

三苯氧胺抗胆管癌机制的研究进展

沈东炎, 陈清西, 李文岗

■背景资料

近年来,胆管癌的发病率越来越高,由于其早期诊断困难,临床疗效差和5年生存率低,研究和开发新型有效化疗药物成为当务之急。

沈东炎, 厦门大学附属第一医院中心实验室 福建省厦门市 361003

陈清西, 厦门大学生命科学学院生物化学与分子生物学系 福建省厦门市 361005

李文岗, 厦门大学附属第一医院肝胆胰血管外科 福建省厦门市 361003

作者贡献分布: 本综述由沈东炎完成, 陈清西修改, 李文岗审校。

通讯作者: 李文岗, 副教授, 361003, 福建省厦门市, 厦门大学附属第一医院肝胆胰血管外科. lwg11861@163.com

电话: 0592-6593246 传真: 0592-2137280

收稿日期: 2009-12-05 修回日期: 2009-12-25

接受日期: 2009-12-29 在线出版日期: 2010-02-08

Advances in research on the mechanisms of tamoxifen therapy for cholangiocarcinoma

Dong-Yan Shen, Qing-Xi Chen, Wen-Gang Li

Dong-Yan Shen, Central Laboratory, the First Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China

Qing-Xi Chen, Key Laboratory for Chemical Biology of Fujian Province, Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian Province, China

Wen-Gang Li, Department of Hepato-Biliary-Pancreatic-Vascular Surgery, the First Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China

Correspondence to: Associate Professor Wen-Gang Li, Department of Hepato-Biliary-Pancreatic-Vascular Surgery, the First Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361003, Fujian Province, China. lwg11861@163.com

Received: 2009-12-05 Revised: 2009-12-25

Accepted: 2009-12-29 Published online: 2010-02-08

Abstract

Cholangiocarcinoma (CCA) is a kind of malignancy arising from the epithelial cells lining the intrahepatic and extrahepatic bile ducts. Because of the difficulty in early diagnosis and poor therapeutic effect, the five-year survival rate for CCA patients is low. Therefore, there is an urgent need to develop new effective chemotherapy drugs for CCA. Tamoxifen (TAM), as a nonsteroidal antiestrogen mainly used for therapy of breast cancer, also exhibits antitumor activity against other tumors, including CCA. However, the exact mechanisms of tamoxifen therapy for CCA have not been completely elucidated yet. This paper reviews the recent advances in research on the mechanisms of TAM

therapy for CCA.

Key Words: Cholangiocarcinoma; Tamoxifen; Anti-estrogen; Tumor

Shen DY, Chen QX, Li WG. Advances in research on the mechanisms of tamoxifen therapy for cholangiocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(4): 368-372

摘要

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是一种来源于肝内或肝外胆管上皮细胞的恶性肿瘤。早期诊断困难,临床疗效差和5年生存率低等特点使之成为临床重点攻坚肿瘤。因此,需要研究和开发新型有效的化疗药物。三苯氧胺(tamoxifen, TAM)是一种非甾体类抗雌激素药物,临床上主要用于乳腺癌的治疗,对其他肿瘤包括CCA也有抑制活性,但具体机制尚不完全清楚。本文主要阐述TAM抗CCA机制的研究进展。

关键词: 胆管癌; 三苯氧胺; 抗雌激素; 肿瘤

沈东炎, 陈清西, 李文岗. 三苯氧胺抗胆管癌机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(4): 368-372

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/368.asp>

0 引言

全球范围内,胆管癌占全部胃肠道肿瘤的3%,占肝胆恶性肿瘤的10%-15%,是继肝癌之后第二大肝胆系恶性肿瘤^[1]。目前胆管癌的发病率和死亡率全球各不相同,东南亚地区的发病率最高,在日本及我国的发病率以每年递增5%的速度上升,是消化系肿瘤中上升速度最快的肿瘤^[2]。胆管癌临床疗效差,虽然手术切除是其最有效疗法,但手术体征少且术后复发率高,要延长存活期和提高生存质量很大程度上依赖于化疗药物的治疗^[3]。然而,胆管癌对化疗药物不敏感且极易产生耐药性,临床上还没有理想的化疗药物^[4]。因此,研究胆管癌耐药产生的分子机制并开发新型有效的化疗药物是目前研究治疗胆管癌的热点。三苯氧胺又称他莫昔芬

