

凋亡抑制蛋白Livin在胃癌及癌旁组织中的表达

侯毅鞠, 李艳, 袁忠海, 郭素红

■背景资料

近年大量文献报道凋亡抑制基因Livin在多种肿瘤组织中高表达, 可以作为肿瘤早期诊断和判断预后的新指标。但通过图像分析系统定量检测胃癌组织、癌旁组织中Livin蛋白表达的量, 并对其在胃癌诊断和预后评估中的意义做出评价分析的报道尚较少见。

侯毅鞠, 李艳, 袁忠海, 郭素红, 吉林医药学院临床检验系 吉林省吉林市 132013

侯毅鞠, 2004年第四军医大学硕士, 讲师, 主要从事肿瘤基因诊断相关研究。

吉林省教育厅“十一五”基金资助项目, No. 2008405

作者贡献分布: 此课题由侯毅鞠与李艳设计; 研究过程由侯毅鞠与郭素红操作完成; 数据分析由袁忠海完成; 论文写作由侯毅鞠与袁忠海完成。

通讯作者: 侯毅鞠, 132013, 吉林省吉林市, 吉林医药学院检验系, houyiju@163.com

电话: 0432-64560538

收稿日期: 2010-01-20 修回日期: 2010-04-06

接受日期: 2010-04-13 在线出版日期: 2010-04-28

Expression of inhibitor of apoptosis protein Livin in gastric cancer and adjacent non-cancerous tissue

Yi-Ju Hou, Yan Li, Zhong-Hai Yuan, Su-Hong Guo

Yi-Ju Hou, Yan Li, Zhong-Hai Yuan, Su-Hong Guo, Department of Clinical Laboratory, Jilin Medical College, Jilin 132013, Jilin Province, China

Supported by: the Foundation of the Department of Education of Jilin Province during the 11th Five-Year Plan Period, No. 2008405

Correspondence to: Yi-Ju Hou, Department of Clinical Laboratory, Jilin Medical College, Jilin 132013, Jilin Province, China. houyiju@163.com

Received: 2010-01-20 Revised: 2010-04-06

Accepted: 2010-04-13 Published online: 2010-04-28

Abstract

AIM: To detect the expression of Livin protein in gastric cancer and adjacent non-cancerous tissue, and to analyze its prognostic significance by exploring the relationship between Livin expression and the biological behavior of gastric cancer.

METHODS: The expression of Livin was detected by immunohistochemistry (streptavidin-peroxidase method) in 50 gastric cancer and matched adjacent non-cancerous tissue samples. Quantitative analysis of Livin expression was performed with the Image-Pro Plus 6.0 software. The significance of Livin expression in gastric cancer was then analyzed.

RESULTS: The integrated absorbance (IA) value

of Livin staining in gastric cancer tissue was significantly higher than that in adjacent non-cancerous tissue ($283\ 270.55 \pm 199\ 604.16$ vs $6\ 878.08 \pm 9\ 214.56$, $P < 0.01$). The IA value was lower in well and moderately differentiated cancer tissue than in poorly and undifferentiated tissue ($41\ 288.94 \pm 27\ 891.09$ vs $359\ 690.5 \pm 166\ 583.17$, $P < 0.01$), in cancer tissue not invading the serosal layer than in that invading the serosal layer (T_{3-4}) ($85\ 529.62 \pm 115\ 287.42$ vs $360\ 174.77 \pm 170\ 507.09$, $P < 0.01$), and in gastric cancer without lymph node metastasis than in that with lymph node metastasis ($148\ 547.51 \pm 152\ 479.47$ vs $380\ 949.72 \pm 171\ 073.92$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Livin protein is highly expressed in gastric cancer. Livin expression is significantly associated with tumor differentiation, infiltration and lymph node metastasis in gastric cancer. Livin protein may be used as a prognostic marker for gastric cancer.

