

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.10.016

细胞凋亡蛋白抑制因子 2 在乙型肝炎相关性肝癌患者中的表达意义

李林丰,崔丽娟[△],刘智,夏勤,秦海银,何娇
(遂宁市中心医院病理科,四川遂宁 629000)

[摘要] **目的** 研究细胞凋亡蛋白抑制因子 2(cIAP2)在乙型肝炎(简称乙肝)和非乙肝相关性肝癌患者中表达的意义。**方法** 收集该院肝癌切除手术患者的病例资料和组织标本,分别利用免疫组织化学和 Western blot 方法检测患者肝癌癌灶、癌旁和远癌旁肝组织的 cIAP2 蛋白表达情况。**结果** 在两组患者中肝癌癌灶、癌旁和远癌旁肝组织中,cIAP2 的表达量依次下降。但是,在非乙肝相关性肝癌组中,远癌旁肝组织的 cIAP2 表达显著低于肝癌癌灶和癌旁,而在乙肝相关性肝癌组中,远癌旁肝组织的 cIAP2 表达量与癌旁的 cIAP2 表达量无明显差异,却低于癌灶的 cIAP2 表达量。**结论** cIAP2 是引起乙肝相关性肝癌发生的重要机制之一,可作为乙肝相关性肝癌患者抑制肝癌发展和清除乙肝病毒潜在的治疗靶点。

[关键词] 癌,肝细胞;肝炎病毒,乙型;细胞凋亡蛋白抑制因子 2**[中图分类号]** R735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)10-1349-03

Expression significance of cellular inhibitor of apoptosis proteins 2 in patients with hepatitis B related HCC

Li Linfeng, Cui Lijuan[△], Liu Zhi, Xia Qin, Qin Haiyin, He Jiao

(Department of Pathology, Suining Municipal Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the significance of cellular inhibitor of apoptosis proteins 2 (cIAP2) expression in the patients with hepatitis B and non-hepatitis B related hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The medical record data and tissue samples in the patients with HCC resection operation were collected. Expression of cIAP2 in HCC cancer lesion, adjacent tissues and cancer-distant tissues was detected by immunohistochemical staining and Western blotting. **Results** In the cancer lesion, paracancerous tissues and cancer-distant tissues of the two groups, the cIAP2 expression amount was decreased in turn. But in the non-hepatitis B related HCC group, the cIAP2 expression in the cancer-distant tissues was significantly lower than that in the HCC cancer lesion and paracancerous tissues, while in the hepatitis B related HCC group, the cIAP2 expression amounts had no significant difference between the cancer-distant tissues and paracancerous tissues, while lower than that in the cancer lesion. **Conclusion** cIAP2 is one of important mechanisms causing hepatic B related HCC and can serve as a therapeutic target point for inhibiting HCC development and eliminating hepatitis B virus.

[Key words] carcinoma, hepatocellular; hepatitis virus, type B; cellular inhibitor of apoptosis proteins 2

乙型肝炎(简称乙肝)病毒(hepatitis B virus, HBV)是肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生的主要危险因素^[1]。经手术治疗后的乙肝相关性肝细胞癌患者体内 HBV 仍持续复制,是肝癌治疗耐受的主要因素^[2]。细胞凋亡蛋白抑制因子 2(cellular inhibitor of apoptosis proteins 2, cIAP2)具有内源性抗细胞凋亡作用^[3-4]。同时,cIAP2 抑制剂能明显降低乙肝模型小鼠血清中的 HBV DNA 水平^[5-6]。这表明,促进肝细胞的凋亡可以减少 HBV 的复制。而目前少见文献报道乙肝相关性肝细胞癌患者和非乙肝相关性肝细胞癌患者 cIAP2 的表达区别。因此,本研究通过比较乙肝和非乙肝相关性肝细胞癌患者癌灶组织内 cIAP2 的差异表达,为肝癌患者差异性治疗提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 5 月到 2015 年 5 月内在本院进行肝癌切除的组织标本[包括肝癌癌灶、癌旁(癌灶边缘 2 cm)和远癌旁肝组织中(癌灶边缘 2~5 cm)],乙肝和非乙肝相关性肝癌共 23 例。全部患者术前均是首次进行肝癌切除术,未进行放疗和化疗治疗。患者术前均进行完善的影像学 and 血清

学检测,术后均进行病理学检查确认病灶为原发性肝细胞癌。肝癌病理诊断标准参照《原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 版)》。本研究通过本院伦理委员会审批。最终,本研究总共纳入 23 例原发性肝癌患者,其中 15 例为乙肝相关性肝癌组,8 例为非乙肝相关性肝癌组。

