

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2018 年 6 月 8 日      第 26 卷      第 16 期      (Volume 26 Number 16)**



**16 / 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《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

- 951 EZH2在肝脏疾病中的研究进展

朱莉, 李明, 朱传武

- 957 直肠神经内分泌肿瘤的内镜诊治进展

张昱, 郭强

### 基础研究

- 964 RIP3介导肠化胃上皮细胞IL-33的表达

刘梦静, 姜葵, 张君, 周璐, 赵经文, 王邦茂

### 临床研究

- 972 绍兴市柯桥区60例小儿厌食症的流行病学调查研究

马乐萍

- 979 TERT在胃癌发生发展中的表达变化及其与临床特征的相关性

国麟祺, 陈颖, 滕欣丽, 夏伟滨, 徐剑, 曲义坤

- 986 乙肝肝硬化与乙肝肝硬化合并糖尿病患者肠道菌群结构初步探讨

龙克娇, 刘保文, 卢敏, 冯瑞亚, 韩涛, 向慧玲

- 993 重症急性胰腺炎肠内营养不能耐受的危险因素分析

金丽美, 林陈拉, 刘群

- 999 综合护理干预对急性胰腺炎并发糖尿病患者自我管理能力和生活质量的影响

刘东梅

### 文献综述

- 1005 低位直肠癌术后肛门生理的改变及其对策

金黑鹰

- 1010 舒兰教授健脾化湿方治疗小儿泄泻经验

郭艳芳, 舒兰, 惠华英, 谭周进

## 消 息

- 956 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
963 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
978 《世界华人消化杂志》栏目设置  
985 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
1014 《世界华人消化杂志》修回稿须知

## 封面故事

吕小平, 广西医科大学第一附属医院消化内科副主任, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 留学英国. 中华医学会消化病学分会第十届委员会炎症性肠病学组/协作组委员, 科技部科技专家库成员, 全国肝胆病咨询专家, 广西科学基金项目及科技成果评审专家, 中华消化学会广西分会常委, 广西中西医结合学会消化病分会常委, 中国医师协会广西消化内镜分会常委. 主要研究方向: 炎症性肠病的基础和临床; 肝硬化及肝癌发病机制; 消化内镜的诊治. 获广西科技进步奖三等奖1项, 广西卫生适宜技术推广奖一等奖、二等奖和三等奖各1项. 获国家自然科学基金及省厅级科研项目20项, 承担全国多中心临床研究项目5项. 发表专业论文80多篇, 其中SCI论文12篇. 参编教材及专著2部. 培养博士及硕士研究生50名.

## 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 2018-06-08

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>

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《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 16 June 8, 2018

### EDITORIAL

- 951 Role of EZH2 in liver disease

*Zhu L, Li M, Zhu CW*

- 957 Endoscopic treatment of rectal neuroendocrine tumors

*Zhang Y, Guo Q*

### BASIC RESEARCH

- 964 RIP3 mediates IL-33 production in gastric epithelial cells with intestinal metaplasia

*Liu MJ, Jiang K, Zhang J, Zhou L, Zhao JW, Wang BM*

### CLINICAL RESEARCH

- 972 Epidemiological investigation of 60 cases of infantile anorexia in Keqiao district of Shaoxing

*Ma LP*

- 979 TERT expression in gastric carcinogenesis: Correlation with clinical features

*Guo LQ, Chen Y, Teng XL, Xia WB, Xu J, Qu YK*

- 986 Structure of intestinal microflora in hepatitis B cirrhosis patients and hepatitis B cirrhosis patients with diabetes mellitus

*Long KJ, Liu BW, Lu M, Feng RY, Han T, Xiang HL*

- 993 Risk factors for intolerance to enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis

*Jin LM, Lin CL, Liu Q*

- 999 Effect of comprehensive nursing intervention on self-management ability and quality of life in acute pancreatitis patients with diabetes mellitus

*Liu DM*

### REVIEW

- 1005 Alterations of anal physiological features after surgery for low rectal cancer and management strategies

*Jin HY*

- 1010 Professor Shulan's Jianpi Huashi prescription for treating infantile diarrhea

*Guo YF, Shu L, Hui HY, Tan ZJ*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 26 Number 16 June 8, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Ping Lv, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, No 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi 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: *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** June 8, 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.



## EZH2在肝脏疾病中的研究进展

朱莉, 李明, 朱传武

朱莉, 李明, 朱传武, 苏州市第五人民医院肝病科 江苏省苏州市 215000

朱莉, 副主任医师, 在读博士, 主要从事各类肝病的临床诊疗及免疫学研究.

基金项目: 苏州市感染性疾病临床医学中心, No. Szzx201508.

作者贡献分布: 本文文献检索、撰写由朱莉与李明完成; 文章选题、指导、修改及审校由朱传武完成.

