

Mc3 和 Mc5 在溃疡性结肠炎癌变过程中的意义 *

孔祥云^{1,2} 顾 勇^{1,3} 张永国¹ 沙素梅¹ 吴开春^{1,Δ}

(1 第四军医大学西京消化病医院 肿瘤生物学国家重点实验室 陕西 西安 710032 ;

2 西安市第一医院消化内科 陕西 西安 710032 ; 3 武警陕西总队医院消化内科 陕西 西安 710032)

摘要 目的 探讨 Mc3 和 Mc5 在溃疡性结肠炎 - 上皮内瘤变 - 癌变过程中的表达和临床意义。方法 利用免疫组化染色检测 168 例溃疡性结肠炎(UC)、溃疡性结肠炎伴上皮内瘤变(UC+IN)、结直肠癌(CRC)中 Mc3 和 Mc5 的表达情况,分析 Mc3 和 Mc5 的表达水平在溃疡性结肠炎 - 上皮内瘤变 - 癌变过程中变化趋势,探讨潜在的临床意义。结果 Mc3 和 Mc5 在 UC 的表达阳性率分别为 30%和 29%,在 UC+IN 的阳性率分别是 48%和 46%,在 CRC 组的阳性率分别是 91%和 89%。统计分析发现,Mc3 和 Mc5 在溃疡性结肠炎、上皮内瘤变和结直肠癌的表达逐渐增加,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 Mc3 和 Mc5 在溃疡性结肠炎 - 上皮内瘤变 - 癌变过程中表达逐渐增加,检测 Mc3 及 Mc5 的表达有助于判断癌变风险,且 Mc3 和 Mc5 具有较好的一致性。

关键词 Mc3 ;Mc5 ;溃疡性结肠炎 ;上皮内瘤变 ;结直肠癌

中图分类号 R574.62 R735.2 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)15-2871-05

The Significance of Mc3 and Mc5 in the Process of in Ulcerative Colitis Cancerization*

KONG Xiang-yun^{1,2}, GU Yong^{1,3}, ZHANG Yong-guo¹, SHA Su-mei¹, WU Kai-chun^{1,Δ}

(1 State Key Laboratory of Cancer Biology and Xijing Hospital of Digestive Diseases, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China; 2 Department of Gastroenterology, Xi'an No.1 Hospital, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China; 3 Department of Gastroenterology, Shaanxi Provincial Crops Hospital of Chinese People's Armed Police Force)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression and clinical significance of Mc3 and Mc5 during the development and procession from ulcerative colitis (UC) to intraepithelial neoplasia (IN) to colorectal cancer (CRC). **Methods:** Immunohistochemical staining was applied to evaluate the expression of Mc3 and Mc5 in the samples of ulcerative colitis (UC, n=66), ulcerative colitis with intraepithelial neoplasia (UC+IN, n=52) and colorectal cancer (CRC, n=50). The expression changing tendencies were analyzed to explore the potential clinical significance. **Results:** The positive expression rates of Mc3 and Mc5 expression were 30% and 29% in UC, which were 48% and 46% in UC+IN, 91% and 89% in CRC. The expression level of Mc3 and Mc5 in UC, UC+IN and CRC increased gradually and significantly ($P < 0.05$). **Conclusion:** The expression level of Mc3 and Mc5 increased gradually from UC to UC with IN to CRC, which suggests testing the expression of Mc3 and Mc5 may help determine the risk of cancerization.

Key words: Mc3; Mc5; Ulcerative colitis; Intraepithelial neoplasia; Colorectal cancer

Chinese Library Classification: R574.62, R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)15-2871-05

前言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因和发病机制尚不明确的肠道炎症性疾病,临床主要表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便等,该病病程迁延,易复发,严重影响患者生存质量。随着患病时间的延长,部分重症患者可发展成为结直肠癌(colorectal cancer, CRC)。根据研究报道,UC 患者 30 年的癌变率高达 18%^[1],然而目前缺乏比较特异性的标志物指示 UC 患者癌变风险。

