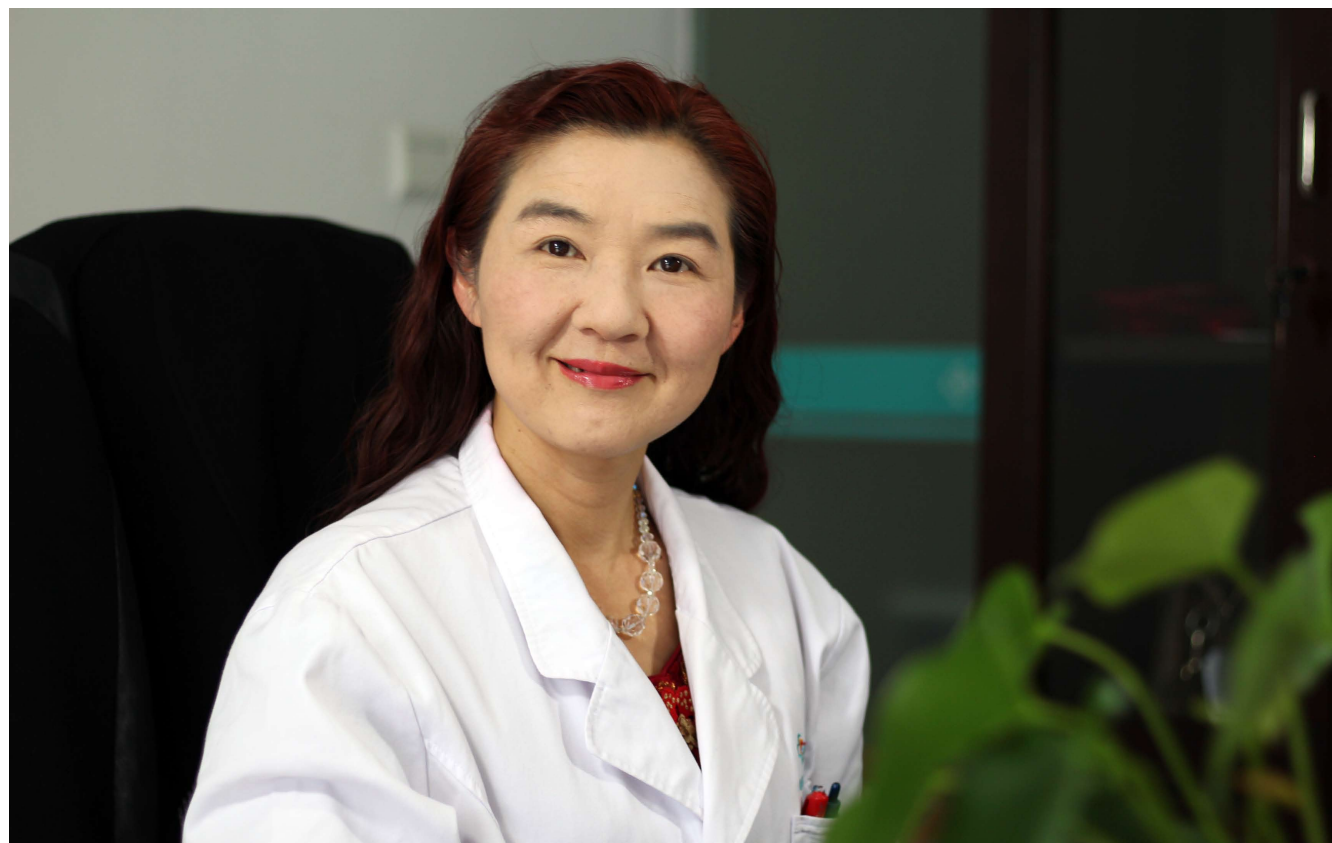


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 2 月 28 日 第 27 卷 第 4 期 (Volume 27 Number 4)



4/2019

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

- 209 慢性乙型肝炎的评估和治疗进展

张莉, 张福奎

基础研究

- 220 七氟烷调节CARMA3靶向NF- κ B通路抑制胃癌细胞迁移、侵袭

贾秀萍, 陈晓贞, 楼群兵, 周振锋, 高亮, 周鹏飞

- 228 瑞芬太尼通过miR-206/GOLPH3调控胃癌细胞增殖和凋亡的实验研究

陈晓军, 沈鑫宁, 陈亮

临床研究

- 238 难治型原发性胆汁性胆管炎患者临床特点分析

刘会敏, 张洪文, 林睿, 宋岩, 周璐, 王邦茂, 刘文天

文献综述

- 245 溃疡性结肠炎病因和发病机制的现代医学研究进展

甄建华, 黄光瑞

- 252 家族性腺瘤性息肉病的外科治疗进展

李凯钰, 刘刚

- 260 淀粉样变性的消化系统表现

齐凤祥, 张颖, 李英兰, 江勇

临床实践

- 267 不同临床分型胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析

王照地, 焦笑笑, 彭孝倩, 刘璐, 张连峰, 周琳

- 276 超声造影定量评估TACE术后原发性肝细胞癌的血流灌注变化

张心荣, 欧阳骏, 黄敬垣

- 282 原发性小肠腺癌的临床特点及文献分析

鲁亚明, 程鹏, 张玲利

消 息

- 244 《世界华人消化杂志》参考文献要求
259 《世界华人消化杂志》外文字符标准
266 《世界华人消化杂志》正文要求
275 《世界华人消化杂志》修回稿须知
281 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

林潮双, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中山大学附属第三医院感染科. 主攻感染性疾病, 在慢性病毒性肝炎抗病毒治疗、重型肝炎的抢救治疗等方面有丰富的临床经验, 对丙型肝炎的治疗及乙型肝炎的母婴阻断有较深入的研究. 现任广东省医疗行业协会感染管理分会主任委员、广东省肝脏病学会肝炎专业委员会常委、国家科技专家库成员、广东省医学科研基金项目管理评审专家、广州市医药卫生科技项目评审专家. 担任《实用医学杂志》、《临床肝胆病杂志》、《世界华人消化杂志》审稿专家. 先后主持国家自然科学基金2项、省自然科学基金1项, 省科技计划项目2项. 在国内外核心期刊杂志发表论著100余篇, 其中SCI论文十余篇.

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

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-02-28

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

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:

<https://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

<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: 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.