通讯作者: 朱传武, 教授, 主任医师, 博士生导师, 215000, 江苏省苏州市广前路10号, 苏州市第五人民医院肝病科. zhuchw@126.com  
电话: 0512-87806218

收稿日期: 2018-04-09

修回日期: 2018-05-12

接受日期: 2018-05-16

在线出版日期: 2018-06-08

### Role of EZH2 in liver disease

Li Zhu, Ming Li, Chuan-Wu Zhu

Li Zhu, Ming Li, Chuan-Wu Zhu, Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Suzhou, Suzhou 215007, Jiangsu Province, China

Supported by: Suzhou Infectious Diseases Clinical Medicine Center, No. Szzx201508.

Correspondence to: Chuan-Wu Zhu, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Suzhou, Guangqian Road, No. 10, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China. zhuchw@126.com

Received: 2018-04-09

Revised: 2018-05-12

Accepted: 2018-05-16

Published online: 2018-06-08

### Abstract

Overexpression of enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) protein has been found in several malignant tumor

tissues and is closely related to the degree of tumor differentiation, clinical stage, tumor size, and prognosis. The latest research shows that overexpression of EZH2 is related not only with immunoregulation but also with the replication of hepatitis B virus, the occurrence of non-alcoholic fatty liver disease, and the progress of liver fibrosis, which may become an important subject in the field of liver disease research. This paper reviews the role of EZH2 in some liver diseases and its potential application in treatment of these diseases in recent ten years.

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

Key Words: Enhancer of zeste homolog 2; Liver carcinoma; Chronic hepatitis B; Non-alcoholic fatty liver disease; Hepatic fibrosis

Zhu L, Li M, Zhu CW. Role of EZH2 in liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(16): 951-956 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/951.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i16.951>

### 摘要

Zeste基因增强子同源物2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)在一些恶性肿瘤组织中呈现过度表达, 与肿瘤的生长、发展、预后有着密切的关系. 最新研究表明, EZH2在肝脏疾病领域除了与肝癌的发生、进展相关, 在免疫方面也发挥着不可忽视的作用, 其参与许多肝脏疾病的发生、发展, 与慢性乙型肝炎的病毒复制、非酒精性脂肪性肝病的炎症反应、慢性肝炎肝纤维化的进展均有着密切的关系, 可能成为今后肝病研究领域的重要方向. 本文就最近十年来对EZH2在肝脏疾病中的研究进展及其在治疗中的潜在应用价值进行综述.

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

关键词: EZH2; 肝癌; 慢性乙型肝炎; 非酒精性脂肪肝; 肝纤维化

**核心提要:** Zeste基因增强子同源物2不仅仅与恶性肿瘤的生长、分期密切相关, 与慢性肝脏疾病, 如非酒精性脂肪肝、慢性乙型肝炎、肝衰竭、肝纤维化进展都可能相关, 通过人为干预可能成为今后肝病治疗的新方法.

朱莉, 李明, 朱传武. EZH2在肝脏疾病中的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(16): 951-956 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i16/951.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i16.951>

## 0 引言

Zeste基因增强子同源物2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)是果蝇zeste基因增强子的人类同源物, 属于PcG(polycomb group, PcG)基因家族<sup>[1]</sup>, 是构成多梳抑制复合体2(polycomb repressive complex 2, PRC2)的三个亚单位之一<sup>[2]</sup>. EZH2基因共有四个高度保守区域, 位于N端的I区、II区和富含半胱氨酸区及位于C端的SET区域. EZH2的组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferases, HMT)主要是通过SET结构域对核小体组蛋白H3的第9位和第27位赖氨酸残基进行甲基化而发挥作用, 因此, SET结构域的完整性对EZH2基因发挥转录抑制功能具有极其重要的作用. 当EZH2基因缺失SET结构域后, 则不能产生抑制表型, 甚至可能会导致基因去抑制化<sup>[3]</sup>.

EZH2可以调控HMT、组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC), 导致肿瘤细胞基因表达异常<sup>[4]</sup>. EZH2与胚胎外胚层发育蛋白(embryonic ectoderm development, EED)形成复合物, 可以直接与HDAC作用, 调节部分沉默的组蛋白成分, 最终导致肿瘤的发生<sup>[5]</sup>. 在很多恶性肿瘤组织中, EZH2均呈现过度表达, 因此其与恶性肿瘤的形成、侵袭、转移和预后有密切的关系. 在促进细胞增殖方面, Visser等<sup>[6]</sup>最早在淋巴细胞瘤增殖细胞中发现EZH2过度表达, 而在静止的细胞中表达受到抑制, 甚至不表达, 因此提出EZH2参与了细胞的生长和增殖. 通过转染siRNA技术抑制EZH2的表达, 或使用RNAi技术敲除EZH2基因, 可以导致细胞周期停滞于G1, G2和G2/M期<sup>[7]</sup>, 进一步证实了EZH2在细胞增殖中的作用. 最新研究还表明, EZH2表达下调能显著促进机体Th1和Th2细胞的免疫应答及炎症反应<sup>[8]</sup>, 也可加剧NAFLD患者机体内脂肪堆积和炎症反应<sup>[9]</sup>, 在 $\alpha$ 干扰素(interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ )介导

的HBV cccDNA转录抑制过程中也发挥重要的作用<sup>[10]</sup>. 另外, EZH2可以激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 通过抑制Dickkopf-1(DKK1)促进肝星状细胞的活化和增殖, 导致肝纤维化的进展<sup>[11]</sup>. 本文就EZH2在肝病免疫及各类肝病发生、发展过程中的作用做一综述.

