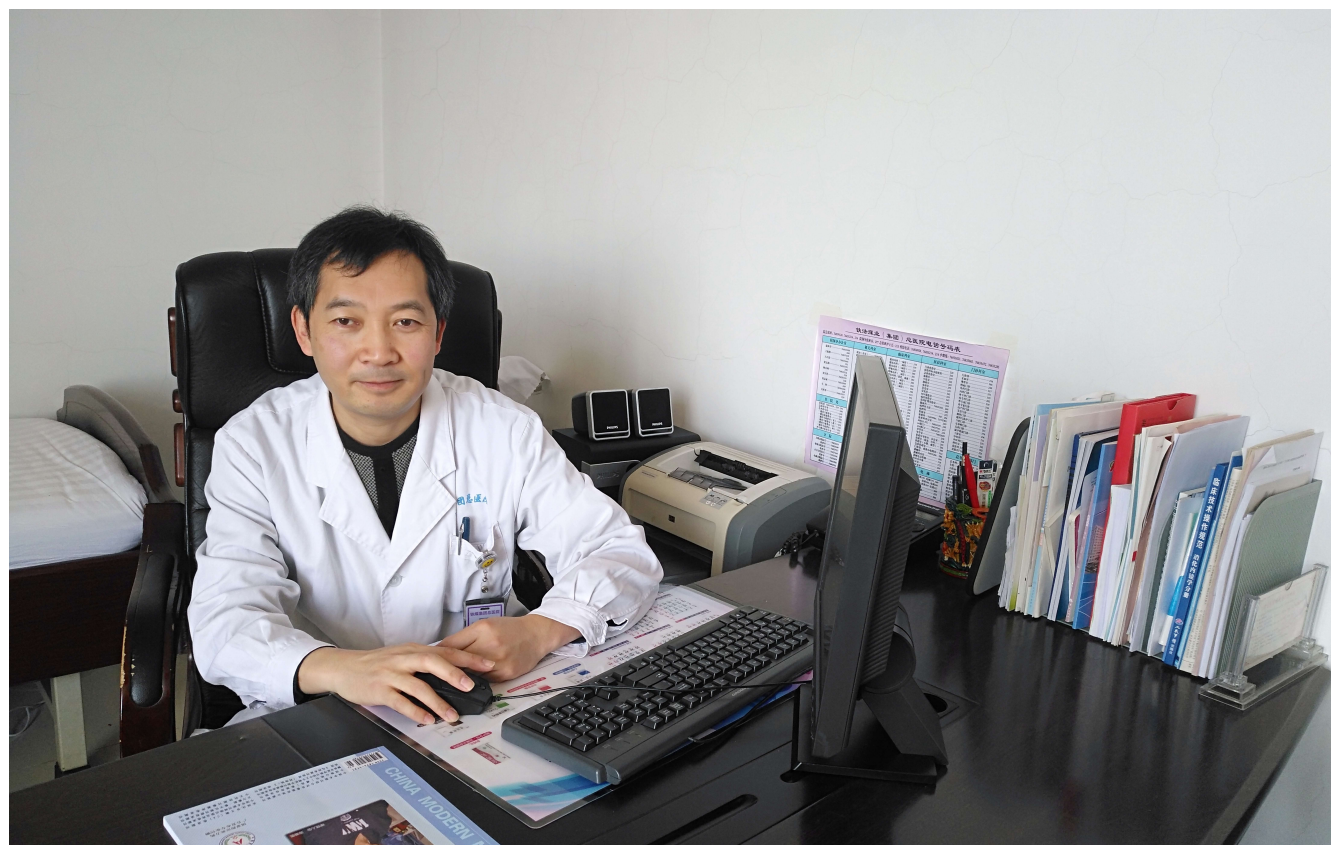


世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 5 月 18 日 第 26 卷 第 14 期 (Volume 26 Number 14)



14/2018

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

- 821 调控BCL-6信号干预Tfh细胞分化: 治疗炎症性肠病新策略

刘端勇, 刘雪珂, 鹿秀云, 陈芳, 赵海梅

- 827 HDAC6在消化系统原发恶性肿瘤中的研究进展

张诗岚, 李琛, 刘德良, 谭玉勇

基础研究

- 834 EIF3h、MMP-10和MMP-11在结肠腺癌中的表达及意义

沈渊, 沈琰, 刘江, 施杰民, 丁建

临床研究

- 842 Logistic回归和ROC曲线分析血清玻连蛋白, α -1-B糖蛋白, 抗凝血酶III, 甲胎蛋白在肝细胞癌早期诊断中的价值

范志娟, 刘爽, 张磊, 田亚琼, 刘树业

- 849 连续封闭式高流量腹腔冲洗联合连续性血液净化在老年药源性重症胰腺炎患者的护理

汤建红, 江瑞

文献综述

- 856 丁酸抑制溃疡性结肠炎分子机制的研究进展

冉舒文, 慕春龙, 朱伟云

临床实践

- 862 阿德福韦酯经治患者加用替比夫定的疗效观察及肾脏功能评价

马艳红

- 867 射频消融后联合伊立替康与卡培他滨化疗在结肠癌伴肝转移治疗中的价值分析

余清松

- 873 miR-31与miR-182在结直肠癌中表达及临床意义

林德, 王立明

- 879 甘油灌肠剂联合联合知信行模式的健康教育对腰椎间盘突出患者术后便秘及遵医行为的影响

王娜, 姜鑫鑫, 高云, 李文君, 刁红霞

消 息

- 826 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 833 《世界华人消化杂志》正文要求
- 861 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 872 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

石振东, 副主任医师, 副教授, 112700, 辽宁省铁岭市调兵山市振兴路3号, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科. 曾长期耕耘在基层大内科一线, 拥有丰富的临床经验, 目前主要从事老年疾病的研究, 擅长疑难重症的诊治. 担任《世界华人消化杂志》、《国际临床报告》编委、《中国当代医药》审稿专家. 以第一作者、通讯作者在国内外科技核心期刊及学术期刊发表论文50余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 马亚娟; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-05-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 14 May 18, 2018

