

- [12] 张子州, 魏秀珍, 杜淑英, 等. 新密市不孕不育基本情况调查分析[J]. 中国农村卫生事业管理, 2002, 22(4): 56-57.
- [13] 杨菁, 张燕. 不孕症研究概况[J]. 国外医学-妇幼保健分册, 2005, 16(4): 232-235.
- [14] 王建中, 宋云静, 邹向红, 等. 赣州市不孕不育症病因及流行病学研究[J]. 赣南医学院学报, 2006, 26(2): 168-171.

- [15] 刘珍, 裴泓波, 姚鉴玲, 等. 甘肃省276对原发不孕夫妇调查分析[J]. 中国优生优育, 2008, 14(3): 144-147.
- [16] 贾有菊. 青海省不孕症流行病学调查[J]. 中国公共卫生, 2004, 20(10): 1275.
- [17] 王彦青, 张志玲, 张国华, 等. 山东省单县已婚育龄妇女不育症流行病学调查[J]. 中国计划生育杂志, 2002, 3: 150-151.

(收稿日期: 2009-11-17)

索拉非尼治疗实体瘤的研究进展

孙同友¹, 李青山^{2△}

(1. 承德医学院, 河北承德 067000; 2. 承德医学院附属医院)

【关键词】索拉非尼; 实体瘤; 靶向治疗

【中图分类号】R730.5

【文献标识码】A

【文章编号】1004-6879(2010)01-0075-04

索拉非尼(sorafenib)是一种双芳基尿素类口服多激酶抑制剂,它具有双重抗肿瘤作用,一方面能够抑制Raf21和B2Raf丝氨酸和苏氨酸激酶的活性,从而抑制RAS/RAF/MEK/ERK信号传导通路,直接抑制肿瘤细胞增殖^[1];另一方面,通过抑制几种与新生血管生成和肿瘤发展有关的酪氨酸激酶受体的活性,包括血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)、VEGFR-3、血小板衍生的生长因子受体-β(PDGR-β)和c-KIT原癌基因,阻断肿瘤新生血管生成,间接抑制肿瘤细胞的生长,从而起到抗肿瘤作用^[2]。现主要对索拉非尼的治疗实体肿瘤的新研究进展做一综述。

1 肾细胞癌

索拉非尼Ⅱ期安慰剂对照的随机终止临床试验(RDT),评价了索拉非尼对晚期肾癌的疗效,202例晚期肾细胞癌(RCC)先接受了12wk的索拉非尼诱导治疗,65例肿瘤稳定者再接受随机分组,其中32例继续接受索拉非尼治疗,33例接受安慰剂治疗。另外79例肿瘤缩小≥25%的患者继续服用索拉非尼,58例肿瘤进展者退出研究。结果显示:在随机分组后的第12wk,索拉非尼组和安慰剂组疾病无进展患者的比例分别为50%和18%,疾病无进展生存期分别为24wk和6wk^[3]。另一项针对晚期肾癌的多中心随机对照(TARGET)Ⅲ期临床试验研究显示^[4]:索拉非尼作为二线药物治疗晚期肾癌的有效率为10%,PFS为5.5个月,较安慰剂组延长了1倍,疾病控制率达84%。索拉非尼作为一线药物治疗晚期肾癌PFS可达10个月。基于这项研究结果,美国FDA于2005年12月20日快速批准了索拉非尼作为晚期肾细胞癌的治疗药物。北美进行的索拉非尼治疗晚期肾癌的扩大临床实验(ARCCS),囊括了不符合TARGET实验严格入组标准的晚期肾癌患者,包括≥65岁的患者、非透明细胞癌患者及脑转移患者等,在所有接受索拉非尼治疗的患者中,无论是一线、二线还是二线以上治疗,索拉非尼都显示出了一致的临床获益率,分别为84%、83%和84%。索拉非尼在中国治疗晚期肾癌的开放、多中

心、非对照临床研究(IIT),评价了其在人群中的疗效和安全性。结果显示:在57例可评价疗效的患者中,临床获益率达到84.21%,这与TARGET和ARCCS两项研究结果高度一致;客观有效率达到21%,高于TARGET的10%和ARCCS的4%;中位PFS长达47周,中位OS大于100周,优于TARGET和ARCCS研究观察到的结果。2008年,ASCO报道的一项研究显示,舒尼替尼或贝伐单抗治疗失败后的RCC患者序贯以索拉非尼,仍可获得超过40%的疾病控制率和3.8个月的中位PFS,表明其它靶向药治疗失败后的RCC患者仍不应放弃使用索拉非尼的机会。

