

·临床研究·

RIP3 在淋巴瘤患者病理组织中的表达

任建鸿 郑文 谢彦 崔建涛¹ 宋玉琴 李忠武² 时云飞² 林宁晶 王小沛
涂梅峰 应志涛 平凌燕 刘卫平 邓丽娟 张晨 朱军[△]

(北京大学临床肿瘤学院、北京肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所淋巴瘤科,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,¹肿瘤分子生物学实验室² 病理科 北京 100142)

摘要 目的 探讨 RIP3(受体相互作用蛋白-3)在淋巴瘤患者病理组织中是否表达及其亚细胞定位,并初步观察 RIP3 的表达是否与淋巴瘤病理恶性度相关。方法 (1) 利用免疫组化技术检测 48 例淋巴瘤和非肿瘤浸润淋巴结病理组织中 RIP3 表达,并观察 RIP3 亚细胞定位。结果 (1)RIP3 在淋巴瘤患者病理组织中均有表达,其亚细胞定位主要在细胞核,在细胞质中相对弱表达。(2) RIP3 表达与淋巴瘤病理恶性度可能存在相关性。结论 RIP3 在淋巴瘤患者病理组织中存在阳性表达,为研究 RIP3 是否与淋巴瘤的发病、临床表现和预后相关,提供了新的探索途径。

关键词 RIP3 淋巴瘤 病理 免疫组化

中图分类号 R730.231 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2011)17-3275-05

The Expression of Receptor Interaction Protein-3 in Lymphoma Patients Pathology Organization

REN Jian-hong, ZHENG Wen, XIE Yan, CUN Jian-tao¹, SONG Yu-qin, LI Zhong-wu², SHI Yun-fei², LIN Ning-jing,

WANG Xiao-pei, TU Mei-feng, YING Zhi-tao, PING Ling-yan, LIU Wei-ping, DENG Li-juan, ZHANG Chen, ZHU Jun[△]

(Key Laboratory of Carcinogenesis and Translation Research(Ministry of Education), Department of Lymphoma, 1 Oncology molecular biology lab, 2Department of Pathology, Peking University School of Oncology, Beijing Cancer Hospital and Institute, Beijing 100142, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of RIP3 (receptor interaction protein-3) in lymphoma patients pathological tissues and the sub-cellular localization, and to investigate the relationship of the expression of RIP3 and malignant degree of lymphoma.

Methods: The RIP3 expression in 48 cases of the lymphoma and non-neoplastic lymph node pathological tissues was detected by immunohistochemistry and the sub-cellular localization of RIP3 was observed. **Results:** 1) There were RIP3 expresses in the lymphoma pathological tissues, which mainly located in nucleus but weekly in cytoplasm. 2) The expression of RIP3 had a relationship with malignant degrees of lymphoma. **Conclusion:** There was RIP3 expression in lymphoma pathological tissues, which shell new light to the study of mechanism of lymphoma.

Key words: RIP3; Lymphoma; Pathology; Immunohistochemistry

Chinese Library Classification(CLC): R730.231 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)17-3275-05

前言

受体相互作用蛋白家族(receptor-interacting proteins, RIPs)是蛋白激酶家族的一个重要分支,因功能上具有特异的丝氨酸(Ser)/苏氨酸(Thr)激酶活性,故又属于 Ser/Thr 蛋白激酶家族。该家族的成员有 RIP1~RIP7。近年来, RIP3 在肿瘤研究中受到关注,是 RIPs 家族中研究较为深入的成员之一。RIP3 全称为受体相互作用丝氨酸-苏氨酸激酶 3(receptor-interacting serine-threonine kinase 3)。基础研究证实 RIP3 基因定位于人染色体 14q11.2 上,该区域的染色体损伤与肿瘤发生发展相关^[1-3],是一个多发基因突变的区域。最近研究发现 RIP3 不仅能够诱

