

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 2 月 28 日 第 29 卷 第 4 期 (Volume 29 Number 4)



4/2021

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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 159 肝硬化的中医药治疗与展望
冯全生
- 165 门静脉血栓诊治的一些新认识
吴雯玥, 孔德润

基础研究

- 174 miR-139-5p靶向PAK5基因通过Wnt/ β -catenin信号通路对胃癌细胞侵袭和迁移的影响
何璠, 郑伟伟, 陈冰冰, 曾耀明

临床研究

- 182 卡瑞利珠单抗配合TACE对伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后血清Egfl7、VEGF、OPN水平及复发率影响的前瞻性研究
黄健翔, 骆旭航, 冀安安

文献综述

- 190 Wnt/ β -catenin信号通路与肝癌发生发展的研究进展
倪彩菊, 覃小珊, 黄赞松
- 197 肠道M细胞的功能与疾病的研究进展
李秋璇, 郭玥昕, 华嵘暄, 尚宏伟, 李利生, 徐敬东

临床实践

- 204 血清胃蛋白酶原和胃泌素-17在胃癌前病变筛查中的应用价值
卢曹念, 吴健, 余强, 邓彬, 丁岩冰

会议纪要

- 210 第三届胶囊内镜全球高峰论坛纪要
江学良, 王金山, 何健华

消 息

- 173 《世界华人消化杂志》正文要求
181 《世界华人消化杂志》栏目设置
209 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯

封面故事

张淑坤, 医学博士、博士后、研究员, 主要从事中西医结合治疗消化系统疾病的临床基础研究工作, 致力于探讨胰腺疾病和重症腹腔感染导致肺损伤的发病机制和中医药的治疗作用. 作为主要完成人, 先后参与国家重点基础研究发展计划(973计划)、国家科技部支撑计划和国家自然科学基金等项目, 主持完成国家自然科学基金青年项目1项, 曾获中国中西医结合学会科学技术一等奖、天津市科技进步二等奖等奖项, 以第一或通讯作者发表学术论文25篇, 其中SCI收录论文10篇.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 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

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-02-28

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

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:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://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: +86-10-85381892

《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(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136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 29 Number 4 February 28, 2021

EDITORIAL

- 159 Traditional Chinese medicine treatment of liver cirrhosis: Current status and future prospects
Feng QS
- 165 Advances in diagnosis and treatment of portal venous thrombosis
Wu WY, Kong DR

BASIC RESEARCH

- 174 MiR-139-5p inhibits invasion and migration of gastric cancer cells by targeting *PAK5* gene to block Wnt/ β -catenin signaling pathway
He F, Zheng WW, Chen BB, Zeng YM

CLINICAL RESEARCH

- 182 Effects of camrelizumab combined with transcatheter arterial chemoembolization on serum Egfr7, VEGF, and OPN levels and recurrence rate in patients with hepatocellular carcinoma with microvascular invasion after radical operation: A prospective study
Huang JX, Luo XH, Gong AA

REVIEW

- 190 Role of Wnt/ β -catenin signaling pathway in occurrence and development of hepatocellular carcinoma
Ni CJ, Qin XS, Huang ZS
- 197 New insight into function and dysfunction of gut microfold cells
Li QX, Guo YX, Hua RX, Shang HW, Li LS, Xu JD

CLINICAL PRACTICE

- 204 Application value of serum pepsinogen and gastrin-17 in screening gastric precancerous lesions
Lu CN, Wu J, She Q, Deng B, Ding YB

CONFERENCE SUMMARY

- 210 Summary of The Third Capsule Endoscopy Global Summit
Jiang XL, Wang JS, He JH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 4 February 28, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shu-Kun Zhang, MD, Postdoctoral, Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin Nankai Hospital, No. 6 Changjiang Road, Nankai District, Tianjin 300100, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Han Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date February 28, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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 <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 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 <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

miR-139-5p靶向PAK5基因通过Wnt/ β -catenin信号通路对胃癌细胞侵袭和迁移的影响

何 璠, 郑伟伟, 陈冰冰, 曾耀明

何璠, 郑伟伟, 陈冰冰, 曾耀明, 浙江中医药大学附属温州中医院消化内科 浙江省温州市 325000

何璠, 主治中医师, 研究方向为中医脾胃病方向.

作者贡献分布: 此课题由何璠, 郑伟伟, 陈冰冰, 曾耀明设计; 研究过程由何璠, 郑伟伟, 陈冰冰, 曾耀明操作完成; 数据分析由郑伟伟, 陈冰冰, 曾耀明完成; 本论文写作由何璠完成.

通讯作者: 何璠, 硕士, 主治中医师, 325000, 浙江省温州市蛟尾路9号, 浙江中医药大学附属温州中医院消化内科. f527962725@163.com

收稿日期: 2020-12-15

修回日期: 2020-12-29

接受日期: 2021-01-25

在线出版日期: 2021-02-28

MiR-139-5p inhibits invasion and migration of gastric cancer cells by targeting PAK5 gene to block Wnt/ β -catenin signaling pathway

Fan He, Wei-Wei Zheng, Bing-Bing Chen, Yao-Ming Zeng

Fan He, Wei-Wei Zheng, Bing-Bing Chen, Yao-Ming Zeng, Department of Gastroenterology, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Fan He, Master, Attending TCM Doctor, Department of Digestive Internal Medicine, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 9 Jiaowei Road, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. f527962725@163.com

Received: 2020-12-15

Revised: 2020-12-29

Accepted: 2021-01-25

Published online: 2021-02-28

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer (GC) is the most common type of cancer

of the digestive system. Local or systemic metastasis is the main cause of poor prognosis. MicroRNAs (miRNAs) are an important regulatory factor in the development of gastric cancer. However, the effect and mechanism of miR-139-5p on the invasion and metastasis of gastric cancer cells are still unclear.

