

胃癌中 survivin 的研究进展

王云¹, 李运红^{1,2}

1. 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院消化科, 江苏 宿迁 223800;

2. 南京鼓楼医院消化科, 江苏 南京 210009

关键词: 胃癌; 生存素; 凋亡抑制蛋白; 预后; 增殖; 凋亡; 治疗靶点

中图分类号: R 735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)04-0546-03

流行病学调查显示,2008 年全球共有 989 600 例新发胃癌患者, 占所有肿瘤患者的 8%, 共有 738 000 例胃癌患者死亡, 占所有因肿瘤死亡患者的 10%, 在发展中国家, 胃癌发病率在男性肿瘤发病率中排第二位, 仅次于肺癌发病率, 在女性肿瘤发病率中排第四位^[1]。胃癌死亡患者多为进展期, 失去根治性手术机会, 缺乏有效的非手术治疗方法, 预后差。对胃癌进行基础研究, 有望能够发现治疗进展期胃癌的有效方法, 延长进展期胃癌患者的生存时间。生存素(survivin)是凋亡抑制蛋白家族(IAP)的成员, 具有调控细胞凋亡和细胞周期的作用, 在胚胎时期的众多组织细胞中均有表达, 而在成人正常组织中不表达, 研究发现其在肿瘤细胞中高表达^[2], 与肿瘤的发生发展及预后有关, 参与调节肿瘤细胞的增殖、凋亡、血管生成、化疗抵抗等^[2-3]。亦有相当一部分研究分析了胃癌与 survivin 的关系, 对胃癌的发病机制和治疗方向有了新的认识, 本文就 survivin 在胃癌中的研究进展作一综述。

1 Survivin 在胃癌中的表达

1997 年, Ambrosini 等^[2]首先发现 survivin 蛋白的存在, 并检测出其在肺癌、结肠癌、乳腺癌和非霍奇金淋巴瘤中高表达。随后有关 survivin 与肿瘤关系的研究逐渐增多, Lu 等^[4]于 1998 年首次报道运用 survivin 抗体检测出胃癌中存在 survivin 的表达, 而在正常胃组织不表达。随后 Tsuburaya 等^[5]对 25 例胃癌患者(13 例患者为临床 IV 期, 13 例中有 7 例患者发生了腹腔转移)的研究结果表明, survivin 在胃癌中的阳性表达率为 64%。Song 等^[6]检测了 157 例 III 期临床患者胃腺癌组织 survivin 的表达, 阳性率为 40.1%。对 survivin 在胃癌中表达情况的研究, 不仅检测癌组织和正常胃组织 survivin 的表达, 亦检测胃肿瘤细胞系、慢性胃炎等多种条件下胃组织 survivin 的表达情况, 如 Yu 等^[7]检测了 50 例胃癌患者的癌组织, 30 例胃癌患者的一级亲属(未患肿瘤性疾病)的胃组织, 20 例对照正常胃组织和 5 种胃癌细胞株, 结果表明, survivin 在正常人胃黏膜组织不表达, 在 5 株肿瘤细胞表达率为 100%, 在胃癌组织的表达率为 68%, 在癌旁组织及胃癌一级亲属正常胃

组织的表达率分别为 22%、27%。Zhu 等^[8]研究表明, survivin 在胃癌组织的阳性表达率为 48.2%, 在慢性胃炎中表达率为 5%。总结上述研究结果可以看出, survivin 在胃癌组织表达阳性率大致为 40%~68%, 而在正常胃组织中极少表达, 在癌旁组织、慢性胃炎组织虽有一定表达, 但明显低于癌组织的阳性表达率。Survivin 在胃癌中异常表达并非偶然, 与胃癌的发生发展关系密切。

