

# As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>与Aspirin联合应用对人胃癌SGC-7901细胞凋亡的影响

巩玉森, 仇 玮, 刘 霞, 吴永平, 李琳琳, 柳 红

## ■背景资料

As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>治疗APL已取得了确定的疗效, 对其他血液病和实体瘤的治疗正在显示出他的应用前景, 然而其具有极强的氧化毒性和致畸作用. 本实验针对降低As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>毒副作用, 提高疗效进行研究.

巩玉森, 仇玮, 刘霞, 吴永平, 李琳琳, 柳红, 徐州医学院病理学教研室 江苏省徐州市 221002

巩玉森, 医学硕士, 讲师, 主治医师, 从事肿瘤病理学、重大疾病病理学研究.

江苏省教育厅高校自然科学基金资助项目, No. 06KJB310118  
作者贡献分布: 仇玮与柳红对此文所作贡献均等; 此课题由吴永平, 仇玮, 巩玉森及柳红设计; 研究过程由巩玉森, 仇玮, 刘霞及李琳琳操作完成; 数据分析由巩玉森, 仇玮及李琳琳完成; 本论文写作由巩玉森, 仇玮及柳红完成.

通讯作者: 柳红, 221002, 江苏省徐州市淮海西路84号, 徐州医学院病理学教研室. hongliu04@yahoo.com

电话: 0516-82711659

收稿日期: 2008-09-11 修回日期: 2008-10-18

接受日期: 2008-10-21 在线出版日期: 2008-11-18

## As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and Aspirin induce apoptosis of human gastric cancer cells SGC-7901

Yu-Sen Gong, Wei Qiu, Xia Liu, Yong-Ping Wu, Lin-Lin Li, Hong Liu

Yu-Sen Gong, Wei Qiu, Xia Liu, Yong-Ping Wu, Lin-Lin Li, Hong Liu, Department of Pathology, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Supported by: the Natural Science Fund for Colleges and Universities in Jiangsu Province, No. 06KJB310118

Correspondence to: Hong Liu, Department of Pathology, Xuzhou Medical College, 84 Huaihai West Road, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. hongliu04@yahoo.com

Received: 2008-09-11 Revised: 2008-10-18

Accepted: 2008-10-21 Published online: 2008-11-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the effect of As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and Aspirin on apoptosis of human gastric carcinoma cells SGC-7901 and to explore its possible mechanism.

**METHODS:** SGC-7901 cells were incubated in different concentrations of drugs, and then were divided into six groups: control group, Aspirin (2 mmol/L) group, Aspirin (1 mmol/L) group, As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (4 μmol/L) group, As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 μmol/L) group, and As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 μmol/L) + Aspirin (1 mmol/L) group. 72 hours after the treatment, apoptosis rates in each group were analyzed using flow cytometry. The expressions of Bcl-2 and Bax protein were measured by immunocytochemistry assay.

**RESULTS:** Flow cytometry analysis revealed statistically significant difference between 2 μmol/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + 1 mmol/L Aspirin group and control group, 1 mmol/L Aspirin group, 2 μmol/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> group ( $P < 0.05$ ), while there was no statistically significant difference between 2 μmol/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + 1 mmol/L Aspirin group and 4 μmol/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> group, 2 mmol/L Aspirin group. Immunocytochemistry showed that there was down-regulated expression of Bcl-2 protein and up-regulated expression of Bax protein in 2 μmol/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + 1 mmol/L Aspirin group. Statistically significant difference was observed between 2 μmol/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + 1 mmol/L Aspirin group and control group, 1 mmol/L Aspirin group, 2 μmol/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> group (50.21% ± 5.94% vs 91.65% ± 11.51%, 88.66% ± 10.53%, 89.27% ± 9.84%; 40.72% ± 9.54% vs 21.03% ± 4.32%, 23.07% ± 6.23%, 22.67% ± 3.16%, all  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and Aspirin induce apoptosis of gastric cancer cells SGC-7901 possibly through suppressing Bcl-2 protein or enhancing Bax protein. Combination of As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and Aspirin produces obvious synergistic effect.

