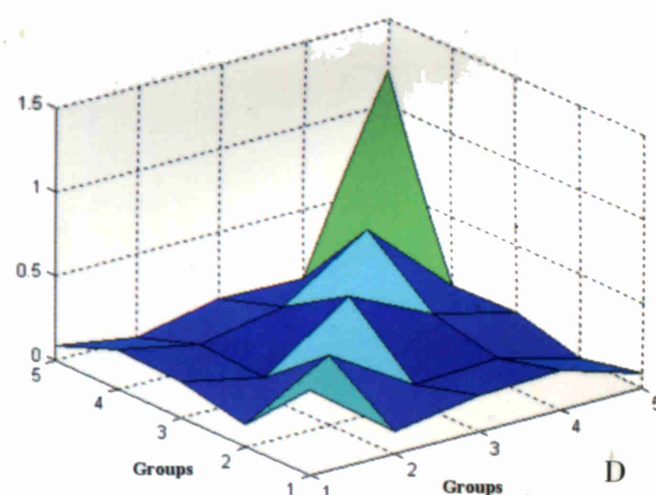
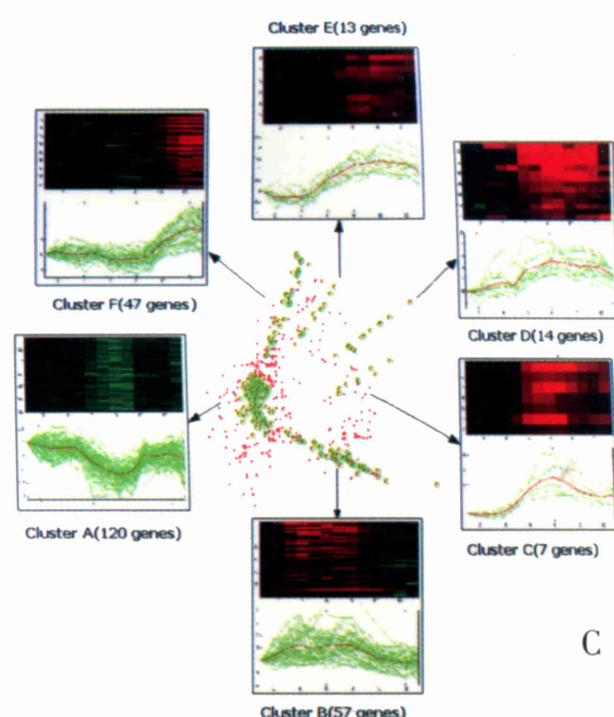
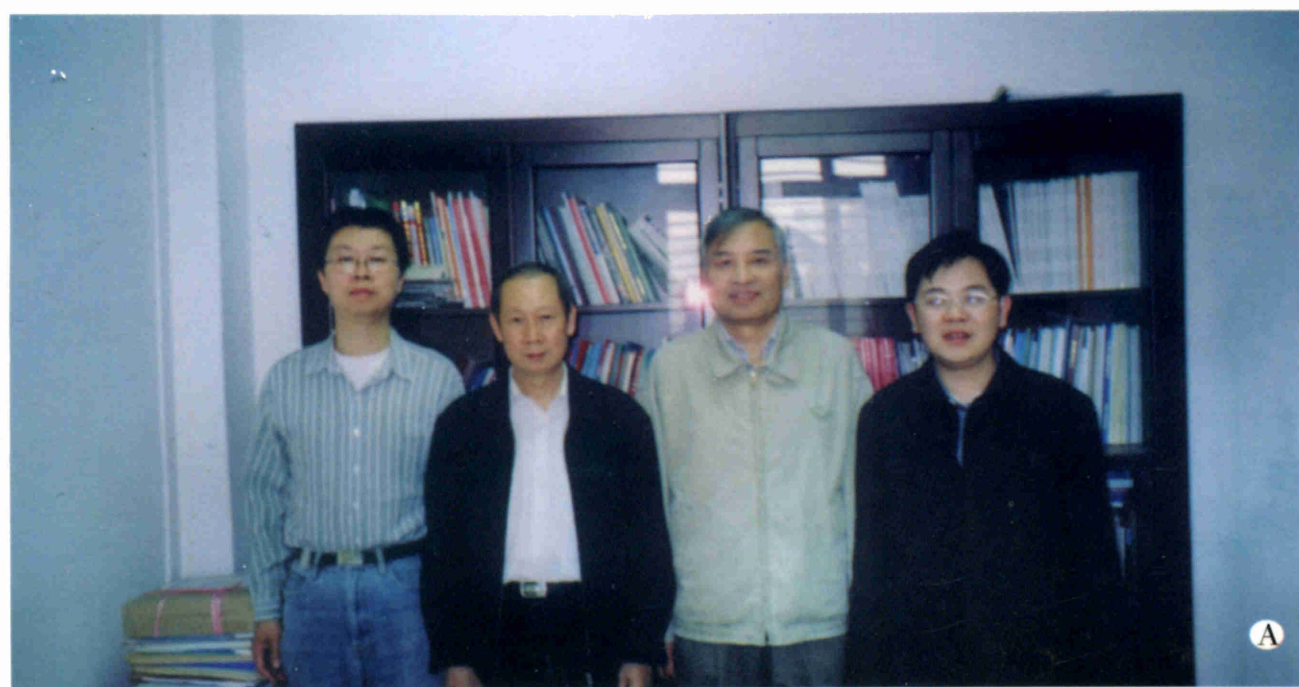


