

大肠癌中胃泌素、生长抑素 mRNA 的表达与细胞凋亡及 Bcl-2、Bax 的关系

茆家定, 吴佩, 夏祥厚, 胡济群

茆家定, 吴佩, 夏祥厚, 胡济群, 皖南医学院弋矶山医院普外科 安徽省芜湖市 241001

茆家定, 男, 1971-02-05生, 安徽省芜湖市人, 汉族, 2003年皖南医学院硕士研究生毕业, 讲师、主治医师, 主要从事胃肠激素与消化道肿瘤的研究。

安徽省自然科学基金资助项目, No. 03043704

安徽省教育厅自然科学基金资助项目, No. 2002Kj307

通讯作者: 吴佩, 241001, 安徽省芜湖市赭山西路93号, 皖南医学院弋矶山医院普外科. wp5708@sina.com

电话: 0553-5739343

收稿日期: 2005-09-10 接受日期: 2005-09-30

Relationship between expression of gastrin, somatostatin mRNA and cell apoptosis and Bcl-2, Bax in large intestinal carcinoma

Jia-Ding Mao, Pei Wu, Xiang-Hou Xia, Ji-Qun Hu

Jia-Ding Mao, Pei Wu, Xiang-Hou Xia, Ji-Qun Hu, Department of General Surgery, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui Province, China

Supported by Natural Science Foundation of Anhui Province, No. 03043704, and Natural Science Foundation of Education Office of Anhui Province, No. 2002Kj307

Correspondence to: Professor Pei Wu, Department of General Surgery, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui Province, China. wp5708@sina.com

Received: 2005-09-10 Accepted: 2005-09-30

Abstract

AIM: To explore the correlations between the expression of somatostatin (SS), gastrin (GAS) mRNA and cell apoptosis index (AI) and Bcl-2, Bax in large intestinal cancer.

METHODS: The expression of GAS and SS genes were detected in 62 colorectal cancer patients by nested reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), and the apoptosis of the cells was detected by TUNEL method. The protein expression of Bcl-2, Bax, GAS, and SS were detected using immunohistochemical staining (S-P method).

RESULTS: The expression of GAS and SS mRNA and protein were basically consistent. The AI in SS high and moderate expression patients with large intestinal cancer was remarkably higher than that in SS low expression ones ($q = 5.06, 3.95$, both $P < 0.01$), while it was just opposite in GAS positive patients ($q = 6.66, 6.33$, $P < 0.01$). The positive rates of Bax and Bcl-2 expression had significant difference between SS (or GAS)

high, moderate and low expression patients with large intestinal cancer (Bax: $\chi^2 = 9.24, 6.91, P < 0.05$; Bcl-2: $\chi^2 = 7.17, 13.83, P < 0.05$). The positive rate of Bax expression in SS high (80%, 8/10) and moderate (76.5%, 13/17) expression patients was notably higher than that in the low expression ones (40.0%, 14/35) ($\chi^2 = 5.24, 6.09, P < 0.05$), but the rate of Bcl-2 expression was just opposite ($\chi^2 = 4.71, 4.70, P < 0.05$). The positive rate of Bcl-2 expression in GAS high (90.9%, 10/11) and moderate (86.7%, 13/15) expression patients was markedly higher than that in the low expression ones (44.4%, 16/36) ($\chi^2 = 5.60, 7.69, P < 0.05$), but the positive rate of Bax expression in GAS high expression patients (27.3%, 3/8) was obviously lower than that in the low expression ones (69.4%, 25/36) ($\chi^2 = 4.59, P < 0.05$). Bax expression was not significantly different between moderate and low GAS positive patients. The value of GAS/SS was positively correlated with Bcl-2 expression ($r = 0.34, P < 0.01$), but negatively with the AI value and Bax expression ($r = -0.546, P < 0.01; r = -0.299, P < 0.05$).

CONCLUSION: GAS and SS play important roles in the regulation and control of cell apoptosis in large intestinal carcinoma, and the mechanism may be related to the aberrant expression of Bcl-2 and Bax.