**Key Words:** As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; Aspirin; Combination; Gastric cancer cells SGC-7901; Apoptosis

Gong YS, Qiu W, Liu X, Wu YP, Li LL, Liu H. As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and Aspirin induce apoptosis of human gastric cancer cells SGC-7901. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(32): 3594-3598

## 摘要

**目的:** 观察As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>与Aspirin联合应用对人胃癌SGC-7901细胞凋亡的影响并探讨其可能机制.

**方法:** As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>和Aspirin处理SGC-7901细胞, 实验分为: 阴性对照组、2 mmol/L Aspirin组、1 mmol/L Aspirin组、4 μmol/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>组、2 μmol/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>组和2 μmol/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>组+1 mmol/L Aspirin组, 流式细胞术检测As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>和Aspirin单独及联合应用对SGC-7901细胞凋亡的作用, 免疫细胞化学法检测Bcl-2和Bax蛋白的表达.

## ■同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

**结果:** 2  $\mu\text{mol/L}$  As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+1 mmol/L Aspirin联合应用组与4  $\mu\text{mol/L}$  As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>组、2 mmol/L Aspirin组SGC-7901细胞在细胞周期G<sub>1</sub>期前均出现明显的亚二倍体凋亡峰, 差异无明显统计学意义, 与阴性对照组细胞、2  $\mu\text{mol/L}$  As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>及1 mmol/L Aspirin单药组相比, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ ). As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>与Aspirin联合应用组使Bcl-2表达下降, Bax表达增高, 与阴性对照组、2  $\mu\text{mol/L}$  As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>及1 mmol/L Aspirin单药组相比, 差异均具统计学意义(50.21% $\pm$ 5.94% vs 91.65% $\pm$ 11.51%, 88.66% $\pm$ 10.53%, 89.27% $\pm$ 9.84%; 40.72% $\pm$ 9.54% vs 21.03% $\pm$ 4.32%, 23.07% $\pm$ 6.23%, 22.67% $\pm$ 3.16%, 均 $P<0.05$ ).

**结论:** As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>和Aspirin可能通过改变Bcl-2和Bax表达诱导SGC-7901细胞凋亡, 两者联合应用具有协同作用.

**关键词:** 三氧化二砷; 阿司匹林; 联合应用; 胃癌细胞SGC-7901; 凋亡

巩玉森, 仇玮, 刘霞, 吴永平, 李琳琳, 柳红. As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>与Aspirin联合应用对人胃癌SGC-7901细胞凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2008; 16(32): 3594-3598  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3594.asp>

## 0 引言

三氧化二砷(As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)是中药砒霜的主要成分, 国内外使用As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>治疗急性粒细胞性白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)取得了确定的疗效, 对其他的血液系统疾病和实体瘤的治疗正在显示出他的应用前景<sup>[1-2]</sup>. 然而As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>是天然存在的一种剧毒物质, 其具有极强的氧化毒性作用, 又是一种强致畸剂, 因而限制了其在临床上的应用剂量, 剂量不足又会降低他的治疗效果. 因此, As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>与其他药物联合应用, 以降低As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>的用量, 降低其毒副作用, 提高疗效是值得研究的问题. 本实验就As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>与Aspirin联合应用对SGC-7901细胞的凋亡及其机制进行研究, 以期为临床制定有效的化疗方案提供实验基础.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** RPMI 1640培养液为美国Gibco公司产品; 新生牛血清购自杭州四季青生物技术材料公司; 浓缩型一抗Bcl-2、Bax及即用型二抗均为北京中山生物技术有限公司产品; Aspirin粉剂由华阴市锦前程药业有限公司赠送; SGC-7901细胞株购自中国医学科学院上海细胞所; “亚砷酸注射液”(国药准字X19990191)由哈尔滨伊

达药业有限公司生产.

