Chinese Journal of New Clinical Medicine, September 2011, Volume 4, Number 9

新进展综述

凋亡抑制基因 Survivin 及其在胆囊癌中表达的临床新认识

罗成福(综述), 谭 毅(审校)

作者单位: 415900 湖南,汉寿县人民医院肝胆外科

作者简介: 罗成福(1968 -),男,大学本科,医学学士,副主任医师,研究方向:肝胆疾病及微创治疗。E-mail:luochengfu2011@163.com

[摘要] 胆囊癌是胆道最常见的恶性病变,其起病隐匿,恶性程度高,预后差。凋亡抑制基因 Survivin 是凋亡抑制蛋白家族成员之一,具有独特的生物学行为,其在细胞凋亡、增殖及细胞周期的调控中发挥着重要作用。Survivin 基因的过表达与胆囊癌的发病密切相关,其表达可作为判断胆囊癌生物学行为和预后的有效指标之一。该文对有关 Survivin 基因的分子生物学特性,包括其基本结构、组织分布与抗凋亡作用及其在胆囊癌中的异常表达的临床意义的新认识作一综述。

[关键词] 胆囊癌; Survivin; 临床认识

[中图分类号] R 735.8 [文献标识码] A [文章编号] 1674 - 3806(2011)09 - 0906 - 04

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2011.09.39

Clinic new recognition of apoptosis suppressor gene Survivin and its expression in carcinoma of gallbladder

LUO Cheng-fu, TAN Yi. Department of Hepatobiliary Surgery, the People's Hospital of Hanshou County, Hunan 415900, China

[**Abstract**] The carcinoma of gallbladder (CG) is the most common malignant tumor in bile duct, its pathogenesis is hide; malignant degree is high; prognosis is disappointment. Survivin is a member of the inhitor of apoptosis protein family, it has specific biological behaviors which play a important role in apoptosis and proliferation of cell and exert regulation effect on cell cycle. The excessive expression of Survivin gene has close relationship with clinic significance and carcinogenesis of CG, its expression might become one of efficient target of judging the biological behavior and prognosis of CG. The article provides a brief review of clinic new recognition about characteristics of molecalar biology of Survivin including basic structure, distribution and anti-apoptosis function and clinic significance of its abundantly expressed in CG.

[**Key words**] Carcinoma of gallbladder; Survivin; Clinic recognition

胆囊癌(carcinoma of gallbladder, CG)是胆道最常见的恶性病变,其起病隐匿,恶性程度高,预后差。国内统计约占肝外胆道癌的 25%,占胆道疾病的构成比为 0.4% ~3.8%[1]。研究表明,肿瘤的发生是一个多基因、多步骤、多阶段的复杂过程,细胞凋亡在肿瘤的发生发展中主要起负调控作用[2]。凋亡抑制基因 Survivin 是迄今发现的最强的凋亡抑制因子,是凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP)家族的成员,具有抑制凋亡和调节细胞增殖的双重作用,其过度表达抑制了细胞凋亡,有利于细胞的异常增殖和恶性转化,其与 CG 的关系已成为目前基础和临床研究的热点。

1 Survivin 的分子生物学特性

1.1 Survivin 的结构 1997 年 Ambrosini 等[3]在人类基因组库筛选并克隆出 Survivin 基因。其由 142 个氨基酸组成,相对分子质量为 16.3×10^3,编码基因长度为 14.5 kb,位于 17 号染色体的 q25 带,其 mRNA 包含 4 个外显子和 3 个内含子,是 IAP 家族结构最简单的蛋白,仅含有单一的 IAP 重复区序列(baculovirus IAP repeat, BIR)功能区,其羟基末端缺乏环指结构,代以交织螺旋结构,后者是 Survivin 与纺缍体微管结合的位点,若此处突变,则丧失与微管的结合能力而不能发挥抗凋亡作用[4]。Survivin 有三种亚型:即缺乏外显子 3 的 Survivin-△EX3;保留

