

# Ss-A/Ro 核蛋白 60 ku 亚单位在胃癌多药耐药中的作用

韩全利, 丁杰, 张龙方, 王新, 郭长存, 乔泰东, 张学庸, 樊代明

## ■背景资料

肿瘤细胞的多药耐药严重影响了肿瘤化疗的效果, 虽然导致肿瘤多药耐药的众多机制被阐明, 但仍不能完全解释肿瘤的多药耐药。本文对胃癌耐药相关分子Ro 60进行了功能研究。

韩全利, 张龙方, 空军总医院干部病房三区 北京市 100036  
丁杰, 王新, 郭长存, 乔泰东, 张学庸, 樊代明, 第四军医大学  
西京医院全军消化病研究所 陕西省西安市 710032  
韩全利, 男, 1971-06-24生, 山西省文水县人, 汉族, 2003年第  
四军医大学博士毕业, 主要从事胃癌多药耐药的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30371623

通讯作者: 丁杰, 710032, 陕西省西安市长乐西路15号, 第四军  
医大学西京医院全军消化病研究所。dingjie@fmmu.edu.cn

电话: 029-83375230 传真: 029-82539041

收稿日期: 2005-11-16 接受日期: 2005-12-20

## Function of Ss-A/Ro ribonucleoprotein 60-ku subunit in multidrug resistance of gastric cancer

Quan-Li Han, Jie Ding, Long-Fang Zhang, Xin Wang,  
Chang-Cun Guo, Tai-Dong Qiao, Xue-Yong Zhang,  
Dai-Ming Fan

Quan-Li Han, Long-Fang Zhang, Department of Geratology,  
General Hospital of Air Force of Chinese PLA, Beijing  
100036, China

Jie Ding, Xin Wang, Chang-Cun Guo, Tai-Dong Qiao,  
Xue-Yong Zhang, Dai-Ming Fan, Department of Gastro-  
enterology, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical  
University, Xian 710032, Shaanxi Province, China

Supported by National Natural Science Foundation of  
China, No. 30371623

Correspondence to: Dr. Jie Ding, Department of Gastro-  
enterology, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical  
University, Xian 710032, Shaanxi Province,  
China. dingjie@fmmu.edu.cn

Received: 2005-11-16 Accepted: 2005-12-20

## Abstract

**AIM:** To investigate the possible function of Ss-A/Ro ribonucleoprotein 60-ku subunit (Ro 60) in the multidrug resistance (MDR) of gastric cancer cell line.

**METHODS:** The Ro 60 encoding gene was cloned using reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). DNA recombination technique was used to construct Ro 60 sense eukaryotic expression vector, and then the product was transfected into SGC7901 cells by Lipofectamine™2000. Drug susceptibility in the chemotherapy was analyzed by MTT assay, and IC<sub>50</sub> value of gastric cancer cells to chemotherapy drugs was calculated. The intracellular accumulation of

adriamycin in gastric cancer cells was measured using fluorescence-activated cell sorting.

**RESULTS:** The expression level of Ro 60 in SGC7901 was increased after transfection with sense genes. *In vitro* drug sensitivity assay showed that SGC7901 cells transfected with Ro 60 genes significantly decreased sensitivity to vincristine (IC<sub>50</sub>: 2.28 ± 0.11 mg/L vs 0.45 ± 0.04, 0.65 ± 0.05 mg/L, *P* < 0.01), 5-fluorouracil (5-FU) (IC<sub>50</sub>: 2.89 ± 0.14 mg/L vs 0.61 ± 0.21, 0.90 ± 0.11 mg/L, *P* < 0.01), mitomycin (IC<sub>50</sub>: 1.92 ± 0.03 mg/L vs 0.54 ± 0.03, 0.75 ± 0.21 mg/L, *P* < 0.01), cisplatin (IC<sub>50</sub>: 1.41 ± 0.06 mg/L vs 0.45 ± 0.03, 0.54 ± 0.03 mg/L, *P* < 0.01) and adriamycin (IC<sub>50</sub>: 0.28 ± 0.03 mg/L vs 0.14 ± 0.01, 0.14 ± 0.01 mg/L, *P* < 0.01), when compared with SGC7901 and SGC7901-pcDNA3.1 cells. The intracellular accumulation of adriamycin in the cells transfected with Ro 60 gene was markedly decreased in comparison with that in SGC7901 and SGC7901-pcDNA3.1 cells (56.30 ± 2.49 mg/L vs 92.83 ± 3.63, 87.38 ± 2.94 mg/L, *P* < 0.01).