Key Words: Gastric cancer; Livin; Diagnosis; Prognosis

Hou YJ, Li Y, Yuan ZH, Guo SH. Expression of inhibitor of apoptosis protein Livin in gastric cancer and adjacent non-cancerous tissue. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(12): 1196-1200

摘要

目的: 分析Livin蛋白在胃癌及癌旁组织中的表达, 并根据其与胃癌生物学行为之间的关系分析对胃癌预后评估的意义。

方法: 采用免疫组织化学SP法检测50例胃癌及癌旁组织中Livin蛋白, 以Image-Pro Plus 6.0专业图像分析软件定量分析其表达。并通过比较不同类型组织切片中表达量的差异, 分析其在胃癌中表达的意义。

结果: Livin蛋白在胃癌组织中表达显著高于癌旁组织($IA: 283\ 270.55 \pm 199\ 604.16$ vs $6\ 878.08 \pm 9\ 214.56$, $P < 0.01$)。不同类型癌组织中表达亦有显著差异, 高-中分化癌组织明显低于低-未分化($41\ 288.94 \pm 27\ 891.09$

■同行评议者

欧希龙, 副教授, 东南大学中大医院消化科

vs 359 690.5±166 583.17, $P<0.01$); 浸润未达浆膜层(T_{1-2})者显著低于达浆膜层(T_{3-4})者(85 529.62±115 287.42 vs 360 174.77±170 507.09, $P<0.01$); 伴淋巴转移者显著高于无淋巴转移(380 949.72±171 073.92 vs 148 547.51±152 479.47, $P<0.01$).

结论: Livin蛋白高表达于胃癌组织, 在不同分化程度、浸润度以及有无淋巴转移组间的表达都有显著差异. Livin蛋白高度表达预示肿瘤有较高的侵袭性, 可用于判断胃癌预后.

关键词: 胃癌; Livin; 诊断; 预后

侯毅翔, 李艳, 袁忠海, 郭素红. 凋亡抑制蛋白Livin在胃癌及癌旁组织中的表达. 世界华人消化杂志 2010; 18(12): 1196-1200 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1196.asp>

0 引言

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 死亡率在恶性肿瘤中排名居高. 胃癌的发生与胃黏膜上皮细胞和胃癌细胞的增殖与凋亡调控失衡有关. Livin是近年新发现的凋亡抑制基因, 特异性表达于人的胚胎组织以及大多数人类实体瘤组织^[1], 这种异常的表达与肿瘤的发生、发展、转移甚至于后相关^[2]. 本研究应用免疫组织化学法检测胃癌患者癌组织以及癌旁组织中Livin蛋白表达, 并对不同年龄、性别以及不同分化程度、浸润度淋巴转移情况的胃癌组织Livin表达进行比较, 综合分析评价Livin在胃癌诊断和预后评估中的应用意义.

1 材料和方法

1.1 材料 兔抗人Livin多克隆抗体(浓度为1 g/L)购自北京博奥森生物技术有限公司. 免疫组织化学试剂盒SP-9001、DAB显色试剂盒购自北京中杉金桥技术有限公司. Leica EG1150C包埋机、Leica RM2245切片机、Leica HI1210/1220展片/烤片机以及Image-Pro Plus 6.0软件图像定量分析处理系统.

1.2 方法

1.2.1 标本采集: 收集吉林医药学院附属医院2008-01/2009-09已经确诊为胃癌的癌组织及癌旁组织50例, 所有患者采集标本前均未接受化疗、放疗. 记录所有患者相关资料(性别、年龄、分化程度、浸润深度、淋巴结转移). 高-中分化组包括乳头状腺癌和管状腺癌, 低-未分化组包括低分化腺癌、未分化癌、印戒细胞癌和

黏液腺癌.

1.2.2 免疫组织化学染色: 标本离体后立即40 g/L甲醛内固定, 随后石蜡包埋制作切片. 组织切片置于0.01 mol/L柠檬酸盐缓冲液, 煮沸行抗原修复, SP免疫组织化学染色. 所用抗Livin抗体浓度为1:100. 染色步骤按说明书进行, DAB显色, 中止反应后苏木素复染, 脱水、透明、封片. 以已知的阳性切片作阳性对照, 以PBS代替一抗作阴性对照.

1.2.3 图像采集、半定量分析: 在高倍镜下, 对每张切片随机选择3个视野照相, 操作时所有照片在完全同样的显微镜条件下拍摄, 在拍照全过程中, 仅调整焦距和视野. 图像采集后, 以Image-Pro Plus 6.0专业图像分析软件对胃癌以及癌旁组织切片内Livin的表达量进行测量, 选取整合吸光度(IA)值进行半定量分析^[3].

