

凋亡抑制蛋白 Survivin 研究进展 *

赵 祯 匡安仁[△]

(四川大学华西医院核医学科 四川 成都 610041)

摘要 :存活素(Survivin)是凋亡抑制蛋白家族成员之一,具有抑制细胞凋亡和调节细胞周期的双重功能,主要表达于胚胎和发育的胎儿组织中,高表达于大多数恶性肿瘤组织,而在终末分化成熟的正常成人组织中无表达或低表达。本文就 Survivin 的结构、作用机制、组织分布及其在肿瘤治疗中的研究进展作一综述。

关键词 :Survivin ;凋亡抑制蛋白 ;细胞凋亡 ;肿瘤

中图分类号 :Q132.7 ,R730.23 **文献标识码** :A **文章编号** :1673-6273(2012)24-4761-04

Advancement of Studies on Antiapoptosis Protein Survivin*

ZHAO Zhen, KUANG An-ren[△]

(Department of Nuclear Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu Sichuan, 610041, China)

ABSTRACT: Survivin, a novel member of inhibitor of apoptosis protein family, is highly expressed in embryonic tissue and cancer, but undetectable in normal, differentiated adult tissues. Survivin blocks the cell apoptosis through the inhibition of Caspase-3 and Caspase-7, and it also regulates cell mitosis by interacting with tubulin. Herein, this article reviews survivin on its structure, function, tissue distribution and its role in cancer therapy.

Key words: Survivin; Antiapoptosis protein; Cell apoptosis; Cancer

Chinese Library Classification: Q132.7, R730.23 **Document code**: A

Article ID:1673-6273(2012)24-4761-04

前言

存活素(Survivin, Sur)是凋亡抑制蛋白(Inhibitor of Apoptosis Protein, IAP)家族成员之一,具有抑制细胞凋亡和调节细胞周期的双重功能。Sur 是通过抑制半胱天冬酶 3 和 7(Caspase-3, Caspase-7)阻断细胞凋亡,并与微管蛋白相互作用调控细胞有丝分裂。Sur 主要表达于胚胎和发育的胎儿组织中,高表达于大多数恶性肿瘤组织,而在终末分化成熟的正常成人组织中无表达或低表达。本文就 Sur 的结构、作用机制、组织分布及其在肿瘤治疗中的作用,综述如下。

1 Sur 的结构

1997 年, Ambrosini 等^[1]用效应细胞蛋白酶受体-1 (effector cell protease receptor-1, EPR-1) cDNA 作探针,从人类基因组 P1 文库中克隆出 sur 基因。人 sur 基因定位于 17q25 染色体,全长 14.7 kb,由 4 个外显子和 3 个内含子组成。

sur 基因编码产生的蛋白由 142 个氨基酸组成,分子质量为 16.5 kD。Sur 蛋白分子量在 IAP 家族中是最小的,但它的结构非常独特,与其它 IAP 成员结构的主要区别^[2,3]:① Sur 仅含有单个杆状病毒 IAP 重复序列(baculoviral IAP repeats, BIR),而其它 IAP 成员均包含 2-3 个 BIR;② Sur 存在一个由 Cys-Pro-Thr 三氨基酸组成的插入片段,将 BIR 分成两个等分模块。这一插入片段是 Sur 所特有的,具体功能有待进一步阐

明;③ Sur C-末端含有一个由 40 个氨基酸组成、长度 6.5 nm 的疏水 α 螺旋卷曲结构,缺乏 IAP 家族成员特有的锌指结构(zinc finger ring)。激活后的 Sur 通过 C-末端 α 螺旋卷曲结构与纺锤体的 γ 微管蛋白结合,发挥抑制凋亡的作用。

2 Sur 的作用机制

2.1 Sur 与细胞周期

细胞周期是连续分裂的细胞从上一次有丝分裂结束到下一次有丝分裂完成所经历的整个过程,包含 G₁期、S 期、G₂期、M 期四个阶段。细胞周期受细胞周期调节因子的控制^[4,5],在肿瘤细胞中,一方面是细胞周期正调控因子,如周期蛋白(Cyclin, 主要是 Cyclin D)和周期蛋白依赖性蛋白激酶(Cyclin Dependent Kinase, CDK, 主要是 CDK4、CDK6),Cyclin D 的作用是激活 CDK4、CDK6,促使细胞从 G₁期进入 S 期;另一方面是细胞周期负调控因子,如细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白(Cyclin Dependent Kinase Inhibitor, CKI)。CKI 与 CDK 结合,抑制 CDK 活性,阻止细胞增殖分化。如 P21 蛋白通过抑制增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)而抑制 CDK。