1.2 试剂 抗兔 cIAP2 抗体(ab32059)购自美国 Abcam 公司。抗兔 β-actin 抗体(BA2305)、山羊抗兔结合辣根过氧化物酶二抗(BA1055)、BCA 蛋白质定量试剂盒(AR0146)和哺乳动物组织总蛋白提取试剂盒(AR0101)均购自武汉博士德生物公司。超敏型 ECL 检测试剂盒(KGP1126)购自南京凯基公司。免疫组化检测试剂盒(PV-9001/PV-9002)和 DAB 显色试剂盒(PV-9000)均购自北京中衫金桥公司。

1.3 方法

1.3.1 免疫组化检测 肝癌癌灶、癌旁和远癌旁肝组织用多聚甲醛常规固定 48 h 后,进行石蜡包埋,制作成 3~5 μm 石蜡切片。常规进行脱蜡至水后进行 HE 染色及免疫组化染色。免疫组化染色严格按照试剂盒说明书操作,即进行枸橼酸煮沸法抗原修复和 3%过氧化氢消除内源性过氧化物酶的活性后,

表 1 患者一般情况的比较

临床指标	乙肝相关性肝癌组(n=15)	非乙肝相关性肝癌组(n=8)	t/Z/ χ^2	P
HBV-DNA ($\bar{x} \pm s, \log_{10}$ copy/mL)	2.9 ± 1.4			
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	56.73 ± 8.19	57.50 ± 7.58	0.676	0.829
性别(男/女)	11/4	5/3	0.289	0.591
肿瘤部位(中央型/周围型)	9/6	7/1	1.864	0.172
肿瘤分化程度(高/中低)	12/3	5/3	0.829	0.363
微血管侵犯(有/无)	6/9	2/6	0.518	0.472
肝硬化例数(n)	12/15	4/8	2.218	0.136
Child-Pugh 分级(A/B)	13/2	6/2	0.494	0.482
肿瘤直径大小($\bar{x} \pm s$, cm)	3.6 ± 1.3	3.3 ± 1.1	0.635	0.542
IGGR-15($\bar{x} \pm s$, %)	10.1 ± 2.8	9.6 ± 5.0	0.055	0.748
甲胎蛋白($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	739.7 ± 356.7	681.5 ± 383.6	0.855	0.720
丙氨酸转氨酶($\bar{x} \pm s$, IU/L)	30.9 ± 3.2	30.1 ± 3.2	0.836	0.564
血清清蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	32.3 ± 4.7	34.6 ± 4.1	0.705	0.263
血清总胆红素($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	27.3 ± 5.9	24.2 ± 6.9	0.526	0.261

5%牛血清蛋白封闭 30 min, 滴加抗兔 cIAP2 抗体(稀释比例 1:200)并 4 °C 过夜, 然后滴加二抗(1:2000), 最后再用 DAB 显色剂显色之后进行苏木素复染, 透明、干燥、封片后显微镜下观察。染色结果用 Image-Pro Plus 6.0 (USA, Media Cybernetics) 进行分析, 每张图片取 5 个点, 最终取平均值表示目的蛋白相对表达的水平。

1.3.2 Western blot 检测 每 100 mg 的肝癌癌灶、癌旁和远癌旁肝组织中用哺乳动物组织总蛋白提取试剂盒提取组织总蛋白后, 用 BCA 蛋白质定量试剂盒测定蛋白浓度。按每个样本 50 μ g 的蛋白质上样, 每孔均等质量等体积加入上样孔进行 SDS-PAGE 电泳: 100 V 恒压电泳 90 min; 湿转至 PVDF 膜中, 5% 牛血清蛋白室温封闭 90 min; 加抗兔 cIAP2 抗体(1:1000)或抗兔 β -actin 抗体(1:500), 4 °C 孵育过夜; 洗涤后, 加山羊抗兔结合辣根过氧化物酶二抗(1:2000), 室温孵育 2 h。洗涤后, ECL 试剂盒在化学发光成像系统发光检测。半定量分析: 用 Image Lab 软件扫描已扣除背景的目的条带和相应组别的 β -actin 条带的灰度值, 然后进行比较, 所得的比值为目的蛋白的相对表达量。

