

Survivin 基因与眼科相关疾病研究进展

王晓聪 综述 谭薇 审校

遵义医科大学第三附属医院 遵义市第一人民医院眼科 563000

通信作者:谭薇, Email:tanwei950118@sina.com

【摘要】 Survivin 又称生存素,是凋亡抑制蛋白家族成员之一,与其他成员相比,survivin 具有独特的杆状病毒凋亡抑制蛋白(IAP)重复序列(BIR)和 α 螺旋分子结构,决定了其在抑制细胞凋亡及控制细胞周期中的重要作用,并参与细胞增生及血管生成等过程的调节,是目前发现唯一与细胞周期密切相关的 IAP 家族成员。另外,survivin 在组织中的分布具有高度选择性,在恶性肿瘤组织中高表达,在正常成人组织中低表达,甚至不表达,因此其被视为恶性肿瘤重要的预后指标。本文对 survivin 的分子结构及特性、组织分布及其主要功能进行综述,并着重阐述其与眼科相关疾病,包括眼部肿瘤、眼表疾病、眼部相关免疫疾病、晶状体疾病以及视网膜疾病等的研究进展。

【关键词】 生存素; 凋亡; 眼科疾病

基金项目: 贵州省自然科学基金项目 [黔省专合字(2012)131号]; 贵州省科技计划基金项目(黔科合SY字[2013]3036号); 沪遵眼病防治临床医学科技创新中心基金项目 [遵市科合(2018)4号]; 遵义市创新人才团队基金项目 [遵市科合(2015)43号]

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200509-00322

Research progress of survivin gene and eye diseases

Wang Xiaocong, Tan Wei

Department of Ophthalmology, The Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, The First People's Hospital of Zunyi, Zunyi 563000, China

Corresponding author: Tan Wei, Email: tanwei950118@sina.com

【Abstract】 Survivin is a member of inhibitors of apoptosis protein family, compared with other members, survivin has a unique baculovirus apoptosis inhibitory protein—inhibitor of apoptosis proteins (IAP) baculovirus IAP repeat (BIR) and alpha helix molecular structure, determines its important role in the inhibition of cell apoptosis and control in the cell cycle, and is involved in the regulation of cell proliferation and angiogenesis process, and it is closely related to the cell cycle of the IAP family members. In addition, the distribution of survivin in tissues is highly selective. It is highly expressed in malignant tumors and is not expressed in normal adult tissues. Therefore, it is regarded as an important prognostic indicator of malignant tumors. In this paper, the molecular structure, tissue distribution and main functions of survivin gene are reviewed, and the research progress of its relation with ophthalmic diseases, including ocular tumor, ocular surface disease, ocular related immune diseases, lens disease and retinopathy are emphatically expounded.

【Key words】 Survivin; Apoptosis; Eye disease

Fund program: Natural Science Foundation of Guizhou Province (Guizhou Province Special Consolidation [2012] No. 131); Guizhou Province Science and Technology Planning Foundation (Qian Ke SY word [2013] No. 3036); Shanghai and Zunyi Eye Disease Prevention and Clinical Medicine Technology Innovation Center (Zun Shi Ke He [2018] No. 4); Zunyi Innovative Talent Team Foundation (Zun Shi Ke He [2015] No. 43)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200509-00322

Survivin 是目前发现最强的凋亡抑制因子,其功能复杂,具有抑制细胞凋亡、参与细胞有丝分裂以及血管形成等作用。Survivin 具有肿瘤特异性,多表达于肿瘤和胚胎组织,已成为肿瘤疾病研究的热点,近年来其在眼科肿瘤疾病研究中受到重

视。因其在细胞增生及血管生成过程中起重要调节作用, Survivin 在眼科相关疾病,如角膜病、翼状胬肉、后发性白内障以及视网膜疾病中也引起广泛关注,本文就 survivin 在眼科疾病中的研究进展进行综述。

