

三氧化二砷对 K562/A02 细胞的凋亡及细胞周期的影响

陆跃武¹ 耿华云¹ 张 峰¹ 盖 灿¹ 韩慧杰¹ 孙海英²

(1 淮北市人民医院内二科 安徽 淮北 235000 ; 2 徐州医学院附属医院血液科 江苏 徐州 221006)

摘要 目的: 研究三氧化二砷对多药耐药急性白血病细胞株 K562/A02 凋亡与细胞周期的影响及可能机制。方法: 取阿霉素(Adr)的耐药白血病细胞株分为未加药的对照组及加入不同浓度的三氧化二砷(其终浓度为 4.0 μmol/L、5.0 μmol/L)组, 流式细胞仪检测细胞凋亡及细胞周期分布, Western blot 方法检测不同浓度三氧化二砷对 K562/A02 细胞核 NF-κ B p65 蛋白水平。结果: 与对照组比较, 三氧化二砷可显著增加 Adr 对 K562/A02 细胞凋亡率, 阻滞细胞于 G0/G1 期, 降低 K562/A02 细胞胞核中 NF-κ B p65 的表达(P 均 < 0.05)。结论: 三氧化二砷可能是通过抑制 NF-κ B 的胞内活化转位, 从而促进 K562/A02 细胞凋亡及抑制细胞增殖。

关键词: 三氧化二砷; 多药耐药; K562/A02 细胞凋亡; 细胞周期

中图分类号: R733.7 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2012)15-2852-03

Effect of Arsenic Trioxide on Cell Cycle and Apoptosis of Multidrug Resistant K562/A02 Cell Line

LU Yue-wu¹, GENG Hua-yun¹, ZHANG Feng¹, GAI Can¹, HAN Hui-jie¹, SUN Hai-ying²

(1 Department of Hematology, Huaibei people's Hospital, Huaibei, 235000, China;

2 Department of Hematology, Affiliated hospital of Xuzhou medical college, Jiangsu, Xuzhou 221006, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of arsenic trioxide on cell cycle and apoptosis of K562/A02 cells and its possible mechanism. **Methods:** Adriamycin (Adr) resistant K562/A02 were treated with arsenic trioxide (non-cytotoxic concentration at 4.0 μmol/L, 5.0 μmol/L) or without arsenic trioxide (control), flow cytometry was used to evaluate apoptosis and cell cycle distribution, and change of the expression level of NF-κ B p65 protein in nucleus was detected by western blot. **Results:** As compared with control arsenic trioxide significantly increased the rate of apoptosis, arrested cells in G0/G1 phase and reduced the levels of NF-κ B p65 protein in nucleus (all P < 0.05). **Conclusion:** The underlying mechanism for arsenic trioxide to promote apoptosis of K562/A02 and suppress cell proliferation lies in its impact on NF-κ B p65 protein expression.

Key words: Arsenic trioxide; Multi-drug resistant; K562/A02; Apoptosis; Cell cycle

Chinese Library Classification: R733.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)15-2852-03

近年来, 白血病的发病率逐年增高, 对化疗药物产生耐药性是白血病治疗效果欠佳的重要原因。NF-κ B 参与的众多基因转录调控, 同肿瘤细胞的耐药和抗凋亡作用密切相关, 其信号通路的激活是肿瘤细胞抵抗抗肿瘤药物作用的重要机制^[1-3]。三氧化二砷(arsenic trioxide, As₂O₃)最早成功应用于治疗急性早幼粒细胞白血病^[4-6], 对其他类型的恶性肿瘤也有效。有研究表明^[7], 三氧化二砷可抑制 NF-κ B 活性, 促进肿瘤细胞凋亡。本研究观察三氧化二砷能否增强阿霉素对多药耐药白血病细胞株 K562/A02 细胞的促凋亡能力, 进而起到逆转耐药的作用, 并对其作用机制进行初步探讨。

