

# 赖氨匹林对小鼠移植乳腺癌的生长抑制和诱导凋亡作用

梅峥嵘, 张月林, 吴华璞, 祝晓光

[摘要]目的: 观察不同浓度的赖氨匹林对  $C_3H_1$ 小鼠移植性乳腺癌的抑制作用、肿瘤细胞凋亡和造血系统及肝肾功能的影响, 为赖氨匹林抗肿瘤作用的临床应用研究提供实验佐证。方法: 用细胞悬液法将肿瘤细胞接种于  $C_3H_1$ 小鼠前肢腋窝皮下, 接种后将小鼠随机分成 aspi50大、中、小剂量组和生理盐水(NS)组及氟尿嘧啶(5-Fu)组, 于接种后第2天分别腹腔注射相应药物, 1次/天, 连续给药28天。第30天取血, 处死小鼠, 称瘤体重量, 计算抑瘤率; 观察小鼠对造血系统、肝肾功能的变化; 观察肿瘤组织病理变化; TUNEL法检测赖氨匹林对肿瘤细胞凋亡的影响。结果: 赖氨匹林对小鼠乳腺癌的生长具有显著的抑制作用( $P < 0.01$ )。苏木精-伊红(HE)染色组织病理学检查显示: 赖氨匹林各剂量组肿瘤组织有不同程度的坏死。各治疗组肿瘤细胞均呈现明显凋亡形态改变, 在一定的用药时间和用药范围内赖氨匹林对小鼠的造血系统及肝、肾功能无明显影响。结论: 赖氨匹林对  $C_3H_1$ 小鼠移植乳腺癌的生长具有抑制作用, 能诱导其凋亡, 但对其造血系统及肝、肾功能无明显影响。

[关键词] 乳腺肿瘤; 肿瘤, 实验性; 赖氨匹林; 环氧化酶-2 凋亡; 小鼠

[中国图书资料分类法分类号] R 737.9 [文献标识码] A

Growth inhibition and apoptosis induced by aspi50 on transplanted breast cancer of mice

MEI Zhen-gong ZHANG Yue-lin WU Hua-pu ZHU Xiao-guang

(Department of Pharmacology Bengbu Medical College Bengbu 233030 China)

[Abstract] Objective: To observe the antineoplastic action of aspi50 on transplanted tumors of  $C_3H_1$  mice and the influence of aspi50 on hematopoietic organs, hepatic function and renal function of mice. Tumor cell apoptosis had also been determined for providing experiment bases of aspi50 in breast cancer therapy. Methods: The suspension of cells was injected subcutaneously into forelimb axilla of  $C_3H_1$  mice. From the next day the explanted animals were received different concentration of aspi50 by intraperitoneally once a day for 28 days. The reference group was given 5-Fu and control group was given normal saline. At 30th day after treatment, the mice were sacrificed, tumor weight were examined, haemocyte number were calculated, hepatic function and renal function were detected. The histopathological change were observed microscopically. TUNEL assay in situ were performed for determine the apoptosis. Results: aspi50 can inhibit the growth of tumor significantly, the tumor volume were dramatically reduced ( $P < 0.01$ ). Histological examination results showed apparent necrosis in aspi50 group. Typical apoptotic morphological changes were seen in all the treated groups. aspi50 didn't affect hematopoietic organs, hepatic function and renal function of the tumor bearing animals at certain time or dosage. Conclusion: aspi50 has significantly antitumor effects on  $C_3H_1$  mice transplanted breast cancer, can induce tumor cell apoptosis without obvious influence on hematopoietic system, hepatic function and renal function.

[Key words] breast neoplasms; neoplasms, experimental; aspi50; cyclooxygenase 2; apoptosis; mice

研究发现环氧化酶-2 (cyclooxygenase 2, COX-2)与多种人类恶性肿瘤的发生密切相关<sup>[1~3]</sup>。流行病学资料表明, 长期服用阿司匹林和其它非甾体类抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)可以使直、结肠癌的发病率减少 40%~50%<sup>[4]</sup>, 并能有效降低乳腺癌的发病率<sup>[5]</sup>。最近的研究表明, 常规使用 NSAIDs 5~9年, 可以使乳腺癌的发病率减少 21%, 而规则使用 10年或以上可使其发病率减少 28%<sup>[6]</sup>。临床前期实验也表明 NSAIDs对乳腺癌有抑制作用<sup>[7]</sup>。赖氨匹林为赖氨