导细胞凋亡,在细胞程序性坏死^[4,5](programmed necrosis)过程中也有极重要的作用,调控着细胞凋亡与细胞坏死相互转换的关键环节^[5,6]。恶性肿瘤的发生与发展与细胞增殖、死亡动态平衡紊乱有关,但恶性肿瘤的发生与发展是否与 RIP3 蛋白表达存在某种关联却未知。国外有学者利用分子反转探针(Molecular Inversion Probe)技术在非霍奇金淋巴瘤患者机体中检测到 RIP3 基因的单核苷酸多态性^[7]。国内北京生命科学研究所以王晓东实验室利用 Western-Blotting 印迹技术在 Jurkat 细胞(人 T 细胞白血病细胞株)中检测到 RIP3 蛋白表达^[5]。但是国内在淋巴瘤患者中检测 RIP3 蛋白表达的目前未见报道。本研究采用市售抗 RIP3 抗体及免疫组化技术在蛋白水平检测淋巴瘤患者病理组织中是否存在 RIP3 表达,并观察 RIP3 亚细胞定位,进一步分析 RIP3 表达与淋巴瘤患者病理恶性度是否存在相关性。

1 材料与方法

1.1 临床病例资料

回顾性分析 2007 年 1 月至 2010 年 12 月我院无肿瘤浸润的淋巴结石蜡包埋病理切片 24 例(对照组),其中包括乳腺

作者简介 任建鸿(1975-),男,硕士研究生,研究方向:恶性淋巴瘤等常见肿瘤的化疗及恶性肿瘤发病机制的研究。

电话:13621290597。E-mail: renjianhongbaobao@126.com

△通讯作者 朱军,男,导师,北京大学临床肿瘤学院,主任医师。

研究方向:恶性淋巴瘤等常见肿瘤的化疗及恶性肿瘤发病机制的研究。电话:13910333346。E-mail: zj@bjcancer.org

(收稿日期:2011-03-18 接受日期:2011-04-13)

癌、胃癌、结肠癌、直肠癌患者各 6 例。选取淋巴瘤患者石蜡包埋病理切片 24 例(观察组) 霍奇金淋巴瘤 6 例、弥漫大 B 细胞淋巴瘤 6 例、外周 T 细胞淋巴瘤 6 例、NK/T 细胞淋巴瘤患者 6 例。病理诊断均由我院病理科两位医师确认一致。其一般资料如表 1 和表 2。.

表 1 24 例非肿瘤性淋巴结患者临床资料
Table 1 The clinical data of 24 patients with Non-neoplastic lymph node

项目 Item	乳 腺 癌 Brest cancer		胃 癌 Gastric cancer		结 肠 癌 colon cancer		直 肠 癌 rectal cancer	
	例数	百分比	例数	百分比	例数	百分比	例数	百分比
	Cases	Percentage(%)	Cases	Percentage (%)	Cases	Percentage (%)	Cases	Percentage (%)
年 龄 Age								
<60 岁 Less than 60	4	66.7%	3	50.0%	2	33.3%	4	66.7%
>60 岁 More than 60	2	33.3%	3	50.0%	4	66.7%	2	33.3%
性 别 Sex								
男 Man	0	0.0%	5	83.3%	4	66.7%	1	16.7%
女 Female	6	100.0%	1	16.7%	2	33.3%	5	83.3%
临床分期 Clinical stage								
I-II	6	100.0%	5	83.3%	6	100.0%	6	100.0%
III-IV	0	0.0%	1	16.7%	0	0.0%	0	0.0%

表 2 24 例淋巴瘤患者临床资料
Table 2 The clinical data of 24 lymphoma patiens

项 目 Item	霍奇金病淋巴瘤 Hodgkin's lymphoma		弥漫大 B 细胞淋巴瘤 Diffuse large B cell lymphoma		外周 T 细胞淋巴瘤 Peripheral T cell lymphoma		NK/T 细胞淋巴瘤 NK/T cell lymphoma	
	例数	百分比	例数	百分比	例数	百分比	例数	百分比
	Cases	Percentage (%)	Cases	Percentage (%)	Cases	Percentage (%)	Cases	Percentage (%)
年龄 Age								
<60 岁 Less than 60	6	100.0%	3	50.0%	6	100.0%	5	83.3%
>60 岁 More than 60	0	0.0%	3	50.0%	0	0.0%	1	16.7%
性 别 Sex								
男 Man	1	16.7%	3	50.0%	3	50.0%	6	100.0%
女 Female	5	83.3%	3	50.0%	3	50.0%	0	0.0%
免疫组化 Immunohistochemistry								
CD15+	6	100.0%	0	0.0%	0	0.0%		
CD30+	6	100.0%	0	0.0%	0	0.0%		
CD20+	0	0.0%	6	100.0%	0	0.0%		
CD3+	0	0.0%	0	0.0%	6	100.0%		
临床分期 Clinical stage								
I-II	4	66.7%	4	66.7%	0	0.0%	6	100.0%
III-IV	2	33.3%	2	33.3%	6	100.0%	0	0.0%

