

TGF- β 1反义寡核苷酸对食管鳞癌细胞EC9706增殖及凋亡的影响

张红燕, 李珊珊, 孙洋, 王新华, 阎爱华, 王小军

■背景资料

食管癌是世界范围内, 特别是中国河南省死亡率较高的恶性肿瘤之一, 严重危害人们的生命健康。因此研究食管癌发病机制对于降低肿瘤患者的死亡率尤为重要。

张红燕, 李珊珊, 孙洋, 王新华, 王小军, 郑州大学第一附属医院病理科 河南省肿瘤病理重点实验室 河南省郑州市450052

阎爱华, 郑州大学基础医学院癌前研究室 河南省郑州市450052

张红燕, 主治医师, 主要从事食管癌的基础与临床研究。

河南省重点科技攻关基金资助项目, No. 072102310042

作者贡献分布: 此课题由李珊珊设计主持; 张红燕与孙洋操作完成并撰写论文; 王新华、阎爱华及王小军进行数据处理。

通讯作者: 李珊珊, 教授, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院病理科。lsspath@yahoo.com.cn
电话: 0371-65032580

收稿日期: 2009-10-21 修回日期: 2009-11-15

接受日期: 2009-11-16 在线出版日期: 2009-12-08

TGF- β 1 antisense oligonucleotide ASODN promotes cell proliferation but inhibits apoptosis in human esophageal squamous cell carcinoma cell line EC9706

Hong-Yan Zhang, Shan-Shan Li, Yang Sun, Xin-Hua Wang, Ai-Hua Yan, Xiao-Jun Wang

Hong-Yan Zhang, Shan-Shan Li, Yang Sun, Xin-Hua Wang, Xiao-Jun Wang, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan Key Laboratory of Tumor Pathology, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Ai-Hua Yan, Department of Precancerous Diseases, Basic Medical College, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Supported by: the Key Science and Technology Program of Henan Province, No. 072102310042

Correspondence to: Professor Shan-Shan Li, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, 27 District, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. lsspath@yahoo.com.cn

Received: 2009-10-21 Revised: 2009-11-15

Accepted: 2009-11-16 Published online: 2009-12-08

Abstract

AIM: To investigate the effects of transforming growth factor-beta 1 antisense oligonucleotide ASODN (TGF- β 1-ASODN) on cell proliferation and apoptosis in human esophageal squamous cell carcinoma cell line EC9706.

METHODS: EC9706 cells were transfected with chemically synthesized TGF- β 1-ASODN. The

expression of TGF- β 1 mRNA and protein was detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) and flow cytometry, respectively. Cell morphological changes were observed. The proliferation and apoptosis of EC9706 cells were measured by methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) assay and flow cytometry, respectively.

RESULTS: After TGF- β 1-ASODN transfection, the expression levels of TGF- β 1 mRNA and protein in EC9706 cells were significantly lower than those in untransfected EC9706 cells (0.25 ± 0.07 vs 0.43 ± 0.09 and 35.35% vs 41.38% , respectively; both $P < 0.05$). TGF- β 1-ASODN transfection could stimulate proliferation and inhibit apoptosis of EC9706 cells. After transfection, EC9706 cells lost their normal morphology. Compared with untransfected cells, the survival rate increased (109.4% vs 100.0% , $P < 0.05$), the percentages of cells in G₁ and S phases decreased (62.9% vs 66.5% and 21.3% vs 23.7% , respectively; both $P < 0.05$), the percentage of cells in G₂ phase rose (14.8% vs 9.8% , $P < 0.05$), and the apoptosis rate declined in cells transfected with TGF- β 1-ASODN (0.69% vs 0.96% , $P < 0.05$).

CONCLUSION: TGF- β 1-ASODN can silence the expression of the TGF- β 1 gene efficiently and specially, and antagonize TGF- β 1-mediated proliferation inhibition, cell cycle arrest and apoptosis in EC9706 cells.

Key Words: Esophageal squamous cell carcinoma; Transforming growth factor-beta 1; Proliferation; Apoptosis

Zhang HY, Li SS, Sun Y, Wang XH, Yan AH, Wang XJ. TGF- β 1 antisense oligonucleotide ASODN promotes cell proliferation but inhibits apoptosis in human esophageal squamous cell carcinoma cell line EC9706. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(34): 3480-3485

摘要

目的: 探讨转染TGF- β 1反义寡核苷酸(TGF- β 1-ASODN)对食管鳞癌细胞EC9706增殖及凋

■同行评议者

李玉明, 教授, 江苏省南通市第一人民医院消化内科

亡的影响.