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 10 月 15 日 第 11 卷 第 10 期 (Volume 11 Number 10)



**10/2003**

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.



# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●		2003 年 10 月 15 日 第 11 卷 第 10 期 (总第 114 期)
述 评	1465 复杂性疾病生物信息学研究的策略与方法 李梢, 张学工, 季梁, 李衍达	
幽门螺杆菌	1470 幽门螺杆菌黏附素基因 babA <sub>2</sub> 的克隆、序列测定及其生物信息学分析 白杨, 黄文, 王继德, 张兆山, 周殿元, 张亚历 1475 幽门螺杆菌 HspA 与大肠杆菌 LTB 基因融合及表达 郭红, 邹全明, 赵晓晏, 吴超 1480 人幽门螺杆菌热休克蛋白 A 编码基因的克隆、表达及抗原性研究 姜政, 蒲丹, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1485 幽门螺杆菌对克拉霉素耐药的分子基础 郝庆, 李岩, 高红, 张显忠	
基础研究	1488 氧化苦参碱对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化 I, III, IV 型胶原表达的影响 陆伦根, 曾民德, 茅益民, 李继强, 邱德凯, 杨文卓, 贾一韬, 曹爱平 1492 粉防己碱、大黄与潘生丁抗肝纤维化作用比较 王如涛, 陈颖伟, 卫新革, 徐芹芳, 李定国 1497 珍珠梅水提物对大鼠肝损伤的保护作用 张学武, 朴龙, 刘超, 孙权, 金海玲, 尹宗柱 1500 乙型肝炎病毒 S 基因系列单突变克隆人工构建 余祖江, 杨东亮, 张俊, 郝友华, 王宝菊, 郝连杰 1505 急性胰腺炎大鼠肝脏 NF-κB 对 ICAM-1 表达的调控及其意义 石力, 田伏洲, 黄大熔, 李旭, 赵碧, 顾大勇, 唐旭东, 王雨 1508 丁酸钠对结肠癌细胞株 HT-29 组织蛋白酶 D 表达水平的影响 李曦, 罗和生, 李凡 1511 国人青年结直肠癌解剖部位分布及临床病理特点 谢正勇, 卿三华 1515 慢性乙型肝炎病毒清除自杀基因平衡制约载体系统的构建 阙全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰 1520 人工构建含丙型肝炎病毒核糖体插入位点的双顺反子表达载体 阙全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰 1524 溃疡性结肠炎患者肠黏膜 Th1/Th2 类细胞因子 m-RNA 的表达 崔海宏, 陈村龙, 杨玉捷, 张祚建, 张耀东, 崔耀升	
临床研究	1528 自膨胀金属支架治疗晚期食管癌吞咽困难 26 例 张朋彬, 赵晓晏, 李宜辉, 达四平 1531 胃癌组织 CD <sub>44</sub> v9 和 MMP-2 基因的表达 张翠萍, 田宇彬, 赵清喜, 武军, 梁永信 1535 奥沙利铂综合治疗胃癌的疗效及机制 林万隆, 李定国, 陈强, 陆汉民, 马小明, 孙培龙 1540 聚合酶链反应检测 SEN 病毒 D 型和 H 型方法的建立及初步应用 唐蔚, 彭晓谋, 张瑛, 王辉, 蒋晓玲, 周伯平 1544 肝病患者血清 IGF-I 和 IGF-II 的变化 邵静鸣, 俞丽芬, 张曙, 吴云林 1547 ERCP 对儿童胰腺炎的诊断与治疗价值 李兆申, 许国铭, 施新岗, 邹晓平, 金震东, 孙振兴 1550 急性胆源性胰腺炎内镜诊治疗效及安全性 王东, 李兆申, 张文俊, 潘雪, 孙振兴, 邹晓平 1554 胰腺癌组织 ChAT, GAD65 和 PKC 酶活性的表达 杨竹林, 王群伟, 邓星辉, 李代强, 吕芳, 李永国 1558 国人胆囊结石的形态结构特征 吴杰, 杨海珉, 李静仪, 宋一德, 刘刚 1563 结核性腹膜炎与恶性腹水端粒酶活性 赵金满, 李福才, 于继红, 崔巍, 傅宝玉, 沙文阁	
科研方法	1566 山莨菪碱联用地塞米松治疗腹部外科疾病并发 MODS 临床研究的操作方案 岳茂兴	
文献综述	1569 门脉高压性肠病 尹朝晖, 刘浔阳 1572 肝纤维化治疗研究进展 叶方鹏, 肖冰, 张万岱 1576 现代肝脏局部解剖在活体部分肝移植应用的研究进展 方驰华, 朱新勇 1581 生长抑素类似物治疗肝细胞肝癌的抗肿瘤作用及其机制 冒海蕾, 黄介飞 1588 胰头部解剖在扩大胰十二指肠切除术中的应用 方驰华, 马俊勋, 钟世镇 1593 p53 基因在肿瘤基因治疗中的研究进展 张艳, 何凤田 1597 血管抑素的研究进展 陈建发, 黄宗海 1601 TGF β-Smad 信号转导通路与肝纤维化 吴晓玲, 曾维政, 王丕龙 1606 消化管发育中上皮细胞凋亡研究进展 李均, 汪维伟 1609 生物芯片技术及其在消化系统疾病研究中的应用 蒋业贵, 李兆申	