### 1.2 方法

**1.2.1 分组:** As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>和Aspirin处理SGC-7901细胞, 实验分为: 阴性对照组、2 mmol/L Aspirin组、1 mmol/L Aspirin组、4  $\mu\text{mol/L}$  As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>组、2  $\mu\text{mol/L}$  As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>组和2  $\mu\text{mol/L}$  As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>组+1 mmol/L Aspirin组.

**1.2.2 细胞培养:** SGC-7901细胞常规培养于新生牛血清(杭州四季青生物工程材料有限公司)、100 kU/L青霉素和100 mg/L链霉素的RPMI 1640培养液中, 在37℃, 50 mL/L CO<sub>2</sub>饱和湿度培养箱中贴壁培养.

**1.2.3 免疫组化检测:** 药物作用后72 h, 取出6孔板中贴附细胞的小玻片, 中性福尔马林固定, 采用SP法进行免疫细胞化学染色.

**1.2.4 流式细胞术:** 收集阴性对照组及药物作用组的细胞, PBS冲洗, 700 mL/L冷乙醇固定过夜, PBS冲洗, 使细胞终浓度 $2\times 10^9/\text{L}$ , 加碘化丙啶(PI), 暗处作用30 min, 用流式细胞仪检测并分析结果.

**统计学处理** 各组数据均数以mean $\pm$ SD表示, 用Stata8.0软件进行单因素方差分析及Scheffe法分析组间差异. 检验水准 $\alpha = 0.05$ ,  $P<0.05$ 为统计学有显著性差异.

## 2 结果

**2.1 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>和Aspirin对SGC-7901细胞凋亡的影响** 流式细胞术检测, 4  $\mu\text{mol/L}$  As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>组、2 mmol/L Aspirin组和2  $\mu\text{mol/L}$  As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+1 mmol/L Aspirin联合用药组在细胞周期G<sub>1</sub>期前均出现明显的亚二倍体凋亡峰(图1). 各组SGC-7901细胞的凋亡率AR(图2).

**2.2 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>和Aspirin对SGC-7901细胞Bcl-2、Bax蛋白表达的影响** 2  $\mu\text{mol/L}$  As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+1 mmol/L Aspirin联合应用组Bcl-2表达率降低, Bax蛋白表达率增加, 与阴性对照组、2  $\mu\text{mol/L}$  As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>及1 mmol/L Aspirin单药组相比, 差异均具统计学意义( $P<0.05$ , 表1, 图3-4).

## 3 讨论

As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>中药名砒霜, 最初首先用于治疗急性早幼粒细胞白血病, 且取得了确定的疗效. 新近的研究发现, As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>对其他多种系统肿瘤具有抑制作用, 主要机制集中在诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[3-4]</sup>. 但As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>为一种剧毒物质和强致畸剂, 限制了其在临床上的应用剂量, 降低其治疗效果, 因此如何通过联合其他药物, 提高As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>疗效, 减少其临床用量, 降低其毒副作用, 是值得研究的问题.

### ■研发前沿

如何降低As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>毒副作用且不影响其疗效一直广受重视, 有采用局部给药、改变As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>的物理性状和联合用药等方法. 选用能与As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>有协同作用的药物, 而降低其用量, 值得深入研究.

### ■相关报道

As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>与Aspirin对其他多种系统肿瘤具有抑制作用, 已检测出凋亡相关基因和蛋白表达, 但两者联合用药抗肿瘤及其机制未完全阐明. 所以探讨两者诱导肿瘤细胞凋亡机制是该领域研究的重点.

