

# 大肠上皮恶性转化不同阶段中 Fas, p53 表达及其与凋亡的关系

孙保存, 赵秀兰, 王展宏, 刘易欣, 王 欣, 古 强

孙保存, 王展宏, 天津医科大学肿瘤研究所 天津市 300060  
赵秀兰, 刘易欣, 王欣, 古强, 天津医科大学病理教研室 天津市 300070  
孙保存, 男, 1950-11-06 生, 天津市人, 汉族, 1977 年天津医学院本科毕业, 1986 年天津医学院硕士研究生毕业, 教授、博导, 主要从事大肠癌及消化系统疾病的研究。  
天津市科委重大攻关项目, No. 003119711  
项目负责人: 孙保存, 300060, 天津市河西区体院北环湖西路, 天津医科大学肿瘤研究所. baocunsun@eyou.com  
电话: 022-23542581  
收稿日期: 2004-03-18 接受日期: 2004-05-24

## Expression of Fas and p53 in different stages of large intestinal malignant transformation and their association with apoptosis

Bao-Cun Sun, Xiu-Lan Zhao, Zhan-Hong Wang, Yi-Xin Liu, Xin Wang, Qiang Gu

Bao-Cun Sun, Zhan-Hong Wang, Tianjin Medical University Institute of Oncology, Tianjin 300060, China  
Xiu-Lan Zhao, Yi-Xin Liu, Xin Wang, Qiang Gu, Department of Pathology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China  
Supported by the Major Brainstorm Project of Tianjin Scientific and Technological Committee, No. 003119711  
Correspondence to: Dr. Bao-Cun Sun, Tianjin Medical University Institute of Oncology, Huanhuxi Road, Tiyanbei, Hexi District, Tianjin, 300060, China. baocunsun@eyou.com  
Received: 2004-03-18 Accepted: 2004-05-24

## Abstract

**AIM:** To explore the expression of Fas and p53 in the large intestinal adenocarcinoma, malignantly transformed adenoma, tubulo-villous adenoma, and tubular adenoma, and to assess their influence on the pathogenesis of large intestinal carcinoma.

**METHODS:** Using in-situ hybridization, immunohistochemistry and TUNEL techniques, we examined a number of paraffin-embedded tissues including 37 cases of large intestinal adenocarcinomas, 26 cases of malignantly transformed adenomas, 30 cases of tubulo-villous adenomas, and 24 cases of tubular adenomas for Fas mRNA, p53 protein and DNA fragment. 6 cases of non-tumor mucosa were used as control group.

**RESULTS:** Fas mRNA positive cell density was:  $39.60 \pm 6.51$  in non-tumor mucosa,  $50.93 \pm 21.64$  in tubular adenoma,  $45.91 \pm 24.15$  in tubulo-villous adenoma,  $25.47 \pm 14.76$  in non-malignantly transformed area of adenoma,  $11.92 \pm 9.47$  in malignantly transformed area of adenoma, and  $5.88 \pm 5.10$  in adenocarcinoma, which was significantly lower in the malignant lesions than in adenomas ( $P < 0.001$ ). p53 protein positive cell density was:  $8.40 \pm 2.67$  in non-tumor

mucosa, tubular adenoma  $13.19 \pm 8.95$ , tubulo-villous adenoma  $13.50 \pm 7.29$ , non-malignantly transformed area of adenoma  $12.24 \pm 7.16$ , malignantly transformed area of adenoma  $73.31 \pm 28.57$ , adenocarcinoma  $80.99 \pm 44.54$ , among which it was the lowest in the non-tumor mucosa, slightly increased in adenoma, and significantly increased in malignant lesions ( $P < 0.001$ ). Apoptotic cell density was: non-tumor mucosa  $15.02 \pm 11.14$ , tubular adenoma  $46.31 \pm 18.86$ , tubulo-villous adenoma  $29.43 \pm 16.66$ , non-malignantly transformed area of adenoma  $68.42 \pm 19.61$ , malignantly transformed area of adenoma  $22.01 \pm 12.07$ , adenocarcinoma  $18.64 \pm 12.88$ , which was higher in adenomas, but lower in malignant lesions ( $P < 0.001$ ). The positively expressed cell density of p53 protein was reversely related with that of the apoptotic epithelial cells ( $r = -0.389$ ,  $P < 0.001$ ). The positively expressed cell density of Fas mRNA was related with that of the apoptotic epithelial cells ( $r = 0.190$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The apoptotic cell death is inhibited via downregulation of Fas expression and upregulation of p53 expression in large intestinal adenocarcinoma, and a so-called "Fas resistance" mechanism is induced.

