



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.012
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.012
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(9):1296-1301.

· 基础研究 ·

胆管癌患者癌组织与血清中 XIAP、SMAC 水平的变化及其临床意义

陈雷¹, 尚培中²

(1. 承德医学院, 河北 承德 067000; 2. 中国人民解放军第二五一医院 普通外科, 河北 张家口 075000)

摘要

目的: 探讨 XIAP、SMAC 在胆管癌组织中表达与两者在胆管癌患者血清中水平以及两者的临床意义。
方法: 用免疫组化方法检测 54 例胆管癌患者在胆管癌组织及其癌旁组织中 XIAP 与 SMAC 的表达, 用 ELISA 法检测 25 例胆管癌患者与 15 例健康人血清中 XIAP 与 SMAC 的水平。分析两者表达与患者临床病理因素的关系, 以及患者手术前后两者水平的变化。

结果: 胆管癌组织中 XIAP 表达阳性率明显高于癌旁组织 (81.45% vs. 30.00%, $P < 0.05$), 而 SMAC 表达阳性率明显低于癌旁组织 (38.89% vs. 80.00%, $P < 0.05$)。XIAP 表达与胆管癌病理分型及是否伴有淋巴结转移有关, 而 SMAC 表达与胆管癌 TNM 分期、是否伴有淋巴结转移有关 (均 $P < 0.05$); 在胆管癌组织中 XIAP、SMAC 表达呈负相关 ($r = -0.327$, $P < 0.05$)。胆管癌患者术前血清 XIAP 水平明显高于健康对照人群, 而血清 SMAC 水平明显低于健康对照人群 (均 $P < 0.05$); 术后两者水平术后趋向正常。XIAP 与 SMAC 在胆管癌患者癌组织中的表达与其在血清中的水平具有一致性 ($r = 0.381$, $P = 0.025$; $r = 0.623$, $P = 0.000$)。

结论: 胆管癌组织中 XIAP 表达升高, 而 SMAC 表达降低; 两者联合检测对胆管癌早期诊断、治疗效果及预后的判断有一定意义。

关键词

胆管肿瘤; X 连锁凋亡抑制蛋白质; 第二种线粒体来源半胱氨酸蛋白酶激活剂
中图分类号: R735.8

Changes in XIAP and SMAC levels in tumor tissue and serum of patients with cholangiocarcinoma and their clinical significance

CHEN Lei¹, SHANG Peizhong²

(1. Chengde Medical College, Chengde, Heibei 067000; 2. Department of General Surgery, the 251st Hospital of PLA, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

Abstract

Objective: To investigate the expressions of XIAP and SMAC in cholangiocarcinoma tissues and their serum levels in cholangiocarcinoma patients and then to analyze their clinical significance.

Methods: The expressions of XIAP and SMAC in cholangiocarcinoma tissues together with the tumor adjacent tissues from 54 cholangiocarcinoma patients were detected by immunohistochemical staining, and the serum levels of XIAP and SMAC in 25 cholangiocarcinoma patients and 15 healthy subjects were determined by ELISA

收稿日期: 2016-04-07; 修订日期: 2016-07-04。

作者简介: 陈雷, 承德医学院硕士研究生, 主要从事普通外科方面的研究。

通信作者: 尚培中, Email: spz251@163.com

assay. The relations of their expressions with clinicopathologic factors of the patients and the changes in their serum levels in the patients before and after operation were analyzed.

Results: In cholangiocarcinoma tissues compared with their adjacent tissues, the positive expression rate of XIAP was significantly increased (81.45% vs. 30.00%, $P<0.05$), while the positive expression rate of SMAC was significantly decreased (38.89% vs. 80.00%, $P<0.05$). The XIAP expression was significantly related to the pathological classification and presence or absence of lymph node metastasis, while SMAC expression was significantly related to the TNM stage and presence or absence of lymph node metastasis (all $P<0.05$), and there was a negative correlation between XIAP and SMAC expression in cholangiocarcinoma tissue ($r=-0.327$, $P<0.05$). In cholangiocarcinoma patients, the preoperative serum XIAP level was significantly higher and SMAC level was significantly lower than those in healthy control subjects (both $P<0.05$), and both of them tended to be normal after operation. The expressions of XIAP and SMAC in cholangiocarcinoma tissue and their serum levels in these patients had significant consistency ($r=0.381$, $P=0.025$; $r=0.623$, $P=0.000$).

