

XIAP 基因在肿瘤中的研究进展

张娟丽 岳红梅[△]

(兰州大学第一医院呼吸内科 甘肃 兰州 730000)

摘要 :XIAP(X 链锁凋亡抑制蛋白 ,X-linked inhibitor-of-apoptosis protein)是凋亡抑制蛋白(IAPs)家族中最有效力的 caspase 抑制物 ,具有抑制细胞凋亡 ,参与肿瘤的发生、发展。本文就 XIAP 在肿瘤中的作用机制、表达及治疗情况做一综述 ,有望为肿瘤的诊断及治疗提供一个新方法。

关键词 :X 链锁凋亡抑制蛋白 细胞凋亡 肿瘤

中图分类号 R730.2 **文献标识码** :A **文章编号** :1673-6273(2012)25-4973-04

Research on Progress of XIAP Gene in Tumor

ZHANG Juan-li, YUE Hong-mei[△]

(Department of Respiratory medicine, the first hospital of Lanzhou university, Gansu, Lanzhou, 730000, China)

ABSTRACT :XIAP (X chain apoptosis inhibiting protein, X-linked inhibitor-of-apoptosis protein) is apoptosis inhibiting protein (IAPs) family to most effective caspase inhibit, with inhibiting cell apoptosis, participate in the occurrence and development of tumor. In this paper, the mechanism, expression and treatment of XIAP were reviewed, expecting to provide a new method in diagnosis and treatment of tumor.

Key words :X-linked inhibitor-of-apoptosis protein; Apoptosis; Tumor

Chinese Library Classification(CLC) : R730.2 **Document code** : A

Article ID :1673-6273(2012)25-4973-04

细胞凋亡普遍存在各种多细胞生物的生命过程中 ,在生理状态下对机体的生长发育及内环境的稳定起着重要作用 ,细胞过度增殖和凋亡异常是肿瘤发生、发展的重要因素。各种凋亡信号通过线粒体途径或死亡受体途径传递凋亡信号 ,诱导细胞内 Caspase 活化 ,最终导致细胞死亡。凋亡起始和执行阶段主要依赖于 Caspase 活化 ,大部分抗肿瘤治疗的机制都是通过凋亡通路介导而起治疗作用的 ,故凋亡抵抗是肿瘤细胞的标志之一 ,与化疗敏感性有着密切的关系 ,因此靶向凋亡通路的基因治疗是当前科学家们研究的热点^[1,2]。而凋亡抑制蛋白(IAPs)家族可直接结合并抑制 Caspase 分子 ,发挥凋亡抑制作用。XIAP(X 链锁凋亡抑制蛋白)为 IAPs 家族中的成员 ,在胰腺癌、肺癌等组织表达明显升高 ,促进肿瘤的发生、发展 ,通过各种途径抑制细胞凋亡 ,并与肿瘤的化疗及预后有关^[3,4]。现将 XIAP 在肿瘤中的作用机制、表达情况及治疗做一综述 ,为肿瘤探索一种新的早期诊断及治疗方法。

1 XIAP 基因的结构及抗凋亡机制

凋亡抑制蛋白家族(inhibitor-of-apoptosis protein ,IAPs)首先发现于杆状病毒 ,能抑制病毒感染导致的宿主细胞死亡 ,而 XIAP(X 链锁凋亡抑制蛋白 ,X-linked inhibitor-of-apoptosis protein)是其中重要的成员 ,定位于 Xq25 ,cDNA 全长 2540bp ,N 端主要有 3 个杆状病毒 IAP 重复序列 BIR1-BIR3 ,而 BIR 大约含有 70 个氨基酸 ,其特殊的锌指结构是 XIAP 参与蛋白质 - 蛋白质、蛋白质与 DNA 的相互作用。同时 BIR 结构之间的特殊

连接桥梁 linker ,能与 Caspase 结合 ,抑制 Caspase 的活性 ,进而抑制细胞凋亡。C 端主要有一个 RING 锌指样结构域 ,其编码的蛋白 XIAP 通过多种途径参与抑制内源性或外源性凋亡诱导信号 ,抑制细胞凋亡 ,促进肿瘤发生、发展。

