

凋亡抑制因子Survivin和Livin在胃癌中的表达及意义

程平, 秦蓉, 张红, 吴继锋, 王道斌

■背景资料

Survivin和Livin是IAP家族中的两名新成员, 在肿瘤组织异常高表达并与肿瘤的浸润、转移甚至预后密切相关。但二者在胃癌中的亚细胞表达与其病理病因和预后关系的相关报道尚未见。

程平, 秦蓉, 张红, 吴继锋, 安徽医科大学基础医学院病理学教研室 安徽省合肥市 230032

王道斌, 安徽医科大学第一附属医院中心实验室 安徽省合肥市 230022

程平, 2005年安徽医科大学本科, 现硕士在读, 主要从事消化系统疾病的病理研究。

安徽省教育厅自然科学基金资助项目, No. JK341B

作者贡献分布: 秦蓉与程平对此文所作贡献两均等; 此课题由秦蓉, 张红, 吴继锋及程平设计; 研究过程由程平, 张红, 王道斌操作完成; 数据分析由程平, 秦蓉完成; 本论文写作由秦蓉, 程平完成。

通讯作者: 秦蓉, 230032, 安徽医科大学基础医学院病理学教研室, rongqincn@yahoo.com.cn

电话: 0551-5161130 传真: 0551-5211189

收稿日期: 2007-11-19 修回日期: 2008-01-25

Expression of Survivin and Livin in gastric cancer and its clinical significance

Ping Cheng, Rong Qin, Hong Zhang, Ji-Feng Wu, Dao-Bing Wang

Ping Cheng, Rong Qin, Hong Zhang, Ji-Feng Wu, Department of Pathology, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China

Dao-Bing Wang, Central Laboratory, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of the Department of Education of Anhui Province, No. JK341B

Correspondence to: Dr. Rong Qin, Department of Pathology, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China. rongqincn@yahoo.com.cn

Received: 2007-11-19 Revised: 2008-01-25

Abstract

AIM: To investigate the expression of Survivin and Livin of apoptosis inhibitors in gastric cancer cells.

METHODS: Immunohistochemical staining (S-P method) for Survivin and Livin was performed in 70 gastric cancer tissue samples and 48 adjacent tissue samples and BGC-823 cell, and its relationship with clinical pathological features and prognosis was analyzed.

RESULTS: Survivin and Livin were detected both in cytoplasm and in nuclei of gastric cancer cells. The expression of Survivin and Livin was higher in gastric cancer tissue samples than in adjacent tissue samples (32.86% vs 2.08%,

44.29% vs 4.17%, $P < 0.01$). Their expression in cytoplasm was significantly related with the differentiation degree ($P = 0.007$, $P = 0.018$) and histological type ($P = 0.005$, $P = 0.049$) of gastric cancer. The expression of Survivin in cytoplasm was significantly related with distant metastasis of gastric cancer. The expression of Survivin in nuclei was correlated with the growth pattern and distant metastasis of gastric cancer. The 5 years survival rate of gastric cancer patients having a high Survivin expression was lower than that of those having a low Survivin expression (40% vs 66%, $P = 0.04$).

CONCLUSION: Survivin and Livin are over-expressed in gastric cancer cells. A high Survivin expression in nuclei can serve as an important parameter of prognosis of gastric carcinoma patients.

Key Words: Gastric neoplasma; Survivin; Livin; BGC-823 cell; Immunohistochemistry

Cheng P, Qin R, Zhang H, Wu JF, Wang DB. Expression of Survivin and Livin in gastric cancer and its clinical significance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(8): 850-855

摘要

目的: 探讨凋亡抑制因子Survivin和Livin在胃癌中的表达和临床病理因素及预后的关系。

方法: 采用免疫组化SP法检测胃癌组织70例、癌旁组织48例及人胃癌细胞株BGC-823中Survivin及Livin的表达, 分析Survivin和Livin的表达与临床病理因素及预后之间的关系。