■同行评议者

邵升, 副教授, 哈尔滨医科大学附属二院肝胆外科

(tamoxifen, TAM), 是一种非甾体类抗雌激素药物。临床上, TAM已作为绝经前后妇女乳腺癌治疗的首选药物, 其不良反应小, 可长期应用, 且不用考虑分期因素, 同时也应用于子宫内膜癌和卵巢癌等妇科肿瘤的治疗^[5]。本文主要阐述TAM抗胆管癌所涉及的信号通路, 旨在为临床制定胆管癌治疗策略提供新思路。

1 TAM与肿瘤的关系

近年来, 国内外对TAM的临床和实验研究进展很快, 发现TAM不仅在妇科肿瘤中的应用具有一定疗效, 而且对肝癌、胰腺癌、结肠癌、肺癌、恶性神经胶质瘤、黑色素瘤、前列腺癌和肾癌等肿瘤也具有一定的治疗作用^[6-8], 同时还能提高肿瘤对化疗药物的敏感性而逆转肿瘤的耐药性^[9]。TAM的抗肿瘤机制可分为雌激素受体(estrogen receptor, ER)介导和非ER介导途径两种, 其中非ER介导途径主要涉及蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)、钙调蛋白(calmodulin, CaM)、c-Myc、神经酰胺、c-Jun激酶(c-Jun NH2-terminal kinase, JNK)和P38等蛋白所参与的信号途径^[8]; 另外, TAM在抗肿瘤机制方面可能还跟线粒体通透性的转变、氧化应激、转化生长因子以及细胞膜的流动性改变等有关^[8]。总之, TAM抗肿瘤机制在细胞及分子水平上存在着多条介导细胞凋亡的信号途径, 但这些途径尚需进一步的研究证实, 以增加对TAM介导肿瘤细胞凋亡信号途径机制的认识。

2 胆管癌耐药性

化疗是目前治疗肿瘤最有力最常用的手段, 耐药现象却是造成肿瘤治疗失败的主要因素。胆管癌对各种化疗药物不敏感且极易产生耐药性, 然而其耐药产生机制目前还不清楚。已有研究显示多种蛋白参与胆管癌耐药性的产生: 谷胱甘肽S转移酶-1(glutathione S-transferase- π , GSTP1-1)的抑制剂可以提高胆管癌细胞内阿霉素和顺铂的药物浓度, 逆转胆管癌细胞对这两种药的耐药性^[10,11]; 下调细胞半乳糖凝集素-3(galectin-3, Gal-3)的表达水平可以提高胆管癌细胞对化疗药物的敏感性^[12]; 多药耐药蛋白(multidrug resistance protein, MRP1)和GSTP1-1在未经过化疗的胆管癌组织中均有不同程度的高表达, 提示胆管癌的原发性多药耐药可能与MRP1和GSTP1-1有关^[13]; 胸腺嘧啶核苷酸合酶(thymidylate synthase, TS)活性的升高会导致胆

管癌细胞对5-氟尿嘧啶产生耐药^[14]; 转染突变型I κ B α 可致使胆管癌细胞对多种化疗药物产生耐药性^[15]。目前针对胆管癌耐药机制的研究尚处于初级阶段, 这些耐药蛋白参与的上下游信号通路将是以后研究的重点。

3 TAM具有抑制胆管癌细胞增殖的作用

目前国内外关于TAM抗胆管癌作用的研究报道较少。TAM可以在体外抑制胆管癌细胞系SK-ChA-1、MZ-ChA-1和QBC939的生长, 并诱导细胞凋亡, 其抑制率和凋亡率呈时间和剂量依赖性^[16-21]; 在异种移植胆管癌细胞系SK-ChA-1的裸鼠体内, TAM可使肿瘤体积减小80%^[20]; TAM对QBC939的增殖抑制率明显高于5-氟尿嘧啶和顺铂等临床常用化疗药物, QBC939对TAM的敏感性也明显高于肝癌细胞和卵巢癌细胞^[21]; TAM还可提高QBC939胞内阿霉素和顺铂的药物浓度, 从而提高阿霉素和顺铂的细胞毒性^[19]。可见, TAM在胆管癌细胞和动物模型上具有明显的抗胆管癌作用, 其具体机制报道如下。

