

- [9] Pfister S, Rea S, Taipale M, et al. The histone acetyltransferase hMOF is frequently downregulated in primary breast carcinoma and medulloblastoma and constitutes a biomarker for clinical outcome in medulloblastoma[J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(6):1207-1213.
- [10] Taipale M, Rea S, Richter K, et al. hMOF histone acetyltransferase is required for histone H4 Lysine 16 acetylation in mammalian cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(15):6798-6810.
- [11] Rea S, Xouri G, Akhtar A. Males absent on the first(MOF): from flies to humans[J]. *Oncogene*, 2007, 26(37):5385-5394.
- [12] Zippo A, Serafini R, Rocchigiani M, et al. Histone crosstalk between H3S10ph and H4K16ac generates a histone code that mediates transcription elongation[J]. *Cell*, 2009, 138(6):1122-1136.
- [13] Sykes SM, Mellert HS, Holber MA, et al. Acetylation of the p53 DNA-binding domain regulates apoptosis induction[J]. *Molecular Cell*, 2006, 24:841-851.
- [14] Sykes SM, Stanek TJ, Frank A, et al. Acetylation of the DNA binding domain regulates transcription-independent apoptosis by p53[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284:20197-20205.
- [15] Zhou Y, Schmitz KM, Mayer C, et al. Reversible acetylation of the chromatin remodelling complex NoRC is required for non-coding RNA-dependent silencing[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11:1010-1016.
- [16] Gupta A, Sharma GG, Young CS, et al. Involvement of human MOF in ATM function[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(12):5292-5305.
- [17] Mendjan S, Taipale M, Kind J, et al. Nuclear pore components are involved in the transcriptional regulation of dosage compensation in drosophila[J]. *Molecular Cell*, 2006, 21:811-823.
- [18] Smith ER, Cayrou C, Huang R, et al. A human protein complex homologous to the drosophila MSL complex is responsible for the majority of histone H4 acetylation at lysine 16[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(21):9175-9188.
- [19] Li X, Wu L, Corsa CA, et al. Two mammalian MOF complexes regulate transcription activation by distinct mechanisms[J]. *Mol Cell*, 2009, 36(2):290-301.
- [20] Cai Y, Jin J, Selene K, et al. Subunit composition and substrate specificity of a MOF-containing histone acetyltransferase distinct from the male-specific lethal (MSL) complex[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285:4268-4272.
- [21] Laverty C, Lucci J, Akhtar A, et al. The MSL complex, X chromosome and beyond[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2010, 20:1-8.
- [22] Dou Y, Milne TA, Tackett AJ, et al. Physical association and coordinate function of the H3K4 methyltransferase MLL1 and the H4 K16 acetyltransferase MOF[J]. *Cell*, 2005, 121:873-885.
- [23] Li X, Dou Y. New perspectives for the regulation of acetyltransferase MOF[J]. *Epigenetics*, 2010, 5(3):185-188.

(收稿日期:2010-11-24 修回日期:2011-01-24)

· 综 述 ·

多发性抽动症的治疗进展

张树清 综述, 肖 农 审校

(重庆医科大学附属儿童医院康复中心 400014)

关键词:儿童;治疗;多发性抽动症

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.19.034

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)19-1951-04

多发性抽动症(tourette syndrome, TS)是一种慢性神经精神障碍疾病,以多发性抽动、爆发性发声和伴随秽性语言为特征的抽动障碍,病因尚未明确。临床表现可分为运动抽动、发声抽动和感觉抽动。运动抽动常由眼、面部开始,逐渐发展至颈肩、上肢、躯干及下肢,抽动呈突然、快速、多变、难以控制、反复发生、无节律等特点。发病5个月至2年后可出现发声抽动,最常见的部位是喉部,也可出现舌肌以及鼻部的抽动。患儿注意力不集中,常有强迫行为,严重时出现暴躁情绪或孤独少语、学习困难、不能上学等情况。多发性抽动的治疗方法较多,主要是药物治疗,氟哌啶醇、利培酮、硫必利等已成为治疗多发性抽动的经典用药。随着对本病治疗研究的深入,心理行为治疗、深部脑刺激、经颅磁脑刺激、中医针灸等非药物治疗也日益为众多学者重视。本文仅就多发性抽动症治疗研究进展进行阐述。

