

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.02.002

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220927.1212.010.html\(2022-09-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220927.1212.010.html(2022-09-28))

# 乙酰基转移酶抑制剂对食管癌细胞 KAT5、Survivin 乙酰化水平及细胞增殖和迁移的影响\*

梁宗英<sup>1</sup>, 杨 阳<sup>2</sup>, 郑竞雄<sup>1</sup>, 赵宝山<sup>1</sup>, 侯继中<sup>1</sup>, 孙光蕊<sup>1△</sup>

(1. 承德医学院附属医院胸外科, 河北承德 067000; 2. 河北省胸科医院临床实验室, 石家庄 050000)

**[摘要]** **目的** 探讨乙酰基转移酶抑制剂 NU9056 对食管癌 EC109 细胞乙酰基转移酶 KAT5、Survivin 乙酰化水平及细胞增殖和迁移的影响。**方法** NU9056 处理食管癌 EC109 细胞为实验组(NU9056 组), 有机溶剂 DMSO 处理食管癌 EC109 细胞为对照组(DMSO 组)。采用 MTT 法筛选并确定 NU905 最佳给药浓度, RT-qPCR 检测 KAT5 mRNA 表达, Western blot 检测 KAT5、细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)、癌基因-Myc(c-Myc)、B 淋巴细胞瘤-2(BCL2)和血管内皮生长因子(VEGF)蛋白表达, 免疫共沉淀检测 Survivin 乙酰化水平, MTT 法检测细胞增殖情况, 划痕修复实验检测迁移能力, Transwell 小室实验检测侵袭能力。**结果** NU9056 可浓度依赖性抑制食管癌 EC109 细胞增殖, 其  $IC_{50} = 0.946 \mu\text{mol/L}$ , 确定 NU905 最佳给药浓度为  $0.9 \mu\text{mol/L}$ 。NU9056 组中 KAT5 mRNA 和蛋白表达较 DMSO 组明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。NU9056 组 Survivin 乙酰化水平较 DMSO 组明显下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。NU9056 组肿瘤增殖相关蛋白 Cyclin D1、c-Myc、BCL2 和 VEGF 蛋白表达, 细胞的增殖能力、侵袭能力、迁移能力较 DMSO 组明显降低( $P < 0.05$ )。**结论** NU9056 可能通过抑制乙酰基转移酶 KAT5 的表达下调食管癌 EC109 细胞中 Survivin 乙酰化水平, 进一步抑制肿瘤增殖通路中相关蛋白表达, 从而抑制食管癌细胞增殖、侵袭和迁移能力。

**[关键词]** 乙酰基转移酶抑制剂; NU9056; KAT5; Survivin; 乙酰化修饰

**[中图法分类号]** R737.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)02-0167-05

## Effect of acetyltransferase inhibitor on KAT5, Survivin acetylation level, cellular proliferation and migration of esophageal cancer cells\*

LIANG Zongying<sup>1</sup>, YANG Yang<sup>2</sup>, ZHENG Jingxiong<sup>1</sup>, ZHAO Baoshan<sup>1</sup>, HOU Jishen<sup>1</sup>, SUN Guangrui<sup>1△</sup>

(1. Department of Thoracic Surgery, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Hebei Provincial Chest Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the effect of acetyltransferase inhibitor NU9056 on acetyltransferase KAT5, Survivin acetylation level and cellular proliferation and migration of esophageal cancer EC109 cells. **Methods** Esophageal cancer EC109 cells treated with NU9056 served as the experimental group (NU9056 group) and esophageal cancer EC109 cells treated with organic solvent DMSO as the control group (DMSO group). The optimal NU905 administration concentration was screened and determined by the MTT method. The relative expression level of KAT5 mRNA was measured by RT-qPCR. The expression levels of the KAT5, Cyclin D1, c-Myc, BCL2 and VEGF proteins were determined by Western blot. The acetylation level of Survivin protein was detected by immunoprecipitation, the cell proliferation was detected by MTT assay, the migration ability was determined by scratch repair assay and the invasion ability was observed in Transwell chambers. **Results** NU9056 concentration-dependent inhibited esophageal cancer EC109 cell proliferation, and its  $IC_{50} = 0.946 \mu\text{mol/L}$ , the optimal administration concentration of NU9056 was determined as  $0.9 \mu\text{mol/L}$ . The KAT5 mRNA and protein expression in the NU9056 group were decreased significantly compared with the DMSO group, with a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). The Survivin acetylation in the NU9056 group was significantly decreased compared with the DMSO group, and the difference was statistically ( $P < 0.05$ ). The expression levels of the tumor proliferation-related proteins Cyclin D1, c-Myc, BCL2 and