Li 等^[5]用细胞分裂阻断剂分别将宫颈癌 HeLa 细胞阻断在 G₁期、S 期、G₂/M 期,检测细胞 Sur 表达,在 G₁期不能检测到 Sur 表达,在 S 期细胞 Sur 表达增加 6.2 倍,在 G₂/M 期细胞 Sur 表达上调 40 倍。Sur 主要在 G₂/M 期表达,具有严格的细胞周期依赖性。G₂/M 期凋亡监控点负责保持遗传的准确性, Sur 高

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81071184, 30600153)

作者简介:赵祯(1982-),男,博士研究生,研究方向:分子核医学,电话:13408418720, E-mail:zhaozhen1982@126.com

[△]通讯作者:匡安仁,博士生导师, E-mail:kuanganren@263.net

(收稿日期:2012-02-06 接受日期:2012-02-29)

表达使 G₂/M 期监控点不能有效对肿瘤细胞进行监控,导致细胞异常增殖。

2.2 Sur 与细胞凋亡

细胞凋亡是生物体内细胞在特定的内源和外源信号诱导下,细胞死亡途径被激活,并在有关基因调控下发生的程序性死亡过程,对维持机体正常生长、发育和内环境稳态发挥防御监视作用。外源性途径和内源性途径均可引起细胞凋亡,而这两种途径所诱发的细胞凋亡都是通过效应蛋白酶 Caspase 实现的。外源性途径又称死亡受体途径,外源性因素如电离辐射、化疗药物能够活化该途径,激活 Caspase-8,使细胞发生凋亡;内源性途径又称线粒体途径,内源性因素如 DNA 损伤能够活化该途径,释放细胞色素 C (Cyt-c) 和线粒体促凋亡蛋白 (Smac/DIABLO),激活 Caspase-9,介导凋亡小体的生成。Survivin 通过外源性和内源性途径干涉 Caspase 的功能而抑制细胞凋亡。

3 Sur 的组织分布

Sur 主要表达于胚胎和发育的胎儿组织中,除正常人胸腺、CD34⁺骨髓干细胞、结肠上皮的基底细胞有少量表达外,在大多数分化成熟的正常成人组织中没有表达。然而, Sur 高表达于大多数恶性肿瘤组织^[1]。

3.1 神经胶质瘤

Adida 等^[6]报道,50 例神经胶质瘤患者中,低分化组 Sur 表达较高,为 73.91%(17/23);高分化组 Sur 表达率为 60.00%(15/25) 2 例自行消退的神经胶质瘤中无 Sur 表达,显示 Sur 表达水平和肿瘤恶性程度呈正相关, Sur 表达水平越高,肿瘤的恶性程度越高。Chakravarti 等^[7]研究表明,92 例神经胶质瘤患者手术标本中, Sur 蛋白阳性表达率为 64.13%(59/92),其中表达阳性的 59 例患者中位存活期仅为 11 个月,表达阴性的 33 例患者中位存活期为 64 个月, Sur 表达越高,凋亡蛋白 Caspase-3 活性越低,患者预后越差。

3.2 非小细胞肺癌

免疫组化显示,非小细胞肺癌中, Sur 蛋白主要在细胞浆中表达,阳性率为 50%~80%,在细胞核中少量表达^[8,9]。Monzo^[10]等报道,用 RT-PCR 方法检测 83 例非小细胞性肺癌标本, sur 基因阳性表达率为 85.54%(71/83), sur 表达阴性患者预后明显好于阳性患者,但 sur 表达和年龄、性别、吸烟、肿瘤大小、淋巴转移和病理组织学之间无明显关系。