但目前索拉非尼联合其它药物治疗晚期肾癌的报道较少,Ryan等^[5]报告索拉非尼(400mg每日2次)联合IFN-α(1000万u,每周3次),一线治疗58例转移性肾细胞癌,总有效率为19%,其中CR率为2%。Dudek等^[6]报告的一项关于肾细胞癌患者对舒尼替尼和索拉非尼序贯治疗的反应的回顾性研究中,患者对治疗的反应即肿瘤反应应用实体瘤评价标准(RECIST)来评价,这些患者用舒尼替尼或索拉非尼其中的一者作为一线药物,治疗失败后立即换另一种作为二线药物继续治疗。结果:A组中有29例患者,以索拉非尼作为一线药物;B组中有20例患者,以舒尼替尼作为一线药物。由于毒性反应,一线药物被终止的在A组为6例(12%),B组为4例(8%)。在A组和B组中,病情稳定的中位持续时间分别为20周和9.5周,A组和B组的疾病进展时间为78周和37周。多变量分析显示,A组的疾病进展时间要长于B组。中位总生存期(mOS),A组和B组分别为102周和45周。这提示索拉非尼序贯舒尼替尼可能获得更长的疾病控制时间,但是这还需要进一步更深入的研究。索拉非尼联合每周1次吉西他滨(GEM)治疗转移性肾癌的Ⅱ期临床试验结果显示:疾病控制率(CR+PR+SD)为53.9%。索拉非尼联合贝伐单抗治疗转移性肾癌的Ⅰ/Ⅱ期临床试验结果显示:45例(92%)患者都有不同程度的肿瘤缩小,其中PR25例(52%),SD18例(38%),PD4例(8%),中位PFS为14个月。

RCC的治疗经历了化疗和免疫治疗阶段后,已经迎来了靶向治疗时代,无论在欧美国家还是在亚洲国家都已经证实了其显著的疗效和良好的耐受性。以索拉非尼为主的联合治疗方案,不论是与化疗药物、不同靶向药物还是细胞因子的联合,都显示出了更强的抗肿瘤活性,是未来晚期肾癌治疗的发展方向。

2 肝细胞癌

Abou-Alfa等^[7]报道137例不能手术切除的晚期肝细胞癌患者接受单药索拉非尼治疗的Ⅱ期临床试验,结果显示:137例患者中3例(2.2%)PR,8例(5.8%)轻度缓解(MR),46例(33.6%)SD至少有16wk,中位无疾病进展生存期4.2个月,总生存期为9.2个月。该试验还发现,治疗前肿瘤表达高水平细胞磷酸化细胞外信号激酶者的无疾病进展生存时间较长,提示pERK可能是索拉非尼治疗的一种有效生物标志物。基于此项研究,美国FDA于2005年月批准其为治疗肝癌的孤儿药。

2007年ASCO年会中发表一项在多中心Ⅲ期随机SHARP临床试验,共有602例晚期肝细胞癌(HCC)患者被随机分入索拉非尼组和安慰剂组,第一终点指标是总生存(OS)和症状进展时间(TTSP),第二终点指标是至疾病进展时间(TTP)和疾病控制率(DCR)。结果显示,索拉非尼组和安慰剂组中位OS分别为10.7个月和7.9个月($P=0.0006$),中位TTP分别为5.5个月和2.8个月($P=0.000007$)。研究还表明,索拉非尼可以影响肿瘤的扩散,服用索拉非尼的病人肿瘤扩散时间平均为24周,而服用安慰剂的病人12周便出现肿瘤的扩散^[8]。

2008年ASCO会议报告了索拉非尼亚洲地区多中心3期随机对照治疗肝细胞癌的ORIENTAL研究结果。试验共入组226例,其中150例服用索拉非尼400mg bid,76例服用安慰剂。结果显示:中位OS6.5vs4.2个月,中位TTP2.8vs1.4个月,DCR35%vs1.6%,缓解率(CR+PR)分别为3%及1%,SD分别为54%及28%。该研究的结论认为:索拉非尼耐受性良好,统计学明显延长亚太地区肝癌患者的中位存活时间。Sherman等^[9]报道,对有血管侵犯和肝外转移的患者(索拉非尼组209例,对照组212例)分析,两组OS8.9vs6.7个月,TPP4.1vs2.7个月,索拉非尼同样可延长有血管侵犯和肝外转移的患者的生存时间。

