

• 实验研究 •

亚砷酸联合顺铂对人鼻咽癌裸鼠移植瘤的
抑制作用及对 DAPK 的影响*黄雪琴¹ 王晓刚¹ 胡俊丽² 周慧² 周克元¹ 张月飞²

[摘要] 目的:研究亚砷酸(As_2O_3)联合顺铂(DDP)对人鼻咽癌 CNE-2Z 裸鼠移植瘤的生长抑制作用及对死亡相关蛋白激酶(DAPK)的影响。方法:建立人鼻咽癌裸鼠移植瘤模型,随机分为对照组、 As_2O_3 组、DDP 组和 As_2O_3 加 DDP 组,比较各组的抑瘤作用;并对标本分别进行光镜、原位末端标记(TUNEL)检测,采用实时荧光定量 PCR 法与免疫组织化学方法检测 DAPK 的表达。结果: As_2O_3 和 As_2O_3 加 DDP 均能显著抑制人鼻咽癌裸鼠移植瘤的生长,诱导肿瘤细胞凋亡,并能上调 DAPK 的表达。结论: As_2O_3 可抑制人鼻咽癌 CNE-2Z 裸鼠移植瘤的生长,该作用与诱导人鼻咽癌 CNE-2Z 裸鼠移植瘤细胞凋亡、上调 DAPK 的表达相关。 As_2O_3 与 DDP 联用可起协同作用。

[关键词] 亚砷酸;鼻咽癌;死亡相关蛋白激酶;凋亡;裸鼠

[中图分类号] R739.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1781(2013)09-0479-05

Inhibitory effect of arsenic trioxide combined with cisplatin on human nasopharyngeal carcinoma xenograft and DAPK in nude mice

HUANG Xueqin¹ WANG Xiaogang¹ HU Junli² ZHOU Hui²
ZHOU Keyuan¹ ZHANG Yuefei²

(¹Guangdong Medical College, Zhanjiang, 524023, China; ²Department of Otolaryngology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical College)

Corresponding author: ZHANG Yuefei, E-mail: hxqcong@163.com

Abstract Objective: To study the inhibitory effect of Arsenic Trioxide(As_2O_3) combined with diamminedichloroplatinum(DDP) on the growth of human nasopharyngeal carcinoma cell strain CNE-2Z xenograft in nude mice, and to explore the possible effect mechanisms of the antitumor. **Method:** The models of human poorly differentiated nasopharyngeal carcinoma in nude mice were established and randomly divided into four groups, control group, As_2O_3 group, DDP group and As_2O_3 + DDP group. The effect of antitumor on each group was studied. The specimen obtained from the mice were detected by optical microscope and tdt-mediated dntp rock end labeling (tunel) method. Expression of DAPK was detected by real time-PCR and immunohistochemistry. **Result:** As_2O_3 group and As_2O_3 + DDP group could obviously inhibit the growth of tumor, induce the apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma cell and up-regulate the expression of RASSF1A. **Conclusion:** As_2O_3 can greatly inhibit the growth of human nasopharyngeal carcinoma cell strain CNE-2Z xenograft in nude mice, which were related to the induced apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma cell and up-regulated expression of DAPK. Combination of As_2O_3 with DDP seem to be more effective.

Key words arsenic trioxide; nasopharyngeal carcinoma; death-associated protein kinase; apoptosis; nude mice

亚砷酸(arsenic trioxide, As_2O_3)是传统中药砒霜的有效成分,有抑制肿瘤细胞生长的作用,已成功在多种肿瘤细胞株的体外实验中得以验证。死亡相关蛋白激酶(death-associated protein kinase, DAPK)是一种钙调蛋白调节的丝氨酸(苏氨

酸)蛋白激酶,是凋亡的正性调节因子之一,广泛存在于各种细胞凋亡系统中,负责启动细胞凋亡,诱导程序性细胞死亡。DAPK 基因家族中以 DAPK1 的研究最为深入,其在肿瘤发病中的作用机制和方式是当前研究的热点之一。本课题组在体外实验已经证实 As_2O_3 可抑制 CNE-2Z 细胞增殖^[1-2],本实验通过建立人鼻咽癌 CNE-2Z 细胞裸鼠移植瘤模型,整体水平下观察 As_2O_3 的抑瘤作用及对 DAPK1 的影响,进一步了解其体内抗癌活性,并就其作用机制进行初步探讨。

