

- 9 Kato J, Sato Y, Inui N, Nakano Y, Takimoto R, Takada K, Kobune M, Kuroiwa G, Miyake S, Kohgo Y, Niitsu Y. Ethanol induces transforming growth factor- $\alpha$  expression in hepatocytes, leading to stimulation of collagen synthesis by hepatic stellate cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(8 Suppl):58S-63S
- 10 Nojgaard C, Johansen JS, Christensen E, Skovgaard LT, Price PA, Becker U; EMALD Group. Serum levels of YKL-40 and PIIINP as prognostic markers in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2003;39:179-186
- 11 Gutierrez-Ruiz MC, Bucio L, Correa A, Souza V, Hernandez E, Gomez-Quiroz LE, Kershenovich D. Metadoxine prevents damage produced by ethanol and acetaldehyde in hepatocyte and hepatic stellate cells in culture. *Pharmacol Res* 2001; 44:431-436
- 12 Stickel F, Urbaschek R, Schuppan D, Poeschl G, Oesterling C, Conradt C, McCuskey RS, Simanowski UA, Seitz HK. Serum collagen type VI and XIV and hyaluronic acid as early indicators for altered connective tissue turnover in alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:2025-2033
- 13 Ponomarenko Y, Leo MA, Kroll W, Lieber CS. Effects of alcohol consumption on eight circulating markers of liver fibrosis. *Alcohol Alcohol* 2002;37:252-255
- 14 Cheng ML, Wu J, Zhang WS, Wang HQ, Li CX, Huang NH, Yao YM, Ren LG, Ye L, Li L. Effect of Maotai liquor on the liver: an experimental study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004;3:93-98
- 15 Cheng ML, Wu J, Wang HQ, Xue LM, Tan YZ, Ping L, Li CX, Huang NH, Yao YM, Ren LZ, Ye L, Li L, Jia ML. Effect of Maotai liquor in inducing metallothioneins and on hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2002;8:520-523
- 16 Arthur MJ. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G245-249
- 17 Okazaki I, Watanabe T, Hozawa S, Arai M, Maruyama K. Molecular mechanism of the reversibility of hepatic fibrosis: with special reference to the role of matrix metalloproteinases. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(Suppl):D26-32
- 18 Kuyvenhoven JP, Verspaget HW, Gao Q, Ringers J, Smit VT, Lamers CB, van Hoek B. Assessment of serum matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 after human liver transplantation: increased serum MMP-9 level in acute rejection. *Transplantation* 2004;77:1646-1652
- 19 Kuyvenhoven JP, van Hoek B, Blom E, van Duijn W, Hanemaaijer R, Verheijen JH, Lamers CB, Verspaget HW. Assessment of the clinical significance of serum matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 in patients with various chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *Thromb Haemost* 2003;89:718-725
- 20 Knittel T, Mehde M, Grundmann A, Saile B, Scharf JG, Ramadori G. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors during hepatic tissue repair in the rat. *Histochem Cell Biol* 2000;113:443-453
- 21 Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN, Morel F, Zarski JP. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol* 2004;99:271-279
- 22 Xu GF, Wang XY, Ge GL, Li PT, Jia X, Tian DL, Jiang LD, Yang JX. Dynamic changes of capillarization and peri-sinusoid fibrosis in alcoholic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2004; 10:238-243
- 23 Kwon OS, Lim do Y, Kwon KA, Chung MG, Park DK, Kim SS, Kim YS, Kwon SY, Koo YS, Kim YK, Choi DJ, Kim JH, Hwang YJ, Byun KS, Lee CH. Clinical usefulness of plasma activities of gelatinase (matrix metalloproteinase-2 and 9) in chronic liver disease. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2003;9:222-230
- 24 Li CJ, Nanji AA, Siakotos AN, Lin RC. Acetaldehyde-modified and 4-hydroxynonenal-modified proteins in the livers of rats with alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;26:650-657
- 25 林红, 吕淼, 张义侠, 王炳元, 傅宝玉. 酒精性肝病大鼠模型的建立. *世界华人消化杂志* 2001;9:24-28
- 26 Lu X, Wang B, Xie Y, Liu C, Fu B. Dynamic change and expression of matrix metalloproteinase-2, -9 in alcoholic liver disease in rats. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2001;9:268-270
- 27 吕晓辉, 谢艳华, 傅宝玉, 刘春荣, 王炳元. 基质金属蛋白酶抑制剂-1 在实验性酒精性肝病中的动态表达. *世界华人消化杂志* 2001;9:29-33
- 28 林红, 傅宝玉, 王炳元, 傅伟昕, 李异玲, 崔巍. 抗纤复方 I 号对乙醛刺激的肝星状细胞增生、胶原合成的干预. *中华肝脏病杂志* 2003;11:693-694
- 29 王炳元, 傅宝玉, 张健, 鞠晓华, 曹艳雪. 乙醇对大鼠肝窦内皮细胞窗孔的影响. *中华肝脏病杂志* 2004;12:479-481
- 30 Casini A, Ceni E, Salzano R, Milani S, Schuppan D, Surrenti C. Acetaldehyde regulates the gene expression of matrix metalloproteinase-1 and-2 human fat-storing cells. *Life Science* 1994;55:1311-1316
- 31 Zhu Y, Yin C, Ma X, Ma H, Jia J, Wang B. The effect of herbal compound 861 on mRNA levels of MMP-2 and its activities in experimental rats liver fibrosis. *Zhonghua Shiyao He Linchuangbingduxue Zazhi* 2002;16:348-350
- 32 Sakaida I, Hironaka K, Kimura T, Terai S, Yamasaki T, Okita K. Herbal medicine Sho-saiko-to (TJ-9) increases expression matrix metalloproteinases (MMPs) with reduced expression of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) in rat stellate cell. *Life Sci* 2004;74:2251-2263
- 33 崔巍, 李芳久, 王炳元, 曹艳雪, 傅宝玉. 抗纤复方 I 号对实验性酒精性肝病大鼠 HA、IV-C 的影响. *中国医科大学学报* 2001;30(增刊):64-65
- 34 崔巍, 苏晓林, 傅宝玉. 抗纤复方 I 号抗酒精性肝病的实验研究. *世界华人消化杂志* 2002;10:1245-1249

