

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

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 3 月 28 日 第 28 卷 第 6 期 (Volume 28 Number 6)



6 / 2020

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.

二零二零年三月二十八日

第二十八卷

第六期



述评

- 203 终末期肝病合并真菌感染诊治的热点与难点
刘晨瑞, 李亚萍, 冯丹丹, 党双锁

基础研究

- 210 下调长链非编码RNA KCNQ1重叠转录物1表达对胃癌HGC-27细胞生长和顺铂敏感性的影响
王亮, 张龙, 石伟
- 217 FTY720通过miR-494/MST1抑制结肠癌细胞并增加吉西他滨敏感性的分子机制
薛珊, 邢颖, 宋华伟

临床研究

- 226 内镜下乳头球囊扩张术治疗胆总管结石的安全性和远期疗效
叶艳清, 廖跃光, 曾斌, 谢云
- 231 自闭式插管造瘘在低位直肠癌保肛手术的临床应用研究
付旭堂, 邵华, 陈芑芑

临床实践

- 236 超声造影判定术前直肠癌T分期的临床应用价值
刘志红, 欧阳骏, 张荣

消 息

- 209 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 225 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 235 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 240 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

郭卉, 主任医师, 现任天津中医药大学第一附属医院肝胆科主任, 天津中医药大学硕士研究生导师. 主要从事脂肪性肝病及代谢综合征、病毒性肝炎、肝癌及重症肝病的临床诊疗. 为天津市卫健委中医肝病重点专科学术带头人, 担任中华中医药学会肝病专业委员会常委, 天津中西医结合肝病专业委员会副主任委员等职, 《世界华人消化杂志》编委. 承担及参与国家重大传染病专项课题2项、天津市局级课题2项, 获得科研成果2项, 发表学术论文30余篇.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 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 2020-03-28

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

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

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

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, 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

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 28 Number 6 March 28, 2020

EDITORIAL

- 203 Hot topics and difficult problems in diagnosis and treatment of end-stage liver disease with fungal infection
Liu CR, Li YP, Feng DD, Dang SS

BASIC RESEARCH

- 210 Effect of knockdown of long-chain noncoding RNA KCNQ1 overlapping transcript 1 on growth and cisplatin sensitivity of HGC-27 cells
Wang L, Zhang L, Shi W
- 217 FTY720 inhibits colon cancer cell survival and increases their sensitivity to gemcitabine through the miR-494/MST1 pathway
Xue S, Xing Y, Song HW

CLINICAL RESEARCH

- 226 Safety and long-term outcomes of endoscopic papillary balloon dilation for removal of common bile duct stones
Ye YQ, Liao YG, Zeng B, Xie Y
- 231 Clinical application of self-closing ileostomy in anus-preserving surgery for low rectal cancer
Fu XT, Shao H, Chen PP

CLINICAL PRACTICE

- 236 Clinical value of contrast-enhanced ultrasonography in assessment of T stage of rectal cancer before operation
Liu ZH, Ou-Yang J, Zhang R

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 6 March 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Guo Hui, Chief Physician, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, No. 88, Changling Road, Xiqing District, Tianjin 300380, 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: *Yu-Qiao Wang*

Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*

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 March 28, 2020

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

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

© 2020 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.

FTY720通过miR-494/MST1抑制结肠癌细胞并增加吉西他滨敏感性的分子机制

薛珊, 邢颖, 宋华伟

薛珊, 邢颖, 陆军第七十二集团军医院消化内科 浙江省湖州市 313000

宋华伟, 陆军第七十二集团军医院特诊科 浙江省湖州市 313000

薛珊, 主治医师, 研究方向为消化系统常见病或肿瘤.

基金项目: 湖州市科学技术局资助项目, No. 2016YZB01.

作者贡献分布: 薛珊、邢颖和宋华伟对此文所作贡献两均等; 此课题由薛珊、邢颖及宋华伟设计; 研究过程由薛珊、邢颖和宋华伟操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由邢颖提供; 数据分析由薛珊、邢颖和宋华伟完成; 本论文写作由薛珊、邢颖和宋华伟完成.

通讯作者: 邢颖, 博士, 主治医师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区车站路9号, 陆军第七十二集团军医院消化内科. qhfzg57@163.com

收稿日期: 2020-02-06

修回日期: 2020-03-19

接受日期: 2020-03-23

在线出版日期: 2020-03-28

FTY720 inhibits colon cancer cell survival and increases their sensitivity to gemcitabine through the miR-494/MST1 pathway

Shan Xue, Ying Xing, Hua-Wei Song

Shan Xue, Ying Xing, Department of Gastroenterology, Army 72nd Army Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Hua-Wei Song, Department of Special Diagnosis, Army 72nd Army Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Supported by: Huzhou Science and Technology Bureau, No. 2016YZB01.

Corresponding author: Ying Xing, PhD, Attending Physician, 313000, Department of Gastroenterology, No. 9, Chezhan Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. qhfzg57@163.com

Received: 2020-02-06

Revised: 2020-03-19

Accepted: 2020-03-23

Published online: 2020-03-28

Abstract BACKGROUND

Colon cancer ranks 5th in both incidence and mortality among malignant tumors in China. Chemotherapy is the main treatment method. Studies have shown that immunosuppressive agent FTY720 has a certain inhibitory effect on cancer cell proliferation. Inhibitors combined with chemotherapy drugs can improve the therapeutic effect of cancer. In this study, immunosuppressive agent FTY720 and gemcitabine were used together to treat colon cancer cells, and the role of miR-494/mammalian Ste20-like kinase 1 (MST1) in the proliferation and apoptosis of colon cancer cells was explored, with an aim to provide a new treatment for colon cancer.

AIM

To investigate the effects of FTY720 and gemcitabine on the survival and apoptosis of colon cancer cells and the potential molecular mechanisms involved.

METHODS

Colon cancer SW1116 cells were treated with gemcitabine at concentrations of 0.0001 $\mu\text{g/mL}$, 0.001 $\mu\text{g/mL}$, 0.01 $\mu\text{g/mL}$, 0.1 $\mu\text{g/mL}$, and 1 $\mu\text{g/mL}$ and FTY720 at concentrations of 2.5 $\mu\text{mol/L}$, 5 $\mu\text{mol/L}$, 7.5 $\mu\text{mol/L}$, 10 $\mu\text{mol/L}$, and 12.5 $\mu\text{mol/L}$. CCK8 assay and flow cytometry were applied to detect the survival rate and apoptosis rate of SW1116 cells. Quantitative real-time polymerase chain reaction was used to measure the levels of miR-494 and MST1 mRNA. Western blot was carried out to detect the expression levels of MST1, p21, and Caspase-3 proteins. Dual-luciferase reporter assay

was performed to verify the relationship between miR-494 and MST1.