结果: Survivin和Livin在胃癌组织的高表达率显著高于癌旁组织(32.86% vs 2.08%, 44.29% vs 4.17%, $P < 0.01$); 胞质Survivin和Livin高表达与胃癌的分化程度($P = 0.007$, $P = 0.018$)及组织学类型有关($P = 0.005$, $P = 0.049$), 胞质Survivin还与胃癌转移有关; 胞核Survivin高表达与胃癌的生长方式及远处转移有关, 其5年生存率明显低于Survivin核阴性和低表达组(40% vs 66%, $P = 0.04$)。

■同行评议者

熊斌, 教授, 武汉大学中南医院肿瘤科

结论: Survivin、Livin可作为判断胃癌恶性程度和预后的标志。

关键词: 胃肿瘤; Survivin; Livin; BGC-823细胞; 免疫组织化学

程平, 秦蓉, 张红, 吴继锋, 王道斌. 凋亡抑制因子Survivin和Livin在胃癌中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2008; 16(8): 850-855

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/850.asp>

0 引言

凋亡是一种程序性细胞死亡, 广泛参与细胞的各种生理、病理过程, 不仅对细胞发生、分化和维持机体稳态都有很重要的作用, 而且还可以通过清除变异的细胞和改变基因表达阻止细胞发生转化。因此, 如果凋亡被抑制, 基因发生突变的细胞就会得以继续生存, 从而通过突变导致肿瘤的发生和发展。IAPs(inhibitors of apoptosis proteins)是一组以抑制caspase为主要作用机制的凋亡调控因子。其中Survivin和Livin是IAPs家族中最具有表达特异性的两种凋亡抑制蛋白, 在人类多种肿瘤组织中异常表达^[1]。Lopes *et al*研究表明Survivin、Livin在肿瘤组织中高表达与肿瘤的发生发展、转移甚至预后相关^[2-5]。Ponnelle *et al*认为Survivin和Livin的生物学功能与其亚细胞定位密切相关, 但在胃癌中的亚细胞表达情况与其生物学功能的关系尚未见相关报道^[6-8]。本研究旨在观察凋亡抑制蛋白Survivin及Livin在胃癌组织中的表达和亚细胞定位与病理病因及预后的关系并探讨其在人胃癌细胞株BGC-823中的表达情况。

1 材料和方法

1.1 材料 收集安徽医科大学第一附属医院病理科2000-01/2006-12间胃癌手术切除标本70例, 术前均无放化疗。男性52例, 女性18例; 年龄35-87(中位年龄61)岁; 70例均有完整随访资料, 随访时间1-82 mo, 中位随访时间16 mo。按WHO胃癌组织学分类及分级标准归类(表1)。以48例癌旁胃黏膜组织为对照。人胃癌细胞株BGC-823(蚌埠医学院病理教研室于东红教授惠赠, 源自中国科学院上海细胞生物研究所)培养于含100 mL/L胎牛血清的DMEM培养液中, 置37℃、50 mL/L CO₂的培养箱, 取对数生长期细胞用于实验。兔抗人Survivin多克隆抗体购于Labvision生物公司(Rb-6), 兔抗人Livin多克隆抗体购于武汉博士德

生物公司(BA1743); 免疫组化SP试剂盒均购自福州迈欣生物技术公司, DAB显色试剂盒购于北京金桥生物技术公司, DMEM购自Gibco公司。

1.2 方法 免疫组化染色: 所有组织标本经40 g/L甲醛固定, 常规石蜡包埋, 4 μm厚切片, 0.01 mol/L柠檬酸盐缓冲液抗原修复, SP免疫组化染色。所用抗Survivin抗体浓度为1:100, 抗Livin抗体浓度为1:50。染色步骤按说明书进行, DAB显色, 苏木素复染, 透明封固。以已知的阳性切片作阳性对照(阳性对照: Survivin以人胃腺癌上皮, Livin以人乳腺癌上皮), 以PBS代替一抗作阴性对照。取对数生长期的BGC-823细胞接种于6孔板中(含多聚赖氨酸处理过的盖玻片), 置37℃、50 mL/L CO₂的培养箱中培养过夜, 950 mL/L乙醇固定30 min, SP免疫组化染色, 方法同上。Survivin及Livin阳性结果判定标准^[9]: 以胞核和(或)胞质出现黄色或黄棕色染色为阳性细胞。随机观察10个高倍镜(400×)视野, 阳性表达细胞数<5%为0分, 5%-24%为1分, 25%-49%为2分, >50%为3分, 0分为表达阴性, 1分为表达弱阳性, 2-3分为表达强阳性。

