

Fas、FasL及Caspase-3在维甲酸诱导胃癌细胞凋亡中的作用

张红英, 李锦毅, 张建永

张红英, 李锦毅, 武警总医院 北京市 100039
张建永, 辽宁医学院 辽宁省锦州市 121001
张红英, 主治医师, 主要从事肿瘤治疗及科研管理工作。
国家自然科学基金资助项目, No. 30672771
作者贡献分布: 本课题由张红英与李锦毅设计; 研究过程由张红英与张建永操作完成; 研究所用试剂及工具由张红英与李锦毅提供; 数据分析由张红英, 张建永及李锦毅完成; 本论文写作由张红英与李锦毅完成。
通讯作者: 李锦毅, 100039, 北京市海淀区永定路69号, 武警总医院临床教研室, lijinyi.li@vip.sina.com
电话: 010-88276846
收稿日期: 2008-08-22 修回日期: 2008-09-17
接受日期: 2008-09-22 在线出版日期: 2008-10-18

Effect of Fas, FasL and Caspase-3 on apoptosis of retinoic acid-induced gastric carcinoma cells

Hong-Ying Zhang, Jin-Yi Li, Jian-Yong Zhang

Hong-Ying Zhang, Jin-Yi Li, the General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China
Jian-Yong Zhang, Liaoning Medical College, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30672771
Correspondence to: Dr. Jin-Yi Li, Department of Clinic, the General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China. lijinyi.li@vip.sina.com
Received: 2008-08-22 Revised: 2008-09-17
Accepted: 2008-09-22 Published online: 2008-10-18

Abstract

AIM: To explore the effect on apoptosis of retinoic acid (RA)-induced BGC-803 gastric carcinoma cells and its relationship with the expression of Fas, FasL and Caspase-3.

METHODS: BGC-803 cells were treated with different concentrations of RA (0.001, 0.01, 0.1, 1, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$) for 72 h. Then methyl-tetrazolium (MTT) assay was performed to determine the growth inhibition of BGC-803 cells; cell apoptosis rate was determined using flow cytometry; the feature of cell apoptosis was observed by Hoechst33342/PI staining; the mRNA expression of Fas, FasL and Caspase-3 were estimated using reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR).

RESULTS: After BGC-803 cells were treated with RA (0.1-20 $\mu\text{mol/L}$) for 72 h, RA inhibited the growth of cells significantly compared with that in the control group (32.61%, 44.42%, 48.14%, 51.15% vs 0.657%; all $P < 0.01$). Cells in G_2/M were significantly increased after the cells were treated with 20 $\mu\text{mol/L}$ RA for 12 h, 24 h and 48 h. G_1 peak specific to apoptosis was observed and also observed were chromatic agglutination and rupture of caryon membrane. Expressions of Fas, FasL and Caspase-3 mRNA were up-regulated significantly by RA for 48 h compared with that in the control group.

CONCLUSION: Fas, FasL and Caspase-3 are involved in gastric carcinoma cell apoptosis induced by RA.

Key Words: Fas; FasL; Caspase-3; Retinoic acid; Gastric carcinoma; Apoptosis

Zhang HY, Li JY, Zhang JY. Effect of Fas, FasL and Caspase-3 on apoptosis of retinoic acid-induced gastric carcinoma cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(29): 3255-3260

摘要

目的: 探讨维甲酸诱导胃癌细胞BGC-803凋亡的作用及其与Fas、FasL、Caspase-3表达的关系。

方法: 以0.001、0.01、0.1、1、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 的维甲酸作用BGC-803细胞72 h后, MTT法检测维甲酸对BGC-803细胞的生长抑制作用; 流式细胞术分析维甲酸对胃癌BGC-803细胞凋亡的诱导作用; Hoechst33342/PI双荧光染色观察细胞凋亡; RT-PCR法检测Fas、FasL、Caspase-3基因的mRNA表达变化。