## 5- 氟尿嘧啶联合 L- 精氨酸治疗裸鼠人肝癌移植瘤及其机制

尹晓燕, 姜军梅, 朱菊人

尹晓燕, 姜军梅, 朱菊人, 山东大学山东省立医院消化内科  
山东省济南市 250021  
山东省优秀青年科学家奖励基金资助项目, No. 2000BB2DBA1  
项目负责人: 姜军梅, 250021, 山东省济南市, 山东大学山东省立医院消化内科. jiangjunm@hotmail.com  
电话: 0531-7938911-2355  
收稿日期: 2004-08-16 接受日期: 2004-09-19

### 摘要

目的: 观察5-FU联合L-Arg对裸鼠人肝癌移植瘤的作用并探讨其作用机制。

方法: 采用BEL-7402细胞株建立裸鼠人肝癌移植瘤模型, 分

别给裸鼠 ip 生理盐水, 5-FU, 5-FU+L-Arg, 观察各组药物对肿瘤的抑制作用, 病理学观察移植瘤的坏死程度和范围. 免疫组化测定移植瘤组织内 iNOS 的表达. 统计分析采用 SPSS10.0 软件进行 one-way ANOVA, Kruskal-Wallis H 检验.

**结果:** 5-FU 联合 L-Arg 能明显增加对肿瘤生长的抑制作用, 对照组, 5-FU 组、5-FU+L-Arg 组的肿瘤体积增长分别为  $257.978 \pm 59.0$ 、 $172.232 \pm 66.0$ 、 $91.523 \pm 26.7 \text{ mm}^3$ , 方差分析  $F$  值为 30.241,  $^aP < 0.05$ ;  $^bP < 0.05$ , vs A,C;  $^cP < 0.05$ , vs B,C. 肿瘤的坏死范围与用药有明显关系, 5-FU+L-Arg 组的坏死范围最大( $\chi^2=15.963$ ,  $P < 0.05$ ), 5-FU 组、5-FU+L-Arg 组的 iNOS 表达均明显增加, 且 5-FU+L-Arg 组增加更加明显, 与对照组比较  $P < 0.05$ .