统计学处理 应用SPSS10.0软件进行统计学分析。根据资料性质使用 χ^2 检验、Spearman检验、Wilcoxon秩和检验和Kruskal-Wallis法。采用Kaplan-Meier法分析生存率并经Log rank检验。

2 结果

2.1 免疫组化染色结果 Survivin、Livin阳性染色主要位于胃癌细胞的胞质和(或)细胞核。Survivin高表达率为32.86%(23/70), 胞质、胞核Survivin高表达率均为28.57%(20/70), 癌旁组织Survivin高表达率为2.08%(1/48)。Livin高表达率为44.29%(31/70), 胞质、胞核Livin高表达率分别为42.86%(30/70), 40%(28/70), 癌旁Livin高表达率为4.17%(2/48)。胃癌组织Survivin及Livin高表达率显著高于癌旁组织($P<0.01$, 图1)。

2.2 胃癌不同分化程度及不同组织学类型中Survivin和Livin的表达 胞质Survivin, Livin表达在高、中、低分化腺癌间差异有显著性($P<0.05$); 胞质Survivin表达在乳头状腺癌与差分化腺癌之间差异有显著性($P<0.01$)。胞质Livin表达在差分化腺癌及黏液腺癌与乳头状腺癌之间差异有显著性($P<0.05$, 表1); 胞核Survivin、Livin表达与胃癌的分化程度及组织学类型均无明显相关性。

2.3 Survivin、Livin的表达与胃癌临床病理因素间的关系 浸润型胃癌胞核Survivin阳性

■创新盘点

本文首次在胃癌组织和细胞中系统研究并阐述了Survivin和Livin的亚细胞表达与临床病理病因和预后的关系及意义。

■应用要点

本研究有助于肿瘤发病机制的阐明,并为肿瘤的诊治提供更充分的理论依据。

表 1 胃癌不同分化程度及不同组织学类型中细胞质Survivin和Livin的表达

分组	n	Survivin				P值	Livin				P值
		-	+	++	高表达率(%)		-	+	++	高表达率(%)	
胃癌											
Ⅰ级	17	1	9	7	41.18	0.007	4	2	11	64.71	0.018
Ⅱ级	15	4	5	6	40		1	7	7	46.67	
Ⅲ级	38	15	16	7	18.42		15	11	12	31.58	
组织学类型											
乳头状腺癌	13	1	5	7	53.85 ^a	0.005	2	2	9	69.23 ^a	0.049
管状腺癌	19	4	9	6	31.58		3	7	9	47.37	
差分化腺癌	34	13	16	5	14.71		12	10	12	35.29 ^c	0.013
黏液细胞癌/ 黏液腺癌	4	2	0	2	50		3	1	0	0	

^a $P < 0.05$ vs 差分化癌; ^c $P < 0.05$ vs 黏液癌。

表达率为58.33%(7/12), 溃疡型胃癌阳性表达率为22.41%(13/58), 两者之间有明显差异($P < 0.05$); 有远处转移组胞质(或核)Survivin阳性表达率为47.83%(11/23), 无远处转移组表达率19.15%(9/47), 胞质(或核)Survivin表达与胃癌远处转移呈正相关, 有明显的差异($P < 0.05$)。Livin表达与胃癌的分级、分类有关, 与其余各临床病理因素间均无明显相关性。