1 药物治疗

目前多发性抽动症的治疗方法主要为药物治疗。其经典药物包括氟哌啶醇、利培酮、硫必利等,近年来不少学者就一些新、旧药物治疗多发性抽动症进行研究。

1.1 托吡酯 作为新型抗癫痫药物,托吡酯已被神经内科医生广泛应用。目前逐渐有学者尝试将其应用于多发性抽动症的治疗。在 Jankovic 等^[1]的一项随机、双盲、安慰剂对照研究中,29例中至重度多发性抽动症患者,连续治疗70d后,治疗组总体抽动评分及耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS)评分改善均显著优于对照组,不良反应无显著性差异。因此,托吡酯治疗中、重度多发性抽动症是有效的。另有一项回顾性研究显示,367例多发性抽动症患者中,41例接受了托吡酯正规治疗,其中75.6%的患者症状有中度至显著改善,但认知/语言障碍(24.4%)及易怒、情绪改变(9.8%)等不良反应也较明

显^[2]。托吡酯治疗多发性抽动症的作用机制尚不十分明确,有学者认为与其抑制大脑中多巴胺和多巴胺受体结合、血清中兴奋性氨基酸的分泌及释放有关^[3]。作为多发性抽动症的治疗药物,托吡酯应用尚不广泛,且其疗效及不良反应还需更多随机对照研究来验证。

1.2 左乙拉西坦 目前常用的抑制抽动药物如氟哌啶醇、硫必利等常伴有过度镇静、锥体外系反应等不良反应。因此,寻找一种不良反应发生率低的抗抽动药物成为必然趋势。左乙拉西坦通常作为部分性发作癫痫的加用治疗,其低不良反应发生率使众多学者尝试将其用于多发性抽动症的治疗^[4-5]。Fernández-Jaén 等^[6]一项前瞻性开放性研究显示,29 例多发性抽动症患儿在接受左乙拉西坦(800~2 000 mg/d)治疗 12 周后,72%(21 例)患儿治疗有效,耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS)总体评分的平均值由治疗前的 67 下降至 44,差异具有统计学意义。这可能与左乙拉西坦调节 A 型 γ -氨基丁酸(GABA)受体及甘氨酸受体、抑制其他负性调质的抑制作用有关^[7]。但近来一项可乐定和左乙拉西坦治疗多发性抽动症效果比较的研究中,10 例中至中重度 TS 患者经 15 周治疗后,可乐定组耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS)评分有所改善而左乙拉西坦组评分无显著性差异^[8]。因此,左乙拉西坦治疗多发性抽动症是否有效尚需进一步研究。

1.3 阿立哌唑 虽然多发性抽动症发病机制尚不十分明确,但大多数医师认为与大脑基底神经节病变及边缘系统的多巴胺系统功能紊乱所致的相关神经递质失调有关^[9-10]。阿立哌唑与多巴胺 D₂、D₃、5-HT_{1A} 和 5-HT_{2A} 受体有很高的亲和力,这一特性使其用于多发性抽动症治疗成为可能。Budman 和 Coffey^[11]一项回顾性、观察性研究中,29 例(78.4%) TS 儿童及青少年服用阿立哌唑后症状有所缓解,8 例(21.4%)患者因无法耐受该药而在 12 周之前终止治疗。Frölich 等^[12]一项病例报道称,给 7 例其他神经镇静药治疗无效或因不能耐受其不良反应而终止治疗的多发性抽动症患儿服用阿立哌唑,治疗前及治疗 8 周后分别由家长填写 YGTSS,7 例患儿的运动抽动及发声抽动平均下降 66% 及 26%,但合并的注意缺陷多动障碍和强迫障碍没有明显改善。另有学者一项开放性研究中,10 例因常规药物治疗无效而改用阿立哌唑的多发性抽动症患者,其中有 9 例 YGTSS 评分及临床整体印象评分均有显著改善,同时没有相应不良反应发生^[13]。以上研究均表明阿立哌唑治疗 TS 有效,但其不良反应仍有待探讨。