4 TAM抗胆管癌的机制

4.1 TAM通过ER介导胆管癌细胞凋亡 人类正常的胆管细胞不表达ER, 但在发生胆管炎、多囊性肝病时, 胆管细胞可表达ER- α 及ER- β , 雌激素可促进胆管细胞的增殖^[22]。国内有研究报道称临床胆管癌组织中有ER的表达, 其表达阳性率在40%-50%, 明显比癌旁组织高, 其ER的高表达与胆管癌的恶性程度和预后有关, 提示胆管癌可能是一种性激素依赖性肿瘤^[23,24]。国外研究也显示在肝内胆管癌组织和胆管癌细胞系HuH-28均有表达ER- α 和ER- β 两种ER, 而在胆管癌细胞系TFK-1和Mz-ChA-1只表达ER- β , 17 β -雌二醇(17 β -estradiol, 17 β -E2)均可刺激这3种胆管癌细胞的生长, 17 β -E2可通过ER诱导胆管癌细胞系HuH-28高表达血管内皮生长因子及其受体从而促进肿瘤细胞的生长, ER拮抗剂可抑制这种作用^[25,26]。Sampson等^[16]采用RT-PCR技术在胆管癌细胞株SK-ChA-1检查到ER mRNA的存在, 并且用Northern blot技术证实存在着全长6.5 kb的ER mRNA片段, 另外他也用免疫共沉淀技术证明了ER蛋白的存在。同时Sampson等还发现TAM可以拮抗17 β -E2诱导胆管癌细胞的生长, 因此, 他们提出TAM展现出这种抗胆管癌作用可能是通过ER途径介导的, 但不排除存在其他途径。由此看来, 胆管癌组织和多种胆管癌细胞系可能

■研发前沿

TAM是一种广谱的抗肿瘤药物, 对胆管癌细胞也具有明显的增殖抑制作用, 但具体机制尚不完全清楚。TAM与CaM关系密切, CaM所涉及的信号通路是TAM抗胆管癌机制研究的热点。

■相关报道

Pawar等所在实验室对TAM抗胆管癌机制有系统的研究,特别是对CaM所涉及的信号通路有深入的研究报道。

存在ER的表达,TAM可能通过ER介导胆管癌细胞凋亡,但是也有不少研究发现,TAM在不表达ER的胆管癌细胞系也具有抗胆管癌活性,因此,TAM抗胆管癌可能还存在其他机制。

4.2 TAM通过调节Fas信号通路介导胆管癌细胞凋亡 Fas属于肿瘤坏死因子 α 受体家族成员,广泛分布于各种正常或病态组织的细胞表面,Fas/FasL系统参与细胞凋亡过程^[27]。CaM是一种重要的Ca²⁺结合蛋白,当细胞内Ca²⁺升高,CaM可以与多种蛋白结合,从而参与细胞增殖、分化和凋亡等多条信号途径^[27]。Pan等^[17]研究发现,TAM能明显抑制Fas表达阳性的SK-ChA-1的生长并诱导细胞凋亡,而对Fas表达阴性组或是Fas抗体预处理的阳性组没有明显的效果,而且在Fas阳性和阴性组均没有表达ER,这提示TAM可能通过非ER依赖的Fas介导细胞凋亡。Vickers等^[18]发现 γ 干扰素(γ -IFN)可以增强TAM对Fas表达阳性的SK-ChA-1细胞的生长抑制效果,但具体机制还不清楚。两者联合的抑制率比单独用TAM或 γ -IFN有明显的提高,提示两种药物具有协同作用,因此提出 γ -IFN和TAM两种药的联合可为临床胆管癌的治疗提供一个新思路。Ahn等^[27]发现Fas可以直接与CaM结合,Fas上的CaM结合位点位于胞质段的死亡结构域DD,当Fas活化后,CaM在30 min内迅速与Fas结合,2 h后慢慢脱离Fas。CaM与Fas的结合可能延缓Fas介导细胞凋亡的起始,当钙调蛋白拮抗剂TAM加入时,TAM可能与CaM结合而促进CaM离开Fas,从而促进Fas介导细胞凋亡。但具体的机制还有待于进一步研究。

