

IFN- γ 对人胃腺癌Survivin分子通路的调控作用

邓昊, 黄萱, 高友晶, 镇鸿燕, 刘丽江

邓昊, 镇鸿燕, 江汉大学病理诊断所 湖北省武汉市 430056
黄萱, 高友晶, 江汉大学医学院病理学与病理生理学教研室
湖北省武汉市 430056
刘丽江, 江汉大学肿瘤研究所 湖北省武汉市 430056
武汉市青年科技晨光计划基金资助项目, No. 20045006071-7
湖北省自然科学基金资助项目, No. 2006AB191
作者贡献分布: 此课题由邓昊与刘丽江设计; 研究过程由邓昊与黄萱操作完成; 研究所用试剂及分析工具由高友晶提供; 数据分析由邓昊与镇鸿燕完成; 本论文写作由邓昊完成.
通讯作者: 刘丽江, 教授, 430056, 湖北省武汉市, 江汉大学肿瘤研究所. liulijiang@163.com
电话: 027-84226503 传真: 027-84226503
收稿日期: 2010-06-08 修回日期: 2010-08-10
接受日期: 2010-08-17 在线出版日期: 2010-10-28

Regulatory effect of IFN- γ on the survivin signaling pathway in gastric adenocarcinoma

Hao Deng, Xuan Huang, You-Jing Gao,
Hong-Yan Zhen, Li-Jiang Liu

Hao Deng, Hong-Yan Zhen, Institute of Diagnostic Pathology, Jiangnan University, Wuhan 430056, Hubei Province, China
Xuan Huang, You-Jing Gao, Department of Pathology and Pathophysiology, School of Medicine, Jiangnan University, Wuhan 430056, Hubei Province, China
Li-Jiang Liu, Tumor Institute, Jiangnan University, Wuhan 430056, Hubei Province, China
Supported by: the Young Chenguang Foundation of Wuhan, No. 20045006071-7; and the Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2006AB191
Correspondence to: Professor Li-Jiang Liu, Tumor Institute, Jiangnan University, Wuhan 430056, Hubei Province, China. liulijiang@163.com
Received: 2010-06-08 Revised: 2010-08-10
Accepted: 2010-08-17 Published online: 2010-10-28

Abstract

AIM: To characterize the role of survivin in the pathogenesis of gastric adenocarcinoma and to investigate the regulatory effect of interferon- γ (IFN- γ) on the survivin signaling pathway in gastric adenocarcinoma.

METHODS: Protein expression was examined by immunohistochemistry. After IFN- γ and antisense oligonucleotide against survivin were used to treat SGC7901 cells, mRNA and protein expression was tested by RT-PCR and immunocytochemistry, respectively, and apoptosis was determined by Hoechst 33258 staining. Statisti-

cal analysis was performed using the Spearman's rank correlation test and student's *t*-test.

RESULTS: There was a positive correlation between caspase-7 and survivin expression ($P = 0.03$) as well as between caspase-7 and p21^{waf} ($P = 0.02$) expression in gastric adenocarcinoma. Treatment with survivin antisense oligonucleotide down-regulated the protein expression of survivin ($P < 0.05$) but had no significant impact on caspase-7 and p21^{waf} protein expression (both $P > 0.05$). IFN- γ treatment down-regulated the mRNA expression of survivin ($P < 0.05$) but up-regulated the mRNA expression of caspase-7 and p21^{waf} (both $P < 0.05$). Treatment with either IFN- γ or survivin antisense oligonucleotide had no significant impact on cell apoptosis.

CONCLUSION: Although the expression of survivin is correlated with that of caspase-7 and p21^{waf}, survivin can not regulate apoptosis in gastric adenocarcinoma by regulating caspase-7 and p21^{waf} expression. IFN- γ can regulate apoptosis in gastric adenocarcinoma by down-regulating survivin expression and up-regulating caspase-7 and p21^{waf} expression.