文献综述	1614 Wilson病的诊断和治疗 林连捷, 郑长青 1618 E- 钙粘蛋白与食管癌侵袭转移的关系 吴静, 薛群基, 刘维民, 王爱勤, 寇伟 1621 胰腺癌的光动力学治疗 丁新民, 顾瑛, 刘凡光 1624 Ets 转录因子家族在发育和肿瘤发生中作用的研究进展 张健, 高福禄, 刘芝华 1628 核因子-κB 与细胞凋亡关系的研究进展 於亮亮, 于皆平, 罗和生, 于红刚
研究快报	1632 paxillin 在胃腺癌中的表达及临床意义 田素芳, 熊永炎, 余少平, 汪必成 1634 丹参对 TGF-β1 刺激的 NIH/3T3 细胞 <i>c-fos</i> mRNA 表达和 AP1 蛋白结合活性的影响 胡旭东, 王晓玲, 童普德, 吴小江, 刘平 1636 左旋精氨酸对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用 郝悦, 周新民 1638 端粒酶在大肠癌细胞中的活性表达及临床意义 鲁明良, 林富林, 郑国宝, 姜朝晖 1640 多种因子在门脉高压大鼠结肠黏膜中的表达 尹朝晖, 刘浚阳, 黄飞舟, 黄穰浪, 任树平 1642 黄连素对 HT-29 人结肠癌细胞系 Ca <sup>2+</sup> 的抑制作用 台卫平, 罗和生 1645 DPC4 蛋白在不同病理分期的结肠肿瘤中的表达 唐朝晖, 邹声泉, 杨想平, 陈启奇 1646 Genistein 和 PD98059 对 aFGF 及 bFGF 诱导的 CCL229 细胞增生的抑制作用 尚海, 张颐, 单吉贤 1649 CO <sub>2</sub> 气腹对肠道菌群生物学特性影响的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1652 CO <sub>2</sub> 气腹对大鼠胃肠肌电作用的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1654 CO <sub>2</sub> 气腹对胃黏膜血管活性肠肽及 P 物质含量的影响 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿
临床经验	1656 腹腔严重感染致多器官功能障碍的临床救治新对策 岳茂兴 1657 解毒固本冲剂治疗腹腔感染合并全身炎性反应综合征的临床研究 姜玉峰, 岳茂兴 1659 TIPSS 和 EVS 治疗食管静脉曲张破裂出血的临床分析 诸葛宇征, 王英德, 刘丽娜, 宫爱霞, 赵钢
消 息	1504 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 1568 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1571 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1580 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1613 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 1655 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助
封面故事	1553 清华大学生物信息学研究所、生物信息学教育部重点实验室

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名  
陈可冀 题写版权刊名  
(月刊)