* 基金项目:广东省科技计划项目;湛江市科技攻关计划项目(No: 2011C3109010);广东医学院青年基金(No: Q2010020)

¹ 广东医学院(广东湛江,524023)

² 广东医学院附属医院耳鼻咽喉科

通信作者:张月飞, E-mail: hxqcong@163.com

1 材料与方 法

1.1 材 料

CNE-2Z 细胞株由广东医学院生化教研室提供, BALB/c 裸鼠由广东医学院动物中心提供。BALB/c 裸鼠 32 只, 雌性, 4~6 周龄, 体重 18~20 g。裸鼠饲养于恒温(22~25℃)、恒湿的 SPF 层流罩中。As₂O₃ 由北京双鹭药业股份有限公司生产, 顺铂(DDP)由江苏豪森药业股份有限公司生产。TUNEL 凋亡试剂盒购自德国 Roche 公司, One Step SYBR[®] PrimeScript[®] RT-PCR Kit II (DRR086A) 购自大连宝生生物公司, TRIzol 溶液购自美国 Invitrogen 公司, SP-9000 通用型试剂盒、DAB 显色试剂盒均购自北京中杉金桥公司。所使用的 Realtime-PCR 仪为 ABI PRISM 7300 荧光定量 PCR 仪。

1.2 方 法

1.2.1 细胞培养和裸鼠移植瘤模型的建立 人鼻咽癌低分化上皮细胞株 CNE-2Z 培养于 PRMI 1640 培养液中, 取处于对数生长期细胞, 并用 PBS 缓冲液调整细胞浓度为 1×10^{10} /L 的细胞悬液。用上述细胞液 0.2 ml 注射于裸鼠前肢腋下, 以肿瘤直径 0.5 cm 为成瘤。

1.2.2 实验分组和给药方法 皮下接种 5 d 后裸鼠皮下均见结节, 接种成功率为 100%。待肿瘤长至接种后的第 7 天, 将肿瘤直径大小约 5 mm 的 32 只裸鼠随机分为 4 组, 每组 8 只。①阴性对照组: 生理盐水 0.2 ml/次, 每日腹腔注射 1 次, 共 10 次。②As₂O₃ 组: As₂O₃ 5mg/kg, 每日腹腔注射 1 次, 共 10 次。③DDP 组: DDP 3 mg/kg, 每隔 2 d 腹腔注射 1 次, 共 4 次。④As₂O₃ 加 DDP 组: As₂O₃ 5 mg/kg, 每日腹腔注射 1 次, 共 10 次; DDP 3 mg/kg, 每隔 2 d 腹腔注射 1 次, 共 4 次。停药后次日颈椎脱臼处死动物。

1.2.3 移植瘤观察指标 每日测量裸鼠体重。隔天用游标卡尺测量移植瘤的长、短径一次。根据以下公式计算肿瘤体积: $V = ab^2/2$, a 为肿瘤最大长径, b 为肿瘤短径。颈椎脱臼处死裸鼠, 解剖剥离各组裸鼠的肿瘤, 称量瘤重, 计算各组平均瘤块重量, 并根据以下公式计算抑瘤率: 抑瘤率 = $(1 - \text{实验组平均瘤重}) / \text{对照组平均瘤重} \times 100\%$ 。移植瘤组织部分于 4% 多聚甲醛溶液中固定, 供后续病理切片行苏木精-伊红染色、凋亡检测。

1.2.4 病理学观察 分别取得各组移植瘤体及动物心、肝、肺和肾组织标本, 经 4% 多聚甲醛固定后做成切片, 行苏木精-伊红染色, 光镜下观察鼻咽癌细胞及其组织结构的变化。

1.2.5 TUNEL 法检测细胞凋亡 严格按试剂盒说明书步骤进行。结果判定: 光镜下观察染色切片的显色反应, 阳性细胞为细胞质染成棕黄色或棕褐

色。每个样本在凋亡细胞较集中的区域(凋亡热区) 随机数 5 个高倍视野($\times 400$) 不少于 1000 个细胞, 计数阳性细胞, 并计算肿瘤细胞凋亡指数(AI): $AI = \text{凋亡细胞数} / (\text{凋亡细胞数} + \text{未凋亡细胞数}) \times 100\%$ 。

