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

世界华人消化杂志

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 12 月 28 日　第 25 卷　第 36 期　(Volume 25 Number 36)

www.wjgnet.com

二零一七年十二月二十八日　第二十五卷　第三十六期

36/2017

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. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2017年12月28日 第25卷 第36期 (总第584期)

述评

3171 肝再生增强因子研究进展

张超, 安威

3180 消化系恶性肿瘤患者积极心理学领域研究进展

姜桐桐, 余一彤, 吴晗, 史铁英

基础研究

3184 中药靛玉红衍生物通过信号转导子和转录激活子3途径促进胃癌细胞自噬

聂国青, 王新强, 杨明英

3191 基于16S rRNA序列分析肠道菌群失调与溃疡性结肠炎的相关性

姜洋, 赵秋枫, 王实, 罗灵和, 徐平珍

临床研究

3203 美沙拉嗪不同给药方式治疗溃疡性结肠炎的疗效评估

胡俊, 谌黄威, 张敏, 梁春妙, 张媛琪, 郅敏

文献综述

3211 舒兰教授治疗小儿腹泻证方用验

郭艳芳, 刘娅薇, 刘舫, 彭昕欣, 舒兰, 谭周进

3218 NSD2与肿瘤关系的研究进展

雷宏维, 陶凯雄

临床实践

3224 嗜酸性粒细胞性胃肠炎98例临床特点与诊治

许会丽, 张连峰, 周琳

3230 阴式全子宫切除修补联合术式对重度子宫脱垂伴慢性萎缩性胃炎患者手术相关指标及并发症的影响

万晓梅, 方红

3235 早期含膳食纤维肠内营养对脑出血术后患者免疫功能及预后的影响

刘一宁

3241 动态心电图在消化性溃疡患者中的临床应用与护理的作用

毕伟轩

3248 益生菌对白血病化疗后继发腹泻患者的影响

周雪峰, 何瑛, 王石健, 王金明, 洪伟勇

附　　录　　Ⅰ - Ⅴ　《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ　2017年国内国际会议预告

志　　谢　　Ⅰ - Ⅱ　志谢《世界华人消化杂志》编委

目次

消　　息

3179 《世界华人消化杂志》参考文献要求
3210 《世界华人消化杂志》栏目设置
3217 《世界华人消化杂志》正文要求
3223 《世界华人消化杂志》外文字符标准
3229 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3234 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
3240 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3247 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 任刚, 主任医师, 硕士生导师, 200092, 上海市杨浦区控江路1665号, 上海交通大学医院附属新华医院放射科. 主要从事成人胃肠道肿瘤及儿童腹部肿瘤的影像综合诊断和相关基础研究. 现任《世界华人消化杂志》和《实用医学影像杂志》编委, 《实用医学杂志》和《肿瘤学杂志》通讯编委; 担任中国研究型医院学会放射学专业委员会会员, 上海市科学技术专家库成员, 中国教育部科技评价与评审信息系统评审专家. 目前在研课题3项, 截止目前共发表学术论文约90篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 杜冉冉; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 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

世界華人消化杂志

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 2017-12-28
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:
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: 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
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: 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. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 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.

《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

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 25 Number 36 December 28, 2017

EDITORIAL

3171 Progress in research of augmenter of liver regeneration

Zhang C, An W

3180 Positive psychology in patients with digestive system malignancies

Jiang TT, Yu YT, Wu H, Shi TY

BASIC RESEARCH

3184 E804, a derivative of indirubin, promotes autophagy of gastric cancer cells through Stat3 signaling pathway

Nie GQ, Wang XQ, Yang MY

3191 Analysis of relationship between intestinal flora imbalance and ulcerative colitis based on 16S rRNA sequences

Jiang Y, Zhao QF, Wang S, Luo LH, Xu PZ

CLINICAL RESEARCH

3203 Curative effect of different routes of mesalazine administration in treatment of patients with ulcerative colitis

Hu J, Chen HW, Zhang M, Liang CM, Zhang YQ, Zhi M

REVIEW

3211 Professor Lan Shu's experience of syndrome differentiation and prescription in treating infant diarrhea

Guo YF, Liu YW, Liu F, Peng XX, Shu L, Tan ZJ

3218 Relationship between NSD2 and tumors

Lei HW, Tao KX

CLINICAL PRACTICE

3224 Clinical characteristics, diagnosis, and treatment of 98 cases of eosinophilic gastroenteritis

Xu HL, Zhang LF, Zhou L

3230 Vaginal hysterectomy with repair for treatment of patients with severe uterine prolapse complicated with chronic atrophic gastritis: Impact on surgical indicators and complications

Wan XM, Fang H

3235 Effect of early dietary fiber-containing enteral nutrition on immune function and prognosis in patients with cerebral hemorrhage

