

β2肾上腺素能受体信号通路在肝细胞癌发生发展中的作用

王芳, 王凤梅, 吕洪敏, 韩涛

□背景资料

β2肾上腺素能受体信号通路参与肿瘤的生长和转移, 与多种肿瘤的发生和发展密切相关。β2肾上腺素能受体在肝细胞癌中上调表达, 使用β受体阻滞剂联合常规治疗对于抑制肿瘤的进展和转移具有积极的作用。

王芳, 王凤梅, 吕洪敏, 韩涛, 天津市第三中心医院消化肝病科 天津市人工细胞重点实验室 天津市 300170

王芳, 主治医师, 在读博士, 主要从事肝脏疾病的研究。

基金项目: 十二五科技重大专项基金资助项目, No. 2012ZX10002004-011; 天津市卫生局科技基金, No. 2014KY03。

作者贡献分布: 本文综述由王芳与吕洪敏完成; 王凤梅与韩涛审核。

通讯作者: 韩涛, 教授, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院消化肝病科, 天津市人工细胞重点实验室, hantaomd@126.com
电话: 022-84112298

收稿日期: 2016-06-25
修回日期: 2016-07-21
接受日期: 2016-08-01
在线出版日期: 2016-08-28

Role of β2 adrenergic receptor signaling pathway in hepatocellular carcinoma

Fang Wang, Feng-Mei Wang, Hong-Min Lv, Tao Han

Fang Wang, Feng-Mei Wang, Hong-Min Lv, Tao Han, Department of Hepatology and Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, Tianjin 300170, China

Supported by: the National 12th 5-year Plan for Hepatitis Research, No. 2012ZX10002004-011; Science and Technology Fund of Tianjin Municipal Health Bureau, No. 2014KY03.

Correspondence to: Tao Han, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology and Gastroenterology, the Third Central Hospital of Tianjin; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. hantaomd@126.com

Received: 2016-06-25

Revised: 2016-07-21

Accepted: 2016-08-01

Published online: 2016-08-28

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignancies characterized by insidious onset and poor prognosis. Studies have shown that β adrenergic receptor signaling, especially β2 adrenergic receptor (β2-AR) signaling, regulates multiple cellular processes that contribute to the initiation and progression of cancer, including differentiation, proliferation and apoptosis. β2-AR signaling is also involved in tumor angiogenesis, progression and metastasis in HCC. Therefore, understanding of the role of the β2 adrenergic receptor signaling pathway in HCC progression and metastasis will be of great value in developing therapeutic strategies for this malignancy. In this paper, we will discuss the role of β2 adrenergic receptor signaling pathway in HCC.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: β2 adrenergic receptors; Signaling pathway; Hepatocellular carcinoma

Wang F, Wang FM, Lv HM, Han T. Role of β2 adrenergic receptor signaling pathway in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(24): 3598-3606 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3598.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i24.3598>

□同行评议者

代智, 副研究员, 上海市复旦大学附属中山医院肝癌研究所; 朱小三, 主治医师, 福建省厦门市厦门大学附属成功医院消化内科

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)因发病隐匿、预后极差而严重影响患者生存期, 是常见的恶性肿瘤之一。研究发现 β 肾上腺素能受体信号通路与多种肿瘤的发生和发展密切相关, 尤其以 β 2肾上腺素能受体(β 2-adrenergic receptor, β 2-AR)信号通路为主参与的肿瘤细胞的分化、增殖和凋亡, 参与肿瘤的血管生成、肿瘤的生长和转移。本综述拟探讨 β 2-AR信号通路在HCC发生与发展的调控机制, 为进一步开展HCC相关的发病机制、诊断、治疗方面的研究提供新思路和方法。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: β 2肾上腺素能受体; 信号通路; 肝细胞癌

核心提要: β 2肾上腺素能受体(β 2-adrenergic receptor, β 2-AR)信号通路参与肝细胞癌发生与发展的血管生成、肿瘤细胞的增殖、凋亡、细胞自噬等过程, 阻断 β 2-AR信号通路可能为肝细胞癌的诊断和治疗提供新思路。

王芳, 王凤梅, 吕洪敏, 韩涛. β 2肾上腺素能受体信号通路在肝细胞癌发生发展中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(24): 3598-3606 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i24/3598.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i24.3598>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 居男性肿瘤相关死亡率的第2位, 2012年约有782500个新增肝癌病例和745500个肝癌死亡病例, 这些病例中约有50%来自中国^[1], 因此积极寻找新的治疗方向是目前我国乃至全球HCC诊治中的重要任务。研究表明, β 肾上腺素能受体(β -adrenergic receptor, β -AR)信号通路, 尤其以 β 2肾上腺素能受体(β 2-adrenergic receptor, β 2-AR)为主, 参与了肿瘤发生和发展的多个过程, 包括炎症、血管生成、细胞凋亡及失巢凋亡、细胞免疫应答、细胞的运动及细胞自噬等, 与肿瘤的发生和发展密切相关^[2]。本文拟就 β 2-AR在HCC发生及发展过程中的多方面作用展开综述, 分析近年来 β 2-AR信号通路在HCC诊

治方面的研究进展。

1 β 2肾上腺素能受体及其通路

美国药理学家Ahlquist在1948年首次将肾上腺素能受体(adrenergic receptor, AR)分为 α 受体和 β 受体两大类。研究表明 β -AR与多种肿瘤的发生发展密切相关, 尤其以 β 2-AR信号通路为主, 主要参与了肿瘤细胞的增殖、凋亡, 参与肿瘤生长和血管生成过程和转移进展。