RESULTS

Gemcitabine and FTY720 reduced the survival rate of colon carcinoma SW1116 cells in a concentration dependent manner. According to the results, 0.1 $\mu\text{g/mL}$ gemcitabine and 10 $\mu\text{mol/L}$ FTY720 with an inhibition rate of about 50% were selected for subsequent experiments. Gemcitabine and FTY720 both inhibited cell survival and promoted cell apoptosis, and their combined use was better than the single use. Overexpression of miR-494 reversed the effects of FTY720 and gemcitabine on survival and apoptosis in SW1116 cells. MiR-494 targeted and regulated MST1. Inhibition of MST1 reversed the effects of FTY720 and gemcitabine on the survival and apoptosis in SW1116 cells.

CONCLUSION

FTY720 and gemcitabine inhibit SW1116 cell survival and promote apoptosis through the miR-494/MST1 pathway. The combination of FTY720 and gemcitabine has more significantly inhibitory effects on the survival and apoptosis of SW1116 cells.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon cancer; FTY720; Gemcitabine; MiR-494; MST1; Survival rate; Apoptosis rate

Xue S, Xing Y, Song HW. FTY720 inhibits colon cancer cell survival and increases their sensitivity to gemcitabine through the miR-494/MST1 pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(6): 217-225
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/217.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i6.217>

摘要

背景

结肠癌在我国恶性肿瘤中发病率和死亡率均居第5位, 化疗是其主要治疗方式, 有研究表明免疫抑制剂FTY720对癌症细胞增殖起一定的抑制作用, 抑制剂联合化疗药物可提高癌症治疗效果. 本研究使用免疫抑制剂FTY720与吉西他滨联合处理结肠癌细胞, 并探索miR-494/哺乳动物Ste20样激酶1(mammalian Ste20-like kinase 1, MST1)对在此过程中对结肠癌细胞增殖和凋亡的影响, 以期对结肠癌的治疗提供新的思路.

目的

研究FTY720和吉西他滨对结肠癌细胞存活率和凋亡的影响和潜在的分子机制.

方法

用0.0001 $\mu\text{g/mL}$ 、0.001 $\mu\text{g/mL}$ 、0.01 $\mu\text{g/mL}$ 、0.1 $\mu\text{g/mL}$ 、1 $\mu\text{g/mL}$ 的吉西他滨和2.5 $\mu\text{mol/L}$ 、5 $\mu\text{mol/L}$ 、7.5 $\mu\text{mol/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 、12.5 $\mu\text{mol/L}$ 的FTY720处理结肠癌SW1116细胞, CCK8法和流式细胞术检测SW1116细胞存活率和凋亡率, 实时定量聚合酶链式反应检测miR-494和MST1 mRNA的含量, Western blot检测MST1、p21和Caspase-3蛋白表达水平, 双荧光素酶报告系统验证miR-494与MST1的调控关系.

吉西他滨(0.0001 $\mu\text{g/mL}$ 、0.001 $\mu\text{g/mL}$ 、0.01 $\mu\text{g/mL}$ 、0.1 $\mu\text{g/mL}$ 、1 $\mu\text{g/mL}$)和FTY720 (2.5 $\mu\text{mol/L}$ 、5 $\mu\text{mol/L}$ 、7.5 $\mu\text{mol/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 、12.5 $\mu\text{mol/L}$)均可降低结肠癌SW1116细胞的存活率, 且具有浓度依赖性, 根据结果选取抑制率约为50%的0.1 $\mu\text{g/mL}$ 吉西他滨和10 $\mu\text{mol/L}$ 的FTY720进行后续实验, 吉西他滨和FTY720均可抑制细胞存活并促进细胞凋亡, 且联合使用比单独使用效果更好; 过表达miR-494可逆转FTY720、吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的作用; miR-494靶向调控MST1; 抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的影响.

结果

吉西他滨(0.0001 $\mu\text{g/mL}$ 、0.001 $\mu\text{g/mL}$ 、0.01 $\mu\text{g/mL}$ 、0.1 $\mu\text{g/mL}$ 、1 $\mu\text{g/mL}$)和FTY720 (2.5 $\mu\text{mol/L}$ 、5 $\mu\text{mol/L}$ 、7.5 $\mu\text{mol/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 、12.5 $\mu\text{mol/L}$)均可降低结肠癌SW1116细胞的存活率, 且具有浓度依赖性, 根据结果选取抑制率约为50%的0.1 $\mu\text{g/mL}$ 吉西他滨和10 $\mu\text{mol/L}$ 的FTY720进行后续实验, 吉西他滨和FTY720均可抑制细胞存活并促进细胞凋亡, 且联合使用比单独使用效果更好; 过表达miR-494可逆转FTY720、吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的作用; miR-494靶向调控MST1; 抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的影响.

结论

FTY720和吉西他滨通过miR-494/MST1抑制SW1116细胞存活, 促进细胞凋亡. FTY720和吉西他滨对结肠癌SW1116具有抑制作用, 且联合使用效果更佳.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠癌; FTY720; 吉西他滨; miR-494; MST1; 存活率; 凋亡率

核心提要: 化疗是结肠癌的主要治疗方式, 免疫抑制剂对癌症患者起一定的作用. 本研究中使用免疫抑制剂FTY720与吉西他滨联合处理结肠癌细胞, 对结肠癌的治疗可能起到一定的积极作用.

薛珊, 邢颖, 宋华伟. FTY720通过miR-494/MST1抑制结肠癌细胞并增加吉西他滨敏感性的分子机制. *世界华人消化杂志* 2020; 28(6): 217-225
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i6/217.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i6.217>

0 引言

我国结肠癌患病率和死亡率均在上升, 2015年新发37.6万例, 死亡19.1万例, 在我国恶性肿瘤中发病率和死亡率均居第5位^[1]. 化疗是大多结直肠癌患者的标准治疗方法, 化疗中加入生物制剂可延长患者总生存期的中位数^[2].