2.4 Survivin表达与5年生存率的关系 70例患者, 29例死亡, 其中20例发生远处转移, 6例局部复发, 3例远处转移伴局部复发, 总5年生存率为58.6%(41/70)。胞核Survivin高表达组患者5年生存率为40%(8/20), 阴性表达组为66%(33/50), 两组间差异有统计学意义($P < 0.05$, 图2)。

2.5 对影响胃癌预后的多因素分析 Survivin、Livin表达经两两比较发现均无相关性。COX回归分析表明仅临床分期TNM对预后有独立的影响(回归系数 = 20.86, $P = 0.00$)。

3 讨论

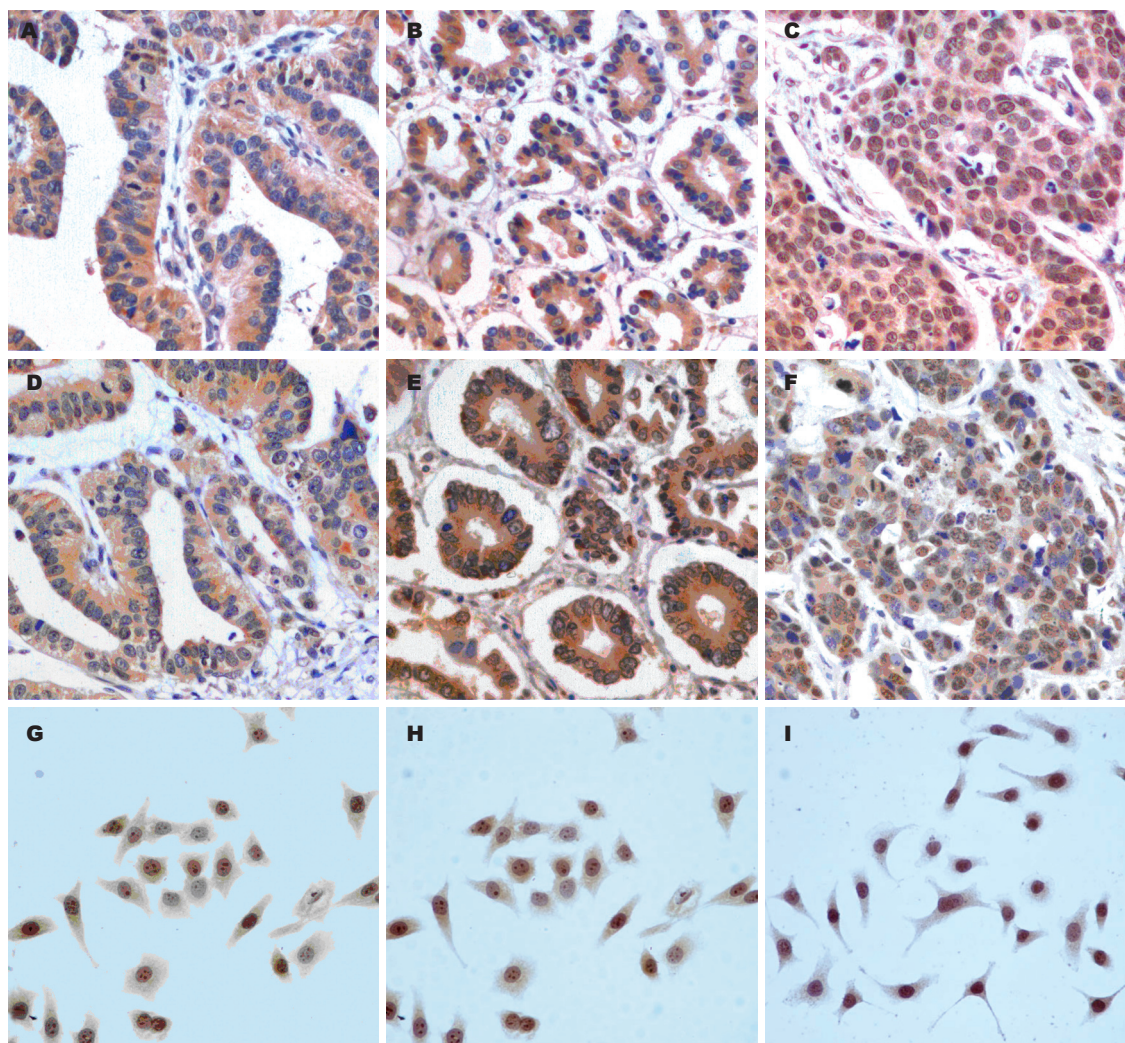
细胞的过度增殖和/或细胞凋亡受到抑制在肿瘤的发生与演进过程中发挥了重要的作用。IAPs是一组caspase抑制蛋白, 在人类中包括8个成员: c-IAP1, c-IAP2, NAIP, XIAP, Ts-IAP, Apollon, Survivin, Livin, 通过BIR结构域与caspase结合并抑制caspase活性, 发挥抗细胞凋亡的作用^[1]。其中Survivin和Livin是IAP家族中新发现的两种蛋白, 两者都可以直接或间接抑制caspase凋亡信号转导过程中的起始分子caspase-9的活化、活性以及效应分子caspase-3/-7的活性而阻断凋亡的发生过程^[10-11]。另外, Survivin在有丝分

