



投稿



查稿



网上商城



考试



期刊



视频

首页

职称晋升

医学期刊

专科文献

期刊阅读

特色服务

医学新知

医学教育

网上商城

医学考试

经典专题

专科文献



在线投稿



稿件查询



期刊阅读



搜索

请输入您想要的信息

搜索

高级搜索

您当前位置: 首页 >> 专科文献 >> 血液内科

血液内科

抗凋亡蛋白XIAP在急性白血病中的表达及临床意义

发表时间: 2011-11-21 10:36:32 来源: 创新医学网医学编辑部推荐

作者: 高筱翠 作者单位: 721001 陕西宝鸡, 宝鸡市社会福利院内科

【摘要】目的本研究通过检测抗凋亡蛋白XIAP在急性白血病(AL)中的表达,探讨XIAP在AL中的临床意义。方法应用SP-免疫组织化学方法检测78例AL患者初治组、缓解组、复发组及25例正常人(对照组)中XIAP的表达情况。结果(1)XIAP在初治AL患者骨髓中表达水平及表达强度均高于缓解组(P0.05, P0.008)和对照组(P0.05, P0.008),与复发组相比差异均无显著性(P0.05);(2)XIAP高表达患者完全缓解率低于XIAP低表达患者(P0.05)。结论XIAP过度高表达和急性白血病的发病和复发相关, XIAP可作为预后不良的指标。

【关键词】 XIAP,白血病,凋亡

[Abstract] Objective To investigate the expression and clinical significance of anti-apoptotic protein X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) in acute leukemia(AL).Methods The expression of XIAP was measured by immunohistochemical method in 25 normal persons and 78 patients with AL, including 28 newly diagnosed and untreated AL patients, 32 remission patients and 18 relapsed patients.Results (1) The positive rate and expression intensity of XIAP in the bone marrow of newly diagnosed AL patients were higher than those in remission patients and normal controls (P0.05,P0.008) ,and compared with those in relapsed patients , the difference had no statistical significance(P0.05). (2) The remission rate of the high expression of XIAP was lower than that of the low expression of XIAP in patients with AL.Conclusion Overexpression of XIAP may relate to the pathogenesis and relapse of leukemia, it can serve as a marker for the poor prognosis of AL.

[Key words] XIAP; leukemia; apoptosis

凋亡调节蛋白的表达与白血病发病及化疗效果的研究近年来很受重视。凋亡受抑是白血病发病的主要机制。凋亡抑制蛋白家族(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)是新近发现的主要起抗凋亡作用的家族, IAPs家族目前共发现XIAP、c-IAP1、c-IAP2、NIAP、Apollon、Livin、Survivin等8个成员。Caspase蛋白酶家族(即含半胱氨酸的天冬氨酸特异性蛋白酶)是细胞凋亡的中心环节。X-连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor-of-apoptosis protein, XIAP)是IAP家族中最有效的caspase抑制剂[1],它可以直接抑制caspase并可多途径调节细胞凋亡。XIAP抑制caspase活性至少受XAF1、Smac(second mitochondria derived activator of caspase)和HtrA2 (high temperature requirement protein A2)3个内源性抑制蛋白负调控[2]。目前,在白血病的发病机制、化疗抵抗及预后中,XIAP与凋亡的关系尚不完全明了。笔者采用免疫组化方法检测抗凋亡蛋白XIAP在78例AL患者的表达,并探讨其与临床的关系。

1 资料与方法

1.1 病例选择 研究对象包括AL患者78例,其中,初治AL患者28例,男15例,女13例,年龄18~67岁,中位年龄39岁;完全缓解

特色服务
Serves

- 在线投稿
- 投稿指南
- 绿色通道
- 特色专区
- 服务流程
- 常见问题
- 编辑中心
- 期刊阅读

期刊约稿

- 中国社区医师
- 医学信息
- 吉林医学
- 按摩与康复医学
- 临床合理用药杂志

推荐期刊

吉林医学



- 期刊介绍
- 在线阅读
- 在线订阅
- 在线投稿

职称晋升政策汇总

让您的晋升不留下半点遗憾

我要立即投稿

--最便捷的绿色通道

在线客服...