统计学处理 数据均以mean±SD表示, 数据统计分析采用 t 检验进行组间比较, 以 $P<0.05$ 为具有统计学意义.

2 结果

2.1 组织标本 50例胃癌患者中男性36例, 女性14例; ≥60岁者33例, <60岁者17例; 高-中分化腺癌组12例, 低-未分化腺癌组38例; 侵及黏膜、黏膜下或肌层(T_{1-2})者14例; 侵及浆膜层和侵出浆膜层(T_{3-4})者36例; 无淋巴结转移者21例, 有淋巴结转移者29例.

2.2 Livin蛋白在胃癌组织和癌旁组织中的表达 Livin蛋白表达主要定位于肿瘤细胞质, 光学显微镜下细胞质被染成淡黄至棕黄色的粗细不一的颗粒者即为阳性. 在50例胃癌组织中Livin蛋白大多呈阳性, 而癌旁组织中多数呈阴性(图1). 胃癌组织Livin表达阳性率显著高于癌旁组织(76% vs 12%, $P<0.01$). 应用Image-Pro Plus 6.0专业图像分析软件测定胃癌以及癌旁组织切片内Livin表达的IA值, 统计学分析Livin蛋白在两组之间的表达具有显著性差异(IA: 283 270.55±199 604.16 vs 6 878.08±9 214.56, $t=16.94$, $P<0.01$).

2.3 Livin蛋白表达与胃癌临床生物学行为的关系 光学显微镜下低-未分化肿瘤细胞质所呈现的颜色大多较高-中分化组深(图2), IA在两组间有显著差异($P<0.01$); 按浸润程度分为 T_{1-2} 、 T_{3-4} 两组, 组间IA的差异具有统计学意义($P<0.01$); 在淋巴结转移组与无淋巴结转移组间也存在统计学差异($P<0.01$, 表1). 总之, 组织分化越差, 浸润程度越深, 并伴有淋巴结转移的组织, Livin蛋

■ 研发前沿

Livin在某些恶性肿瘤中异常表达, 这种肿瘤特异性表达使其成为近几年肿瘤诊断和基因治疗研究的新靶点. 近年有在浅表性膀胱癌、胃肠道肿瘤和肺癌等实体瘤组织和血清中检测出Livin和抗Livin抗体异常表达的研究报道, 认为Livin对评价某些肿瘤的预后具有一定价值.

