

世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (Volume 12 Number 2)



2/2004

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,
2003年百种中国杰出学术期刊,
《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊.
世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,
俄罗斯《文摘杂志》收录.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (总第119期)

述 评	253 肝炎病毒蛋白对肝细胞基因组转录调节及信号转导机制的影响 成军
胃 癌	258 胃癌线粒体DNA拷贝量的变化 韩琤波, 李凡, 杨雪飞, 毛晓韵, 吴东瑛, 辛彦 262 胃癌前病变p21 ^{ras} , c-erbB-2, p53表达与中医证候的关系 胡玲, 劳绍贤 266 胃癌淋巴结转移预测的多因素分析 黄宝俊, 徐惠绵, 赵雨杰, 王天骄, 田大彤, 陈峻青
肝 癌	271 人鼠嵌合Fab抗体通用表达载体的构建和抗人肝癌相关抗原HAb18G嵌合Fab抗体的表达 邢金良, 杨向民, 张思河, 姚西英, 梁瑞安, 陈志南 276 肝癌细胞H ₂₂ 与树突状细胞杂交瘤苗的实验研究 张娟, 张锦堃, 卓少宏 280 肝细胞癌hOGG1 mRNA及其蛋白的表达 周秀敏, 林菊生, 章金艳, 张莉, 周鹤俊 283 小鼠AFP-CTLA4融合蛋白真核表达载体的构建及鉴定 田耕, 易继林
病毒性肝炎	286 丙型肝炎病毒核心蛋白结合视黄醇脱氢酶11蛋白 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 291 丙型肝炎病毒非结构蛋白5A结合蛋白37小鼠同源基因的克隆化及结构分析 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 298 新生儿HBe Ag在HBV宫内感染中的作用 邵中军, 门可, 徐剑秋, 徐德忠, 闫永平, 张景霞 302 应用抑制性消减杂交技术筛选TAHCCP2的反式调节基因 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 纪冬, 党晓燕, 徐志强, 王春花 306 基因表达谱芯片筛选NS5ATP3转染细胞差异表达基因 刘妍, 杨倩, 成军, 王建军, 纪冬, 党晓燕, 王春花 311 基因表达谱芯片技术筛选NS5A-TP4蛋白反式调节基因 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 洪源, 张树林 315 HCV包膜糖蛋白E2基因的克隆、蛋白表达及纯化 杜德伟, 贾战生, 秦鸿雁, 刘秋平, 周永兴, 韩 骅 319 应用表达谱芯片技术对NS5ATP7反式调节基因的研究 张健, 刘妍, 成军, 王琳, 邵清, 梁耀东, 李强, 刘 敏 323 应用表达谱芯片技术筛选NS5ATP9反式调节基因的研究 李强, 梁耀东, 成军, 王琳, 王建军, 张健, 刘妍, 程明亮 327 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒反式调节靶基因的抑制性消减杂交和基因芯片分析结果的比较 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩, 王琳 332 多对型特异性引物巢式PCR检测湖南省乙肝病毒基因型 温志立, 谭德明
基础研究	336 人肝素酶基因正反义腺病毒表达载体的构建及鉴定 蔡永国, 房殿春, 杨仕明, 罗元辉, 杨孟华, 王东旭 339 正常与硬化肝组织基因表达差异的初步分析 刘连新, 陈志宏, 武林枫, 李宏伟, 刘芝华, 姜洪池, 王秀琴, 吴 旻 344 癌基因对大鼠肝卵圆细胞分化和转化的影响 廖 冰, 薛 玲, 何萍, 赵国强, 车丽洪 347 中药抗纤软肝颗粒抑制PDGF诱导的肝星状细胞MEK-1和c-fos表达 杨 玲, 朱清静, 笪邦红, 张赤志