### ■创新盘点

Aspirin是传统临床消炎止痛药,近年来发现其具有一定的抗肿瘤作用,本实验研究As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>与Aspirin联合应用对人胃癌SGC-7901细胞凋亡的影响并初步探讨其机制,相关研究尚未见报道。

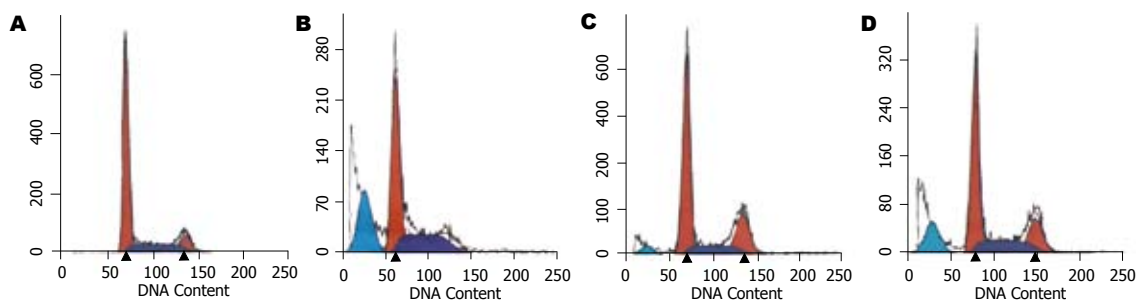


图1 流式细胞术检测SGC-7901细胞凋亡情况. A: 对照组; B: 4  $\mu\text{mol/L}$  As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>组; C: 2 mmol/L Aspirin组; D: 2  $\mu\text{mol/L}$  As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+1 mmol/L Aspirin联合用药组.

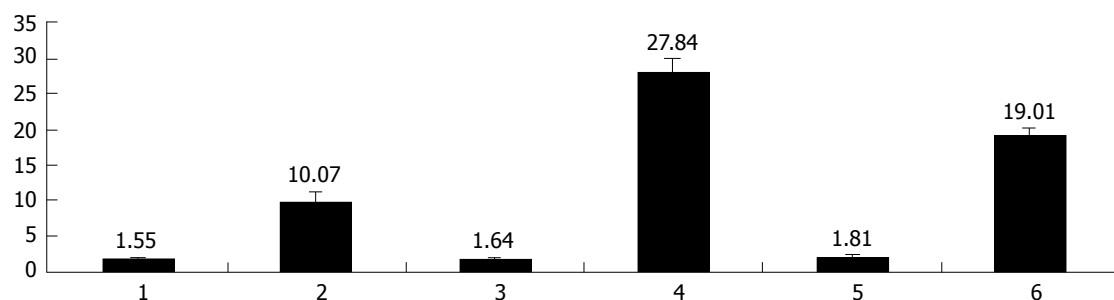


图2 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>和Aspirin单独及联合应用对SGC-7901细胞凋亡率的影响. 1: 对照组; 2: 2 mmol/L Aspirin组; 3: 1 mmol/L Aspirin组; 4: 4  $\mu\text{mol/L}$  As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>组; 5: 2  $\mu\text{mol/L}$  As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>组; 6: 联合用药组.

表1 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>与Aspirin作用后SGC-7901细胞Bcl-2和Bax蛋白的表达 (mean  $\pm$  SD, %)

分组	阳性表达率		
	Bcl-2	Bax	Bax/Bcl-2
阴性对照组	91.65 $\pm$ 11.51	21.03 $\pm$ 4.32	22.95
Aspirin(2 mmol/L)	52.34 $\pm$ 7.18 <sup>a</sup>	39.53 $\pm$ 6.42 <sup>a</sup>	63.41 <sup>a</sup>
Aspirin(1 mmol/L)	89.27 $\pm$ 9.84	22.67 $\pm$ 3.16	25.40
As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (4 $\mu\text{mol/L}$ )	46.50 $\pm$ 8.83 <sup>a</sup>	41.29 $\pm$ 7.47 <sup>a</sup>	74.40 <sup>a</sup>
As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (2 $\mu\text{mol/L}$ )	88.66 $\pm$ 10.53	23.07 $\pm$ 6.23	26.02
As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (2 $\mu\text{mol/L}$ ) + Aspirin(1 mmol/L)	50.21 $\pm$ 5.94 <sup>abc</sup>	40.72 $\pm$ 9.54 <sup>abc</sup>	73.75 <sup>abc</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 阴性对照组; <sup>b</sup> $P < 0.05$  vs 2  $\mu\text{mol/L}$  As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>组;