4.3 TAM通过调节AKT/c-FLIP信号通路介导胆管癌细胞凋亡 最近研究发现TAM抗胆管癌机制还存在其他信号途径。Pawar等^[20]在研究胆管癌细胞系SK-ChA-1中发现,TAM可在细胞和动物模型中抑制丝/苏氨酸蛋白激酶AKT的磷酸化和下调细胞凋亡抑制蛋白(cellular FLICE like inhibitory protein, c-FLIP)的表达。AKT是一种调控细胞生长的蛋白激酶,在多种恶性肿瘤中高表达^[28]。AKT可直接与CaM结合促使自身磷酸化,活化的AKT胞膜易位磷酸化相关蛋白,进而调控细胞生长信号途径^[29]。TAM可能是通过抑制CaM与AKT的结合而抑制AKT的磷酸化,从而阻滞胆管癌细胞的生长。c-FLIP是一种抑制起始凋亡蛋白酶活化的凋亡抑制蛋白,在多种恶性肿瘤中高表达,并与肿瘤的耐药性相关,包括

胆管癌^[30-32]。最近发现c-FLIP也可与CaM结合^[32]。Pawar等报道^[20],诱导SK-ChA-1细胞高表达野生型c-FLIP可降低细胞对TAM的敏感性,而细胞转染c-FLIP显性突变体(敲除c-FLIP与CaM的结合位点)则可明显提高TAM的细胞毒性。但是,在没有表达c-FLIP的胆管癌细胞HuCCT-1,TAM不能发挥抑制肿瘤生长的作用。可见,c-FLIP的表达及其CaM结合位点是TAM发挥抗胆管癌活性的重要决定因子。当TAM与c-FLIP竞争结合CaM,c-FLIP无法活化而失去抗凋亡作用,而如果使c-FLIP高表达,TAM诱导细胞凋亡的作用将被减弱。由此可见,TAM发挥抗胆管癌作用不管是抑制AKT活化还是下调c-FLIP的表达都是通过CaM信号通路实现的。据文献^[33,34]报道,在多种恶性肿瘤中AKT活性抑制和c-FLIP表达下调常同时出现,但具体的机制并不清楚。在Pawar等报道的实验中^[20],TAM促使AKT活性抑制和c-FLIP表达下调是发生在转录水平还是在蛋白翻译后水平还不清楚,但至少可以说明一点,AKT和c-FLIP都可与CaM结合,作为钙调蛋白拮抗剂的TAM可能通过CaM信号通路诱导胆管癌细胞凋亡。

4.4 其他途径 Liu等^[9]报道在表达多药耐药蛋白P糖蛋白的胆管癌细胞系QBC939中,TAM可与阿霉素和顺铂竞争结合P糖蛋白结合位点,从而提高阿霉素和顺铂的胞内浓度,增加其细胞毒性。可见,TAM可以在一定程度上逆转胆管癌的耐药性,提高胆管癌对抗肿瘤药物的敏感性。另外,Han等^[21]报道TAM可能通过上调P53蛋白的表达量而实现诱导QBC939细胞周期阻滞和细胞凋亡,具体机制还有待深入研究。

5 结论

TAM对胆管癌细胞具有抑制增殖和诱导凋亡作用,在动物模型体内也可明显抑制肿瘤的生长。目前研究TAM抗胆管癌机制主要涉及到CaM、Fas、AKT、FLIP和P53,以及逆转胆管癌的耐药性,但这几种信号途径具体机制和彼此间的联系以及哪种信号途径起主要作用还有待于深入。TAM因其抗癌性强且广谱、不良反应小和价格便宜等优点已成为临床热衷的化疗药物。相信随着研究的深入,TAM抗胆管癌的机制将被逐步阐明,并借此认识理清胆管癌发病的分子机制,以期寻找抗胆管癌的主要基因靶点,制定胆管癌靶向分子基因治疗。