## 1 EZH2与肝脏免疫

EZH2是特异性催化H3K27me3的组蛋白甲基转移酶<sup>[12]</sup>, 对维持细胞记忆和转录起着非常关键的作用<sup>[13]</sup>. 研究表明, 在CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>双阳性胸腺细胞中, EZH2的缺失对外周淋巴组织成熟T细胞的分化和效应功能没有影响<sup>[14]</sup>. 在幼稚T细胞中EZH2呈低水平表达, 当受到异体抗原刺激后, CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>细胞中的EZH2迅速上调, 呈高表达状态<sup>[15]</sup>.

有研究表明, EZH2通过TBX21和GATA3等控制Th1和Th2细胞的分化<sup>[8,16]</sup>. EZH2与IL4启动子区结合<sup>[17]</sup>, 通过对粒细胞因子(如STAT6和GATA3)转录的抑制对Th1和Th2分化起到调控作用. IFN- $\gamma$ 表达依赖于转录因子, 当Th2细胞缺失STAT6后, IFN- $\gamma$ 的表达较野生型Th2细胞明显增高<sup>[18]</sup>. 在Th17, Th9和iTreg细胞的诱导下, EZH2缺失的Th2细胞IFN- $\gamma$ 的表达较野生型Th2细胞明显增高<sup>[8]</sup>. 当GATA3异位表达时, 在Th2细胞中可以发现有更多的EZH2结合于IFNG启动子区域<sup>[18]</sup>. 新近研究表明, EZH2与IL17的表达呈正相关<sup>[19]</sup>. 目前EZH2的缺失是否与T细胞的分化异常相关尚无定论, EZH2在效应T细胞不同亚群中的作用也值得进一步探究.

动物实验证明, EZH2的缺失对CD4<sup>+</sup>T细胞IL-4的表达以及Th2相关基因(如Stat6、Gata3、IL-4、IL-5、IL-13)的表达没有显著影响, 但会导致Th1相关基因(Stat4, TBX21和Ifng)的表达明显下降<sup>[20]</sup>. 而Th1细胞主要与慢性感染相关, 并且有研究表明, Stat4、TBX21也与自身免疫性肝炎发病相关<sup>[21,22]</sup>. 在针对慢性丙型肝炎患者的研究中, Stat4, TBX21和Ifng与丙型肝炎病毒的清除与免疫耐受均相关<sup>[23,24]</sup>. 因此, EZH2的缺失导致的免疫紊乱可能与自身免疫性肝病、慢性病毒性肝炎、肝衰竭发病相关, 其中的机制、作用有待进一步研究.

## 2 EZH2与肝癌

肝癌是我国常见的消化系统肿瘤, 每年约有30万例新发病例, 其病死率排名第三. 肝癌发病隐匿、进展迅速, 且易发生转移, 寻找与肿瘤发生、发展相关的肿瘤标志物是提高肝癌治疗效果的关键.

EZH2可以激活干细胞特异基因, 并调控抑制p16、p27、miRNA和BRCA1等抑癌基因, 在多种恶性肿瘤组织中过度表达, 如淋巴瘤、大肠癌、肝癌、前列腺癌、

乳腺癌、膀胱癌等, 与恶性肿瘤的形成、侵袭、转移和预后有密切的关系<sup>[25]</sup>。动物实验发现, 在小鼠模型中, 通过抑制 EZH2 的活性能抑制甚至完全阻断肿瘤的生长<sup>[26]</sup>。对抑癌基因 p53 的研究表明, 激活的 p53 可以抑制 EZH2 基因的表达, 使细胞周期停滞在 G1/M 期<sup>[27]</sup>。用转染小干扰 RNA (siRNA) 或小发夹 RNA (shRNA) 同样可以抑制 EZH2 的表达, 使细胞周期在 G1、G2 和 G2/M 停滞<sup>[28]</sup>。Yang 等<sup>[29]</sup>发现, 长链基因间非蛋白质编码 RNA 在肝癌细胞 5' 端高表达, EZH2 与其共同介导, 在 p16、p27 等基因的启动子区域催化组蛋白过度甲基化, 导致 p16、p27 等表达水平下降, 解除 G0/G1 期阻滞, 促进了肝癌细胞的增殖。在肝癌细胞株的研究中, 发现 EZH2 可以通过表观调控抑制 miR-22, 从而下调了 galectin-9 的表达, 促进了肿瘤的生长和转移<sup>[30]</sup>。

表观遗传的改变是肿瘤的重要标志之一, 异常的组蛋白修饰可导致抑癌基因的沉默。Cai 等<sup>[31]</sup>发现, 三甲基化 H3K27 在肝癌组织中呈高表达, 表达越高的肝癌患者预后越差。EZH2 通过与 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase 1, DNMT1) 的协作, 使靶基因 CpG 岛区 DNA 甲基化, 从而导致靶基因的永久沉默, 促进肿瘤细胞的增殖、侵袭甚至凋亡。在一些恶性肿瘤的研究中, 发现 EZH2 可通过抑制靶基因 Ecadherin 的表达, 调控肿瘤转移能力<sup>[32]</sup>; EZH2 可通过抑制促凋亡基因 BIK 和 NOXA 的表达来减弱乳腺癌细胞的凋亡反应, 从而促进化疗耐药<sup>[33]</sup>; EZH2 还使 IGTA2 表达沉默, 从而促进结直肠癌的上皮-间质转换<sup>[34]</sup>。因此, 如何利用对 EZH2 的调控, 开发治疗肝癌的新方法值得进一步深入研究。