Conclusion: XIAP expression is increased and SMAC expression is decreased in cholangiocarcinoma, and their combined detection may have certain significance for early diagnosis and estimation of therapeutic effect and prognosis of cholangiocarcinoma.

Key words Bile duct Neoplasms; X-Linked Inhibitor of Apoptosis Protein; the Second Mitochondria-Derived Activator of Caspase

CLC number: R735.8

胆管癌是一种恶性消化道肿瘤,高度威胁人类生命健康。而细胞凋亡与其密切相关,当细胞凋亡紊乱,细胞会不同程度增殖,为细胞发生突变、肿瘤形成创造条件,X连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)是凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP)家族的成员之一,能够抑制细胞凋亡开始及效应阶段。第二种线粒体来源半胱氨酸蛋白酶激活剂(the second mitochondria-derived activator of caspase, SMAC)能够结合并抑制IAP对下游效应caspase的抑制。本研究采用免疫组化、ELISA试验检测胆管癌组织中、血清中XIAP、SMAC的表达水平,探讨两者的相关性及其与临床病理特征的关系、在血清中表达的相关性,比较两种方法检测胆管癌组织、血清中XIAP、SMAC的表达是否具有 consistency。

1 材料与方法

1.1 资料来源

2009年2月—2015年9月在中国人民解放军第二五一医院就诊的胆管癌患者手术后标本54例,并且经病理证实均为胆管腺癌,男女患者比例为1.45:1,其中男32例,女22例;年龄38~82岁,平

均年龄60.1岁,年龄<60岁者24例,年龄 ≥ 60 岁者30例。根据美国抗癌协会(AJCC)2010TNM分期标准: I、II期38例, III、IV期16例。病理分型:高中分化33例,低分化21例;神经侵犯者23例;伴有淋巴结转移者26例。肿瘤位置:上段者25例,中下段29例。随机从54例胆管癌组织中选取20例标本,取距离胆管癌组织0.5 cm以上,并经病理证实为无癌残留的癌旁正常组织为对照。血清标本采集来源于2013年1月—2015年12月间在中国人民解放军第二五一医院就诊的胆管癌患者手术前、术后15 d血清标本25例,并采集体检健康人血清标本15例为对照。本研究所有患者术前均未接受临床治疗。

1.2 试剂

XIAP兔抗人单克隆抗体(浓缩型),购买于美国CST公司。SMAC兔抗人单克隆抗体(浓缩型),购买于美国Abcam艾美捷科技有限公司。人XIAP ELISA分析试剂盒,人SMAC ELISA分析试剂盒,购买于上海酶联生物科技有限公司。抗兔二抗,DAB显色液,购买于美国KPL公司。

1.3 方法

免疫组化EliVision TM plus方法,所有组织标本蜡块均切片4 μm 厚, XIAP、SMAC单克隆抗体(稀释浓度均为1:100)为研究组,用PBS液代一

抗做阴性对照；ELISA实验运用双抗体夹心法，每例血清标本均采取清晨空腹静脉血5~10 mL，置于非抗凝管中，高速离心15 min，3500 r/min，提取上层清亮液体置于-20℃冰箱冷冻。

1.4 评判标准

XIAP、SMAC表达主要在细胞浆内，偶有少量表达在细胞核内。按其着色的强弱，以相应位置出现棕黄色、黄色、褐黄色等不同颜色定为阳性细胞。在显微镜（200倍）下观察肿瘤细胞，每个观察视野计数100个肿瘤细胞，任意选取5个视野，然后观察阳性细胞在同类细胞中所占比例，取平均值，阳性细胞>10%为阳性。XIAP和SMAC表达强度按阳性细胞所占比例可分4个等级：≤10%，为（-）；11%~30%，为（+）；31%~50%，为（++）；>51%，为（+++）。画x、y坐标图，x代表标准物的浓度，y代表OD值，按照标准曲线回归公式，计算出方程式，对照实验得出的OD值，就可以一一得出样品浓度，再乘以稀释倍数（5倍），就是样品的真实浓度。