**CONCLUSION:** SGC7901 cells transfected with Ro 60 sense genes show some competence of MDR. Ro 60 may play a certain role in the MDR of gastric cancer.

**Key Words:** Gastric cancer; Ss-A/Ro 60-ku subunit; Multidrug resistance; Gene transfection

Han QL, Ding J, Zhang LF, Wang X, Guo CC, Qiao TD, Zhang XY, Fan DM. Function of Ss-A/Ro ribonucleoprotein 60-ku subunit in multidrug resistance of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(3):256-260

## 摘要

**目的:** 对Ro 60在胃癌多药耐药中的功能进行研究。

**方法:** 克隆Ro 60编码基因, 构建Ro 60编码基因的正义真核表达载体, 将其转导入SGC7901细胞, 应用半定量RT-PCR技术, 对基因转染细胞进行鉴定, 通过MTT法进行体外药物敏感性分析, 借助流式细胞仪检测细胞内蓄积的阿霉素。

**结果:** 成功构建了Ro 60正义真核表达载体, 应用脂质体介导法将其转入SGC7901, Ro 60真核表达载体转染SGC7901细胞后其表达量明显增加, 体外药物敏感性试验提示其对长春新碱、5-氟尿嘧啶、丝裂霉素、顺铂、阿霉素的敏感性减低, SGC7901细胞的 $IC_{50}$ 值(mg/L)与未转染细胞和转染空白载体细胞相比, 显著增加( $2.28 \pm 0.11$  vs  $0.45 \pm 0.04$ ,  $0.65 \pm 0.05$ ;  $2.89 \pm 0.14$  vs  $0.61 \pm 0.21$ ,  $0.90 \pm 0.11$ ;  $1.92 \pm 0.03$  vs  $0.54 \pm 0.03$ ,  $0.75 \pm 0.21$ ;  $1.41 \pm 0.06$  vs  $0.45 \pm 0.03$ ,  $0.54 \pm 0.03$ ;  $0.28 \pm 0.03$  vs  $0.14 \pm 0.01$ ,  $0.14 \pm 0.01$ ; 均 $P < 0.01$ ), 细胞内阿霉素蓄积显著减少( $56.30 \pm 2.49$  mg/L vs  $92.83 \pm 3.63$ ,  $87.38 \pm 2.94$  mg/L,  $P < 0.01$ ).

**结论:** Ro 60真核表达载体转染SGC7901细胞后显示了一些多药耐药的特性, 提示Ro 60在胃癌多药耐药中发挥了一定的作用.

**关键词:** 胃癌; Ss-A/Ro 60 ku亚单位; 多药耐药; 基因转染

韩全利, 丁杰, 张龙方, 王新, 郭长存, 乔泰东, 张学庸, 樊代明. Ss-A/Ro核蛋白60 ku亚单位在胃癌多药耐药中的作用. 世界华人消化杂志 2006;14(3):256-260

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/256.asp>

## 0 引言

肿瘤细胞的多药耐药<sup>[1-4]</sup>严重影响了肿瘤化疗的效果, 虽然导致肿瘤多药耐药的众多机制被阐明, 但仍不能完全解释肿瘤的多药耐药. 鉴于此, 我们应用改良DDRT-PCR法对胃癌耐药细胞中的耐药相关分子进行了研究, 从耐药胃癌细胞中克隆了与耐药相关的多个已知分子和未知分子<sup>[5]</sup>. 其中Ss-A/Ro核蛋白60 ku亚单位(Ro 60)是在耐长春新碱的胃癌细胞系SGC7901/VCR与SGC7901的差示比较中发现的在SGC7901/VCR中高表达的基因, 并通过反向Northern杂交证实<sup>[6]</sup>. 因此, 阐明Ro 60编码基因在胃癌多药耐药中的功能, 将有助于我们对胃癌多药耐药的产生及调节机制的理解.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 人胃癌细胞SGC7901及其耐药亚系SGC7901/VCR由第四军医大学消化病研究所保存; RPMI 1640及胰蛋白酶购自Hyclone公司; 胎牛血清购自浙江金华公司; T4 DNA连接酶、IPTG、X-gal及dNTP购自上海生工公司; DNA胶回收试剂盒购自华舜公司; Taq酶及各种限制性

DNA内切酶购自Takara公司; 质粒DNA提取试剂盒购自Omega公司; Lipofectamine<sup>TM</sup>2000购自Gibco公司.