创刊 1993-01-15  
改刊 1998-01-25  
出版 2003-10-15  
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀  
黄象谦  
黄志强  
黎介寿  
刘耕陶  
裘法祖  
汤钊猷  
王宝恩  
危北海  
吴孟超  
吴咸中

社长总编辑 马连生  
中文编辑 潘伯荣  
王瑾晖  
英文编辑 朱丽虹  
排版 李少华  
校对 李天华

张金哲  
张学庸  
赵东海  
周殿元

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会  
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号  
E-mail: wcjd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社  
100023, 北京市 2345 信箱  
E-mail: wcjd @ wjgnet.com  
http://www.wjgnet.com  
电话: 010-85381892  
传真: 010-85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内: 北京报刊发行局  
国外: 中国国际图书贸易总公司  
(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部  
(100023, 北京市 2345 信箱)  
电话: 010-85381892  
传真: 010-85381893  
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

## 本刊已被国内外检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》  
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》  
俄罗斯《文摘杂志(PЖ)》  
中国科技论文统计与分析  
中国学术期刊文摘  
中国中医药信息服务网  
中国生物医学文献光盘数据库  
《中文科技资料目录(医药卫生)》  
中国生物医学期刊目次数据库  
中国医学文摘外科学分册(英文版)  
中国医学文摘内科学分册(英文版)

## 特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079	邮发代号	国外代号	国内定价	广告经营许可证
CN 14-1260/R	82-262	M 4481	每期 24.00 元 全年 288.00 元	1401004000050

www.wjgnet.com



# 丁酸钠对结肠癌细胞株 HT-29 组织蛋白酶 D 表达水平的影响

李 曦, 罗和生, 李 凡

李曦, 罗和生, 李凡, 武汉大学人民医院消化内科 湖北省武汉市 430060  
李曦, 男, 1977-12-21 生, 湖北省宜昌人, 武汉大学人民医院消化内科医学博士.  
项目负责人: 罗和生, 430060, 湖北省武汉市, 武汉大学人民医院消化内科.  
luotang@public.wh.hb.cn  
电话: 027-88041911-2243  
收稿日期: 2003-3-14 接受日期: 2003-03-25

## Effect of sodium butyrate on the expression of cathepsins D

Xi Li, He-Sheng Luo, Fan Li

Xi Li, He-Sheng Luo, Fan Li, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China  
Correspondence to: He-Sheng Luo, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China. luotang@public.wh.hb.cn  
Received: 2003-03-14 Accepted: 2003-03-25

### Abstract

AIM: To detect the effect of sodium butyrate on the expression of cathepsins D (Cath-D) in HT-29 colon carcinoma cell.

METHODS: MTT assay, light microscopy and immunocytochemistry were used to observe the growth, apoptosis and expression of Cath-D in HT-29 cell line after treated by sodium butyrate

RESULTS: Sodium butyrate inhibited the growth of HT-29 cell lines, induced apoptosis and increased the expression of Cath-D in HT-29 cell line.

CONCLUSION: Sodium butyrate can affect the expression of Cath-D and may play an important role in apoptosis of HT-29 cell line.

Li X, Luo HS, Li F. Effect of sodium butyrate on the expression of cathepsins D. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(10):1508-1510

### 摘要

目的: 观察丁酸钠对结肠癌细胞株 HT-29 的组织蛋白酶 D (Cath-D) 表达水平的影响。

方法: 运用细胞增生抑制实验 (MTT 法), 光镜观察, 免疫细胞化学技术观察丁酸钠对 HT-29 细胞株的生长, 凋亡和对 Cath-D 表达水平的影响。

结果: 丁酸钠能抑制 HT-29 细胞株增生, 诱导凋亡, 并促进 Cath-D 表达。

结论: 丁酸钠能够影响 Cath-D 的表达水平, 这暗示了 Cath-D 在丁酸钠诱导的凋亡中可能伴有重要角色。

李曦, 罗和生, 李凡. 丁酸钠对结肠癌细胞株 HT-29 组织蛋白酶 D 表达水平的影响. *世界华人消化杂志* 2003;11(10):1508-1510  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1508.asp>