AIM

To explore the effect of miR-139-5p on the invasion and migration of gastric cancer cells and the underlying mechanism.

METHODS

Real-time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR) and Western blot were used to detect the expression of miR-139-5p and PAK5, respectively, in immortalized gastric mucosal cell line GES1 and gastric cancer cell lines SGC-7901, AGS, and BGC-823. MiR-139-5p mimic was transfected into gastric cancer SGC-7901 cells, and qRT-PCR was used to detect the transfection efficiency. Transwell invasion and scratch assays were used to detect the effect of overexpression of miR-139-5p on the invasion and migration of SGC-7901 cells. Dual luciferase reporter gene assay and Western blot were used to detect the targeted regulation of miR-139-5p on PAK5. Western blot was used to detect the effect of overexpression of miR-139-5p on the activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway.

RESULTS

The expression level of miR-139-5p in gastric cancer cells was significantly lower than that of normal gastric mucosal cells ($P < 0.05$), and the expression of PAK5 mRNA and protein was significantly higher than that of normal gastric mucosal cells ($P < 0.05$). Transfection of miR-139-5p mimic up-regulated the expression of miR-139-5p in SGC-7901 cells. Overexpression of miR-139-5p significantly inhibited the invasion and migration of SGC-7901 cells. The results

of dual luciferase reporter gene assay and Western blot showed that miR-139-5p can target and negatively regulate the expression of PAK5. After overexpression of miR-139-5p, the expression of Wnt3a, β-catenin, and Cyclin D1 proteins in SGC-7901 cells was significantly down-regulated.

CONCLUSION

MiR-139-5p inhibits the invasion and migration of gastric cancer cells by targeting the PAK5 gene to block the Wnt/β-catenin signaling pathway.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: miR-139-5p; PAK5 gene; Wnt/β-catenin signaling pathway; Gastric cancer cells; Invasion; migration

Citation: He F, Zheng WW, Chen BB, Zeng YM. MiR-139-5p inhibits invasion and migration of gastric cancer cells by targeting PAK5 gene to block Wnt/β-catenin signaling pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(4): 174-181

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/174.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i4.174>

摘要

背景

胃癌(Gastric cancer, GC)是人类消化系统最常见的癌症类型,发生局部或全身转移是导致患者预后差的主要原因。微小RNA(microRNA, miRNA)是胃癌发生发展的重要调控因子。然而,miR-139-5p对胃癌细胞侵袭和转移的影响及机制尚不清楚。

目的

探究miR-139-5p靶向p21活化的激酶5(PAK5)基因调控Wnt/β-catenin信号通路对胃癌细胞侵袭和迁移的影响。

方法

采用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)和Western blot分别检测永生胃黏膜细胞GES1和不同胃癌细胞SGC-7901、AGS和BGC-823中miR-139-5p和PAK5的表达情况;在胃癌SGC-7901细胞中转染miR-139-5p mimics, qRT-PCR检测转染效果;Transwell侵袭和划痕实验检测过表达miR-139-5p对SGC-7901细胞侵袭和迁移能力的影响;双荧光素酶报告基因实验和Western blot检测miR-139-5p对PAK5的靶向调控关系;Western blot检测过表达miR-139-5p对Wnt/β-catenin信号通路激活的影响。

结果

胃癌细胞中miR-139-5p的表达水平明显低于正常胃

黏膜细胞($P < 0.05$),而PAK5 mRNA和蛋白表达水平均明显高于正常胃黏膜细胞($P < 0.05$);转染miR-139-5p mimics能够上调SGC-7901细胞中miR-139-5p的表达;过表达miR-139-5p可明显抑制SGC-7901细胞侵袭和迁移能力;双荧光素酶报告基因实验和Western blot检测结果显示,miR-139-5p可靶向负调控PAK5的表达;过表达miR-139-5p后,SGC-7901细胞中Wnt3a、β-连环蛋白(β-catenin)、细胞周期蛋白D1(CyclinD1)蛋白表达均明显下调。

结论

miR-139-5p靶向PAK5并通过阻断Wnt/β-catenin信号通路抑制胃癌细胞侵袭和迁移能力。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: miR-139-5p; PAK5基因; Wnt/β-catenin信号通路; 胃癌细胞; 侵袭; 迁移

核心提要: miR-139-5p在胃癌细胞中低表达,miR-139-5p靶向负调控PAK5,过表达miR-139-5p靶向抑制PAK5并阻断Wnt/β-catenin信号通路抑制胃癌细胞的侵袭和迁移。

文献来源: 何璠, 郑伟伟, 陈冰冰, 曾耀明. miR-139-5p靶向PAK5基因通过Wnt/β-catenin信号通路对胃癌细胞侵袭和迁移的影响. *世界华人消化杂志* 2021; 29(4): 174-181

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/174.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i4.174>