1 材料与方法

1.1 材料

阿霉素(Adriamycin, Adr, 盐酸多柔比星)为浙江海正药业公司产品, HTC- 鼠抗人单抗为 R&D 公司产品, NF-κ B p65- 抗为 SANT CRUZ 公司产品, 碱性磷酸酶标记羊抗鼠抗体为 Jackson

ImmunoResearch 公司产品, 注射用三氧化二砷为北京双鹭公司生产。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 耐药细胞株 K562/A02 为 Adr 诱导 K562/S 细胞建立的 MDR 细胞株, 购自中国医学科学院、中国协和医科大学血液学研究所, 在含 1 μg/ml Adr、10% 小牛血清的 RPMI1640 培养液中稳定生长, 实验前两周换用无 Adr 的 RPMI1640 培养液培养。

1.2.2 Adr 半数致死浓度 IC₅₀ 的测定 用 MTT 法检测, 取对数生长期细胞, 调 K562/A02 细胞终浓度为 2 × 10⁵/L, 接种于 96 孔板, 每孔加入含 Adr 的培养基 200 μl, Adr 的终浓度为 2.5、5、10、20、30、40、50、60 μg/ml, 在 37℃、5% CO₂ 孵箱中培养 48 小时, 加入 MTT 20 μL (5 mg/ml), 继续培养 4 小时, 离心弃上清, 每孔加入二甲基亚砷 (DMSO) 200 μL, 置振荡器上振荡 5 分钟后, 用酶标仪(美国 Bi1-rad)测定 570 nm 波长的吸收值, 校正波长 630 nm, 波长的吸光值 A, 计算 IC₅₀ 值。

1.2.3 非细胞毒性三氧化二砷工作浓度的确定 用 MTT 法检测, 操作步骤同 1.1.2, 每孔加入含三氧化二砷的培养基 200 μL, 三氧化二砷的终浓度分别为 0、0.5 μmol/L、1.0 μmol/L、2.0 μmol/L、3.0 μmol/L、4.0 μmol/L、5.0 μmol/L、10 μmol/L、20

作者简介: 陆跃武(1958-), 本科, 副主任医师, 主任, 研究方向: 血液病

(收稿日期: 2012-02-25 接受日期: 2012-03-22)

$\mu\text{mol/L}$, 计算三氧化二砷的 IC_{10} 。

1.2.4 PI 单染色流式细胞仪检测细胞凋亡 流式细胞仪 PI 单染法检测 IC_{50} 浓度 Adr 作用条件下凋亡细胞比率变化, 实验组加入三氧化二砷 ($4.0\mu\text{mol/L}$ 、 $5.0\mu\text{mol/L}$) 工作液 $100\mu\text{L}$ /孔, 以未加三氧化二砷组作为阴性对照, 置 37°C 、 $5\%\text{CO}_2$ 、饱和湿度条件下分别培养 24h, 收集细胞数约 $(1-5) \times 10^6$, 3mL PBS 洗涤 1 次。加入冰预冷的 70% 乙醇固定 4°C 1-2 小时。用 1mL PI 染液染色, 4°C 避光 30min。流式细胞仪检测, PI 用氩离子激发荧光, 激发光波长为 488nm , 发射光波长大于 630nm , 产生红色荧光, Modfit 软件分析 PI 荧光强度值, 进行统计分析。

1.2.5 流式细胞仪检测细胞周期 实验组加入三氧化二砷 ($4.0\mu\text{mol/L}$ 、 $5.0\mu\text{mol/L}$) 工作液 $100\mu\text{L}$ /孔, 以未加三氧化二砷组作为阴性对照, 置 37°C 、 $5\%\text{CO}_2$ 、饱和湿度条件下培养 24h, 收集细胞数约 $(1-5) \times 10^6$, 具体操作步骤同 1.2.4。