裂期与纺锤体上的微管蛋白作用而调节细胞分裂, 在G2/M期高表达, 而在G1和S期迅速降解^[12]。Survivin和Livin的表达具有特异性, 在绝大多数分化成熟的组织(除胎盘等)不表达或低表达, 而在胚胎组织以及大多数实体瘤组织中高表达^[13-14]。

本研究发现Survivin在胃癌的细胞质或(和)细胞核高表达, 表达率均为28.57%; 癌旁胃黏膜组织可见少量表达, 明显低于胃癌组织的表达($P < 0.01$)。这与Lee *et al*^[15], Chiou *et al*^[16]的报道的相一致。Livin主要表达在胃癌的细胞质或(和)细胞核, 高表达率分别为42.86%和40%, 癌旁胃黏膜组织也可见少量表达, 但明显低于胃癌组织的表达($P < 0.01$)。此外, 细胞免疫组化亦已证实Survivin和Livin在人BGC-823胃癌细胞株中细胞核和细胞质均表达。

Survivin的亚细胞表达与预后关系, 相关文献报道还存在着一定的争议。Kleinber *et al*认为在卵巢癌^[7]、骨肉瘤^[17]、乳腺癌^[18]、膀胱癌^[19], 胞核Survivin的表达与预后成良性相关; 而在食道鳞状上皮癌^[20]、肺非小细胞癌^[21]、套细胞淋巴瘤^[22]中, 胞核Survivin的表达与预后成恶性相关。此外, Ponnelle *et al*^[23]发现在结肠癌组织中, 胞核Survivin的表达与患者3年生存率无相关性, 胞质Survivin表达组患者的3年生存率明显高于阴性组, 两者呈正相关。这可能是由于组织标本的来源和抗体不同或者Survivin亚细胞判定标准的不一致所致。本研究发现胞核Survivin高表达组患者的5年生存率明显低于阴性组, 胞质Survivin表达与预后无明显的相关关系。

Engels *et al*^[24]认为Survivin的生物学功能



■名词解释

凋亡抑制因子(IAP): 是一类N端含1-3个串联的杆状病毒IAP重复序列(BIR)的重要的抗细胞凋亡因子.

图1 Survivin、Livin在胃癌中的表达(S-P法×400倍). A: Survivin在乳头状腺癌的胞质呈阳性反应; B: Survivin在管状腺癌的胞质呈阳性反应; C: Survivin在差分化腺癌的胞质和胞核呈强阳性反应; D: Livin在乳头状腺癌的胞质呈阳性反应; E: Livin在管状腺癌的胞质呈强阳性反应; F: Livin在差分化腺癌的胞质和胞核呈强阳性反应; G: Survivin在BGC-823细胞的胞核和胞质均呈强阳性; H: Survivin在BGC-823细胞的胞质呈阳性; I: Livin在BGC-823细胞的胞核和胞质呈阳性.

