

# 凋亡调节因子Smac、Survivin在结肠腺癌中的表达及临床意义

宋国华, 李维山, 高凤兰

## ■背景资料

肿瘤的凋亡受阻是肿瘤发生发展的重要原因。第二个线粒体来源的半胱氨酸酶的激活剂(the second mitochondria-derived activator of caspase, Smac)是一种凋亡促进蛋白, 通过与凋亡执行蛋白Caspase 3竞争性的结合凋亡抑制蛋白家族(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)如生存素(Survivin), 解除IAPs对Caspase 3的抑制作用, 从而促进细胞凋亡。

宋国华, 李维山, 高凤兰, 漯河医学高等专科学校 河南省漯河市 462000

李维山, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤病理的研究。

河南省科技厅重点攻关基金资助项目, No. 092102310234

作者贡献分布: 李维山、高凤兰及宋国华对此文贡献均等; 此课题由高凤兰、宋国华及李维山设计; 研究过程、论文撰写由高凤兰与李维山共同完成; 宋国华提供实验仪器、试剂及数据分析工具, 指导论文撰写。

通讯作者: 宋国华, 教授, 462000, 河南省漯河市源汇区大学路148号, 漯河医学高等专科学校校长办公室。

songgh.lhmc@gmail.com

收稿日期: 2013-04-04 修回日期: 2013-04-22

接受日期: 2013-05-19 在线出版日期: 2013-06-18

## Clinical significance of expression of Smac and Survivin in colon adenocarcinoma

Guo-Hua Song, Wei-Shan Li, Feng-Lan Gao

Guo-Hua Song, Wei-Shan Li, Feng-Lan Gao, Luohe Medical College, Luohe 462000, Henan Province, China

Supported by: the Foundation of Science and Technology Department of Henan Province, No. 092102310234

Correspondence to: Guo-Hua Song, Professor, Luohe Medical College, 148 Daxue Road, Yuanhui District, Luohe 462000, Henan Province, China. songgh.lhmc@gmail.com

Received: 2013-04-04 Revised: 2013-04-22

Accepted: 2013-05-19 Published online: 2013-06-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the expression of second mitochondria-derived activator of caspase (Smac) and inhibitor of apoptosis protein Survivin in adenocarcinoma of the colon and to analyze their clinical significance.

**METHODS:** The expression of Smac and Survivin was detected by immunohistochemistry on a tissue chip containing 10 normal colon mucosal specimens and 59 colon adenocarcinoma specimens.

**RESULTS:** The positive rate of Smac expression in colon adenocarcinoma was significantly lower than that in normal colon mucosal tissue (66.10% vs 100%,  $P = 0.03$ ), but the positive rate

of Survivin expression was significantly higher in colon adenocarcinoma than in normal colon mucosal tissue (69.49% vs 20%,  $P = 0.001$ ). Expression of Smac and Survivin in colon adenocarcinoma was both correlated with pathological grade and lymph node metastasis (both  $P < 0.05$ ), but not with tumor size, infiltration depth, or patient age (all  $P > 0.05$ ). The expression of Smac had a significant negative correlation with that of Survivin in colon adenocarcinoma.

**CONCLUSION:** Low expression of Smac and high expression of Survivin closely correlate with lymph node metastasis and tumor pathological grade in colon adenocarcinoma. Expression of Smac positively correlates with that of Survivin in colon adenocarcinoma.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Colon tumor; Immunohistochemistry; Smac; Survivin; Tissue chip

Song GH, Li WS, Gao FL. Clinical significance of expression of Smac and Survivin in colon adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(17): 1676-1680 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1676.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i17.1676>

## 摘要

**目的:** 探讨第二个线粒体来源的半胱氨酸酶的激活剂(the second mitochondria-derived activator of caspase, Smac)和生存素(Survivin)在结肠腺癌中的表达及其与临床参数之间的关系。