EDITORIAL

- 821 Regulating BCL-6 signaling pathway to control Tfh cell differentiation: A new strategy for treatment of inflammatory bowel disease

Liu DY, Liu XK, Lu XY, Chen F, Zhao HM

- 827 Role of HDAC6 in primary digestive system malignancies

Zhang SL, Li C, Liu DL, Tan YY

BASIC RESEARCH

- 834 Significance of expression of EIF3h, MMP-10 and MMP-11 in colonic adenocarcinoma

Shen Y, Shen Y, Liu J, Shi JM, Ding J

CLINICAL RESEARCH

- 842 Value of combined detection of serum vitronectin, alpha-1-B glycoprotein, antithrombin-III, and alpha fetoprotein for diagnosis of early hepatocellular carcinoma

Fan ZJ, Liu S, Zhang L, Tian YQ, Liu SY

- 849 Nursing care of elderly patients with drug-induced severe pancreatitis by continuous closed high flow peritoneal lavage combined with continuous blood purification

Tang JH, Jiang R

REVIEW

- 856 Mechanisms for butyrate to inhibit ulcerative colitis

Ran SW, Mu CL, Zhu WY

CLINICAL PRACTICE

- 862 Effect of adding on telbivudine or switching to telbivudine alone on therapeutic efficacy and renal function in chronic hepatitis B patients on adefovir dipivoxil monotherapy

Ma YH

- 867 Value of radiofrequency ablation combined with irinotecan and capecitabine chemotherapy in treatment of colon cancer patients with liver metastasis

Yu QS

- 873 Clinical significance of expression of miR-31 and miR-182 in colorectal cancer

Lin D, Wang LM

- 879 Effect of enemias glycerini enema combined with knowledge-attitude-practice model based health education on incidence of postoperative constipation and compliance in patients with lumbar disc disease

Wang N, Jiang XX, Gao Y, Li WJ, Diao HX

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 14 May 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhen-Dong Shi, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Geriatrics, Tiefert Coal Group General Hospital, Zhenxing Road No. 3, Tieling 112700, Liaoning Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Ya-Juan Ma* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

HDAC6在消化系统原发恶性肿瘤中的研究进展

张诗岚, 李琛, 刘德良, 谭玉勇

张诗岚, 李琛, 刘德良, 谭玉勇, 中南大学湘雅二医院消化内科 湖南省长沙市 410011

张诗岚, 医师, 主要从事消化系统恶性肿瘤的基础研究。

基金项目: 国家临床重点专科项目, No. (2012)650.

作者贡献分布: 本文由刘德良和谭玉勇修改并论文审核; 张诗岚、李琛及谭玉勇综述与论文写作。

通讯作者: 谭玉勇, 医师, 410011, 湖南省长沙市人民中路139号, 中南大学湘雅二医院消化内科. tanyuyong@csu.edu.cn
电话: 0731-85295893

收稿日期: 2018-04-04

修回日期: 2018-05-07

接受日期: 2018-05-09

在线出版日期: 2018-05-18

Role of HDAC6 in primary digestive system malignancies

Shi-Lan Zhang, Chen Li, De-Liang Liu, Yu-Yong Tan

Shi-Lan Zhang, Chen Li, De-Liang Liu, Yu-Yong Tan, Department of Gastroenterology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hu'nan Province, China

Supported by: Chinese National Key Discipline Project, No. (2012)650.

Correspondence to: Yu-Yong Tan, Department of Gastroenterology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hu'nan Province, China. tanyuyong@csu.edu.cn

Received: 2018-04-04

Revised: 2018-05-07

Accepted: 2018-05-09

Published online: 2018-05-18

Abstract

Cancer has become the second leading cause of death around the world following cardiovascular disease.

The morbidity and mortality of digestive system malignancies rank among the top in malignant tumors. Cancer occurrence and development are a multi-factor and multi-stage process. Acetylation and deacetylation play an important role in the development of cancer. Deacetylation of proteins is regulated by histone deacetylases (HDACs). A total of 18 human HDACs have been discovered, among which HDAC6 is the most widely studied. It has been demonstrated that HDAC6 is highly expressed in a variety of tumor tissues and associated with the clinicopathological characteristics of these tumors. What's more, HDAC6 selective inhibitors can inhibit the growth of many cancer cells. In the present review, we summarize the role of HDAC6 in primary digestive system malignancies.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Protein post-translational modification; Histone deacetylases 6; Digestive system tumor

Zhang SL, Li C, Liu DL, Tan YY. Role of HDAC6 in primary digestive system malignancies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(14): 827-833 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/827.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i14.827>

摘要

恶性肿瘤已成为继心血管疾病外全球第二大死亡原因。消化系统恶性肿瘤的发病率和死亡率在我国恶性肿瘤排名中均位居前列。肿瘤的发生发展是一个多因素参与、多阶段的过程,蛋白质的乙酰化和去乙酰化在肿瘤的发生发展中起着重要作用。蛋白质的去乙酰化由组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)调控。目前共发现18个HDACs,其中HDAC6是该家族中研究最广泛的一类亚型。HDAC6已被证

实在多种肿瘤组织中呈高表达状态, 并与患者临床病理特征密切相关, HDAC6选择性抑制剂可抑制多种肿瘤细胞生长. 本文就HDAC6在消化系统原发恶性肿瘤中的作用及潜在应用价值进行作一述评.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 蛋白质翻译后修饰; 组蛋白去乙酰化酶6; 消化系统恶性肿瘤

核心提要: 随着肿瘤生物学研究的不断进展, 遗传学和表观遗传学改变引起癌基因活化和抑癌基因失活是肿瘤发生的核心生物学进程. 蛋白质去乙酰化修饰是表观遗传学改变中的重要方式, 可通过多种途径参与肿瘤的形成. 本文通过阐述组蛋白去乙酰化酶6在消化系统恶性肿瘤中的作用及其机制, 旨在为消化系统恶性肿瘤的防治提供新的靶点.

