

Survivin与胃癌相关性的研究进展

李昌荣, 李红浪

李昌荣, 李红浪, 南昌大学第二附属医院胃肠外科 江西省南昌市 330006

李昌荣, 在读硕士, 主要从事胃肠外科学的基础及临床研究.

作者贡献分布: 本文综述由李昌荣完成; 李红浪审校.

通讯作者: 李红浪, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院胃肠外科.

lihonglang6802@163.com

电话: 0791-86312056

收稿日期: 2014-09-19 修回日期: 2014-10-22

接受日期: 2014-10-29 在线出版日期: 2014-11-28

Relationship between Survivin and gastric cancer

Chang-Rong Li, Hong-Lang Li

Chang-Rong Li, Hong-Lang Li, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Hong-Lang Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. lihonglang6802@163.com

Received: 2014-09-19 Revised: 2014-10-22

Accepted: 2014-10-29 Published online: 2014-11-28

Abstract

Survivin is a member of the apoptosis inhibitory protein family [inhibitor of apoptosis proteins (IAPs)] found in recent years. It is expressed in tumors and fetal tissue and closely related to tumor cell differentiation, proliferation, invasion and metastasis. Currently, functional studies reveal that survivin is directly related to invasion, metastasis, resistance to chemotherapy, angiogenesis, diagnosis and prognosis in gastric cancer. Survivin may provide a new target for early diagnosis, gene therapy and prognosis evaluation in gastric cancer. This paper reviews the structure and biological characteristics of Survivin and discuss its relationship with tumor susceptibility, treatment, diagnosis and prognosis in gastric cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Survivin; Gastric cancer; Treatment;

Diagnosis; Prognosis

Li CR, Li HL. Relationship between Survivin and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5079-5085 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5079.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5079>

摘要

Survivin是近年发现的凋亡抑制蛋白家族(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)成员, 具有肿瘤特异性, 只表达于肿瘤和胚胎组织中, 且与肿瘤细胞的分化增殖及浸润转移密切相关. 目前, Survivin功能学研究发现其与胃癌的侵袭转移、化疗耐药、血管生成、诊断及预后直接的关系, 提示Survivin有可能成为胃癌早期诊断、基因治疗及预后评估的新思路. 本文就Survivin的结构和生物学特性, 以及其与胃癌的关系、易感性、治疗、诊断及预后等方面发挥的潜在价值作一综述.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: Survivin; 胃癌; 治疗; 诊断; 预后

核心提示: 胃癌作为严重影响人类健康的消化系统恶性肿瘤, 传统的治疗方法如外科手术、放射治疗、化学治疗、免疫治疗等, 因为预后不良、5年生存率低和相对较高的死亡率等问题往往令人不满意. 随着分子生物医学和基因工程的发展, 基因治疗受到越来越多研究者的关注, 自杀基因疗法对于晚期肿瘤患者(包括胃癌)是一个新的治疗方法.

李昌荣, 李红浪. Survivin与胃癌相关性的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(33): 5079-5085 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5079.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5079>

0 引言

胃癌是最常见的消化系统肿瘤疾病之一, 其病死率在各种恶性肿瘤中高居第2位^[1,2], 全球每年新发病例约93.3万例, 每年死亡病例达70万例^[3]. 超

背景资料

胃癌是源自胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 具有较强的侵袭和转移特性, 早期诊断率不高, 目前治疗效果差, 死亡率高, 因此探索一种新的诊断及治疗胃癌的医学方法显得刻不容缓. 近年来随着关于Survivin与胃癌的研究不断深入, 其中Survivin在胃癌的发生及发展中的作用日益受到重视. 这为胃癌早期诊断、基因治疗及预后评估提供了新思路及方法.

同行评议者
杜群, 副研究员, 广州中医药大学脾胃研究所药理室

研究前沿

本综述主要论述了近年来Survivin在胃癌中作用的研究进展,尤其重点叙述了其胃癌细胞耐药、分子靶向治疗、早期诊断及预后评估方面的相关性,然而相关研究发现Survivin在胃癌细胞质和细胞核中的表达受何种调节,Survivin的各种异构体之间的关系及作用,以及与其他肿瘤相关基因的关系还不甚清楚,这些对于明确胃癌的发病机制有重要意义。