另外,在联合用药方面,有报道索拉非尼与阿霉素联用治疗晚期肝细胞癌患者,其中有4例治疗结果为SD,且稳定时间均达到1年以上^[10]。Shen等^[11]应用索拉非尼联合优福定(复方喃氟啉,UFT)口服治疗晚期HCC,共入组40例,中期分析时有24例可以评价;3例(12.5%)PR,11例(45.8%)SD,无进展生存期(PFS)3.7个月。另外,隋忠国等^[12]报道索拉非尼联合卡培他滨治疗晚期HCC患者具有良好的耐受性以及抗肿瘤活性,结果显示:治疗组患者的中位生存时间为10.9个月,而对照组患者为7.2个月;治疗组的肿瘤进展时间也显著延长(6.8:4.3个月);治疗组与对照组的总有效率分别为20.0%、9.1%,临床获益率为70.0%、40.9%,AFP下降率为65.5%、39.0%。认为索拉非尼联合卡培他滨在中晚期HCC患者中的临床应用是一种安全、方便、有效

的治疗方法,可推广用于多种实体肿瘤手术和介入治疗后的辅助及姑息治疗。

由于临床研究取得的突破性进展,索拉非尼已成为一种崭新的有效药物,开创了肝癌靶向治疗的新时代。因此,2007年10月,欧盟药品监督管理局(EMEA),2007年11月,美国食品药品监督管理局(SFDA),2008年6月,我国食品药品监督管理局等相继批准了索拉非尼用于治疗不能手术切除的HCC。

3 恶性黑色素瘤

Eisen等^[13]报道了37例不能手术切除和已有远处转移的黑色素瘤患者Ⅱ期临床试验结果,治疗12周后,34例可评价疗效,其中7例稳定,27例进展,PFS为11周,但7例SD的患者PFS为16-34周,研究表明索拉非尼单药治疗恶性黑色素瘤疗效甚微,但耐受性较好。索拉非尼联合紫杉醇、卡铂治疗黑色素瘤的Ⅱ期临床试验中,35例患者中14例(40%)部分缓解6个月以上,15例(43%)稳定,中位无疾病进展时间达10个月^[14]。联合氮烯咪胺治疗后肿瘤缓解率达13%,患者的中位无疾病进展时间与总生存期分别为3.7与9.3个月^[15]。联合替莫唑胺治疗58例转移性晚期黑色素瘤Ⅱ期临床研究结果,无脑转移者有效率为24%,有脑转移者有效率为20%^[16]。认为索拉非尼联合替莫唑胺治疗转移性恶性黑色素瘤有令人鼓舞的抗癌疗效和安全性。

4 非小细胞肺癌

Gatzemeier等^[17]报告一项多中心、非对照的研究结果,54例非小细胞肺癌患者接受索拉非尼单药治疗,51例可评价疗效。治疗后30例(59%)评价为SD,虽没有证实的PR,但按照RECIST标准,15例患者病变缩小,其中4例缩小达30%以上,中位PFS为83天,其中SD患者的中位PFS为166天,疗效较好,且副作用大多能耐受。Schiller等^[18]报告了15例晚期非小细胞肺癌,与卡铂/紫杉醇的联合治疗后,14例可评价疗效,其中4例PR,7例SD,3例PD,肿瘤控制率为79%。Adjei等^[19]报道了一项关于索拉非尼联合吉非替尼治疗难治和复发的晚期NSCLC病人32例,结果PR%,SD63%,中位无疾病进展生存时间4.5个月,且未出现严重的不良反应。

