

抗细胞凋亡基因及其与大肠癌关系的研究进展

米丽娜, 关景明, 吕丽艳

米丽娜, 关景明, 吕丽艳, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150086

通讯作者: 米丽娜, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科. miriam_2006@126.com
电话: 0451-88738870

收稿日期: 2006-09-17 接受日期: 2006-09-29

摘要

大肠癌是常见的恶性肿瘤之一, 近年来发病率有逐渐增高的趋势. 凋亡的调节对人体组织保持内环境稳态及正常细胞形态至关重要, 这一过程受到干扰将使细胞寿命无限延长或累积突变, 有利于大肠癌的发生. 大肠癌的发生与细胞凋亡的关系已经受到普遍的重视, 通过对抗细胞凋亡基因及其与大肠癌关系的研究, 对了解大肠癌发病机制有重要意义, 在临床上可为大肠癌的诊断及治疗提供一些思路和方法. 本文就几种重要的抗细胞凋亡基因及其与大肠癌关系的研究进展作简要综述.

关键词: 大肠癌; Bcl-2; IAP家族; Bag-1; NF- κ B; 细胞凋亡

米丽娜, 关景明, 吕丽艳. 抗细胞凋亡基因及其与大肠癌关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(33):3219-3223

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3219.asp>

0 引言

大肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其发生不仅与癌基因的激活和抑癌基因的失活有关, 还与细胞增殖和凋亡的失衡有着密切的关系. 抗细胞凋亡基因与大肠癌的发生、发展密切相关, 本文就几种重要的抗细胞凋亡基因及其与大肠癌关系的研究进展加以综述.

1 Bcl-2(B-cell lymphoma/leukemia-2)

1.1 Bcl-2基因及其蛋白的分子结构、分布 Bcl-2基因是1984年Tsujiimoto *et al*^[1]首先在人类B细胞滤泡性淋巴瘤中发现的. 正常情况下, Bcl-2基因位于18q21.3染色体片段, 有3个外显子. Bcl-2蛋白是一个分子质量为25 kDa的膜蛋白, 与细胞器特别是线粒体膜相关联的稳定蛋白, 主要位于细胞核外膜、线粒体膜(主要在外膜, 内膜较

少)、滑面和粗面内质网及多囊体膜上.

1.2 Bcl-2的生物学功能及其抗细胞凋亡作用的机制 1988年Vaux *et al*^[2]将Bcl-2基因转入骨髓原始细胞使Bcl-2蛋白在细胞内高表达, 导致肿瘤的发生, 这些细胞的生存期明显延长, 但细胞的增殖率未见明显增加. 此后, Bosari *et al*^[3]发现作为大肠癌癌前病变的腺瘤中的多数发育不良细胞中Bcl-2呈阳性表达. 由此可见, Bcl-2主要是通过细胞凋亡来调节细胞死亡的.

Bcl-2基因通过编码Bcl-2蛋白发挥抗凋亡作用, 可能的机制为: (1)通过起一种抗氧化剂的作用或抑制氧自由基的产生而抑制细胞凋亡: 线粒体、内质网及核膜都是氧自由基产生的部位, Bcl-2在这些部位的分布提示其通过调节抗氧化途径来抑制细胞凋亡; (2)通过调节细胞内Ca²⁺水平和分布来抑制凋亡发生^[4-5]: 在细胞凋亡时DNA的消化需要相关的Ca²⁺依赖性核酸内切酶的参与, 而Bcl-2可阻断Ca²⁺从内质网释出, 使依赖于Ca²⁺核酸内切酶的活性降低, 从而阻断细胞凋亡; (3)Bcl-2与Bax蛋白结合成杂二聚体, 抑制Bax的促凋亡作用; (4)Bcl-2可与ras相关蛋白交联, 使ras活化, 通过影响细胞的信号传导而抑制凋亡; (5)通过Bcl-2蛋白阻断内源性核酸内切酶的DNA切割活性从而阻断细胞凋亡.