Mc 系列单克隆抗体是本研究所筛选鉴定的一系列结肠癌单克隆抗体,Mc3 和 Mc5 是最具特异性和灵敏性的两个单抗

[2,3]。但目前尚不清楚其在溃疡性结肠炎相关癌变中的表达。因此,本研究通过检测 Mc3 和 Mc5 在溃疡性结肠炎、溃疡性结肠炎伴上皮内瘤变、结直肠癌中的表达情况,分析 Mc3 和 Mc5 的表达水平在溃疡性结肠炎 - 上皮内瘤变 - 癌变过程中变化趋势,探讨 Mc3 和 Mc5 潜在的临床意义。

1 材料与方法

1.1 临床标本

收集 2006 年 -2011 年在第四军医大学西京医院确诊的溃疡性结肠炎病例 66 例,溃疡性结肠炎伴上皮内瘤变病例 52 例,结直肠癌病例 50 例。66 例溃疡性结肠炎中,男 36 例,女 30

* 基金项目:卫生部行业科研专项项目(201002020)

作者简介:孔祥云(1982-),女,硕士研究生,主要研究方向:溃疡性结肠炎癌变风险及监测,

Tel: 13572197686, E-mail: xianyuzhen@163.com

Δ通讯作者:吴开春, E-mail: kaicwu@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2012-02-05 接受日期:2012-03-03)

例,年龄 21—67 岁,平均年龄 42 岁。52 例溃疡性结肠炎伴上皮内瘤变中,男 28 例,女 24 例,年龄 26—75 岁,平均年龄 51 岁。50 例结直肠癌中,男 28 例,女 22 例,年龄 32—80 岁,平均年龄 54 岁。所有病例均经 HE 染色,病理诊断明确。

1.2 主要试剂

鼠抗人 Mc3、Mc5 单克隆抗体由本实验室制备;柠檬酸盐修复液、SP 免疫组化和 DAB 显色试剂盒购自购自北京中杉生物技术有限公司,苏木素和中性树胶购自碧云天生物技术有限公司。

1.3 免疫组化染色

本实验采用改良 SP 组化二步法。石蜡标本 3 μm 连续切片,60℃烤片 30 min,二甲苯脱蜡、梯度酒精水化,PBS 浸泡洗涤 5 min,0.01M pH6.0 柠檬酸缓冲液高压热修复 2min,自然冷却至室温后,PBS 洗涤 3 次,每次 3 min。静置于 3% H_2O_2 10min 封闭内源性过氧化物酶活性,PBS 洗涤 3 次,每次 3 min。每张切片滴加 50 μl 正常山羊血清,室温下孵育 30 min 封闭非特异性结合,甩去血清,每张切片滴加 50 μl Mc3 或 Mc5 单克隆抗体(1:100 稀释),置于湿盒中 4℃过夜。复温 30min 后,PBS 洗涤切片 3 次,每次 3 min。每张切片滴加 50 μl 二抗,室温下孵育 30 min,PBS 洗涤切片 3 次,每次 3 min。DAB 显色,苏木素复染,切片经梯度酒精脱水、二甲苯透明,中性树胶封片。

1.4 染色结果判断

所有切片的染色结果均由两位名病理科医师镜下阅片判定。每张切片先经低倍镜整体扫描,再经高倍镜准确确认。光镜下,细胞胞膜、胞浆或者胞核出现棕黄色颗粒即为 Mc3 和 Mc5 抗原表达阳性。免疫组化结果主要依据染色强度和阳性细胞所占比例综合判断。染色强度方面,依据细胞染色的深浅依次记为 0-3 分:不着色为 0 分,浅黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。阳性细胞所占比率方面,依据细胞染色的百分比依次记为 0-4 分:无阳性细胞着色为 0 分,阳性细胞 $\leq 25\%$ 者为 1 分,阳性细胞率在 25%-50%之间者为 2 分,阳性细胞率在 50%-75%之间者为 3 分,阳性细胞率 $\geq 75\%$ 者为 4 分。最后,以细胞染色强度与阳性细胞所占比例的乘积作为最终结果。乘积为 0

