

# 亚砷酸联合硼替佐米对肝癌细胞系BEL-7402的作用

刘 婷, 刘 静, 褚艳杰, 胡丽红, 刘冰熔

刘婷, 刘静, 褚艳杰, 胡丽红, 刘冰熔, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科, 黑龙江省哈尔滨市 150086  
刘婷, 在读研究生, 主要从事消化系统疾病的研究。  
国家自然科学基金资助项目, No. 30871152  
作者贡献分布: 此课题由刘冰熔与胡丽红设计; 研究过程由刘婷、刘静及褚艳杰操作完成; 数据分析由刘婷与刘静完成; 本文写作由刘婷完成。  
通讯作者: 刘冰熔, 教授, 博士后, 博士生导师, 主任医师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号, 哈尔滨医科大学第二附属医院消化内科, liubingrong@medmail.com.cn  
电话: 0451-86605980 传真: 0451-86605980  
收稿日期: 2011-10-28 修回日期: 2011-12-05  
接受日期: 2011-12-18 在线出版日期: 2012-01-08

## Bortezomib enhances arsenous acid-induced growth inhibition and apoptosis of BEL-7402 cells

Ting Liu, Jing Liu, Yan-Jie Chu, Li-Hong Hu, Bing-Rong Liu

Ting Liu, Jing Liu, Yan-Jie Chu, Li-Hong Hu, Bing-Rong Liu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30871152

Correspondence to: Bing-Rong Liu, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Street, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. liubingrong@medmail.com.cn

Received: 2011-10-28 Revised: 2011-12-05

Accepted: 2011-12-18 Published online: 2012-01-08

## Abstract

**AIM:** To evaluate the impact of combined treatment with arsenous acid and bortezomib on the growth and apoptosis of BEL-7402 cells.

**METHODS:** After BEL-7402 cells were treated with arsenous acid alone or in combination with bortezomib, cell morphology was observed by inverted microscopy; cell proliferation was analyzed by MTT assay; apoptosis was detected by flow cytometry; and NF- $\kappa$ B activity was detected by Western blot and electrophoretic mobility shift assay (EMSA).

**RESULTS:** Arsenous acid inhibited cell proliferation in a time- and concentration-dependent manner, and promoted apoptosis in a time-dependent manner (3-48 h: 5.23%  $\pm$  0.55%, 5.24%  $\pm$  0.28%, 4.92%  $\pm$  0.91%, 4.73%  $\pm$  0.83%, 17.54%  $\pm$  1.49%). Bortezomib enhanced arsenous acid-mediated growth inhibition and apoptosis induction (24 h: 8.41%  $\pm$  0.78%), and restrained NF- $\kappa$ B activity.

eration in a time- and concentration-dependent manner, and promoted apoptosis in a time-dependent manner (3-48 h: 5.23%  $\pm$  0.55%, 5.24%  $\pm$  0.28%, 4.92%  $\pm$  0.91%, 4.73%  $\pm$  0.83%, 17.54%  $\pm$  1.49%). Bortezomib enhanced arsenous acid-mediated growth inhibition and apoptosis induction (24 h: 8.41%  $\pm$  0.78%), and restrained NF- $\kappa$ B activity.

**CONCLUSION:** Arsenous acid could obviously inhibit growth and promote apoptosis of BEL-7402 cells. Bortezomib could enhance the sensitivity of BEL-7402 cells to arsenous acid.

**Key Words:** NF-kappaB; Arsenous acid; Bortezomib; Chemotherapy; Drug resistance; Liver cancer

Liu T, Liu J, Chu YJ, Hu LH, Liu BR. Bortezomib enhances arsenous acid-induced growth inhibition and apoptosis of BEL-7402 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(1): 9-14

## 摘要

**目的:** 探索亚砷酸( $As_2O_3$ )对BEL-7402的作用, 研究其与硼替佐米联合的化疗效果。

**方法:**  $As_2O_3$ 不同浓度及作用时间处理细胞, 或与硼替佐米联合作用, 倒置显微镜观察细胞形态, MTT法检测增殖, 流式Annexin V-PI双染法检测凋亡, Western blot及EMSA法检测NF- $\kappa$ B活性。