	<p>351 实验性肝硬化大鼠小肠血红素氧合酶的表达 田德安, 周晓黎</p> <p>355 胃黏膜保护剂预防幽门螺杆菌培养上清液所致小鼠胃黏膜损伤 崔梅花, 胡伏莲, 董欣红</p> <p>359 结肠充气CT对检测大肠肿瘤的敏感性和特异性 王毅, 龚水根, 张伟国, 陈金华, 张连阳, 陈金萍</p> <p>363 胃溃疡大鼠胃泌素、生长抑素和GD细胞的变化 孙凤莲, 宋于刚, 覃汉荣</p> <p>367 当归多糖对大鼠乙酸性结肠炎的保护作用 刘少平, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平, 吴东方</p> <p>371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响 周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球</p>
临床研究	<p>376 恶性腹水基质金属蛋白酶活性分析 孙晓敏, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平</p> <p>379 慢性浅表性胃炎脾胃湿热证与水通道蛋白4蛋白表达的关系 周正, 劳绍贤, 黄志新, 张向菊, 黄烈平, 匡忠生</p> <p>382 肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞的变化 王静, 梁列新, 张志雄, 李国华, 钱伟, 侯晓华</p> <p>385 MRI评估肝硬化再生结节和退变结节 徐海波, 孔祥泉, 熊茵, 冯敢生</p>
焦点论坛	<p>390 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>391 乙型肝炎病毒DNA聚合酶末端蛋白研究进展 陈国凤, 成军, 张玲霞, 李莉</p> <p>393 乙型肝炎病毒DNA 多聚酶P结构域研究进展 陈国凤, 成军, 王琳, 张玲霞, 李莉</p> <p>397 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对转录因子ATF-1的调节 王春花, 成军, 郎振为, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕</p> <p>401 乙型和丙型肝炎病毒与胱冬肽酶3的关系 纪冬, 成军, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕, 王春花</p> <p>403 乙型和丙型肝炎病毒对转录因子Nur77的调节 成军</p> <p>406 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对层粘连蛋白表达的调节 王建军, 成军, 刘妍, 杨倩, 纪冬, 王春花</p> <p>408 转录因子C/EBPb的生物学功能 成军</p> <p>412 活性氧簇与肝炎病毒的关系 梁耀东, 成军, 吴君, 程明亮</p> <p>414 趋化因子与病毒性肝炎的关系 陆荫英, 成军, 张玲霞</p> <p>417 病毒性肝炎发病机制中环氧合酶的作用 刘敏, 成军, 张树林</p>
文献综述	<p>420 乙型肝炎病毒DNA整合的机制及后果 成军</p> <p>428 基质金属蛋白酶及其抑制物与实验性肝纤维化 郑伟达, 王小众</p> <p>432 建议将亚临床型肝性脑病更名为轻微型肝性脑病 贾林</p> <p>434 右叶部分肝移植临床解剖进展 刘静, 高毅, 钟世镇</p> <p>439 肝素酶: 抗肿瘤转移的新靶点 陈陵, 杨仕明, 房殿春, 王东旭</p> <p>443 肠道上皮特异性基因CDX2 宋艳, 李凌</p> <p>446 细胞凋亡与肝移植免疫耐受 刘静, 汪爽, 高毅, 孙尔维</p> <p>450 自身免疫性肝炎诊断与治疗 欧强, 谭德明</p> <p>454 VEGF在肝癌中作用 邓靖宇, 何生</p>
研究快报	<p>459 胰腺癌组织中COX-2和Bcl-2蛋白的表达及其意义 刘希双, 李玉军, 田宇彬, 张翠萍, 孙显路, 魏良洲, 薛会光, 刘思良</p> <p>461 3种富集胃癌患者外周血中胃癌细胞方法的比较 陈健, 郭俊明, 金之瑾, 肖丙秀</p> <p>464 肠缺血再灌注对小肠屏障、吸收、通透和传输功能的影响 黎君友, 孙丹, 吕艺, 晋桦, 胡森, 盛志勇</p> <p>467 MUC5AC蛋白在大肠肿瘤中的表达及意义 卜晓东, 李俐, 黄培林, 樊克武, 赵建华</p> <p>469 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>471 肛管直肠原发性恶性黑色素瘤临床病理特点 赵尔增, 张建中, 岳茂兴</p> <p>473 细胞周期蛋白D1 RT-PCR ELISA的建立及其初步应用 陈兵, 张雪, 府伟灵, 常杭花, 刘为纹, 徐采朴, 史景泉</p> <p>476 胃肠激素与不同类型反流所致食管炎的相关性 王雯, 李兆申, 许国铭, 张志坚, 林克荣</p> <p>477 尼美舒利对结肠癌细胞ICAM-1 mRNA表达的影响 刘伟, 张超</p>