1.2 免疫组化

1.2.1 试剂和方法 市售抗 RIP3(ab56164)抗体(Rabbit polyclonal to RIP3 ;Immunogen: Synthetic peptide,corresponding to amino 181-230 of Human RIP3 ;Species Reactivity: Reactivity with Human ;Application notes: ELISA,IHC-P, Western-Blot ;厂家 :英国 abcam 公司)。二抗 SS-LABEL ;Polymer---HRP(HRP 聚合物)检测系统 购自 BioGenex 公司 此检测系统可用于检测兔和小鼠来源的一切。DAB 显色剂 浓缩 DAB 试剂盒 购自北京中杉金桥生物技术有限公司。所有石蜡包埋组织做 3-4um 厚切片 ,常规脱腊、水化 ,行 SP 法免疫组化染色。免疫组化中设立阳性对照、替代对照及空白对照 ,证实市售抗 RIP3 抗体的可用价值以及实验方法的可靠性 ,确定实验结果可信性。

1.2.2 免疫组化结果判定 光镜下 ,结构清晰 ,着色明显高于背景 ,阳性染色主要在细胞核 ,呈黄色或棕褐色颗粒为阳性细胞 ,无棕黄色颗粒者为阴性细胞。所有结果由两位不知情的病理科医师进行判断 ,采用二级计分法统计结果 ,并取平均值(mean score,MS)。染色的阳性分级为 :未染色(-) ;弱阳性或<30%细胞染色(+) ,积分为 1 ;阳性或 <30-70%细胞染色(++) ,积分为 2 ,强阳性或 >70%细胞染色为(+++) ,积分为 3^[8]。

1.3 统计学方法

数据管理采用 Epidata3.1 软件建立数据库。使用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。等级资料采用卡方(X²)检验。等级资料相关性分析采用 Spearman 相关系数。检验水准 a=0.05,p<0.05

有统计学意义。

2 结果

2.1 在 RIP3 蛋白阳性表达

在 48 例非肿瘤浸润性淋巴结和淋巴瘤患者病理组织中均存在 RIP3 蛋白阳性表达 ,阳性率 100% ,见图 1-5(20×)。RIP3 蛋白的中位表达阳性率 ,在非肿瘤浸润性淋巴结为 15% ,霍奇金淋巴瘤为 25% ,弥漫大 B 细胞淋巴瘤为 40% ;外周 T 细胞淋巴瘤为 55% ,NK/T 细胞淋巴瘤为 75%。

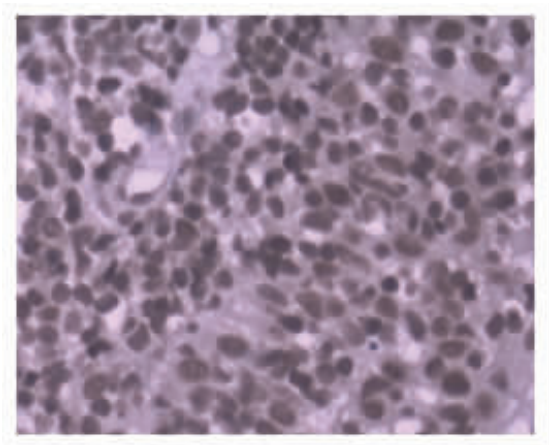


图 1 NK/T 细胞淋巴瘤中 RIP3 的表达(20×)
Figure 1 The expression of RIP3 in NK/T cell lymphoma(20×)

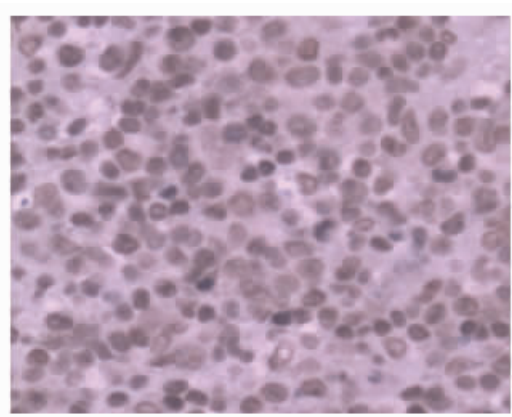


图 2 外周 T 细胞淋巴瘤中 RIP3 的表达(20×)
Figure 2 The expression of RIP3 in peripheral T cell lymphoma(20×)