Key Words: Large intestinal cancer; Gastrin; Somatostatin; Bcl-2; Bax

Mao JD, Wu P, Xia XH, Hu JQ. Relationship between expression of gastrin, somatostatin mRNA and cell apoptosis and Bcl-2, Bax in large intestinal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(23):2757-2761

摘要

目的: 探讨大肠癌组织中胃泌素(GAS)、生长抑素(SS) mRNA及蛋白的表达与大肠癌细胞凋亡指数(AI)和 Bcl-2、Bax的相关性。

方法: 采用巢式RT-PCR方法检测62例大肠癌组织中 GAS、SS的基因表达, 用TUNEL法检测细胞凋亡情况, 大肠癌组织中GAS、SS、Bcl-2、Bax的蛋白表达采用

免疫组织化学S-P法。

结果：大肠癌组织中GAS、SS mRNA的表达与其蛋白表达基本一致。在大肠癌组织SS高表达组、中表达组的AI明显高于SS低表达组($q = 5.06, q = 3.95$, 均 $P < 0.01$); 而在GAS各表达组中的AI变化与此相反($q = 6.66, q = 6.33$, 均 $P < 0.01$)。Bax、Bcl-2阳性表达率在SS和GAS低表达组、中表达组、高表达组三组间相比较存在着明显差别($\chi^2 = 9.24, \chi^2 = 6.91; \chi^2 = 7.17, \chi^2 = 13.83$, 均 $P < 0.05$), 其中Bax在SS高表达组(80%, 8/10)、中表达组(76.5%, 13/17)的阳性表达率明显高于低表达组(40.0%, 14/35)($\chi^2 = 5.24, \chi^2 = 6.09$, 均 $P < 0.05$); Bcl-2与其相反($\chi^2 = 4.71, \chi^2 = 4.70$, 均 $P < 0.05$)。Bcl-2在GAS高表达组(90.9%, 10/11)、中表达组(86.7%, 13/15)的阳性表达率明显高于低表达组(44.4%, 16/36)($\chi^2 = 5.60, \chi^2 = 7.69$, 均 $P < 0.05$); Bax在GAS高表达组(27.3%, 3/8)的阳性表达率明显低于低表达组(69.4%, 25/36)($\chi^2 = 4.59, P < 0.05$); 而Bax在GAS中表达组(46.7%, 7/15)的阳性表达率低于低表达组, 但其无明显差别。GAS/SS积分比值变化与Bcl-2呈正相关($r = 0.34, P < 0.01$), 与AI、Bax呈负相关($r = -0.546, P < 0.01; r = -0.299, P < 0.05$)。

结论：GAS、SS对大肠癌细胞凋亡的调控可能与Bcl-2、Bax的异常表达有关。

关键词：大肠癌; 胃泌素; 生长抑素; Bcl-2; Bax

茆家定, 吴佩, 夏祥厚, 胡济群. 大肠癌中胃泌素、生长抑素mRNA的表达与细胞凋亡及Bcl-2、Bax的关系. 世界华人消化杂志 2005;13(23):2757-2761
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2757.asp>

0 引言

胃泌素(gastrin, GAS)、生长抑素(somatostatin, SS)分别通过其受体对胃肠道黏膜起着十分重要的生理调节作用, GAS、SS蛋白表达的异常与肿瘤发生有关, 近来研

究发现SS可抑制大肠癌细胞的增殖, 促进细胞的凋亡, 而GAS的作用与其相反^[1-5], 但其对大肠癌细胞凋亡的调控是通过何种机制来实现仍处于探索阶段. 我们采用巢式RT-PCR、免疫组织化学S-P法和分子生物学细胞原位凋亡检测技术中的TUNEL法, 检测大肠癌组织中GAS、SS、Bcl-2、Bax及细胞凋亡的表达情况, 探讨GAS、SS与凋亡指数(apoptosis, AI)及大肠癌细胞凋亡调控基因**bcl-2**、**bax**的相关性. 进一步了解GAS、SS是否通过对**bcl-2**、**bax**基因的影响来实现对大肠癌细胞凋亡的调控。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2003/2005大肠癌手术切除的新鲜标本62例, 手术前均未行化疗, 其中直肠癌41例, 结肠癌21例, 女性22例, 男性40例, 年龄28-77岁, 平均年龄 50.9 ± 7.8 岁; 大体类型为溃疡型38例, 隆起型21例, 浸润型3例; 组织学类型: 乳头状腺癌18例, 管状腺癌24例, 黏液腺癌7例, 印戒细胞癌7例和未分化癌6例; Dukes分期: A、B期34例, C、D期28例。

