

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

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 9 月 28 日 第 26 卷 第 27 期 (Volume 26 Number 27)



## 27/2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《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. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

## 目次

2018年9月28日 第26卷 第27期 (总第611期)

## 述评

- 1575 基于中医情志理论对胃肠道恶性肿瘤的防治研究

张颖慧, 高瑞珂, 李杰

- 1581 内镜逆行胰胆管造影术知情同意研究进展

顾伦, 姚君, 曹奇, 王树玲, 夏天, 赵胜兵, 王智杰, 王东, 李兆申, 柏愚

## 基础研究

- 1586 Wee1抑制剂MK-1775对GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的影响

石程剑, 田锐, 王敏, 赵炎, 秦仁义

## 临床研究

- 1592 胃癌患者化疗期间营养支持体验的质性研究

陈美燕, 应燕萍, 黄家莲, 陆秋芳, 凌璐

## 文献综述

- 1598 CD4
- <sup>+</sup>
- 肠上皮内淋巴细胞分化调节机制及在肠道稳态维持中的作用

周超, 邱远, 杨桦, 肖卫东

## 临床实践

- 1605 160例消化性溃疡合并上消化道出血的危险因素及治疗分析

姚慧峰

- 1612 引导式健康教育对老年高血压伴消化性溃疡患者自我管理行为的影响

张莉萍, 胡近近, 王慧

## 病例报告

- 1618 植物性胃结石空肠嵌顿一例并文献复习

黄志琴, 黄会芳, 高娅婷, 姜丽君, 申凤俊, 乔英, 黄河

## 消 息

- 1585 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1591 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
1604 《世界华人消化杂志》正文要求  
1617 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

## 封面故事

芦永福, 本科, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 810001, 青海省西宁市城西区同仁路29号, 青海大学附属医院消化内科, 擅长胃肠道早癌及黏膜下肿瘤内镜诊治, 主要从事胃肠道肿瘤发生发展的基础研究. 现任青海大学附属医院消化科主任, 中国中西医结合学会内镜分会委员, 青海医学会消化内镜分会副主任委员, 青海医学会内镜分会结肠镜及胶囊内镜学组组长, 担任世界华人消化杂志等杂志编委. 先后主持国家卫生部临床学科重点课题1项和省厅级等科研课题6项, 发表论文50余篇, 参编国家级省内CME教程编写4本.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 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 2018-09-28

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](mailto: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](mailto: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. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》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 27 Sept 28, 2018

### EDITORIAL

- 1575 Prevention and treatment of gastrointestinal malignant tumors based on traditional Chinese medicine theory of emotion

*Zhang YH, Gao RK, Li J*

- 1581 Issues on informed consent for endoscopic retrograde cholangiopancreatography

*Gu L, Yao J, Cao Q, Wang SL, Xia T, Zhao SB, Wang ZJ, Wang D, Li ZS, Bai Y*

### BASIC RESEARCH

- 1586 Effect of WEE1 inhibitor MK-1775 on self-renewal of gallbladder cancer stem cells

*Shi CJ, Tian R, Wang M, Zhao Y, Qin RY*

### CLINICAL RESEARCH

- 1592 Experience of nutrition support in patients with gastric cancer during chemotherapy: A qualitative study

*Chen MY, Ying YP, Huang JL, Lu QF, Ling Y*

### REVIEW

- 1598 Mechanism of differentiation and regulation of CD4<sup>+</sup> intraepithelial lymphocytes: Relationship with inflammatory bowel disease

*Zhou C, Qiu Y, Yang H, Xiao WD*

### CLINICAL PRACTICE

- 1605 Upper gastrointestinal hemorrhage in patients with peptic ulcer: Risk factors and treatment

*Yao HF*

- 1612 Effect of conductive health education on self-management behavior of patients with hypertension complicated with peptic ulcer

*Zhang LP, Hu JJ, Wang H*

### CASE REPORT

- 1618 Jejunal obstruction due to a phytobezoar: A case report and review of the literature

*Huang ZQ, Huang HF, Gao YT, Jiang LJ, Shen FJ, Qiao Y, Huang H*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 26 Number 27 Sept 28, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yong-Fu Lu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qinghai University, 29 Tongren Road, Chenxi District, Xining 810001, Qinghai Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* 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** September 28, 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](mailto: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](mailto: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.



# Wee1抑制剂MK-1775对GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的影响

石程剑, 田锐, 王敏, 赵炎, 秦仁义

石程剑, 田锐, 王敏, 赵炎, 秦仁义, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科 湖北省武汉市 430030

石程剑, 讲师, 主治医师, 主要从事胰腺胆道肿瘤的临床和基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81301860.