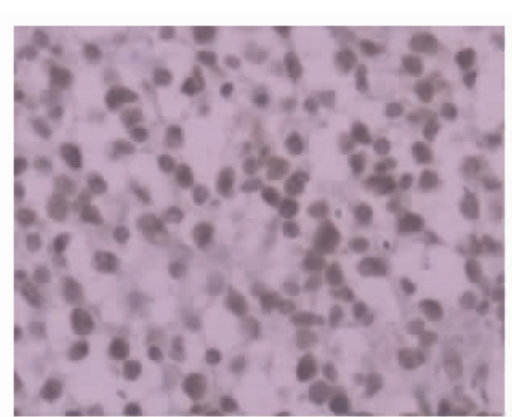


图 3 弥漫大 B 细胞淋巴瘤中 RIP3 的表达(20×)
Figure 3 The expression of RIP3 in diffuse large B cell lymphoma(20×)

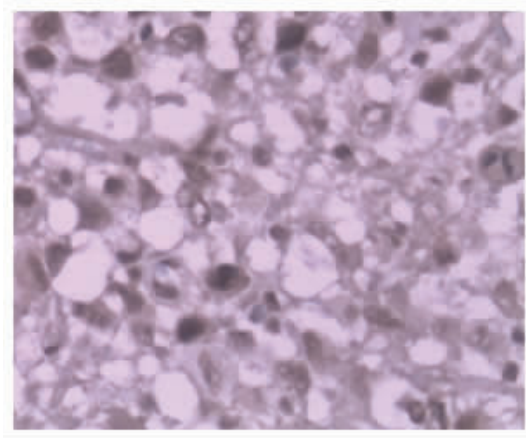


图 4 霍奇金淋巴瘤中 RIP3 的表达(20×)
Figure 4 The expression of RIP3 in Hodgkin's lymphoma(20×)

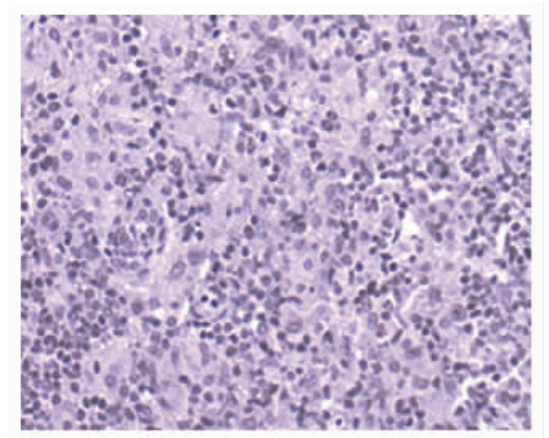


图 5 非肿瘤浸润淋巴结中 RIP3 的表达(20×)
Figure 5 The expression of RIP3 in Non-neoplastic lymph node(20×)

2.2 观察组、对照组两组标本 RIP3 表达阳性率的比较

观察组、对照组两组标本 RIP3 表达阳性率见表 3。在对照组中 ,RIP3 表达阳性率 1 级 24 例 (占 100%) 2 级 0 例 (占 0.0%) 3 级 0 例(占 0.0%) 观察组 1 级 5 例(占 20.8%) 2 级 10 例(占 41.7%) 3 级 9 例(占 37.5%) P P=0.000。P=0.000,小于

0.05, 非肿瘤浸润性淋巴结和淋巴瘤患者病理组织中 RIP3 表达阳性率比较有明显统计学差异, 淋巴瘤患者病理组织中 RIP3 表达阳性率明显高于非肿瘤浸润性淋巴结 RIP3 表达阳性率。

表 3 两组患者标本中 RIP3 表达阳性率比较
Table 3 The comparison of RIP3 expression positive rate in two groups of patients pathological samples

组别 Group	RIP3 表达阳性率 RIP3 expression positive rate			两组比较 Comparison
	1	2	3	
对照组 Control group	24(100%)	0(0.0%)	0(0.0%)	(Fisher,s Exzact Test) X ² =33.940
观察组 Observer group	5(20.8%)	10(41.7)	9(37.5%)	P=0.000

2.3 RIP3 蛋白的表达与淋巴瘤病理组织恶性度的相关性分析

RIP3 蛋白的表达与淋巴瘤病理组织恶性度的相关性分析见表 4。霍奇金淋巴瘤中 ,RIP3 表达阳性率 ,1 级 4 例 (占 66.7%) 2 极 2 例(占 33.3%) 3 级 0 例(占 0.0%) 弥漫大 B 细胞淋巴瘤中 ,1 级 1 例(占 16.7%) 2 级 4 例(占 66.6%) 3 级 1 例

