

· 实验研究 ·

血管内皮生长因子对人急性白血病细胞凋亡 影响及相关基因表达的临床与实验研究

廖雪莲, 谢晓恬, 李本尚, 李莉, 杨莉莉

(上海同济大学附属同济医院儿科, 上海 200065)

[摘要] **目的** 探讨血管内皮生长因子(VEGF)对人急性白血病细胞株 HL-60 凋亡及相关基因 Bcl-2 和 Mcl-1 表达的影响, 并从临床水平验证 VEGF 对人急性白血病细胞凋亡的影响。**方法** 采用单细胞凝胶电泳、流式细胞术检测 VEGF 处理后的 HL-60 细胞凋亡率; 采用 RT-PCR 方法和免疫细胞化学法分别检测 VEGF 处理的 HL-60 细胞的 Bcl-2 和 Mcl-1 的表达水平。采用免疫细胞化学方法分别检测 8 例初发和复发、14 例完全缓解的急性白血病患者及 5 例正常儿童骨髓细胞的 VEGF 和 Mcl-1 蛋白表达。**结果** VEGF 可以明显抑制人急性白血病细胞株 HL-60 的凋亡, 并且可以对抗 VP16 诱导的细胞凋亡效应。VEGF 孵育 HL-60 细胞株 18 h 后, 其细胞内的 Bcl-2 和 Mcl-1 的 mRNA 和蛋白表达水平明显增加。初发和复发组白血病患者骨髓细胞的 VEGF 和 Mcl-1 蛋白表达水平高于完全缓解组。**结论** VEGF 可能通过同时提高 Bcl-2 和 Mcl-1 的 mRNA 和蛋白表达, 抑制急性白血病细胞株 HL-60 的凋亡, 可能是白血病的发病机制之一。VEGF、Bcl-2 和 Mcl-1 表达的增加可能对人急性白血病细胞的发生发展及预后产生影响, 有可能成为临床白血病预后的参考指标之一。 [中国当代儿科杂志, 2006, 8(6): 491-495]

[关键词] 血管内皮生长因子; 白血病; 凋亡; Bcl-2; Mcl-1; 细胞

[中图分类号] R733.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2006)06-0491-05

Effect of vascular endothelial growth factor on apoptosis and expression of Bcl-2 and Mcl-1 in acute leukemia cells

LIAO Xue-Lian, XIE Xiao-Tian, LI Ben-Shang, LI Li, YANG Li-Li. Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China (Email: liaoxuelian@sohu.com)

Abstract: Objective To investigate the effect of vascular endothelial growth factor (VEGF) on the apoptosis of human acute leukemia HL-60 cell line and to analyze the role of the related apoptosis genes, such as Bcl-2 and Mcl-1, in the process of apoptosis of human acute leukemia cells. **Methods** HL-60 cells were treated with different concentrations of VEGF (2 $\mu\text{g/L}$, 20 $\mu\text{g/L}$ or 100 $\mu\text{g/L}$) or 20 mg/L of etoposide (VP16, an apoptosis inducer) alone or VEGF plus VP16. After 18 hrs of treatment, the apoptosis rate of HL-60 cells was detected by single-cell gel electrophoresis and flow cytometry. The expressions of Bcl-2 and Mcl-1 of HL-60 cells were detected by RT-PCR. The Control group did not receive any treatment. Immunocytochemistry was used to detect the VEGF and Mcl-1 protein in bone marrow cells from 8 patients with newly diagnosed or relapsed leukemia, 14 leukemia patients in complete remission, and from 5 normal children. **Results** Different concentrations of VEGF markedly inhibited the apoptosis of HL-60 cells and decreased the apoptosis induced by VP16 exposure. The Bcl-2 and Mcl-1 mRNA and protein in HL-60 cells treated with VEGF were significantly higher than those in the Control group. The expressions of VEGF and Mcl-1 protein in bone marrow cells of the newly diagnosed and relapsed patients were significantly higher than in patients in complete remission. **Conclusions** VEGF can inhibit the apoptosis of HL-60 cells possibly through increasing the expressions of Bcl-2 and Mcl-1 mRNA and protein, which may represent one of the mechanisms responsible for human acute leukemia. The expressions of VEGF, Bcl-2 and Mcl-1 might be used as the markers for the prognostic evaluation of leukemia.

[Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8(6): 491-495]

Key words: Vascular endothelial growth factor; Leukemia; Apoptosis; Bcl-2; Mcl-1; cell

血管内皮生长因子(VEGF)及其受体在恶性血液病中高表达, 包括急性白血病、恶性淋巴瘤、骨髓

异常增生综合征和多发性骨髓瘤, VEGF 的表达量与这些肿瘤的预后相关^[1-4]。本课题组已应用 RT-

[收稿日期] 2006-01-30; [修回日期] 2006-03-29

[基金项目] 国家自然科学基金资助(30100203)。

[作者简介] 廖雪莲, 女, 硕士, 医师。主攻方向: 儿童肿瘤。

[通讯作者] 谢晓恬, 教授, 上海同济大学附属同济医院儿科, 邮编: 200065。

PCR 和 ELASA 方法对 6 种急性白血病细胞株进行 VEGF 及其受体表达检测,结果显示:包括 HL-60 细胞株在内的 6 种白血病细胞株均(100%)表达血管内皮生长因子,并推论 VEGF 可能与白血病的发生发展及治疗的反应性密切相关^[5]。近来还有报道^[6],急性白血病复发患者 Bcl-2 家族新成员 Mcl-1 高表达与患者疾病复发有关。我们欲通过实验检测分别经过 VEGF 处理过的急性白血病 HL-60 细胞的凋亡率,期望得到 VEGF 与其细胞凋亡的关系,及凋亡相关基因 Bcl-2 和 Mcl-1 的表达变化,为临床提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株 人急性早幼粒白血病细胞株 HL-60 购自中科院上海细胞所细胞库。

1.1.2 试剂 VEGF165 细胞因子(CYTOLAB 生物公司);VP16(鬼臼乙叉甙、大连生物医药公司)细胞凋亡诱导剂;反转录 RT-PCR 试剂盒(Invitrogen 生物公司);VEGF、Bcl-2 和 Mcl-1 单克隆抗体以及 SP 免疫组化试剂盒(福州迈新生物公司)。

1.1.3 引物 应用软件 Primer 5.0 设计引物并由上海生工合成引物序列 Bcl-2(455 bp)上游引物 5'CTGGGAGAACAGGCTACGATAA3',下游引物 5'CCCACCGAACTCAAAGAAGG3';Mcl-1(427 bp)上游引物 5'GCCGCTTGAGGAGATGGA3',下游引物 5'ACATTCCTGATGCCACCTTCTA3';内参照 G3PDH(450 bp)上游引物 5'TGATCACCATTGGGAATGAG3',下游引物 5'CAGTGTGTTGGCGTAGAGGT3'。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 HL-60 细胞株悬浮培养于无菌 1640 培养液中,37℃,5% CO₂ 及饱和湿度的 CO₂ 培养箱中培养;换液;采用细胞活力比例 98% 以上的对数生长期细胞进行实验。

1.2.1 实验分组 依据相关报道^[5,7,8]白血病患者血浆 VEGF 浓度平均值在 500 ng/L 左右,推测白血病人骨髓池病灶局部 VEGF 蛋白可达 μg/L 级,故本试验组所加 VEGF 蛋白浓度依次为 I 2 μg/L、II 20 μg/L、III 100 μg/L,同时设立未加药的对照组。本试验还选用了凋亡诱导剂 VP16 作为诱导组,依据文献^[9]筛选诱导 HL-60 细胞凋亡的最佳条件,即 20 mg/L 作用 18 h 作为标准实验条件,设立了 VP16 诱导组,以及 VP16 加 VEGF 蛋白浓度依次为 IV 2 μg/L、V 20 μg/L、VI 100 μg/L 的 3 组,以了

解 VEGF 蛋白是否可以对抗 VP16 诱导的细胞凋亡。接种对数生长期 HL-60 细胞(浓度 5×10^5 /mL)于 6 孔培养板中,每孔 5 mL,按上述分组浓度分别加入 VEGF 或 VP16,继续孵育 18 h 后,分别进行凋亡检测,重复 3 次。

1.2.3 细胞凋亡形态学 制备细胞悬液涂片,用丙酮固定,苏木素染色,脱水,二甲苯透明,中性树胶封片,油镜下观察。

1.2.4 单细胞凝胶电泳法 将适量溶解的低熔点琼脂糖与各组细胞悬液混匀,滴加在被有正常熔点琼脂糖的载玻片上,再加上适量溶解的低熔点琼脂糖覆盖,裂解 2 h;碱性电泳 30 min(25 V, 300 mA);酸性中和 15 次;EB 染色,荧光显微镜下观察、计数、拍照;软件分析。为了评价 DNA 的损伤程度,本实验使用 Lucia Comet Assay Version 3.51 版软件分析“尾矩”(tail moment, TM 概念为尾部 DNA 占总 DNA 的百分比与头、尾部中心间距的乘积)来评判结果分析细胞损伤情况。

