

## Survivin 与胃癌的中西医研究进展

李丹, 刘延庆\*

(扬州大学医学院, 江苏扬州 225000)

**[摘要]** 癌症是全世界最致命的疾病之一,胃癌则是当前恶性肿瘤中最常见的消化系统肿瘤之一,其发病率和死亡率居高不下。胃癌死亡患者多为进展期,失去根治性手术治疗机会,非手术治疗方法预后亦不佳。对胃癌进行基础性研究,有望发现治疗胃癌的有效方法,延长患者的生存时间。生存素(Survivin)是迄今为止发现的最强的凋亡抑制基因,属于凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP)家族的成员,在正常胃黏膜中 Survivin 表达呈缺失状态,胃癌细胞系呈过表达状态。Survivin 基因有着独特的分子结构及生物学功能,主要是通过抑制细胞凋亡,调控细胞周期和参与血管形成的中间过程发挥着重要的作用。大量的实验研究表明 Survivin 基因与胃癌之间存在关系,提示其可能作为一种新的胃癌诊断的潜在标志物,成为检测胃癌的指标,中药在诱导胃癌细胞凋亡过程中对该基因存在一定的调控作用,必将给肿瘤患者带来新的希望,为肿瘤的治疗开辟新的道路。通过阅读国内、外文献,回顾分析 Survivin 的生物学特性及其在胃癌基因治疗与临床应用中的研究现状。总结 Survivin 在胃癌发病机制中的作用及诊疗中的中西医研究进展。

**[关键词]** Survivin; 胃癌; 治疗; 中医药

**[中图分类号]** R22;R242;R273;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)19-0124-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20181923

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180712.1051.019.html>

**[网络出版时间]** 2018-07-16 10:41

## Chinese and Western Medicine for Survivin and Gastric Cancer

LI Dan, LIU Yan-qing\*

(Medical College Yangzhou University, Yangzhou 225000, China)

**[Abstract]** Cancer is one of the most deadly diseases in the world. Gastric cancer is one of the most commonly seen digestive system tumors at present. Both of its morbidity and mortality remain high. Most of the patients died of advanced gastric cancer, and lost the chance of radical surgical treatment, but the prognosis of non-operative treatment was poor. Basic research on gastric cancer is expected to find an effective method for the treatment of gastric cancer and prolong the survival time of patients. Survivin gene is the strongest-ever apoptosis suppressor gene. It belongs to the family of inhibitor of apoptosis protein (IAP). The expression of Survivin is absent in normal gastric mucosa, and the gastric cancer cell line is overexpressed. Survivin gene has a unique molecular structure and biological function, and plays an important role in inhibiting cell apoptosis, regulating cell cycle, and participating in the pilot process of angiopoiesis. A large number of studies have indicated the relationship between Survivin gene and gastric cancer, suggesting that it may be a new potential marker for diagnosis of gastric cancer, and a detection indicator for gastric cancer. Traditional Chinese medicine(TCM) has a certain regulatory effect on this gene during inducing apoptosis of gastric cancer cells, which is bound to bring new hope, and opened up a new path for the treatment of tumor. In this paper, the biological characteristics of Survivin and its current research progress in gene therapy and clinical application of gastric cancer were reviewed by

**[收稿日期]** 20171118(002)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81773944);江苏省自然科学基金项目(BK20141280)

**[第一作者]** 李丹,硕士,中西医执业医师,从事中西医结合临床肿瘤学研究,E-mail:lidanyu@163.com

**[通信作者]** \*刘延庆,教授,主任中医师,博士生导师,从事中西医结合临床肿瘤学研究,Email: liuyq@yzu.edu.cn

reference to literatures at home and abroad, in order to summarize the effect of Survivin in the pathogenesis of gastric cancer and the research progress of TCM and Western medicine in diagnosis and treatment.

**[Key words]** Survivin; gastric cancer; treatment; traditional Chinese medicine

癌症是全世界最致命的疾病之一<sup>[1]</sup>。属于一种多基因遗传病,多是由于癌基因的上调和(或)下调、肿瘤抑制基因以及凋亡途径失控而发生。而胃癌则是最常见的消化系统恶性肿瘤之一<sup>[2-3]</sup>,其发病率位于世界恶性肿瘤发病率的第5位,死亡率则位于第3位<sup>[4]</sup>。我国每年新发病例约40万例,占全世界总发病例数的42%,是当前危害国民身体健康的重大疾病<sup>[5-6]</sup>,且发病率和死亡率呈上升趋势。尽管经过综合性的治疗,其预后仍不理想。

