

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE

JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 9 月 15 日 第 11 卷 第 9 期

(Volume 11 Number 9)



9/2003

ISSN 1009-3079



9 771009 307001

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 9 月 15 日 第 11 卷

第 9 期 (总第 113 期)

述 评	1269 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升, 尚克中 1273 胃食管反流病的内镜缝合治疗 杨云生, 令狐恩强
胃 癌	1275 α -连接素表达与胃癌生物学行为的关系 徐采朴, 周永宁, 陈渝 1279 老年人胃癌前黏膜癌变的胃镜随访 王孟薇, 杨少波, 张子其, 祝庆孚, 王刚石, 李晖, 姚晨, 吴本俨, 尤纬缔 1282 内皮抑素-血管内皮细胞抑制因子重组腺病毒对荷胃癌裸鼠的治疗 潘欣, 李喆, 张珉, 王泳, 潘卫, 戚中田 1286 PKC β 1 和 PKC β 2 在早期胃癌中的表达 冯瑞娥, 陈杰, 崔全才, 詹阳, 王振宇 1290 二烯丙基二硫对人胃癌 MGC803 细胞生长的影响 张良运, 凌晖, 苏琦, 宋颖, 梁晓秋 1294 胃黏膜癌变过程中 PTEN 基因编码产物的表达及意义 李异玲, 何向民, 郑华川, 吴东璘, 杨雪飞, 辛彦, 傅宝玉 1297 进展期胃癌病理和预后影响因素的关系 黄海力, 吴本俨, 尤纬缔, 申明识 1302 雌激素诱导基因 PS2/TFF1 在胃癌及癌前病变中的表达 李俊美, 罗和生, 姚宏昌 1306 GSTM1, GSTT1 基因多态与胃腺癌及幽门螺杆菌感染的关联 张友才, 邓长生, 周燕, 朱尤庆 1310 基质金属蛋白酶-7 表达与胃癌临床病理生物学行为的关系 孙晋民, 郑华川, 杨雪飞, 辛彦, 张荫昌 1314 毒物代谢酶基因多态与胃癌的关联 叶梅, 刘君炎, 邓长生 1318 胃癌中医证型相关基因的表达谱 刘莺, 李俊军, 朱文锋, 刘平
肝 癌	1322 MUC1 基因免疫抑制 H22 肝癌生长的实验研究 袁时芳, 王岭, 李开宗, 颜真, 韩苇, 张英起 1326 纺锤体组装关卡基因 hsMAD2 在人肝细胞肝癌中的表达及其意义 李擒龙, 王文亮, 张晓晖, 晏伟 1329 GnRH 类似物诱导肝癌细胞凋亡的体外研究 刘庆元, 窦科峰, 张金山, 孙岚, 黄鲁豫, 张远强 1333 bFGF 对人肝癌细胞系 Bel-7402 的生长调控 于卉影, 孙利平, 孙黎光, 丁晓慧 1337 经肝动脉注射 5-FU 白苕微球治疗兔 VX ₂ 移植性肝癌 李欣, 冯敦生, 郑传胜, 柳曦, 孔健 1341 KAI1 正反义基因对 MHCC97-H 肝癌细胞 KAI1 蛋白表达的影响 司遂海, 杨建民, 罗元辉, 房殿春, 周平 1345 中药复方胃肠安血清诱导肝癌 SMMC-7721 细胞分化 赵海磊, 刘成, 赵爱光 1349 肝癌患者乙型肝炎病毒 X 基因变异的研究 代志琰, 徐启桓, 李刚, 马会慧, 汤正好, 舒欣, 姚集鲁 1353 复方中药 99-克星超声介入治疗肝癌裸鼠移植瘤凋亡与增生 林晓东, 林礼务, 何以教, 高上达, 杨发端, 薛恩生 1357 羟基磷灰石纳米粒子诱导人肝癌细胞凋亡模型的构建 刘志苏, 唐胜利, 艾中立, 孙权, 钱群, 何跃明, 朱忠超 1362 β -catenin 和 Cyclin D1 在肝癌肝内转移中的作用 苏小康, 赵先明, 李锦清, 崔学教, 谢晓华, 杨海燕, 徐发彬, 石明 1365 DC 负载凋亡肝癌细胞后的免疫应答 郭建巍, 秦力维, 蔡美英, 吕同德 1369 TRAIL 诱导肝癌细胞系 SMMC-7721 的凋亡作用 李小安, 房殿春, 司佩任, 张汝刚, 杨柳芹, 秦建平
大 肠 癌	1372 大肠肿瘤组织线粒体形态结构定量研究 吴正蓉, 申洪 1375 IL-4 增强 IL-2 活化的 A-NK 细胞对人直肠癌 CC95 的抗肿瘤作用 王志华, 申宝忠, 史历 1378 人源性大肠癌抗原基因的 SEREX 筛选 刘宇虎, 张振书, 钟东, 武金宝, 但汉雷, 赖卓胜, 王亚东, 张亚历, 肖冰 1382 直肠癌组织 CD44v6, DNA 含量的联合检测及临床意义 丁志杰, 单吉贤, 都姝妍 1385 胃泌素拮抗剂增加 CD 自杀基因对结直肠癌细胞的杀伤作用 王小军, 马庆久, 赖大年, 黎成金, 李金茂, 武永忠, 王青 1389 aFGF 和 genistein 对大肠癌细胞株 CCL229 PKC 及 ERK 活性的影响 尚海, 张颐, 单吉贤
基础 研究	1392 牛磺酸对 CCl ₄ 诱导的太鼠肝纤维化的保护作用及其机制的研究 梁健, 杨光业, 张锡流, 庞玉生, 袁海锋, 梁劲松, 黄仁彬, 韦新, 韦明 1396 胰腺移植 ICAM-1 的表达及信号转导的因素 梁健, 王凤山, 刘永锋, 刘利民, 刘树荣, 崔宏, 邵春泉, 何三光