### 3 EZH2 与慢性乙型肝炎

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 共价闭环环状 DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) 是乙肝病毒复制、转录的原始模板。目前慢性乙型肝炎患者通过使用干扰素或者核苷 (酸) 类似物抗病毒药物治疗, HBV-DNA 得到持续的抑制, 甚至出现了 HBeAg 血清学转换, 但是由于肝细胞核内 HBV cccDNA 难以被清除, 所以一旦停止使用抗病毒药物, 病毒复发大多会再次发生。因此如何清除 HBV cccDNA, 达到慢性乙型肝炎的临床治愈是近年来研究的热点。

IFN- $\alpha$  主要通过免疫调节进行抗病毒治疗, 同时, 也有一定的直接抗病毒活性。有研究表明, IFN- $\alpha$  可以影响 HBV cccDNA 微染色体的表观遗传。Belloni 等<sup>[10]</sup>用 IFN- $\alpha$  处理 HBV/HepG2 细胞 48 h 后, 发现 cccDNA 结合组蛋白 H4 发生去乙酰化, PRC2 家族的 EZH2、HDAC1、hSirt1, 和转录因子 YY1 的表达明显上调, 抑制了 cccDNA 的转录。进一步的研究表明, 在 IFN- $\alpha$  治

疗停止后 48 h, EZH2 的表达保持不变。因此, 前基因组 RNA (Pregenome RNA, pgRNA) 转录和细胞质 HBV 核心颗粒的产生仍持续受到抑制。研究提示了 EZH2 在 IFN- $\alpha$  介导的 HBV cccDNA 转录抑制过程中起到了重要的作用, 可能有助于在分子机制上进一步探究新的抗病毒治疗靶点。

### 4 EZH2 与 NAFLD

NAFLD 是最常见的慢性肝病之一。近年来 NAFLD 的发病率急剧上升, 尤其在儿童中的患病率也呈逐年上升趋势, 越来越受到人们的关注<sup>[35,36]</sup>。NAFLD 有着特定的遗传背景 (即特定的基因多态性存在) 和环境因素 (如高热量饮食习惯、久坐不动的生活方式)<sup>[36,37]</sup>, 除了上述这些致病因素, 表观遗传机制也可能是导致 NAFLD 发生、发展的相关因素<sup>[38,39]</sup>。有研究表明, 过多的营养摄入可能导致表观遗传一些特定的基因发生改变, 从而使个体变得更容易患与饮食相关的疾病, 如代谢综合征和 NAFLD<sup>[40,41]</sup>。但是除了研究最广泛的 miRNAs, 其他表观遗传机制在 NAFLD 发病机制中的作用仍知之甚少<sup>[38,39,42]</sup>。DNA 甲基化的调节已被证明是编码参与人体胰岛素抵抗和炎症的蛋白质相关基因<sup>[43]</sup>。此外, 小鼠实验表明, 脂肪肝的发展与表观遗传基因的突变相关<sup>[43]</sup>。最近, Pirola 等<sup>[44]</sup>研究发现, 肝线粒体 DNA 的胞嘧啶甲基化与 NAFLD 的组织学损伤严重程度有关。

Vella 等<sup>[9]</sup>研究表明, EZH2 基因或功能性突变以及基因多态性相关的下调可能在人类 NAFLD 的发生、发展过程中起到重要作用。在 NAFLD 大鼠的肝脏和游离脂肪酸处理 HepG2 细胞株中, EZH2 蛋白表达与活性均下降, 且与以下因素成负相关: (1) 脂质堆积程度; (2) 炎症标志物包括 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  的表达; (3) miR-200b 和 miR-155 的表达。此外, 在上述实验中使用 EZH2 抑制剂 3-Deazaneplanocin A (DZNep) 后可显著降低 EZH2 的表达及活性, 同时脂质聚集、炎症分子和微小 RNA 的表达均明显增加。这些研究证明, EZH2 的下调加剧 NAFLD 机体脂肪堆积和炎症反应。DZNep 可以通过直接上调 EZH2 控制表达的蛋白或 miRNA, 或作用于其他 PRC2 核心蛋白, 如 EED 和 SUZ12, 影响肝脏的脂质沉积和炎症变性<sup>[45]</sup>。由于 NAFLD 的疾病谱比较宽泛, 包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化、肝硬化和肝癌, 因此, 关于 EZH2 在 NAFLD 中的作用, 今后还需进行更深入的研究。

