

survivin在肝癌发病中的作用及其临床应用

沈雁, 吕宾, 丁莺

沈雁, 吕宾, 丁莺, 浙江中医药大学附属第一医院消化科 浙江省杭州市 310006

吕宾, 教授、主任医师、博士生导师, 长期从事消化系肿瘤、功能性胃肠病及消化内镜的诊疗工作。

作者贡献分布: 本文综述由沈雁和丁莺完成, 吕宾审校。

通讯作者: 吕宾, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属第一医院消化科。lvbin@medmail.com.cn

电话: 0571-87068001

收稿日期: 2009-03-23 修回日期: 2009-04-25

接受日期: 2009-04-27 在线出版日期: 2009-05-08

Role of survivin in hepatocellular carcinoma and its clinical applications

Yan Shen, Bin Lv, Ying Ding

Yan Shen, Bin Lv, Ying Ding, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Correspondence to: Bin Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. lvbin@medmail.com.cn

Received: 2009-03-23 Revised: 2009-04-25

Accepted: 2009-04-27 Published online: 2009-05-08

Abstract

Survivin is a new family member of inhibitor of apoptosis proteins, which has the function of inhibiting apoptosis, inducing proliferation, and regulating cytokinesis and angiogenesis. It expresses highly and specifically in malignant tumors, and closely relates to development, metastasis, prognosis and recurrence of tumors. The gene therapy targeting survivin has been showing its clinical potential increasingly. This review summarizes the role of survivin in the occurrence and development of hepatocellular carcinoma as well as its clinical applications.

Key Words: Survivin; Hepatocellular carcinoma; Gene therapy

Shen Y, Lv B, Ding Y. Role of survivin in hepatocellular carcinoma and its clinical applications. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(13): 1273-1278

摘要

survivin是凋亡抑制蛋白家族的新成员, 具有

抑制细胞凋亡、促进细胞增殖、参与调节细胞有丝分裂及血管生成的多重功能。他在恶性肿瘤组织中高特异性表达, 与肿瘤的发生、转移、预后、复发等密切相关。靶向survivin的基因治疗日益显示出临床潜力。本文就survivin在肝癌发生发展中的作用及其临床应用作一综述。

关键词: survivin; 肝癌; 基因治疗

沈雁, 吕宾, 丁莺. Survivin在肝癌发病中的作用及其临床应用. *世界华人消化杂志* 2009; 17(13): 1273-1278

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1273.asp>

0 引言

自从1997年美国耶鲁大学Altieri *et al*^[1]用效应细胞蛋白酶受体-1(effector cell protease receptor-1, EPR-1)cDNA从人类基因组文库中将survivin筛选克隆出来后, 各国学者围绕其分子结构及生物学功能展开了大量基础和临床研究。作为凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)家族的新成员, survivin有其独特的分子生物学特点, 并在细胞增殖凋亡的平衡中起到重要的调控作用。原发性肝癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 占全世界恶性肿瘤的5%^[2]; 在我国, 每年约有11万人因该病死亡, 占全世界肝癌死亡人数的45%^[3]。由于肿瘤细胞可借助survivin逃避凋亡监视而达到无限增殖, 因此, 人们对survivin的关注日益集中在其与肿瘤发病的关系上。本文将就survivin在肝癌发生发展中的作用及其临床应用作一综述。

1 survivin的基础研究

1.1 survivin的分子生物学特点 survivin基因定位于染色体17q25, 全长14.7 kb, 由3个内含子和4个外显子组成。其mRNA长约1.9 kb, 所编码的蛋白包括了142个氨基酸, 在哺乳动物IAP家族中相对分子质量最小, 仅16.5 kDa。

与家族中的其他成员相比, survivin在结构上具有众多不同之处: (1)其氨基末端只含有一个

■背景资料

survivin是凋亡抑制蛋白家族的新成员, 大量研究显示他能抑制细胞凋亡、促进细胞增殖、参与调节细胞有丝分裂及血管生成等。他选择性高表达于恶性肿瘤组织, 与肿瘤的发生、发展、转移和预后等密切相关。

■同行评议者

倪润洲, 教授, 南通大学附属医院 消化内科

■ 研究前沿

survivin与肝癌发病间的联系是近年来国内外肿瘤研究的热点之一。他在肝癌的早期诊断、转移、治疗反应、预后等方面均有重要的临床意义。靶向survivin的各种治疗手段为肝癌的防治提供了全新的思路。