**方法:** 采用组织芯片技术及免疫组织化学SP两步法检测59例经病理确诊的结肠腺癌组织及10例癌旁正常组织中Smac蛋白和Survivin蛋白的表达。

**结果:** (1)Smac蛋白在结肠腺癌、癌旁正常组织中的表达率分别为66.10%(39/59), 100%(10/10), 差异具有统计学意义( $P = 0.03$ )。Survivin蛋白在结肠腺癌、癌旁正常组织中

## ■同行评议者

郝立强, 副教授, 上海长海医院普外二科; 刘宝林, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

的表达率分别为69.49%(41/59), 20.0%(2/10), 差异具有统计学意义( $P = 0.01$ ); (2)Smac蛋白和Survivin蛋白在结肠腺癌组织中的表达与患者结肠腺癌的分化程度及淋巴结转移有关( $P < 0.05$ ), 但与患者的年龄、肿瘤的大小、浸润深度均无明显相关性( $P > 0.05$ ); (3)Smac蛋白表达阳性的39例中, Survivin蛋白阳性表达23例, 占58.97%(23/39), Smac蛋白表达阴性的20例中, Survivin蛋白阳性表达18例, 占90.0%(18/20), 经统计学分析, 在结肠腺癌中, 两者的表达明显负相关( $r = -0.319$ ,  $P = 0.014$ ).

**结论:** 在结肠腺癌中, Smac蛋白低表达, Survivin蛋白高表达, 两者明显负相关; Smac蛋白和Survivin蛋白的异常表达可能对结肠腺癌的发生发展及淋巴结转移起着至关重要的作用.

© 2013年版权归Baishideng所有.

**关键词:** 结肠肿瘤; 免疫组织化学; Smac蛋白; Survivin蛋白; 组织芯片

**核心提示:** 第二个线粒体来源的半胱氨酸酶的激活剂(the second mitochondria-derived activator of caspase)蛋白在结肠腺癌中表达降低导致Survivin蛋白表达增高和/或活性增强可能与结肠腺癌的发生、发展以及淋巴结的转移密切相关.

宋国华, 李维山, 高凤兰. 凋亡调节因子Smac、Survivin在结肠腺癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(17): 1676-1680 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1676.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i17.1676>

## 0 引言

研究表明肿瘤的发生发展与肿瘤细胞的凋亡紊乱有密切关系, 第二个线粒体来源的半胱氨酸酶的激活剂(the second mitochondria-derived activator of caspase, Smac)是一种重要的促凋亡因子, 可以与凋亡抑制蛋白家族(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)成员结合, 解除IAPs对含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase)的抑制从而促进细胞凋亡<sup>[1]</sup>, 因此Smac在肿瘤细胞凋亡中有着极其重要的作用; 生存素(Survivin)蛋白是IAPs家族中最小的成员, 具有明显抑制细胞凋亡的作用, 两者在结肠腺癌中表达情况以及相关性的研究, 国内外报道不多, 本研究采用组织芯片技术结合免疫组织化学技术研究Smac和Survivin在结肠腺癌中的凋亡紊乱情况及其相关性, 并探讨两者对结肠腺癌发生发展的影响.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本研究的病例选自漯河医专三附院及济源市人民医院2006-2012年存档蜡块. 59例结肠腺癌均经病理确诊. 患者年龄34-66岁, 平均45岁. 其中高分化腺癌24例, 中-低分化腺癌35例; 另随机选取10例癌旁正常结肠组织作为对照. 所有病例临床资料完整, 术前均未接受任何治疗; 兔抗人IgG多克隆抗体Smac购自北京博尔诚公司; 兔抗人IgG多克隆抗体Survivin、免疫组织化学SP两步法试剂盒以及DAB显色剂均购自北京中杉生物公司.

### 1.2 方法

**1.2.1 组织芯片的制作:** 在2.5 cm×2.0 cm的空白蜡块上, 用小电钻(钻头外径1.8 mm)构建间距2 mm的10×9个点阵. 所有选取的石蜡标本, 均在显微镜下定位后并用记号笔做上标记, 用改造过的内径为1.8 mm的腹穿针在有标记的区域穿刺, 取下圆柱状标本, 分别种植到制作好的对应的点阵中, 记录好标本所对应的病理编号. 然后在38℃恒温箱中烘烤2 h, 使钻取的组织与空白蜡块融合为一体. 切片时, 调整厚度为5 μm, 芯片信息完全丢失的病例, 使用完整石蜡切片.