过一半的病例发生在亚洲,而大部分发生在中国。胃癌具有较强的侵袭和转移特性,目前治疗效果差,死亡率高。随着分子生物医学和基因工程的发展,基因治疗将成为胃癌治疗一个有效并有前途的方法。Survivin基因被公认为是目前所发现的最强大的凋亡抑制基因^[4],其基因全长15 kb,定位于染色体17q25,含4个外显子和3个内含子,与纺锤体特异性结合,可抑制细胞凋亡,促进细胞增殖以及血管生成^[5-7]。研究^[8-10]表明,Survivin在胃癌的早期诊断、预后评估、基因治疗、化疗耐药方面起重要作用。

1 Survivin的结构和生物学特性

Survivin基因是由美国耶鲁大学的Ambrosini等^[11]研究人员于1997年用效应细胞蛋白酶受体-1(effector cell protease receptor-1, EPR-1) cDNA在人类基因组库的杂交筛选中首先分离出来的。其编码产物由142个氨基酸组成,分子量为16.2 kDa的一种蛋白。该蛋白与鼠蛋白同源率为84.3%,作为一种关键调节器在有丝分裂和细胞程序性死亡中起重要作用。与凋亡抑制蛋白家族(inhibitor of apoptosis protein, IAP)的其他成员相比较,Survivin基因是IAP基因家族最小的成员^[12],其结构特殊,每个单体分子N端仅含有一个部分保守的杆状病毒IAP重复序列(baculoviral IAP repeat, BIR),其含有对抑制凋亡起重要作用的氨基酸Cys46、Pro47和Thr48,能与Caspase3结合抑制其活性,羧基末端缺乏锌指结构而代之以 α -螺旋结构,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^[13]。

Survivin基因可以通过多种信号传导通路来抑制细胞凋亡。(1)直接抑制凋亡终末效应酶Caspase3和Caspase7的活性来阻断各种刺激诱导的细胞凋亡过程^[14];(2)也可结合Caspase9从而抑制其活性,阻断Caspase9依赖的细胞凋亡信号传导^[15];另外Survivin基因也可通过p21间接抑制Caspase,其机制是Survivin与细胞周期调控因子CDK4形成Survivin/CDK4复合体,使得p21从CDK4的复合体中释放出来,p21进一步与线粒体Caspase3结合,抑制其活性,阻止细胞凋亡。

同时Survivin有调控细胞周期、促进细胞增殖的作用,其机制是在微管动力作用下通过其羧基端螺旋结构与有丝分裂纺锤体连接,特

异性地表达于G/M期,干扰其与微管的结合,可增加Caspase3的活性而导致细胞在G/M期凋亡,Survivin启动子中的G期转录抑制因子-细胞周期依赖成分区(cell cycle dependent element, CDE)、细胞周期同源区(cell cycle homology regions, CHR)与G期调节蛋白相互作用对细胞分裂多方面进行调控,比如调节微管功能和调节线粒体分离等,从而维持细胞周期的周期性。

2 Survivin与胃癌的关系

生理状态下,在成人除子宫内膜组织、胎盘组织和胸腺组织中发现存在不同程度的Survivin基因表达外,大多数组织均检测不到其基因表达^[16],即正常胃黏膜中Survivin的表达呈缺失状态,而胃癌细胞系中Survivin mRNA阳性率为100%^[17]。研究^[18,19]发现在各种类型癌症中Survivin表达水平均升高,包括胃癌。胃癌的癌变是一个多因素、多步骤、多阶段发展过程,所涉及到的机制比较复杂,包括癌基因、抑癌基因、凋亡相关基因及转移相关基因等的改变,但不可忽视的一个关键原因就是凋亡相关基因的改变,Survivin基因在胃癌中过度表达,抑止细胞凋亡和促进细胞有丝分裂,有利于胃癌细胞的生存和生长。与其他凋亡调控基因不同,Survivin除参与凋亡的控制外,还特异性地在细胞周期G₂/M期表达,通过与细胞有丝分裂纺锤体的微管结合,参与对基因转录的调节,Survivin基因启动子近侧有CDE和CHR,这些元件在G₂/M期呈现高表达的基因如细胞周期蛋白A、细胞周期蛋白B、Cdc25c、polo样激酶常可见到,在G₁期阻遏蛋白抑制启动子活性,而在G₂/M期CDE、CHR介导启动子活性,Survivin开始高表达,研究证实Survivin过度表达会导致细胞周期加快向S期转换,抑制G₁期静止,从而促进细胞增殖,胃癌的发生发展过程与Survivin基因紧密相关^[20-22]。此外研究发现Survivin与胃癌的临床病理特征有关,Survivin的表达与胃癌的肿瘤大小、浸润深度、临床病理分期、分型、局部及远处淋巴转移密切相关^[23,24]。