兔抗人胃泌素、生长抑素多克隆抗体, 鼠抗人Bcl-2、Bax单克隆抗体, 免疫组化试剂盒均由北京中山生物技术有限公司提供. 细胞凋亡检测试剂盒由武汉博士德生物工程有限公司提供. 逆转录试剂盒、SK312 Trizol试剂、Taq DNA聚合酶, Marker, dNTP均由上海生工公司提供. GAS mRNA、SS mRNA扩增引物由上海生工公司合成(表1)。

1.2 方法

1.2.1 巢式RT-PCR方法检测GAS、SS mRNA表达
(1)总RNA提取和cDNA合成: 取大肠癌组织标本各100 mg, 剪刀剪碎, 移入匀浆器, 加入1 mL Trizol试剂, 匀浆. 总RNA提取和cDNA合成具体步骤参照文献[6]报道. (2)cDNA的PCR扩增: 第一轮PCR: 总反应体系为25 μ L, cDNA 2.5 μ L, Taq DNA聚合酶1 U, 加入引物1、引物2, 94 $^{\circ}$ C初始变性5 min后, 按表1所示条件在

表1 RT-PCR所用各引物的分子生物学特征

引物名称	引物序列	PCR条件	产物长度
GAS	1: 5' TATGTGCTGATCTTTGCACTGGCT3' (sense: 6 307-6 330)	94 $^{\circ}$ C, 30 s	282 bp
	2: 5' CTCATCCTCAGCACTGCGGCGGCC3' (antisense: 6 718-6 695)	60 $^{\circ}$ C, 45 s	
		72 $^{\circ}$ C, 45 s	
GAS	3: 5' GAGCTACCCTGGCTGGAGCAGCAG3' (sense: 6 415-6 438)	94 $^{\circ}$ C, 30 s	174 bp
	2: 5' CTCATCCTCAGCACTGCGGCGGCC3' (antisense: 6 718-6 695)	60 $^{\circ}$ C, 45 s	
		72 $^{\circ}$ C, 45 s	
SS	1: 5' ATGCTGTCCTGCCGCCTCCAG3' (sense: 106-126)	94 $^{\circ}$ C, 30 s	348 bp
	2: 5' ACAGGATGTGAAAGTCTTCCA3' (antisense: 1 330-1 310)	60 $^{\circ}$ C, 45 s	
		72 $^{\circ}$ C, 45 s	
SS	3: 5' GCTGCTGCCGCGGGGAAGCAG3' (sense: 223-243)	94 $^{\circ}$ C, 30 s	231 bp
	2: 5' ACAGGATGTGAAAGTCTTCCA3' (antisense: 1 330-1 310)	60 $^{\circ}$ C, 45 s	
		72 $^{\circ}$ C, 45 s	

Perkin-Elmer 480扩增仪上进行30个循环扩增, 最后延伸6 min. 以5×缓冲液2.5 μL cDNA作为空白对照, 其它反应条件和参数不变. 第二轮PCR: 除引物更换为引物2、引物3外, 其它反应条件和参数不变. 各基因每轮扩增产物片段长度(表1). (3)PCR产物分析: 取6 μL扩增产物在50 g/L的聚丙烯酰胺凝胶电泳. 取下聚丙烯酰胺凝胶, 100 mL/L乙醇, 50 g/L冰乙酸固定20 min. 蒸馏水冲洗, 2 g/L AgNO₃染色30 min. 25 g/L碳酸钠, 0.16 g/L甲醛溶液显色, 100 g/L冰乙酸停止显像. 观察结果并对图像进行分析.

1.2.2 免疫组化(S-P法) 按照试剂盒要求检测62例大肠癌组织中GAS、SS、Bcl-2、Bax的表达情况, 以正常胰腺组织作SS阳性对照, 以正常胃窦黏膜作GAS阳性对照, 正常扁桃体组织作Bcl-2阳性对照, 以何杰金淋巴瘤组织作Bax阳性对照, 用0.01 mol/L PBS替代一抗作阴性对照.

1.2.3 组织细胞原位凋亡检测采用TUNEL法 具体步骤按试剂盒说明书操作, 阴性对照标记液中无TDT, 阳性对照反应液以1 mg/L Dnase处理10 min.