FTY720又称芬戈莫德, 是在器官移植和多发性

硬化症中广泛使用的免疫调节剂。研究表明, FTY720对结肠癌细胞具有明显的抑制作用^[3]。吉西他滨是一种抗肿瘤药物, 被应用于包括结直肠癌在内的多种癌症治疗, 吉西他滨可通过激活哺乳动物Ste20样激酶1(mammalian Ste20-like kinase 1, MST1)诱导结肠癌细胞凋亡^[4]。但FTY720对吉西他滨作用的结肠癌细胞的敏感性有怎样的影响目前还不清楚。本研究发现, miR-494与MST1存在结合位点。miR-494在结直肠癌中表达上调, 并可促进癌细胞增殖、迁移、侵袭等行为^[5,6]。本研究假设, FTY720可通过miR-494调控MST1增加结肠癌细胞对吉西他滨的敏感性。

本课题以人结肠癌细胞系SW1116为研究对象, 检测FTY720和吉西他滨联合使用对结肠癌细胞存活和凋亡的影响, 以及miR-494和MST1在此机制中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 人结肠癌细胞株SW1116购自美国模式菌种收集中心(american type culture collection, ATCC); FTY720、吉西他滨和胰蛋白酶购自美国Sigma-Aldrich公司; DMEM高糖培养基和胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购自美国Gibco公司; 双荧光素酶报告系统(Dual-Luciferase Reporter Assay System)购自美国Promega公司; Lipofectamine 2000转染试剂、RNA提取试剂Trizol、实时定量聚合酶链式反应(real-time polymerase chain reaction, RT-PCR)试剂盒、反转录试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司; CCK8试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司; 双染色流式法细胞凋亡检测试剂盒购自美国BD公司; miR-494 mimics(miR-494)、miR-494抑制物(anti-miR-494)、MST1抑制剂(si-MST1)和阴性对照(miR-NC、anti-miR-NC和si-NC)、MST1双荧光素酶报告载体购自上海吉玛制药有限公司; MST1抗体、p21抗体、Caspase-3抗体和GAPDH抗体购自美国Santa-cruz公司; Real-time PCR仪购自美国Bio-Rad公司; 流式细胞仪购自美国BD公司; BCA蛋白检测试剂盒购自美国Thermo。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养、药物处理: SW1116细胞培养于含10% FBS、1% 青-链霉素的DMEM高糖培养基中, 置于37 °C 5% CO₂培养箱中培养, 湿度保持95%。将细胞培养至对数生长期, 消化传代。将细胞培养至贴壁后, 在培养液中加入终浓度为0.0001 μg/mL、0.001 μg/mL、0.01 μg/mL、0.1 μg/mL、1 μg/mL的吉西他滨和/或2.5 μmol/L、5 μmol/L、7.5 μmol/L、10 μmol/L、12.5 μmol/L的FTY720, 继续培养24 h, 收集细胞进行实验。

1.2.2 细胞转染: 将对数生长期的SW1116细胞用培养液

稀释至 $1 \times 10^6 \sim 2 \times 10^6$ 个/mL, 以200 μL细胞/孔的密度接种于6孔板中, 融合度为80%-90%时进行转染。先用无血清培养液稀释脂质体、miR-NC、miR-494、anti-miR-NC、anti-miR-494、si-NC、si-MST1等载体, 将脂质体和各组载体分别以体积混合, 室温孵育20 min, 加入到培养好的细胞中, 混匀, 培养6 h, 换完全培养基, 转染48 h, 收集细胞进行实验或药物处理。分组: miR-NC组、miR-494组、anti-miR-NC组、anti-miR-494组、si-NC组、si-MST1组。

1.2.3 qRT-PCR检测mRNA的表达: 收集各组SW1116细胞, Trizol试剂提取细胞总RNA, 反转录合成cDNA, 再以cDNA为模板按照Real-time PCR的说明书进行反应合成miR-494和MST1 mRNA。引物如下: miR-494上游: 5'-TGAAACATACACGGGAAACCTC-3', 下游采用通用引物5'-GCGAGCACAGAATTAATACGAC-3'; MST1上游: 5'-GGGTCCCAGTAGCCAAGAT-3', 下游: 5'-GAGGCACCACATACCATTCA-3'; 内参U6上游引物: 5'-CGCTTCGGCAGCACATATACTA-3', 下游采用通用引物。运用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法进行数据分析。

1.2.4 CCK8实验检测细胞存活率和半数抑制浓度: 收集FTY720和/或吉西他滨处理24 h后的SW1116细胞, 0.25%胰蛋白酶消化, 培养液稀释细胞以 2×10^3 个/孔(100 μL细胞)接种于96微孔板中, 加入10 μL CCK8溶液, 培养2 h, 酶标仪测定450 nm吸光度(Absorbance value, A)值。细胞存活率 = 实验组A值/对照组A值 × 100%。抑制率% = (对照组A值-实验组A值)/对照组A值 × 100%。以药物浓度和抑制率分别为横轴和纵轴, 绘制浓度效应曲线, 计算半数抑制浓度(50% inhibiting concentration, IC50)。

1.2.5 流式细胞术测定细胞凋亡率: 将SW1116细胞以 2×10^5 个/孔接种于6孔板中, 培养24 h (细胞贴壁), 然后用FTY720和/或吉西他滨处理24 h, 消化收集细胞, 按照凋亡试剂盒说明书进行操作, 加入5 μL膜联蛋白标记的V-FITC和5 μL碘化丙啶, 混匀后室温避光20 min, 流式细胞仪检测凋亡率。

1.2.6 双荧光素酶报告实验: SW1116细胞转染48 h, 收集细胞, Trypsin消化, 计数, 以 1×10^4 个细胞/孔接种于24孔板中, 培养24 h, 观察若细胞融合度达到80%-90%, 进行转染, 分别构建MST1的野生型(WT-MST1)和突变型(MUT-MST1)双荧光素酶报告载体, 将报告载体分别与miR-NC或miR-494共转染SW1116细胞, 转染后培养48 h, 裂解细胞, 根据试剂盒检测荧光素酶活性。以海肾荧光素酶活性为内参照, 计算相对萤火虫荧光素酶活性。

1.2.7 Western blot实验: 将转染48 h后的各组SW1116细胞用RIPA裂解液裂解, 超声破碎细胞, 收集蛋白。将蛋

白样本进行SDS-PAGE, 转膜, 封闭1 h, 加入一抗(MST1: 1:1000, p21: 1:2000, Caspase-3: 1:2000), 4 °C孵育过夜. 洗膜2次, 然后加入的二抗(1:1000), 室温孵育1 h. 以GAPDH为内参照, 分析蛋白水平.

