

丙戊酸钠对肝癌SMMC-7721细胞增殖和细胞周期的影响及机制

钱方方, 蒋小猛, 徐 岷, 张尤历, 徐 萍, 王晓燕, 吴 莺

■背景资料

丙戊酸钠(valproic acid, VPA)既往多用于治疗癫痫, 目前发现其作为一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACIs), 可诱导多种肿瘤细胞分化与凋亡, 对肝癌细胞的影响目前研究较少。

钱方方, 徐萍, 江苏大学附属医院内分泌科 江苏省镇江市 212001

蒋小猛, 徐岷, 张尤历, 王晓燕, 吴莺, 江苏大学附属医院消化科 江苏省镇江市 212001

镇江市科研计划基金资助项目, No. SH2009012

作者贡献分布: 钱方方、蒋小猛及徐岷对此文所作贡献均等; 此课题由钱方方、蒋小猛、徐岷及张尤历设计; 研究过程由钱方方、蒋小猛、徐岷、张尤历、徐萍、王晓燕及吴莺操作完成; 研究所用试剂及分析工具由钱方方与徐岷提供; 数据分析由蒋小猛与徐岷完成, 论文写作由钱方方、蒋小猛及徐岷共同完成。

通讯作者: 徐岷, 副教授, 硕士生导师, 212001, 江苏省镇江市, 江苏大学附属医院消化科, peterxu1974@yahoo.com.cn

收稿日期: 2011-09-05 修回日期: 2011-10-25

接受日期: 2011-12-23 在线出版日期: 2012-01-08

Effect of valproic acid on cell proliferation and cell cycle progression in human hepatoma cell line SMMC-7721

Fang-Fang Qian, Xiao-Meng Jiang, Min Xu, You-Li Zhang, Ping Xu, Xiao-Yan Wang, Ying Wu

Fang-Fang Qian, Ping Xu, Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu Province, China

Xiao-Meng Jiang, Min Xu, You-Li Zhang, Xiao-Yan Wang, Ying Wu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu Province, China

Supported by: the Science Research Program of Zhenjiang City, No. SH2009012

Correspondence to: Min Xu, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu Province, China. peterxu1974@yahoo.com.cn

Received: 2011-09-05 Revised: 2011-10-25

Accepted: 2011-12-23 Published online: 2012-01-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of valproic acid (VPA) on cell proliferation, cell cycle progression and expression of p21^{WAF1/CIP1} mRNA in human hepatoma cell line SMMC-7721 *in vitro*.

METHODS: SMMC-7721 cells were treated with different concentrations (0.2, 1.0 and 5.0 mmol/L) of VPA for different durations (24, 48 and 72 h). Cell growth was measured by MTT assay. Cell cycle analysis was performed by flow cy-

tometry. The expression of p21^{WAF1/CIP1} mRNA in SMMC-7721 cells treated with VPA for 72 h was detected by RT-PCR.

RESULTS: Compared to the control group and PBS group, treatment with different concentrations of VPA for different durations significantly reduced cell growth to a varying extent (all $P < 0.05$). VPA administration suppressed cell proliferation in a time- and dose-dependent manner. After treatment with VPA, the percentage of cells in G₁ phase increased significantly and that of cells in S phase decreased, suggesting an arrest in G₀/G₁ phase. Significant up-regulation of p21^{WAF1/CIP1} mRNA was observed in SMMC-7721 cells 72 h after treatment with VPA.

CONCLUSION: VPA could significantly suppress cell proliferation in a time- and dose-dependent manner, and result in a cell cycle arrest in G₀/G₁ phase by inducing elevated expression of p21^{WAF1/CIP1} mRNA in SMMC-7721 cells.

Key Words: Valproic acid; Hepatic cancer; Histone deacetylase inhibitors; Proliferation; Cell cycle

Qian FF, Jiang XM, Xu M, Zhang YL, Xu P, Wang XY, Wu Y. Effect of valproic acid on cell proliferation and cell cycle progression in human hepatoma cell line SMMC-7721. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(1): 74-78