胃癌的发生发展属于多基因参与、多步骤发展的复杂过程,不仅与细胞增殖或分化的异常程度相关,而且与细胞凋亡密切相关。生存素(Survivin)基因是近年来发现的凋亡抑制蛋白(IAP)家族<sup>[7]</sup>中抗凋亡作用最强的一个新成员,具有抑制细胞凋亡、维持细胞有丝分裂的功能,在正常终末分化组织中几乎不表达,但在肿瘤的发生发展过程中发挥着重要作用。因此深入研究 Survivin 基因及其在胃癌中的作用机制,可能成为检测胃癌的一个指标,可为胃癌的诊断、治疗和预后提供新的思路和方法<sup>[8]</sup>。

### 1 Survivin 的结构与功能

Survivin 利用效应细胞蛋白酶受体-1 (EPR-1) cDNA 在人类基因组库中筛选并克隆出来,定位于人染色体的 17q25,包含 4 个外显子和 3 个内含子,全长为 14.7 kb。蛋白由 142 个氨基酸组成,相对分子质量为 165 000<sup>[9-10]</sup>。Survivin 结构独特,仅由一个 C 端的  $\alpha$ -螺旋模体和一个半胱氨酸/(组氨酸)的杆状病毒凋亡抑制蛋白重复序列结构 (BIR) 组成<sup>[11]</sup>。BIR 结构域是 IAPs 家族的特征<sup>[12]</sup>,该结构域对二聚体的形成<sup>[13]</sup>与半胱天冬酶 (Caspase) 相互作用方面极其重要,发挥强大的抑制凋亡和调控细胞周期的作用<sup>[14-16]</sup>。Caspase 的激活是细胞凋亡过程的重要环节<sup>[17-18]</sup>,Survivin 可通过直接或间接的途径影响 Caspase 的激活,最终抑制细胞凋亡的发生<sup>[19]</sup>。在细胞的有丝分裂中,Survivin 可通过调控细胞周期促进肿瘤细胞的增殖分化<sup>[20-21]</sup>。此外,Survivin 也在肿瘤新生血管形成的环节中起重要作用<sup>[22]</sup>。随着对 Survivin 的深入研究,还发现了人体内几种具有不同抗凋亡特性的 Survivin 剪接变构体,可编码 5 种不同的蛋白质,包括 Survivin, Survivin2B, Survivin3B, Survivin2 $\alpha$ , Survivin $\Delta$ Ex3<sup>[23]</sup>,

共同参与抗凋亡和调控细胞周期的功能<sup>[24-26]</sup>。

### 2 Survivin 的组织定位与分布

Survivin 几乎表达于所有的人类恶性肿瘤,如食管癌、肺癌、大肠癌、肝癌、乳腺癌、宫颈癌、膀胱癌、黑色素瘤、白血病、淋巴瘤等<sup>[27-28]</sup>,提示其与细胞的增殖分化有关。临床研究表明 Survivin 表达增高见于恶性组织,且在正常组织中均不表达,因此 Survivin 的检测有望成为肿瘤筛查与诊断的标准之一<sup>[29]</sup>。

### 3 Survivin 致胃癌的作用机制

Survivin 被称为多功能蛋白,参与有丝分裂调控,抑制细胞凋亡和血管生成。

**3.1 Survivin 作为细胞周期调节剂** Survivin 能调控正常的细胞周期,在有丝分裂的 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期中低表达,而在 G<sub>2</sub>/M 期特异性高表达,故又被称为 G<sub>2</sub>/M 的调节基因。核定位的 Survivin 与 Aurora B kinase, INCENP 及 Borealin 共同形成染色体通道蛋白复合体 (CPC),在细胞进行有丝分裂时,能够促进姐妹染色单体分离,维持和促进细胞增殖,同时减少了细胞凋亡的发生<sup>[30]</sup>。冷松等<sup>[31]</sup>研究认为 shRNA-Survivin-1 可以沉默 Survivin 基因的表达,明显抑制胃癌 BGC-823 细胞的增殖,在一定程度上诱导其自发凋亡。Survivin 过表达则能活化周期蛋白依赖性激酶 4 (CDK4),细胞进入增殖周期,失去正常增殖周期中凋亡“开关”的限制而使增殖与凋亡平衡打破,细胞出现无限增殖,凋亡也逐渐减少,最后导致肿瘤的发生。