### 5 EZH2 与肝纤维化

肝纤维化是世界范围内困扰学术界的医学难题之一, 最终导致终末期肝病, 其发病率高, 死亡率高。肝星



状细胞在肝纤维化的发生、发展过程中起到关键性作用。正常情况下, 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)处于静止状态。当肝脏受到炎症或机械刺激等损伤时, 肝星状细胞被激活, 其表型由静止型转变为激活型, 高度增殖, 并转化为肌成纤维细胞样细胞(myofibroblasts, MFB)。当HSCs转变成MFB时, 细胞增殖加速, 细胞外基质(extracellularmatrix, ECM)的合成显著增多, 导致了肝纤维化的不断进展。因此, 阻断HSCs活化、增殖是控制肝纤维化的重要治疗策略<sup>[46,47]</sup>。然而, 控制HSCs增殖和活化的机制仍不清楚<sup>[48,49]</sup>。研究证明, Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在细胞增殖中起着重要作用, 是肝纤维化的发生并持续进展的因素之一<sup>[50]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路能被转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)诱导的HSCs激活<sup>[51,52]</sup>。敲除 $\beta$ -catenin后可以抑制细胞增殖和活化的HSCs中 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)的表达<sup>[53]</sup>。此外, Dickkopf家族(Dickkopf family, DKK)的过度表达, 尤其是Wnt/ $\beta$ -catenin信号拮抗剂DKK-1, 能够抑制原代培养HSCs的生长<sup>[54]</sup>。

Yang等<sup>[11]</sup>在四氯化碳诱导的小鼠肝脏纤维化模型实验中发现, 模型小鼠的肝脏内 $\beta$ -catenin表达增加。通过siRNA敲除DKK1可增加 $\beta$ -catenin的表达和促进HSCs的活化。进一步研究证实, DKK1是HSCs分化过程中的转录抑制因子。以往的研究表明, 在肺癌研究过程中发现EZH2可以通过H3K27me3甲基化抑制DKK1转录。Yang等<sup>[11]</sup>在四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化模型中, 证实模型鼠肝脏内HSCs及TGF- $\beta$ 1诱导的HSCs中EZH2表达水平增高。通过DZNep抑制EZH2以后, 细胞活力下降并阻止了HSCs活化。siRNA敲除EZH2基因后也可以阻止HSCs活化。在敲除EZH2基因的HSCs中也得到了相似的结果。同样, 敲除EZH2基因可以抑制TGF- $\beta$ 1诱导的HSCs中 $\beta$ -catenin的表达, 使HSCs活化。这个实验首次证明了EZH2可以通过抑制DKK1激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 是体外和体内HSCs活化的一个关键调节因素。因此, EZH2是否可以作为肝纤维化治疗方面的靶点值得进一步研究。

## 6 结论

总之, EZH2作为表观遗传学研究中一个重要的组蛋白甲基转移酶, 在免疫方面发挥着不可忽视的作用, 参与许多肝脏疾病的发生发展, 其作用日益得到人们的重视。目前, 体外实验发现EZH2可能与IFN- $\alpha$ 抑制HBV cccDNA复制有着密切的关系, 动物实验发现EZH2与NAFLD、肝纤维化发病机制也有一定的关联性, 对其作用机制有了一定的认识。但许多方面的具体机制还

不十分明确, 是否能成为肝病治疗的新靶点有待进一步深入研究。同时, 在自身免疫性肝病及其他原因导致的慢性肝病、甚至肝衰竭方面的作用也有进一步的研究价值。随着对EZH2基因在肝病方面的进一步探索, 相信研究成果有可能为今后肝病的防治带来新的方法。