摘要

目的: 探讨丙戊酸钠(VPA)对人肝癌SMMC-7721细胞增殖、细胞周期及对p21^{WAF1/CIP1} mRNA表达的影响。

方法: 实验分为空白对照组、PBS组、VPA 0.2 mmol/L组、VPA 1.0 mmol/L组和VPA 5.0 mmol/L组。不同浓度VPA干预人肝癌SMMC-7721细胞24 h、48 h和72 h, 采用MTT法检测细胞存活率, 流式细胞仪检测细胞周期; 干预72 h后, 用Real-time PCR法检测VPA干预72 h后p21^{WAF1/CIP1} mRNA的表达情况。

结果: 与空白对照组及PBS组比较, 不同浓度

■同行评议者

丁惠国, 主任医师, 教授, 首都医科大学附属北京佑安医院消化科

的VPA作用24 h、48 h及72 h时组肝癌SMMC-7721细胞增殖均出现了不同程度抑制(请将具体数据列出来 $P<0.05$), 随着VPA药物浓度升高, 细胞增殖抑制作用逐渐增强, 随作用时间延长, 抑制程度逐渐增强($P<0.05$). 随药物浓度升高, G_1 期细胞比例逐渐增多, S期细胞比例逐渐减少, 细胞发生 G_0/G_1 期阻滞. VPA干预肝癌SMMC-7721细胞72 h后, VPA组p21^{WAF1/CIP1} mRNA表达较空白对照组及PBS组表达明显升高(请将具体数据列出来 $P<0.01$).

结论: VPA可抑制人肝癌SMMC-7721细胞的增殖, 且呈时间及剂量依赖性, 并诱导出现 G_0/G_1 细胞周期阻滞, 同时上调p21^{WAF1/CIP1} mRNA的表达.

关键词: 丙戊酸钠; 肝癌; 组蛋白去乙酰化酶抑制剂; 增殖; 细胞周期

钱方方, 蒋小猛, 徐岷, 张允历, 徐萍, 王晓燕, 吴莺. 丙戊酸钠对肝癌SMMC-7721细胞增殖和细胞周期的影响及机制. 世界华人消化杂志 2012; 20(1): 74-78
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/74.asp>

0 引言

丙戊酸钠(valproic acid, VPA)作为一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACIs), 可诱导多种肿瘤细胞分化与凋亡, 特别是血液系统肿瘤及神经系统肿瘤^[1]. p21^{WAF1/CIP1}基因是目前已知的具有最广泛活性的细胞周期抑制基因, 参与了细胞增殖、分化、衰老、凋亡以及DNA损伤修复等多种功能的调节^[2]. 新近研究发现, HDACIs在转录后水平增加p21^{WAF1/CIP1}的表达, 从而产生抗肿瘤作用^[3]. 本研究以人肝癌SMMC-7721细胞系为靶细胞, 探讨不同浓度VPA对肝癌细胞增殖、细胞周期及p21^{WAF1/CIP1} mRNA表达的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 人肝癌SMMC-7721细胞购买于中科院上海细胞生物研究所细胞库; 小牛血清为美国Gibco BRL公司产品; 丙戊酸钠和噻唑兰(MTT)为美国Sigma公司产品; Annexin V-FITC流式试剂盒为晶美生物公司产品; RevertAidTM First Strand cDNA试剂盒为立陶宛Fermentas公司产品; Real-time PCR SYBR Green Master Mix为日本TOYOBO公司产品.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和VPA干预: 收集对数生长期肝

癌SMMC-7721细胞按细胞量 1×10^4 /孔接种于96孔板, 常规培养于DMEM中, 分别用VPA干预24 h、48 h或72 h, 实验组分为空白对照组、PBS组、VPA 0.2 mmol/L组、VPA 1.0 mmol/L组和VPA 5.0 mmol/L组. 空白对照组的DMEM培养基中加入等量的二甲基亚砷.

1.2.2 MTT法检测细胞增殖情况: 细胞接种于96孔培养板, 每组设6个复孔. VPA干预24 h、48 h或72 h后, 每孔加入浓度为5 mg/mL的MTT溶液10 μ L, 再继续培养4 h, 弃上清后每孔加150 μ L DMSO, 避光轻微震荡5 min使结晶充分溶解, 酶联免疫检测仪测定吸光度A值, 检测波长570 nm, 以不加细胞培养液孔调零. 根据A值计算细胞增殖情况.