5 头颈部肿瘤

Elser等^[20]报道,测定索拉非尼单剂对27例头颈部肿瘤作用的安全性和有效性Ⅱ期试验,1例病人(3.7%)有部分反应,10例病人(37.0%)疾病维持稳定,中位无疾病进展时间是1.8个月,中位生存期是4.2个月;成对肿瘤模型生物标记分析显示,索拉非尼治疗后,5例病人的pERK下降,4例病人的Ki67下降,同时ERK信号转导通路被阻断;4例病人的抗凋亡蛋白质Mcl21水平下调,也有抗血管的证据。Kloos等^[21]报道索拉非尼单药治疗转移性甲状腺乳头状癌的Ⅱ期研究结果,本研究共有36例,治疗后3例PR,7例MR,认为索拉非尼治疗放射性核素治疗失败的患者疗效令人鼓舞,并且耐受性好。2009年,Kloos等^[22]又报告了索拉非尼单药治疗转移性甲状腺乳头状癌的Ⅱ期研究结果,研究共有41例患者,用法为索拉非尼400mg口服,一天2次。治疗后23例(56%)患者疾病稳定时间超过6个月,中位

无疾病进展生存率是15个月,在18例甲状腺球蛋白可检测的患者中,14例(78%)下降超过25%,认为在转移性甲状腺乳头状癌的治疗中,索拉非尼在临床和生物抗肿瘤活性方面是一种合理且有效的药物。而索拉非尼治疗晚期头颈部癌的价值,Williamson等^[23]报告SWOG组织的研究初步结果,38例经组织学证实的头颈部鳞癌手术无法切除或术后转移者接受了单药索拉非尼治疗,结果显示其毒副作用较少,病人大多能耐受,但其疗效尚在总结。

6 其它

Steinbild等^[24]对55例内分泌治疗失败的前列腺癌患者进行了单药索拉非尼治疗,42例可以评价,其中2例(4.8%)治疗后PSA下降达到50%,15例(36.7%)稳定,25例(59.5%)肿瘤进展。22例雄激素非依赖前列腺癌患者采用索拉非尼单药治疗后,19例病情进展的患者中,10例患者PSA升高,但没有临床和影像学证据显示病情进展,其中2例PSA增高患者,但骨转移病变扫描明显消失^[25]。表明索拉非尼治疗雄激素非依赖前列腺癌耐受良好有一定的价值,但PSA可能不适合作为监测索拉非尼疗效的指标,因此,在下一步的前列腺癌的治疗研究中采用临床和影像学方法也许是一种有效的评价手段。索拉非尼联合吉西他滨治疗转移性或难治性26例卵巢癌患者,该类患者均为二线化疗失败者。1例肿瘤缩小达PR,5例CA125下降达PR,有效率为33%,另外10例稳定,中位TTP为7.6个月,认为联合治疗疗效良好,并且耐受性好^[26]。索拉非尼联合吉西他滨治疗胰腺癌23例,其中13例(56.5%)病变稳定,两者的联合耐受性均良好。

7 展望

肿瘤发生发展过程中有很多基因和激酶参与,靶向治疗已经成为当前最热门的肿瘤治疗研究领域之一。索拉非尼具有独特的多靶点的抗肿瘤作用,是基于对肿瘤发生的分子生物学机理认识的基础上研制成功的新药。从作用机制和临床研究结果看,索拉非尼与化疗药物不同,其作用主要为抑制肿瘤细胞的生长和血管的形成,而非细胞毒效应,因此毒副反应较轻且耐受性较好。多靶点抑制剂在治疗方面优于单靶点抑制剂,索拉非尼具有潜在广谱的抗肿瘤作用,临床试验研究结果已证实索拉非尼对晚期肾细胞癌治疗有明显延长TTP的作用,这为肿瘤的生物靶向治疗翻开了新的篇章,在欧洲其治疗肝癌作为第2个适应症已经同意批准,在美国也得到了肯定的意见,但索拉非尼对其他肿瘤的疗效还需要观察,如何进一步提高索拉非尼的疗效(如与化疗药物联用)无疑也是目前临床试验急待研究的问题。