**结论:** 5-FU 联合 L-Arg 能够抑制裸鼠人肝癌移植瘤的生长, 其机制可能与诱导一氧化氮合酶合成, NO 生成增加有关.

尹晓燕, 姜军梅, 朱菊人. 5-氟尿嘧啶联合 L-精氨酸治疗裸鼠人肝癌移植瘤及其机制. 世界华人消化杂志 2004;12(10):2475-2478  
http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2475.asp

## 0 引言

L-精氨酸是一氧化氮合酶的底物, 可以生成一氧化氮(NO), 所产生的 NO 作为自由基气体小分子具有两种不同的生物学效能. NO 通过激活可溶性鸟苷酸环化酶合成 cGMP 发挥其生理调节作用, 又具有细胞毒作用, 许多研究认为 NO 可通过调节信号传导抑制肿瘤的生长繁殖<sup>[1-3]</sup>. 我们在体外实验中证实, NO 在 5-FU 诱导 BEL-7402 细胞凋亡中发挥作用, 联合 L-Arg 能增加肝癌细胞的凋亡<sup>[4]</sup>. 但关于 NO 在体内抗肿瘤作用研究较少. 对裸鼠人肝癌模型用 5-FU 进行化疗的同时补充 L-精氨酸, 探讨 L-Arg/NO 的体内抗肿瘤作用.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 兔抗人 iNOS 多克隆抗体, SABC 试剂盒, DAB 显色试剂, 武汉博士德生物工程公司产品; DMEM 高糖培养基 Gibco 公司产品; 新生小牛血清, 杭州四季青公司产品. 5-FU 注射液, 上海旭东海普药业有限公司; L-Arg 注射液, 上海信谊金朱药业有限公司. BEL7402 肝癌细胞株购于山东省医学科学院基础研究所. Balb/c 裸鼠由山东大学动物研究中心提供.

**1.2 方法** BEL7402 细胞培养于  $37^\circ\text{C}$ , 50 mL/LCO<sub>2</sub> 的孵箱内, 培养基为含有 100 mL/L 新生小牛血清, 青霉素 100 KU/L, 链霉素 100 mg/L 的高糖 DMEM. 以 2.5 g/L 胰酶消化传代数次. 使其满足实验所需的癌细胞数量. Balb/c 裸鼠饲养于层流环境, 笼具, 垫料, 饮水及食物均采用高压蒸汽灭菌. Balb/c 裸鼠 30 只,  $\delta$ , 4-5 周龄, 采用随机数字法分为 3 组, 无菌条件下, 裸鼠颈背部或腹股沟内侧接种  $5 \times 10^6/\text{L}$  细胞悬液 0.2 mL, 接种后, 裸鼠在无菌, 恒温, 恒湿条件下饲养, 每日观察确定肿瘤出现时间, 测量肿瘤直径, 在肿瘤直径长成约 5 mm 大小时采用 ip 的方法给药, 分别注射 0.2 mL 生

理盐水、20 mg/kg 5-FU, 20 mg/kg 5-FU+100 mg/kg L-Arg, 隔日给药, 共 3 次. 观察裸鼠的一般情况, 质量, 测量移植瘤体积, 描绘肿瘤生长曲线(用 SPSS10.0 的图表功能绘制), 并计算肿瘤的生长抑制率 = 对照组( $V_1 - V_0$ ) - 治疗组( $V_1 - V_0$ ) / 对照组( $V_1 - V_0$ ) ( $V_0$  为给药前瘤体体积,  $V_1$  为给药后瘤体体积, 单位均为  $\text{mm}^3$ ,  $V = 1/2AB^2$ , A, B 分别为肿瘤的长径和短径). 常规 HE 染色观察, 评价移植瘤坏死的程度和范围. 按切片内肿瘤组织坏死面积占切片内癌组织面积的百分比分成四个等级,  $\leq 25\%$  为(+), 25-50% 为(++), 50-75% 为(+++), 百分比  $> 75\%$  为(++++) . 免疫组织化学法检测 iNOS 蛋白的表达用石蜡切片, 载玻片预先经 APES 处理, 按 SABC 试剂盒说明操作. iNOS 阳性反应为黄色到棕褐色, 定位于胞质, 亦可见于胞膜. 染色结果综合染色强度及阳性细胞数量两个方面, 进行半定量分析. 分别评为 0-3 分. 染色强度: 阴性(0分); 染色弱但明显高于阴性对照(1分); 染色清晰(2分); 染色强(3分). 阳性细胞数  $\leq 10\%$  (0分); 11-25% (1分); 26-50% (2分);  $\geq 50\%$  (3分). 根据两项指标相加分数划分为四级: 0-1 分为“-”; 2 分为“+”; 3-4 分为“++”; 5-6 分为“+++”.