3.3 消化系统肿瘤

3.3.1 食管癌 宋长山等^[11]报道,食管癌组织 Sur 蛋白表达率为 72.6%,癌旁正常黏膜中表达率为 6.45%, Sur 蛋白表达与淋巴转移有关,与组织学分级、临床分期无关。Grabowski 等^[12]对 84 例食管鳞状细胞癌患者研究后发现, Sur 表达阳性率为 79.76%(67/84), Sur 表达阳性的患者平均生存期长于 Sur 表达阴性者(28 月 vs 108 月, P=0.003)。

3.3.2 胃癌 Sur 在胃癌组织中 (69.0%) 比在正常胃黏膜 (3.8%)、萎缩性胃炎 (21.3%) 和肠上皮化生组织中 (24.0%) 表达显著增多 (P<0.0001),且在萎缩性胃炎和肠上皮化生组织中的表达比在正常胃黏膜表达明显增多 (P=0.0052 和 P=0.0017),表明 Sur 在癌变过程中起着重要作用。Sur 的表达与早期胃癌的形成及淋巴结转移有关,与胃癌组织学类型、浸润

深度、肝转移、血行转移、腹膜转移无关^[13,14]。

3.3.3 肝癌 Sur 的表达与肝癌细胞凋亡指数呈负相关,与细胞增殖指数呈正相关,可作为肝癌患者预后独立评价指标^[15]。肝癌切除术后, Sur 阳性患者比阴性患者复发率明显升高, Sur 阳性与阴性患者 1 年存活率分别为 58.62% 和 76.92%, 3 年存活率分别为 10.34% 和 30.77%^[16]。Sur 通过抑制细胞凋亡、促进细胞增殖,在肝癌发展和复发中起重要作用。

3.3.4 结肠癌 Lin^[17]等报道,在正常结肠黏膜组织和癌旁正常组织中无 Sur 表达,低度异常腺瘤、高度异常腺瘤和结肠癌中, Sur 表达率分别为 31.7%、56.7%、63.2%, Sur 表达在高度异常腺瘤与结肠癌之间无显著差异,低度异常腺瘤与高度异常腺瘤、结肠癌的 Sur 表达有显著差异,推测 Sur 的表达发生改变在结肠癌变的早期(低度异常腺瘤)。Sarela 等^[18]研究表明, Sur 表达阳性的患者 5 年生存率 (44.8%) 明显低于表达阴性者 (94.4%), Sur 引起的凋亡抑制是影响结肠癌患者预后的重要因素。因此,检测 Sur 的表达可为预测结肠癌的发生、发展和预后提供一个新指标。

3.4 泌尿系统肿瘤

3.4.1 膀胱癌 Swana 等^[19]用免疫组化法检测 36 例膀胱癌标本中 Sur 表达,其中膀胱癌 期阳性表达率 65%(13/20), 期 90%(9/10), 期 100%(6/6),而正常膀胱黏膜无表达。Sur 高表达的患者复发平均时间为 12 个月,不表达的患者复发平均时间为 36 个月 (P<0.001), Sur 的表达水平与膀胱癌的复发密切相关。Smith 等^[20]报道,46 例新生或复发性膀胱癌患者尿液中检测出 Sur,可能与癌细胞易脱落到尿中有关;17 例健康志愿者、30 例其他泌尿生殖系癌症患者尿液中未检测出 Sur。通过检测尿液中 Sur 蛋白表达,诊断膀胱癌的敏感性为 100%,特异性为 95%,为膀胱癌诊断提供一种简便、无创的检查方法^[21]。

3.4.2 前列腺癌 李守宾等^[22]研究表明,45 例前列腺癌组织中, Sur 表达率为 82.2%(37/45),50 例前列腺增生组织中表达率为 12.0%(6/50)。Shariat 等^[23]也报道, Sur 表达率在前列腺癌组织中 (71%) 远高于正常前列腺组织 (36%)。Sur 表达率与前列腺癌 Gleason 评分和肿瘤侵袭力呈正相关^[24]。

3.5 妇科肿瘤

3.5.1 宫颈癌 人乳头状瘤病毒 (HPV, 主要是 HPV-16) 感染是宫颈癌的关键致病因素。Lanham 等^[25]报道,不论宫颈病变的严重程度, Sur 表达可在约 40% 感染 HPV-16 的患者中检测到,提示 Sur 的表达与 HPV 感染有一定的相关性。王梅等^[26]研究显示,10 例正常宫颈组织中无 sur 基因表达,59 例宫颈癌组织中, sur 表达率为 69.5%(41/59)。病理分级为 G₁~G₂ 级的宫颈癌, sur 表达率为 58.1%(18/31), G₃ 级为 82.1%(23/28),两者比较差异有显著性 (P<0.05), sur 基因表达率与宫颈癌的病理分级呈正相关。