1.1 通过直接或间接的抑制 Caspase 而抑制细胞凋亡

半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 (CysteinyI aspartate specific proteinase ,Caspase) 家族 ,也称为 ICE/CED-3 家族 ,其凋亡启动因子在级联反应的上游 ,包括 caspase2、8、9 ,这些上游的启动因子尤其是 caspase8 在某些蛋白的参与下能自我活化 ,激活凋亡执行因子包括 caspase3 等 ,通过其特异性的底物最终导致细胞凋亡^[5]。Caspase3 无论是在 TNF 和 Fas 介导的细胞凋亡 ,还是在染色体凝集、DNA 片段化中都起着凋亡的关键执行者 ,XIAP 通过独有的 BIR2 结构域结合和抑制 caspase3、7 ,而 BIR3 通过与 caspase9 相互连接而发挥抗凋亡的作用 ,及 linker 区域具有 E3 泛素化酶的作用 ,通过泛素化 ,而抑制 Caspase3、7 ,进一步抑制下游的凋亡抑制因子 ,使得多种因素诱导的细胞凋亡受阻^[6]。

1.2 通过线粒体途径抑制细胞凋亡

线粒体途径是细胞凋亡的内源性途径 ,当受到细胞凋亡信号刺激 ,可释放细胞色素 C 和 Smac/DIABLO ,细胞色素 C 能与细胞内存在的一种凋亡细胞蛋白酶激活因子(Apoptosis Protease Activating Factor-1 ,Apaf-1)结合 ,在 dATP 存在的条件下 ,Apaf1 和 Caspase-9 酶原结合 ,使 Caspase-9 酶原活化 ,然后激活下游的效应半胱氨酸蛋白酶如 Caspase-3、6、7、8、10 ,从而启动细胞凋亡^[6] ,而 XIAP 可以抑制细胞色素 C 的释放 ,使得 caspase 途径的激活受到抑制。同样 ,Smac/DIABLO 被释放入胞质后 ,能与 IAPs 结合 ,抑制 IAPs 结合 Caspase 的能力 ,促进细胞

作者简介 张娟丽 女 硕士研究生 E-mail:zhangjuanli2007@163.com

[△]通讯作者 岳红梅 E-mail: yuehongmei@csc.org.cn

(收稿日期 2012-03-07 接受日期 2012-03-31)

凋亡。李栋才等研究表明在鼻咽癌组中 Smac/DIABLO 表达明显下降,对 XIAP 的表达可能是负反馈调节,使得 XIAP 表达升高,减少了细胞的凋亡。郑丽瑞等^[7]通过研究胃癌组织中 XIAP、Smac 及 Caspase3 的表达情况,发现正常胃粘膜上皮上有较高 Smac 及 Caspase3 表达,胃癌组织的分化程度越低 Smac、Caspase3 阳性率也越低,但 XIAP 越高,说明 XIAP 通过影响 Smac、Caspase3 的表达水平,拮抗细胞的凋亡,参与肿瘤的发生、发展。

1.3 通过肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAFs)而至细胞凋亡

在肿瘤细胞中, XIAP 也许通过与 TRAFs 结合,使得活化核因子 NF- κ B 由细胞质转移到核内,激活靶基因,导致 XIAP 的表达增加,抑制 Caspase。近年来大量研究发现 NF- κ B 信号通路的异常,在肿瘤细胞的抗凋亡调控中有着重要的意义, NF- κ B 的激活能抑制 TNF- α 、放疗及化疗引起的细胞凋亡^[8,9]。有学者利用这一机制,通过大黄素联合吉西他滨治疗胰腺癌,发现降低 NF- κ B 的表达,可以进一步使 XIAP 的表达下降,促进细胞凋亡,增加放疗的敏感性^[10]。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是细胞内外信号传导的重要途径,尤其是 c-Jun 氨基酸末端激酶(c-Jun N-terminal)通路,某些蛋白可以激活并使 JNK 活化,导致相关凋亡基因上调,诱导激活 Fas 样/caspase3 级联信号通过,使相关 caspase 活化,导致细胞凋亡增加^[11]。通过相关研究表明 XIAP 还可以通过激活了 TAB1-TAK1, JNK1 级联反应途径,这可能是 XIAP 抑制 caspase-1 诱导凋亡的一个机制。对白血病细胞的研究还发现,激活的 MEK1 通过上调 XIAP 表达而调节 caspase-3 活性。cyclins 和 cyclin-dependent kinases 复合物可以使 retinoblastoma 蛋白磷酸化,从而促使细胞周期由 G1 进入 S 期,车宇芳等^[12]研究表明 XIAP 可以调节肝癌细胞 G1 其蛋白 CDK4/CDK6/cyclinD1 的表达,促进细胞进入 G1 周期,从而促进肿瘤细胞的增殖。除此之外, XIAP 还可以抑制 TNFR、Fas / CD、TRA ILR 等受体通过死亡受体通路介导引起的细胞凋亡。对于 XIAP 在肿瘤中的发病机制及在其他组织中的表达情况有待进一步研究,为肿瘤的靶向治疗提供新的靶点。