统计学处理 结果均以mean±SD表示, 数据采用SPSS 19.0统计软件进行分析, 采用独立样本 t 检验和单因素方差进行分析. 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 FTY720和吉西他滨对人结肠癌SW1116细胞存活率的影响 与0 $\mu\text{g/mL}$ 浓度的吉西他滨($100.11\% \pm 10.02\%$)相比, 0.0001 $\mu\text{g/mL}$ 、0.001 $\mu\text{g/mL}$ 、0.01 $\mu\text{g/mL}$ 、0.1 $\mu\text{g/mL}$ 、1 $\mu\text{g/mL}$ 的吉西他滨处理的结肠癌SW1116细胞的存活率($95.14\% \pm 9.26\%$ 、 $86.84\% \pm 8.73\%$ 、 $0.16\% \pm 7.14\%$ 、 $54.18\% \pm 5.27\%$ 、 $37.68\% \pm 3.59\%$)逐渐降低, 具有剂量依赖性, 计算得 $\text{IC}_{50} = 0.1024 \mu\text{g/mL}$, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 与0 $\mu\text{mol/L}$ 的FTY720 ($100.01\% \pm 10.01\%$)相比, 2.5 $\mu\text{mol/L}$ 、5 $\mu\text{mol/L}$ 、7.5 $\mu\text{mol/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 、12.5 $\mu\text{mol/L}$ 的FTY720处理的结肠癌SW1116细胞的存活率($87.67\% \pm 8.37\%$ 、 $71.34\% \pm 7.25\%$ 、 $64.30\% \pm 6.51\%$ 、 $48.28\% \pm 4.56\%$ 、 $39.97\% \pm 4.03\%$)逐渐降低, 具有剂量依赖趋势, 差异均具有统计学意义($P<0.05$), 计算得 $\text{IC}_{50} = 8.625 \mu\text{g/mL}$ (表1、表2). 根据结果, 后期实验选用存活率约为50%的吉西他滨浓度0.1 $\mu\text{g/mL}$, FTY720浓度10 $\mu\text{mol/L}$.

2.2 FTY720和吉西他滨对SW1116细胞存活率凋亡及miR-494、MST1表达的影响 与对照组相比, 吉西他滨组和FTY720组的SW1116细胞中miR-494的含量均降低($P<0.05$), MST1、p21和Caspase-3蛋白表达量均升高, 细胞存活率均降低($P<0.05$), 细胞凋亡率均上升($P<0.05$); 吉西他滨+FTY720组结果与吉西他滨组和FTY720组结果趋势一致, 且效果更显著(图1、表3). 说明两者联合使用可抑制SW1116细胞存活并促进细胞凋亡, 且比单独使用效果更好.

2.3 过表达miR-494能逆转FTY720、吉西他滨对细胞SW1116细胞存活率凋亡的影响 与吉西他滨+FTY720+miR-NC组相比, 吉西他滨+FTY720+miR-494组SW1116细胞的miR-494含量升高($P<0.05$), p21和Caspase-3表达显著降低($P<0.05$), 细胞存活率升高($P<0.05$), 凋亡率下降($P<0.05$)(图2、表4、表5). 说明过表达miR-494可逆转FTY720、吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的作用.

2.4 miR-494靶向调控MST1 Targetscan预测结果显示, MST1的3'-UTR序列中含有与miR-494互补的位点(图3A). 双荧光素酶报告系统结果如表6所示, 与miR-NC组

相比, miR-494组野生型WT-MST1的萤火虫荧光素酶相对活性显著下降($P<0.05$); 而突变型MUT-MST1的萤火虫荧光素酶相对活性无明显变化. Western blot结果发现, 过表达miR-494组的MST1 mRNA和蛋白表达量显著下降($P<0.05$); miR-494抑制组的MST1 mRNA和蛋白表达量均显著上升($P<0.05$)(图3B、表7).

2.5 抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨作用的细胞SW1116的细胞存活率及凋亡的影响 与吉西他滨+FTY720组和吉西他滨+FTY720+si-NC组相比, 吉西他滨+FTY720+si-MST1组的SW1116细胞中MST1 mRNA含量降低($P<0.05$), p21和Caspase-3表达显著降低($P<0.05$), 细胞存活率升高($P<0.05$), 凋亡率下降($P<0.05$)(图4、表8). 说明抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的影响.

3 讨论

FTY720是临床批准的多发性硬化症免疫调节剂, 通过鞘氨醇-1-磷酸1受体的功能拮抗作用将T细胞隔离于淋巴结, 有研究表明^[7]其在肿瘤的化疗中也可发挥作用. FTY720可增强卡铂和它莫西芬在卵巢癌患者来源的异种移植模型中的抗肿瘤活性^[8]; FTY720可抑制基底样乳腺癌生长^[9]并增强胶质母细胞瘤细胞对替莫唑胺的敏感性^[10]. 有研究表明^[11], FTY720对结直肠癌细胞也有毒性作用. 吉西他滨用于治疗结肠癌、肺癌、卵巢癌、肝胆系统肿瘤等肿瘤, 且效果良好^[12,13]. FTY720在吉西他滨对结肠癌的治疗中是否有辅助作用, 目前尚不完全清楚.

本研究通过用不同浓度的FTY720和吉西他滨分别或联合处理结肠癌SW1116细胞发现, FTY720和吉西他滨均可抑制结肠癌细胞SW1116的存活并促进细胞凋亡, 细胞存活率约为50%时吉西他滨浓度为0.1 $\mu\text{g/mL}$, FTY720浓度为10 $\mu\text{mol/L}$, 且两者联合使用对SW1116细胞的抑制作用更强. 说明FTY720对吉西他滨抗结肠癌治疗具有促进作用, 但具体机制尚不清楚.

有研究表明^[4], 吉西他滨可通过激活MST1并与亲环素D形成线粒体复合物促进结肠癌细胞的死亡. 而本研究通过生物信息学预测发现, miR-494与MST1的3'UTR区存在互补序列, 推测MST1可能是miR-494的靶基因. 因此, 本研究假设, FTY720可能通过miR-494靶向MST1促进吉西他滨对SW1116细胞的抑制作用.