临床研究	1399 聚乙二醇 4 000 治疗老年人功能性便秘 85 例 张长青, 张国伟, 张葵玲, 付奕其
焦点论坛	1402 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升 1402 胃肠道肿瘤的 X 线诊断 尚克中, 程英升, 吴春根 1404 胃肠道肿瘤 CT 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1406 胃肠道肿瘤 MRI 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1408 胃肠道肿瘤超声诊断 胡兵, 周进祝 1410 胃肠道肿瘤核素诊断 陆汉魁 1413 胃肠道肿瘤血管和非血管双介入治疗 程英升, 尚克中
治疗指南	1416 肝细胞癌的诊断和治疗 陆嵘, 房静远
文献综述	1420 DNA 高甲基化与抑癌基因 刘仲敏, 刘芝华, 吴旻 1425 胃癌供血及其动脉介入化疗的研究进展 沈波, 朱金水 1429 腹膜粘连的分子机制及药物防治 曾健, 李晓辉 1433 肿瘤多药耐药和进展期大肠癌耐药细胞株建立研究进展 姚学清, 林锋 1436 肽转运载体的分子特征 韩飞, 施用晖, 乐国伟, 王立宽 1443 肝星状细胞与肝纤维化的研究进展 蒋业贵, 李兆申 1447 环氧化酶-2 与结直肠癌 姚红兵, 吴爱国, 朱卉娟 1451 幽门螺杆菌疫苗的研究进展 姜政, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1457 脂肪酸结合蛋白研究进展 冯爱娟, 陈东风 1460 肝移植后乙型肝炎病毒再感染相关因素的研究进展 王永刚, 王宇明
读者来信	1352 陈祖林 1368 汤伟
消息	1301 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1332 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1424 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1450 WJG 搭建我国消化基础 and 临床研究惟一国际交流的平台 1464 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	巴松湖又名错宗湖, 在藏文里又是绿色湖水的意思, 位于西藏林芝地区工布江达县境内, 该湖湖面海拔 3464 m, 是川藏东部最大的淡水堰塞湖之一。湖水清澈见底, 四周雪山倒映其中, 湖周原始森林密布, 群山环绕, 景美如画。湖中央飘着一座秀丽的湖心小岛, 湖心岛上有一座错宗寺, 建于唐代末年。(马俐 马娜 摄影)。

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 2003-09-15

原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀

黄象谦

黎介寿

刘耕陶

裘法祖

汤钊猷

王宝恩

危北海

吴孟超

吴成中

张金哲

张学庸

赵东海

周殿元

社长总编辑 马连生

中文编辑 潘伯荣

王瑾晖

英文编辑 王先林

排版 李少华

校对 李天华

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: wjcd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱

E-mail: wjcd@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(PJ)》

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

CN 14-1260/R

邮发代号

82-262

国外代号

M 4481

国内定价

每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证

1401004000050

www.wjgnet.com

GnRH类似物诱导肝癌细胞凋亡的体外研究

刘庆元, 窦科峰, 张金山, 孙 岚, 黄鲁豫, 张远强

刘庆元, 窦科峰, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆外科
陕西省西安市 710033
张金山, 孙岚, 张远强, 中国人民解放军第四军医大学基础部组织学与
胚胎学教研室 陕西省西安市 710033
黄鲁豫, 中国人民解放军第四军医大学西京医院全军创伤骨科研究所
陕西省西安市 710033
刘庆元, 男, 1966-08-15 生, 青海省西宁市人, 汉族, 主治医师。
国家自然科学基金资助课题, No. 39900142
项目负责人: 张金山, 710033, 陕西省西安市长乐西路 169 号, 中国人民解放军第四军医大学基础部组织学与胚胎学教研室. jszhang@fmmu.edu.cn
电话: 029-3374511 传真: 029-3374512
收稿日期: 2003-04-15 接受日期: 2003-06-02

Gonadotropin hormone-releasing hormone analog induces apoptosis in human hepatocarcinoma cell *in vitro*

Qing-Yuan Liu, Ke-Feng Dou, Jin-Shan Zhang, Lan Sun,
Lu-Yu Huang, Yuan-Qiang Zhang

Qing-Yuan Liu, Ke-Feng Dou, Department of Hepato-Biliary Surgery
of Xijing hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710033,
Shaanxi Province, China
Jin-Shan Zhang, Lan Sun, Yuan-Qiang Zhang, Teaching and Research
Section of Histology and Embryology, Fourth Military Medical
University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China
Lu-Yu Huang, Institute of Orthopaedics of Chinese PLA, Xijing Hospital,
Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China
Supported by the National Natural Science Foundation of China, No.
39900142
Correspondence to: Jin-Shan Zhang, Teaching and Research Section
of Histology and Embryology, Fourth Military Medical University, 169
Changle West Road, Xi'an 710032, China. jszhang@fmmu.edu.cn
Received: 2003-04-15 Accepted: 2003-06-02

Abstract

AIM: To induce apoptosis of human cultured hepatocellular carcinoma (HCC) cell line SMMC-7721 by GnRH-analog alarelin, and to provide the experimental evidence for GnRH-A in endocrinotherapy of HCC.

METHODS: MTT assay, transmission electron microscopy and DNA end labeling method were used to identify apoptosis of cultured human hepatocellular carcinoma cells treated by alarelin.

RESULTS: SMMC-7721 cell line was induced by alarelin in 10^{-9} mol/L concentration. The induction of apoptosis was dose-effect dependent. Under electron microscopy we could identify the earlier and later stage of apoptotic cells, and chromatin condensation, as well as apoptosis body formation. DNA end labeling method showed that alarelin could induce apoptosis of HCC cells (0.29 ± 0.06 vs 0.11 ± 0.03), and their apoptosis body formations were observed. Compared with control group, the TUNEL index was increased significantly

in alarelin treated groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: GnRH-analog alarelin can induce apoptosis of cultured human HCC cell line SMMC-7721, and it plays a potential role in the treatment of human HCC.

Liu QY, Dou KF, Zhang JS, Sun L, Huang LY, Zhang YQ. Gonadotropin hormone-releasing hormone analog induces apoptosis in human hepatocarcinoma cell *in vitro*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(9):1329-1332

摘要

目的: 研究GnRH类似物阿拉瑞林诱导体外培养的人肝癌细胞株 SMMC-7721 发生凋亡的作用, 为 GnRH 类似物用于肝癌的内分泌治疗提供实验资料。

方法: 采用MTT法、形态学透射电镜观察和末端脱氧核苷酸标记法观察被阿拉瑞林处理后的SMMC-7721细胞的形态学和生化等指标的变化。

结果: MTT 法研究结果表明阿拉瑞林在 10^{-9} mol/L 浓度时即可诱导 7721 细胞凋亡, 并呈量 - 效效应。透射电镜下可观察到早期凋亡细胞和晚期凋亡细胞以及核染色质浓缩并见凋亡小体。末端脱氧核苷酸转移标记法进一步证实阿拉瑞林可以诱导肝癌细胞凋亡并可见凋亡小体; 与对照组相比, 阿拉瑞林处理后TUNEL凋亡指数显著增加(0.29 ± 0.06 vs 0.11 ± 0.03 , $P < 0.05$)。