AR为肽链7次跨膜受体, 属于G蛋白偶联受体(guanosine-binding protein coupled receptor, GPCR)超家族。GPCR蛋白只有一条肽链, 由疏水的跨膜区和易变的亲水环构成。跨膜区有7个长度相近的 α 螺旋, 肽链氨基端(N端)在胞外, 羧基端(C端)在胞内(多包含磷酸化位点), 还有3个胞内环、3个胞外环。几乎所有的GPCR在跨膜螺旋区的氨基酸序列都比较保守, 而C端、N端和回环区域的氨基酸序列则有显著差异, 因此会形成不同种类和功能的GPCR。环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)依赖的蛋白激酶A(cAMP dependent protein kinase A, PKA)的磷酸化位点位于胞内的第三个环。在细胞内GPCR的羧基端和连接第5、第6个跨膜螺旋的胞内环上都有G蛋白的结合位点。G蛋白由3个亚单位($G\alpha$ 、 $G\beta$ 、 $G\gamma$)组成, 易与GPCR蛋白结合或分开, 也可解离成3个独立亚单位。

人类 β 2-AR是参与肿瘤形成过程的最常见的AR, 由 $ADRB2$ 基因编码, 位于染色体5q31, 全长为1.8 kb。该基因结构中无内含子, 其开放读码框编码的蛋白由413个氨基酸残基组成。 $ADRB2$ 通常有三种单核苷酸多态性: G-1023A, G-654A和A46G(Gly 16 Arg), 这些 $ADRB2$ 基因的多态性与多种疾病相关, 包括哮喘、肥胖和肿瘤^[3]。人皮肤、肾、胃肠的血管平滑肌以 α 受体为主, 肝脏、心脏及骨骼肌的血管平滑肌以 β 受体为主。在急性应激反应时, 分布在肝和骨骼肌上的 β 2-AR的激活对于血流的重新分布和能量的流动起了非常重要的作用。

β 2-AR-AC-cAMP-PKA/EPAC信号通路为经典通路。 β 2-AR结合到Gs或Gi蛋白上会分别激活或抑制腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC), 调节细胞内cAMP的水平并激活cAMP

■ 研究前沿

有效的乙型肝炎抗病毒治疗后仍有一定数量的肝硬化患者进展为肝癌, 肝癌切除术后患者仍有一定比例的复发, 如何预防肝癌发生, 如何减少肝癌术后患者的复发、转移, 是当前肝癌研究领域的热点问题和重点问题。

□ 相关报道

压力性生活环境和肿瘤的进展多数情况下是一致的, 交感神经对肿瘤细胞生物学和肿瘤微环境的调节有清楚的分子基础, 抑制交感神经递质儿茶酚胺类的活性, 可能作为一种临床肿瘤学中新的辅助治疗方案。

依赖的效应蛋白, 包括PKA和cAMP直接激活的交换蛋白(exchange protein directly activated by cAMP, EPAC). 具体的过程为: 当 β 2-AR激活后, 可催化Gs蛋白耦联受体的GDP与GTP交换, 导致Gs蛋白的 α 亚基与 $\beta\gamma$ 亚基解离, 释放出G α -GTP. G α -GTP能使AC活化, AC将ATP转化为cAMP, 使细胞内cAMP浓度增高, 并通过下游效应系统进一步调节细胞活动. 一方面, cAMP可特异性活化PKA, PKA被cAMP激活后, cAMP与PKA调节亚基结合并改变其构象, 使PKA调节亚基与催化亚基解离, 释放出催化亚基, 活化的PKA催化亚基可使细胞内cAMP反应单元结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)、GATA转录因子以及 β -AR激酶(β -AR kinase, BARK)等相关蛋白的丝氨酸或苏氨酸残基磷酸化, 从而完成信息传递, 改变蛋白活性及相关基因的表达^[4]. 另一方面, 由于鸟苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factor, GEF)含有cAMP结合位点, 受cAMP调控, 也称为EPAC. EPAC可激活Ras样鸟苷三磷酸酶Rap1A, 后者进一步激活B-Raf基因、MAPK/ERK1/2, 从而对细胞形态、移动等发挥重要的作用^[5]. 研究发现, 炎症、肿瘤血管生成以及细胞侵袭的作用主要是通过 β -AR-cAMP-PKA通路发挥作用^[6], 而 β -AR-cAMP-EPAC则从不同方面对细胞形态学和移动性产生影响。

β 2-AR的信号通路除了经典的由GPCR启动的通路外, 还存在非G蛋白依赖的信号通路, 即由 β -arrestin介导的信号通路. β -arrestin是GPCRs信号通路的重要负调节因子, 与G蛋白偶联受体激酶(G-protein-coupled receptor kinases, GRK)联合作用, 可以使GPCR对激动剂的敏感性下降, 发生受体的脱敏反应, 调节受体内吞、信号转导及细胞凋亡等. β -arrestin不只参加 β 2-AR的减弱和受体的内化, 也有信号转导的功能, 连接肾上腺素能受体和多条信号通路, 如p38和MAPK/ERK1/2和NF- κ B. β -arrestin也有调控GPCR信号通路和MAPK信号通路的作用^[7]. 使用 β 2-AR阻滞剂可阻断Ras和Src酪氨酸激酶依赖的MAPK和PI3K-AKT通路, 抑制ERK及AKT磷酸化, 促使细胞色素C释放, 从而激活Caspase 3和Caspase 9, 诱导凋亡^[8].