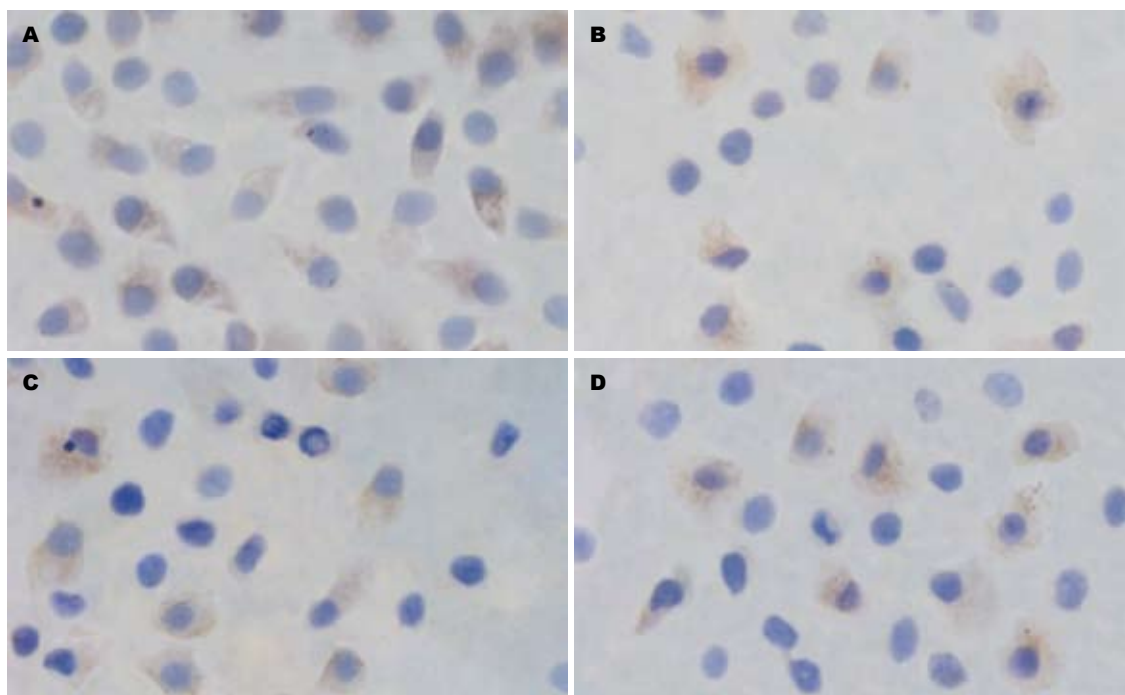
<sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 1 mmol/L Aspirin组.

Aspirin属于非甾体类抗炎药(non-steroids-anti-inflammatory agents, NSAIDs), 是传统临床抗炎镇痛药, 近年来也用于某些肿瘤防治及研究, 发现其对多种体内移植瘤或诱发性肿瘤具有一定的抗肿瘤作用<sup>[5-6]</sup>, 但机制尚未完全阐明. 我们的实验主要研究联合应用As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>与Aspirin对人胃癌SGC-7901细胞凋亡的影响, 探讨两者联合应用诱导体外SGC-7901细胞凋亡的机制, 以期临床制定科学有效的化疗方案提供理论和实验依据.