1.3 Bcl-2与大肠癌 Bcl-2抑制凋亡, 导致突变的基因积聚, 通过细胞不断的增殖, 从而形成肿瘤. Sinicrope *et al*^[6]研究结肠癌癌变过程中Bcl-2蛋白表达情况, 从癌前病变息肉到癌的发展过程中, Bcl-2阳性细胞数逐渐增多, 由此可见, Bcl-2基因的异常表达是结肠癌癌变过程中细胞凋亡受到抑制的一种潜在机制. 有研究表明, Bcl-2蛋白在结直肠腺瘤和腺癌中表达率明显增高, 在腺瘤中随着不典型增生程度加重, Bcl-2表达逐渐上升, 在腺瘤癌变时表达率下降^[7], 提示Bcl-2基因在结直肠癌发生的早期阶段起作用^[8], 可作为早期诊断结直肠腺瘤癌变的重要参考指标之一^[9]. 谭洁 *et al*^[10]研究发现, 大肠腺瘤及大肠癌Bcl-2表达明显增加, 在大肠腺瘤中最高, 大肠腺瘤和大肠癌之间有显著性差别, 在癌变时下降,

■背景资料

大肠癌是危害人类健康的主要恶性肿瘤之一, 其发生是一个多阶段、多基因改变的过程, 不仅与癌基因的激活和抑癌基因的失活有关, 还与细胞凋亡过程被抑制有关, 抗细胞凋亡基因与大肠癌的发生关系密切, 在大肠癌的发生、发展、演变过程中起重要作用.

■应用要点

抗凋亡基因的研究对于提示大肠癌发病机制有重要意义,临床上有望为大肠癌的早期诊断提供新的标志物,可能有助于提供大肠癌基因治疗、免疫治疗新的靶点,为肿瘤指导治疗提供新的思路和方法。

说明在大肠腺瘤增殖中,细胞凋亡受抑制增加,一旦癌肿形成,则细胞凋亡有所增加。Lustosa *et al*^[11]研究表明,Bcl-2表达与癌肿TNM分期、复发、生存期及死亡率无关。也有研究表明,Bcl-2阳性表达率与大肠癌Duke's分期有关,A,B期高于C,D期,认为Bcl-2不仅在腺瘤形成且在恶变过程中有明显的促进作用^[12]。Meterissian *et al*^[13]研究显示在大肠癌Duke's B期时Bcl-2高表达,患者生存期较长,预后较好,由此可见,Bcl-2在评价大肠癌预后方面有一定的价值^[12-14]。

目前的研究表明,Bcl-2治疗研究的方向将是下调Bcl-2表达水平,降低其凋亡阈值,增加其对抗癌剂等诱导凋亡因素的敏感性。随着Bcl-2基因作用机制研究的不断深入,必将对大肠癌的早期诊断和综合治疗发挥重要的作用。

2 凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis, IAP)家族

IAP家族首先是由Crook *et al*^[15]在杆状病毒CpGV和OpMNPY中发现的,是一类独立于Bcl-2的抗凋亡蛋白。人的IAP家族共有8个成员:NAIP, cIAP1, cIAP2, XIAP, Survivin, Bruce, ILP-2, Livin, 其中Survivin和Livin在抗细胞凋亡方面发挥着重大的作用。

2.1 Survivin

2.1.1 Survivin的结构和分布 Survivin是IAP家族成员,1997年由Ambrosini *et al*^[16]利用效应细胞蛋白酶受体1(EPR-1)cDNA在人类基因组库的杂交筛选中将其分离出来,表达于细胞周期的G2/M期。Survivin定位于人染色体17q25,全长14.7 kb,含3个内含子和4个外显子,编码142个氨基酸。Survivin表达于人和鼠的胚胎发育组织,在正常成人组织中很少表达,可广泛表达于人类各种肿瘤组织。