(占 16.7%) ; 外周 T 细胞淋巴瘤中 ,1 级 0 例 (占 0.0%) 2 级 4 例(占 66.7%) 3 级 2 例(占 33.3%) NK/T 细胞淋巴瘤中 ,1 级 0 例(占 0.0%) 2 级 0 例(占 0.0%) 3 级 6 例(占 100%)。p1=0.001 p2=0.000 p3=0.000 r=0.804。

表 4 RIP3 的表达与淋巴瘤病理组织恶性度之间的相关性分析
Table 4 The correlation analysis about RIP3 expression and lymphoma histopathological malignant degrees

病理类型 Pathology	RIP3 表达阳性率 RIP3 expression positive rate			组间比较和相关性分析 Comparison and Correlation analysis
	1	2	3	
霍奇金淋巴瘤 Hodgkin's lymphoma	4(66.7%)	2(33.3%)	0(0.0%)	(Fisher,s Exzact Test) X ² =17.817 p1=0.001
弥漫大 B 细胞淋巴瘤 Diffuse large B cell lymphoma	1(16.7%)	4(66.6%)	1(16.7%)	Linear-by-Linear Association p2=0.000
外周 T 细胞淋巴瘤 Peripheral T cell lymphoma	0(0.0%)	4(66.7%)	2(33.3%)	(Spearman Correlation) p3=0.000
NK/T 细胞淋巴瘤 NK/T cell lymphoma	0(0.0%)	0(0.0%)	6(100.0%)	r=0.804

经统计学分析 X²=17.817 p1=0.001, 小于 0.05 ,霍奇金淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、外周 T 细胞淋巴瘤、NK/T 细胞淋巴瘤 ,4 组患者间病理标本中 RIP3 蛋白的表达具有统计学差异 ;X2 线性趋势检验 p2=0.000,小于 0.05 结合专业知识 ,在霍奇金淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、外周 T 细胞淋巴瘤、NK/T 细胞淋巴瘤 ,4 组患者间病理标本中 RIP3 蛋白的表达依次增高具有统计学意义 Spearman 相关系数 r=0.804 p3=0.000,小于 0.05 ,提示 RIP3 蛋白的表达和淋巴瘤病理恶性度之间存在高度正相关性。

3 讨论

目前学术界对 RIP3 蛋白的亚细胞定位尚没有统一的定论。现有的研究数据提示 RIP3 蛋白的亚细胞定位与其在细胞

中发挥的功能密切相关 ,并随着其在不同生理病理过程中发挥不同的作用而发生定位的变化。Yang Y^[9]在 Hela 细胞中超表达 RIP3 后发现 RIP3 定位于细胞质 ;在 Leptomycin B (LMB)于 37° C 处理后 ,大多定位于细胞核 ;进一步做突变分析显示 RIP3 蛋白可在细胞质和细胞核中穿梭。Li Mei^[10]定位出 RIP3 蛋白中存在的核输出信号 NES 和核定位信号 NLS 的蛋白序列。Xie^[11]用免疫荧光技术检测了 RIP3 蛋白在 NIH3T3 细胞中的定位 ,发现在正常情况下 RIP3 蛋白定位于细胞质 ,当细胞经 TNF-a 和广谱 Caspase 抑制剂 Z-VAD 处理后 ,RIP3 蛋白在细胞核内外均有分布。

本实验结果证实存在淋巴瘤患者病理组织中存在 RIP3 蛋白的表达 ,并且进一步提示 RIP3 蛋白的亚细胞定位在细胞核和细胞质 ,且大多表达于细胞核 ,与其相比 ,在细胞质的表达明显

较弱。这一研究结果对于 RIP3 的亚细胞定位在细胞核和细胞质,并且存在核质穿梭现象提供了证据。造成该现象的可能因素:(1)人体体温在 37℃ 左右,患者体内的淋巴瘤细胞即处于 37℃ 环境中。而 Yang Y 报道在 Leptomycin B(LMB)于 37℃ 处理后,RIP3 蛋白大多定位于细胞核。这与实验结果相吻合。(2)在淋巴瘤患者体内,无疑存在 TNF- α 和细胞凋亡抑制剂(Caspase 抑制剂),RIP3 蛋白在淋巴瘤患者病理标本的定位现象与 Xie 等^[11]基础研究结果一致,是可以解释的。(3)突变分析显示突变的 RIP3 蛋白可在细胞质和细胞核中穿梭,由此淋巴瘤患者体内 RIP3 是否存在突变现象有待进一步研究。