细胞凋亡也称程序性细胞死亡, 是细胞在一系列内源性基因调控下发生的细胞主动性死亡. 凋亡相关基因众多, 其中**bax**、**p53**等基因

有促进凋亡的作用, **bcl-2**、**bcl-xl**等基因有抑制凋亡的作用. **bcl-2**与**bax**是其中最具代表性的基因, Bcl-2蛋白的生理功能主要是阻遏细胞凋亡, Bax蛋白的功能与Bcl-2蛋白相反. Bcl-2主要通过Bax形成二聚体而发挥作用, 当Bcl-2表达量较高则形成异源二聚体而发挥抗凋亡作用, 而**bax**基因表达占优势则形成同源二聚体而发挥促凋亡作用. 种种研究表明, As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>可抑制肿瘤细胞生长, 与As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>调控**bcl-2**、**bax**基因密切相关<sup>[7-8]</sup>. Aspirin属于NSAIDs, 临床广泛用于消炎、解热、镇痛及抗风湿病. 研究显示NSAIDs具有较广谱的抗肿瘤作用, 尤其是作用于消化道肿瘤<sup>[9-11]</sup>, 其机制包括抑制环氧酶COX-2减少前列腺素PGE<sub>2</sub>生成和抑制NF- $\kappa$ B活性或降低NF- $\kappa$ B结合活性诱导凋亡等<sup>[12-14]</sup>. Aspirin诱导肿瘤细胞凋亡与**bax**基因的上调有关<sup>[15-16]</sup>. Gao *et al*研究表明, Aspirin可诱导多种恶性肿瘤细胞凋亡, 发现Bcl-2蛋白表达减少, 同时Bax蛋白表达增加<sup>[17-18]</sup>.

我们通过流式细胞术检测发现, 阴性对照组SGC-7901凋亡率仅1.55%, 表明细胞处于凋亡抑制状态, 4  $\mu\text{mol/L}$  As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、2 mmol/L Aspirin或2  $\mu\text{mol/L}$  As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+1 mmol/L Aspirin联合作用后72 h, SGC-7901细胞凋亡率分别上升至27.84%、10.07%和19.01%, 与阴性对照组相比, 凋亡率均显著升高( $P < 0.05$ ), 而2  $\mu\text{mol/L}$  As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>及1 mmol/L



#### ■应用要点

本研究发现 $\text{As}_2\text{O}_3$ 和Aspirin联合应用具有协同作用,可同时降低两药的用量,为临床制定化疗方案提供实验经验和理论依据。

图 3 SGC-7901中的Bcl-2表达(SP × 400). A: 对照组; B: 2  $\mu\text{mol/L}$   $\text{As}_2\text{O}_3$ +1 mmol/L Aspirin联合用药组; C: 2 mmol/L Aspirin组; D: 4  $\mu\text{mol/L}$   $\text{As}_2\text{O}_3$ 组.