**结果:** 细胞形态及生长抑制率随亚砷酸作用时间及浓度变化而变化, 呈时间和浓度依赖性, 细胞凋亡率随时间增加而提高(3-48 h: 5.23%  $\pm$  0.55%, 5.24%  $\pm$  0.28%, 4.92%  $\pm$  0.91%, 4.73%  $\pm$  0.83%, 17.54%  $\pm$  1.49%), 双药联合作用时, NF- $\kappa$ B活性受到抑制, 细胞凋亡率也提升(24 h: 8.41%  $\pm$  0.78%)。

**结论:**  $As_2O_3$ 对BEL-7402有明显抑制作用; 联合硼替佐米作用, 可以增强肿瘤细胞对药物的敏感性, 提高肿瘤治疗的效果。

**关键词:** 核因子 $\kappa$ B; 亚砷酸; 硼替佐米; 化疗; 耐药;

## ■背景资料

肝癌在我国的发生率和死亡率居高不下, 主要因为除早期诊断的早期癌能手术切除外, 多数以非手术全身化学为主要方法, 但其对现化疗方案很不敏感, 故寻求敏感的化疗方案仍为热点问题。

## ■同行评议者

管冬元, 副教授, 上海中医药大学基础医学院实验中医教研室

## ■研发前沿

As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>及Bortezomib已广泛被用于血液系统肿瘤的研究治疗,且取得相当可喜的治疗效果,但其对实体瘤的作用仍未十分明确。

## 肝癌

刘婷, 刘静, 褚艳杰, 胡丽红, 刘冰熔. 亚砷酸联合硼替佐米对肝癌细胞系BEL-7402的作用. 世界华人消化杂志 2012; 20(1): 9-14

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/9.asp>

## 0 引言

亚砷酸(As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)治疗急性早幼粒细胞白血病疗效良好<sup>[1]</sup>, 主要与其诱导细胞凋亡有关<sup>[2-5]</sup>. 许多研究表明砷剂不仅对白血病细胞且对一些实体性肿瘤细胞如胃癌、鼻咽癌等亦有诱导凋亡作用<sup>[6-8]</sup>. 蛋白酶体抑制剂可通过抑制泛素-蛋白酶体通路调节细胞周期, 促进细胞凋亡, 从而可能阻止或延缓肿瘤进展<sup>[9-11]</sup>, 因此, 硼替佐米作为一种蛋白酶体抑制剂有潜在的抗肿瘤价值. 单用硼替佐米即可诱导人多种白血病细胞系的凋亡<sup>[12-14]</sup>, 越来越多的研究致力于硼替佐米与常规化疗药物的联合作用, 显示二者具有协同或叠加效应<sup>[15-17]</sup>. 肝癌在我国发病率和死亡率居高不下, 主要治疗方法为手术切除. 由于其不易早期发现, 多数患者确诊时已经失去手术治疗机会, 晚期肿瘤有局部进展或转移, 因此非手术全身化学治疗成为主要方法, 而肝癌对化疗很不敏感, 所以寻求敏感的化疗方案为亟待解决的问题. 本实验以人原发肝癌细胞系BEL-7402为研究对象, 观察亚砷酸联合硼替佐米对肝癌细胞系BEL-7402的化疗效果.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 肝癌细胞系BEL-7402购自中科院上海细胞所细胞库, 亚砷酸氯化钠注射液(As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)购于哈尔滨伊达药业有限公司, 硼替佐米(bortezomib)购于西安杨森制药公司, DMEM(高糖)培养基、胎牛血清购自美国HyClone公司; Annexin V-PI凋亡检测试剂盒于BD公司, BCA试剂盒、细胞裂解液等均购于碧云天生物技术研究所, 鼠抗人NF-κB p65抗体购于Santa Cruz生物技术有限公司, 核蛋白抽提试剂盒、凝胶电泳迁移率实验(EMSA)试剂盒等购于北京唯奥基因科技发展有限公司.