临床经验

- 480 腹腔镜次/全结肠切除术治疗结肠慢传输性便秘4例 张连阳, 刘宝华, 陈金萍, 文亚洲
- 481 内镜下氩离子凝固术治疗胃肠息肉 毛振彪, 黄介飞, 陆静娴, 俞智华, 倪润洲
- 483 肝硬化门脉系统食管侧支血流动力学与血浆内皮素的关系 肖际东, 李瑞珍, 周平, 朱文晖
- 485 大黄与促肝细胞生长素联合治疗重型肝炎 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 王喻, 王崇国
- 487 5 km长跑对新兵胆囊排空及胃肠激素的影响 李小丽, 郝悦, 杨凤江, 邹勤, 李智力, 李晓春
- 488 药物性肝病41例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅
- 490 数字化成像结肠双对比造影检查345例 何发清, 官泳松, 王小林, 郭兵文, 孙龙
- 492 胃十二指肠隐匿性穿孔的诊断与治疗4例 詹世林, 吴良平, 蒲森水
- 494 胃癌及癌前病变中胃黏膜上皮细胞增生及凋亡相关基因蛋白表达 孟华, 刘丽娜, 吕申
- 497 胃十二指肠疾病与幽门螺杆菌感染的相关性分析 周惠萌, 范欣敏
- 499 原发性胆汁性肝硬化37例临床分析 董正芳, 程留芳
- 501 射频消融联合局部热化疗治疗特殊部位肝脏恶性肿瘤 田伏洲, 陈涛, 蔡忠红, 陈琪
- 503 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒

封面故事

- 371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响
周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球 世界华人消化杂志 2004; 12(2): 371-375
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v12/i2/371.htm>

国际会议

- 13th United European Gastroenterology Week, UEGW
October 15-20, 2005
- American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting
October 28-November 2, 2005
- ISGCON 2005
November 11-15, 2005
isgcon2005@yahoo.co.in
www.isgcon2005.com
- Advanced Capsule Endoscopy Users Course
November 18-19, 2005
www.asge.org/education
- II Latvian Gastroenterology Congress
November 29, 2005
gec@stradini.lv
www.gastroenterologs.lv
- 2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases
December 1-3, 2005
c.chase@imedex.com
www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm
- 10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus
February 22-25, 2006
isde@sapmea.asn.au
www.isde.net

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
(半月刊)

创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2004-02-15
原刊名 新消化病学杂志

名誉总编辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生

编辑部主任 张海宁 中文编辑 潘伯荣 张海宁

英文编辑 张海宁 排版校对 张敏 张勇 李琪

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

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: 010-85381901
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, 北京市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: 010-85381901
传真: 010-85381893

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.

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.