Sun BC, Zhao XL, Wang ZH, Liu YX, Wang X, Gu Q. Expression of Fas and p53 in different stages of large intestinal malignant transformation and their association with apoptosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004; 12(9):2070-2073

## 摘要

**目的:** 研究大肠腺癌、腺瘤恶变、管状绒毛状腺瘤、管状腺瘤中 Fas 及 p53 的表达, 探讨 Fas 在大肠癌发生发展中的作用。

**方法:** 收集石蜡包埋的大肠腺癌组织 37 例, 腺瘤恶变组织 26 例, 管状绒毛状腺瘤 30 例, 管状腺瘤 24 例, 以 6 例非肿瘤大肠黏膜作为对照。通过原位杂交, 免疫组化及 TUNEL 等技术, 原位观察不同病变组织大肠上皮中的 Fas mRNA 和 p53 蛋白表达及细胞凋亡的状况及相互关系。

**结果:** Fas mRNA 阳性细胞密度: 非肿瘤黏膜  $39.60 \pm 6.51$ , 管状腺瘤  $50.93 \pm 21.64$ , 管状绒毛状腺瘤  $45.91 \pm 24.15$ , 腺瘤非恶变区  $25.47 \pm 14.76$ , 腺瘤恶变区  $11.92 \pm 9.47$ , 腺癌  $5.88 \pm 5.10$ ; Fas mRNA 在腺瘤中有较高表达, 而在恶性病变中表达明显下降 ( $P < 0.001$ )。大肠非肿瘤黏膜、管状腺瘤、管状绒毛状腺瘤、腺瘤非恶变区、腺瘤恶变区和腺癌中 p53 蛋白阳性细胞密度分别为  $8.40 \pm 2.67$ ,  $13.19 \pm 8.95$ ,  $13.50 \pm 7.29$ ,  $12.24 \pm 7.16$ ,  $73.31 \pm 28.57$  和  $80.99 \pm 44.54$ ; p53 蛋白在非肿瘤黏膜中表达最低, 腺

瘤中略增加,在恶性病变中明显增加( $P<0.001$ ). 上皮凋亡细胞密度: 非肿瘤黏膜  $15.02 \pm 11.14$ , 管状腺瘤  $46.31 \pm 18.86$ , 管状绒毛状腺瘤  $29.43 \pm 16.66$ , 腺瘤非恶变区  $68.42 \pm 19.61$ , 腺瘤恶变区  $22.01 \pm 12.07$ , 腺癌  $18.64 \pm 12.88$ ; 上皮凋亡细胞密度在腺瘤中明显升高,在恶性病变中较低( $P<0.001$ ). p53蛋白阳性表达细胞密度与上皮凋亡细胞密度呈负相关( $r=-0.389$ ,  $P<0.001$ ), Fas mRNA 阳性表达细胞密度与上皮凋亡细胞密度呈正相关( $r=0.190$ ,  $P<0.05$ ).

**结论:** 本文证实大肠腺癌可通过下调Fas表达,上调p53表达,抑制细胞凋亡,形成“Fas抵抗”.

孙保存, 赵秀兰, 王展宏, 刘易欣, 王欣, 古强. 大肠上皮恶性转化不同阶段中Fas, p53表达及其与凋亡的关系. 世界华人消化杂志 2004;12(9):2070-2073 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2070.asp>

## 0 引言

肿瘤细胞可能通过表达Fas配体(FasL)攻击T细胞,产生免疫逃逸,国内外对该方面进行了许多研究<sup>[1-19]</sup>. 本研究采用原位杂交、免疫组化及TUNEL等技术,观察Fas mRNA, p53蛋白及细胞凋亡在大肠肿瘤及癌前病变中的表达,探索大肠癌发生发展中“Fas抵抗”机制的可能作用.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 天津医科大学总医院 1988-01/1995-02 手术切除,石蜡包埋的大肠腺癌组织 37 例,腺瘤恶变组织 26 例,管状绒毛状腺瘤 30 例,管状腺瘤 24 例,并以同期非肿瘤大肠黏膜组织蜡块 6 例作为正常对照组. 4  $\mu\text{m}$  厚连续切片备用,载玻片涂布 APES 胶以防脱片. Fas 原位杂交检测试剂盒购自武汉博士德公司. 鼠抗 p53 蛋白 (1:500 稀释,克隆号 DO-1) 购自 Santa Cruz Biotechnology 公司,二抗、三抗为 Vector 公司 ABC 试剂盒. 凋亡试剂盒购自德国宝灵曼公司.