Key Words: Survivin; Caspase-7; p21^{waf}; Interferon- γ ; Gastric adenocarcinoma

Deng H, Huang X, Gao YJ, Zhen HY, Liu LJ. Regulatory effect of IFN- γ on the survivin signaling pathway in gastric adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(30): 3249-3253

摘要

目的: 探讨胃癌中可能存在的Survivin通路以及IFN- γ 对该通路可能存在的调控。

方法: 人胃癌组织经免疫组织化学染色行相关性分析, SGC7901细胞经IFN- γ 及Survivin反义寡核苷酸处理, 应用RT-PCR和免疫细胞化学及图像分析的方法检测mRNA及蛋白水平的改变, 应用Hoechst33258染色观察细胞凋亡。组织学指标相关性采用Spearman等级相关分析, 平均光密度值采用*t*检验分析。

■背景资料

Survivin是迄今发现作用最强的肿瘤细胞凋亡抑制因子之一。34.5%胃癌组织不同程度表达Survivin, 且其表达水平与胃癌凋亡指数呈负相关。Survivin可与caspase-7和p21^{waf}等结合抑制细胞凋亡。干扰素 γ (IFN- γ)是II型干扰素中的唯一成员, 可通过上调p21^{waf}和caspase-7的表达而促进细胞凋亡。

■同行评议者

纪小龙, 教授, 武警总医院纳米医学研究所

■相关报道

近期的研究发现: 分别向胃癌细胞系HS-746T和MKN-45中导入Survivin反义寡核苷酸, 胃癌细胞凋亡均明显增强。

结果: 人胃癌组织中Survivin与caspase-7正相关($P = 0.03$); p21^{waf}与caspase-7正相关($P = 0.02$); 胃癌SGC7901细胞, 经不同浓度Survivin反义寡核苷酸处理后, Survivin蛋白表达明显下降($P < 0.05$), caspase-7和p21^{waf}无明显变化。经IFN- γ 处理后, Survivin mRNA表达明显下降($P < 0.05$), p21^{waf}和caspase-7 mRNA表达明显上升($P < 0.05$)。经IFN- γ 和Survivin反义寡核苷酸处理后细胞无明显凋亡。

结论: 胃癌中Survivin表达与caspase-7及p21^{waf}相关, 但不能通过调节caspase-7及p21^{waf}的表达发挥其抑制凋亡作用; IFN- γ 可使Survivin表达下调, 同时上调其下游促凋亡分子caspase-7以及p21^{waf}的表达, 以发挥其生物学作用。

关键词: 生存素; caspase-7; p21^{waf}; 干扰素- γ ; 胃癌

邓昊, 黄莹, 高友昆, 镇鸿燕, 刘丽江. IFN- γ 对人胃癌Survivin分子通路的调控作用. 世界华人消化杂志 2010; 18(30): 3249-3253

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3249.asp>

0 引言

胃癌是严重威胁中国人群健康的恶性肿瘤之一。临床资料和实验研究显示: 胃癌细胞的凋亡明显受阻^[1]; 34.5%胃癌组织不同程度表达生存素(Survivin), 且其表达水平与胃癌凋亡指数呈负相关^[2]。Survivin是迄今发现作用最强的肿瘤细胞凋亡抑制因子之一, 可通过不同途径保护细胞周期不受checkpoint调控, 并抑制内、外源性因素(如BAX、Fas和化疗药物等)所诱导的肿瘤细胞凋亡^[3]。Survivin是凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP)家族的成员, 其具有调节细胞分化以及抑制凋亡的双重功能^[4]。IAP家族最早是在对杆状病毒的研究中发现的, 具有在宿主细胞受到病毒感染时抑制其死亡的功能^[5,6]。IAP家族是一个高度保守的抑制细胞死亡的家族, 其结构特征是, 具有1个到多个接近70个氨基酸的锌指结构, 即杆状病毒IAP重复序列(the baculoviral IAP repeat, BIR)^[7], 该结构被认为与抗凋亡功能有关。Survivin是分子最小的仅有一个BIR结构的IAP家族成员^[8]。与IAP家族其他成员不同的是, Survivin在有丝分裂时表达达到峰值^[9], 在胎儿组织中大量表达^[4,10], 而在正常的分化成熟的组织中无表达^[11], 在恶性肿瘤组织中过度表达。Survivin抑制凋亡的主要作用机制为: (1)Survivin直接与caspase-3和caspase-7