酸乙酰水杨盐的无菌粉末, 主要成分为阿司匹林。本实验制备可移植性的小鼠乳腺癌模型, 在体内情况下观察赖氨匹林对肿瘤生长的抑制作用及对造血器官和肝肾功能的影响, 同时检测赖氨匹林对小鼠肿瘤细胞凋亡的影响, 旨在探讨和评价赖氨匹林抗乳腺癌作用和机制, 为赖氨匹林抗乳腺癌的临床应用研究提供理论和实验佐证。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物  $C_3H_1$ 小鼠 60只, 购于中国医学科学院实验动物中心, 实验动物许可证编号: SCXK(京)2002-0003, 雌性, 6周龄, 体重 18~22 g。瘤源为  $C_3H_1$ 小鼠自发性乳腺癌。常规条件下饲养, 包括通风、洁净、恒温、自由进食、饮水。

1.2 试验材料 MEM培养基、胎牛血清 (FCS)、胰

[收稿日期] 2006-11-10

[基金项目] 安徽省教育厅自然科学研究资助项目 (2005KJ047ZD)

[作者单位] 蚌埠医学院 药理学教研室, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 梅峥嵘 (1978-), 女, 硕士。

[通讯作者] 祝晓光, 教授, E-mail: zhuxg952@21cn.com

蛋白酶和 Hepes 购于 GIBCO 公司。TUNEL 原位凋亡试剂盒: 购于 Roche 公司。氟尿嘧啶 (5-Fu): 购于上海旭东海普药业有限公司。赖氨匹林: 购自安徽丰原药业股份有限公司。

1.3 移植瘤模型建立及分组 将自发性成瘤的 C<sub>3</sub>H 小鼠, 于无菌条件下取出乳腺癌块组织。用 PBS 液清洗, 去除坏死及液化组织, 置 200 目网筛中研磨 (下置培养皿), PBS 液冲洗后收集分散细胞, 在 1 500 r/min 离心 10 min 用无血清 MEM 培养液稀释, 调细胞悬液浓度为  $2 \times 10^{10}$  /L。取 50 只 6 周龄雌性非自发性乳腺癌 C<sub>3</sub>H 小鼠, 在小鼠的右前肢腋窝皮下接种肿瘤细胞悬液每只 0.2 ml。次日将小鼠随机分成 5 组, 即 5-Fu (10 mg/kg) 组, 赖氨匹林 175 mg/kg、350 mg/kg、700 mg/kg 组, 以及生理盐水 (NS) 组; 分别腹腔注射相应药物, NS 组注射等体积的生理盐水, 每天 1 次, 连续给药 28 天。停药后继续观察至接种后的第 30 天。喂养期间观察小鼠精神、饮食及排便情况。接种后第 30 天称量小鼠的体重, 眶后静脉取血行白细胞计数及肝、肾功能检查; 颈椎脱臼处死小鼠, 观察消化道有无出血、溃疡; 剥离瘤块, 瘤块完整剥离称重后立即固定于 4% 多聚甲醛中, 常规石蜡包埋, 以下式计算肿瘤生长抑制率:

$$\text{肿瘤生长抑制率 (\%)} = (1 - \frac{\text{给药组平均瘤重}}{\text{生理盐水组平均瘤重}}) \times 100\%$$

1.4 TUNEL 法检测移植瘤的细胞凋亡 原位凋亡的检测采用脱氧核糖核酸末端转移酶介导的缺口末端标记 (TdT-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL) 法, 将肿瘤组织蜡块切片脱蜡, 按 Roche 公司原位凋亡检测试剂盒说明进行, 显色后光镜下观察 TUNEL 染色切片, 判定结果: 细胞核中有蓝黑色颗粒者为阳性细胞, 即凋亡的细胞。观察各组凋亡细胞数量的变化。

1.5 肿瘤标本的组织形态改变 瘤块完整剥离称重后立即固定于 4% 多聚甲醛中, 常规石蜡包埋、切片、苏木精-伊红 (HE) 染色, 显微镜下观察其病理变化。

1.6 统计学方法 采用方差分析及  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

2.1 赖氨匹林对小鼠乳腺癌生长的抑制作用 给药后, 生理盐水组及赖氨匹林的各剂量组小鼠一般状况良好, 饮食无明显变化, 未见脱毛、血便、腹泻等症状。5-Fu 组小鼠给药后精神不振, 活动明显减少, 皮毛无光泽, 脱落, 进食进水较少, 消瘦。按照肿