结果: 0.1、1、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 的维甲酸作用BGC-803细胞72 h后, 较对照组(未加药)能显著抑制细胞增殖(32.61%、44.42%、48.14%、51.15% vs 0.657%, 均 $P < 0.01$); 20 $\mu\text{mol/L}$ 维甲酸作用BGC-803细胞12、24和48 h后, G_2/M 期

背景资料

维甲酸(retinoic acid, RA)研究较多的是诱导白血病细胞分化, 近年发现其对实体瘤细胞凋亡也有重要作用, 是肿瘤治疗的一个新靶点。

同行评议者

刘连新, 教授, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

■ 研究前沿

维甲酸对细胞生长、分化和凋亡具有重要作用,有研究表明其可诱导胃癌细胞凋亡,但其诱导凋亡的具体机制及作用方式不甚清楚,如能深入研究维甲酸诱导胃癌细胞凋亡机制,将会为胃癌治疗提供新的途径和方法。

细胞比例显著增加,出现凋亡特征性的亚G₁峰;细胞出现染色质凝集、核膜破裂等凋亡特征;作用48 h后,Fas、FasL、Caspase-3 mRNA表达水平均较对照组显著上调。

结论: Fas、FasL、Caspase-3参与了维甲酸诱导胃癌细胞凋亡的调控过程。

关键词: Fas; FasL; Caspase-3; 维甲酸; 胃癌; 细胞凋亡

张红英, 李锦毅, 张建永. Fas、FasL、Caspase-3在维甲酸诱导胃癌细胞凋亡中的作用. 世界华人消化杂志 2008; 16(29): 3255-3260
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3255.asp>

0 引言

Fas、FasL、Caspase-3是调控细胞凋亡的重要基因,在肿瘤的发生、发展、转移中扮演着重要角色。Fas与其配体FasL结合后,凋亡信号被传送到细胞内,通过激活下游的Caspase-3诱导细胞凋亡。维甲酸(retinoic acid, RA)研究较多的是诱导白血病细胞分化,近年发现其对实体瘤细胞凋亡也有重要作用^[1-3],国外学者有一些相关报道,但维甲酸诱导胃癌细胞凋亡的分子机制研究很少。本文观察了维甲酸诱导细胞凋亡作用及Fas、FasL、Caspase-3表达对其的影响,从而确定Fas、FasL、Caspase-3参与维甲酸诱导胃癌细胞凋亡的调控过程。

1 材料和方法

1.1 材料 胃癌细胞株BGC-803由中科院肿瘤研究所提供。RA购自Sigma公司。RA用无水乙醇配成0.01 mol/L的储存液(乙醇终浓度控制在<1 mL/L,避光、-20℃保存)。培养基RPMI 1640、噻唑蓝(MTT)、蛋白酶K、RNase、Hoechst33342、碘化丙啶(PI)和二甲基亚砜(DMSO)均购自Sigma公司。TRIzol购自Promega公司。RT-PCR试剂盒购自大连宝生物公司,引物由上海生物工程技术服务公司合成。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 培养细胞在含100 mL/L灭活小牛血清、100 kU/L青霉素、100 mg/L链霉素的RPMI 1640培养液中,于37℃的50 mL/L CO₂饱和湿度下培养,细胞初始浓度为5×10⁸/L,取指数生长期细胞进行实验。

1.2.2 MTT法检测RA作用胃癌细胞后细胞生长抑制: 将BGC-803细胞浓度调整为5×10⁷/L,

接种96孔板,每孔100 μL,培养24 h后,根据参考文献[4]分别加入RA,终浓度分别为0.001、0.01、0.1、1、10、20 μmol/L。设对照组(不加药)和空白组(培养液中无细胞),每组设8个复孔,在药物作用72 h,加入MTT(5 g/L) 20 μL,继续培养4 h,离心,弃上清,加DMSO 200 μL,避光振荡15 min,全自动酶标仪测定570 nm处紫外吸光度值(A)。计算药物对细胞生长抑制率。生长抑制率=[(对照组A-实验组A)/(对照组A-空白组A)]×100%。

