

(寡)克隆性增生、T 细胞的凋亡异常和 T 亚群及功能的改变等异常^[3-5]。因此,靶向 T 细胞异常的治疗是 ITP 新的治疗策略之一。

CyA 是一种强效的免疫抑制剂,可逆抑制 T 细胞介导的异基因免疫和自身免疫反应。CyA 抑制 T 辅助细胞和细胞毒 T 细胞的活性,且对 T 抑制细胞缺乏抑制。从而使抗体产生下降而对血小板破坏减少。另外,CyA 可在 mRNA 水平上抑制活化 T 细胞生成及释放 IL-2,从而进一步抑制 T 辅助细胞功能。Emilia 等^[6]报道了 CyA 治疗难治 ITP 患者中位随访 3 年时取得 83.3% 的有效率,至中位随访 5.5 年,除 1 例患者死于心肌梗死外,其余患者仍处于 CR^[7]。我们的结果也显示,中位随访 10 个月,小剂量的 CsA 治疗难治/复发 ITP 取得了与国外结果相当的疗效。CyA 作为免疫抑制剂,不良反应较多,国外采用 CyA 治疗 ITP 确实发现其疗效被不良反应所抵消,但上述报道中所使用的 CyA 的剂量为 5~10mg/(kg·d)。实际上,采用较小剂量的 CyA 治疗 ITP,其不良反应并无明显增加,且随着 CyA 服用时间延长或减量或暂时中断治疗某些不良反应反而减轻甚至消失^[8,9]。我们的结果也印证了上述发现。

综上所述,我们认为小剂量的 CyA 治疗难治/复发 ITP 可取得较好的效率,严重不良反应少,是复发/难治 ITP 的一种高效而安全的挽救性治疗方法。

参考文献

- 1 Provan D, Stasi R, Newland AC, *et al.* International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytope-

nia[J]. Blood, 2010, 115(2):168-186

- 2 Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, *et al.* Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group[J]. Blood, 2009, 113(11):2386-2393
- 3 Fogarty PF, Rick M E, Zeng W, *et al.* T cell receptor VB repertoire diversity in patients with immune thrombocytopenia following splenectomy[J]. Clinical and Experimental Immunology, 2003, 133(3):461-466
- 4 Olsson B, Andersson PO, Jacobsson S. Disturbed apoptosis of T-cells in patients with active idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Thromb Haemost, 2005, 93(1):139-144
- 5 Andersson PO, Olsson A, Wadenvik H. Reduced transforming growth factor-beta1 production by mononuclear cells from patients with active chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Br J Haematol, 2002, 116(4):862-867
- 6 Emilia G, Morselli M, Luppi M, *et al.* Long-term salvage therapy with cyclosporine A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Blood, 2002, 99(4):1482-1485
- 7 Emilia G, Luppi M, Morselli M, *et al.* A possible role for low-dose cyclosporine in refractory immune thrombocytopenic purpura [J]. Haematol, 2008, 93(7):1113-1115
- 8 Zver S, Zupan IP, Cernele P. Cyclosporin A as an immunosuppressive treatment modality for patients with refractory autoimmune thrombocytopenic purpura after splenectomy failure [J]. Int J Hematol, 2006, 83(3):238-242
- 9 Moskowit IP, Gaynon PS, Shahidi NT, *et al.* Low-dose cyclosporin A therapy in children with refractory immune thrombocytopenic purpura [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 1999, 21(1):77-79

(收稿:2010-08-23)

(修回:2010-10-25)

白藜芦醇对兔动脉粥样硬化斑块面积及内膜厚度的影响

尚秀玲 朱鹏立 蒋娜 徐庆玲 高淑卿

摘要 目的 探讨白藜芦醇对 AS 兔血脂、斑块面积及内膜厚度的影响。**方法** 成熟健康雄性新西兰白兔 70 只,适应性喂养 10 天后随机分为 5 组(按序 A、B、C、D、E)。正常对照组给予普通饲料,病理对照组及白藜芦醇干预组给予高脂饲料,干预组同时每天分别给予 4mg/kg、8mg/kg、16mg/kg 的白藜芦醇。分别在第 0 周(实验开始前)和第 12 周末(实验结束时),用全自动生化仪测定血总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。应用计算机图像分析系统(motic images advanced 3.0 图像分析软件)测定斑块面积与内膜面积。**结果** 高脂喂养 12 周后,病理对照组血