结论: GnRH类似物可诱导体外培养的肝癌细胞株SMMC-7721 发生凋亡, 从而提示 GnRH 类似物对人肝细胞性肝癌具有潜在的治疗作用。

刘庆元, 窦科峰, 张金山, 孙岚, 黄鲁豫, 张远强. GnRH 类似物诱导肝癌细胞凋亡的体外研究. 世界华人消化杂志 2003;11(9):1329-1332
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1329.asp>

0 引言

促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing-hormone-analog, GnRH)对垂体外的多种外周组织的生理功能均有调节作用^[1-3]。已有研究表明, 乳腺、前列腺、卵巢、垂体和胰腺发生的肿瘤细胞上有 GnRH 结合点, 促性腺激素释放激素类似物(GnRH-A)可抑制这些肿瘤的生长。实验研究和临床观察均提示肝癌可能是一种性激素依赖性肿瘤, 有文献报道体外培养的人肝癌细胞上有 GnRH 受体, GnRH 对该细胞系有生长抑制作用, 肝癌的发生、发展过程与细胞凋亡有十分密切的关系^[4-17]。为探讨 GnRH-A 对肝癌细胞生长抑制作用的机制, 我们采用

体外细胞培养技术,用MTT试验、电镜观察和TUNEL技术研究GnRH类似物-阿拉瑞林对肝癌细胞SMMC-7721增生和凋亡的影响,以期为深入研究GnRH在肝癌细胞增生调控的作用机制和将GnRH类似物用于肝癌的内分泌治疗提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 人肝癌细胞株SMMC-7721由本校细胞工程中心提供。培养于含100mL/L小牛血清(华美公司)的RPMI1640(Gibco公司)培养液中,37℃,50 mL/L CO₂饱和湿度的培养箱中培养。阿拉瑞林为白色粉末,上海丽珠东风生物技术有限公司产品,使用前用RPMI1640培养液配制成所需浓度。

1.2 方法

1.2.1 细胞毒性MTT实验 将对数生长期的SMMC-7721细胞记数后调整细胞浓度为 1×10^4 接种到96孔培养板,100 μL/孔,每组3孔,细胞贴壁后,每孔分别加入 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} 及 10^{-10} mol/L不同浓度的阿拉瑞林继续培养48 h,以培养液为生存对照组,每孔加5 mg/L MTT (Sigma公司) 50μL,再培养4 h,然后加入DMSO150/孔,振荡5 min后用酶标仪(490 nm)测定各孔的A值,求出肿瘤细胞生长抑制率 $=(1 - \text{加药组A值} / \text{生存对照组A值}) \times 100\%$ 。

1.2.2 末端脱氧核苷酸转移标记TUNEL法 分别将浓度为 10^{-10} 和 10^{-5} mol/L阿拉瑞林处理SMMC-7721细胞48 h后,消化并制成细胞悬液移入6孔培养板中,放入盖玻片,培养至细胞贴壁,玻片经40 g/L多聚甲醛固定30 min,0.01 mol/L PBS漂洗3次,按细胞凋亡检测试剂盒(博士德公司)说明书操作。细胞核中有棕黄色颗粒者为阳性细胞,即凋亡细胞,可见胞核裂解,并可见凋亡小体。光镜下观察,计算TUNEL指数(阳性细胞数/总细胞数)。

1.2.3 凋亡形态学观察 收集经阿拉瑞林处理后细胞,离心沉淀,常规固定,透射电镜观察,照相。

统计学处理 用精确 χ^2 检验分析实验数据, $P < 0.05$ 为有显著差异。

2 结果

2.1 MTT法检测 随着阿拉瑞林浓度的升高,对7721细胞的抑制率也增大,呈剂量依赖型(表1)。

2.2 TUNEL法检测 光镜下观察,可见肝癌部分细胞呈TUNEL阳性反应,阳性物质呈棕黄色颗粒主要位于胞核内,且多有胞核形态改变,体积变小、呈肾形(图1)。对照组、 10^{-10} mol/L和 10^{-5} mol/L阿拉瑞林处理组SMMC-7721细胞的TUNEL指数分别为 0.11 ± 0.03 ; 0.29 ± 0.06 和 0.26 ± 0.04 。两经阿拉瑞林处理组与对照组之间均具有显著性差异($P < 0.05$); 10^{-10} mol/L和 10^{-5} mol/L阿拉瑞林处理组间未见明显差异($P > 0.05$)。