1 Survivin 的分子结构及特性

Survivin 是 1997 年由美国耶鲁大学 Ambrosini 等^[1]首次利用效应蛋白酶受体 1 cDNA 在人类基因组中筛选并克隆出的一种蛋白,它位于染色体 17q25^[2],其相对分子质量为 16 500,全长 14.7 kb,包含 3 个内显子和 4 个外显子,近端富含 CG 的 CpG 岛从启动子区延伸至外显子区,提示其甲基化可能参与 survivin 的基因转录调控^[3],其 mRNA 长约 1.9 kb,基因位点编码有多个独特的遗传剪接变异体属性和功能,这些异构体包括 survivin、survivin-2B、survivin- Δ ex-3、survivin-3B 和 survivin-2- α ,与正常组织相比,在恶性细胞中这些异构体均高水平表达^[4]。与其他凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis proteins, IAP)成员不同,survivin 在羧基末端没有环指结构^[5],仅包含 1 个单一的杆状病毒 IAP 重复序列(baculovirus IAP repeat, BIR)和羧基末端由 40 个氨基酸组成的兼性 α 螺旋结构,没有其他可识别的蛋白质结构域^[6-7]。与其他 IAP 成员相比,survivin 在成熟组织中表达受限,在调节细胞分裂和细胞凋亡中具有关键作用^[8]。

2 Survivin 基因的组织分布

Survivin 基因的组织分布具有高度选择性,多存在于胚胎组织和大多数肿瘤组织中,Survivin 基因在多种恶性肿瘤中过度表达,如膀胱癌、肺癌、乳腺癌、胃癌、食道癌、肝癌、卵巢癌以及血液学恶性肿瘤等^[9-10]。Survivin 在正常成人胸腺、子宫内膜及血管再生过程中的内皮细胞有不同程度低表达^[11],最近的报道也揭示了 Survivin 基因在正常细胞,如 T 细胞、造血祖细胞、血管内皮细胞、肝细胞、胃肠道黏膜、红系细胞和多形核细胞中均存在不同程度表达^[12]。因此,Survivin 基因表达的高度选择性使之成为恶性肿瘤重要的预后指标^[13]。

3 Survivin 的主要功能

研究证明,survivin 是一种多功能蛋白质,其在细胞凋亡、细胞增生、细胞周期、染色体运动、有丝分裂和细胞应激反应的调节中起重要作用^[14]。

3.1 抑制细胞凋亡

目前,通过体内外实验已证实 survivin 在抑制细胞凋亡过程中发挥重要功能。Survivin 主要通过内源凋亡途径(如 Bcl-2、Bcl-xl、Mcl-1、Bax 和 caspase-9)和外源凋亡途径(如 FAS、TRAIL、caspase-8、FLIP 和 caspase-3)以及其他一些介质(包括 p53、甲氨蝶定和 IL-3)发挥凋亡抑制作用^[15]。Survivin 无法直接与 caspase 结合而发挥抑制细胞凋亡的作用,因为其 BIR 结构域中缺乏与上游接头序列,并且缺乏其他 IPA 家族所特有的环指结构,除了 XIPa 以外,其他 IPA 家族成员均可直接与 caspase 结合而发挥作用^[14-16]。但是,survivin 能与其他 IPA 家族成员相互作用,间接产生抑制细胞凋亡的作用。最新研究表明 survivin 能够与 XIPa 形成复合物,增加 XIAP 对降解的稳定性,在体内激活包括核转录因子 κ B 在内的多种信号传导途径,与 caspase-3 和 caspase-9 协同作用,抑制细胞凋亡^[2-14]。另外,survivin 在细胞有丝分裂中通过线粒体途径控制纺锤体形成,