1.2.4 结果判断标准 SS、GAS主要定位于细胞质, 部分定位于细胞膜上, 先根据切片中的细胞质染色深浅打分: 细胞质无染色为1分, 浅黄色为2分, 棕黄色为3分, 棕褐色为4分; 再按切片中阳性细胞数占整个肿瘤细胞的百分数比例评分(取10个高倍视野, 每个高倍视野计数100个肿瘤细胞中的阳性细胞数, 计算其平均数): <5%为1分, 5-10%为2分, 11-20%为3分, >21%为4分. GAS、SS反应半定量积分按其阳性细胞数量与染色深浅的二项积分的乘积数来表示, 按GAS、SS的反应强度的半定量积分的高低各分为三组: 1-3分为低表达组, 4-8分为中表达组, 9-16分为高表达组.

Bcl-2、Bax主要定位于细胞质, 参照Fromowitz方法对组织中棕黄色反应产物根据其染色强度, 阳性细胞数的百分比作半定量处理. 无着色计0分, 浅黄色计1分, 棕黄色计2分, 棕褐色计3分; 阳性细胞数占整个肿瘤细胞的百分数比例评分(取10个高倍视野, 每个高倍视野计数100个肿瘤细胞中的阳性细胞数, 计算其平均数): ≤25%计1分, 26-50%计2分, 51-75%计3分, >75%计4分. 以上两项相加, ≤2分为阴性(-), 3分为阳性(+), 4分为中度阳性(++), ≥5分为强阳性(+++). TUNEL阳性物质定位于细胞核, 偶见散在于细胞质. 凋亡指数为每例标本检查20个高倍视野, 计算其中TUNEL阳性细胞与总的腺体细胞之比.

统计学处理 大肠癌组织中SS、GAS不同表达强度之间Bcl-2、Bax的比较采用 χ^2 检验, 而AI的比较采用 q 检验和GAS、SS表达积分的比值变化与Bcl-2、Bax的相关性分析采用Spearman等级相关检验. 所有的数据均使用专业统计软件包SPSS10.0进行统计分析.

2 结果

2.1 大肠癌组织中GAS、SS mRNA的表达 GAS、SS mRNA逆转录巢式PCR扩增最终产物分别为174 bp、231 bp. 62例大肠癌组织中GAS、SS mRNA表达阳性率分别为54.8%(34/62)、51.6%(32/62), 与GAS、SS的蛋白表达基本一致.

2.2 大肠癌GAS、SS各组间AI的检测 在大肠癌组织GAS高表达组的细胞凋亡指数 $3.56 \pm 2.48\%$ 、GAS中表达组的细胞凋亡指数($4.24 \pm 2.71\%$)明显低于低表达组的细胞凋亡指数($8.06 \pm 2.88\%$), 有显著性差异($q_{高与低} = 6.66$, $q_{中与低} = 6.33$, 均 $P < 0.01$); 而AI在大肠癌组织SS不同表达强度之间的变化与其相反($q_{高与低} = 5.06$, $q_{中与低} = 3.95$, 均 $P < 0.01$). 结果表明, AI随着大肠癌组织SS表达强度的增强而升高, 随着GAS表达积分的增加而降低(表2).

表2 大肠癌SS、GAS不同表达强度之间AI的比较 (mean ± SD)

SS和GAS表达强度	<i>n</i>	AI	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
SS				
低表达组	35	5.18 ± 3.40	7.90	<0.01
中表达组	17	7.69 ± 2.84 ^a		
高表达组	10	9.08 ± 1.63 ^a		
GAS				
低表达组	36	8.06 ± 2.88	16.72	<0.01
中表达组	15	4.24 ± 2.71 ^b		
高表达组	11	3.56 ± 2.48 ^b		

与低表达组比较, 经 q 检验, ^a $P < 0.01$; ^b $P < 0.01$.

表3 大肠癌SS、GAS表达强度与Bax、Bcl-2表达率的关系

SS和GAS表达强度	<i>n</i>	Bcl-2		Bax	
		+(%)	-	+(%)	-
SS					
高表达	10	4 (40.0) ^a	6	8 (80.0) ^a	2
中表达	17	8 (47.1) ^a	9	13 (76.5) ^a	4
低表达	35	27 (77.1)	8	14 (40.0)	21
GAS					
高表达	11	10 (90.9) ^b	1	3 (27.3) ^c	8
中表达	15	13 (86.7) ^b	2	7 (46.7)	8
低表达	36	16 (44.4)	20	25 (69.4)	11

与低表达组比较, ^a $P < 0.05$; ^b $P < 0.05$; ^c $P < 0.05$.

