

苦参碱对肝癌细胞株SMMC-7721凋亡和自噬相关基因表达的影响

查勇, 寸英丽, 黄云超

■背景资料

肿瘤细胞凋亡功能障碍与其化学治疗敏感性差存在密切的关系, 5-氟尿嘧啶(5-FU)和阿霉素等化学药物可诱导肝癌细胞中NF- κ B转录因子激活, 而NF- κ B转录因子激活可促进凋亡抑制因子(IAP)和B细胞淋巴瘤/白血病-2因子(Bcl-2)等的表达, NF- κ B激活与肝癌细胞的凋亡耐受存在密切的关系。

查勇, 寸英丽, 黄云超, 昆明医学院第三附属医院 云南省肿瘤医院腹部肿瘤外科 云南省昆明市 650118
查勇, 主治医师, 主要从事腹部肿瘤外科的基础和临床方面的研究。

云南省自然科学基金资助项目, No. 2009CD184

通讯作者: 黄云超, 教授, 650118, 云南省昆明市昆州路519号, 昆明医学院第三附属医院. zhayong888@sina.com
电话: 0871-8185656-2572

收稿日期: 2010-06-16 修回日期: 2010-09-16

接受日期: 2010-09-27 在线出版日期: 2010-10-18

Matrine promotes cell apoptosis in human hepatocellular carcinoma cell line SMMC-7721

Yong Zha, Ying-Li Cun, Yun-Chao Huang

Yong Zha, Ying-Li Cun, Yun-Chao Huang, Department of Abdominal Surgery, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650118, Yunnan Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Yunnan Province of China, No. 2009CD184

Correspondence to: Professor Yun-Chao Huang, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical College, 519 Kunzhou Road, Kunming 650118, Yunnan Province, China. zhayong888@sina.com

Received: 2010-06-16 Revised: 2010-09-16

Accepted: 2010-09-27 Published online: 2010-10-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of matrine on cell apoptosis in human hepatocellular carcinoma cell line SMMC-7721 and to explore potential mechanisms involved.

METHODS: SMMC-7721 cells were divided into four groups: 5-fluorouracil group, matrine group, 5-FU plus matrine group, and control group. Matrine and 5-FU were administered at the half maximal inhibitory concentration. After 24 h, apoptosis was analyzed by flow cytometry. To identify genes involved in the antiapoptotic responses to 5-FU and matrine, the expression of NF- κ B p65, I κ B, Atg5, beclin1 and Bcl-2 was determined.

RESULTS: Increased sensitivity to 5-FU was

observed in cells in the matrine plus 5-FU group as compared with those in the 5-FU group and control group ($81.3\% \pm 2.6\%$ vs $34.6\% \pm 3.5\%$, $45.6\% \pm 2.4\%$, $5.2\% \pm 2.1\%$, all $P < 0.05$). Compared to cells treated with 5-FU alone, cells exposed to a combination of matrine and 5-FU for 24 h had a significant reduction in the levels of NF- κ B p65 and Bcl-2 ($P < 0.05$) and an increase in the levels of I κ B, Atg5 and beclin1 ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Matrine can enhance the sensitivity of SMMC-7721 cells to 5-FU by inducing increased expression of autophagy-related gene and decreased expression of anti-apoptotic genes.

Key Words: Matrine; Hepatocellular carcinoma; Apoptosis; Autophagy

Zha Y, Cun YL, Huang YC. Matrine promotes cell apoptosis in human hepatocellular carcinoma cell line SMMC-7721. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(29): 3078-3083

摘要

目的: 研究苦参碱对肝癌细胞株SMMC-7721凋亡的影响及其分子机制。

方法: 肝癌细胞分组为: 5-FU治疗组、苦参碱治疗组、5-FU联合苦参碱治疗组及对照组。5-FU和苦参碱的给药浓度分别为半数肝癌细胞抑制浓度。用流式细胞仪检测各组肝癌细胞凋亡率。采用RT-PCR检测苦参碱对转录因子NF- κ B p65、I κ B、凋亡抑制基因Bcl-2和自噬相关基因Atg5和Beclin1表达的影响。

结果: 流式细胞仪检测结果提示, 苦参碱联合5-FU组的肝癌细胞凋亡率比5-FU治疗组、苦参碱治疗组及对照组高, 组间比较存在显著差异($81.3\% \pm 2.6\%$ vs $34.6\% \pm 3.5\%$, $45.6\% \pm 2.4\%$, $5.2\% \pm 2.1\%$, 均 $P < 0.05$)。RT-PCR检测结果显示, 与5-FU组相比, 苦参碱联合5-FU治疗组中NF- κ B p65、Bcl-2表达下降($P < 0.05$),

■同行评议者

丁惠国, 主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化科

I κ B、Atg5及Beclin1表达上调($P<0.05$).

