

本文引用:牛朝霞. Survivin 与食管癌早期诊断治疗及预后的关系[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(3): 246-248, 封三.
DOI: 10. 7683/xyxyxb. 2016. 03. 023.

【综述】

Survivin 与食管癌早期诊断治疗及预后的关系

牛朝霞

(河南医学高等专科学校病理生理学教研室, 河南 郑州 451191)

摘要: 食管癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一,其发病率与病死率在我国呈逐年上升趋势。但由于缺乏诊断早期食管癌的典型临床症状与体征,致使患者一经发现大多处于中晚期,从而错失了最佳临床治疗期,严重影响患者的预后。Survivin 是近年来研究新发现的凋亡抑制基因,在食管癌组织中有较高表达,而在正常食管组织中低表达甚至不表达,因此, Survivin 有可能成为食管癌早期诊断的肿瘤分子标志物及食管癌基因治疗的新靶点。本文就 Survivin 与食管癌早期诊断、治疗及预后的关系进行综述。

关键词: 食管癌; Survivin; 早期诊断; 基因治疗; 预后

中图分类号: R735.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2016)03-0246-04

食管癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,其发病率与病死率在我国呈逐年上升趋势,是导致恶性肿瘤患者死亡的重要因素之一^[1-2]。近年来,虽然对食管癌的诊断和治疗取得了一些新进展,但由于缺乏诊断早期食管癌的典型症状和体征,导致就诊的患者大多已处于中、晚期,严重影响了患者的预后^[3]。在临床实践中对早期食管癌患者进行诊断是非常困难的^[4],有效开展食管癌的早期诊断对提高患者的综合治疗效果及改善预后具有重要价值。Survivin 是近年来新发现的凋亡抑制基因,具有调控细胞周期和抑制细胞凋亡的双重作用,其高表达于人类多种肿瘤组织中^[5],并参与肿瘤的发生、发展及预后,而在正常组织中表达较低,甚至不表达^[6],已成为当前肿瘤靶向基因治疗的热点。因此, Survivin 有可能成为食管癌早期诊断的肿瘤分子标志物及食管癌基因治疗的新靶点。本文就 Survivin 与食管癌早期诊断、治疗及预后的关系进行综述。

1 Survivin 生物学特性

1.1 Survivin 基本结构 Survivin 基因位于人类 17 号染色体,基因总长约 14.7 kb,可编码相对分子质量为 16 500 的 Survivin 蛋白^[7]。研究表明, Survivin 蛋白由 142 个氨基酸构成,结构较独特, N 端仅含单一凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP)重复序列功能区, C 端无环指结构,仅含 α 螺旋结

构,通过结合微管共同发挥抑制细胞凋亡的作用^[8]。因此, Survivin 蛋白属于凋亡抑制蛋白家族 IAP 的新成员。

1.2 Survivin 基本功能

1.2.1 Survivin 参与抑制细胞凋亡 细胞凋亡作为一种基因调控下程序性细胞自杀过程,目前认为其是 Survivin 最重要的生理功能。众多实验证实, Survivin 主要借助 caspase 蛋白酶依赖性途径和非依赖性途径,促使 Survivin 蛋白特异性结合凋亡通路下游活化的终末效应器 caspase-3 与 caspase-7,阻断凋亡执行者 caspase 的有效切割,最终通过细胞内失活抑制细胞凋亡^[9]。

1.2.2 Survivin 参与促进细胞有丝分裂 Survivin 基因表达具有严格的细胞周期依赖性,主要表达在细胞周期的 G₂/M 期,很可能与细胞周期调控及细胞质分装有关^[10]。IKEGUCHI 等^[11]检测肝癌细胞结果显示, Survivin 呈高表达,能促使癌细胞异常分裂增殖,加重其恶性表型。而 YANG 等^[12]利用 RNA 干扰技术抑制 Survivin 表达后,结果出现细胞生长停滞、核分裂异常及细胞质移动障碍等多种异常的细胞有丝分裂现象。

1.2.3 Survivin 参与促进血管形成 血管形成主要依赖血管内皮细胞的分裂增殖与凋亡的平衡状态。研究表明,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可通过刺激内皮细胞分裂增殖参与血管形成,同时伴有内皮细胞 Survivin 表达增加,提示 VEGF 与 Survivin 在促使血管形成方面有相关性^[13]。ZHANG 等^[14]用 Survivin siRNA 转染肿瘤细胞株 SH-SY5Y,证实了 Survivin 高表达与肿瘤血管形成密切相关。