2 β 2肾上腺素受体在肝脏中的表达

肝脏接受交感神经和副交感神经的支配, 其中交感神经成分约占80%, 与肝脏的关系最为密切. 支配肝脏的交感神经是由脊髓发出到腹腔神经节, 再发出神经纤维经肝神经丛进入肝脏. 进入肝脏后的交感神经广泛分布于小叶间和肝实质内, 肝细胞和窦状隙细胞周围, 肝门区血管和中央静脉周围. 肝脏的交感神经参与了肝脏的各种病理生理过程, 如肝脏的血液循环, 糖代谢和酮体的生成, 以及肝损伤、肝再生和肝纤维化等^[9]. 交感神经节后纤维释放的神经递质主要以去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)为主, 作用于 α 和 β 肾上腺素能受体发挥调控作用. 交感神经系统入肝脏的血管平滑肌以 β 受体分布为主. β -AR存在于许多肿瘤生长和转移的部位, 如肝、肾、肺、乳腺、卵巢、前列腺等, 并在肺、乳房、卵巢、胰腺等肿瘤组织中广泛表达, 与肿瘤的发生发展有着密切的关系. 交感神经递质能够作为配体并激活表达在肿瘤细胞表面上的 β 2-AR, 从而促进肿瘤的生长^[10].

肝细胞是肝脏的实质细胞, 是组成肝脏的主要细胞, 占肝脏体积及数量的80%. 人肝细胞癌中, β 2-AR的表达上调^[11,12]. 比较人肝细胞癌系HepG2和MHCC97H和正常肝细胞系HL-7702(L-02)细胞表面肾上腺素能受体的表达^[13], 只有 β 2-AR在HCC中明显升高, β 2-AR mRNA的表达在HepG2中上升3.9倍, 在MHCC97H上升3.1倍, 而 β 2-AR蛋白表达在HepG2中上升3.3倍, 在MHCC97H上升3.1倍; 其余 β 1-AR及 β 3-AR未检测到相应的变化; α 1A-AR和 α 1B-AR在肝癌细胞系和正常细胞系中均有表达, 且 α 1B-AR的表达在HCC中是减低的. 郭福全等^[14]通过检索一个包含有247例人肝细胞癌样本的数据库, 发现在8种不同的肾上腺素能受体中, 肝细胞癌特异性地高表达 β 2-AR; 并分析了HepG2、MHCC-LM3、SMMC-7721及PVT-1这4种不同的肝癌细胞系发现 β 2-AR在这4种肝癌细胞系当中均特异性地高表达。

肝脏的非实质细胞中, Kupffer细胞表面分布有肾上腺素能受体, 交感神经激动释放NE时, 作用于Kupffer细胞的肾上腺素能受体, 调控炎症因子的释放, 在肝脏形成炎症微

环境^[15], 促进了肝癌的形成^[16]; 肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSC)可表达 β 1-AR、 β 2-AR、 β 3-AR mRNA和相对应的蛋白^[17], 活化HSC是肝癌微环境中主要的间质细胞, 在体内外促进肝癌的增殖和进展^[18].

3 基础研究

β 2-AR信号通路参与调节多种肿瘤发生和进展的细胞过程, 激活后广泛调节肿瘤相关的通路, 一方面可以直接作用于含 β 2-AR的肿瘤细胞, 另一方面可以调节肿瘤微环境中含 β 2-AR的其他类型细胞, 如Kupffer细胞、HSC和血管内皮细胞.

3.1 心理应激 心理因素与肿瘤的发生发展密切相关, 恶性肿瘤患者抑郁和焦虑的发生率可高达60%, 并直接影响到疗效和疾病的预后^[19]. 2015年台湾国民健康保险研究数据库的研究表明^[20], 在HCC患者中抑郁症的发病率是2.5%, 为6.13每千人每年, 而同期台湾普通人群则为1.89-2.58每千人每年, HCC患者中抑郁症的发病率明显升高. 紧张的心理因素及不良情绪会使人体肾上腺和交感神经末端释放大量儿茶酚胺类物质, 正常人循环血浆中NE的水平仅为1 nmol/L, 应激情况下可升至100 nmol/L, 而在肿瘤微环境中, 儿茶酚胺的浓度可高达10000 nmol/L, 儿茶酚胺类物质可刺激肿瘤细胞增殖, 并提高肿瘤细胞的侵袭转移及促血管生成能力^[21].

长期慢性应激可导致DNA损伤, 并诱发肿瘤; 慢性应激产生的儿茶酚胺类物质与 β 2-AR结合, 促进Gs蛋白依赖的PKA的活化, 并进一步募集 β -arrestin至细胞膜表面, 从而削弱DNA的损伤修复功能并降低p53的表达水平^[22,23]. 随着肝纤维化进展, β 2-AR mRNA及蛋白的含量均明显增加, 慢性应激通过 β 2-AR的介导, 能加速慢性肝炎和肝硬化病程, 促进实验动物肝癌的形成^[24]. 慢性行为应激可使组织儿茶酚胺的水平增高, 主要通过 β 2-AR-cAMP-PKA信号通路介导, 促进肿瘤生长^[25].

3.2 促进血管生成 β 2-AR-cAMP-PKA信号通路是慢性应激时主要的肿瘤血管生成机制, 使血管生成明显增加, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、金属基质蛋白(matrix metalloproteinase 2, MMP 2)和MMP 9的表达增强; 而 β 2-AR阻滞剂能有效逆

转在此基础上的血管形成, 提示 β 2-AR介导的信号通路与肿瘤血管生成密切相关^[25]. 儿茶酚胺通过 β 2-AR刺激肿瘤细胞释放促血管生成因子或作用于肿瘤微环境从而诱导肿瘤新生血管形成^[26]. 新近研究表明, 儿茶酚胺激活 β 2-AR-PKA-mTOR信号通路, 诱导乳腺癌细胞Jagged-1表达上调, 进而激活与肿瘤细胞相邻的血管内皮细胞中Notch信号通路活化, 从而促进了肿瘤新生血管生成^[27].