1.2.6 Western blot 检测 NF-kBp65 蛋白表达 提取细胞核蛋白, $30\mu\text{g}$ 蛋白在 10% 变性聚丙烯酰胺凝胶电泳 (恒压 60V 1h, 90V 2h), 去除积层胶, 分离胶和同等面积的 PVDF 膜浸泡于转移缓冲液平衡 30 min, 叠放于半干转移仪上。电转法将蛋白质从 SDS 聚丙烯酰胺凝胶转移至 NC 膜, 转膜电压为 20V , 时间

为 25 min。转膜结束后, 将 NC 膜取出, 进行免疫印迹。加入 NF-kBp65- 抗 $1:100$ 稀释, 4°C 过夜; 洗膜, 加入羊抗鼠抗体 ($1:100$ 稀释), 室温 2h, NBT/BCIP 显色, 将免疫印迹所得结果经图像扫描分析, 以灰度值为 NF-kB p65 相对含量。

1.2.7 统计学处理 实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS13.0 统计软件, 行方差分析及均数间多重比较 (q 检验)。

2 结果

2.1 非杀伤剂量三氧化二砷工作浓度 (IC_{10}) 及 Adr IC_{50} 的确定

通过 MTT 实验结果, 确定 K562/A02 细胞对三氧化二砷 IC_{10} 为 $5.0\mu\text{mol/L}$, 本实验取 $4.0\mu\text{mol/L}$ 、 $5.0\mu\text{mol/L}$ 两工作浓度进行下一步实验。Adr- IC_{50} 为 $15\mu\text{g/ml}$ 。

2.2 三氧化二砷对 K562/A02 细胞周期的影响

在非细胞毒性三氧化二砷作用条件下, K562/A02 细胞周期的分布有明显的变化, 主要表现为 G0/G1 期细胞比率显著增加, S、G2/M 期细胞比率减低, 且存在剂量依赖性 ($P < 0.05$) (表 1)。

表 1 不同剂量三氧化二砷作用于 K562/A02 24h 后对细胞周期的影响 ($n=3$, $\bar{x} \pm s$, %)
Table 1 The cell cycle change of K562/A02 cell treated by different doses of Arsenic trioxide

Group	G0/G1	S	G2/M
K562/A02	59.50 $\pm$ 0.59	24.72 $\pm$ 0.37	15.35 $\pm$ 0.20
K562/A02+ATO4	70.64 $\pm$ 0.54*	21.05 $\pm$ 1.80*	7.97 $\pm$ 1.34*
K562/A02+ATO5	83.15 $\pm$ 1.01*#	14.59 $\pm$ 1.11*#	2.53 $\pm$ 1.16*#

Note: Compared with K562/A02 group, * $P < 0.05$; compared with K562/A02+ATO4 group, # $P < 0.05$.

2.3 三氧化二砷增强 Adr 诱导的 K562/A02 细胞凋亡的作用

单用 Adr- IC_{50} K562/A02 对照组 24 小时细胞凋亡率为 $(51.57 \pm 1.80)\%$, 分别加入三氧化二砷 $4.0\mu\text{mol/L}$ 、 $5.0\mu\text{mol/L}$ 后, 细胞凋亡比例显著增加, 分别为 $(66.90 \pm 1.59)\%$ 、 $(79.97 \pm 1.38)\%$, 且呈剂量依赖性 ($P < 0.05$)。

2.4 三氧化二砷对细胞核内 NF-kBp65 蛋白表达的影响

三氧化二砷 ($4.0\mu\text{mol/L}$ 、 $5.0\mu\text{mol/L}$) 分别作用 24 后, 观察细胞核 NF-kBp65 蛋白表达水平变化。实验结果发现, 与对照组相比, 加入非杀伤剂量三氧化二砷可显著降低耐药细胞 K562/A02 核内 NF-kB p65 蛋白表达水平, 且呈剂量依赖性 ($P < 0.05$) (图 2)。