2.3 大肠癌GAS、SS各组间Bcl-2、Bax表达的检测 Bcl-2、Bax阳性表达率在SS和GAS低表达组、中表达组、高表达组三组间相比较存在着明显差别($\chi^2_{Bax(SS)} = 9.24$, $\chi^2_{Bax(GAS)} = 6.91$; $\chi^2_{Bcl-2(SS)} = 7.17$, $\chi^2_{Bcl-2(GAS)} = 13.83$, 均 $P < 0.05$), 其中Bax在SS高表达组(80%, 8/10)、中表达组(76.5%, 13/17)的阳性表达率明显高于低表达组(40.0%, 14/35)($\chi^2_{高与低} = 5.24$, $\chi^2_{中与低} = 6.09$, 均 $P < 0.05$); Bcl-2与其相反($\chi^2_{高与低} = 4.71$, $\chi^2_{中与低} = 4.70$, 均 $P < 0.05$). Bcl-2在

GAS高表达组(90.9%, 10/11)、中表达组(86.7%, 13/15)的阳性表达率明显高于低表达组(44.4%, 16/36)($\chi^2_{\text{高与低}} = 5.60$, $\chi^2_{\text{中与低}} = 7.69$, 均 $P < 0.05$); Bax在GAS高表达组(27.3%, 3/8)的阳性表达率明显低于低表达组(69.4%, 25/36)($\chi^2 = 4.59$, $P < 0.05$); 而Bax在GAS中表达组(46.7%, 7/15)的阳性表达率低于低表达组, 但无明显差别($P > 0.05$)(表3). GAS/SS积分比值变化与Bcl-2呈正相关($r = 0.34$, $P < 0.01$), 与AI、Bax呈负相关($r_{\text{AI}} = -0.546$, $P < 0.01$; $r_{\text{Bax}} = -0.299$, $P < 0.05$).

3 讨论

近来研究已证实许多组织生长受激素调节, 这些组织发生肿瘤仍然受激素控制, 胃肠激素广泛存在于人体组织中, 它的异常表达可导致组织细胞生长调节失控, 形成肿瘤^[7-14]. GAS是一种胃肠肽, 对消化道黏膜有营养作用, 主要由消化道的G细胞分泌, GAS的异常表达可导致胃肠道细胞的生长失控, 形成肿瘤^[15-19]. 有研究发现GAS高表达易发生大肠癌, 同时可促进大肠癌的生长^[20,21]. 干扰GAS的作用可能成为大肠癌治疗新的靶点. 细胞凋亡是近年来肿瘤研究的热点, 它是一种凋亡相关基因共同调控的自身程序化死亡, 它不仅能保持机体处于稳定状态中, 而且对肿瘤的发生、发展及治疗等都起着重要作用. *bax/bcl-2*基因是*bcl-2*家族中一对正负调节基因, 近年来研究发现肿瘤细胞凋亡的调控不仅与*bax*、*bcl-2*基因蛋白表达异常有关, 而且与*bax/bcl-2*的半定量积分比值成负相关^[22-27]. 大肠癌的发生与多种凋亡调控基因失衡有关. 近年来研究发现GAS、SS与大肠癌的细胞凋亡密切相关, GAS对某些消化道上皮及其来源肿瘤细胞的凋亡可能具有抑制作用^[28,29]. Wang *et al*^[30]研究发现, 外源性GAS可通过诱导*bcl-2*基因的蛋白表达增加, 来抑制MKN45细胞的凋亡; 但可被其受体拮抗剂丙谷胺所阻断. 董家鸿 *et al*^[31]研究发现, GAS能促进胆管癌细胞*bcl-2*基因的表达, 而对*bax*基因的表达无影响, 认为胃泌素是*bcl-2*基因激活与过度表达的重要因素. Hartwich *et al*^[32]研究发现, GAS抑制细胞凋亡可能是通过诱导凋亡抑制基因*bcl-2* mRNA的过度表达和抑制*bax*基因的表达而实现的. 可见, 目前国内外有关GAS对*bax*基因的影响意见仍不一致.