1.4 奥氮平 奥氮平属于非典型抗精神病药,系噻吩苯二氮卓类五羟色胺/多巴胺(5-HT/DA)拮抗剂,与 5-HT₂ 受体的结合力强于与 D₂ 受体的结合力,且选择性作用于中脑边缘多巴胺能通路。McCracken 等^[14]就奥氮平治疗多发性抽动症运动及发声抽动有效性和耐受性,以及对 TS 伴随的分裂行为的疗效进行了一项单中心、非盲、前瞻性研究。12 例多发性抽动症儿童及青少年,给予奥氮平连续治疗 6 周后,抽动症状明显改善,注意缺陷多动障碍也显著减轻,但对焦虑症状无显著影响。该药最常见的不良反应为嗜睡、镇静和体质量增加,且体质量增加较明显。奥氮平作为治疗 TS 的药物,其利与弊尚需进一步研究,尤其是如何预防或减少其增加体质量的不良反应。

1.5 免疫治疗 多发性抽动症的病因尚不明确,但有学者认为与免疫因素有关。Zykov 等^[15]抽取 60 例多发性抽动症患

儿血液样本,用 Western 印迹检测出 10 例患儿血清中有抗尾状核抗体,其中 7 例患儿接受静脉注射免疫球蛋白治疗后发生抽动和运动抽动都显著减少。另有研究表明,与正常人群相比,部分多发性抽动症患者存在免疫功能紊乱,包括 IgE 水平增高、CD4/CD8 比值倒置、自然杀伤细胞及记忆细胞比值增高等,并由此推测,免疫调节或免疫抑制治疗可能对多发性抽动症患儿有效^[16]。

2 心理行为治疗

心理行为治疗通常作为药物治疗的辅助手段。大量临床实践证明,精神心理治疗与药物治疗联合应用时,可使原单用药物治疗无效的顽固性病例症状明显改善^[17]。对于新的心理行为疗法(如情绪控制训练、习惯反转训练等)尚在进一步研究中。

2.1 情绪控制训练(anger control training, ACT) Sukhodol-sky 等^[18]对有分裂行为的青少年多发性抽动症患者,在药物治疗的同时进行情绪控制训练,3 个月后,情绪控制训练联合药物组有效率(69%)较单用药物治疗组(15%)显著增高。有学者认为额叶纹状体回路与认知和行为的控制有关,该回路对情绪和抽动严重程度都有控制作用^[19]。

2.2 认知行为疗法 认知行为疗法常与药物合用治疗多发性抽动症。目前尚无研究证实认知行为疗法与药物联合使用时的有效率。76 例诊断为多发性抽动症或慢性抽动障碍的患者,其中 53 例接受正规药物治疗,23 例接受认知行为治疗,治疗结束时两组治疗效果无显著性差异,表明单用认知行为疗法有效^[20]。

2.3 习惯反转训练(habit reversal training) 习惯反转训练为服药依从性差患者的另一种选择,或作为药物治疗的辅助治疗。在习惯反转训练中,让患儿更多地意识到自己的抽动动作,在其感觉将要发出抽动动作时,尽量学会用某种竞争动作抑制抽动。这些竞争动作通常会涉及发出抽动动作的拮抗肌。习惯反转训练的作用机制尚不明确。一些学者则认为习惯反转训练等竞争性反应取代抽动是因为前者被一些环境因素(如赞许、表扬)所强化^[21]。也有学者认为竞争性反应起到了与抽动相同的作用(比如产生相同的结果——缓解局部不适)^[21]。

2.4 自我催眠 人类具有利用自我意识和意象的能力,可以通过自己的思维资源,进行自我强化、自我教育和自我治疗。自我催眠治疗多发性抽动症患儿已有 20 余年历史,近来有学者提出将其与录像回放训练结合。Lazarus 和 Klein^[22]一项回顾性研究中,将观看控制抽动的自我催眠录像作为治疗的一部分,33 例多发性抽动症患儿接受治疗后,79% 自觉症状显著控制,平均起效时间为 6 周。由此可见,自我催眠与录像回放训练结合可用于多发性抽动症的治疗,但目前缺乏大量临床研究证实其有效性及不良反应,其远期疗效尚有待研究。