结合, 通过抑制其酶活性而抑制凋亡^[12]; (2)Survivin与细胞周期调节因子CDK4结合为复合物, 使p21^{waf}从p21^{waf}/CDK4复合物中释放, 并形成procaspase-3/p21^{waf}复合物, 抑制procaspase-3水解为活化的caspase-3, 从而抑制凋亡^[13]; (3)可在有丝分裂前期与纺锤体微管结合, 分裂中后期与纺锤体全长结合, 分裂末期与颗粒体结合, 通过保护有丝分裂过程中纺锤体和颗粒体的完整性, 间接抑制caspase对纺锤体的水解作用, 从而抑制细胞凋亡^[14]。近期的研究发现: 分别向胃癌细胞系HS-746T和MKN-45中导入Survivin反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASON), 胃癌细胞凋亡均明显增强^[15,16]。胃癌中Survivin的表达具有重要的临床意义^[17,18], 但Survivin在胃癌中抑制凋亡的分子机制, 尚未明确。IFN- γ 是II型IFN中的唯一成员, 可促进肿瘤细胞凋亡^[19], 所涉及的主要环节可能是IFN- γ 可通过膜受体途径上调p21^{waf}和caspase-7的表达而实现对细胞生长的调节^[20,21]。在前期研究中, 我们发现人胃癌中存在该现象^[22]。Survivin和IFN- γ 均可通过p21^{waf}和caspase-7分子调控细胞凋亡, 提示IFN- γ 信号途径可能存在对Survivin的调节作用或者两者之间存在相关性, 但胃癌中该方面的研究较少。据此, 本研究拟首先通过临床病理学方法, 对人胃癌组织中Survivin、p21^{waf}和caspase-7表达情况进行检测, 观察三者人体组织中的相互关系; 其次, 通过细胞生物学及细胞病理学的方法, 使用Survivin ASON对胃癌细胞系SGC7901进行处理, 观察Survivin等分子在Survivin表达量改变时的变化及相互关系以及细胞凋亡情况, 以进一步明确人胃癌中存在的Survivin分子通路, 继而使用IFN- γ 对胃癌细胞系SGC7901进行处理, 观察细胞凋亡以及Survivin和其相关分子的变化及相互关系, 探讨胃癌中IFN- γ 对Survivin通路可能存在的调控作用。

1 材料和方法

1.1 材料 收集江汉大学附属医院1989-2003年胃癌根治性手术切除并有完整病理学检查数据的标本102例。所有病例术前均未进行放疗和化疗。胃癌细胞株SGC7901用含10%小牛血清(Gibco)的RMPI 1640培养基(Gibco), 置于37 °C, 50 mL/L CO₂的培养箱中培养。每2-3 d换1次液。

1.2 方法

1.2.1 ASON转染以及药物处理: ASON及引物由赛百胜生物技术有限公司合成。用阳离子脂质体Transfectin(TianGENE)进行转染。ASON的

表 1 经Primer 5.0软件设计的引物序列

基因	正义链	反义链	长度(bp)
Survivin	5'-CAGACTTGGCCAGTCTTTC-3'	5'-TTTCTCCGAGTTTCCTCA-3'	236
caspase-7	5'-ATTGACAGCCCACTTTAGG-3'	5'-GCATGATTCCAGGTCTTTT-3'	297
p21 ^{waf}	5'-GCGACTGTGATGCGCTAATGG-3'	5'-TAGAAATCTGTCATGCTGGTCTGC-3'	358
β -actin 1	5'-TGCTGTCCCTCTACGCCTCT-3'	5'-GCTTCTCCTTGATGTCGC-3'	234
β -actin 2	5'-ATCATGTTTGAGACCTTCAACA-3'	5'-CATCTCTTGCTCGAAGTCCA-3'	318

■应用要点

本研究证实IFN- γ 对Survivin通路存在调控作用。该结论可望进一步完善当前凋亡调控理论, 并为临床治疗提供新的角度和思考。

序列设计以及浓度根据已发表的文献. Survivin ASON: 5'-CCCAGCCTTCCAGCTCCTTG-3', 按照200和400 nmol/L的浓度转染^[23], 处理细胞24 h. 细胞转染严格按照说明书操作, 反义寡核苷酸: 脂质体 = 1: 2-3. 使用1 000 IU/mL IFN- γ ^[24](102CY27, PEPROTECH EC)处理细胞0.5、3和24 h.