分为阴性(-),1-4 分为弱阳性(+),5-8 分为中度阳性(++),9-12 分为强阳性(+++)^[4]。

1.5 统计学分析

所有数据采用 SPSS17.0 统计软件处理,利用 χ^2 检验分析 Mc3 和 Mc5 在溃疡性结肠炎、溃疡性结肠炎伴上皮内瘤变、结直肠癌中的表达差异;利用 kappa 检验分析 Mc3 和 Mc5 在溃疡性结肠炎、溃疡性结肠炎伴上皮内瘤变、结直肠癌中的表达一致性。

2 结果

2.1 Mc3 在溃疡性结肠炎、溃疡性结肠炎伴上皮内瘤变和结直肠癌中的表达

免疫组化结果显示(表 1),在 66 例 UC 中,有 20 例 Mc3 表达阳性,Mc3 在 UC 中的表达阳性率为 30%;在 52 例 UC+IN 病例中,除去 2 例组织脱片病例,有 24 例 Mc3 表达阳性,Mc3 在 UC+IN 的表达率为 48%;在 50 例 CRC 病例中,除去 4 例组织脱片病例,有 42 例 Mc3 表达阳性,Mc3 在 CRC 表达阳性 91%(图 1)。 χ^2 检验发现 Mc3 在 UC、UC+IN 和 CRC 中的表达具有统计学差异。

由于上皮内瘤变有低级别和高级别之分,结肠癌有高中低不同的分化程度,因此我们进一步分析了 Mc3 在低级别上皮内瘤变(low intraepithelial neoplasia, LIN)、高级别上皮内瘤变(high intraepithelial neoplasia, HIN)、高分化结肠癌(Well-differentiated cancer, WD cancer)、中分化结肠癌(Moderate-differentiated cancer, MD cancer)和低分化结肠癌(Poor-differentiated cancer, PD cancer)中的表达变化。结果发现(表 2),在低级别上皮内瘤变的表达阳性率为 45% (20/44),而在高级别上皮内瘤变的表达率阳性率为 67% (4/6),在低分化结肠癌的表达阳性率为 94% (17/18),在中分化结肠癌的表达阳性率为 92% (12/13),在高分化结肠癌的表达阳性率为 87% (13/15)。统计分析提示,Mc3 在高、低级别上皮内瘤变中的表达有统计学意义($P < 0.05$),在高、中、低分化结肠癌中的表达有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 Mc3 在溃疡性结肠炎、溃疡性结肠炎伴上皮内瘤变和结直肠癌的表达情况

Table 1 The expression of Mc3 in the samples of UC, UC+IN and CRC

	n	—	+	++	+++	P
UC	66	46	14	5	1	
UC+IN	50	26	20	2	2	
CRC	46	4	10	15	17	<0.01

表 2 Mc3 在溃疡性结肠炎伴上皮内瘤变和结直肠癌中分类的表达情况

Table 2 The expression of Mc3 in the samples of UC+IN and CRC

	n	—	+	++	+++	P
UC+LIN	44	24	18	0	2	
UC+HIN	6	2	2	2	0	<0.01
WD cancer	15	2	8	4	1	
MD cancer	13	1	1	9	2	
PD cancer	18	1	1	2	14	<0.01

2.2 Mc5 在溃疡性结肠炎、溃疡性结肠炎伴上皮内瘤变和结直肠癌中的表达

免疫组化结果显示(表 3),在 66 例 UC 中,有 19 例 Mc5 表达阳性,Mc5 在 UC 中的表达阳性率为 29%;在 52 例 UC+IN 病例中,有 24 例 Mc5 表达阳性,Mc5 在 UC+IN 的表达率为 46%;在 50 例 CRC 病例中,除去 3 例组织脱片病例,有 42 例 Mc5 表达阳性,Mc5 在 CRC 表达阳性 89%(图 1)。X² 检验发现 Mc5 在 UC、UC+IN 和 CRC 中的表达具有统计学差异。