较为保守的BIR(baculovirus IAP repeat)序列,该结构直接作用于细胞凋亡的效应分子caspase,为IAP抑制细胞凋亡所必需^[4-6]; (2)其羧基末端无RING锌指结构,代之以一个长度为6.5 nm、由40个氨基酸组成的 α 螺旋结构,该结构是survivin与纺锤体微管结合的位点,并负责细胞分裂的执行^[7]; (3)BIR序列和 α 螺旋结构间的连接区域具有核输出信号功能,该信号的突变可引起survivin抗凋亡与有丝分裂调控作用的分离^[8]; (4)人类survivin存在两种剪接变构体:一种为缺乏外显子3(survivin- δ -Ex3),保留了抗凋亡特性;另一种保留了部分内含子2作为隐蔽的外显子(survivin-2B),其抗凋亡能力显著下降^[9-12]。

1.2 survivin的分布特点 大量研究显示, survivin在成熟的终末分化组织中表达沉默,在胸腺、胚胎、造血干细胞及分泌期子宫内膜等分裂旺盛的组织中有微弱表达,而在包括肝癌在内的绝大多数肿瘤组织及转化的肿瘤细胞系中过量表达^[13-16]。survivin的这种高选择性分布特点提示其与细胞的增殖分化有关,与肿瘤的发生发展关系密切。

有关survivin在细胞内分布的大量研究结果显示, survivin定位可以胞核、胞质为主或两处分布差异不显^[17-19]; 推测这种差异可能是由于在细胞恶性转化过程中, survivin作为一种转录因子在胞质及胞核间移位所致。但不同定位对肿瘤预后的影响存在分歧:部分学者认为核表达者预后较好^[20-21],但也有文献报道survivin胞质染色阳性者有更高的生存率^[22-23],还有实验证实,只有当浆核均有高表达时才能作出预后不良的估计^[24]。

针对survivin的细胞周期调控作用的相关研究还发现,在细胞有丝分裂的不同阶段survivin可特异性地分布于多种亚细胞元件。Jiang *et al*^[25]在正常和肿瘤细胞中观察到分裂间期survivin与中心体共存于胞质,有丝分裂期移向着丝点,分裂后期分布于中间体纺锤体微管处。这种复杂的定位显示其在细胞的有丝分裂中占有重要的功能地位。

2 survivin在肝癌发病中的研究

2.1 抑制肝癌细胞凋亡 凋亡是一种生理性的程序化死亡过程,对多细胞生物的发育、细胞内环境稳定及免疫防御至关重要。病理情况下,转化的恶性细胞可通过各种机制逃避这种由基因控制的自主性死亡过程, survivin对细胞凋亡

的抑制便是重要的机制之一^[26]。survivin的过度表达可使肝癌细胞获得对内外源性凋亡刺激因子的抵抗而达到无限增生。survivin主要通过以下几条途径阻断肝癌细胞的凋亡: (1)死亡受体途径:直接抑制凋亡终末效应器caspase-3、caspase-7的活性,使其不能有效地水解微管结构蛋白,维持了纺锤体的完整性,从而阻断各种刺激诱导的细胞凋亡过程; (2)线粒体/细胞色素C途径:阻断细胞色素C的释放,干扰上游caspase-9的活化过程,间接抑制其对下游效应分子caspase-3的活化; (3)p21途径: survivin与细胞周期蛋白依赖性激酶CDK4形成复合体后,释放出复合体中的p21,后者进一步与caspase-3结合而抑制其活性^[27-29]; (4)次级线粒体衍生caspase活化因子(second mitochondria derived activator of caspase, SMAC)途径: SMAC是一种重要的凋亡调节因子,他能与现已发现的所有IAP结合,使其丧失抑制caspase的作用; survivin可通过结合并灭活SMAC而达到对凋亡的负性调节。此外,已有研究发现乙型肝炎病毒的HBX蛋白可与survivin-HBXIP复合物结合,通过竞争性结合caspase-9而阻断其所驱动的线粒体/细胞色素C凋亡通路,这可能是乙型肝炎后肝癌的潜在发病机制^[30]。

2.2 促进肝癌细胞增殖 survivin在正常分化组织与在高增殖性发育组织、肿瘤组织中表达的巨大差异性,提示其与细胞的增殖、分化有关。通过研究,发现survivin在促进肝癌细胞的增殖分化中主要发挥着以下功能: (1)使肝癌细胞加速通过G₁/S期检查点: survivin与CDK4结合后,竞争性地抑制CDK4/p16(INK4a)复合物的形成,进一步导致CDK2/cyclinE活化和Rb磷酸化,从而加快G₁→S期的转换; (2)使肝癌细胞逃避G₂/M期凋亡监视点: survivin在G₂/M期特异性表达,可抵抗因DNA损伤或突变自身诱导的细胞凋亡,通过有丝分裂促进转化细胞的异常增殖^[31-34]。有报道,在HCC细胞株中转染survivin后, G₀/G₁期的细胞显著减少,而S期和G₂/M期细胞则增生旺盛^[19]。在Ikeguchi *et al*^[35]测定的61例肝癌标本中,有19例标本测出survivin mRNA,癌旁组织无1例检出,其表达水平与高增生能力有关,与凋亡指数呈负相关。