3 其他

3.1 深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS) 对于某些肌张力障碍疾病,如药物治疗无效的震颤、帕金森等,深部脑刺激已经成为经典治疗方法之一。但对于一些神经调节障碍的疾病,如多发性抽动症、癫痫、强迫障碍等,深部脑刺激儿科应用的有效性尚处于初步阶段^[23]。对大脑深部的苍白球及丘脑进行电刺激,干扰神经回路,从而抑制抽动,其作用机制是减少大脑多巴胺递质的释放。有研究报道深部脑刺激靶点的选择会影响治疗的效果,对特定的某一症状,刺激该位点比其他位点

疗效更佳^[24]。Servello 等^[25]对 18 例经典治疗及部分新疗法(包括心理行为疗法)治疗无效的 TS 患儿,给予深部脑刺激,术后每 3 个月评估一次。随访 18 个月所有患者对手术都反应良好,TS 伴随的强迫障碍及自伤行为都有所改善,且无严重的持续性不良反应。另有学者对 18 例接受丘脑深部脑刺激的多发性抽动症患者进行随访,15 例患儿不仅抽动严重程度有显著改善,在为期 2 年的随访显示,焦虑、抑郁症状及患儿自觉社会适应/生活质量均有显著改善,同时患儿认知功能在治疗前后没有显著差异^[26]。由此可见,深部脑刺激对难治性多发性抽动症安全、有效。

3.2 经颅磁刺激 其作用机制是电磁极所产生的磁场与大脑相近而使神经组织产生电流,从而达到刺激相应区域的作用。经颅磁刺激可测试大脑皮质间和皮质内连接的兴奋性,通过这个测试可以提供相关病理生理信息。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)可以使运动系统产生生长时的可塑性改变。因此,现有不少学者研究将其用于心理障碍、运动障碍等多种疾病的治疗^[27]。已有临床病例报道重复经颅磁刺激可使多发性抽动症患者 YGTSS 评分显著降低,并且无明显不良反应发生^[28]。

4 小 结

多发性抽动症是儿童神经内科的一种常见病,临床常用氟哌啶醇、硫必利等药物治疗,由于其不良反应以及治疗效果欠佳的因素,也逐渐尝试使用托吡酯、左乙拉西坦等,并在部分患者见到了可喜的疗效。无论新、旧药物治疗,都可能出现不同程度的不良反应,如过度镇静、嗜睡、锥体外系反应、体质量增加等,如何尽量减少药物治疗不良反应需要众多学者进一步的研究。心理行为治疗、经颅磁刺激等非药物手段与药物治疗联合应用,对减少不良反应、改善治疗效果作出了贡献。目前,非药物治疗通常作为单用药物治疗失败、不能耐受其不良反应的加用或替代治疗方案,但基于前者不良反应发生率少的优势,可尝试将无创性非药物治疗(如经颅磁刺激、心理行为治疗等)作为首选方案,辅以药物等其他治疗。无论是药物还是其他治疗方法,其有效性大多是临床实践证实,仍需更多随机、双盲、对照研究增加其可靠性,为多发性抽动症治疗方案提供坚实可信的理论依据。

参考文献:

- [1] Jankovic J, Jimenez-Shahed J, Brown LW. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of topiramate in the treatment of tourette syndrome [J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(1): 70-73.
- [2] Kuo SH, Jimenez-Shahed J. Topiramate in treatment of tourette syndrom [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33(1): 32-34.
- [3] Guo H, Ou-Yang Y. Curative effect and possible mechanisms of topiramate in treatment of Tourette syndrome in rats [J]. *Zhongguo Dangdai Erke Zazhi*, 2008, 10(4): 509-512.
- [4] Cumbo E, Ligori LD. Levetiracetam lamotrigine and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease [J]. *Epilepsy Behav*, 2010, 17(4): 461-466.
- [5] Auriel E, Chistik V, Blatt I, et al. Efficacy and safety of