**1.2 方法** 100 mL/L胎牛血清DMEM培养液, 含1%青链霉素常规培养BEL-7402细胞, 0.25%胰蛋白酶消化, 2-3 d传代1次.

**1.2.1 MTT法检测细胞增殖:** 接种96孔板, 每孔加入100 μL细胞悬液约6×10<sup>3</sup>个细胞, 次日细胞贴壁后加药. 单药时, As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>终浓度依次为1.25, 2.5, 5, 10, 20 mg/L; bortezomib(nmol/L)终浓度依次

为25, 50, 100, 200, 400; 然后选择100 nmol/L bortezomib与5 mg/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>双药联合, 设5组: 第1组为二者同时加注, 第2组为bortezomib先作用2 h后二者共作用, 第3组为bortezomib先作用2 h后改为单用As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 第4组为As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>先作用2 h后二者共作用, 第5组为As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>单独作用. 每次实验设5个复孔, 并设调零孔、对照组, 于50 mL/L CO<sub>2</sub>、37 °C培养箱中孵育相应时间后, 倒置显微镜下观察记录后, 每孔加入5 g/L MTT 20 μL, 继续培养4 h, 吸弃培养液, 各孔加入150 μL二甲基亚砜, 充分溶解结晶物, 490 nm波长测量吸光度(A值), 重复3次. 抑制率=(1-实验组A值/对照组A值)×100%.

**1.2.2 流式Annexin V-PI双染法检测凋亡:** 75 mL培养瓶培养细胞, 5 mg/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>单独作用3 h、6 h、12 h、24 h、48 h; 100 nmol/L bortezomib单独作用24 h或二者联合作用24 h后, 0.125%胰蛋白酶消化, 终止消化后PBS制备单细胞悬液, 按BD公司流式说明书操作, 流式细胞仪分析.

**1.2.3 EMSA法检测NF-κB活性:** 5 mg/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>单独作用3 h、6 h、12 h、24 h、48 h或100 nmol/L bortezomib联合作用24 h后收集约2×10<sup>7</sup>个细胞, 提核蛋白, 用BCA法检测其浓度符合要求后置-80 °C保存备用. NF-κB探针: 5'-AGT TGA GGG GAC TTT CCC AGG C-3', 按唯奥基因科技发展有限公司提供的非放射性 EMSA试剂盒说明书操作, 分析核蛋白的DNA结合活性. 每孔加入20 μL样本, 凝胶电泳、转膜、交联、洗涤、底物结合反应、成像.

**1.2.4 Western blot检测NF-κB活性:** 5 mg/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>单独作用3 h、6 h、12 h、24 h、48 h或100 nmol/L bortezomib联合作用24 h后, 收集细胞, 常规提取蛋白质样品, BCA法测蛋白浓度, 配制10%的SDS-PAGE分离胶和5%的积层胶, 上样, 于电泳缓冲液中, 恒压90 V电泳至样品进入分离胶, 改为110 V至目的蛋白分离; PVDF膜半干法转印, 牛奶封闭, 1:200鼠抗人NF-κB p65抗体4 °C孵育过夜, TBST洗膜, 1:5 000 HRP二抗37 °C作用1 h, 重复洗膜, DAB显色. 并用密度扫描仪(GIS全自动图像分析)测定差异条带面积和灰度, 以二者之乘积与内参β-actin之比值进行半定量分析.

**统计学处理** 数据结果用mean±SD表示, 配对t检验.

## 2 结果

**2.1 倒置显微镜观察细胞形态** BEL-7402细胞随

表 1 肝癌细胞BEL-7402的凋亡指数 (mean ± SD, %)

药物	5 mg/L As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>					双药联合	100 nmol/L Bortezomib
	3 h	6 h	12 h	24 h	48 h	24 h	24 h
作用时间	3 h	6 h	12 h	24 h	48 h	24 h	24 h
凋亡率(%)	5.23 ± 0.55	5.24 ± 0.28	4.92 ± 0.91	4.73 ± 0.83	17.54 ± 1.49	8.41 ± 0.78	3.93 ± 0.33

■创新盘点  
本文不仅研究了As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>及Bortezomib单独作用于BEL-7402的效果, 且探索了二者联合作用下的化疗效果.