Liu YN

3241 Clinical application of dynamic electrocardiogram in patients with peptic ulcer: Impact of systematic nursing intervention

Bi WX

3248 Effect of probiotics on diarrhea secondary to chemotherapy for leukemia

Zhou XF, He Y, Wang SJ, Wang JM, Hong WY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 36 December 28, 2017

APPENDIX
Ⅰ - Ⅴ Instructions to authors
Ⅰ Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT
Ⅰ - Ⅱ Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER
Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology,* Gang Ren, Chief Physician, Department of Radiology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 1665 Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai 200092, China

Indexed/Abstracted by
Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Ran-Ran Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* 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 December 28, 2017

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: wcjd@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
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
© 2017 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年12月28日; 25(36): 3218-3223

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i36.3218

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

文献综述 REVIEW

NSD2与肿瘤关系的研究进展

雷宏维, 陶凯雄

雷宏维, 陶凯雄, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科 湖北省武汉市 430022

雷宏维, 在读硕士, 主要参与NSD2与IL33相关基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81572413.

作者贡献分布: 本文综述由雷宏维完成; 陶凯雄审校.

通讯作者: 陶凯雄, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科. kaixiongtao@hust.edu.cn

收稿日期: 2017-11-10
修回日期: 2017-11-29
接受日期: 2017-12-03
在线出版日期: 2017-12-28

Relationship between NSD2 and tumors

Hong-Wei Lei, Kai-Xiong Tao

Hong-Wei Lei, Kai-Xiong Tao, Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital, Tongi Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81572413.

Correspondence to: Kai-Xiong Tao, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital, Tongi Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. kaixiongtao@hust.edu.cn

Received: 2017-11-10
Revised: 2017-11-29
Accepted: 2017-12-03
Published online: 2017-12-28

Abstract

Nuclear receptor binding SET domain-protein 2 (NSD2), also known as MMSET or WHSC1, is a member of the NSD family. Methylation of histone as an important regulatory mechanism in epigenetics plays an important role in transcriptional regulation and chromatin remodeling. The overexpression of NSD2, caused by t(4; 14) (p16; q23) translocation, is closely related to the prognosis of patients with multiple myeloma. In addition, high expression of NSD2 can be detected in many other malignant tumors. NSD2 catalyzes the methylation of the lysine sites of histone, and promotes the initiation and progression of tumors by participating in the interaction among multiple proteins or the regulation of target genes. NSD2 and related signal molecules are expected to be the targets for treatment of various related tumors. Elucidating the mechanism of NSD2 may promote the development of targeted drugs and provide new solutions for the treatment of various NSD2-related tumors.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nuclear receptor binding SET domain-protein 2; Histone methyltransferase; Targeted therapy; Multiple myeloma

Lei HW, Tao KX. Relationship between NSD2 and tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(36): 3218-3223 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3218.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i36.3218

摘要

NSD2也称为MMSET或者WHSC1, 是NSD组蛋白甲基转移酶家族中的一员. 组蛋白的甲基化修饰作为表观遗传学中重要的调控机制, 在转录调控以及染色质重构等多种生物学过程中发挥重要作用. 由t(4;14)(p16;q23)易位所导致的NSD2过表达与多发性骨髓瘤患者预后紧密相关. 此外, 在其他多种恶性肿

瘤中也检测到NSD2的高表达. NSD2催化组蛋白的赖氨酸位点发生甲基化并通过参与多种蛋白的相互作用或对靶基因的调控而促使肿瘤的发生发展. NSD2及相关信号分子有望成为多种相关肿瘤的治疗靶点, 深入探究NSD2的作用机制将促进相关靶向药物的发展, 为多种NSD2相关肿瘤提供新的治疗方案.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: NSD2; 组蛋白甲基转移酶; 靶向治疗; 多发性骨髓瘤

核心提要: NSD2与肿瘤的关系越来越受重视. 高表达的NSD2与多种肿瘤恶性程度及患者预后紧密相关. 随着相关机制的阐明, 多种药物靶点被开发, 且部分靶向药物已进入临床试验阶段. 本文就其结构、功能、与肿瘤的关系以及相关药物靶点进行总结概括, 为相关研究工作者提供参考.

