DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.09.012

论著

文章编号:1000-5404(2003)09-0770-04

卡维地洛干预心衰对大鼠心肌细胞凋亡和肌浆网钙泵活性的影响

耿召华,李隆贵,吴 强 (第三军医大学附属新桥医院全军心血管内科中心,重庆 400037)

提 要:目的 从细胞内钙调节和细胞凋亡角度探讨卡维地洛治疗心力衰竭的机制。方法 采用结扎冠状动脉复制心力衰竭大鼠模型,对照观察非选择性β-受体阻滞剂卡维地洛和α_1-受体阻滞剂特拉唑嗪干预心衰对左室心肌细胞凋亡率和肌浆网钙泵($SERCA_{2a}$)活性的影响。结果 与对照组(C组)相比,心衰组(F组)$SERCA_{2a}$活性显著降低($P<0.01$),心肌细胞凋亡率显著升高($P<0.01$);特拉唑嗪组(T组)心肌细胞凋亡率、$SERCA_{2a}$活性与F组无显著差异($P>0.05$);卡维地洛剂量依赖地降低心肌细胞凋亡率,增高$SERCA_{2a}$活性。$SERCA_{2a}$活性与心肌细胞凋亡率显著负相关($r=-0.814$, $P<0.001$),与$+dp/dt_{max}$、$-dp/dt_{max}$显著正相关($r=0.691$、0.645, $P<0.001$)。结论 $SERCA_{2a}$活性异常,可能参与心力衰竭心肌细胞凋亡的调节。增加$SERCA_{2a}$活性,抑制心肌细胞凋亡,可能是卡维地洛治疗心力衰竭的重要机制。卡维地洛的上述效应与α_1-受体阻滞作用无关。

关键词:心力衰竭;肌浆网钙泵;凋亡;β-受体阻滞剂
中图法分类号:R322.11;R541.6;R971.94 文献标识码:A

Effects of carvedilol on cardiomyocyte apoptosis and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase activity in rats with congestive heart failure

GENG Zhao-hua, LI Long-gui, WU Qiang (Department of Cardiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To study the mechanism of carvedilol therapy of congestive heart failure. Methods After chronic heart failure model was established by ligation of the left coronary artery in rats, rats were treated with carvedilol and terazosin. Then hemodynamic parameters, activity of sarcoplasmic reticulum (SR) Ca^{2+} pump ($SERCA_{2a}$) and the rate of cardiomyocyte apoptosis were determined. Results Compared with those of the control group (group C), the activity of SR Ca^{2+} pump in the heart failure group (group F) decreased ($P<0.01$) but the rate of cardiomyocyte apoptosis increased significantly ($P<0.01$). There was no significant difference between terazosin-treated group (group T) and group F ($P>0.05$). Carvedilol intervention reduced the rate of cardiomyocyte apoptosis, but enhanced the activity of SR Ca^{2+} pump significantly in dose-dependent manner. The activity of SR Ca^{2+} pump was negatively correlated with the rate of cardiomyocyte apoptosis ($r=-0.814$, $P<0.001$) but positively with $+dp/dt_{max}$ and $-dp/dt_{max}$ ($r=0.691$, 0.645, respectively, $P<0.01$). Conclusion Abnormality of $SERCA_{2a}$ activity may contribute to the regulation of cardiomyocyte apoptosis in the progress of heart failure. The inhibition of myocyte apoptosis and enhanced activity of $SERCA_{2a}$ may be effective mechanisms of carvedilol in the treatment of congestive heart failure. The beneficial effects of carvedilol on $SERCA_{2a}$ activity and cardiomyocyte apoptosis are not related to the blocking effect of α_1-adrenergic receptor.