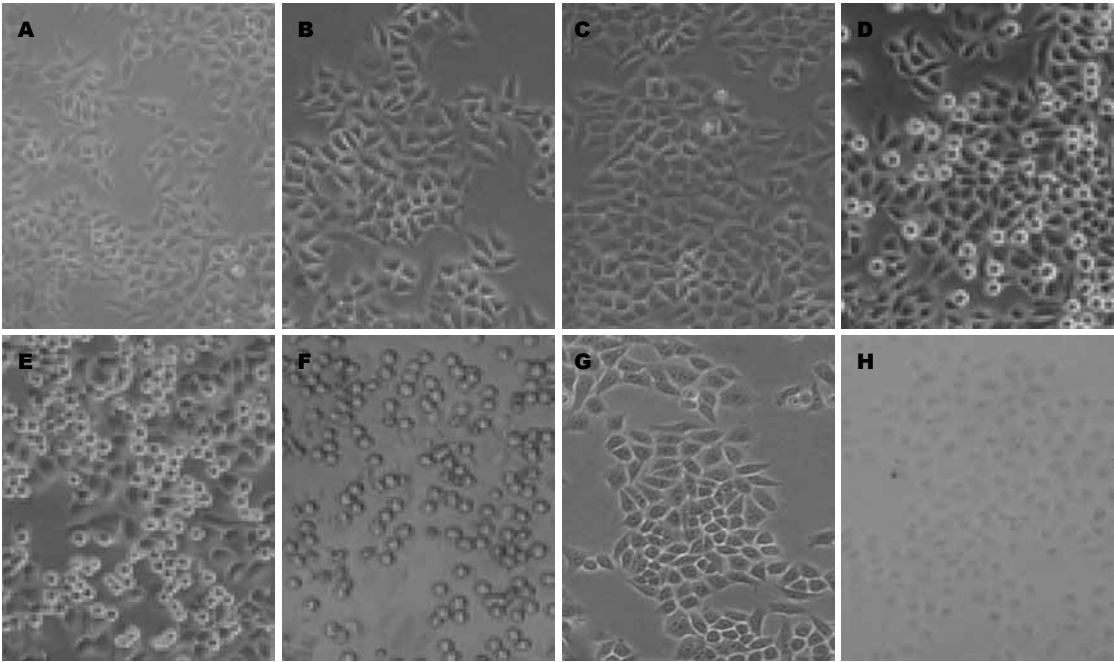


图 1 倒置显微镜下细胞形态变化. A: BEL-7402细胞常规生长; B-F: 5 mg/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>单独作用3 h、6 h、12 h、24 h、48 h; G, H: 100 nmol/L Bortezomib单独作用24 h、二者联合作用24 h.

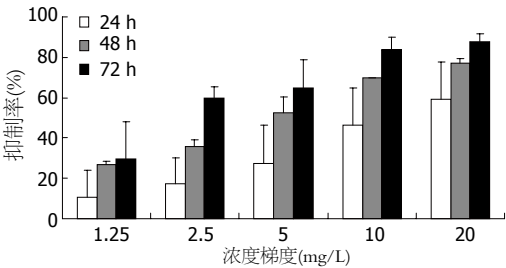


图 2 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>作用于肝癌.

着As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>作用时间的延长及浓度的提高, 细胞膜逐渐变模糊、折光度变小, 接着细胞渐变圆变小, 贴壁不良至死亡. Bortezomib单独作用时细胞膜也变模糊, 二者双药联合是改变较单药明显(图1).

2.2 MTT法检测抑制率 BEL-7402生长抑制率随亚砷酸作用时间的延长及浓度的升高而逐渐提高, 明显呈时间和浓度依赖, 除1.25 mg/L与2.5 mg/L作用24 h组相比  $P>0.05$ 外, 余均  $P<0.05$ (图2); 低浓度Bortezomib干预下, 细胞生长抑制率未随作用时间的延长及浓度的升高而

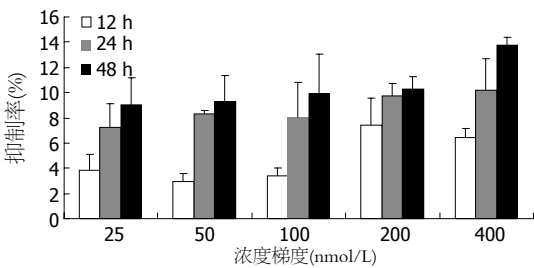


图 3 硼替佐米作用于肝癌.