2.1.2 Survivin抑制细胞凋亡的机制 Survivin主要通过结合于有丝分裂的纺锤体微管上,与caspase-3和caspase-7特异性地结合在一起并抑制caspase-3, caspase-7活性,从而维持有丝分裂的正常进行,抑制有丝分裂细胞的凋亡;其次, Survivin可与细胞周期调控因子CDK4结合,形成Survivin-CDK4复合物,使P21从CDK4的复合体中释放出来, P21进一步与线粒体caspase-3结合,抑制其活性,从而抑制凋亡^[17];此外, Survivin还可能通过抑制细胞色素C的释放和抑制caspase-8诱导的caspase活化而参与抗凋亡作用; Survivin也可借助分子中唯一的BIR结构直接同线粒体活化因子SMAC/DIABLO相互作用,间接

抑制caspase的级联反应,从而阻断其线粒体依赖的凋亡途径。Survivin蛋白也是细胞周期G2/M期的重要调节因子,其过量表达可能导致肿瘤细胞逃避细胞周期检测点,从而使肿瘤细胞逃避凋亡,实现异常增殖,导致肿瘤的形成。

2.1.3 Survivin与大肠癌 Kawasaki *et al*^[18]对结直肠从增生到癌变不同时期研究发现, Survivin阳性率逐渐升高,提示Survivin是大肠癌发生早期的必然事件,同时也发现Survivin基因表达与大肠癌的分化程度和临床分期关系密切。郑超球 *et al*^[19]应用免疫组化方法检测大肠癌发生过程中不同病理阶段(增生性息肉、腺瘤和腺癌)中Survivin的表达,发现在大多数大肠腺瘤和腺癌中Survivin过度表达,说明Survivin是在大肠癌发生早期(腺瘤)阶段即被激活,表达出大量的Survivin蛋白,提示Survivin过度表达是大肠上皮癌变过程的早期事件,可作为大肠癌发生早期阶段的分子标记物。郑长青 *et al*^[20-21]研究发现在大肠黏膜癌变过程(大肠正常黏膜→轻度非典型增生→重度非典型增生→腺癌)中Survivin表达阳性率逐渐升高,提示Survivin的表达发生在大肠腺癌恶性转化的早期。已有许多研究表明,在大肠癌组织中可以检测到Survivin蛋白的过量表达^[22-25]。宫向前 *et al*^[26]用反转录RT-PCR法检测大肠癌组织中Survivin基因mRNA表达,结果显示在大肠癌中表达明显高于正常组织,并与肿瘤的分期和远处转移有关。另有研究表明, Survivin表达与大肠癌病理分级、淋巴结转移和Duke's分期有关,并与大肠癌的恶性生物学行为相关^[27]。Survivin能够抑制细胞凋亡,还可以促进血管生成因子的表达,与肿瘤的发生和肿瘤的恶性表型有关。癌细胞由于Survivin蛋白对凋亡的抑制,细胞得以继续分裂,造成肿瘤邻近和远隔部位转移灶的形成,故Survivin蛋白的测定可作为临床判断肿瘤预后的指标之一^[28]。

2.2 Livin

2.2.1 Livin的结构和分布特点 Lin *et al*根据IAPs同源序列,用含有BIR序列的EST克隆,在人的胚肾cDNA文库中发现了该家族的新成员Livin。由于该基因在黑色素瘤细胞中高度表达^[29],所以也叫ML-IAP(melanoma inhibitor of apoptosis protein),他位于染色体20q13,全长46 kb,包含7个外显子和6个内含子。Livin在胎儿发育过程中多种组织内高表达,如胎儿的脑、胸腺、肾和肝^[30],在正常成人的大多数组织中(胎盘除外)无表达或低表达,在表皮、淋巴、脾脏和黑色素