1.2.5 流式细胞仪术 收集各组细胞;洗涤;重悬细胞于 1:4 结合缓冲液中;分别加入 Annexin-V、碘化丙啶染液,上机检测。每次实验均应设立阴性对照。不同状态的细胞分别分布于 4 个不同象限,凋亡细胞于右下象限。

1.2.6 逆转录 PCR 方法检测相关基因的表达 总 RNA 抽提参照 Trizol(GIBCOBRL 公司)试剂说明方法抽提细胞株总 RNA。应用 SuperScript TM11 反转录酶,以 Bcl-2、Mcl-1 和 G3PDH 的引物为模板进行 cDNA 合成。参照文献进行 PCR 扩增,预变性,变性,退火,延伸,共 30 个循环。PCR 扩增产物电泳,通过其分子量 Marker 来鉴定并拍照,扫描,以灰阶度表示电泳带的强度,以 G3PDH 为内参照,每一电泳带与 G3PDH 灰阶度比值作为基因表达的相对含量,并且设立了阴性对照。

1.2.7 免疫细胞化学方法检测相关蛋白表达 分别取各组细胞悬液涂片,用丙酮固定,按照福州迈新生物技术公司提供的免疫细胞化学流程(SP 法),分别滴加一抗和二抗,显微镜下观察试验结果,实验重复 3 次。油镜下观察,Bcl-2、Mcl-1 两种蛋白均以白血病细胞胞质或胞膜被染成棕黄色颗粒,以胞浆着色为主,各细胞涂片由双盲法计数 200 个细胞,采用半定量分析方法计算 200 个细胞中阳性细胞数。每批实验均设阴性对照。

收集本院 2004 年 3 月至 2005 年 3 月期间 8 例初发和复发白血病患儿、14 例完全缓解的白血病患儿及 5 例正常儿童的骨髓涂片。免疫细胞化学方法

同上,实验重复两次。油镜下观察,VEGF 和 Mcl-1 两种蛋白均以白血病细胞胞质或胞膜被染成棕黄色颗粒而红细胞和背景不着色为阳性细胞进行定性分析,并设阴性对照。

1.3 统计学分析

细胞凋亡率数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SAS 软件进行方差分析,同时采用了各水平 snk 法作均数间的多重比较和 Dunnett t 检验。每组细胞 Bcl-2、Mcl-1 基因表达相对量结果,即 Bcl-2/G3PDH、Mcl-1/G3PDH 用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SAS 软件进行 t 检验。每组细胞 Bcl-2、Mcl-1 蛋白的表达结果用百分率计算,结果以 $\bar{x} \pm s$ (%)表示,采用 SAS 软件进行 t 检验。统计各组骨髓细胞 VEGF、Mcl-1 的表达结果为阳性的例数,然后各组阳性例数的百分率,结果以 $[n(\%)]$ 表示,两样本率的比较采用确切概率法($n < 40$)。

2 结果

2.1 细胞形态学观察

VEGF 处理组 I、II、III 3 组细胞形态完好,细胞核疏松均匀;VP16 诱导组细胞形态不规则,较多呈现凋亡小体,诱导合并处理的 IV、V、VI 3 组细胞形态好于 VP16 诱导组,形成的凋亡小体较少。

2.2 单细胞凝胶电泳法和流式细胞仪检测凋亡率

单细胞凝胶电泳可见对照组细胞核出现轻度拖尾现象,I、II、III 3 组细胞核极少有拖尾现象;VP16 诱导组细胞核出现具有明显的具有凋亡特征的彗星样拖尾现象,IV、V、VI 3 组细胞核拖尾程度低于 VP16 诱导组。流式细胞术示对照组细胞凋亡率(5.73 ± 0.361)%,明显高于 VEGF 处理的 3 组细胞凋亡率(均 $P < 0.01$);VP16 诱导组细胞凋亡率(31.95 ± 2.213)%,明显高于 IV、V、VI 3 组细胞凋亡率(均 $P < 0.01$),见表 1、2。