2 Survivin 与胃癌临床病理学和预后的关系

孙元水等^[9]运用免疫组化检测 97 例胃癌组织标本及配对癌旁组织标本中 survivin 的表达, 结果表明 survivin 表达与肿瘤浆膜面浸润、淋巴管侵袭、区域淋巴结转移、远处转移和 TNM 2~4 期具有显著相关性, 但与肿瘤组织分化程度、肿瘤部位、是否有静脉浸润和肿瘤大小无相关性。Survivin 表达患者的 1、3、5 年生存率明显低于无 survivin 表达的患者。姚学权等^[10]有关 120 例进展期胃腺癌患者的研究表明, survivin 与肿瘤组织学类型、浸润深度和淋巴结转移显著相关。可以看出, 该研究在 survivin 与浸润深度和淋巴结转移的相关性上与上述研究结果一致, 显示 survivin 与胃癌的临床病理特征有一定相关性。Bertazza 等^[11]运用实时定量 PCR 检测 70 例胃癌患者(I~IV 期)外周血中 survivin 的表达, 结果表明胃癌患者外周血中 survivin 表达明显高于正常对照, 并且是判断预后的独立危险因素。Wang 等^[12]对 survivin 在胃癌患者腹腔灌洗液中表达的研究结果显示, 在正常良性病变的腹腔灌洗液中未检出 survivin 的表达, 但在 48 例胃癌的腹腔灌洗液中 28 例检出 survivin 的表达, 在所有的转移淋巴结中均检测出 survivin 的表达, 有明显临床腹腔转移的病例中 92% 检测出 survivin 的表达。在腹腔冲洗液中检测出 survivin 信使核糖核酸(mRNA)可能预示在腹腔中有游离癌细胞, survivin mRNA 检测可作为检测腹腔微转移的分子标志物。上述研究表明 survivin 与胃癌的临床病理特征间存在明显相关性, 尤其与肿瘤的临床分期及不良预后相关, 此外, 患者外周血中及腹腔灌洗液中 survivin 的表达对于判断预后具有积极意义。

3 Survivin 在胃癌细胞增殖、凋亡中的研究

Wakana 等^[13]检测了 42 例胃癌患者手术切除标本中 survivin mRNA 的表达, 并计算增殖和凋亡指数, 发现 survivin

mRNA 的表达与凋亡指数呈负相关,说明 survivin 的表达抑制了胃癌细胞的凋亡。Tu 等^[14]在胃癌细胞 BCG-823 和 MKN-45 中转染 survivin 的干扰 RNA 后获得的稳定细胞株发生细胞增殖减少、自然凋亡发生率增加、有丝分裂过程受阻等不正常现象。在裸鼠移植瘤中这些稳定转染细胞的存在减少了新的胃癌细胞形成并减少肿瘤血管的生成。Lu 等^[15]运用小干扰 RNA (siRNA) 干扰胃癌细胞中 survivin 表达后能上调 P53 表达,诱导胃癌细胞株 SGC-823 发生凋亡,抑制肿瘤细胞生长。Miao 等^[16]通过下调 survivin 表达后显著抑制 7901 的增殖,使肿瘤细胞周期发生 G0/G1 期阻滞,并能诱导 7901 细胞凋亡的发生。Habib 等^[17]通过转染短发夹 RNA (shRNA) 有效抑制 survivin 在胃癌 SGC-7901、MGC-803、MKN-28 细胞株中的表达,也显著抑制胃癌细胞的增殖和迁移能力,减少动物模型种植瘤的成瘤率,表明在胃癌细胞中,survivin 的表达与增加肿瘤增殖指数和肿瘤生长显著相关。Survivin 与胃癌最基本的关系是可调节胃癌细胞的增殖和凋亡,这一作用是 survivin 发挥众多其它作用的基础,同时也有不多的研究表明 survivin 与胃癌的血管生成和侵袭能力有关,可能机制是通过调节血管内皮生长因子或上皮间质转化实现^[18-21]。