### 1.2 方法

**1.2.1 Ss-A/Ro核蛋白60 ku亚单位编码基因的克隆** 利用RNA提取试剂盒提取SGC7901/VCR的总RNA, 逆转录法制备cDNA, 以RT-PCR法克隆Ro 60编码基因, 上游引物为: 5' ATA ACG AGG GAG AGG AGA AAG G 3'; 下游引物为: 5' GTG TCC ACC TGC ACT CCA TGT C 3', 按Taq酶说明书中反应体系行PCR反应, PCR产物行10 g/L琼脂糖凝胶电泳分离, 并以DNA胶回收试剂盒回收纯化该片段.

**1.2.2 Ro 60正义表达载体的构建及转染** 利用DNA重组技术将Ro 60克隆至真核表达载体pcDNA3.1/V5-His, Ro 60正向连接在pcDNA3.1/V5-His载体CMV启动子的下游. 按照脂质体Lipofectamine<sup>TM</sup>2000说明书的操作步骤, 将Ro 60正义表达载体和pcDNA3.1/V5-His分别转染入对数生长中期的胃癌细胞SGC7901, 并用300 mg/L G 418对转染细胞进行筛选.

**1.2.3 转染细胞Ro 60基因表达的检测** 应用半定量RT-PCR技术, 检测Ro 60在正反义基因转染细胞及对照细胞中的表达, 以GAPDH为内参照.

**1.2.4 体外药物敏感性试验** 收获对数生长中期的基因转染细胞及其对照细胞, 按照每孔 $10^3$ 接种入96孔板, 置于细胞培养箱中按常规培养; 将阿霉素、顺铂、5-氟尿嘧啶、丝裂霉素、长春新碱按不同的浓度加入细胞中, 每个浓度设4个复孔, 继续培养72 h后, 按常规方法加入MTT及DMSO, 于490 nm处测A值, 计算细胞的存活率: 细胞存活率 = (实验组A值-空白对照组A值)/(阴性对照组A值-空白对照A值)  $\times 100\%$ ; 同时计算细胞对每种药物的 $IC_{50}$ 值.

**1.2.5 细胞内阿霉素蓄积的检测** 收获对数生长中期的细胞, 按照每孔8 000个细胞接种入6孔板中; 培养过夜后, 每孔加入阿霉素至终浓度为5 mg/L, 继续培养1 h, 收获细胞, 以PBS洗涤细胞后, 上流式细胞仪检测细胞内的阿霉素荧光强度.

**统计学处理** 应用SPSS 11.0统计软件包, 对各组均数进行t检验.

## 2 结果

**2.1 Ro 60编码基因的克隆及Ro 60正义表达载体的构建** 通过对来自SGC7901/VCR细胞的cDNA

### ■研发前沿

肿瘤细胞的多药耐药研究是目前肿瘤研究的一个热点, 目前多药耐药的研究热点是发现新的耐药机制, 阐明耐药相关分子的功能.

### ■创新盘点

虽然Ro 60是一个已知的分子, 但其与肿瘤耐药的关系尚未见有文献报道, 故可以认为多药耐药是Ro 60的一个新的功能.

### ■应用要点

本文章旨在阐明Ro 60编码基因在胃癌多药耐药中的功能,这将有助于我们对胃癌多药耐药的产生及调节机制的理解。

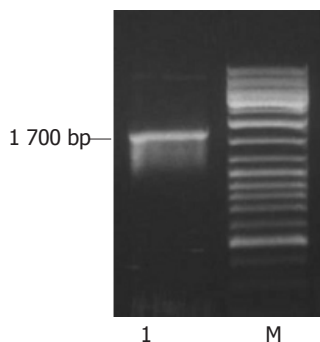


图 1 PCR产物的10 g/L琼脂糖凝胶电泳结果. 1: PCR产物; M: 100 bp DNA标记物.