1.5 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行数据处理，运用Wilcoxon秩和检验，运用Spearman进行直线相关分析，计量资料采用均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ），运用两个配对样本t检验，组间比较采用独立样本t检验，两种方法检测结果的一致性采用Kendall检验；检验水准 $\alpha = 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 XIAP、SMAC在胆管癌、癌旁组织中的表达情况

XIAP胆管癌组织中表达阳性率为81.45%（44/54），高于癌旁组织中XIAP表达阳性率30.00%（6/20），差异有统计学意义（ $U = -4.269$ ， $P < 0.05$ ）；SMAC在癌组织中表达阳性率为38.89%（21/54），低于癌旁组织中SMAC表达阳性率80.00%（16/20），差异有统计学意义（ $U = -3.522$ ， $P < 0.05$ ）（表1）（图1）。

表 1 XIAP、SMAC在胆管癌及癌旁组织中表达比较[n(%)]

Table 1 Comparison of XIAP and SMAC expressions in cholangiocarcinoma and tumor adjacent tissues [n(%)]

组别	n	XIAP 表达				SMAC 表达			
		(-)	(+)	(++)	(+++)	(-)	(+)	(++)	(+++)
癌组织	54	10 (18.52)	8 (14.82)	13 (24.07)	23 (42.59)	33 (61.11)	10 (18.52)	6 (11.11)	5 (9.26)
癌旁组织	20	14 (70.00)	3 (15.00)	2 (10.00)	1 (5.00)	4 (20.00)	4 (20.00)	5 (25.00)	7 (35.00)
U		-4.269				-3.522			
P		0.000				0.000			

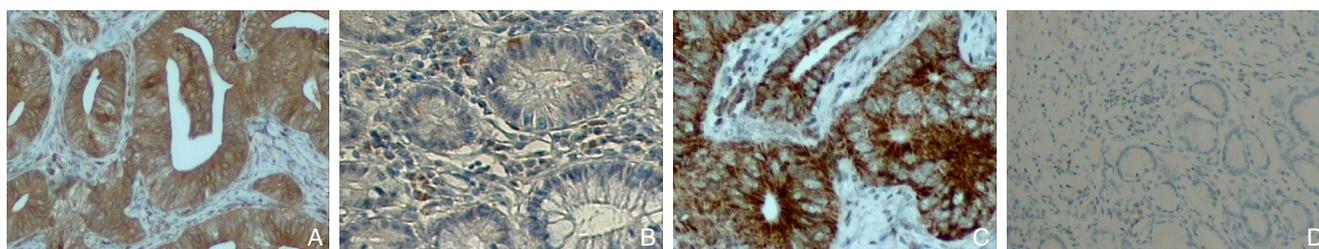


图 1 XIAP、SMAC表达的免疫组化检测（×200） A：XIAP在胆管癌组织中阳性表达；B：XIAP在癌旁组织中阴性表达；C：SMAC在胆管癌组织中阳性表达；D：SMAC在癌旁组织中阴性表达

Figure 1 Immunohistochemical staining for XIAP and SMAC expressions (x200) A: Positive XIAP expression in cholangiocarcinoma tissue; B: Negative XIAP expression in tumor adjacent tissue; C: Positive SMAC expression in cholangiocarcinoma tissue; D: Negative SMAC expression in tumor adjacent tissue

2.2 XIAP、SMAC表达情况与其临床病理特征的关系

胆管癌组织中XIAP表达上调与其组织的分化程度、淋巴结转移有关（均 $P < 0.05$ ），与其它病

理参数无相关（均 $P > 0.05$ ）；SMAC表达下调与其TNM分期、淋巴结转移有关（均 $P < 0.05$ ），与其它病理参数无相关（均 $P > 0.05$ ）（表2）。

表2 XIAP、SMAC 的表达情况与患者临床病理特征的关系 [n (%)]

Table 2 Relations of XIAP and SMAC expressions with clinicopathologic parameters of the patients [n (%)]