与其亚细胞定位密切相关, 位于细胞核内的Survivin通过调节有丝分裂避免正常细胞的转化, 抑制肿瘤的发生发展; 胞质中的Survivin具有对抗化疗和(或)放疗的诱导凋亡行为, 从而抑制细胞凋亡, Falleni *et al*^[25]还发现胞质Survivin的表达可促进肿瘤的分化. 本研究中证实胞质Survivin的表达随胃癌的分级升高而增强, 肿瘤分化越好, 表达率越高. 胞质或胞核Survivin在发生远处转移的胃癌组织中的表达率明显高于未发生转移组($P<0.05$), 这提示Survivin高表达能促进胃癌细胞转移, 这种促肿瘤转移的能力与其表达强度相关, 而与其亚细胞的分布差异无相性. 此外, 胞核Survivin的表达率在浸润型胃癌组明显高于溃疡型胃癌组($P<0.05$), 这表明Survivin核表达与胃癌的生长方式有关. 本研究提示胃癌组织中胞质Survivin表达促进肿瘤分

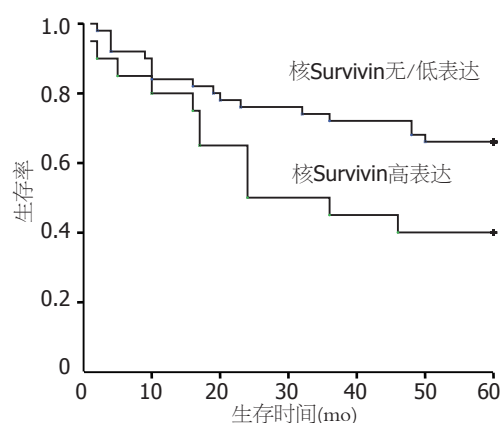


图2 核Survivin高表达组与低/无表达组胃癌患者生存曲线. $P<0.05$.

化, 而胞核Survivin表达促进肿瘤浸润生长和转移, 使得患者预后相对不良.

Nachmias *et al*^[26-27]研究发现细胞核和胞质

■同行评价

本文科学结论较明确, 实验证据充足, 讨论条理分明, 参考文献恰当, 具有一定的科学性和可读性。

共表达的Livin, 可以抑制caspase, 对抗细胞凋亡。而定位在细胞质的Livin是一种突变体(tLivin), 不仅失去抗凋亡活性, 而且获得诱导细胞凋亡的活性。但是关于Livin的亚细胞表达与临床病理因素及预后关系, 仅Nedelcu *et al*^[28]报道在高分化的骨肉瘤中胞核Livin表达与预后成负相关, 胞质Livin的表达与预后没有明显相关性。本实验发现胞质Livin高表达率随肿瘤分化程度的降低而下降, 即肿瘤分化越好, 表达率越高。Livin亚细胞表达与胃癌的复发、转移及5年生存率之间无明显相关性。虽然研究发现胞核或胞质Livin高表达组患者的5年生存率(46.43%, 53.33%)均低于阴性组(66.47%, 62.5%), 但是均无统计学意义。可能由于Livin亚细胞表达的判定标准还不完善或者本实验样本量较小引起。研究发现Survivin与Livin在鼻咽癌^[9], 胃癌中的表达都增强, 二者无相关性, 提示两者的上调机制有差异, 但是具体机制有待进一步研究。

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤, 严重威胁生命健康, 但是胃癌的发现常常在中晚期, 错过了良好的手术时期, 而胃癌对于化放疗都不敏感, 因此胃癌的治疗成为一大难题。研究表明, 利用RNA干扰技术能够在哺乳动物肿瘤细胞内阻断特异基因mRNA表达, 从而增强了肿瘤细胞对凋亡诱导剂的敏感。已有实验用siRNA技术沉默Survivin与Livin基因表达, 抑制肿瘤增殖并取得了一定的成效^[29-30]。初步的研究成果显示了Survivin与Livin可能成为抗肿瘤治疗的合适目标。