1.2.3 流式细胞术检测细胞周期: 细胞接种于6孔培养板, 每组设3个复孔. VPA干预24 h、48 h和72 h后, 收集各组细胞, 预冷PBS洗涤细胞2次, 加入预冷700 mL/L乙醇固定, 4 $^{\circ}$ C过夜. 加入浓度100 mg/L的RNase 10 μ L, 浓度50 mg/L的碘化丙啶缓冲液300 μ L, 4 $^{\circ}$ C避光孵育30 min, 流式细胞仪(FACSCalibur, 美国Becton Dickinson公司)检测细胞周期.

1.2.4 Real-time PCR检测p21^{WAF1/CIP1} mRNA的表达: 细胞培养和处理同前, VPA干预72 h后TRIzol法提取各组细胞的总RNA, 逆转录成cDNA, 应用Primer 5.0软件设计引物, 由上海生物工程公司合成. p21^{WAF1/CIP1}引物: 5'-TTAGCAGCGGAA-CAAGGAGT-3'和5'-AGAAACGGGAACCAG-GACAC-3', 扩增片段为252 bp; 内参GAPDH引物: 5'-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3'和5'-ATGGTGGTGAAGACGCCAGT-3', 扩增片段为142 bp. PCR仪为7500型(美国Applied Biosystems公司). 扩增条件为: 95 $^{\circ}$ C 1 min; 95 $^{\circ}$ C 15 s, 60 $^{\circ}$ C 15 s, 72 $^{\circ}$ C 45 s, 共40个循环, 实验重复3次. 以GAPDH作为内参照, 相对表达量(RQ) = $2^{-\Delta\Delta CT}$, 以空白对照组mRNA表达量的均数为1, 计算其他各组mRNA的相对表达量.

统计学处理 实验数据用mean \pm SD表示, 应用SPSS13.0统计软件, 多组比较进行单因素方差分析, 两两比较进行LSD-*t*检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 VPA干预对肝癌SMMC-7721细胞增殖的影响 VPA作用24 h、48 h及72 h后, 与空白对照组及PBS组比较, VPA 0.2 mmol/L组、1.0 mmol/L组

■ 相关报道

新近研究发现, HDACIs在转录后水平增加p21^{WAF1/CIP1}的表达, 从而产生抗肿瘤作用.

■创新亮点

本研究发现VPA可抑制人肝癌SMMC-7721细胞的增殖,并诱导其出现G₀/G₁细胞周期阻滞。推断其可能是通过上调p21^{WAF1/CIP1} mRNA的表达进而发挥抑增殖作用。

表 1 丙戊酸钠干预后不同时间点肝癌SMMC-7721细胞周期变化

分组	24 h(%)			48 h(%)			72 h		
	G ₁ 期	S期	G ₂ 期	G ₁ 期	S期	G ₂ 期	G ₁ 期	S期	G ₂ 期
空白对照组	47.80 ± 2.53	32.71 ± 2.35	19.49 ± 0.94	49.22 ± 4.35	29.21 ± 2.35	21.57 ± 2.26	52.23 ± 0.07	29.12 ± 0.09	18.64 ± 0.08
PBS组	49.04 ± 0.88	36.66 ± 1.32	14.30 ± 0.69	52.82 ± 1.31	29.41 ± 1.43	17.77 ± 1.69	53.00 ± 1.57	31.10 ± 0.14	15.90 ± 1.70
VPA 0.2 mmol/L	49.04 ± 1.15	32.52 ± 1.51	18.44 ± 2.55	49.25 ± 1.63 ^c	26.84 ± 2.32 ^c	23.91 ± 3.88 ^c	49.95 ± 2.96 ^c	29.61 ± 2.98 ^c	20.44 ± 0.95 ^c
VPA 1.0 mmol/L	60.47 ± 0.86 ^a	23.23 ± 1.81 ^a	16.30 ± 2.11	65.26 ± 2.34 ^{ac}	17.76 ± 3.92 ^{ac}	16.98 ± 1.76 ^c	63.44 ± 0.73 ^{ac}	19.50 ± 1.08 ^{ac}	17.05 ± 0.36 ^c
VPA 5.0 mmol/L	72.58 ± 0.79 ^a	10.12 ± 0.15 ^a	17.29 ± 0.90	83.13 ± 1.78 ^{ac}	3.38 ± 0.65 ^{ac}	13.48 ± 1.62 ^c	80.44 ± 1.01 ^{ac}	7.41 ± 0.49 ^{ac}	12.15 ± 1.40 ^{ac}