Key words: congestive heart failure; sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} pump; apoptosis; β-blocker

近期大型临床对照试验表明,β-受体阻滞剂长期治疗心力衰竭可以改善心功能,显著降低总病死率和心血管原因住院危险性;第三代的非选择性β-受体阻滞剂卡维地洛,对心衰患者预后的改善可能优于选择性β_1-受体阻滞剂[1,2],但β-受体阻滞剂治疗心力衰竭的机制尚未完全阐明。研究表明,心肌肌浆网(Sarcoplasmic reticulum, SR)钙泵(Type 2a SR Ca^{2+} ATPase, $SERCA_{2a}$)活性与心功能密切相关[3,4]。细胞凋亡导致心肌细胞数量减少可能在心力衰竭的病理机制中发挥重要作用[5,6]。卡维地洛长期治疗心力衰竭是否影响$SERCA_{2a}$活性及心肌细胞凋亡,其心衰治疗作用是否依赖于α_1受体阻滞,尚不清楚。本研究通过对比观察非选择性β-受体阻滞剂卡维地洛和α_1受体阻滞剂特拉唑嗪干预心肌梗死后心力衰竭对大鼠心肌细胞凋亡、

作者简介:耿召华(1968-),男,云南省玉溪市人,博士,主治医师,讲师,主要从事心力衰竭病理生理方面的研究,发表论文6篇。电话:(023)68755539

收稿日期:2002-07-19;修回日期:2003-02-10

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

$SERCA_{2a}$活性的影响, 从细胞内钙调节和细胞凋亡等角度探讨非选择性β-受体阻滞剂卡维地洛治疗心力衰竭的机制。

1　材料和方法

1.1　材料

1.1.1　实验动物　　雄性 Wistar 大鼠, 体质量 150～250 g(由第三军医大学实验动物中心提供)。

1.1.2　主要试剂　　ATP-2Na(美国 Sigma 公司)、EGTA(美国 Sigma 公司)、TUNEL 凋亡检测试剂盒(德国宝灵曼公司)等。

1.2　方法

1.2.1　动物分组及模型复制　　雄性 Wistar 大鼠 140 只, 用随机数字表方法随机分为 5 组: ①心功能不全组(F 组, 30 只), 参照文献[7]方法开胸结扎左冠脉前降支。②小剂量卡维地洛组(LC, 30 只), 冠脉结扎术后 2 周管饲法给药(卡维地洛, 10 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$)。③大剂量卡维地洛组(HC 组, 30 只), 冠脉结扎术后 2 周管饲法给药(卡维地洛, 60 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$)。④特拉唑嗪组(T 组, 30 只), 冠脉结扎术后 2 周管饲法给药(特拉唑嗪, 2 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$)。⑤假手术对照组(C 组, 20 只), 行假手术, 不结扎冠脉。各组大鼠于术后 10 周进行指标检测。

1.2.2　检测指标及方法　　①血流动力学指标: 经颈动脉插管, 用八导生理记录仪(RM-600 型)记录左室收缩压(LVSP)、左室舒张末压(LVEDP)、左室压力上升和下降最大速度(+dp/dt_{max}、−dp/dt_{max})、主动脉收缩压及舒张压(SAP、SDP)、心率(HR)。②左、右心室质量指数(LVMI、RVM/BW)测定: 取出心脏, 分离出左右心室并称重, LVMI= 左室质量(mg)/体质量(g), RVM/BW= 右室质量(mg)/体质量(g)。③肌浆网 Ca^{2+} 泵活性检测: 参照 Afzal 等[8]方法提取左室心肌 SR, Lowry 法蛋白定量。定磷法检测 $SERCA_{2a}$活性。加入哇巴因和 Na_2N_3 分别抑制 Na^+-K^+ ATP 酶和线粒体 Ca^{2+}, Mg^{2+}-ATP 酶活性。④心肌细胞凋亡原位检测: 采用 TUNEL 法检测。在×200 倍光镜下随机选择 10 个视野, 计数凋亡和正常细胞核数, 计算心肌细胞凋亡率。

1.3　统计学处理

实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 Excel 统计软件进行 t 检验, 部分资料进行相关分析。