1.2.2 免疫组织化学及免疫细胞化学染色: 免疫组织化学及免疫细胞化学染色使用抗体为: 抗Survivin多克隆抗体(RAB-0536, Neomarker公司产品), 即用型鼠抗人caspase-7单克隆抗体(7CSP01, Neomarker公司产品), 即用型鼠抗人p21^{waf}单克隆抗体(F-5, Santa Cruz, sc-6246)和SP法即用型检测试剂盒均购自福州迈新生物公司. 所有染色均经DAB显色. Survivin、caspase-7和p21^{waf}以癌细胞质内呈棕黄色表达为阳性. 操作过程严格按照说明书要求进行. 各细胞处理组免疫细胞化学染色步骤保持严格一致, 并同时进行操作, 染色结果经MOTIC图像分析系统(Med-6)测量其平均光密度, 进行相对定量.

1.2.3 RT-PCR检测及图像分析: 用TRIzol(Invitrogen)提取总RNA, 样品纯度和浓度经核酸测定仪测定, $A_{260/280}$ 值在1.8-2.0. 严格按照RT-PCR试剂盒(TaKaRa)说明书操作进行RT-PCR. 使用Primer 5.0引物设计软件分别设计Survivin、caspase-7、p21^{waf}和 β -actin的上游和下游引物(表1). 目的引物与 β -actin用一管法进行PCR. PCR产物经1.5 g/L的琼脂糖凝胶电泳检测, 使用Biostep Photo-impact软件分析各组目的基因与 β -actin条带的平均光密度值, 计算两者的比值, 进行相对定量.

1.2.4 Hoechst33258染色检测细胞凋亡: 无菌条件下取出细胞爬片并固定后, Hoechst33258孵育15 min, 0.01 mol/L PBS洗5 min. 水溶性封片剂封片, 荧光显微镜紫外光下观察, Hoechst33258染料呈现蓝色荧光. 高倍镜下观察, 凋亡细胞为蓝色亮点, 亮度明显强于未凋亡细胞, 形态学上出现核膜消失、核固缩、核碎裂等特征. 随机数取1 000个细胞进行凋亡细胞数的判定.

统计学处理 全部数据经SPSS12.0统计学软件处理, 相关因素分析采用Spearman等级相关分析, 各组平均吸光度值采用 t 检验分析. $P < 0.05$ 有统计学意义.

2 结果

2.1 胃癌组织Survivin、caspase-7、p21^{waf}分子表达之间的关系 全组102例胃癌, 男69例, 女33例. 年龄26-77岁, 中位年龄59岁. Survivin阳性率为51%(52/102), caspase-7阳性率为35.3%(36/102), p21^{waf}阳性率为79.4%(81/102). 各指标表达情况经Spearman等级相关分析显示: Survivin与caspase-7正相关($P = 0.03$, $r = 0.21$); p21^{waf}与caspase-7正相关($P = 0.02$, $r = 0.22$).

2.2 Survivin ASON处理后Survivin、caspase-7、p21^{waf}蛋白表达的变化 经Survivin ASON 200和400 nmol/L浓度抑制Survivin的表达后, Survivin蛋白表达量在200 nmol/L组($P = 0.0005$)和400 nmol/L组($P < 0.0001$)较未处理组出现不同程度的降低. 且降低程度有浓度依赖性($P = 0.0005$). caspase-7表达量在200 nmol/L组($P = 0.9$)和400 nmol/L组($P = 0.7$)较未处理组无明显变化. p21^{waf}表达量在200 nmol/L组($P = 0.72$)和400 nmol/L组($P = 0.11$)较未处理组无明显变化(图1).