**1.2.2 免疫组织化学:** 以已知阳性切片作为阳性对照, PBS替代一抗作为空白对照, 采用SP两步法, 严格按照免疫组织化学检测试剂盒说明书里的染色步骤进行染色: 将构建的芯片蜡块以5 μm厚连续切片, 常规脱腊至水, 在3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>溶液中避光浸泡15 min以阻断内源性过氧化物酶活性, 然后置入有0.01 mol/L枸橼酸盐缓冲液(pH 6.0)的高压锅内进行抗原修复3 min(在高压锅开始喷气时开始计时), 自来水冲洗迅速冷却. 滴加一抗Survivin(1:50), Smac(1:500)后放入湿盒中孵育, 4℃冰箱中过夜, PBS充分洗涤, DAB显色. 苏木素复染, 盐酸乙醇分化, 脱水、透明、水溶性树脂封片, 光镜下观察.

**1.2.3 结果分析和判断:** 采用双盲法, 由两位高年资病理医师分别对免疫组织化学染色结果进行评判, Smac和Survivin蛋白阳性信号以细胞浆和/或细胞核出现淡黄色至棕黄色颗粒为阳性. 根据阳性细胞占实质细胞的百分比及着色程度判断结果: 无明显阳性反应细胞或阳性细胞数<10%为阴性; 有着色较强细胞或阳性细胞数>10%为阳性<sup>[2]</sup>.

**统计学处理** 采用SPSS13.0软件包, 阳性率的对比采用 $\chi^2$ 检验和四格表确切概率法; 相关性检验采用Spearman等级相关分析. 当 $P < 0.05$ 时,

## ■ 研发前沿

本文章研究领域的热点是以IAPs如Survivin为靶点, 通过RNA干扰或者在肿瘤细胞内过表达Smac, 观察对肿瘤细胞凋亡的影响; 重点观察Smac与IAPs之间的相互作用. 未解决的问题: Survivin蛋白表达的减少导致Survivin蛋白表达增加的机制.

## ■ 相关报道

美籍华人王晓东课题组2000年发现并报道了一种线粒体来源的蛋白质Smac, 可以和IAPs结合, 促进细胞凋亡. 命名为Smac, 不久另外一个课题组也报道了一种功能类似的蛋白质, 命名为低等电点IAP直接结合蛋白(direct IAP-binding protein with low pI, DIABLO), 经对比研究, 两种蛋白质为同一种蛋白质, 因此该蛋白质又命名为: Smac/DIABLO.