方法: 将化学合成的TGF- β 1-ASODN转染食管鳞癌细胞EC9706, 采用RT-PCR和流式细胞术检测转染效率; 观察TGF- β 1-ASODN转染后细胞形态学的改变; 采用MTT和流式细胞术检测TGF- β 1-ASODN转染后对细胞增殖及凋亡的影响.

结果: 转染TGF- β 1-ASODN可有效抑制EC9706细胞中TGF- β 1的活性, 其mRNA及蛋白的表达均明显低于转染前的水平(0.25 ± 0.07 vs 0.43 ± 0.09 ; 35.35% vs 41.38% , 均 $P < 0.05$); TGF- β 1-ASODN可明显促进细胞增殖、抑制细胞凋亡, 转染后细胞生长拥挤失去正常形态, 细胞存活率高于转染前(109.4% vs 100.0% , $P < 0.05$), G_1 期、S期细胞百分比低于转染前, G_2 期细胞百分比则高于转染前, 细胞凋亡率低于转染前(62.9% vs 66.5% ; 21.3% vs 23.7% ; 14.8% vs 9.8% ; 0.69% vs 0.96% , 均 $P < 0.05$).

结论: TGF- β 1-ASODN可高效特异地将TGF- β 1基因沉默, 并解除其抑制细胞增殖、阻滞细胞周期、促进细胞凋亡的作用.

关键词: 食管鳞癌; 转化生长因子 β 1; 增殖; 凋亡

张红燕, 李珊珊, 孙洋, 王新华, 阎爱华, 王小军. TGF- β 1反义寡核苷酸对食管鳞癌细胞EC9706增殖及凋亡的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17(34): 3480-3485
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3480.asp>

0 引言

转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)是一类多功能的多肽类细胞因子, 首先由Assoian *et al*^[1]于1983年自人血小板中成功提取, 已被证实对细胞增殖分化、细胞外基质产生、血管生成以及细胞凋亡等起重要的调控作用^[2]. 近年来发现, TGF- β 对肿瘤的作用极其复杂且可能相互矛盾, 在肿瘤早期可抑制细胞增殖、启动细胞分化诱导凋亡; 但在肿瘤的进展期则可通过多种机制促进肿瘤的侵袭和转移^[3-5]. 为探讨TGF- β 1对食管鳞癌细胞的作用, 本研究运用反义寡核苷酸技术观察了TGF- β 1-ASODN对食管鳞癌细胞EC9706增殖及凋亡的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 食管鳞癌细胞系EC9706由中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所分子肿瘤学国家重点

实验室惠赠.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: EC9706细胞在含有100 mL/L的胎牛血清、100 kU/L青霉素、100 mg/L链霉素的RPMI 1640培养基中生长, 并置于37℃, 50 mL/L CO₂的条件下培养, 实验细胞均处于对数生长期.

1.2.2 TGF- β 1-ASODN转染EC9706细胞: 根据文献设计合成针对TGF- β 1第一启动子的反义寡核苷酸片段^[6], 启动子序列: GGC GCC GCC TCC CCC ATG CCG CCC TCC GGG, TGF- β 1-ASODN: CCC GGA GGG CGG CAT GGG GG, 由北京赛百盛生物技术有限公司合成, 硫代磷酸化修饰, PAGE纯化, 纯度99.9%. 将细胞分为3组, 转染反义寡核苷酸组(ASODN); 转染试剂组(不加反义寡核苷酸仅仅加入转染试剂); 未转染组(不进行任何操作的EC9706细胞). 按KeyGen公司转染试剂说明书将TGF- β 1-ASODN(0.2 g/L)转入EC9706细胞中.

1.2.3 观察转染后EC9706细胞形态学改变: 在细胞培养状态下, 用倒置显微镜分别观察各组细胞的生长状态及形态学改变.