MST1是一种促凋亡激酶, 是凋亡信号传导和细胞功能障碍的关键介质, 其过表达可引起细胞的持续凋亡, 其缺失可导致严重的免疫缺陷, MST1在脑及心肌缺血再灌注损伤、糖尿病、器官大小控制及肿瘤抑制中起着重要作用^[14-17]. Hippo通路在癌症中发挥其独特的

表 1 吉西他滨对结肠癌SW1116细胞存活率的影响(mean \pm SD, $n = 9$)

吉西他滨浓度(μ g/mL)	细胞存活率(%)
0	100.11 \pm 10.02
0.0001	95.14 \pm 9.26
0.001	86.84 \pm 8.73 ^{ab}
0.01	70.16 \pm 7.14 ^{abc}
0.1	54.18 \pm 5.27 ^{abcd}
1	37.68 \pm 3.59 ^{abcde}
<i>F</i> 值	92.142
<i>P</i> 值	<0.001

与0组比较, ^a*P*<0.05; 与0.0001组比较, ^b*P*<0.05; 与0.001组比较, ^c*P*<0.05; 与0.01组比较, ^d*P*<0.05; 与0.1组比较, ^e*P*<0.05.

表 2 FTY720对SW1116细胞存活率的影响(mean \pm SD, $n = 9$)

FTY720浓度	细胞存活率(%)
0	100.01 \pm 10.01
2.5	87.67 \pm 8.37 ^a
5	71.34 \pm 7.25 ^{ab}
7.5	64.30 \pm 6.51 ^{abc}
10	48.28 \pm 4.56 ^{abcd}
12.5	39.97 \pm 4.03 ^{abcde}
<i>F</i> 值	93.224
<i>P</i> 值	<0.001

与0组比较, ^a*P*<0.05; 与2.5组比较, ^b*P*<0.05; 与5组比较, ^c*P*<0.05; 与7.5组比较, ^d*P*<0.05; 与10组比较, ^e*P*<0.05.

表 3 FTY720能增强吉西他滨对细胞SW1116细胞存活率凋亡及miR-494、MST1表达的影响(mean \pm SD, $n = 9$)

分组	miR-494	MST1蛋白	p21	Caspase-3	细胞存活率(%)	凋亡率(%)
Control	1.01 \pm 0.10	0.31 \pm 0.03	0.16 \pm 0.01	0.11 \pm 0.01	100.00 \pm 10.01	8.81 \pm 0.92
吉西他滨	0.38 \pm 0.04 ^a	0.68 \pm 0.07 ^a	0.52 \pm 0.05 ^a	0.44 \pm 0.04 ^a	54.16 \pm 5.27 ^a	20.15 \pm 2.06 ^a
FTY720	0.35 \pm 0.03 ^a	0.75 \pm 0.07 ^a	0.59 \pm 0.06 ^a	0.48 \pm 0.05 ^a	51.01 \pm 5.11 ^a	22.37 \pm 2.48 ^a
吉西他滨+FTY720	0.12 \pm 0.01 ^{abc}	1.61 \pm 0.12 ^{abc}	1.13 \pm 0.09 ^{abc}	0.96 \pm 0.09 ^{abc}	33.64 \pm 3.35 ^{abc}	45.67 \pm 3.62 ^{abc}
<i>F</i> 值	415.714	144.618	134.545	119.569	174.905	43.759
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与control组比较, ^a*P*<0.05; 与吉西他滨组比较, ^b*P*<0.05; 与FTY720组比较, ^c*P*<0.05.

表 4 过表达miR-494(mean \pm SD, $n = 3$)

分组	miR-494
miR-NC	1.00 \pm 0.09
miR-494	2.71 \pm 0.12 ^a
<i>t</i> 值	34.200
<i>P</i> 值	0.000

与miR-NC组比较, ^a*P*<0.05.

表 5 过表达miR-494能逆转FTY720、吉西他滨对细胞SW1116细胞存活率凋亡的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	p21	Caspase-3	细胞存活率(%)	凋亡率(%)
吉西他滨+FTY720	0.90 ± 0.09	0.85 ± 0.08	33.10 ± 3.05	38.18 ± 3.58
吉西他滨+FTY720+miR-NC	0.89 ± 0.09	0.87 ± 0.08	33.21 ± 3.24	38.42 ± 3.67
吉西他滨+FTY720+miR-494	0.41 ± 0.04 ^{ab}	0.30 ± 0.03 ^{ab}	69.18 ± 7.03 ^{ab}	15.96 ± 1.62 ^{ab}
F值	377.663	481.139	415.192	434.467
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与吉西他滨+FTY720组比较, ^aP<0.05; 与吉西他滨+FTY720+miR-NC组比较, ^bP<0.05.

表 6 双荧光素酶报告实验(mean ± SD, n = 9)

分组	WT-MST1	MUT-MST1
miR-NC	1.00 ± 0.10	0.96 ± 0.10
miR-494	0.21 ± 0.02 ^a	0.99 ± 0.10
t值	23.240	0.636
P值	<0.001	0.534

与miR-NC组比较, ^aP<0.05.