另外,在有丝分裂早期, survivin与纺锤体的微管结合,通过促进姐妹染色单体精确分离和稳定有丝分裂晚期微管结构而维持了纺锤体的完整性,间接促进了细胞的增殖,抑制细胞的凋

亡^[34,36]。这种结合具有专一性、浓度依赖性和可饱和性,并受微管动力的调节;一旦survivin与微管之间的相互作用瓦解,便会丧失抑制细胞凋亡的作用,且使caspase-3的活性增加。

2.3 参与肝癌血管形成 新生血管的生成是肝癌侵袭性生长和转移的形态学基础;血管形成过程的核心是血管内皮细胞的分裂增殖,取决于血管内皮细胞的生存和凋亡的平衡。有研究显示,肿瘤组织中促血管生成的关键因子-血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)刺激静息的内皮细胞,可以浓度依赖的方式显著诱导survivin表达上调^[37-39];另一方面,survivin也可能通过上调VEGF的表达而促进肝癌的门静脉浸润及远处转移^[40]。Coma *et al*联合应用反义寡核苷酸技术和RNA干扰技术降低内皮细胞中survivin的表达后,发现可完全消除VEGF对肿瘤坏死因子或神经酰胺诱导的细胞凋亡的抵抗作用,引起凋亡增加和干扰血管生成,使EC的增殖下降了95%^[41-42]。因此,抑制survivin的表达既能维持正常的caspase促凋亡机制,又能通过VEGF通路的阻断而间接促进肿瘤血管的凋亡性退化,抑制肿瘤生长。

2.4 与其他肿瘤相关因子的相互作用 survivin可在生命早期的胚胎组织中表达,说明细胞的发育分化需要survivin的参与;而随着组织的进一步分化,成熟的细胞可能通过STAT3、*c-myc*和VEGF基因等上游基因使其表达沉默。在肝癌的发病过程中,由于上述基因的异常导致survivin重新获得表达,进而推动了肝癌的临床发展。也有报道*p53*基因突变与survivin的过表达有关,野生型的*p53*基因可负性调控survivin基因表达,突变后的*p53*基因丧失了对survivin基因转录的抑制作用,两者间的表达呈正反馈上调^[43-44]。还有实验显示,survivin与高敏的肿瘤增殖标志物Ki67及*bcl-2*(B-cell leukemia/lymphoma 2, BCL)的表达均呈显著正相关,推测对肝癌的恶性生物学行为有协同作用^[45]。

3 survivin在肝癌临床应用中的研究

3.1 临床意义

3.1.1 早期诊断: 要成为一种有效而可信的肝癌早期诊断指标,要求其在肝癌细胞中有高特异性的表达。日本学者Ito *et al*^[46]最早于2000年报道了survivin在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的表达情况。他们通过免疫组织化学染色和RT-PCR技术检测发现,在HepG2、Huh7、

SK-Hep1、HLE细胞株中均有survivin表达;在20例HCC石蜡组织切片中,有14例survivin蛋白表达阳性,阳性率达70%;另8例肝癌组织中有7例、6种肝癌细胞系均有survivin mRNA的表达,其对应的癌旁组织则无survivin蛋白和survivin mRNA的表达。此后,又有一系列实验证据^[13,47]表明,survivin在肝癌组织和几乎所有肝癌细胞株中均有高水平的表达。survivin表达的高特异性使他具备了良好的早期诊断能力。survivin还可见于部分癌前和良性病变如结肠息肉,乳腺腺瘤等,表明survivin的表达可能继发于细胞增殖与死亡失衡的时期或是某些恶性肿瘤的早期事件。survivin阳性提示组织学上正常的组织存在癌变的可能,因而具有早期诊断价值。