0 引言

胃癌是最常见的上皮恶性肿瘤,也是全球癌症相关死亡的第二大原因^[1]。胃癌治疗是一个综合过程,涉及手术、放射治疗和化疗等,胃癌患者接受根治性切除术,但由于癌细胞的侵袭性和转移性,导致患者的5年生存率很低^[2]。因此,更好地了解胃癌的发病机制并探索新的治疗靶点是胃癌临床治疗的当务之急。微小RNA(microRNA, miRNA)是由18-25个核苷酸组成的一类小的、内源性非编码RNA,其可通过结合靶mRNA的3'-非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)起作用,导致靶mRNA降解或翻译抑制。据报道,异常表达的miRNA通过影响细胞增殖、侵袭和迁移等与癌症的发生相关^[3,4]。因此,研究miRNA的功能可能为开发癌症的新治疗策略提供理论基础。研究表明^[5-7],miR-139-5p是一种潜在的调节性miRNA,在包括结直肠癌、卵巢癌和肺癌等恶性肿瘤中表达下调,发挥抑癌因子的作用。之前的研究显示,miR-139-5p在胃癌组织中呈低表达,其低表达与患者TNM分期、淋巴结转移等密切相关^[8]。但未见关于miR-139-5p对人胃癌细胞侵袭和迁移能力影响作用机制的研究。

p21活化的激酶5(p21-Activated kinase 5, PAK5)基因又称PAK7, 是一种致癌基因, 在促进肿瘤发生中的细胞迁移和侵袭方面具有至关重要的作用^[9]. 目前研究已证实, Wnt/ β -catenin信号通路参与肿瘤的发生和发展过程^[10]. 本研究旨在揭示miR-139-5p对胃癌细胞侵袭和迁移的影响, 并探究其对PAK5的靶向调控及可能的作用机制, 以期发掘胃癌的治疗新靶点提供实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 细胞和主要试剂: 人胃黏膜细胞株GES1及人胃癌细胞株SGC-7901、AGS和BGC-823均为美国ATCC产品; PRIM-1640培养基为美国HyClone公司产品; RNA提取试剂盒为北京天根公司产品; Transwell小室和Matrigel基质胶均为美国Coring公司产品; miR-139-5p mimics和阴性对照mimic control(引用文献^[11])均为广州市锐博生物公司产品; 脂质体Lipofectamine 2000试剂为美国Invitrogen公司产品; 荧光素酶报告基因载体及Dual-Luciferase荧光素酶报告基因检测试剂盒均为美国Promega公司产品; PAK5-Wt及PAK5-Mut重组荧光素酶报告基因载体均为上海生工生物工程有限公司产品; 鼠抗人PAK5、Wnt3a、 β -catenin、Cyclin D1和内参甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体均为美国CST公司产品; 山羊抗鼠二抗为北京中杉金桥生物技术有限公司产品.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人正常胃黏膜细胞GES1和胃癌细胞SGC-7901、AGS和BGC-823均培养在含10%胎牛血清的PRIM-1640培养基中, 培养液中含 1×10^3 U/mL青霉素和100 mg/L链霉素双抗, 将细胞放置在体积分数5% CO₂、37 °C恒温培养中, 并将相对湿度设置为95%. 每隔1 d换液1次, 每隔2 d传代一次.

1.2.2 细胞转染和分组: 对数期SGC-7901细胞以胰蛋白酶消化, 在转染前1 d种植到6孔板中, 放置在37 °C培养箱过夜培养, 待细胞达50%-60%融合时, 参照Lipofectamine 2000制造商说明书分别将miR-139-5p mimics或阴性对照mimic control转染至SGC-7901细胞, 分别命名为miR-139-5p组和miR-NC组, 同时设置空白对照记为Control组.

1.2.3 qRT-PCR检测miR-139-5p以及PAK5 mRNA的表达: 收集对数生长期的正常胃黏膜细胞GES1和胃癌细胞SGC-7901、AGS、BGC-823以及转染48 h后各组SGC-7901细胞, 以RNA提取试剂盒提取RNA. 合成第一链cDNA. 以U6为内参, 使用实时荧光定量PCR检测试剂盒检测细胞中miR-139-5p相对表达量, 以 β -actin为内参检测细胞中PAK5 mRNA相对表达量. 所用引物序列: miR-139-

5p正向引物为5'-GCCTCTACAGTGCACGTGTCTC-3'; 反向引物为5'-CGCTGTTCTCATCTGTCTCGC-3'. U6正向引物为5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3'; 反向引物为5'-CGCTTCACGAATT TCGGTGTTCAT-3'. PAK5正向引物为5'-GGCGTCCTCTTGTGTCTTC-3'; 反向引物为5'-GTACTGAGTCCTTCTGATTTGC-3'. β -actin正向引物为5'-GTGGACATCCGCAAGAC-3'; 反向引物为5'-AAAGGGTGTAAACGCAACTA-3'. 采用2^{- $\Delta\Delta$ CT}法分析基因表达量.

1.2.4 Western blot检测蛋白表达: 收集GES1、SGC-7901、AGS、BGC-823和转染48 h后各组SGC-7901细胞, 提取蛋白质, BCA法测定蛋白浓度, 电泳分离蛋白, 转膜膜, 封闭, 洗膜并加入一抗, PAK5一抗稀释比1:500、Wnt3a一抗稀释比1:800、 β -catenin一抗稀释比1:800、Cyclin D1一抗稀释比1:800, 4 °C孵育过夜, 再加入稀释比1:300的二抗, 室温孵育2 h, 采用ECL化学法显影曝光条带, 采用GAPDH进行表达, 用Image J软件计算条带灰度值.

1.2.5 Transwell侵袭实验检测细胞侵袭能力: 用稀释的Matrigel胶包被Transwell小室的上室. 转染48 h后各组SGC-7901细胞以无血清培养液洗涤并调整密度为 1×10^5 个/mL, 上室添加100 μ L细胞悬液, 下室添加含10%胎牛血清培养液500 μ L, 培养24 h. PBS冲洗小室, 拭去上室膜的细胞, 多聚甲醛固, 结晶紫染色, 计数穿膜至小室的细胞数.

1.2.6 细胞划痕实验检测细胞迁移能力: 转染48 h后各组SGC-7901细胞以胰酶消化, 铺板6孔板, 待细胞贴壁后呈单层汇合时, 使用无菌枪头做划痕, 观察并记录划痕距离, 继续培养24 h后, 再次观察并记录划痕宽度, 细胞迁移率(%) = (0 h划痕距离-24 h划痕距离)/0 h划痕距离 $\times 100\%$.