细胞中表达很低, 主要分布于细胞核中, 在细胞质中以丝状形式存在。

2.2.2 Livin抗细胞凋亡机制 Living依靠完整的BIR结构域与caspase蛋白相结合, 抑制caspase蛋白凋亡的执行过程. caspase是TNF家族受体介导凋亡的信号转导通路的关键性物质, 一旦caspase活性下降, 细胞丧失了启动PCD的特性, 造成组织器官细胞数目失衡, 形成肿瘤. Livin还可能通过诱导NF- κ B, 激活Akt(丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶)途径, Ca^{2+} 结合蛋白等方式发挥抗凋亡作用, 或者通过细胞的微管系统及纺锤体影响细胞周期而抑制细胞凋亡. Livin激活MAP(mitogen-activated protein)激酶JNK1和JNK2, 是Livin对抗TNF α 和ICE介导的细胞凋亡作用的一条重要途径. Livin的活性受到细胞内SMAC的调控^[31], SMAC是IAPs的拮抗剂, 在体内以抗凋亡信号转导为主的情况下, Livin大量表达, Livin通过与SMAC结合而中和SMAC的caspase活化蛋白的活性, 从而使caspase未能活化而发挥抗凋亡作用。

2.2.3 Livin与肿瘤 有研究表明, Livin高表达于黑色素瘤、乳腺癌、结肠癌、宫颈癌、膀胱癌、白血病等组织中^[32-33]. Crnkovic-Mertens *et al*^[32]在哺乳动物肿瘤细胞中通过反义RNA来抑制Livin mRNA的表达, 结果发现肿瘤细胞对凋亡诱导剂的敏感性大为增加. Yagihashi *et al*^[33]研究提示大肠癌组织中存在Livin mRNA的过表达, 在大肠癌患者的血清中抗Livin抗体也显著增高. 这表明Livin与大肠癌的发生、发展及预后关系密切。

3 Bag-1(Bcl-2 athanogene-1)

3.1 Bag-1基因及其蛋白的结构与功能 Bag-1基因是Takayama *et al*^[34]于1995年应用重组人Bcl-2蛋白筛选胚胎cDNA表达基因库时发现的. 人的Bag-1基因位于染色体9p12, Bag-1基因表达的蛋白是由219个氨基酸残基组成的酸性蛋白, 含有丰富的谷氨酸. Bag-1是多功能蛋白, 可以和Hsp70、Hsc70、RAF-1、Bcl-2、核激素受体等相互作用, 调节细胞的生长与存活。

3.2 Bag-1的抗细胞凋亡机制 Bag-1蛋白与Bcl-2其他家族的成员无明显序列同源性, 因此Bag-1并非是Bcl-2家族中的一员, 他不仅有独立的抗凋亡的作用, 还可以上调Bcl-2功能与Bcl-2形成复合物增强细胞抗凋亡能力^[34-36]. Bag-1基因抗凋亡作用的机制可能有: (1)与Bcl-2蛋白结合, 两者协同抑制细胞凋亡; (2)通过凋亡刺激或细胞

活素抑制凋亡诱导; (3)与酪氨酸激酶生长因子受体、肝细胞生长因子受体(HGF)^[37]及来自血小板的生长因子受体(PDGF)^[38]相结合, 增强其功能; (4)与多种激素(雄激素、雌激素、糖皮质激素)受体等相互作用, 进而调整其生物学功能^[39]; (5)Bag-1蛋白还可以与RAF-1的丝氨酸/苏氨酸激酶、Hsp70/Hsc70等多种蛋白发生作用. 此外, Bag-1蛋白具有与细胞骨架蛋白作用, 促进肿瘤细胞迁移的功能。

3.3 Bag-1与大肠癌 Bag-1在正常黏膜组织中几乎不表达, 而在乳腺癌、前列腺癌、大肠癌中有阳性表达^[40-43], 表明Bag-1表达与肿瘤恶性转化密切相关^[44]. 有研究表明, Bag-1的高表达参与了大肠黏膜由良性向恶性转化的过程, Bag-1的高表达与肿瘤分化程度, Duke's分期和淋巴结转移有密切联系, 分化程度越低, Duke's分期越晚, 有淋巴结转移的患者Bag-1蛋白表达越强^[45]. Kikuchi *et al*^[46]实验表明在结肠癌中Bag-1在细胞核表达阳性的患者中, 伴有远处转移的比率要高于表达阴性的患者, 肿瘤细胞核中Bag-1过表达与临床预后不良有关^[46-47]。