3 讨论

白血病是一种常见的血液系统恶性疾病, 化疗已成为综合治疗中的关键措施之一, 但相当一部分患者由于原发或继发耐药的产生导致长期无病生存率减低^[8-9]。目前虽出现多种耐药逆转剂, 但临床应用效果均不容乐观, 有必要寻找新的耐药逆转剂。国内外研究表明, 三氧化二砷对一些耐药细胞株有诱导凋亡及逆转耐药^[10-15]的作用。本实验探讨非细胞毒性剂量三氧化二砷在体外对 K562/A02 是否具有逆转耐药作用, 并对其可能机制进行初步研究。

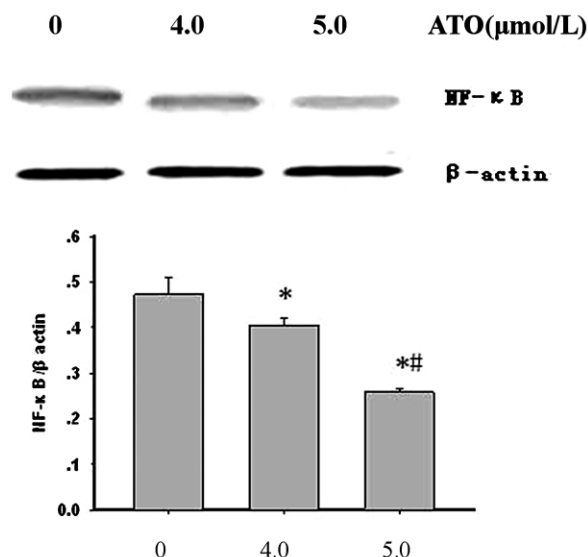


图 2 不同剂量三氧化二砷对细胞核内 NF-kBp65 蛋白表达的影响
Fig. 2 The NF-kBp65 protein expression effects of Cell Nuclear treated by different doses of Arsenic trioxide

Note: Compared with No Arsenic trioxide group, * $P < 0.05$; compared with No Arsenic trioxide group ($4.0\mu\text{mol/L}$), # $P < 0.05$

真核细胞周期分为 G0/G1、S、G2 和 M 4 期, 各期存在一系

列关键的检测点,G1/S检测点在细胞周期进程中起关键作用,决定细胞周期能否启动进行细胞增殖。Chovolou^[7]等指出肿瘤细胞对阿霉素产生耐药性可能与阿霉素诱导肿瘤细胞凋亡的同时激活了NF- κ B,促进细胞周期由G0/G1期向S期转化,诱发细胞增殖有关。将肿瘤细胞阻滞于G0/G1期是阿霉素抗肿瘤活性的重要形式之一。Miller^[16]等研究表明三氧化二砷可使肿瘤细胞周期阻滞于G1/S。本研究采用流式细胞仪检测不同剂量的三氧化二砷作用于K562/A02对细胞周期影响,结果证实三氧化二砷可以诱导K562/A02细胞周期阻滞,表现为G0/G1期比例增加,S/G2/M期比例减少,且呈剂量依赖性,与Miller等研究结果相符。进一步研究中将不同剂量的三氧化二砷联合IC50Adr作用于K562/A02细胞时,发现细胞凋亡比例与单用IC50Adr时相比明显增加,提示三氧化二砷可能通过将K562/A02细胞周期阻滞于G0/G1期,增强Adr对K562/A02的细胞凋亡能力。