1.2.7 双荧光素酶报告基因实验: TargetScan在线软件预测显示miR-139-5p和PAK5 3'UTR上存在相互结合碱基位点, 提示PAK5可能是miR-139-5p下游的靶基因. 分别将野生型PAK5-Wt和突变型PAK5-Mut重组荧光素酶报告基因载体与miR-139-5p mimics及对照共转染SGC-7901细胞, 培养48 h, 使用双荧光素酶报告基因检测系统测定细胞的相对荧光素酶活性.

统计学处理 采用SPSS 21.0版软件进行统计分析, 以上实验重复3次, 实验数据以mean \pm SD表示, 采用单因素方差分析比较多组间差异, 采用SNK-q检验分析两组间差异, 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 miR-139-5p和PAK5靶向关系验证 TargetScan在线软

表 1 各细胞系中miR-139-5p和PAK5的表达水平比较(mean \pm SD)

细胞系	miR-139-5p	PAK5 mRNA	PAK5蛋白
GES1	1.00 \pm 0.10	1.00 \pm 0.09	0.24 \pm 0.03
SGC-7901	0.15 \pm 0.02 ^a	2.41 \pm 0.25 ^a	0.52 \pm 0.05 ^a
AGS	0.62 \pm 0.06 ^a	1.59 \pm 0.16 ^a	0.36 \pm 0.04 ^a
BGC-823	0.50 \pm 0.05 ^a	1.96 \pm 0.20 ^a	0.42 \pm 0.04 ^a
F值	268.127	94.044	74.727
P值	0.000	0.000	0.000

与GES1细胞系相比, ^a $P < 0.05$.

表 2 各组SGC-7901细胞中miR-139-5p表达水平比较(mean \pm SD)

组别	miR-139-5p	PAK5
Control	1.00 \pm 0.10	0.52 \pm 0.05
miR-NC	0.96 \pm 0.09	0.54 \pm 0.05
miR-139-5p	2.01 \pm 0.20 ^a	0.19 \pm 0.02 ^a
F值	164.525	193.167
P值	0.000	0.000

与miR-NC组相比, ^a $P < 0.05$.

表 3 各组SGC-7901细胞穿膜细胞数比较(mean \pm SD)

组别	穿膜细胞数
Control	202.15 \pm 15.30
miR-NC	196.42 \pm 14.86
miR-139-5p	91.04 \pm 7.29 ^a
F值	207.999
P值	0.000

与miR-NC组相比, ^a $P < 0.05$.

件预测发现, miR-139-5p与PAK5 3'UTR序列之间具有靶向结合位点, 表明PAK5可能是miR-139-5p的直接靶基因. 本实验双荧光素酶报告基因实验检测结果发现, 过表达miR-139-5p后, PAK5-Wt细胞相对荧光素酶活性明显下降($P < 0.05$), 而PAK5-Mut细胞相对荧光素酶活性无显著变化. 见图1. 提示miR-139-5p和PAK5存在靶向关系.

2.2 miR-139-5p和PAK5的表达差异性 qRT-PCR和Western blot结果显示, 胃癌细胞SGC-7901、AGS和BGC-823中miR-139-5p的表达水平明显低于正常胃黏膜细胞GES1($P < 0.05$), 而PAK5 mRNA和蛋白的表达显著高于胃黏膜细胞($P < 0.05$). 实验结果显示, 胃癌SGC-7901细胞中miR-139-5p的表达水平最低, PAK5的表达水平最高. 见图2和表1所示. 因此选用胃癌SGC-7901细胞为研究对象

表 4 各组胃癌SGC-7901细胞迁移率比较(mean \pm SD)

组别	细胞迁移率(%)
Control	67.64 \pm 5.16
miR-NC	65.88 \pm 5.22
miR-139-5p	32.79 \pm 4.02 ^a
F值	148.592
P值	0.000

与miR-NC组相比, ^a $P < 0.05$.

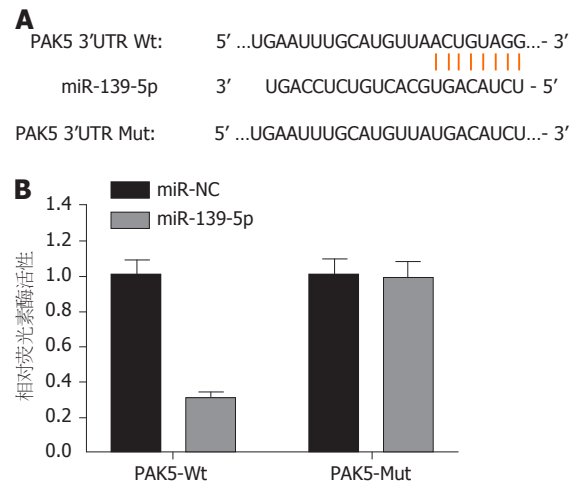


图 1 miR-139-5p靶向PAK5关系验证. A: TargetScan预测显示miR-139-5p与PAK5 3'UTR有靶向结合位点; B: 双荧光素酶报告基因实验验证PAK5是miR-139-5p的靶基因. 与miR-NC组相比, $P < 0.05$.

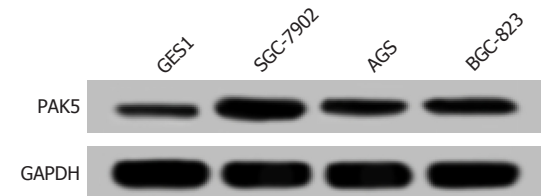


图 2 Western blot检测各细胞系中PAK5蛋白表达情况.