因素	n	XIAP 表达				U	P	SMAC 表达				U	P
		(-)	(+)	(++)	(+++)			(-)	(+)	(++)	(+++)		
年龄(岁)													
< 60	24	4 (16.67)	6 (25.00)	6 (25.00)	8 (33.33)	-1.046	0.295	12 (50.00)	6 (25.00)	3 (12.50)	3 (12.50)	-1.404	0.160
≥ 60	30	6 (20.00)	2 (6.67)	7 (23.33)	15 (50.00)			21 (70.00)	4 (13.33)	3 (10.00)	2 (6.67)		
性别													
男	32	6 (18.75)	4 (12.50)	8 (25.00)	14 (43.75)	-0.241	0.809	20 (62.00)	5 (15.63)	4 (12.50)	3 (9.37)	-0.111	0.912
女	22	4 (18.18)	4 (18.18)	5 (22.73)	9 (40.91)			13 (59.10)	5 (22.71)	2 (9.10)	2 (9.10)		
神经侵犯													
有	23	3 (13.04)	5 (21.74)	5 (21.74)	10 (43.48)	-0.212	0.832	13 (56.52)	4 (17.40)	3 (13.04)	3 (13.04)	-0.542	0.588
无	31	7 (22.58)	3 (9.68)	8 (25.80)	13 (41.94)			20 (64.52)	6 (19.35)	3 (9.65)	2 (6.45)		
肿瘤位置													
上段	25	4 (16.00)	4 (16.00)	6 (24.00)	11 (44.00)	-0.284	0.777	16 (64.00)	4 (16.00)	3 (12.00)	2 (8.00)	-0.357	0.721
中、下段	29	6 (20.69)	4 (13.79)	7 (24.14)	12 (41.38)			17 (58.60)	6 (20.71)	3 (10.34)	3 (10.34)		
分化程度													
高、中分化	33	9 (27.30)	7 (21.20)	5 (15.10)	12 (36.40)	-2.161	0.031	22 (66.60)	6 (18.21)	3 (9.10)	2 (6.10)	-1.198	0.231
低分化	21	1 (4.67)	1 (4.67)	8 (38.10)	11 (52.38)			11 (52.38)	4 (19.04)	3 (14.29)	3 (14.29)		
TNM 分期													
III	38	7 (18.42)	5 (13.16)	9 (23.68)	17 (44.74)	-0.439	0.660	21 (55.26)	7 (18.42)	6 (15.79)	4 (10.53)	-2.391	0.017
III/IV	16	3 (18.75)	3 (18.75)	4 (25.00)	6 (37.50)			12 (75.00)	3 (18.75)	0 (0.00)	1 (6.25)		
淋巴结转移													
有	26	1 (3.85)	3 (11.54)	8 (30.77)	14 (53.84)	-2.482	0.013	22 (84.61)	2 (7.69)	1 (3.85)	1 (3.85)	-3.279	0.001
无	28	9 (32.14)	5 (17.86)	5 (17.86)	9 (32.14)			11 (39.28)	8 (28.57)	5 (17.86)	4 (14.29)		

2.3 XIAP、SMAC 在胆管癌中表达的相关性

在胆管癌组织中, XIAP、SMAC 表达阳性的分别有 44 例、21 例, 表达阴性的分别有 10 例、33 例。两组数据经 Spearman 相关分析显示, XIAP、SMAC 在胆管癌组织表达呈负相关 ($r = -0.327, P = 0.016$) (表 3)。

表 3 XIAP、SMAC 在胆管癌组织中表达的相关性分析
Table 3 Analysis of correlation between XIAP and SMAC expressions in cholangiocarcinoma tissue

SMAC 表达	XIAP 表达			
	(-)	(+)	(++)	(+++)
(-)	5	3	6	19
(+)	2	3	3	2
(++)	1	2	2	1
(+++)	2	0	2	1
r	-0.327			
P	0.016			

2.4 XIAP、SMAC 在血清中的表达

XIAP、SMAC 在胆管癌患者术前、术后、健康人血清中表达的平均含量 XIAP 分别为 (401.861 ± 227.21) ng/L、(256.88 ± 158.42) ng/L、(152.10 ± 45.61) ng/L; SMAC 分别为 (92.76 ± 28.82) pg/mL、(129.04 ± 33.47) pg/mL、(120.67 ± 24.42) pg/mL。统计分析显示, XIAP、SMAC 在胆管癌术前、术后含量差异均