2.3 透射电镜观察 电镜下可见部分细胞体积缩小,核

固缩,染色体密集于核膜下。部分细胞表现为核膜消失,染色体断裂,核分裂成碎片,在胞质中与退变的细胞器等成分一起,形成凋亡小体(图2)。

表1 阿拉瑞林对SMMC-7721肝癌细胞增生活性影响的MTT试验结果($\bar{x} \pm s$)

GnRH-A 浓度 (mol/L)	A 值	抑制率(%)
1.0×10^{-5}	0.19 ± 0.13	69.96 ± 1.15
1.0×10^{-6}	0.25 ± 0.14	58.22 ± 0.78
1.0×10^{-7}	0.38 ± 0.13	51.65 ± 0.53
1.0×10^{-8}	0.35 ± 0.10	45.13 ± 2.47
1.0×10^{-9}	0.48 ± 0.11	28.59 ± 1.72
1.0×10^{-10}	0.54 ± 0.12	15.78 ± 3.58
0.0 (对照)	0.62 ± 0.15	-

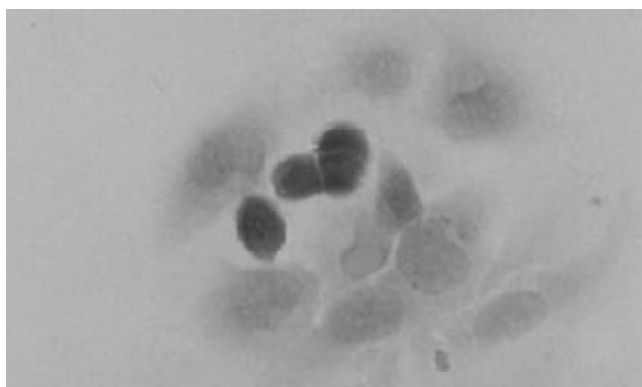


图1 肝癌细胞TUNEL染色阳性 $\times 400$ 。

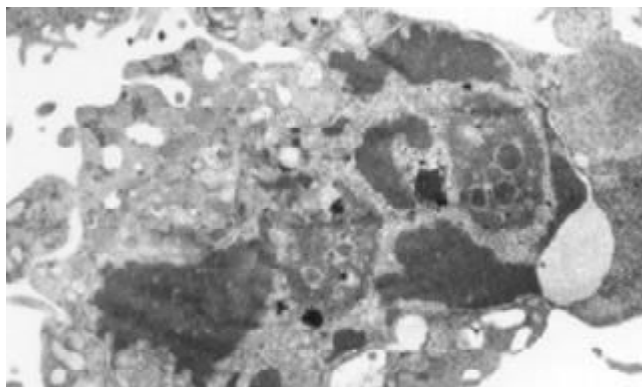


图2 肝癌细胞中凋亡小体 $\times 8700$ 。

3 讨论

目前肝癌仍是严重威胁人类生命的主要疾病之一,手术切除肿瘤仍为肝癌众多治疗方案中首选,但许多肝癌患者在确诊时已属于中晚期,从而丧失了手术机会,作为保守治疗的化疗和放疗的效果不佳、毒副作用大^[18-21]。近年来肿瘤的内分泌治疗作为一种高效低毒的治疗方法,正引起肿瘤病理学家和临床医师的重视。已有的研究表明,乳腺、肺、结肠、子宫、肾脏和胰腺等组织发生的肿瘤细胞上均有GnRH结合位点,GnRH类似物(GnRH-A)可抑制这些肿瘤细胞的生长^[22-24]。传统观点认

为, GnRH 类似物对促性腺激素的降调节作用以及其所引起的甾体激素水平下降是 GnRH-A 被引入激素依赖性肿瘤治疗的理论基础; 然而最近的研究发现, GnRH-A 对多种恶性肿瘤细胞的生长可能具有直接的抑制作用^[25]. GnRH 类似物包括 GnRH 激动剂及拮抗剂, 阿拉瑞林为人工合成的促性腺激素释放激素的九肽类似物, 为 GnRH 激动剂, 一些研究资料已经表明阿拉瑞林对多种肿瘤有一定的治疗作用, 但其作用机制尚不十分清楚. 我们的研究已经证明人肝癌组织细胞上有 GnRH 受体^[26]. 我们用体外细胞培养技术观察了 LHRH-A 对人肝癌细胞系 SMMC-7721 生长的影响, MTT 细胞毒性实验结果表明, GnRH-A 对 SMMC-7721 细胞活性的抑制作用呈剂量依赖性, 将不同浓度的阿拉瑞林(10^{-10} - 10^{-5} mol/L) 作用于 SMC-7721 细胞株培养 48 h, 在低浓度 10^{-9} mol/L 时即对细胞有抑制作用, 且随着浓度的增高, 抑制作用增强, 表明阿拉瑞林对体外培养 SMC-7721 人肝癌细胞株有直接抑制作用, 且呈剂量依赖效应. 根据这一实验结果, 我们观察了 10^{-10} 和 10^{-5} mol/L 两种不同浓度 GnRH-A 对肝癌细胞凋亡指标的影响. 应用形态学观察和末端脱氧核苷酸转移标记法证实, 阿拉瑞林作用后 SMC-7721 细胞出现了细胞凋亡的典型生化和形态学特征.