瘤生长抑制率公式计算并比较各组抑瘤率。结果显示 5-Fu 组及赖氨匹林的各剂量组, 对乳腺癌小鼠肿瘤生长均有明显的抑制作用 ( $P < 0.01$ ), 其中 5-Fu 组的抑瘤率最大 (见表 1)。

表 1 各组动物的抑瘤率比较 ( $n=10 \bar{x} \pm s$ )

分组	瘤重 (g)	抑瘤率 (%)
NS 组	3.4 ± 0.5	—
5-Fu 组	1.4 ± 0.2**	60.47
赖氨匹林 175 mg/kg 组	2.1 ± 0.2**	38.95
赖氨匹林 350 mg/kg 组	1.8 ± 0.3**	48.26
赖氨匹林 700 mg/kg 组	1.8 ± 0.4**	47.09
F	50.86	
P	< 0.01	
MS <sub>组内</sub>	0.116	

$\chi^2$  检验: 与 NS 组比较 \*\*  $P < 0.01$

2.2 赖氨匹林对荷瘤小鼠肿瘤的组织学影响 NS 组可见细胞呈多形性, 大小不一, 失去极性, 核深染, 核浆比例升高 (见图 1A); 赖氨匹林各剂量组可见细胞异形性明显, 视野中可见大片的无结构红染坏死 (见图 1B)。

2.3 赖氨匹林对荷瘤小鼠造血系统的影响 5-Fu 组小鼠 WBC 中性粒细胞 (GRAN)、淋巴细胞 (LYM) 和 BPC 均明显低于 NS 组及各剂量赖氨匹林组 ( $P < 0.01$ ), 而赖氨匹林的各剂量组小鼠除赖氨匹林 175 mg/kg 组 ( $P < 0.05$ ) 外, 其余各指标与 NS 组差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (见表 2)。

2.4 赖氨匹林对荷瘤小鼠肝肾功能的影 结果显示赖氨匹林的各剂量组荷瘤小鼠肝肾功能与 NS 组差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 在本实验的用药范围与用药时间内赖氨匹林对荷瘤小鼠的肝肾功能无明显影响 (见表 3)。

2.5 赖氨匹林诱导荷瘤鼠肿瘤细胞凋亡 TUNEL 细胞原位凋亡检测, 结果其中 NS 组可见少量的凋亡细胞, 赖氨匹林的各剂量组有大量细胞核为蓝黑色颗粒状的凋亡细胞 (见图 2)。

## 3 讨论

NSAID 是临床上广泛应用的一类解热镇痛药。当前, NSAID 逐渐成为全球处方中最常见的药物之一, 其解热、镇痛、抗炎、抗风湿的效果, 已在多年的临床实践中得到了验证。赖氨匹林为赖氨酸乙酰水杨酸盐的无菌粉末, 静脉注射后, 起效快, 血药浓度高, 在临床上广泛用于解热、镇痛、抗炎、抑制血小板聚集。近年来的研究发现, 包括结直肠癌、乳腺癌、膀胱癌、前列腺癌和肺癌等多种人类肿瘤 COX-2 的

表 2 赖氨匹林对荷瘤小鼠造血系统的影响 ( $n=10 \bar{x} \pm s$ )

分组	WBC ( $1 \times 10^9/L$ )	GRAN ( $1 \times 10^9/L$ )	LYM ( $1 \times 10^9/L$ )	RBC ( $1 \times 10^{12}/L$ )	Hb (g/L)	BPC ( $1 \times 10^9/L$ )
NS组	5.6 ± 1.3	0.40 ± 0.01	4.20 ± 1.25	7.00 ± 2.35	128 ± 3	879 ± 87
5-Fu组	2.8 ± 0.9**	0.20 ± 0.01**	1.90 ± 0.98**	7.50 ± 1.86	129 ± 3	685 ± 76**
赖氨匹林 175 mg/kg组	6.4 ± 1.6	0.38 ± 0.02#	4.50 ± 1.35	6.80 ± 1.58	129 ± 3	880 ± 90
赖氨匹林 350 mg/kg组	6.2 ± 1.5	0.41 ± 0.02	4.10 ± 1.23	7.20 ± 2.01	130 ± 4	867 ± 70
赖氨匹林 700 mg/kg组	5.1 ± 1.3	0.39 ± 0.01	3.90 ± 1.03	6.90 ± 1.69	127 ± 3	801 ± 74
F	11.62	351.36	7.82	0.21	1.25	10.94
P	< 0.01	< 0.01	< 0.01	> 0.05	> 0.05	< 0.01
MS <sub>组内</sub>	1.800.0	0.000.2	1.383.8	3.674.9	10.400.0	63.642.000