\* 基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划项目(20210985); 承德市科学技术研究与发展计划项目(201606A036)。 作者简介: 梁宗英(1981—), 副主任医师, 副教授, 博士, 主要从事表观遗传学中甲基化、乙酰化修饰在肺癌、食管癌中的分子机制研究。 △ 通信作者, E-mail: 93768910@qq.com。

VEGF were significantly down-regulated after NU9056 down-regulating Survivin acetylation levels in EC109 cells ( $P < 0.05$ ); the proliferation capacity, invasion capacity and migration capacity in the NU9056 group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** NU9056 may down-regulate the Survivin protein acetylation level in esophageal cancer EC109 cells by inhibiting acetyltransferase KAT5 expression, further inhibit the expression of key proteins in the tumor proliferation pathway, thus inhibit the proliferation, invasion and migration capacity of esophageal cancer cells.

**[Key words]** acetyltransferase inhibitor; NU9056; KAT5; Survivin; acetylation modification

我国食管癌发病率和病死率均占世界范围内的 50% 以上, 极大地危害了居民健康<sup>[1]</sup>。虽然手术切除、化疗及放疗等在一定程度上改善了食管癌患者的预后, 但其总体生存率和生活质量仍较差<sup>[2]</sup>。赖氨酸乙酰化是表观遗传学中蛋白质转录翻译后主要修饰方式之一, 乙酰化修饰和其他修饰之间的交叉调节对转录控制和表观遗传程序至关重要。除组蛋白外, 许多核蛋白和肿瘤相关蛋白也可以发生赖氨酸乙酰化修饰, 并在肿瘤的发生和发展过程中起到关键性作用<sup>[3]</sup>。研究表明, 赖氨酸乙酰化修饰需要乙酰基转移酶参与完成, KAT5 作为一种经典乙酰基转移酶通过调控组蛋白和非组蛋白的乙酰化修饰参与多种肿瘤的发生和转移<sup>[4]</sup>, 但其在食管癌中相关蛋白乙酰化修饰中的作用尚无研究报道。Survivin 是细胞内凋亡抑制家族中抗凋亡能力最强的蛋白之一, 在多种肿瘤中呈高表达, 参与了肿瘤的增殖、凋亡、侵袭及转移<sup>[5]</sup>。前期研究显示, Survivin 在食管癌组织及转移淋巴结中呈高表达并发生了乙酰化, 且其高乙酰化水平与食管癌分期、组织分化及淋巴结转移相关<sup>[6]</sup>。然而, Survivin 乙酰化促进食管癌发生及发展的具体机制尚不清楚。本研究观察乙酰基转移酶抑制剂 NU9056 对食管癌细胞乙酰基转移酶 KAT5、Survivin 乙酰化水平及细胞增殖、侵袭及迁移的影响, 探讨 KAT5 与 Survivin 乙酰化修饰可能存在的内在联系及在食管癌发生和发展中的作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

人食管癌 EC109 细胞(中国科学院上海生命科学研究院细胞库); F12 培养基、胎牛血清、胰蛋白酶消化液、Matrigel 基质胶(广州锐博生物科技有限公司); SDS-PAGE 蛋白凝胶电泳试剂盒、BCA 蛋白定量试剂盒、细胞裂解液、MTT(北京碧云天生物科技有限公司); KAT5、Survivin、乙酰基赖氨酸 Acetylated Lysine、细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)、癌基因-Myc(c-Myc)、B 淋巴细胞瘤-2(BCL2)和血管内皮生长因子(VEGF)单克隆抗体(英国 Abcam 公司或美国 CST 公司); A/G 琼脂糖珠(上海一基实业有限公司); DMSO 和 NU9056(上海斯百全化学有限公司)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细胞培养和分组