雷宏维, 陶凯雄. NSD2与肿瘤关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(36): 3218-3223 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i36/3218.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i36.3218

0 引言

近年来, 国内外多项研究证实核受体结合SET结构域蛋白2(nuclear receptor binding SET domain-protein 2, NSD2)在多种肿瘤的发生发展中发挥重要作用. 最初, 人们发现NSD2是由于其单倍体剂量不足所导致的Wolf-Hirschhorn综合征, 患者表现为生长和智力发育迟缓、先天性心脏病等. 随后, 有研究者发现15%-20%的多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者染色体中存在t(4;14)(p16;q23). 该易位导致NSD2与IgH形成融合基因, 从而使得NSD2受IgH增强子作用而过表达, 这提示NSD2有潜在的致癌作用. 此外, 通过对多类肿瘤表达谱的研究分析, 发现NSD2除了在淋巴造血系统来源的肿瘤中高表达外, 还在脑肿瘤、乳腺癌、胰腺癌、膀胱癌等实体瘤中高表达[1], 并且高表达的NSD2与肿瘤恶性程度及患者预后紧密相关[2]. NSD2可能在肿瘤诊断及靶向治疗发挥重要作用, 现就其结构、功能、与肿瘤的关系以及相关药物靶点作一简要综述.

1 NSD2的结构及生物学功能

NSD2位于染色体4p16.3上, 大小90 kb, 包含25个外显子. 其剪切产物包括3个主要的异构体--长NSD2(MMSET-Ⅱ)、短NSD2(MMSET-Ⅰ)以及反应元件Ⅱ结合蛋白的内含子转录物(RE-IIBP). NSD2长片段MMSET-Ⅱ编码1365个氨基酸, 由两个PWWP结构域、高迁移率组(high mobility group, HMG)DNA结合结构域、4个PHD锌指结构和SET结构域组成[3-5]. PWWP、HMG、PHD结构域具有核定位、DNA结合、识别组蛋白修饰标记的作用[6], 而SET结构域作为组蛋白赖氨酸甲基转移酶的功能基团, 参与赖氨酸的甲基化. NSD2短片段MMSET-I仅编码647个氨基酸, 且只含有初始PWWP和HMG结构域. RE-IIBP编码584个氨基酸, 因含SET结构域而同样具有甲基化作用. 其中, 参与甲基化的SET结构域又由核心SET结构域、pre-SET结构域以及post-SET结构域共同组成. pre-SET结构域维持整个蛋白结构的稳定性, post-SET结构域提供1个芳香基团形成疏水通道参与构成部分酶活化位点, 而核心SET结构域通过侧面与这两者连接[7](图1).

NSD2的主要功能是参与组蛋白的甲基化修饰. 组蛋白的甲基化修饰主要发生在H3和H4组蛋白的赖氨基酸或精氨酸残基上, 且同一位点可发生单甲基化(me1)、二甲基化(me2)或三甲基化(me3). NSD2在参与基因转录激活过程中可通过其SET结构域催化H3K4、H3K9、H3K27、H3K36、H4K20、H4K44等发生甲基化, 产生大量的组蛋白甲基化标志物[8]. 其中H3K36是其主要催化目标. 与H3K36me1相比, NSD2会优先催化H3K36me2[9]. 催化H3K36me2的过程首先由NSD2中PWWP结构域的第一个氨基末端特异性结合到H3K36me2并使NSD2稳定到染色质中, 同时PWWP催化SET结构域将基因激活信号传到临近的核小体. 随后NSD2 post-SET结构域经自我抑制环区连接到被催化的SET结构域, 通过进一步与核小体结合缓解其抑制功能从而促进NSD2的甲基转移作用[10].

2 NSD2与肿瘤的关系

最近研究[2]表明, NSD2不仅在MM中升高, 在多种实体瘤中也显著增高, 并提示患者预后更差. NSD2通过多种途径参与了肿瘤的发生发展.

2.1 NSD2促进肿瘤发生及其细胞增殖 有研究者发现, 15%-20%的MM病例中含t(4;14)易位, 该易位直接导致FGFR3和NSD2与IgH形成融合基因, 受IgH增强子的作用而过度表达[11]. 其中FGFR3和NSD2均有潜在的致癌作用, 而NSD2被认为是主要的致癌驱动因子, 因为大约30%携带这种易位基因的病例其FGFR3正常表达却伴随NSD2的过表达[12,13]. NSD2可在MM细胞中可通过沉默miR-126而介导c-MYC过表达诱导细胞增殖[14]. *c-MYC*是MM中诱导细胞增殖上调的基因, 而miR-126可通过识别c-MYC的3'非编码区导致其翻译的抑制, 从而间接降低了c-MYC蛋白水平, 因此miR-126