4 NF- κ B(nuclear factor- κ B)

4.1 NF- κ B的组成及功能 核转录因子- κ B, 最初是由Sen *et al*^[48]于1986年在研究免疫球蛋白基因表达中发现的一种核蛋白因子, 他能与免疫球蛋白基因 κ 链基因的增强子 κ B序列特异性结合. 目前发现在哺乳动物中其家族共有5个成员, 包括P65(RelA), RelB, c-Rel, P50/P105(NF κ B1), P52/P100(NF κ B2), 通常由P50和P65组成异源二聚体. NF- κ B是一种普遍存在的转录调节因子, 静息状态下, NF- κ B与特异性抑制物I κ B结合, 以非活性形式存在于胞质中, 当细胞受到病毒感染、细胞因子、脂多糖、DNA损害剂、辐射等多种因素刺激后可被活化并与相应的病毒、细胞因子、黏附分子、受体等所调节的基因增强子区相结合, 从而启动基因的转录. NF- κ B激活形式可调节多种基因的表达, 主要有IL-1, IL-6, IL-8, VEGF, VCAM-1, TRAF, CIP1, MMP等, 这些基因的表达在肿瘤的发生、发展过程中起非常重要的作用。

4.2 NF- κ B的抗凋亡作用及机制 NF- κ B通过以下几个途径发挥其抗凋亡作用: (1)通过调控细胞因子而参与自身及其他细胞的凋亡; (2)通过诱导和上调抗凋亡基因抑制凋亡. Wang *et al*^[49]发现NF- κ B能够通过激活Bcl-2家族中的Al/Bfl-1

■同行评价

本文综述了抗细胞凋亡基因及其与大肠癌关系的研究进展, 主题明确, 层次分明, 具有一定的指导意义。

而抑制由TNF α 引起的细胞凋亡。NF- κ B诱导的A1抗凋亡的作用主要是阻止细胞色素C从线粒体中释放,而细胞色素C是caspase-3激活的促发因素,是凋亡调节中的关键环节;(3)通过诱导TRAF(TNF受体相关因子)和IAP抑制凋亡^[50]。TNFR与相应配体TNF结合后,在诱发细胞凋亡的同时激活细胞内的NF- κ B, NF- κ B抗凋亡的机制是作用于caspase-3和线粒体的上游。进一步研究表明, NF- κ B在基因和蛋白两个水平上控制了TRAF1, TRAF2, CIAP1, CIAP2的表达,从而抑制了caspase-8的活性, caspase-8是介导死亡受体相关信号必须的凋亡蛋白酶,他的活化是TNF诱发细胞凋亡最关键的一环;(4)通过上调IEX-1L的表达而在Fas和TNF诱导的细胞凋亡过程中发挥抗凋亡作用。

4.3 NF- κ B与大肠癌 目前有许多研究显示NF- κ B具有抗凋亡的作用。正常的大肠细胞中NF- κ B处于未激活的状态,不能被检测到,但在大肠癌细胞的细胞质和细胞核中均可能检测到。有研究表明, NF- κ B在大肠癌中的表达水平明显高于腺瘤和正常组织^[51]。还有研究显示,在大肠癌组织中NF- κ B过表达,明显高于正常大肠组织,并且在肿瘤浸润的边缘其表达更高,这暗示可能与肿瘤的浸润转移有关^[52]。杨晓东 *et al*^[53]应用免疫组化法测定37例大肠癌组织中NF- κ B P65的表达,结果显示在大肠癌组织中NF- κ B高表达,为正常黏膜组织的1.3倍,并且与大肠癌的远处转移相关。朱惠明 *et al*^[54]应用免疫组化法检测72例大肠癌NF- κ B表达情况,发现大肠癌NF- κ B阳性表达率显著高于正常结肠黏膜,并且他的表达和淋巴结转移及Duke's分期密切相关,而和肿瘤大小、浸润深度及组织学分级无关。应用NF- κ B的特异性抑制剂后肿瘤的凋亡明显增加,更说明了NF- κ B能够抑制大肠癌细胞的凋亡。