### 0 引言

丁酸钠是由结肠共生细菌通过发酵肠道内食物纤维所产生的一种四碳短链脂肪酸, 他对体外培养细胞的基因表达调节, 细胞生长及蛋白质和酶的产生均有重要影响, 能够抑制多种肿瘤细胞的生长, 诱导细胞分化, 同时丁酸钠还能通过许多途径诱导肿瘤细胞发生凋亡<sup>[1-5]</sup>. 组织蛋白酶 D (Cath-D) 则是一种普遍存在的天冬氨酸蛋白质, 主要分布于溶酶体中, 有研究表明 Cath-D 可能参与肿瘤细胞的凋亡过程, 其在细胞质内的含量上升可能诱导细胞的凋亡. 他也可以促进某些肿瘤细胞如乳腺癌细胞的侵袭生长<sup>[6,7]</sup>. 结肠 HT-29 细胞保留了肠腺多能干细胞的特点, 能被诱导分化成杯状细胞样或肠吸收上皮样细胞, 是用于研究的一种重要的结肠癌细胞株. 我们运用 MTT 法, 光镜观察, 免疫细胞化学技术探讨丁酸钠对结肠癌细胞株 HT-29 抑制作用和对 Cath-D 表达水平影响。

### 1 材料和方法

1.1 材料 HT-29 细胞系来自湘雅医院肿瘤研究所, 丁酸钠, 四甲基偶氮唑盐 (MTT), 二甲基亚砜为 Sigma 产品, 小牛血清为国产三利公司产品, RPMI 1640 培养基为 Hyclone 公司产品, Cath-DmAb (1:50) 为 ADI 公司产品, SP 试剂盒为北京中山生物有限公司产品.  
1.2 方法 HT-29 细胞株于含 100 ml/L 的小牛血清, 100 KU/L 青霉素, 100 mg/L 链霉素的 RPMI 1640 培养基中, 在 37 °C, 50 ml/L CO<sub>2</sub>, 饱和湿度条件下培养, 增生, 传代, 扩增以备. HT-29 细胞在丁酸钠处理后, 在倒置显微镜下观察细胞变化. 将对数生长期 HT-29 细胞配成 2.0 × 10<sup>7</sup>/L 的单细胞悬液, 接种于 96 孔培养板中, 每孔 200 μL, 于 37 °C, 50 ml/L CO<sub>2</sub> 的培养箱中培养 48 h 后, 分别加入 1.0 mol/L, 3.0 mol/L, 5.0 mol/L 丁酸钠, 对照组为不含丁酸钠的培养液, 每种剂量的药物设 4 个复孔, 继续培养到 12 h, 24 h, 36 h, 48 h 时, 每组往一孔中加入 5 g/L MTT 20 μL, 孵育 4 h, 再加入

二甲基亚砜 100  $\mu$ L 微振荡, 使紫兰色沉淀完全溶解, 用酶标仪测 490 nm 处的吸光度. 细胞抑制率 $=(1 - \text{试验孔 A} / \text{对照孔 A}) \times 100\%$ . 将 15 $\times$ 15 mm 盖玻片裁成 6 $\times$ 6 mm 大小放置于 24 孔培养板中, 将  $3.0 \times 10^5$  /L 单细胞悬液接种于 24 孔培养板中, 上述条件下培养 48 h, 待细胞长成单层后, 更换培养液, 分别加入不同浓度的丁酸钠, 使丁酸钠浓度为 1.0 mol/L, 3.0 mol/L, 5.0 mol/L. 对照组为不含丁酸钠的培养液, 每组设 4 个复孔, 继续培养到 24 h, 48 h, 72 h 时, 分别从各组中取出一块盖玻片, 固定后, 对细胞切片进行组织蛋白酶 D 免疫细胞化学染色, 染色结果用计算机图像分析系统处理, 自动记录吸光度值(A 值), 每张切片取 5 个视野, 取 A 均值.

统计学处理 采用 SPSS9.0 统计软件包进行分析. 计量资料用均数  $\pm$  标准差表示, 组间比较用方差分析.

## 2 结果

对照组细胞增生旺盛, 加入 1 mmol/L 丁酸钠作用 12 h, 24 h, 36 h, 48 h 后, 细胞生长抑制率由 7.4 % 上升至 51.9 %, 2 mmol/L 使 HT-29 细胞生长抑制率由 18.3 % 上升至 63.3 %, 5 mmol/L 丁酸钠则使细胞生长抑制率由

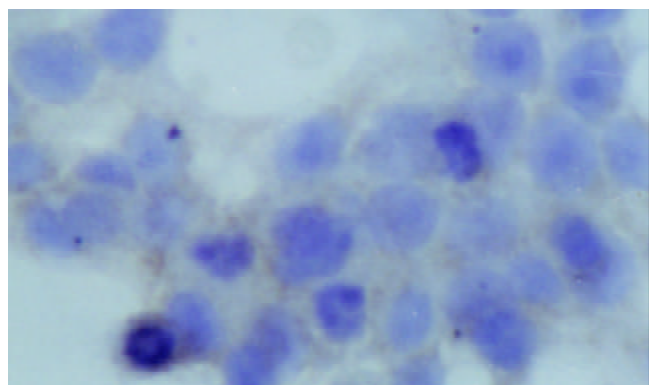


图 1 对照组 HT-29 细胞染色浅 免疫细胞化学染色  $\times 400$ .