2.3 IFN- γ 处理0.5、3和24 h后Survivin、caspase-7、p21^{waf} mRNA表达的变化 胃癌细胞SGC7901经IFN- γ 处理0.5、3和24 h后, Survivin mRNA表达量下降($P < 0.0001$), caspase-7和p21^{waf} mRNA的表达量均上升(均 $P = 0.03$), 且均出现先下降后上升的趋势(图2).

2.4 细胞凋亡的变化 SGC7901胃癌细胞在未处理组、IFN- γ 处理组、Survivin ASON 200 nmol/L组和Survivin ASON 400 nmol/L组中, 凋亡细胞数无明显变化($P > 0.05$).

3 讨论

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 一经发现多为进展期, 5年生存低. 胃癌细胞凋亡率较低,

■同行评价

本文选题恰当, 对于治疗胃癌有一定的临床参考意义。

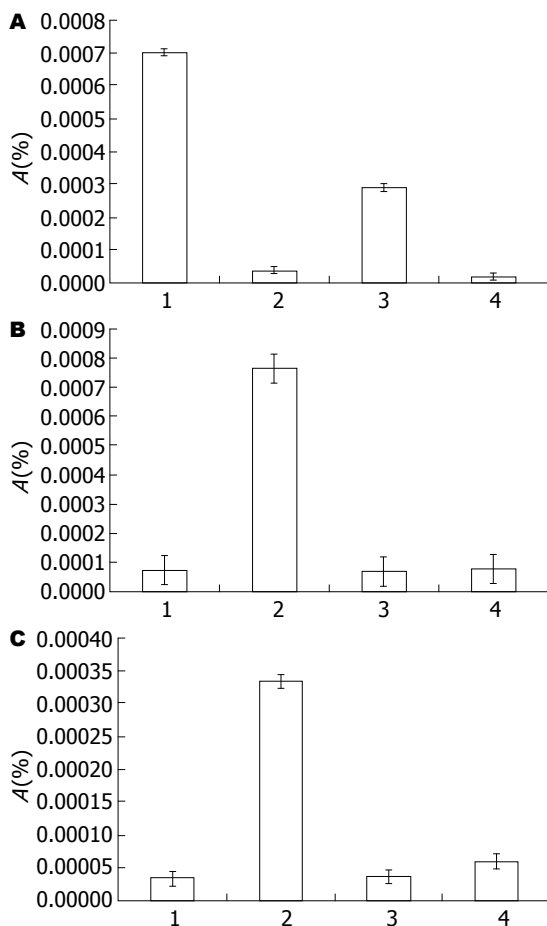


图1 SGC7901细胞经IFN- γ 1 000 IU, Survivin ASON 200、400 nmol/L处理24 h后, Survivin、caspase-7、p21^{waf}蛋白表达的变化。A: Survivin; B: caspase-7; C: p21^{waf}。1: 对照组; 2: IFN- γ 处理组; 3: ASON 200 nmol/L组; 4: ASON 400 nmol/L组。