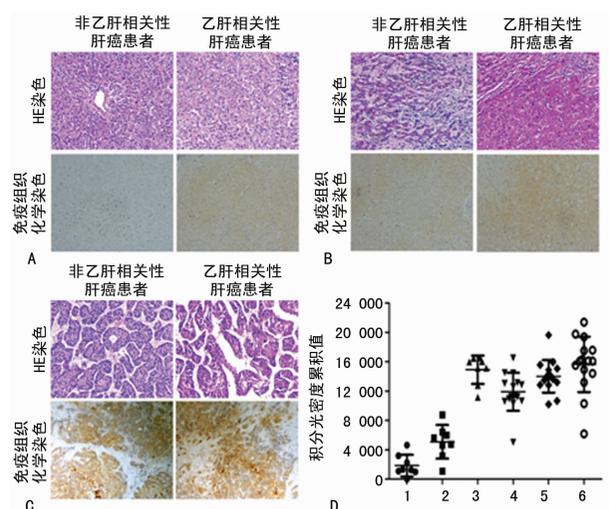
1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA), 独立样本 *t* 检验, 相关性分析采用 binary logistic 分析; 计数资料用率表示采用 χ^2 检验, 组间相关性分析采用 bivariate 分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况及术后并发症 乙肝相关性肝细胞癌组中, 12 例最终病理诊断为高分化 HCC, 3 例诊断为中低分化 HCC; 6 例术后病理切片提示微血管侵犯。非乙肝相关性肝细胞癌组中, 5 例最终病理诊断为高分化 HCC, 3 例诊断为中低分化 HCC; 2 例病理切片提示微血管侵犯。两组患者除 HBV DNA 水平存在差异之外, 其余一般情况差异均无统计学意义(表 1)。两组患者均无手术相关死亡病例, 其中 6 例患者出现手术相关严重并发症(26.09%), 肺炎 3 例(13.04%), 调整抗生素后痊愈; 断面积液伴感染 2 例(8.70%), 行穿刺引流术后

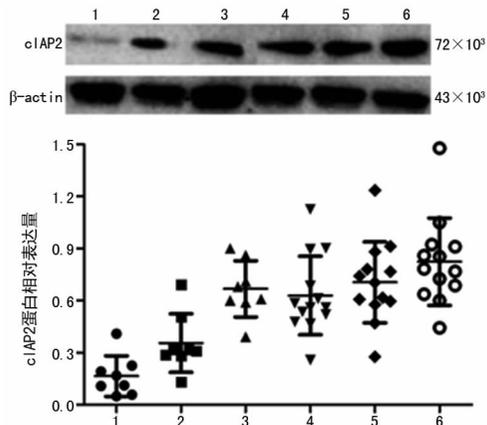
痊愈; 胆漏 1 例(4.25%), 保守治疗后好转出院。

2.2 免疫组织化学和 Western blot 检测结果 免疫组化结果显示, 在两组患者中肝癌癌灶、癌旁和远癌旁肝组织中, cIAP2 的表达量依次下降。但是, 在非乙肝相关性肝癌组中, 远癌旁肝组织的 cIAP2 表达显著低于肝癌癌灶和癌旁($P < 0.05$), 而在乙肝相关性肝癌组中, 远癌旁肝组织的 cIAP2 表达量与癌旁的 cIAP2 表达量无明显差异($P > 0.05$), 却低于癌灶的 cIAP2 表达量($P < 0.05$), 见图 1。并且, 在非乙肝相关性肝癌组中, 远癌旁肝组织的 cIAP2 蛋白表达量显著低于乙肝相关性肝癌组远癌旁肝组织的 cIAP2 蛋白表达量($P < 0.05$), 而两组癌灶的 cIAP2 蛋白表达量无明显差异($P < 0.05$), 见图 1。Western blot 检测结果与免疫组织化学结果相似, 见图 2。



A: 远癌旁肝组织; B: 癌旁组织; C: 肝癌癌灶; D: 两组患者免疫组化的结果后得到的积分光密度累计值; 1~3: 非乙肝相关性肝癌组中远癌旁肝组织、癌旁组织和癌组织的 cIAP2 免疫组化染色的积分光密度累计值; 4~6: 乙肝相关性肝癌组中远癌旁肝组织、癌旁组织和癌组织的 cIAP2 免疫组化染色的积分光密度累计值。