3.1.2 判断转移: 肿瘤微血管的形成既为肿瘤细胞的增生提供了充足的营养,又为其向远处扩散打开了通道。常宏 *et al*^[48]运用免疫组织化学法检测56例HCC中survivin的表达,发现门静脉有癌栓者survivin的阳性率为72.2%,无癌栓浸润者的阳性率为40.0%,差异有统计学意义;对survivin mRNA表达分别做半定量分析及RT-PCR的结果显示,其表达与HCC门静脉癌栓发生密切相关^[49-50]。上述证据表明,survivin可通过抑制HCC细胞凋亡,增强肿瘤组织微血管的形成,促进肿瘤肝内播散或远处转移。survivin mRNA或蛋白的高表达可以作为判断HCC侵袭性和临床进展的一个潜在重要指标。

3.1.3 预测放化疗敏感性: 放化疗杀死肿瘤细胞的机制在于诱导细胞凋亡,而启动Fas/FasL系统是诱导凋亡的关键。肿瘤细胞凋亡机制的缺陷是耐药性产生的关键因素之一。对细胞凋亡机制的修复可增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,克服耐药性的产生。已观察到多种化疗药物(如紫杉醇、顺铂、阿霉素、丝裂霉素、氟尿嘧啶等)均可诱导肝癌组织中survivin表达上调,以逃避药物毒性,降低化疗敏感性^[51-53];而多项体外实验表明抑制survivin的表达可恢复或增加化疗药的细胞毒性^[54-55]。

关于survivin与放疗敏感性的关系,Rödel *et al*^[56]认为,survivin的高表达是一个降低放疗敏感性的因素,降低他的表达可使敏感性升高1.8-2.2倍。国内相关研究发现,针对survivin的siRNA能够沉寂其基因的表达和抑制肿瘤的生长,同时可以提高肿瘤细胞的放射敏感性,改善治疗效果^[57]。

■ 相关报道

王颖 *et al*设计合成了survivin反义寡核苷酸并转染hepG2细胞,运用流式细胞技术和MTT法分别检测细胞凋亡指数和生长抑制率,证实了下调survivin的表达能诱导细胞凋亡,对肝癌有一定的治疗作用。

■创新盘点

本文总结了近年来survivin在肝癌研究中的相关成果,就其在肝癌发生机制中的作用作了较为系统地归纳,并在此基础上进一步阐述了survivin在指导肝癌早期诊断、判断转移、预测治疗反应和预后等方面的意义以及靶向survivin的基因治疗的优势。

3.1.4 评估预后: 癌的预后差、复发率及死亡率高,究其原因,主要与其快速生长、包膜浸润、血管侵犯、肝内或远处转移、耐药性产生等恶性生物学行为有关,而survivin对上述行为有着重要的影响^[58]。survivin mRNA在人肝癌细胞表达的研究显示, survivin表达阳性的肝癌患者5年无病生存率(19%)明显低于其阴性患者(39%), 另外有57%的肝癌复发患者survivin表达阳性, 而无复发患者中只有19%发现其表达^[59]。故有研究者^[60]认为, 较传统的恶性肿瘤预后评估指标如肿瘤体积、分期及淋巴结转移等, survivin能够更迅速可靠地判断肝癌患者术后复发的风险, 可作为一项独立的预测指标指导治疗方案的制定与调整。但也有部分研究结果不支持上述观点: Guo *et al*^[61]在90例手术切除的肝癌组织中发现, survivin表达阳性者为51.1%, 认为其不能作为评估预后的独立因素; 而国外有学者通过研究也认为, survivin对肝癌的预后没有明显的影响^[62]。

3.2 应用前景 目前, 肝癌的死亡率在我国消化系统恶性肿瘤中列第3位, 仅次于胃癌和食管癌; 在世界范围的癌症死亡中已跃居第3位。他临床进展快、生存期短、传统临床治疗的中远期疗效均不理想, 因而寻找新的肝癌治疗策略是全球临床及科研工作者迫切的任务。survivin在肝癌组织中高选择性表达的特点, 使得靶向survivin的基因治疗能够精确定位于癌变组织, 有效破坏癌变细胞特有的生存机制, 诱导细胞凋亡、降低肿瘤的生长潜能^[63-64]; 且基于survivin的治疗毒性远低于放化疗, 同时能增加癌变细胞对放化疗的敏感性, 因此, 同survivin进行分子水平上的拮抗能够高效、特异、安全、长久地达到控制肝癌发展、促进肝癌细胞凋亡的效果。以survivin为靶点的各种治疗技术正成为当今肝癌防治研究的热点。