3 Survivin与胃癌遗传易感性

越来越多的研究证据表明:Survivin-31 G>C(rs9904341)启动子多态性与癌症遗传易感性相关。Qin等^[25]通过29项研究,分析7473

癌症病例和9086对照人员发现: Survivin-31 G>C(rs9904341)启动子多态性能显著提高患癌症的风险, 尤其是结直肠癌、胃癌、移行细胞癌, 且在亚洲人群表现尤为明显, 同期研究也得出了同样的结论^[26-28]。机制可能是Survivin基因的表达受TP53蛋白转录水平的控制, 通过干扰转录因子E2F-1或者近端启动子区CDE/CHR, 位于CDE/CHR区域(-31 C/G, rs9904341)多态性与Survivin表达改变相关, 从而调节对肿瘤的敏感性^[26]。机制也可能是由于位于启动子区域的多态性与Survivin基因的突变相关, 而这种突变导致Survivin在mRNA和蛋白水平过度表达^[27]。此外认为Survivin rs8073069和rs2071214似乎也会增加肿瘤风险, 而rs17878467、T等位基因可能是肿瘤的保护性因素^[28]。为了评估Survivin启动子多态性与当地人口患胃癌风险的相关性, 分别测定含Survivin多态性胃癌细胞观察组和不含Survivin多态性正常细胞对照组的某一片段, 发现在观察组和对照组之间的等位基因和基因型频率没有显著差异, Survivin基因的多功能蛋白质参与细胞周期的调控和抑制凋亡通路, 并且与位于启动子区域多态性(-31 C/G)相关^[29]。为了进一步明确增加癌症风险率Survivin基因多态性的特异性, Srivastava等^[30]通过Meta分析发现Survivin-31 C等位基因相比-31 G等位基因增加了癌症风险率1.27倍。Survivin的过度表达促使患癌症的风险上升。癌症是一个世界难题, 目前仍缺乏有效的治疗手段, 研究发现易感性在癌症的发生、发展中起了重要的作用, 明确癌症的易感性, 对癌症的预防、治疗、预后评估有重要意义, 为癌症治疗指明道路。

4 Survivin在胃癌治疗中的协同价值

4.1 Survivin与胃癌细胞耐药 多药耐药导致化疗药物的有效率停滞不前, 目前成为胃癌化疗的瓶颈, 尽管多药耐药机制的研究已十分广泛, 但关键机制仍不明确。Shen等^[31]研究表明Survivin的表达与肿瘤细胞耐药密切相关, 通过Survivin短发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA)下调其在胃癌组织中表达可以增加胃癌细胞对化疗药物的敏感性; 上调其在胃癌组织中表达导致肿瘤侵袭性增强和产生抗肿瘤药物耐药^[32]。而通过调节磷酸化Survivin激活机制, 下调的有丝分裂阻滞缺陷蛋白2(mitotic arrest de-

ficient 2, MAD2)可以调节细胞周期、促进细胞增殖、提高胃癌细胞的耐药性^[33]。Survivin基因沉默抑制人胃癌MGC-803细胞的增殖和提高他们对药物的敏感性, 其机制可能是小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)被转染后, 使得胃癌MGC-803细胞里的Survivin的蛋白和mRNA水平显著降低, 导致处于G₀/G₁期细胞周期阻滞^[34]。而转录因子E2F-1在细胞周期调控中起重要作用, 可逆转胃癌细胞的多重耐药, 机制为转录因子E2F-1能够抑制Survivin的表达, 从而达到对胃癌细胞多重耐药的逆转^[35]。缺乏有效的生物标志物是当前治疗恶性肿瘤预测化疗药物反应和灵敏度的一大挑战。研究^[36]证实Survivin在所有的胃癌组织中表达, 其低水平表达说明紫杉醇治疗胃癌敏感, 而过度表达说明紫杉醇治疗胃癌不敏感, 导致抗癌药物耐药, Survivin的表达水平是预测紫杉醇治疗胃癌敏感性良好的一个生物标志物。明确胃癌细胞耐药机制, 以Survivin基因作为生物标志物, 对肿瘤治疗中化疗药物敏感性及其效果作出评估, 有助于合理化疗方案的选择, 实现个体化治疗。