结论: 苦参碱可通过上调I κ B、Atg5及Beclin1的表达和下调NF- κ B p65、Bcl-2的表达, 促进肝癌细胞凋亡, 提高肝癌细胞的化疗敏感性.

关键词: 苦参碱; 肝癌; 凋亡; 自噬

查勇, 寸英丽, 黄云超. 苦参碱对肝癌细胞株SMMC-7721凋亡和自噬相关基因表达的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18(29): 3078-3083

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3078.asp>

0 引言

肿瘤细胞凋亡功能障碍与其化学治疗敏感性差存在密切的关系, 有研究表明^[1-3], 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)和阿霉素等化学药物可诱导肝癌细胞中NF- κ B转录因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)激活, 而NF- κ B转录因子激活可促进凋亡抑制因子(inhibitor of apoptosis protein, IAP)和B细胞淋巴瘤/白血病-2因子(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)等的表达, NF- κ B激活与肝癌细胞的凋亡耐受存在密切的关系^[4-6].

苦参碱是中药苦参、山豆根和苦豆子的主要成分, 经临床证实苦参碱可抑制机体的炎症反应^[7,8]. 亦有研究表明苦参碱可诱导肝癌细胞发生自噬和凋亡, 但苦参碱抗炎、抗肿瘤生长的分子机制尚未完全阐明^[9-11]. 本实验中, 我们进一步观察苦参碱对肝癌细胞凋亡和化学治疗敏感性的影响, 分析其作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 肝癌细胞株SM-7721(中科院上海细胞库), 高糖DMEM细胞培养基(Hyclone公司), 胎牛血清(Hyclone公司), 苦参碱(西安东华生物工程技术有限责任公司), 5-FU(上海海普药业有限公司), RNA提取试剂TRIzol(Invitrogen公司), RT-PCR引物(根据软件Oligo和Premier设计, 由上海生工生物工程公司合成, 表1), 一步法RT-PCR检测试剂盒(Invitrogen公司).

1.2 方法

1.2.1 实验分组: 按照处理因素的不同将SM-7721肝癌细胞实验分组为: 5-FU治疗组、苦参碱治疗组、5-FU联合苦参碱治疗组和对照组. 参照文献^[12,13], 本实验中我们采用选择5-FU和苦参碱的给药浓度为细胞半数抑制浓度, 分别为 4.7×10^{-3} mol/L和 5.3×10^{-6} mol/L, 用药处理

表 1 RT-PCR引物序列

基因	引物序列
β 2-GM	5'-TTAGCTCTCGCGCTACTCCTCTC-3' 5'-GTCGGATTGATGAAACCCAGACACA-3'
NF- κ B p65	5'-GGGAAGGAACGCTGTCAGAG-3' 5'-TAGCCTCAGGGTACTCCATCA-3'
I κ B	5'-GATCCGCCAGGTGAAGGG-3' 5'-GCAATTTCTGGCTGGTTGG-3'
Bcl-2	5'-GTGGAGGAGCTCTTCAGGAG-3' 5'-AGGCACCCAGGGTGATGATGCAA-3'
Beclin1	5'-ACCAGATGCGTTATGCC-3' 5'-TTGATTGTGCCAACTGTCC-3'
Atg 5	5'-TATCATCCCACAGCCAACAG-3' 5'-TCTTCTTAGGCCAAAGGTTTC-3'

时间为48 h.

1.2.2 细胞培养: SMMC-7721细胞采用高糖DMEM培养, 培养液中含100 mL/L的胎牛血清, 置入含50 mL/L CO₂的培养箱中, 温度为37 ℃.

1.2.3 流式细胞仪检测肝癌细胞的凋亡: 应用流式细胞仪, 采用TUNEL法检测肝癌细胞的凋亡, 用0.25%-0.5%的胰酶消化6孔板中各实验组细胞, 收集放入EP管中. PBS洗涤细胞, 离心收集细胞, 40 mL/L多聚甲醛固定细胞, TUNEL法标记后, 进行流式细胞分析.