基础研究中 RIP3 基因 ORF 区全长 1557bp,编码 518 个氨基酸,分子量为 56.8KD,最早由 Sun X^[1]和 Yu PW^[2]于 1999 年各自发现报道。在整个 RIP3 蛋白的 518 个氨基酸中,有两个功能域。C-末端是一个独特的结构域,在 RIPs 家族其他成员中均未发现与之类似的结构。N-末端包含一个 RIPs 家族都有的激酶结构域(21-287),根据保守序列推断该激酶结构域的活性中心为 K50 和 D142,并且体外激酶分析该蛋白可自磷酸化^[1]。人源 RIP3 的激酶活性位点是 Lys50,该位点对 RIP3 的激酶活性与 ATP 结合非常重要,若将 Lys50 突变为丙氨酸(Ala),其激酶活性会丧失^[2]。过量表达 RIP3 基因可诱导细胞凋亡是最早关于 RIP3 的生物学功能报道^[1-3,12]。而近年来的研究认为野生型 RIP3 蛋白是 TNF- α 诱导下细胞发生凋亡还是坏死的关键调控蛋白。野生型 RIP3 蛋白的表达与细胞死亡(凋亡或坏死)可能存在正相关。而激酶活性中心 K50 突变型 RIP3 蛋白的功能明显受到抑制^[5,9]。

本实验结果提示 RIP3 蛋白的表达与淋巴瘤病理组织恶性程度可能存在正相关性($p=0.000$)。这一事实与基础研究中野生型 RIP3 蛋白功能的报道似乎不符,而与突变型 RIP3 功能相符,即诱导细胞凋亡和坏死的功能受到抑制。据此我们是否可以推测本实验利用免疫组化技术检测到的 RIP3 蛋白更多的是突变型 RIP3 蛋白,这尚需进一步实验验证。

综上所述,本实验研究结果较早证实了在机体淋巴结和淋巴瘤患者病理组织中存在 RIP3 蛋白的表达,对于 RIP3 蛋白的亚细胞定位提供了强有力的事实依据,这些观点均与基础研究中大多数关于 RIP3 蛋白的报道基本吻合。进一步探索 RIP3 蛋白的表达与淋巴瘤病理恶性程度可能存在正相关性。在此基础上,结合临床和基础研究的数据,推测淋巴瘤患者中 RIP3 可能发生突变,这可能是将来肿瘤研究领域一个很有价值的课题。总之,本实验的意义在于为研究 RIP3 是否与淋巴瘤的发病、临床表现和预后相关,提供了新的探索途径。由于本实验病例数较少,RIP3 蛋白的表达与淋巴瘤病理恶性程度的相关性还需要大样本的病例资料支持。

参考文献(References)

[1] Sun XQ, James L, Tony N, et al. RIP3, a novel apoptosis-inducing kinase[J]. Biol Chem, 1999, 274 (24): 16871-16875
[2] Yu PW, Betty CBH, Mary S, et al. Identification of RIP3, a RIP-like Kinase that activates apoptosis and NF-B [J]. Curr Biol,1999,9(10): 539-542
[3] Kasof GM, Prosser JC, Liu D, et al. The RIP-like kinase, RIP3, induces apoptosis and NF-kB nuclear translocation and localizes to mitochondria[J]. FEBS Lett, 2000, 473 (3):285-291