【参考文献】

- [1] Strumberg D,Clark JW,Schwartz B,et al.Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trial in patients with advanced refractory solid tumors[J].Oncologist,2007,12(4):426-37.
- [2] Wilhelm SM,Carter C,Tang L,et al.BAY 4329006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis[J].Cancer Res,2004,64(19):7099-109.
- [3] Patain MJ,Eisen T,Stadler WM,et al.Final findings from a phase II, placebo-controlled, randomized discontinuation trial (RDT) of sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC)(abstract)[J].J Clin Oncol,2005,23(16s):4544.
- [4] Eisen T,Bukowski RM,Staehler M,et al.Randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma(RCC): Impact of crossover on survival[J].J Clin Oncol,2006,24(18s):4524.
- [5] Ryan CW,Goldman BH,Lara PN,et al.Sorafenib plus interferon- α 2b (IFN) as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC): SWOG 0412[J].J Clin Oncol,2006,24(18s):4525.
- [6] Dudek AZ,Zolnieriek J,Dham A,et al.Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma[J].Journal of Cancer,2009,115(1):61-67.
- [7] Abou-Alfa GK,Schwartz L,Ricci S,et al.Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J].J Clin Oncol,2006,24(26):4293.
- [8] Hampton T.Cancer drug trials show modest benefit: drugs target liver, gastric, head and neck cancers[J].JAMA,2007,298(3):273-275.
- [9] Sherman M,Mazzaferro V,Amadori D,et al.Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and vascular invasion or extrahepatic spread: A subanalysis from the SHARP trial[J].Journal of Clinical Oncology,2008,26(19 Suppl):4584.
- [10] Richly H,Henning BF,Kupsch P,et al.Results of a phase III trial of sorafenib (BAY 43-9006) in combination with doxorubicin in patients with refractory solid tumors[J].Ann Oncol,2006,17(5):866.
- [11] Shen Y,Shao Y,Hsu C,et al.Phase II study of sorafenib plus tegafur/uracil (UFT) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC)[J].Journal of Clinical Oncology,2008,26(19 Suppl):15664.
- [12] 隋忠国,薛宏伟,荆凡波,等.索拉非尼联合卡培他滨治疗肝细胞癌患者的临床研究[J].中国药房,2008,19(11):848-849.
- [13] Eisen T,Ahmad T,Flaherty KT,et al.Sorafenib in advanced melanoma: a phase II randomised discontinuation trial analysis[J].Br J Cancer,2006,95(5):581-586.
- [14] Flaherty KT,Brose M,Schuchter L,et al.Phase I / II Trial of demonstrates preliminary antitumor activity in the expansion cohort of patients with metastatic melanoma[J].J Clin Oncol,2004,23:7507.
- [15] McDermott DF,Sosman JA,Gonzalez R,et al.Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 study group[J].J Clin Oncol,2008,26(13):2178-2185.
- [16] Amaravadi RK,Schuchter LM,Kramer A,et al.Preliminary results of a randomized phase II study comparing two schedules of temozolomide in combination with sorafenib in patients with advanced melanoma[J].J Clin Oncol,2006,24(18s):8009.

- [17] Gatzemeier U,Blumenschein G,Fosella F,et al.Phase II trail of single agent sorafenib in patients with advanced non-small cell lung carcinoma[J].J Clin Oncol,2006,24(18s):7002.
- [18] Schiller JH,Flaherty KT,Redlinger M,et al. Sorafenib combined with carboplatin/paclitaxel for advanced non-small cell lung cancer:A phase I subset analysis[J].J Clin Oncol, 2006,24(18s):7194.
- [19] Adjei A,Manderkar S,Mark RS,et al.A phase I study of BAY439006 and gefitinib in patients with refractory or recurrent non-small cell lung cancer(NSCLC)[J].J Clin Oncol,2005,23:3067.
- [20] Elser C,Siu LL,Chen EX,et al.Phase II trial of sorafenib in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck or nasopharyngeal carcinoma[J].J Clin Oncol,2007,25(24):3766-3773.
- [21] Kloos R, Ringel M,Knopp M,et al.Significant clinical and biologic activity of RAF/VEGF-R kinase inhibitor BAY 43-9006 in patients with metastatic papillary thyroid carcinoma[J].J Clin Oncol,2006,24(18s):5534.
- [22] Kloos RT, Ringel MD,Knopp MV,et al.Phase II Trial of Sorafenib in Metastatic Thyroid Cancer[J].J Clin Oncol, 2009,27:1675-1684.
- [23] Williamson SK,Moon J,Huang H,et al.A phase II trial of BAY 43-9006 in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma:A SWOG trial [J].J Clin Oncol,2006,24(18s):5550.
- [24] Steinbild S,Mross K,Morant D,et al.Phase II study of sorafenib in hormone refractory patients with prostate cancer:A study of the central European society for anti-cancer drug research-EW IV(CESAR)[J].J Clin Oncol, 2006,24(18s):3094.
- [25] Dahut WL,Scripture CD,Posadas EM,et al.Bone metastatic disease responses to sorafenib independent of PSA in patients with metastatic androgen independent prostate cancer[J].J Clin Oncol,2006,24(18s):4506.
- [26] Welch S,Hirte H,Schilder RJ,et al.Phase II study of sorafenib (BAY 4329006) in combination with gemcitabine in recurrent epithelial ovarian cancer:A PMH phase II consortium trial[J].J Clin Oncol,2006,24(18s):5084.