1.2.6 实时荧光定量 PCR 检测 DAPK1 mRNA RNA 提取: 取冻存组织, 液氮研磨后每 50~100 mg 加入预冷的 1 ml TRIzol 溶液中, 按 TRIzol 试剂说明书提取 RNA, 取少量 RNA 溶液用酶标仪测定 A₂₆₀ 和 A₂₈₀ (A_{260/280} 应在 1.8~2.0) 并计算 RNA 含量。

荧光定量 PCR 引物的设计与合成: 从 Genbank 中获得人类 DAPK1 基因序列以及 β -actin 基因序列后, 委托广州瑞真生物技术有限公司设计合成。DAPK1 基因(扩增产物: 94 bp) 上游引物: 5'-CCGAGGTTTGGGCACATTTTC-3', 下游引物: 5'-TCAGGCATGCTGAAGGCATC-3'; 内参基因 β -actin(扩增产物: 171 bp) 上游引物: 5'-CATCCG-TAAAGACCTCTATGCCAAC-3', 下游引物: 5'-ATGGAGCCACCGATCCACA-3'。

实时荧光定量 PCR: 反应体系参照 One Step SYBR[®] PrimeScript[®] RT-PCR Kit II (DRR086A) 说明书进行实验。PCR 反应条件如下: 反转录反应, 42℃ 5 min, 95℃ 10 s; PCR 反应, 95℃ 变性 5 s, 60℃ 退火、延伸 31 s, 共 40 个循环; 延伸、荧光检测, 95℃ 15 s, 60℃ 1 min, 95℃ 15 s。

结果处理: 反应结束后实验数据用系统自带的 SDS 软件(v1.4) 进行分析。相对定量实验使用的分析方法为比较 Ct 值法。以 β -actin 为内参照, 生理盐水组 DAPK1 mRNA 相对 β -actin mRNA 表达水平为对照组, 进而分析各用药组相对对照组 DAPK1 mRNA 的相对表达量。具体为: 各组 DAPK1 mRNA 的 Ct 值减去各自 β -actin 的 Ct 为 ΔCt 值 ($\Delta Ct = Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{\text{内参基因}}$), 各用药组的 ΔCt 值减去生理盐水组的 ΔCt 值即为 $\Delta\Delta Ct$ 值 ($\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{用药组}} - \Delta Ct_{\text{生理盐水组}}$), 各组相对表达量用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示, 对照组的 $\Delta\Delta Ct$ 是“0”, 故基因相对表达量为 1, 其他组相对表达量的值表示其表达量是对照组表达量的倍数, 每组每个基因的实验至少重复 3 次。

1.2.7 免疫组织化学检测 将新鲜瘤组织用 4% 多聚甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 制成 3 μ m 厚左右切片。具体操作步骤如下: 切片常规脱蜡, 梯度乙醇水化, 高温高压抗原修复, 山羊血清室温孵育 10 min, 一抗(1:100) 4℃ 冰箱孵育过夜, 二抗室温孵育 25 min, DAB 显色, 苏木精复染, 晾干封片(具体参考免疫组织化学试剂盒及 DAB 显色试剂盒说明书), 常规 SP 法(步骤按试剂盒说明书进行), DAB 显色, 苏木精复染。重复实验 3 次。

结果判断:光学显微镜下观察,DAPK 蛋白表达定位于细胞质内,呈棕黄色或棕褐色颗粒分布。所有玻片均在同一放大倍数、同一光强度下同一批拍照完成。常规肉眼观察计数偏于主观,且难以定量。本实验采用 Image-Pro Plus 6.0 图像分析系统进行半定量分析计算平均吸收度值(A 值)。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行单因素方差分析。计数资料用百分率表示,比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 裸鼠移植瘤的生长情况与抑瘤率

实验结束后解剖各组裸鼠并剥离肿瘤组织,肉眼观察移植瘤呈结节状,与周围组织界限清楚,与皮肤及皮下结缔组织轻微粘连,有完整包膜,表面肉红色,剖面呈鱼肉状,质地中等,偶见白色豆渣状;部分瘤体较大者表面可见组织坏死。药物对各组裸鼠移植瘤生长的抑制作用见表 1。