1.2.3 流式细胞光度术检测细胞凋亡: 通过预实验,选择MTT实验抑制率最明显药物浓度为流式检测浓度。以20 μmol/L RA处理BGC-803细胞0、12、24、36、48 h后收集细胞,4℃体积分数为750 mL/L乙醇固定,-20℃冰箱保存。检测前,PBS洗3次,RNA酶消化,PI染色,流式细胞仪分析DNA含量,计数10 000个细胞,进行细胞凋亡和细胞周期分析,检测群体细胞中G₀/G₁、S、G₂/M期细胞百分率,亚G₁峰为凋亡细胞峰。以0 h未加RA处理的BGC-803细胞为对照组。

1.2.4 Hoechst33342/PI双荧光染色法检测细胞凋亡的形态学改变: 20 μmol/L RA处理BGC-803细胞0、24、48 h,收集细胞,PBS洗涤,移入Eppendorf管,用200 μL PBS悬浮细胞,加入Hoechst33342/PI染液(1:1) 40 μL,37℃染色8 min,离心弃上清,PBS吹打混匀,涂片,荧光显微镜(日本NikonE800)观察并照相。

1.2.5 RT-PCR检测Fas、FasL、Caspase-3基因的表达: 以未加药的BGC-803细胞为对照组,20 μmol/L RA处理的BGC-803细胞为实验组,分别作用12、24、48 h。TRIzol法提取细胞总RNA,以紫外分光光度计测RNA含量和纯度(RNA在260 nm和280 nm的吸光度比值为1.8-2.0之间),以10 g/L琼脂糖凝胶电泳鉴定其完整性(28S和18S RNA条带比值≥2.0)。用1 μg总RNA进行逆转录合成cDNA,反应条件如下:30℃,10 min,42℃,30 min,99℃,5 min,5℃,5 min。将上述逆转录产物按RT-PCR试剂盒进行扩增反应,以GAPDH作为内标,应用Omega2.0设计Fas的上游引物为:5'-GACCCAGAATACCAAGTGCAGATGTA-3',下游引物:5'-CTGTTTCAGGATTTAAGGTTGGAGATT-3',扩增片段为296 bp。FasL的上游引物为:5'-ATCCCTCTGGAATGGGAAGA-3',下游引物:5'-CCATATCTGTCCAGTACTGC-3',扩增片段为240 bp。Caspase-3的上游引物:5'-CATGGCCTGTCAGAAAATAC-3',下游引物:5'-TA