2005年版权归世界胃肠病学杂志社所有

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576.00元

广告经营许可证
1401004000050

www.wjgnet.com

- inflammation and dysplasia. *Gut* 2002;51:386-391
- 3 Lee MJ, Lee HS, Kim WH, Choi Y, Yang M. Expression of mucins and cytokeratins in primary carcinomas of the digestive system. *Mod Pathol* 2003;16:403-410
- 4 Longman RJ, Douthwaite J, Sylvester PA, O' Leary D, Warren BF, Corfield AP, Thomas MG. Lack of mucin MUC5AC field change expression associated with tubulovillous and villous colorectal adenomas. *J Clin Pathol* 2000;53:100-104
- 5 Nollet S, Forgue-Lafitte ME, Kirkham P, Bara J. Mapping of two new epitopes on the apomucin encoded by MUC5AC gene: expression in normal GI tract and colon tumors. *Int J Cancer* 2002;99:336-343
- 6 Sylvester PA, Myerscough N, Warren BF, Carlstedt I, Corfield AP, Durdey P, Thomas MG. Differential expression of the chromosome 11 mucin genes in colorectal cancer. *J Pathol* 2001;195:327-335
- 7 Baldus SE, Hanisch FG, Putz C, Flucke U, Monig SP, Schneider PM, Thiele J, Holscher AH, Dienes HP. Immunoreactivity of Lewis blood group and mucin peptide core antigens: correlations with grade of dysplasia and malignant transformation in the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Histol Histopathol* 2002;17:191-198
- 8 Kocer B, Soran A, Erdogan S, Karabeyoglu M, Yildirim O, Eroglu A, Bozkurt B, Cengiz O. Expression of MUC5AC in colorectal carcinoma and relationship with prognosis. *Pathol Int* 2002;52:470-477
- 9 Perrais M, Pigny P, Copin MC, Aubert JP, Van Seuning I. Induction of MUC2 and MUC5AC mucins by factors of the epidermal growth factor (EGF) family is mediated by EGF receptor/Ras/Raf/extracellular signal-regulated kinase cascade and sp1. *J Biol Chem* 2002;277:32258-32267
- 10 Kohri K, Ueki IF, Shim JJ, Burgel PR, Oh YM, Tam DC, Dao-Pick T, Nadel JA. Pseudomonas aeruginosa induces MUC5AC production via epidermal growth factor receptor. *Eur Respir J* 2002;20:1263-1270
- 11 Biemer-Huttmann AE, Walsh MD, McGuckin MA, Simms LA, Young J, Leggett BA, Jass JR. Mucin core protein expression in colorectal cancers with high levels of microsatellite instability indicates a novel pathway of morphogenesis. *Clin Cancer Res* 2000;6:1909-1916
- 12 Han SY, Lee MS, Kim HR, Baek SH, Ahn DH, Chae HS, Erickson RH, Sleisenger MH, Kim YS. Phorbol 12-myristate 13-acetate induces alteration in mucin gene expression and biological properties of colon cancer cells. *Int J Oncol* 2000;17:487-494
- 13 Roger P, Gascard JP, Bara J, de Montpreville VT, Yeaton M, Brink C. ATP induced MUC5AC release from human airways in vitro. *Med Inflamm* 2000;9:277-284
- 14 Smirnova MG, Birchall JP, Pearson JP. TNF-alpha in the regulation of MUC5AC secretion: some aspects of cytokine-induced mucin hypersecretion on the in vitro model. *Cytokine* 2000;12:1732-1736
- 15 Kim CH, Song KS, Koo JS, Kim HU, Cho JY, Kim HJ, Yoon JH. IL-13 suppresses MUC5AC gene expression and mucin secretion in nasal epithelial cells. *Acta Otolaryngol* 2002;122:638-643

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 •

5-FU 和抗 Fas 单抗联合治疗结肠癌的体外实验研究

朱 强, 刘吉勇, 许洪伟, 徐 麟, 傅丽娜

朱强, 刘吉勇, 许洪伟, 徐麟, 傅丽娜, 山东省立医院消化内科
山东省济南市 250021
项目负责人: 朱强, 250021, 山东省济南市经 5 纬 7 路 324 号, 山东省立医院消化内科. tedqiangzhu@21cn.com
电话: 0531-7938911-2355 传真: 0531-7904002
收稿日期: 2003-06-17 接受日期: 2003-10-12