非活化状态的NF- κ B通常与其抑制物I κ B聚合形成三聚体,存在于细胞浆中。在多种NF- κ B活化信号的刺激下,通过不同的信号转导途径,激活NF- κ B诱导激酶(NF- κ B-inducing kinase,NIK)或活化途径中的其他激酶,使I κ B磷酸化、泛素化并降解,从而暴露NF- κ B的核定位信号,转移至细胞核内与特定基因启动子结合,介导相关基因表达。有研究表明在G1期,NF- κ B可以调节cyclin D1表达水平和活性,NF- κ B活化加快了细胞周期进程,导致细胞增生,抑制NF- κ B活化,降低cyclin D1表达,导致细胞周期阻滞于G0/G1期,减少细胞分裂^[17-21]。因此,NF- κ B信号传导通路是细胞周期调控的途径之一。本研究发现三氧化二砷可降低细胞核中NF- κ B p65蛋白表达,药物浓度越高,NF- κ B p65蛋白表达下降更明显。证实三氧化二砷可抑制K562/A02细胞中的NF- κ B p65向核内转位。

综上所述,本研究结果提示三氧化二砷可以通过诱导细胞周期阻滞,抑制细胞增殖,增强Adr对K562/A02的细胞凋亡能力,起到逆转耐药的作用。其机制可能与其可抑制NF- κ B的胞内活化转位有关。这为三氧化二砷作为一种新的耐药逆转剂提供了实验依据。但三氧化二砷对NF- κ B信号通路中与细胞周期密切相关的下游基因(如cyclin D1、cyclin E等)表达的影响仍需进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Mazzantini RP, de Conti A, Moreno FS. Persistent and remodeling hepatic preneoplastic lesions present differences in cell proliferation and apoptosis, as well as in p53, Bcl-2 and NF- κ B pathways[J]. J Cell Biochem, 2008, 103(2): 538-546
- [2] 蒋复高, 吴天勤. 反应停治疗恶性血液病的研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2003, 23: 177-179
Jiang Fu-gao, Wu Tian-qin. The research progress for treatment with Hematologic Malignancies by Thalidomide [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2003, 23: 177-179
- [3] Boffa LC, Scarfi S, Mariani MR, Damonte G, Allfrey VG, Benatti U. Dihydrotestosterone as a selective cellular/nuclear location vector for anti-gene peptide nucleic acid in prostatic carcinoma cells[J]. Cancer Res, 2000, 60(8): 2258-2262
- [4] Rojewski MT, Baldus C, Knauf W, et al. Dual effects of arsenic tri-oxide