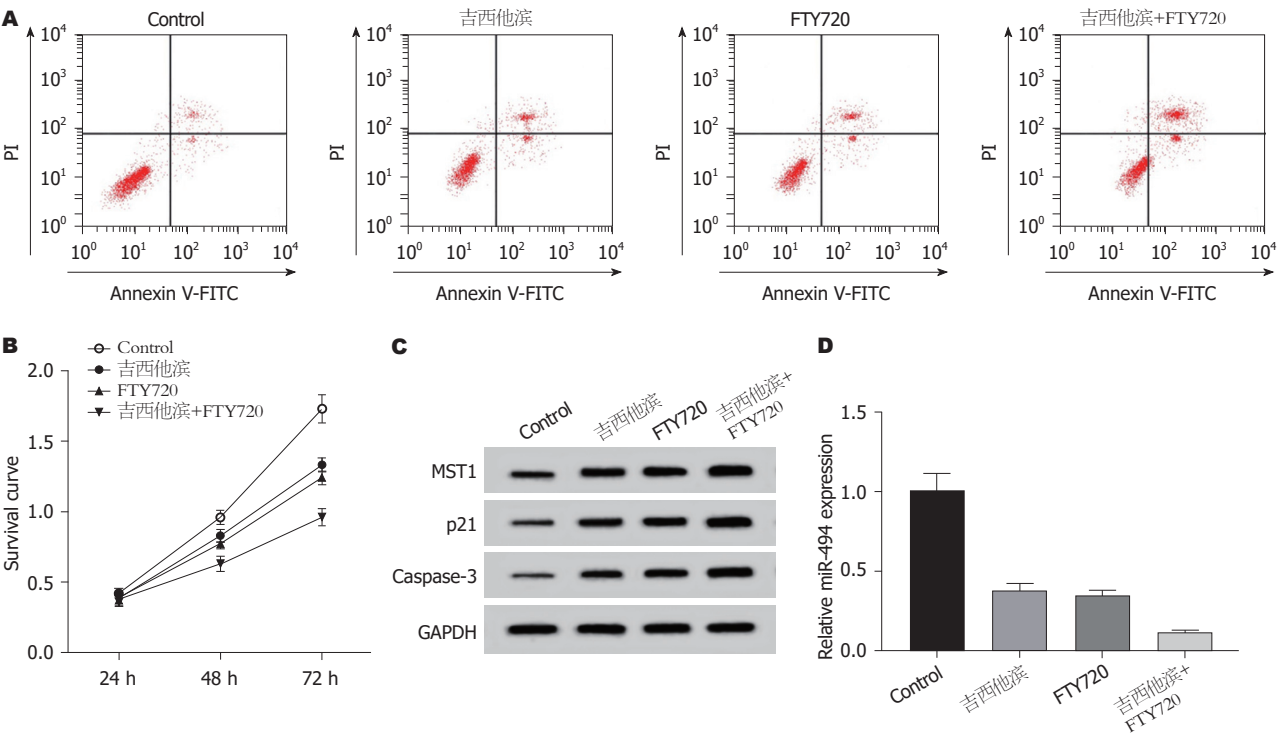


图 1 FTY720、吉西他滨对SW1116细胞增殖凋亡及MST1、p21、Caspase-3蛋白表达的影响. A: FTY720、吉西他滨对细胞SW1116细胞凋亡的影响; B: FTY720、吉西他滨对细胞SW1116细胞增殖的影响; C: MST1、p21、Caspase-3蛋白的表达; D: miR-494的表达. PI: 碘化丙啶.

致癌能力, 而MST1是Hippo通路的核心成分(MST1/2、LATS1/2、YAP和TAZ)之一, 因此MST1通过Hippo通路参与对肿瘤的调控过程, 其过表达可抑制肿瘤细胞增殖和存活^[18]. MST1在胰腺导管癌(PDAC)和非小细胞肺

癌A549细胞中均表达下调, 其过表达可降低细胞活力并促进细胞死亡, MST1过表达与线粒体呼吸功能受损和细胞能量代谢受抑制密切相关^[19,20]. MST1在结直肠癌中也表达下调, 其过表达可诱导癌细胞凋亡并抑制细

表 7 miR-494调控MST1的表达(mean ± SD, n = 9)

分组	MST1 mRNA	MST1蛋白
miR-NC	1.01 ± 0.10	0.30 ± 0.03
miR-494	0.26 ± 0.03 ^a	0.08 ± 0.01 ^a
anti-miR-NC	0.96 ± 0.10	0.32 ± 0.03
anti-miR-494	2.67 ± 0.26 ^c	0.71 ± 0.07 ^c
F值	425.182	363.309
P值	<0.001	<0.001

与miR-NC组比较, ^aP<0.05; 与anti-miR-NC组比较, ^cP<0.05。

表 8 抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨作用的SW1116的细胞存活率及凋亡的影响(mean ± SD, n = 9)

分组	MST1 mRNA	p21	Caspase-3	细胞存活率(%)	凋亡率(%)
吉西他滨+FTY720	1.17 ± 0.12	0.91 ± 0.09	0.86 ± 0.08	33.41 ± 3.28	38.40 ± 3.57
吉西他滨+FTY720+si-NC	1.18 ± 0.12	0.92 ± 0.09	0.84 ± 0.08	33.37 ± 3.30	38.27 ± 3.56
吉西他滨+FTY720+si-MST1	0.51 ± 0.05 ^{bc}	0.56 ± 0.05 ^{bc}	0.38 ± 0.04 ^{bc}	62.68 ± 5.98 ^{bc}	18.14 ± 1.66 ^{bc}
F值	374.377	359.406	423.333	411.490	434.858
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

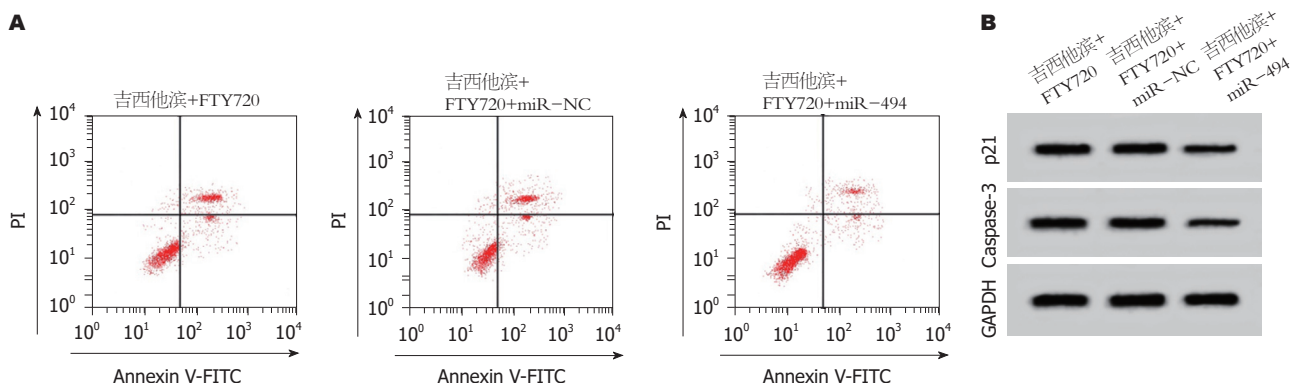
与吉西他滨+FTY720组比较, ^aP<0.05; 与吉西他滨+FTY720+si-NC组比较, ^cP<0.05。