通过抑制微管动力学增强纺锤体稳定性,从而抑制细胞凋亡^[17-18]。

3.2 促进细胞增生

细胞周期对细胞发育非常重要,细胞周期功能障碍最终导致恶性肿瘤发生。研究表明,survivin 的表达受细胞周期的调控,在 G₂/M 期达高峰,其原因是 survivin 的转录受到启动子区域内细胞周期依赖性和细胞周期同源性的严格调控,导致其在细胞周期的 G₂/M 期中表达最强,而在 G₁ 期迅速下降^[19-20]。Survivin 在 G₂/M 期中特异性表达,可以抵抗因 DNA 损伤而诱导的细胞凋亡,通过有丝分裂促进转化细胞的增生,其作用机制是 survivin 显著下调肿瘤坏死因子 α 诱导的 DNA 修复相关基因簇,并抑制 DNA 损伤相关 PARP 的激活^[21-22]。Survivin 在细胞周期中动态定位于染色体的不同区域,在有丝分裂过程中 survivin 定位于有丝分裂纺锤体,与微管蛋白相互作用并发挥重要作用。Survivin 在调节细胞分裂中的功能归因于与其他蛋白,如 Aurora B 激酶相互作用的染色体复合体,在此复合体中,survivin 通过控制染色质相关纺锤体形成和动粒微管附着,在纺锤体装配检查点期间促进有丝分裂^[15-18],间接促进细胞增生,抑制细胞凋亡。

3.3 参与血管生成

Survivin 参与新生血管的形成,在多种促血管生成因子,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、嗜碱细胞生长因子(basophil growth factor, BGF)和促血管生成素-1(angiotensin-1, Ang-1)等介导的血管生成中有重要作用^[23-24]。Xu 等^[25]研究表明,VEGF 在血管内皮生长过程中发挥抗凋亡作用,这可能由其诱导内皮细胞中 survivin 表达所介导。Sanhueza 等^[26]研究表明,VEGF 在肿瘤细胞增生中的作用与 survivin 的表达密切相关,其作用机制是通过 PI3K/Akt、mTOR、Ras、AMPK 和 Bcl-2/ERK 通路依赖性激活 β -catenin/Tcf-Lef 介导的 VEGF 转录,从而抑制血管内皮细胞的凋亡,参与血管形成^[27]。

4 Survivin 在眼部疾病中的作用

4.1 眼部肿瘤

4.1.1 视网膜母细胞瘤

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb)是常见的小儿眼部恶性肿瘤,发病率为 1/17 000,在所有发病病例中,约 40%与遗传有关,通常发生在出生 1 岁以内,多为双眼发病,约 60%的病例通常在 2~5 岁发病,以单眼发病为主^[28-29]。目前 Rb 治疗主要以放射治疗和手术为主,复发者则需要行眼球摘除联合放射治疗,严重危害患儿的视力及生命。研究表明,survivin 在 Rb 中存在高表达,证实了 survivin 与 Rb 的发病具有相关性,并推测 survivin 有望成为 Rb 治疗的新靶点^[30-31]。Shehata 等^[32]研究发现,survivin 在 Rb 患者血清和房水中的高度敏感性、特异性和准确性使其有望成为早期发现和随访 Rb 的指标。

4.1.2 泪囊腺样囊性癌

泪囊腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)是常见的原发性泪腺上皮性肿瘤,恶性程度高。目前 ACC 的治疗仍以手术、放射治疗、化学疗法为主,但

仍有部分患者复发或转移。Pan 等^[33]研究证实, survivin 在泪腺 ACC 细胞中高度表达, 抑制 survivin 的表达可抑制 ACC 的增生。牛坡等^[34]研究认为银杏提取物能有效抑制泪腺 ACC-2 细胞中 survivin 的表达, 诱导 ACC-2 细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞增生。另外, Mulay 等^[35]研究提示, survivin 的核表达对泪腺 ACC 预后有明显影响, 因此推测 survivin 是预测泪腺 ACC 预后良好的指标。

4.1.3 脉络膜黑色素瘤 脉络膜黑色素瘤是一种常见的眼部恶性肿瘤, 可以发生于脉络膜任何部位, 以后极部常见。脉络膜黑色素瘤易经血液循环向肝脏转移, 因此治疗不及时会导致严重的后果。目前其治疗仍以手术为主, 瘤体较大者则需行眼球摘除术。Ben 等^[36]研究指出 survivin 在脉络膜黑色素瘤中高表达。吕霞等^[37]通过体外实验发现, survivin 可能通过抑制细胞凋亡在脉络膜黑色素瘤的形成和发展中发挥作用, 而且影响其预后, 为脉络膜黑色素瘤的治疗提供了新的思路。