2　结果

2.1　实验大鼠一般情况

术中及术后 24 h, C 组大鼠死亡 2 只, F 组死亡 9 只, T 组死亡 7 只, LC 组死亡 9 只, HC 组死亡 8 只, 主要死于术中及术后并发气胸和出血等。术后 24 h 至 10 周内, F 组死亡 4 只, T 组死亡 4 只, LC 组死亡 3 只, HC 组死亡 3 只, 主要死于术后 1 周内 AMI 并发急性左心衰等。术前、术后 10 周各组平均体质量分别无显著差异($P>0.05$), 术后 10 周各组左室质量指数(LVMI)无显著差异($P>0.05$), F 组和 T 组右室质量与体质量的比值(RV/BW)显著增加($P<0.01$), LC 组和 HC 组分别与 F 组和 T 组差异显著($P<0.01$), 而与对照组无显著差异($P>0.05$), 见表 1。

表 1　实验大鼠一般情况($\bar{x}\pm s$)

Tab 1　General condition of rats($\bar{x}\pm s$)

Group	Body weight		LVMI(mg/g)	RVM/BW(mg/g)
	Before operation	10 weeks after operation		
C	196.1±37.3(n=20)	351.3±34.6(n=18)	2.16±0.27(n=18)	0.63±0.05(n=18)
F	211.3±39.5(n=30)	334.0±37.6(n=17)	2.29±0.23(n=17)	1.04±0.08(n=17) ##
T	189.4±43.7(n=30)	358.3±28.1(n=19)	2.21±0.29(n=19)	0.98±0.07(n=19) ##
LC	205.6±37.9(n=30)	362.2±33.9(n=18)	2.18±0.28(n=18)	0.67±0.06(n=18) **△△
HC	198.6±38.6(n=30)	355.0±35.2(n=19)	2.24±0.25(n=19)	0.69±0.07(n=19) **△△

C: Control; F: Heart failure; T: Treated with terazosin; LC: Treated with low-dose carvedilol; HC: Treated with high-dose carvedilol; LVMI: Left ventricular mass index (left ventricular mass/body weight); RVM/BW: Right ventricular mass/body weight; BW: Body weight; ##: $P<0.01$ *vs* C; **: $P<0.01$ *vs* F; △△: $P<0.01$ *vs* T

表 2　血流动力学指标的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Changes of hemodynamic parameters($\bar{x}\pm s$)

Group	n	SAP(P/kPa)	DAP(P/kPa)	LVSP(P/kPa)	LVEDP(P/kPa)	+dp/dt_{max}(kPa/s)	−dp/dt_{max}(kPa/s)	HR(min^{-1})
C	18	18.91±2.11	13.96±1.56	19.52±1.98	0.91±0.17	796.36±56.46	618.04±51.72	418.19±36.14
F	17	16.46±1.99 ##	12.51±1.62 #	16.76±1.79 ##	2.86±0.50 ##	557.78±55.45 ##	439.83±45.69 ##	423.36±31.70
T	19	13.66±1.79 ##**	12.05±1.80 #	14.17±1.64 ##**	2.65±0.61 ##	575.73±51.86 ##	445.36±41.14 ##	428.60±38.41
LC	18	16.18±2.30 ##$$	12.61±1.58 #	16.12±1.56 ##$	2.02±0.51 ##**$	650.62±57.77 ##** $$	500.62±45.40 ##** $$	383.52±29.36 ##** $$
HC	19	13.79±2.08 ##**△△	12.19±1.70 #	14.08±1.72 ##**△	1.30±0.31 ##**$$△△	727.66±55.94 ##** $$△△	565.33±49.74 ##** $$△△	348.65±28.47 ##** $$△△

SAP: Systolic arterial pressure; DAP: Diastolic arterial pressure; LVSP: Left ventricular systolic pressure; LVEDP: Left ventricular end-diastolic pressure; dp/dt: The first derivative of ventricular pressure; HR: Heart rate; #: $P<0.05$, ##: $P<0.01$ *vs* C; *: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* F; $: $P<0.05$, $$: $P<0.01$ *vs* T; △: $P<0.05$, △△: $P<0.01$ *vs* LC