张诗岚, 李琛, 刘德良, 谭玉勇. HDAC6在消化系统原发恶性肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(14): 827-833 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/827.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i14.827>

0 引言

2016年全球疾病负担报告显示, 恶性肿瘤已成为继心血管疾病外全球第二大死亡原因. 消化系统恶性肿瘤如肝癌、胃癌、食管癌、结直肠癌等常见恶性肿瘤, 每年全球新发病例约4100万, 死亡病例达300万. 消化系统恶性肿瘤多为上皮来源, 多经历"正常上皮—不典型增生—早期癌—进展期癌"这一经典变化过程, 在这一变化过程的不同阶段, 常伴随着不同的分子表达和信号通路的变化.

蛋白质翻译后修饰在肿瘤的发生发展中起着至关重要的作用. 蛋白质乙酰化和去乙酰化是一种重要的翻译后修饰, 正常机体内其常处于动态平衡状态, 当其失衡时可通过多种途径参与肿瘤的发生发展. 蛋白质的去乙酰化由组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)调控. 目前已发现的人类HDACs共有18个, 根据其酵母去乙酰化酶的同源性, 可将其分为四个亚型(I、II、III、IV), 其中II型又分为IIa和IIb. HDAC6属于IIb类HDACs, 与其他HDACs亚型不同的是, HDAC6主要位于细胞质, 且其N端含有两个酶催化区域(catalytic domain, CD)^[1]. HDAC6在睾丸、肾脏、脑组织中表达量很高, 在脂肪组织中几乎不表达, 在胃肠道等组织中表达量中等^[2]. 目前, 研究结果显示HDAC6在多种肿瘤组织(如大肠癌、胃癌、食管癌、肝癌、乳腺癌等)中呈高表达状态, 并与患者的临床病

理特征密切相关, HDAC6选择性抑制剂可抑制多种肿瘤细胞生长. 本文就HDAC6在消化系统原发恶性肿瘤中的作用及其机制做一述评, 旨在为消化系统原发恶性肿瘤的防治提供新的靶点.

1 HDAC6促进肿瘤生长的机制

1.1 HDAC6激活Ras信号通路 Ras信号通路在细胞增殖、信号传导、肿瘤细胞侵袭、转移等方面有至关重要的作用. 研究显示在多种恶性肿瘤中均存在Ras基因突变, 最常见的为胰腺癌(>90%)、结肠癌(>50%)和肺癌(>30%). Ras系统被激活后, 可激活其下游的信号通路(如Ras/Raf/MAPK/ERK, PI3K/Akt等)发挥促瘤效应^[3]. 有研究表明: 敲除HDAC6后磷酸化的Akt和ERK均表达下调, 且与野生型相比, 敲除HDAC6后活化的Ras蛋白表达减少, 提示HDAC6为激活Ras系统所必需的, 这也意味着HDAC6可通过激活Ras系统来发挥促瘤效应^[4,5].

此外, 研究表明HDAC6可通过影响转化细胞的锚定非依赖增殖而增强转化细胞成瘤能力, 且这一肿瘤转化机制受Ras系统调控. HDAC6缺失的成纤维细胞对致癌性Ras依赖性转化表现出抗性, 且HDAC6有助于维持多种肿瘤细胞系(如乳腺癌细胞系MCF7和SKBR3细胞, 卵巢癌细胞系SKOV3细胞等)的转化表型, 促进肿瘤细胞生长. 与此同时, 在注射HDAC6 shRNA的重度免疫缺陷小鼠中, 其瘤体生长速度较对照组相比明显减慢^[5]. 以上细胞及动物实验均证明了HDAC6在Ras致癌基因诱导的促瘤转化中具有关键作用.

1.2 HDAC6抑制剂诱导细胞周期阻滞 细胞周期是细胞生命活动的基本过程, 细胞周期紊乱是肿瘤发生发展的重要机制, 而细胞周期相关蛋白是抗肿瘤药物的主要靶点之一^[6]. 研究显示, 多种选择性HDAC6抑制剂如ACY241、Azaindolyisulfonamides、Ricolinostat等可通过抑制肿瘤细胞周期发挥抗肿瘤作用^[7-9], 其机制主要是通过阻滞细胞周期G1-S期来实现的^[10].

1.3 HDAC6 抑制细胞凋亡 Survivin是凋亡抑制蛋白家族的成员, 其作用主要是通过直接抑制凋亡终末效应酶Caspase-3和Caspase-7的活性或与周期蛋白激酶CDK4、CDK2相互作用来阻断凋亡信号转导通路. 同时有研究表明: Survivin只表达于肿瘤及胚胎组织中, 且与肿瘤细胞的分化、增殖、浸润及转移密切相关^[11]. 近期研究显示: HDAC6可以去乙酰化Survivin, 增加细胞质内Survivin水平, 继而通过抑制细胞凋亡来促进肿瘤生长^[12]. 此外, HDAC6还可以通过去乙酰化Ku70, 并促进其与促凋亡蛋白BAX的结合, 从而抑制细胞凋亡, 促进肿瘤形成^[13].