## ■创新盘点

本文主要采用组织芯片技术结合免疫组织化学技术对结肠腺癌组织中的凋亡蛋白Smac及Survivin进行检测,使实验组和对照组染色过程最大限度标准化,结果更可信。

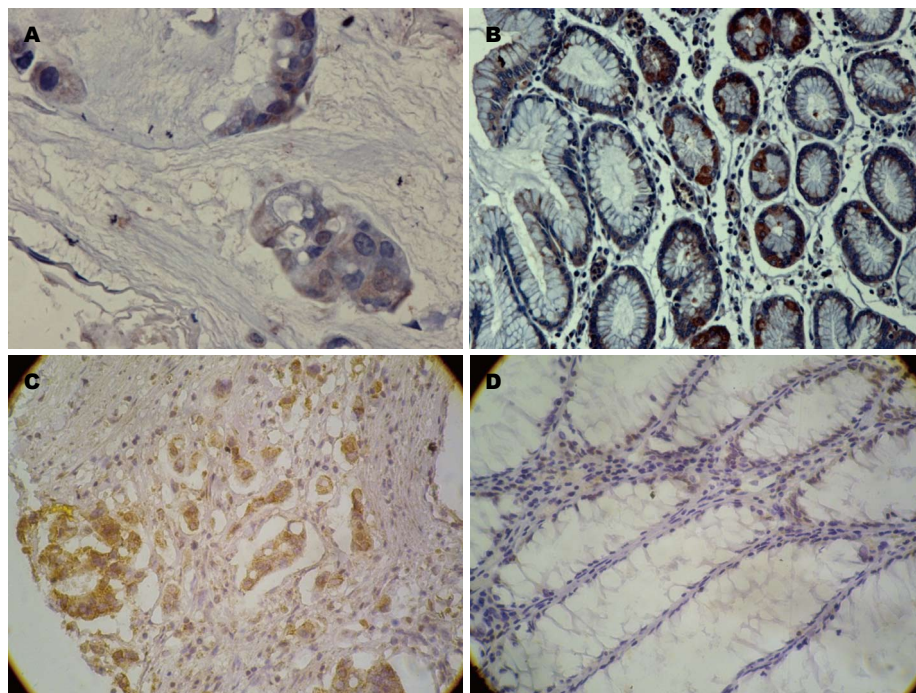


图1 Smac和Survivin蛋白在结肠腺癌和癌旁正常结肠组织中的表达。A: Smac蛋白在结肠腺癌中阴性表达; B: Smac蛋白在癌旁正常结肠黏膜中呈阳性表达; C: Survivin蛋白在结肠癌中呈阳性表达; D: Survivin蛋白在癌旁正常结肠黏膜中呈阴性表达。Smac: 第二个线粒体来源的半胱氨酸酶的激活剂; Survivin: 生存素。

表1 Smac、Survivin蛋白在结肠腺癌和癌旁正常结肠黏膜中的表达  $n$  (%)

分组	$n$	Smac蛋白			Survivin蛋白		
		阳性	$\chi^2$	$P$ 值	阳性	$\chi^2$	$P$ 值
结肠腺癌	59	39(66.10)	4.77	0.03	41(69.49)	6.94	0.01
癌旁	10	10(100)			2(20.0)		

Smac: 第二个线粒体来源的半胱氨酸酶的激活剂; Survivin: 生存素。

其差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 Smac和Survivin在结肠腺癌和癌旁正常组织中的表达** Smac蛋白在59例结肠腺癌中39例表达, 阳性表达率为66.10%, 在对照组10例中10例表达, 阳性表达率为100%, 差异具有显著性, ( $\chi^2 = 4.77$ ,  $P = 0.03$ ); Survivin蛋白在59例结肠腺癌中41例表达, 阳性表达率为69.49%, 在对照组10例中2例表达, 阳性表达率为20%, 差异有显著性, ( $\chi^2 = 6.94$ ,  $P = 0.01$ )(表1)。阳性信号主要定位于细胞质, 部分位于细胞核, 呈弥漫分布(图1)。

**2.2 Smac和Survivin在结肠腺癌中的表达与临床病理参数的关系** Smac蛋白在结肠高分化腺癌、中低分化腺癌中的阳性率分别为80%(28/35), 45.83%(11/24), 呈正相关( $r = 0.355$ ,  $P = 0.006$ ), 在淋巴结转移组、未转移组中的表达阳性率分别为77.78%(28/36), 47.83%(11/23), 呈负相关( $r = -0.309$ ,  $P = 0.017$ ); Survivin蛋白在结肠高分化腺癌、中低分化腺癌中的阳性

率分别为57.1%(20/35), 87.5%(21/24), 呈负相关( $r = -0.324$ ,  $P = 0.012$ ), 在淋巴结转移组、未转移组中的表达阳性率分别为86.96%(20/23), 58.33%(21/36), 呈正相关( $r = 0.303$ ,  $P = 0.020$ ); Smac蛋白和Survivin蛋白在结肠腺癌中的表达率和肿瘤患者的年龄, 肿瘤的大小, 浸润深度, 等均无相关性( $P > 0.05$ , 表2)。

**2.3 Smac和Survivin蛋白在结肠腺癌中表达的相关性和意义** 结肠腺癌中, Smac蛋白表达阳性的39例中, Survivin蛋白阳性表达23例, 占59%(37/39), 阴性表达16例, 占41%(16/39), Smac蛋白表达阴性的20例中, Survivin蛋白阴性表达2例, 占10%(2/20), 阳性表达18例, 占90%(18/20)。两者表达的相关性采用Spearman等级相关分析,  $r = -0.319$ ,  $P = 0.014$ , 两者明显负相关(表3)。