基金项目:卫生部科学研究基金-福建省卫生教育联合攻关计划项目(WKJ2005-2-017);福建省自然科学基金资助项目(Z0501069)

作者单位:350001 福州,福建省立医院(尚秀玲、蒋娜、徐庆玲、高淑卿);福建省立医院福建省临床老年病研究所(朱鹏立)

通讯作者:朱鹏立,教授,硕士生导师,电子信箱:zpl7755@126.com

脂 TC、TG、LDL - C、HDL - C 较正常对照组升高 ($P < 0.01$) ; 与病理对照组比较, 白藜芦醇干预组可降低 AS 兔血清 TG、LDL - C ($P < 0.01$), 随剂量的增长降低幅度更大 ($P < 0.01$) ; 中、高剂量白藜芦醇干预组 HDL - C 升高, 差异有显著性意义 ($P < 0.01$) ; 3 种剂量白藜芦醇干预组比较 TC 无明显变化 ($P > 0.05$) ; 高脂喂养 12 周后, 成功建立 AS 模型, 病理对照组有严重的 AS 病理改变, 正常对照组无 AS 斑块, 白藜芦醇干预组 AS 病变明显减轻, 斑块面积明显减少 ($P < 0.05$) , 内膜厚度明显降低 ($P < 0.05$) , 并呈一定的剂量依赖性。 **结论** 白藜芦醇可改善脂质代谢紊乱, 降低 TG 和 LDL - C 水平, 升高 HDL - C 水平, 继而抑制血管内膜的增生及斑块的形成, 从而发挥抗动脉粥样硬化的作用。

关键词 动脉粥样硬化 白藜芦醇 新西兰白兔 斑块面积 内膜厚度

Effects of Resveratrol on the Blood lipid, the Area of Plaque and Thickness of Endomembrane in Rabbits with Atherosclerosis. Shang Xiuling, Zhu Pengli, Jiang Na, Xu Qingling, Gao Shuqing. Fujian Provincial Hospital, Fujian 350001, China

Abstract Objective To investigate the effect of resveratrol on the blood lipid, area of pathological lesions, thickness of endomembrane in rabbits with atherosclerosis. **Methods** Seventy male New Zealand white rabbits were randomly divided into 5 groups: A for normal control group, B for pathological control group, C for pathological control group treated with low dosage resveratrol [$4\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$], D for pathological group treated with mid dosage resveratrol [$8\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$], E for pathological group treated with high dosage resveratrol [$16\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]. Blood glucose and serum lipids levels were measured on the 0, 12th weeks. At the end of the 12th week, aortae was analyzed by histopathological examination. The area of plaque and thickness of endomembrane were determined with Motoc images advanced 3.0. **Results** (1) The blood lipid levels (TC, TG, LDL - C and HDL - C) in pathological control group were higher than those in normal control ($P < 0.01$). High, mid and low dose of RES could depress the TG and LDL - C of AS rabbits ($P < 0.01$), and the decreasing amplitude in high dose of RES group was maximal. High and mid dose of RES could heighten the HDL - C of AS Rabbits ($P < 0.05$). (2) The atherosclerosis model with rabbits had been successfully established with high fat diet. There were severe pathological lesions in group B. Resveratrol could inhibit the development of atherosclerosis. The pathological changes of atherosclerosis in group C, D and E were significantly milder than those in group B ($P < 0.05$). Resveratrol could greatly diminish the area of plaque and thickness of endomembrane in dose - dependent way. **Conclusion** Resveratrol could improve dyslipidemia, depress the TG and LDL - C of AS rabbits, and heighten the HDL - C of AS Rabbits, so it could greatly diminish the area of plaque and thickness of endomembrane in dose - dependent way.