4 Survivin 在胃癌中作为治疗靶点

Survivin 在胃癌众多肿瘤生物学行为中起作用,靶向 survivin 的治疗未来或许可有效治疗 survivin 阳性表达的胃癌。基于靶向 survivin 治疗的相关研究可分为四大类:利用 survivin 对肿瘤细胞产生免疫效应;利用小分子抑制剂或干扰 RNA 降低 survivin 的表达;增强抗肿瘤药物的毒性和靶向性;已有药物抗肿瘤的新作用是通过调节 survivin 实现。现对四大类相关研究评述如下:(1)首先看一下有关免疫治疗方面的相关研究。来源于 survivin 的人类白细胞抗原 (HLA)-A24 抗原肽 (survivin-2B80-88) 能够被 CD8 阳性的细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 识别,Idenoue 等^[22]通过 HLA-A24 四聚物分析显示,在 HLA-A24 阳性表达的肿瘤患者的外周血单个核细胞中存在更多的特异性 CTL 前体;此外通过免疫组化手段检测出胃癌手术标本中 survivin 高表达,使用 HLA-A24 刺激这些胃癌患者的外周血单个核细胞,其中 57% 的胃癌患者能被成功诱导产生靶向 HLA-A24 的特异性 CTL;以上两点表明 HLA-A24 在胃癌患者中具有抗原性,能够诱导免疫应答。Gang 等^[23]利用身体健康志愿者外周血单个核细胞培养 survivin 诱导的 CTL,在体外能特异性地溶解肿瘤细胞,同时对从肿瘤患者中分离出来的肿瘤细胞能起到相同溶解作用。随机选择的病人中超过 30% 能够从靶向 survivin 的免疫治疗中获益,表明 survivin 表面抗原有望作为胃癌患者免疫治疗的疫苗候选。(2)第二类通过小分子物质抑制 survivin 基因的表达。Cao 等^[24]研究结果表明微小 RNA-34a (miR-34a) 能够抑制 survivin 表达,survivin 在胃癌中高表达,而 miR-34a 的表达减少,通过 miR-34a 的类似物转染胃癌细胞,增加其表达量后发现,胃癌 HGC-27 细胞活力明显下降、增殖指数明显下降、死亡率显著上升、侵袭能力下降。可以看出加强 miR-34a 的表达或者沉默 survivin 的表达能够抑制胃癌细胞生

长,促进其凋亡。Li 等^[21]通过将 survivin 的 siRNA 转染胃癌细胞,下调 survivin 表达后胃癌细胞的增殖和侵袭能力下降,发生细胞周期阻滞,表明使用 survivin 的 siRNA 抑制其表达可能成为肿瘤治疗的有效方法。(3)第三类增强抗肿瘤药物的毒性和靶向性。自杀基因如胞嘧啶脱氨酶 (CD) 和单纯疱疹病毒胸苷激酶 (TK) 编码的产物能使无毒物质 (药物前体) 转换成有毒的代谢物,Luo 等^[25]构建了包含 CD 和 TK 自杀基因的稳定脂质体,脂质体中这两个基因的表达受 survivin 启动子的调控,将质粒转入胃癌细胞 SGC-7901 中,结果表明,在 SGC-7901 中 survivin 启动子能够特异性诱导双 CD/TK 基因的表达,而在正常的胃黏膜上皮细胞株 (GES) 中,因缺乏 survivin 表达启动子 CD 和 TK 基因不能诱导表达,当在转染后的 SGC-7901 中加入冠状病毒和 5-氟胞嘧啶后,SGC-7901 发生 G1 期阻滞,生长受到明显抑制,表明 survivin 启动子诱导的 CD 和 TK 双自杀基因是一种加强 5-氟胞嘧啶抗肿瘤作用的新方法,是对进展期胃癌患者进行选择性的自杀基因治疗的新方法。(4)已有药物的抗肿瘤作用与 survivin 有关。长期使用阿司匹林能够降低胃癌的发生率,Yang 等^[26]的研究发现阿司匹林能减少 survivin 的转录和翻译,从而抑制胃癌细胞 GSC-7901 的增殖,这表明阿司匹林减少胃癌发生与抑制 survivin 表达有一定关系,而对已有胃癌患者阿司匹林是否有辅助治疗作用,目前尚无相关的研究。此外 Chiou 等^[27]的研究表明非甾体类抗炎药吲哚美辛能通过降解 survivin 蛋白和 AB 蛋白激酶促进胃癌细胞的凋亡。