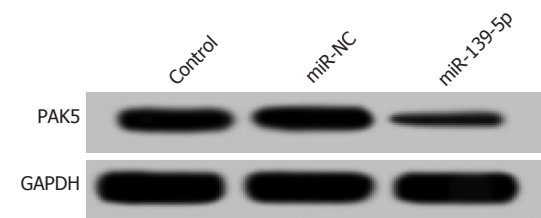


图 3 Western blot检测miR-139-5p可调控PAK5蛋白表达.

进行后续实验探究.

2.3 转染miR-139-5p mimics对miR-139-5p和PAK5表达的影响 qRT-PCR结果显示, 与miR-NC组比较, 胃癌SGC-7901细胞转染miR-139-5p mimics后, miR-139-5p组

表 5 各组SGC-7901细胞中Wnt3a、β-catenin和Cyclin D1蛋白水平比较(mean ± SD)

组别	Wnt3a	β-catenin	Cyclin D1
Control	0.21 ± 0.02	0.38 ± 0.04	0.31 ± 0.03
miR-NC	0.20 ± 0.02	0.38 ± 0.04	0.29 ± 0.03
miR-139-5p	0.08 ± 0.01 ^a	0.14 ± 0.01 ^a	0.10 ± 0.01 ^a
F值	157.000	157.091	190.895
P值	0.000	0.000	0.000

与miR-NC组相比, ^aP<0.05.

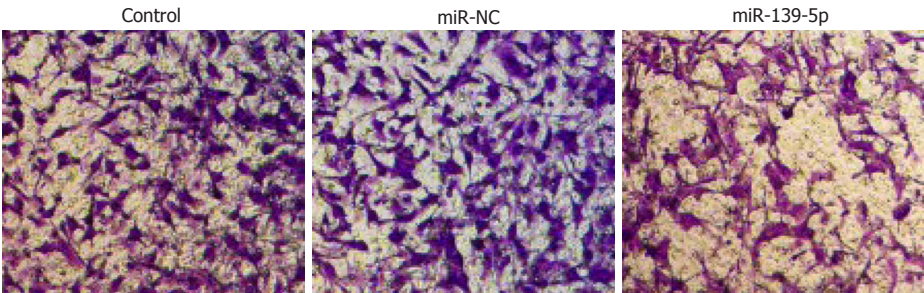


图 4 Transwell实验检测各组胃癌SGC-7901细胞侵袭能力.

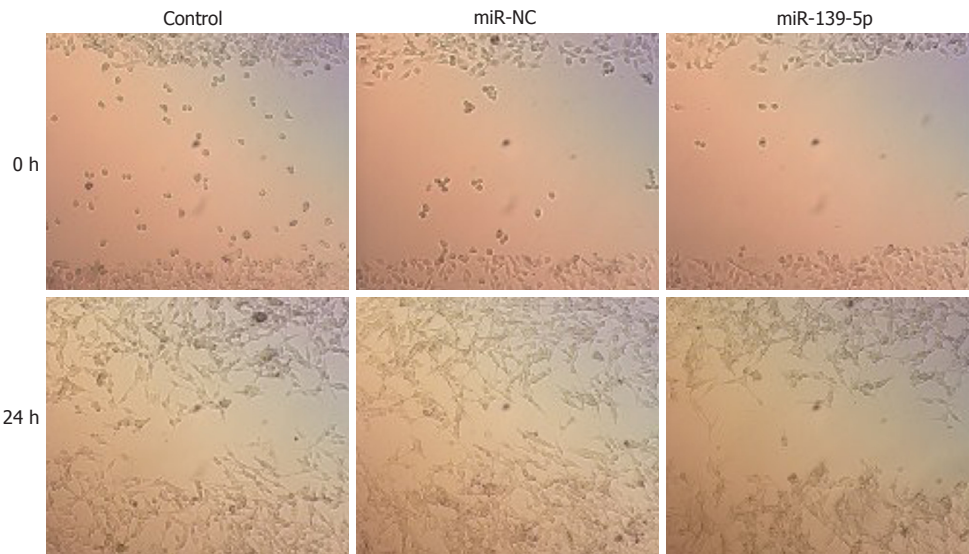


图 5 划痕实验检测各组胃癌SGC-7901细胞迁移能力.

中miR-139-5p表达水平明显升高($P<0.05$), 而Control组中miR-139-5p表达水平无明显变化. Western blot检测发现, 与miR-NC组相比, miR-139-5p组中PAK5蛋白表达显著降低($P<0.05$), 而Control组细胞中PAK5蛋白表达水平无明显变化. 见表2和图3所示. 表明在SGC-7901细胞转染miR-139-5p mimics能够有效上调miR-139-5p的表达, 且miR-139-5p能够靶向负调控PAK5蛋白表达.

2.4 过表达miR-139-5p抑制胃癌SGC-7901细胞侵袭能力 Transwell实验发现, 与miR-NC组相比, miR-139-5p组

中穿膜细胞数显著减少($P<0.05$), 而Control组穿膜细胞数无明显变化. 见图4和表3所示. 表明过表达miR-139-5p能够有效抑制胃癌SGC-7901细胞侵袭能力.

2.5 过表达miR-139-5p抑制胃癌SGC-7901细胞迁移能力 划痕实验结果显示, 与miR-NC组比较, miR-139-5p组细胞迁移率明显降低($P<0.05$), 而Control组细胞迁移率无明显变化. 见图5和表4所示. 表明过表达miR-139-5p可明显抑制胃癌SGC-7901细胞的迁移.