1.2.4 RT-PCR检测p65 siRNA干扰后相关基因的表达: 采用TRIzol法提取各组细胞总RNA, 总RNA紫外分光光度计测 A_{260} 、 A_{280} 值, 标本的总RNA的 A_{260}/A_{280} 值均在1.6-1.8. 按照Invitrogen公司RT-PCR试剂盒设定反应体系, RT-PCR反应条件: NF- κ B p65的反应参数为94 ℃ 45 s, 55 ℃ 45 s, 72 ℃ 45 s, 32循环, 最后72 ℃ 10 min(扩增产物长为204 bp). I κ B的反应参数为94 ℃ 45 s, 55 ℃ 45 s, 72 ℃ 45 s, 32循环, 最后72 ℃ 10 min(扩增产物长为304 bp). β 2-GM的反应参数为94 ℃ 45 s, 55.5 ℃ 45 s, 72 ℃ 45 s, 32循环, 最后72 ℃ 10 min(扩增产物长为264 bp). Bcl-2的反应参数为94 ℃ 45 s, 45.5 ℃ 45 s, 72 ℃ 45 s, 32循环, 最后72 ℃ 10 min(扩增产物长为280 bp). Beclin1的反应参数为94 ℃ 45 s, 55 ℃ 45 s, 72 ℃ 45 s, 32循环, 最后72 ℃ 10 min(扩增产物长为320 bp). Atg5的反应参数为94 ℃ 45 s, 53.5 ℃ 45 s, 72 ℃ 45 s, 32循环, 最后72 ℃ 10 min(扩增产物长为332 bp).

RT-PCR产物电泳检测后, 紫外灯下观察, 用

■ 研发前沿

经临床证实苦参碱可抑制机体的炎症反应. 亦有研究表明苦参碱可诱导肝癌细胞发生自噬和凋亡, 但苦参碱抗炎、抗肿瘤生长的分子机制尚未完全阐明.

■相关报道

有研究表明, NF- κ B 转录因子可调节凋亡拮抗基因 Bcl-x 和 Bfl-1、肿瘤坏死因子受体相关因子 (TRAF)、IAP 等多种凋亡抑制因子的表达. NF- κ B 转录因子亦可参与肿瘤细胞自噬的调节.