Key words Atherosclerosis; Resveratrol; Rabbit; Pathological lesions; Endomembrane

白藜芦醇 (resveratrol, Res), 化学名 3, 4', 5 - 三羟基 - 反 - 二苯代乙烯, 广泛存在于花生、葡萄皮及中药虎杖、决明子、藜芦等 72 种植物中, 是一种非黄酮类多酚化合物, 尤其在新鲜葡萄皮中含量最高, 是植物在恶劣环境或是受到真菌感染时产生的一种植物抗毒素。是已经被发现并证实的存在于葡萄酒中起到抗动脉粥样硬化作用的一种活性物质。近几年研究证实, 白藜芦醇通过调节血脂、抑制血小板聚集、保护血管内皮、抑制平滑肌细胞增生、抗低密度脂蛋白氧化、抑制 MMPs 的转录和表达, 起到稳定斑块的作用等几种途径达到心血管的保护作用^[1]。但是白藜芦醇对血管内膜厚度及斑块面积的影响国内少见报道。因此本实验通过单纯高脂喂养建立兔动脉粥样硬化模型, 并同时给予 3 种不同剂量的白藜芦醇干预, 观察白藜芦醇对血脂、斑块面积及内膜厚度的影响, 进一步揭示白藜芦醇抗动脉粥样硬化作用的机制。

材料与方法

1. 材料: 普通级 8 周龄新西兰白兔 70 只, 雄性, 体重 1.8

~ 2.2 kg, 健康, 购自上海生旺实验动物有限责任公司 [许可证号: SCXK (沪) 2002 - 0011], 饲养于福建省医学科学研究所动物实验室 [许可证号: SYXK (闽) 2006 - 0002]。白藜芦醇 (上海纳贝生物科技股份有限公司, 生产批号: RES20070401) ;

2. 方法: (1) 动物模型的制备: 新西兰白兔 70 只单独笼养, 经普通饲料 (苜蓿草粉) 适应性喂养 10 天后随机分成 5 组开始试验 (实验第 0 周), A 组继续喂普通饲料; B 组喂高脂饲料; C、D、E 组喂高脂饲料的同时分别给予白藜芦醇 $4\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 、 $8\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 、 $16\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 进行干预。高脂饲料配方 (1% 胆固醇 + 5% 蛋黄粉 + 5% 猪油 + 0.5% 胆盐 + 88.5% 普通饲料)^[2]。每只兔限饲料 $100\text{g}/\text{d}$, 自由饮水; 实验第 0 周 (实验开始前) 开始灌胃给药。A 组每只兔生理盐水 10ml 灌胃, B 组每只兔 0.5% 吐温溶液 10ml 灌胃, C、D、E 组每只兔分别按 $4\text{mg}/\text{kg}$ 、 $8\text{mg}/\text{kg}$ 、 $16\text{mg}/\text{kg}$ 计算药量, 分别稀释于 0.5% 吐温溶液 10ml 灌胃, 每日 1 次。连续给药 12 周。Res 剂量参考 Jiangang Zou 的实验确定^[3]。(2) 采血测定血清中血脂水平: 第 0 周和第 12 周末 (实验结束时), 于清晨空腹从兔耳中央动脉采集血液 5ml , 注入不含抗凝剂的普通试管, 静置后离心分离血清, -20°C 保存。用全自动生化仪测定总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白

胆固醇(low density cholesterol, LDL - C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density cholesterol, HDL - C)的水平。(3)组织切片的制备:实验动物于第 12 周末称重后予戊巴比妥钠麻醉。立即剖开胸腔分离胸主动脉,剪取胸主动脉弓 2cm 以下约 1cm 动脉,用生理盐水冲净后浸泡于 10% 中性甲醛溶液中固定 24h,常规石蜡包埋,常规梯度脱水、透明、浸蜡、包埋,5 μ m 厚连续切片,苏木素伊红(HE),观察组织学改变,比较光镜下血管内膜增生程度。继续向下分离剪取主动脉至横膈处胸主动脉,缘血管长轴剖开,生理盐水冲净后保存于 10% 中性甲醛溶液中,油红“O”染色,应用计算机图像分析系统(motic images advanced 3.0 图像分析软件)测定斑块面积与内膜面积比。(4)主要观察指标:①血清中血脂水平;②胸主动脉组织学改变;③测定斑块面积与内膜厚度。(5)统计学分析:应用 SPSS13.0 软件,采用多因素方差分析统计各变量的差异,所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。方差齐性检验用 Levene 法,采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$,表示差异有统计学意义; $P < 0.01$ 表示差异有显著统计学意义。