3.5.2 子宫内膜癌 Konno 等^[27]研究显示,正常子宫内膜组织中有 Sur 表达,表达高峰在孕激素水平较高的分泌晚期,增生期几乎无表达。Tarkowski 等^[28]报道, Sur 表达率在子宫内膜癌组织中 (100%) 高于增生过长子宫内膜 (73%), Sur 在正常子宫内膜的周期性改变及子宫内膜癌的发生、发展中起重要作用。

3.5.3 卵巢癌 Cohen 等^[29]用免疫组化法检测卵巢癌组织中 Sur 表达,细胞核阳性表达率为 74%,细胞浆为 73%。卵巢癌细胞核有 Sur 表达是预测卵巢癌患者复发风险增加或总体生存率降

低的独立指标,细胞浆有 Sur 表达的患者,预后差,对紫杉醇和顺铂等化疗药物的敏感度降低。

4 Sur 与肿瘤治疗

4.1 肿瘤化疗和放疗

化疗和放疗通过诱导细胞凋亡杀伤肿瘤细胞^[30],而肿瘤对细胞凋亡的抑制,有利于肿瘤细胞逃避机体免疫监视,产生对化疗和放疗的耐受。Zaffaroni 等^[31]报道, Sur 表达较低($\leq 30\%$)的 28 例卵巢癌患者中, 75.00%对紫杉醇治疗有反应(21/28); Sur 表达较高($>30\%$)的 67 例患者中, 43.28%对紫杉醇疗法有反应(29/67)($P=0.0058$);提示 Sur 表达水平与卵巢癌细胞对紫杉醇敏感度有关。Yoshida 等^[32]研究显示,宫颈癌腺癌中 Sur 表达明显强于鳞状细胞癌,而腺癌比鳞状细胞癌更耐辐射, Sur 在这两种肿瘤细胞中的表达差异与其放疗耐受性不同有关。

4.2 sur 反义寡核苷酸

反义寡核苷酸技术可通过多种途径有效阻止靶 mRNA 翻译,引起相应蛋白产物减少。Olie 等^[33]设计 sur 反义寡核苷酸作用于肺腺癌 A549 细胞,与未用 sur 反义寡核苷酸组相比, sur mRNA 表达水平下降 70%, 凋亡细胞数量增加 2~6 倍。Ansell 等^[34]应用 sur 反义寡核苷酸可以显著抑制非何杰金淋巴瘤细胞(DoHH2、RL 和 HT)生长,与未用 sur 反义寡核苷酸组相比, sur mRNA 表达水平下降 50~70%。

核素反义显像技术是利用放射性核素标记人工合成的反义寡核苷酸(ASON),引入体内后,通过碱基互补结合机制与病变组织中过度表达的靶 DNA 或 mRNA 发生序列特异性结合,用 γ 相机在体外对病变组织进行显像,从而达到在基因水平早期、定性诊断疾病的目的^[35]。高再荣等^[36]报道,放射性核素钨-99m(^{99m}Tc)标记 sur ASON,用肝癌(SMMC27721)裸鼠模型进行肿瘤反义基因显像。尾静脉注射 ^{99m}Tc -sur ASON 0.5 h 后肿瘤开始显影,4 h 时达到最大,肿瘤/对侧肢体肌肉比值(T/B)为 2.48 ± 0.44 , ^{99m}Tc 标记 sur 正义寡核苷酸 (SON),4 h 时 T/B 为 1.15 ± 0.36 (与 2.48 ± 0.44 相比 $P<0.01$);用未标记的 sur ASON 进行抑制后, ^{99m}Tc -sur ASON 在肿瘤组织中的聚集明显减少,4 h 时 T/B 为 0.93 ± 0.23 (与 2.48 ± 0.44 相比 $P<0.01$)。 ^{99m}Tc -sur ASON 可在荷瘤裸鼠模型的肿瘤组织中特异性聚集,为肝细胞癌的诊断提供一种可能的新方法。