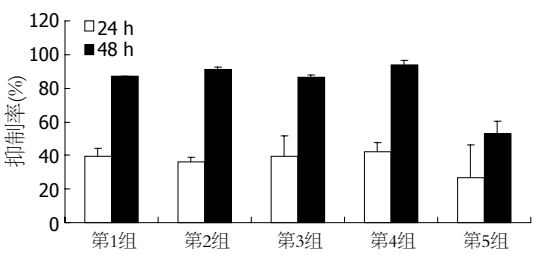


图 4 双药联合作用于肝癌.

明显改变( $P>0.05$ , 图3); 100 nmol/L Bortezomib与5 mg/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>双药联合时, 细胞生长抑制率明

### ■应用要点

本文参阅了近年来大量国内外文献,对 $As_2O_3$ 及Bortezomib作用于肝癌进行探索性研究,拓展了肝癌的诊疗思路。

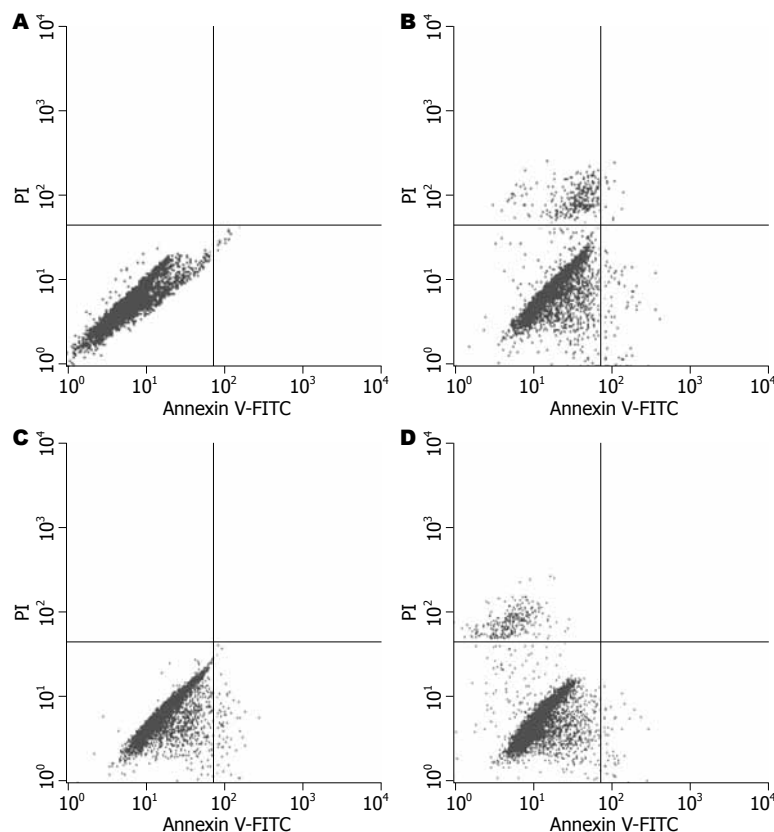


图 5 Annexin V-PI法检测凋亡. A: 1管; B: 2管; C: 3管; D: 4管.

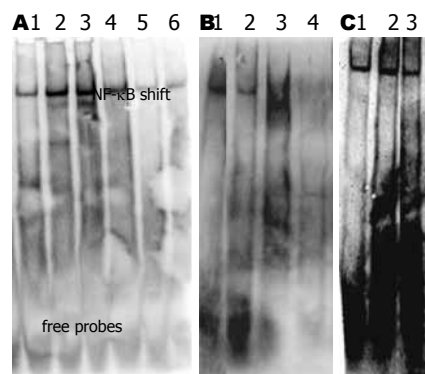


图 6 EMSA法检测NF-κB活性. A: 1: 空白对照组, 2-6:  $As_2O_3$ 单独作用3 h、6 h、12 h、24 h、48 h; B: 1: 空白对照组, 2-4: 100 nmol/L Bortezomib单独作用6 h、12 h、24 h; C: 1: 空白对照组, 2:  $As_2O_3$ 单独作用24 h, 3: 双药联合作用24 h.

显高于单药作用, 但不同给药方式无明显差异(图4).

**2.3 Annexin V-PI法检测凋亡** 每样本分4个流式管, 1管不加染料为细胞浓度检测; 2管单加5  $\mu$ L Annexin V, 3管单加5  $\mu$ L PI, 二者用于调整象限; 4管Annexin V-PI双染各5  $\mu$ L为检测管. 如表1所示,  $As_2O_3$ 作用48 h时凋亡率急剧升高, 余无明显变化, 无统计学意义.