[4] Festjens N, Vanden Berghe T, Vandenabeele P, et al. Necrosis, a well-orchestrated form of cell demise: signalling cascades, important mediators and concomitant immune response [J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1757(9-10): 1371-1387
[5] He SD, Wang L, Miao L, et al. Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF- α [J]. Cell, 2009, 137 (6): 1100-11
[6] Zhang DW, Shao J, Lin J, et al. An energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis [J]. Science, 2009, 325 (5938): 332-336
[7] Cerhan JR, Ansell SM, Zachary S, et al. Genetic variation in 1253 immune and inflammation genes and risk of non-Hodgkin lymphoma[J]. Blood, 2007, 110:4455-4463
[8] 郑小飞,尹庆水,杨传红等.唑来膦酸诱导骨巨细胞瘤基质细胞向成骨细胞分化的实验研究[J].临床肿瘤学杂志, 2011,16(2):128-133
Zheng Xiao-fei, Yin Qing-shui, Yang Chuan-hong, et al. Zoledronate inducing differentiation of giant cell tumor of bone stromal cell into osteoblasts[J]. Chinese Clinical Oncology, 2011, 16(2):128-133
[9] Yang YH, Ma J, Chen YJ, et al. Nucleocytoplasmic shuttling of receptor-interacting protein3 (RIP3):identification of novel nuclear export and import signals in RIP3 [J]. Biol Chem, 2004, 279 (37): 38820-38829
[10] Li Mei, Feng Shan-shan, Wu Mian. Multiple roles for nuclear localization signal (NLS aa 442-472) of receptor interacting protein 3 (RIP3)[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 372 (4):850-855
[11] 谢琳娜,张娜,陈明谅等.抗 RIP3 抗体的制备及其亚细胞定位[J].细胞与分子免疫学杂志, 2006,22(5):660-663
Xie Ling-na, Zhang Na, Chen Ming-liang, et al. Preparation and subcellular localization of antibody against RIP3[J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2006, 22(5):660-663
[12] Sun X, Yin J, Starovasnik MA, et al. Identification of a novel homotypic interaction motif required for the phosphorylation receptor-interacting protein (RIP) by RIP3 [J]. Biol Chem, 2002, 277 (11): 9505-9511
[13] Pazdemik NJ, Donner DB, Goebel MG, et al. Mouse receptor interacting protein-3 does not contain a caspase-recruiting or a death domain but induces apoptosis and activates NF-kB[J]. Mol Cell Biol, 1999, 19 (10):6500-6508
[14] Yang YH, Hu WP, Feng SS, et al. RIP3 beta and RIP3 gamma, two novel splice variants of receptor interacting protein 3(RIP3) downregulate RIP3-induced apoptosis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 332 (1):181-187
[15] Kaiser WJ, Offermann MK. Apoptosis induced by the toll-like receptor adaptor TRIF is dependent on its receptor interacting protein homotypic interaction motif[J]. Immunol, 2005, 174 (8): 4942-4952
[16] Cho Y, Challa S, Moquin D, et al. Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation[J]. Cell, 2009, 137 (6): 1112-1123
[17] Davis CW, Hawkins BJ, Ramasamy S, et al. Nitration of the mitochondrial complex I subunit NDUFB8 elicits RIP1- and RIP3-mediated necrosis[J]. Free Radic Biol Med, 2010, 48 (2):306-317

(下转第 3289 页)