2.2 移植瘤光镜下形态学观察

光镜下观察可见对照组肿瘤细胞生长非常旺盛,细胞质丰富,核仁明显且体积大,核异型性大,核分裂象易见,并可见典型的病理性核分裂象,癌巢大且丰富;而 As₂O₃ 组、DDP 组与 As₂O₃ 加 DDP 组肿瘤细胞减少,核仁明显,核仁体积小,核分裂象可见,出现不同程度的坏死与凋亡,细胞结构消失,细胞裂解成碎片状,癌巢小,坏死区呈红染,以 As₂O₃ 加 DDP 组最为明显,高倍镜下见坏死为红染的无结构物质,凋亡以膜皱缩形成的凋亡小体为特征。

2.3 TUNEL 检测结果

TUNEL 染色见各组裸鼠移植瘤细胞均有凋亡,典型的凋亡肿瘤细胞即阳性细胞为细胞核被染成棕黄色或棕褐色,而未凋亡细胞的细胞核呈蓝色。TUNEL 检测结果发现,在用药组移植瘤组织标本中均可见凋亡细胞散在分布,而对照组凋亡细胞偶见。在 As₂O₃ 加 DDP 组的移植瘤组织中,凋亡细胞明显多于 As₂O₃ 组与 DDP 组,可见凋亡细胞小片状分布(图 1)。对照组、As₂O₃ 组、DDP 组

和 As₂O₃ 加 DDP 组 AI 分别为 (5.18 ± 1.93)%、(30.68 ± 2.82)%、(26.89 ± 2.21)% 和 (49.41 ± 2.84)% ,As₂O₃ 组、DDP 组和 As₂O₃ 加 DDP 组凋亡诱导作用明显,与对照组比较,均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);提示 As₂O₃ 与 DDP 均可以诱导细胞凋亡,两药联合应用诱导凋亡的作用较各药单独应用时明显增强。

2.4 各组移植瘤组织 DAPK 蛋白的表达

DAPK 蛋白主要表达在鼻咽癌裸鼠移植瘤组织细胞的细胞质内,染色以黄褐色为阳性结果,细胞核复染为蓝色(图 2)。用药组肿瘤组织 DAPK 蛋白表达较高,可见大部分细胞质被染成棕黄色的阳性细胞。对照组、As₂O₃ 组、DDP 组和 As₂O₃ 加 DDP 组 A 值分别为: 0.01276 ± 0.00210、0.02253 ± 0.00306、0.02027 ± 0.00424、0.03205 ± 0.00218。As₂O₃ 组、DDP 组和 As₂O₃ 加 DDP 组与对照组比较,均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);DDP 组与 As₂O₃ 加 DDP 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 各组移植瘤组织 DAPK1 mRNA 的表达

Real-time RT-PCR 反应结束后,目的基因和内参的扩增曲线和溶解曲线分别如图 3、4 所示。溶解曲线显示 2 个曲线都只有单一的峰,说明所设计的引物有较高特异性,只扩增出单一产物。分析各用药组作用于鼻咽癌裸鼠移植瘤后 DAPK1 mRNA 的表达情况,结果见表 2。

3 讨论

As₂O₃ 治疗急性早幼粒细胞白血病的成功为恶性肿瘤的治疗开辟了一个新方向,人们通过 As₂O₃ 作用于卵巢癌、肝胆癌、结肠癌、胃癌、鼻咽癌、黑色素瘤、视网膜母细胞瘤、膀胱癌、肺癌等^[3-6]多种细胞的体内外实验,发现它对多数实体瘤也有效,说明 As₂O₃ 有广阔的抗肿瘤范围,是一种前景乐观的广谱抗癌药。近年来研究发现,As₂O₃ 主要是通过抑制肿瘤细胞生长、抑制肿瘤新生血管形成、诱导肿瘤细胞部分分化和凋亡、增强肿瘤细胞的放疗敏感性、逆转肿瘤多药耐药等发挥抗肿瘤作用^[7-11]。而在鼻咽癌的研究中发现 As₂O₃ 能通过诱导细胞凋亡、周期阻滞、细胞分化等^[12-13]抑制肿