**3.2 Survivin 作为凋亡抑制剂** Survivin 是迄今为止人类发现的作用最强的凋亡抑制因子。Survivin 发挥中和作用在内源性途径,如 B 淋巴细胞瘤-2 (Bel-2), B 细胞淋巴瘤/白血病-x1 (Bel-x1), 髓细胞白血病因子-1 (Mcl-1), Bax, Caspase-9, 外源性途径如死亡因子 (Fas), 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL), Caspase-8, Caspase-3 凋亡途径和其他介质(包括 p53, 氨甲喋呤)和白细胞介素 (IL)-3。由于在 BIR 结构域的上游序列连接的缺乏, Survivin 无法直接与 Caspase 连接,因此, Survivin 需与 X 连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP) 形成复合物以增强稳定性<sup>[32]</sup>。抑制 XIAP 经泛素化降解,该复合物能增强 Survivin 的稳定性,激活核转录因子- $\kappa$ B

(NF- $\kappa$ B)信号通路,从而抑制 Caspase-3 和 Caspase-9 的活性,抑制细胞的内源性凋亡途径而加速肿瘤的进展。近来又有研究认为, Survivin 可与线粒体中的促凋亡因子 Smac (second mitochondria-derived activator of Caspases) 发生相互作用,间接抑制 Caspase-9 的活性,最终抑制细胞的凋亡。

另外 Survivin 也可通过 p21 基因间接抑制 Caspase,其主要机制为 Survivin 能够与细胞周期调控因子 CDK4 形成复合体,使 p21 从 CDK4 的复合体中分离,释放出的 p21 通过与线粒体 Caspase-3 相结合以抑制 Survivin 的活性,最终阻止细胞凋亡<sup>[33-34]</sup>。此外选择性抑制糖酵解酶,减少 ATP 的产生,诱导线粒体介导的细胞凋亡,下调 Survivin 的表达,也可抑制肿瘤的生长<sup>[35]</sup>。所以 Survivin 在胃癌中过表达,抑止凋亡和促进有丝分裂,有利于癌细胞的生存和生长。

**3.3 参与血管生成** Survivin 在血管形成过程中也起到了关键性的作用,能够维持血管内皮细胞的增殖功能。众所周知,新生血管生成的关键是血管内皮细胞的分裂增殖,主要受血管内皮生长因子(VEGF),碱性成纤维细胞生长因子(bFGF),血管形成素-1(Ang-1)等血管形成因子的共同影响。Tsumumi 等<sup>[36]</sup>认为 VEGF 表达的测定是预测淋巴结转移和 pT2 胃癌患者预后的重要。SUN 等<sup>[37]</sup>的研究表明,VEGF 和 Survivin 密不可分,VEGF 的抗凋亡活性主要由 Survivin 基因所介导,而 Survivin 基因发挥抗凋亡活性又必须有 VEGF 的参与,与胃癌的发生发展密切相关,因此抗血管生成治疗可能延长胃癌患者的生存时间<sup>[38]</sup>。

以上实验结果表明 Survivin 是促使有丝分裂和细胞周期顺利进行的重要影响因素,它的异常表达将导致有丝分裂和细胞周期的停滞,最终进入凋亡程序。因此 Survivin 是将有丝分裂、细胞周期和细胞凋亡紧密联系起来的关键分子。

#### 4 Survivin 与胃癌的治疗

由于癌症的传统疗法存在细胞毒性,缺乏选择性和抗化疗药物,故需要一种有效的治疗方法治疗癌症,基因疗法有助于治疗疾病原因。靶向 Survivin 的治疗,由于没有一种细胞表面蛋白,没有内在酶活动以及一些潜在的毒性,因此治疗策略以 Survivin 表达和(或)功能为基础,抑制 Survivin 的启动子如 YM155,蛋白翻译和干扰 Survivin 功能。