^aP<0.05 vs AEP组; ^bP<0.01 vs SO组。

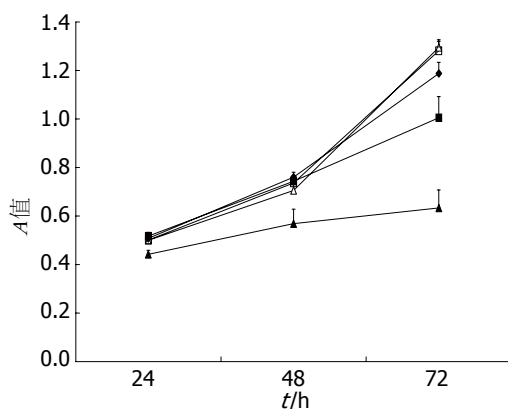


图 1 不同浓度VPA干预对肝癌SMMC-7721细胞增殖的影响。

及5.0 mmol/L组细胞增殖均出现了不同程度抑制($P<0.05$), 随VPA药物浓度升高, 细胞增殖抑制作用逐渐增强, 同时随作用时间延长, 抑制程度逐渐增强($P<0.05$, 图1)。

2.2 VPA干预对肝癌SMMC-7721细胞周期的影响 不同浓度VPA作用于肝癌SMMC-7721细胞后, 在同一细胞周期, 与空白对照组及PBS组比较, VPA 1.0 mmol/L组及5.0 mmol/L组G₁期及S期细胞比例发生统计学意义差别($P<0.05$)。作用48 h及72 h后, 不同浓度VPA组间比较有统计学意义差别($P<0.05$)。提示随药物浓度升高, G₁期细胞比例逐渐增多, S期细胞比例逐渐减少, 细胞发生G₁期阻滞。同一药物浓度, 随作用时间延长, 各组间未发现统计学意义差别(表1)。

2.3 VPA干预对肝癌SMMC-7721细胞内p21^{WAF1/CIP1} mRNA表达的影响 不同浓度VPA干预肝癌SMMC-7721细胞72 h后, 发现VPA 0.2 mmol/L组、1.0 mmol/L组及5.0 mmol/L组

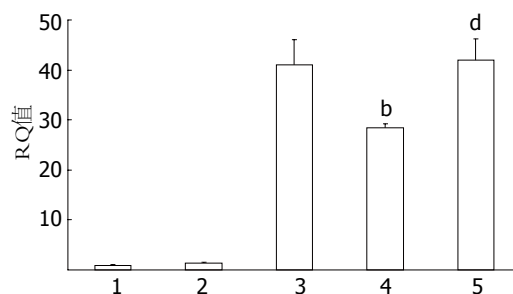


图 2 不同浓度VPA干预对肝癌SMMC-7721细胞内p21^{WAF1/CIP1} mRNA表达的影响。1: 空白对照组; 2: PBS组; 3: 0.2 mmol/L组; 4: 1.0 mmol/L组; 5: 5.0 mmol/L组。 ^bP<0.01 vs 空白对照组和PBS组; ^dP<0.01 vs 1.0 mmol/L组。

p21^{WAF1/CIP1} mRNA表达较空白对照组及PBS组明显增加(41.0959 ± 4.9130 , 28.4341 ± 0.7497 , 42.0588 ± 4.1881 vs 1.0040 ± 0.1267 , 1.4907 ± 0.1524), 差别有统计学意义($P<0.01$, 图2)。

3 讨论

在肿瘤细胞中, 调节细胞增殖、细胞周期及凋亡的基因通常发生突变或异常表达, 染色质重塑及组蛋白乙酰化修饰参与决定了这些基因的表达。组蛋白乙酰化酶(histone acetyl transferases, HATs)与组蛋白去乙酰化酶(Histone deacetylases, HDACs)两者之间活性的平衡调控体内组蛋白乙酰化水平。近期研究发现, HDACIs可抑制肿瘤细胞增殖, 诱导细胞周期阻滞及凋亡^[4]。组蛋白作为核小体重要组成成分, 除了包装DNA分子的作用外, 可通过乙酰化、甲基化等翻译后修饰在调控基因表达过程中发挥重要作用, 这称为组蛋白密码^[5], 是表观遗传学新近研究热点。组蛋白赖氨酸残基末端低水平乙酰化状态使