表 1 不同浓度 VEGF 对 HL-60 细胞凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	单细胞凝胶电泳(尾距)	流式检测凋亡率(%)
对照组	10.58 ± 0.854	5.73 ± 0.361
VEGF 处理组 I	5.67 ± 0.103^b	3.73 ± 0.057^a
II	6.89 ± 0.083	4.07 ± 0.120^a
III	7.15 ± 0.105	3.66 ± 0.078^a

a 与对照组比较, $P < 0.01$; b 与 VEGF 处理 II、III 组比较, $P < 0.01$

2.3 RT-PCR 方法检测结果

VEGF I 组 HL-60 细胞 Bcl-2 和 Mcl-1 的 mRNA 相对表达量均明显高于对照组,均 $P < 0.01$; VEGF IV 组 HL-60 细胞的两个基因 Bcl-2 和 Mcl-1 的 mRNA

相对表达量均明显高于 VP16 诱导组,均 $P < 0.01$,见表 3。

表 2 不同浓度 VEGF 对 VP16 诱导后

HL-60 细胞凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	单细胞凝胶电泳(尾距)	流式检测凋亡率(%)
VP16 诱导组	49.99 ± 2.185	31.95 ± 2.213
VEGF 处理组 IV	40.34 ± 1.703^a	13.69 ± 0.742^a
V	30.79 ± 2.440^a	7.90 ± 0.665^a
VI	33.21 ± 1.696^a	8.92 ± 0.177^a

a 与 VP16 诱导组比较,均 $P < 0.01$

表 3 不同浓度 VEGF 和(或)VP16 对 HL-60

凋亡相关基因表达的影响(灰度)

组别	Bcl-2/G3PDH	Mcl-1/G3PDH
对照组	1.0063 ± 0.00086	1.0269 ± 0.00264
VEGF 处理组 I	1.8183 ± 0.01850^a	1.1074 ± 0.00448^a
VP16 诱导组	0.2401 ± 0.00269	0.6257 ± 0.01032
VEGF 处理组 IV	0.4945 ± 0.00396^b	0.7821 ± 0.00672^b

a 与对照组相比, $P < 0.01$; b 与 VP16 诱导组相比, $P < 0.01$

2.4 免疫细胞化学检测结果

VEGF I 组 HL-60 细胞的 Bcl-2 和 Mcl-1 蛋白表达率明显高于对照组,均 $P < 0.01$; VEGF IV 组 HL-60 细胞的 Bcl-2 和 Mcl-1 蛋白表达率明显高于 VP16 诱导组,均 $P < 0.01$,见表 4。初发和复发的白血病患者 37.5% (3/8 例)骨髓细胞表达 VEGF 蛋白,而缓解组患儿骨髓未检测到 VEGF 蛋白表达(0%, 0/14 例), $P < 0.05$;初发和复发的白血病患者 50% (4/8 例)骨髓细胞表达 Mcl-1 蛋白,而缓解组中患儿骨髓仅 7.1% (1/14 例)表达 Mcl-1 蛋白, $P < 0.05$;5 例正常儿童均未检测到 VEGF 和 Mcl-1 蛋白的表达;缓解组和正常对照组儿童的 VEGF 和 Mcl-1 表达阳性率差异无显著性(均 $P > 0.05$),见表 5。

表 4 不同浓度 VEGF 和(或)VP16 对 HL-60

凋亡相关蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	Bcl-2 蛋白	Mcl-1 蛋白
对照组	32.67 ± 2.081	33.67 ± 2.563
VEGF 处理组 I	47.33 ± 1.528^a	42.33 ± 1.527^a
VP16 诱导组	21.58 ± 1.082	23.02 ± 1.927
VEGF 处理组 IV	42.04 ± 2.025^b	35.13 ± 1.736^b

a 与对照组相比, $P < 0.01$; b 与 VP16 诱导组相比, $P < 0.01$

表 5 VEGF、Mcl-1 两个凋亡相关蛋白表达 例(%)

组别	例	VEGF 蛋白表达阳性	Mcl-1 蛋白表达阳性
正常对照组	5	0 (0)	0 (0)
初发和复发组	8	3 (37.5) ^a	4 (50.0) ^a
完全缓解组	14	0 (0)	1 (7.1)

a 与完全缓解组相比 $P < 0.05$

3 讨论

最近的研究发现,某些恶性血液病细胞不仅可以分泌 VEGF,而且还可以选择性的表达功能性的 VEGFR,形成一个自身的内分泌环,促进这些恶性血液病细胞的存活、增殖和浸润^[4,6]。结合 Bellamy^[10]和 Veikkola^[11]及本课题组前期的实验结果,我们考虑白血病细胞可能主要是通过其自身分泌 VEGF,然后通过与其受体结合,从而促进白血病细胞自身受体 VEGFR 的磷酸化,通过 PLC-PKC-MAPK 途径、PI-3K-Akt/PKB 途径、STAT 转导信号等途径,促进其存活、增殖、转移和浸润。那么 VEGF 对白血病细胞凋亡有着怎样的影响呢?