作者贡献分布: 此课题由石程剑与秦仁义设计; 研究过程由石程剑与赵炎操作完成; 数据分析由田锐与王敏完成; 本论文写作由石程剑完成.

通讯作者: 秦仁义, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院胆胰外科.  
ryqin@tjh.tjmu.edu.cn  
电话: 027-83665274

收稿日期: 2018-08-02

修回日期: 2018-08-18

接受日期: 2018-09-06

在线出版日期: 2018-09-28

## Effect of WEE1 inhibitor MK-1775 on self-renewal of gallbladder cancer stem cells

Cheng-Jian Shi, Rui Tian, Ming Wang, Yan Zhao, Ren-Yi Qin

Cheng-Jian Shi, Rui Tian, Ming Wang, Yan Zhao, Ren-Yi Qin, Department of Pancreatobiliary Surgery, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81301860.

Correspondence to: Ren-Yi Qin, Professor, Chief Physician, Department of Pancreatobiliary Surgery, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. ryqin@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2018-08-02

Revised: 2018-08-18

Accepted: 2018-09-06

Published online: 2018-09-28

## Abstract

### AIM

To assess the inhibitory effect of Wee1 inhibitor MK-1775 on self-renewal of cancer stem like cells in GBC-SD cells.

### METHODS

The GBC-SD cell line was cultured *in vitro*, and the suspended cancer stem cell spheres were cultured in serum free stem cell culture medium containing MK-1775. The expression of Wee1 was detected by Western blot, and the changes of the sphere size and sphere formation rate were analyzed. After the establishment of a subcutaneously transplanted tumor model in nude mice, MK-17751 was given for 2 wk, and the weight of the transplanted tumors was detected 2 wk later.

### RESULTS

After 8 d of culture with MK-1775, the expression of Wee1 in GBC-SD cells was downregulated and the sphere size and sphere formation rate were reduced. After MK-17751 treatment, the growth of subcutaneous xenografts in nude mice was inhibited.

### CONCLUSION

MK-1775 can inhibit the self-renewal of cancer stem like cell in gallbladder cancer GBC-SD cells.

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

Key Words: MK-1775; Gallbladder cancer; Cancer stem cells; Self-renewal

Shi CJ, Tian R, Wang M, Zhao Y, Qin RY. Effect of WEE1 inhibitor MK-1775 on self-renewal of gallbladder cancer stem cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(27): 1586-1591 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1586.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i27.1586>

## 摘要

### 目的

研究Wee1抑制剂MK-1775对GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的抑制作用。

### 方法

体外培养GBC-SD细胞系, 在无血清干细胞培养基中加入MK-1775后培养悬浮肿瘤干细胞球; Western-blot检测Wee1的表达, 并分析比较肿瘤干细胞球体积大小和形成率的变化; 建立裸鼠皮下移植瘤模型后MK-17751灌胃2 wk, 2 wk后检测分析移植瘤的重量。

### 结果

加入MK-1775培养8 d后, GBC-SD 细胞中Wee1表达下调, 同时肿瘤干细胞球大小及形成率均受到抑制; 经MK-17751处理后, 裸鼠皮下移植瘤生长受到抑制。

### 结论

MK-1775具有抑制GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的作用。

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

关键词: MK-1775; 胆囊癌; 肿瘤干细胞; 自我更新

**核心提要:** 原发性胆囊癌早期诊断困难, 恶性程度高, 肿瘤进展快, 预后较差。目前研究表明肿瘤干细胞是肿瘤发生发展的根本原因。本研究通过体外和体内实验观察到MK-1775对胆囊癌干细胞样细胞自我更新具有抑制作用, 有望成为治疗胆囊癌的靶向药物之一。

石程剑, 田锐, 王敏, 赵炎, 秦仁义. Wee1抑制剂MK-1775对GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(27): 1586-1591 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i27/1586.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i27.1586>

## 0 引言

原发性胆囊癌是胆道系统常见的恶性肿瘤, 因其早期诊断困难, 肿瘤进展快, 恶性程度高, 早期易发生转移, 所以其预后较差, 5年生存率5%左右<sup>[1,2]</sup>。目前研究表明肿瘤干细胞是肿瘤发生发展、耐药及复发的根本原因<sup>[3,4]</sup>, 而自我更新是肿瘤干细胞的基本特征<sup>[5,6]</sup>, 近来研究表明