- levetiracetam(keppra) add-on treatment in adult patients with refractory epilepsy in two tertiary centers [J]. *Harefuah*, 2007, 146(4): 269-318.
- [6] Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas DM, Muñoz-Jareño N, et al. An open-label, prospective study of levetiracetam in children and adolescents with Tourette syndrome [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2009, 13(6): 541-545.
- [7] Rigo JM, Hans G, Nguyen L, et al. The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents [J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 136: 659-672.
- [8] Houeto JL, Gire P. Tics and Tourette syndrome: diagnosis, course and treatment principles [J]. *Presse Med*, 2008, 37(2): 263-270.
- [9] Steeves TD, Fox SH. Neurobiological basis of serotonin-dopamine antagonists in the treatment of Gilles de la Tourette syndrome [J]. *Prog Brain Res*, 2008, 172: 495-502.
- [10] Hedderick EF, Morris CM, Singer HS. Double-blind, crossover study of clonidine and levetiracetam in Tourette syndrome [J]. *Pediatr Neurol*, 2009, 40(6): 420-425.
- [11] Budman C, Coffey BJ. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette disorder with and without explosive outbursts [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2008, 18(5): 509-515.
- [12] Fröich J, Starck M, Banaschewski T, et al. Aripiprazole-a medical treatment alternative for tourette syndrome in childhood and adolescence [J]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 2010, 38(4): 291-298.
- [13] Budman C, Coffey BJ, Shechter R. Aripiprazole for the treatment of Tourette syndrome. experience in 10 patients [J]. *Rev Med Chil*, 2007, 135(6): 773-776.
- [14] McCracken JT, Suddath R, Chang S, et al. Effectiveness and tolerability of open label olanzapine in children and adolescents with Tourette syndrome [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2008, 18(5): 501-508.
- [15] Zykov VP, Shcherbina AY, Novikova EB, et al. Neuroimmune aspects of the pathogenesis of Tourette's syndrome and experience in the use of immunoglobulins in children [J]. *Neurosci Behav Physiol*, 2009, 39(7): 635-638.
- [16] Hsieh MY, Lee WI, Lin KL, et al. Immunologic analysis and serum heavy metal levels in exacerbated Tourette syndrome [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010, 19: 724-729.
- [17] 白海兰, 张洁. 药物与精神心理结合疗法治疗儿童多发性抽动症 [J]. *山西医药杂志*, 2008, 37(8): 699-700.
- [18] Sukhodolsky DG, Vitulano LA, Carroll DH, et al. Randomized trial of anger control training for adolescents with Tourette's syndrome and disruptive behavior [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2009, 48(4): 413-421.
- [19] Raz A, Zhu H. Neural substrates of self-regulatory con-

- trol in children and adults with Tourette syndrome[J]. Can J Psychiatry, 2009, 54(9): 579-588.
- [20] O'Connor KP, Laverdure A, Taillon A, et al. Cognitive behavioral management of Tourette's syndrome and chronic disorder in medicated and unmedicated samples [J]. Behav Res Ther, 2009, 47(12): 1090-1095.
- [21] Himle MB, Woods DW, Piacentini JC, et al. Brief review of habit reversal training for tourette syndrome [J]. J Child Neurol, 2006, 21(8): 719-725.
- [22] Lazarus JE, Klein SK. Nonpharmacological treatment of tics in Tourette syndrome adding videotape training to self-hypnosis[J]. J Dev Behav Pediatr, 2010, 31(6): 498-504.
- [23] Marks WA, Honeycutt J, Acosta F, et al. Deep brain stimulation for pediatric movement disorders[J]. Semin Pediatr Neurol, 2009, 16(2): 90-98.
- [24] Porta M, Sevello D, Sassi M, et al. Issues related to deep brain stimulation for treatment-refractory tourette's syndrome [J]. Eur Neurol, 2009, 62: 264-273.
- [25] Servello D, Porta M, Sassi M, et al. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment; the surgery and stimulation[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79(2): 136-142.
- [26] Porta M, Brambilla A, Cavanna AE, et al. Halamic deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette syndrome; two-year outcome[J]. Neurology, 2009, 73(17): 1375-1380.
- [27] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation; a primer [J]. Neuron, 2007, 55(2): 187-199.
- [28] Mantovani A, Leckman JF, Grantz H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in the treatment of tourette syndrome; report of two cases [J]. Clinical Neurophysiology, 2007, 118: 2314-2315.