《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

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 4 Feb 28, 2019

EDITORIAL

- 209 Recent advances in assessment and treatment of chronic hepatitis B

Zhang L, Zhang FK

BASIC RESEARCH

- 220 Sevoflurane regulates CARMA3 to inhibit migration and invasion of gastric cancer cells by targeting NF- κ B signaling pathway

Jia XP, Chen XZ, Lou QB, Zhou ZF, Gao L, Zhou PF

- 228 Remifentanyl regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by regulating miR-206/GOLPH3

Chen XJ, Shen XN, Chen L

CLINICAL RESEARCH

- 238 Clinical features of patients with refractory primary biliary cholangitis

Liu HM, Zhang HW, Lin R, Song Y, Zhou L, Wang BM, Liu WT

REVIEW

- 245 Etiology and pathogenesis of ulcerative colitis from the perspective of modern medicine

Zhen JH, Huang GR

- 252 Progress in surgical treatment of familial adenomatous polyposis

Li KY, Liu G

- 260 Gastrointestinal manifestations of amyloidosis

Qi FX, Zhang Y, Ji YL, Jiang Y

CLINICAL PRACTICE

- 267 Clinicopathological characteristics and prognosis of gastric neuroendocrine neoplasms of different clinical classifications

Wang ZD, Jiao XX, Peng XQ, Liu L, Zhang LF, Zhou L

- 276 Quantitative evaluation of blood perfusion in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization by contrast-enhanced ultrasound

Zhang XR, Ouyang J, Huang JY

- 282 Clinical characteristics of primary small bowel adenocarcinoma

Lu YM, Cheng P, Zhang LL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 4 Feb 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chao-Shuang Lin, Professor, Chief Physician, Department of Infections Disease, The Third Affiliated Hospital of Sun-Yat Sen University, Tianhe District, Guangzhou 510630, Guangdong 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 February 28, 2019

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 <https://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

<https://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

<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

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 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.

七氟烷调节CARMA3靶向NF- κ B通路抑制胃癌细胞迁移、侵袭

贾秀萍, 陈晓贞, 楼群兵, 周振锋, 高亮, 周鹏飞

贾秀萍, 陈晓贞, 楼群兵, 义乌市中心医院麻醉科 浙江省义乌市 322000

周振锋, 浙江省人民医院麻醉科 浙江省杭州市 310000

高亮, 周鹏飞, 浙江省人民医院肿瘤科 浙江省杭州市 310000

贾秀萍, 主治医师, 研究方向为临床麻醉.

作者贡献分布: 贾秀萍与陈晓贞对此文所作贡献均等; 此课题由贾秀萍与高亮设计; 研究过程由贾秀萍、陈晓贞及楼群兵操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由周鹏飞提供; 数据分析由陈晓贞、楼群兵及周振锋完成; 本论文写作由贾秀萍、陈晓贞及楼群兵完成.

通讯作者: 贾秀萍, 主治医师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院麻醉科. jsl0006@126.com
电话: 0579-85209661

收稿日期: 2018-10-13
修回日期: 2018-11-08
接受日期: 2019-01-22
在线出版日期: 2019-02-28

Sevoflurane regulates CARMA3 to inhibit migration and invasion of gastric cancer cells by targeting NF- κ B signaling pathway

Xiu-Ping Jia, Xiao-Zhen Chen, Qun-Bin Lou, Zhen-Feng Zhou, Liang Gao, Peng-Fei Zhou

Xiu-Ping Jia, Xiao-Zhen Chen, Qun-Bin Lou, Department of Anesthesiology, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Zhen-Feng Zhou, Department of Anesthesiology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Liang Gao, Peng-Fei Zhou, Department of Oncology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiu-Ping Jia, Attending Physician, Department of Anesthesiology, Yiwu Central Hospital, 699 Jiangdong

Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. jsl0006@126.com

Received: 2018-10-13

Revised: 2018-11-08

Accepted: 2019-01-22

Published online: 2019-02-28

Abstract

AIM

To investigate the effect of sevoflurane on cell migration and invasion in gastric cancer (GC) cells, and to explore the underlying mechanism.

METHODS

After SGC7901 cells were transfected with siCARMA3 (siCARMA3 group), siControl (NC group), pcDNA 3.1-CARMA3 (CARMA3 group), or pcDNA 3.1 (vector group) by liposome method, the expression of CARMA3 mRNA in cells was detected by qRT-PCR, and the protein expression of CARMA3, p-p65, and p65 was detected by Western blot.

RESULTS

Compared with the control group, sevoflurane inhibited the migration and invasion of GC cells and down-regulated the expression of CARMA3. Silencing of CARMA3 inhibited the migration and invasion of GC cells, while overexpression of CARMA3 promoted the migration and invasion of GC cells. CARMA3 targeted the NF- κ B pathway. Thus, sevoflurane regulated CARMA3 to inhibit migration and invasion of GC cells by targeting the NF- κ B pathway.

CONCLUSION

Sevoflurane could inhibit the migration and invasion of GC cells *via* mechanisms that may be related to the regulation of CARMA3 to target the NF- κ B pathway.

This finding will provide a basis for clinical treatment of GC with sevoflurane.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sevoflurane; CARMA3; NF- κ B pathway; Gastric cancer cells; Migration; Invasion

Jia XP, Chen XZ, Lou QB, Zhou ZF, Gao L, Zhou PF. Sevoflurane regulates CARMA3 to inhibit migration and invasion of gastric cancer cells by targeting NF- κ B signaling pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(4): 220-227
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/220.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.220>

摘要

目的

研究七氟烷对胃癌(gastric cancer, GC)细胞迁移、侵袭的影响,并探讨其作用机制。

方法

运用Transwell法检测细胞迁移、侵袭量;将siCARMA3组(转染siCARMA3)、NC组(转染siControl)、CARMA3组(转染pcDNA 3.1-CARMA3)、Vector组(转染pcDNA 3.1)均用脂质体法转染至SGC7901细胞;用qRT-PCR检测细胞中CARMA3 mRNA表达;Western blot检测细胞中CARMA3、p-p65、p65蛋白表达。

结果

与对照组相比,七氟烷抑制GC细胞迁移、侵袭,且抑制CARMA3表达;沉默CARMA3抑制GC细胞迁移、侵袭,过表达CARMA3促进GC细胞迁移、侵袭,且CARMA3靶向NF- κ B通路;七氟烷可抑制CARMA3失活NF- κ B通路抑制GC细胞迁移、侵袭。

结论

七氟烷可抑制GC细胞迁移、侵袭,其机制可能与失活CARMA3/NF- κ B信号通路有关,将可为七氟烷用于临床治疗GC提供依据。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 七氟烷; CARMA3; NF- κ B通路; 胃癌细胞; 迁移; 侵袭

核心提要: 七氟烷可以抑制胃癌(gastric cancer, GC)细胞的迁移和侵袭,其中的作用机制与下调CARMA3失活NF- κ B通路有关。七氟烷有望成为治疗GC的新药物。

贾秀萍, 陈晓贞, 楼群兵, 周振锋, 高亮, 周鹏飞. 七氟烷调节CARMA3靶向NF- κ B通路抑制胃癌细胞迁移、侵袭. *世界华人消化杂志* 2019; 27(4): 220-227