1.4 HDAC6影响癌细胞的侵袭和转移 上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮来源的恶性肿瘤获得侵袭和转移能力的重要过程, 其主要特征包括细胞黏附分子如E-钙黏蛋白表达的减少、细胞角蛋白细胞骨架转化为波形蛋白为主及形态上具有间充质细胞的特征等。机体内有多条信号通路参与了EMT的过程, 包括Wnt信号通路、整合素信号通路、TGF- β 信号通路、NF- κ B信号通路、酪氨酸激酶受体信号通路等, 其中TGF- β 信号通路起主导作用^[14]。研究发现: HDAC6是TGF- β 信号通路诱导EMT的关键分子, 可促进EMT的发生。反之, 使用HDAC6 siRNA或者HDAC6抑制剂-曲古菌素A后可下调EMT相关蛋白分子表达, 从而抑制肿瘤细胞的侵袭和转移, 继而发挥抑癌作用^[15-17]。

1.5 HDAC6调节肿瘤免疫 细胞毒性T细胞是一种特异的CD8⁺T细胞, 可分泌多种细胞因子, 对肿瘤细胞的抗原物质具有杀伤作用, 且与自然杀伤细胞构成机体抗肿瘤免疫的重要防线。Tsuji等^[18]发现小鼠CD8⁺T细胞中HDAC6呈高表达, HDAC6特异性抑制ACY1215可抑制CD8⁺T细胞的活性和功能, 抑制初始CD8⁺T细胞向效应T细胞的转化, 加强乙酰化Hsp90与淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶的结合, 抑制其磷酸化, 最终导致MAPK信号通路功能失调, 从而失去抗肿瘤作用。

2 HDAC6在消化系统恶性肿瘤中的作用

2.1 食管癌 杨晋等^[19]首次使用免疫组化方法在食管鳞癌组织中检测了HDAC6蛋白的表达, 结果发现46例食管鳞癌患者中35例呈阳性表达(76.09%), 而相应的癌旁组织阳性表达率仅为8.69%(4/46), 提示HDAC6可能参与食管鳞癌的发生发展。然而HDAC6阳性表达率与患者年龄、肿瘤大小、浸润程度、病理学分级和淋巴结转移无关。而管克平^[20]、张峰^[21]、罗平^[22]和任月霞^[23]的研究均发现食管癌组织中HDAC6 mRNA和蛋白表达水平高于癌旁组织、正常黏膜和(或)不典型增生组织, 且HDAC6高表达与TNM分期、淋巴结转移呈正相关。

Li等^[24]使用siRNA沉默食管鳞癌细胞系EC9706中HDAC6的表达, 发现沉默HDAC6可抑制EC9706细胞生长和迁移, 使其滞留在细胞周期的G0/G1期, 并发现沉默HDAC6后细胞周期关键因子p21和EMT关键蛋白E-钙黏蛋白的mRNA和蛋白水平均表达增加, 提示HDAC6可通过影响细胞周期和EMT过程参与食管癌发生发展。

2.2 胃癌 李群等^[25]和张文靖等^[26]分别使用免疫组化方法检测了胃癌组织及胃正常组织中HDAC6的表达情况, 均发现HDAC6蛋白表达水平在胃癌组织中的阳性

表达率均显著高于正常或黏膜慢性炎组织。后者更进一步证明了HDAC6阳性表达率与肿瘤的浸润深度呈正相关, 有淋巴结转移者HDAC6蛋白表达水平显著高于无淋巴结转移者。

潘建华^[27]的研究结果发现在幽门螺杆菌感染相关胃癌的各个阶段中(慢性炎症—肠上皮化生—不典型增生—胃癌), HDAC6的阳性表达率呈上升趋势, 提示HDAC6可能参与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染相关性胃癌的发生发展。随后李文明等^[28]亦发现胃癌组织中HDAC6蛋白阳性表达率高于正常及中—重度不典型增生组织, 且其阳性表达率与胃癌的浸润程度和淋巴结转移具有相关性。

李逸等^[29]通过免疫组化、western blot和RT-PCR检测了82对配对胃癌、癌旁和正常组织中HDAC6蛋白和mRNA表达, 发现癌组织中HDAC6阳性表达率明显高于相应的癌旁和正常组织, 且与肿瘤的临床分期和淋巴结转移相关, 同时发现胃癌中HDAC6表达与高迁移率蛋白2表达存在共存现象。

同期国外学者Park等^[30]的研究发现: 与癌旁正常组织相比, HDAC6蛋白水平在胃癌组织中呈高表达, 且与永生化正常胃上皮细胞相比, 胃癌细胞中(MKN-1、MKN-45、AGS、SNU-620)HDAC6蛋白表达水平均明显升高。该学者通过收集NCBI和GEO数据库中胃癌资料, 发现胃癌组织中HDAC6基因表达水平明显高于正常组织。敲低HDAC6可抑制胃癌细胞的生长和增殖, 但对其细胞周期和凋亡无明显影响, 提示HDAC6可能通过其他信号通路调控胃癌细胞增殖。随后的研究进一步表明: HDAC6可抑制EGFR的泛素化降解从而激活EGFR信号通路, 抑制Rabaptin-5介导的早期内体融合, 最终促进胃癌细胞的生长、增殖、侵袭。

与上述研究结果不同的是, He等^[31]发现HDAC6在胃癌中的表达水平低于正常组织或癌前病变, 正常胃上皮细胞中HDAC6表达水平高于相应的胃癌细胞系(BGC823, MGC803, SGC7901, AGS, N87), 且HDAC6低表达与*H. pylori*感染和TNM分期相关, 并提示HDAC6低表达是胃癌患者预后不良的高危因素。

2.3 肝癌 HDAC6在肝癌发病过程中发挥的具体作用尚存在一定争议。李斌等^[32]使用激光显微切割和PCR方法检测了48例肝癌及癌旁组织中HDAC6蛋白和mRNA的表达水平, 发现肝癌组织中HDAC6表达较癌旁组织升高, 且与肿瘤分级、有无包膜、甲胎蛋白的量及有无转移相关。Kanno等^[33]得出了类似的研究结论并证明HDAC6的高表达与肿瘤临床分期、数量、血管转移、肝内转移呈正相关。后续的实验也证明了在HCC细胞系(HLF、Hep3B、PLC)中HDAC6表达高于正常肝细