结 果

1. 实验前后血脂变化:第 0 周时,各组兔血清 TG、TC、HDL - C、LDL - C 水平差异无显著性($P >$

0.05)。第 12 周时,正常对照组 TG、TC、HDL - C、LDL - C 水平略有变化,但与第 0 周比较差异无显著性($P > 0.05$);病理对照组、病理 + 低剂量 Res 组、病理 + 中剂量 Res 组、病理 + 高剂量 Res 组 TG、TC、HDL - C、LDL - C 均较第 0 周显著升高($P < 0.01$),与正常对照组相比,有明显升高($P < 0.01$);与病理对照组相比,病理 + 低剂量 Res 组、病理 + 中剂量 Res 组、病理 + 高剂量 Res 组 TG、LDL - C 明显降低($P < 0.01$),病理 + 低剂量 Res 组 TC、HDL - C 差异无显著性($P > 0.05$),病理 + 中剂量 Res 组和病理 + 高剂量 Res 组 TC 降低和 HDL - C 升高差异有显著性($P < 0.01$);病理 + 低剂量 Res 组、病理 + 中剂量 Res 组、病理 + 高剂量 Res 组 3 组间两两比较 TG、LDL - C 逐渐降低,差异有显著性意义($P < 0.01$),HDL - C 逐渐升高,差异有显著性意义($P < 0.05$)。白藜芦醇 3 种剂量比较 TC 无明显变化($P > 0.05$)。说明白藜芦醇可显著降低 TG、LDL - C 水平,升高 HDL - C 水平,呈一定的剂量依赖性,但本实验 3 种剂量白藜芦醇对 TC 的影响均不明显(表 1)。

表 1 实验后(第 12 周)各组血脂水平($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	TG	TC	LDL - C	HDL - C
A	0.42 $\pm$ 0.23	1.07 $\pm$ 0.22	0.53 $\pm$ 0.15	0.63 $\pm$ 0.30
B	2.46 $\pm$ 0.32 [▲]	30.19 $\pm$ 3.98 [▲]	16.82 $\pm$ 1.95 [▲]	1.74 $\pm$ 0.50 [▲]
C	1.94 $\pm$ 0.24 ^{▲■}	26.36 $\pm$ 5.03 [▲]	13.27 $\pm$ 1.76 [▲]	2.24 $\pm$ 0.44 ^{▲■}
D	1.69 $\pm$ 0.26 ^{▲■◆}	22.45 $\pm$ 5.23 ^{▲■}	10.15 $\pm$ 1.55 ^{▲■◆}	2.91 $\pm$ 0.50 ^{▲■◆}
E	1.24 $\pm$ 0.35 ^{*▲■◆}	18.94 $\pm$ 3.05 ^{▲■◆}	6.98 $\pm$ 1.62 ^{*▲■◆}	4.69 $\pm$ 0.98 ^{*▲■◆}

A. 正常对照组;B. 病理对照组;C. 病理 + 低剂量 Res 组;D. 病理 + 中剂量 Res 组;E. 病理 + 高剂量 Res 组;与同时段 A 组比较, [▲] $P < 0.01$;与同时段 B 组比较, [■] $P < 0.05$;与同时段 C 组比较, [◆] $P < 0.05$;与同时段 D 组比较, ^{*} $P < 0.05$

2. 动脉壁及 AS 斑块 HE 染色:第 12 周末,胸主动脉 HE 染色,光镜所见:正常对照组血管 3 层结构清晰,内膜表面由单层扁平内皮细胞被覆,内皮细胞连续完整而光滑,表面未见炎细胞黏附;中膜由 9 ~ 10 层平滑肌细胞组成,排列整齐,外膜完整。病理对照组环内膜全周有较厚的脂斑形成,泡沫细胞堆积,多达 10 ~ 20 层,达到动脉粥样硬化Ⅲ级以上病变,内膜明显增厚,散在粥样坏死灶,动脉管腔显著狭窄,内弹力膜消失或少量残存;中膜基本上为泡沫细胞浸润,斑块基底部有新生血管。低剂量组内膜增厚较病理对照组减轻,内膜中含有大量泡沫细胞,内弹力板局部被破坏;中膜有少量泡沫细胞浸润;中剂量组内膜增厚程度在低剂量组和高剂量组之间;高剂量组内膜增厚程度更轻,有局限性薄层的脂质沉积,呈动脉