1.2.4 RT-PCR检测EC9706细胞TGF- β 1 mRNA表达: TGF- β 1引物序列^[7]: 上游: 5'-CACATCAGAGCTCCGAGAAG-3', 下游: 5'-GGTCTTGCGGAAGTCAATG-3', 片段大小: 492 bp, 由北京赛百盛生物技术有限公司合成; 内参 β -actin引物序列: 上游: 5'-GTGGACATCCGCAAAGAC-3', 下游: 5'-TCATAGTCCGCCTAGAAGC-3', 片段大小: 281 bp, 由北京奥科生物技术有限公司合成. 按照TRIzol总RNA抽提纯化试剂盒说明(Invitrogen公司)抽提总RNA. 取1 μ L总RNA加入50 μ L的反应体系中, 根据OneStep RT-PCR Kit(宝生物工程公司)的说明, 在同一反应体系中同时扩增内参和目的基因. 取5 μ L PCR产物, 2 g/L琼脂糖电泳, 对凝胶进行灰度扫描并对灰度值进行统计学处理.

1.2.5 流式细胞术检测EC9706细胞TGF- β 1蛋白表达: 将细胞用胰酶消化, 1000 r/min离心5 min, 弃去上清; 用PBS洗2遍, 离心后弃去, 加入70%冰乙醇固定, 过夜; 取单细胞悬液 1×10^6 /mL, 加入鼠抗人TGF- β 1 mAb(北京中山金桥生物公司)工作液100 μ L, 室温孵育30 min; 加入PBS 10 mL洗涤1次, 弃上清; 加入羊抗鼠FITC-IgG二抗工作液100 μ L, 避光室温孵育30 min; 加入PBS 10 mL洗涤1次, 加入PBS 0.1 mL经500目铜网过滤后流式细胞仪检测TGF- β 1蛋白.

■ 相关报道

Gong *et al*的研究结果显示, TGF- β 1可导致大肠癌细胞细胞周期受阻, 细胞生长受抑. Patel *et al*的研究结果表明, TGF- β 1对肝癌细胞凋亡具有诱导作用.

■创新盘点

TGF- β 对肿瘤的作用极其复杂且可能相互矛盾,本研究运用反义寡核苷酸技术观察TGF- β 1-ASODN对食管鳞癌细胞增殖及凋亡的影响,可明确TGF- β 1对食管癌细胞的作用,并为阐明食管癌发病机制奠定基础。

表 1 TGF- β 1-ASODN对EC9706细胞TGF- β 1表达的影响

分组	TGF- β 1 mRNA	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	TGF- β 1蛋白		χ^2 值	<i>P</i> 值
				细胞数	阳性率(%)		
TGF- β 1-ASODN组	0.25 \pm 0.07			5741	35.35		
转染试剂组	0.44 \pm 0.09	17.085	0.002	5628	45.32	157.108	0.000
未转染组	0.43 \pm 0.09	13.847	0.000	2061	41.38	23.513	0.000

表 2 TGF- β 1-ASODN对EC9706细胞细胞周期的影响

分组	细胞数	G ₁ (%)	χ^2 值	<i>P</i> 值	G ₂ (%)	χ^2 值	<i>P</i> 值	S(%)	χ^2 值	<i>P</i> 值
TGF- β 1-ASODN组	24 332	62.9			14.8			21.3		
转染试剂组	7325	65.1	11.653	0.001	10.7	79.171	0.000	24.2	27.686	0.000
未转染组	8873	66.5	15.204	0.004	9.8	93.521	0.000	23.7	1293.858	0.000

χ^2 值与*P*值分别为TGF- β 1-ASODN组与各对照组之间的比值。

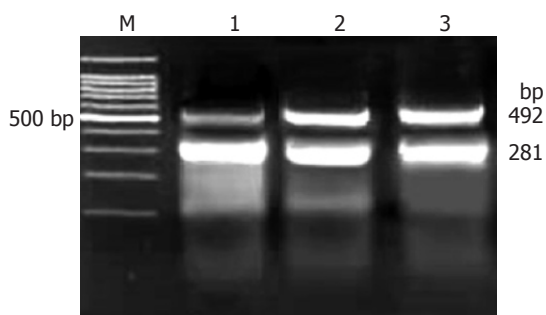


图 1 TGF- β 1-ASODN转染后72 h TGF- β 1 mRNA在EC9706细胞中的表达(492 bp)。M: Marker(100 bp); 1: TGF- β 1-ASODN组; 2: 转染试剂组; 3: 未转染组。