■创新盘点

以往有关Livin蛋白表达的研究中,实验结果大多以标本阳性表达“率”为计量单位,本研究则是以I4作为单位进行客观定量分析,克服了阅片时主观误差,结果更为精确。

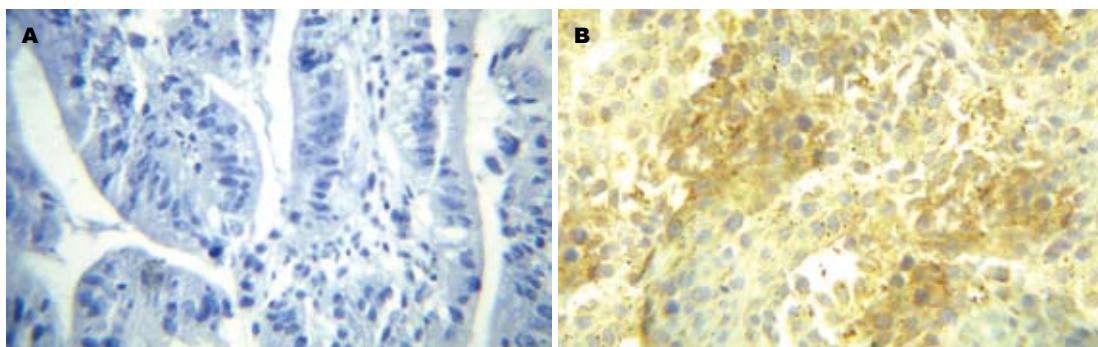


图1 Livin蛋白在胃癌组织和癌旁组织中的表达($\times 400$)。A: 癌旁组织; B: 胃癌组织。

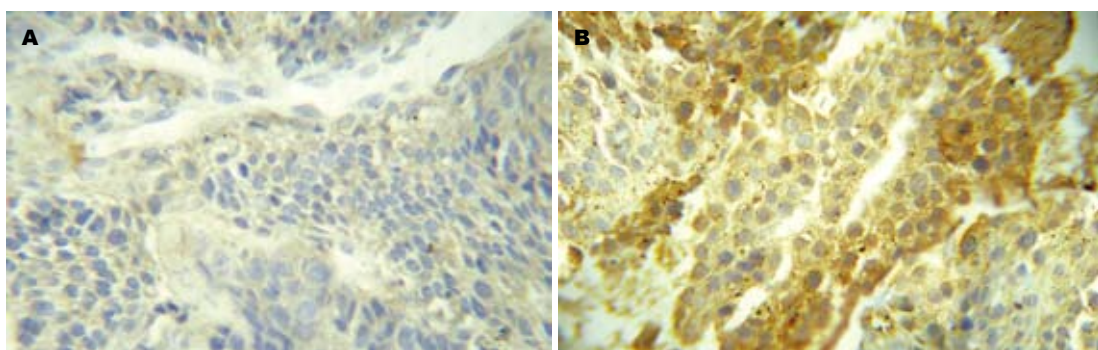


图2 Livin蛋白在不同分化程度胃癌组织中的表达($\times 400$)。A: 高-中分化癌组织; B: 低-未分化癌组织。

表1 Livin蛋白表达I4与胃癌临床病理特征的关系

临床病理特征	<i>n</i>	阳性	阳性率(%)	I4	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别						
男	36	30	83.3	290 555.74 \pm 189 742.65	0.754	>0.05
女	14	8	57.1	263 121.40 \pm 224 584.19		
年龄(岁)						
≥ 60	33	27	81.8	295 973.63 \pm 198 276.23	1.086	>0.05
<60	17	11	64.7	258 622.16 \pm 201 843.28		
组织分化度						
高-中分化	12	6	50.0	41 288.94 \pm 27 891.09	11.390	<0.01
低-未分化	38	32	84.2	359 690.50 \pm 166 583.17		
浸润度						
T ₁₋₂	14	7	50.0	85 529.62 \pm 115 287.42	9.609	<0.01
T ₃₋₄	36	31	86.1	360 174.77 \pm 170 507.09		
淋巴转移						
无	21	13	61.9	148 547.51 \pm 152 479.47	8.591	<0.01
有	29	25	86.2	380 949.72 \pm 171 073.92		

白的表达I4越高, 这表明Livin的表达与患者的预后评估密切相关. Livin表达的I4在性别组间以及年龄组间无统计学差异($P>0.05$).

3 讨论

胃癌的发生和失控性生长是肿瘤细胞增殖和细胞凋亡两个过程共同作用的结果, 细胞凋亡与

肿瘤的关系已受到普遍关注. 细胞凋亡是在基因的调控下进行的, 目前认为存在三类与细胞凋亡相关的基因: 促细胞凋亡基因、抑制细胞凋亡基因、细胞凋亡过程中表达的基因, 其中凋亡抑制基因是一类具有高度保守序列的基因, 通过BIR结构域与caspase结合并抑制caspase活性, 发挥抗细胞凋亡的作用^[4-6]. Livin是近年来