万方数据

一部分内含子 2 作为隐匿外显子的 Survivin-2B 和生物学特性目前仍未了解的 Survivin-3B。各亚型间的平衡关系可能决定了某些癌组织对凋亡刺激因素的反应,Survivin 和 Survivin-△EX3 均有抗凋亡特性,而 Survivin-2B 则没有,提示后者可能作为天然的,具有抗凋亡活性 Survivin 亚型的拮抗物而存在[5]。

1.2 Survivin 的组织分布 Survivin 的分布具有明显的组织选择性[6]。其表达具有严格的细胞周期依赖性-G_2/M 期特异性表达。在正常的终末分化组织(胸腺、生殖腺除外)如外周白细胞、淋巴结、脾、胰、肾、肝、脑和心脏组织中均检测不到 Survivin 的表达;在骨髓干细胞(CD_{34}^{+})、上皮基底细胞、胸腺细胞、宫颈上皮细胞等快速分裂的正常细胞中可检测到 Survivin 的低表达;在大多数常见肿瘤组织内如在宫颈癌、非小细胞肺癌、结肠癌、乳腺癌、恶性黑色素瘤和膀胱癌中表达明显增高,而在相应的正常组织和间质中未发现 Survivin 的阳性表达[7]。近期,Hoffmann 等[8]报告在食管癌中有 Survivin 表达。Survivin 在胆囊癌组织中的表达,其阳性率可高达 88.9%[9]。

2 Survivin 的生物学功能

2.1 Survivin 的抗凋亡功能 细胞凋亡受抑制是恶性肿瘤自主性增殖的主要原因,它与恶性肿瘤的发生发展密切相关[10]。Survivin 表达可抑制细胞凋亡,使突变细胞正常灭活减少,从而导致肿瘤的发生。Zhao 等[11]认为,Survivin 的这种表达可能与肿瘤细胞逃避凋亡及有丝分裂异常有关。研究[12]表明,Survivin 主要在凋亡通路的下游抑制天冬半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)发挥抗凋亡效应。Survivin 直接抑制 caspase-3 和 caspase-7 的活性,从而阻断多种刺激因素诱导的细胞凋亡过程。Suzuki 等[13]研究显示,Survivin 与细胞周期调控因子 CDK_4 结合,形成 Survivin-CDK_4 复合体,使 p21 从 CDK_4 的复合体中释放出来,释出的 p21 异位到线粒体与 caspase-3 形成复合物,从而间接抑制其活性,阻止细胞凋亡。

2.2 Survivin 对细胞分裂的调节 Survivin 是有丝分裂基因,具有细胞周期依赖性,其特异性表达在 G_2/M 期由转录控制。同时,Survivin 在血管形成的中间环节发挥着重要作用。Li 等[14]认为,Survivin 具有调节细胞有丝分裂中纺锤体检查点和凋亡检查点双重功能,是联系细胞周期和细胞凋亡界面的重要因子。Survivin 能通过影响线粒体后反应而抑制内源性凋亡途径[15]。Survivin 的功能破坏与分裂障碍,与多极有丝分裂纺锤体形成和胞质分裂失败有关,并导致细胞成为多倍体和多核细胞[16],剔除 Survivin 基因小鼠,可进一步抑制肿瘤细胞的凋亡,这展示了 Survivin 在有丝分裂作用中的另一重要证据。除维持正常两极有丝分裂装置功能外,Survivin 与激光激酶 B、内着丝粒蛋白一样,也是着丝点相关染色体信使蛋白,通过 Survivin 结合,它能调节和增强激光激酶 B 活性,但其内在机制及以上 3 种染色体信使蛋白间的确切相互作用尚待进一步研究[17]。