图 1 免疫组织化学检测组织内 cIAP2 的蛋白表达



A: Western blotting 法检测分别检查非乙肝相关性肝癌组中远癌旁肝组织、癌旁组织和癌组织(1~3)和乙肝相关性肝癌组中远癌旁肝组织、癌旁组织和癌组织(4~6)的 cIAP2 蛋白表达; B: Image Lab 软件分别检测非乙肝相关性肝癌组中远癌旁肝组织、癌旁组织和癌组织(1~3)和乙肝相关性肝癌组中远癌旁肝组织、癌旁组织和癌组织(4~6)的 cIAP2 蛋白印记的灰度值。

图 2 Western blot 检测组织内 cIAP2 的蛋白表达

2.3 相关性分析 对 cIAP2 在乙肝相关性和非乙肝相关性肝癌癌灶、癌旁和远癌旁肝组织的表达量与术前临床指标进行相关性分析发现: 乙肝相关性肝癌组中 Western blot 检测癌旁 cIAP2 水平与术前 ALT 水平呈负相关 ($r = -0.586, P = 0.022$); 非乙肝相关性肝癌组中免疫组化检测癌灶 cIAP2 水平与术前 IGG15 呈正相关 ($r = 0.632, P = 0.007$)。其余指标与 cIAP2 水平无相关性, 说明 cIAP2 与 HBV 载量可能是肝细胞向癌细胞恶变的主要因素之一。

3 讨论

cIAPs 家族包括 cIAP1 和 cIAP2 等, 具有抑制细胞凋亡的作用^[7]。目前已经在多种恶性肿瘤中发现 cIAPs 的高表达, cIAP1 和 cIAP2 通过抵抗肿瘤坏死因子相关诱导凋亡配体 (TRAIL) 的作用来抑制癌细胞的凋亡^[8-9]。cIAP1 和 cIAP2 还可以通过抑制 caspase 家族的活化抑制肿瘤细胞的凋亡^[10]。Wu 等^[11]的研究认为, 用 cIAPs 的拮抗剂作用于结肠癌细胞后可以观察到 caspase-8 激活并诱导肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的产生, 继而促进肿瘤细胞的凋亡。Weber 等^[12]研究证实, 用 cIAPs 的拮抗剂作用于黑色素瘤细胞后, 可以观察到 caspase-8 和 NF- κ B 的激活并促进细胞的凋亡。因此, cIAPs 通过抑制 caspase-8 和 NF- κ B 的表达促进肿瘤细胞的增殖。本次研究中, 两组患者肝癌癌灶和癌旁都发现高水平的 cIAP2 的表达, 这与先前报道的结果相类似。肝癌细胞由于基因组和遗传的不稳定性造成的无性增值的恶性组织, 程序性凋亡被抑制, 故而肝癌癌灶中抑制肿瘤细胞凋亡蛋白 cIAP2 呈高表达。

本研究在癌灶组织中, 乙肝相关性肝癌组的 cIAP2 蛋白表达量于非乙肝相关性肝癌组相比无明显差异, 但是在远癌旁肝组织中, 乙肝相关性肝癌组的 cIAP2 的表达量较非乙肝相关性肝癌组的远癌旁肝组织明显增高。这说明感染 HBV 和未曾感染 HBV 患者发病因素的不同也会影响肝癌的发展和进展, 也说明 cIAP2 可能是 HBV 诱导肝癌发生的机制之一。Ebert 等^[5]研究表明 cIAP2 在 HBV 感染模型小鼠中下调 TNF- α 的表达, 并抑制肝细胞的凋亡以及是导致抗病毒耐药的原因之一。在敲除 cIAP1 和 cIAP2 的小鼠中, HBV 复制均

被抑制, 但是只有完全敲除 cIAP2 的小鼠中 HBV 复制才可能被明显抑制^[5]。同时, 有研究还发现用特异性 cIAP2 抑制剂作用于 HBV 感染小鼠时, 肝内及血清中 HBV 表面抗原迅速下降, 并且 HBV 核心抗原明显被抑制^[6], 这说明抑制 cIAP2 的表达能清除体内 HBV。因此, cIAP2 是 HBV 感染促进正常肝组织向肝癌发展的重要机制之一, 本研究中在远癌旁肝组织中, 乙肝相关性肝癌组的 cIAP2 的表达量较非乙肝相关性肝癌组的远癌旁肝组织明显增高的结果也进一步证明了这一点。