阻断肿瘤干细胞的自我更新是肿瘤靶向治疗的有效途径之一<sup>[7,8]</sup>。Wee1抑制剂MK-1775在多种肿瘤的研究中具有抑制肿瘤的作用<sup>[9,10]</sup>, 而其与肿瘤干细胞的相关性研究则较少有报道。本文旨在考察MK-1775对胆囊癌干细胞自我更新的影响。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** MK-1775(MCE中国), Wee1抗体(Santa Cruz), DMEM/F12(1:1)培养基(Gibco); B27添加剂(Gibco); 人表皮生长因子(EGF, Pe-proTech); 人碱性成纤维生长因子(bFGF, Pepro-Tech); L-谷氨酰胺(Sigma); 特级胎牛血清(Hy-clone); 人胆囊癌细胞系GBC-SD购自上海中国科学院研究所; 实验动物由鼠来宝(武汉)生物科技有限公司提供。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养:** 人胆囊癌GBC-SD细胞系用含100 mL/L胎牛血清(Gibco)、100 U/mL青霉素和100 U/mL链霉素的DMEM/F12培养基(Gibco), 在37 °C、50 mL/L CO<sub>2</sub>饱和湿度条件下培养, 0.2 g/L胰蛋白酶的消化、传代, 实验选用对数生长期的细胞。

**1.2.2 肿瘤干细胞球形成率实验:** 取对数生长期的细胞消化后, PBS洗2次, 用无血清培养基悬浮培养, 无血清培养基由DMEM/F12(1:1)、B27(1:50)、EGF(20 μg/L)、bFGF(10 mg/L)、LIF(10 mg/L)和L-谷氨酰胺(2 mmol/L)组成。用24孔板培养, 每孔种入1000个细胞。实验组的培养基中加入MK-1775(100 nM)。每天加入0.25 mL无血清培养基, 观察细胞球形成的过程, 拍照并记录。肿瘤干细胞球形成率计算方式: 计数细胞数≥20个的细胞球, 形成率 = 细胞球数/种入细胞数 × 100%。

**1.2.3 Western-blot:** 将肿瘤细胞球消化后用RIPA裂解液(博士德, 中国)提取细胞总蛋白, BCA法(碧云天, 中国)测定蛋白质浓度; 取蛋白质40 μg/孔进行电泳(12% SDS-PAGE胶), 转膜至PVDF膜(Millipore, 德国), 用含5%脱脂奶粉的封闭液室温下封闭反应2 h, 分别加入鼠抗人Wee1单克隆抗体(体积稀释比例为1:500)及鼠抗人APDH单克隆抗体(1:200), 4 °C反应过夜; TBST洗膜后, 加入辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠IgG(1:1000), 室温反应1 h; TBST洗膜后, 用ECL试剂进行显影。

**1.2.4 裸鼠皮下抑制瘤生长抑制实验:** 将GBC-SD细胞消化吹散制成单细胞悬液, 用不含血清的PBS洗2次后, PBS重悬, 按1 × 10<sup>6</sup>数量级分别注入裸鼠右腹部皮下, 观察移植瘤形成时间及生长速度的情况。自肉眼可观察到移植瘤形成后, 给予MK-1775灌胃(80 mg/kg), 隔日一次, 持续两周, 治疗结束后继续观察2 wk, 处死、解剖裸鼠取出肿瘤, 测量肿瘤的重量。