取冻存的人食管癌 EC109 细胞, 37 °C 水浴速溶, 微量移液枪转入离心管内并加 5 mL 含 10% F12 培养基轻轻吸打混匀, 常温离心; 弃上清液, 加 7~10

mL F12 培养基吸打混匀后转入培养瓶; 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 孵箱培养, 24 h 后换液并观察细胞生长情况, 待细胞铺满培养瓶底部约 95% 进行相关实验。NU9056 处理食管癌 EC109 细胞为实验组(NU9056 组), DMSO 处理食管癌 EC109 细胞为对照组(DMSO 组)。用胰蛋白酶消化对数生长期 EC109 细胞, 以每孔  $5 \times 10^3$  个细胞/100  $\mu$ L 的密度接种于 96 孔板, 待细胞贴壁后加药处理, NU9056 按照浓度梯度 0、0.1、0.5、1.0、5.0  $\mu$ mol/L 处理, 每组 3 个平行孔。细胞处理 24 h 后进行 MTT 检测。每孔加入 20  $\mu$ L MTT(5 mg/mL), 培养箱孵育 4 h 后终止培养, 弃上清液, 加入 100  $\mu$ L DMSO 10 min 后, 酶标仪检测 570 nm 处吸光度(A)值计算细胞增殖抑制率。计算药物对细胞生长的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>), 后续实验均以 NU9056 IC<sub>50</sub> 值为细胞给药浓度。

#### 1.2.2 RT-qPCR

RNA 提取试剂盒提取总 RNA, 取 300 ng RNA, 应用 PrimeScript™ RT Reagent kit, 按说明书进行反转录为 cDNA。应用 SYBR Green qPCR Master 荧光定量试剂盒检测 mRNA 表达。PCR 反应条件: 94 °C 预变性 4 min, 94 °C 变性 30 s, 55 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 45 s (30 个循环)。溶解曲线参照仪器自动程序。使用 U6 和 GAPDH 作为内参, 相对表达量以  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算。

#### 1.2.3 Western blot

提取细胞总蛋白, 测定浓度; 制备电泳蛋白上样液, 行凝胶电泳。电泳后, 转膜。加一抗 4 °C 过夜。次日孵育二抗, 重复洗膜后显影。采用 Image proplus 软件分析蛋白条带的积分光密度(OD 值)。

#### 1.2.4 免疫共沉淀实验

提取细胞总蛋白, 测定浓度。加入目的蛋白纯抗体 5  $\mu$ L 和 A/G 琼脂糖珠 5 mL, 混匀后 2×裂解缓冲液补充至总体积 450  $\mu$ L, 12 000 r/min 离心 3 min 后, 取上清液 400  $\mu$ L 置入离心管, 4 °C 15 r/min, 共沉淀 12 h。4 °C 12 000 r/min 离心 5 min, 弃上清液。1×裂解缓冲液 500  $\mu$ L 洗涤 A/G 琼脂糖珠。12 000 r/min 离心 3 min, 弃上清液。重复洗涤 3 次。最后一次洗涤完毕后, 弃去上清液。1×裂解缓冲液 35  $\mu$ L 和等体积的 2×SDS 上样缓冲液混合, 煮沸后离心; 行 Western blot。

#### 1.2.5 MTT

取处于对数生长期的细胞, 消化后离心收集细胞沉淀。以 F12 培养基重悬, 制成单细胞悬液。细胞计数后, 以每孔  $8 \times 10^3$  个细胞接种于 96 孔板, 每孔加入

100  $\mu$ L。常规培养至每孔细胞密度达到 80% 进行转染。12、24、48、72 h 后,每个时间点拿出一块板,每孔加入 5 mg/mL MTT 液 30  $\mu$ L,继续常规孵育 4 h。离心,弃上清液。每孔加入 DMSO 150  $\mu$ L,水平摇床 80 r/min 5~10 min。酶标仪检测每孔的 570 nm 处 A 值,绘制细胞生长曲线。

1.2.6 划痕修复实验

收集细胞,10%胎牛血清的 F12 培养基配成单细胞悬液;以每孔  $8\times 10^3$  个细胞接种到 96 孔板,每孔 100  $\mu$ L。常规培养,待细胞铺满孔底,用 10  $\mu$ L 无菌移液枪头垂直板面划痕,用无血清的培养基将掉下来的细胞洗去。每孔加入 2 mL 无血清的培养基继续培养 48 h,倒置显微镜测量划痕的宽度。