**2.4 EMSA法检测NF-κB活性** 5 mg/L  $As_2O_3$ 作用3 h、6 h、12 h、24 h、48 h, P65表达先随作用时间延长而活化核转移增多再随时间延长而减弱,

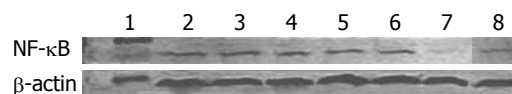


图 7 Western blot检测NF-κB活性. 1: Marker; 2: 未加药组; 3-7: 5 mg/L  $As_2O_3$ 单独作用3 h、6 h、12 h、24 h、48 h; 8: 双药联合作用24 h.

6 h活化最多(图6A). 100 nmol/L Bortezomib单独作用6 h、12 h、24 h, P65表达随作用时间延长被抑制(图6B). 二者联合同时作用24 h, P65表达较 $As_2O_3$ 单独作用明显被抑制(图6C).

**2.5 Western blot检测NF-κB活性** 5 mg/L  $As_2O_3$ 单独作用NF-κB总蛋白表达先增加到48 h时减少, 与100 nmol/L Bortezomib联合作用24 h时表达较单药明显减少. 差异条带面积和灰度, 以二者之乘积与内参 $\beta$ -actin之比值进行半定量分析(图7).

### 3 讨论

随着分子生物学的飞速发展, 抗癌药物的代谢机制及其药物靶向性分子正在逐渐被人们所认知, 但由于在治疗中存在着肿瘤细胞的耐药, 使化疗效率仍不尽人意.  $As_2O_3$ 最初用于急性早幼粒细胞白血病的治理, 取得了极高的临床缓解率, 得到全世界的普遍认可. 近年来, 国内外学者尝试将砷剂用于肝癌和结肠癌的治疗, 同样取得了一定的效果<sup>[18-20]</sup>.

核转录因子NF- $\kappa$ B及相应调控因子明显参与了恶性血液、固体瘤的细胞增殖、凋亡调控、新血管生成、转移等,化疗药物在杀灭肿瘤细胞的同时又能激活NF- $\kappa$ B通路,使肿瘤细胞的死亡/生存平衡向着生方向倾斜,从而影响肿瘤治疗的效果,抑制通路可增强化疗效果<sup>[21-26]</sup>。

蛋白酶体抑制剂是NF- $\kappa$ B通路的抑制剂之一。在NF- $\kappa$ B信号通路中,I $\kappa$ B被IKK磷酸化后发生多泛素化,最终被26S蛋白酶体清除。蛋白酶体抑制剂可以稳定I $\kappa$ B,从而抑制NF- $\kappa$ B的活化<sup>[27]</sup>。Bortezomib是进入临床研究的第1个蛋白酶体抑制剂,是细胞渗透性的小分子,能选择性可逆性地与蛋白酶体结合,有强大的细胞毒活性并且毒副作用非常小,已被FDA和EMMA批准用来治疗复发的多发性骨髓瘤,为肿瘤的治疗开拓了新观点。作为一新兴的化疗药物,Bortezomib已被很多研究学者关注并进行试验或临床研究。其对多发性骨髓瘤细胞有抑制细胞生长、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制细胞黏附、抑制肿瘤血管生成等作用,同时对血液系统其他恶性肿瘤具有显著的作用<sup>[4]</sup>,单独作用或与常规化疗药联合作用可提高化疗效果或逆转耐药性<sup>[15-17,28,29]</sup>,为逆转恶性肿瘤耐药提供了一个新的途径。

本研究我们用As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>对BEL-7402进行干预,证实As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>能够明显抑制肿瘤细胞生长,5 mg/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>作用24 h、48 h、72 h对细胞的平均抑制率分别达27.1%±19.1%、52.7%±7.7%、65.0%±13.6%,并随着药物作用浓度的提高,抑制作用增强。