表 1 HDAC6抑制剂作用对结肠癌的作用机制

	IC50	实验水平	实验对象	实验效应
化合物12	5.2 nmol/L	细胞、动物	HCT116	抑制细胞生长、细胞周期阻滞、促进凋亡
化合物23bb	17 nmol/L	细胞、动物	HCT116, HT29	抑制细胞生长
化合物6	12.4 nmol/L	细胞、动物	HCT116	抑制细胞生长、细胞周期阻滞、促进凋亡

胞,且敲低HDAC6后肝癌细胞系的增殖和侵袭迁移能力均减弱。Ding等^[34]不仅得出了上述类似实验结果,并在随后的研究中进一步证明了HDAC6可促进MDM2介导的p53的泛素化降解,从而促进肝癌的发生发展。

与上述研究结果相反的是,Jung等^[35]研究发现HDAC6 mRNA和蛋白水平在肝癌组织中表达明显低于肝脏不典型增生结节组织及正常肝组织,且HDAC6低表达的肝癌患者的5年生存率、无病生存率和无复发生存率均低于HDAC6高表达的肝癌患者。过表达HDAC6可激活JNK,促进Beclin1介导的自噬,促进Hep3B肝癌细胞的自噬,最终抑制肝癌细胞的生长和增殖^[36]。Lv等^[37]研究发现与正常肝细胞系(LO2)相比,所测6种肝癌细胞系(HepG2、BEL-7402、Huh7、LM3、Hep3B、PLC)中HDAC6表达量明显降低,蛋白印迹和免疫组化实验均发现HDAC6在肝癌组织中表达量明显低于正常肝组织,且HDAC6低表达是肝癌患者肝移植术后复发和预后不佳的高危因素。敲低HDAC6可促进肝癌细胞增殖、迁移,抑制其凋亡,其机制之一则认为敲低HDAC6可上调肝癌细胞中HIF-1 α 和VEGFA的表达,从而促进血管新生,促进肝癌细胞发生发展。

2.4 胆管癌 Boonjaraspinyo等^[38]收集了50例胆管癌及癌旁组织,并使用RT-PCR检测癌及癌旁组织中HDAC6 mRNA的表达水平,发现98%患者癌组织中HDAC6 mRNA水平表达下调,且其下调程度与胆管癌分期相关。但是,HDAC6 mRNA表达水平与患者病理类型、分化程度、远处转移及预后无明显相关性。

然而,Gradilone等^[39]的研究发现:虽然正常胆管上皮细胞(H69)和胆管癌细胞(Hucct-1 and KMCH)HDAC6 mRNA表达水平无明显差异,但HDAC6蛋白表达水平在胆管癌组织中要明显高于正常胆管上皮组织。进一步研究发现:HDAC6的表达水平可能与胆管上皮细胞原纤毛的缺失相关,过表达HDAC6可减少纤毛数量表达,促进胆管上皮细胞增殖,促进其肿瘤表型转化。而使用HDAC6 shRNA或HDAC6抑制剂曲古菌素A处理胆管上皮细胞后,可使其原纤毛数量表达增加,且原纤毛表达的增加能够抑制肿瘤相关信号通路的活化,从而阻碍肿瘤细胞的增殖和侵袭。

2.5 胰腺癌 Li等^[40]使用免疫组化和RT-PCR技术,发现胰腺癌中HDAC6蛋白和mRNA表达水平均高于相应正常组织和癌旁组织。然而进一步的细胞增殖和细胞周期实验结果显示:敲减HDAC6对PANC-1胰腺癌细胞的生长、增殖和细胞周期无明显影响,但可延缓划痕试验中划痕闭合,在使用HDAC6选择性抑制剂(tubacin)处理PANC-1胰腺癌细胞后可使细胞迁移数量减少,而过表达HDAC6则促进划痕愈合,增加迁移细胞数量,这提示HDAC6能够通过影响胰腺癌细胞运动而促进胰腺癌细胞发展。

Kumagai等^[41]率先研究了HDAC6抑制剂(SAHA)对胰腺癌细胞增殖的影响,研究结果显示SAHA可抑制多种胰腺癌细胞(PANC-1, AsPC-1, BxPC-3, Capan-2, HPAC, HPAF-II)的增殖,且联合DNA甲基化酶抑制剂5-氮杂-2'-脱氧胞苷可增强SAHA的抗肿瘤增殖作用。PANC-1细胞经SAHA处理后,细胞内p21、E-钙黏蛋白、RAR α 表达水平上调,而c-myc、cyclin B1和cyclin D1的表达水平下调,从而促进细胞凋亡、细胞周期阻滞、促进细胞分化,最终抑制肿瘤细胞增殖。随后多项研究证实多种HDAC6选择性抑制剂可抑制胰腺癌细胞的生长和增殖,例如长链异羟肟酸类化合物7和9可抑制多种胰腺癌细胞的生长和增殖,其中对Mia paca-2和Panc04.03细胞的抑制作用最为明显^[42];异羟肟酸类化合物17b和23可抑制多种胰腺癌细胞(BxPC-3、HupT3、Mia paca-2、Panc04.03、SU86.86)的生长和增殖^[43];在修饰三氮唑衍生物的CAP区域得到的一系列化合物中,化合物6b可选择性抑制HDAC6,且可抑制Mia paca-2细胞的增殖^[44]。

2.6 小肠癌 小肠恶性肿瘤仅占胃肠道全部恶性肿瘤的2%-3%。宁静^[45]使用免疫组化方法检测了46例小肠腺癌组织、5例小肠癌旁组织和5例小肠正常组织中HDAC6的表达情况,发现小肠腺癌组织中HDAC6蛋白表达的阳性率显著高于癌旁组织及正常组织(71.74% vs 20% vs 20%, $P<0.01$),提示HDAC6可能促进小肠癌的发生发展。

2.7 结直肠癌 刘轩等^[46]使用免疫组化方法检测了86例大肠癌及癌旁组织中HDAC6的表达,发现癌组织中表达阳性率高于癌旁组织,且TNM分期分期高、有淋巴结转移者HDAC6表达阳性率高,HDAC6阳性表达者5年