综上所述, cIAP2 诱导乙肝相关性肝癌发生和发展的重要机制之一。因此, cIAP2 可作为乙肝相关性肝癌患者抑制肝癌发展和清除 HBV 的治疗潜在靶点。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Annual report on status of cancer in China, 2010 [J]. Chin J Cancer Res, 2014, 26 (1): 48-58.
- [2] Benson AB, D'Angelica MI, Abrams TA, et al. Hepatobiliary cancers, version 2. 2014 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12(8): 1152-1182.
- [3] Tian AP, Wilson GS, Lie S, et al. Synergistic effects of IAP inhibitor LCL161 and paclitaxel on hepatocellular carcinoma cells [J]. Cancer Lett, 2014, 351(2): 232-241.
- [4] Finlay D, Vamos M, Gonzalez-Lopez MA, et al. Small-Molecule IAP antagonists sensitize cancer cells to TRAIL-Induced apoptosis: roles of XIAP and cIAPs [J]. Mol Cancer Ther, 2014, 13(1): 5-15.
- [5] Ebert G, Preston S, Allison C, et al. Cellular inhibitor of apoptosis proteins prevent clearance of hepatitis B virus [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(18): 5797-5802.
- [6] Ebert G, Allison C, Preston S, et al. Eliminating hepatitis B by antagonizing cellular inhibitors of apoptosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(18): 5803-5808.
- [7] Dagenais M, Dupaul-Chicoine J, Champagne C, et al. A critical role for cellular inhibitor of protein 2 (cIAP2) in colitis-associated colorectal cancer and intestinal homeostasis mediated by the inflammasome and survival pathways [J]. Mucosal Immunol, 2016, 9(1): 146-158.
- [8] Hashim YM, Vangveravong S, Sankpal NV, et al. The Targeted SMAC Mimetic SW IV-134 is a strong enhancer of standard chemotherapy in pancreatic cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 14.
- [9] Philchenkov A, Miura K. The IAP protein family, SMAC mimetics and cancer treatment [J]. Crit Rev Oncog, 2016, 21(3/4): 185-202.
- [10] Zappavigna S, Scuotto M, Cossu AM, et al. The 1, 4 benzoquinone-featured 5-lipoxygenase inhibitor RF-Id induces apoptotic death through downregulation of IAPs in human glioblastoma cells [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35(1): 167.
- [11] Wu P, Shi KJ, An JJ, et al. The LEF1/CYLD axis and cIAPs regulate RIP1 deubiquitination and (下转第 1354 页)

非用于扩容,患者失血量达到自身血容量 30%~40%,考虑输注 RBC,失血量大于 40%血容量应立即输血。患者 Hb>100 g/L 可以不输注, Hb<70 g/L 应考虑输血, Hb 70~100 g/L 根据患者贫血程度,心肺代谢功能,有无代谢率增高以及年龄的因素决定。本文每次应用 MTP 方案输血,对心肺功能是否继续出血情况决定是否输注,常规情况下每个 MTP 方案, RBC 不大于 6 U。有报道无论在小于或等于 24 h 还是在小于或等于 72 h^[7-8],大量输血患者, RBC 输注量大于或等于 10 U 后,其病死率随 RBC 用量而增加,从本文死亡 8 个患者可知,输注 RBC 6~74 U,平均输注 21.5 U,输注 RBC 越多,可能引起凝血机制改变,加重患者死亡。也有研究报道,根据患者在小于或等于 24 h 输用 FFP: RBC 比例的不同,分为高(2.0:1.0)中(1.0~2.0)低(1.0:2.5~4.0),3 个比例组^[9]。得出 FFP: RBC=1:(1~2)时,病死率最低;比例过高或过低,病死率最高。作者由于 FFP 输血严格控制了 FFP: RBC 比例为 1:(1~2),未出现过高的情况,过去 FFP: RBC 过低情况比较常见,目前已有很大改观。

血常规应在完成一个 MTP 方案后立即进行检测,但是遇到紧急情况时 RBC 和血红蛋白水平,往往难以反映患者失血状态,应结合临床全面评估。因此本研究认为,在患者大量出血时,尽早按 MTP 比例输注,无需等到实验室出结果,这样便可提高患者生存率。

3.4 新鲜冰冻血浆输注 FFP 中含有全部的凝血因子,血浆蛋白 60~80 g/L, Fib 2~4 g/L,其他凝血因子 0.7~1.0 U 1 mL。主要作用:补充凝血因子,运用于多种凝血因子缺乏,急性或活动性出血及严重创伤,大出血时预防凝血因子稀释,纠正已知凝血因子缺乏^[10]。