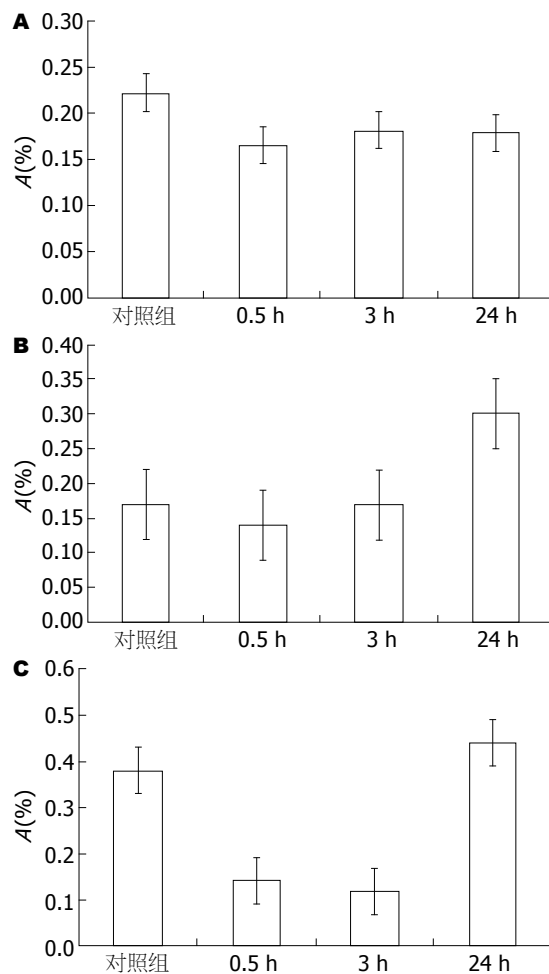


图2 IFN- γ 刺激SGC7901细胞0.5、3和24 h后Survivin、caspase-7、p21^{waf} mRNA表达变化。A: Survivin; B: caspase-7; C: p21^{waf}。

且Survivin表达水平与胃癌凋亡指数呈负相关^[2]。Survivin是IAP家族的成员具有强抑制凋亡作用。Survivin主要存在与胚胎期及婴儿期, 在成熟的组织中完全下调或消失, 但是在恶性肿瘤中又会出现。

本研究在人体胃癌组织中发现Survivin与caspase-7正相关; p21^{waf}与caspase-7正相关。其结果提示人胃癌中Survivin的作用机制可能与其他肿瘤一致, 主要通过与caspase-7以及p21^{waf}的结合, 实现抑制细胞凋亡功能。为证实这一推测, 本研究选用了胃癌细胞系SGC7901作为研究模型。SGC7901是1981年建立的一株胃癌淋巴结转移癌细胞系, 该细胞系具有凋亡率低而Survivin表达高的特点^[25], 是良好的符合本研究的体外模型。

通过使用不同浓度的Survivin ASON直接抑制Survivin的表达时, 我们发现Survivin表达出现明显抑制, 但是caspase-7以及p21^{waf}表达并无明显变化。印证了Survivin并非通过调控caspase-7以及

p21^{waf}的表达实现抑制细胞凋亡功能的理论推测。

通过IFN- γ 刺激SGC7901细胞时, caspase-7以及p21^{waf}表达上升, 同时, Survivin的表达明显下降。结合前期研究^[22], 该现象提示胃癌中, IFN- γ 可抑制Survivin的表达, 同时促进caspase-7以及p21^{waf}表达, 通过调控多条途径发挥其生物学作用, 其下游途径间调节机制及意义有待进一步研究。

在本研究中, IFN- γ 作用于胃癌SGC7901细胞, 其细胞凋亡水平无明显变化, 该结果与Reed等研究结果一致^[25]。而当Survivin ASON抑制Survivin表达时, 细胞凋亡水平也无明显变化, 该结果与胃癌细胞系HS-746T和MKN-45中的实验结果不一致^[17,18], 我们认为可能与本研究使用的Survivin ASON浓度有关, 并提示SGC7901细胞中可能存在多条凋亡抑制的途径。

4 参考文献

- 1 Lauwers GY, Scott GV, Karpeh MS. Immunohistochemical evaluation of bcl-2 protein expression in