摘要

目的: 探讨 5-氟尿嘧啶(5-FU)和抗 Fas 单抗联合治疗结肠癌的效果及其机制。

方法: 分 10 $\mu\text{g/mL}$ 5-FU、抗 Fas 单抗(CH11)1 $\mu\text{g/mL}$ 、5 $\mu\text{g/mL}$ 5-FU+0.5 $\mu\text{g/mL}$ 抗 Fas 单抗及空白对照四组, 与 SW480 细胞共培养。MTT 法检测 SW480 细胞的存活率, TUNEL 法检测 SW480 细胞的凋亡率。免疫细胞化学法检测 5-FU 和抗 Fas 单抗处理前后, SW480 细胞中 Bcl-2 的变化。

结果: 10 $\mu\text{g/mL}$ 5-FU、1 $\mu\text{g/mL}$ 抗 Fas 单抗、5 $\mu\text{g/mL}$ 5-FU+0.5 $\mu\text{g/mL}$ 抗 Fas 单抗均可抑制细胞生长, 且均可诱导细胞凋亡, 联合作用组诱导效果最明显, 其次是 5-FU 组, 抗 Fas 单抗组诱导效果较差。抗 Fas 单抗、5-FU 均可降低 SW480 细胞 Bcl-2 的表达, 5-FU 与抗 Fas 单抗对

SW480 细胞 Bcl-2 蛋白的表达有协同抑制作用。

结论: 5-FU 和抗 Fas 单抗对结肠癌细胞具有协同的增生抑制和诱导凋亡作用, 其机制可能是协同抑制 Bcl-2 蛋白的表达。

朱强, 刘吉勇, 许洪伟, 徐麟, 傅丽娜. 5-FU 和抗 Fas 单抗联合治疗结肠癌的体外实验研究. 世界华人消化杂志 2004;12(2):469-471

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/469.asp>

0 引言

免疫治疗是抗肿瘤治疗的一个重要方面, 药物治疗和免疫治疗相结合是抗肿瘤治疗的一个重要研究方向。Fas 系统在结肠癌的肿瘤免疫中具有重要作用^[1], 针对 Fas 系统的免疫治疗可能有一定效果。本实验旨在观察治疗结肠癌的首选药物 5-氟尿嘧啶(5-FU)和抗 Fas 单抗对结肠癌细胞株 SW480 的联合作用及其作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 抗 Fas 单抗(CH11)购自深圳晶美生物工程有限公司, 细胞凋亡原位检测试剂盒为德国 Boehringer

Mannheim 公司产品.

1.2 方法

1.2.1 5-FU 和抗 Fas 单抗联合处理结肠癌细胞 将对数生长期的 SW480 细胞按 $1 \times 10^5/\text{mL}$ 接种于 96 孔培养板, 24 h 后分为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 5-FU 组、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抗 Fas 单抗(CH11)组、5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 5-FU+0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抗 Fas 单抗组及空白对照四组, 与 SW480 细胞共培养.

1.2.2 MTT 法检测细胞的增殖活性 四组细胞共培养 0、24、48、72、96 h 后, 做 MTT 染色. 以每毫升活细胞数为纵坐标, 培养时间为横坐标, 描绘 SW480 细胞生长曲线.

1.2.3 TUNEL 法检测细胞的凋亡率 将细胞以 $2 \times 10^5/\text{mL}$ 的密度接种在含小盖玻片的 24 孔培养板中, 24 h 后分四组, 药物与细胞共培养, 作用 0、24、48、72、96 h, 取出盖玻片, PBS 冲洗 3 次, 用 40 mL/L 多聚甲醛溶液(溶于 pH7.4 的 PBS 中), 室温固定 30 min, TUNEL 染色, 检测细胞的凋亡率. 计数 1 000 个细胞, TUNEL 阳性细胞与总细胞数的比值即为 SW480 细胞的凋亡率.

1.2.4 免疫细胞化学法检测处理前后细胞中 Bcl-2 的变化 将细胞以 $2 \times 10^5/\text{mL}$ 的密度接种在含小盖玻片的 24 孔培养板中, 24 h 后分四组药物与细胞共培养 72 h 后, 取出盖玻片, PBS 冲洗 3 次, 用 950 mL/L 酒精固定 20 min, 免疫细胞化学法检测处理前后细胞中 Bcl-2 的变化, 免疫化学过程参照 S-P 试剂盒操作说明书.