1.2.7 Transwell 小室实验

取转染后铺满孔底细胞,用 0.25% 不含 EDTA 的胰蛋白酶消化为单细胞悬液,收集后计数细胞。将 Transwell 小室按顺序放入 24 孔板,无菌镊子取出小室,室外加入含 15% 血清 F12 培养基 600  $\mu$ L。小室内加入 200  $\mu$ L 细胞悬液(细胞数  $2\times 10^4$  个),培养液为不含血清的 F12 培养基,每组细胞重复 6 个标本。24 孔板放入 CO<sub>2</sub> 孵育箱内常规培养 48 h。取出小室,PBS 缓冲液淋洗 3 次,用棉签擦去微孔膜内层细胞。4%多聚甲醛固定 30 min,0.1%结晶紫染色 30 min。PBS 缓冲液涮洗 3 次,每次更换液体;棉签擦干液体,显微镜下计数穿膜细胞数;每个小室随机计数 10 个视野。

1.3 统计学处理

采用 SPSS21.0 统计软件进行分析。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两两比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NU9056 对食管癌 EC109 细胞活力的影响

NU9056 可浓度依赖性抑制食管癌 EC109 细胞增殖活力,差异有统计学意义( $P<0.05$ );经计算  $IC_{50}=0.946\ \mu\text{mol/L}$ ,本研究选取 0.9  $\mu\text{mol/L}$  为 NU9056 的终浓度,见图 1。

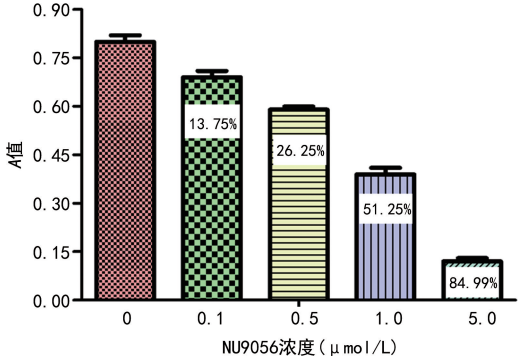


图 1 不同浓度 NU9056 对食管癌 EC109 细胞抑制作用

2.2 NU9056 对 KAT5 mRNA 和蛋白表达的影响

NU9056 组 KAT5 mRNA 表达( $0.12\pm 0.02$ )明显低于 DMSO 组( $1.42\pm 0.06$ ),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。NU9056 组 KAT5 蛋白表达( $9.27\pm$

$0.08$ )明显低于 DMSO 组( $75.67\pm 1.34$ ),差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见图 2。

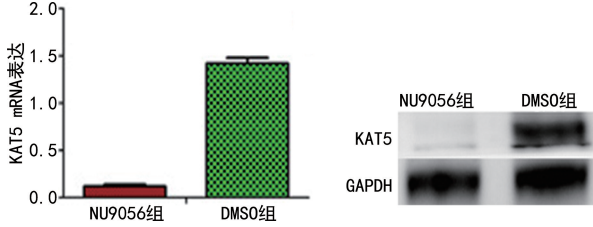


图 2 NU9056 对食管癌 EC109 细胞 KAT5 mRNA 和蛋白表达的影响

2.3 NU9056 对 Survivin 乙酰化水平的影响

NU9056 组中 Survivin 乙酰化率为( $24.74\pm 1.36$ )%低于 DMSO 组( $76.15\pm 2.04$ )%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.4 NU9056 对肿瘤增殖相关蛋白表达的影响

NU9056 组中 VEGF、BCL2、c-Myc 和 Cyclin D1 蛋白表达水平分别为  $7.34\pm 0.24$ 、 $8.75\pm 0.14$ 、 $10.24\pm 0.17$  和  $21.75\pm 0.85$ ,而 DMSO 组各蛋白的表达水平分别为  $67.84\pm 1.12$ 、 $60.72\pm 1.34$ 、 $70.38\pm 2.04$  和  $72.34\pm 1.71$ ,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见图 3。