总之,抗细胞凋亡基因在大肠癌的发生、发展和演变过程中起着重要的作用,目前人们已经对其进行了广泛的研究,但还存在很多尚未阐明的问题,相信随着对抗细胞凋亡基因的进一步深入研究,其将会在大肠癌的诊断和治疗方面发挥更大的作用。

5 参考文献

- 1 Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, Nowell PC, Croce CM. Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation. *Science* 1984; 226: 1097-1099
- 2 Vaux DL, Cory S, Adams JM. Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with

- c-myc to immortalize pre-B cells. *Nature* 1988; 335: 440-442
- 3 Bosari S, Moneghini L, Graziani D, Lee AK, Murray JJ, Coggi G, Viale G. bcl-2 oncoprotein in colorectal hyperplastic polyps, adenomas, and adenocarcinomas. *Hum Pathol* 1995; 26: 534-540
- 4 Distelhorst CW, Lam M, McCormick TS. Bcl-2 inhibits hydrogen peroxide-induced ER Ca²⁺ pool depletion. *Oncogene* 1996; 12: 2051-2055
- 5 Pinton P, Ferrari D, Rapizzi E, Di Virgilio F, Pozzan T, Rizzuto R. The Ca²⁺ concentration of the endoplasmic reticulum is a key determinant of ceramide-induced apoptosis: significance for the molecular mechanism of Bcl-2 action. *EMBO J* 2001; 20: 2690-2701
- 6 Sinicrope FA, Ruan SB, Cleary KR, Stephens LC, Lee JJ, Levin B. bcl-2 and p53 oncoprotein expression during colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 1995; 55: 237-241
- 7 徐钢, 杨红, 文锦, 陈和平, 刘锦平. 结直肠腺瘤细胞凋亡和增殖与bcl-2和P53蛋白表达的关系. *中国胃肠外科杂志* 2000; 3: 225-227
- 8 Dursun A, Poyraz A, Suer O, Sezer C, Akyol G. Expression of Bcl-2 and c-ErbB-2 in colorectal neoplasia. *Pathol Oncol Res* 2001; 7: 24-27
- 9 王慧萍, 姚洪田, 丁伟, 严丽萍, 余心如. 结直肠腺瘤及癌变组织中增殖基因和细胞凋亡调控基因的表达. *中华病理学杂志* 2000; 29: 405-408
- 10 谭浩, 沈志祥, 陈水清, 耿伟. 凋亡相关基因caspase-9、Bcl-2在大肠腺瘤和大肠癌中的表达及意义. *胃肠病学和肝病学杂志* 2004; 13: 639-641
- 11 Lustosa SA, Logullo A, Artigiani R, Saad SS, Goldenberg A, Matos D. Analysis of the correlation between p53 and bcl-2 expression with staging and prognosis of the colorectal adenocarcinoma. *Acta Cir Bras* 2005; 20: 353-357
- 12 欧阳淼, 张桂英, 徐美华. 大肠黏膜癌变过程中PGE₂、Bcl-2及Bax表达相关性. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1305-1309
- 13 Meterissian SH, Kontogiannia M, Al-Sowaidi M, Linjawi A, Halwani F, Jamison B, Edwardes M. Bcl-2 is a useful prognostic marker in Dukes' B colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 533-537
- 14 Zhao DP, Ding XW, Peng JP, Zheng YX, Zhang SZ. Prognostic significance of bcl-2 and p53 expression in colorectal carcinoma. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005; 6: 1163-1169
- 15 Crook NE, Clem RJ, Miller LK. An apoptosis-inhibiting baculovirus gene with a zinc finger-like motif. *J Virol* 1993; 67: 2168-2174
- 16 Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 1997; 3: 917-921
- 17 Suzuki A, Ito T, Kawano H, Hayashida M, Hayasaki Y, Tsutomi 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
- 18 Kawasaki H, Toyoda M, Shinohara H, Okuda J, Watanabe I, Yamamoto T, Tanaka K, Tenjo T, Tanigawa N. Expression of survivin correlates with apoptosis, proliferation, and angiogenesis during human colorectal tumorigenesis. *Cancer* 2001; 91: 2026-2032
- 19 郑超球, 张阳德, 彭健. 大肠腺瘤-癌序列中抗凋亡基因Survivin的表达. *中国现代医学杂志* 2003; 13: 12-14
- 20 郑长青, 林连捷, 马颖, 姜卫国, 马铁, 胡刚正. 大肠黏膜癌变过程中Survivin蛋白的表达. *世界华人消化杂志*