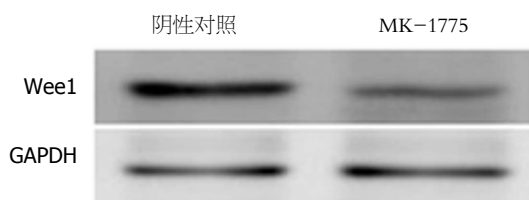


图 1 Western-blot 检测Wee1的表达。经MK-1775作用后, Wee1的表达下调。

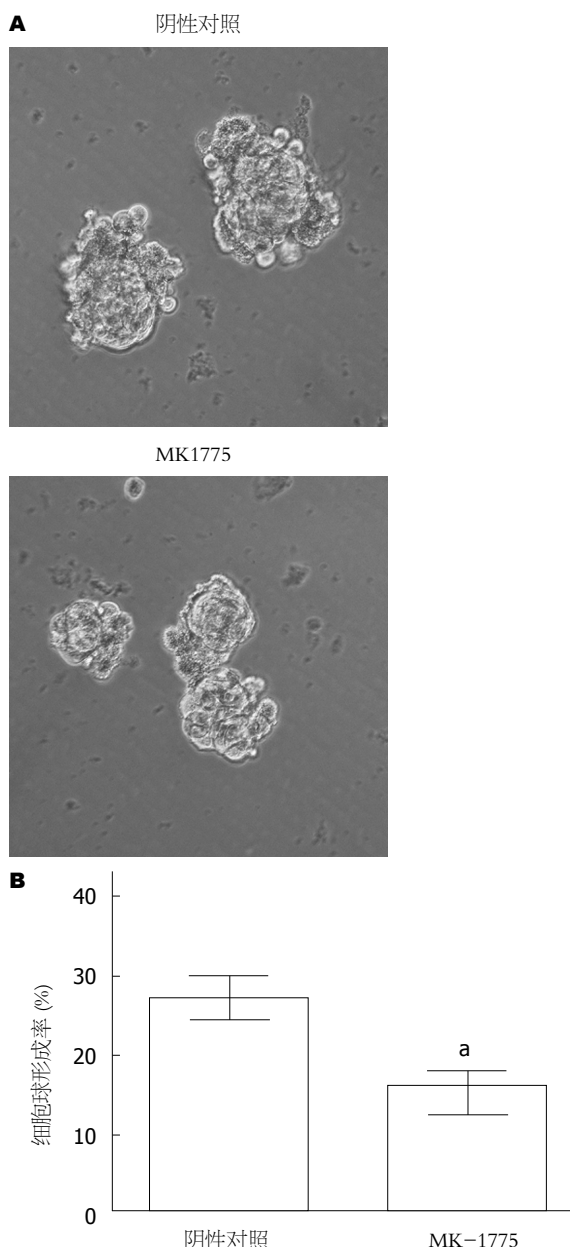


图 2 肿瘤干细胞球形成能力分析。A: 干细胞培养环境下培养8 d后, 实验组形成的肿瘤干细胞球小于对照组( $\times 200$ ); B: 实验组肿瘤干细胞球形成率小于对照组。 $^a P<0.05$ , 与对照组相比。

1.2.5 免疫组化: 将裸鼠皮下移植瘤甲醛固定, 制成切片行HE染色, 部分行脱蜡、水化及抗原修复后, 按照说明书应用免疫组织化学SP法检测Wee1的表达。

**统计学处理** 采用SPSS20.0软件对实验的结果数据进行统计分析。计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 使用单因素方差分析进行多组均数比较, 使用LSD分析进行两两比较。适当的时候使用双侧 $t$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 MK-1775抑制Wee1在GBC-SD细胞中的表达** 将GBC-SD细胞用不含血清的干细胞培养基培养8 d形成悬浮肿瘤干细胞球后, 使用Western Blot检测Wee1的表达情况, 结果显示(图1), 实验组细胞Wee1的表达明显下调, 表明MK-1775抑制了Wee1的表达。

**2.2 肿瘤干细胞球形成能力下降** GBC-SD细胞在不含血清的干细胞培养基培养8 d, 观察悬浮肿瘤干细胞球形成的情况, 结果显示(图2), 加入MK-1775组肿瘤干细胞球形成率明显低于对照组, 且肿瘤干细胞球的体积也明显小于对照组。

**2.3 裸鼠体内形成肿瘤能力下降** 接种GBC-SD细胞2 wk后, 肉眼可见皮下肿瘤形成, 遂开始给予MK-1775灌胃处理, 4 wk后取出肿瘤, 免疫组化结果提示MK-1775在裸鼠体内抑制了GBC-SD来源的皮下肿瘤细胞Wee1的表达; 肿瘤重量对比结果显示, 实验组肿瘤重量明显小于对照组, 表明MK-1775在裸鼠体内抑制了GBC-SD来源的皮下肿瘤的生长(图3)。

## 3 讨论

胆囊癌是胆管系统最常见的恶性肿瘤, 因其难以早期发现, 并极易发生侵袭转移, 确诊时多数患者已处于晚期而丧失了最佳手术时机<sup>[1]</sup>。虽然近年来胆囊癌手术切除范围不断扩大, 其总体5年生存率仍徘徊在5%左右<sup>[2]</sup>。临床实践表明, 目前的手术治疗方法几乎达到了极限, 放疗和化疗等综合治疗仍是有望提高患者生存率的重要手段, 但遗憾的是, 胆囊癌对目前的各种化疗药物都不敏感。近年来的研究表明, 肿瘤的发生、发展和转移与肿瘤干细胞相关, 这一小群细胞具有自我更新、耐受放疗及高致瘤性等特性, 是导致治疗后肿瘤复发的原因<sup>[3]</sup>。自我更新是肿瘤干细胞的基本特征, 近来研究表明阻断肿瘤干细胞的自我更新是肿瘤靶向治疗的有效途径之一<sup>[11-13]</sup>。在我们前期的研究中, 我们证实了胆囊癌部分细胞在干细胞培养环境下可以形成肿瘤细胞球, 这些细胞具有肿瘤干细胞的特征, 包括自我更新、分化潜能及高致瘤性<sup>[14,15]</sup>, 对其自我更新的干预有望为胆囊癌的靶向治疗提供线索。

