理特征包括组织学类型, 浸润深度, 淋巴结转移及分期均无相关性, 但Survivin低水平表达的患者生存期明显高于Survivin高表达的患者^[17]. 国内学者检测了Survivin及其拼接异构体Survivin-2B、Survivin- Δ Ex-3在胃癌中的表达与胃癌临床病理特征及预后之间的关系, Survivin的表达与上述各种临床病理特征之间均无相关性. Survivin高表达患者的生存曲线显著低于低表达的患者, 而Survivin-2B、Survivin- Δ Ex-3的表达

■研发前沿

一系列实验证实Survivin抑制细胞凋亡, 促进胃癌肿瘤细胞发生发展这一过程. 如今Survivin在胃癌中基因多态性的研究, 以及以Survivin为靶点的基因靶向治疗研究成为新的热点.

■相关报道

Ansell *et al*采用反义寡核苷酸(an antisense oligonucleotide, ASO)方法, 抑制Survivin的表达后, 发现DoHH2, RL和HT淋巴瘤细胞系与淋巴瘤异种移植模型中, 肿瘤的发生发展受抑制. Yamamoto报道, 诱导直肠癌细胞表达EPR-1, 在显著下调Survivin表达的同时, 促进细胞凋亡; 动物实验亦发现EPR-1转导的皮下移植瘤体积明显减小.

■创新盘点

本综述对Survivin结构、功能进行概括,并介绍了Survivin在抑制肿瘤凋亡中的作用,重点论述其与胃癌发生发展关系,特别强调了其靶向治疗的新观点。

与生存无关,提示Survivin可能为独立的预后因子^[18]。有研究指出, Survivin核阳性者与较好的预后、较低的血管侵犯转移风险相关,可作为独立的预后评估指标;而胞质阳性者则与预后和肿瘤进程无明显相关,提示Survivin阳性表达局限于胞核内者,有利于阻滞胃癌的发展进程^[19]。

2.3 Survivin与胃癌其他相关因素的关系 Survivin的抗凋亡活性与胃癌其他相关因素也有关系,如胃泌素高,胃癌细胞抗凋亡的活性就是通过Survivin和BCL-2的表达上调实现的^[20]; Survivin的表达与HP感染关系亦密切;EBV利用潜在蛋白LMP2A激活NF-KappaB-Survivin途径,上调Survivin表达,促进胃癌的发生发展^[21]。还有研究结果显示非甾体抗炎药吲哚美辛能呈剂量限制性抑制鼠胃黏膜细胞及RGM-1细胞中Survivin的表达并引起严重的胃黏膜损伤^[22]。Survivin可能在调节细胞更新和维持胃黏膜完整性方面起重要作用,国内学者进一步证明吲哚美辛可能通过下调WNT通路中的 β -catenin抑制TCF4从而下调组织中Survivin的表达^[23]。

3 Survivin与肿瘤治疗

3.1 Survivin与化疗耐药 药物化疗是治疗恶性肿瘤最重要的手段之一,但随着抗肿瘤药物的广泛应用,耐药性成为临床肿瘤化疗失败最常见和最难克服的问题。胃癌是最难治疗的恶性肿瘤之一,常常对包括顺氯氨铂(CDDP)多种药物耐药, CDDP诱导的肿瘤细胞凋亡需经Caspase-3活化,因此Survivin可能参与了此药物耐受发生的机制。

为探讨Survivin在化疗耐药机制中的作用,应用顺铂处理胃癌细胞株(MKN45),结果提示肿瘤细胞可能通过高表达Survivin以对抗化疗药物诱导的细胞凋亡^[24];联合X线放疗与TAS106治疗使小鼠肿瘤明显抑制,其原因被证实很大程度上得益于TAS106对Survivin的抑制^[25];转染Survivin基因的野生型和显性负性突变至胃癌细胞中, Survivin的过表达使胃癌细胞株NUGC-3对药物诱导的凋亡敏感^[26]。因此, Survivin在胃癌中可以作为对顺氯氨铂敏感性的预测指标,同时下调Survivin mRNA的表达,可提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。

3.2 Survivin与基因治疗 利用RNA干扰(RNA interference, RNAi)技术引起与其同源的mRNA特异性的降解,从而导致不同类型细胞的靶向基因表达明显降低,称为基因敲低(knock down)或基因沉默(gene silencing)。Ling *et al*^[27]使用小

分子干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)和短发夹样RNA(short hairpin RNA, shRNA)等RNA干扰技术同样使Survivin基因沉默,并且发现Survivin的表达受抑可选择性诱导转染的肿瘤细胞凋亡。国内学者Miao *et al*^[28]也发现Survivin siRNA转染能诱导SGC-7901细胞的凋亡。另外采用反义寡核苷酸(An antisense oligonucleotide, ASO)方法,抑制Survivin表达,也使肿瘤的发生发展受到抑制^[29]。由于Survivin和EPR21位于染色体的同一基因族,且两个基因的编码序列广泛互补,故通过两个天然反义转录物的相互作用可以调节细胞凋亡。该疗法可以克服反义寡核苷酸基因治疗存在的特异性差,基因传递不完全的缺点。此外, Survivin靶向治疗还可以与其他肿瘤基因如*bcl-2*、*p53*等的靶向治疗联合,发挥协同作用。