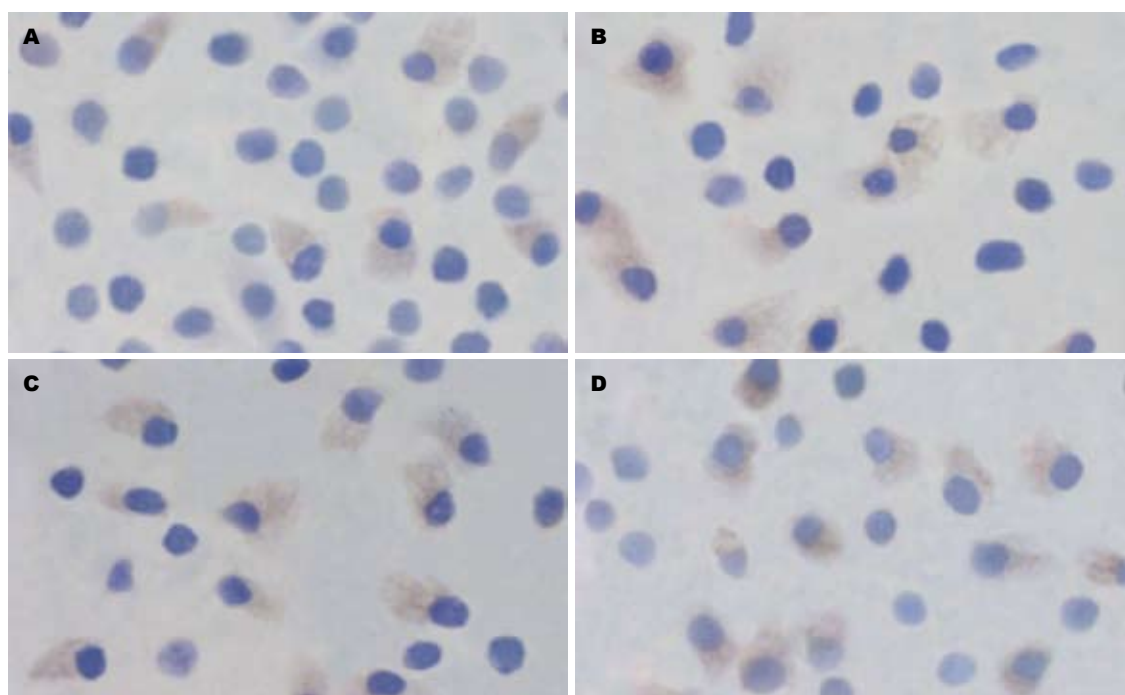


图 4 SGC-7901中的Bax表达(SP × 400). A: 对照组; B: 2  $\mu\text{mol/L}$   $\text{As}_2\text{O}_3$ +1 mmol/L Aspirin联合用药组; C: 2 mmol/L Aspirin组; D: 4  $\mu\text{mol/L}$   $\text{As}_2\text{O}_3$ 组.

Aspirin单用药组无明显凋亡诱导作用,表明联合用药组较单用同浓度药的作用强,且2  $\mu\text{mol/L}$   $\text{As}_2\text{O}_3$ +1 mmol/L Aspirin联合用药组与2  $\mu\text{mol/L}$   $\text{As}_2\text{O}_3$ 及1 mmol/L Aspirin单用药组的凋亡率相比,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ),说明这两种药物联合应用,在诱导SGC-7901细胞凋亡方面具有协同作用.本实验结果还显示,  $\text{As}_2\text{O}_3$ 与

Aspirin作用于SGC-7901细胞后, Bcl-2蛋白的表达与阴性对照组相比明显降低, Bax蛋白的表达与阴性对照组相比明显增高,说明 $\text{As}_2\text{O}_3$ 与Aspirin联合应用可能是通过升高Bax/Bcl-2比率诱导细胞凋亡.

总之,  $\text{As}_2\text{O}_3$ 与Aspirin联合作用于人胃癌细胞株SGC-7901,具有协同抗肿瘤作用,同时可以

## ■同行评价

本研究发现As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>作用于SGC-7901细胞后, Bcl-2蛋白的表达与阴性对照组相比明显降低, Bax蛋白的表达与阴性对照组相比明显增高, 说明As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>与Aspirin联合应用可能是通过升高Bax/Bcl-2比率诱导细胞凋亡. 该文章有一定的科学性、创新性和可读性.

降低两药的用量. As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>与Aspirin联合应用导致抑制Bcl-2蛋白表达, 增强Bax蛋白活性, 诱导细胞凋亡, 提示可能为其抑制胃癌细胞株生长的机制之一.