4.2 眼表疾病

4.2.1 翼状胬肉 翼状胬肉是眼科常见的眼表疾病, 多为外部刺激后引起的慢性炎症反应, 其病理过程是球结膜下组织变性、增生肥厚, 常侵犯角膜, 严重者可影响视力。目前翼状胬肉一般考虑手术治疗, 但术后常复发, 且复发性翼状胬肉处理较复杂。翼状胬肉过去被认为是一种慢性退行性病变, 但近年来研究发现在翼状胬肉中发现了轻度不典型增生、局部侵袭性和高复发率等肿瘤样特征^[38]。Xu 等^[39]将翼状胬肉组织上皮细胞进行体外培养后发现, survivin 在翼状胬肉组织上皮细胞中高表达, 其机制可能是抑制翼状胬肉组织细胞凋亡, 引起细胞增生, 导致胬肉发生, 提示 survivin 可能为翼状胬肉的治疗提供新的研究思路。

4.2.2 眼表重建 干眼、感染、外伤以及手术后患者的眼表环境均受到不同程度损伤或破坏, 严重者会导致视力丧失, 故此患者眼表的重建尤为重要。创伤后角膜上皮健康和角膜组织修复的维持取决于角膜上皮干细胞的再生能力, 角膜上皮干细胞位于角膜缘上皮的基底层。Lu 等^[40]研究表明, β -catenin/Tcf4/survivin 信号转导可促进角膜上皮祖细胞的体外扩增, 角膜上皮祖细胞保留较少分化的表型和强增生能力, 其研究可以为角膜上皮干细胞在再生医学中的应用提供帮助, 特别是对于眼表的重建具有重要的临床意义。

4.3 眼部相关免疫疾病

眼部是一个微型免疫系统, 结膜、角膜、葡萄膜等均可诱发自身免疫疾病, 眼科常见的自身免疫疾病包括葡萄膜炎、免疫性角结膜炎、Graves 眼病等, 其中葡萄膜炎是眼科重要的致盲疾病, 且多发生于青年男性患者, 对患者的工作和生活造成极大影响。目前针对葡萄膜炎的治疗主要是应用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗, 可有效控制炎症, 但治疗无特异性, 且全身应用的毒性作用和不良反应较大。Survivin 在自身免疫性疾病发病机制中扮演重要角色, 其机制可能是 survivin 参与了某些淋巴细胞的凋亡抑制, 导致细胞异常活化, 产生大量自身抗体, 从而诱发疾病^[41]。虽然目前国内外还没有 survivin 在眼科免疫相关疾病中的相关报道, 但已有研究提出其在类风湿性关节

炎、银屑病、系统性硬化症、多发性硬化症等自身免疫疾病中可作为诊断及预后的基因标志物^[42], 为眼科免疫相关疾病的研究提供了新的思路。

4.4 晶状体疾病

后发性白内障 (posterior capsular opacification, PCO) 是白内障术后常见的并发症之一, 研究认为其发生与晶状体上皮细胞迁移及增生有关^[43]。目前 PCO 的治疗主要是 Nd:YAG 激光后囊切开术, 但激光切开后囊膜却存在风险及并发症, 现阶段尚无有效的预防方法, 尽管近年来手术方式以及人工晶状体设计有所改进, 但仍不能有效预防 PCO 的发生。Jarrin 等^[44]研究发现, survivin 的表达与晶状体上皮细胞增生有关, 其具有促进晶状体上皮细胞增生和晶状体纤维细胞分化双重作用。陈颖等^[45]通过动物实验也发现 survivin 的表达在 PCO 的形成过程中具有时相性, 提示 survivin 与 PCO 的形成机制具有一定相关性, 对探索 PCO 的基因治疗方法具有参考价值。