迄今已有大量探讨肝癌细胞增生与凋亡机制的研究报道^[27-32]. GnRH 与性激素依赖性肿瘤细胞的增生调控有关, GnRH 类似物已用于这些肿瘤的临床治疗. Yin et al^[22] 利用 RT-PCR 技术和 Southern 杂交法证明, 在人卵巢癌、肝癌(Hep G2)及绒毛膜癌 (JEG-3) 等细胞中均有 GnRH 基因的表达. 另外 Pati et al^[33] 也证实人肝癌细胞系 HepG2 和 HuH7 中有 GnRH 受体存在, 并且不同分子类型的 GnRH 对这两种细胞系的生长有抑制作用. 我们先前的研究表明^[34], GnRH-A 具有显著的体内抗肝癌细胞增生活性, 瘤内注射 LHRH-A 治疗使瘤体明显缩小, 治疗 3 wk 后, 抑瘤率可达 57.7 %, 并且治疗组裸鼠的平均生存期明显延长; GnRH-A 可使体外培养的 hHCC 和 FSK-7902 肝癌细胞 Bax 蛋白表达增加, 说明 LHRH-A 对肝癌细胞增生的调控与 Bax 有关. Westphalen et al^[35] 比较了阿霉素和 AN-152 (LHRH 类似物与阿霉素的连接体) 对人卵巢癌细胞生长的抑制效应, 发现 AN-152 对 LHRH 受体阳性卵巢癌细胞(EFO-21, EFO-27)生长的抑制效应显著高于阿霉素, 并且过量的 LHRH 受体激动剂可阻断 AN-152 的作用; 激光扫描显微镜观察到 AN-152 和阿霉素在癌细胞内的积聚; 而在 LHRH 受体阴性卵巢癌细胞(SKOV-3), AN-152 的效应则不及阿霉素, 并且癌细胞内也未发现有 AN-152 积聚, 这说明 AN-152 对卵巢癌细胞增生的抑制作用是由 LHRH 受体介导的. 综合本研究结果及已有资料, 我们推测 GnRH-A 抑制肝癌细胞增生的效应可能是由其受体介导的, 当 GnRH-A 与肝癌细胞上的特异性受体结合后, 启动受体介导的信号传递系统, 促使凋亡基因

开放和表达, 从而使癌细胞周期分布改变, 引发细胞凋亡.