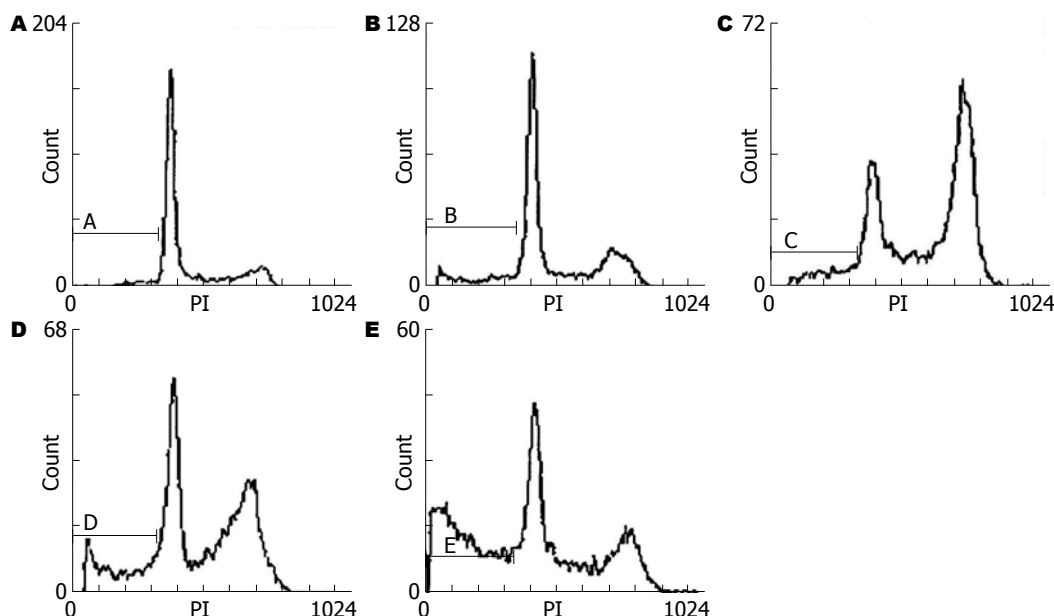


图 1 流式细胞仪检测细胞周期和凋亡. A: 对照组; B: 20 μmol/L RA作用12 h; C: 20 μmol/L RA作用24 h; D: 20 μmol/L RA作用36 h; E: 20 μmol/L RA作用48 h.

■ 创新盘点
 本文观察了不同剂量下维甲酸对胃癌细胞BGC-803的作用, 观察了20 μmol/L浓度下维甲酸诱导细胞凋亡的形态学变化, 发现在20 μmol/L浓度下随着维甲酸作用时间的延长, 上调了Fas、FasL、Caspase-3的表达水平. 由此我们认为, 维甲酸可在体外呈时间和浓度依赖性抑制人胃癌BGC-803细胞的生长, 其作用机制可能主要是诱导细胞凋亡和影响细胞周期, 同时诱导细胞凋亡的机制可能部分是通过上调Fas、FasL、Caspase-3的表达实现的.

表 1 20 μmol/L RA对胃癌细胞周期的影响 (%)

t(h)	亚G ₁ 期	G ₀ /G ₁ 期	S期	G ₂ /M期
0	3.8	63.7	26.3	10.4
12	6.8	53.7	28.9	22.3
24	10.2	22.5	34.5	47.1
36	19.6	33.8	26.7	40.3
48	38.7	42.5	40.8	20.2

ACCCGAGTAAGAATGTGC-3', 扩增片段为176 bp. 循环条件: 预变性94°C, 2 min, 变性94°C, 30 s, 退火58°C, 1 min, 延伸72°C 1 min. 33个循环后72°C维持5 min. PCR产物行20 g/L琼脂糖凝胶电泳, 凝胶自动成像2000系统扫描, 取其积分值作为量化指标, 以特异性基因条带与GAPDH基因条带的密度比值表示不同样本间的相对量.

统计学处理 所有数据以SPSS12.0统计软件处理, 两样本均数的比较采用t检验, 多组比较用单因素方差分析.

2 结果

2.1 MTT细胞增殖实验 用0.001、0.01、0.1、1、10、20 μmol/L RA作用BGC-803细胞72 h, 对BGC-803细胞的生长抑制作用呈剂量依赖性, 细胞生长抑制率分别为0.984%、6.83%、32.61%、44.42%、48.14%和51.15%, 其中0.1、1、10、20 μmol/L RA的抑制作用显著强于对照组0.657%($P<0.01$), 20 μmol/L RA的抑制率显著

高于其他各组($P<0.01$).

2.2 流式细胞仪检测细胞凋亡 20 μmol/L RA处理BGC-803细胞12、24 h, 出现明显诱导G₂/M期阻滞, 对照组G₂/M期细胞所占百分率为10.4%, 实验组12、24、36、48 h后G₂/M期细胞所占百分率分别为22.3%、47.1%、40.3%、20.2%(表1). 结果显示在20 μmol/L RA作用细胞24 h后, 出现的G₂/M期阻滞最为明显; 36、48 h后细胞所占百分率下降, 考虑可能为肿瘤细胞对于RA的耐药性引起. 20 μmol/L RA作用BGC-803细胞12、24、36、48 h的凋亡率, 均高于对照组的凋亡率(7.82%、9.88%、18.69%、40.14% vs 3.05%, $P<0.05$, 图1), 并出现凋亡典型性特征“亚G₁峰”.