生存率低于阴性表达者。

Gotze等^[47]的研究结果表明: 敲低HDAC6可通过抑制Wnt信号通路从而发挥抗结肠癌作用。Ryu等^[48]发现白桦提取物Aceroside VIII, Paltyphyllone, or Centrololbol可通过促进Caspase介导的细胞凋亡, 且与HDAC6选择性抑制剂(A452)介导的抗结肠癌效应(HT-29)起协同作用。Fang等^[49]对1例结肠癌肺转移的患者进行全外显子测序, 发现71个非同义序列, 其中HDAC6发生移码缺失, 并推测其可能通过磷脂酶C信号通路促进结肠癌转移。随后的细胞实验和/或动物实验均证实多种HDAC6抑制剂能够抑制结肠癌细胞生长、增殖和侵袭, 如Azaindolylsulfonamides化合物12^[7]、化合物23bb^[50]、化合物6^[51](详见表1)。

3 结论

HDAC6可通过激活Ras信号通路、影响细胞周期、抑制细胞凋亡、调节细胞免疫及促进癌细胞的侵袭、转移等多种方式促进肿瘤的发生发展, 且HDAC6选择性抑制剂可抑制多种肿瘤细胞生长。目前, HDAC6选择性抑制剂在多发骨髓瘤中已进行II期临床试验, 并取得了满意的疗效。既往研究提示HDAC6在多种消化系统原发性恶性肿瘤呈高表达, 然而其具体机制尚未完全明确。因此, 深入探讨HDAC6在消化系统原发性肿瘤发生发展中的作用, 可为探讨消化系统原发性肿瘤的发生机制提供新的思路, 并为HDAC6选择性抑制剂在消化系统原发性肿瘤治疗中的作用提供理论依据。

4 参考文献

- de Ruijter AJ, van Gennip AH, Caron HN, Kemp S, van Kuilenburg AB. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem J* 2003; 370: 737-749 [PMID: 12429021 DOI: 10.1042/BJ20021321]
- Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, Sivertsson Å, Kampf C, Sjöstedt E, Asplund A, Olsson I, Edlund K, Lundberg E, Navani S, Szegedy CA, Odeberg J, Djureinovic D, Takanen JO, Hober S, Alm T, Edqvist PH, Berling H, Tegel H, Mulder J, Rockberg J, Nilsson P, Schwenk JM, Hamsten M, von Feilitzen K, Forsberg P, Persson L, Johansson F, Zwahlen M, von Heijne G, Nielsen J, Pontén F. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 2015; 347: 1260419 [PMID: 25613900 DOI: 10.1126/science.1260419]
- Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease. *Cell* 2017; 170: 17-33 [PMID: 28666118 DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.009]
- Haakenson J, Wu JY, Xiang S, Williams KA, Bai W, Zhang X. HDAC6-Dependent Functions in Tumor Cells: Crossroad with the MAPK Pathways. *Crit Rev Oncog* 2015; 20: 65-81 [PMID: 25746105]
- Lee YS, Lim KH, Guo X, Kawaguchi Y, Gao Y, Barrientos T, Ordentlich P, Wang XF, Counter CM, Yao TP. The cytoplasmic deacetylase HDAC6 is required for efficient oncogenic tumorigenesis. *Cancer Res* 2008; 68: 7561-7569 [PMID: 18794144 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0188]
- Otto T, Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 93-115 [PMID: 28127048 DOI: 10.1038/nrc.2016.138]
- Lee HY, Tsai AC, Chen MC, Shen PJ, Cheng YC, Kuo CC, Pan SL, Liu YM, Liu JF, Yeh TK, Wang JC, Chang CY, Chang JY, Liou JP. Azaindolylsulfonamides, with a more selective inhibitory effect on histone deacetylase 6 activity, exhibit antitumor activity in colorectal cancer HCT116 cells. *J Med Chem* 2014; 57: 4009-4022 [PMID: 24766560 DOI: 10.1021/jm401899x]
- North BJ, Almeciga-Pinto I, Tamang D, Yang M, Jones SS, Quayle SN. Enhancement of pomalidomide anti-tumor response with ACY-241, a selective HDAC6 inhibitor. *PLoS One* 2017; 12: e0173507 [PMID: 28264055 DOI: 10.1371/journal.pone.0173507]
- Cosenza M, Civallero M, Marcheselli L, Sacchi S, Pozzi S. Ricolinostat, a selective HDAC6 inhibitor, shows anti-lymphoma cell activity alone and in combination with bendamustine. *Apoptosis* 2017; 22: 827-840 [PMID: 28315173 DOI: 10.1007/s10495-017-1364-4]
- Wickström SA, Masoumi KC, Khochbin S, Fässler R, Massoumi R. CYLD negatively regulates cell-cycle progression by inactivating HDAC6 and increasing the levels of acetylated tubulin. *EMBO J* 2010; 29: 131-144 [PMID: 19893491 DOI: 10.1038/emboj.2009.317]
- Chen X, Duan N, Zhang C, Zhang W. Survivin and Tumorigenesis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *J Cancer* 2016; 7: 314-323 [PMID: 26918045 DOI: 10.7150/jca.13332]
- Riolo MT, Cooper ZA, Holloway MP, Cheng Y, Bianchi C, Yakirevich E, Ma L, Chin YE, Altura RA. Histone deacetylase 6 (HDAC6) deacetylates survivin for its nuclear export in breast cancer. *J Biol Chem* 2012; 287: 10885-10893 [PMID: 22334690 DOI: 10.1074/jbc.M111.308791]
- Subramanian C, Jarzembowski JA, Opipari AW Jr, Castle VP, Kwok RP. HDAC6 deacetylates Ku70 and regulates Ku70-Bax binding in neuroblastoma. *Neoplasia* 2011; 13: 726-734 [PMID: 21847364]
- Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016. *Cell* 2016; 166: 21-45 [PMID: 27368099 DOI: 10.1016/j.cell.2016.06.028]
- Shan B, Yao TP, Nguyen HT, Zhuo Y, Levy DR, Klingsberg RC, Tao H, Palmer ML, Holder KN, Lasky JA. Requirement of HDAC6 for transforming growth factor-beta1-induced epithelial-mesenchymal transition. *J Biol Chem* 2008; 283: 21065-21073 [PMID: 18499657 DOI: 10.1074/jbc.M802786200]
- Gu S, Liu Y, Zhu B, Ding K, Yao TP, Chen F, Zhan L, Xu P, Ehrlich M, Liang T, Lin X, Feng XH. Loss of α -Tubulin Acetylation Is Associated with TGF- β -induced Epithelial-Mesenchymal Transition. *J Biol Chem* 2016; 291: 5396-5405 [PMID: 26763233 DOI: 10.1074/jbc.M115.713123]
- Hsieh TH, Tsai CF, Hsu CY, Kuo PL, Lee JN, Chai CY, Hou MF, Chang CC, Long CY, Ko YC, Tsai EM. Phthalates stimulate the epithelial to mesenchymal transition through an HDAC6-dependent mechanism in human breast epithelial stem cells. *Toxicol Sci* 2012; 128: 365-376 [PMID: 22552774 DOI: 10.1093/toxsci/kfs163]
- Tsuji G, Okiyama N, Villarroel VA, Katz SI. Histone deacetylase 6 inhibition impairs effector CD8 T-cell functions during skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1228-1239 [PMID: 25458911 DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.002]