5 结 语

Survivin 作为凋亡抑制蛋白,在胃癌中高表达,与胃癌的临床病理和预后有一定关系,在细胞学研究中 survivin 对胃癌细胞的增殖和凋亡有显著影响,在小鼠实验中,抑制 survivin 的表达能够抑制移植瘤生长并减少移植瘤的形成,表明 survivin 在胃癌的发生发展起到一定的作用,有关 survivin 在治疗胃癌方面已有相关研究,研究结果表明针对 survivin 的治疗对胃癌有一定帮助,但主要是细胞层面和动物实验方面。我们期待 survivin 胃癌的作用机制能得到进一步探讨,针对 survivin 的靶向治疗、小分子抑制剂能够早日进入临床研究。

参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61 (2): 69-90.
- [2] Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma [J]. Nat Med, 1997, 3 (8): 917-921.
- [3] Garg H, Suri P, Gupta JC, et al. Survivin: a unique target for tumor therapy [J]. Cancer Cell Int, 2016, 16: 49.
- [4] Lu CD, Altieri DC, Tanigawa N. Expression of a novel antiapoptosis gene, survivin, correlated with tumor cell apoptosis and p53 accumulation in gastric carcinomas [J]. Cancer Res, 1998, 58 (9): 1808-1812.
- [5] Tsuburaya A, Noguchi Y, Yoshikawa T, et al. An anti-apoptosis gene, survivin and telomerase expression in gastric cancer [J]. Hepatogas-

troenterol, 2002, 49(46):1150-1152.

- [6] Song KY, Jung CK, Park WS, et al. Expression of the antiapoptosis gene Survivin predicts poor prognosis of stage III gastric adenocarcinoma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2009, 39(5):290-296.
- [7] Yu J, Leung WK, Ebert MP, et al. Increased expression of survivin in gastric cancer patients and in first degree relatives[J]. Br J Cancer, 2002, 87(1):91-97.
- [8] Zhu XD, Lin GJ, Qian LP, et al. Expression of survivin in human gastric carcinoma and gastric carcinoma model of rats[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(7):1435-1438.
- [9] 孙元水, 叶再元, 赵仲生, 等. 血管内皮生长因子-C 和生存素在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中华胃肠外科杂志, 2006, 9(3):264-267.
- [10] 姚学权, 刘福坤, 祁晓萍, 等. 胃腺癌组织 survivin 基因的表达与细胞增殖及凋亡的相关性研究[J]. 中华外科杂志, 2004, 42(3):145-148.
- [11] Bertazza L, Mocellin S, Marchet A, et al. Survivin gene levels in the peripheral blood of patients with gastric cancer independently predict survival[J]. J Transl Med, 2009, 7:111.
- [12] Wang ZN, Xu HM, Jiang L, et al. Expression of survivin mRNA in peritoneal lavage fluid from patients with gastric carcinoma[J]. Chin Med J, 2004, 117(8):1210-1217.
- [13] Wakana Y, Kasuya K, Katayanagi S, et al. Effect of survivin on cell proliferation and apoptosis in gastric cancer[J]. Oncol Rep, 2002, 9(6):1213-1218.
- [14] Tu SP, Jiang XH, Lin MC, et al. Suppression of survivin expression inhibits in vivo tumorigenicity and angiogenesis in gastric cancer[J]. Cancer Res, 2003, 63(22):7724-7732.
- [15] Lu YH, Wang K, He R, et al. Knockdown of survivin and upregulation of p53 gene expression by small interfering RNA induces apoptosis in human gastric carcinoma cell line SGC-823[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2008, 23(6):727-734.
- [16] Miao GY, Lu QM, Zhang XL. Downregulation of survivin by RNAi inhibits growth of human gastric carcinoma cells[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(8):1170-1174.
- [17] Habib R, Akhtar J, Taqi M, et al. Lentiviral vector-mediated survivin

shRNA delivery in gastric cancer cell lines significantly inhibits cell proliferation and tumor growth[J]. Oncol Rep, 2015, 34(2):859-867.