**1.2 方法** 常规脱蜡至水, 30 mL/L  $\text{H}_2\text{O}_2$  室温处理 10 min, 蒸馏水洗; 滴加 30 mL/L 柠檬酸新鲜配制的胃蛋白酶, 37  $^{\circ}\text{C}$  消化 15 min, 0.5 mol/L PBS 洗 5 min 3 次, 蒸馏水洗 1 次; 每张切片约加原位杂交液 20  $\mu\text{L}$ , 将原位杂交专用盖玻片盖在切片上, 37  $^{\circ}\text{C}$  杂交过夜后洗涤, 35  $^{\circ}\text{C}$  左右, 2  $\times$  ssc 洗 5 min  $\times$  5 次; 滴加封闭液, 37  $^{\circ}\text{C}$ , 30 min, 甩去多余液体, 滴加兔抗地高辛, 37  $^{\circ}\text{C}$ , 60 min, 0.5 mol/L PBS 洗 2 min  $\times$  3 次; 滴加生物素化羊抗兔 IgG, 37  $^{\circ}\text{C}$ , 20 min, 0.5 mol/L PBS 洗 2 min  $\times$  3 次, 滴加 SABC, 37  $^{\circ}\text{C}$ , 20 min, 0.5 mol/L PBS 洗 5 min  $\times$  4 次; DAB 显色, 15 min, 水洗; Mayer 苏木素复染细胞核, 水洗, 脱水, 透明, 封固. 免疫组化 ABC 法常规检测大肠上皮恶性转化不同阶段组织中 p53 蛋白的表达. 以 TUNEL 法检测大肠上皮恶性转化不同阶段细胞凋亡状况, 切片以 160 目镜测微网在 400 倍放大

下(面积为 0.1 024  $\text{mm}^2$ )为单位面积,计数网格中的阳性细胞数,每组每例计数 10 个网格,取其均值作为该例病变的阳性细胞密度.

**统计学处理** 各组阳性细胞密度间比较及指标相关性以 SPSS 软件行方差分析,组间两两比较及相关系数进行处理.

## 2 结果

**2.1 Fas mRNA 阳性细胞密度(表1)** 腺癌分别与非肿瘤黏膜,管状腺瘤,管状绒毛状腺瘤,腺瘤非恶变区( $P$ 均 $<0.001$ )及腺瘤恶变区( $P=0.003$ ),腺瘤恶变区分别与非肿瘤黏膜,管状腺瘤,管状绒毛状腺瘤及腺瘤非恶变区( $P$ 均 $<0.001$ ),腺瘤非恶变区分别与非肿瘤黏膜( $P=0.04$ ),管状腺瘤,及管状绒毛状腺瘤( $P$ 均 $<0.001$ )Fas mRNA 阳性表达细胞密度之间差别有统计学意义. 余对比组间比较差别均无统计学意义. 正常非肿瘤黏膜 Fas mRNA 表达量中等,良性腺瘤有轻微上升趋势,在腺瘤非恶变区则有下降趋势,在恶性病变中明显下降,与腺瘤非恶变区有显著差异,以腺癌中最低,其与腺瘤恶变区差异亦有统计学意义(图 1A, B).

**2.2 p53 蛋白阳性表达细胞密度与 Fas mRNA 表达的关系** 大肠腺癌分别与非肿瘤黏膜,管状腺瘤,管状绒毛状腺瘤,及腺瘤非恶变区( $P$ 均 $<0.001$ ),腺瘤恶变区分别与非肿瘤黏膜,管状腺瘤,管状绒毛状腺瘤,及腺瘤非恶变区( $P$ 均 $<0.001$ )p53蛋白阳性表达细胞密度之间差别有统计学意义(表1). 余对比组间比较差别均无统计学意义. p53 蛋白阳性细胞密度以非肿瘤黏膜中最低,良性腺瘤中稍有增加,在恶性病变中明显增高,以腺癌中阳性表达细胞密度最高(图 1C),但与腺瘤恶变区差异无统计学意义( $P=0.784$ ). 大肠不同病变中, p53 蛋白阳性细胞有逐渐升高趋势,而 Fas mRNA 阳性表达细胞密度呈略升高后明显下降. p53 呈高水平表达,而 Fas mRNA 呈低表达,二者间呈负相关( $r=-0.573$ ,  $P<0.001$ ).