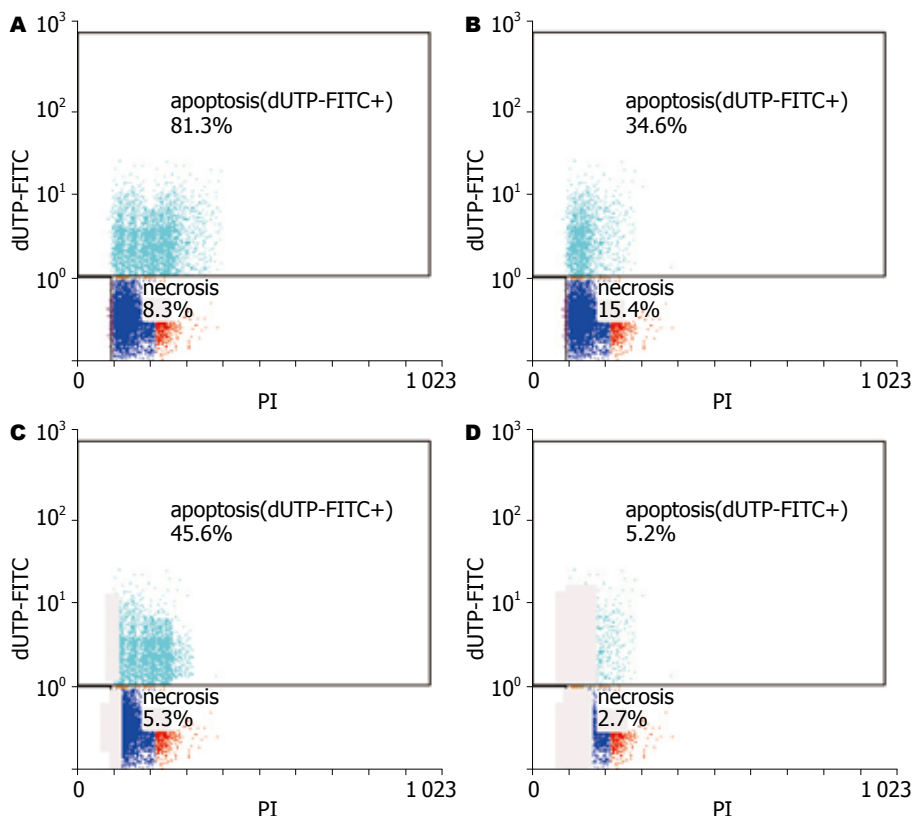


图1 流式细胞仪检测肝癌细胞SMMC-7721的凋亡率. A: 5-FU联合苦参碱组; B: 5-FU治疗组; C: 苦参碱治疗组; D: 对照组.

美国Gene-Genus凝胶电泳成像系统对DNA电泳条带进行光密度 β 扫描, 以目标基因与 β -actin的密度作为目标基因表达水平的参数.

统计学处理 采用SPSS11.0统计软件, 计量资料用mean \pm SD表示, 两样本均数比较采用成组 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验. $P < 0.05$ 认为具有统计学意义.

2 结果

2.1 流式细胞仪检测肝癌细胞凋亡率 苦参碱可促进肝癌细胞凋亡, 抑制坏死性死亡. 苦参碱联合5-FU组肝癌细胞凋亡率为81.3% \pm 2.6%, 5-FU治疗组为34.6% \pm 3.5%, 苦参碱治疗组为45.6% \pm 2.4%, 对照组为5.2% \pm 2.1%, 组间比较存在显著差异($P < 0.05$); 苦参碱联合5-FU组肝癌细胞坏死率为8.3% \pm 2.2%, 5-FU治疗组为15.4% \pm 2.5%, 苦参碱治疗组为5.3% \pm 1.8%, 对照组为2.7% \pm 1.5%(图1). 苦参碱联合5-FU治疗组与5-FU治疗组细胞坏死率比较, 组间存在显著差异($P < 0.05$); 苦参碱治疗组与对照组细胞坏死率比较, 组间存在显著差异($P < 0.05$).

2.2 苦参碱对肝癌细胞NF- κ B p65转录因子及其抑制因子表达的影响 肝癌细胞株SMMC-7721 NF- κ B p65 mRNA高表达, I κ B低表达, 5-FU可使NF- κ B p65的表达进一步升高, 而苦参碱能有

效的降低NF- κ B p65的表达, 上调I κ B的表达. 对照组、苦参碱联合5-FU治疗组、5-FU治疗组、苦参碱治疗组肝癌细胞中NF- κ B p65 mRNA表达与 β -actin的比分别为0.30 \pm 0.04、0.82 \pm 0.06、1.50 \pm 0.08和0.15 \pm 0.03; I κ B mRNA表达与 β -actin的比分别为0.72 \pm 0.06、0.84 \pm 0.03、0.23 \pm 0.02和1.16 \pm 0.05(图2).

2.3 苦参碱对肝癌SMMC-7721细胞自噬和凋亡相关基因表达的影响 RT-PCR检测凋亡抑制基因Bcl-2和自噬相关基因Atg5、Beclin1的表达, 其结果显示, 5-FU联合苦参碱治疗组和苦参碱治疗组中, Atg5、Beclin1表达均显著的升高, Bcl-2表达下降, 与5-FU治疗组及对照组相比, 差异具有显著性($P < 0.05$, 图2, 3). 本研究结果提示, 苦参碱促进5-FU诱导的凋亡可能是通过上调NF- κ B的靶基因Atg5、Beclin1表达和下调凋亡抑制基因Bcl-2表达.

3 讨论

一些研究表明苦参碱具有抑制肿瘤细胞增生、降低肝脏局部炎症反应的作用^[7,8]. 在本实验中, 苦参碱可促进肝癌细胞凋亡, 抑制肝癌细胞坏死, 而5-FU治疗组有很大的一部分细胞通过坏死途径死亡. 苦参碱联合5-FU组肝癌细胞凋亡率为81.3% \pm 2.6%, 5-FU治疗组为34.6% \pm 3.5%,