2 靶向 XIAP 基因治疗恶性肿瘤的研究

2.1 小分子 XIAP 抑制剂

过度表达 XIAP 对 caspase 的抑制是导致肿瘤细胞增殖,抑制其凋亡,促进肿瘤的发生、发展,同时也导致肿瘤细胞对多种化疗药物的耐药,因此抑制 XIAP 对 caspase 的结合有望成为治疗癌症和克服肿瘤细胞耐药性的新途径。Wu 等^[13]通过大量研究发现了芳基磺酰胺类化合物,能与 XIAP 中的 BIR2-linker 区结合,解除 XIAP 对 caspase3 的抑制作用,诱导 293 细胞系凋亡,也可以通过使用 Caspase3 的抑制剂直接抑制细胞凋亡^[14]。Alvero 等研究表明在卵巢癌细胞研究中发现 Triapine 可以裂解 XIAP,激活 Caspase3、9,同时下调 Akt 的表达,诱发肿瘤细胞的凋亡,增加铂类和紫杉醇等药物的抗肿瘤作用。Schimmer 等^[15]筛选得到一类具有抑制活性的聚苯尿素,这类化合物不仅直接诱导了多种肿瘤细胞系的凋亡,使癌细胞对化疗药物敏感,而且抑制了小鼠模型移植肿瘤的生长,而对正常细胞几乎不表现出毒性。Nikolovska-Coleska 等^[16]通过计算

机筛选,发现紫金牛中提取出的信筒子素是结合于结构域的小分子量抑制剂,对于 XIAP 高水平的前列腺癌细胞,信筒子素抑制细胞生长,诱导凋亡,且增强了细胞对化疗药物的敏感性。郭丽萍等^[17]通过观察美伐他汀通过下调 XIAPmRNA 和蛋白的表达,减少 caspase 酶的抑制作用,增加 caspase3、9 的活化,抑制非小细胞肺癌 A549 细胞的增殖,而诱导凋亡的发生。Fakle^[18]等应用小分子 XIAP 抑制剂联合或肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)联合产生协同作用,激活 Caspase3 抑制恶性肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞及组织发生凋亡,也具有化疗增敏作用。张红等^[19]研究表明经 Embelin 诱导后胃癌细胞中 XIAP 的表达明显下降,促进肿瘤细胞的凋亡,但对于该药的临床长期应用效果仍需进一步跟踪研究。目前研究最多小分子 XIAP 抑制剂是 Smac, Smac 也称为 DIABLO (direct IAP2binding protein with low PI),它是一种线粒体蛋白,在线粒体破裂期间伴随细胞色素 c 释放到胞液中,在胞液中,它能与包括 XIAP 在内的多种 IAPs 结合,解除 IAPs 对 caspases 的抑制,通过对 Smac 的 N2 端 AVPI 残基结构的改造,发现了很多新的抑制剂如 6i 和 6j,其跟天然的 Smac 蛋白 AVPI 短肽相比,与 BIR3 的亲合力更高,但由于他们在体内易降解、利用率较低及细胞穿透力弱的特点等,使其发挥抗肿瘤的作用有限,故对其探索和筛选 Smac 非肽类似物,提高抗肿瘤的作用效果,将使众多科学家研究的目标。