2.2　血流动力学指标的变化

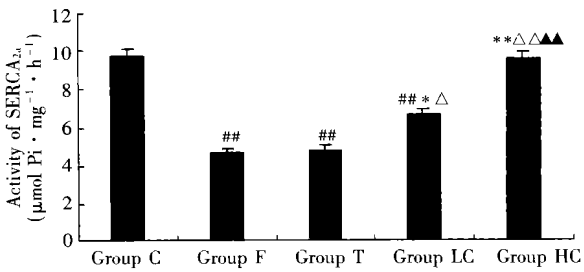
与 C 组比较, F 组 LVEDP 显著升高($P<0.01$), SAP、DAP、LVSP、+dp/dt_{max}、−dp/dt_{max} 显著降低($P<0.01$, 0.05); T 组 SAP、LVSP 显著低于 C 组和 F 组($P<0.01$), +dp/dt_{max}、

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

$-dp/dt_{max}$与 F 组无显著差异($P>0.05$)；F 组、T 组和 C 组 HR 无显著差异($P>0.05$)；LC 组 SAP、DAP、LVSP 与 F 组无显著差异($P>0.05$)，LVEDP、HR 显著低于 F 组和 T 组($P<0.01$，0.05)，$+dp/dt_{max}$、$-dp/dt_{max}$显著高于 F 组和 T 组($P<0.01$)；HC 组 LVEDP、HR 显著低于 F 组、T 组和 LC 组($P<0.01$)，$+dp/dt_{max}$、$-dp/dt_{max}$显著高于 F 组、T 组和 LC 组($P<0.01$)，与 C 组差异显著($P<0.01$)，SAP、LVSP 显著低于 C 组、F 组和 LC 组($P<0.01$，0.01，0.05)，与 T 组无显著差异($P>0.05$)，见表 2。

2.3 左室心肌 $SERCA_{2a}$活性的变化

C 组、F 组、T 组、LC 组和 HC 组左室心肌 $SERCA_{2a}$ 活性($\mu mol\ Pi \cdot mg^{-1} \cdot h^{-1}$)分别为：9.73±0.36、4.64±0.21、4.73±0.27、6.58±0.31、9.56±0.33。F 组显著低于 C 组($P<0.01$)，T 组和 F 组无显著差异($P>0.05$)，LC 组显著高于 F 组和 T 组($P<0.05$)，HC 组显著高于 F 组、T 组和 LC 组($P<0.01$)，与 C 组无显著差异($P>0.05$)，见图 1。



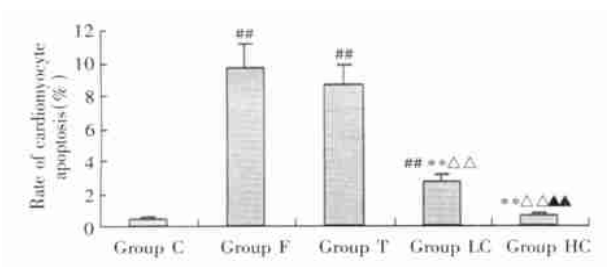
##: $P<0.01$ *vs* group C; *: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* group F; △: $P<0.05$, △△: $P<0.01$ *vs* group T; ▲▲: $P<0.01$ *vs* group LC

图 1 心肌 SR 钙泵活性比较

Fig 1 Comparison of activity of $SERCA_{2a}$

2.4 心肌细胞凋亡情况

C 组、F 组、T 组、LC 组、HC 组远离梗死区心肌细胞核 TUNEL 阳性率分别为：0.004 5±0.000 8、0.097 0±0.013 4、0.086 3±0.012 1、0.027 0±0.004 5、0.005 3±0.001 9。F 组显著高于 C 组($P<0.01$)，T 组与 F 组无显著差异($P>0.05$)，LC 组显著低于 F 组和 T 组($P<0.01$)，HC 组显著低于 F 组、T 组和 LC 组($P<0.01$)，与 C 组无显著差异($P>0.05$)，见图 2。