Wee1属于丝/苏氨酸蛋白激酶家族, 其可以通过抑制CDC2的活性来抑制细胞进行有丝分裂, 调节细胞周期进展<sup>[16]</sup>。越来越多的研究表明人Wee1在维持癌



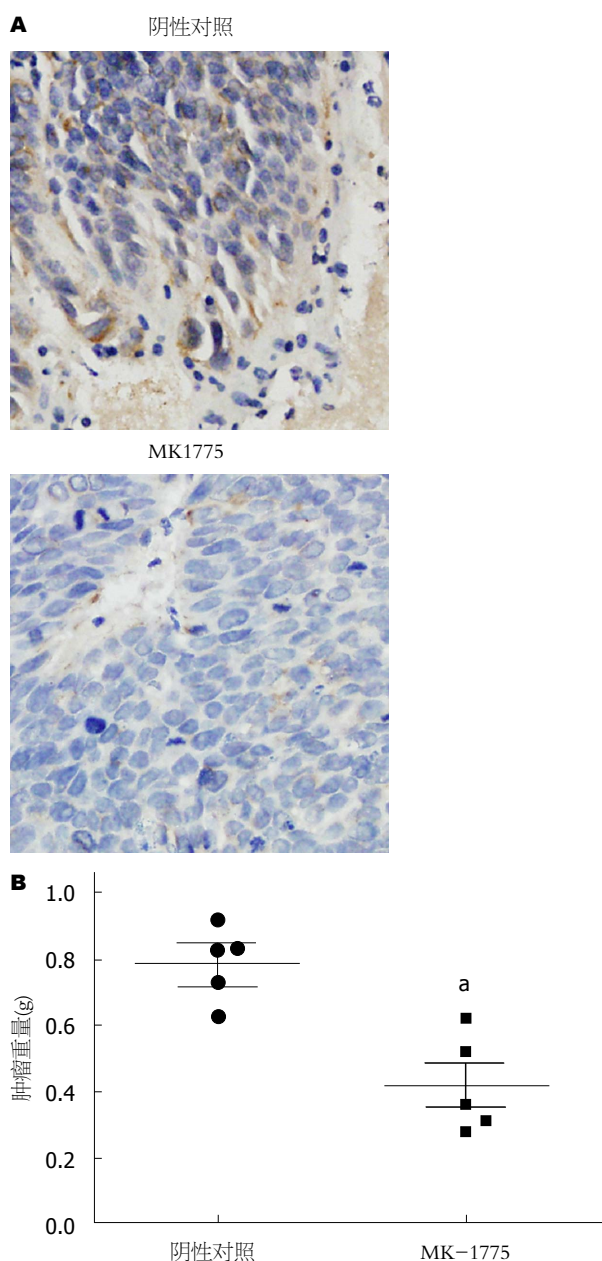


图 3 皮下移植瘤生长抑制实验. A: 免疫组化检测皮下移植瘤Wee1的表达( $\times 400$ ); B: 皮下移植瘤重量分析.  $P < 0.05$ , 与对照组相比.

细胞生存方面具有非常重要的作用, 是一个理想的癌细胞治疗靶点. 有研究表明在Wee1在结直肠癌<sup>[17]</sup>、胶质瘤<sup>[18]</sup>、骨肉瘤<sup>[19,20]</sup>、神经母细胞瘤<sup>[21]</sup>、卵巢癌<sup>[22]</sup>、乳腺癌细胞<sup>[23]</sup>中, 表达增加并且与肿瘤的恶性在卵巢癌<sup>[24]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[25]</sup>和头颈部肿瘤细胞<sup>[26]</sup>中, 单一Wee1抑制剂MK-1775就可以抑制肿瘤; 此外, 在非小细胞肺癌<sup>[27]</sup>、头颈部肿瘤<sup>[28]</sup>及乳腺癌<sup>[29]</sup>细胞中, MK-1775可增强抗肿瘤药物的治疗效果, 而MK-1775对肿瘤干细胞的作用及机制目前尚未见报道. Wee1在细胞周期G2检测点的功能发挥中起着重要的作用, 保证DNA损伤的修复或者促进不可逆受损和修复失败时细胞凋亡<sup>[30]</sup>. 肿瘤细胞经放化疗DNA损伤后在G2期被修复是肿瘤耐