**2.3 大肠不同病变中上皮凋亡细胞与 p53 蛋白阳性细胞及 Fas mRNA 阳性细胞密度的关系** 大肠腺癌分别与管状腺瘤( $P<0.001$ ),管状绒毛状腺瘤( $P=0.002$ ),及腺瘤非恶变区( $P<0.001$ ),腺瘤非恶变区分别与非肿瘤黏膜,管状腺瘤及管状绒毛状腺瘤( $P$ 均 $<0.001$ ),腺瘤恶变区分别与管状腺瘤,及腺瘤非恶变区( $P$ 均 $<0.001$ ),管状绒毛状腺瘤分别与管状腺瘤( $P<0.003$ )及非肿瘤黏膜( $P=0.02$ ),管状腺瘤与非肿瘤黏膜( $P<0.001$ )上皮凋亡细胞密度之间差别有统计学意义(表1). 余对比组之间比较差别均无统计学意义. 良性腺瘤中上皮凋亡细胞密度较高,腺瘤非恶变区达高峰,增加显著,以非肿瘤黏膜最低,在腺瘤-腺瘤恶变-腺癌过程中有逐渐下降趋势. 非肿瘤黏膜中 p53 蛋白阳性表达细胞密度与上皮细胞密度均呈最低水平,良性腺瘤中 p53 蛋白阳性表达细胞密度稍增加,但仍呈较低水平,而上皮凋亡细胞密度则显著增加,恶性病变中 p53 蛋白阳性表达细胞密度

表1 大肠上皮恶性转化不同阶段 Fas mRNA, p53 蛋白阳性表达和凋亡细胞密度(mean±SD/0.1 024 mm<sup>2</sup>)

分组	Fas mRNA 阳性		p53 蛋白阳性		凋亡细胞	
	<i>n</i>	密度	<i>n</i>	密度	<i>n</i>	密度
非肿瘤黏膜	5	39.60 ± 6.51 <sup>bd</sup>	6	8.40 ± 2.67 <sup>h</sup>	6	15.02 ± 11.14
管状腺瘤	22	50.93 ± 21.64 <sup>bd</sup>	23	13.19 ± 8.95 <sup>h</sup>	24	46.31 ± 18.86 <sup>i</sup>
管状绒毛状腺瘤	29	45.91 ± 24.15 <sup>bd</sup>	30	13.50 ± 7.29 <sup>h</sup>	30	29.43 ± 16.66 <sup>i</sup>
腺瘤非恶变区	24	25.47 ± 14.76 <sup>bd</sup>	23	12.24 ± 7.16 <sup>h</sup>	23	68.42 ± 19.61 <sup>i</sup>
腺瘤恶变区	24	11.92 ± 9.47 <sup>b</sup>	23	73.31 ± 28.57	23	22.01 ± 12.07
腺癌	35	5.88 ± 5.10	37	80.99 ± 44.54	37	18.64 ± 12.88

<sup>b</sup>*P*<0.01 vs 腺癌, <sup>d</sup>*P*<0.001 vs 腺瘤恶变区, <sup>f</sup>*P*<0.001 vs 腺癌, <sup>h</sup>*P*<0.001 vs 腺瘤恶变区, <sup>i</sup>*P*<0.01 vs 腺癌, <sup>1</sup>*P*<0.001 vs 腺瘤恶变区.