在我们的前期研究中发现正常肝细胞HL-7702中几乎没有NF- $\kappa$ B的活化,而肝癌细胞系BEL-7402存在NF- $\kappa$ B组成性活化和As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>的诱导性活化,转染Ad-I $\kappa$ B $\alpha$ M可以明显抑制NF- $\kappa$ B活化。应用转染Ad-I $\kappa$ B $\alpha$ M基因治疗抑制NF- $\kappa$ B通路和As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>联合应用后凋亡细胞明显增多<sup>[30]</sup>,还发现As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>可以诱导胃癌细胞SCG-7901中NF- $\kappa$ B通路活化,感染Ad-I $\kappa$ B $\alpha$ M可以抑制NF- $\kappa$ B的活化。NF- $\kappa$ B通路的抑制能够显著增加胃癌细胞对化疗药物的敏感性,凋亡细胞明显增多<sup>[31]</sup>。因而本实验我们改用NF- $\kappa$ B通路的抑制剂Bortezomib替代基因治疗联合As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>治疗肝癌,应用MTT测增殖,流式测凋亡,Western blot及EMSA法检测NF- $\kappa$ B活性,结果表明,Bortezomib在无毒、基本无细胞生长抑制的浓度下能有效抑制NF- $\kappa$ B活化,提高As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>的化疗效果,抑制率24 h提高10%左右,48 h提高20%以上,并且与给药先

后顺序无关;细胞凋亡率亦有提高。证实了Bortezomib与As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>联合作用BEL-7402,二者具有协同效应。然而应用Bortezomib联合As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>治疗肝癌的最佳联合浓度、最佳联合时机、是否在细胞发生化疗耐药后联合会效果更佳及其对其他细胞系的效果,如何仍需我们进一步的探索、实验。

## 4 参考文献

- 1 马军. 三氧化二砷在白血病治疗中的临床应用. 中国处方药 2004; 10: 17-20
- 2 可军, 陈景元. 三氧化二砷与肿瘤的细胞凋亡. 微量元素与健康研究 2001; 18: 67-69
- 3 Zhu J, Okumura H, Ohtake S, Nakamura S, Nakao S. The molecular mechanism of arsenic trioxide-induced apoptosis and oncosis in leukemia/lymphoma cell lines. *Acta Haematol* 2003; 110: 1-10
- 4 卢香兰, 王萍萍, 刘云鹏, 李霞, 侯科佐, 刘静, 岳瑶. 三氧化二砷对人白血病细胞株NB4和K562及MOLT4的增殖、周期及凋亡的影响. 肿瘤防治杂志 2004; 11: 586-588
- 5 麦玉洁, 邱录贵. 三氧化二砷治疗恶性血液系统疾病的机制. 国外医学·生理、病理科学及临床分册 2004; 24: 166-169
- 6 陈鑫, 吴诚义. 三氧化二砷在实体瘤中的研究现状. 临床肿瘤学杂志 2003; 8: 229-231
- 7 刘静冰, 秦叔建, 李进. 三氧化二砷注射液对胰腺癌细胞系PC-3的体外作用. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1713-1716
- 8 栗敏, 马洪宇, 赵培荣, 樊青霞, 王留兴. 三氧化二砷对食管癌细胞系EC9706作用的研究. 肿瘤基础与临床 2006; 19: 10-12
- 9 Hideshima T, Mitsiades C, Akiyama M, Hayashi T, Chauhan D, Richardson P, Schlossman R, Podar K, Munshi NC, Mitsiades N, Anderson KC. Molecular mechanisms mediating antimyeloma activity of proteasome inhibitor PS-341. *Blood* 2003; 101: 1530-1534
- 10 王国芳, 赵晶. 泛素-蛋白酶体抑制剂用于肿瘤治疗. 中国医院药学杂志 2007; 27: 934-937
- 11 郭卉, 张雪竹. 泛素-蛋白酶体途径及其生物学作用的研究进展. 现代生物医学进展 2008; 8: 1786-1788
- 12 Horton TM, Gannavarapu A, Blaney SM, D'Argenio DZ, Plon SE, Berg SL. Bortezomib interactions with chemotherapy agents in acute leukemia in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 58: 13-23
- 13 谭亚敏, 黄河. 硼替佐米治疗多发性骨髓瘤临床应用进展. 肿瘤学杂志 2006; 12: 342-344
- 14 亢卉. 硼替佐米在恶性血液病中的作用机制. 中国新药与临床杂志 2006; 25: 459-462
- 15 Dai Y, Rahmani M, Pei XY, Dent P, Grant S. Bortezomib and flavopiridol interact synergistically to induce apoptosis in chronic myeloid leukemia cells resistant to imatinib mesylate through both Bcr/Abl-dependent and -independent mechanisms. *Blood* 2004; 104: 509-518
- 16 王清, 李娟, 谷景立, 刘俊茹, 曾丽金. Bortezomib增强三氧化二砷抑制KM3细胞生长和促凋亡机制的研究. 中国病理生理杂志 2010; 26: 297-301
- 17 陈晓文, 夏海龙, 夏瑞祥. 硼替佐米联合三氧化二砷诱导NB4细胞凋亡及相关机制的研究. 中国实验血液学杂志 2011; 19: 348-352
- 18 严晓昱, 师建国, 阎庆国, 成胜权, 张志培, 李擒龙, 张静. 三氧化二砷联合抗坏血酸对肝癌细胞增殖和凋亡