4.3 Sur RNA 干扰

RNA 干扰(RNA interference, RNAi)是向细胞内导入双链 RNA,引起与其同源 mRNA 特异性降解,抑制靶基因转录和表达。Kappler 等^[37]以 sur RNAi 转染肉瘤细胞,与未转染组相比, Caspase-3 活性增加 5.2 倍,肉瘤细胞的放射敏感性增加 1.8~2.5 倍。Williams^[38]等报道, sur RNAi 转染结肠癌 HCT116 细胞,并接种至裸鼠,与未转染组相比,肿瘤体积缩小 39%, RNAi 技术可阻断 sur 表达,抑制肿瘤生长。

4.4 Sur 核酶

Sur 核酶通过碱基配对与 sur mRNA 结合,切割破坏 mRNA,降低 sur 表达水平。Pennati 等^[39]将 sur 核酶转染前列腺癌细胞(DU145 和 PC23), sur 表达量分别下降 $90 \pm 8\%$ 和 $68 \pm 5\%$, Caspase-9 活性分别提高 12 倍和 10 倍。

5 Sur 作为启动子的相关研究

Huang 等^[40]报道,构建 sur 启动的重组人钠碘同向转运体

(hNIS)的腺病毒(Ad-Sur-NIS),感染前列腺癌 PC-3 细胞,肝癌 HepG2 细胞,黑色素瘤 A375 细胞,正常人牙髓成纤维细胞 DPF,介导放射性碘治疗。感染 Ad-Sur-NIS 的恶性肿瘤细胞摄碘能力平均为空病毒转染组的 50 倍,可特异性杀死 86~92%的恶性肿瘤细胞。荷瘤裸鼠瘤内注射 ^{131}I 3 mCi 30 天后, Ad-Sur-NIS 组肿瘤体积为空病毒转染组的 51.4%。该研究表明, Sur 启动子具有肿瘤靶向性,和针对多种肿瘤的广泛性,而在非恶性肿瘤中不表达,实现 NIS 转染的特异靶向性。Luo 等^[41]报道,为增强自杀基因(CD/TK)在胃癌细胞 SGC-7901 中的表达,在自杀基因中插入肿瘤中普遍高表达的基因启动子 sur,增强了自杀基因的靶向性,和自杀基因在 SGC-7901 细胞中的表达。

6 结语

Sur 是 IAP 家族中结构和功能独特的成员之一,在抑制细胞凋亡、调节细胞周期过程中发挥重要作用。Sur 在肿瘤组织中被激活而参与肿瘤的发生、发展并影响预后,其阳性表达意味着疾病复发危险性较高和对放化疗耐受。虽然目前对 Sur 的研究取得一定进展,但仍有许多问题尚未阐明,针对 Sur 的靶向治疗试验尚处于起步阶段。比如 Sur 的表达调控,与癌基因及抑癌基因和其它凋亡相关基因的关系,正常人胸腺、骨髓和卵巢有 Sur 表达,就生物治疗而言,完全抑制 Sur 的表达将影响上述组织和器官的正常功能。这些问题有待于进一步研究,为肿瘤的诊断与治疗奠定基础。

参考文献(References)

- [1] Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma [J]. Nature Medicine, 1997, 3:917-921
- [2] Li FZ. Survivin study: What is the next wave?[J]. Journal of Cellular Physiology, 2003, 197:8-29
- [3] Kiechle FL, Zhang XB. Apoptosis: biochemical aspects and clinical implications [J]. Clinica Chimica Acta, 2002, 326:27-45
- [4] Altieri DC. Survivin and apoptosis control. In: Advances in Cancer Research, Vol 88 [J]. San Diego: Academic Press Inc, 2003: 31-52
- [5] Li FZ, Ambrosini G, Chu EY, et al. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin [J]. Nature, 1998, 396:580-584
- [6] Adida C, Berrebi D, Peuchmaur M, et al. Anti-apoptosis gene, survivin, and prognosis of neuroblastoma [J]. Lancet, 1998, 351:882-883
- [7] Chakravarti A, Noll E, Black PM, et al. Quantitatively determined survivin expression levels are of prognostic value in human gliomas [J]. Journal of Clinical Oncology, 2002, 20:1063-1068
- [8] 王凌哲, 喻本桐. 凋亡抑制因子 Survivin 和 Livin 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. 江西医学院学报, 2009, 49:78-81
Wang Ling-zhe, Yu Ben-tong. Expression of Survivin and Livin in NSCLC and its clinical significance [J]. Acta Academiae Medicinae Jiangxi, 2009, 49:78-81
- [9] 陈小兵, 李宁, 罗素霞, 等. ERCC-1、survivin 表达与含顺铂方案一线化疗治疗晚期肺癌患者疗效和预后关系 [J]. 肿瘤防治研究, 2008, 35:335-338
Chen Xiao-bing, Li Ning, Luo Su-xia, et al. Relationship between expression of ERCC-1, survivin and both efficiency and prognosis of cisplatin-contained first-line chemotherapy in advanced lung adenocarcinoma [J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2008,