大量输血时为降低患者病死率,输注 RBC 6 U 后,还需要输血,应加输 FFP^[11]。根据临床工作总结,在 24~72 h 内输注 FFP 不宜超过 RBC 输注量,即 FFP: RBC=1:1 为好,足量 FFP 可纠正 Fib 和多种凝血因子不足,如果 FIB<1.0 g/L,就可以考虑输注冷沉淀^[12]。血常规、生化检测、凝血功能的重复检测至关重要。依据患者病情,一般执行一个 MTP 后应检测一次,患者大量输血时,凝血因子稀释时减少,凝血障碍是主要原因之一。本研究发现输注 RBC 10 U 后 Fib 降低,在常规凝血功能指标中, Fib 首先降低,降至 1 g/L 大约失血 150%,其他凝血因子活性降至 25%时大失血 200%,当 APTT 和 PT 延长至正常 1.5 倍时,凝血障碍的风险就增加了,临床工作体会到全自动凝血分析仪实验指标, PT、INR、和 APTT 优于半自动分析仪的实验结果。

3.5 PLT 输注 大量输血时,输注 RBC 15 U 时,研究发现就可考虑输注 PLT,使 PLT $\geq 75 \times 10^9/L$ 。如果 PLT 明显下降,早期输注高比例 FFP, PLT 可提高患者生存率,降低 RBC 输

注量。

3.6 冷沉淀输注 输注冷沉淀主要作用在于纠正 Fib 和 VIII 因子缺乏,治疗严重出血。本研究输注 RBC 10 U 后,应考虑输注冷沉淀,达到纠正因子缺乏目的。从本文所知,冷沉淀对迅速提高 Fib 的浓度,对减轻 RBC 应用有较大作用。

通过以上研究,采取个体化输血,制订具体方法,对预防凝血病发生有较大意义。大量输血患者当输注 RBC 达到 6 U 时,还需要较多血制品,血浆和 PLT 就应早期干预治疗。采用全自动凝血分析仪进行传统凝血试验(PT、APTT、INR 和 Fib),作为评估凝血状态的指示值,仍然有较大价值。

参考文献

- [1] 大量输血现状调研协作组. 大量输血指导方案(推荐稿)[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(7): 617.
- [2] 徐翠香, 杨江存. 传输大量输血观念的更新[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(7): 624.
- [3] Como JJ, Dutton RP, Scalea TM, et al. Blood transfusion rates in the care of acute trauma. [J]. Transfusion, 2004, 44(6): 809-813.
- [4] 王长奇, 王康, 陈燕萍, 等. 大量紧急输血程序在临床上应用的探讨[J]. 中国实用医药, 2008, 3(27): 15-16.
- [5] 陈燕萍, 王长奇, 朱芳, 等. 大量输血引起稀释性凝血因子和血小板减少 2 例[J]. 临床血液学杂志, 2008, 12(4): 668-669.
- [6] 韦喜敢, 周建月, 周吉成. 手术患者意外大量输血术后诊断与成分输血分析[J]. 医学信息(中旬刊), 2010, 5(7): 1759-1760.
- [7] 大量输血现状调研协作组. 全国多中心大量输血凝血指标调研分析[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(7): 632.
- [8] 李荣芳, 陈家茂, 杨江存. 1 601 例外科输血患者红细胞输注量与病死率相关性分析[J]. 实验与检验医学, 2015, 33(1): 11.
- [9] 大量输血现状周刊协作组. 国内部分地区三级综合医院外科大量输血输注新鲜冰冻血浆与红细胞比例及其病死率分析[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(7): 628.
- [10] 周岳敏. 大量输血患者 102 例诊治分析[J]. 当代医学, 2015, 21(373): 112-113.
- [11] 郝英巧. 大量输血并发症及防治措施探讨[J]. 临床合理用药, 2016, 9(3): 152-153.
- [12] 王学锋. 重视大量出血时凝血病的诊断与输血策略[J]. 诊断学理论与实践, 2015, 14(6): 487-490.

(收稿日期: 2016-11-29 修回日期: 2017-01-11)

(上接第 1351 页)

trigger apoptosis in selenite-treated colorectal cancer cells [J]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1085.

- [12] Weber A, Kirejczyk Z, Besch R, et al. Proapoptotic signaling through Toll-like receptor-3 involves TRIF-depend-

ent activation of caspase-8 and is under the control of inhibitor of apoptosis proteins in melanoma cells [J]. Cell Death Differ, 2010, 17(6): 942-951.

(收稿日期: 2016-11-20 修回日期: 2017-01-31)