进一步分析了 Mc5 在低级别上皮内瘤变、高级别上皮内

瘤变、高分化结肠癌、中分化结肠癌和低分化结肠癌中的表达变化。结果发现(表 4),在低级别上皮内瘤变的表达阳性率为 46% (21/46),而在高级别上皮内瘤变的表达率阳性率为 50% (3/6);在低分化结肠癌的表达阳性率为 100% (18/18),在中分化结肠癌的表达阳性率为 85% (11/13),在高分化结肠癌的表达阳性率为 81% (13/16)。统计分析提示,Mc5 在高、低级别上皮内瘤变中的表达没有统计学意义($P>0.05$),在高、中、低分化结肠癌中的表达有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 Mc5 在溃疡性结肠炎、溃疡性结肠炎伴上皮内瘤变和结直肠癌的表达情况

Table 3 The expression of Mc5 in the samples of UC, UC+IN and CRC

	n	—	+	++	+++	P
UC	66	47	15	2	2	
UC+IN	52	28	10	9	5	
CRC	47	5	14	11	17	<0.01

表 4 Mc5 在溃疡性结肠炎伴上皮内瘤变和结直肠癌中分类的表达情况

Table 4 The expression of Mc5 in the samples of UC+IN and CRC

	n	—	+	++	+++	P
UC+LIN	46	25	7	9	5	
UC+HIN	6	3	3	0	0	0.159
WD cancer	16	3	9	2	2	
MD cancer	13	2	2	8	1	
PD cancer	18	0	3	1	14	<0.01

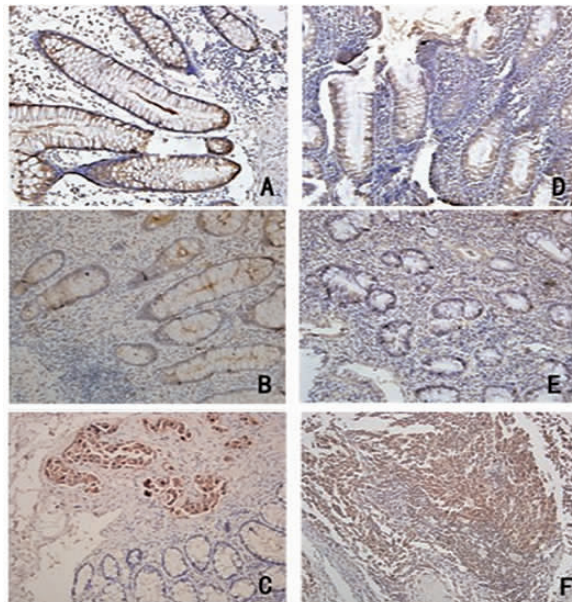


图 1 Mc3 和 Mc5 在溃疡性结肠炎、溃疡性结肠炎伴上皮内瘤变和结直肠癌中的表达(SP× 200)A:Mc3 在 UC 中的表达;B: Mc3 在 UC+IN 中的表达;C: Mc3 在 CRC 中的表达;D: Mc5 在 UC 中的表达;E: Mc5 在 UC+IN 中的表达;F: Mc5 在 CRC 中的表达

Fig.1 Expression of Mc3 and Mc5 in the samples of UC, UC+IN and CRC(SP× 200)

A: Expression of Mc3 in UC; B: Expression of Mc3 in UC+IN; C: Expression of Mc3 in CRC; D: expression of Mc5 in UC; E: expression of Mc5 in UC+IN; F: Expression of Mc5 in CRC;

2.3 Mc3 和 Mc5 在溃疡性结肠炎癌变过程中表达的一致性分析

Mc3 和 Mc5 在 UC 组表达情况见表 5,经统计分析其 kap-

pa 值为 0.866,一致性好,说明 Mc3 和 Mc5 在 UC 组表达一致性好。Mc3 和 Mc5 在 UC+IN 组表达情况见表 6,经统计分析其 kappa 值为 0.591,一致性较好,说明 Mc3 和 Mc5 在 UC+IN 组