4.2 Survivin与胃癌分子靶向治疗 随着癌症研究的发展, 胃癌的临床诊断和治疗水平有了很大的提高, 传统的治疗方法如外科手术、放射治疗、化学治疗、免疫治疗等, 因为预后不良、5年生存率低和相对较高的死亡率等问题往往令人不满意。因此, 找到一种新的、有效的治疗方法是必要的, 随着分子生物学和基因工程的发展, 基因治疗受到越来越多研究者的关注。自杀基因疗法对于晚期肿瘤患者(包括胃癌)是一个新的治疗方法, 自杀基因, 被看作一种药物前体转换酶基因, 通过诱导在肿瘤细胞表达, 可以使无毒的化合物转变成高浓度的有毒代谢物, 有效地杀死癌细胞。在转基因的胃癌细胞核基质结合区, 通过Survivin启动子使得CD/TK双自杀基因的表达增强, 促进胃癌SGC-7901细胞的凋亡^[37]。在许多体内外研究中, 自杀基因对胃癌细胞具有选择特异性。Luo等^[38]通过在裸鼠转染人胃癌细胞实验发现: 胃癌细胞SGC-7901和正常的胃上皮细胞被腺病毒Ad-Survivin/GFP和Ad-Survivin/CD/TK转染后, GFP基因在胃癌SGC-7901细胞上表达并存在CD/TK基因产物, 在胃正常上皮细胞不表达且未发现CD/TK基因产物, 说明CD/TK双自杀基因能选择性地杀死

相关报道
罗先润通过观察把正常的目的基因利用载体及基因转化方法导入患者体内, 利用基因的功能抑制肿瘤细胞生长或杀死肿瘤细胞, 即自杀基因疗法又称为基因介导的酶前药治疗, 自杀基因是指来自病毒和细菌等的一类可以将生物前药转换成有毒产物的基因。

创新盘点

本文总结了大量文献,对Survivin在胃癌的发生发展中的作用进行了全面的综述,尤其重点叙述了其于胃癌遗传易感性、分子靶向治疗方面的相关性,对胃癌发病机制将被详尽系统的阐述有所帮助,有望找到胃癌治疗新的突破口。

胃癌细胞,而且相比之下双自杀基因比单自杀基因更有效。通过双CD/TK自杀基因与Survivin基因启动子结合来治疗胃癌需要一个有效的载体,而对于载体的选择 and 安全性尚待进一步研究^[39]。分子靶向治疗成为最新的发展方向,阐明胃癌的分子机制,寻找重要基因作为分子治疗的靶点,对抑制肿瘤进展、延长患者生存期具有重要意义。

4.3 Survivin与胃癌其他方面治疗 近期研究证实:在胃癌免疫治疗方面Survivin启动子调控溶瘤腺病毒复制和Hsp70基因表达来产生有效的抗肿瘤效果^[40]。溶瘤腺病毒在Survivin阳性胃癌细胞上选择性复制并产生溶解反应,在正常细胞上不复制且不产生溶解反应,而Hsp70基因的表达可以减少癌细胞的生存能力,抑制肿瘤的生长。此外Survivin也与血管的生成相关^[41]。血管Survivin作为血管内皮细胞的特异性配体,是胚胎时期血管形成中维持血管稳定性和形成的关键因子,而肿瘤的生成和发展依赖于血管,Survivin能作为一种抗凋亡保护性基因参与血管形成^[42,43]。新血管生成是肿瘤生长和转移的必要因素,因此抑制Survivin的表达可能对防止肿瘤细胞的浸润、迁移起重要的作用。

5 Survivin与胃癌的诊断及预后

胃癌具有起病隐匿的特点,早期常因无明显症状而漏诊,部分胃癌患者初诊时即为进展期,在我国早期胃癌的诊断率仍不足10%,而日本则高达50%-70%^[44],提高早期胃癌的诊断水平及评估预后意义重大。现在大量的研究^[45,46]发现:Survivin基因在胃癌患者中存在过度表达,并与胃癌预后不良的病理学特征相关,Survivin基因检测可作为临床诊断和评估胃癌患者预后的客观指标之一,采用实时定量RT-PCR检测外周血中Survivin基因的表达,可能是一种胃癌早期诊断、转移检测较理想的方法。