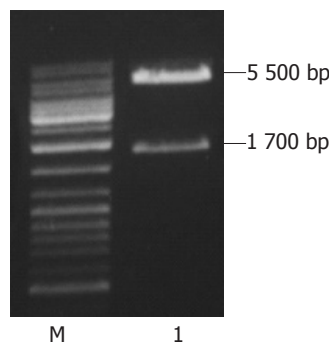


图 2 Ro 60正义表达载体的酶切鉴定结果. M: 100 bp DNA标记物; 1: pcDNA3.1-Ro 60经Not I、Xba I双酶切.

表 1 胃癌细胞对化疗药物的IC<sub>50</sub>值 (mean ± SD, mg/L)

	VCR	5-FU	MMC	CCDP	ADR
SGC7901	0.45 ± 0.04	0.61 ± 0.21	0.54 ± 0.03	0.45 ± 0.03	0.14 ± 0.01
SGC7901-pcDNA3.1	0.65 ± 0.05	0.90 ± 0.11	0.75 ± 0.21	0.54 ± 0.03	0.14 ± 0.01
SGC7901-Ro	2.28 ± 0.11 <sup>b</sup>	2.89 ± 0.14 <sup>b</sup>	1.92 ± 0.03 <sup>b</sup>	1.41 ± 0.06 <sup>b</sup>	0.28 ± 0.03 <sup>b</sup>

<sup>b</sup>P<0.01 vs SGC7901, SGC7901-pcDNA3.1细胞.

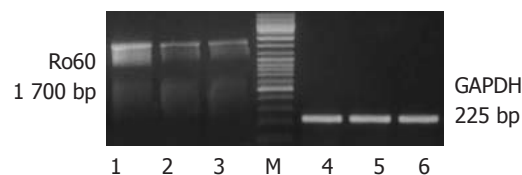


图 3 转染细胞Ro 60基因表达的半定量RT-PCR检测结果. 1: SGC7901-Ro(Ro 60); 2: SGC7901-pcDNA3.1(Ro 60); 3: SGC7901(Ro 60); M: 100 bp DNA标记物; 4: SGC7901-Ro(GAPDH); 5: SGC7901-pcDNA3.1(GAPDH); 6: SGC7901(GAPDH).

表 2 正义转染细胞内蓄积的阿霉素的平均荧光强度 (mean ± SD, mg/L)

	蓄积
SGC7901	92.83 ± 3.63
SGC7901-pcDNA3.1	87.38 ± 2.94
SGC7901-Ro	56.30 ± 2.49 <sup>b</sup>

<sup>b</sup>P<0.01 vs SGC7901, SGC7901-pc细胞.

进行PCR扩增(图1), PCR产物经与pUCm-T载体连接、转化感受态细菌, 获得了重组有阳性cDNA片段的重组T载体; 重组T载体DNA序列测定, 发现了与Ss-A/Ro核蛋白60 ku亚单位编码基因的cDNA序列完全一致, 利用DNA重组技术将Ro 60从T载体亚克隆至真核表达载体pcDNA3.1/V5-His, 并通过限制酶切技术对构建的正义表达载体进行了鉴定(图2).

2.2 Ro 60正义表达载体的转染 将构建成功的Ro

60的正义表达载体和pcDNA3.1/V5-His通过脂质体介导法分别转染入对数生长中期的胃癌细胞SGC7901, 经过3 mo的G 418筛选, 获得了稳定转染的抗性细胞, 分别将其命名为SGC7901-Ro、SGC7901-pcDNA3.1.

2.3 转染细胞Ro 60基因表达的检测 应用半定量RT-PCR技术, 检测了Ro 60在正义基因转染细胞及对照细胞中的表达. 结果表明, 与SGC7901细胞和转染有空载体的SGC7901细胞相比, 转染有正义基因的SGC7901细胞中的Ro 60的表达量明显升高(图3).