表 1 药物对各组裸鼠移植瘤生长的抑制作用

组别	裸鼠体重/g		瘤体体积/mm ³	瘤重/g	抑瘤率/%
	治疗前	治疗后			
对照组	19.79 ± 1.23	21.98 ± 1.71	960.20 ± 80.24	0.93 ± 0.23	0
As ₂ O ₃ 组	19.46 ± 0.89	22.19 ± 0.32	836.81 ± 116.19 ¹⁾²⁾	0.61 ± 0.11 ¹⁾	34.78
DDP 组	19.72 ± 0.57	20.97 ± 0.91	848.94 ± 78.09 ¹⁾²⁾	0.67 ± 0.13 ¹⁾	30.57
As ₂ O ₃ 加 DDP 组	19.44 ± 0.74	20.01 ± 1.51 ¹⁾	637.52 ± 136.54 ¹⁾	0.50 ± 0.10 ¹⁾	47.17

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与 As₂O₃ 加 DDP 组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

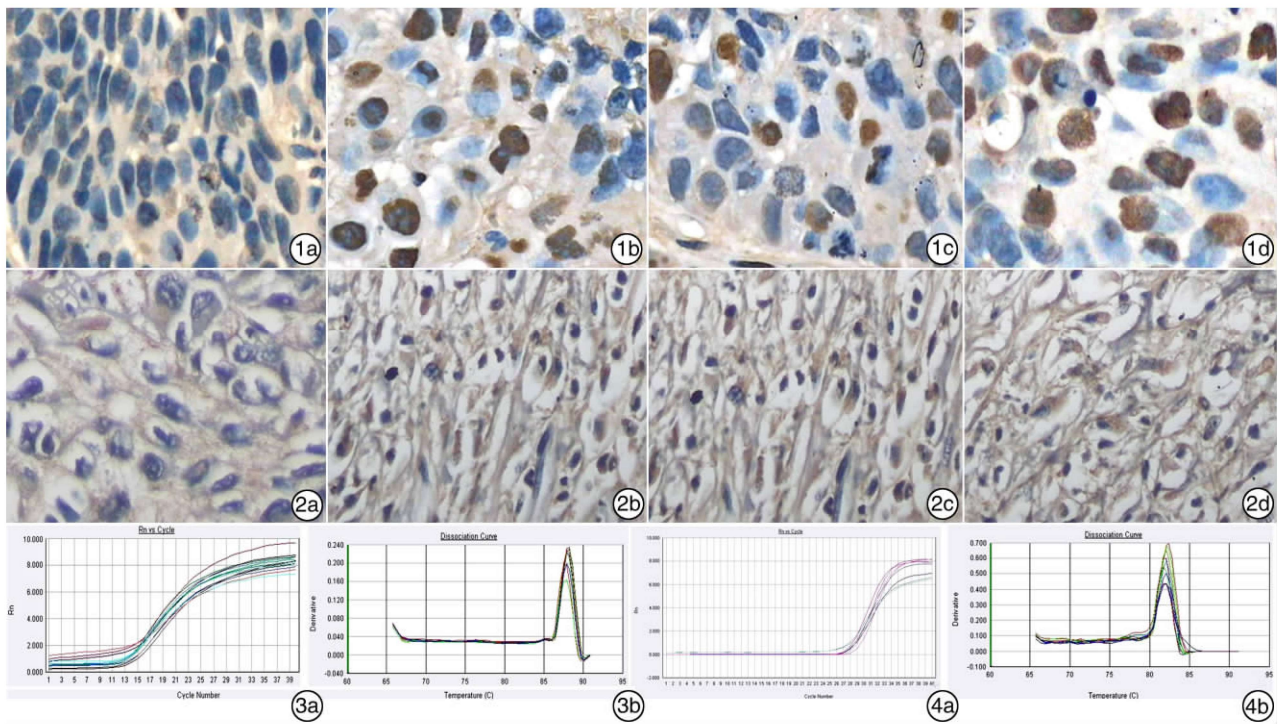


图 1 各组移植瘤组织细胞凋亡检测 (×400) 1a:对照组;1b:As₂O₃ 组;1c:DDP 组;1d:As₂O₃ 加 DDP 组; 图 2 免疫组织化学法检测各组移植瘤组织 DAPK 蛋白的表达 (×400) 2a:对照组;2b:As₂O₃ 组;2c:DDP 组;2d:As₂O₃ 加 DDP 组; 图 3 实时荧光定量 PCR 法检测 β-actin mRNA 的扩增和溶解曲线; 图 4 实时荧光定量 PCR 法检测 DAPK1 mRNA 的扩增及溶解曲线 3a,4a:扩增曲线;3b,4b:溶解曲线。