本实验采用单细胞凝胶电泳、流式细胞仪等较新颖而稳定的方法在单细胞水平和多细胞水平对分别经过 VEGF 和(或)VP16 处理过的急性白血病细胞系 HL-60 细胞凋亡进行检测。结果显示:2 $\mu\text{g/L}$ 浓度的 VEGF 在 18 h 可以明显抑制急性白血病细胞株 HL-60 的凋亡,并且可以对抗 VP16 诱导的细胞凋亡。从而我们推断 VEGF 抑制急性白血病细胞株 HL-60 的凋亡,可能是白血病的发病机制之一。结合本课题组前期试验证实包括 HL-60 细胞系在内的 6 种白血病细胞株均(100%)表达血管内皮生长因子,且 HL-60 细胞表面存在 flt-1 表达,故我们推测 VEGF 可能通过与其受体 flt-1 结合后而产生抑制细胞凋亡作用的。其他学者^[2,3]也证实 VEGF 及其受体在白血病细胞株及患者中高表达,初步认为其发病机制为抑制细胞凋亡,促进细胞增殖,本实验结果与之相符。本实验中显示三个不同浓度 VEGF 对细胞凋亡抑制的作用与空白对照之间有差异,但各浓度之间的差异并不显著,我们考虑这可能与 HL-60 细胞表面受体的数目相对固定有关。

Bcl-2 家族在白血病发病机制中的作用相关研究也比较多^[12]。原癌基因 Bcl-2 蛋白的主要生理功能是阻遏细胞凋亡,同时它还能抑制多种化疗药物诱导的白血病细胞凋亡。在急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)和慢性粒细胞性白血病(CML)中,Bcl-2 蛋白不但表达,而且过度表达。Mcl-1 是新近发现的 Bcl-2 基因家族成员,其基因与 Bcl-2 有一定同源性,且其在细胞内的分布更为广泛。人 Mcl-1 基因位点在 1 号染色体长臂上,而许多癌前病变和肿瘤性疾病 1 号染色体长臂远端存在重复和/或重排,因此推测 Mcl-1 基因可能与癌发生存在一定关系。Mcl-1 的表达调控是通过

细胞外调节蛋白激酶(ERK)通路、磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)/丝氨酸/苏氨酸激酶 Akt 通路、Janus 激酶/信号转导与转录活化因子途径(JAK/STAT)等多个信号转导途径产生了细胞内的功能。有研究发现 Mcl-1 是 Bcl-2 家族中唯一含有增殖细胞核抗原(PCNA)结合结构的蛋白分子,可能 Mcl-1 通过与 PCNA 的结合间接参与了对细胞周期的调节。Byrd 等^[13]学者研究发现,用抗肿瘤药 Rituximab 治疗慢性淋巴细胞性白血病和非霍奇金淋巴瘤后,病人体内的肿瘤细胞减少,同时凋亡蛋白 Mcl-1 也减少,两者呈正相关。Katoh 等^[6]在研究 VEGF 对白血病细胞株 CMK86 和 U937 的凋亡影响时,推测 MCL-1 可能在其中起了一定的抑制细胞凋亡的作用。Goebel 等^[14]研究还发现人 HL-60 和 U937 白血病细胞经鼠弓形虫感染后,对一些抗肿瘤药物凋亡诱导作用产生抵抗,推测其机制可能与 Mcl-1 蛋白表达水平增加有关。

本试验采用 RT-PCR 法,对分别经过 VEGF 和(或)VP16 处理过的急性白血病细胞系 HL-60 细胞进行 Bcl-2 和 Mcl-1 基因表达检测,结果表明 2 $\mu\text{g/L}$ 浓度 VEGF 的可以使急性白血病细胞株 HL-60 的 Bcl-2 和 Mcl-1 基因的 mRNA 表达水平明显增加。采用免疫细胞化学方法分别对初发复发及缓解的白血病人骨髓涂片细胞进行 VEGF 和 Mcl-1 蛋白进行检测,发现 VEGF 和 Mcl-1 在初发复发白血病细胞表达高于缓解组。因此我们推论 VEGF 和 Mcl-1 的过度表达可能对急性白血病的发生发展及预后产生影响。VEGF 可以通过抑制白血病细胞的凋亡,从而参与了白血病的发病。而且,Bcl-2 和 Mcl-1 是 VEGF 抑制白血病细胞凋亡的重要通路。VEGF, Bcl-2 和 Mcl-1 表达的增加可能对急性白血病细胞的发生发展及预后产生影响,有可能成为白血病预后的参考指标,也为今后研究新的白血病治疗靶点提供了理论依据。