## ■同行评价

本文参阅近年来大量国内外文献,用多种实验方法研究了As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>及Bortezomib对BEL-7402的作用,论文内容新颖,文字流畅,条理清晰,为肝癌的化疗治疗开拓了新观点。

- 的影响. 第四军医大学学报 2005; 26: 1022-1025
- 19 郝继辉, 俞鸣, 李强, 史玉荣, 郝希山. 三氧化二砷诱导肝癌细胞株凋亡的实验研究. 中华肝胆外科杂志 2004; 10: 414-416
- 20 Gu QL, Li NL, Zhu ZG, Yin HR, Lin YZ. A study on arsenic trioxide inducing in vitro apoptosis of gastric cancer cell lines. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 435-437
- 21 Kim HJ, Hawke N, Baldwin AS. NF-kappaB and IKK as therapeutic targets in cancer. *Cell Death Differ* 2006; 13: 738-747
- 22 Baldwin AS. Control of oncogenesis and cancer therapy resistance by the transcription factor NF-kappaB. *J Clin Invest* 2001; 107: 241-246
- 23 Karin M, Cao Y, Greten FR, Li ZW. NF-kappaB in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 301-310
- 24 Nakanishi C, Toi M. Nuclear factor-kappaB inhibitors as sensitizers to anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 297-309
- 25 Wang CY, Cusack JC, Liu R, Baldwin AS. Control of inducible chemoresistance: enhanced anti-tumor therapy through increased apoptosis by inhibition of NF-kappaB. *Nat Med* 1999; 5: 412-417
- 26 Cusack JC, Liu R, Houston M, Abendroth K, Elliott PJ, Adams J, Baldwin AS. Enhanced chemosensitivity to CPT-11 with proteasome inhibitor PS-341: implications for systemic nuclear factor-kappaB inhibition. *Cancer Res* 2001; 61: 3535-3540
- 27 Montagut C, Rovira A, Albanell J. The proteasome: a novel target for anticancer therapy. *Clin Transl Oncol* 2006; 8: 313-317
- 28 Colado E, Alvarez-Fernández S, Maiso P, Martín-Sánchez J, Vidriales MB, Garayoa M, Ocio EM, Montero JC, Pandiella A, San Miguel JF. The effect of the proteasome inhibitor bortezomib on acute myeloid leukemia cells and drug resistance associated with the CD34+ immature phenotype. *Haematologica* 2008; 93: 57-66
- 29 马宁, 刘子玲, 赵殿凤, 张永峰, 屈蓓蓓, 韩庆坤. 硼替佐米对卵巢癌SKOV-3/DDP细胞增殖和耐药逆转的影响. 中国医院药学杂志 2010; 30: 13-16
- 30 刘丹, 刘冰熔, 胡丽红, 杜雅菊, 裴凤华, 吕志武, 关景明. 亚砷酸联合重组腺病毒Ad-IκBαM对肝细胞癌的治疗作用. 世界华人消化杂志 2006; 14: 3169-3173
- 31 刘冰熔, 胡丽红, 关景明, 刘丹, 姜洪池. 三氧化二砷联合Ad-IκBαM诱导胃癌细胞凋亡的研究. 中华内科杂志 2007; 46: 569-572

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序.提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码.文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号.如马连生<sup>[1]</sup>报告……,潘伯荣等<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>.文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8].所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和*World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>).期刊:序号,作者(列出全体作者).文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页.