- (As₂O₃) on non-acute promyelocytic leukaemia myeloid cell lines: induction of apoptosis and inhibition of proliferation [J]. Br J Haematol, 2002, 116(3): 555-563
- [5] 贺甜甜, 史伟, 赵万红, 等. 维甲酸与急性早幼粒细胞白血病(AML)[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(10): 2081-2084
He Tian-tian, Shi Wei, Zhao Wan-hong, et al. Retinoic Acid and Acute Promyelocytic Leukemia (APL) [J]. Journal of Modern Oncology, 2010, 18(10): 2081-2084
- [6] Djebaili M, De Bock F, Baille V. Implication of p53 and caspase-3 in kainic acid but not in N-methyl-D-aspartic acid-induced apoptosis in organotypic hippocampal mouse cultures [J]. Neurosci Lett, 2002, 327(1): 1-4
- [7] Kerbaui DM, Lesnikov V, Abbasi N, et al. NF- κ B and FLIP in arsenic trioxide (ATO)-induced apoptosis in myelodysplastic syndromes (MDSs) [J]. Blood, 2005, 106(12): 3917-3925
- [8] Lehmann S, Bengtzen S, Paul A, Christensson B, Paul C. Effects of arsenic trioxide (As₂O₃) on leukemic cells from patients with non-M3 acute myelogenous leukemia: studies of cytotoxicity, apoptosis and the pattern of resistance [J]. Eur J Haematol, 2001, 66(6): 357-364
- [9] Csanaky I, Gregus Z. Role of glutathione in reduction of arsenate and of gamma-glutamyltranspeptidase in disposition of arsenite in rats. Toxicology [J]. 2005, 207(1): 91-104
- [10] Worgall S, Krause A, Riva M, et al. Protection against P. aeruginosa with an adenovirus vector containing an OprF epitope in the capsid [J]. J Clin Invest, 2005, 115(5): 1281-1289
- [11] Chovolou Y, Watjen W, Kampkotter A, et al. Downregulation of NF- κ B activation in a H4IIE transfectant insensitive to doxorubicin-induced apoptosis [J]. Toxicology, 2007, 232(12): 89-98
- [12] Tanaka A, Muto S, Konno M, et al. A new I κ B kinase beta inhibitor prevents human breast cancer progression through negative regulation of cell cycle transition [J]. Cancer Res, 2006, 66(1): 419-426
- [13] 张之南. 血液病诊断与疗效标准 [M]. 北京: 科学出版社, 2007: 220-224
Zhang Zhi-nan. Diagnosis and Curative-effect Standard of Hematologic Diseases [M]. Bei Jing: Science press, 2007: 220-224
- [14] Leung J, Pang A, Yuen WH, et al. Relationship of expression of aquaglyceroporin 9 with arsenic uptake and sensitivity in leukemia cells [J]. Blood, 2007, 110(2): 740-746
- [15] Salama NN, Eddington ND, Payne D. Multidrug resistance and anticonvulsants: new studies with some enaminones. Current Medicinal Chemistry [J]. Curr Med Chem, 2004, 11(15): 2093-2113
- [16] Miller WH Jr, Schipper HM, Lee JS, et al. Mechanisms of action of arsenic trioxide [J]. Cancer Res, 2002, 62(14): 3893-3903
- [17] Kamat AM, Sethi G, Aggarwal BB. Curcumin potentiates the apoptotic effects of chemotherapeutic agents and cytokine through down-regulation of nuclear factor-kappa B and nuclear factor-kappa B-regulated gene products in IFN-alpha-sensitive and IFN-alpha-resistant human bladder cancer cells [J]. Mol Cancer Ther, 2007, 6(3): 1022-1030
- [18] 张启国. 血管生成与恶性血液病 [J]. 国外医学内科学分册, 2001, 28(12): 530-533
Zhang Qi-guo. Angiogenesis and Hematologic Malignancies [J]. Foreign Medical Sciences (Section of Internal Medicine), 2001, 28(12): 530-533

(下转第 2875 页)

内瘤变(UC+IN)、结直肠癌(CRC)中 Mc3 和 Mc5 的表达情况, 结果发现 Mc3 和 Mc5 在 UC、UC+IN、CRC 组中的表达阳性率呈逐渐上升, Mc3 由 UC 组的 30%, 逐步上升到上皮内瘤变组的 48%, 在 CRC 组的 91% Mc5 由 UC 组的 29%, 逐步上升到上皮内瘤变组的 46%, 在 CRC 组的 89% 提示 Mc3、Mc5 在溃疡性结肠炎到结直肠癌的演变过程中可能发挥了重要作用。经过 kappa 检验分析显示 Mc3 和 Mc5 在各病变分组中的一致性较好, 显示了 Mc3 和 Mc5 在溃疡性结肠炎癌变过程中的较好一致性, 提示两种抗体同时进行检测时可以提高检测结果的可靠性与准确性。

综上所述, 溃疡性结肠炎的癌变是个复杂的过程, 并不是单因素调控的事件, 一种蛋白不能说明其全部的机理, 其癌变监测缺乏特异性标志物。但本实验研究证实, Mc3 和 Mc5 在溃疡性结肠炎 - 上皮内瘤变 - 癌变这一过程中表达逐渐增加, 提示通过检测 Mc3 及 Mc5 的表达变化将有助于判断 UC 癌变风险。Mc3 及 Mc5 在溃疡性结肠炎的癌变中起到了重要的作用, 同时为溃疡性结肠炎癌变风险早期预警提供了一个潜在的标志物, 可能作为新的靶点应用于 UC 癌变的预防, 而结合两种抗体共同检测时可以提高检测的准确性与可靠性。

参考文献(References)