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/220.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.220>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是消化道常见癌症之一,其发病率在全球范围内位居第四,仅2012年诊断出95.2万新病例,且新增病例数呈逐年增加趋势^[1]。近年来GC的早期筛查和治疗技术有较大提高,但其预后仍不佳。目前临床上仍迫切需要寻找能够诊断和治疗GC的新型药物。七氟烷(Sevoflurane)作为一种吸入麻醉药,凭借其麻醉诱导简单、平稳的优点在临床上广泛应用。报道显示,七氟烷吸入法用于老年GC根治手术患者麻醉,对患者的血流动力学影响小,术后患者苏醒质量高^[2,3]。七氟烷可调节乳腺癌^[4]、前列腺癌^[5]、胶质瘤^[6]、肺癌、肾癌^[7]的癌细胞发展。黎真真等^[8]报道,七氟烷可抑制卵巢癌细胞增殖、迁移、侵袭。但七氟烷对GC细胞迁移、侵袭的作用机制尚未完全阐明。含半胱天冬酶募集结构域的膜相关鸟苷酸激酶蛋白(coactivator-associated arginine methyltransferase, CARMA)蛋白家族有三个成员,分别为CARMA1、CARMA2、CARMA3。该家族三成员均广泛参与调节各种疾病的发生发展^[9]。CARMA3在乳腺癌^[10]、卵巢癌^[11]、结直肠癌^[12]、肾癌^[13]、膀胱癌^[13]、胰腺癌等^[14]癌组织均高表达,且与癌细胞的恶性生物学行为关系密切。CARMA3调节乳腺癌、大肠癌细胞的增殖、侵袭、迁移,其机制与激活NF- κ B有关^[15-17]。而NF- κ B与细胞增殖分化、肿瘤侵袭转移、上皮-间充质化和肿瘤血管生成密切相关^[18]。CARMA3可促进GC细胞增殖、抑制凋亡^[19]。但CARMA3对GC细胞迁移、侵袭的作用机制尚未完全清楚。本研究拟以人GC细胞SGC7901为研究对象,观察七氟烷、沉默CARMA3、过表达CARMA3对GC细胞迁移、侵袭的影响,其机制可能与失活NF- κ B通路有关,可为七氟烷用于GC的临床治疗提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 人GC细胞SGC7901购自中国科学院上海细胞库;信号通路特异性激活剂PMA、信号通路特异性抑制剂PTDC、pcDNA 3.1、siCARMA3、Matrigel基质胶购自美国Invitrogen公司;Transwell小室购自美国Coming公司;PVDF膜、Lipofectamine™ 2000脂质体、SDS-PAGE 试剂盒、ECL发光液和RIPA蛋白裂解液均购于

碧云天公司; DMEM培养基、胎牛血清、BCA蛋白定量试剂盒、逆转录试剂盒均购于大连Takara公司; 半干转膜仪购自美国BIO-RAD公司; 实时荧光定量PCR系统购自美国ABI公司; 紫外分光光度计购自美国Thermo公司; 细胞培养箱购自美国Forma Scientific公司; PCR仪购自美国BIO-RAD公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 用含10%胎牛血清的DMEM培养液培养GC细胞SGC7901, 于37℃, 5% CO₂的培养箱中进行常规培养。每2-3 d更换培养液或消化传代一次。

1.2.2 转染: 将siCARMA3、siControl、pcDNA 3.1-CARMA3和pcDNA 3.1用Lipofectamine™2000脂质体转染GC细胞SGC7901, 分别标记为siCARMA3组、NC组、CARMA3组、Vector组。将转染后的细胞培养至对数生长期进行qRT-PCR实验、Western blot实验和Transwell实验。

1.2.3 Transwell: 取适量对数生长期的转染细胞, 调整细胞密度为10⁶个/孔接种于6孔板, 常规培养至细胞融合度达到70%, 更换为无血清培养基培养过夜。调整各组细胞密度为10⁵个/mL, 取100 μ L加入上室内, 600 μ L含血清的培养基加入下室内, 继续培养过夜。取出小室, 用棉签擦去上室内的细胞, PBS洗涤2次, 甲醇固定30 min, 0.1%结晶紫染色20 min, PBS洗涤2次。显微镜下观察小室下表面附着的迁移细胞, 随机取5个视野拍照计数, 取平均数。

将小室的上室涂适量基质胶后再加入100 μ L适当密度的转染胰腺癌细胞, 其他操作与检测细胞迁移数一样, 最后显微镜下观察小室下表面附着的细胞数量, 随机取5个视野拍照计算, 取平均值。

1.2.4 qRT-PCR: 取适量对数生长期的转染细胞, Trizol裂解液裂解细胞, RNA抽提试剂盒提取RNA, 并进行分光光度计定量。立即用逆转录试剂盒合成cDNA, qRT-PCR试剂盒进行CARMA3 mRNA的检测, 以2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法计算定量结果。实验重复3次。

1.2.5 Western blot: 取适量对数生长期的转染细胞, RIPA裂解后, 提取总蛋白, BCA法蛋白定量后变性, 然后进行SDS蛋白电泳, 之后进行PVDF转膜, 脱脂奶粉封闭2 h, 然后用I抗, 4℃孵育过夜。次日, 洗膜后用辣根过氧化物酶标记的II抗37℃孵育2 h。结束后加入显影混合液, 显影曝光。以GADPH为内参, 以目的条带灰度值与GADPH灰度值的比值表示目的蛋白的表达情况。

统计学处理 实验数据采用SPSS 13.0软件进行分析。计量资料用mean \pm SD表示, 多组间数据比较采用单因素方差分析, 两两数据比较采用SNK-*q*检验, 以

$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 七氟烷抑制GC细胞迁移、侵袭 运用Transwell法检测不同浓度七氟烷处理的GC细胞的细胞迁移、侵袭量。高剂量组、中剂量组、低剂量组于对照组, 细胞迁移量均显著降低, 高剂量组于中剂量组, 细胞迁移量显著降低(图1A和B); 高剂量组、中剂量组、低剂量组于对照组, 细胞侵袭量均显著降低, 高剂量组于中剂量组, 细胞侵袭量显著降低(图1A和C)。可见, 七氟烷抑制为癌细胞迁移、侵袭且呈浓度依赖性。

2.2 七氟烷抑制GC细胞中CARMA3表达 运用qRT-PCR法检测不同浓度组GC细胞中CARMA3 mRNA表达, 高剂量组、中剂量组、低剂量组于对照组, CARMA3 mRNA表达均为显著降低, 高剂量组于中剂量组, CARMA3 mRNA表达显著降低(图2A); CARMA3蛋白表达均显著降低, 高剂量组于中剂量组, CARMA3蛋白表达显著降低(图2B)。可见, 七氟烷抑制GC细胞中CARMA3表达。

2.3 CARMA3对GC细胞迁移、侵袭的影响 si-CARMA3组于NC组, SGC7901细胞迁移数、侵袭数均显著降低, CARMA3组于NC组, 细胞迁移数、侵袭数均显著升高(图3A和B)。CARMA3于Vector组细胞迁移数、侵袭数均显著升高(图3A和B), 均具有统计学意义($P<0.05$)。可见, 沉默CARMA3抑制GC细胞迁移、侵袭, 过表达CARMA3促进GC细胞迁移、侵袭。