- 19 杨晋, 赵绍林, 杨新玲, 辛莎莎, 吴惠毅. HDAC6在食道癌中表达的初步研究. *中国实验诊断学* 2009; 13: 1577-1579
- 20 管克平. HDAC2和HDAC6在新疆哈萨克族食管鳞癌中的表达及意义. *中国伤残医学* 2014; 12: 175-177
- 21 张峰. HDAC6 mRNA在食管鳞癌组织中的表达及其临床意义. 山东省: 泰山医学院, 2013
- 22 罗平. HDAC6在食管癌中的表达及其临床意义. 湖南省: 中南大学, 2011
- 23 任月霞. 组蛋白去乙酰化酶6(HDAC6)在食管鳞癌组织中的表达及其意义. 河南省: 郑州大学, 2011
- 24 Li N, Tie XJ, Liu PJ, Zhang Y, Ren HZ, Gao X, Xu ZQ. Effects of down-regulation of HDAC6 expression on proliferation, cell cycling and migration of esophageal squamous cell carcinoma cells and related molecular mechanisms. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 685-689 [PMID: 23621219]
- 25 李群, 胡卫红, 李斌, 穆宝忠, 李鹏, 杨海军, 于安星, 吴贤臻. HDAC6在胃癌组织中的表达. *中国现代普通外科进展* 2010; 13: 855-857
- 26 张文靖, 杨建萍, 李晟磊. 组蛋白去乙酰化酶远在胃癌组织中的表达及意义. *广东医学* 2012; 33: 223-226
- 27 潘建华. TRAF1、HDAC6在伴H.pylori感染的胃癌前病变及癌组织中的表达. 湖南省: 中南大学, 2011
- 28 李光明, 李能莲, 张岭漪, 王亮, 赵睿. 组蛋白去乙酰化酶6在胃癌中的表达及意义. *卫生职业教育* 2014; 32: 136-138
- 29 李逸, 王子卫, 孔德全, 查郎. 胃癌中HMGA2与HDAC6表达的临床意义及其相关性. *基础医学与临床* 2016; 36:723-727
- 30 Park SJ, Kim JK, Bae HJ, Eun JW, Shen Q, Kim HS, Shin WC, Yang HD, Lee EK, You JS, Park WS, Lee JY, Nam SW. HDAC6 sustains growth stimulation by prolonging the activation of EGF receptor through the inhibition of rabaptin-5-mediated early endosome fusion in gastric cancer. *Cancer Lett* 2014; 354: 97-106 [PMID: 25111897 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.07.041]
- 31 He Q, Li G, Wang X, Wang S, Hu J, Yang L, He Y, Pan Y, Yu D, Wu Y. A Decrease of Histone Deacetylase 6 Expression Caused by Helicobacter Pylori Infection is Associated with Oncogenic Transformation in Gastric Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2017; 42: 1326-1335 [PMID: 28700998 DOI: 10.1159/000478961]
- 32 李斌, 王济明, 梁艳. 应用激光显微切割技术检测组蛋白去乙酰化酶6在肝癌中的表达. *中华普通外科杂志* 2007; 22: 705-706
- 33 Kanno K, Kanno S, Nitta H, Uesugi N, Sugai T, Masuda T, Wakabayashi G, Maesawa C. Overexpression of histone deacetylase 6 contributes to accelerated migration and invasion activity of hepatocellular carcinoma cells. *Oncol Rep* 2012; 28: 867-873 [PMID: 22766642 DOI: 10.3892/or.2012.1898]
- 34 Ding G, Liu HD, Huang Q, Liang HX, Ding ZH, Liao ZJ, Huang G. HDAC6 promotes hepatocellular carcinoma progression by inhibiting P53 transcriptional activity. *FEBS Lett* 2013; 587: 880-886 [PMID: 23402884 DOI: 10.1016/j.febslet.2013.02.001]
- 35 Jung KH, Noh JH, Kim JK, Eun JW, Bae HJ, Chang YG, Kim MG, Park WS, Lee JY, Lee SY, Chu IS, Nam SW. Histone deacetylase 6 functions as a tumor suppressor by activating c-Jun NH2-terminal kinase-mediated beclin 1-dependent autophagic cell death in liver cancer. *Hepatology* 2012; 56: 644-657 [PMID: 22392728 DOI: 10.1002/hep.25699]
- 36 Bae HJ, Jung KH, Eun JW, Shen Q, Kim HS, Park SJ, Shin WC, Yang HD, Park WS, Lee JY, Nam SW. MicroRNA-221 governs tumor suppressor HDAC6 to potentiate malignant progression of liver cancer. *J Hepatol* 2015; 63: 408-419 [PMID: 25817558 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.019]
- 37 Lv Z, Weng X, Du C, Zhang C, Xiao H, Cai X, Ye S, Cheng J, Ding C, Xie H, Zhou L, Wu J, Zheng S. Downregulation of HDAC6 promotes angiogenesis in hepatocellular carcinoma cells and predicts poor prognosis in liver transplantation patients. *Mol Carcinog* 2016; 55: 1024-1033 [PMID: 26086159 DOI: 10.1002/mc.22345]
- 38 Boonjaraspinyo S, Boonmars T, Kaewkes S, Laummaunwai P, Pinlaor S, Loilome W, Yongvanit P, Wu Z, Puapairoj A, Bhudhisawasdi V. Down-regulated expression of HSP70 in correlation with clinicopathology of cholangiocarcinoma. *Pathol Oncol Res* 2012; 18: 227-237 [PMID: 21750953 DOI: 10.1007/s12253-011-9432-5]