DOI: 10. 7683/xyxyxb. 2016. 03. 023

收稿日期: 2015-11-23

基金项目: 河南省教育厅科学技术研究重点项目(编号: 14B310002)。

作者简介: 牛朝霞(1979-),女,河南南阳人,硕士,讲师,主要从事恶性肿瘤发病机制研究。

2 Survivin 在食管癌组织中的表达

目前众多研究显示, Survivin 很可能作为一种癌基因参与多种恶性肿瘤的发生、发展及转移等过程, 常高表达于人类多种肿瘤组织中, 而在正常成人组织中不表达或低表达^[5-6]。VALLBOHMER 等^[15]研究发现, Survivin 在正常食管上皮甚至在非典型增生上皮及肠化生上皮中的表达均明显低于食管腺癌组织。赵文鹏等^[16]应用免疫组织化学法检测食管癌及正常食管黏膜组织中 p53 与 Survivin 蛋白的表达情况, 结果显示, p53、Survivin 在食管癌组织中的表达均明显高于正常食管黏膜组织。KATO 等^[17]利用半定量反转录聚合酶链反应法检测 Survivin 基因在 51 例食管癌组织及其邻近正常食管上皮组织中的表达, 结果表明, Survivin 在食管癌组织中的表达水平显著高于邻近正常食管组织。以上研究提示, Survivin 在食管癌组织中呈高表达, 并参与食管癌的发生、发展及转移等病理生理过程。

3 Survivin 与食管癌的早期诊断

由于早期食管癌患者的临床表现不典型, 致使多数患者失去了最佳治疗时机, 延误了病情, 因而在食管癌早期, 寻找理想的肿瘤分子标志物将对患者早期诊断至关重要。理想的肿瘤分子标志物应该低表达或不表达于正常组织, 而仅表达于胚胎组织或高表达于肿瘤组织, 尤其是早期肿瘤组织中。已有研究表明, Survivin 基因在食管癌组织中高表达, 在正常食管组织中不表达或低表达, 如钱志英等^[18]对 78 例食管胃镜标本采用实时荧光定量聚合酶链反应法比较正常食管黏膜组织、不典型增生组织、原位癌组织及癌前病变组织之间 Survivin 的表达水平, 结果显示, Survivin 基因在上述组织中呈渐进性高表达, 研究提示, Survivin 很可能是食管癌患者早期诊断的重要分子标志物。

4 Survivin 与食管癌的治疗

Survivin 基因在食管癌中呈高表达, 同时也很可能是食管癌患者早期诊断的重要分子标志物, 因此, 通过阻断 Survivin 表达对临床食管癌患者进行肿瘤靶向基因治疗已成为近年研究的热点。相对于传统放射治疗、化学治疗手段, 肿瘤靶向基因治疗特异性较强, 主要针对病程中的重要靶点选择性地杀伤肿瘤细胞, 而对正常组织损伤较小甚至无损伤, 以期实现理想的抗肿瘤治疗的目的。当前针对 Survivin 基因的靶向策略主要包括靶向 Survivin 的反义寡核苷酸、靶向 Survivin 的显性失活突变体、靶向 Survivin

的特效抗癌药物及靶向 Survivin 的 siRNA 等。但目前有关食管癌靶向 Survivin 基因治疗的报道仍然较少。

4.1 靶向 Survivin 的反义寡核苷酸技术 反义寡核苷酸技术是通过人工合成的能与某一靶基因或 mRNA 特定区段互补的核酸片段, 借助碱基互补原则与特定靶基因结合, 进而封闭靶基因的表达。TU 等^[19]通过体内实验证实针对 Survivin 的反义寡核苷酸可明显降低 Survivin 表达, 有效抑制胃癌小鼠模型中恶性肿瘤细胞生长, 大大减少肿瘤血管生成。SUN 等^[20]通过体外实验表明, 靶向 Survivin 的反义寡核苷酸能显著抑制肝癌细胞 Survivin 表达, 阻碍肿瘤生长, 诱导细胞凋亡。以上提示, Survivin 可作为恶性肿瘤基因治疗的有效靶点, 为食管癌的防治提供了重要参考。