2.6 过表达miR-139-5p可阻断Wnt/β-catenin信号通路

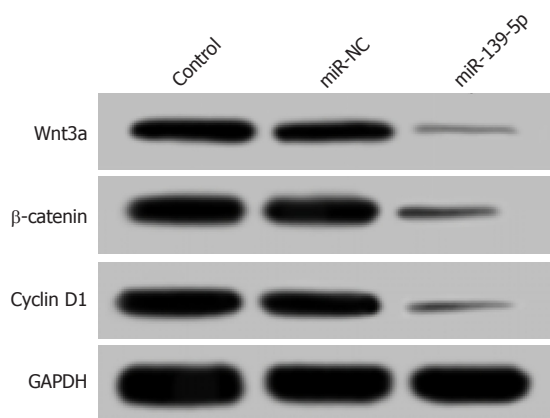


图6 Western blot检测各组SGC-7901细胞中Wnt3a、 β -catenin和Cyclin D1蛋白水平。

的激活 Western blot结果显示, 与miR-NC组比较, miR-139-5p组细胞中Wnt3a、 β -catenin和Cyclin D1蛋白表达水平明显降低($P<0.05$), 而Control组细胞中Wnt3a、 β -catenin和Cyclin D1蛋白表达水平无明显变化。见图6和表5。说明过表达miR-139-5p能够有效阻断Wnt/ β -catenin信号通路的激活。

3 讨论

胃癌是第三大最常见的癌症类型, 也是中国癌症相关死亡的主要原因之一。侵袭和转移是恶性肿瘤的主要生物学特征, 也是手术、放疗和化疗失败的主要原因^[12]。因此, 探究胃癌侵袭和转移的机制对开发有效治疗胃癌的策略具有重要意义。近几十年来, miRNA在肿瘤发生发展、转移及肿瘤诊断和治疗等方面的作用受到广大学者的极大关注^[13]。miR-139-5p在人类多种类型肿瘤中呈低表达, 且抑制肿瘤细胞侵袭和迁移^[13-16]。最近Zhang等人^[17]研究显示, miR-139-5p靶向调控SLC39A7, 并通过Akt/mTOR信号通路影响胃癌细胞的增殖、迁移和凋亡。Hou等人^[18]研究结果显示, miR-139-5p的过度表达显著抑制了胃癌细胞的生长和增殖, 并抑制了裸鼠移植胃癌细胞的肿瘤生长, 机制研究显示, miR-139-5p可通过靶向NF- κ B信号通路负性调节PMP22的表达影响胃癌的进展。以往研究显示^[17,18], miR-139-5p在胃癌中能够抑制侵袭和迁移, 然而其潜在机制仍需深入探究。本实验qRT-PCR检测结果发现, 与以往研究一致, 3株胃癌细胞系中miR-139-5p的表达量显著低于正常胃黏膜细胞系, 这提示miR-139-5p可能在胃癌中发挥抑癌基因的作用。

本实验在miR-139-5p基础表达量最低的胃癌SGC-7901细胞中转染miR-139-5p mimics来探究其对胃癌细胞侵袭和迁移的影响, Transwell及划痕实验发现, 过表达miR-139-5p后, SGC-7901细胞侵袭和迁移能力显著降

低。miRNA通常通过调控靶基因发挥其生物学功能, 本实验通过生物信息学方法预测了miR-139-5p的潜在基因效应子, 结果显示PAK5基因3'UTR区域有miR-139-5p的靶向结合序列。本实验双荧光素酶报告基因实验结果显示PAK5为miR-139-5p的靶基因, 且miR-139-5p可负向调控PAK5蛋白表达。PAK5是最近发现的PAK家族成员, 在膀胱癌、骨肉瘤和黑色素瘤等多种肿瘤中过表达, 具有促进肿瘤行为的潜在能力^[19-21]。多项研究^[22,23]发现PAK5在促进肿瘤发生中的细胞迁移和侵袭方面具有至关重要的作用。本实验发现PAK5在胃癌细胞系中的表达明显升高, 这与以前PAK5在胃癌中高表达的研究相符。近期Li等^[24]研究表明PAK5作为一种致癌基因, 通过激活Wnt/ β -catenin信号通路参与乳腺癌的进展。Wnt/ β -catenin信号通路在调节多种生物过程中起着至关重要的作用, 包括细胞增殖、分化、侵袭和迁移^[25]。据报道^[26,27], Wnt/ β -catenin信号通路的异常激活与人类癌症的发生和发展密切相关。在本研究中, miR-139-5p过表达导致胃癌SGC-7901细胞中Wnt/ β -catenin信号通路中三个关键靶点Wnt3a、 β -catenin和Cyclin D1蛋白表达水平的下调。以上数据表明miR-139-5p能够通过直接靶向抑制PAK5的表达来阻断Wnt/ β -catenin信号传导途径。

4 结论

总之, 本实验结果显示, miR-139-5p在胃癌细胞中呈低表达, 过表达miR-139-5p通过负向调控PAK5的表达阻断Wnt/ β -catenin信号通路的激活来阻碍胃癌细胞迁移以及侵袭能力。然而尚未涉及PAK5功能恢复实验进行验证尚显不足, 后续实验将进行补充验证。本实验结果提示miR-139-5p和PAK5有可能是胃癌治疗的新作用靶点。

文章亮点

实验背景

胃癌(Gastric cancer, GC)作为消化系统常见的恶性肿瘤, 具有早期转移、晚期预后差的特点, 随着社会环境和饮食习惯的改变, 其发病率和死亡率呈上升趋势, 手术和化疗仍然是GC患者的主要治疗方法, 但疗效不佳。鉴于目前的不利形势, 寻找一种对胃癌的诊断和治疗具有高度敏感性的生物标志物对胃癌患者具有重要的临床意义。近年来, 微小RNA(microRNA, miRNA)被证明可作为抑癌基因或癌前基因, 其异常表达可能与肿瘤的发生有关。表达与肿瘤的发生和发展密切相关, 因此通常被认为是癌症诊断或治疗的目标方向。miRNA作为一种小的非编码RNA, 通过与靶基因的3'UTR结合来调控靶基因的表达。本研究从miRNA靶向基因方面探究其对胃癌细