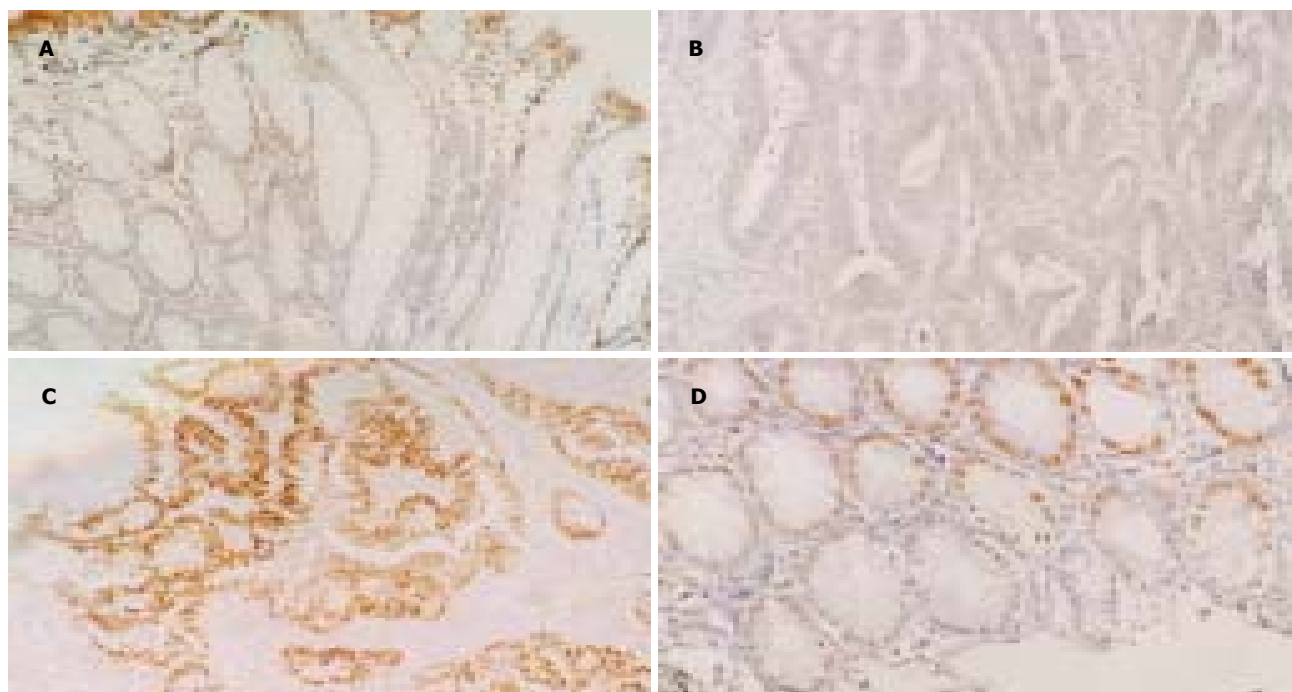


图1 大肠上皮不同病变中 Fas mRNA, p53 蛋白表达阳性细胞及凋亡细胞分布特点. A:管状腺瘤中 Fas mRNA 表达细胞密度轻度上升 × 100; B:腺瘤中 Fas mRNA 表达细胞密度降低 × 100; C: 腺瘤中 p53 蛋白表达阳性细胞密度显著增高 × 100; D: 管状腺瘤中凋亡细胞密度增高 TUNEL × 200.

与上皮凋亡细胞密度对比明显, p53 蛋白呈高水平表达而上皮凋亡则呈低水平. 二者间呈负相关( $r=-0.389$ ,  $P<0.001$ ). Fas mRNA 在非肿瘤黏膜中呈中等水平表达, 上皮凋亡细胞密度则最低. Fas mRNA 阳性细胞密度在良性腺瘤中略有增加, 而上皮凋亡细胞密度显著增高(图1D), 在腺瘤非恶变区 Fas mRNA 阳性表达细胞密度与上皮凋亡细胞密度似不成比例, 但在恶性病变中, 随着 Fas mRNA 阳性表达细胞密度显著下降, 上皮凋亡细胞密度亦有明显下降趋势, 二者呈正相关( $r=0.190$ ,  $P<0.05$ ).

### 3 讨论

肿瘤细胞抵抗 Fas 介导的凋亡是 Fas 反击的重要前提条件<sup>[20-21]</sup>. 否则, 同一癌细胞表达 Fas 及 FasL 会发生自分泌性“自杀”, 相邻癌细胞分别表达 FasL 和 Fas 则会发生旁分泌性“互相残杀”. Fas 介导凋亡的抑制可能涉及细胞内信号转导的多个层面的异常<sup>[22-23]</sup>. 多种癌基因和抑癌基因的突变可影响 Fas 的表达及其死亡信号的转导

功能, 亦可造成 Fas 抵抗. 有证据表明 *c-myc* 突变性上调能促成 Fas 抵抗, 从而保护肿瘤避免凋亡, 因此有利于增生.