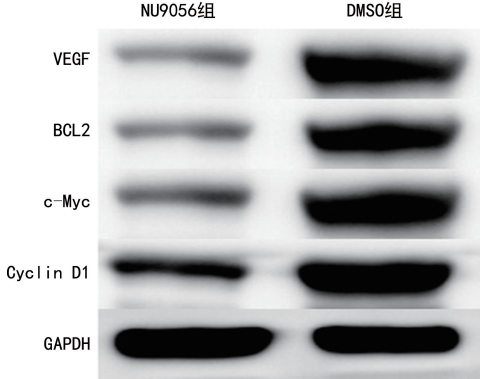


图 3 NU9056 对食管癌增殖相关蛋白表达的影响

2.5 NU9056 对食管癌 EC109 细胞增殖能力的影响

铺板培养 48 h 后 NU9056 组和 DMSO 组的 A 值分别为  $0.48\pm 0.04$  和  $0.65\pm 0.05$ ,差异有统计学意义( $P<0.05$ );铺板 72 h 后 NU9056 组和 DMSO 组的 A 值分别为  $0.56\pm 0.03$  和  $0.78\pm 0.05$ ,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见图 4。

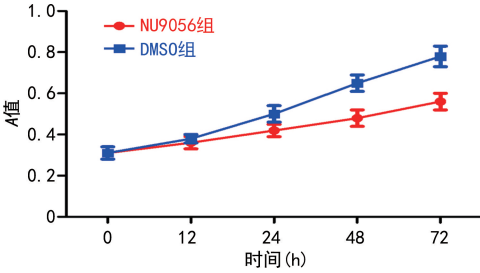


图 4 NU9056 对食管癌 EC109 细胞存活能力的影响

2.6 NU9056 对食管癌 EC109 细胞侵袭能力的影响

NU9056 组穿膜细胞数( $76.32\pm 1.58$ )个低于 DMSO 组( $127.32\pm 2.46$ )个,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见图 5。



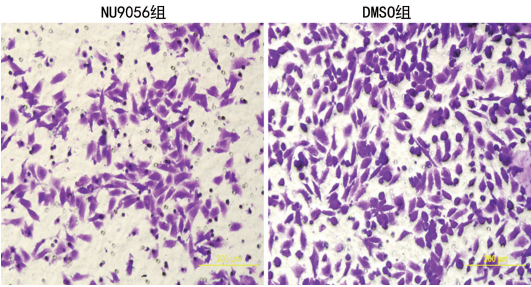


图 5 NU9056 对食管癌 EC109 细胞侵袭能力的影响(×400)

**2.7 NU9056 对食管癌 EC109 细胞迁移能力的影响**  
铺板培养 48 h 后 NU9056 组细胞划痕间距  $(356.42 \pm 2.56) \mu\text{m}$  低于 DMSO 组  $(64.54 \pm 1.38) \mu\text{m}$ , 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见图 6。

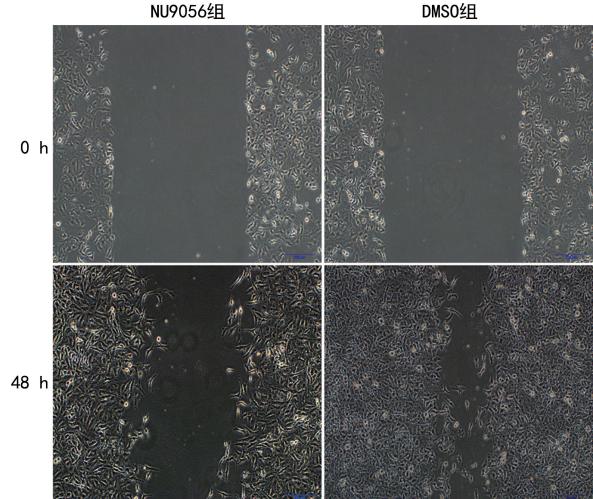


图 6 NU9056 对食管癌 EC109 细胞迁移能力的影响(×400)

3 讨 论

食管癌是临床上常见的上消化道恶性肿瘤。流行病学调查结果显示,近年来我国食管癌发病率虽有所下降,但总体病死率仍居高不下,严重威胁居民健康<sup>[7]</sup>。侵袭转移是导致癌症患者高病死率的主要原因,其中癌基因活化与抑癌基因失活是导致临床治疗失败的关键因素<sup>[8]</sup>。因此,有效抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移对降低食管癌复发率并提升远期生存率至关重要。