- [1] Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis[J]. Gut, 2001,48:526-535
- [2] Lu Y, Wang X, Fan DM, et al. Identification and distribution of thioredoxin-like 2 as the antigen for the monoclonal antibody MC3 specific to colorectal cancer [J]. Proteomics, 2008, 8(11):2220-2229
- [3] Nie YZ, He FT, Fan DM, et al. Identification of tumor associated single-chain Fv by panning and screening antibody phage library using tumor cells[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8(4):619-623
- [4] Zhang F, Ren G, Lu Y, Jin B, Wang J, Chen X, Liu Z, Li K, Nie Y, Wang X, Fan D. Identification of TRAK1 (Trafficking protein, kinesin-binding 1) as MGB2-Ag: a novel cancer biomarker [J]. Cancer Lett, 2009,274(2):250-258
- [5] Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006,23(8):1097-1104
- [6] Croog VJ, Ullman TA, Itzkowitz SH. Chemoprevention of colorectal cancer in ulcerative colitis [J]. Int J Colorectal Dis, 2003,18 (5): 392-400
- [7] Jess T, Winther KV, Binder V, et al. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark[J]. Gastroenterology, 2002,122(7): 1808-1814
- [8] Gueron G, De Siervi A, Vazquez E. Advanced prostate cancer: reinforcing the strings between inflammation and the metastatic behavior [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2011, Dec20. doi: 10.1038/pcan.2011.64.[Epub ahead of print]
- [9] Venkataraman S, Mohan V, Ramakrishna BS, Peter S, Chacko A, Chandy G, Kurian G, Kurian S, Mathan M, Mathan VI, Patra S, Pulimood A, Rolston DD. Risk of colorectal cancer in ulcerative colitis in India[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2005,20(5):705-709
- [10] Kim BJ, Yang SK, Kim JS, Jeon YT, Choi H, Han DS, Kim HJ, Kim WH, Kim JY, Chang DK. Trends of ulcerative colitis-associated colorectal cancer in Korea: AKASID study [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009,24(4):667-671
- [11] Askling J, Dickman PW, Karlén P, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2001,120:1356-1362
- [12] Farrar FA, Itzkowitz SH, et al. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2010,138(2):746-774
- [13] Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, Bodian C, Ullman T. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study [J]. Gastroenterology, 2007, 133(4):1099-1105
- [14] Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, Williams C, Price A, Talbot I, Forbes A. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2004,126(2):451-459
- [15] Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer [J]. Gastroenterology, 2011,140(6):1807-1816
- [16] Corman ML, Allison SI, Kuehne JP. Handbook of colon and rectal surgery [M]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002,7 20-722
- [17] Ullman TA. Dysplasia and colorectal cancer in Crohn's disease [J]. J Clin Gastroenterol, 2003,36(5 Suppl 1):S75-S8; discussion S94-96
- [18] ODZE RD. Pathology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2006,35(3):533-552
- [19] Friedman S, Rubin PH, Bodian C, et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis[J]. Gastroenterology, 2001,120 (4):820-826
- [20] Rubin DT, Kavitt RT. Surveillance for cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2006,35(3):581-604
- [19] Chan JY, Siu KP, Fung KP. Effect of arsenic trioxide on multidrug resistant hepatocellular carcinoma cells [J]. Cancer Lett.2006,236 (2): 250-258
- [20] Douer D, T-Iman MS. Arsenic trioxide: a new clinical experience with an old medication in hematological malignancies[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(10):2396-2410
- [21] 孙宇, 石铁峰. 砷剂诱导人胃癌细胞株凋亡及对 C-myc 基因作用的研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2009, 43(2):177-178, 182
- Sun Yu, Shi Tie-feng. Effect of arsenic trioxide on expression of apoptosis gene and C-myc in human gastric carcinoma cells[J]. Journal of Harbin Medical University, 2009,43(2):177-178, 182

(上接第 2854 页)