表 2 各组移植瘤组织 DAPK1 mRNA 的相对表达量

$\bar{x} \pm s$

组别	Ct		ΔCt	ΔΔCt	2 ^{-ΔΔCt}
	DAPK1	β-actin			
对照组	30.42±0.25	18.46±0.35	11.96±0.25	0	1
As ₂ O ₃ 组	28.18±0.03	18.49±0.08	10.03±0.03	-1.92±0.38	3.79±0.21 ¹⁾²⁾
DDP 组	28.60±0.13	17.88±0.82	10.75±0.14	-1.20±0.80	2.30±0.17 ¹⁾²⁾
As ₂ O ₃ 加 DDP 组	25.38±0.16	16.71±0.44	9.55±0.16	-2.40±0.29	5.29±0.24 ¹⁾

与对照组比较,¹⁾P<0.05;与 As₂O₃ 加 DDP 组比较,²⁾P<0.05。

瘤生长,还对鼻咽癌放疗有增敏作用^[14],但这些研究大多局限在体外实验,体内实验较少,且 As₂O₃ 抑制鼻咽癌的具体机制尚不完善,值得进一步研究探讨。

DAPK 作为一种凋亡相关的蛋白激酶,参与多种细胞凋亡途径,如干扰素 γ、肿瘤坏死因子 γ、FAS、细胞外基质等诱导的凋亡,具有促进细胞凋亡的功能。DAPK 蛋白在凋亡过程的初期就被激活,活性持续到细胞发生不可逆的自毁为止,表达水平随着细胞的凋亡而增加。此外,DAPK 作为一种抑癌基因,其启动子区甲基化将直接导致 DAPK 基因表达产物的缺失或降低,进而促进肿瘤的发生、发展。研究表明,DAPK 表达的缺失与肿瘤的形成和侵袭转移有关^[15-16],而 DAPK 表达的缺失也是与该基因启动子区域内 CpG 岛甲基化密切相关^[17]。Kong 等(2006)利用甲基化特异性 PCR 技术分析发现,46 例鼻咽癌活检标本中有 35 例出现

DAPK 基因启动子高度甲基化,阳性率达到 76.1%。表明在鼻咽癌细胞中该基因的异常甲基化发生率亦较高。As₂O₃ 可诱导鼻咽癌细胞中抑癌基因 DAPK 表达增强,其机制可能是,使在鼻咽癌细胞中存在高甲基化的 DAPK 去甲基化而活化,从而抑制鼻咽癌细胞的发生及发展,这有待进一步实验证实。

本研究结果显示,As₂O₃ 及 DDP 均可诱导移植瘤组织发生细胞凋亡,As₂O₃ 及 DDP 联合组凋亡率明显高于单药应用组,说明联合用药诱导鼻咽癌细胞凋亡的作用能进一步加强,可以认为联合用药具有协同作用。采用 Real-time RT-PCR 和免疫组织化学检测 DAPK 的表达,显示人鼻咽癌 CNE-2Z 裸鼠移植瘤经 As₂O₃ 和 DDP 处理后,DAPK mRNA 和蛋白水平均增高,表达阳性率增强 (P<0.05),联合组尤为显著,联合用药效果更好,达到增效作用。这种增效作用的机制之一可能是