总之, 本研究表明Survivin和Livin在胃癌组织和细胞中高表达, 但Survivin与Livin表达之间无相关性。胃癌组织中胞核Survivin的表达可促进胃癌细胞的转移, 与患者的预后呈负相关, 可作为判断胃癌恶性程度和预后的辅助指标。

致谢: 衷心感谢安徽医科大学病理教研室赵文娣老师对本课题的大力协助和支持。

4 参考文献

- Nachmias B, Ashhab Y, Ben-Yehuda D. The inhibitor of apoptosis protein family (IAPs): an emerging therapeutic target in cancer. *Semin Cancer Biol* 2004; 14: 231-243
- 耿婉如, 李宁, 余琦, 周会芹, 许红民. Survivin在大肠癌中表达的意义及其与Bcl-2的关系. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 305-309
- 许远鸿, 欧阳兵, 于国志, 郭可建. Survivin、P16及RB表达与原发性胆囊癌发生和发展的关系. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1389-1392
- Wagener N, Crnković-Mertens I, Vetter C, Macher-Göppinger S, Bedke J, Gröne EF, Zentgraf H, Pritsch M, Hoppe-Seyler K, Buse S, Haferkamp A,

- Autschbach F, Hohenfellner M, Hoppe-Seyler F. Expression of inhibitor of apoptosis protein Livin in renal cell carcinoma and non-tumorous adult kidney. *Br J Cancer* 2007; 97: 1271-1276
- Lopes RB, Gangeswaran R, McNeish IA, Wang Y, Lemoine NR. Expression of the IAP protein family is dysregulated in pancreatic cancer cells and is important for resistance to chemotherapy. *Int J Cancer* 2007; 120: 2344-2352
- Ponnelle T, Chapusot C, Martin L, Bouvier AM, Plenchette S, Faivre J, Solary E, Piard F. Cellular localisation of survivin: impact on the prognosis in colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 504-510
- Kleinberg L, Flørenes VA, Silins I, Haug K, Trope CG, Nesland JM, Davidson B. Nuclear expression of survivin is associated with improved survival in metastatic ovarian carcinoma. *Cancer* 2007; 109: 228-238
- Chau GY, Lee AF, Tsay SH, Ke YR, Kao HL, Wong FH, Tsou AP, Chau YP. Clinicopathological significance of survivin expression in patients with hepatocellular carcinoma. *Histopathology* 2007; 51: 204-218
- Xiang Y, Yao H, Wang S, Hong M, He J, Cao S, Min H, Song E, Guo X. Prognostic value of Survivin and Livin in nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2006; 116: 126-130
- Kappler M, Rot S, Taubert H, Greither T, Bartel F, Dellas K, Hänsen G, Trott KR, Bache M. The effects of knockdown of wild-type survivin, survivin-2B or survivin-delta3 on the radiosensitization in a soft tissue sarcoma cells in vitro under different oxygen conditions. *Cancer Gene Ther* 2007; 14: 994-1001
- Kasof GM, Gomes BC. Livin, a novel inhibitor of apoptosis protein family member. *J Biol Chem* 2001; 276: 3238-3246
- Knauer SK, Bier C, Habtemichael N, Stauber RH. The Survivin-Crm1 interaction is essential for chromosomal passenger complex localization and function. *EMBO Rep* 2006; 7: 1259-1265
- Altieri DC. Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer. *Oncogene* 2003; 22: 8581-8589
- Lin JH, Deng G, Huang Q, Morser J. KIAP, a novel member of the inhibitor of apoptosis protein family. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 820-831
- Lee GH, Joo YE, Koh YS, Chung IJ, Park YK, Lee JH, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Park CS, Kim SJ. Expression of survivin in gastric cancer and its relationship with tumor angiogenesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 957-963
- Chiou SK, Moon WS, Jones MK, Tarnawski AS. Survivin expression in the stomach: implications for mucosal integrity and protection. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 305: 374-379
- Trieb K, Lehner R, Stulnig T, Sulzbacher I, Shroyer KR. Survivin expression in human osteosarcoma is a marker for survival. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 379-382
- Kennedy SM, O'Driscoll L, Purcell R, Fitz-Simons N, McDermott EW, Hill AD, O'Higgins NJ, Parkinson M, Linehan R, Clynes M. Prognostic importance of survivin in breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 88: 1077-1083
- Lehner R, Lucia MS, Jarboe EA, Orlicky D, Shroyer AL, McGregor JA, Shroyer KR. Immunohistochemical localization of the IAP