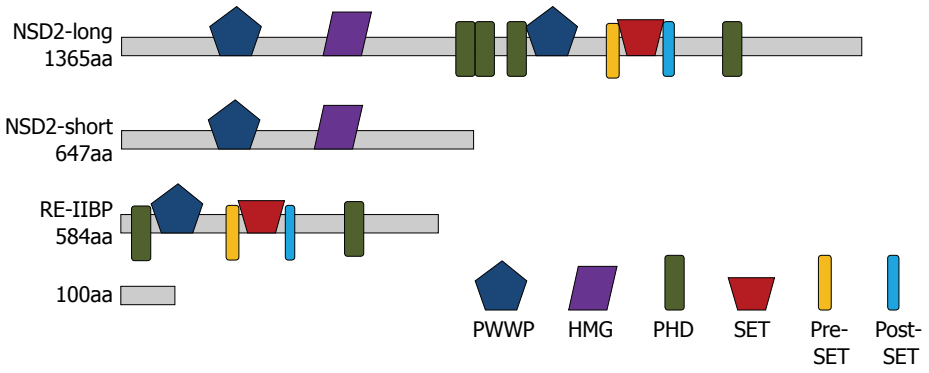

图 1　NSD2三个主要的异构体.

的表达可抑制细胞增殖. 但NSD2可与组蛋白脱乙酰酶HDAC1/2结合到miR126的启动子区域并诱导H3K9m3, 随后沉默miR-126导致c-MYC的上调并诱导细胞增殖[14]. EZH2促进NSD2mRNA上调. Asangani等[15]证实了EZH2与NSD2可通过microRNAs达成紧密联系, 形成EZH2-microRNA-NSD2组蛋白甲基转移酶轴. 其中组蛋白甲基转移酶EZH2是多梳蛋白抑制复合体2(polycomb repressive complex, 2PRC2)的一个催化亚基, 其主要通过SET结构域催化H3K27me3[16]. 相关研究表明, miR-203、miR-26a和miR-31可通过降低NSD2 mRNA的稳定性起到抑制肿瘤作用, 但EZH2介导的H3K27m3能抑制miR-203、miR-26a和miR-31的表达, 从而导致NSD2 mRNA的上调[15]. 此外, Popovic等[17]通过研究NSD2的过表达与EZH2的产物H3K27me3表达水平之间的关系证实: 因NSD2而过表达的H3K36me2, 其扩散可导致H3K27me3的全面减少, 形成更加开放的染色质状态. 在敲除了*NSD2*基因的t(4;14)MM细胞系中, 其细胞增殖、细胞周期进展以及DNA修复都减少了, 但细胞凋亡和黏附却增加了[18], 这一点也证实了NSD2促进肿瘤细胞的增殖. 除多发性骨髓瘤外, 在胃癌、结肠癌、肺癌以及皮肤癌中也检测到NSD2过度表达[19,20]. 且有证据表明, NSD2与神经母细胞瘤、乳腺肿瘤、膀胱肿瘤以及前列腺肿瘤的发生发展及恶性程度相关[21], 这也表明NSD2或许可作为相关肿瘤诊断的理想标志物.

2.2 NSD2促进肿瘤的侵袭转移　Ezponda等[22]最近的一项研究显示NSD2可促进前列腺癌细胞的侵袭转移. TWIST1是一种基本的螺旋-环-螺旋转录因子, 他可以上调上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)特有的N-钙黏蛋白而参与细胞迁移. 而NSD2可使*TWIST1*基因体中的H3K36二甲基化并上调其转录, 从而促进前列腺癌细胞的EMT和迁移性[22]. NSD2这种直接结合*TWIST1*基因座并上调EMT相关因子表达的能力, 在晚期前列腺癌的侵袭转移生物学行为方面起关键作用[23]. 此外, 在t(4;14)MM细胞中也观察到NSD2介导的TWIST1转录上调. Lu等[24]证实NSD2可通过抑制E-钙黏蛋白表达促进骨肉瘤细胞增殖和转移. Asangani等[15]证实EZH2诱导正常乳腺和前列腺细胞的侵袭性, 也是通过增加NSD2表达介导的.

2.3 NSD2参与肿瘤细胞周期的调控　NSD2可通过直接转录上调NEK7促进细胞周期进程. NEK7是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 与中心体的微管成核活性、有丝分裂纺锤体形成以及细胞分裂有关. *NEK7*被证实是NSD2的直接下游靶基因, 敲减NSD2可诱导下游NEK7表达水平的下降及细胞周期阻滞[25]. NSD2在DNA复制中也发挥作用: 在细胞周期进展过程中S期需要NSD2的参与, 且沉默NSD2会导致S期的细胞会显著积累[26]. NSD2可以直接结合到细胞周期蛋白D1(cyclin-D1, CCND1)的启动子区域, 且敲减NSD2可使β连环蛋白(β-catenin)/Tcf-4复合物的靶基因*CCND1*表达降低, 从而影响细胞周期[1].