[参 考 文 献]

- [1] Tischer E, Gospodarowicz D, Mitchell R, Silva M, Schilling J, Lau K, et al. Vascular endothelial growth factors; a new member of the platelet-derived growth factor gene family [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 165(3): 1198-1206.
- [2] Bellamy WT, Richter L, Frutiger Y, Grogan TM. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor in hematopoietic malignancies [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(3): 728-733.
- [3] Hussong JW, Rodgers GM, Shami PJ. Evidence of increased angiogenesis in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2000, 95(1): 309-313.
- [4] Aguayo A, Kantarjian H, Manshouri T, Gidel C, Estey E, Thom-

as D, et al. Angiogenesis in acute and chronic leukemias and myelodysplastic syndromes [J]. Blood, 2000, 96(6): 2240-2245.

[5] 李莉,谢晓恬,梁爱斌. 血管内皮生长因子在急性白血病细胞株的表达[J]. 中国小儿血液,2004,9(4):170-174.

[6] Katoh O, Takahashi T, Oguri T, Kuramoto K, Mihara K, Kobayashi M, et al. Vascular endothelial growth factor inhibits apoptotic death in hematopoietic cells after exposure to chemotherapeutic drugs by inducing MCL1 acting as an antiapoptotic factor [J]. Cancer Res, 1998, 58(23): 5565-5569.

[7] Padro T, Ruiz S, Bieker R, Burger H, Steins M, Kienast J, et al. Increased angiogenesis in the bone marrow of patients with acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2000, 95(8): 2637-2644.

[8] Aguayo A, Kantarjian HM, Estey EH, Giles FJ, Verstovsek S, Manshouri T, et al. Plasma vascular endothelial growth factor levels have prognostic significance in patients with acute myeloid leukemia but not in patients with myelodysplastic syndromes [J]. Cancer, 2002, 95(9): 1923-1930.

[9] 赵卫红. 细胞凋亡[M]. 郑州: 河南医科大学出版社,1997, 242-256.

[10] Bellamy WT, Richter L, Frutiger Y, Grogan TM. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor in hematopoietic malignancies [J]. Cancer Res, 1999, 59(1): 728-733.

[11] Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, Alitalo K. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors [J]. Cancer Res, 2000, 15, 60(2): 203-212.

[12] Iglesias-Serret D, Pique M, Gil J, Pons G, Lopez JM. Transcriptional and translational control of Mcl-1 during apoptosis [J]. Arch Biochem Biophys, 2003, 417(2): 141-152.

[13] Byrd JC, Kitada S, Flinn IW, Aron JL, Pearson M, Lucas D, et al. The mechanism of tumor cell clearance by rituximab in vivo in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: evidence of caspase activation and apoptosis induction [J]. Blood, 2002, 99(3): 1038-1043.

[14] Goebel S, Gross U, Luder CG. Inhibition of host cell apoptosis by Toxoplasma gondii is accompanied by reduced activation of the caspase cascade and alterations of poly (ADP-ribose) polymerase expression [J]. Cell Sci, 2001, 114(Pt 19): 3495-3505.

(本文编辑:吉耕中)

· 作者 · 编者 · 读者 ·

全国科学技术名词审定委员会审定的医学名词

标准名词	非标准名词
清蛋白	白蛋白
血红蛋白	血色素
反胃	返胃
畏食	厌食
发绀	紫绀
肝脾大	肝脾肿大
心肌梗死	心肌梗塞
侧支循环	侧枝循环
霍奇金病	何杰金病
食管癌	食道癌
肺梗死	肺梗塞
脑梗死	脑梗塞
肝硬化	肝硬变
脑出血	脑溢血
脑神经	颅神经
同工酶	同功酶
组胺	组织胺
综合征	综合症
并发症	合并症
概率	机率
纵膈	纵膈
直肠阴道隔	直肠阴道膈
糖原	糖元
抗原	抗元
机制	机理