图 2 过表达miR-494能逆转FTY720、吉西他滨对细胞SW1116凋亡及MST1、p21、Caspase-3蛋白表达的影响。A: 过表达miR-494能逆转FTY720、吉西他滨对细胞SW1116细胞凋亡的影响; B: MST1、p21、Caspase-3蛋白的表达。PI: 碘化丙啶。

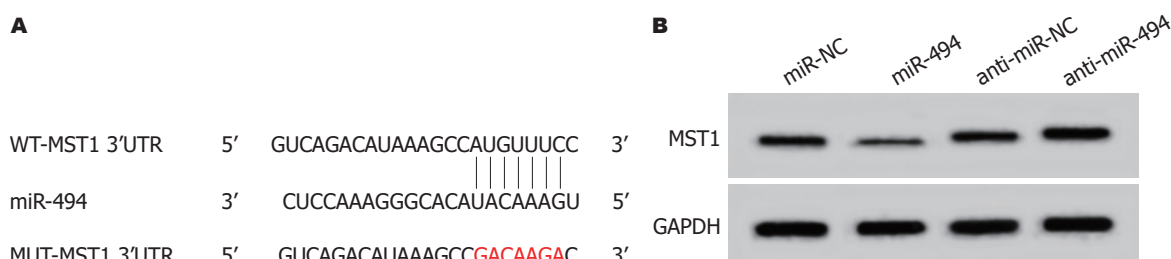


图 3 miR-494靶向、调控MST1。A: MST1的3'UTR含有miR-494的互补序列; B: MST1蛋白的表达。

胞增殖和迁移^[21]。本研究结果发现, FTY720和吉西他滨均可促进MST1 mRNA和蛋白的表达, 抑制细胞存活并

促进细胞凋亡, 抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨对SW1116细胞存活和凋亡的作用, 说明FTY720通过促进

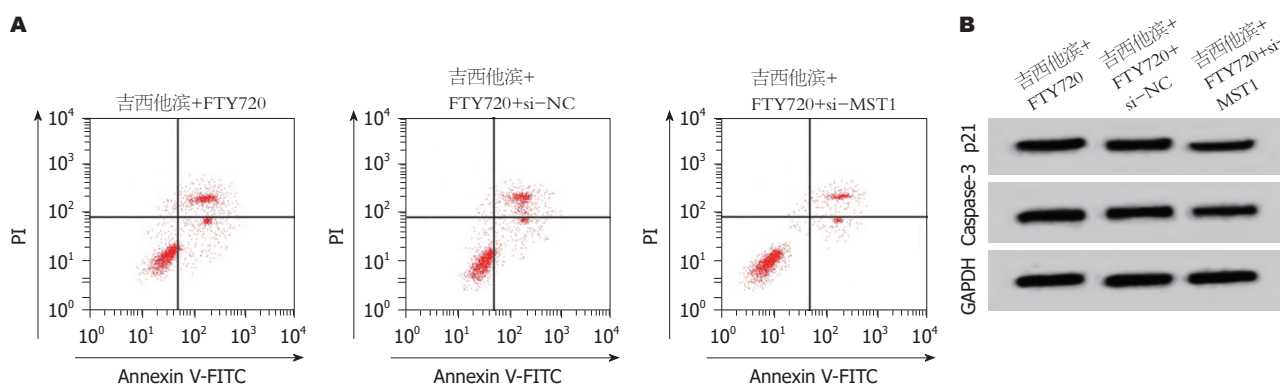


图4 抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨作用的细胞SW1116凋亡及MST1、p21、Caspase-3蛋白表达的影响。A: 抑制MST1可逆转FTY720、吉西他滨对细胞SW1116细胞凋亡的影响; B: MST1、p21、Caspase-3蛋白的表达。PI: 碘化丙啶。

MST1抑制结肠癌。

miR-494在结肠癌5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)耐药细胞系中表达下调, 通过调节DPYD表达增强结肠癌细胞对5-Fu的敏感性^[22]。本研究证实了, FTY720和吉西他滨均可抑制SW1116细胞中miR-494的表达, 过表达miR-494可逆转FTY720、吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的作用。通过双荧光素酶报告系统和Western blot结果发现, miR-494靶向负调控MST1的表达, 间接证实两者的调控关系。

综上所述, 本研究阐述了, 在结直肠癌SW1116细胞中, FTY720和吉西他滨通过下调miR-494靶向促进MST1的表达, 进而抑制SW1116细胞存活, 促进细胞凋亡, 从而达到治疗结直肠癌的目的。FTY720具有增强结直肠癌对吉西他滨敏感性的作用。

文章亮点

实验背景

结肠癌患者确诊时多为中晚期, 化疗是其主要治疗方式。FTY720是一种作用机制独特的免疫抑制剂, 可用于器官移植、自体免疫疾病、肿瘤和炎症等疾病的治疗。研究表明, FTY720联合化疗药物在癌症中起到积极作用, 本研究采用FTY720联合吉西他滨处理结肠癌细胞, 并探讨两者对结肠癌细胞的抑制作用和机制。

实验动机

本研究中使用到的是吉西他滨, 它是目前治疗结肠癌的有效药物之一; FTY720对结肠癌细胞也具有一定的毒性作用, 两者联合使用可能对患者的健康有一定的积极意义。

实验目标

提高吉西他滨对结肠癌细胞的抑制作用, 探讨其对结

肠癌的抑制机制。

实验方法

本篇论文为了达到目标采用了细胞转染、实时定量聚合酶链式反应、CCK8法、流式细胞术、Western blot和双荧光素酶报告实验的方法, 同时进行数据比较时选择独立样本 t 检验进行两组间比较, 单因素方差进行多组间比较。

实验结果

选取抑制率约为50%的0.1 $\mu\text{g/mL}$ 吉西他滨和10 $\mu\text{mol/L}$ 的FTY720进行实验, 吉西他滨和FTY720均可抑制细胞存活并促进细胞凋亡, 且联合使用比单独使用效果更好; 过表达miR-494可逆转FTY720、吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的作用; miR-494靶向调控MST1; 抑制MST1可逆转FTY720和吉西他滨对SW1116细胞存活率和凋亡的影响。