4.2 靶向 Survivin 的显性失活突变体技术 显性失活突变体技术是遗传学上经典的研究基因功能的手段, 是在细胞中引入能高表达的针对靶基因的突变体, 通过竞争性抑制影响靶基因的表达。有研究证实, Survivin-T34A 是抑制效能最强的 Survivin 显性失活突变体, 能有效抑制 Survivin 基因表达, 并诱导肿瘤细胞凋亡^[21]。SHAN 等^[22]已证实 Survivin-T34A 可有效抑制人肺腺癌细胞的生长增殖。ASPE 等^[23]发现, 联合应用突变体 Survivin-T34A 与顺铂使其作用于不同胰腺癌细胞系比单独应用顺铂能显著促进细胞凋亡。上述研究均表明, Survivin-T34A 能通过抑制肿瘤细胞内 Survivin 高表达, 阻断 Survivin 抗凋亡作用, 促进肿瘤细胞凋亡。但迄今为止, 关于食管癌方面靶向 Survivin 的显性失活突变体研究依然较少。

4.3 靶向 Survivin 的特效抗癌药物治疗技术 特效抗癌药物可通过抑制靶基因表达作用于相应的肿瘤细胞, 阻碍肿瘤细胞分裂增殖或诱导其凋亡, 即为靶基因的特效抑制剂。临床前研究证实, 经紫杉烷预处理的恶性肿瘤细胞可通过抑制细胞内 Survivin 表达阻止肿瘤细胞的有丝分裂, 进而大大提高药物的抗肿瘤活性^[24]。HABIBIE 等^[25]研究发现, 多酚类化合物白藜芦醇可通过抑制黑色素瘤细胞内 Survivin 过表达从而促进肿瘤细胞凋亡。ZOU 等^[26]发现, 利用从植物中提取的有效抗癌成分榄香烯可抑制 Survivin 表达, 进而诱导肺腺癌 A549 细胞凋亡。上述研究均表明, 靶向 Survivin 的特效抗癌药物可明显提高对恶性肿瘤细胞的治疗效果, 有利于食管癌患者的特异性治疗, 进而提高治疗效果。

4.4 靶向 Survivin 的 RNA 干扰技术 RNA 干扰技术是近年来研究哺乳动物细胞基因功能的核心工

具,由双链 RNA 介导的特异性抑制同源基因表达的技术,具高度专一性,可产生转录后特定基因沉默的效果。田维军等^[27]采用 RNA 干扰技术,用靶向 Survivin 的 siRNA 转染胰腺癌细胞株,分析特异沉默 Survivin 基因后对胰腺癌细胞增殖、凋亡及细胞周期的影响,结果发现, Survivin 基因抑制能阻碍胰腺癌细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡,并导致细胞周期阻滞。薛净等^[28]借助 RNA 干扰技术,构建靶向 Survivin 的 siRNA 表达载体,通过脂质体转染人肝癌细胞 HepG2,结果表明,干扰 Survivin 表达可明显抑制 HepG2 细胞生物活性,并诱导肿瘤细胞凋亡。上述实验均肯定了靶向 Survivin 的 siRNA 对不同类型恶性肿瘤临床治疗中的应用价值,提示利用 RNA 干扰技术沉默 Survivin 表达亦可作为食管癌临床基因治疗的理想手段。

5 Survivin 与食管癌的预后

研究表明, Survivin 不仅影响食管癌的发生、发展,而且还影响患者的预后及复发。MEGA 等^[29]利用免疫组织化学染色法对本标本进行检测显示, Survivin 阳性表达的食管鳞癌患者较阴性表达者体内淋巴结转移明显,患者生存率较低,预后较差。VALLBOHMER 等^[30]研究发现,放射治疗、化学治疗期间食管癌患者的 Survivin 表达明显受抑,其表达水平可预示患者对放射治疗、化学治疗的敏感程度,因此,实验结果提示治疗中可通过降低 Survivin 表达来改善患者的预后。HOFFMANN 等^[31]对术前食管癌患者外周循环血液中 Survivin 的表达进行了检测,并将检测结果与患者的预后进行关联分析,发现体液中 Survivin 阳性表达者尤其高表达者较阴性表达及低表达者预后较差,提示该类食管癌患者术后需进一步辅助放射治疗、化学治疗来改善预后并预防复发,提高患者的生存率。

6 展望

Survivin 作为 IAP 家族的重要成员之一,高表达于食管癌组织中,具有调控细胞周期、抑制细胞凋亡并参与肿瘤血管形成等多种功能,使其在食管癌的发生、发展及预后中扮演重要角色,为食管癌临床基因治疗开辟了新的路径。通过抑制食管癌组织或患者外周循环血液中 Survivin 的表达,能够在一定程度上诱导食管癌细胞凋亡,并提高患者对放射治疗、化学治疗的敏感性,进而改善患者的预后。但目前有关 Survivin 与食管癌之间较为详尽的研究还相对较少,尤其将 Survivin 作为食管癌患者治疗靶点的研究还处于初期实验阶段,因此,深入研究 Survivin