6 参考文献

- 1 Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliott P, Thomas HC. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol* 2002; 37: 806-813
- 2 Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 115-125
- 3 Sirica AE. Cholangiocarcinoma: molecular targeting strategies for chemoprevention and therapy. *Hepatology* 2005; 41: 5-15
- 4 Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Oncologist* 2004; 9: 43-57
- 5 Gelmann EP. Tamoxifen for the treatment of malignancies other than breast and endometrial carcinoma. *Semin Oncol* 1997; 24: S165-S170
- 6 Lu YS, Hsu C, Li CC, Kuo SH, Yeh KH, Yang CH, Hsu CH, Wu CY, Cheng AL. Phase II study of combination doxorubicin, interferon-alpha, and high-dose tamoxifen treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 815-819
- 7 Taylor OM, Benson EA, McMahon MJ. Clinical trial of tamoxifen in patients with irresectable pancreatic adenocarcinoma. The Yorkshire Gastrointestinal Tumour Group. *Br J Surg* 1993; 80: 384-386
- 8 Mandlekar S, Kong AN. Mechanisms of tamoxifen-induced apoptosis. *Apoptosis* 2001; 6: 469-477
- 9 王宝成, 李志, 毕经旺, 韩少荣, 狄剑时, 刘欣, 史杰. 大剂量他莫昔芬逆转晚期结肠癌多药耐药性的临床研究. *肿瘤防治杂志* 2005; 12: 1636-1638
- 10 Nakajima T, Takayama T, Miyanishi K, Nobuoka A, Hayashi T, Abe T, Kato J, Sakon K, Naniwa Y, Tanabe H, Niitsu Y. Reversal of multiple drug resistance in cholangiocarcinoma by the glutathione S-transferase-pi-specific inhibitor O1-hexadecyl-gamma-glutamyl-S-benzylcysteinyl-D-phenylglycine ethylester. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 861-869
- 11 Tepsiri N, Chaturat L, Sripa B, Namwat W, Wongkham S, Bhudhisawasdi V, Tassaneeyakul W. Drug sensitivity and drug resistance profiles of human intrahepatic cholangiocarcinoma cell lines. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2748-2753
- 12 Wongkham S, Junking M, Wongkham C, Sripa B, Chur-In S, Araki N. Suppression of galectin-3 expression enhances apoptosis and chemosensitivity in liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 2009; 100: 2077-2084
- 13 刘伟, 安杰, 崔忠, 焦喜林, 赵增顺. 胆管癌组织中MRP1/GST- π 的表达及临床意义. *中国现代普通外科进展* 2009; 12: 672-675
- 14 Habara K, Ajiki T, Kamigaki T, Nakamura T, Kuroda Y. High expression of thymidylate synthase leads to resistance to 5-fluorouracil in biliary tract carcinoma in vitro. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 1127-1132
- 15 Chen RF, Li ZH, Kong XH, Chen JS. Effect of mutated IkappaBalpha transfection on multidrug resistance in hilar cholangiocarcinoma cell lines. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 726-728
- 16 Sampson LK, Vickers SM, Ying W, Phillips JO. Tamoxifen-mediated growth inhibition of human cholangiocarcinoma. *Cancer Res* 1997; 57: 1743-1749
- 17 Pan G, Vickers SM, Pickens A, Phillips JO, Ying W, Thompson JA, Siegal GP, McDonald JM. Apoptosis and tumorigenesis in human cholangiocarcinoma cells. Involvement of Fas/APO-1 (CD95) and calmodulin. *Am J Pathol* 1999; 155: 193-203
- 18 Vickers SM, Jhala NC, Ahn EY, McDonald JM, Pan G, Bland KI. Tamoxifen (TMX)/Fas induced growth inhibition of human cholangiocarcinoma (HCC) by gamma interferon (IFN-gamma). *Ann Surg* 2002; 235: 872-878
- 19 Liu ZH, He YP, Qin H. The growth-inhibition effect of tamoxifen in the combination chemotherapeutics on the human cholangiocarcinoma cell line QBC939. *Mol Biol Rep* 2009 Sep 13. [Epub ahead of print]
- 20 Pawar P, Ma L, Byon CH, Liu H, Ahn EY, Jhala N, Arnoletti JP, McDonald JM, Chen Y. Molecular mechanisms of tamoxifen therapy for cholangiocarcinoma: role of calmodulin. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1288-1296
- 21 Han P, Kang JH, Li HL, Hu SX, Lian HH, Qiu PP, Zhang J, Li WG, Chen QX. Antiproliferation and apoptosis induced by tamoxifen in human bile duct carcinoma QBC939 cells via upregulated p53 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 385: 251-256
- 22 Alvaro D, Mancino MG, Onori P, Franchitto A, Alpini G, Francis H, Glaser S, Gaudio E. Estrogens and the pathophysiology of the biliary tree. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3537-3545
- 23 范正军, 吴阳, 王志军. 雌、孕激素受体在肝门部胆管癌中的表达及意义. *中华医学杂志* 2005; 85: 2651-2653
- 24 雷元卫, 陈廷喧. 胆管癌性激素受体的表达及其临床病理学意义. *湖北省卫生职工医学院学报* 2004; 17: 5-7
- 25 DeMorrow S. Cholangiocarcinoma: estrogen-induced autocrine effects of VEGF on cell proliferation. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 164-165
- 26 Mancino A, Mancino MG, Glaser SS, Alpini G, Bolognese A, Izzo L, Francis H, Onori P, Franchitto A, Ginanni-Corradini S, Gaudio E, Alvaro D. Estrogens stimulate the proliferation of human cholangiocarcinoma by inducing the expression and secretion of vascular endothelial growth factor. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 156-163
- 27 Ahn EY, Lim ST, Cook WJ, McDonald JM. Calmodulin binding to the Fas death domain. Regulation by Fas activation. *J Biol Chem* 2004; 279: 5661-5666
- 28 Schmitz KJ, Otterbach F, Callies R, Levkau B, Hölscher M, Hoffmann O, Grabellus F, Kimmig R, Schmid KW, Baba HA. Prognostic relevance of activated Akt kinase in node-negative breast cancer: a clinicopathological study of 99 cases. *Mod Pathol* 2004; 17: 15-21
- 29 Dong B, Valencia CA, Liu R. Ca(2+)/calmodulin directly interacts with the pleckstrin homology domain of AKT1. *J Biol Chem* 2007; 282: 25131-25140
- 30 Rogers KM, Thomas M, Galligan L, Wilson TR, Allen WL, Sakai H, Johnston PG, Longley DB. Cellular FLICE-inhibitory protein regulates chemotherapy-induced apoptosis in breast cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 1544-1551
- 31 Ullenhag GJ, Mukherjee A, Watson NF, Al-Attar AH, Scholefield JH, Durrant LG. Overexpression of FLIPL is an independent marker of poor prognosis in colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007;