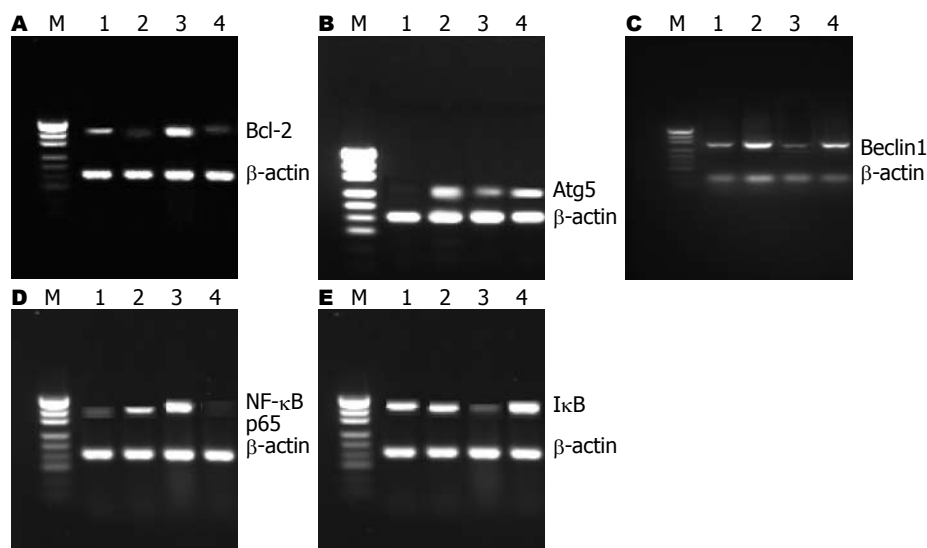


图 2 各组细胞中自噬和凋亡相关基因的表达. A: Bcl-2; B: Atg5; C: Beclin1; D: NF- κ B p65; E: I κ B. M: Marker; 1: 对照组; 2: 苦参碱联合5-FU治疗组; 3: 5-FU治疗组; 4: 苦参碱治疗组.

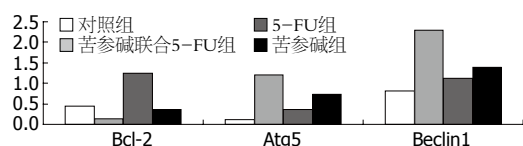


图 3 各组肿瘤细胞中Bcl-2、Atg5、Beclin1与 β -actin mRNA的相对表达量.

苦参碱治疗组为 $45.6\% \pm 2.4\%$, 组间比较存在显著差异($P < 0.05$); 苦参碱联合5-FU组肝癌细胞坏死率为 $8.3\% \pm 2.2\%$, 5-FU治疗组为 $15.4\% \pm 2.5\%$, 苦参碱治疗组为 $5.3\% \pm 1.8\%$. 苦参碱联合5-FU组不仅提高了肝癌细胞的凋亡率, 而且降低了坏死细胞比率. 肿瘤细胞坏死率降低有利于减轻肿瘤局部的炎症反应, 增强其抗肿瘤效果^[14,15].

现有研究表明NF- κ B转录因子参与炎症和肿瘤增生等多种病理过程, 可调节肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素6(interleukin 6, IL-6)、Bcl-2、IAP等多种细胞因子的表达, 抑制肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤细胞增生^[16-21]. NF- κ B转录因子家族有5位成员, 他们是RelA(p65)、RelB、C-Rel、NF- κ B1(p50)和NF- κ B2(P52). NF- κ B家族成员之间可形成同源和异源二聚体, 最常见的二聚体是P65/P50异源二聚体^[22-24]. 在静止的细胞中, NF- κ B通过与细胞质内抑制蛋白NF- κ B(inhibitory proteins NF- κ B, I κ B)结合, 以P50-P65-I κ B多聚体的无活性状态存在, 滞留于细胞质中. 当外界因素刺激时导致I κ B激酶 β 亚单位激活, 从而启动细胞内的泛素

化-蛋白酶系统, 使I κ B蛋白降解, 活化的NF- κ B进入细胞核发挥转录因子的作用, 促进多种细胞因子的表达^[22,25]. 现有研究表明NF- κ B转录因子激活和化疗耐药有关, 抑制NF- κ B转录因子可促进肿瘤细胞凋亡^[1,26-28]. 在本研究中, RT-PCR分析结果提示, 5-FU治疗可诱导肝癌细胞NF- κ B p65的表达增加, I κ B表达下降. 苦参碱可抑制NF- κ B p65的表达, 上调I κ B的表达. 因此, 在肝癌5-FU化疗时, 若联合苦参碱中药治疗, 可降低NF- κ B转录因子的表达, 有助于逆转肝癌细胞化疗耐药, 提高肝癌化学治疗的效果.