**统计学处理** 肿瘤体积的变化采用单因素方差分析, 坏死程度及免疫组化结果采用等级资料的秩和检验(Kruskal-Wallis H), 所有数据均采用 SPSS10.0 统计软件进行处理.

## 2 结果

**2.1 药物对裸鼠移植瘤生长的影响** 治疗过程中裸鼠进食量减少, 治疗组裸鼠体重减轻明显, 裸鼠均未出现死亡. 5-FU 对肝癌移植瘤有明显的抑制作用, 联用 L-Arg 后, 肿瘤生长明显减慢, 抑瘤率明显增加(图 1, 表 1).

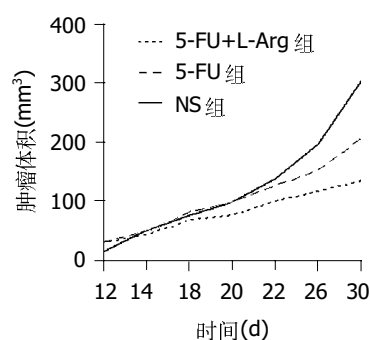


图 1 各组肿瘤生长曲线.

表 1 5-FU 联用 L-Arg 对抑瘤率的影响

分组	n	体重变化(g)	肿瘤体积变化( $\text{mm}^3$ )	抑瘤率(%)
A: NS	10	$+1.5 \pm 0.3$	$257.978 \pm 59.0$	
B: 5-FU	10	$-3.0 \pm 0.5$	$172.232 \pm 66.0$	33.2
C: 5-FU+L-Arg	10	$-2.5 \pm 0.4$	$91.523 \pm 26.7$	64.5

方差分析  $F$  值为 30.241,  $^aP < 0.05$ ;  $^bP < 0.05$  vs A,C;  $^cP < 0.05$  vs B,C.