##: $P<0.01$ *vs* group C; **: $P<0.01$ *vs* group F; △△: $P<0.01$ *vs* group T; ▲▲: $P<0.01$ *vs* group LC

图 2 心肌细胞凋亡率比较

Fig 2 Comparison of cardiomyocyte apoptosis rate

左室心肌 $SERCA_{2a}$ 活性与 $+dp/dt_{max}$、$-dp/dt_{max}$ 相关显著($y=0.002\ 213x-4.408$，$r=0.691$，$P<0.001$；$y=0.001\ 763x+0.18$，$r=0.645$，$P<0.001$)，左室心肌 $SERCA_{2a}$ 活性与心肌细胞凋亡率相关显著($y=0.172-0.018\ 3x$，$r=-0.814$，$P<0.001$)。

3 讨论

临床实验表明，β-受体阻滞剂长期治疗心力衰竭可以改善心功能，显著降低总病死率和心血管原因住院危险性，但β-受体阻滞剂治疗心力衰竭的机制尚未完全阐明。第三代的β-受体阻滞剂不同于第二代选择性β_1-受体阻滞剂，同时对β_1、β_2和α_1受体具有阻滞作用，患者的耐受性较好，对心衰患者预后的改善可能优于选择性β_1-受体阻滞剂[1,2]。研究表明，心肌肌浆网通过摄取和释放 Ca^{2+} 在介导心肌收缩和舒张过程中发挥关键作用，肌浆网钙泵活性与心功能密切相关[3,4]。细胞凋亡导致心肌细胞数量减少在心力衰竭的病理机制中发挥重要作用[5,6]。卡维地洛长期治疗心力衰竭是否影响 $SERCA_{2a}$活性及心肌细胞凋亡，其心衰治疗作用是否依赖于α_1受体阻滞，尚不清楚。本研究对比观察非选择性β-受体阻滞剂卡维地洛和α_1受体阻滞剂特拉唑嗪干预心肌梗死后心力衰竭对大鼠心肌细胞凋亡、$SERCA_{2a}$活性的影响。

本实验结果显示，冠状动脉前降支结扎术后 10 周，大鼠出现心功能不全的血流动力学变化，LVEDP 显著升高，反映左室收缩和舒张功能的$+dp/dt_{max}$、$-dp/dt_{max}$显著降低。α_1受体阻滞剂特拉唑嗪可以降低心脏后负荷，但对左室收缩和舒张功能无影响；卡维地洛剂量依赖地降低心脏负荷，降低心率，并改善左室收缩和舒张功能。小剂量卡维地洛使心率降低，但对血压无明显影响。

左室质量指数和右室质量与体质量的比值可分别反映左、右心室的肥厚程度。心肌梗死后的心肌重塑包括非梗死区的心肌肥厚及梗死区坏死心肌替代性纤维化，由于梗死区替代性纤维化，致室壁变薄，非梗死区心肌肥厚与梗死区心肌质量的丢失可能相互抵消，因此左室质量指数与非梗死区心肌肥厚程度并非完全平行，而右室质量与体质量的比值却可反映左室心肌梗死后右心室的肥厚程度[7]。本实验结果显示，左室质量指数在各组无差异，心功能不全组和特拉唑嗪组右室质量与体质量的比值较对照组显著增高，大剂量和小剂量卡维地洛治疗均使右室质量与体质量的比值降低至对照水平，表明第三代β-受体阻滞剂卡维地洛可以抑制心肌梗死后右心室心肌重塑，而α_1受体阻滞剂特拉唑嗪对右室心肌重塑无明显影响，提示卡维地洛对心肌重塑的抑制作用与α_1受体阻滞作用无关。