与食管癌发生、发展及预后的关系,将有助于进一步阐明食管癌的发病机制,并为临床食管癌患者的早期诊断和靶向基因治疗提供新的应用前景。

参考文献:

- [1] 孟祥丽,李伟伟,崔艳慧,等. 二甲双胍对顺铂治疗食管鳞癌的增敏作用[J]. 新乡医学院学报,2014,31(4):253-255.
- [2] UMAR S B, FLEISCHER D E. Esophageal cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention[J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*,2008,5(9):517-526.
- [3] BIRD-LIEBERMAN E L, FITZGERALD R C. Early diagnosis of esophageal cancer[J]. *Br J Cancer*,2009,101(1):1-6.
- [4] 刘安祥. 内镜下诊断早期食管癌 194 例分析[J]. 中华消化内镜杂志,2009,26(8):439-440.
- [5] ENDO T, ABE S, SEIDLAR H B, et al. Expression of IAP family proteins in colon cancers from patients with different age groups[J]. *Cancer Immunol Immunother*,2004,53(9):770-776.
- [6] ALTIERI D C. Survivin, cancer networks and pathway-directed drug discovery[J]. *Nat Rev Cancer*,2008,8(1):61-70.
- [7] 薛军. 凋亡蛋白抑制因子家族成员(IAPs)之一 Survivin 的研究进展[J]. 国外医学(内科学分册),2003,30(1):28-30.
- [8] CHANTALAT L, SKOUFIAS D A, KLEMAN J P, et al. Crystal structure of human Survivin reveals a bow tie-shaped dimer with two unusual alpha-helical extensions[J]. *Mol Cell*,2000,6(1):183-189.
- [9] ALTIERI D C. Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer[J]. *Oncogene*,2003,22(53):8581-8589.
- [10] FORTUGNO P, WALL N R, GIODINI A, et al. Survivin exists in immunochemically distinct subcellular pool and is involved in spindle microtubule function[J]. *J Cell Sci*,2002,115(3):575-585.
- [11] Ikeguchi M, Ueda T, Sakatani T, et al. Expression of Survivin messenger RNA correlates with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Diagn Mol Pathol*,2002,11(1):33-40.
- [12] YANG D, WELM A, BISHOP J M. Cell division and cell survival in the absence of Survivin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2004,101(42):15100-15105.
- [13] CHEN P, ZHU J, LIU D Y, et al. Over-expression of Survivin and VEGF in small-cell lung cancer may predict the poorer prognosis[J]. *Med Oncol*,2014,31(1):775.
- [14] ZHANG L, LIANG H, CAO W, et al. Downregulation of Survivin by siRNA inhibits invasion and promotes apoptosis in neuroblastoma SH-SY5Y cells[J]. *Braz J Med Biol Res*,2014,47(7):548-553.
- [15] VALLBOHMER D, PETERS J H, KURAMOCHI H, et al. Molecular determinants in targeted therapy for esophageal adenocarcinoma[J]. *Arch Surg*,2006,141(5):476-481.
- [16] 赵文鹏,路平,苗战会,等. p53、Survivin 在食管癌中的作用[J]. 现代生物医学进展,2010,10(6):1140-1142.
- [17] KATO J, KUWABARA Y, MITANI M, et al. Expression of Survivin in esophageal cancer: correlation with the prognosis and response to chemotherapy[J]. *Int J Cancer*,2001,95(2):92-95.
- [18] 钱志英,何流,潘良熹,等. 荧光定量 PCR 法检测食管癌中