粥样硬化Ⅰ级病变,内弹力板完整,中膜平滑肌厚度均匀,走行无明显异常,部分弹力纤维波纹断裂或消失(图 1)。

3. 肉眼观察及主动脉油红“O”染色结果:第 12 周末,大体标本观察可见,正常对照组兔主动脉内膜淡粉色,表面光滑,有弹性,未见粥样斑块、脂斑及脂纹出现。病理对照组可见较厚的橘红色斑块弥漫性隆起于内膜表面,融合成片;低剂量组、中剂量组和高剂量组可见局限性的橘红色斑块形成,内膜不平滑,橘红色斑块主要分布于胸主动脉与肋间动脉分叉处,以高剂量组病变程度最轻(图 2)。

4. 胸主动脉内膜厚度比较:光镜下测定,正常对照组、病理对照组、低剂量组、中剂量组、高剂量组胸主动脉内膜厚度分别为 4.69 $\pm$ 0.92 μ m、241.73 $\pm$ 22.12 μ m、

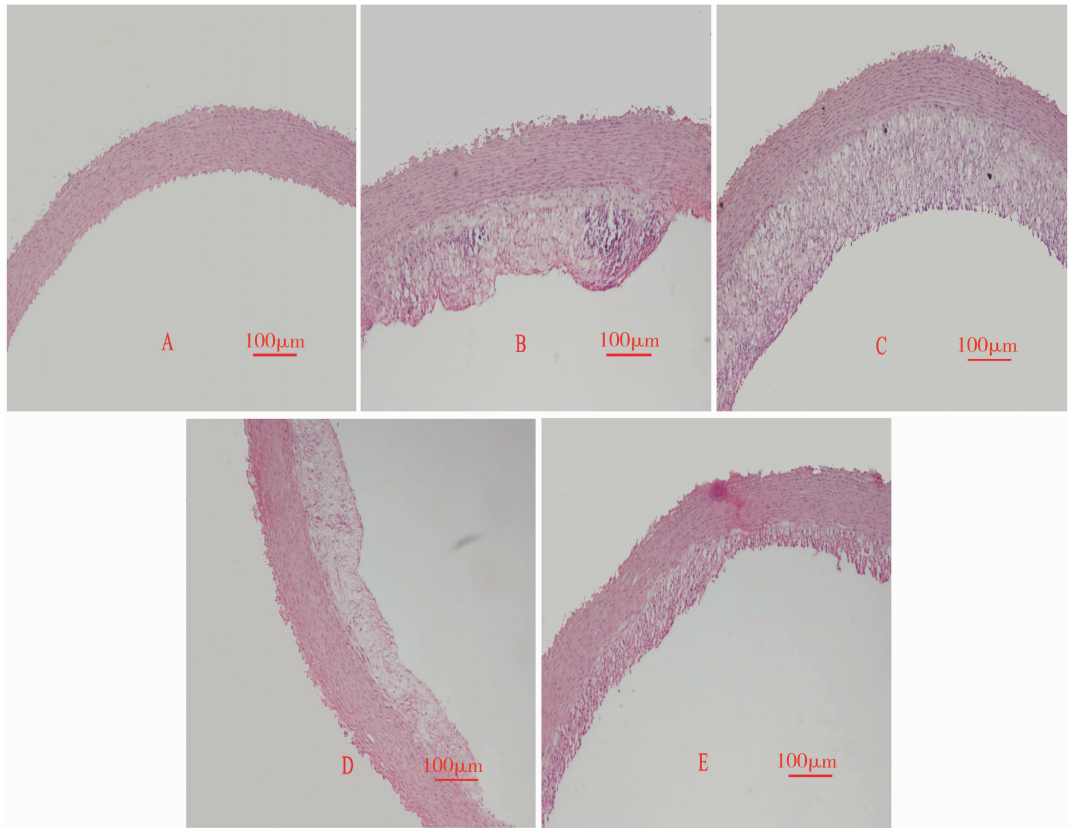


图 1 胸主动脉 HE 染色

A. 正常对照;B. 病理对照;C. 低剂量;D. 中剂量;E. 高剂量;Res. 白藜芦醇

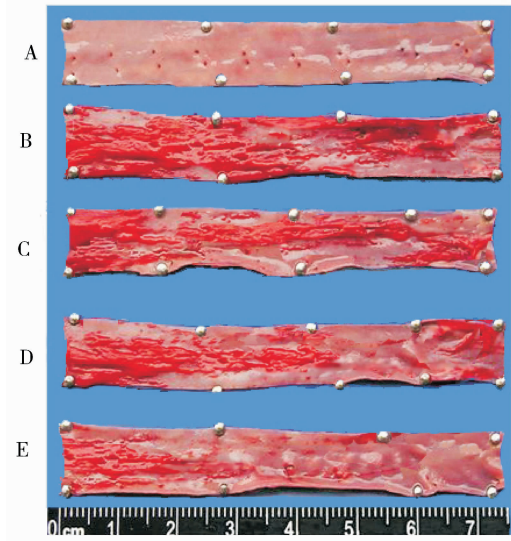


图 2 胸主动脉内膜斑块分布和面积

A. 正常对照组;B. 病理对照组;C. 低剂量组;
D. 中剂量组;E. 高剂量组

膜厚度低于中剂量组 ($P < 0.05$), 中剂量组内膜厚度低于低剂量组 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 各组主动脉斑块面积百分比及内膜厚度 ($\bar{x} \pm s$)

组别	斑块面积/血管内膜面积 (%)	内膜厚度 (μm)
A	0	4.69 ± 0.92
B	$60.08 \pm 0.12^{\blacktriangle}$	$241.73 \pm 22.12^{\blacktriangle}$
C	$52.85 \pm 0.09^{\blacktriangle}$	$200.90 \pm 18.79^{\blacktriangle\bullet}$