QQ交谈 1254635326
QQ交谈 4006089123
545493140(重要)
400-6089-123 68590972

解(complete remission, CR)患者32例,男18例,女15例,年龄22~67岁,中位年龄42岁;复发患者18例,男10例,女8例,年龄18~64岁,中位年龄37岁。25例正常人作为对照组,男15例,女10例,年龄18~65岁,中位年龄43岁。所有病例均源于社会医院血液内科,2004年10月-2007年12月期间住院和门诊随访的患者。经临床及实验室检查(骨髓细胞形态学,部分病例进行免疫学与细胞遗传学分型)确诊。初治的患者化疗1个疗程后复查骨髓象判断是否完全缓解(CR),CR的判断标准参照张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》。

1.2 实验材料 采用链霉抗生物素蛋白-过氧化物酶(SP)法,羊抗人XIAP多克隆抗体试剂(一抗)购自R&D公司,兔抗羊试剂盒(二抗)购自北京中杉生物技术有限公司;一抗工作浓度XIAP(1100)。实验步骤按试剂盒说明书进行。

1.3 结果判定及记录方法 XIAP免疫组化阳性反应物均为棕黄色颗粒,均以细胞浆内出现棕黄色颗粒为阳性,不出现者为阴性。高倍镜下($\times 400$)随机选取5个非重叠视野,各计算100个有核细胞中阳性细胞所占的比例,取平均值。用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作阴性对照,用正常人作阳性对照。

XIAP免疫组化染色评分判定[3]:

(1)依据细胞着色强度计分:0分,细胞无显色;1分,浅黄色;2分,棕黄色;3分,棕褐色。

(2)依据阳性细胞所占百分比计分:0分,阴性;1分,阳性细胞占比例25%;2分,阳性细胞占比例25%~50%;3分,阳性细胞占比例51%~75%;4分,阳性细胞占比例75%。

(3)依据着色强度与阳性细胞所占百分比乘积计分:XIAP 阴性, ≤ 1 分;低表达, 1~4分;高表达, 4分。

1.4 统计学处理 应用统计学软件SPSS 11.5进行结果分析。分别采用方差分析、最小显著性差(LSD)t检验、秩和检验、 χ^2 检验、Fisher's精确概率方法进行统计。检验水准 $\alpha=0.05$,非参数秩和检验中两两比较时校正水准为 $\alpha=0.008$ 。采用参数检验时P0.01表明差异具有显著性。

2 结果

所有检测标本均表达XIAP。XIAP在初治AL患者骨髓中表达水平高于缓解组(P0.05)和对照组(P0.05),差异均有显著性;复发组表达水平高于初治组,差异无显著性(P0.05);缓解组表达水平高于对照组,差异无显著性(P0.05)。

XIAP在初治AL患者骨髓中阳性表达强度高于缓解期组(P0.008)和对照组(P0.008),差异均有显著性;复发组阳性表达强度高于初治组,差异无显著性(P0.05);复发组表达强度高于缓解期组(P0.008)和对照组(P0.008),差异均有显著性。见表2。表2 XIAP在AL患者和对照组表达强度 注:行 \times 列 χ^2 检验 ①与②比较, $\chi^2=17.398,P0.008$;①与④比较, $\chi^2=26.842,P0.008$;①与③比较, $\chi^2=2.489,P0.05$;③与②比较 $\chi^2=22.527,P0.008$

在初治AL患者骨髓中,XIAP高表达(XIAPhigh)患者完全缓解率低于XIAP低表达(XIAPlow),差异有显著性(P0.05)。

3 讨论

白血病细胞存在增殖失控、分化障碍及凋亡受阻的生物学特点[4, 5]。凋亡受阻不仅与白血病的发生和病情进展密切相关[6],对于化疗效果及预后也起着决定性作用。凋亡抑制蛋白XIAP可以与caspase-9-3-7直接结合,抑制caspase活性,从而抑制细胞凋亡的发生,尤其对于下游的效应caspase(如caspase-3)的抑制作用对阻止细胞凋亡发生具有重要意义,起到类似“看门人”的作用。Notarbartolo等[7]研究表明,XIAP在大多数肿瘤细胞系的表达高于正常组织,在一些肿瘤耐药细胞系的表达高于亲代细胞。Cater等[8]通过免疫印迹分析白血病细胞株及原发性急性髓系白血病骨髓单个核细胞标本均表达不同水平的XIAP蛋白。