我们探讨了大肠不同病变中 Fas 表达. 在大肠不同病变中, Fas mRNA 表达有轻度上升后明显下调的趋势, 以恶性病变中显著减低, 提示 Fas 抵抗确实存在于大肠恶性病变中, 而且主要是通过 Fas 下调及缺失来实现的, 但鉴于 Fas 可存在显性负性突变, 因此可以认为阳性表达者仍有一部分为无功能性 Fas, 不足以传递死亡信号. 我们还观察了 p53 蛋白在大肠上皮恶性转化进程中的表达状况<sup>[24-26]</sup>. 鉴于免疫组化法检测到的 p53 均为突变型 p53, 结合野生型 p53 能转录上调 Fas 表达, 诱导凋亡的概念<sup>[27]</sup>, 我们初步探讨了 p53 蛋白在 Fas 抵抗中的意义. p53 突变能损害 Fas 死亡信号的传递, 从而妨碍凋亡, 造成 Fas 抵抗. 本组恶性病变中 p53 蛋白表达显著增加, 与其相对的是 Fas mRNA 显著下调及上皮凋亡明显减少, 基本符合上述观点. 腺瘤中 Fas 轻微上调,

可能与 p53 蛋白活性有关, 但必然还会与其他基因的表达有关<sup>[28-30]</sup>. 大肠癌发生中Fas抵抗的形成可能与以上提及的多种机制有关.

#### 4 参考文献

- Choi C, Benveniste EN. Fas ligand/Fas system in the brain: regulator of immune and apoptotic responses. *Brain Res Brain Res Rev* 2004;44:65-81
- Abrahams VM, Straszewski SL, Kamsteeg M, Hanczaruk B, Schwartz PE, Rutherford TJ, Mor G. Epithelial ovarian cancer cells secrete functional Fas ligand. *Cancer Res* 2003;63:5573-5581
- Strater J, Moller P. CD95(Fas/APO-1)/CD95L in the gastrointestinal tract: fictions and facts. *Virchows Arch* 2003;442:218-225
- Pernick NL, Sarkar FH, Tabaczka P, Kotcher G, Frank J, Adsay NV. Fas and Fas ligand expression in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2002;25:e36-41
- Lee TB, Min YD, Lim SC, Kim KJ, Jeon HJ, Choi SM, Choi CH. Fas(Apo-1/CD95) and Fas ligand interaction between gastric cancer cells and immune cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:32-38
- Zietz C, Rumpler U, Sturzl M, Lohrs U. Inverse relation of Fas-ligand and tumor-infiltrating lymphocytes in angiosarcoma: indications of apoptotic tumor counterattack. *Am J Pathol* 2001;159:963-970
- Ito Y, Noguchi S, Takeda T, Matsuura N. Fas ligand expression in BRCA1-associated hereditary breast carcinoma clearly differs from that in sporadic breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2001;66:95-100
- Radfar S, Martin H, Tilkin-Mariame AF. Tumor escape mechanism involving Fas and Fas-L molecules in human colorectal tumors. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:1191-1196
- O'Connell J, Bennett MW, Nally K, Houston A, O'Sullivan GC, Shanahan F. Altered mechanisms of apoptosis in colon cancer: Fas resistance and counterattack in the tumor-immune conflict. *Ann N Y Acad Sci* 2000;910:178-192
- 余玉红, 夏冰. Fas/FasL 表达与大肠癌的免疫逃逸. *世界华人消化杂志* 2002;10:816-819
- 邓清, 袁宏银, 熊斌, 张明生. 细胞凋亡、增生和 Fas/FasL 系统在大肠癌中的作用. *武汉大学学报(医学版)* 2003;24:149-151
- 朱强, 邓长生. Fas/FasL 在大肠癌发生和免疫逃逸、反击中的作用. *胃肠病学* 2002;7(增刊):A55
- 朱强, 邓长生. Fas/Fas 配体在大肠癌发生和免疫逃逸及反击中的作用. *中华内科杂志* 2002;41:378-380
- 丁尔迅, 王强, 付志仁, 陈学云. 大肠癌细胞表达的 Fas 配体具有功能性. *第二军医大学学报* 2001;22:803-805
- 陈星海, 王江滨, 张俊格, 刘蓉昕. 凋亡相关因子 FasL 在大肠癌组织中的表达规律研究. *世界华人消化杂志* 2000;8:1184-1186
- 宋尔卫, 陈积圣, 王金陵, 张磊. 大肠癌浸润淋巴细胞 Fas 配基表达与癌细胞凋亡的关系. *中华外科杂志* 2000;38:517-519
- Webb SD, Sherratt JA, Fish RG. Cells behaving badly: a theoretical model for the Fas/FasL system in tumour immunology. *Math Biosci* 2002;179:113-129