发现的人类凋亡抑制家族的新成员, 与其他成员一样, Livin在多数肿瘤中表达, 如肺癌、黑色素瘤、前列腺癌、膀胱癌、白血病以及淋巴瘤等, 尤其是消化系肿瘤的研究^[7-11], 食管癌、结肠癌、胃癌、肝癌、胰腺癌, 并且与其他凋亡相关基因之间关系的研究也已经开展^[12-14]. 实验证实Livin能够直接抑制caspase-3、caspase-7、caspase-9的酶水解作用^[15], 此外Livin的抗凋亡作用还受到线粒体释放的caspase活化蛋白(Smac)的调节, Smac为凋亡过程中胞质线粒体产生的内源性蛋白, 能结合并抑制IAPs, 因此有学者研究推测认为Livin主要是通过作为Smac的沉默子起作用^[16,17]. 所以, 目前关于Livin抑制剂作用的研究有可能基于Livin和SMAC的关系而不是Livin和caspases的关系^[18-20], Livin调节机制的研究可为Livin抑制剂的研究提供思路^[21]. 新近研究发现在肾癌, 胃肠道癌, 乳腺癌和肺癌患者的血清中有抗Livin抗体^[22-26], 这一研究结果表明Livin作为主要的肿瘤相关性抗原被MHC I型细胞提呈. 在此基础上Livin抗体的研究将成为肿瘤免疫治疗的新方向, 抗Livin抗体作为肿瘤疫苗注射, 使肿瘤细胞发生坏死, 达到肿瘤化疗或手术治疗使肿瘤缩小的目的. 目前以Livin作为促凋亡治疗靶点的研究也已开展^[27-29], 针对Livin基因序列设计的特异性小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)和反义核酸序列, 在哺乳动物肿瘤细胞中阻断Livin mRNA表达, 从而增强了肿瘤细胞对凋亡诱导剂的敏感性^[30,31]. 还有研究认为Livin除肿瘤外, 还参与了血管性痴呆的发生发展, 表达水平与血管损伤修复有关^[32]. 众多研究资料均显示Livin表达与肿瘤的重要关系, 并且可能是肿瘤细胞免疫逃避的主要途径之一, 提示Livin在肿瘤细胞凋亡抵抗中所起着非常重要的作用, 是肿瘤发生、发展的重要因素.

本文对Livin蛋白在胃癌组织中以及癌旁组织中表达的情况进行相关检测, 揭示胃癌的发病机制, 探讨Livin蛋白检测在胃癌诊断中的作用, 并根据其与胃癌生物学行为之间的关系分析在胃癌预后评估的意义. 本实验结果显示, 胃癌黏膜组织Livin蛋白表达的I_A明显高于癌旁黏膜组织, 提示Livin参与了胃癌的发生, 可作为一个新的标志物检测诊断胃癌. 但同时该项结果也表明, 用免疫组织化学方法检测Livin蛋白的表达, 如果只是单纯依据Livin蛋白表达与否, 作为对胃癌的诊断指标, 是欠妥的. 这是因为我们

在6例癌旁组织中检测到了Livin蛋白表达, 该结果的出现是由于在本研究中作为正常胃黏膜组织的癌旁组织并不是真正意义上的正常组织, 有可能存在增生、化生、炎症等. 所以我们认为在胃癌的诊断过程中, Livin蛋白的检测可以作为胃癌辅助诊断或验证诊断的指标. 在Livin蛋白表达与胃癌临床生物学行为的关系研究中, 我们得到的结论是: Livin蛋白表达的I_A与胃癌患者的性别、年龄无关; 但在低-未分化组、T₃₋₄组、有淋巴结转移组表达的I_A都明显高于高中分化组、T₁₋₂组、无淋巴结转移组. 此结果表明高表达Livin蛋白患者的胃癌恶性程度高, 易发生侵袭和转移, 患者预后差. 这是由于Livin蛋白高强度的表达造成肿瘤细胞凋亡受抑程度高, 并且凋亡受抑愈强烈, 预后愈差. 因此, Livin蛋白的检测对于判断胃癌患者的恶性程度、进展情况、预后具有重要的应用意义^[33,34], 对于进一步制定患者相应治疗方案也有指导意义.

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁生命健康. 到目前为止, 手术仍然是治疗胃癌的最佳方法, 而手术治疗效果很大程度上依赖于早期发现、早期诊断. 但实际胃癌往往起病隐匿, 早期常无明显症状. 因此, 探寻一种行之有效的早期发现肿瘤、判断预后的方法, 具有十分重要的临床意义. 所以, 在本研究的基础上, 如果能够针对胃黏膜轻度不典型增生、重度不典型增生、早期胃癌到胃癌一系列病变过程中, Livin蛋白表达进行进一步检测分析, 获得Livin蛋白在良性胃黏膜病变组织中的表达趋势, 有效预测胃癌癌前病变^[35], 将真正有助于胃癌的早期诊断和癌前诊断, 具有十分重要的临床意义. 总之, Livin较强的抑制凋亡能力以及其在恶性肿瘤细胞中的过表达使其成为一个热门研究目标, 虽然已经有大量的关于Livin与肿瘤研究的相关报道, 但伴随研究的进一步展开, 会发现有更多的、更加深入的问题有待我们去解决.