2.4 CARMA3靶向NF- κ B信号通路 运用Western blot检测si-CARMA3组、CARMA3组GC细胞中p-p65、p65蛋白表达。si-CARMA3组于NC组, p-p65蛋白表达显著降低(图4A和B), p65蛋白表达差异不显著(图4A和C); CARMA3组于NC组, p-p65蛋白表达显著降低(图4A、B), p65蛋白表达差异不显著(图4A和C), 均具有统计学意义($P<0.05$)。可见, CARMA3靶向NF- κ B信号通路。

2.5 NF- κ B通路对GC细胞迁移、侵袭的影响 将用1 μ mol/L的NF- κ B通路激活剂处理48 h的GC细胞标记为PMA组, 用20 μ mol/L的NF- κ B通路抑制剂处理48 h的GC细胞标记为PTDC组。PMA组于NC组, 细胞迁移数、细胞侵袭数均显著升高(图5A和B), PTDC组于NC组, 细胞迁移数、细胞侵袭数均显著降低(图5A和B), 均具有统计学意义($P<0.05$)。可见, NF- κ B的活性与GC细胞迁移、侵袭量成正相关。

2.6 七氟烷可调节靶向NF- κ B信号通路的CARMA3抑制GC细胞迁移、侵袭 将用七氟烷处理过的Vector组、CARMA3组、CARMA3+PBS组和CARMA3+PTDC组与未做任何处理的NC组相比, Vector组细胞迁移量、

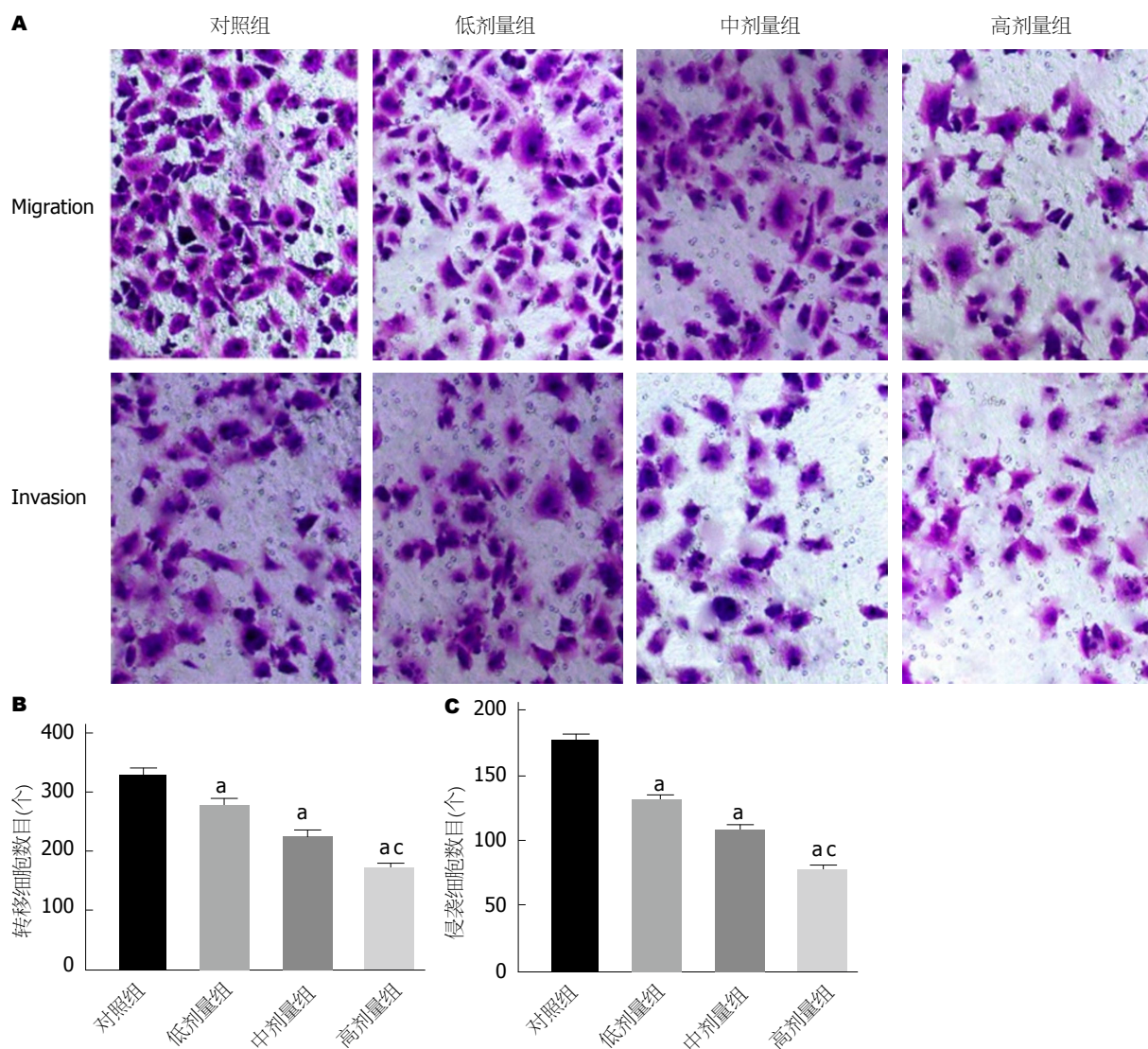


图 1 七氟烷抑制胃癌细胞迁移、侵袭: A: 七氟烷对胃癌细胞迁移、侵袭的影响; B: 不同浓度的七氟烷对胃癌细胞的细胞迁移量影响(对照组: 323.33 ± 20.55 ; 低剂量组: 276.67 ± 8.18 ; 中剂量组: 224.33 ± 11.09 ; 高剂量组: 170.00 ± 12.83); C: 不同浓度的七氟烷对胃癌细胞转移量影响(对照组: 176.00 ± 8.98 ; 低剂量组: 131.00 ± 6.16 ; 中剂量组: 107.67 ± 4.78 ; 高剂量组: 75.67 ± 8.58); * $P < 0.05$, 与对照组比较; * $P < 0.05$, 与中剂量组比较。