有研究表明^[29-31], NF- κ B转录因子可调节凋亡拮抗基因Bcl-x和Bfl-1、肿瘤坏死因子受体相关因子(tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF)、IAP等多种凋亡抑制因子的表达. NF- κ B转录因子亦可参与肿瘤细胞自噬的调节^[32]. 在本研究中我们进一步分析苦参碱对凋亡抑制基因Bcl-2和自噬相关基因Atg5、Beclin1表达的影响, 结果显示, 苦参碱治疗组、5-FU联合苦参碱治疗组中, Bcl-2表达下降, Atg5和Beclin1 mRNA表达均显著地升高, 与单5-FU治疗组相比, 差异具有显著性. 因此, 我们推测苦参碱可能通过抑制NF- κ B转录因子, 下调凋亡抑制基因Bcl-2和上调自噬基因Atg5和Beclin1的表达而促进肿瘤细胞凋亡.

总之, 凋亡调节与肝癌患者的化学治疗敏感性存在密切的关系. 在本实验中, 联合苦参碱治疗, 肝癌细胞株对5-FU的化学治疗敏感性增加, 凋亡率升高, 同时, 伴有凋亡抑制基因Bcl-2

应用要点

苦参碱可通过上调I κ B、Atg5及Beclin1的表达和下调NF- κ B p65、Bcl-2的表达, 促进肝癌细胞凋亡, 提高肝癌细胞的化疗敏感性.