2.4 NSD2促进DNA损伤修复　NSD2具有募集DNA损伤反应性p53结合蛋白1(TP53BP1)的能力. Pei等[27]报道说, TP53BP1可识别在DNA损伤区域由NSD2诱导生成的H4K20me2并被其招募, 从而参与DNA损伤修复. Hajdu等[28]实验结果显示, 在shRNA介导的HCT116结肠癌细胞中, 沉默NSD2会导致细胞对DNA损伤剂如羟基脲、喜树碱和丝裂霉素C以及电离辐射的敏感性增加. 有证据表明在NSD2缺失的情况下, DNA损伤反应系统保持完整, 但DNA损伤修复信号传导通路被延长. Shah等[18]最近报道, NSD2调节DNA修复基因的表达, 并且可能在MM化学耐药中起关键作用-表达高水平NSD2的癌细胞能更快地修复DNA损伤, 这使得他们在经历DNA损伤化疗后仍然能存活和增殖.

2.5 NSD2激活肿瘤相关信号通路　NSD2在多种肿瘤中高表达会使相关信号通路过度激活. NSD2可激活WNT信号通路: WNT信号通路与胚胎发育及肿瘤形成有关. 免疫共沉淀和质谱分析显示NSD2与β-catenin

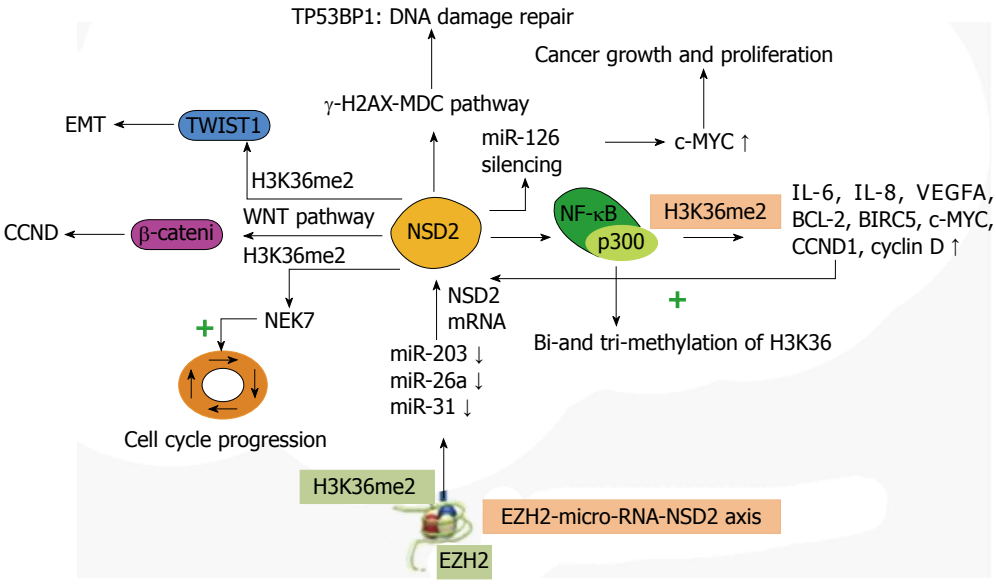

图 2　NSD2相关信号通路.

相互作用可激活WNT信号通路[1]. 且敲减NSD2可使β-catenin/Tcf-4复合物的靶基因CCND1表达降低, 提示β-catenin与NSD2之间可能的协同作用. NSD2可与核转录因子-κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)相互作用: Yang等[29]发现NSD2诱导NF-κB下游基因启动子区域H3K36发生me2和me3, 从而促使该基因转录激活. 这提示NSD2在NF-κB通路中行使转录共激活因子的功能, 可通过与NF-κB相互作用激活白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)、血管内皮生长因(vascular endothelial growth factor, VEGFA)、 cyclin D、抗凋亡基因(*Bcl-2*)、凋亡抑制蛋白-5(BIRC5)、c-MYC及*CCND1*等靶基因[29](图2).

3 NSD2相关肿瘤治疗的新靶

*NSD2*基因的易位、上调和激活能驱动肿瘤发生发展, Wang等[30]通过点突变使NUP98-NSD1的甲基转移酶失活而成功抑制了*Hox-A*基因的激活和骨髓祖细胞的永生化, 以及在相关肿瘤模型中敲减NSD2可以下调肿瘤细胞的临床表型等都证明了特异性赖氨酸组蛋白甲基转移酶(histone methyl transferases, HMT)抑制剂用于治疗NSD2相关肿瘤的应用前景. 鉴于活性赖氨酸HMT最有可能驱动致癌基因重新编码[31], 因此靶向SET结构域将是开发NSD2家族抑制剂有吸引力的策略. NSD2的PHD锌指2、3和4以及PWWP结构域2有利于t(4;14)MM中H3K36me2的上调[17], 而且在NSD2过表达的MM细胞中观察到第4个PHD手指的缺失消除了H3K27me3的减少, 从而间接影响了EZH2-microRNA-NSD2轴, 这提示靶向NSD2中其他结构域也有很好的应用前景. 考虑到EZH2可以上调NSD2的表达, 而过表达NSD2的MM细胞又能抑制EZH2, 这提示EZH2和NSD2双重靶向可能将在NSD2过表达的癌症中提供最佳的抗肿瘤作用. NSD2可与组蛋白去乙酰化酶(HDAC)形成复合物发挥生物功能[32], 研究针对两者复合物形成的HDAC抑制剂具有应用前景. 在t(4;14)MM细胞中miR-126的表达可抑制肿瘤细胞增殖, 通过调控体内miR-126的表达来治疗肿瘤也值得深入研究[33]. 尽管有证据表明, 遗传和表观遗传学改变在癌症的逐步发生和进展中相互配合, 但只有表观遗传学异常才能被逆转. 因此, 抑制NSD2相关表观遗传调节因子或许将在下一代癌症治疗中发挥核心作用.