目前 Survivin 已经成为肿瘤靶向治疗的研究热点,并且许多的研究已先后进入临床试验的阶段。

其中 YM155 是特异性抑制 Survivin 启动子的小分子抑制剂。在 CHENG 等<sup>[39]</sup>的研究认为 YM155 治疗后可明显降低 Survivin 的表达,而不影响 XIAP 的表达,增加细胞凋亡相关蛋白 Caspase-3, 7, 8, 9。YM155 输注  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  时,7 d 后明显抑制裸鼠胃癌移植瘤的生长,心、肝、肺、肾等器官无明显病理改变。RNA 干扰是一种特异性高且具有高效、低毒等特点的现代技术,小干扰 RNA (siRNA) 利用了 RNA 干扰技术降解信使 RNA (mRNA) 从而使靶基因沉默。WEN 等<sup>[40]</sup>将目的基因片段克隆入 psilencer3.1-hl 新载体。重组真核表达载体构建成功,实时荧光聚合酶链式反应(PCR)和蛋白免疫印迹法(Western blot)结果显示 psilencer3.1-svv 载体能有效抑制 Survivin mRNA 和蛋白的表达数据。与空白组相比,MGC-803 细胞凋亡指数显著增加;siRNA 引起的细胞积累在 G<sub>2</sub>/M 期和 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期降低转染后细胞数量。因此,靶向 Survivin 基因的 siRNA 可通过抑制胃癌细胞的增殖并诱导细胞凋亡来发挥作用,说明应用 Survivin siRNA 可能成为胃癌基因治疗的新途径。FANG 等<sup>[41]</sup>认为 MGC-803 细胞 Survivin mRNA 表达水平在 siRNA 转染后明显下降,引起细胞周期阻滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期。siRNA 沉默 Survivin 引起 MGC-803 细胞的生长抑制和增强 MGC-803 细胞对塞来昔布的体外敏感性。YANG 等<sup>[42]</sup>的研究认为微小 RNA (miRNA, miR)-335 和 miR-34a 是两个 miR,可通过调节 Survivin 的表达而抑制胃癌细胞增殖和侵袭和促进细胞凋亡。CHEN 等<sup>[43]</sup>研究发现过表达或低 Rbx1 与胃癌患者的长期生存相关。总之,上调 miR-194 的表达能明显抑制胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭。事实上,这些结果表明合用 Survivin 抑制剂及 RNA 干扰技术可以有效和作为一种有效的多靶点基因治疗胃癌。

此外,中医药对 Survivin 的研究也较多。梁国英<sup>[44]</sup>研究欣胃颗粒干预胃癌前病变的机制,16 周后光镜下观察大鼠胃黏膜病理变化,用 PCR 检测 Survivin mRNA 的表达,发现模型组 Survivin 的表达水平与空白组比出现明显增高,说明欣胃颗粒能抑制 Survivin 表达,其中欣胃颗粒中剂量组最为显著,作用明显优于其他各组,欣胃颗粒高、低剂量组疗效均优于维霉素组,各组间差异有统计学意义。相关研究认为柚皮素可通过增加胃癌 SGC7901 细胞的促凋亡因子 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)和 cleaved-Caspase-3 的 mRNA 和蛋白表达,减少抑制凋亡因子 Bcl-2 和 Survivin 的 mRNA 和蛋白表达而起促进作用。

SGC7901 细胞的凋亡作用<sup>[45]</sup>。有研究观察中药三物白散对含 Survivin 基因沉默的慢病毒颗粒 (Survivin-RNAi-LV) 转染 SGC-7901 细胞的影响发现,含 Survivin 基因沉默的重组慢病毒颗粒转染 SGC-7901 细胞,能够抑制 SGC-7901 细胞 Survivin 的

表达,三物白散对 Survivin 基因沉默转染后胃癌细胞的杀伤力较未转染细胞有明显的提高<sup>[46]</sup>。但目前对于中药各成分抑制胃癌细胞中 Survivin 表达水平的研究现状不一,内容也较为复杂,为了让读者更加一目了然,以表格形式加以总结,见表 1。

表 1 不同中药各成分抑制胃癌中 Survivin 表达的作用机制

Table 1 Mechanisms of different Chinese herbal medicines in inhibiting expression of Survivin in gastric cancer