- protein survivin in bladder mucosa and transitional cell carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002; 10: 134-138
- 20 Grabowski P, Kühnel T, Mühr-Wilkenshoff F, Heine B, Stein H, Höpfner M, Germer CT, Scherübl H. Prognostic value of nuclear survivin expression in oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2003; 88: 115-119
 - 21 Shinohara ET, Gonzalez A, Massion PP, Chen H, Li M, Freyer AS, Olson SJ, Andersen JJ, Shyr Y, Carbone DP, Johnson DH, Hallahan DE, Lu B. Nuclear survivin predicts recurrence and poor survival in patients with resected non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1685-1692
 - 22 Martinez A, Bellosillo B, Bosch F, Ferrer A, Marcé S, Villamor N, Ott G, Montserrat E, Campo E, Colomer D. Nuclear survivin expression in mantle cell lymphoma is associated with cell proliferation and survival. *Am J Pathol* 2004; 164: 501-510
 - 23 Ponnelle T, Chapusot C, Martin L, Bouvier AM, Plenchette S, Faivre J, Solary E, Piard F. Cellular localisation of survivin: impact on the prognosis in colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 504-510
 - 24 Engels K, Knauer SK, Metzler D, Simf C, Struschka O, Bier C, Mann W, Kovács AF, Stauber RH. Dynamic intracellular survivin in oral squamous cell carcinoma: underlying molecular mechanism and potential as an early prognostic marker. *J Pathol* 2007; 211: 532-540
 - 25 Falleni M, Pellegrini C, Marchetti A, Oprandi B, Buttitta F, Barassi F, Santambrogio L, Coggi G, Bosari S. Survivin gene expression in early-stage non-small cell lung cancer. *J Pathol* 2003; 200: 620-626
 - 26 Nachmias B, Ashhab Y, Bucholtz V, Drize O, Kadouri L, Lotem M, Peretz T, Mandelboim O, Ben-Yehuda D. Caspase-mediated cleavage converts Livin from an antiapoptotic to a proapoptotic factor: implications for drug-resistant melanoma. *Cancer Res* 2003; 63: 6340-6349
 - 27 Nachmias B, Lazar I, Elmalech M, Abed-El-Rahaman I, Asshab Y, Mandelboim O, Perlman R, Ben-Yehuda D. Subcellular localization determines the delicate balance between the anti- and pro-apoptotic activity of Livin. *Apoptosis* 2007; 12: 1129-1142
 - 28 Nedelcu T, Kubista B, Koller A, Sulzbacher I, Mosberger I, Arrich F, Trieb K, Kotz R, Toma CD. Livin and Bcl-2 expression in high-grade osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 237-244
 - 29 Miao GY, Lu QM, Zhang XL. Downregulation of survivin by RNAi inhibits growth of human gastric carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1170-1174
 - 30 Crnkovic-Mertens I, Hoppe-Seyler F, Butz K. Induction of apoptosis in tumor cells by siRNA-mediated silencing of the livin/ML-IAP/KIAP gene. *Oncogene* 2003; 22: 8330-8336

编辑 程剑侠 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志标点符号用法

本刊讯 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末。标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU。外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体。(常务副总编辑: 张海宁 2008-03-18)