胞侵袭和迁移的影响及潜在机制。

实验动机

本研究的主题是miR-139-5p对胃癌细胞侵袭和迁移的影响, 拟解决的问题是了解miR-139-5p如何影响胃癌细胞侵袭和迁移以及其和PAK5之间的关系, 随后探究miR-139-5p在胃癌发生发展的潜在机制, 以期为胃癌临床治疗提供新的靶点。

实验目标

研究的主要目标是miR-139-5p对胃癌细胞侵袭和迁移影响的机制, 研究得到miR-139-5p在胃癌细胞中呈低表达, 而PAK5呈高表达, 过表达miR-139-5p能够抑制胃癌细胞侵袭和迁移, 且miR-139-5p能够靶向负调控PAK5, 此外, 过表达miR-139-5p能够阻断Wnt/ β -catenin信号通路的激活。本研究为胃癌的治疗提供新的思路。

实验方法

本研究首先通过qRT-PCR和Western blot分别检测miR-139-5p和PAK5在胃癌细胞中的表达情况, 通过转染构建过表达miR-139-5p的细胞株, Transwell和划痕实验检测细胞侵袭和迁移能力, Western blot检测Wnt/ β -catenin信号通路相关蛋白表达情况, 双荧光素酶报告基因实验检测miR-139-5p和PAK5之间的靶向关系。

实验结果

本研究结果是miR-139-5p在胃癌细胞中低表达, 而PAK5在胃癌细胞中异常高表达。过表达miR-139-5p能够抑制胃癌细胞侵袭和迁移能力, 且能够靶向抑制PAK5的表达, 此外, 过表达miR-139-5p能够抑制Wnt/ β -catenin信号通路的激活, 达到了本研究的目的, 对胃癌发生和发展的分子机制有了进一步的了解, 可应用于胃癌的临床治疗。

实验结论

miR-139-5p能够靶向负调控PAK5的表达, 过表达miR-139-5p可通过阻断Wnt/ β -catenin信号通路抑制胃癌细胞的侵袭和迁移。尽管关于miRNA在胃癌中的作用机制的报道很多, 但其上游和下游机制仍然难以捉摸, 这是我们未来研究的另一个目的。

展望前景

本研究只在体外细胞中研究了miR-139-5p对胃癌细胞侵袭和迁移能力的影响, 未涉及体内模型实验尚显不足, 且到临床上的应用相差甚远, 因此后续实验需在小鼠体

内进行验证, 并且在未来的实验中, 我们开展更多的基础实验, 以弥补我们研究的不足。

5 参考文献

- Nie Y, Wu K, Yu J, Liang Q, Cai X, Shang Y, Zhou J, Pan K, Sun L, Fang J, Yuan Y, You W, Fan D. A global burden of gastric cancer: the major impact of China. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 651-661 [PMID: 28351219 DOI: 10.1080/17474124.2017.1312342]
- Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317714626 [PMID: 28671042 DOI: 10.1177/1010428317714626]
- Hao NB, He YF, Li XQ, Wang K, Wang RL. The role of miRNA and lncRNA in gastric cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 81572-81582 [PMID: 29113415 DOI: 10.18632/oncotarget.19197]
- Hosseini N, Aghapour M, Duijff PHG, Baradaran B. Treating cancer with microRNA replacement therapy: A literature review. *J Cell Physiol* 2018; 233: 5574-5588 [PMID: 29521426 DOI: 10.1002/jcp.26514]
- Hu Y, Deng C, Zhang H, Zhang J, Peng B, Hu C. Long non-coding RNA XIST promotes cell growth and metastasis through regulating miR-139-5p mediated Wnt/ β -catenin signaling pathway in bladder cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 94554-94568 [PMID: 29212249 DOI: 10.18632/oncotarget.21791]
- 张万华, 宋福婷. 血清miR-139-5p在卵巢癌患者中的表达及其临床意义. *国际肿瘤学杂志* 2018; 45: 96-99 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2018.02.008]
- Xu S, Yang F, Liu R, Li X, Fan H, Liu J, Wei S, Chen G, Chen J, Da Y. Serum microRNA-139-5p is downregulated in lung cancer patients with lytic bone metastasis. *Oncol Rep* 2018; 39: 2376-2384 [PMID: 29565453 DOI: 10.3892/or.2018.6316]
- Liang WQ, Xi HQ, Liu YH, Wang LL, Zhang W, Zhuang ZW, Wang C, Cai AZ, Wu XS, Wei B, Chen L. MiR-139-5p inhibits the proliferation of gastric cancer cells by targeting Regulation of Nuclear Pre-mRNA Domain Containing 1B. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 527: 393-400 [PMID: 32327260 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.04.067]
- Huo FC, Pan YJ, Li TT, Mou J, Pei DS. PAK5 promotes the migration and invasion of cervical cancer cells by phosphorylating SATB1. *Cell Death Differ* 2019; 26: 994-1006 [PMID: 30082769 DOI: 10.1038/s41418-018-0178-4]
- Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell* 2017; 169: 985-999 [PMID: 28575679 DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.016]
- Pajic M, Froio D, Daly S, Doculara L, Millar E, Graham PH, Drury A, Steinmann A, de Bock CE, Boulghourjian A, Zaratzian A, Carroll S, Toohey J, O'Toole SA, Harris AL, Buffa FM, Gee HE, Hollway GE, Molloy TJ. miR-139-5p Modulates Radiotherapy Resistance in Breast Cancer by Repressing Multiple Gene Networks of DNA Repair and ROS Defense. *Cancer Res* 2018; 78: 501-515 [PMID: 29180477 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3105]
- Goetze OT, Al-Batran SE, Chevallay M, Mönig SP. Multimodal treatment in locally advanced gastric cancer. *Updates Surg* 2018; 70: 173-179 [PMID: 29946806 DOI: 10.1007/s13304-018-0539-z]
- Wang H, Liu S, Jia L, Chu F, Zhou Y, He Z, Guo M, Chen C, Xu L. Nanostructured lipid carriers for MicroRNA delivery in tumor gene therapy. *Cancer Cell Int* 2018; 18: 101 [PMID: 30008618 DOI: 10.1186/s12935-018-0596-x]
- Du F, Cao T, Xie H, Li T, Sun L, Liu H, Guo H, Wang X, Liu Q, Kim T, Franklin JL, Graves-Deal R, Han W, Tian Z, Ge M, Nie Y, Fan D, Coffey RJ, Lu Y, Zhao X. KRAS Mutation-Responsive miR-139-5p inhibits Colorectal Cancer Progression and is