D	$39.87 \pm 0.08^{\blacktriangle\bullet\blacksquare}$	$144.00 \pm 9.72^{\blacktriangle\bullet\blacksquare}$
E	$26.73 \pm 0.05^{\blacktriangle\bullet\blacksquare\blacklozenge}$	$101.22 \pm 13.43^{\blacktriangle\bullet\blacksquare\blacklozenge}$

与 A 组比较, $\blacktriangle P < 0.05$; 与 B 组比较, $\bullet P < 0.05$; 与 C 组比较, $\blacksquare P < 0.05$; 与 D 组比较, $\blacklozenge P < 0.05$

5. AS 斑块面积比较: 病理对照组、低剂量组、中剂量组、高剂量组分别与正常对照组比较差异有显著性 ($P < 0.05$); 3 个剂量组间两两比较, 差异有显著性 ($P < 0.05$); 病理对照组与低剂量组差异无显著性 ($P > 0.05$); 病理对照组与中剂量组和高剂量组差别均有显著性 ($P < 0.05$), 上述结果显示 Res 可抑制 AS 斑块形成, 且随着剂量的增长抑制程度更大 (表 2)。

讨 论

血脂异常是动脉粥样硬化的一个重要的独立危

$200.90 \pm 18.79\mu\text{m}$ 、 $144.00 \pm 9.72\mu\text{m}$ 、 $101.22 \pm 13.43\mu\text{m}$ 。白藜芦醇干预组 (低剂量组、中剂量组、高剂量组) 内膜厚度明显低于病理对照组 ($P < 0.05$), 高剂量组内

危险因素,而动脉粥样硬化是危害人类健康最严重的心血管疾病。因此,血脂异常问题已普遍受到各国重视。高脂血症的形成与血浆中 LDL - C 呈正相关,与 HDL - C 呈负相关,HDL - C/TC 值升高预示动脉粥样硬化有消退趋势及对动脉壁有保护作用。有饮用红葡萄酒习惯的人患心血管疾病的概率大大降低,因为葡萄酒中的白藜芦醇能降低人血清脂质水平^[4]。