1.2.6 四甲基偶氮唑蓝(MTT)法检测EC9706细胞增殖活性:将细胞按每孔 5×10^3 铺入96孔板,培养24 h后进行转染,在72 h时按常规方法加入MTT、二甲基亚砜,用酶标仪测定各孔的 A_{492} ,并计算细胞存活率(细胞存活率 = 实验组 A 均值/对照组 A 均值 $\times 100\%$)。

1.2.7 流式细胞术检测EC9706细胞凋亡及细胞周期:细胞准备同1.2.5,取单细胞悬液 $1 \times 10^6/L$,加1 mL PI(100 mg/L),避光30 min,流式细胞仪检测细胞凋亡及细胞周期。

统计学处理 所有数据均经SPSS13.0软件进行统计分析。计数资料采用阳性率表示,阳性率之间的比较采用 χ^2 检验;计量资料采用mean \pm SD表示,2组均数的比较用*t*检验。显著性水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 TGF- β 1-ASODN对EC9706细胞TGF- β 1的抑

制作用 RT-PCR结果显示, TGF- β 1片段大小为492 bp(图1)。经TGF- β 1/ β -actin mRNA半定量分析显示,转染TGF- β 1-ASODN后72 h, EC9706细胞TGF- β 1 mRNA的表达水平明显低于对照组($P < 0.01$, 表1, 图1)。流式细胞术结果显示,转染TGF- β 1-ASODN后72 h, EC9706细胞TGF- β 1蛋白阳性表达率明显低于对照组($P < 0.01$, 表1, 图2)。以上结果表明, TGF- β 1-ASODN可有效抑制TGF- β 1基因的表达。

2.2 TGF- β 1-ASODN对EC9706细胞形态的影响 倒置显微镜下观察发现,未转染组部分细胞呈多边形,部分细胞呈梭形、菱形或泪滴形,边缘锐利,癌细胞呈散在分布或呈片状、放射状、条索状排列,细胞轮廓清楚,贴壁生长,生长旺盛。转染TGF- β 1-ASODN组,24 h,癌细胞折光性减弱,形态基本正常;48 h,细胞体积变小,细胞形态变圆滑,呈圆形、椭圆形或方形,细胞间隙变宽,细胞胞质减少、颗粒增多,折光性差;72 h,细胞生长拥挤失去正常形态,部分细胞死亡脱落而悬浮于培养液中(图3)。

2.3 TGF- β 1-ASODN对EC9706细胞增殖的影响 流式细胞术检测细胞周期,结果显示转染TGF- β 1-ASODN组G₁期、S期细胞较对照组减少($P < 0.01$),而G₂期细胞较对照组增多($P < 0.01$, 表2, 图4); MTT法检测结果显示转染TGF- β 1-ASODN组细胞的存活率较对照组高($P < 0.05$, 表3)。表明TGF- β 1-ASODN可使EC9706细胞增殖加快。

2.4 TGF- β 1-ASODN对EC9706细胞凋亡的影响 流式细胞术检测细胞凋亡,结果显示,转染

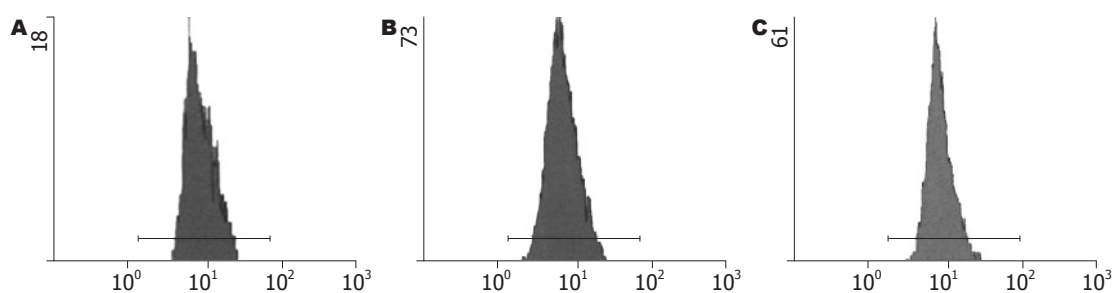


图 2 TGF- β 1-ASODN转染后72 h TGF- β 1蛋白在EC9706细胞中的表达. A: TGF- β 1-ASODN组; B: 转染试剂组; C: 未转染组.