实验结论

根据实验结果, 得出吉西他滨和FTY720可能通过调控miR-494/MST1途径抑制结肠癌细胞增殖, 促进细胞凋亡, 达到抑制结肠癌的目的。

展望前景

吉西他滨和FTY720的联合使用在结肠癌的临床治疗中具有潜在的应用价值。

4 参考文献

- 1 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). 中华外科杂志 2018; 56: 241-258 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.04.001]
- 2 Geng F, Wang Z, Yin H, Yu J, Cao B. Molecular Targeted Drugs and Treatment of Colorectal Cancer: Recent Progress and Future Perspectives. *Cancer Biother Radiopharm* 2017; 32: 149-160 [PMID: 28622036 DOI: 10.1089/cbr.2017.2210]

- 3 李娟. FTY720在结肠癌细胞中对自噬的影响及相关机制的探索. 江苏: 南京医科大学 2016
- 4 李向阳, 张力, 卢翔. 吉西他滨诱导的结肠癌细胞凋亡与MST1、CypD线粒体复合物的关系. 胃肠病学和肝病学杂志 2015; 24: 33-37 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.07.007]
- 5 Zhang Y, Guo L, Li Y, Feng GH, Teng F, Li W, Zhou Q. MicroRNA-494 promotes cancer progression and targets adenomatous polyposis coli in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2018; 17: 1 [PMID: 29304823 DOI: 10.1186/s12943-017-0753-1]
- 6 Sun HB, Chen X, Ji H, Wu T, Lu HW, Zhang Y, Li H, Li YM. miR-494 is an independent prognostic factor and promotes cell migration and invasion in colorectal cancer by directly targeting PTEN. *Int J Oncol* 2014; 45: 2486-2494 [PMID: 25270723 DOI: 10.3892/ijo.2014.2665]
- 7 White C, Alshaker H, Cooper C, Winkler M, Pchejetski D. The emerging role of FTY720 (Fingolimod) in cancer treatment. *Oncotarget* 2016; 7: 23106-23127 [PMID: 27036015 DOI: 10.18632/oncotarget.7145]
- 8 Kreitzburg KM, Fehling SC, Landen CN, Gamblin TL, Vance RB, Arend RC, Katre AA, Oliver PG, van Waardenburg RCAM, Alvarez RD, Yoon KJ. FTY720 enhances the anti-tumor activity of carboplatin and tamoxifen in a patient-derived xenograft model of ovarian cancer. *Cancer Lett* 2018; 436: 75-86 [PMID: 30120964 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.08.015]
- 9 Martin JL, Julovi SM, Lin MZ, de Silva HC, Boyle FM, Baxter RC. Inhibition of basal-like breast cancer growth by FTY720 in combination with epidermal growth factor receptor kinase blockade. *Breast Cancer Res* 2017; 19: 90 [PMID: 28778177 DOI: 10.1186/s13058-017-0882-x]
- 10 Zhang L, Wang H. FTY720 inhibits the Nrf2/ARE pathway in human glioblastoma cell lines and sensitizes glioblastoma cells to temozolomide. *Pharmacol Rep* 2017; 69: 1186-1193 [PMID: 29128799 DOI: 10.1016/j.pharep.2017.07.003]
- 11 Li J, Wang SW, Zhang DS, Sun Y, Zhu CY, Fei Q, Hu J, Zhang C, Sun YM. FTY720-induced enhancement of autophagy protects cells from FTY720 cytotoxicity in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2016; 35: 2833-2842 [PMID: 26985637 DOI: 10.3892/or.2016.4668]
- 12 王晓稼. 抗肿瘤新药吉西他滨临床研究进展. 肿瘤学杂志 2005; 11: 69-71 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-170X.2005.01.025]
- 13 尚淑平, 党勇. 吉西他滨联合XELOX化疗对结直肠癌患者术后的疗效. 西南国防医药 2016; 26: 381-384 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2016.04.012]
- 14 Galan JA, Avruch J. MST1/MST2 Protein Kinases: Regulation and Physiologic Roles. *Biochemistry* 2016; 55: 5507-5519 [PMID: 27618557 DOI: 10.1021/acs.biochem.6b00763]
- 15 Li D, Ni H, Rui Q, Gao R, Chen G. Mst1: Function and Mechanism in Brain and Myocardial Ischemia Reperfusion Injury. *Curr Neuropharmacol* 2018; 16: 1358-1364 [PMID: 29766810 DOI: 10.2174/1570159X16666180516095949]
- 16 Ardestani A, Maedler K. MST1: a promising therapeutic target to restore functional beta cell mass in diabetes. *Diabetologia* 2016; 59: 1843-1849 [PMID: 27053234 DOI: 10.1007/s00125-016-3892-9]
- 17 Song H, Mak KK, Topol L, Yun K, Hu J, Garrett L, Chen Y, Park O, Chang J, Simpson RM, Wang CY, Gao B, Jiang J, Yang Y. Mammalian Mst1 and Mst2 kinases play essential roles in organ size control and tumor suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 1431-1436 [PMID: 20080598 DOI: 10.1073/pnas.0911409107]
- 18 Han Y. Analysis of the role of the Hippo pathway in cancer. *J Transl Med* 2019; 17: 116 [PMID: 30961610 DOI: 10.1186/s12967-019-1869-4]
- 19 Cui J, Zhou Z, Yang H, Jiao F, Li N, Gao Y, Wang L, Chen J, Quan M. MST1 Suppresses Pancreatic Cancer Progression via ROS-Induced Pyroptosis. *Mol Cancer Res* 2019; 17: 1316-1325 [PMID: 30796177 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0910]
- 20 Zhang W, Liu K, Pei Y, Ma J, Tan J, Zhao J. Mst1 regulates non-small cell lung cancer A549 cell apoptosis by inducing mitochondrial damage via ROCK1/F-actin pathways. *Int J Oncol* 2018; 53: 2409-2422 [PMID: 30320378 DOI: 10.3892/ijo.2018.4586]
- 21 Li Q, Qi F, Meng X, Zhu C, Gao Y. Mst1 regulates colorectal cancer stress response via inhibiting Bnip3-related mitophagy by activation of JNK/p53 pathway. *Cell Biol Toxicol* 2018; 34: 263-277 [PMID: 29063978 DOI: 10.1007/s10565-017-9417-6]
- 22 Chai J, Dong W, Xie C, Wang L, Han DL, Wang S, Guo HL, Zhang ZL. MicroRNA-494 sensitizes colon cancer cells to fluorouracil through regulation of DPYD. *IUBMB Life* 2015; 67: 191-201 [PMID: 25873402 DOI: 10.1002/iub.1361]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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