得染色质保持翻译沉默, 组蛋白乙酰化改变会中和赖氨酸残基的正极性, 使核小体结构瓦解, DNA折叠伸展, 一些转录因子容易和DNA接触, 从而导致基因表达的改变^[6]. 组蛋白乙酰化水平由HATs和HDACs两者调控. HDACs活性的异常聚集与某些恶性肿瘤的发生、发展有关. 近期多项研究证实, HDACIs具有抑制肿瘤细胞增殖, 诱导细胞周期阻滞及凋亡的作用^[4,7,8]. 可能机制在于HDACIs抑制HDACs活性, 导致组蛋白高乙酰化状态, 使得染色质保持更加开放的构型. 开放构型的染色质引起翻译沉默路径活化或通过募集一些阻遏蛋白抑制异常表达的基因, 进而引起肿瘤细胞生长抑制, 细胞周期阻滞及凋亡^[9]. VPA作为HDACIs短链脂肪酸家族的一员, 临床上主要用于治疗癫痫. 近期多项体外研究报道他可抑制多种肿瘤细胞的生长, 比如乳腺癌、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、白血病、前列腺癌及膀胱癌等. 本研究发现VPA作用肝癌SMMC-7721细胞24 h, 48 h及72 h后, VPA 0.2 mmol/L组、1.0 mmol/L组及5.0 mmol/L组细胞增殖均出现了不同程度抑制(抑制率2.2%-37.0%), 随VPA药物浓度升高, 细胞增殖抑制作用逐渐增强, 随作用时间延长, 抑制程度逐渐增强. 本研究结果提示的VPA对肿瘤细胞增殖抑制的时间和剂量依赖性由Byun等^[10]研究VPA对膀胱癌细胞的增殖抑制作用相一致.

Wu等^[11]用曲古霉素A和VPA诱导人子宫内膜基质细胞, 发现S期细胞比例减少, G₀/G₁期细胞比例增多, 细胞周期发生G₀/G₁阻滞, 同时P21蛋白表达增加. 张祥忠等^[12]用VPA诱导慢性粒细胞白血病K562细胞, 同样发现VPA引起细胞周期阻滞在G₀/G₁期, 处理后的细胞株p21^{WAF1} mRNA表达增加. 本研究发现不同浓度VPA作用于肝癌SMMC-7721细胞后, 随药物浓度升高, G₁期细胞比例逐渐增多, S期细胞比例逐渐减少, 细胞发生G₀/G₁阻滞. VPA处理组, p21^{WAF/CIP1} mRNA表达较空白对照组及PBS组明显增加, 本研究结果与国内外已有研究结果一致. 细胞周期由周期蛋白和周期蛋白依赖激酶(cyclin-dependent kinase, CDKs)的相互作用而完成. 尤其是G₁期过渡到S期受细胞周期负调节因子家族: 周期蛋白依赖激酶抑制因子(cyclin-dependent kinase inhibitors, CDKIs)的调节. 一旦细胞周期调节失控不能发现和修复损伤的DNA, 带有遗传不稳定性细胞继续分裂增殖, 最终导致恶性肿瘤的发生. p21^{WAF/CIP1}是CDKIs家族中

的一员, 他可与CDKs结合, 抑制CDK活性, 使细胞周期发生G₀/G₁期阻滞, DNA复制受抑制, 从而使受损的细胞有充分的时间进行修复^[13]. 由于p21^{WAF/CIP1}基因在人类肿瘤细胞中很难突变, 目前认为他是一个潜在的肿瘤抑制基因. 研究证实VPA诱导多种肿瘤细胞系p21^{WAF/CIP1}表达上调^[14], 机制可能为VPA使得p21^{WAF/CIP1}启动子区域组蛋白高乙酰化改变及在相同区域HDAC1选择性减少, 该基因染色质重塑为转录活化的类型, 从而导致p21^{WAF/CIP1}转录上调. 因此p21^{WAF/CIP1}表达上调是VPA等HDACIs作用于p21^{WAF/CIP1}转录的直接后果^[6]. 高表达的p21^{WAF/CIP1}与CDKs结合, 从而诱导细胞周期停滞.