(收稿日期:2009-10-14)

凋亡抑制基因及其与大肠癌的关系

王慧,郑纪宁[△]

(承德医学院,河北承德 067000)

【关键词】细胞凋亡;凋亡基因;大肠癌

【中图分类号】R735.3

【文献标识码】A

【文章编号】1004-6879(2010)01-0078-04

凋亡是由促凋亡基因和凋亡抑制基因共同调控的细胞主动自杀过程。正常情况下,细胞总数的动态平衡是由细胞的增殖与凋亡来维持的。但是,如果打破这种平衡就有可能导致肿瘤的发生^[1]。大肠癌包括结肠癌和直肠癌,是威胁人类生命健康的主要恶性肿瘤。在西方发达国家其发病率高居恶性肿瘤谱的第二位,在世界范围内居第三位,男性仅次于肺癌及胃癌,女性仅次于乳腺癌及宫颈癌^[2]。在我国,随着人民生活水平的提高,饮食结构的改变,大肠癌的发病率也日渐升高。大肠癌的发生发展是多基因多阶段的结果,其中凋亡抑制基因起到了重要作用。

1 凋亡抑制基因的种类

IAPs(凋亡抑制蛋白)可分为病毒性和非病毒性两大类,它们具有共同的结构特点,都有氨基端的杆状病毒凋亡抑制因子重复序列(BIR)结构域和羧基端的锌指环结构域。两者间作用机制的差别在于,病毒性IAPs的抗凋亡行为主要取决于锌指环结构,而非病毒性IAPs的抑制凋亡则通过BIR结构域起作用。迄今为止,已经发现了8种人类IAPs基因:NAIP、HIAP1、HIAP2、XIAP(X染色体连锁的凋亡抑制基因)、Livin、KIAP、Apollon和生存素(Survivin)^[3]。

2 凋亡抑制基因Survivin

2.1 Survivin的生物学特性及组织分布 Survivin基因是

1997年由耶鲁大学的Ambrosini等^[4]利用效应细胞蛋白酶受体-1(effector cell protease receptor-1,EPR-1)的cDNA在人类基因库中筛选克隆的一种凋亡抑制基因。Survivin蛋白包含142个氨基酸,分子量为16.5KD,其结构与同家族的其它成员不同,IAP家族其它成员的结构中均包含2-3个BIR(baculoviral IAP repeat,BIR)结构,两个相邻的羧基末端含有一个环指结构。Survivin结构较为独特,它只含一个BIR结构,且羧基末端没有环指结构,代之以一个由40个氨基酸组成的 α 螺旋结构,通过 α 螺旋结构与细胞分裂微管结合,抑制细胞凋亡。Survivin主要表达于胚胎及未分化成熟的组织中,在成人体内除了睾丸、甲状腺、胎盘、子宫内膜和肾上腺髓质等组织中有微量表达外,在外周血白细胞、淋巴结、心脏、脑、肺、肝以及肾等分化成熟组织中均无表达^[5]。Survivin广泛表达于人体多种肿瘤,Tamm等^[6]在检测美国国立癌症研究院(NCI)抗癌物筛选计划中使用的60种人类肿瘤细胞株,发现Survivin均有不同水平的表达,包括乳腺癌、肺癌、结肠癌、肾癌、膀胱癌等。

2.2 Survivin与大肠癌的发生和发展 Survivin通过三种生物学功能参与大肠癌的发生和发展,分别是:参与细胞凋亡,参与细胞分裂的调控,参与血管形成^[7]。

2.3 Survivin与大肠癌的诊治及预后 Lin等^[8]用免疫组化SP法对大肠癌和癌旁正常组织研究发现,Survivin阳性表达率从正常粘膜到高分化腺瘤、低分化腺瘤及癌的转变