表达一致性较好。Mc3 和 Mc5 在 CRC 组表达情况见表 7, 经统计分析其 kappa 值为 0.726, 一致性较好, 说明 Mc3 和 Mc5 在

表 5 Mc3 和 Mc5 在溃疡性结肠炎组织中表达情况
Table 5 The expression of Mc3 and Mc5 in the samples of UC

		The expression of Mc3 in UC			
		—	+	++	+++
The expression of Mc5 in UC	—	46	1	0	0
	+	0	12	1	0
	++	0	0	2	0
	+++	0	0	1	1

表 6 Mc3 和 Mc5 在溃疡性结肠炎伴上皮内瘤变组织中表达情况
Table 6 The expression of Mc3 and Mc5 in the samples of UC+IN

		The expression of Mc3 in UC+IN			
		—	+	++	+++
The expression of Mc5 in UC+IN	—	25	2	0	0
	+	1	8	0	0
	++	0	7	2	0
	+++	0	3	0	2

表 7 Mc3 和 Mc5 在结直肠癌组织中表达情况
Table 7 The expression of Mc3 and Mc5 in the samples of CRC

		The expression of Mc3 in CRC			
		—	+	++	+++
The expression of Mc5 in CRC	—	4	1	0	0
	+	0	9	2	2
	++	0	0	10	1
	+++	0	0	3	14

3 讨论

癌变是溃疡性结肠炎最为严重的并发症, 多见于广泛性结肠炎且病程漫长者, 有研究报道病史超过 10 年的 UC 患者, CRC 发生率为 2%, 20 年的 CRC 发生率为 8%, 30 年的 CRC 发生率为 18%^[1], 且其癌变发生率略高于克罗恩病(Crohn's disease, CD)^[5]。虽然溃疡性结肠炎相关 CRC 的发生率仅仅占全部 CRC 的 1%^[6], 但在因 UC 而死亡的患者中却占到 16%^[6,7]。随着我国近 10 年 UC 发生率的明显上升^[8], 筛选 UC 癌变的分子标志物, 实现对 UC 癌变的早期预警、早期诊断和早期干预是降低 UC 病死率的关键。西方国家及亚洲其他国家的研究显示, UC 发生癌变的主要因素与病程的长短、病变范围、是否并存其他炎症性疾病、是否有结直肠癌家族史, 以及是否服用相关抗炎药物等有关^[1,9,10,11]。而 UC 癌变的病因和发病机制尚未阐明, 目前认为炎症反应、氧化应激、基因组不稳定、细胞因子失衡等多种因素参与 UC 的癌变^[12,13,14,15]。UC 癌变的病理学研究发现 CRC 并非从正常黏膜原位发生, 而是需要经过一系列形态学

改变, 逐渐从正常粘膜转变为上皮内瘤变, 最终恶变为癌, 当发展为浸润性肿瘤时形态学改变最为明显。有大量的研究提示, 在 IBD 患者中 IN 是正常粘膜发展至腺癌的中间过渡, 属于癌前病变^[16]。大量研究提示, IBD 相关的肿瘤几乎总是大都发生在既往或当前有慢性或慢性活动性炎症的部位^[17,18]。同时研究表明, 在发生癌变的患者中, IN 的发生率一般在 90%以上, 并且 UC 较 CD 更常见^[16,19]。而回顾性研究发现, 90%UC 患者的结肠含有 IN^[16]。

目前 UC 癌变的监测主要通过定期内镜复查, 结合多点组织病理学检查, 在分子标志物方面, 主要检测肿瘤相关抗原 sialyl-Tn, 以及细胞增殖相关指标 Ki-67^[20]。但是, 这些指标在敏感性和特异性方面还有所欠缺。Mc 系列单克隆抗体是我校樊代明院士课题组在上世纪 80 年代发现的一系列单克隆抗体, 其中 Mc3 和 Mc5 在 CRC 中具有较高的特异性和灵敏性^[23], 被认为是结直肠癌特异性抗体。纵然 Mc3 和 Mc5 相应抗原还未完全鉴定明确, 但其潜在的诊断价值不容忽视。我们利用免疫组化染色检测 168 例溃疡性结肠炎(UC)、溃疡性结肠炎伴上皮

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)