Cao等^[47]通过检测胃癌术后患者外周血中循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs) Survivin的表达水平高低,来预测胃癌术后的肿瘤复发,研究发现:外周血中CTCs Survivin的表达水平越高,胃癌术后的肿瘤越容易复发。肿瘤复发是胃癌患者术后生存率低的主要原因之一,而生存率与患者年龄、肿瘤分化程度、浸润程度、淋巴结转移、远处转移、肿

瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期密切相关。而研究发现三叶因子3(trefoil factor 3, TFF3)和Survivin的表达与胃癌的淋巴结转移、远处转移、TNM分期相关,TFF3在胃癌的细胞质中表达,而Survivin既在其细胞质又在细胞核中表达,当TFF3和Survivin同时表达时患者生存率最低,这两种蛋白可作为胃癌预后评估的重要指标^[48]。同期Meta分析同样肯定了Survivin表达在胃癌患者预后评估中的价值^[49]。然而,Survivin在不同位置表达对预后评估的意义不同。Liu等^[50]分别对细胞核和细胞质中Survivin的表达研究发现,细胞质Survivin的表达可视为影响胃癌患者预后的重要因素,而Survivin在细胞核中的表达与患者的总体生存期无关。进展期胃癌高死亡率的特点:侵袭和转移,相关数据发现血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)阴性多见于无局部淋巴结转移、远处转移的早期胃癌患者,同样Survivin低水平的表达也多见于无局部淋巴结转移、远处转移的早期胃癌患者,两者均与恶性肿瘤的预后差相关,在早期胃癌和晚期胃癌Survivin的表达水平在免疫组织化学方面的区别是有统计学意义,VEGF和Survivin表达水平是唯一影响胃癌患者3年生存率的因素^[51]。

近10年来,尽管对胃癌的研究越来越深入,诊断和预测预后手段亦不断增多,但临床上发现的胃癌仍以进展期多见,进展期胃癌手术、化疗效果差且不良反应大,据文献报道:早期胃癌的总体复发率为1.5%-13.7%,5年生存率可达90%^[52];而进展期胃癌总体复发率为50%-70%,5年生存率仍仅为16.6%^[53],说明早期胃癌的预后相对较好,故寻找一种早期诊断胃癌的手段具有重大意义。上述研究表明:采用实时定量RT-PCR检测外周血中Survivin基因的表达,可能是一种较理想的无创性胃癌早期诊断、评估胃癌患者预后的有效指标,有助于延长胃癌患者的生存时间及改善生活质量。

6 结论

Survivin与胃癌易感、胃癌治疗、诊断及预后的密切关系现已得到越来越多研究的证实,成为研究热点。近年来Survivin在胃癌中的研究已经取得了一定的进展,然而目前对于Survivin的认识,Survivin在细胞质和细胞核中的表达受何

种调节, Survivin的各种异构体之间的关系及作用, 以及与其他肿瘤相关基因的关系还不甚清楚; 针对Survivin的靶向治疗亦处于起始阶段。但是随着对Survivin研究的进一步深入, 胃癌发病机制将被详尽系统的阐述, 有望找到胃癌治疗新的突破口。因此, Survivin在胃癌防治中具有广阔的前景。