\* 检验: 与其它各组比较 \*\*  $P < 0.01$ ; 与 NS组比较 #  $P < 0.05$

表 3 赖氨匹林对荷瘤小鼠肝、肾功能的影响 ( $n=10 \bar{x} \pm s$ )

分组	丙氨酸氨基 转移酶 (U/L)	天冬氨酸氨基 转移酶 (U/L)	ALP (U/L)	尿素 (mmol/L)	CR ( $\mu\text{mol/L}$ )
NS组	73.2 ± 15.3	296.1 ± 78.3	34.2 ± 10.8	8.9 ± 1.8	14.8 ± 3.6
5-Fu组	89.4 ± 17.9	312.5 ± 89.5	39.8 ± 11.6	10.8 ± 2.4	18.9 ± 5.8
赖氨匹林 175 mg/kg组	87.5 ± 16.9	309.4 ± 82.6	38.7 ± 12.5	11.2 ± 3.3	19.8 ± 6.5
赖氨匹林 350 mg/kg组	89.6 ± 17.4	314.5 ± 87.5	40.6 ± 14.5	13.7 ± 5.9	21.3 ± 7.4
赖氨匹林 700 mg/kg组	95.4 ± 19.5	350.8 ± 92.5	51.5 ± 18.7	14.6 ± 7.3	22.8 ± 8.5
F	2.25	0.56	2.11	2.46	2.12
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
MS <sub>组内</sub>	304.624	7.435.280	193.478	21.598	43.172

表达明显增高,抑制 COX-2 表达有可能预防和逆转肿瘤的发生<sup>[8~12]</sup>。NSAIDs 是 COX 的特异性抑制剂,研究证实 NSAIDs 对于结直肠癌、胃癌及乳腺癌等具有较强的抑制作用<sup>[13,14]</sup>,但对 NSAIDs 体内抗乳腺癌的作用报道不多。

赖氨匹林对荷瘤小鼠生长的影响:赖氨匹林 (175 mg/kg, 350 mg/kg, 700 mg/kg) 各组小鼠肿瘤体积均比 NS 组明显缩小 ( $P < 0.01$ ),其抑瘤率依次为 38.95%、48.26%、47.09%。病理学检查显示各用药组肿瘤组织有不同程度的坏死,部分组织呈凝固性坏死。以上结果表明,赖氨匹林对 C<sub>3</sub>H 小鼠移植性乳腺癌的生长具有明显的抑制作用。

本实验观察了赖氨匹林对小鼠造血系统及肝肾功能的影响。赖氨匹林 3 组小鼠的白细胞数与生理盐水组比较无统计学意义 ( $P > 0.01$ ),而 5-Fu 组小鼠白细胞数与生理盐水组有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。在本实验的用药剂量范围内,发现随用药剂量的增加,丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 等的值也增加,但与 NS 组之间无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),当赖氨匹林的用药量过大可能对小鼠的肝、肾功能有一定的影响。本实验结果提示,在一定的用药时间和用药范围内赖氨匹林对

小鼠正常组织和造血系统无明显影响。

NSAID 抑制肿瘤的机制尚不清楚,其抗肿瘤作用途径可能是多方面的,可能抑制 COX-2 酶的活性<sup>[15]</sup>,从而阻断前列腺素的合成,起到抑制肿瘤细胞增殖、肿瘤血管生成、肿瘤转移的作用有关。本实验室前期研究证实了赖氨匹林可抑制 COX-2 酶的活性而抑制乳腺癌细胞增殖<sup>[16]</sup>。另外,NSAIDs 还可诱导肿瘤细胞凋亡,近年研究表明,凋亡在肿瘤的发生、发展和治疗中有重要意义,本研究中观察到赖氨匹林可明显诱导小鼠乳腺癌细胞凋亡,这可能是其抑制肿瘤的机制之一。

