抗凋亡能力增强,可能是细胞适应化疗药物作用环境的一种获得性结果。

关于β-1整合素与ECM的相互作用究竟如何影响细胞凋亡,现在还不清楚,可能的机制是通过调节凋亡基因蛋白如Bcl-2、Bax等的表达来获得耐药表型。最近核转录因子(NF-κB)在耐药中扮演的角色逐渐受到重视。NF-κB是一类具有和某些基因启动子区的固定核甘酸序列结合而启动基因转录的功能。作为可诱发的转录调节因子,NF-κB结合位点可接受多种刺激(包括细胞粘附)。NF-κB的激活可上调某些抗凋亡基因如Bcl-2等的表达而抑制细胞凋亡[13]。因此推测NF-κB可能在肿瘤细胞因与ECM作用而获得的耐药表型与靶基因之间起到桥梁的作用,介导耐药信号传导。

参考文献:

[1] Teicher B A, Herman T S, Holden S A, *et al*. Tumor resistance to alkylating agents conferred by mechanisms operative only *in vivo*[J]. Science, 1990, 247(4 949 Pt1): 1 457—1 461.
[2] Kammerer R, van-Kleist S. The influences of the local enviroment on tissue architecture of colorectal carcinoma(CRC) cell aggregates and its consequence for tumor attack by lymphocytes *in vitro* and *in vivo*[J]. Eur J Cancer, 1995, 31A(13-14): 2 324—2 329.
[3] Glinsky G V. Anti-adhesion cancer therapy[J]. Cancer Mestatasis Rev, 1998, 17(2): 177—185.
[4] Meyer N, Duensing S, Anastassiou G. Altered expression of beta 1 integrins in renal carcinoma cell lines exposed to vinblastine[J]. Anticancer Res, 1999, 19(2c): 1 509—1 512.
[5] Duensing S. Loss of VLA-3 (CD49c/CD29)(belong to integrin family) expression in two multidrug resistant Burkitt's lymphoma cell lines[J]. Germany. Cancer Biother Radiopharm, 1998, 13(14): 369—375.
[6] Narita T, Kimura N, Sato M, *et al*. Altered expression of integrins in adriamycin-resistant human breast cancer cells[J]. Anticancer Res, 1998, 18(1A): 257—262.
[7] Meredeth JE, Fazeli B, Schwartz M A. The extracellular matrix as a cell survival factor[J]. Mol Biol Cell, 1993, 4(9): 953—961.
[8] Bates R C, Buret A, van-Heldon D F, *et al*. Apoptosis induced by inhibition of intercellular contact[J]. J Cell Biol, 1994, 125(2): 403—415.
[9] Frisch S M, Hunter F. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis[J]. J Cell Biol, 1994, 124(4): 619—626.
[10] Smida R S, Honore S, Rognoni J B, *et al*. Up-regulation of alpha 2 beta 1 integrin cell-surface expression protects A431 cells from epidermal growth factor-induced apoptosis[J]. Int J Cancer, 2000, 87(3): 360—367.
[11] Oltavai Z N, Milliman C L, Korsmeyer S J. Bcl-2 heterodimerizes *in vivo* with conserved holomog Bax, that accelerates programmed cell death[J]. Cell, 1993, 74(4): 609—619.
[12] Whitacie C M, Berger N A. Factors affecting topotecan-induced programmed cell death: adhesion protects cells from apoptosis and impairs cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase[J]. Cancer Res, 1997, 57(11): 2 157—2 163.
[13] Ramp U. Deficient activation of CD_{95}(APO-1/Fas)-mediated apoptosis: a potential factor of multidrug resistance in human renal cell carcinoma[J]. Br J Cancer, 2000, 82(11): 1 851—1 859.

(编辑 薛国文)

文章编号:1000-5404(2002)11-1261-01

个案与短篇

右锁骨下动脉变异1例

A case report of anomaly of right subclavian artery

刘 锋[1],易 良[1],李晓伟[1],杨俊杰[1],陈卫军[2],朱楚洪[2],孙建森[2] (第三军医大学:[1]学员旅一队;[2]基础医学部解剖学教研室,重庆 400038)