而SS是由D细胞分泌的一种环状多肽类激素, 广泛存在于人体的内分泌及外分泌系统中, 在人体内具有广泛的生物学效应, 主要表现抑制作用, 它对人体多种激素的分泌具有重要的调节作用. 大量研究表明SS及其类似物不仅能抑制内分泌肿瘤的增殖, 对消化系统实体性肿瘤亦存在抑制作用, 它可通过与特异性的G蛋白偶联型受体SSTR₁-SSTR结合或通过抑制促肿瘤生长的生长因子和激素的合成与分泌而抑制肿瘤的发

生和肿瘤细胞的增殖, 促进其细胞的凋亡^[33-36]. SS及其类似物可抑制肿瘤细胞的生长在多种肿瘤组织中已得到证实, 但其抑制肿瘤生长的具体分子机制仍不十分清楚. Sharma *et al*^[37]在体外用SS类似物(SSAS)奥曲肽(octreotide)对乳腺癌CHO-K₁细胞研究发现, 奥曲肽可通过快速时间依赖性诱导Wtp53表达和*bax*表达增加, 从而引起肿瘤细胞发生凋亡. 近来通过对腹膜巨噬细胞凋亡的研究还发现, SS可通过上调不依赖于p53蓄积的*bax*基因和NO来实现对凋亡的调控^[38]. 这一点在急性胰腺炎腺泡细胞凋亡的研究中得到了进一步证实^[39]. 可见SS和SSAS诱导细胞凋亡的基因调控途径可能与凋亡细胞的种类有关. 唐卓斌 *et al*^[40]研究发现SS类似物奥曲肽不仅可使SGC-7901细胞中的*bax* mRNA和蛋白表达增加, 而且还可使*bcl-2*基因的mRNA和蛋白表达显著减少, 认为奥曲肽有可能通过上调*bax*基因和下调*bcl-2*基因的mRNA和蛋白表达, 诱导SCC-7901细胞凋亡, 这可能是奥曲肽抑制胃癌生长机制之一, 我们的研究与其一致. 这为SS类似物奥曲肽应用到临床治疗胃结肠癌提供了新的思路和实验依据.

我们实验研究结果发现大肠癌组织中GAS、SS mRNA的表达与其蛋白表达基本一致. 通过对大肠癌组织GAS、SS不同表达组中的凋亡指数以及*bax*、*bcl-2*基因表达结果的检测还发现: 在大肠癌组织中SS表达越强, 凋亡指数越高; *bax*基因的阳性表达率随着SS积分表达的增加而升高, 而*bcl-2*的表达随着SS表达的增强趋于下降. GAS表达水平愈高, AI越低, *bcl-2*基因的表达越强, 而*bax*基因表达与此相反. 实验提示, SS能促进大肠癌细胞凋亡, 抑制肿瘤的生长, SS对大肠癌细胞凋亡的调控可能是通过诱导*bax*基因的过度表达和下调*bcl-2*基因活性而实现的; 而GAS主要促进大肠癌细胞的增殖, 抑制细胞凋亡, 其机制可能与SS相反. 近年来研究发现大肠癌组织GAS/SS比值的变化能够反映大肠癌的部分生物学特性, 如大肠癌的发生、发展及其恶性表型、分化程度、临床分期以及估计预后情况等, 其GAS/SS积分比值的升高在肿瘤发生、发展上具有更重要的意义^[1]. 本实验结果显示, 大肠癌组织GAS、SS的表达水平与细胞凋亡及其调控基因*bax*、*bcl-2*表达关系密切. GAS、SS的异常表达导致大肠癌细胞凋亡调控基因蛋白的表达异常, 特别是*bcl-2/bax*系统的失衡, 可能是大肠癌发生、发展的重要原因之一.

4 参考文献

- 1 吴佩, 涂久生, 芮景, 黄鹤, 黄文斌, 袁平. 大肠癌胃泌素、生长抑素表达与细胞增殖和凋亡的关系. 中华实验外科杂志 2003; 20: 947
- 2 Yu HG, Schrader H, Otte JM, Schmidt WE, Schmitz F. Rapid tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase, paxillin, and p130Cas by gastrin in human colon cancer cells. *Biochem*