有统计学意义 ($t = 2.48, P = 0.02$; $t = 3.989, P = 0.001$); XIAP、SMAC 在胆管癌术前、健康人血清中含量差异有统计学意义 ($t = 4.168, P < 0.05$; $t = 3.266, P = 0.003$) (表 4)。

表 4 XIAP、SMAC 在胆管癌患者及正常人血清中的含量 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Serum levels of XIAP and SMAC in cholangiocarcinoma patients and healthy subjects ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	XIAP (ng/L)	SMAC (pg/mL)
胆管癌组	25		
术前		401.86 ± 227.21	92.76 ± 28.82
术后		256.88 ± 158.42	129.04 ± 33.47
健康对照组	15	152.10 ± 45.61	120.67 ± 24.42

2.5 一致性分析

免疫组化和 ELISA 实验两种方法检测 XIAP、SMAC 结果进行一致性检验, 结果显示, 两种实验方法检测结果具有一致性 ($r = 0.381, P = 0.025$; $r = 0.623, P = 0.000$)

3 讨论

胆管癌是起源于上皮细胞的消化道恶性肿瘤^[1], 其发病率也在不断攀升, 所以, 对于胆管癌的早期诊断变得迫在眉睫, 急需发现一些可靠的生

物学指标, 希望可以为胆管癌的早期诊断、治疗及预后提供可靠依据。

本组资料显示, 胆管癌组织XIAP高表达, 阳性率为81.48%, 在癌旁组织中低表达, 两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。XIAP在多种肿瘤中存在不同程度的高表达^[2-3], 研究^[4-5]发现可通过多种途径抑制或拮抗XIAP的表达, 诱导肿瘤细胞死亡, 并增加化疗药物对肿瘤细胞的敏感性, 这与本研究结果一致, 胆管癌的发生、发展与XIAP的高表达联系紧密。但有研究^[6]发现XIAP并不是在所有肿瘤中都表达上调, 因为肿瘤的发生需要多因素的参与, 其可能与XIAP之间存在协同或拮抗作用有关。本研究还发现, XIAP表达上调与其组织分化程度、淋巴结转移相关 ($P < 0.05$), 其组织分化程度越低, XIAP表达程度就越高, 越易发生淋巴结转移。宁兆荣等^[7]研究XIAP, COX-2在唾液腺恶性肿瘤组织中表达时发现, XIAP在肿瘤中高表达。Zhou等^[8]使用免疫组化的方法测定XIAP、NF- κ B在78例食管癌根治术后组织中表达情况, 研究发现XIAP、NF- κ B存在不同程度表达上调, 上述研究均证实XIAP与肿瘤临床发展阶段密切相关 ($P < 0.05$)。Zhou等^[9]研究发现XIAP在胆管癌组织中高表达, 同时血清中伴有较高CEA表达, XIAP表达情况只与胆管癌临床病理分期有关。本实验运用ELISA试验检测XIAP在血清中表达情况, 结果显示胆管癌组术后血清中XIAP明显较术前组血清中XIAP表达水平降低, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 胆管癌患者术后, 致癌因子被清除, 肿瘤对机体的刺激信号减少, 这与本实验XIAP在胆管癌组织中表达情况相一致。结果还发现: 胆管癌组术前血清中XIAP明显较健康人血清中XIAP表达水平升高, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。XIAP在人机体内广泛表达, 除外周血淋巴细胞, 说明XIAP在正常组织中存在表达, 可能与其他因子处于平衡状态, 共同维持机体正常生长, 所以XIAP密切参与了胆管癌的形成、进展及预后, 可以作为胆管癌早期普查、早期诊断及治疗效果的评价指标。目前国内对XIAP在胆管癌中表达报道较少, 仍需要我们前赴后继的研究。

本实验采用免疫组化方法检测SMAC在组织中的表达情况, 发现SMAC在胆管癌组织中低表达, 癌旁组织中高表达, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 有研究^[10-11]发现SMAC在人体中广泛性高表达, 但在正常的胸腺、外周血等组织