- 志 2002; 10: 1052-1053
- 21 Lin LJ, Zheng CQ, Jin Y, Ma Y, Jiang WG, Ma T. Expression of survivin protein in human colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 974-977
- 22 张卫国, 吴清明, 王小虎, 谢国建, 于皆平. Survivin基因在大肠癌中的表达与生物学特性的关系. *胃肠病学和肝病杂志* 2003; 12: 547-548
- 23 Sarela AI, Macadam RC, Farmery SM, Markham AF, Guillou PJ. Expression of the antiapoptosis gene, survivin, predicts death from recurrent colorectal carcinoma. *Gut* 2000; 46: 645-650
- 24 金玉, 林连捷, 郑长青. 大肠癌组织中Survivin和Cox-2表达的相关性. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1218-1220
- 25 肖军, 邓长生, 朱尤庆. 大肠腺癌组织Survivin蛋白的表达意义. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 540-543
- 26 宫向前, 李玉华, 丁印鲁, 徐克森, 寿楠海. Survivin基因在人大肠癌中的表达及临床意义. *中国现代普通外科进展* 2004; 7: 226-228
- 27 Tan HY, Liu J, Wu SM, Luo HS. Expression of a novel apoptosis inhibitor-survivin in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4689-4692
- 28 Chen WC, Liu Q, Fu JX, Kang SY. Expression of survivin and its significance in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2886-2889
- 29 Vucic D, Stennicke HR, Pisabarro MT, Salvesen GS, Dixit VM. ML-IAP, a novel inhibitor of apoptosis that is preferentially expressed in human melanomas. *Curr Biol* 2000; 10: 1359-1366
- 30 Kasof GM, Gomes BC. Livin, a novel inhibitor of apoptosis protein family member. *J Biol Chem* 2001; 276: 3238-3246
- 31 Vucic D, Franklin MC, Wallweber HJ, Das K, Eckelman BP, Shin H, Elliott LO, Kadkhodayan S, Deshayes K, Salvesen GS, Fairbrother WJ. Engineering ML-IAP to produce an extraordinarily potent caspase 9 inhibitor: implications for Smac-dependent anti-apoptotic activity of ML-IAP. *Biochem J* 2005; 385: 11-20
- 32 Crnkovic-Mertens I, Hoppe-Seyler F, Butz K. Induction of apoptosis in tumor cells by siRNA-mediated silencing of the livin/ML-IAP/KIAP gene. *Oncogene* 2003; 22: 8330-8336
- 33 Yagihashi A, Asanuma K, Tsuji N, Torigoe T, Sato N, Hirata K, Watanabe N. Detection of anti-livin antibody in gastrointestinal cancer patients. *Clin Chem* 2003; 49: 1206-1208
- 34 Takayama S, Sato T, Krajewski S, Kochel K, Irie S, Millan JA, Reed JC. Cloning and functional analysis of BAG-1: a novel Bcl-2-binding protein with anti-cell death activity. *Cell* 1995; 80: 279-284
- 35 Tang SC. BAG-1, an anti-apoptotic tumour marker. *IUBMB Life* 2002; 53: 99-105
- 36 Townsend PA, Cutress RI, Sharp A, Brimmell M, Packham G. BAG-1: a multifunctional regulator of cell growth and survival. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1603: 83-98
- 37 Bardelli A, Longati P, Alberio D, Goruppi S, Schneider C, Ponzetto C, Comoglio PM. HGF receptor associates with the anti-apoptotic protein BAG-1 and prevents cell death. *EMBO J* 1996; 15: 6205-6212
- 38 Lin J, Hutchinson L, Gaston SM, Raab G, Freeman MR. BAG-1 is a novel cytoplasmic binding partner of the membrane form of heparin-binding EGF-like growth factor: a unique role for proHB-EGF in cell survival regulation. *J Biol Chem* 2001; 276: 30127-30132