■同行评价

本文设计合理, 方法可靠, 具有一定的实用价值。

表达下降和自噬相关基因Atg5、Beclin1的表达增加。说明苦参碱有助于提高5-FU对原发性肝癌的治疗效果, 值得我们进一步研究。

4 参考文献

- 1 Tapia MA, González-Navarrete I, Dalmases A, Bosch M, Rodríguez-Fanjul V, Rolfe M, Ross JS, Mezquita J, Mezquita C, Bachs O, Gascón P, Rojo F, Perona R, Rovira A, Albanell J. Inhibition of the canonical IKK/NF kappa B pathway sensitizes human cancer cells to doxorubicin. *Cell Cycle* 2007; 6: 2284-2292
- 2 Ueno S, Aoki D, Kubo F, Hiwatashi K, Matsushita K, Oyama T, Maruyama I, Aikou T. Roxithromycin inhibits constitutive activation of nuclear factor {kappa}B by diminishing oxidative stress in a rat model of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5645-5650
- 3 Chung C, Park SG, Park YM, Joh JW, Jung G. Interferon-gamma sensitizes hepatitis B virus-expressing hepatocarcinoma cells to 5-fluorouracil through inhibition of hepatitis B virus-mediated nuclear factor-kappaB activation. *Cancer Sci* 2007; 98: 1758-1766
- 4 Hsiang CY, Wu SL, Chen JC, Lo HY, Li CC, Chiang SY, Wu HC, Ho TY. Acetaldehyde induces matrix metalloproteinase-9 gene expression via nuclear factor-kappaB and activator protein 1 signaling pathways in human hepatocellular carcinoma cells: Association with the invasive potential. *Toxicol Lett* 2007; 171: 78-86
- 5 Guo J, Verma UN, Gaynor RB, Frenkel EP, Becerra CR. Enhanced chemosensitivity to irinotecan by RNA interference-mediated down-regulation of the nuclear factor-kappaB p65 subunit. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3333-3341
- 6 Konishi T, Sasaki S, Watanabe T, Kitayama J, Nagawa H. Overexpression of hRFI inhibits 5-fluorouracil-induced apoptosis in colorectal cancer cells via activation of NF-kappaB and upregulation of BCL-2 and BCL-XL. *Oncogene* 2006; 25: 3160-3169
- 7 吕建芳, 范恒, 沈霖, 寿折星, 庄雄. 氧化苦参碱对实验性结肠炎大鼠肠黏膜细胞因子和核因子- κ B p65表达的影响. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2289-2294
- 8 聂红明, 陈建杰, 高月求, 金树根, 王灵台. 苦参碱与氧化苦参碱体外抗乙肝病毒比较. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 4046-4050
- 9 司维柯, 肖桃元, 康格非. 苦参碱对人肝癌细胞HepG2的细胞形态影响和相关增殖因素的变化. *第三军医大学学报* 2000; 22: 553-556
- 10 陈坚. 苦参防治肝癌实验研究进展. *上海中医药杂志* 2006; 40: 60-61
- 11 郑炜望, 华海清. 中药诱导肝癌细胞凋亡的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2915-2918
- 12 张立明, 郑传莉. 苦参碱诱导人肝癌细胞SMMC-7721凋亡的实验研究. *西北药学杂志* 2007; 22: 128-129
- 13 孟志强, 于尔辛, 宋明志. 化疗药对人肝癌细胞SMMC-7721端粒酶活性的影响. *世界华人消化杂志* 1999; 7: 252-254
- 14 Domart MC, Esposti DD, Sebah M, Olaya N, Harper F, Pierron G, Franc B, Tanabe KK, Debuire B, Azoulay D, Brenner C, Lemoine A. Concurrent induction of necrosis, apoptosis, and autophagy in ischemic preconditioned human livers formerly treated by chemotherapy. *J Hepatol* 2009; 51: 881-889
- 15 Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, Bray K, Anderson D, Chen G, Mukherjee C, Shi Y, Gélinas C, Fan Y, Nelson DA, Jin S, White E. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. *Cancer Cell* 2006; 10: 51-64
- 16 Pikarsky E, Porat RM, Stein I, Abramovitch R, Amit S, Kasem S, Gutkovich-Pyest E, Urieli-Shoval S, Galun E, Ben-Neriah Y. NF-kappaB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature* 2004; 431: 461-466
- 17 Yang LQ, Fang DC, Wang RQ, Yang SM. Effect of NF-kappaB, survivin, Bcl-2 and Caspase3 on apoptosis of gastric cancer cells induced by tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 22-25
- 18 Zhou W, Jiang ZW, Tian J, Jiang J, Li N, Li JS. Role of NF-kappaB and cytokine in experimental cancer cachexia. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1567-1570
- 19 Li TJ, Jia LP, Gao XL, Huang AL. Gene therapy that inhibits NF-kappaB results in apoptosis of human hepatocarcinoma by recombinant adenovirus. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5287-5292
- 20 Saitou Y, Shiraki K, Yamanaka T, Miyashita K, Inoue T, Yamanaka Y, Yamaguchi Y, Enokimura N, Yamamoto N, Itou K, Sugimoto K, Nakano T. Augmentation of tumor necrosis factor family-induced apoptosis by E3330 in human hepatocellular carcinoma cell lines via inhibition of NF kappa B. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6258-6261
- 21 Guo LL, Xiao S, Guo Y. Activation of transcription factors NF-kappaB and AP-1 and their relations with apoptosis associated-proteins in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3860-3865
- 22 Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein NF-kappa B by a posttranslational mechanism. *Cell* 1986; 47: 921-928
- 23 Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF-kappaB signaling. *Cell* 2008; 132: 344-362
- 24 Majdalawieh A, Ro HS. Regulation of IkappaBalpha function and NF-kappaB signaling: AEBP1 is a novel proinflammatory mediator in macrophages. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 823821
- 25 Luqman S, Pezzuto JM. NFkappaB: a promising target for natural products in cancer chemoprevention. *Phytother Res* 2010; 24: 949-963
- 26 Gyrd-Hansen M, Meier P. IAPs: from caspase inhibitors to modulators of NF-kappaB, inflammation and cancer. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 561-574
- 27 Kasinski AL, Slack FJ. Potential microRNA therapies targeting Ras, NFkappaB and p53 signaling. *Curr Opin Mol Ther* 2010; 12: 147-157
- 28 Sakamoto K, Maeda S. Targeting NF-kappaB for colorectal cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2010; 14: 593-601
- 29 Wang CY, Guttridge DC, Mayo MW, Baldwin AS Jr. NF-kappaB induces expression of the Bcl-2 homologue A1/Bfl-1 to preferentially suppress chemotherapy-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 5923-5929
- 30 Zheng C, Kabaleeswaran V, Wang Y, Cheng G, Wu H. Crystal structures of the TRAF2: cIAP2