- repressed by Wnt Signaling. *Theranostics* 2020; 10: 7335-7350 [PMID: 32641995 DOI: 10.7150/thno.45971]
- 15 Huang LL, Huang LW, Wang L, Tong BD, Wei Q, Ding XS. Potential role of miR-139-5p in cancer diagnosis, prognosis and therapy. *Oncol Lett* 2017; 14: 1215-1222 [PMID: 28789336 DOI: 10.3892/ol.2017.6351]
 - 16 Hua S, Lei L, Deng L, Weng X, Liu C, Qi X, Wang S, Zhang D, Zou X, Cao C, Liu L, Wu D. miR-139-5p inhibits aerobic glycolysis, cell proliferation, migration, and invasion in hepatocellular carcinoma via a reciprocal regulatory interaction with ETS1. *Oncogene* 2018; 37: 1624-1636 [PMID: 29335523 DOI: 10.1038/s41388-017-0057-3]
 - 17 Zhang Y, Bai J, Si W, Yuan S, Li Y, Chen X. SLC39A7, regulated by miR-139-5p, induces cell proliferation, migration and inhibits apoptosis in gastric cancer via Akt/mTOR signaling pathway. *Biosci Rep* 2020; 40 [PMID: 32109290 DOI: 10.1042/BSR20200041]
 - 18 Hou J, Zhuo H, Chen X, Cheng J, Zheng W, Zhong M, Cai J. MiR-139-5p negatively regulates PMP22 to repress cell proliferation by targeting the NF- κ B signaling pathway in gastric cancer. *Int J Biol Sci* 2020; 16: 1218-1229 [PMID: 32174796 DOI: 10.7150/ijbs.40338]
 - 19 Ismail AF, Oskay Halacli S, Babteen N, De Piano M, Martin TA, Jiang WG, Khan MS, Dasgupta P, Wells CM. PAK5 mediates cell: cell adhesion integrity via interaction with E-cadherin in bladder cancer cells. *Biochem J* 2017; 474: 1333-1346 [PMID: 28232500 DOI: 10.1042/BCJ20160875]
 - 20 Han K, Zhou Y, Tseng KF, Hu H, Li K, Wang Y, Gan Z, Lin S, Sun Y, Min D. PAK5 overexpression is associated with lung metastasis in osteosarcoma. *Oncol Lett* 2018; 15: 2202-2210 [PMID: 29434926 DOI: 10.3892/ol.2017.7545]
 - 21 LaPak KM, Vroom DC, Garg AA, Guan X, Hays JL, Song JW, Burd CE. Melanoma-associated mutants within the serine-rich domain of PAK5 direct kinase activity to mitogenic pathways. *Oncotarget* 2018; 9: 25386-25401 [PMID: 29875996 DOI: 10.18632/oncotarget.25356]
 - 22 Pan YJ, Wei LL, Wu XJ, Huo FC, Mou J, Pei DS. MiR-106a-5p inhibits the cell migration and invasion of renal cell carcinoma through targeting PAK5. *Cell Death Dis* 2017; 8: e3155 [PMID: 29072688 DOI: 10.1038/cddis.2017.561]
 - 23 张雯, 祝旭东, 陈晨, 徐思宇. PAK5的生物学性质及其与肿瘤关系. *解剖科学进展* 2017; 23: 327-331 [DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2017.03.029]
 - 24 Li K, Xu X, He Y, Tian Y, Pan W, Xu L, Ma Y, Gao Y, Gao J, Qi Y, Wei L, Zhang J. P21-activated kinase 7 (PAK7) interacts with and activates Wnt/ β -catenin signaling pathway in breast cancer. *J Cancer* 2018; 9: 1821-1835 [PMID: 29805709 DOI: 10.7150/jca.24934]
 - 25 Bahrami A, Amerizadeh F, ShahidSales S, Khazaei M, Ghayour-Mobarhan M, Sadeghnia HR, Maftouh M, Hassanian SM, Avan A. Therapeutic Potential of Targeting Wnt/ β -Catenin Pathway in Treatment of Colorectal Cancer: Rational and Progress. *J Cell Biochem* 2017; 118: 1979-1983 [PMID: 28109136 DOI: 10.1002/jcb.25903]
 - 26 Karimaian A, Majidinia M, Bannazadeh Baghi H, Yousefi B. The crosstalk between Wnt/ β -catenin signaling pathway with DNA damage response and oxidative stress: Implications in cancer therapy. *DNA Repair (Amst)* 2017; 51: 14-19 [PMID: 28108274 DOI: 10.1016/j.dnarep.2017.01.003]
 - 27 Katoh M, Katoh M. Molecular genetics and targeted therapy of WNT-related human diseases (Review). *Int J Mol Med* 2017; 40: 587-606 [PMID: 28731148 DOI: 10.3892/ijmm.2017.3071]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