VEGF是促进肿瘤血管生成的重要因子, HCC中主要的分泌类型为VEGF 165和VEGF 121. 在HCC患者中VEGF表达明显增加^[28]. VEGF可以促进HCC的血管生成, 肝癌组织中VEGF的表达与术后复发、肝外转移、临床分期、门静脉癌栓、肿瘤直径有关, 且其表达水平与肝癌组织的微血管密度正相关^[29]. VEGF的水平与HCC预后相关, 过表达VEGF的HCC死亡率升高^[30]. 在黑色素瘤肝转移的模型中也检测到由肿瘤细胞激活的HSC高表达VEGF, 促进转移瘤的生长发展^[31]. 晚期肝癌的靶向治疗药物索拉非尼是多激酶抑制剂, 可以通过VEGFR抑制肿瘤血管生成, 发挥抗肿瘤作用.

3.3 促进细胞增殖 NE和肾上腺素(epinephrine, E)以 β -AR依赖的方式刺激肿瘤细胞增殖, 上调VEGF、MMP-9水平^[32]. β -AR促进细胞增殖作用中, β 2-AR发挥了主要作用. 研究发现安替洛尔(β 1-AR阻滞剂)和ICI 118551(β 2-AR阻滞剂)能阻断NE、异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO)促进HT-29细胞株增殖的作用, 当ISO作用于细胞后, 激活AC, 使cAMP浓度升高, 而这一作用能被ICI 118551阻断^[33].

HCC中, E通过激活 β 2-AR能够促进DEN诱导的HCC的发生及进展; 阻断 β 2-AR信号通路能够在体外抑制肝癌细胞系的增殖和存活^[14]. 研究显示, 肾上腺素显著促进人肝癌细胞HepG2和MHCC97H的增殖, 癌细胞中 β 2-AR表达明显增高, 使用ISO可以通过 β 2-AR激活MAPK/ERK1/2通路, 通过类似有丝分裂的方式促进肝癌细胞增殖; 这种促细胞增殖作用可以被 β 2-AR特异性的阻断剂ICI 118551阻断^[13,34].

Oben等^[35]发现肾上腺素活性降低可以抑制HSC的活化, 而给予NE后HSC活化增加, NE对体外培养的HSCs具有明显的促增殖、促

创新盘点

β 2肾上腺素能信号通路与肝癌的发生、发展的密切相关, β 2-肾上腺素能受体有望成为肝癌诊断、判断预后、监测治疗效果等方面的生物标志物之一, 阻断 β 2-肾上腺素能受体可能为肝癌的治疗提供新的思路和方法.

应用要点

我国肝癌多是在肝硬化基础上发展而来, 长期以来 β 受体阻滞剂已经用于肝硬化伴食管胃静脉曲张破裂出血的一线治疗, 同时 β 受体阻滞剂也是抗血管源性的, 有可能作为抗肝硬化患者肿瘤生成药物以降低肝癌的发生率。

活化作用; 而加入 β 受体抑制剂普萘洛尔可使HSC数量下降20%, 抑制HSC增殖。国内刘娜等^[36]的研究与Oben结论一致, 不同浓度的NE均对HSCs增殖均具有明显的促进作用; NE作用于HSCs 24、48和72 h检测, 发现NE的促增殖作用亦呈时间依赖性。

3.4 抑制细胞凋亡 凋亡参与肿瘤的发病机制。ISO通过与 β 2-AR的相互作用减少了肿瘤细胞对凋亡的敏感性, 这种抗凋亡效应包括通过cAMP依赖的蛋白激酶作用的前凋亡蛋白BAD的磷酸化和失活^[37]。儿茶酚胺能够通过激活 β 2-AR诱导肝细胞癌的侵袭和凋亡抑制, 同时激活EGFR信号通路^[38]。国内刘娜等^[36]使用 β 2-AR特异性阻滞剂ICI 118551可以明显拮抗NE对HSCs的凋亡抑制作用, 证实了NE通过 β 2-AR实现抗凋亡作用。分离肝癌的瘤内肝星状细胞(intratumoral HSC, tHSC), 并在体外与T淋巴细胞进行相互作用研究, tHSC通过促进凋亡抑制T细胞反应^[39]。

3.5 促进肿瘤转移 结肠癌肝转移时^[40]肝脏的 β 2-AR-cAMP通路受损, 通过放射性配基结合和竞争性结合分析方法, 研究肝转移灶组织、转移灶癌旁组织以及正常肝脏组织和结肠癌组织以及正常结肠组织, 结果发现 β 2-AR在肝转移组织较转移灶癌旁组织以及正常肝脏组织的最大结合能力明显降低, 在结肠癌组织以及正常结肠组织中也得到相同的结论, 并且ICI-118551的抑制浓度曲线与 β 2-AR分布呈现相关性。

NE可以驱动肿瘤细胞转移, 而 β -AR阻滞剂具有抗肿瘤侵袭转移的作用^[41]。研究^[42]发现 β -AR在SW480结肠癌细胞中表达, 用NE治疗将肿瘤细胞的自发移动从25%增加到65%; 使用普萘洛尔可以增强抑制, 而使用 β 1受体的阻滞剂阿替洛尔则没有这样的效果。这也说明了 β 2受体在肿瘤中的重要作用。

3.6 细胞自噬 细胞自噬对维持细胞稳态及代谢应激下细胞的存活至关重要; 自噬的异常调节与许多病理状态密切相关, 包括肿瘤^[43]。细胞自噬对肿瘤具有抑制作用, Beclin 1是一个很重要的自噬相关基因, 在自噬诱导和肿瘤生长抑制过程中起了非常重要的作用^[44]。最近的研究也显示通过EGFR通路或PI3K-AKT通路介导Beclin 1的磷酸化和肿瘤的抑制相关联^[45,46]。

在肝细胞癌中, 通过Hedgehog信号通路

或Toll样受体2激活均可通过细胞自噬对于HCC发挥抑制作用^[47,48]。郭福全^[14]研究证实, ADRB2信号通路能够依赖AKT的激活促进Beclin 1同源二聚体的形成, 从而负调控自噬。而自噬活性的抑制又进一步导致HIF 1A表达的稳定, 进而引起肿瘤的生长和进展。