右锁骨下动脉是头臂干的重要分支,我们在解剖一正常中年男尸时,发现其起点位于左锁骨下动脉后方,绕食管后方斜向上行。上述变异报道较少[1],现报告如下。

该变异右锁骨下动脉起于主动脉弓后壁,位于左锁骨下动脉起点左后方1.5 cm处,平对第三胸椎,经食管与椎前筋膜间斜向右上穿行,斜跨食管后方长达3.3 cm。穿出点平对第二胸椎,位于右胸锁关节下,后方毗邻胸膜顶及肺尖。动脉穿出后,走行于右锁骨内端后方,紧贴臂丛上方横穿右斜角肌间隙后续为腋动脉。其主要分支走行均正常。纵观该变异动脉,管径呈现由粗到细的变化趋势:起点处管径为1.06 cm,穿出点管径为0.81 cm,锁骨中点处管径为0.51 cm。行于食管后部的血管管壁较薄(未见瘤状扩张),且异常动脉起点部分沿顺时针方向扭曲约15°,与其他血管之间有淋巴和结缔组织填充。此外,右侧无喉返神经钩绕锁骨下动脉,仅见位置较高的喉下神经。

原头臂干被右颈总动脉所取代。该动脉起于主动脉弓上壁,起点处管径为0.94 cm,行程及分支均正常。左颈总动脉及锁骨下动脉起点、行程未见异常。

讨论

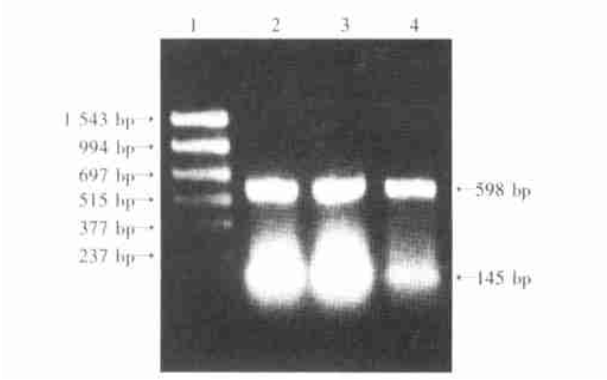
右锁骨下动脉变异与胚胎发生密切相关。正常情况下,右侧第六节间动脉和左右背主动脉联合囊之间的一段右侧背主动脉应该退化消失,右侧第四弓动脉及第六节间动脉和与其相连的背主动脉远端形成右锁骨下动脉。如果应该退化的一端背主动脉被保留,不该退化的右侧背主动脉远端退化消失,则右锁骨下动脉即由第六节间动脉和右背主动脉靠近联合点的

(下转1266页)

作者简介:刘 锋(1982—),男,湖南省湘西自治州人,学员。电话:(023)68752406

收稿日期:2001-10-12;修回日期:2002-05-20

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



1: PCR Marker; 2: 7721; 3: 7721-S; 4: 7721-AS

图 4 pCI-AS 对内源性 DNA MTase 基因 mRNA 表达量的影响

Fig 4 Effect of pCI-AS on the expression of endogenous DNA MTase gene mRNA

3 讨论

研究证实 DNA 甲基化异常与癌形成和发展有关，其中一个重要方面是肿瘤抑制基因启动子区域因高甲基化而失活。大量的研究报道显示在多种癌组织和细胞系中 E-Cadherin 等抑癌基因因启动子区域高甲基化而表达减低或不表达[5~8]。所以如何阻抑肿瘤细胞中 DNA MTase 高表达成为人们研究的热点。

本研究采用反义技术[9,10]，将构建的 DNA MTase 正、反义基因片段真核表达载体用脂质体法转染肝癌细胞系 SMMC-7721，以正义表达载体作为阴性对照，观察内源性 DNA MTase 基因 mRNA 表达的变化。在 G418 的筛选下，7721-S、7721-AS 均形成细胞集落，表明转染成功。7721-AS 形成的细胞集落数量较 7721-S 少，提示 DNA MTase 反义基因可抑制转染克隆形成率。采用 RT-PCR 法检测内源性 DNA MTase 基因 mRNA，7721-AS 扩增条带亮度减低，说明表达减低。结果提示 DNA MTase 反义基因可抑制内源性 DNA MTase 基因 mRNA 表达。DNA MTase 基因 mRNA 表达减低可使 DNA MTase 表达下调，细胞甲基化能力减低，从而使肿瘤细胞中抑癌基因启动子区域去甲基化，抑癌基因的功能活性得到恢复，以此可达到抑制或逆转肝癌细胞恶性表的目的。目前国内外应用较多的 DNA MTase 抑制剂是 5-脱氧杂氮胞苷。它是一种核苷类似物，通过非竞争机制结合到 DNA MTase 与细胞 DNA 的结合位点上，使细胞在进一步复制时免受高甲基化的修饰，从而恢复多种基因的表达和活性。但 5-脱氧杂氮胞苷被认为是一种分化诱导剂，用来治疗白血病、镰刀型贫血病等，所以，其药理作用是多种的、复杂的，用它来研究 DNA 甲基化不严谨。反义技术是根据碱基互补原则，互补 DNA 或 RNA 可与基因组相应单链 mRNA 或双链 DNA 结合，形成部分双链分子或三链核酸，从而定向封闭靶基因，阻断相应基因的表达。本研究选择构建反义表达载体有能大量制备、表达时间长、特异性高的优点。研究结果对进一步认识 DNA MTase 在肝癌发生、发展中的作用和肝癌治疗提供了实验前提和依据。