2.2 反义寡核苷酸(ASODN)技术

目前研究已证明,在体外 XIAP 反义核苷酸技术可以阻断 XIAP,导致 caspase 激活和程序性细胞凋亡,使得肿瘤对放疗、肿瘤坏死因子相关凋亡传导配基(TRAIL)及多种化疗药物致敏,如顺铂、长春瑞滨等,在肺癌、前列腺癌等试验中发现 XIAP 反义寡核苷酸技术可导致 XIAP 蛋白表达下调,有明显的抗肿瘤的作用,诱导肿瘤细胞凋亡,增强了肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。路秀英等^[20]利用 XIAPASODN 技术转染喉癌 Hep-2 细胞后,检测到 XIAP 的表达明显下降,可能与 XIAPASODN 下调 XIAPmRNA 的表达有关,而 XIAP 的下降使得其对 Caspase 的抑制作用减弱,进而促进细胞的凋亡,提高化疗的敏感性。目前应用反义寡核苷酸是 19 个单体组成的第二代产品能诱使 mRNA 被酶剪切,是 XIAPmRNA 的降解可达到 70%,最终使 XIAP 表达降低,并发现其直接诱导凋亡并增加细胞对化疗的敏感性。由反义 RNA 载体介导的 XIAP 基因表达下降能够导致胃癌细胞的凋亡并且能提高胃癌细胞对化疗的敏感性。Julang 等发现用 XIAP 反义核酸重组的腺病毒转染化疗敏感株 OV2008 下调 XIAP 的水平,与对照组(转染 B-一半乳糖苷酶基因)相比,可明显提高细胞凋亡的比率。由加拿大 Aegera 公司开发的 AEG35156,与细胞中 mRNA 形成二聚体,抑制 XIAP 的翻译。研究表明^[21]在 H460 肺癌细胞中 AEG35156 能直接诱导肿瘤细胞的凋亡,并能增加癌细胞对化疗药物如紫杉醇等的敏感性。

2.3 RNA 干扰技术(RNA interfering, RNAi)

RNAi 是由与靶基因序列同源的双链 DNA(double-stranded RNA, dsRNA)介导的广泛存在于生物体内的序列特异性基因转录后的沉默过程。随着 RNAi 技术的出现,针对 XIAPmRNA 的 siRNA 也应用到 XIAP 的肿瘤研究中, XIAP-siRNA 在

多种肿瘤中进行了研究包括食管癌、NSCLC, 证明了 RNA 干扰技术可以增强肿瘤对化疗药物的敏感性, 并抑制肿瘤的生长^[22,23] 这一结果为肺腺癌的治疗提供新的思路。利用 RNA 干扰技术传染肿瘤细胞后, 发现可以减少 XIAP 的 mRNA 和蛋白水平的表达, 使得肿瘤细胞对肿瘤坏死因子相关凋亡连接酶 (TRAIL) 和紫杉醇的敏感, 这种对 TRAIL 和紫杉醇的敏感与 Caspase 裂解、激活和多聚酶过程中增强有关。Berezovskaya 等^[24] 研究发现 XIAP 高表达的前列腺更容易发生转移, 是前列腺癌发生转移的关键分子。利用小分子干扰技术可以下调 XIAP 蛋白的表达, 增加前列腺癌细胞的凋亡^[25]。鲁艳明等^[26] 通过针对 XIAP 基因的特异性 siRNA 转染卵巢癌 SKOV-3 细胞, 发现该细胞增殖周期明显减弱, 细胞凋亡率增加, 说明了 XIAP 表达的下降, 抑制肿瘤细胞增殖, 促进凋亡, 因此特异性的抑制其表达, 诱导细胞的凋亡成为肿瘤生物治疗新的靶点。

3 结语

XIAP 基因作为 IPAs 家族中的成员, 其独特的生物学特性, 将其作为肿瘤诊断的标记物和治疗靶点的研究有着良好的应用前景。但对于靶向 XIAP 基因治疗肺癌, 仍有很多问题困扰着研究者, 反义 RNA 及 siRNA 作为基因治疗的一种手段, 其转染率及安全性仍未到的很好的解决, 而小分子的 XIAP 抑制剂, 由于目前没有完全获得其活性谱, 其在肿瘤治疗中的作用存在着争议, 有学者认为其直接对肿瘤细胞有毒性作用, 而有的学者认为其只对化疗起到增敏作用, 故对 XIAP 的小分子抑制剂的作用机制及应用后肿瘤细胞的 XIAP 是否发生突变, 还需进一步研究。

总之, XIAP 基因作为肿瘤治疗的靶点的研究从实验室进入临床研究阶段, 对其不断深入的研究, 有利于抗肿瘤药物的开发, 将为肿瘤的靶向治疗, 带来新的希望。

参考文献(References)