7 参考文献

- Alberts SR, Cervantes A, van de Velde CJ. Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 2: ii31-ii36 [PMID: 12810455 DOI: 10.1093/annonc/mdg726]
- Kobayashi T, Kikuchi S, Lin Y, Yagyu K, Obata Y, Ogihara A, Hasegawa A, Miki K, Kaneko E, Mizukoshi H, Sakiyama T, Tenjin H. Trends in the incidence of gastric cancer in Japan and their associations with *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal atrophy. *Gastric Cancer* 2004; 7: 233-239 [PMID: 15616771 DOI: 10.1007/s10120-004-0297-0]
- Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2137-2150 [PMID: 16682732 DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2308]
- Watson AJ. An overview of apoptosis and the prevention of colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 57: 107-121 [PMID: 16326109 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2005.06.005]
- Kamihira S, Yamada Y, Hirakata Y, Tomonaga M, Sugahara K, Hayashi T, Dateki N, Harasawa H, Nakayama K. Aberrant expression of caspase cascade regulatory genes in adult T-cell leukaemia: survivin is an important determinant for prognosis. *Br J Haematol* 2001; 114: 63-69 [PMID: 11472346 DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02902.x]
- Samuel T, Okada K, Hyer M, Welsh K, Zapata JM, Reed JC. cIAP1 Localizes to the nuclear compartment and modulates the cell cycle. *Cancer Res* 2005; 65: 210-218 [PMID: 15665297]
- 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 [PMID: 11917134 DOI: 10.1073/pnas.072586399]
- Cao W, Yang W, Fan R, Li H, Jiang J, Geng M, Jin Y, Wu Y. miR-34a regulates cisplatin-induced gastric cancer cell death by modulating PI3K/AKT/survivin pathway. *Tumour Biol* 2014; 35: 1287-1295 [PMID: 24068565 DOI: 10.1007/s13277-013-1171-7]
- Weng Y, Fei B, Chi AL, Cai M. Inhibition of gastric cancer cell growth in vivo by overexpression of adeno-associated virus-mediated survivin mutant C84A. *Oncol Res* 2013; 20: 411-417 [PMID: 23924925 DOI: 10.3727/096504013X13657689383094]
- Waligórska-Stachura J, Jankowska A, Waśko R, Liebert W, Biczysko M, Czarnywojtek A, Baszko-Błaszyk D, Shimek V, Ruchała M. Survivin--prognostic tumor biomarker in human neoplasms--review. *Ginek Pol* 2012; 83: 537-540 [PMID: 22880480]
- Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 1997; 3: 917-921 [PMID: 9256286]
- Shiraki K, Takase K, Nakano T. The emerging role of caspase inhibitors in gastrointestinal cancers. *J Gastroenterol* 2002; 37: 323-331 [PMID: 12051530]
- 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 [PMID: 9859993 DOI: 10.1038/25141]
- 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 [PMID: 14720326 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb03169.x]
- Dohi T, Beltrami E, Wall NR, Plescia J, Altieri DC. Mitochondrial survivin inhibits apoptosis and promotes tumorigenesis. *J Clin Invest* 2004; 114: 1117-1127 [PMID: 15489959 DOI: 10.1172/JCI22222]
- Lehner R, Enomoto T, McGregor JA, Shroyer L, Haugen BR, Pugazhenth U, Shroyer KR. Correlation of survivin mRNA detection with histologic diagnosis in normal endometrium and endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 162-167 [PMID: 11942908 DOI: 10.1034/j.1600-0412.2002.810213.x]
- 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 [PMID: 15533590 DOI: 10.1016/j.canlet.2003.12.020]
- Wakana Y, Kasuya K, Katayanagi S, Tsuchida A, Aoki T, Koyanagi Y, Ishii H, Ebihara Y. Effect of survivin on cell proliferation and apoptosis in gastric cancer. *Oncol Rep* 2002; 9: 1213-1218 [PMID: 12375022 DOI: 10.3892/or.9.6.1213]
- 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 [PMID: 12643601]
- Liu Z, Zhang X, Xu X, Chen L, Li W, Yu H, Sun Y, Zeng J, Jia J. RUNX3 inhibits survivin expression and induces cell apoptosis in gastric cancer. *Eur J Cell Biol* 2014; 93: 118-126 [PMID: 24636883 DOI: 10.1016/j.ejcb.2014.02.002]
- Valenzuela M, Pérez-Pérez G, Corvalán AH, Carrasco G, Urrea H, Bravo D, Toledo H, Quest AF. *Helicobacter pylori*-induced loss of the inhibitor-of-apoptosis protein survivin is linked to gastritis and death of human gastric cells. *J Infect Dis* 2010; 202: 1021-1030 [PMID: 20735270 DOI: 10.1086/656143]
- Yang L, Zhu H, Liu D, Liang S, Xu H, Chen J, Wang X, Xu Z. Aspirin suppresses growth of human gastric carcinoma cell by inhibiting survivin expression. *J Biomed Res* 2011; 25: 246-253 [PMID: 23554697 DOI: 10.1016/S1674-8301(11)60033-X]
- 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 [PMID: 16894308]

应用要点

本文通过对国内外文献的综述, 论述了Survivin在胃癌的发生发展中的作用, 为胃癌的细胞耐药、分子靶向治疗、早期诊断及预后评估提供了新的思路。

名词解释

IAPs: 是一类高度保守的内源性抗凋亡基因家族表达产物, 广泛存在于许多物种如病毒、真核生物、哺乳动物中, 起着抑制细胞凋亡的作用; 短发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA): 包括两个短反向重复序列, 中间由一茎环(loop)序列分隔的, 组成发夹结构, 由*pol III*启动子控制, 随后在连上5-6个T作为RNA聚合酶III的转录终止子。