## 3 讨论

肿瘤的无限制的增值以及凋亡紊乱是肿瘤发生发展的重要原因, 凋亡促进蛋白的减少或者凋亡抑制蛋白的增多, 均可导致肿瘤细胞凋亡减

## ■应用要点

研究结果为以下后续研究提供理论依据: (1)通过基因克隆技术在结肠腺癌中高表达Smac蛋白从而降低Survivin蛋白的表达并抑制其活性并观察对肿瘤细胞凋亡的影响; (2)Survivin和Smac蛋白的检测可能成为评估结肠癌患者淋巴结转移风险以及肿瘤恶性程度的一个指标。

表 2 Smac和Survivin在结肠腺癌中的表达与临床病理特征的关系  $n(\%)$ 

分组	$n$	Smac蛋白			Survivin蛋白		
		阳性	$\chi^2$	$P$ 值	阳性	$\chi^2$	$P$ 值
年龄(岁)			3.08	0.08		0.58	0.45
>45	24	19(79.17)			18(75)		
≤45	35	20(57.14)			23(65.71)		
肿瘤大小(cm)			0.69	0.41		2.51	0.11
>2	37	23(62.16)			23(62.16)		
≤2	22	16(72.73)			18(81.82)		
肿瘤分化			7.42	0.01		6.19	0.01
高分化	35	28(80.00)			20(57.14)		
中-低分化	24	11(45.83)			21(87.50)		
淋巴转移			5.62	0.02		5.42	0.02
有	23	11(47.83)			20(86.96)		
无	36	28(77.78)			21(58.33)		
浸润深度			1.29	0.26		0.10	0.75
黏膜及黏膜下	18	10(55.56)			12(66.67)		
肌层	41	29(75.73)			29(70.73)		

Smac: 第二个线粒体来源的半胱氨酸酶的激活剂; Survivin: 生存素。

表 3 Smac和Survivin在结肠腺癌中表达的相关性  $n(\%)$ 

Smac蛋白		Survivin蛋白	
表达结果	$n$	+	-
+	39	23(59.0)	16(41.0)
-	20	18(90.0)	2(10.0)
合计	59	41	18

Smac: 第二个线粒体来源的半胱氨酸酶的激活剂; Survivin: 生存素。

少而影响肿瘤的发展。

促凋亡因子Smac是2000年美籍华人王晓东等新发现的一种来源于线粒体的凋亡促进蛋白<sup>[3]</sup>, 通过与凋亡执行蛋白Caspase 3竞争性的结合IAPs<sup>[4]</sup>如Survivin, 解除IAPs对Caspase 3的抑制作用, 从而促进细胞凋亡, Smac蛋白还可以激活机体对肿瘤细胞的免疫反应促进肿瘤细胞死亡<sup>[5]</sup>。研究显示Smac蛋白在很多恶性肿瘤细胞中表达降低或缺失, 如Yoo等<sup>[6]</sup>报道了多种恶性肿瘤中Smac的表达情况, 不同恶性肿瘤中Smac蛋白阳性表达率不一样。Pluta等<sup>[7]</sup>通过流式细胞计量技术研究了62例乳腺癌和11例乳腺纤维腺瘤病例, 结果表明Smac蛋白在乳腺癌中表达明显降低, Smac蛋白的低表达和乳腺癌的浸润、血道、淋巴道转移以及乳腺癌的临床分期均明显相关。Dobrzycka等<sup>[8]</sup>用Western blot技术定量分析了76例经手术切除的肿瘤子宫内膜癌新鲜冰