4.5 视网膜疾病

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病常见的微血管并发症之一, 严重威胁糖尿病患者视力, 视网膜缺血缺氧是其重要的发病机制。目前 DR 的治疗方式为综合治疗, 包括系统治疗 (控制血糖、血脂等)、药物、激光及手术治疗。Liu 等^[46]通过动物实验发现 survivin 在 DR 早期表达上调, survivin 过表达与非细胞血管形成密切相关, 从而导致视网膜缺血缺氧, 提示 survivin 可以作为 DR 的重要标志物, 为 DR 的治疗提供了新的策略。

5 小结

近年来随着细胞生物学、分子生物技术等的快速发展, 靶向治疗已成为治疗肿瘤的研究热点, 抗细胞凋亡机制对肿瘤的发生、发展及预后具有重要意义, 且部分机制已被证实。Survivin 作为 IAP 家族中抑制细胞凋亡作用最强的成员之一, 已证实其在肿瘤疾病中发挥重要作用, 有望成为肿瘤治疗的合适靶点, 为肿瘤患者带来曙光。因目前与 survivin 有关的信号通路仍未被完全阐明, 且各项研究技术还未完善, 故尚未批准临床应用 survivin 的靶向治疗。在眼科疾病中, survivin 不仅参与眼部肿瘤的发生, 而且其与眼科其他疾病, 如眼表疾病、眼部相关免疫疾病、晶状体疾病以及视网膜疾病等密切相关, 为眼科疾病的治疗提供了新的方向。Survivin 是否也参与了其他眼科疾病, 如抗青光眼术后滤过道瘢痕化、角膜新生血管、年龄相关性黄斑变性、增生性玻璃体视网膜病变等尚不清楚, 相信随着研究的深入 survivin 也许能为更多的眼科疾病提供新的治疗策略和研究思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma [J]. Nat Med, 1997, 3(8): 917-921. DOI: 10.1038/nm0897-917.
- [2] Groner B, Weiss A. Targeting survivin in cancer: novel drug development approaches [J]. BioDrugs, 2014, 28(1): 27-39. DOI: 10.