中表达较低, 而在肿瘤组织中表达更低或不表达。目前研究^[12-13]可以使SMAC在组织中表达上调, 如SMAC模拟化合物可抑制IAP的表达, 抑制肿瘤细胞生长, 加速其凋亡。相关报道^[14-16]称SMAC类似物可以联合化疗药物增加化疗药物敏感性, 为肿瘤治疗提供更广视野, 这都与本研究结果相一致, 说明SMAC的低表达或缺失参与胆管癌的发生、发展。实验还发现SMAC低表达的程度与肿瘤组织TNM分期、淋巴结转移相关 ($P < 0.05$)。Shintani等^[17]采用免疫染色的方法研究SMAC在胃癌, 结肠癌中的表达情况, 发现SMAC在其中有不同程度低表达, SMAC低表达趋势与临床病理分期及是否有远处侵犯密切相关。SMAC在肿瘤中高表达, 可促进肿瘤细胞死亡, 本实验中, 随着胆管癌组临床分期增高, SMAC表达下调越低, 甚至表达缺失, 这与国内外的报道是一致的, 为胆管癌进展及预后提供了可靠依据。本实验采用了ELISA试验检测SMAC在血清中的表达水平, 发现胆管癌组术后血清中SMAC明显较术前组血清中SMAC表达水平升高, 两者差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。胆管癌患者术后, 癌组织被清除, 此时受损的细胞在凋亡信号的刺激下, SMAC便随细胞色素C释放入血液中, 参与细胞凋亡, 这恰好符合理论依据。研究中发现胆管癌组术前血清中SMAC明显较健康人血清中SMAC表达水平降低, 两者差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 证明SMAC在正常组织中低表达, 在恶性肿瘤中显著低表达的理论, 提示SMAC参与了细胞凋亡的发生、发展, 可以为胆管癌的早期诊断、治疗提供可靠指标, 就其发生机制目前还未完全明了, 而国内外对其在胆管癌血清中的表达情况研究较少。

结合本研究发现XIAP、SMAC在胆管癌中表达情况, 两者呈负相关 ($P < 0.05$), 究其分子机制, 释放入胞浆的SMAC竞争性的与XIAP的BIR2、BIR3结合, 抑制BIR结构域与caspase3、7、9的连接, 从而解除对caspase的抑制作用, SMAC还能够抑制RING结构对caspase的泛素化, 增加caspase活性, 这些均可促进细胞凋亡。RING结构域具有E3泛素连接酶的活性, 可使与BIR结合的SMAC泛素化, 导致SMAC的表达降低或缺失, 而抑制细胞凋亡, 结合本研究, 证实了两者表达平衡的失调, 促进了胆管癌的发生、发展, 此机制与国内外研究相符^[15]。近来研究^[18]还发现XIAP能增强线粒体膜的通透性以及其它细胞控制细胞色素C释放, 也为恶性肿瘤中XIAP高表达,

同时伴随SMAC低表达提供了有力证据,所以联合检测XIAP、SMAC有望成为早期诊断及治疗胆管癌的生物标志物。而XIAP和SMAC在国内外关于两者同时在组织、血清中表达的研究较少,其发生机制仍然有很多未解之谜。

综上所述, XIAP在胆管癌组织及血清中高表达, SMAC在胆管癌组织及血清中低表达,两者在细胞凋亡中相互抑制,参与胆管癌的形成、进展。细胞凋亡在肿瘤的作用是复杂的,由于本实验样本量少,不能全面的阐述两者关系,但是,日后有望可以作为早期诊断胆管癌及判断预后的标志。目前XIAP拮抗剂、SMAC类似物抑制胆管癌细胞增殖相继有所报道^[19-20],未来可以结合两者从分子、基因方面治疗胆管癌,也为肿瘤的治疗做一份贡献。