冻组织后发现: Smac蛋白的表达与子宫内膜癌的病理分级呈负相关, Smac蛋白的阴性表达意味着患者预后不良。

Survivin是IAPs家族中最小的成员, 主要通过结合凋亡执行蛋白Caspase 3而抑制细胞凋亡, 据有关文献报道, 在乳腺癌中, Survivin蛋白还可以促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)从而诱导肿瘤间质血管生成<sup>[9]</sup>, 并和乳腺癌的发生发展、淋巴结转移等有关。在很多恶性肿瘤中如膀胱癌中也得到类似的结果<sup>[10]</sup>。最近的研究表明, Survivin在细胞核中的表达与膀胱上皮癌患者预后密切相关, 细胞核高表达Survivin意味着预后不良<sup>[10]</sup>。Survivin基因沉默后不仅可以抑制细胞增殖, 还可以明显促进肿瘤细胞凋亡<sup>[11,12]</sup>。

本文研究结果显示: Smac蛋白在结肠腺癌、癌旁正常组织中的表达率分别为66.10%(39/59), 100%(10/10), 在结肠腺癌中表达明显降低, 组间差异有显著性( $P = 0.03$ ), 而Survivin蛋白在结肠腺癌、癌旁正常组织中的表达率分别为69.49%(41/59), 20.0%(2/10), 差异有显著性( $P = 0.001$ ), 在结肠腺癌中表达明显增高。在39例Smac蛋白表达阳性的病例中, Survivin蛋白有23例表达阳性, 占59%; 而20例Smac蛋白表达阴性的病例中, Survivin蛋白有18例阳性, 占90%; 两者在结肠腺癌中的表达具有明显负相关( $r = -0.319$ ,  $P = 0.014$ )。

# 名词解释

泛素化-蛋白酶途径: 此途径主要介导蛋白的降解, 调控过程的组成成分: 泛素、启动酶系统和蛋白酶体系统; 泛素启动酶系统负责活化泛素, 并将其结合到待降解的蛋白上, 形成靶蛋白多聚泛素链, 即泛素化。蛋白酶体系统可以识别已泛素化的蛋白并将其降解。

# 同行评价

本文设计科学合理, 手段先进, 统计分析可信, 分析讨论客观, 结论可靠科学性好, 对临床研究有一定指导意义。

Smac蛋白在结肠腺癌中表达降低, 势必失去对IAPs蛋白如Survivin的拮抗, 导致其活性增强, 从而增强其对Caspase尤其是Caspase 3的抑制, Caspase 3是细胞凋亡的最终执行蛋白, Survivin可以通过与其结合, 通过抑制其活性而影响结肠腺癌的发展。对于Smac蛋白与Survivin蛋白的表达呈负相关性, 可能是因为Smac蛋白可以通过某种机制泛素化降解Survivin蛋白<sup>[13]</sup>, 而Smac蛋白的减少使Survivin蛋白通过泛素化降解减少, 从而导致Survivin在结肠癌中的高表达。而Smac蛋白表达的降低, 又可能是因为IAPs家族某些成员如Livin、X-IAP表达增多, 通过泛素化-蛋白酶途径降解Smac蛋白所致<sup>[14]</sup>。

在研究Smac蛋白和Survivin蛋白在结肠腺癌中的表达与临床病理参数之间的关系中, 我们发现两者的表达与结肠腺癌的分化呈正和负相关, 与淋巴结转移也具有明显相关性, 与有关对结直肠癌中的研究文献结果相似<sup>[15]</sup>, 这个可能和结肠腺癌中Smac蛋白表达减少, 通过前述作用使Survivin表达增高或活性增高有关。

总之, Smac在结肠腺癌中表达降低导致Survivin蛋白表达增高和/或活性增强可能与结肠腺癌的发生、发展以及淋巴结的转移密切相关, 通过基因克隆技术在结肠腺癌中高表达Smac蛋白从而降低Survivin蛋白的表达并抑制其活性可能是治疗肿瘤的一个很好的思路。