名称	细胞系	作用机制	文献
欣胃颗粒	-	欣胃颗粒可改善胃癌前病变大鼠胃黏膜的病理状况,下调信号传导及转录激活因子(STAT)3, Survivin mRNA 及 EGFR 表达水平,上调 PTEN 基因水平,欣胃颗粒及其立法(益气养阴活血解毒法)可有效干预胃癌前病变	[44]
三物白散	SGC-7901 细胞	含 Survivin 基因沉默的重组慢病毒颗粒转染 SGC-7901 细胞,能够抑制 SGC-7901 细胞 Survivin 的表达,三物白散对 Survivin 基因沉默转染后胃癌细胞的杀伤力较未转染细胞有明显的提高	[45]
化痰消癥方	-	化痰消癥方可逆转胃癌前病变,其疗效优于单纯叶酸片治疗组,作用机制与抑制细胞凋亡抑制蛋白 Survivin 和 Livin 表达密切相关	[46]
益气活血清热方	-	经中药干预治疗后,治疗组患者的 p16, Fas 蛋白表达上调, Survivin 蛋白表达下调, p16, Fas, Survivin 蛋白表达在治疗前后具有显著性的差异	[47]
党参、黄芪为基础不同组方	-	益气健脾、益气健脾燥湿及益气健脾化痰的中医治法,可有效改善胃癌前病变大鼠胃黏膜的病理状况,下调 CDX2 和 Survivin 表达,上调 PTEN 的基因水平,以益气健脾化痰组疗效最为显著	[48]
胃铋镁	SGC-7901 细胞	胃铋镁中药总组分、弗朗鼠李皮组、茴香组和石菖蒲组对胃癌细胞的生长抑制作用强于对照组和三联药(胃炎胃溃疡类药物联合用药)组,并能抑制 STAT3 的磷酸化,下调 STAT3 信号通路中靶基因 Bcl-2, cyclin D <sub>1</sub> 和 Survivin 的表达	[49]
蛇六谷石油醚萃取物	SGC-7901 细胞	该提取物可诱导 SGC-7901 细胞凋亡,明显下调 Survivin 和 Bcl-2 蛋白的表达,上调 Bax 蛋白和 cleaved Caspase-9 蛋白酶的表达	[50]
半枝莲黄酮化合物	-	半枝莲黄酮化合物具有抑制肿瘤细胞中 Survivin 蛋白表达,促进 PTEN 蛋白表达的作用,其作用机制可能是通过下调 Survivin, 上调 PTEN, 抑制 Survivin 对 VEGF 的正调控,增强 PTEN 对 VEGF 的负调控,达到下调 VEGF 的表达,从而诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞迁移和阻断肿瘤血管生成	[51]
蟾蜍灵	MGC803 细胞	蟾蜍灵在诱导 MGC803 细胞凋亡过程中,降低线粒体跨膜电位,上调 Bax 蛋白表达,下调 Bcl-2 蛋白表达,活化 Caspase-3,同时上调 Survivin 蛋白表达	[52]
淫羊藿苷	SGC-7901 细胞	淫羊藿苷能够明显抑制 SGC-7901 细胞的增殖,且呈时间和剂量依赖性,能够明显诱导 SGC-7901 细胞的凋亡。经 Western blot 及 PCR 实验结果发现淫羊藿苷和钙感受激动剂对 SGC-7901 细胞的抑制增殖并诱导凋亡的作用与其上调 Runx3 的表达并下调 Survivin 的表达有关	[53]
$\beta$ 榄香烯	-	$\beta$ 榄香烯能下调 Survivin mRNA 和蛋白水平,增强 Caspase 酶活性,并诱导胃癌 SGC-7901 细胞凋亡,效果呈浓度和作用时间依赖性	[54]
柚皮素	SGC-7901 细胞	柚皮素通过增加 SGC7901 细胞的促凋亡因子 Bax 和 cleaved-Caspase-3 的 mRNA 和蛋白表达,减少抑制凋亡因子 Bcl-2 和 Survivin 的 mRNA 和蛋白表达而起到促进 SGC7901 细胞的凋亡作用	[55-56]
魔芋块茎提取物	SGC-7901 细胞和 AGS 细胞	Tuake 能增加细胞凋亡和诱导细胞周期阻滞。对于相关蛋白的细胞凋亡,明显降低 Survivin 和 Bcl-2 的表达,增加 Bax 和 Caspase-9 蛋白表达	[57]
隐丹参酮	SGC-7901 细胞, HGC-27 细胞, MKN45 细胞	隐丹参酮和阿霉素联用促进细胞凋亡, Caspases-3, 7, 9 和 PARP 蛋白表达量增加, Bcl-xl, Mcl-1, Survivin 和 XIAP 蛋白表达减少	[58]
木犀草素	SGC7901 细胞	木犀草素处理后,明显抑制 STAT3, 磷酸化 STAT3, Mcl-1, Survivin, Bcl-xl 的表达	[59]

续表 1

名称	细胞系	作用机制	文献
银莲花素 A	BGC-823 细胞, SGC-7901 细胞, MKN-28 细胞	PCR 和 Western blot 分析发现银莲花素 A 增加 Bax 表达,降低 Bcl-2, Bcl-xL 和 Survivin 的表达,此外还可激活 Caspase-3, Caspase-8, Caspase-9 和 PARP 的蛋白表达	[60]
棘豆草提取物 (TFC)	MGC-803 细胞	TFC 处理后, MGC-803 细胞皱缩和凋亡小体形成,典型的细胞凋亡特征。此外, TFC 增加 Caspase-3 活性但降低 Survivin mRNA 的表达。说明 TFC 可诱导 MGC-803 细胞凋亡 Survivin mRNA 表达下调	[61]