本实验研究采用免疫组化方法对78例AL患者和25例正常人的骨髓XIAP蛋白表达情况进行了检测。XIAP蛋白在初治AL患者骨髓中表达水平高于缓解组和对照组,差异均有显著性,提示XIAP在急性白血病的发生中可能起到重要作用。复发组XIAP表达水平与初治组的表达无明显差异,提示XIAP参与急性白血病病情的发展。本实验结果与Carter等[8]的研究结果相似。XIAP在AL中的异常高表达有利于细胞逃逸生长监控,从而促进细胞的异常增殖和恶性转化,促进AL的发生与发展。本实验结果提示XIAP的异常高表达与肿瘤尤其是白血病的发生、发展密切相关。

本实验结果显示,初治AL患者骨髓中XIAP蛋白表达水平在AML组和ALL组,不同年龄组,不同WBC组比较,差异均无显著性。提示XIAP蛋白的表达可能与AL的临床分型、年龄及外周血白细胞数无关。这个结果与文献报道结果基本一致。

本研究发现,在初治AL患者骨髓中,XIAP高表达患者完全缓解率明显低于XIAP低表达(XIAPlow)患者完全缓解率。关于XIAP高表达造成CR率低的原因,认为可能是XIAP高表达后造成白血病细胞对化疗药物的敏感性下降所致。抗肿瘤药物杀伤癌细胞多数是通过凋亡路径来实现的,肿瘤对抗癌药物的耐药是由于凋亡信号的缺失。目前已知多种凋亡抑制因子可以降低肿瘤细胞对化疗的敏感性,如bcl-2和XIAP高表达的肿瘤细胞对抗癌药物耐药。由此推测,XIAP的高表达是造成白血病细胞耐药的又一重要因素。

因此,可以通过对XIAP表达的监测来判断急性白血病的病情变化,它们表达水平的增高是AL患者复发和预后不良的高危因素。但由于样本少,其临床价值需进一步探测研究。

【参考文献】

- 1 Holcik M, Korneluk RG. XIAP, the guardian angel. Nat Rev Mol Cell Bio, 2001,2 (7)550-556.
- 2 Carter BZ, Milella M, Tsao T, et al. Regulation and targeting of antiapoptotic XIAP in acute myeloid leukemia. Leukemia, 2003,172081- 2089.
- 3 马立东,孔凡民.XIAP在人类胆管癌中的表达及临床意义-沈阳中国医科大学硕士学位论文,2006.
- 4 Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA. The molecular basis of leukemia. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program), 2004, 6(5)80-97.
- 5 Lowenberg B, Griffin JD, Tallman MS. Acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia. Hematology,2003, 12(4)82-101.
- 6 Schuler D,Szende B.Apoptosis in acute leukemia.Leukemia Research, 2004,28(7)661-666.
- 7 Notarbartolo M,Cervello M,Poma P,et al.Expression of the IAPs in multidrug resistant tumor cells. Oncol Rep,2004,11(1)133-136.
- 8 Carter BZ, Kornblau SM, Tsao T, et al.Caspase independent cell death in AML caspase inhibition in vitro with pan caspase inhibitor in vivo by XIAP or Survivin does not affect cell survival or prognosis. Blood, 2003,102 4179-4186.

最热点



考试宝典-高分练兵场



揭秘论文“低价”根源



医学编辑中心



邮箱投稿视频教程

相关文章



▶ 抗凋亡蛋白XIAP在急性白血病中的表达及临床意义

2011-11-21

- ★ 加入收藏夹
- 👤 复制给朋友
- 🌐 分享到外站

评论内容

请文明上网，文明评论。

发表评论 重置

▲ 上一页

当前第1页, 共1页

▼ 下一页