4 临床研究

临床流行病学观察可知, 压力性生活环境和肿瘤的进展多数情况下是一致的。交感神经对肿瘤细胞生物学和肿瘤微环境的调节有清楚的分子基础, 可考虑作为肿瘤辅助治疗干预的目标。在HCC患者 β 2-AR表达升高, 研究表明仅仅 β 2-AR单独激活对于肿瘤的进展可能就已经足够^[3]。王美冰等^[49]对138例肝癌组织及癌旁组织检测发现 β 2-AR阳性表达率为63.8%, 肝癌组织中 β 2-AR蛋白的表达高于癌旁组织, 且 β 2-AR蛋白的表达与患者术前AFP水平、肝癌中主瘤大小、卫星结节、缺乏肿瘤包膜、侵犯血管及肿瘤分化程度有关, 提示 β 2-AR蛋白的表达与肿瘤发展、转移和复发相关; β 2-AR表达水平是肝癌患者术后总生存期与无复发生存期的独立危险因素之一。通过选择性抑制 β 2-AR, 抑制肝癌细胞的生长及转移, 从而延长HCC患者的生存期和减少复发率。

在对使用 β 受体阻滞剂(Beta blockers, BB)与减少肿瘤进展的临床流行病学研究中, 人们发现BB减少乳腺癌^[50]、肺癌^[51]、直肠癌^[52]、前列腺癌^[53]的进展、转移、复发及肿瘤相关的死亡率, BB联合常规治疗对抑制肿瘤的进展和转移具有积极的作用^[54], 为BB作为一种临床肿瘤学的新的辅助治疗奠定了基础。在这些研究中, 以对非选择性 β 受体阻滞剂(non-selective beta blocker, NSBB)普萘洛尔研究为主。除了传统的治疗高血压、心律失常、缺血性心脏病等疾病外, 近来研究发现普萘洛尔有阻断血管生成过程^[55]、诱导微血管内皮细胞的凋亡^[56]等作用机制, 对处于增殖期与消退期的婴幼儿血管瘤均有显著疗效^[57], 已被国内外指南推荐为婴幼儿血管瘤治疗的一线药物^[58]。40多年临床实践证实普萘洛尔安全、耐受性好, 因其对 β -AR尤其是 β 2-AR的阻断作用, 在肿瘤的治疗中应有进一步的发展。

我国的HCC多是在肝硬化尤其是乙型肝炎肝硬化基础上发展而来, 而肝硬化患者交感

神经系统活性升高、NE及E的含量明显升高, 存在儿茶酚胺代谢紊乱^[59], NSBB可能作为抗肝硬化患者肿瘤生成药物有独到之处。肝脏炎症促进肿瘤生成, NSBB减少细菌异位, 因此减少来自于肠道的前炎症细胞因子进入肝脏。NSBB抑制驱动肿瘤细胞的迁移、肿瘤血管生成、侵袭和增生的儿茶酚胺。NSBB是抗血管源性的, 因此可以抑制HCC生长。一项Meta分析也显示NSBB减少肝硬化患者的死亡率, 不仅仅是通过减少胃肠道出血率可以解释的, 一部分好处可能在于降低HCC的发生率^[60]。

目前在HCC中的临床研究多为回顾性研究。回顾分析291例代偿期丙肝相关肝硬化患者, 在使用和未使用普萘洛尔治疗组HCC的3年和5年发生率分别为4%和4%, 10%和20%; 普萘洛尔的治疗减少了HCC的发生率(HR = 0.25; 95%CI: 0.09-0.65; $P = 0.004$), 是伴有食管静脉曲张患者发生HCC唯一独立的预测因素^[61]。新近的一个Meta分析纳入在肝硬化患者中评价NSBB的23个随机实验, 694例随机实验使用NSBB患者中有47例进展为HCC, 而对照组697例中有65例发展为HCC, 得出结论NSBB可能预防肝硬化患者的HCC^[62]。我们可以看出, 目前针对 β_2 -AR信号通路及NSBB如普萘洛尔在HCC中的研究急需大规模的前瞻性临床研究来证实。

5 结论

肾上腺素能信号通路与HCC的发生、发展的密切相关, 基础研究和临床研究初步揭示了 β -AR尤其是 β_2 -AR, 参与了促进HCC血管生成、细胞增殖、凋亡、自噬和细胞转移等多个过程, β_2 -AR有望成为HCC诊断、判断预后、监测治疗效果等方面的生物标志物之一。HCC的治疗虽然近年来有了长足的进展, 但是目前的治疗方案包括手术等仍面临着肝癌复发率高、生存期短等问题; 且HCC发病隐匿, 多数患者就诊时已为进展期, 治疗方案有限。而是否可以以 β_2 -AR及其通路为治疗靶向, 使用临床应用多年、药理机制清楚、安全性高、耐受良好的BB如普萘洛尔等药物作为HCC辅助治疗的药物, 尚需进一步深入研究, 但也有望成为HCC治疗上的新的方向。

6 参考文献

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012.