## 参考文献

- Qin S, Yang C, Li S, Xu C, Zhao Y, Ren H. Smac: Its role in apoptosis induction and use in lung cancer diagnosis and treatment. *Cancer Lett* 2012; 318: 9-13 [PMID: 22227574 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.12.024]
- Du C, Fang M, Li Y, Li L, Wang X. Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. *Cell* 2000; 102: 33-42 [PMID: 10929711 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)00008-8]
- 李维山, 左曙光, 鄢文海, 宋国华. 细胞色素C和Survivin在结肠腺癌中的表达及临床意义. *实用医学杂志* 2012; 28: 226-228
- De Oliveira Lima F, De Oliveira Costa H, Barrezueta LF, Fujiyama Oshima CT, Silva JA, Gomes TS, Pinheiro N, Neto RA, Franco M. Immunoexpression of inhibitors of apoptosis proteins and their antagonist SMAC/DIABLO in colorectal carcinoma: correlation with apoptotic index, cellular proliferation and prognosis. *Oncol Rep* 2009; 22: 295-303 [PMID: 19578769]
- Emeagi PU, Van Lint S, Goyvaerts C, Maenhout S, Cauwels A, McNeish IA, Bos T, Heirman C, Thielemans K, Aerts JL, Breckpot K. Proinflammatory characteristics of SMAC/DIABLO-induced cell death in antitumor therapy. *Cancer Res* 2012; 72: 1342-1352 [PMID: 22379024 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2400]
- Yoo NJ, Kim HS, Kim SY, Park WS, Park CH, Jeon H, Jung ES, Lee JY, Lee SH. Immunohistochemical analysis of Smac/DIABLO expression in human carcinomas and sarcomas. *APMIS* 2003; 111: 382-388 [PMID: 12752217 DOI: 10.1034/j.1600-0463.2003.t01-1-1110202.x]
- Pluta P, Cebula-Obrzut B, Ehemann V, Pluta A, Wierzbowska A, Piekarski J, Bilski A, Nejcz D, Kordek R, Robak T, Smolewski P, Jeziorski A. Correlation of Smac/DIABLO protein expression with the clinicopathological features of breast cancer patients. *Neoplasma* 2011; 58: 430-435 [PMID: 21744997 DOI: 10.4149/neo\_2011\_05\_430]
- Dobrzycka B, Terlikowski SJ, Bernaczyk PS, Garbowicz M, Niklinski J, Chyczewski L, Kulikowski M. Prognostic significance of smac/DIABLO in endometrioid endometrial cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2010; 48: 678-681 [PMID: 21478115]
- Li X, Dang X, Sun X. Expression of survivin and VEGF-C in breast cancer tissue and its relation to lymphatic metastasis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2012; 33: 178-182 [PMID: 22611959]
- Kitamura H, Torigoe T, Hirohashi Y, Asanuma H, Inoue R, Nishida S, Tanaka T, Masumori N, Sato N, Tsukamoto T. Nuclear, but not cytoplasmic, localization of survivin as a negative prognostic factor for survival in upper urinary tract urothelial carcinoma. *Virchows Arch* 2013; 462: 101-107 [PMID: 23179762 DOI: 10.1007/s00428-012-1343-7]
- Lamers F, van der Ploeg I, Schild L, Ebus ME, Koster J, Hansen BR, Koch T, Versteeg R, Caron HN, Molenaar JJ. Knockdown of survivin (BIRC5) causes apoptosis in neuroblastoma via mitotic catastrophe. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18: 657-668 [PMID: 21859926 DOI: 10.1530/ERC-11-0207]
- Cao YQ, Wang FG, Huo R, Cai JL, Feng YQ, Li Q, Wang YB. [Effect of survivin antisense oligodeoxynucleotide on proliferation and apoptosis of human malignant melanoma cells]. *Zhonghua Shaoshang Zazhi* 2010; 26: 128-132 [PMID: 20723411]
- McNeish IA, Lopes R, Bell SJ, McKay TR, Fernandez M, Lockley M, Wheatley SP, Lemoine NR. Survivin interacts with Smac/DIABLO in ovarian carcinoma cells but is redundant in Smac-mediated apoptosis. *Exp Cell Res* 2005; 302: 69-82 [PMID: 15541727 DOI: 10.1016/j.yexcr.2004.08.029]
- 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 [PMID: 16729033]
- Endo K, Kohnoe S, Watanabe A, Tashiro H, Sakata H, Morita M, Kakeji Y, Maehara Y. Clinical significance of Smac/DIABLO expression in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2009; 21: 351-355 [PMID: 19148507]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