2.3 荧光显微镜观察结果 Hoechst33342/PI双荧光染色法可区别正常细胞、凋亡细胞和坏死细胞, Hoechst33342是一种亲脂性物质, 为活细胞染料, 毒性较弱, 是双苯丙咪唑的衍生物, 可与DNA的A-T碱基区特异结合, 跨膜进入活细胞, 将活细胞和凋亡细胞中DNA染成蓝色; 当质膜不完整时, PI可嵌入到双链DNA或RNA中, 细胞被PI染色呈红色, 并可观察到断裂凝集的染色质. 由图2可见, 正常组BGC-803细胞大小一致, 被Hoechst33342染成淡蓝色荧光, 细胞形态规整, 细胞核较大(图2A). 20 μmol/L RA处理细胞24 h后, 可见下列规律性变化: 细胞被染成蓝色荧光, 形态不规则, 核染色质凝集, 核分叶及碎片状, 核膜破裂等凋亡细胞形态(图2B); 48 h后上

应用要点

本研究维甲酸诱导胃癌细胞凋亡的有效浓度和剂量, 探讨其作用机制, 为维甲酸在临床胃癌治疗中提供了一定的理论基础。

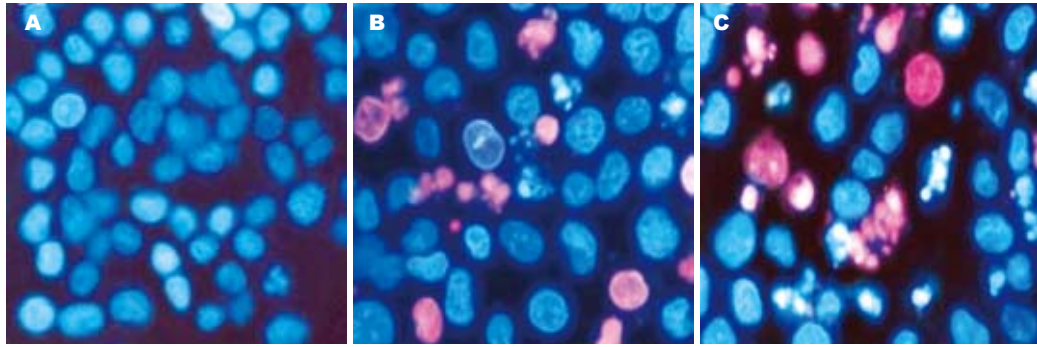


图 2 荧光染色法检测BGC-803凋亡形态学变化($\times 200$). A: 对照组; B: 20 $\mu\text{mol/L}$ RA作用24 h; C: 20 $\mu\text{mol/L}$ RA作用48 h.