图2 A: 对照组可见小范围的肿瘤坏死, B: 5-FU 组肿瘤坏死范围增大, C: 5-FU+L-Arg 组肿瘤坏死范围最大。

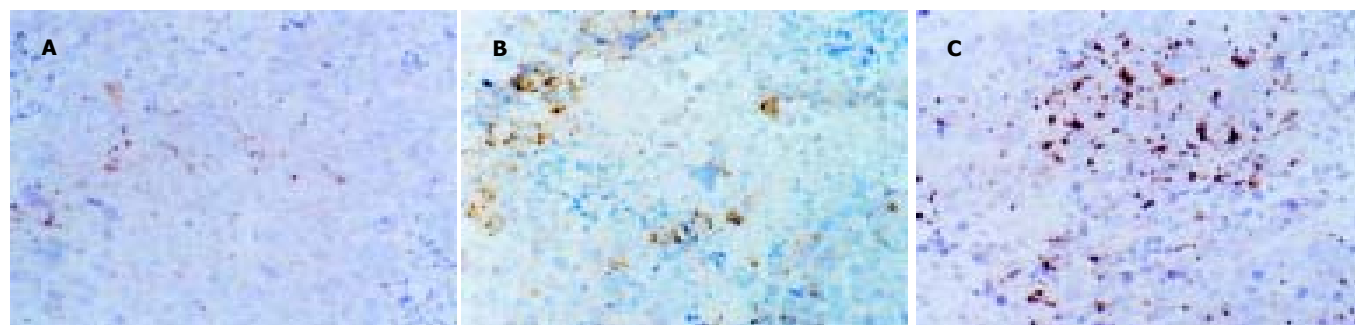


图3 A: 对照组 iNOS 呈弱表达; B: 5-FU 诱导了 iNOS 的表达; C: 5-FU+L-Arg 组 iNOS 表达最强。

**2.2 裸鼠移植瘤组织的病理学观察** 肉眼观察移植瘤为结节状, 表面有较完整的纤维包膜, 切面灰白, 周围有纤维组织向瘤中央生长并分隔移植瘤组织. 光镜下观察瘤组织间有较多粗细不一的纤维组织将瘤细胞分隔成巢状, 部分瘤细胞呈梁状, 腺腔状排列, 可见较多发育不完整的血窦结构, 大多数细胞呈三角形, 胞质丰富, 较多嗜酸性颗粒, 胞核大小形态极不规则, 核质比例增大, 可见较多病理性核分裂象, 瘤巨细胞偶见. 用药后, 肿瘤组织出现不同程度的坏死, 结果显示, 各组坏死程度不一, 对照组肿瘤内可见局部坏死, 坏死(+)6, 坏死(++)3, 坏死(+++)1, 5-FU 组坏死(++)5, 坏死(+++)3, 坏死(++++)2, 5-FU+L-Arg 组, (++)1, (+++)4, (++++)5, 等级资料秩和检验结果  $\chi^2=15.963$ ,  $P<0.05$ , 表明坏死范围与药物有明显关系(图2).

**2.3 免疫组织化学法检测 iNOS 蛋白表达** iNOS 以细或粗颗粒存在于胞质, 部分表达于胞膜, 胞核内及间质细胞未见表达, 在越靠近坏死区的细胞, iNOS 表达越强, 癌巢中央的细胞表达较弱或不表达. 在各组裸鼠移植瘤组织中, iNOS 表达情况如下, 对照组“-”2, “+”6例, “++”2; 5-FU 组“+”3, “++”5例, “+++”2例, 5-FU+L-Arg 组“++”6例, “+++”4例, 等级资料秩和检验结果  $\chi^2=11.794$ ,  $P<0.05$ , iNOS 表达强度与用药有明显关联, 即对照组最弱, 5-FU+L-Arg 组最强(图3).

### 3 讨论

5-FU在美国曾为化学治疗肝癌中应用最为普遍的药物之一. 诱导胃癌、结肠癌、胰腺癌的凋亡是其发挥治

疗作用的一种方式<sup>[5-7]</sup>, 体外实验证实了5-FU也可以诱导人肝癌细胞的凋亡, 5-FU 诱导细胞的凋亡是通过诱导 iNOS 的表达, 增加胞内自分泌 NO 介导的<sup>[4]</sup>, 我们的实验进一步证实5-FU在体内也同样能够诱导肝癌细胞 iNOS 的表达. L-Arg 是非必须氨基酸, 在代谢过程中可生成 NO, 多胺及 L-脯氨酸等, 参与细胞生长的调节<sup>[8-10]</sup>. L-Arg 治疗肿瘤中已有研究, 伴恶病质的头颈部肿瘤患者, 围手术期提供富含精氨酸的营养, 患者营养状况及免疫功能虽未明显改善, 但患者生存期明显延长<sup>[11]</sup>. 关于 Arg 抗肿瘤的机制, 大量实验研究结果表明, Arg 具有组织特异性免疫刺激作用, 能通过对宿主非特异性免疫调控, 起到改善宿主免疫力和抑制肿瘤细胞生长的作用<sup>[12-14]</sup>. 另一方面 L-Arg 是 NO 的前体, 在一氧化氮合酶的存在下生成一氧化氮和 L-脯氨酸. 高浓度 NO 可以抑制三羧酸循环, DNA 复制和线粒体呼吸, 使细胞受阻于 S 期, 亦可引起细胞死亡<sup>[15-16]</sup>. NO 可诱导各种肿瘤细胞的凋亡<sup>[17-18]</sup>, 其机制可能有: (1)直接损伤 DNA 和抑制蛋白质、核酸合成. (2)通过修饰核苷酸合成限速酶—核苷酸还原酶抑制蛋白质合成. (3)抑制三羧酸循环, 使 ATP 生成减少, 引起细胞凋亡, 也可使顺-乌头酸酶合成减少, 从而抑制细胞有氧代谢, 使无氧酵解增强, 产生过多酸性产物, 细胞内 PH 下降, 同时使细胞内线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  分布变化, 诱发 NO 的细胞毒作用<sup>[19-20]</sup>. (4)诱导抑癌基因 P<sup>53</sup> 的表达<sup>[21-23]</sup>. 在体外实验中, 5-FU 协同 L-Arg 能够使 NO 生成增加, 从而引起肝癌细胞的凋亡. 在我们的实验中, 5-FU 协同 L-Arg 能明显增加对裸鼠移植瘤的抑瘤率, 病理显示移植瘤组织的坏死程度明显增加, 免疫组化