4 参考文献

- 1 Nachmias B, Ashhab Y, Ben-Yehuda D. The inhibitor of apoptosis protein family (IAPs): an emerging therapeutic target in cancer. *Semin Cancer Biol* 2004; 14: 231-243
- 2 Wagener N, Crnković-Mertens I, Vetter C, Macher-Göppinger S, Bedke J, Gröne EF, Zentgraf H, Pritsch M, Hoppe-Seyler K, Buse S, Haferkamp A, Autschbach F, Hohenfellner M, Hoppe-Seyler F. Expression of inhibitor of apoptosis protein Livin in renal cell carcinoma and non-tumorous adult kidney. *Br J Cancer* 2007; 97: 1271-1276
- 3 吕宏升, 朱庆生, 王军, 朱锦宇, 赵广跃, 张大伟. 全自

■应用要点

本研究有助于胃癌发病机制的阐明, 并能够为临床正确应用和评析Livin蛋白在肿瘤诊断和预后判定的意义提供详尽充分的理论依据.

■同行评价

本研究具有一定新颖性,设计规范,有一定的说服力。

- 4 Kasof GM, Gomes BC. Livin, a novel inhibitor of apoptosis protein family member. *J Biol Chem* 2001; 276: 3238-3246
- 5 吕建, 陈智超. Livin与肿瘤研究新进展. *中华肿瘤防治杂志* 2006; 13: 1347-1350
- 6 孙建国, 廖荣霞, 陈正堂, 王志新, 张青, 伍伟玲. 一种新的凋亡抑制蛋白Livin在非小细胞肺癌组织中的表达. *重庆医学* 2004; 33: 982-984
- 7 何群力, 苗立群, 赵国新, 孙翔, 王永玲, 张明智. 调控Livin基因表达对食管癌EC9706细胞生物学行为的影响. *郑州大学学报(医学版)* 2007; 42: 623-625
- 8 何剪太, 李珍发, 张阳德, 邓丽萍, 王吉伟, 潘一峰. 凋亡抑制因子Livin在大肠癌中的表达意义. *中国现代医学杂志* 2007; 17: 654-657
- 9 袁莹, 魏金荣, 冯晨, 宗志红, 关一夫. 凋亡抑制蛋白Livin在胃癌组织中的表达. *贵阳医学院学报* 2006; 31: 205-207
- 10 崔东旭, 魏晰麟, 刘宝林, 孙韶龙, 刘臻, 张小薄. 肝癌组织中Livin蛋白的表达及其与临床病理特征的关系. *中国普通外科杂志* 2008; 17: 711-713
- 11 杜媛, 冯一中, 李峰. Livin在胰腺癌组织芯片中的表达及其临床意义. *苏州大学学报(医学版)* 2008; 28: 244-246
- 12 杨春鹿, 黄青远, 赵君, 陈东义, 张林. Livin蛋白在食管癌中的表达及与p53蛋白相关性研究. *现代肿瘤医学* 2007; 15: 632-634
- 13 程平, 秦蓉, 张红, 吴继锋, 王道斌. 凋亡抑制因子Survivin和Livin在胃癌中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 850-855
- 14 王同杉, 游思洪, 葛红梅, 陈子庆, 丁小健, 刘平. 凋亡抑制蛋白livin在人胃癌中的表达以及和survivin表达的关系. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2006; 26: 39-43
- 15 Franklin MC, Kadkhodayan S, Ackerly H, Alexandru D, Distefano MD, Elliott LO, Flygare JA, Mausisa G, Okawa DC, Ong D, Vucic D, Deshayes K, Fairbrother WJ. Structure and function analysis of peptide antagonists of melanoma inhibitor of apoptosis (ML-IAP). *Biochemistry* 2003; 42: 8223-8231
- 16 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
- 17 Yuan D, Liu L, Gu D. Transcriptional regulation of livin by beta-catenin/TCF signaling in human lung cancer cell lines. *Mol Cell Biochem* 2007; 306: 171-178
- 18 Ma L, Huang Y, Song Z, Feng S, Tian X, Du W, Qiu X, Heese K, Wu M. Livin promotes Smac/DIABLO degradation by ubiquitin-proteasome pathway. *Cell Death Differ* 2006; 13: 2079-2088
- 19 Gaither A, Porter D, Yao Y, Borawski J, Yang G, Donovan J, Sage D, Slisz J, Tran M, Straub C, Ramsey T, Iourgenko V, Huang A, Chen Y, Schlegel R, Labow M, Fawell S, Sellers WR, Zawel L. A Smac mimetic rescue screen reveals roles for inhibitor of apoptosis proteins in tumor necrosis factor-alpha signaling. *Cancer Res* 2007; 67: 11493-11498