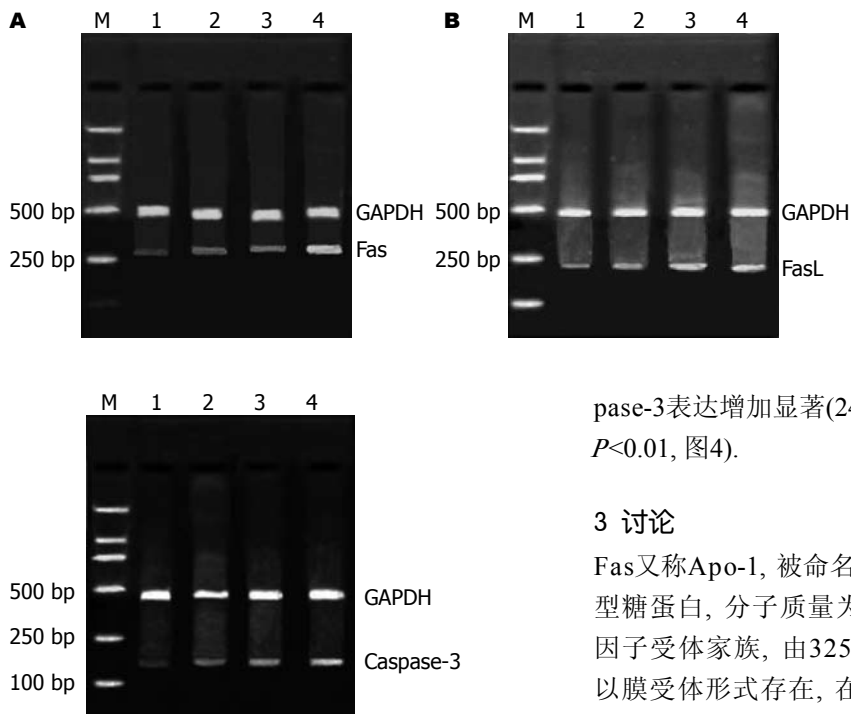


图 3 RA处理后Fas及FasL的表达. A: Fas; B: FasL; M: Marker; 1: 对照组; 2: RA作用12 h; 3: RA作用24 h; 4: RA作用48 h.

图 4 RA处理后Caspase-3的表达. M: Marker; 1: 对照组; 2: RA作用12 h; 3: RA作用24 h; 4: RA作用48 h.

述变化更加明显(图2C).

2.4 Fas、FasL和Caspase-3基因表达在RA诱导BGC-803细胞凋亡中的作用

2.4.1 RA诱导BGC-803细胞凋亡与Fas、FasL基因表达的变化: 20 $\mu\text{mol/L}$ RA作用细胞12 h后, Fas和FasL表达强度无明显改变($P>0.05$); 随着作用时间的延长, 24、48 h后, Fas表达增加($17.69 \pm 1.38, 23.35 \pm 2.13$ vs $8.47 \pm 0.67, P<0.01$); FasL表达显著($16.74 \pm 1.26, 22.35 \pm 1.94$ vs $9.50 \pm 0.75, P<0.01$, 图3).

2.4.2 RA诱导BGC-803细胞凋亡与Caspase-3基因表达的变化: 20 $\mu\text{mol/L}$ RA作用细胞12 h后, Caspase-3表达强度无明显改变($P>0.05$); 随着作用时间的延长, 24 h后Caspase-3表达增加(19.94 ± 1.67 vs $6.42 \pm 0.47, P<0.01$); 48 h后, Cas-

pase-3表达增加显著(24.94 ± 2.17 vs $6.42 \pm 0.47, P<0.01$, 图4).

3 讨论

Fas又称Apo-1, 被命名为CD95, Fas是细胞膜I型糖蛋白, 分子质量为48 kDa, 属于肿瘤坏死因子受体家族, 由325个氨基酸组成. Fas主要以膜受体形式存在, 在细胞凋亡中具有信号传导作用. FasL为Fas配体, Fas与FasL结合使细胞表面Fas分子交联, 凋亡信号被传到细胞内, 诱导表达Fas细胞凋亡. 所以FasL又称死亡因子^[5]. Caspase-3是一类蛋白水解酶, 为Fas及FasL下游的效应分子, 活化的Caspase-3能裂解大量底物, 是凋亡机制的核心成分, 当FasL表达增高时, Caspase-3活性明显提高^[6], Fas与FasL结合后, Fas相关蛋白(FADD)激活Caspase-8, Caspase-3、7等级联反应, 诱导细胞凋亡^[7]. 维甲酸可通过激活相应的受体调控基因的转录活性, 从而产生调节增殖、分化和凋亡等多种生物学效应^[8]. 研究表明, 维甲酸能够诱导卵巢癌^[9]、神经母细胞瘤^[10]等肿瘤细胞分化和凋亡, 从而达到抑制肿瘤细胞生长的作用.