参考文献：

[1] Simpson DJ, Hibberts NA, McNicol AM, *et al*. Loss of pRb expression in pituitary adenomas is associated with methylation of the RB1 CpG island [J]. Cancer Res, 2000, 60(5): 1 211—1 216.

[2] Fujimoto J, Yasui W, Tahara H, *et al*. DNA hypermethylation at the pS2 promoter region is associated with early stage of stomach carcinogenesis[J]. Cancer Lett, 2000, 149(1): 125—134.

[3] Lubomierski N, Kersting M, Bert T, *et al*. Tumor suppressor genes in the 9p21 gene cluster are selective targets of inactivation in neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors[J]. Cancer Res, 2001, 61(15): 5 905—5 910.

[4] 张 宏，肖文华，梁后杰. 正反义人 DNA(5-胞嘧啶)甲基转移酶基因片段真核表载体的构建[J]. 癌症，2001，20(11)：1 325—1 326.

[5] Si HX, Tsao SW, Lam KY, *et al*. E-cadherin expression is commonly downregulated by CpG island hypermethylation in esophageal carcinoma cells [J]. Cancer Lett, 2001, 173(1): 71—78.

[6] Nojima D, Nakajima K, Li LC, *et al*. CpG methylation of promoter region inactivates E-cadherin gene in renal cell carcinoma[J]. Mol Carcinog, 2001, 32(1): 19—27.

[7] Corn PG, Heath EI, Heitmiller R, *et al*. Frequent hypermethylation of the 5′ CpG island of E-cadherin in esophageal adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(9): 2 765—2 769.

[8] Nakayama S, Sasaki A, Mese H, *et al*. The E-cadherin gene is silenced by CpG methylation in human oral squamous cell carcinomas[J]. Int J Cancer, 2001, 93(5): 667—673.

[9] Pawlak W, Zolnierek J, Sarosiek T, *et al*. Antisense therapy in cancer [J]. Cancer Treat Rev, 2000, 26(5): 333—350.

[10] Raizada MK, Francis SC, Wang H, *et al*. Targeting of the renin-angiotensin system by antisense gene therapy: a possible strategy for the long-term control of hypertension[J]. J Hypertens, 2000, 18(4): 353—362.

（编辑 张 宁）

（上接 1261 页）

一段形成。随着胚胎的发育，左颈总动脉和左锁骨下动脉之间的一段主动脉逐渐缩短，从而右锁骨下动脉的起点也随之移到主动脉弓上的左锁骨下动脉下方，成为主动脉弓上的第四个分支，经过食管的后方，越过中线到达右侧。有此变异的人早期可出现因气管和食管受压而产生的吞咽困难，刺激性干咳或声音嘶哑等症状。变异动脉由于受压可引起近端狭窄、闭塞缺血，可引发锁骨下动脉窃血症[2]。因该变异较为少见，在临床颈、胸、上肢等相关疾患的诊治中应予以高度重视，术前应做详尽的照影检查。手术分离时应特别注意迷走的右锁骨下动脉起始部和食管后部，因为该部术中剖露较为困难且动脉管壁较薄，易于损伤动脉而导致大出血。此外，在甲状腺手术中还应注意由于右喉下神经的位置较高，结扎甲状腺下动脉时应避免损伤。

关键词：锁骨下动脉；变异

中图法分类号：R322.121 文献标识码：B

参考文献：

[1] 边艳珠，廖 瑞，袁桂琴. 食管后锁骨下动脉 1 例[J]. 河北医科大学学报，1996，17(1)：20.

[2] 汪曾炜，刘维永，张宝仁. 手术学全集-心血管外科卷[M]. 北京：人民军医出版社，1995. 257.

（编辑 薛国文）

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