本实验结果显示，慢性心功能不全大鼠左室心肌细胞凋亡率显著高于对照组，$SERCA_{2a}$活性明显降低。α_1受体阻滞剂特拉唑嗪长期干预心功能不全对心肌细

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

胞凋亡率、$SERCA_{2a}$活性无明显影响, 卡维地洛可以剂量依赖地降低心肌细胞凋亡率, 使 $SERCA_{2a}$活性增加。相关分析结果显示 $SERCA_{2a}$ 活性与 $+dp/dt_{max}$、$-dp/dt_{max}$ 显著正相关; $SERCA_{2a}$活性与心肌细胞凋亡率显著负相关。表明 $SERCA_{2a}$活性降低可能是心功能不全心肌收缩和舒张功能障碍的重要原因。$SERCA_{2a}$ 活性降低, 一方面引起肌浆网 Ca^{2+} 摄取速度减慢和摄取量减少, 导致心肌舒张缓慢和舒张不完全; 另一方面导致肌浆网囊内贮存 Ca^{2+} 水平下降, 影响肌浆网钙释放通道的活性, 导致心肌兴奋-收缩偶联障碍, 心肌收缩功能降低[9,10]。细胞凋亡引起心肌细胞数量减少是心力衰竭的重要病理机制之一。压力和容量负荷过重、缺血缺氧、神经内分泌过度激活使儿茶酚胺和血管紧张素-Ⅱ 等增高、某些细胞因子如 TNF-α 产生增多、氧化损伤、线粒体损伤等心力衰竭的病理因素均参与心肌细胞凋亡机制[5,6]。本实验结果表明 $SERCA_{2a}$活性降低可能参与慢性心功能不全心肌细胞凋亡调节机制。舒张期 Ca^{2+} 浓度长期维持较高水平, 导致心肌细胞内钙稳态失衡, 线粒体和细胞核摄取胞浆内 Ca^{2+} 代偿性增加, 一方面可能直接激活内源性核酸酶, 降解 DNA; 另一方面可能导致线粒体呼吸链功能下降, 影响心肌能量代谢[5,6]; 肌浆网钙摄取功能障碍导致细胞内钙稳态失衡还可能通过影响凋亡调控基因表达等机制诱导心肌细胞凋亡[7-11]。本实验结果表明, 增加 $SERCA_{2a}$活性, 可能是卡维地洛改善心肌舒缩功能的重要机制; $SERCA_{2a}$活性异常, 参与心功能不全心肌细胞凋亡的调节; 增加 $SERCA_{2a}$活性, 从而抑制心肌细胞凋亡, 可能是卡维地洛治疗心力衰竭的重要机制之一。卡维地洛增加 $SERCA_{2a}$活性和抑制心肌细胞凋亡的效应与 α_1-受体阻滞作用无关, 可能与其有效抑制神经内分泌激活及强力抗氧化等作用有关。

参考文献:

[1] Packer M, Bristow M R, Cohn J N, *et al*. For the US carvedilol heart failure study group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure[J]. N Engl J Med, 1996, 334(21): 1349-1355.

[2] MERIT-HF study group. Effect of metroprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF)[J]. Lancet, 1999, 353(9196): 2001-2007.

[3] Kim Y K, Kim S J, Kramer C M, *et al*. Altered excitation-contraction coupling in myocytes from remodeled myocardium after chronic myocardial infarction[J]. J Mol Cell Cardial, 2002, 34(1): 63-73.

[4] 耿召华, 李隆贵, 黄　坚, 等. 培哚普利对慢性心功能不全大鼠心肌肌心网 Ca^{2+}泵功能的影响[J]. 第三军医大学学报, 2000, 22(9): 875-878.

[5] Hasegawa K, Iwai-Kanai E, Sasayama S. Neurohormonal regulation of myocardial cell apoptosis during the development of heart failure[J]. J Cell Physiol, 2001, 186(1): 11-18.

[6] Singh K, Communal C, Sawyer D B, *et al*. Adrenergic regulation of myocardial apoptosis[J]. Cardiovasc Res, 2000, 45(3): 713-719.