2.4 体外药物敏感性试验 上调Ro 60在药敏细胞SGC7901的表达, 可降低药敏细胞对VCR、MMC、5-FU、CDDP和ADR的敏感性, 与SGC7901和SGC7901-pcDNA3.1细胞相比, P<0.01(表1).

2.5 细胞内阿霉素蓄积的检测 流式细胞仪检测结果显示, 在正义转染细胞中, 与SGC7901细胞和SGC7901-pcDNA3.1细胞相比, SGC7901-Ro细胞内蓄积的阿霉素明显减低, 与SGC7901和SGC7901-pcDNA3.1细胞相比(P<0.01, 表2).

### 3 讨论

胃癌细胞的多药耐药性是胃癌化疗失败的主要原因, 我们以前的研究发现, 在胃癌细胞的多药耐药中, 除了有P-gp、MRP、GST等经典的耐药分子参与外<sup>[7-11]</sup>, 凋亡基因的改变、蛋白激酶



C以及某些离子通道也参与了胃癌细胞多药耐药性的形成<sup>[12-17]</sup>。为了深入研究胃癌细胞MDR的发生机制, 我们应用改良差示PCR技术比较了胃癌长春新碱耐药细胞SGC7901/VCR与药敏细胞SGC7901基因表达的差异, 结果表明, 与药敏细胞SGC7901相比, Ro 60在耐药细胞SGC7901/VCR中的表达明显上调, 此结果得到了反向Northern blot的证实。

Ro 60是从由人T淋巴瘤母细胞白血病(MOLT-4)细胞mRNA构建的cDNA文库中首次克隆得到的<sup>[18]</sup>, 人Ro 60基因定位于第一号染色体1q31区, 全长cDNA为1 890 bp, 编码525个氨基酸残基, 分子量为60 ku<sup>[19]</sup>。Ro 60是多种自身免疫性疾病<sup>[20]</sup>的自身抗原。目前Ro 60的功能一直不是很清楚<sup>[21,22]</sup>, 最近有研究表明, Ro 60在细菌以及人体内能够抵抗紫外线照射, 使细胞在由紫外线照射引起的细胞杀伤中得以幸免<sup>[23,24]</sup>。与紫外线一样, 化疗药物对于肿瘤细胞来说也是一种导致细胞杀伤的因素, 既然我们已经证实Ro 60在胃癌耐药细胞中高表达, 那么Ro 60极有可能起到保护肿瘤细胞免受因化疗药物而导致的细胞杀伤的作用, 或者说Ro 60可能赋予了肿瘤细胞某些MDR的特性。

通过基因克隆、基因重组和转染, 我们获得了Ro 60正义基因转染的细胞, 应用半定量RT-PCR技术, 检测了Ro 60在正义基因转染细胞及对照细胞中的表达, 结果表明, SGC7901细胞转染Ro 60真核表达载体后其Ro 60表达增加, 表明我们成功构建了Ro 60表达上调的SGC7901细胞。体外药敏实验结果表明, 增强Ro 60在药敏细胞SGC7901的表达后, 细胞对VCR、5-FU、MMC、CDDP及ADR的敏感性明显降低, 表明Ro 60在SGC7901细胞表达上调后SGC7901对多种化疗药物产生了明显的耐药性。流式细胞仪检测结果表明, Ro 60正义基因转染的细胞后, 其细胞内蓄积的ADR明显减少, 提示细胞外排ADR的能力增强。Ro 60正义基因转染的细胞外排ADR的能力增强, 由此提示, Ro 60基因影响胃癌细胞耐药表型与药物在细胞内的蓄积有关。

因药物摄入减少和/或药物外排增多导致的细胞内药物蓄积减少, 是肿瘤细胞耐药产生的机制之一<sup>[25-27]</sup>, 经典耐药分子P-gp的功能就是将细胞内药物排至胞外, 造成细胞内药物蓄积减少, 那么在药物蓄积方面, Ro 60和P-gp之间的关系又如何呢? 我们知道, P-gp的编码基因是mdr1, mdr1基因的转录激活是P-gp高表达的重要原因<sup>[28]</sup>。