- 1007/s40259-013-0058-x.
- [3] 胡华梅, 杨晓亚, 熊刚, 等. 食管鳞状细胞癌 survivin 表达与其 CpG 岛甲基化的研究[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(1): 13-15.
- Hu HM, Yang XY, Xiong G, et al. Methylation of survivin and its expression in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. Acta Acad Med Milit Tertiae, 2010, 32(1): 13-15.
- [4] Jaiswal PK, Goel A, Mittal RD. Survivin: a molecular biomarker in cancer[J]. Indian J Med Res, 2015, 141(4): 389-397. DOI: 10.4103/0971-5916.159250.
- [5] 吕霞, 郭希让. Survivin 基因的分子生物学特征及眼科研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2005, 23(6): 663-665.
- Lyu X, Guo XR. Current research of survivin gene and its applications in ophthalmology[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2005, 23(6): 663-665.
- [6] Altieri DC. Survivin-The inconvenient IAP[J]. Semin Cell Dev Biol, 2015, 39: 91-96. DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.12.007.
- [7] de Jong Y, van Oosterwijk JG, Kruisselbrink AB, et al. Targeting survivin as a potential new treatment for chondrosarcoma of bone [J/OL]. Oncogenesis, 2016, 5: e222 [2019-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27159675/>. DOI: 10.1038/onsis.2016.33.
- [8] Garg H, Suri P, Gupta JC, et al. Survivin: a unique target for tumor therapy [J/OL]. Cancer Cell Int, 2016, 16: 49 [2019-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4917988/>. DOI: 10.1186/s12935-016-0326-1.
- [9] Do M, Kwak IH, Ahn JH, et al. Survivin protects fused cancer cells from cell death [J]. BMB Rep, 2017, 50(7): 361-366. DOI: 10.5483/bmbrep.2017.50.7.185.
- [10] Jaiswal PK, Goel A, Mittal RD. Survivin: A molecular biomarker in cancer[J]. Indian J Med Res, 2015, 141(4): 389-397. DOI: 10.4103/0971-5916.159250.
- [11] O'Connor DS, Schechner JS, Adida C, et al. Control of apoptosis during angiogenesis by survivin expression in endothelial cells [J]. Am J Pathol, 2000, 156(2): 393-398. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64742-6.
- [12] Mobahat M, Narendran A, Riabowol K. Survivin as a preferential target for cancer therapy[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(2): 2494-2516. DOI: 10.3390/ijms15022494.
- [13] Shakeel E, Akhtar S, Khan MKA, et al. Molecular docking analysis of aplysin analogs targeting survivin protein [J]. Bioinformation, 2017, 13(9): 293-300. DOI: 10.6026/97320630013293.
- [14] Altieri DC. Targeting survivin in cancer[J]. Cancer Lett, 2013, 332(2): 225-228. DOI: 10.1016/j.canlet.2012.03.005.
- [15] Shamsabadi FT, Eidgahi MR, Mehrbod P, et al. Survivin, a promising gene for targeted cancer treatment[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(8): 3711-3719.
- [16] Cui X, Shen D, Kong C, et al. NF- κ B suppresses apoptosis and promotes bladder cancer cell proliferation by upregulating survivin expression *in vitro* and *in vivo* [J/OL]. Sci Rep, 2017, 7: 40723 [2019-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5282527/>. DOI: 10.1038/srep40723.
- [17] 殷海森, 赵新颖, 苏长青. 以 Survivin 为靶标的肿瘤治疗策略[J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(3): 342-348. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2016.03.0342.
- Yin HS, Zhao XY, Su CQ. Survivin-targeted tumor treatment strategy [J]. Acad J Second Military Med Univer, 2016, 37(3): 342-348. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2016.03.0342.
- [18] Cheung CH, Huang CC, Tsai FY, et al. Survivin-biology and potential as a therapeutic target in oncology [J]. Onco Targets Ther, 2013, 6: 1453-1462. DOI: 10.2147/OTT.S33374.
- [19] Chen X, Duan N, Zhang C, et al. Survivin and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic strategies [J]. J Cancer, 2016, 7(3): 314-323. DOI: 10.7150/jca.13332.
- [20] Altieri DC. Survivin and IAP proteins in cell-death mechanisms [J]. Biochem J, 2010, 430(2): 199-205. DOI: 10.1042/BJ20100814.
- [21] Ju L, Zhang X, Deng Y, et al. Enhanced expression of Survivin has distinct roles in adipocyte homeostasis [J/OL]. Cell Death Dis, 2017, 8(1): e2533 [2019-06-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5386358/>. DOI: 10.1038/cddis.2016.439.
- [22] 周明利, 张树友. Survivin 基因在肿瘤中的作用研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(7): 779-782.
- Zhou ML, Zhang SY. Research progress on roles of survivin gene in tumor [J]. Chin J Bases Clin General Surg, 2011, 18(7): 779-782.
- [23] Wang P, Zhen H, Zhang J, et al. Survivin promotes glioma angiogenesis through vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor *in vitro* and *in vivo* [J]. Mol Carcinog, 2012, 51(7): 586-595. DOI: 10.1002/mc.20829.
- [24] Acimovic M, Vidakovic S, Milic N, et al. Survivin and VEGF as novel biomarkers in diagnosis of endometriosis [J]. J Med Biochem, 2016, 35(1): 63-68. DOI: 10.1515/jomb-2015-0005.
- [25] Xu Y, Tan X, Wang D, et al. Elevated survivin expression in peripheral blood mononuclear cells is central to collateral formation in coronary chronic total occlusion [J]. Int J Mol Med, 2015, 35(6): 1501-1510. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2154.
- [26] Sanhueza C, Wehinger S, Castillo BJ, et al. The twisted survivin connection to angiogenesis [J/OL]. Mol Cancer, 2015, 14: 198 [2019-09-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4653922/>. DOI: 10.1186/s12943-015-0467-1.
- [27] 祝丽双, 王浩, 刘畅, 等. 肿瘤中与 survivin 有关的信号通路及分子以及靶向 survivin 的治疗前景 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(11): 2181-2184. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.11.050.
- Zhu LS, Wang H, Liu C, et al. Signaling pathways and moleculars related with survivin in cancer and prospects of therapy targeting survivin [J]. Prog Modern Biomed, 2015, 15(11): 2181-2184. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.11.050.
- [28] Ferrario A, Luna M, Rucker N, et al. Targeting survivin enhances chemosensitivity in retinoblastoma cells and orthotopic tumors [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153011 [2019-05-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27050416/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0153011.
- [29] Venkatesan N, Kanwar JR, Deepa PR, et al. Targeting HSP90/Survivin using a cell permeable structure based peptido-mimetic shepherdin in retinoblastoma [J]. Chem Biol Interact, 2016, 252: 141-149. DOI: 10.1016/j.cbi.2016.04.011.
- [30] Shehata HH, Abou GAH, Elsayed EK, et al. Detection of survivin protein in aqueous humor and serum of retinoblastoma patients and its clinical significance [J]. Clin Biochem, 2010, 43(4-5): 362-366. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.10.056.
- [31] Samuel J, Kanwar RK, Kanwar JR, et al. A study of gene expression of survivin, its antiapoptotic variants, and targeting survivin *in vitro* for therapy in retinoblastoma [J/OL]. J Pediatr Hematol Oncol, 2016, 38(7): e230-242 [2019-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27322712/>. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000605.
- [32] Shehata HH, Abou GAH, Elsayed EK, et al. Clinical significance of high levels of survivin and transforming growth factor beta-1 proteins in aqueous humor and serum of retinoblastoma patients [J/OL]. J AAPOS, 2016, 20(5): 444. e1-444. e9 [2019-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27663628/>. DOI: 10.1016/j.jaapos.2016.07.223.
- [33] Pan Y, Xing Y, Wang H. Expression of survivin in adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland and the effect of intervention with arsenic trioxide *in vitro* [J]. Exp Ther Med, 2015, 10(1): 330-334. DOI: 10.3892/etm.2015.2466.
- [34] 牛坡, 赵新霞, 燕飞, 等. 银杏叶提取物对泪腺腺样囊性癌 ACC-2 细胞增殖及 Survivin, TIP30 基因表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(24): 4860-4864. DOI: 10.4268/cjcm20142431.
- Niu P, Zhao XX, Yan F, et al. Influence of Ginkgo biloba extract on proliferation of ACC-2 cell, Survivin and TIP30 gene expression in adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland [J]. China J Chin Materia Medica, 2014, 39(24): 4860-4864. DOI: 10.4268/cjcm20142431.
- [35] Mulay K, Puthyapurayil FM, Mohammad JA, et al. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland: role of nuclear survivin (BIRC5) as a prognostic marker [J]. Histopathology, 2013, 62(6): 840-846. DOI:

10. 1111/his. 12073.
- [36] Ben SGJ, Abulafia A, Pe'er J. Apoptosis inhibitor, survivin, in posterior uveal melanoma; comparison among primary tumors, tumors resistant to brachytherapy, tumors with liver metastases, and liver metastases [J]. *Curr Eye Res*, 2006, 31 (3): 251 - 257. DOI: 10. 1080/02713680600557014.
- [37] 吕霞, 孔令非, 齐绍文, 等. 脉络膜黑色素瘤中 survivin 的表达及其与微血管密度的关系 [J]. *眼科新进展*, 2006, 26 (10): 755 - 758. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-5141. 2006. 10. 010. Lyu X, Kong LF, Qi SW, et al. Expression of survivin and its correlation with microvessel density in choroidal melanoma [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2006, 26 (10): 755 - 758. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-5141. 2006. 10. 010.
- [38] Zhang LW, Chen BH, Xi XH, et al. Survivin and p53 expression in primary and recurrent pterygium in Chinese patients [J]. *Int J Ophthalmol*, 2011, 4 (4): 388 - 392. DOI: 10. 3980/j. issn. 2222-3959. 2011. 04. 13.
- [39] Xu YX, Zhang LY, Zou DL, et al. Differential expression and function of survivin during the progress of pterygium [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55 (12): 8480 - 8487. DOI: 10. 1167/iovs. 14-15715.
- [40] Lu R, Bian F, Zhang X, et al. The β -catenin/Tcf4/survivin signaling maintains a less differentiated phenotype and high proliferative capacity of human corneal epithelial progenitor cells [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43 (5): 751 - 759. DOI: 10. 1016/j. biocel. 2011. 01. 018.
- [41] 尹志华, 叶志中, 罗秀霞, 等. *Survivin* 基因在系统性红斑狼疮患者中的异常表达 [J]. *现代生物医学进展*, 2007, 7 (7): 1033 - 1034, 1038. Yin ZH, Ye ZZ, Luo XX, et al. The abnormal expression of survivin gene in SLE patients [J]. *Prog Modern Biomed*, 2007, 7 (7): 1033 - 1034, 1038.
- [42] Gravina G, Wasén C, Garcia-Bonete MJ, et al. Survivin in autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16 (8): 845 - 855. DOI: 10. 1016/j. autrev. 2017. 05. 016.
- [43] Milazzo S, Grenot M, Benzerroug M. Posterior capsule opacification [J]. *J Fr Ophtalmol*, 2014, 37 (10): 825 - 830. DOI: 10. 1016/j. jfo. 2014. 09. 003.
- [44] Jarrin M, Mansergh FC, Boulton ME, et al. Survivin expression is associated with lens epithelial cell proliferation and fiber cell differentiation [J]. *Mol Vis*, 2012, 18: 2758 - 2769.
- [45] 陈颖, 陆斌, 吴强, 等. *Survivin* 基因在大鼠后发性白内障动物模型中的表达 [J]. *临床眼科杂志*, 2011, 19 (6): 555 - 560. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-8422. 2011. 06. 031. Chen Y, Lu B, Wu Q, et al. Expression of survivin gene in animal model of posterior capsule opacification in rats [J]. *J Clin Ophthalmol*, 2011, 19 (6): 555 - 560. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-8422. 2011. 06. 031.
- [46] Liu N, Zhao N, Chen L, et al. Survivin contributes to the progression of diabetic retinopathy through HIF-1 α pathway [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (8): 9161 - 9167.