结果显示 5-FU 组, 5-FU+L-Arg 组 iNOS 表达均有增加, 而后者增加更加明显, 表明诱导 iNOS 的表达是 5-FU 抗肿瘤的一种方式, 在 iNOS 表达增高的情况下, 补充底物 L-Arg, 会使 NO 的生成增加, 从而引起肿瘤细胞的凋亡和坏死. L-Arg 同时可能通过正反馈机制使 iNOS 的表达进一步增加.

L-Arg 可以肝脏中合成, 在肝癌患者中一般肝功能较差, 合成功能减弱, 加之肿瘤患者食欲较差, L-Arg 摄入减少, 因此体内 L-Arg 不足. 对肝癌患者应用 5-FU 进行化疗时, 肝癌中的 iNOS 的表达增强, 辅 L-Arg, 增加 NO 的生成, 可能会提高 5-FU 的化疗效果和患者的抗癌能力. 因此, L-Arg 可为治疗肝癌的有效辅剂.

#### 4 参考文献

- Papapetropoulos N, Zhou Z, Roussos C, Goumas P, Papapetropoulos A. Effects of modulation of the NO/cGMP pathway in tumor cell lines derived from the upper airway tract. *Pharmacology* 2004;72:167-176
- Chan MH, Chien TH, Lee PY, Chen HH. Involvement of NO/cGMP pathway in toluene-induced locomotor hyperactivity in female rats. *Psychopharmacology* 2004;29[Epub ahead of print]
- Perrotta C, Falcone S, Capobianco A, Camporeale A, Sciorati C, De Palma C, Pisconti A, Rovere-Querini P, Bellone M, Manfredi AA, Clementi E. Nitric oxide confers therapeutic activity to dendritic cells in a mouse model of melanoma. *Cancer Res* 2004;64:3767-3771
- Jiang J, Liu J, Zhu J, Yang C, Zhang A. Mechanism of apoptotic effects induced by 5-fluorouracil on human liver carcinoma Bel7402 cell line. *Chin Med J (Engl)* 2002;115:968-971
- Li XH, Li XK, Cai SH, Tang FX, Zhong XY, Ren XD. Synergistic effects of nimesulide and 5-fluorouracil on tumor growth and apoptosis in the implanted hepatoma in mice. *World J Gastroenterol* 2003;9:936-940
- Yi TB, Yang LY. Caspase-8 in apoptosis of hepatoma cell induced by 5-fluorouracil. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003;2:98-101
- 邵宏伟, 齐清会. 几种抗癌药物诱导胰腺癌细胞凋亡能力的比较. *世界华人消化杂志* 2002;10:187-192
- Lind DS. Arginine and cancer. *J Nutr* 2004;134(Suppl 10):2837S-2841S
- 张剑, 何生, 李茂德. L-精氨酸在肝癌细胞生长增生中的作用. *贵阳医学院学报* 2003;28:5-8
- 孟玫, 姜军梅, 尹晓燕, 朱菊人. 内毒素联合精氨酸对肝癌细胞 Bel-7402 增生及凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2004;12:2053-2056
- van Bokhorst-De Van Der Schueren MA, Quak JJ, von Blomberg-van der Flier BM, Kuik DJ, Langendoen SI, Snow GB, Green CJ, van Leeuwen PA. Effect of perioperative nutrition, with and without arginine supplementation, on nutritional status, immune function, postoperative morbidity and survival in severely malnourished head and neck cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2001;73:323-332
- 郝悦, 周新民. 左旋精氨酸对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用. *世界华人消化杂志* 2003;11:1636-1638