- plicated and refractory wounds[J].Zhonghua shao shang za zhi. 2009, 25(4): 249-252
- [6] 叶舟, 占蓓蓓, 占允中. 封闭式负压引流术加网状植皮在足部皮肤软组织缺损中的应用[J]. 中国骨伤, 2010, 23(3): 167-169
Ye Z, Zhan BL, Zhan YZ. Use of vacuum sealing drainage and mesh grafting in treating defects of skin and soft tissue in foot [J]. China Journal of Orthopaedics and Traumatology, 2010, 23(3): 167-169
- [7] 谢爱国, 李磊, 蔡薇, 等. 负压封闭引流技术在游离植皮区的临床应用[J]. 医学研究生学报. 2010, 23(4): 444-446
Xie AG, Li L, Cai W, et al. The clinical application of vacuum sealing drainage on free skin graft area [J]. Journal of medical postgraduates, 2010, 23(4): 444-446
- [8] 张建超, 沈国良, 赵小瑜, 等. 网状中厚皮片移植联合负压封闭引流修复皮肤软组织缺损[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(34): 8317-8319
Zhang JC, Shen GL, Zhao XY, et al. Mesh Split-thickness Skin Graft with Vacuum Sealing Drainage in Treating Skin and Soft Tissue Defects[J]. Chinese Journal of Misdiagnostics, 2009, 9(34): 8317-8319
- [9] 周杰, 黄金华, 徐刚, 等. 游离植皮结合负压封闭引流术治疗糖尿病足溃疡疗效研究[J]. 中国全科医学. 2010, 13(23): 2546-2547
Zhou J, Huang JH, Xu G, et al. Clinical Curative Effect of Free Dermatoplasty Combined with Vacuum Sealing Drainage on Diabetic Foot Ulcer[J]. Chinese General Practice, 2010, 13(23): 2546-2547
- [10] Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, et al. Vacuum-assisted closure: A new method for wound control and treatment: Animal studies and basic foundation [J]. Ann Plast Surg, 1997, 38: 563
- [11] Argenta LC and Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: A new method for wound control and treatment: Clinical experience [J]. Ann Plast Surg, 1997, 38: 563
- [12] Wackenfors A, Sjögren J, Gustafsson R, et al. Effects of vacuum-assisted closure therapy on inguinal wound edge microvascular blood flow [J]. Wound Repair Regen, 2004, 12(6): 600-606
- [13] Wackenfors A, Gustafsson R, Sjögren J, et al. Blood flow responses in the peristernal thoracic wall during vacuum-assisted closure therapy [J]. Ann Thorac Surg, 2005, 79(5): 1724-1730; discussion 1730-1731
- [14] Angelica Wackenfors, Ronny Gustafsson, Johan Sjögren, et al. Blood Flow Responses in the Peristernal Thoracic Wall During Vacuum-Assisted Closure Therapy [J]. Ann Thorac Surg, 2005;79:1724 -31
- [15] Blackburn JH, Boemi L, Hall WW, et al. Negative pressure dressings as a bolster for skin grafts [J]. Ann Plast Surg, 1998, 40(5): 453-457
- [16] Gouttefangeas C, Eberle M, Ruck P, et al. Functional T lymphocytes infiltrate implanted polyvinyl alcohol foams during surgical wound closure therapy [J]. Clin Exp Immunol, 2001, 124:298-405
- [17] Sposato G, Molea G, Di Caprio G, et al. Ambulant vacuum-assisted closure of skin graft dressing in the lower limbs using a portable mini-VAC device [J]. Br J Plast Surg, 2001, 54(3): 235-237
- [18] Molnar JA, De Franzo AJ, and Marks MW. Single-stage approach to skin grafting the exposed skull [J]. Plast Reconstr Surg, 2000, 105(1): 174-177
- [19] Scherer LA, Shiver S, Chang M, et al. The vacuum assisted closure device: A method of securing skin grafts and improving graft survival [J]. Arch Surg. 2002, 137(8): 930-933; discussion 933-934
- [20] Rozen WM, Shahbaz S, Moris A. An improved alternative to vacuum-assisted closure (VAC) as a negative pressure dressing in lower limb split skin grafting: A clinical trial [J]. Plastic Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2008, 61: 334-337

(上接第 3279 页)

- [18] Upton JW, Kaiser WJ, Mocarski ES. Virus inhibition of RIP3-dependent necrosis[J]. Cell Host Microbe, 2010, 7 (4):302-313
- [19] Zhang DW, Zheng M, Zhao J, et al. Multiple death pathways in TNF-treated fibroblasts: RIP3- and RIP1-dependent and independent routes[J]. Cell Research, 2011, 21(2):368-371
- [20] Xu Y, Zhao XH. RIP3: a Possible Trigger of Apoptosis or Necrosis [J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2010, 37 (10): 1067-1073
- [21] Rebsamen M, Heinz LX, Meylan E, et al. DAI/ZBP1 recruits RIP1 and RIP3 through RIP homotypic interaction motifs to activate NF-kappa B[J]. Embo Reports, 2009, 10(8):916-922
- [22] Mucha E, Hoefle C, Huckelhoven R, et al. RIP3 and AtKinesin-13A-A novel interaction linking Rho proteins of plants to microtubules [J]. European Journal of Cell Biology, 2010, 89 (12): 906-916
- [23] Feng SS, Yang YH, Mei Y, et al. Cleavage of RIP3 inactivates its caspase-independent apoptosis pathway by removal of kinase domain[J]. Cellular Signalling, 2007, 19(10):2056-2067
- [24] Vanlangenakker N, Vanden Berghe T, Bogaert P, et al. cIAP1 and TAK1 protect cells from TNF-induced necrosis by preventing RIP1/RIP3-dependent reactive oxygen species production [J]. Cell Death Differ, 2010, 18(4):656-665
- [25] Cho Y, Challa S, Chan FK. A RNA interference screen identifies RIP3 as an essential inducer of TNF-induced programmed necrosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 691:589-593
- [26] Newton K, Sun X, Dixit VM. Kinase RIP3 is dispensable for normal NF-kappa B signaling by the B-cell and T-cell receptors, tumor necrosis factor receptor 1, and Toll-like receptors 2 and 4[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24 (4): 1464-1469