总之, VPA处理肝癌SMMC-7721细胞后, 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p21^{WAF/CIP1} mRNA表达上调, 细胞周期发生G₀/G₁期阻滞, 细胞增殖受到抑制. 本研究观察到, VPA在1.0 mmol/L时就可以发生明显的细胞周期阻滞及增殖抑制, 提示VPA发挥抗肿瘤效应具有高效、低剂量优势. 有研究报道, 通过诱导肿瘤细胞重分化及重建肿瘤细胞对凋亡刺激因子的敏感性, VPA能增强肝癌细胞对表柔比星的化疗敏感性^[15], 提示VPA在抗肿瘤治疗方面是一个有广泛应用前景的药物.

4 参考文献

- 1 Göttlicher M. Valproic acid: an old drug newly discovered as inhibitor of histone deacetylases. *Ann Hematol* 2004; 83 Suppl 1: S91-S92
- 2 陈华新, 张端莲, 李培安. 眼睑基底细胞癌组织中p21WAF1/CIP1基因表达的研究. *数理医药学杂志* 2008; 21: 36-38
- 3 Hirsch CL, Ellis DJ, Bonham K. Histone deacetylase inhibitors mediate post-transcriptional regulation of p21WAF1 through novel cis-acting elements in the 3' untranslated region. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 402: 687-692
- 4 Kuendgen A, Schmid M, Schlenk R, Knipp S, Hildebrandt B, Steidl C, Germing U, Haas R, Dohner H, Gattermann N. The histone deacetylase (HDAC) inhibitor valproic acid as monotherapy or in combination with all-trans retinoic acid in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2006; 106: 112-119
- 5 Young NL, Dimaggio PA, Garcia BA. The significance, development and progress of high-throughput combinatorial histone code analysis. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 3983-4000
- 6 Takai N, Narahara H. Human endometrial and ovarian cancer cells: histone deacetylase inhibitors exhibit antiproliferative activity, potently induce cell cycle arrest, and stimulate apoptosis. *Curr Med Chem* 2007; 14: 2548-2553
- 7 Boyle GM, Martyn AC, Parsons PG. Histone deacetylase inhibitors and malignant melanoma. *Pigment Cell Res* 2005; 18: 160-166

■应用要点
VPA在抗肿瘤治疗方面可能是一个有广泛应用前景的药物.

■同行评价

本研究设计合理,方法正确,结果可信,具有一定的科学价值。

- 8 Mohana Kumar B, Song HJ, Cho SK, Balasubramanian S, Choe SY, Rho GJ. Effect of histone acetylation modification with sodium butyrate, a histone deacetylase inhibitor, on cell cycle, apoptosis, ploidy and gene expression in porcine fetal fibroblasts. *J Reprod Dev* 2007; 53: 903-913
- 9 Richon VM, O'Brien JP. Histone deacetylase inhibitors: a new class of potential therapeutic agents for cancer treatment. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 662-664
- 10 Byun SS, Kim FJ, Khandrika L, Kumar B, Koul S, Wilson S, Koul HK. Differential effects of valproic acid on growth, proliferation and metastasis in HTB5 and HTB9 bladder cancer cell lines. *Cancer Lett* 2009; 281: 196-202
- 11 Wu Y, Guo SW. Histone deacetylase inhibitors trichostatin A and valproic acid induce cell cycle arrest and p21 expression in immortalized human endometrial stromal cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137: 198-203
- 12 张祥忠, 尹爱华, 刘建华, 朱小玉, 何敏, 丁倩, 陈运贤. 丙戊酸钠诱导K562细胞周期阻滞和凋亡并上调p21 WAF1基因mRNA的表达. *中国病理生理杂志* 2008; 24: 1726-1729
- 13 Zhu H, Gooderham NJ. Mechanisms of induction of cell cycle arrest and cell death by cryptotepine in human lung adenocarcinoma a549 cells. *Toxicol Sci* 2006; 91: 132-139
- 14 赵蕾, 张志华, 赵立双, 朱翠敏, 田文亮, 郝长来. 丙戊酸钠对Kasumi-1细胞株细胞周期的影响. *山东医药* 2008; 48: 22-24
- 15 Schuchmann M, Schulze-Bergkamen H, Fleischer B, Schattenberg JM, Siebler J, Weinmann A, Teufel A, Wörns M, Fischer T, Strand S, Lohse AW, Galle PR. Histone deacetylase inhibition by valproic acid down-regulates c-FLIP/CASH and sensitizes hepatoma cells towards CD95- and TRAIL receptor-mediated apoptosis and chemotherapy. *Oncol Rep* 2006; 15: 227-230

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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