3.2.1 反义技术: 反义核酸技术是根据碱基互补原理, 设计合成反义于目标DNA或mRNA的序列片段, 从而抑制目标基因表达和功能发挥的基因封闭技术。国内多位学者设计出针对肝癌细胞株SMMC-7721、hepG2等的反义寡核苷酸并转染细胞, 均观察到细胞结构呈典型凋亡改变, 细胞内微管形态结构破坏, 细胞凋亡比率增加, 同时survivin蛋白及mRNA表达降低, 对化疗药物的敏感性增高^[65-67]。由此可见, 反义导致survivin功能的丧失, 可能在细胞周期的进程中激活了细胞周期检测点的凋亡程序, 降低了细胞凋亡的阈值; 靶向survivin的反义寡核苷酸

能够有效降低肝癌细胞内survivin的表达, 激活caspase-3, 而后者则通过对细胞内微管系统的降解破坏来诱导细胞凋亡。

3.2.2 RNA干扰技术: RNA干扰是一种在动植物体内广泛存在的序列特异性的转录后基因沉默机制, 是指将与靶基因mRNA序列同源的双链DNA(dsRNA)导入细胞, 可导致靶基因mRNA降解和基因沉默。卢昕 *et al*^[68]成功地构建了survivin基因的RNAi的真核细胞表达载体, 观察其在人肝癌细胞系SMMC-7721对survivin基因的抑制效果, 发现其在mRNA及蛋白质水平对Survivin的抑制率分别达73%和75%; 段瑞红 *et al*^[69]进一步建立了survivin基因的腺病毒siRNA载体及重组腺病毒, 转染HepG2肝癌细胞后显著抑制了survivin mRNA及蛋白的表达, 肝癌细胞凋亡率明显增加。这些结果均为RNA干扰技术应用于肝癌的基因治疗奠定了实验基础。

4 结论

survivin作为一种新型的凋亡抑制蛋白, 自其发现以来的十余年间备受瞩目。其特异性的分布、复杂的亚细胞定位、对细胞增殖凋亡的双重调控作用以及在肿瘤的发生、发展中所扮演的重要角色, 引导着人们从各个角度进行了大量研究。可以初步肯定的是, survivin表达的差异与肝癌的诊断、治疗敏感性及预后间的确存在着某种联系, 但目前对于这种联系的认识仍处于萌芽阶段。其上游有哪些基因、这些基因又是通过何种确切机制诱导其重新表达? 是否能获取明确的证据, 以说明survivin确实在肝癌的发生、转移、对放化疗的反应及预后复发等方面发挥高特异性标志物的功能? 其推动肝癌发生发展过程中是否还有其他因素的参与, survivin与他们的关系如何? 如何进一步提高survivin靶向治疗的效率及安全性、可行性, 从而在临床上普及使用? 尚须通过更多的研究来探讨上述问题, 进而对survivin在临床应用方面产生深远的影响。

5 参考文献

- 1 Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 1997; 3: 917-921
- 2 Gish RG, Porta C, Lazar L, Ruff P, Feld R, Croitoru A, Feun L, Jeziorski K, Leighton J, Gallo J, Kennealey GT. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin. *J Clin Oncol* 2007; 25:

- 3069-3075
- 3 高君, 孙文兵. 肝癌的早期诊断与鉴别诊断. *中国临床医生* 2009; 37: 5-7
 - 4 Chai J, Shiozaki E, Srinivasula SM, Wu Q, Datta P, Alnemri ES, Shi Y. Structural basis of caspase-7 inhibition by XIAP. *Cell* 2001; 104: 769-780
 - 5 Riedl SJ, Renatus M, Schwarzenbacher R, Zhou Q, Sun C, Fesik SW, Liddington RC, Salvesen GS. Structural basis for the inhibition of caspase-3 by XIAP. *Cell* 2001; 104: 791-800
 - 6 Nikolovska-Coleska Z, Meagher JL, Jiang S, Yang CY, Qiu S, Roller PP, Stuckey JA, Wang S. Interaction of a cyclic, bivalent smac mimetic with the x-linked inhibitor of apoptosis protein. *Biochemistry* 2008; 47: 9811-9824
 - 7 Lens SM, Rodriguez JA, Vader G, Span SW, Giaccone G, Medema RH. Uncoupling the central spindle-associated function of the chromosomal passenger complex from its role at centromeres. *Mol Biol Cell* 2006; 17: 1897-1909
 - 8 Colnaghi R, Connell CM, Barrett RM, Wheatley SP. Separating the anti-apoptotic and mitotic roles of survivin. *J Biol Chem* 2006; 281: 33450-33456
 - 9 Mahotka C, Krieg T, Krieg A, Wenzel M, Suschek CV, Heydthausen M, Gabbert HE, Gerharz CD. Distinct in vivo expression patterns of survivin splice variants in renal cell carcinomas. *Int J Cancer* 2002; 100: 30-36
 - 10 Takashima H, Nakajima T, Moriguchi M, Sekoguchi S, Nishikawa T, Watanabe T, Katagishi T, Kimura H, Minami M, Itoh Y, Kagawa K, Okanoue T. In vivo expression patterns of survivin and its splicing variants in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005; 25: 77-84
 - 11 O'Driscoll L, Linehan R, Clynes M. Survivin: role in normal cells and in pathological conditions. *Curr Cancer Drug Targets* 2003; 3: 131-152
 - 12 Atlasi Y, Mowla SJ, Ziaee SA. Differential expression of survivin and its splice variants, survivin-DeltaEx3 and survivin-2B, in bladder cancer. *Cancer Detect Prev* 2009; 32: 308-313
 - 13 Montorsi M, Maggioni M, Falleni M, Pellegrini C, Donadon M, Torzilli G, Santambrogio R, Spinelli A, Coggi G, Bosari S. Survivin gene expression in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *HepatoGastroenterology* 2007; 54: 2040-2044
 - 14 Duffy MJ, O'Donovan N, Brennan DJ, Gallagher WM, Ryan BM. Survivin: a promising tumor biomarker. *Cancer Lett* 2007; 249: 49-60
 - 15 Lu B, Mu Y, Cao C, Zeng F, Schneider S, Tan J, Price J, Chen J, Freeman M, Hallahan DE. Survivin as a therapeutic target for radiation sensitization in lung cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 2840-2845
 - 16 Emens LA. Survivin' cancer. *Cancer Biol Ther* 2004; 3: 180-183
 - 17 Mori A, Wada H, Nishimura Y, Okamoto T, Takemoto Y, Kakishita E. Expression of the antiapoptosis gene survivin in human leukemia. *Int J Hematol* 2002; 75: 161-165
 - 18 Sarela AI, Verbeke CS, Ramsdale J, Davies CL, Markham AF, Guillou PJ. Expression of survivin, a novel inhibitor of apoptosis and cell cycle regulatory protein, in pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2002; 86: 886-892
 - 19 Trieb K, Lehner R, Stulnig T, Sulzbacher I, Shroyer KR. Survivin expression in human osteosarcoma is a marker for survival. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 379-382