3 Survivin 与胆囊癌

3.1 Survivin 在胆囊癌中的表达 目前发现,在大多数肿瘤组织内和妇科肿瘤(包括宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌及妊娠滋养细胞肿瘤等)、泌尿系肿瘤(如肾癌、膀胱癌、前列腺癌等)及非小细胞肺癌、结肠癌、恶性黑色素瘤等,Survivin 均有高表达。李亮等[9]检测胆囊癌 45 例,阳性表达 40 例(88.9%),而在胆囊息肉、胆囊炎组织中未表达。谷化平等[18]研究发现,在胆囊癌中的 Survivin 蛋白呈明显高表达,为 67.3%(35/52)。近期,沈汉斌等[19]利用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测 17 例胆囊癌及癌旁组织中 Survivin mRNA 的表达,结果胆囊癌中 Survivin 的阳性率为 64.7%(11/17),17 例癌旁组织和作为对照组的 12 例胆囊腺瘤性息肉组织中均未检出,作者等认为肿瘤细胞 Survivin 表达水平增高,表明其与胆囊癌发生发展密切相关,可能是参与抑制恶性肿瘤细胞凋亡过程中的关键因素。

3.2 Survivin 在胆囊癌中表达的临床意义 胆囊癌的发病率近年有上升趋势,达到 2~4/10 万,由于早期缺乏特异性的肿瘤标记物和临床症状,就诊时多数已发展到晚期,由于其高度的侵袭性,易发生早期淋巴结转移和累及肝脏[19]。研究[18,20]表明,在癌组织中,存在不同程度的 Survivin 表达并与肿瘤的发生发展、不良的组织学分化、侵袭转移及预后密切相关,且在肿瘤的恶性转化和临床进展过程中起到一定的作用,这可能是胆囊癌发生和临床过程中的早期事件,其高表达是预示胆囊癌预后不良的标志。张宗利等[21]研究认为,Survivin 的存在代表着细胞生物学转化的中心环节,因而具有早期诊断的价值。该研究结果发现,Survivin 阳性高表达(78%)与胆囊癌病人的性别、年龄、病理分级、levin 分期、淋巴结转移无关。晚近 Song 等[22]在Ⅲ期胃腺癌的研究中认为,仅肿块大小的临床病理特征与 Survivin 表达有关,而与年龄、性别、淋巴结转移无相关性。由

万方数据

此推测 Survivin 阳性表达发生在胆囊癌早期阶段，检测血清抗 Survivin 抗体及胆汁脱落细胞的 Survivin 表达，将有助于胆囊癌的早期诊断。不过，有研究[23]认为，浸润深度、淋巴结转移状态及疾病分期与 Survivin mRNA 表达有关。Karczmarek-Borowska 等[24]研究表明，Survivin 蛋白的表达不仅与肿瘤的浸润、转移等恶性生物学行为有关，而且与患者术后复发、存活时间缩短也有关，可作为一个判断预后的独立指标。以 Survivin 为靶点的抗癌治疗研究业已起步，尽管在胆囊癌的 Survivin 研究中尚未见有相关报道，但在其它肿瘤如非小细胞肺癌、肝癌等研究中都较为活跃。在非小细胞肺癌中，抑制 Survivin 表达提高患者对放疗的增敏效果，现已进入Ⅰ期临床研究[25]。目前，Survivin 已经被视为肿瘤治疗的一个理想的靶点。

4 展望

Survivin 所具有的独特生物学特性及其异常表达，有可能使其成为 CG 的肿瘤标记物和治疗新靶点。用免疫组织化学方法能在肿瘤组织标本中检测到 Survivin 表达的增加，提示患者预后较差。单一的、定量的、可重复检测 Survivin 及其亚型的分子生物学技术和实验方法将有助于提高临床检测效率和早期诊断水平，利用 Caspase 平台，进一步研究 Survivin 在胆囊癌中表达的激活机制及阻断 Survivin mRNA 表达的方法将为胆囊癌的治疗和预防开创一个新的途径，从而使广大患者获益。

参考文献

1 吴在德，吴肇汉，郑　树，等. 外科学[M]. 第 7 版. 北京：人民卫生出版社，2008：560 – 561.