3.3 Survivin与肿瘤的免疫治疗 Survivin能诱导特异的CD8⁺细胞毒性T^[30]细胞,并且这种自发的Survivin反应性细胞毒性T细胞,可被MHC2肽复合物包被的磁珠纯化,从而对不同组织类型的HLA配型肿瘤具有细胞毒性,因此Survivin可以作为一个普遍存在的肿瘤抗原适用于广泛抗肿瘤免疫疗法的一个新靶蛋白。

Idenoue *et al*^[31]通过Survivin-2B80-88(AYACNTSTL)肽作为抗原,诱导人HLA-A24(+)乳腺癌、结直肠癌及胃癌的特异性自发性细胞毒T细胞(CTL)反应,以识别和杀伤肿瘤细胞,从而提出AYACNTSTL肽可能成为HLA-A24(+)肿瘤的疫苗,为进行肿瘤的免疫治疗提供了基础。

Survivin作为肿瘤治疗靶点的优点在于Survivin仅特异性地表达于肿瘤组织,在正常成人组织几乎不表达,使得应用Survivin特异性抗体免疫治疗以及反义Survivin基因治疗具有良好的靶向性、特异性及安全性,靶向Survivin治疗可以促进肿瘤细胞凋亡并抑制其增殖,而对正常组织几乎没有不良影响,这是靶向Survivin治疗所特有的优点。

4 结论

胃癌的发生过程,是一个多因素,多步骤的复合作用过程。Survivin是一新近发现的具有多重功能的细胞凋亡抑制因子,不仅能够抑制细胞凋亡,而且还能启动并调节细胞周期,且与部分肿瘤的血管生成相关。目前研究已揭示Survivin正常组织中常无表达,在人体内几乎所有的恶性

■应用要点

Survivin反义寡核苷酸技术优点在于高度的靶特异性、设计容易且合成简单,其靶向性为常规药物所不及,是目前最有可能应用于临床的基因疗法。

肿瘤中均有表达, 与包括胃癌在内的肿瘤发生发展、预后密切相关, 有望成为肿瘤有效诊治的新靶点。但Survivin如何实现对细胞凋亡和细胞周期的双重检测点的调控, 以及与其他癌基因、抑癌基因和凋亡相关基因的关系, 还不清楚; 针对靶向Survivin的治疗实验亦处于起始阶段。但是, 随着对Survivin研究的进一步深入, 靶向Survivin的阻断性抗体免疫治疗或基因治疗, 促进人类恶性肿瘤细胞凋亡的抗肿瘤疗法及针对性开发相应新的抗肿瘤药物, 将对恶性肿瘤的治疗具有重大意义。