(收稿日期:2020-05-09 修回日期:2020-06-05)

(本文编辑:刘艳)

读者·作者·编者

眼科常用英文缩略语名词解释

- AMD: 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration)
- ANOVA: 单因素方差分析 (one-way analysis of variance)
- BUT: 泪膜破裂时间 (breakup time of tear film)
- DR: 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy)
- EAU: 实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis)
- EGF: 表皮生长因子 (epidermal growth factor)
- ELISA: 酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay)
- ERG: 视网膜电图 (electroretinogram)
- FFA: 荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography)
- FGF: 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor)
- GFP: 绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein)
- IFN- γ : γ 干扰素 (interferon- γ)
- IL: 白细胞介素 (interleukin)
- IOL: 人工晶状体 (intraocular lens)
- IRBP: 光间受体视黄类物质结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid binding protein)
- LASIK: 准分子激光角膜原位磨镶术 (laser in situ keratomileusis)
- ICGA: 吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography)
- LECs: 晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells)
- miRNA: 微小 RNA (microRNA)
- MMP: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase)
- mTOR: 哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin)
- MTT: 四甲基偶氮唑盐 (methyl thiazolyl tetrazolium)
- NF: 核转录因子 (nuclear factor)
- OCT: 光相干断层扫描 (optical coherence tomography)
- OR: 优势比 (odds ratio)
- PACG: 原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma)
- PCR: 聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction)
- RGCs: 视网膜节细胞 (retinal ganglion cells)
- POAG: 原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma)
- RB: 视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma)
- RPE: 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)
- RNV: 视网膜新生血管 (retinal neovascularization)
- RP: 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa)
- S I t: 基础泪液分泌试验 (Schirmer I test)
- shRNA: 小发夹 RNA (short hairpin RNA)
- siRNA: 小干扰 RNA (small interfering RNA)
- α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin)
- TAO: 甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy)
- TGF: 转化生长因子 (transforming growth factor)
- TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)
- UBM: 超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope)
- VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)
- VEP: 视觉诱发电位 (visual evoked potential)

(本刊编辑部)