(收稿日期: 2010-12-25 修回日期: 2011-03-15)

· 综 述 ·

Survivin 基因在子宫内膜癌中的表达及临床意义

张旭综述, 李小毛 审校

(中山大学附属第三医院妇科, 广州 510630)

关键词: 凋亡; 子宫内膜癌; 诊断; 治疗; 生存素

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.19.035

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)19-1954-04

Survivin 又名生存素或生存蛋白, 1997 年 Ambrosini 等^[1] 用效应细胞蛋白酶受体-1 (effector cell protease receptor-1, EPR-1) cDNA 在人类基因组文库中筛选, 克隆出凋亡抑制蛋白 (inhibitor of apoptosis protein, IAP) 家族这一新成员。它是一种较强的抗凋亡蛋白^[2], Survivin 存在于大多数转化细胞和癌细胞中, 直接抑制 Caspase 和细胞凋亡, 而在正常的成人组织和终末分化组织内检测不到, 其表达水平和 5 年生存率呈负相关, 因而被认为在肿瘤的基因诊断及靶向治疗中具有广阔的应用前景^[3]。现就 Survivin 基因的分子生物学特性与其在子宫内膜癌中的表达及临床意义进行简要综述。

1 Survivin 基因分子结构

Survivin 是 IAP 家族的新成员, 定位于人类染色体 17q25 上, 由 4 个外显子和 3 个内含子组成, 生存素是 IAP 家族中分子量最小的, 编码相对分子量为 16 500, 含 142 个氨基酸残基的蛋白质。Survivin 结构非常独特, 具有与其他 IAP 成员不同的独特的形态结构: (1) Survivin 单体 NH₃ 端只有一个较为保守的杆状病毒属抗细胞凋亡重复序列 (baculovirus IAP repeat, BIR) 结构域, BIR 结构中心的 β 片层面积大, 富含酸性氨基酸, 是 Survivin 蛋白配体结合区域, BIR 另一个特点是 Zn 原子处于由 Cys57、Cys60、His77 和 Cys84 构成的四面体内, 以配位键与此 4 个氨基酸残基连接, 这个结构对 Survivin 抗凋亡功能很重要。(2) 其 COOH 端缺乏环指结构, 有一个独特的卷曲螺旋, 富含疏水基团, 能与纺锤体微管上的微管蛋白结合。Survivin 变异体 (M1299) 缺乏 COOH 端螺旋, 不能与微管结合, 并丧失了抑制凋亡的功能^[4-5]。已经发现 7 种 Survivin 的

剪接异构体, 如 SurvivinΔEx3 (缺少外显子 3) 和 Survivin2B (保留内含子 2 的一部分作为隐藏的外显子)。Survivin 各种亚型之间存在着复杂的平衡关系, 从而决定机体组织对各种影响凋亡的刺激或肿瘤发生不同的反应。Survivin 和 SurvivinΔEx3 具有抗凋亡作用, 而 Survivin2B 则缺少抗凋亡特性, 甚至把 Survivin2B 认为是具有抗凋亡作用的 Survivin 异构体的拮抗剂^[3]。

2 Survivin 基因的组织表达及功能

Survivin 广泛表达于各种肿瘤组织和胚胎的发育过程中, 而在心脏、肝脏、肺、肌肉等正常终末分化成熟的组织中检测不到 (胸腺、生殖器除外)^[6-7]。在人类, 胎儿大脑和一些肿瘤中有生存素的高度表达^[8]。Survivin 蛋白在转化细胞株和人体内几乎所有的恶性肿瘤中都有明显表达^[9-10]。目前研究一致认为, Survivin 蛋白亚细胞定位在两个蛋白池, 一个是胞质池, 另一个是胞核池, 而不同亚细胞定位提示其细胞凋亡抑制或有丝分裂检查点调节等不同功能的发挥。有研究显示, Survivin 基因的组织分布具有明显的细胞选择性, 表达于胚胎和发育的胎儿组织, 其在正常成人终末分化组织 (胸腺、生殖腺除外) 不表达或低表达, 而高表达于人类大多数肿瘤组织中, 如胃癌、肺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌等^[11-12]。

Survivin 蛋白含有一个 BIR 分子, BIR 分子中含有对抑制凋亡有重要作用的氨基酸残基 Trp-、Pro-、Cys-。生存素通过这些残基与 Caspase-3 和 Caspase-7 结合, 抑制 Caspase 活性。体外实验^[13]表明, 生存素特异性地结合于细胞凋亡蛋白酶的终末阶段分子 Caspase-3 和 Caspase-7, 而不是起始阶段的