- Pharmacol 2004; 67: 135-146
- 3 Wu H, Rao GN, Dai B, Singh P. Autocrine gastrins in colon cancer cells Up-regulate cytochrome c oxidase Vb and down-regulate efflux of cytochrome c and activation of caspase-3. *J Biol Chem* 2000; 275: 32491-32498
- 4 唐卓斌, 刘为纹. 胃黏膜癌变过程中胃泌素、生长抑素蛋白表达及其意义. *中华消化杂志* 2001; 21: 693-694
- 5 孙明军, 姜若兰, 傅宝玉. 促胃液素对人结肠癌细胞株的生长调控及受体后信息传导. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 314-317
- 6 Mou DC, Cai SL, Peng JR, Wang Y, Chen HS, Pang XW, Leng XS, Chen WF. Evaluation of MAGE-1 and MAGE-3 as tumour-specific markers to detect blood dissemination of hepatocellular carcinoma cells. *Br J Cancer* 2002; 86: 110-116
- 7 Koh TJ, Bulitta CJ, Fleming JV, Dockray GJ, Varro A, Wang TC. Gastrin is a target of the beta-catenin/TCF-4 growth-signaling pathway in a model of intestinal polyposis. *J Clin Invest* 2000; 106: 533-539
- 8 王消冰, 王绪, 张南征. 生长抑素与胃癌. *世界华人消化杂志* 2001; 9: 1185-1189
- 9 Qu X, Xiao D, Weber HC. Human gastrin-releasing peptide receptor mediates sustained CREB phosphorylation and trans-activation in HuTu 80 duodenal cancer cells. *FEBS Lett* 2002; 527: 109-113
- 10 Wroblewski LE, Pritchard DM, Carter S, Varro A. Gastrin-stimulated gastric epithelial cell invasion: the role and mechanism of increased matrix metalloproteinase 9 expression. *Biochem J* 2002; 365: 873-879
- 11 Lachowicz-Ochedalska A, Rebas E, Kunert-Radek J, Winczyk K, Pawlikowski M. Effects of somatostatin and its analogues on tyrosine kinase activity in rodent tumors. *Biol Signals Recept* 2000; 9: 255-259
- 12 张丰深, 范亚川, 何振平. 消化道肿瘤内分泌治疗的研究进展. *临床消化病杂志* 2003; 15: 282-284
- 13 Konturek PC, Konturek SJ, Pierzchalski P, Starzynska T, Marlicz K, Hartwich A, Zuchowicz M, Darasz Z, Papiez D, Hahn EG. Gastric MALT-lymphoma, gastrin and cyclooxygenases. *Acta Gastroenterol Belg* 2002; 65: 17-23
- 14 Lippl F, Schusdziarra V, Huepgens K, Allescher HD. Inhibitory effect of nociceptin on somatostatin secretion of the isolated perfused rat stomach. *Regul Pept* 2002; 107: 37-42
- 15 Swatek J, Chibowski D. Endocrine cells in colorectal carcinomas. Immunohistochemical study. *Pol J Pathol* 2000; 51: 127-136
- 16 唐卓斌, 刘为纹. Hp+CAG患者胃黏膜上皮胃泌素及其受体基因转录和蛋白的表达. *世界华人消化杂志* 2001; 9: 724-725
- 17 唐卓斌, 唐海燕, 刘为纹. 幽门螺杆菌感染对胃癌及其癌前病变组织中胃泌素和CCK-B受体表达的影响. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 551-552
- 18 Larsson LI. Developmental biology of gastrin and somatostatin cells in the antropyloric mucosa of the stomach. *Microsc Res Tech* 2000; 48: 272-281
- 19 Kawashima K, Ishihara S, Karim Rumi MA, Moriyama N, Kazumori H, Suetsugu H, Sato H, Fukuda R, Adachi K, Shibata M, Onodera S, Chiba T, Kinoshita Y. Localization of calcitonin gene-related peptide receptors in rat gastric mucosa. *Peptides* 2002; 23: 955-966
- 20 Portela-Gomes GM, Albuquerque JP, Ferra MA. Serotonin and gastrin cells in rat gastrointestinal tract after thyroparathyroidectomy and induced hyperthyroidism. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 730-735
- 21 Cobb S, Wood T, Tessarollo L, Velasco M, Given R, Varro A, Tarasova N, Singh P. Deletion of functional gastrin gene markedly increases colon carcinogenesis in response to azoxymethane in mice. *Gastroenterology* 2002; 123: 516-530
- 22 Bold RJ, Virudachalam S, McConkey DJ. BCL2 expression correlates with metastatic potential in pancreatic cancer cell lines. *Cancer* 2001; 92: 1122-1129
- 23 Lowe SL, Rubinchik S, Honda T, McDonnell TJ, Dong JY, Norris JS. Prostate-specific expression of Bax delivered by an adenoviral vector induces apoptosis in LNCaP prostate cancer cells. *Gene Ther* 2001; 8: 1363-1371