- Andreola G, Rivoltini L, Castelli C, Huber V, Perego P, Deho P, Squarcina P, Accornero P, Lozupone F, Lugini L, Stringaro A, Molinari A, Arancia G, Gentile M, Parmiani G, Fais S. Induction of lymphocyte apoptosis by tumor cell secretion of FasL-bearing microvesicles. *J Exp Med* 2002;195:1303-1316
- Li JH, Rosen D, Sondel P, Berke G. Immune privilege and FasL: two ways to inactivate effector cytotoxic T lymphocytes by FasL-expressing cells. *Immunology* 2002;105:267-277
- Koyama S, Koike N, Adachi S. Fas receptor counterattack against tumor-infiltrating lymphocytes in vivo as a mechanism of immune escape in gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:20-26
- Michael-Robinson JM, Pandeya N, Cummings MC, Walsh MD, Young JP, Leggett BA, Purdie DM, Jass JR, Radford-Smith GL. Fas ligand and tumour counter-attack in colorectal cancer stratified according to microsatellite instability status. *J Pathol* 2003;201:46-54
- Houston A, Waldron-Lynch FD, Bennett MW, Roche D, O'Sullivan GC, Shanahan F, O'Connell J. Fas ligand expressed in colon cancer is not associated with increased apoptosis of tumor cells in vivo. *Int J Cancer* 2003;107:209-214
- Song E, Chen J, Ouyang N, Su F, Wang M, Heemann U. Soluble Fas ligand released by colon adenocarcinoma cells induces host lymphocyte apoptosis: an active mode of immune evasion in colon cancer. *Br J Cancer* 2001;85:1047-1054
- Oka S, Tanaka S, Hiyaama T, Kitadai Y, Yoshihara M, Shimamoto F, Haruma K, Chayama K. Human telomerase reverse transcriptase, p53 and Ki-67 expression and apoptosis in colorectal serrated adenoma. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1194-1200
- 徐曼, 易永芬, 李圆圆. 大肠腺瘤 MUC5AC、bcl-2 和 p53 蛋白的表达及其意义. *临床肿瘤学杂志* 2002;7:247
- 孙勤暖, 李时荣, 吴昱. P53 在大肠腺瘤、腺癌及癌旁组织中的表达和意义. *内蒙古医学院学报* 2001;23:248-249
- 洪道显. 细胞凋亡与大肠癌. *现代诊断与治疗* 2002;13:24-26
- 高建军, 龚晃, 孙纲, 张雪梅, 林江. 大肠癌组织 Fas 抗原和 p53 蛋白的表达及临床意义. *临床军医杂志* 2003;31:4-8
- 王慧萍, 姚洪田, 丁伟, 严丽萍, 余心如. 结直肠腺瘤及癌变组织中增生基因和细胞凋亡调控基因的表达. *中华病理学杂志* 2000;29:405-408
- 李恕军, 韩英, 姜泊, 肖冰. Fas 转导大肠癌细胞诱导其凋亡的实验研究. *中国医药导刊* 2003;5:90-91

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

• 消息 •

### World Journal of Gastroenterology 电子版

《World Journal of Gastroenterology, WJG》网(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.asp>)于 2003-04-15 开通, 截止 2003-10-26 点击率已达 452392 人次. WJG 电子版由以下 7 个栏目组成. (1) 期刊介绍: 编委成员, 编委成员简介, 编辑, 检索系统收录, 影响因子. (2) 出版: 出版, 版权, 征订. (3) 投稿: 投稿细则、文献综述、研究论文、研究快报、病例报告等的书写格式. (4) 新闻: IM 收录期刊、JCR 报道的影响因子. (5) 投稿查询: 提交用户名和密码, 可查询到稿件的全部流程, 共计 28 项. (6) 电子期刊: 现刊和过刊(1995-2003), 全刊索引. WJG 电子期刊功能包括 HTM、PDF、摘要、相关性文献、被引频次、点击次数、下载次数、评论等. (7) 参考文献链接: WJG 对刊出论文的全部参考文献与原文的首页进行校对, 保证了每条参考文献的作者、题名、年、卷号、页码、PMID 等内容正确性, 并与 PubMed 和 <http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.asp> 中的摘要及全文进行链接, 提高了参考文献的引用准确性, 也方便了读者查阅参考文献的全文及摘要.