## 7 参考文献

- Hébert M, Potin S, Sebbagh M, Bertoglio J, Bréard J, Hamelin J. Rho-ROCK-dependent ezrin-radixin-moesin phosphorylation regulates Fas-mediated apoptosis in Jurkat cells. *J Immunol* 2008; 181: 5963-5973 [PMID: 18941185 DOI: 10.4049/jimmunol.181.9.5963]
- Mozzetta C, Pontis J, Fritsch L, Robin P, Portoso M, Proux C, Margueron R, Ait-Si-Ali S. The histone H3 lysine 9 methyltransferases G9a and GLP regulate polycomb repressive complex 2-mediated gene silencing. *Mol Cell* 2014; 53: 277-289 [PMID: 24389103 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.12.005]
- Cardoso C, Mignon C, Hetet G, Grandchamps B, Fontes M, Colleaux L. The human EZH2 gene: genomic organisation and revised mapping in 7q35 within the critical region for malignant myeloid disorders. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 174-180 [PMID: 10780782 DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200439]
- Kuzmichev A, Jenuwein T, Tempst P, Reinberg D. Different EZH2-containing complexes target methylation of histone H1 or nucleosomal histone H3. *Mol Cell* 2004; 14: 183-193 [PMID: 15099518 DOI: 10.1016/S1097-2765(04)00185-6]
- Simon JA, Lange CA. Roles of the EZH2 histone methyltransferase in cancer epigenetics. *Mutat Res* 2008; 647: 21-29 [PMID: 18723033 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2008.07.010]
- Visser HP, Gunster MJ, Kluin-Nelemans HC, Manders EM, Raaphorst FM, Meijer CJ, Willemze R, Otte AP. The Polycomb group protein EZH2 is upregulated in proliferating, cultured human mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 112: 950-958 [PMID: 11298590 DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02641.x]
- Bryant RJ, Cross NA, Eaton CL, Hamdy FC, Cunliffe VT. EZH2 promotes proliferation and invasiveness of prostate cancer cells. *Prostate* 2007; 67: 547-556 [PMID: 17252556 DOI: 10.1002/pros.20550]
- Tumes DJ, Onodera A, Suzuki A, Shinoda K, Endo Y, Iwamura C, Hosokawa H, Koseki H, Tokoyoda K, Suzuki Y, Motohashi S, Nakayama T. The polycomb protein Ezh2 regulates differentiation and plasticity of CD4(+) T helper type 1 and type 2 cells. *Immunity* 2013; 39: 819-832 [PMID: 24238339 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.09.012]
- Vella S, Gnani D, Crudele A, Ceccarelli S, De Stefanis C, Gaspari S, Nobili V, Locatelli F, Marquez VE, Rota R, Alisi A. EZH2 down-regulation exacerbates lipid accumulation and inflammation in in vitro and in vivo NAFLD. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 24154-24168 [PMID: 24351808 DOI: 10.3390/ijms141224154]
- Belloni L, Allweiss L, Guerrieri F, Pediconi N, Volz T, Pollicino T, Petersen J, Raimondo G, Dandri M, Leverero M. IFN- $\alpha$  inhibits HBV transcription and replication in cell culture and in humanized mice by targeting the epigenetic regulation of the nuclear cccDNA minichromosome. *J Clin Invest* 2012; 122: 529-537 [PMID: 22251702 DOI: 10.1172/JCI58847]
- Yang Y, Chen XX, Li WX, Wu XQ, Huang C, Xie J, Zhao YX, Meng XM, Li J. EZH2-mediated repression of Dkk1 promotes hepatic stellate cell activation and hepatic fibrosis. *J Cell Mol Med* 2017; 21: 2317-2328 [PMID: 28332284 DOI: 10.1111/jcmm.13153]