- [18] Lee GH, Joo YE, Koh YS, et al. Expression of survivin in gastric cancer and its relationship with tumor angiogenesis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006, 18(9):957-963.
- [19] Zhang J, Zhu Z, Sun Z, et al. Survivin gene expression increases gastric cancer cell lymphatic metastasis by upregulating vascular endothelial growth factor-C expression levels[J]. Mol Med Rep, 2014, 9(2):600-606.
- [20] Li C, Li J, Wu D, et al. The involvement of survivin in insulin-like growth factor 1-induced epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. Tumour Biol, 2016, 37(1):1091-1096.
- [21] Li Y, Zhou Y, Zheng J, et al. Downregulation of survivin inhibits proliferation and migration of human gastric carcinoma cells[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(2):1731-1736.
- [22] Idenoue S, Hirohashi Y, Torigoe T, et al. A potent immunogenic general cancer vaccine that targets survivin, an inhibitor of apoptosis proteins[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(4):1474-1482.
- [23] Gang Y, Zhang X, He Y, et al. Efficient induction of specific cytotoxic T lymphocytes against gastric adenocarcinoma by a survivin peptide[J]. Biochem Cell Biol, 2012, 90(6):701-708.
- [24] Cao W, Fan R, Wang L, et al. Expression and regulatory function of miRNA-34a in targeting survivin in gastric cancer cells[J]. Tumour Biol, 2013, 34(2):963-971.
- [25] 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]. Mol Biol Rep, 2011, 38(2):1201-1207.
- [26] Yang L, Zhu H, Liu D, et al. Aspirin suppresses growth of human gastric carcinoma cell by inhibiting survivin expression[J]. J Biomed Res, 2011, 25(4):246-253.
- [27] Chiou SK, Hoa N, Hodges A, et al. Indomethacin promotes apoptosis in gastric cancer cells through concomitant degradation of Survivin and Aurora B kinase proteins[J]. Apoptosis, 2014, 19(9):1378-1388.

收稿日期:2016-12-07 修回日期:2016-12-28 编辑:石嘉莹

(上接第 545 页)

- [7] 何莲珠, 孔秋焕, 葛洁英, 等. 当前临床研究大环境下研究护士/研究协调员在研究团队中的参与模式探讨[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(20):3457-3459.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2015-04-24) [2016-11-03] <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0784/124980.html>.
- [9] 国家食品药品监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. (2007-07-10) [2016-11-03] <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.
- [10] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2003-08-06) [2016-11-03]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.

- [11] 中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟/中国药物临床试验机构联盟. 临床研究协调员(CRC)行业指南(试行)[J]. 药物评价研究, 2015, 38(3):233-237.
- [12] 陈霞, 童永红, 廖斌, 等. 医疗机构药物临床试验信息化操作模式的设计与实现[J]. 中国药房, 2015, 26(4):445-447.
- [13] 陈雄峰, 陈刚, 陈懋, 等. 临床研究协调员在药物临床试验质量控制体系中的重要作用[J]. 海峡药学, 2015, 27(2):240-242.
- [14] 肖律, 林小小, 黄乐松, 等. 浅谈医院药物临床试验质量控制体系的建设[J]. 中国药事, 2014, 28(8):892-895.
- [15] 温雯, 姜春梅, 郎丽杰, 等. 基于药物临床试验项目管理系统的全程管理[J]. 中国医院管理, 2015, 35(5):55-57.

收稿日期:2016-11-03 修回日期:2016-12-06 编辑:石嘉莹