放化疗的重要原因, 因此通过抑制Wee1活性影响G2检测点的功能, 进而阻碍肿瘤干细胞DNA的修复有望成为抑制肿瘤干细胞的机制之一. 我们使用MK-1775在胆囊癌GBC-SD细胞中抑制Wee1功能后, 观察到其中肿瘤干细胞样细胞的自我更新被抑制, 进一步动物体内研究显示, MK-1775通过抑制Wee1功能抑制了肿瘤的生长. 我们的研究表明, MK-1775抑制胆囊癌干细胞样细胞的自我更新, 可能和其损伤的DNA得不到足够的修复而引起, 但其具体机制需进一步探索.

总之, 本文的实验研究结果证明, MK-1775具有抑制源自GBC-SD细胞系肿瘤干细胞样细胞自我更新能力及其形成的肿瘤生长的作用, 从而彰显了MK-1775可能作为一种靶向胆囊癌干细胞治疗人胆囊癌候选药物的潜能.

## 文章亮点

### 实验背景

原发性胆囊癌是胆道系统常见的恶性肿瘤, 因其早期诊断困难, 肿瘤进展快, 预后较差. 目前研究表明肿瘤干细胞是肿瘤发生发展、耐药及复发的根本原因, 近来研究表明阻断肿瘤干细胞的自我更新是肿瘤靶向治疗的有效途径之一.

### 实验动机

Wee1抑制剂MK-1775在多种肿瘤的研究中具有抑制肿瘤的作用, 而其与肿瘤干细胞的相关性研究则较少有报道. 本研究拟考察MK-1775对胆囊癌干细胞自我更新的影响.

### 实验目标

研究Wee1抑制剂MK-1775对GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的抑制作用.

### 实验方法

通过体外实验检测MK-1775对胆囊癌悬浮肿瘤干细胞球形成的影响, 并进一步建立裸鼠皮下移植瘤模型后MK-1775治疗, 观察对移植瘤生长的影响.

### 实验结果

加入MK-1775后, GBC-SD细胞肿瘤干细胞球大小及形成率均受到抑制; 经MK-1775处理后, 裸鼠皮下移植瘤生长受到抑制.

### 实验结论

MK-1775具有抑制GBC-SD细胞系胆囊癌干细胞样细胞自我更新的作用.