## 4 参考文献

- 1 刘晓川, 刘铁夫. 缺氧时三氧化二砷对人肝癌细胞株生长及凋亡的影响及机制. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1983-1988
- 2 Baj G, Arnulfo A, Deaglio S, Mallone R, Vigone A, De Cesaris MG, Surico N, Malavasi F, Ferrero E. Arsenic trioxide and breast cancer: analysis of the apoptotic, differentiative and immunomodulatory effects. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 73: 61-73
- 3 刘静冰, 秦叔逵, 李进. 三氧化二砷诱导胰腺癌细胞系凋亡及其抑制转移的作用. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1952-1955
- 4 Xiao YF, Liu SX, Wu DD, Chen X, Ren LF. Inhibitory effect of arsenic trioxide on angiogenesis and expression of vascular endothelial growth factor in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5780-5786
- 5 Duan L, Wu AH, Sullivan-Halley J, Bernstein L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas in Los Angeles County. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 126-134
- 6 Fan XM, Wong BC, Lin MC, Cho CH, Wang WP, Kung HF, Lam SK. Interleukin-1beta induces cyclooxygenase-2 expression in gastric cancer cells by the p38 and p44/42 mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1098-1104
- 7 Chen H, Qin S, Pan Q. [Antitumor effect of arsenic trioxide on mice experimental liver cancer] *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2000; 8: 27-29
- 8 Ai Z, Lu W, Qin X. Arsenic trioxide induces gallbladder carcinoma cell apoptosis via downregulation of Bcl-2. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 348: 1075-1081
- 9 Subbegoowda R, Frommel TO. Aspirin toxicity for human colonic tumor cells results from necrosis and is accompanied by cell cycle arrest. *Cancer Res* 1998; 58: 2772-2776
- 10 Lai MY, Huang JA, Liang ZH, Jiang HX, Tang GD. Mechanisms underlying Aspirin-mediated growth inhibition and apoptosis induction of cyclooxygenase-2 negative colon cancer cell line SW480. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4227-4233
- 11 Luciani MG, Campregher C, Gasche C. Aspirin blocks proliferation in colon cells by inducing a G1 arrest and apoptosis through activation of the checkpoint kinase ATM. *Carcinogenesis* 2007; 28: 2207-2217
- 12 Qiao L, Hanif R, Sphicas E, Shiff SJ, Rigas B. Effect of aspirin on induction of apoptosis in HT-29 human colon adenocarcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 53-64
- 13 Gradilone A, Silvestri I, Scarpa S, Morrone S, Gandini O, Pulcinelli FM, Gianni W, Frati L, Agliano AM, Gazzaniga P. Failure of apoptosis and activation on NFkappaB by celecoxib and aspirin in lung cancer cell lines. *Oncol Rep* 2007; 17: 823-828
- 14 Stark LA, Reid K, Sansom OJ, Din FV, Guichard S, Mayer I, Jodrell DI, Clarke AR, Dunlop MG. Aspirin activates the NF-kappaB signalling pathway and induces apoptosis in intestinal neoplasia in two in vivo models of human colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2007; 28: 968-976
- 15 Zhou XM, Wong BC, Fan XM, Zhang HB, Lin MC, Kung HF, Fan DM, Lam SK. Non-steroidal anti-inflammatory drugs induce apoptosis in gastric cancer cells through up-regulation of bax and bak. *Carcinogenesis* 2001; 22: 1393-1397
- 16 Gu Q, Wang JD, Xia HH, Lin MC, He H, Zou B, Tu SP, Yang Y, Liu XG, Lam SK, Wong WM, Chan AO, Yuen MF, Kung HF, Wong BC. Activation of the caspase-8/Bid and Bax pathways in aspirin-induced apoptosis in gastric cancer. *Carcinogenesis* 2005; 26: 541-546
- 17 Gao J, Niwa K, Sun W, Takemura M, Lian Z, Onogi K, Seishima M, Mori H, Tamaya T. Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit cellular proliferation and upregulate cyclooxygenase-2 protein expression in endometrial cancer cells. *Cancer Sci* 2004; 95: 901-907
- 18 Kim KY, Seol JY, Jeon GA, Nam MJ. The combined treatment of aspirin and radiation induces apoptosis by the regulation of bcl-2 and caspase-3 in human cervical cancer cell. *Cancer Lett* 2003; 189: 157-166

编辑 李军亮 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

## 世界华人消化杂志栏目设置

**本刊讯** 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确. (常务副总编辑: 张海宁 2008-11-18)