- 12 Mu Y, Zou M, Sun X, He B, Xu X, Liu Y, Zhang L, Chi W. BASIC PENTACYSSTEINE Proteins Repress ABCISIC ACID INSENSITIVE4 Expression via Direct Recruitment of the Polycomb-Repressive Complex 2 in Arabidopsis Root Development. *Plant Cell Physiol* 2017; 58: 607-621 [PMID: 28138058 DOI: 10.1093/pcp/pcx006]
- 13 Schuettengruber B, Bourbon HM, Di Croce L, Cavalli G. Genome Regulation by Polycomb and Trithorax: 70 Years and Counting. *Cell* 2017; 171: 34-57 [PMID: 28938122 DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.002]
- 14 Su IH, Dobenecker MW, Dickinson E, Oser M, Basavaraj A, Marqueron R, Viale A, Reinberg D, Wülfing C, Tarakhovskiy A. Polycomb group protein ezh2 controls actin polymerization and cell signaling. *Cell* 2005; 121: 425-436 [PMID: 15882624 DOI: 10.1016/j.cell.2005.02.029]
- 15 He S, Wang J, Kato K, Xie F, Varambally S, Mineishi S, Quirk R, Mochizuki K, Liu Y, Nieves E, Mani RS, Chinnaiyan AM, Marquez VE, Zhang Y. Inhibition of histone methylation arrests ongoing graft-versus-host disease in mice by selectively inducing apoptosis of alloreactive effector T cells. *Blood* 2012; 119: 1274-1282 [PMID: 22117046 DOI: 10.1182/blood-2011-06-364422]
- 16 Jacob E, Hod-Dvorai R, Ben-Mordechai OL, Boyko Y, Avni O. Dual function of polycomb group proteins in differentiated murine T helper (CD4+) cells. *J Mol Signal* 2011; 6: 5 [PMID: 21624129 DOI: 10.1186/1750-2187-6-5]
- 17 Wang H, Liu C, Cheng J, Liu J, Zhang L, He C, Shen WH, Jin H, Xu L, Zhang Y. Correction: Arabidopsis Flower and Embryo Developmental Genes are Repressed in Seedlings by Different Combinations of Polycomb Group Proteins in Association with Distinct Sets of Cis-regulatory Elements. *PLoS Genet* 2017; 13: e1006574 [PMID: 28122004 DOI: 10.1371/journal.pgen.1006574]
- 18 Chang S, Aune TM. Dynamic changes in histone-methylation 'marks' across the locus encoding interferon-gamma during the differentiation of T helper type 2 cells. *Nat Immunol* 2007; 8: 723-731 [PMID: 17546034 DOI: 10.1038/ni1473]
- 19 Hod-Dvorai R, Jacob E, Boyko Y, Avni O. The binding activity of Mel-18 at the Il17a promoter is regulated by the integrated signals of the TCR and polarizing cytokines. *Eur J Immunol* 2011; 41: 2424-2435 [PMID: 21674483 DOI: 10.1002/eji.201141620]
- 20 Tong Q, He S, Xie F, Mochizuki K, Liu Y, Mochizuki I, Meng L, Sun H, Zhang Y, Guo Y, Hexner E, Zhang Y. Ezh2 regulates transcriptional and posttranslational expression of T-bet and promotes Th1 cell responses mediating aplastic anemia in mice. *J Immunol* 2014; 192: 5012-5022 [PMID: 24760151 DOI: 10.4049/jimmunol.1302943]
- 21 Li X, Chen H, Cai Y, Zhang P, Chen Z. Association of STAT4 and PTPN22 polymorphisms and their interactions with type-1 autoimmune hepatitis susceptibility in Chinese Han children. *Oncotarget* 2017; 8: 60933-60940 [PMID: 28977835 DOI: 10.18632/oncotarget.17458]
- 22 Sun W, Wu HY, Chen S. Influence of TBX21 T-1993C variant on autoimmune hepatitis development by Yin-Yang 1 binding. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8500-8511 [PMID: 29358858 DOI: 10.3748/wjg.v23.i48.8500]
- 23 Singh P, J FPD. A Biomolecular Network Driven Proteinic Interaction in HCV Clearance. *Cell Biochem Biophys* 2018; 76: 161-172 [PMID: 29313175 DOI: 10.1007/s12013-017-0837-y]
- 24 Zhu DY, Jiang LF, Deng XZ, Xiao W, Pei JP, Li BJ, Wang CJ, Zhang JH, Zhang Q, Zhou ZX, Ding WL, Xu XD, Yue M. TBX21 polymorphisms are associated with virus persistence in hepatitis C virus infection patients from a high-risk Chinese population. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 1309-1318 [PMID: 25759111 DOI: 10.1007/s10096-015-2337-6]
- 25 Schmitt AM, Chang HY. Long Noncoding RNAs in Cancer Pathways. *Cancer Cell* 2016; 29: 452-463 [PMID: 27070700 DOI: 10.1016/j.ccell.2016.03.010]
- 26 Wilson BG, Wang X, McKenna ES, Lemieux ME, Cho YJ, Koellhoffer EC, Pomeroy SL, Orkin SH, Roberts CW. Epigenetic antagonism between polycomb and SWI/SNF complexes during oncogenic transformation. *Cancer Cell* 2010; 18: 316-328 [PMID: 20951942 DOI: 10.1016/j.ccr.2010.09.006]
- 27 Zhang HM, Chen SQ, Yao SZ. Expression and clinical implications of enhancer of Zeste homolog 2 and p53 protein in squamous cell carcinoma and precancerous lesions in the cervix. *Genet Mol Res* 2016; 15: [PMID: 27323178 DOI: 10.4238/gmr.15027408]
- 28 Margueron R, Li G, Sarma K, Blais A, Zavadil J, Woodcock CL, Dynlacht BD, Reinberg D. Ezh1 and Ezh2 maintain repressive chromatin through different mechanisms. *Mol Cell* 2008; 32: 503-518 [PMID: 19026781 DOI: 10.1016/j.molcel.2008.11.004]
- 29 Yang F, Zhang L, Huo XS, Yuan JH, Xu D, Yuan SX, Zhu N, Zhou WP, Yang GS, Wang YZ, Shang JL, Gao CF, Zhang FR, Wang F, Sun SH. Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans. *Hepatology* 2011; 54: 1679-1689 [PMID: 21769904 DOI: 10.1002/hep.24563]
- 30 Chen S, Pu J, Bai J, Yin Y, Wu K, Wang J, Shuai X, Gao J, Tao K, Wang G, Li H. EZH2 promotes hepatocellular carcinoma progression through modulating miR-22/galectin-9 axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 3 [PMID: 29316949 DOI: 10.1186/s13046-017-0670-6]
- 31 Cai MY, Hou JH, Rao HL, Luo RZ, Li M, Pei XQ, Lin MC, Guan XY, Kung HF, Zeng YX, Xie D. High expression of H3K27me3 in human hepatocellular carcinomas correlates closely with vascular invasion and predicts worse prognosis in patients. *Mol Med* 2011; 17: 12-20 [PMID: 20844838 DOI: 10.2119/molmed.2010.00103]
- 32 Luo M, Li Z, Wang W, Zeng Y, Liu Z, Qiu J. Long non-coding RNA H19 increases bladder cancer metastasis by associating with EZH2 and inhibiting E-cadherin expression. *Cancer Lett* 2013; 333: 213-221 [PMID: 23354591 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.01.033]
- 33 Si X, Zang R, Zhang E, Liu Y, Shi X, Zhang E, Shao L, Li A, Yang N, Han X, Pan B, Zhang Z, Sun L, Sun Y. LncRNA H19 confers chemoresistance in ERα-positive breast cancer through epigenetic silencing of the pro-apoptotic gene BIK. *Oncotarget* 2016; 7: 81452-81462 [PMID: 27845892 DOI: 10.18632/oncotarget.13263]
- 34 Ferraro A, Mourtzoukou D, Kosmidou V, Avlonitis S, Kontogeorgos G, Zografos G, Pintzas A. EZH2 is regulated by ERK/AKT and targets integrin alpha2 gene to control Epithelial-Mesenchymal Transition and anoikis in colon cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 243-254 [PMID: 23116973 DOI: 10.1016/j.biocel.2012.10.009]
- 35 Corte CD, Ferrari F, Villani A, Nobili V. Epidemiology and Natural History of NAFLD. *J Med Biochem* 2015; 34: 13-17 [PMID: 28356818 DOI: 10.2478/jomb-2014-0049]
- 36 Larrain S, Rinella ME. A myriad of pathways to NASH. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 525-548 [PMID: 22824479 DOI: 10.1016/j.cld.2012.05.009]
- 37 Naik A, Košir R, Rozman D. Genomic aspects of NAFLD pathogenesis. *Genomics* 2013; 102: 84-95 [PMID: 23545492 DOI: 10.1016/j.ygeno.2013.03.007]
- 38 Zimmer V, Lammert F. Genetics and epigenetics in the fibrogenic evolution of chronic liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 269-280 [PMID: 21497744 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.007]