[7] Drexler H, Depenbusch J W, Truog A G, *et al*. Effects of diltiazem on cardiac function and regional blood at rest and during exercise in a conscious rat preparation of chronic heart failure (myocardial infarction)[J]. Circulation, 1985, 71(6): 1260-1270.

[8] Afzal N, Dhalla N S. Different changes in left and right ventricular SR calcium transport in congestive heart failure[J]. Am J Physiol, 1992, 262(4): H868-H874.

[9] Houser S R, Piacentino V, Weisser J. Abnormalities of calcium cycling in the hypertrophied and failing heart[J]. J Mol Cell Cardiol, 2000, 32(9): 1595-1607.

[10] 耿召华, 李隆贵, 黄　坚, 等. 培哚普利对心衰大鼠心肌肌浆网 Ca^{2+}泵活性和 Ca^{2+}释放通道密度的影响[J]. 第三军医大学学报, 2000, 22(12): 1145-1147.

[11] De Windt L J, Lim H W, Taigen T, *et al*. Calcineurin-mediated hypertrophy protects cardiomyocytes from apoptosis *in vitro* and *vivo*: an apoptosis-independent model of dilated heart failure[J]. Circ Res, 2000, 86(3): 255-263.

(编辑　刘洪娥)

(上接 769 页)

3　讨论

有报道显示, 外周血 HBsAg 阳性的检出率同 PCR 检测肝组织中 HBV DNA 的阳性率相一致, 能够作为判断肝硬化病人肝细胞感染 HBV 的指标。本研究结果显示, 血清 HBsAg 阳性、合并肝硬化病人肝癌组织中 c-myc 蛋白阳性表达增加($P<0.05$)支持这种论断[3]。同文献[3]报道的多数研究结果一致, 在肿瘤无纤维包膜、肝癌细胞分化低及临床 TNM 分期高的 HCC 中 c-myc 蛋白表达增加。有作者研究证实 *c-myc* 癌基因被激活, c-myc 蛋白增加, 对抗 Mad 蛋白的细胞周期正调控作用而引起细胞周期改变[4]; 与 Max 蛋白结合, 激活相应靶基因的转录, 细胞向非功能, 原始方向发展, 细胞分化异常, 分化低, 恶性程度高, 肿瘤生长发展快, 多数肿瘤无纤维包膜或纤维包膜不完整。同时也说明, HCC 中 c-myc 蛋白的高表达, 预示着肿瘤恶性程度高。本组实验结果显示 bcl-2 蛋白的表达均发生在高病理分级的癌组织中, 与 c-myc 蛋白的高表达同步, 提示二者可能具有一定的协同致癌性, 导致肝细胞向永生化方向发展, 细胞分化更低, 肿瘤恶性程度更高。

关键词: 肝细胞癌; 原癌基因; 免疫组织化学
中图法分类号: R730.23; R735.7　文献标识码: B

参考文献:

[1] Kawate S, Fukusato T, Ohwada S, *et al*. Amplification of c-myc in hepatocellular carcinoma: correlation with clinicopathologic features, proliferative activity and p53 overexpression[J]. Oncology, 1999, 57(2): 157-163.

[2] Zhao M, Zhang N X, Economou M, *et al*. Immunohistochemical detection of bcl-2 protein in liver lesions: bcl-2 protein is expressed in hepatocellular carcinomas but not in liver cell dysplasia[J]. Histopathology, 1994, 25(3): 237-245.

[3] 蔡德巍, 高长泽, 王能进, 等. *c-myc* 基因和 P53 蛋白在肝细胞癌中的表达[J]. 中华病理学杂志, 1994, 23(2): 100-103.

[4] Zhao H, Xu Y H. Mad-overexpression down regulates the malignant growth and p53 mediated apoptosis in human hepatocellular carcinoma BEL-7404 cells[J]. Cell Res, 1999, 9(1): 51-59.

(编辑　陈聪连)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net