## 3 讨论

丁酸钠是可抑制癌细胞株的生长, 促进癌细胞的分化、成熟. 通过多种途径诱导肿瘤细胞发生凋亡, 如通过 Fas,  $H_2O_2$  诱导凋亡<sup>[8-10]</sup>. Cath-D 在限制性蛋白水解中伴有最重要角色<sup>[11-13]</sup>. 剔除 Cath-D 基因的实验证明, Cath-D 又是小肠发育的关键酶. 乳腺癌中 Cath-D 表达上升, 并参与溶解基底膜, 细胞外基质及结缔组织, 促进肿瘤细胞侵袭<sup>[6, 7]</sup>. Cath-D 的表达水平是否与大肠癌 Dukes 分期有关存在争议, 而 Cath-D 在大肠癌细胞中的分布方式特点更能够反映出大肠肿瘤的潜在侵袭性<sup>[14, 15]</sup>. Cath-D 与肿瘤细胞凋亡的关系也十分密切, 可参与线粒体介导的凋亡. 本实验表明丁酸钠能够抑制结肠癌细胞株 HT-29 的生长和诱导细胞凋亡. 同时还能够促进 Cath-D 在 HT-29 细胞内的表达. 此结果与 Tan et al<sup>[16]</sup> 用 Western blot 分析测得丁酸钠作用 HT-29 细胞后 Cath-D

27.6 % 上升至 72.8 %, 表明丁酸钠对人结肠癌 HT-29 细胞生长抑制作用随浓度时间延长而增加, 呈时间、剂量依赖性. 低分化的人结肠癌 HT-29 细胞呈多边形, 部分细胞为圆形, 不规则, 丁酸钠处理的细胞 24 h 后, 凋亡细胞已明显增多, 每高倍视野下凋亡细胞为平均为 10.4 个, 对照组只有 2.0 个. 总之, 丁酸钠处理的细胞与未加干预相比, 可见漂浮凋亡细胞明显增多, 以及细胞固缩变小等凋亡变化. 免疫细胞化学染色表明丁酸钠可以促进组织蛋白酶 D 表达, 组织蛋白酶 D 在未分化的 HT-29 细胞株中染色较浅, 在经过丁酸钠干预后, Cath-D 在细胞内含量上升(图 1, 2), 但无明显时间剂量依赖(表 1).

表 1 丁酸钠对 HT-29 细胞 Cath-D 表达的影响(A)值

t/h 对照组	丁酸钠处理组(mmol/L)			
	1	2	5	
24	0.095 $\pm$ 0.007	0.127 $\pm$ 0.018 <sup>a</sup>	0.123 $\pm$ 0.009 <sup>a</sup>	0.145 $\pm$ 0.021 <sup>a</sup>
48	0.107 $\pm$ 0.013	0.148 $\pm$ 0.020 <sup>a</sup>	0.150 $\pm$ 0.018 <sup>a</sup>	0.188 $\pm$ 0.017 <sup>a</sup>
72	0.101 $\pm$ 0.011	0.158 $\pm$ 0.014 <sup>a</sup>	0.142 $\pm$ 0.011 <sup>a</sup>	0.153 $\pm$ 0.025 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P < 0.05 vs 对照组.

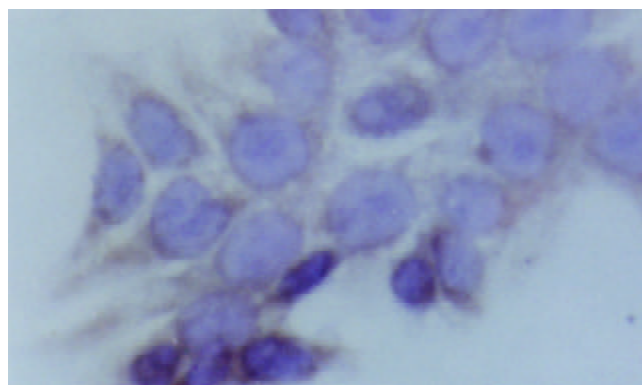


图 2 丁酸钠干预组 HT-29 细胞染色加深 免疫细胞化学染色  $\times 400$ .