 - 20 Kleinberg L, Flørenes VA, Silins I, Haug K, Trope CG, Nesland JM, Davidson B. Nuclear expression of survivin is associated with improved survival in metastatic ovarian carcinoma. *Cancer* 2007; 109: 228-238
 - 21 Vischioni B, van der Valk P, Span SW, Kruyt FA, Rodriguez JA, Giaccone G. Nuclear localization of survivin is a positive prognostic factor for survival in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1654-1660
 - 22 Brennan DJ, Rexhepaj E, O'Brien SL, McSherry E, O'Connor DP, Fagan A, Culhane AC, Higgins DG, Jirstrom K, Millikan RC, Landberg G, Duffy MJ, Hewitt SM, Gallagher WM. Altered cytoplasmic-to-nuclear ratio of survivin is a prognostic indicator in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2681-2689
 - 23 Ponnelle T, Chapusot C, Martin L, Bouvier AM, Plenchette S, Faivre J, Solary E, Piard F. Cellular localisation of survivin: impact on the prognosis in colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 504-510
 - 24 Saito T, Arifin MT, Hama S, Kajiura Y, Sugiyama K, Yamasaki F, Hidaka T, Arita K, Kurisu K. Survivin subcellular localization in high-grade astrocytomas: simultaneous expression in both nucleus and cytoplasm is negative prognostic marker. *J Neurooncol* 2007; 82: 193-198
 - 25 Jiang X, Wilford C, Duensing S, Munger K, Jones G, Jones D. Participation of Survivin in mitotic and apoptotic activities of normal and tumor-derived cells. *J Cell Biochem* 2001; 83: 342-354
 - 26 Li F. Role of survivin and its splice variants in tumorigenesis. *Br J Cancer* 2005; 92: 212-216
 - 27 Suzuki A, Ito T, Kawano H, Hayashida M, Hayasaki Y, Tsutomu Y, Akahane K, Nakano T, Miura M, Shiraki K. Survivin initiates procaspase 3/p21 complex formation as a result of interaction with Cdk4 to resist Fas-mediated cell death. *Oncogene* 2000; 19: 1346-1353
 - 28 李凤朝, 孔庆尧, 杨雪梅. Survivin表达与胃癌细胞凋亡、增殖及肿瘤血管形成的关系. *实用癌症杂志* 2004; 19: 592-594
 - 29 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
 - 30 Marusawa H, Matsuzawa S, Welsh K, Zou H, Armstrong R, Tamm I, Reed JC. HBXIP functions as a cofactor of survivin in apoptosis suppression. *EMBO J* 2003; 22: 2729-2740
 - 31 Yu J, Leung WK, Ebert MP, Ng EK, Go MY, Wang HB, Chung SC, Malferttheiner P, Sung JJ. Increased expression of survivin in gastric cancer patients and in first degree relatives. *Br J Cancer* 2002; 87: 91-97
 - 32 Chen JG, Yang CP, Cammer M, Horwitz SB. Gene expression and mitotic exit induced by microtubule-stabilizing drugs. *Cancer Res* 2003; 63: 7891-7899
 - 33 Zangemeister-Wittke U. Antisense to apoptosis inhibitors facilitates chemotherapy and TRAIL-induced death signaling. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1002: 90-94
 - 34 Wolanin K, Piwocka K. [Role of survivin in mitosis] *Postepy Biochem* 2007; 53: 10-18
 - 35 Ikeguchi M, Ueta T, Yamane Y, Hirooka Y, Kaibara N. Inducible nitric oxide synthase and survivin messenger RNA expression in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3131-3136
 - 36 Ansell SM, Arendt BK, Grote DM, Jelinek DF, Novak AJ, Wellik LE, Remstein ED, Bennett CF, Fielding A. Inhibition of survivin expression