## 展望前景

进一步探索MK-1775对胆囊癌耐药和侵袭的影响, 并进行临床前实验, 有望成为治疗胆囊癌的靶向药物之一。

## 4 参考文献

- Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol* 2009; 20: 146-159 [PMID: 18667395 DOI: 10.1093/annonc/mdn533]
- Koshiol J, Bellolio E, Vivallo C, Cook P, Roa JC, McGee EE, Losada H, Van Dyke AL, Van De Wyngaert V, Prado R, Villaseca M, Riquelme P, Acevedo J, Olivo V, Pettit K, Hildesheim A, Medina K, Memis B, Adsay V, Ferreccio C, Araya JC. Distribution of dysplasia and cancer in the gallbladder: an analysis from a high cancer-risk population. *Hum Pathol* 2018 [PMID: 30036595 DOI: 10.1016/j.humpath.2018.07.015]
- Lin PC, Hsieh HY, Chu PC, Chen CS. Therapeutic Opportunities of Targeting Histone Deacetylase Isoforms to Eradicate Cancer Stem Cells. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1939 [PMID: 30004423 DOI: 10.3390/ijms19071939]
- Chan MM, Chen R, Fong D. Targeting cancer stem cells with dietary phytochemical - Repositioned drug combinations. *Cancer Lett* 2018; 433: 53-64 [PMID: 29960048 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.06.034]
- Chu J, Li Y, Fan X, Ma J, Li J, Lu G, Zhang Y, Huang Y, Li W, Huang X, Fu Z, Yin Y, Yuan H. MiR-4319 Suppress the Malignancy of Triple-Negative Breast Cancer by Regulating Self-Renewal and Tumorigenesis of Stem Cells. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48: 593-604 [PMID: 30021199 DOI: 10.1159/000491888]
- Pei S, Minhajuddin M, Adane B, Khan N, Stevens BM, Mack SC, Lai S, Rich JN, Inguva A, Shannon KM, Kim H, Tan AC, Myers JR, Ashton JM, Neff T, Pollyea DA, Smith CA, Jordan CT. AMPK/FIS1-Mediated Mitophagy Is Required for Self-Renewal of Human AML Stem Cells. *Cell Stem Cell* 2018; 23: 86-100.e6 [PMID: 29910151 DOI: 10.1016/j.stem.2018.05.021]
- Huang G, Jiang H, Lin Y, Xia W, Luo Y, Wu Y, Cai W, Zhou X, Jiang X. LncGPR107 drives the self-renewal of liver tumor initiating cells and liver tumorigenesis through GPR107-dependent manner. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 121 [PMID: 29925408 DOI: 10.1186/s13046-018-0794-3]
- Wang T, Fahrman JF, Lee H, Li YJ, Tripathi SC, Yue C, Zhang C, Lifshitz V, Song J, Yuan Y, Somlo G, Jandial R, Ann D, Hanash S, Jove R, Yu H. JAK/STAT3-Regulated Fatty Acid  $\beta$ -Oxidation Is Critical for Breast Cancer Stem Cell Self-Renewal and Chemoresistance. *Cell Metab* 2018; 27: 1357 [PMID: 29874570 DOI: 10.1016/j.cmet.2018.04.018]
- Chen G, Zhang B, Xu H, Sun Y, Shi Y, Luo Y, Jia H, Wang F. Suppression of Sirt1 sensitizes lung cancer cells to WEE1 inhibitor MK-1775-induced DNA damage and apoptosis. *Oncogene* 2017; 36: 6863-6872 [PMID: 28869605 DOI: 10.1038/onc.2017.297]
- Do K, Wilsker D, Ji J, Zlott J, Freshwater T, Kinders RJ, Collins J, Chen AP, Doroshow JH, Kummar S. Phase I Study of Single-Agent AZD1775 (MK-1775), a Wee1 Kinase Inhibitor, in Patients With Refractory Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3409-3415 [PMID: 25964244 DOI: 10.1200/JCO.2014.60.4009]
- Paquet-Fifield S, Koh SL, Cheng L, Beyit LM, Shembrey C, Mølck C, Behrenbruch C, Papin M, Gironella M, Guelfi S, Nasr R, Grillet F, Prudhomme M, Bourgaux JF, Castells A, Pascucci JM, Heriot AG, Puisieux A, Davis MJ, Pannequin J, Hill AF, Sloan EK, Hollande F. Tight Junction Protein Claudin-2 Promotes Self-Renewal of Human Colorectal Cancer Stem-like Cells. *Cancer Res* 2018; 78: 2925-2938 [PMID: 29510994 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1869]
- Hu J, Guo X, Yang L. Morin inhibits proliferation and self-renewal of CD133+ melanoma cells by upregulating miR-216a. *J Pharmacol Sci* 2018; 136: 114-120 [PMID: 29496393 DOI: 10.1016/j.jphs.2018.02.003]
- Thiagarajan PS, Sinyuk M, Turaga SM, Mulkearns-Hubert EE, Hale JS, Rao V, Demelash A, Saygin C, China A, Alban TJ, Hitomi M, Torre-Healy LA, Alvarado AG, Jarrar A, Wiechert A, Adorno-Cruz V, Fox PL, Calhoun BC, Guan JL, Liu H, Reizes O, Lathia JD. Cx26 drives self-renewal in triple-negative breast cancer via interaction with NANOG and focal adhesion kinase. *Nat Commun* 2018; 9: 578 [PMID: 29422613 DOI: 10.1038/s41467-018-02938-1]
- Shi CJ, Gao J, Wang M, Wang X, Tian R, Zhu F, Shen M, Qin RY. CD133(+) gallbladder carcinoma cells exhibit self-renewal ability and tumorigenicity. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2965-2971 [PMID: 21734809 DOI: 10.3748/wjg.v17.i24.2965]
- 石程剑, 秦仁义, 王敏, 田锐, 张志发, 宫伟强. 无血清培养胆囊癌GBC-SD细胞形成肿瘤细胞球的鉴定. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 865-870 [DOI: 10.11569/wjcd.v18.i9.865]
- Olsen BB, Kreutzer JN, Watanabe N, Holm T, Guerra B. Mapping of the interaction sites between Wee1 kinase and the regulatory beta-subunit of protein kinase CK2. *Int J Oncol* 2010; 36: 1175-1182 [PMID: 20372791]
- Egeland EV, Flatmark K, Nesland JM, Flørenes VA, Mælandsmo GM, Boye K. Expression and clinical significance of Wee1 in colorectal cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 12133-12140 [PMID: 27220319 DOI: 10.1007/s13277-016-5081-3]
- Music D, Dahlrot RH, Hermansen SK, Hjelmberg J, de Stricker K, Hansen S, Kristensen BW. Expression and prognostic value of the WEE1 kinase in gliomas. *J Neurooncol* 2016; 127: 381-389 [PMID: 26738845 DOI: 10.1007/s11060-015-2050-4]
- PosthumaDeBoer J, Würdinger T, Graat HC, van Beusechem VW, Helder MN, van Royen BJ, Kaspers GJ. WEE1 inhibition sensitizes osteosarcoma to radiotherapy. *BMC Cancer* 2011; 11: 156 [PMID: 21529352 DOI: 10.1186/1471-2407-11-156]
- Beck H, Nähse-Kumpf V, Larsen MS, O'Hanlon KA, Patzke S, Holmberg C, Mejlvang J, Groth A, Nielsen O, Syljuåsen RG, Sørensen CS. Cyclin-dependent kinase suppression by WEE1 kinase protects the genome through control of replication initiation and nucleotide consumption. *Mol Cell Biol* 2012; 32: 4226-4236 [PMID: 22907750 DOI: 10.1128/MCB.00412-12]
- Creevey L, Ryan J, Harvey H, Bray IM, Meehan M, Khan AR, Stallings RL. MicroRNA-497 increases apoptosis in MYCN amplified neuroblastoma cells by targeting the key cell cycle regulator WEE1. *Mol Cancer* 2013; 12: 23 [PMID: 23531080 DOI: 10.1186/1476-4598-12-23]
- Slipicevic A, Holth A, Hellesylt E, Tropé CG, Davidson B, Flørenes VA. Wee1 is a novel independent prognostic marker of poor survival in post-chemotherapy ovarian carcinoma effusions. *Gynecol Oncol* 2014; 135: 118-124 [PMID: 25093290 DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.07.102]
- Murrow LM, Garimella SV, Jones TL, Caplen NJ, Lipkowitz S. Identification of WEE1 as a potential molecular target in cancer cells by RNAi screening of the human tyrosine kinome. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122: 347-357 [PMID: 19821025 DOI: 10.1007/s10549-009-0571-2]
- Zhang M, Dominguez D, Chen S, Fan J, Qin L, Long A, Li X, Zhang Y, Shi H, Zhang B. WEE1 inhibition by MK1775 as a single-agent therapy inhibits ovarian cancer viability. *Oncol Lett* 2017; 14: 3580-3586 [PMID: 28927115 DOI: 10.3892/ol.2017.6584]
- Richer AL, Cala JM, O'Brien K, Carson VM, Inge LJ, Whitsett TG. WEE1 Kinase Inhibitor AZD1775 Has Preclinical Efficacy in LKB1-Deficient Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res*