4 结论

随着大规模基因组学和转录组学分析的出现, NSD2的多种遗传学改变逐步被揭示. NSD2的许多功能性分析证实了其在相关肿瘤发生发展中的关键作用, 并且完善了他与其他信号分子的共同作用方式, 这使得其在肿瘤发病机制中的重要性也越来越被科学家关注. 目前国内外关于NSD2的基础研究正在开展, 其在肿瘤中的作用机制将会得到更明确的阐述. 该综述突显了NSD2甲基转移酶用于药物开发的潜力, 从而为药物的研发以及临床的治疗提供线索. 进一步研究NSD2的调控机制, 将为相关癌症的治疗提供新的有意义的靶点. 目前甲基转移酶抑制剂及HDAC抑制剂已经得到了很好的发展, 我们期待不久之后NSD2相关药物能在相关肿瘤治疗的方面得到广泛的应用.

5 参考文献

1　Toyokawa G, Cho HS, Masuda K, Yamane Y, Yoshimatsu

M, Hayami S, Takawa M, Iwai Y, Daigo Y, Tsuchiya E, Tsunoda T, Field HI, Kelly JD, Neal DE, Maehara Y, Ponder BA, Nakamura Y, Hamamoto R. Histone lysine methyltransferase Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 is involved in human carcinogenesis through regulation of the Wnt pathway. *Neoplasia* 2011; 13: 887-898 [PMID: 22028615 DOI: 10.1593/neo.11048]

2 Xiao M, Yang S, Chen J, Ning X, Guo L, Huang K, Sui L. Overexpression of MMSET in endometrial cancer: a clinicopathologic study. *J Surg Oncol* 2013; 107: 428-432 [PMID: 22886632 DOI: 10.1002/jso.23234]

3 Baker LA, Allis CD, Wang GG. PHD fingers in human diseases: disorders arising from misinterpreting epigenetic marks. *Mutat Res* 2008; 647: 3-12 [PMID: 18682256 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2008.07.004]

4 Ge YZ, Pu MT, Gowher H, Wu HP, Ding JP, Jeltsch A, Xu GL. Chromatin targeting of de novo DNA methyltransferases by the PWWP domain. *J Biol Chem* 2004; 279: 25447-25454 [PMID: 14998998 DOI: 10.1074/jbc.M312296200]

5 Shi X, Hong T, Walter KL, Ewalt M, Michishita E, Hung T, Carney D, Peña P, Lan F, Kaadige MR, Lacoste N, Cayrou C, Davrazou F, Saha A, Cairns BR, Ayer DE, Kutateladze TG, Shi Y, Côté J, Chua KF, Gozani O. ING2 PHD domain links histone H3 lysine 4 methylation to active gene repression. *Nature* 2006; 442: 96-99 [PMID: 16728974 DOI: 10.1038/nature04835]

6 Huang Z, Wu H, Chuai S, Xu F, Yan F, Englund N, Wang Z, Zhang H, Fang M, Wang Y, Gu J, Zhang M, Yang T, Zhao K, Yu Y, Dai J, Yi W, Zhou S, Li Q, Wu J, Liu J, Wu X, Chan H, Lu C, Atadja P, Li E, Wang Y, Hu M. NSD2 is recruited through its PHD domain to oncogenic gene loci to drive multiple myeloma. *Cancer Res* 2013; 73: 6277-6288 [PMID: 23980095 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1000]

7 Bennett RL, Swaroop A, Troche C, Licht JD. The Role of Nuclear Receptor-Binding SET Domain Family Histone Lysine Methyltransferases in Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017; 7: [PMID: 28193767 DOI: 10.1101/cshperspect.a026708]