■创新盘点

本文阐述的TAM抗胆管癌机制所涉及的信号通路与其他综述报道的TAM抗肿瘤机制有所不同,可为研究胆管癌药物作用靶点提供新的思路。

■同行评价

本文立意新颖独特,内容详实,文献充分,可读性较好.

- 13: 5070-5075
- 32 Pawar PS, Micoli KJ, Ding H, Cook WJ, Kappes JC, Chen Y, McDonald JM. Calmodulin binding to cellular FLICE-like inhibitory protein modulates Fas-induced signalling. *Biochem J* 2008; 412: 459-468
- 33 Chen Y, Xu J, Jhala N, Pawar P, Zhu ZB, Ma L, Byon CH, McDonald JM. Fas-mediated apoptosis in cholangiocarcinoma cells is enhanced by 3,3'-diindolylmethane through inhibition of AKT signaling and FLICE-like inhibitory protein. *Am J Pathol* 2006; 169: 1833-1842
- 34 Panka DJ, Mano T, Suhara T, Walsh K, Mier JW. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt activity regulates c-FLIP expression in tumor cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 6893-6896

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》计量单位标准

本刊讯 本刊计量单位采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M 大写斜体, r 小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A 大写斜体, r 小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是 u (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如 $37.6^{\circ}\text{C} \pm 1.2^{\circ}\text{C}$, $45.6\text{岁} \pm 24\text{岁}$, $56.4\text{ d} \pm 0.5\text{ d}$. $3.56 \pm 0.27\text{ pg/ml}$ 应为 $3.56\text{ ng/L} \pm 0.27\text{ ng/L}$. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $\times 10^{12}/\text{L}$, WBC数用 $\times 10^9/\text{L}$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以mmol/L, nmol/L或 $\mu\text{mol/L}$ 表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成 $10\text{ cm} \times 6\text{ cm} \times 4\text{ cm}$. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、 CO_2 结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B₁、维生素B₂、维生素B₆、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B₁₂用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}\text{ g}$ 与 $5 \times 10^{-7}\text{ g}$ 之类改成1 mg与0.5 μg , hr改成h, 重量 γ 改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L酒精; 5% CO_2 , 50 mL/L CO_2 ; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.