- CA Cancer J Clin 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 Cole SW, Sood AK. Molecular pathways: beta-adrenergic signaling in cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1201-1206 [PMID: 22186256 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0641]
- 3 Wang H, Hao B, Chen X, Zhao N, Cheng G, Jiang Y, Liu Y, Lin C, Tan W, Lu D, Wei Q, Jin L, Lin D, He F. Beta-2 adrenergic receptor gene (ADRB2) polymorphism and risk for lung adenocarcinoma: a case-control study in a Chinese population. *Cancer Lett* 2006; 240: 297-305 [PMID: 16289313 DOI: 10.1016/j.canlet.2005.09.018]
- 4 Zhang X, Odom DT, Koo SH, Conkright MD, Canetti G, Best J, Chen H, Jenner R, Herbolsheimer E, Jacobsen E, Kadam S, Ecker JR, Emerson B, Hogenesch JB, Unterman T, Young RA, Montminy M. Genome-wide analysis of cAMP-response element binding protein occupancy, phosphorylation, and target gene activation in human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 4459-4464 [PMID: 15753290 DOI: 10.1073/pnas.0501076102]
- 5 de Rooij J, Zwartkruis FJ, Verheijen MH, Cool RH, Nijman SM, Wittinghofer A, Bos JL. Epac is a Rap1 guanine-nucleotide-exchange factor directly activated by cyclic AMP. *Nature* 1998; 396: 474-477 [PMID: 9853756 DOI: 10.1038/24884]
- 6 Thaker PH, Lutgendorf SK, Sood AK. The neuroendocrine impact of chronic stress on cancer. *Cell Cycle* 2007; 6: 430-433 [PMID: 17312398]
- 7 Luttrell LM, Ferguson SS, Daaka Y, Miller WE, Maudsley S, Della Rocca GJ, Lin F, Kawakatsu H, Owada K, Luttrell DK, Caron MG, Lefkowitz RJ. Beta-arrestin-dependent formation of beta2 adrenergic receptor-Src protein kinase complexes. *Science* 1999; 283: 655-661 [PMID: 9924018]
- 8 Hirsch E, Ciruolo E, Ghigo A, Costa C. Taming the PI3K team to hold inflammation and cancer at bay. *Pharmacol Ther* 2008; 118: 192-205 [PMID: 18420279 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.02.004]
- 9 Chida Y, Sudo N, Takaki A, Kubo C. The hepatic sympathetic nerve plays a critical role in preventing Fas induced liver injury in mice. *Gut* 2005; 54: 994-1002 [PMID: 15951548 DOI: 10.1136/gut.2004.058818]
- 10 Tilan J, Kitlinska J. Sympathetic Neurotransmitters and Tumor Angiogenesis-Link between Stress and Cancer Progression. *J Oncol* 2010; 2010: 539706 [PMID: 20508839 DOI: 10.1155/2010/539706]
- 11 Kassahun WT, Guenl B, Ungemach FR, Jonas S, Abraham G. Expression and functional coupling of liver β_2 - adrenoceptors in the human hepatocellular carcinoma. *Pharmacology* 2012; 89: 313-320 [PMID: 22584966 DOI: 10.1159/000337381]
- 12 Bevilacqua M, Norbiato G, Chebat E, Baldi G, Bertora P, Regalia E, Colella G, Gennari L, Vago T. Changes in alpha-1 and beta-2 adrenoceptor density in human hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 2543-2551 [PMID: 1849789]
- 13 Yuan A, Li Z, Li X, Yi S, Wang S, Cai Y, Cao H. The mitogenic effectors of isoproterenol in human

名词解释

普萘洛尔的应用: 除了传统的治疗高血压、心律失常等疾病外, 近来研究发现普萘洛尔有阻断血管生成过程、诱导微血管内皮细胞的凋亡等作用机制, 被国内外指南推荐为婴幼儿血管瘤治疗的一线药物。

□ 同行评价

本文抓住当前肝癌研究领域的热点问题, 从基础研究和临床实验研究阐明了 β 2肾上腺素受体在肝癌发生发展中的作用, 选题很好, 有一定的新颖性, 组织结构合理, 为肝癌的研究提供更具价值的方案。