统计学处理 两个样本均数的比较采用 t 检验, 多个样本均数的比较采用单因素方差分析(F-q 检验), 显著性水准 α 为 0.05.

2 结果

2.1 三种方法处理后 SW480 细胞的存活率 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 5-FU、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抗 Fas 单抗、5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 5-FU+0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抗 Fas 单抗均可抑制细胞生长, 联合作用组抑制效果最明显, 其次是 5-FU 组, 抗 Fas 单抗组抑制效果较差(图 1).

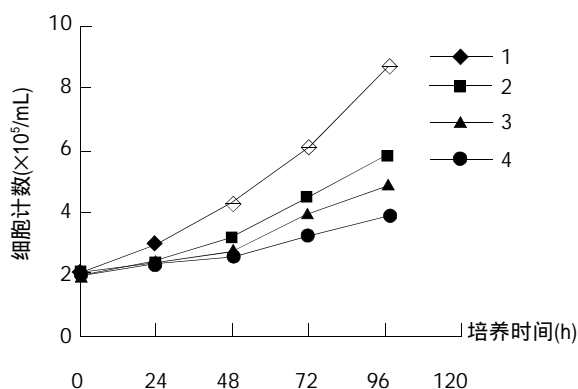


图1 三种方法处理后 SW480 细胞的存活率. 1: 对照组; 2: 抗 Fas 单抗组; 3: 5-FU 组; 4: 联合组.

2.2 三种方法处理后 SW480 细胞的凋亡率 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 5-FU、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抗 Fas 单抗、5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 5-FU+0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$

抗 Fas 单抗均可诱导细胞凋亡. 在 48 h 时, 5-FU 组、抗 Fas 单抗组、联合组的凋亡率, 与空白对照组相比均有统计学差异($P < 0.05$); 在 72 h 时, 联合组的凋亡率、5-FU 组和抗 Fas 单抗组两两相比, 均有统计学差异($P < 0.05$), 联合作用组诱导效果最明显, 其次是 5-FU 组, 抗 Fas 单抗组诱导效果较差(图 2).

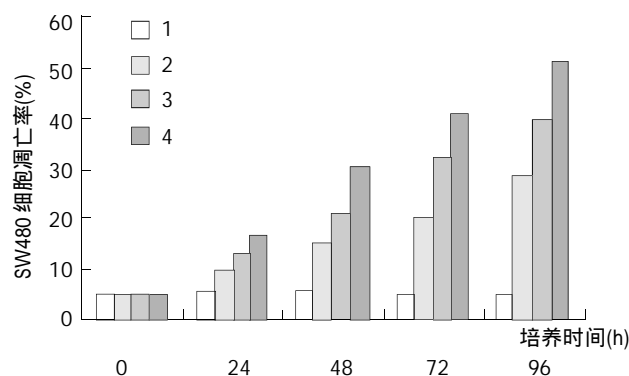


图2 三种方法处理后 SW480 细胞的凋亡率. 1: 对照组; 2: 抗 Fas 单抗组; 3: 5-FU 组; 4: 联合组.

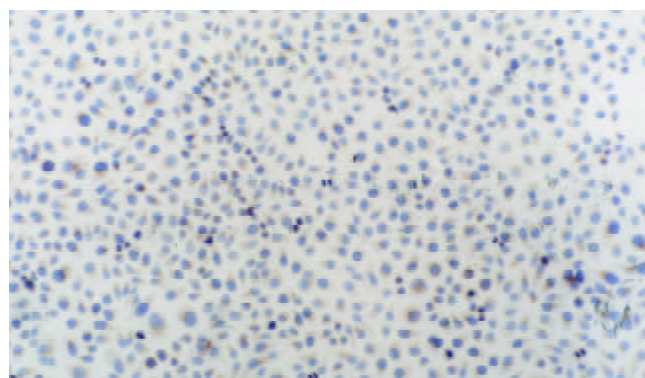


图3 5-FU 或抗 Fas 单抗处理前 SW480 细胞 Bcl-2 表达水平($\times 100$).