2 Mitza A, McGuirk M, Hockenberry TN, et al. Human Survivin is negatively regulated gy wild-type p53 and participates in p53-dependent apoptoic pathway[J]. Oncogene, 2002, 21(17): 2613 – 2622.

3 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.

4 Li F, Ambrosini G, Chu EY, et al. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by Survivin[J]. Nature, 1998, 396(6711): 580 – 584.

5 杜冠辉，谭金凤，吴淑金，等. Survivin 与肿瘤的关系[J]. 医学综述，2008，14(5): 658 – 660.

6 Lehner R, Lucia MS, Jarboe EA, et al. Immunohistochemical Localization of the IAP protein survivin in bladder mucosa and transitional cell Carcinoma[J]. Appl Immuno-histochem Mol Morphol, 2002, 10(2): 134 – 138.

7 Gazzaniga P, Gradilone A, Giuliani L, et al. Expression and prognostic significance of LIVIN, SURVIVIN and other apoptosis-related genes in the progression of superficial bladder cancer[J]. Ann Oncol, 2003, 14(1): 85 – 90.

8 Hoffmann AC, Vallböhmer D, Grimminger P, et al. Preoperative survivin mRNA detection in peripheral blood is an independent predictor of outcome in esophageal carcinoma[J]. Pharmacogenomics, 2010, 11(3): 341 – 347.

9 李　亮，智绪亭，张宗利，等. 凋亡抑制因子 Survivin 在胆囊癌中的表达及其意义[J]. 中国现代普通外科进展，2005，8(5): 292 – 293.

10 Jing Z, Nan KJ, Hu ML. Cell proliferation, apoptosis and the lelated regulators p27, p53 expression in hepatocellalar carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(13): 1910 – 1916.

11 Zhao J, Tenev T, Martins LM, et al. The ubiguitinproteasome pathway regulates survivin degradation in a cell cycle-dependent manner[J]. J Cell Sci, 2000, 113(23): 4363 – 4371.

12 Shim S, Sung BJ, Cho YS, et al. Anti-apoptotic protein human surviving is a direct inhitor of caspase-3 and 7[J]. Biochem, 2001, 40(4): 1117 – 1123.

13 Suzuki A, Ito K, Kawano H, et al. Survivin initiates procaspase 3/p21 complex formation as a result of interaction with CDK4 to resist Fas-mediatde cell death[J]. Oncogene, 2000, 19(10): 1346 – 1353.

14 Li F, Ackermann EJ, Bennett CF, et al. Pleiotropic cell-division defects and apoptosis induced by interference with survivin function[J]. Nat Cell Biol, 1999, 1(8): 461 – 466.

15 Song Z, Yao X, Wu M. Direct interaction between smac/DIABLO is essential for anti-apoptotic activity of surviving during taxol-induced apoptosis[J]. J Biol Chem, 2003, 278(25): 23130 – 23140.

16 Chen J, Wu W, Tahir SK, et al. Down-regulation of sarvivin by antisense oligonucleotides increases apoptosis, inhibits cytokinesis and anchorage-independent growth[J]. Neoplasia, 2000, 2(3): 235 – 241.

17 Bolton MA, Lan W, Powers SE, et al. Aurora B kinase exists in a complex with survivin and INCENP and its kinase activity is stimulated by survivin binding and phosphorylation[J]. Mol Biol Cell, 2002, 13(9): 3064 – 3077.

18 谷化平，尚培中，冯骥良. 原发性胆囊癌中 Survivin 和 nm23H1 表达及其临床病理的相关性研究[J]. 临床肝胆病杂志，2006，22(4): 252 – 253.

19 沈汉斌，吴耀辉，龙浩成. Survivin mRNA 在胆囊癌中的表达及其对化疗预后的影响[J]. 中国普通外科杂志，2009，18(2): 184 – 186.

20 Shariat SF, Lotan Y, Saboorian H, et al. Survivin expression is associated with features of biologically aggressive prepstate carcinoma[J]. Cancer 2004, 100(4): 751 – 757.