- Rodriguez PC, Zea AH, Culotta KS, Zabaleta J, Ochoa JB, Ochoa AC. Regulation of T cell receptor CD3zeta chain expression by L-arginine. *J Biol Chem* 2002;277:21123-21129
- 杨道贵, 李复领, 随永领, 李蕊, 魏发才. 术前精氨酸强化 PN 对结、直肠癌细胞对凋亡和增生的影响. *肠外与肠内营养* 2002;9:18-20
- 陈会松, 柳利明, 黄华, 杨晋辉. 小鼠实验性肝损伤中 NO 的动态检测及意义. *世界华人消化杂志* 2003;11:838-840
- Gong JP, Tu B, Wang W, Peng Y, Li SB, Yan LN. Protective effect of nitric oxide induced by ischemic preconditioning on reperfusion injury of rat liver graft. *World J Gastroenterol* 2004;10:73-76
- Hussain SP, Trivers GE, Hofseth LJ, He P, Shaikh I, Mechanic LE, Doja S, Jiang W, Subleski J, Shorts L, Haines D, Laubach VE, Wilttrout RH, Djurickovic D, Harris CC. Nitric oxide, a mediator of inflammation, suppresses tumorigenesis. *Cancer Res* 2004;64:6849-6853
- Chang CS, Chen WN, Lin HH, Wu CC, Wang CJ. Increased oxidative DNA damage, inducible nitric oxide synthase, nuclear factor kappaB expression and enhanced antiapoptosis-related proteins in *Helicobacter pylori*-infected non-cardiac gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:2232-2240
- Xu W, Liu LZ, Loizidou M, Ahmed M, Charles IG. The role of nitric oxide in cancer. *Cell Res* 2002;12:311-320
- Shen ZY, Shen WY, Chen MH, Shen J, Cai WJ, Yi Z. Nitric oxide and calcium ions in apoptotic esophageal carcinoma cells induced by arsenite. *World J Gastroenterol* 2002;8:40-43
- Yung HW, Bal-Price AK, Brown GC, Tolkovsky AM. Nitric oxide-induced cell death of cerebrocortical murine astrocytes is mediated through p53- and Bax-dependent pathways. *J Neurochem* 2004;89:812-821
- Wang X, Zalcenstein A, Oren M. Nitric oxide promotes p53 nuclear retention and sensitizes neuroblastoma cells to apoptosis by ionizing radiation. *Cell Death Differ* 2003;10:468-476
- Qiu LQ, Sinniah R, Hsu SI. Coupled induction of iNOS and p53 upregulation in renal resident cells may be linked with apoptotic activity in the pathogenesis of progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2066-2078

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 研究快报 •

## 食管癌 p53 基因第 5 外显子突变影响因素的病例对照研究

王波, 张艳, 徐德忠, 王安辉, 张磊, 孙长生, 李良寿

王波, 徐德忠, 王安辉, 张磊, 孙长生, 李良寿, 中国人民解放军第四军医大学预防医学系流行病学教研室 陕西省西安市 710032  
张艳, 陕西省血液中心血型室 陕西省西安市 710061  
项目负责人: 王波, 710032, 陕西省西安市长乐西路 17 号, 中国人民解放军第四军医大学, wbfmmu@263.net  
电话: 029-83374872 传真: 029-83374872  
收稿日期: 2004-07-23 接受日期: 2004-08-25

### 摘要

目的: 探讨 p53 基因第 5 外显子基因突变的影响因素.

方法: 应用 DNA 序列分析技术和病例对照研究方法, 分析西安和林州食管癌 p53 基因第 5 外显子的突变情况及其影