4 参考文献

- 1 Casan EM, Raga F, Bonilla-Musoles F, Polan ML. Human oviductal gonadotropin-releasing hormone: possible implications in fertilization, early embryonic development, and implantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1377-1381
- 2 Kikkawa F, Kajiyama H, Ino K, Watanabe Y, Ito M, Nomura S, Itakura A, Tsujimoto M, Mizutani S. Possible involvement of placental peptidases that degrade gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in the dynamic pattern of placental hCG secretion via GnRH degradation. *Placenta* 2002;23:483-489
- 3 Terasawa E, Busser BW, Luchansky LL, Sherwood NM, Jennes L, Millar RP, Glucksman MJ, Roberts JL. Presence of luteinizing hormone-releasing hormone fragments in the rhesus monkey forebrain. *J Comp Neurol* 2001;439:491-504
- 4 Yager JD, Zurlo J, Ni N. Sex hormone and tumor promotion in liver. *Prog Soc Exp Bio Med* 1991;198:667-674
- 5 Matsumoto T, Takagi H, Mori M. Androgen dependency of hepatocarcinogenesis in TGFalpha transgenic mice. *Liver* 2000;20:228-233
- 6 Guo XZ, Shao XD, Xu JH, Zhao JJ, Li HY, Wang D. Expression of bcl-xL mRNA in hepatocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:530-532
- 7 Zheng JY, Li KZ, Wang WZ. Impact of the expression of p27^{KIP1} on apoptosis and progression of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:883-886
- 8 Hu ZY, Hu XQ, Zhu SN, Gu YH. Expression of smad2/3 in experimental rat hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:283-286
- 9 Hu PZ, Zhang CS, Ma FC, Yang SJ, Wang WL. Expressions of cyclin-dependent kinase inhibitor P21^{WAF1/CIP1} and PCNA in human hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:145-148
- 10 Qian J, Truebenbach J, Graepler F, Pereira P, Huppert P, Eul T, Wiemann G, Claussen C. Application of poly-lactide-co-glycolide-microspheres in the transarterial chemoembolization in an animal model of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:94-98
- 11 Liao C, Zhao MJ, Zhao J, Song H, Pineau P, Marchio A, Dejean A, Tiollais P, Wang HY, Li TP. Mutation analysis of novel human liver-related putative tumor suppressor gene in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:89-93
- 12 Huang JZ, Xia SS, Ye QF, Jiang HY, Chen ZH. Effects of p16 gene on biological behaviour in hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2003;9:84-88
- 13 Ou-Yang GL, Li QF, Peng XX, Liu QR, Hong SG. Effects of tachyplesin on proliferation and differentiation of human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells. *World J Gastroenterol* 2002;8:1053-1058
- 14 Liao C, Zhao MJ, Zhao J, Jia D, Song H, Li ZP. Over-expression of LPTS-L in hepatocellular carcinoma cell line SMMC-7721 induces crisis. *World J Gastroenterol* 2002;8:1050-1052
- 15 Wang X, Liu FK, Li X, Li JS, Xu GX. Retrovirus-mediated gene transfer of human endostatin inhibits growth of human liver carcinoma cells SMMC7721 in nude mice. *World J Gastroenterol* 2002;8:1045-1049
- 16 Zeng WJ, Liu GY, Xu J, Zhou XD, Zhang YE, Zhang N. Pathological characteristics, PCNA labeling index and DNA index in prognostic evaluation of patients with moderately differentiated hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:1040-1044
- 17 Jin J, Huang M, Wei HL, Liu GT. Mechanism of 5-fluorouracil required resistance in human hepatocellular carcinoma cell line Bel(7402). *World J Gastroenterol* 2002;8:1029-1034
- 18 Chen Q, Yang GW, An LG. Apoptosis of hepatoma cells SMMC-7721 induced by Ginkgo biloba seed polysaccharide. *World J Gastroenterol* 2002;8:832-836

- 19 Zhang RG, Guo LX, Wang XW, Xie H. Telomerase inhibition and telomere loss in BEL-7404 human hepatoma cells treated with doxorubicin. *World J Gastroenterol* 2002;8:827-831
- 20 Niu ZS, Li BK, Wang M. Expression of p53 and C-myc genes and its clinical relevance in the hepatocellular carcinomatous and pericarcinomatous tissues. *World J Gastroenterol* 2002;8:822-826
- 21 Jiang HC, Liu LX, Piao DX, Xu J, Zheng M, Zhu AL, Qi SY, Zhang WH, Wu LF. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in liver cancers. *World J Gastroenterol* 2002;8:624-630
- 22 Yin H, Cheng KW, Hwa HL, Peng C, Auersperg N, Leung PC. Expression of the messenger RNA for gonadotropin-releasing hormone and its receptor in human cancer cell lines. *Life Sci* 1998;62:2015-2023
- 23 Nechushtan A, Yarkoni S, Marianovsky I, Lorberboum-Galski H. Adenocarcinoma cell are targeted by the new GnRH-PE₆₆ chimeric toxin through specific gonadotropin-releasing hormone binding sites. *J Biol Chem* 1997;272:11597-11603
- 24 Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3656-3661
- 25 Yang WH, Wiczorock M, Allen MC, Nett TM. Cytotoxic activity of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-pokeweed antiviral protein conjugates in cell lines expressing GnRH receptors. *Endocrinology* 2003;144:1456-1463
- 26 Zhang J, Huang G, Huang W. Gonadotropin releasing hormone and its receptor in the tissue of human hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Yixue Zazhi* 1998;78:343-346
- 27 Tian G, Yu JP, Luo HS, Yu BP, Yue H, Li JY, Mei Q. Effect of nimesulide on proliferation and apoptosis of human hepatoma SMMC-7721 cells. *World J Gastroenterol* 2002;8:483-487
- 28 Li MS, Li PF, He SP, Du GG, Li G. The promoting molecular mechanism of alpha-fetoprotein on the growth of human hepatoma Bel7402 cell line. *World J Gastroenterol* 2002;8:469-475
- 29 Liu LX, Jiang HC, Piao DX. Radiofrequency ablation of liver cancers. *World J Gastroenterol* 2002;8:393-389
- 30 Wang FS, Liu MX, Zhang B, Shi M, Lei ZY, Sun WB, Du QY, Chen JM. Antitumor activities of human autologous cytokine-induced killer (CIK) cells against hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo. *World J Gastroenterol* 2002;8:464-468
- 31 Yang JY, Luo HY, Lin QY, Liu ZM, Yan LN, Lin P, Zhang J, Lei S. Subcellular daunorubicin distribution and its relation to multidrug resistance phenotype in drug-resistant cell line SMMC-7721/R. *World J Gastroenterol* 2002;8:644-649
- 32 Huang J, Cai MY, Wei DP. HLA class I expression in primary hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:654-657
- 33 Pati D, Habibi HR. Inhibition of human hepatocarcinoma cell proliferation by mammalian and fish gonadotropin-releasing hormones. *Endocrinology* 1995;136:75-84
- 34 Zhang JS, Wang H, Huang WQ, Sun L, Huang GS, Zhang YQ. Growth inhibition of luteinizing hormone-releasing hormone analog on hHCC hepatocarcinoma cell xenografts in nude mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:759-764
- 35 Westphalen S, Kotulla G, Kaiser F, Krauss W, Werning G, Elsasser HP, Nagy A, Schulz KD, Grundker C, Schally AV, Emons G. Receptor mediated antiproliferative effects of the cytotoxic LHRH agonist AN-152 in human ovarian and endometrial cancer cell lines. *Int J Oncol* 2000;17:1063-1069