- 14 邬福全. ADRB2信号通路调控肝癌发生及发展的机制研究. 上海: 第二军医大学, 2015: 1-100
- 15 Aravalli RN. Role of innate immunity in the development of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7500-7514 [PMID: 24282342 DOI: 10.3748/wjg.v19.i43.7500]
- 16 Hernandez-Gea V, Toffanin S, Friedman SL, Llovet JM. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2013; 144: 512-527 [PMID: 23313965 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.002]
- 17 盛尧慧. COX-2 shRNA对大鼠肝星状细胞肾上腺素受体表达的影响. 湖南: 南华大学, 2011: 1-50
- 18 Zhao W, Zhang L, Yin Z, Su W, Ren G, Zhou C, You J, Fan J, Wang X. Activated hepatic stellate cells promote hepatocellular carcinoma development in immunocompetent mice. *Int J Cancer* 2011; 129: 2651-2661 [PMID: 21213212 DOI: 10.1002/ijc.25920]
- 19 Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 269-282 [PMID: 12893103]
- 20 Chang CH, Chen SJ, Liu CY. Risk of Developing Depressive Disorders following Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide Population-Based Study. *PLoS One* 2015; 10: e0135417 [PMID: 26295711 DOI: 10.1371/journal.pone.0135417]
- 21 Carlson LE, Angen M, Cullum J, Goodey E, Koopmans J, Lamont L, MacRae JH, Martin M, Pelletier G, Robinson J, Simpson JS, Specia M, Tillotson L, Bultz BD. High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 2004; 90: 2297-2304 [PMID: 15162149 DOI: 10.1038/sj.bjc.6601887]
- 22 Hara MR, Kovacs JJ, Whalen EJ, Rajagopal S, Strachan RT, Grant W, Towers AJ, Williams B, Lam CM, Xiao K, Shenoy SK, Gregory SG, Ahn S, Duckett DR, Lefkowitz RJ. A stress response pathway regulates DNA damage through β 2-adrenoreceptors and β -arrestin-1. *Nature* 2011; 477: 349-353 [PMID: 21857681 DOI: 10.1038/nature10368]
- 23 Hara MR, Sachs BD, Caron MG, Lefkowitz RJ. Pharmacological blockade of a β (2)AR- β -arrestin-1 signaling cascade prevents the accumulation of DNA damage in a behavioral stress model. *Cell Cycle* 2013; 12: 219-224 [PMID: 23287463 DOI: 10.4161/cc.23368]
- 24 Refsnes M, Sager G, Sandnes D, Sand TE, Jacobsen S, Christoffersen T. Increased number of beta-adrenoreceptors in hepatocytes from rats treated with 2-acetylaminofluorene. *Cancer Res* 1986; 46: 2285-2288 [PMID: 3008984]
- 25 Thaker PH, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C, Jennings NB, Armaiz-Pena G, Bankson JA, Ravoori M, Merritt WM, Lin YG, Mangala LS, Kim TJ, Coleman RL, Landen CN, Li Y, Felix E, Sanguino AM, Newman RA, Lloyd M, Gershenson DM, Kundra V, Lopez-Berestein G, Lutgendorf SK, Cole SW, Sood AK. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med* 2006; 12: 939-944 [PMID: 16862152 DOI: 10.1038/nm1447]
- 26 Shi M, Liu D, Duan H, Qian L, Wang L, Niu L, Zhang H, Yong Z, Gong Z, Song L, Yu M, Hu M, Xia Q, Shen B, Guo N. The β 2-adrenergic receptor and Her2 comprise a positive feedback loop in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 351-362 [PMID: 20237834 DOI: 10.1007/s10549-010-0822-2]
- 27 陈泓宇. 肾上腺素能信号调控肿瘤血管生成的机制研究. 上海: 中国人民解放军军事医学科学院, 2014: 1-60
- 28 Moon WS, Rhyu KH, Kang MJ, Lee DG, Yu HC, Yeum JH, Koh GY, Tarnawski AS. Overexpression of VEGF and angiopoietin 2: a key to high vascularity of hepatocellular carcinoma? *Mod Pathol* 2003; 16: 552-557 [PMID: 12808060 DOI: 10.1097/01.MP.0000071841.17900.69]
- 29 李丽萍, 杨春, 刘会英, 曹骥, 陈军, 段小嫻, 李璠, 苏建家. CD146与VEGF在人肝细胞癌组织中的表达及其临床意义. 中华肝胆外科杂志 2008; 14: 310-313
- 30 Huang GW, Yang LY, Lu WQ. Expression of hypoxia-inducible factor 1 α and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma: Impact on neovascularization and survival. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1705-1708 [PMID: 15786555]
- 31 Olaso E, Salado C, Egilegor E, Gutierrez V, Santisteban A, Sancho-Bru P, Friedman SL, Vidal-Vanaclocha F. Proangiogenic role of tumor-activated hepatic stellate cells in experimental melanoma metastasis. *Hepatology* 2003; 37: 674-685 [PMID: 12601365 DOI: 10.1053/jhep.2003.50068]
- 32 Guo K, Ma Q, Wang L, Hu H, Li J, Zhang D, Zhang M. Norepinephrine-induced invasion by pancreatic cancer cells is inhibited by propranolol. *Oncol Rep* 2009; 22: 825-830 [PMID: 19724861]
- 33 Wu WK, Wong HP, Luo SW, Chan K, Huang FY, Hui MK, Lam EK, Shin VY, Ye YN, Yang YH, Cho CH. 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone from cigarette smoke stimulates colon cancer growth via beta-adrenoceptors. *Cancer Res* 2005; 65: 5272-5277 [PMID: 15958573 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0205]
- 34 袁爱华, 李宗芳, 王书奎, 曹红勇, 卞建民. 应激激素肾上腺素激活ERK1/2促进人肝癌细胞生长. 中华实验外科杂志 2010; 27: 1828-1831
- 35 Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Torbenson M, Smedh U, Moran TH, Li Z, Huang J, Thomas SA, Diehl AM. Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters. *Gut* 2004; 53: 438-445 [PMID: 14960531]
- 36 刘娜, 张晓岚, 姚冬梅, 田晓鹏. 去甲肾上腺素对体外肝星状细胞系凋亡的影响. 基础医学与临床 2008; 1: 66-69
- 37 Sastry KS, Karpova Y, Prokopovich S, Smith AJ, Essau B, Gersappe A, Carson JP, Weber MJ, Register TC, Chen YQ, Penn RB, Kulik G. Epinephrine protects cancer cells from apoptosis via activation of cAMP-dependent protein kinase and BAD phosphorylation. *J Biol Chem* 2007; 282: 14094-14100 [PMID: 17353197 DOI: 10.1074/jbc.M611370200]
- 38 Li J, Yang XM, Wang YH, Feng MX, Liu XJ, Zhang YL, Huang S, Wu Z, Xue F, Qin WX, Gu