### 5 结语与展望

Survivin 自 1997 年被发现以来,为基础研究和翻译研究提供了独特的机会。目前 Survivin 抑制剂已进入临床试验,然而这些试验的结果仍在等待之中。随着对 Survivin 基因与胃癌相关性研究的不断深入,进一步研究 Survivin 基因的新靶点并了解其生物学的功能,将提高我们对该基因在肿瘤发生中的作用的认知, Survivin 基因在胃癌中的作用日渐明确,将为胃癌的诊断与预后判断提供新的方法。以 Survivin 为靶点的胃癌治疗有助于将癌症的治疗引向一个新的方向,科研技术和诊疗水平的发展将为 Survivin 成为胃癌治疗中一个新靶点的提供可能性。中药在我国有着数千年的历史,各种中医药典籍十分丰富,中药具有作用时间久、多靶点、多途径且毒副作用低等优点,对于提高肿瘤患者的治疗成功率、改善肿瘤患者的生存质量以及延长生命方面具有显著效果,因此国内外对中药的抗肿瘤作用研究越来越多。多种中药对胃癌中 Survivin 的作用效果明显,可明显改变 Survivin 的表达。可影响细胞的周期,出现周期阻滞,引起周期相关蛋白表达量的改变。其次还可引起明显的细胞凋亡现象,PCR 和 Western blot 分析结果发现中药单体或提取物可改变凋亡相关蛋白的表达,如 Bax, Bcl-2, Bcl-xl 的表达,还可影响 STAT3, PTEN 等信号通路。此外,还可抑制 VEGF 的表达从而延长胃癌患者的生存时间。中药能够诱导细胞凋亡的作用已被西方药学界所认可,当前中医药界对于 Survivin 抗凋亡的认识还远远不够,特别是与胃癌的相关性未进行深入的研究,因此应当引起中医界学者的重视。相信通过结合数千年的中医药理论和现代医药学理论, Survivin 对胃癌的靶向治疗, RNA 干扰, 小分子抑制剂和中药有效成分能够早日应用至临床。

#### [参考文献]

[1] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):

87-108.

[2] LIU X, Meltzer S J. Gastric cancer in the era of precision medicine[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2017, 3(3): 348-358.

[3] QU Y, DANG S, HOU P. Gene methylation in gastric cancer[J]. Clin Chim Acta, 2013, 424: 53-65.

[4] MAO Z, ZHOU J, LUAN J, et al. Tamoxifen reduces P-gp-mediated multidrug resistance via inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway in ER-negative human gastric cancer cells[J]. Biomed Pharmacother, 2014, 68(2): 179-183.

[5] 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(4): 408-415.

[6] 郑朝旭, 郑荣寿, 张思维, 等. 中国 2010 年胃癌发病与死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2014, 23(10): 795-800.

[7] Baratchi S, Kanwar R K, Kanwar J R. Survivin: a target from brain cancer to neurodegenerative disease[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2010, 45(6): 535-554.

[8] DANG S C, FENG S, WANG P J, et al. Overexpression of Survivin mutant Thr34Ala induces apoptosis and inhibits gastric cancer growth [J]. Neoplasma, 2015, 62(1): 81-87.

[9] Peery R C, LIU J Y, ZHANG J T. Targeting Survivin for therapeutic discovery: past, present, and future promises[J]. Drug Discov Today, 2017, doi: 10.1016/j.drudis.2017.05.009.

[10] Cheung C H, HUANG C C, Tsai F Y, et al. Survivin-biology and potential as a therapeutic target in oncology [J]. Onco Targets Ther, 2013, 6: 1453-1462.

[11] 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.

[12] SUN C, Nettesheim D, LIU Z, et al. Solution structure of human Survivin and its binding interface with Smac/Diablo[J]. Biochemistry, 2005, 44(1): 11-17.

[13] Verdecia M A, HUANG H, Dutil E, et al. Structure of the human anti-apoptotic protein Survivin reveals a dimeric arrangement[J]. Nat Struct Biol, 2000, 7(7):