参考文献

- [1] Francis H, Alpini G, DeMorrow S. Recent advances in the regulation of cholangiocarcinoma growth[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 299(1):G1-9.
- [2] Chen YT, Tsao SC, Tsai HP, et al. The X-linked inhibitor of apoptosis protein is an independent prognostic marker for rectal adenocarcinoma after preoperative chemoradiotherapy[J]. *Virchows Arch*, 2016, 468(5):559-567.
- [3] Krajewska M, Krajewski S, Banares S, et al. Elevated expression of inhibitor of apoptosis proteins in prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(13):4914-4925.
- [4] Dean EJ, Ward T, Pinilla C, et al. A small molecule inhibitor of XIAP induces apoptosis and synergises with vinorelbine and cisplatin in NSCLC[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(1):97-103.
- [5] Loeder S, Drensek A, Jeremias I, et al. Small molecule XIAP inhibitors sensitize childhood acute leukemia cells for CD95-induced apoptosis[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(9):2216-2228.
- [6] Eckelman BP, Salvesen GS, Scott FL. Human inhibitor of apoptosis proteins: why XIAP is the black sheep of the family[J]. *EMBO Rep*, 2006, 7(10):988-994.
- [7] 宁兆荣, 李松, 郭延伟, 等. 环氧合酶2、X染色体连锁凋亡抑制蛋白在唾液腺恶性肿瘤中的表达及意义[J]. *上海口腔医学*, 2014, 23(3):317-321.
Ning ZR, Li S, Guo YW, et al. Expression and clinical significance of Cox-2 and XIAP in malignant tumors of the salivary gland[J]. *Shanghai Journal of Stomatology*, 2014, 23(3):317-321.
- [8] Zhou S, Ye W, Shao Q, et al. Prognostic significance of XIAP and NF-kappaB expression in esophageal carcinoma with postoperative radiotherapy[J]. *World J Surg Oncol*, 2013, 11:288. doi: 10.1186/1477-7819-11-288.
- [9] Zhou F, Xu J, Ding G, et al. Overexpressions of CK2beta and XIAP are associated with poor prognosis of patients with cholangiocarcinoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2014, 20(1):73-79.
- [10] Qiu W, Liu H, Sebastini A, et al. An apoptosis-independent role of SMAC in tumor suppression[J]. *Oncogene*, 2013, 32(19):2380-2389.
- [11] Xu Y, Zhou L, Huang J, et al. Role of SMAC in determining the chemotherapeutic response of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(16):5412-5422.
- [12] Hird AW, Aquila BM, Hennessy EJ, et al. Small molecule inhibitor of apoptosis proteins antagonists: a patent review[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2015, 25(7):755-774.
- [13] Mastrangelo E, Vachette P, Cossu F, et al. The activator of apoptosis SMAC-DIABLO acts as a tetramer in solution[J]. *Biophys J*, 2015, 108(3):714-723.
- [14] Hou L, Chen K, Hao Y, et al. Effect of SMAC in combination with cisplatin on esophageal cancer cell line ECA109[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10):18506-18511.
- [15] Flanagan L, Kehoe J, Fay J, et al. High levels of X-linked Inhibitor-of-Apoptosis Protein (XIAP) are indicative of radio chemotherapy resistance in rectal cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10:131. doi: 10.1186/s13014-015-0437-1.
- [16] Beug ST, Tang VA, LaCasse EC, et al. SMAC mimetics and innate immune stimuli synergize to promote tumor death[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(2):182-190.
- [17] Shintani M, Sangawa A, Yamao N, et al. SMAC/DIABLO expression in human gastrointestinal carcinoma: Association with clinicopathological parameters and survivin expression[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(6):2581-2586.
- [18] Chaudhary AK, Yadav N, Bhat TA, et al. A potential role of X-linked inhibitor of apoptosis protein in mitochondrial membrane permeabilization and its implication in cancer therapy[J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(1): 38-47.
- [19] Dai Y, Jiao H, Teng G, et al. Embelin reduces colitis-associated tumorigenesis through limiting IL-6/STAT3 signaling[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(5):1206-1216.
- [20] Fingas CD, Blechacz BR, Smoot RL, et al. A SMAC mimetic reduces TNF related apoptosis inducing ligand (TRAIL)-induced invasion and metastasis of cholangiocarcinoma cells[J]. *Hepatology*, 2010, 52(2):550-561.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 陈雷, 尚培中. 胆管癌患者癌组织与血清中XIAP、SMAC水平的变化及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(9):1296-1301. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.012
Cite this article as: Chen L, Shang PZ. Changes in XIAP and SMAC levels in tumor tissue and serum of patients with cholangiocarcinoma and their clinical significance[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(9):1296-1301. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.012