- JR, Xia Q, Zhang ZG. Monoamine oxidase A suppresses hepatocellular carcinoma metastasis by inhibiting the adrenergic system and its transactivation of EGFR signaling. *J Hepatol* 2014; 60: 1225-1234 [PMID: 24607627 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.02.025]
- 39 Xia Y, Chen R, Ye SL, Sun R, Chen J, Zhao Y. Inhibition of T-cell responses by intratumoral hepatic stellate cells contribute to migration and invasion of hepatocellular carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2011; 28: 661-674 [PMID: 21717117 DOI: 10.1007/s10585-011-9399-3]
- 40 Kassahun WT, Ungemach FR, Gottschalk J, Hauss J, Abraham G. Colorectal cancer metastases affect the biochemical characteristics of the human liver beta-adrenoceptor-G-protein-adenylate cyclase system. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1760: 259-266 [PMID: 16300899 DOI: 10.1016/j.bbagen.2005.10.006]
- 41 Palm D, Lang K, Niggemann B, Drell TL, Masur K, Zaenker KS, Entschladen F. The norepinephrine-driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by beta-blockers. *Int J Cancer* 2006; 118: 2744-2749 [PMID: 16381019 DOI: 10.1002/ijc.21723]
- 42 Masur K, Niggemann B, Zanker KS, Entschladen F. Norepinephrine-induced migration of SW 480 colon carcinoma cells is inhibited by beta-blockers. *Cancer Res* 2001; 61: 2866-2869 [PMID: 11306460]
- 43 Ávalos Y, Canales J, Bravo-Sagua R, Criollo A, Lavandero S, Quest AF. Tumor suppression and promotion by autophagy. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 603980 [PMID: 25328887 DOI: 10.1155/2014/603980]
- 44 Liang XH, Jackson S, Seaman M, Brown K, Kempkes B, Hibshoosh H, Levine B. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature* 1999; 402: 672-676 [PMID: 10604474 DOI: 10.1038/45257]
- 45 Wei Y, Zou Z, Becker N, Anderson M, Sumpter R, Xiao G, Kinch L, Koduru P, Christudass CS, Veltri RW, Grishin NV, Peyton M, Minna J, Bhagat G, Levine B. EGFR-mediated Beclin 1 phosphorylation in autophagy suppression, tumor progression, and tumor chemoresistance. *Cell* 2013; 154: 1269-1284 [PMID: 24034250 DOI: 10.1016/j.cell.2013.08.015]
- 46 Wang RC, Wei Y, An Z, Zou Z, Xiao G, Bhagat G, White M, Reichelt J, Levine B. Akt-mediated regulation of autophagy and tumorigenesis through Beclin 1 phosphorylation. *Science* 2012; 338: 956-959 [PMID: 23112296 DOI: 10.1126/science.1225967]
- 47 Wang Y, Han C, Lu L, Magliato S, Wu T. Hedgehog signaling pathway regulates autophagy in human hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2013; 58: 995-1010 [PMID: 23504944 DOI: 10.1002/hep.26394]
- 48 Lin H, Hua F, Hu ZW. Autophagic flux, supported by toll-like receptor 2 activity, defends against the carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *Autophagy* 2012; 8: 1859-1861 [PMID: 22996042 DOI: 10.4161/auto.22094]
- 49 王美冰, 陈东泰, 畅易, 欧阳汉栋, 曾维安. 肝癌组织 β 2肾上腺素受体表达与临床意义. *广东医学* 2012; 33: 1425-1429
- 50 Sørensen GV, Ganz PA, Cole SW, Pedersen LA, Sørensen HT, Cronin-Fenton DP, Garne JP, Christiansen PM, Lash TL, Ahern TP. Use of β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and risk of breast cancer recurrence: a Danish nationwide prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2265-2272 [PMID: 23650417 DOI: 10.1200/JCO.2012.43.9190]
- 51 Aydinler A, Ciftci R, Karabulut S, Kilic L. Does beta-blocker therapy improve the survival of patients with metastatic non-small cell lung cancer? *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 6109-6114 [PMID: 24289634]
- 52 Jansen L, Hoffmeister M, Arndt V, Chang-Claude J, Brenner H. Stage-specific associations between beta blocker use and prognosis after colorectal cancer. *Cancer* 2014; 120: 1178-1186 [PMID: 24415516 DOI: 10.1002/cncr.28546]
- 53 Grytli HH, Fagerland MW, Fosså SD, Taskén KA. Association between use of β -blockers and prostate cancer-specific survival: a cohort study of 3561 prostate cancer patients with high-risk or metastatic disease. *Eur Urol* 2014; 65: 635-641 [PMID: 23351721 DOI: 10.1016/j.jeururo.2013.01.007]
- 54 Ji Y, Chen S, Xiao X, Zheng S, Li K. β -blockers: a novel class of antitumor agents. *Onco Targets Ther* 2012; 5: 391-401 [PMID: 23226026 DOI: 10.2147/OTT.S38403]
- 55 Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2649-2651 [PMID: 18550886 DOI: 10.1056/NEJMc0708819]
- 56 Sommers Smith SK, Smith DM. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2002; 38: 298-304 [PMID: 12418927 DOI: 10.1290/1071-2690(2002)038<0298:BBIAIC>2.0.CO;2]
- 57 Denoyelle F, Leboulanger N, Enjolras O, Harris R, Roger G, Garabedian EN. Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 1168-1172 [PMID: 19481268 DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.04.025]
- 58 中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会脉管性疾病学组. 口腔颌面部血管瘤治疗指南. *中国口腔颌面外科杂志* 2011; 9: 61-67
- 59 朱继业, 杜如昱, 冷希圣, 赵华, 韩建德. 肝硬变门静脉高压症患者血肾上腺素、去甲肾上腺素浓度测定. *中华外科杂志* 1996; 3: 17-19
- 60 Thiele M, Wiest R, Glud LL, Albillos A, Krag A. Can non-selective beta-blockers prevent hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis? *Med Hypotheses* 2013; 81: 871-874 [PMID: 24060485 DOI: 10.1016/j.mehy.2013.08.026]
- 61 Nkontchou G, Aout M, Mahmoudi A, Roulot D, Bourcier V, Grando-Lemaire V, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, Vicaute E, Beaugrand M. Effect of long-term propranolol treatment on hepatocellular carcinoma incidence in patients with HCV-associated cirrhosis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5: 1007-1014 [PMID: 22525582 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2000]

10.1158/1940-6207.CAPR-11-0450]
62 Thiele M, Albillos A, Abazi R, Wiest R, Gluud LL,
Krag A. Non-selective beta-blockers may reduce

risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis
of randomized trials. *Liver Int* 2015; 35: 2009-2016
[PMID: 25581713 DOI: 10.1111/liv.12782]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng
Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