■同行评价

本文对survivin的基础知识、在肝癌发病中的作用以及对肝癌的临床意义进行了综述, 文章条理清晰、内容较为丰富, 能为读者展现survivin与肝癌关系的研究概貌, 文章有发表价值。

- suppresses the growth of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* 2004; 18: 616-623
- 37 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
- 38 Conway EM, Zwerts F, Van Eygen V, DeVriese A, Nagai N, Luo W, Collen D. Survivin-dependent angiogenesis in ischemic brain: molecular mechanisms of hypoxia-induced up-regulation. *Am J Pathol* 2003; 163: 935-946
- 39 Tran J, Master Z, Yu JL, Rak J, Dumont DJ, Kerbel RS. A role for survivin in chemoresistance of endothelial cells mediated by VEGF. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 4349-4354
- 40 朱虹, 罗顺峰, 张万广, 张必翔, 陈孝平. Survivin在肝癌中的表达和意义及其与血管内皮生长因子的相关性. *中华实验外科杂志* 2004; 21: 208-209
- 41 Mesri M, Morales-Ruiz M, Ackermann EJ, Bennett CF, Pober JS, Sessa WC, Altieri DC. Suppression of vascular endothelial growth factor-mediated endothelial cell protection by survivin targeting. *Am J Pathol* 2001; 158: 1757-1765
- 42 Coma S, Noe V, Lavarino C, Adán J, Rivas M, López-Matas M, Pagan R, Mitjans F, Vilaró S, Piulats J, Ciudad CJ. Use of siRNAs and antisense oligonucleotides against survivin RNA to inhibit steps leading to tumor angiogenesis. *Oligonucleotides* 2004; 14: 100-113
- 43 Kannangai R, Wang J, Liu QZ, Sahin F, Torbenson M. Survivin overexpression in hepatocellular carcinoma is associated with p53 dysregulation. *Int J Gastrointest Cancer* 2005; 35: 53-60
- 44 Beltrami E, Plescia J, Wilkinson JC, Duckett CS, Altieri DC. Acute ablation of survivin uncovers p53-dependent mitotic checkpoint functions and control of mitochondrial apoptosis. *J Biol Chem* 2004; 279: 2077-2084
- 45 苏丹, 刘宝源, 李晋云, 金克炜, 赖建华. Survivin在肝细胞肝癌中的表达以及与Ki-67和bcl-2的关系. *中华肝脏病杂志* 2003; 11: 636-637
- 46 Ito T, Shiraki K, Sugimoto K, Yamanaka T, Fujikawa K, Ito M, Takase K, Moriyama M, Kawano H, Hayashida M, Nakano T, Suzuki A. Survivin promotes cell proliferation in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 31: 1080-1085
- 47 Cui F, Chen B, Chen JZ, Huang YX, Luo RC. [Expressions of Survivin and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma and their clinical significance] *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2008; 28: 761-763
- 48 常宏, 王永康, 吴泰璜, 穆庆岭, 靖昌庆, 潘晓华. 肝细胞肝癌Survivin与血管内皮生长因子表达相关性及其临床意义. *中华实验外科杂志* 2004; 21: 669-670
- 49 王颖, 王家(马龙), 吴亮. 原发性肝癌survivin基因表达及靶向survivin治疗. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1082-1088
- 50 廖维甲, 覃理灵, 梅铭惠. 凋亡抑制因子survivin在肝细胞肝癌的表达及临床意义. *现代肿瘤医学* 2007; 15: 1137-1138
- 51 Chao JI, Kuo PC, Hsu TS. Down-regulation of survivin in nitric oxide-induced cell growth inhibition and apoptosis of the human lung carcinoma cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 20267-20276
- 52 王俊萍, 叶红军, 杜意平, 李伏娥. 丝裂霉素诱导肝癌细胞Survivin基因表达的研究. *临床肝胆病杂志* 2005; 21: 145-147
- 53 罗顺峰, 朱虹, 张万广, 张必翔, 陈孝平. 5-Fu对肝癌细胞内凋亡抑制蛋白Survivin的诱导作用. *肝胆外科杂志* 2002; 10: 227-228
- 54 Wang L, Zhang GM, Feng ZH. Down-regulation of survivin expression reversed multidrug resistance in adriamycin-resistant HL-60/ADR cell line. *Acta Pharmacol Sin* 2003; 24: 1235-1240
- 55 Ling X, Bernacki RJ, Brattain MG, Li F. Induction of survivin expression by taxol (paclitaxel) is an early event, which is independent of taxol-mediated G2/M arrest. *J Biol Chem* 2004; 279: 15196-15203
- 56 Rödel F, Hoffmann J, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, Weiss C, Günther K, Schick C, Sauer R, Rödel C. High survivin expression is associated with reduced apoptosis in rectal cancer and may predict disease-free survival after preoperative radiochemotherapy and surgical resection. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 426-435
- 57 张燕, 孙婷, 曹祥荣. Survivin基因特异性siRNA腺病毒介导的肿瘤放射增敏作用. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2007; 14: 59-63
- 58 Li F, Ling X. Survivin study: an update of "what is the next wave"? *J Cell Physiol* 2006; 208: 476-486
- 59 Ikeguchi M, Ueda T, Sakatani T, Hirooka Y, Kaibara N. Expression of survivin messenger RNA correlates with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Diagn Mol Pathol* 2002; 11: 33-40
- 60 Romagnoli M, Séveno C, Bataille R, Barillé-Nion S. [Survivin in cancerology : molecular aspects and therapeutic applications] *Med Sci (Paris)* 2008; 24: 821-827
- 61 Guo RP, Zhong C, Shi M, Zhang CQ, Wei W, Zhang YQ, Li JQ. Clinical value of apoptosis and angiogenesis factors in estimating the prognosis of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 547-555
- 62 Morinaga S, Nakamura Y, Ishiwa N, Yoshikawa T, Noguchi Y, Yamamoto Y, Rino Y, Imada T, Takanashi Y, Akaike M, Sugimasa Y, Takemiya S. Expression of survivin mRNA associates with apoptosis, proliferation and histologically aggressive features in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2004; 12: 1189-1194
- 63 Andersen MH, Svane IM, Becker JC, Straten PT. The universal character of the tumor-associated antigen survivin. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5991-5994
- 64 Pennati M, Folini M, Zaffaroni N. Targeting survivin in cancer therapy: fulfilled promises and open questions. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1133-1139
- 65 陈涛, 贾玉容, 赵铁军, 尹致良. 反义寡核苷酸抑制survivin基因表达及肝癌细胞生长的研究. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2004; 11: 187-190
- 66 戴德坚, 吴丹, 孟化, 陆才德. 反义survivin-脂质体复合物对肝癌细胞生长凋亡和细胞周期的影响. *中华肿瘤杂志* 2005; 27: 581-584
- 67 Pan K, Liu X, Yang C, Wang Y, Wang X. [Antisense oligonucleotide targeting survivin affects the proliferation and apoptosis of SMMC-7721 cells] *Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi* 2006; 23: 625-629
- 68 卢昕, 郑启昌, 熊俊, 张勇, 秦涛. siRNA抑制肝癌细胞株HepG2 Survivin基因表达的研究. *华中科技大学学报(医学版)* 2004; 33: 696-699
- 69 段瑞红, 闫歌, 公茂庆, 王怀位, 孙传红, 蒲丹, 唐霓, 黄爱龙. siRNA腺病毒抑制Survivin基因表达诱导肝癌细胞凋亡. *中国病原生物学杂志* 2007; 2: 321-324