的表达明显上升的结论相一致. 从细胞增生抑制实验结果可以看出, 丁酸钠明显抑制 HT-29 的生长, 且这种生长抑制作用随时间, 浓度的增加而加强, 呈时间、剂量依赖性. 丁酸钠抑制肿瘤细胞生长的机制非常复杂, 至今仍不明确, 研究表明可能是丁酸钠通过组蛋白的超乙酰化激活一些转录因子, 并通过这些转录因子激活某些特定基因, 最终抑制细胞生长, 同时还有可能通过 DNA 甲基化, 组蛋白磷酸化等许多其他途径来发挥抑制作用<sup>[1, 17-22]</sup>.

我们还通过光镜观察和免疫细胞化学技术表明丁酸钠处理的细胞与对照相比凋亡细胞明显增多, 而且同时伴随着 Cath-D 的表达上升, 提示 Cath-D 的表达增高可能与凋亡有关. 丁酸钠促进细胞凋亡的机制研究有很多, 可通过多种途径发挥其诱导凋亡的作用, 如丁酸钠可能通过产生  $H_2O_2$  来诱导凋亡. Giardina et al<sup>[10]</sup> 发现丁

酸钠处理 HT-29 细胞后,  $H_2O_2$  在细胞内含量明显上升, 且这种上升是持续的, 超过 24 h. Roberg et al.<sup>[23]</sup> 的研究表明  $H_2O_2$  则可以诱导溶酶体失稳定, 从而促使 Cath-D 从溶酶体中释放到细胞质中. 而 Cath-D 与细胞凋亡密切相关, Cath-D 能够调节干扰素  $\gamma$  和肿瘤坏死因子介导的细胞程序性死亡, 如 PepstatinA (Cath-D 抑制剂), 可以抑制某些细胞株的细胞凋亡, 干扰肿瘤坏死因子  $\gamma$  诱导的程序性细胞死亡, Cath-D 在 P53 介导的凋亡中也伴有重要角色<sup>[24-26]</sup>. 此外, 一些诱导凋亡物质也可以通过 Cath-D 来诱导溶酶体介导的凋亡, 如 CD437,  $\alpha$ -TOS 等. 这些物质能促使 Cath-D 从溶酶体中释放到细胞质中, 这一事件伴随着细胞色素 C 的释放和线粒体膜的潜在性破坏, 最终引起凋亡<sup>[26, 27]</sup>. 通过以往研究和实验结果可以推测丁酸钠可能存在着一种诱导凋亡的新机制, 即丁酸钠通过  $H_2O_2$  诱导 Cath-D 表达上升和从溶酶体中释放到细胞质中来诱导凋亡.