- 35:335-338
- [10] Monzo M, Rosell R, Felip E, et al. A novel anti-apoptosis gene: Re-expression of survivin messenger RNA as a prognosis marker in non-small-cell lung cancers [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 1999, 17:2100-2104
- [11] 宋长山, 谭家驹, 赵建亭, 等. P16 与 survivin 蛋白在食管癌中的表达及意义[J]. *中国肿瘤*, 2007, 16:625-627
- Song Chang-shan, Tan Jia-ju, Zhao Jian-ting, et al. Expression of p16 and Survivin protein in esophageal carcinoma and its significance [J]. *Bulletin of Chinese Cancer*, 2007, 16:625-627
- [12] Grabowski P, Kuhnel T, Muhr-Wilkenshoff F, et al. Prognostic value of nuclear survivin expression in oesophageal squamous cell carcinoma [J]. *British Journal of Cancer*, 2003, 88:115-119
- [13] Nakamura M, Tsuji N, Asanuma K, et al. Survivin as a predictor of cis-diamminedichloroplatinum sensitivity in gastric cancer patients [J]. *Cancer Science*, 2004, 95:44-51
- [14] Tu SP, Jiang XH, Lin MCM, et al. Suppression of survivin expression inhibits in vivo tumorigenicity and angiogenesis in gastric cancer [J]. *Cancer Research*, 2003, 63:7724-7732
- [15] Morinaga S, Nakamura Y, Ishiwa N, et al. Expression of survivin mRNA associates with apoptosis, proliferation and histologically aggressive features in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncology Reports*, 2004, 12:1189-1194
- [16] Ye CP, Qiu CZ, Huang ZX, et al. Relationship between survivin expression and recurrence, and prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2007, 13:6264-6268
- [17] Lin LJ, Zheng CQ, Jin Y, et al. Expression of survivin protein in human colorectal carcinogenesis [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2003, 9:974-977
- [18] Sarela AI, Macadam RCA, Farmery SM, et al. Expression of the anti-apoptosis gene, Survivin, predicts death from recurrent colorectal carcinoma [J]. *Gut*, 2000, 46:645-650
- [19] Swana HS, Grossman D, Anthony JN, et al. Tumor content of the anti-apoptosis molecule survivin and recurrence of bladder cancer [J]. *New England Journal of Medicine*, 1999, 341:452-453
- [20] Smith SD, Wheeler MA, Plescia J, et al. Urine detection of survivin and diagnosis of bladder cancer [J]. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2001, 285:324-328
- [21] Sharp JD, Hausladen DA, Maher MG, et al. Bladder cancer detection with urinary survivin, an inhibitor of apoptosis [J]. *Frontiers in Bioscience*, 2002, 7:E36-E41
- [22] 李守宾, 李双利, 李连印, 等. 前列腺癌中 survivin 蛋白的表达[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2009, 14:123-124
- Li Shou-bin, Li Shuang-li, Li Lian-yin, et al. Expression of survivin in prostate carcinoma [J]. *Journal of Modern Urology*, 2009, 14:123-124
- [23] Shariat SF, Lotan Y, Saboorian H, et al. Survivin expression is associated with features of biologically aggressive prostate carcinoma [J]. *Cancer*, 2004, 100:751-757
- [24] Luo XM, Liu JY, Su MQ, et al. Detection of transcriptional activities of tumor-specific survivin promoter in human prostatic carcinoma [J]. *National Journal of Andrology*, 2007, 13:502-506
- [25] Lanham S, Herbert A, Watt P. HPV detection and measurement of HPV-16, telomerase, and survivin transcripts in colposcopy clinic patients [J]. *Journal of Clinical Pathology*, 2001, 54:304-308
- [26] 王梅, 王冰, 王晓丽, 等. 凋亡相关基因 survivin 在子宫颈癌组织中的表达及其与 bcl-2、p53 基因表达相关性的初步研究 [J]. *中华妇产科杂志*, 2001, 36:546-548