- 2017; 77: 4663-4672 [PMID: 28652249 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 26 Laurent E, Mockel J, Van Sande J, Graff I, Dumont JE. Dual activation by thyrotropin of the phospholipase C and cyclic AMP cascades in human thyroid. *Mol Cell Endocrinol* 1987; 52: 273-278 [PMID: 2820816 DOI: 10.1001/jamaoto.2016.4563]
- 27 McElhinny AS, Warner CM. Detection of major histocompatibility complex class I antigens on the surface of a single murine blastocyst by immuno-PCR. *Biotechniques* 1997; 23: 660-662 [PMID: 9343688 DOI: 10.1038/s41598-017-18900-y]
- 28 Friedman J, Morisada M, Sun L, Moore EC, Padgett M, Hodge JW, Schlom J, Gameiro SR, Allen CT. Inhibition of WEE1 kinase and cell cycle checkpoint activation sensitizes head and neck cancers to natural killer cell therapies. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 59 [PMID: 29925431 DOI: 10.1186/s40425-018-0374-2]
- 29 Lewis CW, Jin Z, Macdonald D, Wei W, Qian XJ, Choi WS, He R, Sun X, Chan G. Prolonged mitotic arrest induced by Wee1 inhibition sensitizes breast cancer cells to paclitaxel. *Oncotarget* 2017; 8: 73705-73722 [PMID: 29088738 DOI: 10.18632/oncotarget.17848]
- 30 O'Connor MJ. Targeting the DNA Damage Response in Cancer. *Mol Cell* 2015; 60: 547-560 [PMID: 26590714 DOI: 10.1016/j.molcel.2015.10.040]

编辑: 崔丽君 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》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表,同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益,本刊对修回稿要求如下.

#### 1 修回稿件件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函.内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表,所有作者均符合作者条件,所有作者均同意该文代表其真实研究成果,保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件;通讯作者应负责与其他作者联系,修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信,保证无泄密,如果是几个单位合作的论文,则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期发回的,作重新投稿处理.

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负.作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起止页码.如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有.编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布;作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.



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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