DAPK 变化的结果,但是否为主要原因还有待进一步确定。

综上所述,As₂O₃ 对人鼻咽癌 CNE-2Z 裸鼠移植瘤的生长抑制作用可能与其诱导癌细胞凋亡及上调 DAPK 的表达有关。As₂O₃ 联合 DDP 应用时,其体内抗癌活性可获得增强,为临床应用提供了一定的理论基础。然而,其内在联合机制仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] 梁海慧,张月飞,姚俊. 亚砷酸诱导人低分化鼻咽癌细胞系肿瘤抑制基因表达[J]. 中国耳鼻喉头颈外科杂志, 2009,16(4):179-182.
- [2] 胡俊丽,张月飞,邱志东,等. 亚砷酸诱导人鼻咽癌细胞中 RASSF1A 基因表达的研究[J]. 中华耳鼻喉头颈外科杂志, 2009,44(10):866-870.
- [3] KIM J H, YU Y S. Antitumor activity of arsenic trioxide on retinoblastoma: cell differentiation and apoptosis depending on arsenic trioxide concentration[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009,50:1819-1823.
- [4] WANG Y, AN R, DONG X, et al. Protein kinase C is involved in arsenic trioxide-induced apoptosis and inhibition of proliferation in human bladder cancer cells [J]. Urol Int, 2009,82:214-221.
- [5] PETTERSSON H M, PIETRAS A, MUNKSGAARD PERSSON M, et al. Arsenic trioxide is highly cytotoxic to small cell lung carcinoma cells[J]. Mol Cancer Ther, 2009,8:160-170.
- [6] XIAO Y F, WU D D, LIU S X, et al. Effect of arsenic trioxide on vascular endothelial cell proliferation and expression of vascular endothelial growth factor receptors Flt-1 and KDR in gastric cancer in nude mice [J]. World J Gastroenterol, 2007,13:6498-6505.
- [7] HAN Y H, KIM S Z, KIM S H, et al. Arsenic trioxide inhibits the growth of Calu-6 cells via inducing a G2 arrest of the cell cycle and apoptosis accompanied with the depletion of GSH [J]. Cancer Lett, 2008, 270:40-55.
- [8] 肖延凤,陈玺,刘陕西,等. 三氧化二砷对人胃癌裸鼠移植瘤 VEGF-C 及其受体 VEGFR-3 表达的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2008,16(6):1303-1307.
- [9] NING S, KNOX S J. Optimization of combination therapy of arsenic trioxide and fractionated radiotherapy for malignant glioma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006,65:493-498.
- [10] HELM C W, STATES J C. Enhancing the efficacy of cisplatin in ovarian cancer treatment-could arsenic have a role[J]. J Ovarian Res, 2009,2:2-8.
- [11] ZHAO H, GUO W, PENG C, et al. Arsenic trioxide inhibits the growth of adriamycin resistant osteosarcoma cells through inducing apoptosis [J]. Mol Biol Rep, 2010,37:2509-2515.
- [12] YEH K Y, CHANG J W, LI Y Y, et al. Tumor growth inhibition of metastatic nasopharyngeal carcinoma cell lines by low dose of arsenic trioxide via alteration of cell cycle progression and induction of apoptosis[J]. Head Neck, 2011,33:734-742.
- [13] ZHENG Y W, DU C W, LI D R. Arsenic trioxide induced differentiation and apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma xenografts in BALB/C nude mice [J]. Chinese-German J Clin Oncol, 2004, 3:151-155.
- [14] 林英城,李德锐,林雯,等. 三氧化二砷对鼻咽癌患者放疗增敏作用与增殖和凋亡相关蛋白关系[J]. 中国中西医结合杂志, 2007,27(8):704-707.
- [15] ESTELLER M, CORN P G, BAYLIN S B, et al. A gene hypermethylation profile of human cancer [J]. Cancer Res, 2001,61:3225-3225.
- [16] COHEN O, KIMCHI A. DAP-kinase: from functional gene cloning to establishment of its role in apoptosis and cancer[J]. Cell Death Differ, 2001,8:6-12
- [17] TOYOOKA S, KIYOMI O. Epigenetic down-regulation of death-associated protein kinase in lung cancers [J]. Clin Cancer Res, 2003,9:30-34

(收稿日期:2013-01-21)

读者·作者·编者

量的数值为何要用量/单位的形式表达

目前,诸多科技期刊论文中表格参数栏的量与单位用“量(单位)”,如:血压(mm Hg)、年龄(岁)、发病时间(h)表示,这是不对的。国家标准规定,应当以“量/单位”的形式表示量的数值,这是因为:量=量的数值×单位,例如:血压=140 mm Hg(即 140×mm Hg);那么“量的数值=量/单位”,即“140”系由“血压/mm Hg”得出的。所以,应以:年龄/岁、发病时间/h、直径/mm 等表示其数值。国家标准还规定,表示相除的斜线不得多于1条,所以,表格中“心率”的数值应这样表示:心率/(次·min⁻¹)。