- 24 Chan SL, Yu VC. Proteins of the bcl-2 family in apoptosis signalling: from mechanistic insights to therapeutic opportunities. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; 31: 119-128
- 25 Kim LH, Nadarajah VS, Peh SC, Poppema S. Expression of Bcl-2 family members and presence of Epstein-Barr virus in the regulation of cell growth and death in classical Hodgkin's lymphoma. *Histopathology* 2004; 44: 257-267
- 26 Jo EH, Hong HD, Ahn NC, Jung JW, Yang SR, Park JS, Kim SH, Lee YS, Kang KS. Modulations of the Bcl-2/Bax family were involved in the chemopreventive effects of licorice root (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) in MCF-7 human breast cancer cell. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 1715-1719
- 27 Nakamura H, Kumei Y, Morita S, Shimokawa H, Ohya K, Shinomiya K. Antagonism between apoptotic (Bax/Bcl-2) and anti-apoptotic (IAP) signals in human osteoblastic cells under vector-averaged gravity condition. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1010: 143-147
- 28 Hartwich A, Konturek SJ, Pierzchalski P, Zuchowicz M, Labza H, Konturek PC, Karczevska E, Bielanski W, Marlicz K, Starzynska T, Lawniczak M, Hahn EG. *Helicobacter pylori* infection, gastrin, cyclooxygenase-2, and apoptosis in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 202-210
- 29 Kidd M, Tang LH, Modlin IM, Zhang T, Chin K, Holt PR, Moss SF. Gastrin-mediated alterations in gastric epithelial apoptosis and proliferation in a mastomys rodent model of gastric neoplasia. *Digestion* 2000; 62: 143-151
- 30 Wang HM, Cao XF, Huang SQ, Li YS, Yuan AH, Zhang QH, Zhang YL. Effect of external gastrin on apoptosis and expression of bcl-2 gene in gastric cancer cells. *Aizheng* 2002; 21: 171-173
- 31 董家鸿, 王曙光, 马宽生, 张丰深, 何振平. 胃泌素调节胆管癌细胞凋亡的初步研究. *中华普通外科杂志* 2002; 17: 588-589
- 32 Hartwich J, Konturek SJ, Pierzchalski P, Zuchowicz M, Konturek PC, Bielanski W, Marlicz K, Starzynska T, Lawniczak M. Molecular basis of colorectal cancer - role of gastrin and cyclooxygenase-2. *Med Sci Monit* 2001; 7: 1171-1181
- 33 Zatelli MC, Piccin D, Tagliati F, Ambrosio MR, Margutti A, Padovani R, Scanarini M, Culler MD, degli Uberti EC. Somatostatin receptor subtype 1 selective activation in human growth hormone (GH)- and prolactin (PRL)-secreting pituitary adenomas: effects on cell viability, GH, and PRL secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2797-2802
- 34 Guillermet J, Saint-Laurent N, Rochaix P, Cuvillier O, Levade T, Schally AV, Pradayrol L, Buscail L, Susini C, Bousquet C. Somatostatin receptor subtype 2 sensitizes human pancreatic cancer cells to death ligand-induced apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 155-160
- 35 Faiss S, Pape UF, Bohmig M, Dorffel Y, Mansmann U, Golder W, Riecken EO, Wiedenmann B. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors-the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2689-2696
- 36 Benali N, Ferjoux G, Puente E, Buscail L, Susini C. Somatostatin receptors. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1: 27-32
- 37 Sharma K, Srikant CB. Induction of wild-type p53, Bax, and acidic endonuclease during somatostatin-signaled apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *Int J Cancer* 1998; 76: 259-266
- 38 Kang BN, Jeong KS, Park SJ, Kim SJ, Kim TH, Kim HJ, Ryu SY. Regulation of apoptosis by somatostatin and substance P in peritoneal macrophages. *Regul Pept* 2001; 101: 43-49
- 39 Yuan Y, Gong Z, Lou K, Tu S, Di Z, Xu J. Effects and mechanisms of somatostatin analogs on apoptosis of pancreatic acinar cells in acute pancreatitis in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 683-688
- 40 唐卓斌, 刘为纹. 奥曲肽对SGC-7901细胞中Bcl-2, Bax基因的调控作用. *第三军医大学学报* 2002; 24: 232-234