应用要点

本研究提示, TGF- β 1-ASODN可以高效特异地将TGF- β 1基因沉默, 解除其促进细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制细胞增殖的作用. 这有助于进一步探讨TGF- β 1在食管癌发生发展中的作用.

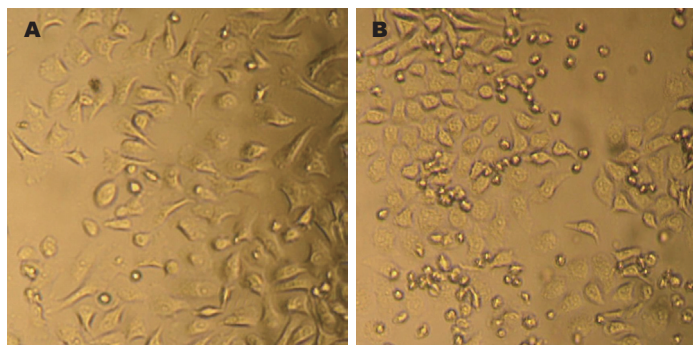


图 3 TGF- β 1-ASODN转染后EC9706细胞形态. A: 未转染组; B: TGF- β 1-ASODN组.

表 3 TGF- β 1-ASODN对EC9706细胞增殖的影响

分组	A值	存活率(%)	t值	P值
TGF- β 1-ASODN组	0.58 ± 0.11	109.4		
转染试剂组	0.53 ± 0.09	96.2	4.272	0.043
未转染组	0.53 ± 0.09	100.0	4.445	0.039

表 4 TGF- β 1-ASODN对EC9706细胞凋亡的影响

分组	细胞数	凋亡百分率(%)	χ^2 值	P值
TGF- β 1-ASODN组	24 332	0.69		
转染试剂组	7325	0.95	5.306	0.021
未转染组	8873	0.96	6.154	0.013

χ^2 值与P值分别为TGF- β 1-ASODN组与各对照组之间的比值.

χ^2 值与P值分别为TGF- β 1-ASODN组与各对照组之间的比值.

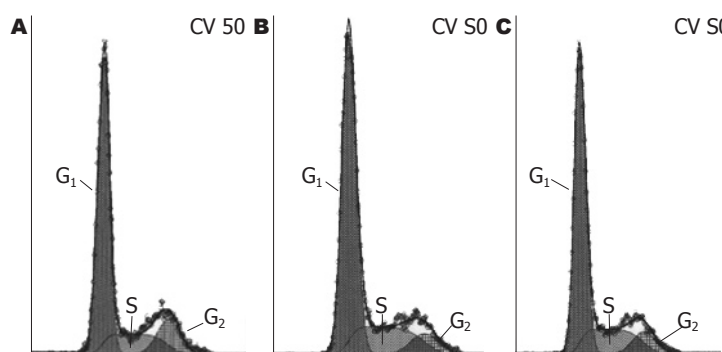


图 4 流式细胞术检测各组EC9706细胞周期. A: TGF- β 1-ASODN组; B: 转染试剂组; C: 未转染组.

TGF- β 1-ASODN组细胞凋亡率较对照组降低 ($P < 0.05$), 表明TGF- β 1-ASODN可抑制EC9706细胞凋亡(表4, 图5).

3 讨论

TGF- β 在机体的胚胎发育、创伤修复、免疫调节、细胞外基质的合成和储存等方面发挥重要作用, 同时也对许多细胞的生长具有调节作用. TGF- β 对细胞的作用可表现为刺激或抑制, 这主

要取决于细胞的类型、来源、分化状态和实验条件的不同. 体外研究表明, TGF- β 家族成员可抑制上皮细胞的增殖, 促进细胞凋亡, 但对不同的肿瘤细胞其作用还有待进一步探讨.