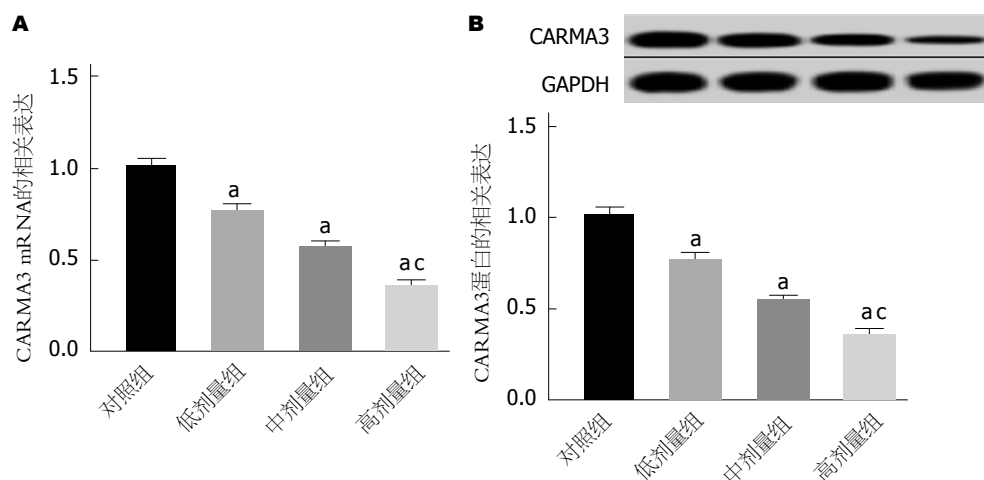


图 2 七氟烷抑制胃癌细胞中CARMA-3表达: A: 不同浓度七氟烷对胃癌细胞中CARMA3 mRNA表达的影响(对照: 1.01 ± 0.04 ; 低剂量组: 0.77 ± 0.09 ; 中剂量组: 0.57 ± 0.05 ; 高剂量组: 0.35 ± 0.08); B: 不同浓度七氟烷对胃癌细胞中CARMA3蛋白表达的影响(对照组: 1.01 ± 0.04 ; 低剂量组: 0.77 ± 0.10 ; 中剂量组: 0.55 ± 0.05 ; 高剂量组: 0.35 ± 0.08); * $P < 0.05$, 与对照组比较; * $P < 0.05$, 与中剂量组比较。

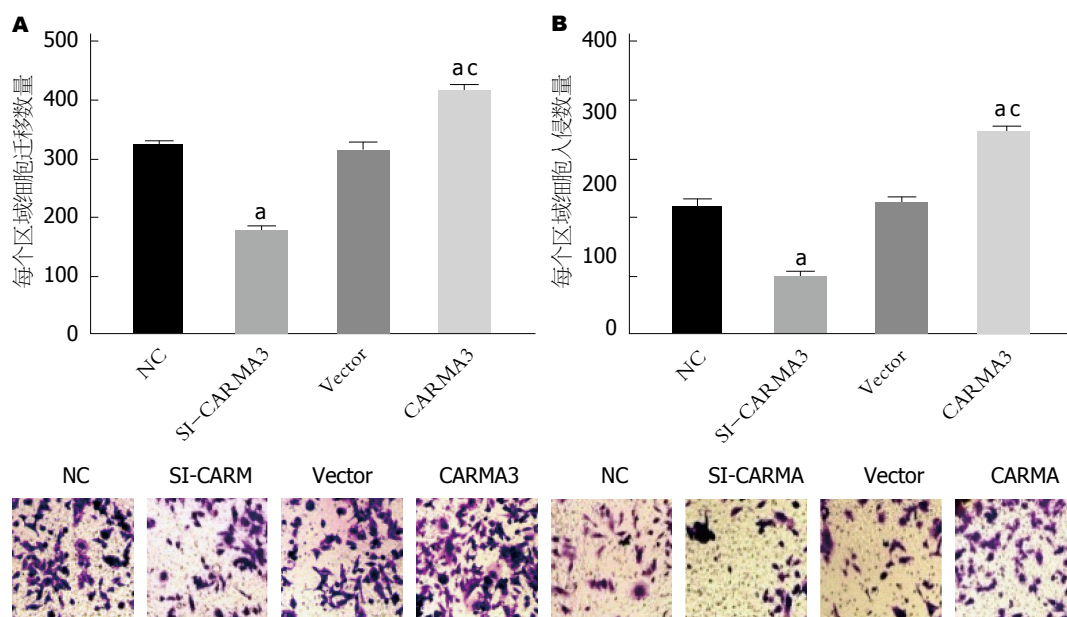


图 3 CARMA3对胃癌细胞迁移、侵袭的影响. A: 不同处理方式对胃癌细胞的细胞迁移量的影响(NC: 318.33 ± 22.29 ; si-CARMA3: 178.00 ± 14.97 ; Vector: 311.00 ± 24.91 ; CARMA3: 414.00 ± 13.95); B: 不同处理方式对胃癌细胞的细胞侵袭量的影响(NC: 174.67 ± 5.73 ; si-CARMA3: 78.67 ± 8.58 ; Vector: 177.67 ± 17.17 ; CARMA3: 274.67 ± 13.27); $^aP < 0.05$, 与NC组比较; $^cP < 0.05$, 与Vector组比较.

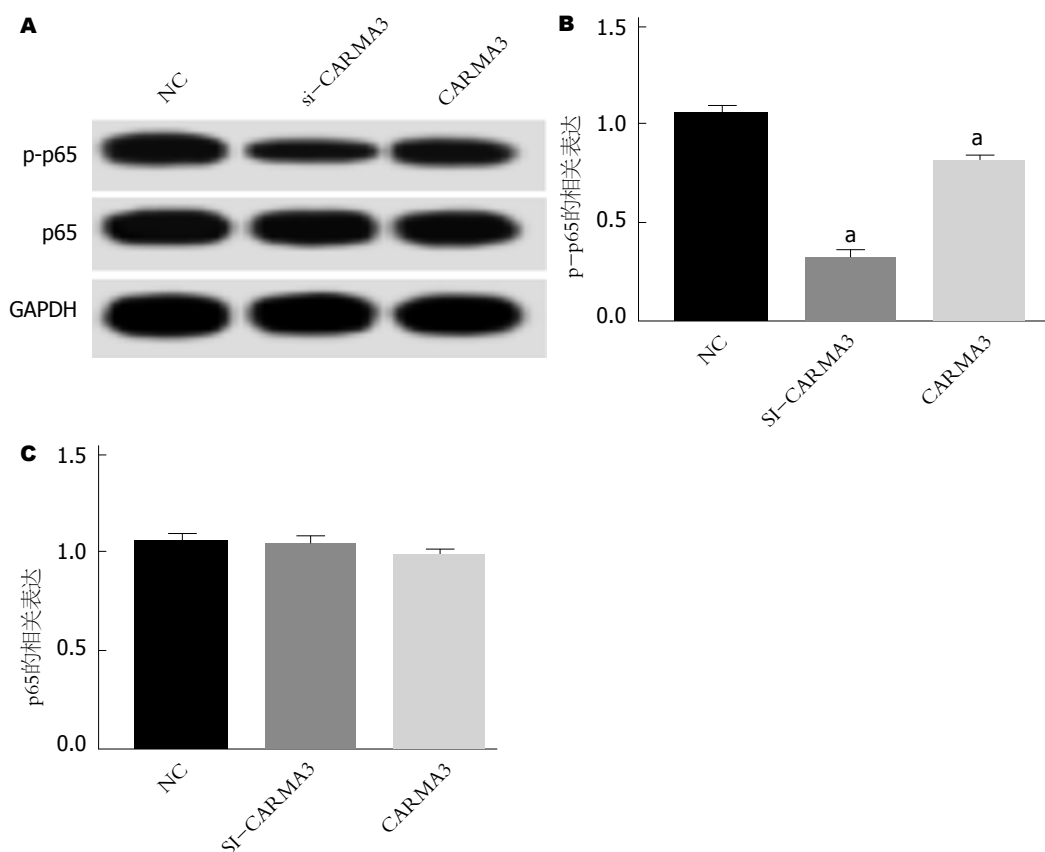


图 4 CARMA3靶向NF- κ B信号通路. A: 不同处理方式对胃癌细胞中p-p65、p65蛋白表达的影响; B: 不同处理方式对胃癌细胞中p-p65蛋白表达量的影响(NC: 1.05 ± 0.13 ; si-CARMA3: 0.31 ± 0.07 ; CARMA3: 0.80 ± 0.62); C: 不同处理方式对胃癌细胞中p65蛋白表达量的影响(NC: 1.04 ± 0.09 ; si-CARMA3: 1.05 ± 0.12 ; CARMA3: 0.97 ± 0.04); $^aP < 0.05$, 与NC组比较.