21 张宗利，柴　杰，马德民，等. Survivin 和 $p27^{kipl}$ 在胆囊癌中的表达及相关性研究[J]. 中国现代普通外科进展，2007，10(5): 401 – 404.

22 Song KY, Jung CK, Park WS, et al. Expression of the antiapoptosis gene survivin predicts poor prognosis of stage 3 gastric adenocarcinoma[J] Jpn J Clin Oncol, 2009, 39(5): 290 – 296.

万方数据

23 Yie SM, Lou B, Ye SR, et al. Detection of survivin-expressing circulating cancer cells (CCCs) in peripheral blood of patients with gastric and colorectal cancer reveals high risks of relapse[J]. Am Surg Oncol, 2008, 15(11): 3073 - 3082.

24 Karczmarek-Borowska B, Filip A, Wojcierowski J, et al. Survivin antiapoptotic gene expression as a prognostic factor in nonsmall cell lung cancer: in situ hybridization study[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2005, 43(4): 237 - 242.

25 Iwasa T, Okamoto I, Suzuki M, et al. Radiosensitizing effect of YM 155, a novel small-molecule survivin suppressant, in non-small cell lung cancer lines[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(20): 6496 - 6504.

[收稿日期 2011 - 04 - 02][本文编辑 宋卓孙 韦 颖]

新进展综述

当前农村健康教育的现状与对策

龙 腾(综述)

作者单位: 545600 广西,鹿寨县疾病预防控制中心

作者简介: 龙 腾(1962 -),男,大专学历,研究方向:健康教育与健康促进。E-mail:longten111@126.com

[摘要] 农村健康教育亦称农村卫生教育或农村卫生宣传教育,它是我国新农村建设的重要内容之一。重视和加强农村健康教育工作,对促进社会进步有着重要意义。该文对当前农村健康教育的现状问题和对策作一综述。

[关键词] 农村健康教育; 新农村建设; 现状与对策

[中图分类号] R 193 [文献标识码] A [文章编号] 1674 - 3806(2011)09 - 0909 - 04

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2011.09.40

Exploration of the current status of education in rural health issues and strategies *LONG Teng. Center for Disease Prevention and Control of Luzhai County, Guangxi* 545600, *China*

[**Abstract**] Rural health education, also known as health education in rural areas, is an important part of new rural development. It's good for promotion of social progress. In this paper, we will explore the current status of education in rural health issues and strategies.

[**Key words**] Rural health education; New rural construction; Problems and Solutions

提升农村健康教育的效能是有效提高农村居民健康水平,发展农村卫生事业的重要基础。随着我国经济和社会的发展以及人民生活水平的提高,农村健康教育也逐渐引起了广泛关注,政府为此制定了一系列政策和措施。目前,新型农村合作医疗制度正在逐步完善,“全国亿万农民健康促进行动”正在广泛开展,公共卫生资源的均等化正在得到有效落实。因此,重视和加强农村健康教育工作,对加速我国新农村建设,促进经济的快速发展和社会进步都有着重要意义。现就当前农村健康教育的现状、问题和对策作如下综述。

1 当前农村健康教育的现状

农村健康教育亦称农村卫生教育或农村卫生宣传教育,它是通过各种形式的活动,引导农村的居民养成良好的卫生行为与习惯,以促进农村居民健康水平的提高[1]。农村健康教育是实现农村居民健康所需要的一项基本条件,必须有政府部门、医疗卫生机构的共同参与以及农村居民自觉自愿的行动,才能成为现实[2]。同时,健康教育还必须与其他教育如医学、哲学、教育学、心理学、传播学、行为学、美学、法学、文学、社会学等相关科学密切联系起来,才能收到良好的教育效果[3]。当前广大农民的物质生活虽然有了明显的改善,但是,由于缺乏医疗卫生知识,不讲卫生的传统不良习惯并未完全改变,因而导致了某些疾病在农村的发病率仍然较高[4]。据国内 6 省农村健康教育现状调查显示,在农村 15 岁

万方数据