本研究根据文献[6]合成针对TGF- β 1第一启动子的反义寡核苷酸(TGF- β 1-ASODN), 并进行硫代磷酸化修饰, 运用阳离子聚合物瞬时转染食管鳞癌细胞EC9706, 观察TGF- β 1-ASODN对EC9706细胞增殖及凋亡的影响. RT-PCR结

■同行评价

本研究科学地观察并分析了TGF- β 1反义寡核苷酸对食管鳞癌细胞EC9706增殖及凋亡的影响,有一定先进性和可读性。

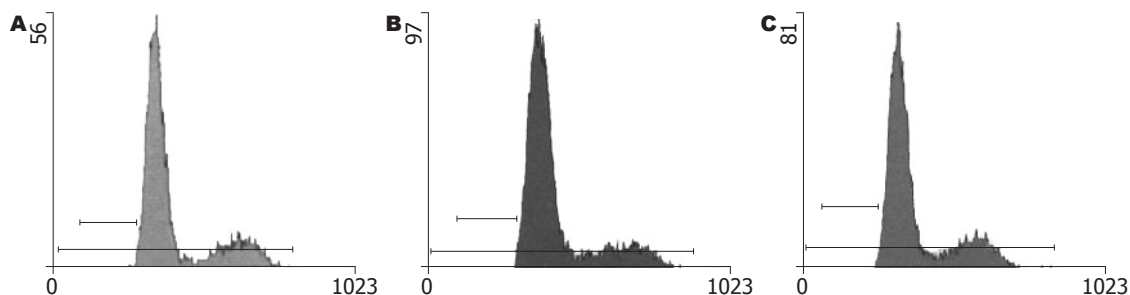


图5 流式细胞术检测各组EC9706细胞的凋亡. A: TGF- β 1-ASODN组; B: 转染试剂组; C: 未转染组.

果显示, 转染TGF- β 1-ASODN后24 h TGF- β 1 mRNA的表达水平即有所下降, 72 h(0.25 ± 0.07)明显低于转染前(0.43 ± 0.09 , $P < 0.01$), 而同一样本中TGF- β 1-ASODN非靶向基因 β -actin的表达未见明显变化. 流式细胞术结果也显示, 转染后TGF- β 1蛋白的表达(35.35%)明显低于转染前(41.38%, $P < 0.01$). 以上结果表明, TGF- β 1-ASODN可以高效特异地将TGF- β 1基因沉默, 这为进一步研究TGF- β 1-ASODN对食管鳞癌细胞的增殖及凋亡的影响奠定了基础.

正常的TGF- β 功能取决于正常的TGF- β 信号通路, TGF- β 具有抑制细胞增殖及促进凋亡的作用. TGF- β 抑制细胞增殖主要是对细胞周期的阻滞作用^[8-10]. G_1 期向S期转化是细胞周期调控的关卡, 细胞一旦通过此控制点, 将通过整个细胞周期. 本研究结果显示, TGF- β 1-ASODN转染EC9706细胞后, G_2 期细胞明显增多, 其百分比(14.8%)明显高于转染前(9.8%), 而 G_1 期的细胞减少, 其百分比(62.9%)低于转染前(66.5%), S期细胞百分比(21.3%)也明显低于转染前(23.7%). 由此可见, TGF- β 1-ASODN对食管鳞癌细胞EC9706中TGF- β 1的特异性抑制, 可能解除了TGF- β 1对细胞的生长抑制, 使得细胞通过 G_1 期及S期, 进入 G_2 期, 导致有更多的细胞进行细胞分裂. 本研究MTT检测结果也证实转染TGF- β 1-ASODN后72 h, 细胞存活率(109.4%)明显高于转染前(100%, $P < 0.05$), 细胞增殖加快, 提示转染TGF- β 1-ASODN后, 细胞增殖活性增强. 转染之后细胞形态学的改变也提示TGF- β 1-ASODN对TGF- β 1基因的抑制, 导致EC9706细胞增长速度加快. 72 h时, 细胞生长明显拥挤并失去正常形态, 使得部分细胞死亡脱落而悬浮于培养液中.

TGF- β 1不仅可抑制上皮细胞的增殖并对细胞凋亡具有诱导作用. Patel *et al*^[11]的研究结果表明, TGF- β 1对肝癌细胞凋亡具有诱导作用. 本研究转染TGF- β 1-ASODN对EC9706细胞凋亡的影

响也是显而易见的, 在转染TGF- β 1-ASODN后, 细胞凋亡率降低(转染前: 0.96%, 转染后: 0.69%, $P < 0.05$), 表明以TGF- β 1-ASODN沉默TGF- β 1基因, 可阻断TGF- β 1对食管鳞癌细胞EC9706的凋亡促进作用.