- 39 Sookoian S, Pirola CJ. DNA methylation and hepatic insulin resistance and steatosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 350-356 [PMID: 22617561 DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283546f9f]
- 40 Ruemmele FM, Garnier-Lengliné H. Why are genetics important for nutrition? Lessons from epigenetic research. *Ann Nutr Metab* 2012; 60 Suppl 3: 38-43 [PMID: 22614817 DOI: 10.1159/000337363]
- 41 Agnihotri S, Zadeh G. Metabolic reprogramming in glioblastoma: the influence of cancer metabolism on epigenetics and unanswered questions. *Neuro Oncol* 2016; 18: 160-172 [PMID: 26180081 DOI: 10.1093/neuonc/nov125]
- 42 Ceccarelli S, Panera N, Gnani D, Nobili V. Dual role of microRNAs in NAFLD. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 8437-8455 [PMID: 23594995 DOI: 10.3390/ijms14048437]
- 43 Sookoian S, Rosselli MS, Gemma C, Burgueño AL, Fernández Gianotti T, Castaño GO, Pirola CJ. Epigenetic regulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: impact of liver methylation of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  promoter. *Hepatology* 2010; 52: 1992-2000 [PMID: 20890895 DOI: 10.1002/hep.23927]
- 44 Pirola CJ, Gianotti TF, Burgueño AL, Rey-Funes M, Loidl CF, Mallardi P, Martino JS, Castaño GO, Sookoian S. Epigenetic modification of liver mitochondrial DNA is associated with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut* 2013; 62: 1356-1363 [PMID: 22879518 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302962]
- 45 Tan J, Yang X, Zhuang L, Jiang X, Chen W, Lee PL, Karuturi RK, Tan PB, Liu ET, Yu Q. Pharmacologic disruption of Polycomb-repressive complex 2-mediated gene repression selectively induces apoptosis in cancer cells. *Genes Dev* 2007; 21: 1050-1063 [PMID: 17437993 DOI: 10.1101/gad.1524107]
- 46 Fang L, Zhan S, Huang C, Cheng X, Lv X, Si H, Li J. TRPM7 channel regulates PDGF-BB-induced proliferation of hepatic stellate cells via PI3K and ERK pathways. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 272: 713-725 [PMID: 23958495 DOI: 10.1016/j.taap.2013.08.009]
- 47 Guo J, Friedman SL. Hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 413-426 [PMID: 17979077 DOI: 10.1055/s-2007-991517]
- 48 Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol* 2015; 62: S15-S24 [PMID: 25920084 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.039]
- 49 Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut* 2015; 64: 830-841 [PMID: 25681399 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306842]
- 50 Liu Y, Zhou R, Yuan X, Han N, Zhou S, Xu H, Guo M, Yu S, Zhang C, Yin T, Wu K. DACH1 is a novel predictive and prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma as a negative regulator of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Oncotarget* 2015; 6: 8621-8634 [PMID: 25940701 DOI: 10.18632/oncotarget.3281]
- 51 Monga SP.  $\beta$ -Catenin Signaling and Roles in Liver Homeostasis, Injury, and Tumorigenesis. *Gastroenterology* 2015; 148: 1294-1310 [PMID: 25747274 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.056]
- 52 Sun X, He Y, Ma TT, Huang C, Zhang L, Li J. Participation of miR-200a in TGF- $\beta$ 1-mediated hepatic stellate cell activation. *Mol Cell Biochem* 2014; 388: 11-23 [PMID: 24242045 DOI: 10.1007/s11010-013-1895-0]
- 53 Ge WS, Wang YJ, Wu JX, Fan JG, Chen YW, Zhu L.  $\beta$ -catenin is overexpressed in hepatic fibrosis and blockage of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling inhibits hepatic stellate cell activation. *Mol Med Rep* 2014; 9: 2145-2151 [PMID: 24691643 DOI: 10.3892/mmr.2014.2099]
- 54 Cheng JH, She H, Han YP, Wang J, Xiong S, Asahina K, Tsukamoto H. Wnt antagonism inhibits hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G39-G49 [PMID: 18006602 DOI: 10.1152/ajpgi.00263.2007]

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》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6,7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同角的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊:序号,作者(列出全体作者)。文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。



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