另有实验表明,白藜芦醇可升高高密度脂蛋白(HDL),调节低密度脂蛋白(LDL)中胆固醇的比例,抑制 LDL 的氧化。本实验研究表明,通过单纯高脂喂养 12 周,所有高脂喂养的新西兰白兔血清 TG、TC、HDL - C、LDL - C 水平均较正常对照组显著升高,提示存在血脂代谢紊乱,其中以病理对照组最为严重。与病理对照组比较,白藜芦醇干预组 TG 和 LDL - C 水平明显下降,HDL - C 显著升高,并有一定的量效关系,提示白藜芦醇参与血清脂质的代谢,改善血脂代谢紊乱。这可能由于白藜芦醇有酚性羟基,易通过自身氧化,抑制胆固醇及不饱和脂肪酸的氧化,防止血液中胆固醇及其他烯醇类和中性脂肪的积累,抗血小板聚集,改善血液外周循环,从而起到预防高脂血症,抑制动脉粥样硬化形成。本实验结果和既往的研究一致,朱立贤等^[5]研究了白藜芦醇对实验性高脂血症大鼠血脂和一氧化氮及其合酶的影响,结果表明:高脂饲料可导致实验性大鼠高脂血症;与高脂对照组相比,白藜芦醇能明显降低大鼠体内 TC、TG、LDL - C、NO 浓度,使动脉硬化指数降低,HDL - C/TC 比值升高;说明白藜芦醇能调节高脂血症大鼠血脂代谢紊乱血管平滑肌细胞增生对动脉粥样硬化的发生具有重要意义,白藜芦醇通过多种途径抑制血管平滑肌的增生,从而抑制血管内膜增生。首先,白藜芦醇可抑制 DNA 聚合酶。在体外 SV40DNA 合成中,

白藜芦醇的衍生物——反式 3,5 双甲基 - 4 - 羟基芪抑制 DNA 聚合酶 α 和 λ ^[6]。其次,白藜芦醇(25 μ mol/L)可通过影响细胞内 p53 和 p21 水平而显著影响静止期和增生期的血管平滑肌细胞,抑制其增生和分化。白藜芦醇还能增加冠状动脉 cGMP/激酶 - G,进而抑制磷脂酰肌醇 3 激酶和促分裂原活化蛋白激酶,从而影响细胞周期起抗平滑肌细胞增生作用。顾俊等研究证实,小剂量白藜芦醇可上调 eNOS 的表达、促进内皮祖细胞的动员,加快内皮修复及抑制内膜增生^[7];而大剂量白藜芦醇只能抑制术后 4 周的内膜增生。

综上所述,白藜芦醇可改善脂质代谢紊乱,降低 TG 和 LDL - C 水平,升高 HDL - C 水平,继而抑制血管内膜的增生及斑块的形成,发挥抗动脉粥样硬化的作用。

参考文献

- 1 Ramprasath VR, Jones PJ, *et al.* Anti - atherogenic effects of resveratrol[J]. Clin Nutr, 2010, 5(19): 1038 - 1044
- 2 Van - Vlijmen BJ, Gerritsen G, Franken AL, *et al.* Havekes LM. Macrophage p53 deficiency leads to enhanced atherosclerosis in APOE * 3 - Leiden transgenic mice. Circ Res, 2001, 88(8): 780 - 786
- 3 Savill J, Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. Nature, 2000, 407(6805): 784 - 788
- 4 Bruce Cerman J. The health benefits of wine[J]. Annual Rev Nutr, 2000, 20: 561 - 593
- 5 朱立贤, 金征宇, 等. 白藜芦醇对高脂血症大鼠血脂和一氧化氮及其合酶的影响[J]. 安徽农业科学, 2005, 33(2): 278 - 279
- 6 Locatelli GA, Savio M, Forti L, *et al.* Inhibition of mammalian DNA polymerases by resveratrol: mechanism and structural determinants[J]. Biochem J, 2005, 389(Pt 2): 259 - 268
- 7 顾俊, 王长谦, 等. 白藜芦醇对损伤动脉再内皮化和内膜增生的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(10): 829 - 834

(收稿: 2010 - 08 - 23)

(修回: 2010 - 11 - 02)

散发性大肠癌 K - ras 基因点突变研究 及其临床病理意义

吴 伟 胡锦涛 鞠海星 黄 新 孙文勇

摘 要 目的 观察散发性大肠癌 K - ras 基因 12、13 密码子点突变情况,探讨其与临床病理特征的关系。**方法** 对 2005 ~ 2009 年间浙江省肿瘤医院确诊的 140 例大肠癌进行回顾性分析,并提取石蜡标本中癌组织 DNA,经 PCR 扩增后应用焦磷酸测

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(Y207427)

作者单位:310022 杭州,浙江省肿瘤医院病理科[浙江省临床病理重点(扶持)学科](吴伟、胡锦涛、孙文勇);浙江省肿瘤医院结直肠外科(鞠海星、黄新)

通讯作者:孙文勇,电子邮箱:BLZKZJ@126.com