侵袭量均显著降低; CARMA3组与Vector组相比, 细胞迁移量、侵袭量均显著升高; CARMA3+PTDC组与

CARMA3+PBS组相比, 细胞迁移量、侵袭量均显著降低(图6A和B), 均具有统计学意义($P < 0.05$). 可见, 七氟烷

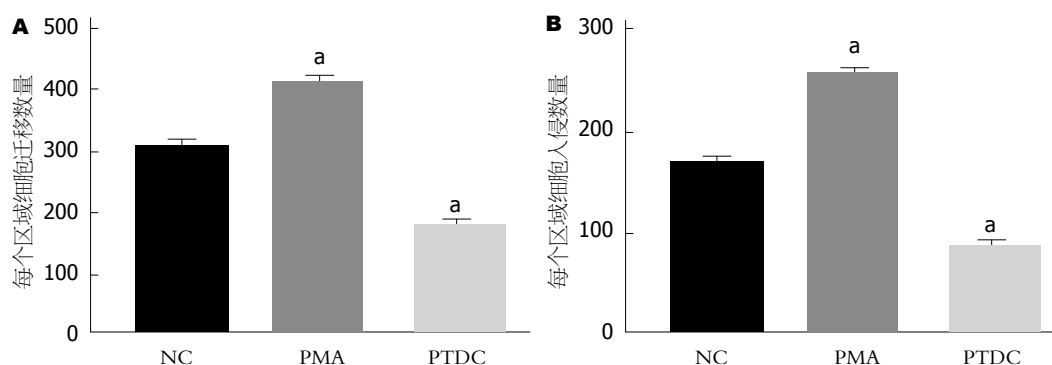


图 5 NF- κ B通路对胃癌细胞迁移、侵袭的影响. A: NF- κ B通路对胃癌细胞的细胞迁移量影响(NC: 308.67 ± 23.80; PMA: 411.00 ± 13.14; PTDC: 178.00 ± 14.97); B: NF- κ B通路对胃癌细胞的细胞侵袭量影响(NC: 168.67 ± 13.72; PMA: 255.33 ± 6.60; PTDC: 87.67 ± 8.18), * P <0.05, 与NC组比较.

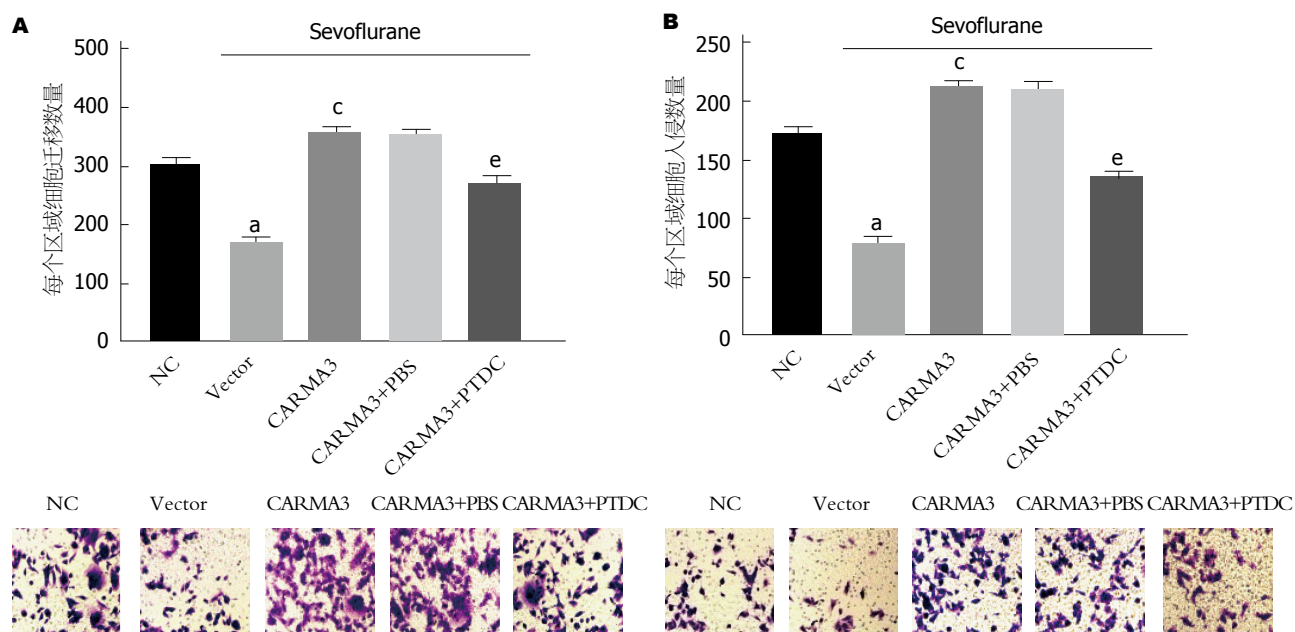


图 6 七氟烷可调节靶向NF- κ B信号通路的CARMA3抑制胃癌细胞迁移、侵袭. A: 不同处理组对胃癌细胞的细胞迁移量影响(NC:307.33 ± 7.54; Vector: 170.00 ± 12.83; CARMA3: 359.00 ± 12.83; CARMA3+PBS: 358.67 ± 18.79; CARMA3+PTDC: 274.33 ± 12.47); B: 不同处理组对胃癌细胞的细胞侵袭量影响(NC: 173.00 ± 8.83; Vector: 79.33 ± 3.68; CARMA3: 214.33 ± 5.31; CARMA3+PBS: 213.67 ± 8.65; CARMA3+PTDC: 135.33 ± 7.41); * P <0.05, 与NC组比较; * P <0.05, 与Vector组比较; * P <0.05, 与CARMA3+PBS组相比.

可调节靶向NF- κ B信号通路的CARMA3抑制GC细胞迁移、侵袭.