- 39 Schmidt U, Wochnik GM, Rosenhagen MC, Young JC, Hartl FU, Holsboer F, Rein T. Essential role of the unusual DNA-binding motif of BAG-1 for inhibition of the glucocorticoid receptor. *J Biol Chem* 2003; 278: 4926-4931
- 40 Turner BC, Krajewski S, Krajewska M, Takayama S, Gumbs AA, Carter D, Rebeck TR, Haffty BG, Reed JC. BAG-1: a novel biomarker predicting long-term survival in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 992-1000
- 41 Xiong J, Chen J, Chernenko G, Beck J, Liu H, Pater A, Tang SC. Antisense BAG-1 sensitizes HeLa cells to apoptosis by multiple pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 312: 585-591
- 42 Noguchi T, Takeno S, Shibata T, Fumoto S, Uchida Y, Yokoyama S, Gabbert HE, Muller W. Nuclear BAG-1 expression is a biomarker of poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2003; 16: 107-111
- 43 Townsend PA, Dublin E, Hart IR, Kao RH, Hanby AM, Cutress RI, Poulsom R, Ryder K, Barnes DM, Packham G. BAG-1 expression in human breast cancer: interrelationship between BAG-1 RNA, protein, HSC70 expression and clinico-pathological data. *J Pathol* 2002; 197: 51-59
- 44 Cutress RI, Townsend PA, Sharp A, Maisson A, Wood L, Lee R, Brimmell M, Mullee MA, Johnson PW, Royle GT, Bateman AC, Packham G. The nuclear BAG-1 isoform, BAG-1L, enhances oestrogen-dependent transcription. *Oncogene* 2003; 22: 4973-4982
- 45 金军, 袁宏银, 熊斌. bag-1、bcl-2在大肠腺瘤和大肠癌中的表达及意义. *肿瘤防治研究* 2005; 32: 284-286
- 46 Kikuchi R, Noguchi T, Takeno S, Funada Y, Moriyama H, Uchida Y. Nuclear BAG-1 expression reflects malignant potential in colorectal carcinomas. *Br J Cancer* 2002; 87: 1136-1139
- 47 王国斌, 孙念峰, 黄庆先. 抗凋亡基因bag-1和bcl-2在结肠癌组织中的表达及其相互关系. *中华实验外科杂志* 2005; 22: 226-227
- 48 Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell* 1986; 46: 705-716
- 49 Wang CY, Guttridge DC, Mayo MW, Baldwin AS Jr. NF-kappaB induces expression of the Bcl-2 homologue A1/Bfl-1 to preferentially suppress chemotherapy-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 5923-5929
- 50 Wang CY, Mayo MW, Korneluk RG, Goeddel DV, Baldwin AS Jr. NF-kappaB antiapoptosis: induction of TRAF1 and TRAF2 and c-IAP1 and c-IAP2 to suppress caspase-8 activation. *Science* 1998; 281: 1680-1683
- 51 Yu LL, Yu HG, Yu JP, Luo HS, Xu XM, Li JH. Nuclear factor-kappaB p65 (RelA) transcription factor is constitutively activated in human colorectal carcinoma tissue. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3255-3260
- 52 Evertsson S, Sun XF. Protein expression of NF-kappaB in human colorectal adenocarcinoma. *Int J Mol Med* 2002; 10: 547-550
- 53 杨晓东, 王杉, 于永祥, 梁斌, 姜可伟, 曲军. 细胞核因子NF- κ B在人大肠癌组织中的表达及意义. *中华普通外科杂志* 2000; 15: 367-369
- 54 朱惠明, 王立生, 黄勋, 罗伟香, 师瑞月, 苏学劲, 王晓玫. 大肠癌核因子- κ B和环氧合酶2的表达及其与肿瘤血管形成的关系. *肿瘤研究与临床* 2004; 16: 367-369

电编 张敏 编辑 张焕兰