#### 4 参考文献

- 1 Domon-Dell C, Wang Q, Kim S, Keding M, Evers BM, Freund JN. Stimulation of the intestinal Cdx2 homeobox gene by butyrate in colon cancer cells. *Gut* 2002;50:525-529
- 2 Santini V, Gozzini A, Scappini B, Grossi A, Rossi-Ferrini P. Searching for the magic bullet against cancer: the butyrate saga. *Leuk Lymphoma* 2001;42:275-289
- 3 Gaschott T, Werz O, Steinmeyer A, Steinhilber D, Stein J. Butyrate-induced differentiation of Caco-2 cells is mediated by vitamin D receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;288:690-696
- 4 Witt O, Schulze S, Kanbach K, Roth C, Pekrun A. Tumor cell differentiation by butyrate and environmental stress. *Cancer Lett* 2001;171:173-182
- 5 罗和生, 李瑾. 丁酸钠和阿司匹林对结肠癌细胞小肠三叶肽表达的影响. *世界华人消化杂志* 2002;10:465-467
- 6 Glondu M, Liaudet-Coopman E, Derocq D, Platet N, Rochefort H, Garcia M. Down-regulation of cathepsin-D expression by antisense gene transfer inhibits tumor growth and experimental lung metastasis of human breast cancer cells. *Oncogene* 2002;21:5127-5134
- 7 Heylen N, Vincent LM, Devos V, Dubois V, Remacle C, Trouet A. Fibroblasts capture cathepsin D secreted by breast cancer cells: possible role in the regulation of the invasive process. *Int J Oncol* 2002;20:761-767
- 8 Gaschott T, Maassen CU, Stein J. Tributyrin, a butyrate precursor, impairs growth and induces apoptosis and differentiation in pancreatic cancer cells. *Anticancer Res* 2001;21:2815-2819
- 9 Chopin V, Toillon RA, Jouy N, Le-Bourhis X. Sodium butyrate induces P53-independent, Fas-mediated apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *Br J Pharmacol* 2002;135:79-86
- 10 Giardina C, Inan MS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, short-chain fatty acids and reactive oxygen metabolism in human colorectal cancer cells. *Biochem Biophys Acta* 1998;1401:277-288
- 11 Berg T, Gjoen T, Bakke O. Physiological functions of endosomal proteolysis. *Biochem J* 1995;307:313-326
- 12 Berchem G, Glondu M, Gleizes M, Brouillet JP, Vignon F, Garcia M, Liaudet-Coopman E. Cathepsin-D affects multiple tumor progression steps in vivo: proliferation, angiogenesis and apoptosis. *Oncogene* 2002;21:5951-5955
- 13 Authier F, Metioui M, Fabrega S, Kouach M, Briand G. Endosomal proteolysis of internalized insulin at the C-terminal region of the B chain by cathepsin D. *J Bio Chem* 2002;277:9437-9446
- 14 Valentini AM, Pirrelli M, Armentano R, Caruso ML. The immunohistochemical expression of cathepsin D in colorectal cancer. *Anticancer Res* 1996;16:77-80
- 15 Arao J, Fukui H, Ono T, Ueda Y, Chiba T, Fujimori T. Immunohistochemical localization of cathepsin D in colorectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2000;43:396-401
- 16 Tan S, Seow TK, Liang MY, Koh S, Lee PC, Chung MC, Hooi SC. Proteome analysis of butyrate-treated human colon cancer cells (HT-29). *Int J Cancer* 2002;98:523-531
- 17 Grunstein M. Histone acetylation in chromatin structure and transcription. *Nature* 1997;389:349-352
- 18 Della-Ragione F, Criniti V, Della-Pietra V, Borriello A, Oliva A, Indaco S, Yamamoto T, Zappia V. Genes modulated by histone acetylation as new effectors of butyrate activity. *FEBS Lett* 2001;499:199-204
- 19 Demary K, Wong L, Spanjaard RA. Effects of retinoic acid and sodium butyrate on gene expression, histone acetylation and inhibition of proliferation of melanoma cells. *Cancer Lett* 2001;163:103-107
- 20 Suenaga M, Soda H, Oka M, Yamaguchi A, Nakatomi K, Shiozawa K, Kawabata S, Kasai T, Yamada Y, Kamihira S, Tei C, Kohno S. Histone deacetylase inhibitors suppress telomerase reverse transcriptase mRNA expression in prostate cancer cells. *Int J Cancer* 2002;97:621-625
- 21 Tsubaki J, Hwa V, Twigg SM, Rosenfeld RG. Differential activation of the IGF binding protein-3 promoter by butyrate in prostate cancer cells. *Endocrinology* 2002;143:1778-1778
- 22 Sasahara Y, Mutoh M, Takahashi M, Fukuda K, Tanaka N, Sugimura T, Wakabayashi K. Suppression of promoter-dependent transcriptional activity of inducible nitric oxide synthase by sodium butyrate in colon cancer cells. *Cancer Lett* 2002;177:155-161
- 23 Roberg K, Johansson U, Ollinger K. Lysosomal release of cathepsin D precedes relocation of cytochrome C and loss of mitochondrial transmembrane potential during apoptosis induced by oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1999;27:1228-1237
- 24 Isahara K, Ohsawa Y, Kanamori S, Shibata M, Waguri S, Sato N, Gotow T, Watanabe T, Momoi T, Urase K, Kominami E, Uchiyama Y. Regulation of a novel pathway for cell death by lysosomal aspartic and cysteine proteinases. *Neuroscience* 1999;91:233-249
- 25 Wu GS, Saftig P, Peters C, Ei-Deiry WS. Potential role for cathepsin D in p53-dependent tumor suppression and chemosensitivity. *Oncogene* 1998;16:2177-2183
- 26 Zang Y, Beard RL, Chandraratna RA, Kang JX. Evidence of a lysosomal pathway for apoptosis induced by the synthetic retinoid CD437 in human leukemia HL-60 cells. *Cell Death Differ* 2001;8:447-485
- 27 Neuzil J, Zhao M, Ostermann G, Sticha M, Gellert N, Weber C, Eaton JW, Brunk UT. Alpha-tocopheryl succinate, an agent with in vivo anti-tumor activity, induces apoptosis by causing lysosomal instability. *Biochem J* 2002;362:709-715



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