- DOI: 10.1097/01.meg.0000230086.83792.56]
- 24 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 [PMID: 14716515 DOI: 10.1007/s10120-003-0255-2]
 - 25 Qin Q, Zhang C, Zhu H, Yang X, Xu L, Liu J, Lu J, Zhan L, Cheng H, Sun X. Association between survivin -31G& gt; C polymorphism and cancer risk: meta-analysis of 29 studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 179-188 [PMID: 24077840 DOI: 10.1007/s00432-013-1524-z]
 - 26 Xu L, Zhou X, Xu L, Yin R. Survivin rs9904341 (G& gt; C) polymorphism contributes to cancer risk: an updated meta-analysis of 26 studies. *Tumour Biol* 2014; 35: 1661-1669 [PMID: 24096544 DOI: 10.1007/s13277-013-1229-6]
 - 27 Liu Y, Li L, Qi H, Gao Y, Liu S, Xu C. Survivin -31G.C polymorphism and gastrointestinal tract cancer risk: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e54081 [PMID: 23405077 DOI: 10.1371/journal.pone.0054081]
 - 28 Zhu Y, Li Y, Zhu S, Tang R, Liu Y, Li J. Association of survivin polymorphisms with tumor susceptibility: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e74778 [PMID: 24098667 DOI: 10.1371/journal.pone.0074778]
 - 29 Borges Bdo N, Burbano RR, Harada ML. Survivin -31C/G polymorphism and gastric cancer risk in a Brazilian population. *Clin Exp Med* 2011; 11: 189-193 [PMID: 21161671 DOI: 10.1007/s10238-010-0122-5]
 - 30 Srivastava K, Srivastava A, Mittal B. Survivin promoter -31G/C (rs9904341) polymorphism and cancer susceptibility: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 1509-1516 [PMID: 21611748 DOI: 10.1007/s11033-011-0889-9]
 - 31 Shen X, Zheng JY, Shi H, Zhang Z, Wang WZ. Survivin knockdown enhances gastric cancer cell sensitivity to radiation and chemotherapy in vitro and in nude mice. *Am J Med Sci* 2012; 344: 52-58 [PMID: 22261621 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318239c4ee]
 - 32 Sun XP, Dong X, Lin L, Jiang X, Wei Z, Zhai B, Sun B, Zhang Q, Wang X, Jiang H, Krissansen GW, Qiao H, Sun X. Up-regulation of survivin by AKT and hypoxia-inducible factor 1 α contributes to cisplatin resistance in gastric cancer. *FEBS J* 2014; 281: 115-128 [PMID: 24165223 DOI: 10.1111/febs.12577]
 - 33 Wang L, Yin F, Du Y, Chen B, Liang S, Zhang Y, Du W, Wu K, Ding J, Fan D. Depression of MAD2 inhibits apoptosis and increases proliferation and multidrug resistance in gastric cancer cells by regulating the activation of phosphorylated survivin. *Tumour Biol* 2010; 31: 225-232 [PMID: 20440596 DOI: 10.1007/s13277-010-0036-6]
 - 34 Fang L, Wu HB, Chen XG. [Survivin gene silencing inhibits the proliferation of human gastric cancer MGC-803 cells and enhances their sensitivity to celecoxib]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2011; 31: 1944-1948 [PMID: 22126788]
 - 35 Yan LH, Wang XT, Yang J, Kong FB, Lian C, Wei WY, Luo W, Xie YB, Xiao Q. Reversal of multidrug resistance in gastric cancer cells by E2F-1 downregulation in vitro and in vivo. *J Cell Biochem* 2014; 115: 34-41 [PMID: 24038122 DOI: 10.1002/jcb.24652]
 - 36 He W, Zhang D, Jiang J, Liu P, Wu C. The relationships between the chemosensitivity of human gastric cancer to paclitaxel and the expressions of class III β -tubulin, MAPT, and survivin. *Med Oncol* 2014; 31: 950 [PMID: 24722794 DOI: 10.1007/s12032-014-0950-3]
 - 37 Niu Y, Li JS, Luo XR. Enhancement of expression of survivin promoter-driven CD/TK double suicide genes by the nuclear matrix attachment region in transgenic gastric cancer cells. *Gene* 2014; 534: 177-182 [PMID: 24220851 DOI: 10.1016/j.gene.2013.10.064]
 - 38 Luo XR, Li JS, Niu Y, Miao L. Adenovirus-mediated double suicide gene selectively kills gastric cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 781-784 [PMID: 22631647 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.3.78]
 - 39 Luo XR, Li JS, Niu Y, Miao L. Targeted killing effects of double CD and TK suicide genes controlled by survivin promoter on gastric cancer cell. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 1201-1207 [PMID: 20574710 DOI: 10.1007/s11033-010-0218-8]
 - 40 Wang W, Ji W, Hu H, Ma J, Li X, Mei W, Xu Y, Hu H, Yan Y, Song Q, Li Z, Su C. Survivin promoter-regulated oncolytic adenovirus with Hsp70 gene exerts effective antitumor efficacy in gastric cancer immunotherapy. *Oncotarget* 2014; 5: 150-160 [PMID: 24473833]
 - 41 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 [PMID: 10666367 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64742-6]
 - 42 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 [PMID: 11337373 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64131-4]
 - 43 Kaga S, Zhan L, Altaf E, Maulik N. Glycogen synthase kinase-3 β /beta-catenin promotes angiogenic and anti-apoptotic signaling through the induction of VEGF, Bcl-2 and survivin expression in rat ischemic preconditioned myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 40: 138-147 [PMID: 16288908 DOI: 10.1016/j.yjmcc.2005.09.009]
 - 44 Shiraishi N, Yasuda K, Kitano S. Laparoscopic gastrectomy with lymph node dissection for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9: 167-176 [PMID: 16952034 DOI: 10.1007/s10120-006-0380-9]
 - 45 Gu Y, Jin S, Wang F, Hua Y, Yang L, Shu Y, Zhang Z, Guo R. Clinicopathological significance of PI3K, Akt and survivin expression in gastric cancer. *Biomed Pharmacother* 2014; 68: 471-475 [PMID: 24726064 DOI: 10.1016/j.biopha.2014.03.010]
 - 46 Bertazza L, Mocellin S, Marchet A, Pilati P, Gabrieli J, Scalera R, Nitti D. Survivin gene levels in the peripheral blood of patients with gastric cancer independently predict survival. *J Transl Med* 2009; 7: 111 [PMID: 20028510 DOI: 10.1186/1479-5876-7-111]
 - 47 Cao W, Yang W, Li H, Lou G, Jiang J, Geng M, Xi W,