5 参考文献

- Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770-776
- Altieri DC. Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer. *Oncogene* 2003; 22: 8581-8589
- Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 1997; 3: 917-921
- 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
- Meng H, Lu C, Mabuchi H, Tanigawa N. Prognostic significance and different properties of survivin splicing variants in gastric cancer. *Cancer Lett* 2004; 216: 147-155
- Badran A, Yoshida A, Ishikawa K, Goi T, Yamaguchi A, Ueda T, Inuzuka M. Identification of a novel splice variant of the human anti-apoptosis gene survivin. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 902-907
- Shin S, Sung BJ, Cho YS, Kim HJ, Ha NC, Hwang JI, Chung CW, Jung YK, Oh BH. An anti-apoptotic protein human survivin is a direct inhibitor of caspase-3 and -7. *Biochemistry* 2001; 40: 1117-1123
- Tamm I, Wang Y, Sausville E, Scudiero DA, Vigna N, Oltersdorf T, Reed JC. IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95), Bax, caspases, and anticancer drugs. *Cancer Res* 1998; 58: 5315-5320
- Muchmore SW, Chen J, Jakob C, Zakula D, Matayoshi ED, Wu W, Zhang H, Li F, Ng SC, Altieri DC. Crystal structure and mutagenic analysis of the inhibitor-of-apoptosis protein survivin. *Mol Cell* 2000; 6: 173-182
- O'Connor DS, Schechner JS, Adida C, Mesri M, Rothermel AL, Li F, Nath AK, Pober JS, Altieri DC. Control of apoptosis during angiogenesis by survivin expression in endothelial cells. *Am J Pathol* 2000; 156: 393-398
- Sun YS, Ye ZY, Zhao ZS, Shi D, Zou SC. [Expression of vascular endothelial growth factor C and survivin in gastric carcinoma and their clinical implications] *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2006; 9: 264-267
- Chiou SK, Moon WS, Jones MK, Tarnawski AS. Survivin expression in the stomach: implications for mucosal integrity and protection. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 305: 374-379
- Kania J, Konturek SJ, Marlicz K, Hahn EG, Konturek PC. Expression of survivin and caspase-3 in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 266-271
- Cheng ZJ, Hu LH, Huang SJ. [Correlation of -31G/C polymorphisms of survivin promoter to tumorigenesis of gastric carcinoma] *Ai Zheng* 2008; 27: 258-263
- Lee GH, Joo YE, Koh YS, Chung IJ, Park YK, Lee JH, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Park CS, Kim SJ. Expression of survivin in gastric cancer and its relationship with tumor angiogenesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 957-963
- Miyachi K, Sasaki K, Onodera S, Taguchi T, Nagamachi M, Kaneko H, Sunagawa M. Correlation between survivin mRNA expression and lymph node metastasis in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2003; 6: 217-224
- Nakamura M, Tsuji N, Asanuma K, Kobayashi D, Yagihashi A, Hirata K, Torigoe T, Sato N, Watanabe N. Survivin as a predictor of cis-diamminedichloroplatinum sensitivity in gastric cancer patients. *Cancer Sci* 2004; 95: 44-51
- Meng H, Lu CD, Sun YL, Dai DJ, Lee SW, Tanigawa N. Expression level of wild-type survivin in gastric cancer is an independent predictor of survival. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3245-3250
- Okada E, Murai Y, Matsui K, Isizawa S, Cheng C, Masuda M, Takano Y. Survivin expression in tumor cell nuclei is predictive of a favorable prognosis in gastric cancer patients. *Cancer Lett* 2001; 163: 109-116
- Konturek PC, Kania J, Kukharsky V, Ocker S, Hahn EG, Konturek SJ. Influence of gastrin on the expression of cyclooxygenase-2, hepatocyte growth factor and apoptosis-related proteins in gastric epithelial cells. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54: 17-32
- Hino R, Uozaki H, Inoue Y, Shintani Y, Ushiku T, Sakatani T, Takada K, Fukayama M. Survival advantage of EBV-associated gastric carcinoma: survivin up-regulation by viral latent membrane protein 2A. *Cancer Res* 2008; 68: 1427-1435
- Chiou SK, Tanigawa T, Akahoshi T, Abdelkarim B, Jones MK, Tarnawski AS. Survivin: a novel target for indomethacin-induced gastric injury. *Gastroenterology* 2005; 128: 63-73
- Zhu HX, Zhang G, Wang YH, Zhou CQ, Bai JF, Xu NZ. [Indomethacin induces apoptosis through inhibition of survivin regulated by beta-catenin/TCF4 in human colorectal cancer cells] *Ai Zheng* 2004; 23: 737-741
- Ikeguchi M, Liu J, Kaibara N. Expression of survivin mRNA and protein in gastric cancer cell line (MKN-45) during cisplatin treatment. *Apoptosis* 2002; 7: 23-29
- Yasui H, Inanami O, Asanuma T, Iizuka D, Nakajima T, Kon Y, Matsuda A, Kuwabara M. Treatment combining X-irradiation and arabinoside anticancer drug, TAS106, effectively suppresses the growth of tumor cells transplanted in mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 218-228
- Pennati M, Binda M, De Cesare M, Pratesi G, Folini M, Citti L, Daidone MG, Zunino F, Zaffaroni N. Ribozyme-mediated down-regulation of survivin expression sensitizes human melanoma cells to topotecan in vitro and in vivo. *Carcinogenesis* 2004;

■名词解释

反义寡核苷酸技术(ASO): 将小分子与靶基因序列互补的寡核苷酸(DNA)导入细胞, 与mRNA结合, 激活核酶RNaseH, 促使mRNA降解, 抑制转录过程, 从而抑制靶基因的表达。

■同行评价

本文选题新颖,文献引用合理,问题阐述清楚,对读者认识Survivin分子在肿瘤中的作用有参考价值。

- 25: 1129-1136
- 27 Ling X, Li F. Silencing of antiapoptotic survivin gene by multiple approaches of RNA interference technology. *Biotechniques* 2004; 36: 450-454, 456-460
- 28 Miao GY, Lu QM, Zhang XL. Downregulation of survivin by RNAi inhibits growth of human gastric carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1170-1174
- 29 Ansell SM, Arendt BK, Grote DM, Jelinek DF, Novak AJ, Wellik LE, Remstein ED, Bennett CF, Fielding A. Inhibition of survivin expression suppresses the growth of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* 2004; 18: 616-623
- 30 Andersen MH, Pedersen LO, Capeller B, Bröcker EB, Becker JC, thor Straten P. Spontaneous cytotoxic T-cell responses against survivin-derived MHC class I-restricted T-cell epitopes in situ as well as ex vivo in cancer patients. *Cancer Res* 2001; 61: 5964-5968
- 31 Idenoue S, Hirohashi Y, Torigoe T, Sato Y, Tamura Y, Hariu H, Yamamoto M, Kurotaki T, Tsuruma T, Asanuma H, Kanaseki T, Ikeda H, Kashiwagi K, Okazaki M, Sasaki K, Sato T, Ohmura T, Hata F, Yamaguchi K, Hirata K, Sato N. A potent immunogenic general cancer vaccine that targets survivin, an inhibitor of apoptosis proteins. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1474-1482

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能写Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var.*glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, T_{1/2} CI等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白. (常务副总编辑: 张海宁 2008-11-08)