目前,NSAIDs 作为非细胞毒性药物,其价格便宜,腺瘤的干预性治疗效果良好,可同时预防心、脑血管血栓性病变,可能具有现行抗肿瘤药所不能比拟的高效低毒的抗癌潜质。因此,通过体内外实验探讨其具体作用机制,为 COX 抑制剂应用于临床肿瘤化疗提供依据,将是非常有意义的课题。

(本文图 1、2 见封三)

#### [参 考 文 献]

- [1] Leng J, Han C, Demetris AJ, et al. Cyclooxygenase-2 promotes hepatic cellular carcinoma cell growth through Akt activation. Evidence for Akt inhibition in celecoxib-induced apoptosis. *J. Hepatology* 2003; 38(3): 756-768

- [2] Williams CS, Mann M, DuBois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer and development [J]. *Oncogene* 1999; 18(55): 7908-7916.
- [3] 张林西, 齐凤英, 左连富, 等. 食管鳞癌及癌前病变中环氧化酶-2及 B53表达上调 [J]. *中国肿瘤临床杂志*, 2003; 30(3): 159-162.
- [4] Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women [J]. *N Engl J Med* 1995; 333(10): 609-614.
- [5] Harris RE, Nambudiri KK, Farrar WB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer [J]. *Epidemiology* 1996; 7(2): 203-205.
- [6] Harris RE, Chlebowski RT, Jackson RD, et al. Breast cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Prospective results from the Women's Health Initiative [J]. *Cancer Res* 2003; 63(18): 6096-6101.
- [7] Robertson FM, Parrott ML, Joazler FS, et al. Ibuprofen induced inhibition of cyclooxygenase isoform gene expression and regression of rat mammary carcinomas [J]. *Cancer Lett* 1998; 122(1-2): 165-175.
- [8] Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer [J]. *Cancer Res* 1995; 55(17): 3785-3789.
- [9] Hwang D, Scollard D, Byrne J, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(6): 455-460.
- [10] Komhoff M, Guan Y, Shappell HW, et al. Enhanced expression of cyclooxygenase-2 in high grade human transitional cell bladder carcinoma [J]. *Am J Pathol* 2000; 157(1): 29-35.
- [11] Gupta S, Srivastava M, Ahmad N, et al. Over expression of cyclooxygenase-2 in human prostate adenocarcinoma [J]. *Prostate* 2000; 42(1): 73-78.
- [12] Soslów RA, Dannenberg AJ, Rush D, et al. COX-2 is expressed in human pulmonary colonic and mammary tumors [J]. *Cancer* 2000; 89(12): 2637-2645.
- [13] Richter M, Weiss M, Weinberger J, et al. Growth inhibition and induction of apoptosis in colorectal tumor cells by cyclooxygenase inhibitors [J]. *Carcinogenesis* 2001; 22(1): 17-25.
- [14] Li HL, Chen DD, Li XH, et al. JNE522-induced apoptosis in human gastric adenocarcinoma: correction of adenocarcinoma cell line AGS cells by caspase activation accompanying cytochrome C release, membrane translocation of Bax and loss of mitochondrial membrane potential [J]. *World J Gastroenterol* 2002; 8(2): 217-223.
- [15] Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, et al. Antitumorogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors [J]. *Cancer Res* 2000; 60(5): 1306-1311.
- [16] 梅嵘嵘, 郑海伦, 吴华璞, 等. 赖氨匹林对 C<sub>3</sub>H小鼠移植性乳腺癌的抑制作用 [J]. *癌症*, 2006; 25(12): 1497-1501.