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology®

本刊讯 美国科学情报研究所 (ISI), 2001 年《期刊引用报告》(Journal Citation Reports, JCR®) 报道我国科技期刊 59 种, 其中包括医学领域 3 种, 分别为 WJG® 影响因子 1.445, 中国药理学报英文版影响因子 0.631, 中华医学杂志英文版影响因子 0.108. Science Citation Index- Expanded (SCI-E®) 收录世界领先的胃肠病学和肝病学杂志 44 种, 其中包括 WJG®. Current Contents/Clinical Medicine® (即时目次 / 临床医学) 收录世界领先的 1130 种期刊和书所登载的文章, 社论, 会议摘要, 评论及其他重要信息的完整的书刊目次信息. 其中收录世界领先的胃肠病学和肝病学杂志 36 种, 其中包括 WJG®. Clinical Medicine Citation Index® 收录世界领先的胃肠病学和肝病学杂志 43 种, 其中包括 WJG®. WJG® 由 122 位胃肠病学者组成的编委会, 分布在 65 个国家和地区, 其中包括 53 个国家的胃肠病学会主席. 53 个国家和地区胃肠病学会为 WJG® 的合作伙伴. WJG® 被美国《医学索引》(Index Medicus / MEDLINE)、美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库 / 医学文摘》(EMBASE/Excerpta Medica, EM) 和俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journal, AJ) 收录. 国内被中国科学引文索引, 中国科技论文统计与分析, 世界消化学网数据库, 国家级火炬计划项目中国学术期刊综合评价数据库来源期刊. WJG®, 1999 年度, 2000 年度, 2001 年度被评为山西省一级期刊. 中华人民共和国科学技术部, 国科发财字[2001]340 号文件 2001-09-10 关于公布科技期刊方阵名单的通知. 按照期刊方阵入选要求和比例, 经部门推荐、专家评审, 最终从推荐名单中选出科技期刊 716 种进入中国期刊方阵, 其中“双高”期刊 40 种, “双奖”期刊 58 种, “双百”期刊 122 种, “双效”期刊 496 种. WJG® 在众多消化类期刊中唯一进入双百期刊行列. 中国科技信息研究所信息分析研究中心期刊检索报告: 2001 年 WJG® 总被引频次 1844, 影响因子 2.92, 即年指标 0.694, 他引总引比 0.52, 地区分布数 20, 基金和资助论文比例 0.549, 海外作者论文数 0.353, 指标综合加权评分 57.268. WJG® 2004 年月刊, 大 16 开, 256 页 / 期, 定价 50.00 元 / 期, 邮发代号 82-261. E-mail: wjg@wjgnet.com <http://www.wjgnet.com>

(世界胃肠病学杂志社 2002-10-18)



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
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