3 讨论

七氟烷曾为吸入麻醉的里程碑药物, 其为维持儿童全麻的首选药物^[20]. 近几年七氟烷在多种癌症中的治疗作用均得到证实. 最近Yang等^[21]在研究头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)中发现, 七氟烷可抑制头颈部鳞状细胞癌细胞增殖、促进凋亡, 激活HIF-1 α 途径, 揭示了七氟烷可降低HNSCC细胞的恶性行为, 其机制与激活HIF-1 α 途径有关. 本研究运用Transwell检测不同浓度七氟烷处理的GC细胞的细胞迁移、侵袭发现, 七氟烷可抑制GC细胞迁移、侵袭, 且呈

浓度依赖性; 又运用qRT-PCR、Western blot检测七氟烷处理的GC细胞中CARMA3的mRNA、蛋白表达发现, 七氟烷可抑制CARMA3表达.

半胱天冬酶募集结构域的膜相关鸟苷酸激酶蛋白(CARMA)归属于膜相关鸟苷酸激酶(MAGUK)家族. MAGUK家族蛋白在特定的细胞膜区域具有组装蛋白复合物的支架作用. CARMA的肽链末端有一个半胱氨酸蛋白酶结构域和一个卷曲螺旋结构域, CARMA羧基末端有一个MAGUK区域(PDZ结构域、SH3结构域、GUK结构域)^[22]. GARMA蛋白家族的分布非常广泛, 但其家族成员间的分布具有一定特异性, CARMA3主要分布于心、肝、肾、膀胱、卵巢等器官组织中^[23]. McAuley等^[24]在研究CARMA3在实体肿瘤发病机制的作用中揭

示, CARMA-Bcl 10-MALT1(CBM)信号通路在实体肿瘤细胞中具调节作用, 而含有CARMA3的CBM复合物在G蛋白偶联受体(GPCRs)和生长因子受体酪氨酸激酶(PTKs)的下游起作用, GPCRs和PTKs的异常激活是大部分实体肿瘤发病机理的基础, 阐明了CARMA3介导的信号通路在恶性肿瘤中具有重要意义. 刘枋等^[25]在研究结肠癌时, 构建敲减CARMA3基因的HCT116细胞, 并对其进行细胞增殖、凋亡、EMT、迁移、侵袭的检测分析发现, 敲减CARMA3可抑制细胞EMT、增殖、迁移、侵袭, 揭示了CARMA3可调节细胞周期、EMT影响结肠癌细胞的增殖、迁移、侵袭, 其机制与NF- κ B通路有关. 本研究运用Transwell检测了沉默CARMA3和过表达CARMA3的GC细胞迁移数、侵袭数发现, 沉默CARMA3抑制GC细胞迁移、侵袭, 过表达CARMA3促进GC细胞迁移侵袭.

CARMA3在淋巴和非淋巴细胞中与Ikappa激酶 γ /NF κ B必需调节(IkappaKgamma-NEMO)物理结合, 且CARMA3的NEMO结合区的表达失活Bcl10介导的NF- κ B^[26]. Jiang等^[16]研究EGFR激活NF- κ B的作用机制中发现, CARMA3具有EGF诱导的NF- κ B活化所必需的caspase募集域(CARD), 敲减CARMA3抑制EGF刺激后IKK复合物的活化, 导致EGF诱导的I κ B α 磷酸化和NF- κ B的失活, 揭示CARMA3有助于体内肿瘤的生长、转移. Ekambaram等^[27]在乳腺癌的研究中发现, 血管紧张素II受体(AGTR1)介导CARMA3-Bcl10-MALT1(CBM通路)信号通路的激活, 促进癌细胞增殖、迁移、侵袭, NF- κ B的CBM依赖性激活促进肿瘤血管生成, 揭示AGTR1可激活CBM/ NF- κ B信号通路促进乳腺癌的恶化. 本研究检测了沉默CARMA3、过表达CARMA3对NF- κ B信号通路的表达发现, 沉默CARMA3可失活NF- κ B信号通路, 过表达CARMA3可激活NF- κ B信号通路; 进一步运用通路激活剂PMA、通路抑制剂PTDC处理GC细胞发现, NF- κ B的活性与GC细胞迁移、侵袭量成正相关, 且过表达CARMA3的GC细胞与七氟烷、通路抑制剂PTDC共处理后可抑制GC细胞迁移、侵袭.

总之, 七氟烷可抑制GC细胞迁移、侵袭, 其机制可能与下调CARMA3失活NF- κ B信号通路有关, 为七氟烷治疗GC的临床应用提供理论依据.

文章亮点

实验背景

七氟烷在多种癌症中均可调节癌细胞的增殖、迁移和侵袭. 但七氟烷在胃癌(gastric cancer, GC)细胞中的作用机制国内外尚未有人研究.

实验动机

本研究旨在研究七氟烷对GC细胞迁移侵袭的影响, 并探讨其分子作用机制, 以期望为解决GC治疗的问题提供线索.

实验目标

探讨七氟烷抑制GC细胞迁移侵袭的作用, 及其机制, 以期GC的治疗提供新方向.

实验方法

将GC细胞SGC7901分成siCARMA3组(转染siCARMA3)、NC组(转染siControl)、CARMA3组(转染pcDNA 3.1-CARMA3)、Vector组(转染pcDNA 3.1), 用Transwell法检测细胞迁移、侵袭量; 用qRT-PCR检测细胞中CARMA3 mRNA表达; Western blot检测细胞中CARMA3、p-p65、p65的蛋白表达.

实验结果

本研究成功构建过表达CARMA3和沉默CARMA3的GC细胞发现, GC细胞的迁移侵袭能力与CARMA3的表达量呈正相关; 七氟烷能够抑制GC细胞的迁移侵袭及CARMA3表达, 且CARMA3靶向NF- κ B信号通路.

实验结论

七氟烷可抑制GC细胞迁移、侵袭, 其可能与七氟烷下调CARMA3进而失活NF- κ B信号通路有关, 提示七氟烷可用于治疗GC.

展望前景

本研究仅在体外研究七氟烷对GC细胞迁移侵袭的抑制作用, 后期还需增加七氟烷在动物体内对GC转移的研究实验, 以更清晰的展示七氟烷对GC的治疗价值, 也为七氟烷的临床应用提供更充分的理论依据.

4 参考文献

- 1 宋菲, 刘明. miRNA与胃癌的相关性研究进展. 中华临床医师杂志 2012; 24: 8258-8260 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.24.062]
- 2 任长松, 何用. 七氟烷吸入麻醉对老年胃癌根治术患者血流动力学和苏醒质量的影响. 临床医学工程 2013; 20: 1535-1536 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2013.12.1535]
- 3 王永宏, 崔晓岗, 李斌, 陈海燕. 七氟烷丙泊酚复合麻醉对老年胃癌患者术后早期认知功能的影响. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 1230-1232 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.11.034]
- 4 Lim JA, Oh CS, Yoon TG, Lee JY, Lee SH, Yoo YB, Yang JH, Kim SH. The effect of propofol and sevoflurane on cancer cell, natural killer cell, and cytotoxic T lymphocyte function in patients undergoing breast cancer surgery: an in vitro analysis. BMC Cancer 2018; 18: 159 [PMID: 29415668 DOI: 10.1186/s12885-018-4064-8]
- 5 刘宏强, 张欣, 安振平, 肖航. 七氟醚对前列腺癌细胞比卡鲁