在mdr1基因的转录激活方面, 锌指结构蛋白是一类较为明确的转录因子<sup>[29]</sup>。对Ro 60蛋白的结构分析表明, 在Ro 60蛋白的第305到第325位氨基酸有一20个氨基酸的锌指结构<sup>[30]</sup>, 而锌指结构可以作为P-gp编码基因mdr1的转录因子, 因此, 我们推断Ro 60可能通过促进mdr1基因的转录激活, 导致P-gp表达增高, 而参与了胃癌细胞MDR的形成。

本研究表明, Ro 60的表达导致SGC7901细胞对化疗药物产生了部分耐药性, 提示Ro 60基因可能参与了胃癌细胞MDR的形成, 其具体参与MDR的机制尚需进一步研究。

#### 4 参考文献

- 1 Roepe PD. The role of the MDR protein in altered drug translocation across tumor cell membranes. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1241: 385-405
- 2 Deng L, Tatebe S, Lin-Lee YC, Ishikawa T, Kuo MT. MDR and MRP gene families as cellular determinant factors for resistance to clinical anticancer agents. *Cancer Treat Res* 2002; 112: 49-66
- 3 Luqmani YA. Mechanisms of drug resistance in cancer chemotherapy. *Med Princ Pract* 2005; 14: 35-48
- 4 Sawicka M, Kalinowska M, Skierski J, Lewandowski W. A review of selected anti-tumour therapeutic agents and reasons for multidrug resistance occurrence. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56: 1067-1081
- 5 Zhao Y, You H, Liu F, An H, Shi Y, Yu Q, Fan D. Differentially expressed gene profiles between multidrug resistant gastric adenocarcinoma cells and their parental cells. *Cancer Lett* 2002; 185: 211-218
- 6 Wang X, Lan M, Shi YQ, Lu J, Zhong YX, Wu HP, Zai HH, Ding J, Wu KC, Pan BR, Jin JP, Fan DM. Differential display of vincristine-resistance-related genes in gastric cancer SGC7901 cell. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 54-59
- 7 Ferte J. Analysis of the tangled relationships between P-glycoprotein-mediated multidrug resistance and the lipid phase of the cell membrane. *Eur J Biochem* 2000; 267: 277-294
- 8 Boumendjel A, Baubichon-Cortay H, Trompier D, Perrotton T, Di Pietro A. Anticancer multidrug resistance mediated by MRP1: recent advances in the discovery of reversal agents. *Med Res Rev* 2005; 25: 453-472
- 9 Mealey KL. Therapeutic implications of the MDR-1 gene. *J Vet Pharmacol Ther* 2004; 27: 257-264
- 10 Mizutani T, Hattori A. New horizon of MDR1 (P-glycoprotein) study. *Drug Metab Rev* 2005; 37: 489-510
- 11 Asakura T, Ohkawa K. Chemotherapeutic agents that induce mitochondrial apoptosis. *Curr Cancer Drug Targets* 2004; 4: 577-590
- 12 Xiao B, Shi YQ, Zhao YQ, You H, Wang ZY, Liu XL, Yin F, Qiao TD, Fan DM. Transduction of Fas gene or Bcl-2 antisense RNA sensitizes cultured drug resistant gastric cancer cells to chemotherapeutic drugs. *World J Gastroenterol* 1998; 4: 421-425
- 13 韩英, 时永全, 曹云新, 樊代明. 蛋白激酶C的激活剂及抑制剂对胃癌耐药细胞系P-糖蛋白功能及表达的影响

#### ■名词解释

多药耐药性(multidrug resistance, MDR)是指肿瘤细胞对某一化疗药物产生耐药后, 对其他化学结构和/或作用机制不同的化疗药物也产生交叉耐药性。