- 602-608.
- [14] Martinez-Ruiz G, Maldonado V, Ceballos-Cancino G, et al. Role of Smac/DIABLO in cancer progression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2008, 27: 48.
- [15] Rathore R, McCallum J E, Varghese E, et al. Overcoming chemotherapy drug resistance by targeting inhibitors of apoptosis proteins (IAPs)[J]. *Apoptosis*, 2017, 22(7): 898-919.
- [16] Zangemeister-Wittke U, Simon H U. An IAP in action: the multiple roles of Survivin in differentiation, immunity and malignancy [J]. *Cell Cycle*, 2004, 3(9): 1121-1123.
- [17] Smolewski P, Robak T. Inhibitors of apoptosis proteins (IAPs) as potential molecular targets for therapy of hematological malignancies[J]. *Curr Mol Med*, 2011, 11(8): 633-649.
- [18] Saleem M, Qadir M I, Perveen N, et al. Inhibitors of apoptotic proteins: new targets for anticancer therapy [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2013, 82(3): 243-251.
- [19] Suzuki A, Ito T, Kawano H, et al. Survivin initiates proCaspase 3/p21 complex formation as a result of interaction with CDK4 to resist Fas-mediated cell death [J]. *Oncogene*, 2000, 19(10): 1346-1353.
- [20] Chettiar S N, Cooley J V, Park I H, et al. Design, synthesis and biological studies of Survivin dimerization modulators that prolong mitotic cycle[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(19): 5429-5433.
- [21] Wolanin K, Piwocka K. Role of Survivin in mitosis[J]. *Postepy Biochem*, 2007, 53(1): 10-18.
- [22] 杨景, 柳凤轩, 阎晓初, 等. Survivin 在结直肠癌组织中表达的临床意义及其与细胞凋亡、血管生成的关系[J]. *癌症*, 2005, 24(1): 116-120.
- [23] Caldas H, Honsey L E, Caldas H, et al. Survivin 2alpha: a novel Survivin splice variant expressed in human malignancies [J]. *Mol Cancer*, 2005, 4(1): 11.
- [24] Knauer S K, Bier C, Schlag P, et al. The Survivin isoform Survivin-3B is cytoprotective and can function as a chromosomal passenger complex protein [J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(12): 1502-1509.
- [25] Caldas H, Honsey L E, Altura R A. Survivin 2alpha: a novel Survivin splice variant expressed in human malignancies[J]. *Mol Cancer*, 2005, 4(1): 11.
- [26] Mahotka C, Wenzel M, Springer E, et al. Survivin-deltaEx3 and Survivin-2B: two novel splice variants of the apoptosis inhibitor Survivin with different antiapoptotic properties [J]. *Cancer Res*, 2000, 59(24): 6097-6102.
- [27] O'Driscoll L, Linehan R, Clynes M. Survivin: role in normal cells and in pathological conditions [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2003, 3(2): 131-152.
- [28] Johnson M E, Howerth E W. Survivin: a bifunctional inhibitor of apoptosis protein[J]. *Vet Pathol*, 2004, 41(6): 599-607.
- [29] Unruhe B, Schröder E, Wunsch D, et al. An old flame never dies: survivin in cancer and cellular senescence [J]. *Gerontology*, 2016, 62(2): 173-181.
- [30] Chettiar S N, Cooley J V, Park I H, et al. Design, synthesis and biological studies of Survivin dimerization modulators that prolong mitotic cycle[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(19): 5429-5433.
- [31] 冷松, 刘颖, 孙广慧, 等. 靶向 Survivin 的 siRNA 对胃癌 BGC-823 细胞增殖的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2010, 22(6): 523-526, 530.
- [32] Dohi T, Okada K, XIA F, et al. An IAP-IAP complex inhibits apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(33): 34087-34090.
- [33] SONG Z, YAO X, WU M. Direct interaction between Survivin and Smac/DIABLO is essential for the anti-apoptotic activity of Survivin during taxol-induced apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(25): 23130-23140.
- [34] Armstrong M J, Stang M T, LIU Y, et al. Interferon regulatory factor 1 (IRF-1) induces p21 (WAF1/CIP1) dependent cell cycle arrest and p21 (WAF1/CIP1) independent modulation of Survivin in cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2012, 319(1): 56-65.
- [35] WANG T A, ZHANG X D, GUO X Y, et al. 3-bromopyruvate and sodium citrate target glycolysis, suppress Survivin, and induce mitochondrial-mediated apoptosis in gastric cancer cells and inhibit gastric orthotopic transplantation tumor growth[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3): 1287-1296.
- [36] Tsutsumi S, Kuwano H, Shimura T, et al. Vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) expression in pT2 gastric cancer [J]. *Hepatogastroenterology*, 2005, 52(62): 629-632.
- [37] SUN Y S, YE Z Y, ZHAO Z S, et al. Expression of vascular endothelial growth factor C and Survivin in gastric carcinoma and their clinical implications [J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2006, 9(3): 264-267.
- [38] Kakeji Y, Maehara Y, Sumiyoshi Y, et al. Angiogenesis as a target for gastric cancer[J]. *Surgery*, 2002, 131(1): 48-54.
- [39] CHENG X J, LIN J C, DING Y F, et al. Survivin inhibitor YM155 suppresses gastric cancer xenograft