- [1] Zhou W Fau - Li, X., M. Li X Fau - Liu, Y. Liu M Fau - Zhao, et al. Homeostatically regulated synchronized oscillations induced by short-term[J]. Biosystems, 2009, 95(1): 61-66
- [2] Nagayama S Fau - Zeng, S., W. Zeng S Fau - Xiong, M.L. Xiong W Fau - Fletcher, et al. In vivo simultaneous tracing and Ca²⁺ imaging of local neuronal circuits[J]. Neuron, 2007, 53(6): 789-803
- [3] Hacker G Fau - Paschen, S.A., S.A. Paschen, Therapeutic targets in the mitochondrial apoptotic pathway[J]. Expert Opin Ther Targets, 2007, 11(4): 515-526
- [4] Galloway Nr Fau - Aspe, J.R., C. Aspe Jr Fau - Sellers, N.R. Sellers C Fau - Wall, et al. Enhanced antitumor effect of combined gemcitabine and proton radiation in the[J]. Pancreas, 2009, 38(7): 782-790
- [5] Scatena R Fau - Bottoni, P., G. Bottoni P Fau - Botta, G.E. Botta G Fau - Martorana, et al. The role of mitochondria in pharmacotoxicology: a reevaluation of an old, newly [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2007, 293(1).c12-c21
- [6] Cheung, H.H., N. Lynn Kelly, P. Liston, et al. Involvement of caspase-2 and caspase-9 in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis: A role for the IAPs [J]. Experimental Cell Research, 2006, 312(12): 2347-2357
- [7] 郑丽端, 董强松, 杨秀萍, 等. 凋亡相关基因在胃癌组织中的表达及其相关性研究[J]. 中华消化杂志, 2005,(12): 749-750
- [8] Zheng Li-duan, Tong Qiang-song, Yang Xiu-ping, et al. Apoptosis related gene in stomach tissue of the exp ressi on and its correlation[J]. Chinese Journal of Digestion, 2005,(12):749-750
- [8] 阮敏, 严明, 杨雯君, 等. NF- κ B 信号通路在紫草素诱导 Tca8113 细胞凋亡中的作用机制[J]. 上海口腔医学, 2010, (01):66-71
- [9] Ruan Min, Yan Ming, Yang Wen-jun, et al. Role of NF- κ B pathway in shikonin induced apoptosis in oral squamous cell carcinoma Tca-8113 cells[J]. Shanghai Journal of stomatology, 2010, (01):66-71
- [9] Cartier J Fau - Marivin, A., J. Marivin A Fau - Berthelet, L. Berthelet J Fau - Dubrez, et al. IAPs: a central element in the NF-kappaB activating signaling pathway[J]. Med Sci (Paris), 2012, 28(1): 69-75
- [10] Wang Zh Fau - Chen, H., H.-C. Chen H Fau - Guo, H.-F. Guo Hc Fau - Tong, et al. Enhanced antitumor efficacy by the combination of emodin and gemcitabine against[J]. Int J Oncol, 2011, 39(5): 1123-1131
- [11] Vaishnav, M., M. MacFarlane, M. Dickens, Disassembly of the JIP1/JNK molecular scaffold by caspase-3-mediated cleavage of JIP1 during apoptosis [J]. Experimental Cell Research, 2011, 317(7): 1028-1039
- [12] 车宇芳, 叶飞, 青海涛, 等. XIAP 通过调节 CDK4/CDK6/cyclinD1 复合物表达促进肝癌细胞增殖 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2011, 20(10): 939-944
- [13] Che Yu-fang, Ye Fei, Ye Qing-tao, et al. XIAP promote cell proliferation of hepatocellular carcinoma through regulating expression of CDK4/CDK6/cyclin D1 complex [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2011,20(10):939-944
- [13] Wu Ty Fau - Wagner, K.W., B. Wagner Kw Fau - Bursulaya, P.G. Bursulaya B Fau - Schultz, et al. Development and characterization of nonpeptidic small molecule inhibitors of the[J]. Chem Biol, 2003, 10(8): 759-767
- [14] 张洪, 张阳德, 王大平, 等. Caspase-3、XIAP 在骨关节炎中的表达及意义[J]. 中国现代医学杂志, 2008,(03):325-327
- [15] Zhang Hong, Gao Qing, Tang Wei-xue, et al. The effect of small molecule antagonists of XIAP (Embelin) on the multidrug resistance cells SGC7901 [J]. Journal of China Modern Medicine, 2008,(03): 301-303
- [15] Schimmer Ad Fau - Welsh, K., C. Welsh K Fau - Pinilla, Z. Pinilla C Fau - Wang, et al. Small-molecule antagonists of apoptosis suppressor XIAP exhibit broad antitumor[J]. Cancer Cell, 2004, 5(1):25-35
- [16] Nikolovska-Coleska Z Fau - Xu, L., Z. Xu L Fau - Hu, Y. Hu Z Fau - Tomita, et al. Discovery of embelin as a cell-permeable, small-molecular weight inhibitor of[J]. J Med Chem, 2004, 47(10):2430-2440
- [17] 郭丽萍, 罗建民, P21 蛋白和 xiap 在美伐他汀诱导 a549 细胞凋亡中的作用[J]. 基础医学与临床, 2007, (09):1015-1020
- [18] Guo Li-ping, Luo Jian-min. P21 protein and X IAP in beauty simvastatin A549 cells induced apoptosis in the role[J]. Basic Med Sci Clin, 2007,(09):1015-1020
- [18] Fakler M Fau - Loeder, S., M. Loeder S Fau - Vogler, K. Vogler M Fau - Schneider, et al. Small molecule XIAP inhibitors cooperate with TRAIL to induce apoptosis in[J]. Blood, 2009, 113(8):1710-1722
- [19] 张红, 高青, 汤为学. XIAP 小分子抑制剂 Embelin 对胃癌细胞株 SGC7901 的作用研究[J]. 重庆医科大学学报, 2008, (03):301-303
- [19] Zhang Hong, Gao Qing, Tang Wei-xue. The effect of small molecule