- Ren R, Qu Q, Jin X, Zhu Y, Jin Y. Using detection of survivin-expressing circulating tumor cells in peripheral blood to predict tumor recurrence following curative resection of gastric cancer. *J Surg Oncol* 2011; 103: 110-115 [PMID: 21259243 DOI: 10.1002/jso.21777]
- 48 Meng JR, Tang HZ, Zhou KZ, Shen WH, Guo HY. TFF3 and survivin expressions associate with a lower survival rate in gastric cancer. *Clin Exp Med* 2013; 13: 297-303 [PMID: 22996285 DOI: 10.1007/s10238-012-0210-9]
- 49 Krieg A, Baseras B, Tomczak M, Verde PE, Stoecklein NH, Knoefel WT. Role of survivin as prognostic and clinicopathological marker in gastric cancer: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 5501-5511 [PMID: 23948878 DOI: 10.1007/s11033-013-2650-z]
- 50 Liu JL, Gao W, Kang QM, Zhang XJ, Yang SG. Prognostic value of survivin in patients with gastric cancer: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e71930 [PMID: 23936532 DOI: 10.1371/journal.pone.0071930]
- 51 Bury J, Szumiło J, Dąbrowski A, Ciechański A, Śliwińska J, Wallner G. Vascular endothelial growth factor and survivin immunostaining in gastric adenocarcinoma. *Pol Przegl Chir* 2012; 84: 341-347 [PMID: 22935455 DOI: 10.2478/v10035-012-0057-5]
- 52 冯丽丹, 刘改芳. 早期胃癌的治疗现状. *临床荟萃* 2009; 24: 1930-1932
- 53 Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, Xiao SD, Lam SK, Goh KL, Chiba T, Uemura N, Kim JG, Kim N, Ang TL, Mahachai V, Mitchell H, Rani AA, Liou JM, Vilaichone RK, Sollano J. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 351-365 [PMID: 18318820 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05314.x]

同行评价

本文综述了Survivin与胃癌相关性的研究进展,叙述较全面,引用合理,体现进展的文献较新,反映了当前的相关研究进展,这为胃癌早期诊断、基因治疗及预后评估提供了新思路及方法。

编辑 郭鹏 电编 都珍珍