- 胺抵抗的影响及其机制. 广东药科大学学报 2018; 34: 480-484 [DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2018041702]
- 6 Yi W, Li D, Guo Y, Zhang Y, Huang B, Li X. Sevoflurane inhibits the migration and invasion of glioma cells by upregulating microRNA-637. *Int J Mol Med* 2016; 38: 1857-1863 [PMID: 27840895 DOI: 10.3892/ijmm.2016.2797]
- 7 Ciechanowicz S, Zhao H, Chen Q, Cui J, Mi E, Mi E, Lian Q, Ma D. Differential effects of sevoflurane on the metastatic potential and chemosensitivity of non-small-cell lung adenocarcinoma and renal cell carcinoma in vitro. *Br J Anaesth* 2018; 120: 368-375 [PMID: 29406185 DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.066]
- 8 黎真真, 邹定全. 七氟醚对卵巢癌干细胞特性及增殖、侵袭迁移能力的影响. 药物评价研究 2018; 41: 1030-1034 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.06.016]
- 9 叶木妹, 梁坚, 周宇. CARMA蛋白家族与疾病关系的研究进展. 中国实用医药 2016; 2: 286-288 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.02.215]
- 10 Xia ZX, Li ZX, Zhang M, Sun LM, Zhang QF, Qiu XS. CARMA3 regulates the invasion, migration, and apoptosis of non-small cell lung cancer cells by activating NF- κ B and suppressing the P38 MAPK signaling pathway. *Exp Mol Pathol* 2016; 100: 353-360 [PMID: 26526492 DOI: 10.1016/j.yexmp.2015.10.004]
- 11 Xie C, Han Y, Fu L, Li Q, Qiu X, Wang E. Overexpression of CARMA3 is associated with advanced tumor stage, cell cycle progression, and cisplatin resistance in human epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 7957-7964 [PMID: 24833094 DOI: 10.1007/s13277-014-2070-2]
- 12 Wang L, Qian L, Li X, Yan J. MicroRNA-195 inhibits colorectal cancer cell proliferation, colony-formation and invasion through targeting CARMA3. *Mol Med Rep* 2014; 10: 473-478 [PMID: 24787958 DOI: 10.3892/mmr.2014.2178]
- 13 Wu GL, Yuan JL, Huang XD, Rong JF, Zhang LX, Liu YP, Wang FL. Evaluating the expression of CARMA3 as a prognostic tumor marker in renal cell carcinoma. *Tumour Biol* 2013; 34: 3431-3435 [PMID: 23771851 DOI: 10.1007/s13277-013-0917-6]
- 14 Du S, Jia L, Zhang Y, Fang L, Zhang X, Fan Y. CARMA3 is upregulated in human pancreatic carcinoma, and its depletion inhibits tumor proliferation, migration, and invasion. *Tumour Biol* 2014; 35: 5965-5970 [PMID: 24633921 DOI: 10.1007/s13277-014-1791-6]
- 15 威杨, 辉马. CARMA3过表达促进乳腺癌细胞生长. 解剖科学进展 2013; 19: 528-530 [DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2013.06.027]
- 16 Jiang T, Grabiner B, Zhu Y, Jiang C, Li H, You Y, Lang J, Hung MC, Lin X. CARMA3 is crucial for EGFR-Induced activation of NF- κ B and tumor progression. *Cancer Res* 2011; 71: 2183-2192 [PMID: 21406399 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3626]
- 17 Miao Z, Zhao T, Wang Z, Xu Y, Song Y, Wu J, Xu H. CARMA3 is overexpressed in colon cancer and regulates NF- κ B activity and cyclin D1 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 425: 781-787 [PMID: 22884800 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.07.152]
- 18 阮妙华, 王凯, 王丹, 周爱华, 褚茂平, 陈其, 钱燕. 病毒性心肌炎小鼠心肌中MMP-2和NF- κ B的表达. 中国病理生理杂志 2016; 32: 1704-1707; 1712 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.09.029]
- 19 蒯君, 秦咏梅, 郭晓鹤, 杨芳, 张兰芳. miRNA-24通过靶向CARMA3基因调控胃癌AGS细胞的增殖和凋亡. 中国肿瘤生物治疗杂志 2017; 24: 1093-1100
- 20 刘梅芳, 吴凤家, 张丽雅, 袁燕珊, 杨满芳, 谢沛敏. 整体护理在七氟醚诱导全麻后麻醉恢复期的临床效果研究. 中国现代药物应用 2018; 12: 189-190 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.08.109]
- 21 Yang Y, Hu R, Yan J, Chen Z, Lu Y, Jiang J, Jiang H. Sevoflurane inhibits the malignant potential of head and neck squamous cell carcinoma via activating the hypoxia-inducible factor-1 α signaling pathway in vitro. *Int J Mol Med* 2018; 41: 995-1002 [PMID: 29207062 DOI: 10.3892/ijmm.2017.3306]
- 22 Blonska M, Lin X. NF- κ B signaling pathways regulated by CARMA family of scaffold proteins. *Cell Res* 2011; 21: 55-70 [PMID: 21187856 DOI: 10.1038/cr.2010.182]
- 23 Fuchs-Telem D, Sarig O, van Steensel MA, Isakov O, Israeli S, Nussbeck J, Richard K, Winnepeninckx V, Vernooij M, Shomron N, Uitto J, Fleckman P, Richard G, Sprecher E. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 163-170 [PMID: 22703878 DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.05.010]
- 24 McAuley JR, Freeman TJ, Ekambaram P, Lucas PC, McAllister-Lucas LM. CARMA3 Is a Critical Mediator of G Protein-Coupled Receptor and Receptor Tyrosine Kinase-Driven Solid Tumor Pathogenesis. *Front Immunol* 2018; 9: 1887 [PMID: 30158935 DOI: 10.3389/fimmu.2018.01887]
- 25 刘枋, 林万松, 陈淑萍, 叶韵斌. CARMA3基因敲减对结肠癌细胞HCT116生长和侵袭转移的抑制. 中国病理生理杂志 2017; 33: 1021-1030 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2017.06.011]
- 26 Stilo R, Liguoro D, Di Jeso B, Formisano S, Consiglio E, Leonardi A, Vito P. Physical and functional interaction of CARMA1 and CARMA3 with Ikappa kinase gamma-NFkappaB essential modulator. *J Biol Chem* 2004; 279: 34323-34331 [PMID: 15184390 DOI: 10.1074/jbc.M402244200]
- 27 Ekambaram P, Lee JL, Hubel NE, Hu D, Yerneni S, Campbell PG, Pollock N, Klei LR, Concel VJ, Delekta PC, Chinnaiyan AM, Tomlins SA, Rhodes DR, Friedigkeit N, Lee AV, Oesterreich S, McAllister-Lucas LM, Lucas PC. The CARMA3-Bcl10-MALT1 Signosome Drives NF κ B Activation and Promotes Aggressiveness in Angiotensin II Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancer Res* 2018; 78: 1225-1240 [PMID: 29259013 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1089]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





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
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