8 Morishita M, Mevius D, di Luccio E. In vitro histone lysine methylation by NSD1, NSD2/MMSET/WHSC1 and NSD3/WHSC1L. *BMC Struct Biol* 2014; 14: 25 [PMID: 25494638 DOI: 10.1186/s12900-014-0025-x]

9 Poulin MB, Schneck JL, Matico RE, McDevitt PJ, Huddleston MJ, Hou W, Johnson NW, Thrall SH, Meek TD, Schramm VL. Transition state for the NSD2-catalyzed methylation of histone H3 lysine 36. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 1197-1201 [PMID: 26787850 DOI: 10.1073/pnas.1521036113]

10 Poulin MB, Schneck JL, Matico RE, Hou W, McDevitt PJ, Holbert M, Schramm VL. Nucleosome Binding Alters the Substrate Bonding Environment of Histone H3 Lysine 36 Methyltransferase NSD2. *J Am Chem Soc* 2016; 138: 6699-6702 [PMID: 27183271 DOI: 10.1021/jacs.6b01612]

11 Keats JJ, Reiman T, Maxwell CA, Taylor BJ, Larratt LM, Mant MJ, Belch AR, Pilarski LM. In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression. *Blood* 2003; 101: 1520-1529 [PMID: 12393535 DOI: 10.1182/blood-2002-06-1675]

12 Santra M, Zhan F, Tian E, Barlogie B, Shaughnessy J Jr. A subset of multiple myeloma harboring the t(4;14)(p16;q32) translocation lacks FGFR3 expression but maintains an IGH/MMSET fusion transcript. *Blood* 2003; 101: 2374-2376 [PMID: 12433679 DOI: 10.1182/blood-2002-09-280]

13 Chesi M, Nardini E, Lim RS, Smith KD, Kuehl WM, Bergsagel PL. The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts. *Blood* 1998; 92: 3025-3034 [PMID: 9787135]

14 Min DJ, Ezponda T, Kim MK, Will CM, Martinez-Garcia E, Popovic R, Basrur V, Elenitoba-Johnson KS, Licht JD. MMSET stimulates myeloma cell growth through microRNA-mediated modulation of c-MYC. *Leukemia* 2013; 27: 686-694 [PMID: 22972034 DOI: 10.1038/leu.2012.269]

15 Asangani IA, Ateeq B, Cao Q, Dodson L, Pandhi M, Kunju LP, Mehra R, Lonigro RJ, Siddiqui J, Palanisamy N, Wu YM, Cao X, Kim JH, Zhao M, Qin ZS, Iyer MK, Maher CA, Kumar-Sinha C, Varambally S, Chinnaiyan AM. Characterization of the EZH2-MMSET histone methyltransferase regulatory axis in cancer. *Mol Cell* 2013; 49: 80-93 [PMID: 23159737 DOI: 10.1016/j.molcel.2012.10.008]

16 Hernando H, Gelato KA, Lesche R, Beckmann G, Koehr S, Otto S, Steigemann P, Stresemann C. EZH2 Inhibition Blocks Multiple Myeloma Cell Growth through Upregulation of Epithelial Tumor Suppressor Genes. *Mol Cancer Ther* 2016; 15: 287-298 [PMID: 26590165 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0486]

17 Popovic R, Martinez-Garcia E, Giannopoulou EG, Zhang Q, Zhang Q, Ezponda T, Shah MY, Zheng Y, Will CM, Small EC, Hua Y, Bulic M, Jiang Y, Carrara M, Calogero RA, Kath WL, Kelleher NL, Wang JP, Elemento O, Licht JD. Histone methyltransferase MMSET/NSD2 alters EZH2 binding and reprograms the myeloma epigenome through global and focal changes in H3K36 and H3K27 methylation. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004566 [PMID: 25188243 DOI: 10.1371/journal.pgen.1004566]

18 Shah MY, Martinez-Garcia E, Phillip JM, Chambliss AB, Popovic R, Ezponda T, Small EC, Will C, Phillip MP, Neri P, Bahlis NJ, Wirtz D, Licht JD. MMSET/WHSC1 enhances DNA damage repair leading to an increase in resistance to chemotherapeutic agents. *Oncogene* 2016; 35: 5905-5915 [PMID: 27109101 DOI: 10.1038/onc.2016.116]

19 Hudlebusch HR, Santoni-Rugiu E, Simon R, Ralfkiær E, Rossing HH, Johansen JV, Jørgensen M, Sauter G, Helin K. The histone methyltransferase and putative oncoprotein MMSET is overexpressed in a large variety of human tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2919-2933 [PMID: 21385930 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1302]

20 Li J, Li T, Lu Y, Shen G, Guo H, Wu J, Lei C, Du F, Zhou F, Zhao X, Nie Y, Fan D. MiR-2392 suppresses metastasis and epithelial-mesenchymal transition by targeting MAML3 and WHSC1 in gastric cancer. *FASEB J* 2017; 31: 3774-3786 [PMID: 28512191 DOI: 10.1096/fj.201601140RR]