- anagonists of XIAP (Embelin) on the resistance of SGC7901 [J]. Journal of Chongqing Medical University, 2008, (03): 301-303
- [20] 郝倩, 李晓明, 路秀英. XIAP 反义寡核苷酸对 hep-2 细胞放射治疗的增效作用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, (21): 167-174
- Hao Qian, Li Xiao-ming, Lu Xiu-ying. Effect of XIAP antisense oligonucleotide on the chemosensitivity of laryngeal squamous carcinoma Hep-2 cells [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Skull Base Surgery, 2007, (21): 167-174
- [21] LaCasse EC, Cherton-Horvat, G.G., K.E. Cherton-Horvat, G.G. Fau - Hewitt, L.J. Hewitt K Fau - Jerome, et al. Preclinical characterization of AEG35156/GEM 640, a second-generation antisense [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(17): 5231-5241. 5231-5241
- [22] Zhang S, Ding, F., A. Ding F Fau - Luo, A. Luo A Fau - Chen, et al. XIAP is highly expressed in esophageal cancer and its downregulation by RNAi [J]. Cancer Biol Ther, 2007, 6(6): 973-980
- [23] Liu Y, Wu, X., Y. Wu X Fau - Sun, F. Sun Y Fau - Chen, et al. Silencing of X-linked inhibitor of apoptosis decreases resistance to cisplatin [J]. J Int Med Res, 2011, 39(5): 1682-1692
- [24] Berezovskaya O, Fau - Schimmer, A.D., A.B. Schimmer A Fau - Glinskii, C. Glinskii A Fau - Pinilla, et al. Increased expression of apoptosis inhibitor protein XIAP contributes to anoikis [J]. Cancer Res, 2005, 65(6): 2378-2386
- [25] Nakano Y, Fau - Bilim, V., K. Bilim V Fau - Yuuki, A. Yuuki K Fau - Muto, et al. Molecular targeting of Bcl-2 overcomes prostate cancer cell adaptation to XIAP [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2009, 12(1): 34-40
- [26] 鲁艳明, 银铎, 孟丽荣, 等. siRNA 干扰 XIAP 基因对卵巢癌 SKOV-3 细胞生物学功能影响的研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011 (07): 121-123
- Lu Yan-ming, Ying Zeng, Meng Li-rong, et al. Effects of interference of XIAP by siRNA on the biological behaviors in ovarian carcinoma SKOV-3 cells [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2011, (07): 121-123

(上接第 4920 页)

- [7] 王鹤云, 梁晓. 育龄妇女生殖道感染的研究 [J]. 中国妇幼保健, 2004, 19(7): 98-101
- Wang He-yun, Liang Xiao. Study on reproductive tract infection among women of childbearing age [J]. Maternal and child health of China, 2004, 19(7): 98-101
- [8] 刘秀芳. 人工流产与妇女生殖健康 [J]. 医学理论与实践, 2006, 19(4): 466-469
- Liu Xiu-fang. Artificial abortion and reproductive health of women [J]. The Journal of medical theory and Practice, 2006, 19(4): 466-469
- [9] Bhalla P, Chawla R, Gary S, et al. Prevalence of bacterial vaginosis among women in Delhi, India [J]. Indian J Med Res, 2007, 125(2): 167-172
- [10] Lobo TT, Carvalho SE, et al. A comparative evaluation of the Papanicolaou test for the diagnosis of trichomoniasis [J]. Sex Transm Dis, 2003, 30(9): 694-699