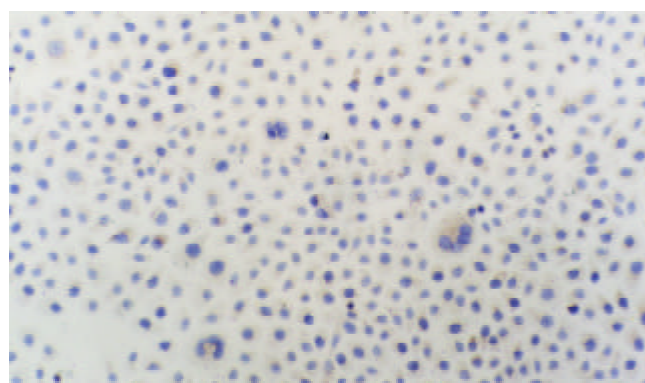


图4 经 5-FU 或抗 Fas 单抗处理后 SW480 细胞 Bcl-2 表达降低($\times 100$).

2.3 药物处理后细胞中 Bcl-2 的变化 与细胞共培养 72 h 后, 抗 Fas 单抗组、5-FU 组和抗 Fas 单抗+5-FU 联合组中, SW480 细胞 Bcl-2 阳性细胞率与空白对照组相比均有统计学差异($P < 0.05$); 抗 Fas 单抗组、5-FU 组和联合组两两相比, 均有统计学差异($P < 0.05$), 抑制 SW480 细胞 Bcl-2 表达的强度由高到低依次是联合组、5-FU 组、Fas 单抗组. 以上结果表明, 抗 Fas 单抗、5-FU 均

可抑制 SW480 细胞 Bcl-2 的表达, 5-FU 与抗 Fas 单抗对 SW480 细胞 Bcl-2 的表达有协同抑制作用. 10 $\mu\text{g/mL}$ 5-FU 比 1 $\mu\text{g/mL}$ 抗 Fas 单抗对 SW480 细胞 Bcl-2 表达的抑制作用强(表 1)(图 3, 4).

表 1 药物处理后 SW480 细胞中 Bcl-2 的变化

分组	Bcl-2 阳性细胞率(% mean \pm SD)
空白对照组	81.2 \pm 2.74
抗 Fas 单抗组	65.3 \pm 2.68
5-FU 组	59.5 \pm 3.08
联合组	43.9 \pm 1.97

3 讨论

Fas 系统包括 Fas 及其配体 FasL. Fas 系统在结肠癌的发生、发展过程中起着重要的作用, 结肠癌细胞可减少其细胞表面 Fas 表达, 逃逸机体免疫系统的监视, 避免免疫系统的杀伤; 结肠癌细胞还可增加其细胞表面 FasL 表达, 反击机体免疫系统, 诱导淋巴细胞凋亡^[1]. 针对结肠癌 Fas 系统的药物治疗和免疫治疗可能在一定程度上能够治疗结肠癌.

本实验证实, 10 $\mu\text{g/mL}$ 5-FU、1 $\mu\text{g/mL}$ 抗 Fas 单抗、5 $\mu\text{g/mL}$ 5-FU+0.5 $\mu\text{g/mL}$ 抗 Fas 单抗均可诱导 SW480 细胞凋亡. 1 $\mu\text{g/mL}$ 抗 Fas 单抗与其他两组相比作用较弱, 这是因为抗 Fas 单抗通过与 SW480 细胞上的 Fas 相结合, 从而诱导细胞发生凋亡. 但结肠癌细胞 SW480 一方面 Fas 表达较少^[2], 另一方面 SW480 细胞中存在着 Fas 信号传导障碍^[3], 因此单独应用抗 Fas 抗体诱导肿瘤细胞凋亡效果是有限的.