21 Hudlebusch HR, Skotte J, Santoni-Rugiu E, Zimling ZG, Lees MJ, Simon R, Sauter G, Rota R, De Ioris MA, Quarto M, Johansen JV, Jørgensen M, Rechnitzer C, Maroun LL, Schrøder H, Petersen BL, Helin K. MMSET is highly expressed and associated with aggressiveness in neuroblastoma. *Cancer Res* 2011; 71: 4226-4235 [PMID: 21527557 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3810]

22 Ezponda T, Popovic R, Shah MY, Martinez-Garcia E, Zheng Y, Min DJ, Will C, Neri A, Kelleher NL, Yu J, Licht JD. The histone methyltransferase MMSET/WHSC1 activates TWIST1 to promote an epithelial-mesenchymal transition and invasive properties of prostate cancer. *Oncogene* 2013; 32: 2882-2890 [PMID: 22797064 DOI: 10.1038/onc.2012.297]

23 Li N, Xue W, Yuan H, Dong B, Ding Y, Liu Y, Jiang M, Kan S, Sun T, Ren J, Pan Q, Li X, Zhang P, Hu G, Wang Y, Wang X, Li Q, Qin J. AKT-mediated stabilization of histone methyltransferase WHSC1 promotes prostate cancer metastasis. *J Clin Invest* 2017; 127: 1284-1302 [PMID: 28319045 DOI: 10.1172/JCI91144]

24 Lu MH, Fan MF, Yu XD. NSD2 promotes osteosarcoma cell proliferation and metastasis by inhibiting E-cadherin

expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 928-936 [PMID: 28338204]
25 Saloura V, Cho HS, Kiyotani K, Alachkar H, Zuo Z, Nakakido M, Tsunoda T, Seiwert T, Lingen M, Licht J, Nakamura Y, Hamamoto R. WHSC1 promotes oncogenesis through regulation of NIMA-related kinase-7 in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Mol Cancer Res* 2015; 13: 293-304 [PMID: 25280969 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0292-T]
26 Evans DL, Zhang H, Ham H, Pei H, Lee S, Kim J, Billadeau DD, Lou Z. MMSET is dynamically regulated during cell-cycle progression and promotes normal DNA replication. *Cell Cycle* 2016; 15: 95-105 [PMID: 26771714 DOI: 10.1080/15384101.2015.1121323]
27 Pei H, Zhang L, Luo K, Qin Y, Chesi M, Fei F, Bergsagel PL, Wang L, You Z, Lou Z. MMSET regulates histone H4K20 methylation and 53BP1 accumulation at DNA damage sites. *Nature* 2011; 470: 124-128 [PMID: 21293379 DOI: 10.1038/nature09658]
28 Hajdu I, Ciccia A, Lewis SM, Elledge SJ. Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 is involved in the cellular response to DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 13130-13134 [PMID: 21788515 DOI: 10.1073/pnas.1110081108]
29 Yang P, Guo L, Duan ZJ, Tepper CG, Xue L, Chen X, Kung HJ, Gao AC, Zou JX, Chen HW. Histone methyltransferase NSD2/MMSET mediates constitutive NF-κB signaling for cancer cell proliferation, survival, and tumor growth via a feed-forward loop. *Mol Cell Biol* 2012; 32: 3121-3131 [PMID: 22645312 DOI: 10.1128/MCB.00204-12]
30 Wang GG, Cai L, Pasillas MP, Kamps MP. NUP98-NSD1 links H3K36 methylation to Hox-A gene activation and leukaemogenesis. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 804-812 [PMID: 17589499 DOI: 10.1038/ncb1608]
31 Martinez-Garcia E, Popovic R, Min DJ, Sweet SM, Thomas PM, Zamdborg L, Heffner A, Will C, Lamy L, Staudt LM, Levens DL, Kelleher NL, Licht JD. The MMSET histone methyl transferase switches global histone methylation and alters gene expression in t(4;14) multiple myeloma cells. *Blood* 2011; 117: 211-220 [PMID: 20974671 DOI: 10.1182/blood-2010-07-298349]
32 Furukawa Y, Kikuchi J. Epigenetic mechanisms of cell adhesion-mediated drug resistance in multiple myeloma. *Int J Hematol* 2016; 104: 281-292 [PMID: 27411688 DOI: 10.1007/s12185-016-2048-5]
33 Xie Z, Chng WJ. MMSET: role and therapeutic opportunities in multiple myeloma. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 636514 [PMID: 25093175 DOI: 10.1155/2014/636514]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$\overset{1}{T}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

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
http://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.