- gastric adenocarcinomas. *Cancer* 1995; 75: 2209-2213
- 2 Lu CD, Altieri DC, Tanigawa N. Expression of a novel antiapoptosis gene, survivin, correlated with tumor cell apoptosis and p53 accumulation in gastric carcinomas. *Cancer Res* 1998; 58: 1808-1812
- 3 Giodini A, Kallio MJ, Wall NR, Gorbsky GJ, Tognin S, Marchisio PC, Symons M, Altieri DC. Regulation of microtubule stability and mitotic progression by survivin. *Cancer Res* 2002; 62: 2462-2467
- 4 Altieri DC, Marchisio PC. Survivin apoptosis: an interloper between cell death and cell proliferation in cancer. *Lab Invest* 1999; 79: 1327-1333
- 5 Birnbaum MJ, Clem RJ, Miller LK. An apoptosis-inhibiting gene from a nuclear polyhedrosis virus encoding a polypeptide with Cys/His sequence motifs. *J Virol* 1994; 68: 2521-2528
- 6 Crook NE, Clem RJ, Miller LK. An apoptosis-inhibiting baculovirus gene with a zinc finger-like motif. *J Virol* 1993; 67: 2168-2174
- 7 Deveraux QL, Reed JC. IAP family proteins--suppressors of apoptosis. *Genes Dev* 1999; 13: 239-252
- 8 Verdecia MA, Huang H, Dutil E, Kaiser DA, Hunter T, Noel JP. Structure of the human anti-apoptotic protein survivin reveals a dimeric arrangement. *Nat Struct Biol* 2000; 7: 602-608
- 9 Li F, Ambrosini G, Chu EY, Plescia J, Tognin S, Marchisio PC, Altieri DC. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin. *Nature* 1998; 396: 580-584
- 10 Adida C, Crotty PL, McGrath J, Berrebi D, Diebold J, Altieri DC. Developmentally regulated expression of the novel cancer anti-apoptosis gene survivin in human and mouse differentiation. *Am J Pathol* 1998; 152: 43-49
- 11 Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 1997; 3: 917-921
- 12 Riedl SJ, Renatus M, Schwarzenbacher R, Zhou Q, Sun C, Fesik SW, Liddington RC, Salvesen GS. Structural basis for the inhibition of caspase-3 by XIAP. *Cell* 2001; 104: 791-800
- 13 Monzó M, Rosell R, Felip E, Astudillo J, Sánchez JJ, Maestre J, Martín C, Font A, Barnadas A, Abad A. A novel anti-apoptosis gene: Re-expression of survivin messenger RNA as a prognosis marker in non-small-cell lung cancers. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2100-2104
- 14 Swana HS, Grossman D, Anthony JN, Weiss RM, Altieri DC. Tumor content of the antiapoptosis molecule survivin and recurrence of bladder cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 452-453
- 15 Adida C, Haioun C, Gaulard P, Lepage E, Morel P, Briere J, Dombret H, Reyes F, Diebold J, Gisselbrecht C, Salles G, Altieri DC, Molina TJ. Prognostic significance of survivin expression in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 2000; 96: 1921-1925
- 16 Kato J, Kuwabara Y, Mitani M, Shinoda N, Sato A, Toyama T, Mitsui A, Nishiwaki T, Moriyama S, Kudo J, Fujii Y. Expression of survivin in esophageal cancer: correlation with the prognosis and response to chemotherapy. *Int J Cancer* 2001; 95: 92-95
- 17 Deng H, Wu RL, Zhou HY, Huang X, Chen Y, Liu LJ. Significance of Survivin and PTEN expression in full lymph node-examined gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1013-1017
- 18 Deng H, Wu RL, Chen Y, Liu LJ. STAT1 and Survivin Expression in Full Lymph Node Examined Gastric Cancer by Using Tissue Microarray Technique. *Chin Ger J Clin Oncol* 2006; 5: 249-252
- 19 Klampfer L. The role of signal transducers and activators of transcription in colon cancer. *Front Biosci* 2008; 13: 2888-2899
- 20 Klampfer L. Signal transducers and activators of transcription (STATs): Novel targets of chemopreventive and chemotherapeutic drugs. *Curr Cancer Drug Targets* 2006; 6: 107-121
- 21 Battle TE, Frank DA. The role of STATs in apoptosis. *Curr Mol Med* 2002; 2: 381-392
- 22 邓昊, 镇鸿燕, 周红艳, 陈琼霞, 刘丽江. 人胃癌IFN- γ -STAT1通路的作用及其机制. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1103-1107
- 23 Grandis JR, Drenning SD, Chakraborty A, Zhou MY, Zeng Q, Pitt AS, Tweardy DJ. Requirement of Stat3 but not Stat1 activation for epidermal growth factor receptor-mediated cell growth in vitro. *J Clin Invest* 1998; 102: 1385-1392
- 24 李莹, 韩炯, 王立峰, 林树新, 药立波, 俞强, 刘新平. 人胃癌细胞株抗脱落凋亡特性的分析. *第四军医大学学报* 2003; 24: 485-488
- 25 Reed JC, Bischoff JR. BIRing chromosomes through cell division--and survivin' the experience. *Cell* 2000; 102: 545-548

编辑 曹丽鸥 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 •

《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.