- 39 Gradilone SA, Radtke BN, Bogert PS, Huang BQ, Gajdos GB, LaRusso NF. HDAC6 inhibition restores ciliary expression and decreases tumor growth. *Cancer Res* 2013; 73: 2259-2270 [PMID: 23370327 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2938]
- 40 Li D, Sun X, Zhang L, Yan B, Xie S, Liu R, Liu M, Zhou J. Histone deacetylase 6 and cytoplasmic linker protein 170 function together to regulate the motility of pancreatic cancer cells. *Protein Cell* 2014; 5: 214-223 [PMID: 24474193 DOI: 10.1007/s13238-013-0010-3]
- 41 Kumagai T, Wakimoto N, Yin D, Gery S, Kawamata N, Takai N, Komatsu N, Chumakov A, Imai Y, Koeffler HP. Histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid (Vorinostat, SAHA) profoundly inhibits the growth of human pancreatic cancer cells. *Int J Cancer* 2007; 121: 656-665 [PMID: 17417771 DOI: 10.1002/ijc.22558]
- 42 Kozikowski AP, Tapadar S, Luchini DN, Kim KH, Billadeau DD. Use of the nitrile oxide cycloaddition (NOC) reaction for molecular probe generation: a new class of enzyme selective histone deacetylase inhibitors (HDACIs) showing picomolar activity at HDAC6. *J Med Chem* 2008; 51: 4370-4373 [PMID: 18642892 DOI: 10.1021/jm8002894]
- 43 Kozikowski AP, Chen Y, Gaysin AM, Savoy DN, Billadeau DD, Kim KH. Chemistry, biology, and QSAR studies of substituted biaryl hydroxamates and mercaptoacetamides as HDAC inhibitors-nanomolar-potency inhibitors of pancreatic cancer cell growth. *ChemMedChem* 2008; 3: 487-501 [PMID: 18181121 DOI: 10.1002/cmdc.200700314]
- 44 Chen Y, Lopez-Sanchez M, Savoy DN, Billadeau DD, Dow GS, Kozikowski AP. A series of potent and selective, triazolylphenyl-based histone deacetylase inhibitors with activity against pancreatic cancer cells and Plasmodium falciparum. *J Med Chem* 2008; 51: 3437-3448 [PMID: 18494463 DOI: 10.1021/jm701606b]
- 45 宁静. HDAC6在小肠癌组织及肠癌细胞中的表达及其下调对肠癌细胞增殖能力的影响. *临床医学研究与实践* 2017; 2: 3-5
- 46 刘轩, 李云霞, 乔杜董. 组蛋白去乙酰化酶6在大肠癌中表达及意义. *中华实用诊断与治疗杂志* 2016; 30: 1089-109
- 47 Götze S, Coersmeyer M, Müller O, Sievers S. Histone deacetylase inhibitors induce attenuation of Wnt signaling and TCF7L2 depletion in colorectal carcinoma cells. *Int J Oncol* 2014; 45: 1715-1723 [PMID: 25050608 DOI: 10.3892/ijo.2014.2550]
- 48 Ryu HW, Lee DH, Shin DH, Kim SH, Kwon SH. Aceroside VIII is a new natural selective HDAC6 inhibitor that synergistically enhances the anticancer activity of HDAC inhibitor in HT29 cells. *Planta Med* 2015; 81: 222-227 [PMID: 25590368 DOI: 10.1055/s-0034-1396149]
- 49 Fang LT, Lee S, Choi H, Kim HK, Jew G, Kang HC, Chen L, Jablons D, Kim IJ. Comprehensive genomic analyses of a metastatic colon cancer to the lung by whole exome sequencing and gene expression analysis. *Int J Oncol* 2014;

- 44: 211-221 [PMID: 24172857 DOI: 10.3892/ijo.2013.2150]
 50 Yang Z, Wang T, Wang F, Niu T, Liu Z, Chen X, Long C, Tang M, Cao D, Wang X, Xiang W, Yi Y, Ma L, You J, Chen L. Discovery of Selective Histone Deacetylase 6 Inhibitors Using the Quinazoline as the Cap for the Treatment of Cancer. *J Med Chem* 2016; 59: 1455-1470 [PMID: 26443078 DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01342]
 51 Liu YM, Lee HY, Lai MJ, Pan SL, Huang HL, Kuo FC, Chen MC, Liou JP. Pyrimidinedione-mediated selective histone deacetylase 6 inhibitors with antitumor activity in colorectal cancer HCT116 cells. *Org Biomol Chem* 2015; 13: 10226-10235 [PMID: 26309122 DOI: 10.1039/c5ob01509j]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.
 All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第 3 套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