- Survivin 基因的临床研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2005, 17(2): 86-88.
- [19] TU S P, JIANG X H, LIN M C, *et al.* Suppression of Survivin expression inhibits *in vivo* tumorigenicity and angiogenesis in gastric cancer[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(22): 7724-7732.
- [20] SUN Y, LIN R, DAI J, *et al.* Suppression of tumor growth using antisense oligonucleotide against Survivin in an orthotopic transplant model of human hepatocellular carcinoma in nude mice[J]. *Oligonucleotides*, 2006, 16(4): 365-374.
- [21] 曲贝贝, 左金华. 凋亡抑制基因 Survivin 的研究进展[J]. 中华临床医师杂志, 2014, 8(15): 2842-2846.
- [22] SHAN Y, WANG C, YANG L, *et al.* Inhibition of human lung adenocarcinoma growth using Survivin-T34A by low-dose systematic administration[J]. *J Biosci*, 2010, 35(2): 209-216.
- [23] ASPE J R, DIAZ OSTERMAN C J, JUTZY J M, *et al.* Enhancement of gemcitabine sensitivity in pancreatic adenocarcinoma by novel exosome-mediated delivery of the Survivin-T34A mutant[J]. *J Extracell Vesicles*, 2014, 3: 23244-23252.
- [24] O'CONNOR D S, WALL N R, PORTER A C. A p34(cdc2) survival checkpoint in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2002, 2(1): 43-54.
- [25] HABIBIE, YOKOYAMA S, ABDELHAMED S, *et al.* Survivin suppression through STAT3/ β -catenin is essential for resveratrol-induced melanoma apoptosis[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(2): 895-901.
- [26] ZOU K, TONG E, XU Y, *et al.* Down regulation of mammalian target of rapamycin decreases HIF-1 α and Survivin expression in anoxic lung adenocarcinoma A549 cell to elemene and/or irradiation[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(10): 9735-9741.
- [27] 田维军, 赵金伟, 宋晓斌. RNAi 沉默 Survivin 基因对胰腺癌细胞增殖、凋亡和细胞周期的影响[J], 中国老年学杂志, 2010, 30(2): 214-216.
- [28] 薛净, 沙卫红, 聂玉强, 等. siRNA 抑制 Survivin 基因及其对人肝癌细胞株 HepG₂ 细胞凋亡的影响[J]. 现代消化及介入诊疗, 2013, 18(4): 205-207.
- [29] MEGA S, MIYAMOTO M, LI L, *et al.* Immunohistochemical analysis of nuclear Survivin expression in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Dis Esophagus*, 2006, 19(5): 355-359.
- [30] VALLBOHMER D, KUHN E, WARNECKE-EBERZ U, *et al.* Failure in downregulation of intratumoral Survivin expression following neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer[J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(6): 681-690.
- [31] HOFFMANN A C, VALLBOHMER D, GRIMMINGER P, *et al.* Pre-operative Survivin mRNA detection in peripheral blood is an independent predictor of outcome in esophageal carcinoma[J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(3): 341-347.

(本文编辑:李胜利)

(上接第 245 页)

- [18] ZHANG Z, ZHU Z, ZHANG B, *et al.* Frequent mutation of rs13281615 and its association with PVT1 expression and cell proliferation in breast cancer[J]. *J Genet Genomics*, 2014, 41(4): 187-195.
- [19] CATALANO V, LABIANCA R, BERETTA G D, *et al.* Gastric cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009, 71(2): 127-164.
- [20] ZHANG E B, KONG R, YIN D D, *et al.* Long noncoding RNA ANRIL indicates a poor prognosis of gastric cancer and promotes tumor growth by epigenetically silencing of miRNA-99a/miRNA-449a[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(8): 2276-2292.
- [21] DING J, LI D, GONG M, *et al.* Expression and clinical significance of the long non-coding RNA PVT1 in human gastric cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 1625-1630.
- [22] KONG R, ZHANG E B, YIN D D, *et al.* Long noncoding RNA PVT1 indicates a poor prognosis of gastric cancer and promotes cell proliferation through epigenetically regulating p15 and p16[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 82.
- [23] EL-SERAG H B, RUDOLPH K L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(7): 2557-2576.
- [24] DING C, YANG Z, LV Z, *et al.* Long non-coding RNA PVT1 is associated with tumor progression and predicts recurrence in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(2): 955-963.
- [25] WANG F, YUAN J H, WANG S B, *et al.* Oncofetal long noncoding RNA PVT1 promotes proliferation and stem cell-like property of hepatocellular carcinoma cells by stabilizing NOP2[J]. *Hepatology*, 2014, 60(4): 1278-1290.
- [26] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, *et al.* Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [27] JONES S, ZHANG X, PARSONS D W, *et al.* Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses[J]. *Science*, 2008, 321(5897): 1801-1806.
- [28] YOU L, CHANG D, DU H Z, *et al.* Genome-wide screen identifies PVT1 as a regulator of Gemcitabine sensitivity in human pancreatic cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 407(1): 1-6.
- [29] BAWA P, ZACKARIA S, VERMA M, *et al.* Integrative analysis of normal long intergenic non-coding RNAs in prostate cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0122143.
- [30] YANG Y R, ZANG S Z, ZHONG C L, *et al.* Increased expression of the lncRNA PVT1 promotes tumorigenesis in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(10): 6929-6935.
- [31] TAKAHASHI Y, SAWADA G, KURASHIGE J, *et al.* Amplification of PVT1 is involved in poor prognosis via apoptosis inhibition in colorectal cancers[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(1): 164-171.

(本文编辑:王 燕)