在临床上治疗结肠癌时, 大剂量 5-FU 可出现骨髓抑制、胃肠道反应等副作用. 本实验将小剂量 5-FU 和抗 Fas 单抗联合处理结肠癌细胞 SW480 发现, 尽管 5-FU 和抗 Fas 单抗的剂量均减半, 但比单独应用 5-FU 和抗 Fas 单抗诱导 SW480 细胞凋亡的作用增强, 药物处理后的肿瘤细胞对抗 Fas 单抗诱导凋亡的敏感性增加. 5-FU 和抗 Fas 单抗对诱导 SW480 凋亡有协同作用, 可以降低 5-FU 的用量, 减少副反应的发生.

Fas 途径调节细胞凋亡过程与 Bcl-2 的表达存在某种程度的耦联, Bcl-2 的表达可以部分地阻断 Fas 介导的凋亡^[4-5]. 本实验结果表明, 5-FU 和抗 Fas 单抗对 SW480 细胞 Bcl-2 蛋白的表达有协同抑制作用, 可以降低 Bcl-2 的表达率, 增强 Fas 信号传导. 5-FU 还可以诱导 SW480 细胞表达 Fas 增加^[1], 这也可以解释在诱导 SW480 细胞凋亡时, 5-FU 比抗 Fas 单抗作用明显.

4 参考文献

- 1 Bennett MW, O'Connell J, Houston A, Kelly J, O'Sullivan GC, Collins JK, Shanahan F. Fas ligand upregulation is an early event in colonic carcinogenesis. *J Clin Pathol* 2001;54:598-604
- 2 朱强, 邓长生. 5-氟尿嘧啶对结肠腺癌细胞 Fas、FasL 表达的影响. *中华消化杂志* 2002;22:188
- 3 Lee SH, Shin MS, Lee HS, Bae JH, Lee HK, Kim HS, Kim SY, Jang JJ, Joo M, Kang YK, Park WS, Park JY, Oh RR, Han SY, Lee JH, Kim SH, Lee JY, Yoo NJ. Expression of Fas and Fas-related molecules in human hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 2001;32:250-256
- 4 Luo X, Budihardjo I, Zou H, Slaughter C, Wang X. Bid, a Bcl-2 interacting protein, mediated cytochrome c release from mitochondria in response to activation of cell surface death receptors. *Cell* 1998;94:481-490
- 5 Vollmers HP, Dammrich J, Hensel F, Ribbert H, Meyer-Bahlburg A, Ufken-Gaul T, von Korff M, Muller-Hermelink HK. Differential expression of apoptosis receptors on diffuse and intestinal type stomach carcinoma. *Cancer* 1997;79:433-440

肛管直肠原发性恶性黑色素瘤临床病理特点

赵尔增, 张建中, 岳茂兴

赵尔增, 张建中, 中国人民解放军 306 医院病理科 北京市 100101
岳茂兴, 中国人民解放军 306 医院腹部外科中心 北京市 100101
项目负责人: 赵尔增, 100101, 北京市德外安翔北里 9 号, 中国人民解放军 306 医院病理科.
电话: 010-66356111
收稿日期: 2003-08-07 接受日期: 2003-10-07

摘要

目的: 探讨肛管直肠原发性恶性黑色素瘤的临床病理学特征及其鉴别诊断.

方法: 对 2 例发生在肛管直肠的恶性黑色素瘤进行光镜观

察, 应用 SP 法做免疫组化染色.

结果: 2 例均为女性, 年龄分别 50 岁和 54 岁, 病程分别 6 mo 和 12 mo, 肿瘤位于齿状线附近及其以下, 呈息肉样和蕈样. 光镜下, 瘤细胞大小不同、形态多样, 组织结构复杂, 未找见黑素颗粒. 免疫组化染色结果: HMB45、S-100 蛋白阳性, CK、EMA、Desmin 阴性.

结论: 肛管直肠原发性恶性黑色素瘤罕见, 病理学诊断困难. HMB45、S-100 蛋白表达在病理诊断中具有重要作用.



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