- Wang Mei, Wang Bing, Wang Xiao-li, et al. A novel antiapoptosis gene, survivin, bcl-2, p53 expression in cervical carcinomas [J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2001, 36:546-548
- [27] Konno R, Yamakawa H, Utsunomiya H, et al. Expression of survivin and Bcl-2 in the normal human endometrium [J]. *Molecular Human Reproduction*, 2000, 6:529-534
- [28] Tarkowski R, Jurczak J, Kotarski J. Expression of survivin and cell apoptosis in endometrial cancer and hyperplastic endometrium [J]. *Int j Gynecol Cancer*, 2003, 13:72-73
- [29] Cohen C, Lohmann CM, Cotsonis G, et al. Survivin expression in ovarian carcinoma: Correlation with apoptotic markers and prognosis [J]. *Modern Pathology*, 2003, 16:574-583
- [30] Johnstone RW, Ruefli AA, Lowe SW. Apoptosis: A link between cancer genetics and chemotherapy [J]. *Cell*, 2002, 108:153-164
- [31] Zaffaroni N, Pennati M, Colella G, et al. Expression of the anti-apoptotic gene survivin correlates with taxol resistance in human ovarian cancer [J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2002, 59:1406-1412
- [32] Yoshida H, Sumi T, Hyun Y, et al. Expression of survivin and matrix metalloproteinases in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix [J]. *Oncology Reports*, 2003, 10:45-49
- [33] Olie RA, Simoes-Wust AP, Baumann B, et al. A novel antisense oligonucleotide targeting survivin expression induces apoptosis and sensitizes lung cancer cells to chemotherapy [J]. *Cancer Research*, 2000, 60:2805-2809
- [34] Ansell SM, Arendt BK, Grote DM, et al. Inhibition of survivin expression suppresses the growth of aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Leukemia*, 2004, 18:616-623
- [35] Nakamura K, Fan C, Liu G, et al. Evidence of antisense tumor targeting in mice [J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2004, 15:1475-1480
- [36] 高再荣, 张永学, 张凯军. 锝-99m 标记 survivin 反义寡核苷酸肝细胞癌显像的实验研究[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85:2327-2330
- Gao Zai-rong, Zhang Yong-xue, Zhang Kai-jun. Use of ^{99m}Tc-survivin antisense oligonucleotide in diagnosis of hepatocellular carcinoma: an experiment with mice [J]. *National Medical Journal of China*, 2005, 85:2327-2330
- [37] Kappler M, Taubert H, Bartel F, et al. Radiosensitization, after a combined treatment of survivin siRNA and irradiation, is correlated with the activation of caspases 3 and 7 in a wt-p53 sarcoma cell line, but not in a mt-p53 sarcoma cell line [J]. *Oncology Reports*, 2005, 13:167-172
- [38] Williams NS, Gaynor RB, Scoggin S, et al. Identification and validation of genes involved in the pathogenesis of colorectal cancer using cDNA microarrays and RNA interference [J]. *Clinical Cancer Research*, 2003, 9:931-946
- [39] Pennati M, Binda M, Colella G, et al. Ribozyme-mediated inhibition of survivin expression increases spontaneous and drug-induced apoptosis and decreases the tumorigenic potential of human prostate cancer cells [J]. *Oncogene*, 2004, 23:386-394
- [40] Huang R, Zhao Z, Ma X, et al. Targeting of tumor radioiodine therapy by expression of the sodium iodide symporter under control of the survivin promoter [J]. *Cancer Gene Therapy*, 2011, 18:144-152
- [41] Luo XR, Li JS, Niu Y, et al. Targeted killing effects of double CD and TK suicide genes controlled by survivin promoter on gastric cancer cell [J]. *Molecular Biology Reports*, 2011, 38:1201-1207