本研究以人胃癌BGC-803细胞为靶标, 观察维甲酸对胃癌细胞生长的作用. MTT实验结果表明, 维甲酸能显著抑制BGC-803细胞生长, 通过0.001、0.01、0.1、1、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 不同浓

度维甲酸作用, 发现其对BGC-803细胞的生长抑制作用呈剂量依赖性, 0.1、1、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 细胞生长抑制率分别为32.61%、44.42%、48.14%和51.15%。0.1-20 $\mu\text{mol/L}$ 的抑制作用显著强于对照组0.657% ($P < 0.01$), 20 $\mu\text{mol/L}$ RA的抑制作用显著强于其他各组 ($P < 0.01$)。

目前, 维甲酸对胃癌作用机制研究, 主要涉及到与细胞分化、增殖、凋亡调节有关的网络系统, 维甲酸主要作用是诱导细胞周期发生阻滞, 进而诱导细胞凋亡。在实验中我们观察到, 在维甲酸作用后, 流式细胞光度术检测显示, 20 $\mu\text{mol/L}$ 维甲酸处理BGC-803细胞12 h、24 h后, 出现明显G₂/M期阻滞, G₂/M期百分率从0 h的10.4%分别升高到12 h的22.3%和24 h的47.1% ($P < 0.01$); 48 h后下降至20.2%, 但仍明显高于对照组10.4%, 说明维甲酸对BGC-803细胞有G₂/M期阻滞作用; 同时, 20 $\mu\text{mol/L}$ 维甲酸作用BGC-803细胞12、24、36、48 h后, 凋亡率分别为7.82%、9.88%、18.69%、40.14%, 均高于对照组(3.05%) ($P < 0.05$), 结果显示, 维甲酸诱导BGC-803凋亡的作用呈时间依赖性。在实验中我们利用Hoechst33342/PI双荧光染色法, 从形态学方面观察了细胞凋亡的变化, 荧光染色观察到, 随着RA作用时间的延长, 细胞呈现形态不规则, 核分叶及碎片状, 染色质凝集、核膜破裂等凋亡细胞形态改变。

Fas、FasL介导的信号传导通路是细胞凋亡的主要途径, 在此通路上任一环节缺失都可导致癌细胞逃逸细胞凋亡, 从而实现细胞无限增殖。有报道指出, 肿瘤发生过程中Fas、FasL表达水平较低^[11-15], Fas、FasL表达水平与肿瘤发生与转移密切相关^[15-18]。我们的实验结果表明, Fas、FasL及Caspase-3在BGC-803细胞中表达水平较低, 这与Falchetti *et al*^[12]结果一致, 意味着胃癌细胞通过细胞凋亡数量减少, 有利于肿瘤细胞增殖。20 $\mu\text{mol/L}$ RA作用24、48 h后, Fas、FasL表达水平较对照组增加 ($P < 0.01$); 同时Caspase-3表达水平亦明显增加 ($P < 0.01$), 随着作用时间的延长, 表达水平增加, 提示Fas途径在诱导BGC-803细胞凋亡中起着重要作用, 而维甲酸可能通过这一途径激活Fas、FasL、Caspase-3之后, 上调其表达水平, 参与诱导细胞凋亡过程。

由此我们认为, 维甲酸可在体外呈时间和浓度依赖性抑制人胃癌BGC-803细胞的生长, 其作用机制可能主要是诱导细胞凋亡和影响细胞周期, 同时诱导细胞凋亡的机制可能部分是