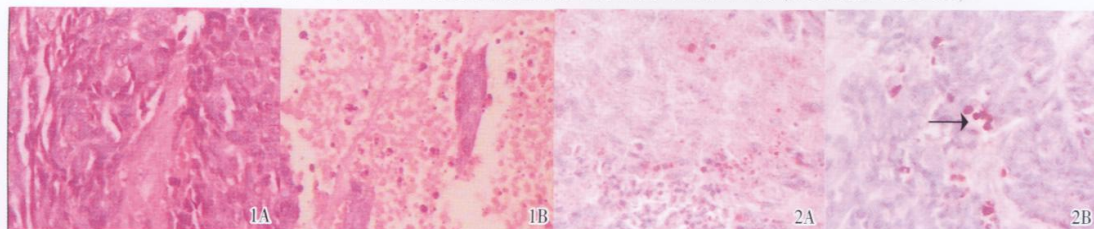
(上接第 632 页) ( $P < 0.05$ ) 这表明对于鱼藤酮诱导的细胞损伤, 细胞本身可以通过自我调节某些基因的表达进行一定的代偿, 如提高 PAC<sub>1</sub> 受体的表达, 增加保护性神经肽 PACAP 的分泌, 从而部分拮抗外界的毒性反应。

同时, 我们的研究发现内源性 PACAP 的增高与 PAC<sub>1</sub> 的作用可能无直接关系。以往的研究<sup>[5,9]</sup>表明 PACAP 可以刺激 PC12 细胞内源性 PACAP 基因的转录, 并且通过自主分泌或旁分泌的方式增强自身 PACAP 的表达, 起到一个类似正反馈的作用。我们的研究结果提示外源性 PACAP 无论是否与 PAC<sub>1</sub> 受体拮抗剂 PACAR6-27 共同作用都可以刺激在鱼藤酮作用下 PC12 细胞内源性 PACAP 的表达, 由于 PACAR 通常需要 PAC<sub>1</sub> 受体介导而发挥作用, 因此这提示 PC12 细胞可能最终通过内源性 PACAP 作用于自身促进了 PACAP 的转录。然而, 由于转录水平与翻译水平表达可能并不一致, PAC<sub>1</sub> 及 PACAP 的蛋白水平表达还有待进一步研究。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] Onoue S, Endo K, Ohshima K, et al. The neuropeptide PACAP attenuates beta-amyloid (1-42)-induced toxicity in PC12 cells [J]. *Peptides* 2002; 23(8): 1471-1478.
- [2] 桂兰润, 周岩, 张炳烈, 等. 垂体腺苷环化酶激活多肽抑制  $\beta$  淀粉样蛋白对 Neuro2 细胞神经毒性作用的机制 [J]. *生理学学报*, 2003; 55(1): 42-46.
- [3] Janen F, Bouschet T, Laden JC, et al. Up-regulation of the PACAP type 1 receptor (PAC<sub>1</sub>) promoter by neurotrophins in rat PC12 cells and mouse cerebellar granule cells via the Ras/mitogen-activated protein kinase cascade [J]. *J Neurochem* 2002; 82(5): 1199-1207.
- [4] Ciani E, Hoffmann A, Schmidt P, et al. Induction of the PAC<sub>1</sub>-R (PACAP-type 1 receptor) gene by B53 and Zaq [J]. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 69(2): 290-294.
- [5] Shinomiya N, Sueake S, Hashimoto H, et al. Neuroprotective action of endogenous PACAP in cultured rat cortical neurons [J]. *Regul Pept* 2005; 126(1-2): 123-128.
- [6] Smolgyvari V, Kó A, Regődi D. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide: A potential neuroprotective peptide [J]. *Curr Pharm Des* 2004; 10(23): 2861-2889.
- [7] 王刚, 陈生弟, 戚辰, 等. PACAP27 抑制鱼藤酮诱导的细胞凋亡的实验研究 [J]. *中国药理学通报*, 2005; 21(6): 688-692.
- [8] 王刚, 陈生弟, 周海燕, 等. PACAP 对鱼藤酮诱导细胞凋亡抑制作用机制的研究 [J]. *中国药理学通报*, 2006; 22(1): 44-48.
- [9] Hashimoto H, Hagiwara N, Koga K, et al. Synergistic induction of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) gene expression by nerve growth factor and PACAP in PC12 cells [J]. *J Neurochem* 2000; 74(2): 501-507.