- 20 赵毅, 邓鑫, 王强. Livin、Smac/DIABLO和PTEN在胃癌组织中的表达及其与胃癌的相关性. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1303-1311
- 21 Chang H, Schimmer AD. Livin/melanoma inhibitor of apoptosis protein as a potential therapeutic target for the treatment of malignancy. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 24-30
- 22 Kitamura H, Honma I, Torigoe T, Hariu H, Asanuma H, Hirohashi Y, Sato E, Sato N, Tsukamoto T. Expression of livin in renal cell carcinoma and detection of anti-livin autoantibody in patients. *Urology* 2007; 70: 38-42
- 23 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
- 24 Yagihashi A, Ohmura T, Asanuma K, Kobayashi D, Tsuji N, Torigoe T, Sato N, Hirata K, Watanabe N. Detection of autoantibodies to survivin and livin in sera from patients with breast cancer. *Clin Chim Acta* 2005; 362: 125-130
- 25 Yagihashi A, Asanuma K, Kobayashi D, Tsuji N, Shijubo Y, Abe S, Hirohashi Y, Torigoe T, Sato N, Watanabe N. Detection of autoantibodies to livin and survivin in Sera from lung cancer patients. *Lung Cancer* 2005; 48: 217-221
- 26 Andersen MH, Becker JC, Straten P. Identification of an HLA-A3-restricted cytotoxic T lymphocyte (CTL) epitope from ML-IAP. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1336-1337
- 27 韩高雄, 蔡明, 王国斌, 陶凯雄, 蔡昌学. Livin和Survivin基因联合靶向siRNA重组表达载体的构建和鉴定. *华中科技大学学报(医学版)* 2009; 38: 673-676
- 28 王琳琳, 郑洪, 唐薇薇, 厉国慧, 安文波. livin基因沉默对人恶性黑色素瘤A375细胞周期和凋亡的影响. *肿瘤* 2009; 29: 345-349
- 29 陈鹏, 王春松, 孔令斌, 杨景玉. siRNA沉默Livin基因对胃癌细胞生长、凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1346-1349
- 30 Crnković-Mertens I, Semzow J, Hoppe-Seyler F, Butz K. Isoform-specific silencing of the Livin gene by RNA interference defines Livin beta as key mediator of apoptosis inhibition in HeLa cells. *J Mol Med* 2006; 84: 232-240
- 31 Wang R, Lin F, Wang X, Gao P, Dong K, Zou AM, Cheng SY, Wei SH, Zhang HZ. Silencing Livin gene expression to inhibit proliferation and enhance chemosensitivity in tumor cells. *Cancer Gene Ther* 2008; 15: 402-412
- 32 杨健, 蔡志友, 晏勇, 郭坪生, 叶燕, 唐秦. 血管性痴呆患者血清Livin、VEGF与MMP-9水平的临床意义. *重庆医学* 2009; 38: 1314-1318
- 33 Liu HB, Kong CZ, Zeng Y, Liu XK, Bi JB, Jiang YJ, Han S. Livin may serve as a marker for prognosis of bladder cancer relapse and a target of bladder cancer treatment. *Urol Oncol* 2009; 27: 277-283
- 34 Kim DK, Alvarado CS, Abramowsky CR, Gu L, Zhou M, Soe MM, Sullivan K, George B, Schemankewitz E, Findley HW. Expression of inhibitor-of-apoptosis protein (IAP) livin by neuroblastoma cells: correlation with prognostic factors and outcome. *Pediatr Dev Pathol* 2005; 8: 621-629
- 35 孙迪文, 陈启. Survivin在早期胃癌及癌前病变组织中的表达及其与PTEN表达的关系. *实用癌症杂志* 2008; 23: 28-30

编辑 李军亮 电编 何基才