## ■同行评价

本文在作者单位系列研究基础上,进一步探讨了Ro 60在胃癌多药耐药中的作用,结果有一定的新意。

- 14 响. 中华消化杂志 2001; 21: 349-352
- 15 时永全, 肖冰, 苗继延, 赵燕秋, 尤涵, 樊代明. 构建fas基因真核表达载体逆转胃癌耐药细胞MDR表型. 世界华人消化杂志 1999; 7: 309-312
- 16 Zhao Y, Xiao B, Chen B, Qiao T, Fan D. Upregulation of drug sensitivity of multidrug-resistant SGC7901/VCR human gastric cancer cells by bax gene transduction. *Chin Med J* 2000; 113: 977-980
- 17 韩英, 时永全, 李玲, 樊代明. 蛋白激酶C同工酶PKC- $\alpha$ 及PKC- $\beta$  I在胃癌及其耐药细胞中的表达和功能. 中华肿瘤杂志 2001; 23: 103-106
- 18 韩英, 时永全, 张宏博, 张森利, 王春梅, 樊代明. 肿胀激活状态下蛋白激酶C同工酶亚型在胃癌耐药细胞系的亚细胞分布变化及其意义. 中华医学杂志 2001; 81: 328-331
- 19 Ben-Chetrit E, Gandy BJ, Tan EM, Sullivan KF. Isolation and characterization of a cDNA clone encoding the 60-kD component of the human SS-A/Ro ribonucleoprotein autoantigen. *J Clin Invest* 1989; 83: 1284-1292
- 20 Chan EK, Tan EM, Ward DC, Matera AG. Human 60-kDa SS-A/Ro ribonucleoprotein autoantigen gene (SSA2) localized to 1q31 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics* 1994; 23: 298-300
- 21 von Muhlen CA, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 323-358
- 22 O'Brien CA, Wolin SL. A possible role for the 60-kD Ro autoantigen in a discard pathway for defective 5S rRNA precursors. *Genes Dev* 1994; 8: 2891-2903
- 23 Shi H, O'Brien CA, Van Horn DJ, Wolin SL. A misfolded form of 5S rRNA is complexed with the Ro and La autoantigens. *RNA* 1996; 2: 769-784
- 24 Chen X, Quinn AM, Wolin SL. Ro ribonucleoproteins contribute to the resistance of *Deinococcus radiodurans* to ultraviolet irradiation. *Genes Dev* 2000; 14: 777-782
- 25 Chen X, Wolin SL. The Ro 60 kDa autoantigen: insights into cellular function and role in autoimmunity. *J Mol Med* 2004; 82: 232-239
- 26 Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta* 1976; 455: 152-162
- 27 Gros P, Croop J, Housman D. Mammalian multidrug resistance gene: complete cDNA sequence indicates strong homology to bacterial transport proteins. *Cell* 1986; 47: 371-380
- 28 Dano K. Active outward transport of daunomycin in resistant Ehrlich ascites tumor cells. *Biochim Biophys Acta* 1973; 323: 466-483
- 29 Labialle S, Gayet L, Marthinet E, Rigal D, Baggetto LG. Transcriptional regulators of the human multidrug resistance 1 gene: recent views. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 943-948
- 30 McCoy C, McGee SB, Cornwell MM. The Wilms' tumor suppressor, WT1, inhibits 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate activation of the multidrug resistance-1 promoter. *Cell Growth Differ* 1999; 10: 377-386
- 31 Wahren-Herlenius M, Muller S, Isenberg D. Analysis of B-cell epitopes of the Ro/SS-A autoantigen. *Immunol Today* 1999; 20: 234-240

电编 张敏 编辑 菅鑫妍 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

## ●消息●

## 欢迎订阅2006年《世界华人消化杂志》

本刊讯 《世界华人消化杂志》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》发表的英文摘要被美国《化学文摘(Chemical Abstracts)》,荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica)》,俄罗斯《文摘杂志(Abstracts Journals)》收录。

本刊主要报道食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌、病毒性肝炎、幽门螺杆菌、中医中药、中西医结合等胃肠病学和肝病学的最新进展及原创性等基础或临床研究的文章。

《世界华人消化杂志》2006年由北京报刊发行局发行,国际标准刊号 ISSN 1009-3079,国内统一刊号CN 14-1260/R,邮发代号82-262,出版日期8, 18, 28日,页码160,月价72.00,年价864元。欢迎广大消化科医务工作者及科教人员、各大图书馆订阅。联系地址:100023 北京市2345信箱,世界胃肠病学杂志社。联系电话:010-85381901-1020; 传真: 010-85381893; E-mail: wcjd@wjgnet.com; 网址: www.wjgnet.com.