- and the TRAF1: TRAF2: cIAP2 complexes: affinity, specificity, and regulation. *Mol Cell* 2010; 38: 101-113
- 31 Manna SK, Babajan B, Raghavendra PB, Raviprakash N, Sureshkumar C. Inhibiting TRAF2-mediated activation of NF-kappaB facilitates induction of AP-1. *J Biol Chem* 2010; 285: 11617-11627
- 32 Djavaheri-Mergny M, Amelotti M, Mathieu J, Besançon F, Bauvy C, Souquère S, Pierron G, Codogno P. NF-kappaB activation represses tumor necrosis factor-alpha-induced autophagy. *J Biol Chem* 2006; 281: 30373-30382

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2008 年内科学类期刊总被引频次和影响因子排序

代码	期刊名称	总被引频次			影响因子		
		数值	学科排名	离均差率	数值	学科排名	离均差率
1170	JOURNAL OF GERIATRIC CARDIOLOGY	7	41	-0.99	0.043	41	-0.92
G275	WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	5432	1	3.71	0.792	6	0.52
G803	肝脏	586	25	-0.49	0.594	11	0.14
G938	国际呼吸杂志	645	22	-0.44	0.294	34	-0.43
G415	国际内分泌代谢杂志	663	20	-0.43	0.379	28	-0.27
G501	临床肝胆病杂志	582	27	-0.50	0.441	22	-0.15
G658	临床荟萃	1709	8	0.48	0.356	32	-0.32
G257	临床内科杂志	875	16	-0.24	0.412	24	-0.21
G855	临床消化病杂志	314	32	-0.73	0.294	34	-0.43
G261	临床心血管病杂志	836	17	-0.28	0.371	29	-0.29
G293	临床血液学杂志	408	31	-0.65	0.329	33	-0.37
G491	岭南心血管病杂志	161	39	-0.86	0.158	40	-0.70
G662	内科急危重症杂志	308	34	-0.73	0.279	36	-0.46
G523	内科理论与实践	34	40	-0.97	0.171	39	-0.67
G746	实用肝脏病杂志	312	33	-0.73	0.562	14	0.08
G190	世界华人消化杂志	2480	6	1.15	0.547	17	0.05
G800	胃肠病学	619	23	-0.46	0.621	10	0.19
G326	胃肠病学和肝病杂志	580	28	-0.50	0.415	23	-0.20
G083	心肺血管病杂志	246	37	-0.79	0.361	31	-0.31
G419	心血管病学进展	585	26	-0.49	0.410	25	-0.21
G260	心脏杂志	553	29	-0.52	0.406	26	-0.22
G610	胰腺病学	268	35	-0.77	0.366	30	-0.30
G234	中国动脉硬化杂志	934	15	-0.19	0.557	16	0.07
G267	中国实用内科杂志	2309	7	1.00	0.487	20	-0.06
G211	中国糖尿病杂志	1567	11	0.36	0.570	13	0.10
G380	中国心血管杂志	256	36	-0.78	0.225	37	-0.57
G203	中国心脏起搏与心电生理杂志	657	21	-0.43	0.562	14	0.08
G633	中国血液净化	680	19	-0.41	0.546	18	0.05
G119	中国循环杂志	694	18	-0.40	0.406	26	-0.22
G231	中华肝脏病杂志	3283	4	1.84	1.119	2	1.15
G235	中华高血压杂志	1168	14	0.01	0.730	8	0.40
G639	中华老年多器官疾病杂志	166	38	-0.86	0.207	38	-0.60
G876	中华老年心脑血管病杂志	588	24	-0.49	0.442	21	-0.15
G155	中华内分泌代谢杂志	1612	10	0.40	0.897	5	0.73
G156	中华内科杂志	3484	3	2.02	0.788	7	0.52
G161	中华肾脏病杂志	1643	9	0.42	1.068	3	1.05
G285	中华消化内镜杂志	1314	13	0.14	0.578	12	0.11
G168	中华消化杂志	2571	5	1.23	1.025	4	0.97
G892	中华心律失常学杂志	494	30	-0.57	0.657	9	0.26
G170	中华心血管病杂志	4186	2	2.63	1.375	1	1.64
G172	中华血液学杂志	1501	12	0.30	0.489	19	-0.06
	平均值	1154			0.520		

以上数据摘自2009年版《中国科技期刊引证报告》(核心版). 科学技术文献出版社, 177-178.