对大多数上皮细胞TGF- β 1发挥着生长抑制作用, 本研究结果提示TGF- β 1对食管鳞癌细胞EC9706也具有生长抑制及诱导凋亡的作用. TGF- β 抑制细胞增殖的机制主要是对细胞周期的阻滞作用. TGF- β 在 G_1 期发挥调节细胞周期的作用, 这些作用主要通过对细胞周期素(cyclin)、细胞周期素依赖激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)、细胞周期素依赖激酶抑制因子(cyclin-dependent kinase inhibitor, CKI)以及c-Myc^[12-13]的表达水平及功能状态进行调控, 最终使pRB去磷酸化而活化, 活化的pRB结合并抑制大量生长因子, 导致细胞停滞在 G_1 期. 此外, TGF- β 1对细胞凋亡的诱导可能通过以下途径: (1)提高细胞内组织型转谷氨酰胺酶的含量; (2)与c-Myc基因相互作用; (3)抑制RB蛋白的表达及磷酸化或与其他凋亡相关基因相互作用. 这些调节过程始终离不开TGF- β 1/Smads信号的正常转导, 信号通路中任何分子的异常都可能干扰细胞周期的正常运转, 从而成为肿瘤发生的诱因. TGF- β 1-ASODN可以高效特异地将TGF- β 1基因沉默, 解除其促进细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制细胞增殖的作用. 本研究结果显示的TGF- β 1对食管癌细胞增殖及凋亡的影响有助于进一步探讨TGF- β 1在食管癌发生发展中的作用.

4 参考文献

- 1 Assoian RK, Komoriya A, Meyers CA, Miller DM, Sporn MB. Transforming growth factor-beta in human platelets. Identification of a major storage site, purification, and characterization. *J Biol Chem* 1983; 258: 7155-7160
- 2 李珊珊. 信号转导通路与食管癌. 中华病理学杂志

- 2007; 36: 366-369
- 3 Pasche B. Role of transforming growth factor beta in cancer. *J Cell Physiol* 2001; 186: 153-168
- 4 Roberts AB, Wakefield LM. The two faces of transforming growth factor beta in carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 8621-8623
- 5 Wong SF, Lai LC. The role of TGFbeta in human cancers. *Pathology* 2001; 33: 85-92
- 6 Romeo D, Allison RS, Kondaiah P, Wakefield LM. Recharacterization of the start sites for the major human transforming growth factor-beta 1 mRNA. *Gene* 1997; 189: 289-295
- 7 王医术, 李玉林, 李一雷, 王心蕊, 张丽红. TGF β 1在乳腺癌间质新生血管周细胞中的表达. *吉林大学学报(医学版)* 2004; 30: 684-686
- 8 Alexandrow MG, Moses HL. Transforming growth factor beta and cell cycle regulation. *Cancer Res* 1995; 55: 1452-1457
- 9 Massagué J, Chen YG. Controlling TGF-beta signaling. *Genes Dev* 2000; 14: 627-644
- 10 Gong J, Ammanamanchi S, Ko TC, Brattain MG. Transforming growth factor beta 1 increases the stability of p21/WAF1/CIP1 protein and inhibits CDK2 kinase activity in human colon carcinoma FET cells. *Cancer Res* 2003; 63: 3340-3346
- 11 Patel T, Gores GJ. Apoptosis and hepatobiliary disease. *Hepatology* 1995; 21: 1725-1741
- 12 Warner BJ, Blain SW, Seoane J, Massagué J. Myc downregulation by transforming growth factor beta required for activation of the p15(Ink4b) G(1) arrest pathway. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 5913-5922
- 13 Hu X, Cress WD, Zhong Q, Zuckerman KS. Transforming growth factor beta inhibits the phosphorylation of pRB at multiple serine/threonine sites and differentially regulates the formation of pRB family-E2F complexes in human myeloid leukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 276: 930-939

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆 2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12 400余种. 本版还加大了专家评审力度, 5500多位学科专家参加了核心期刊评审工作. 经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目. 《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页). (科学编辑: 李军亮 2009-12-08)