赖氨匹林对小鼠移植乳腺癌的生长抑制和诱导凋亡作用(正文见第 633 页)



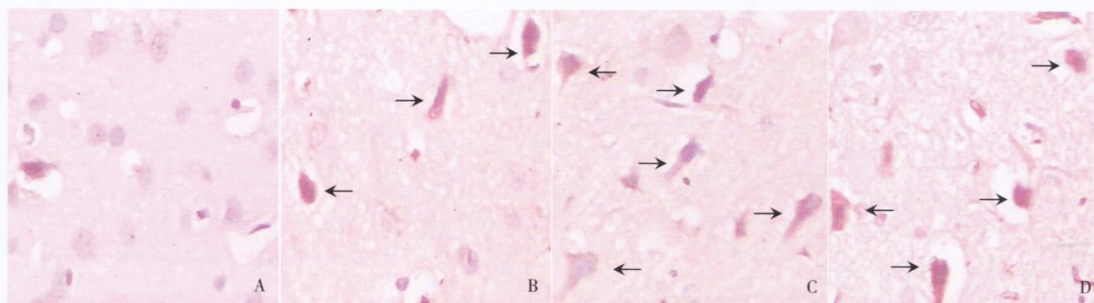
A: NS 组 B: Aspirin 350 mg/kg 组

A: NS 组 B: Aspirin 350 mg/kg 组

图1 NS组和 Aspirin 350 mg/kg 组对小鼠肿瘤的组织学影响(x400)

图2 NS组和 Aspirin 350 mg/kg 组诱导荷瘤小鼠肿瘤细胞凋亡(x400)

姜黄素对大鼠缺血再灌注损伤的保护作用(正文见第 637 页)



A:假手术组 B:缺血再灌注组 C:尼莫地平组 D:Cur 40 mg/kg 组

图1 姜黄素对 HSP70 阳性细胞的影响(免疫组化标记,箭头标示的为阳性细胞,x400)

$\gamma$ -干扰素对肝纤维化大鼠肝 Fas、Fas-L 表达的影响(正文见第 643 页)

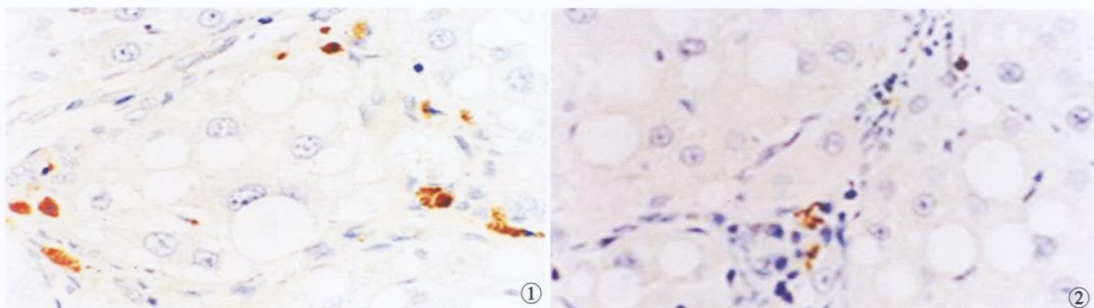


图1 Fas 在纤维间隔、肝窦的表达(EnVision 法,DAB 显色,x400)

图2 Fas-L 在纤维间隔中的表达(EnVision 法,DAB 显色,x400)

S100A4 蛋白在口腔鳞状细胞癌的表达及其意义(正文见第 662 页)

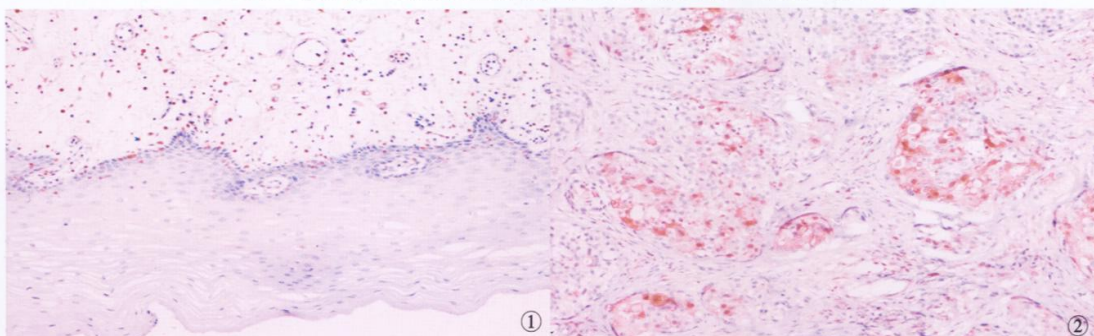


图1 正常口腔黏膜组织中 S100A4 蛋白不表达(SP 法 x200)

图2 中分化口腔鳞癌中 S100A4 蛋白表达(SP 法 x200)