通过上调Fas、FasL、Caspase-3的表达实现的。

4 参考文献

- 1 Kao HW, Chen HC, Wu CW, Lin WC. Tyrosine-kinase expression profiles in human gastric cancer cell lines and their modulations with retinoic acids. *Br J Cancer* 2003; 88: 1058-1064
- 2 Brabender J, Lord RV, Metzger R, Park J, Salonga D, Danenberg KD, Hölscher AH, Danenberg PV, Schneider PM. Role of retinoid X receptor mRNA expression in Barrett's esophagus. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 413-422
- 3 Hellemans K, Verbuyst P, Quartier E, Schuit F, Rombouts K, Chandraratna RA, Schuppan D, Geerts A. Differential modulation of rat hepatic stellate phenotype by natural and synthetic retinoids. *Hepatology* 2004; 39: 97-108
- 4 Czczuga-Semeniuk E, Lemancewicz D, Wolczyński S. Can vitamin A modify the activity of docetaxel in MCF-7 breast cancer cells? *Folia Histochem Cytobiol* 2007; 45 Suppl 1: S169-S174
- 5 Shimonishi T, Isse K, Shibata F, Aburatani I, Tsuneyama K, Sabit H, Harada K, Miyazaki K, Nakanuma Y. Up-regulation of fas ligand at early stages and down-regulation of Fas at progressed stages of intrahepatic cholangiocarcinoma reflect evasion from immune surveillance. *Hepatology* 2000; 32: 761-769
- 6 Liang Y, Nylander KD, Yan C, Schor NF. Role of caspase 3-dependent Bcl-2 cleavage in potentiation of apoptosis by Bcl-2. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 142-149
- 7 Zheng TS, Schlosser SF, Dao T, Hingorani R, Crispe IN, Boyer JL, Flavell RA. Caspase-3 controls both cytoplasmic and nuclear events associated with Fas-mediated apoptosis in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 13618-13623
- 8 Hellemans K, Verbuyst P, Quartier E, Schuit F, Rombouts K, Chandraratna RA, Schuppan D, Geerts A. Differential modulation of rat hepatic stellate phenotype by natural and synthetic retinoids. *Hepatology* 2004; 39: 97-108
- 9 Um SJ, Lee SY, Kim EJ, Han HS, Koh YM, Hong KJ, Sin HS, Park JS. Antiproliferative mechanism of retinoid derivatives in ovarian cancer cells. *Cancer Lett* 2001; 174: 127-134
- 10 Lovat PE, Dobson M, Malcolm AJ, Pearson AD, Redfern CP. Differential gene regulation by 9-cis and all-trans retinoic acid in neuroblastoma cells. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 135-138
- 11 Lee TB, Min YD, Lim SC, Kim KJ, Jeon HJ, Choi SM, Choi CH. Fas (Apo-1/CD95) and Fas ligand interaction between gastric cancer cells and immune cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 32-38
- 12 Falchetti M, Saieva C, Lupi R, Masala G, Rizzolo P, Zanna I, Ceccarelli K, Sera F, Mariani-Costantini R, Nesi G, Palli D, Ottini L. Gastric cancer with high-level microsatellite instability: target gene mutations, clinicopathologic features, and long-term survival. *Hum Pathol* 2008; 39: 925-932
- 13 毕蔓茹, 杨宝山, 马英骥, 陈立艳, 王岩, 高峰, 王福祥. 复方甘草酸苷对小鼠暴发性肝衰竭Fas/FasL介导的肝细胞凋亡的保护作用. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 26-30
- 14 Thorburn J, Moore F, Rao A, Barclay WW, Thomas LR, Grant KW, Cramer SD, Thorburn A.

■同行评价

本研究方法可靠, 应用准确, 数据可信, 具有一定的科学性和实用性。

- Selective inactivation of a Fas-associated death domain protein (FADD)-dependent apoptosis and autophagy pathway in immortal epithelial cells. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 1189-1199
- 15 Zhu Q, Liu JY, Xu HW, Yang CM, Zhang AZ, Cui Y, Wang HB. Mechanism of counterattack of colorectal cancer cell by Fas/Fas ligand system. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6125-6129
- 16 Abrams SI. Positive and negative consequences of Fas/Fas ligand interactions in the antitumor response. *Front Biosci* 2005; 10: 809-821
- 17 Rupinder SK, Gurpreet AK, Manjeet S. Cell suicide and caspases. *Vascul Pharmacol* 2007; 46: 383-393
- 18 黄文生, 彭慧, 谭进富, 谭敏. 探讨Fas/FasL的表达与大肠癌发展及转移的关系. *中山大学学报(医学科学版)* 2008; 29: 35-37

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志(国际标准刊号ISSN 1009-3079, 国内统一刊号CN 14-1260/R, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*)》, 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的496位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议性的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人員提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。(常务副总编辑: 张海宁 2008-10-18)