- growth in mice without affecting normal tissues [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(6): 7096-7109.
- [40] WEN Y Z, ZHAO N J, ZHI M Y, et al. Survivin siRNA inhibits gastric cancer in nude mice [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2012, 62(2): 337-341.
- [41] FANG L, WU H B, CHEN X G. Survivin gene silencing inhibits the proliferation of human gastric cancer MGC-803 cells and enhances their sensitivity to celecoxib [J]. *J Southern Med Univ*, 2011, 31(11): 1944-1948.
- [42] YANG B, HUANG J, LIU H, et al. miR-335 directly, while miR-34a indirectly modulate Survivin expression and regulate growth, apoptosis, and invasion of gastric cancer cells [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2): 1771-1779.
- [43] CHEN X, WANG Y, ZANG W, et al. miR-194 targets RBX1 gene to modulate proliferation and migration of gastric cancer cells [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(4): 2393-2401.
- [44] 梁国英. 欣胃颗粒对胃癌前病变大鼠 STAT3、Survivin、EGFR、PTEN 影响的研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.
- [45] 王焱霏, 朱莹. 三物白散对 Survivin-RNA 基因沉默转染胃癌 SGC-7901 细胞的影响 [J]. *中国中医急症*, 2015, 24(10): 1758-1760, 1782.
- [46] 冷秀梅, 刘皓, 冯小可, 等. 基于 Survivin、Livin 凋亡抑制蛋白探讨化痰消瘀方逆转胃癌前病变的作用机制 [J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(33): 5047-5055.
- [47] 王立群. 益气活血清热法对萎缩性胃炎癌前病变及 MC 细胞增殖与凋亡的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.
- [48] 李小军. 中医不同治法对胃癌癌前病变模型大鼠胃粘膜相关基因 CDX2、Survivin 及 PTEN 表达的影响 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2016.
- [49] 乔巍, 邸军, 汪小尧, 等. 胃铋镁中药组分对胃癌细胞周期的调节和裸鼠体内肿瘤抑制的实验研究 [J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(6): 25-29.
- [50] 潘磊, 方美灵, 陈培丰. 中药蛇六谷石油醚萃取物诱导人胃癌 SGC-7901 细胞凋亡的实验研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(6): 1259-1261.
- [51] 王笑娜. 半枝莲黄酮化合物调控胃癌细胞 Survivin、PTEN 蛋白表达的实验研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2010.
- [52] 李丹. PI3K/Akt 通路及泛素连接酶 Cbl-b 调控蟾蜍灵诱导胃癌细胞凋亡机制的研究 [D]. 辽宁: 中国医科大学, 2008.
- [53] 李姝. 淫羊藿苷对胃癌 SGC-7901 细胞内 CaSR 及 Survivin、Runx3 基因表达的影响 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2016.
- [55] 关文明, 范钰, 郭学良, 等.  $\beta$  榄香烯对人胃癌 SGC-7901 细胞凋亡及 Survivin 表达和 Caspase 酶活性的影响 [J]. *复旦学报: 医学版*, 2003, 30(5): 434-438.
- [56] 暴雷. 柚皮素对人胃癌 SGC7901 细胞的影响及其相关机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016: 55-61.
- [57] CHEN X, YUAN L Q, LI L J, et al. Suppression of gastric cancer by extract from the tuber of *amorphophallus konjac* via induction of apoptosis and autophagy [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(2): 1051-1058.
- [58] WANG J, ZHANG G, DAI C, et al. Cryptotanshinone potentiates the antitumor effects of doxorubicin on gastric cancer cells via inhibition of STAT3 activity [J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(1): 220-230.
- [59] SONG S, SU Z, XU H, et al. Luteolin selectively kills STAT3 highly activated gastric cancer cells through enhancing the binding of STAT3 to SHP-1 [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(2): e2612.
- [60] XUE G, ZOU X, ZHOU J Y, et al. Raddeanin A induces human gastric cancer cells apoptosis and inhibits their invasion *in vitro* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 439(2): 196-202.
- [61] LOU C, YANG G, CAI H, et al. 2', 4'-Dihydroxychalcone-induced apoptosis of human gastric cancer MGC-803 cells via down-regulation of Survivin Mrna [J]. *Toxicol In Vitro*, 2010, 24(5): 1333-1337.

[责任编辑 张丰丰]