乙酰化修饰是表观遗传学中较常见的一种组蛋白修饰方式,参与多种肿瘤的发生和发展。既往研究多关注于组蛋白的乙酰化修饰在肿瘤中的作用机制,而近年研究发现多种非组蛋白也可以发生乙酰化修饰,且与肿瘤的发生和发展密切相关<sup>[9]</sup>。Survivin 基因是一种存在于多种恶性肿瘤及胚胎组织中的独特分子标记物<sup>[10]</sup>。大多数恶性肿瘤中 Survivin 呈过表达状态,可抑制肿瘤细胞的凋亡、促进肿瘤细胞增殖分化和肿瘤血管生成<sup>[11]</sup>。多项研究发现,Survivin 可以抑制癌细胞的凋亡,导致肿瘤异常增殖,且与肿瘤的不良预后、侵袭转移行为、耐药和肿瘤复发密切相关<sup>[12-13]</sup>。课题组前期研究发现,食管癌组织中 Survivin 发生了乙酰化,且乙酰化水平与食管癌的分期、

分化程度及淋巴结转移具有明显相关性<sup>[6]</sup>。然而, Survivin 乙酰化与食管癌的发生和发展具体机制尚不清楚。本研究通过体外细胞实验进一步证实了食管癌 EC109 细胞内 Survivin 呈高乙酰化状态,说明 Survivin 作为一种非组蛋白同样可以发生乙酰化修饰,而且其乙酰化修饰可能参与了食管癌的增殖、侵袭和转移。

蛋白的乙酰化修饰需要在乙酰基转移酶的参与下完成,故乙酰基转移酶在乙酰化修饰过程中起到了至关重要的作用。食管组织中 Survivin 发生乙酰化同样需要乙酰基转移酶的参与,但催化其发生乙酰化的乙酰基转移酶尚未明确。乙酰转移酶 KAT5 属于 MYST 家族中的代表性成员,可以催化多种组蛋白和非组蛋白发生乙酰化,同时自身也参与并调控 DNA 损伤应答、细胞周期、自噬、肿瘤发生及转移<sup>[14]</sup>。前期研究发现,食管癌组织中 KAT5 呈高表达,与肿瘤分期、分化和淋巴结转移相关,且其阳性表达与 Survivin 乙酰化呈正相关<sup>[15]</sup>。这提示 KAT5 可能通过自身功能或者靶向调控其他基因的途径,促进了食管癌发生和发展。KAT5 可以通过催化多种组蛋白及非组蛋白发生乙酰化修饰参与癌症的发生和发展<sup>[14]</sup>。研究证实,抑制乙酰基转移酶的表达可以使肿瘤细胞内乙酰化蛋白的乙酰化状态发生改变<sup>[16]</sup>。理论上,通过抑制乙酰基转移酶的表达会改变食管癌组织中 Survivin 乙酰化修饰状态,进而改变食管癌的生物行为。在沉默或下调乙酰基转移酶促进相关蛋白发生去乙酰化作用机制中,沉默 KAT5 有可能发挥更高的去乙酰化的作用。但在食管癌中,KAT5 作为乙酰基转移酶是否参与 Survivin 乙酰化修饰的关系尚不明确。

本研究以食管癌 EC109 细胞为研究对象,通过应用乙酰基转移酶抑制剂 NU9056 对食管癌细胞进行处置,通过 MTT 实验检测证实,NU9056 可浓度依赖性抑制食管癌 EC109 细胞增殖活力。乙酰基转移酶抑制剂在体内可以抑制多种乙酰基转移酶的活性,但其往往具有针对性的主要抑制一种乙酰基转移酶的活性和表达。本研究结果显示,NU9056 可以明显抑制 KAT5 mRNA 和蛋白表达。说明乙酰基转移酶抑制剂 NU9056 可以有针对性地抑制 KAT5 的活性和表达,是乙酰基转移酶 KAT5 的特异性抑制剂。进一步通过免疫共沉淀实验检测 Survivin 乙酰化水平,结果显示 KAT5 表达下调后,食管癌细胞内 Survivin 乙酰化率明显降低,提示 KAT5 作为乙酰基转移酶催化了非组蛋白 Survivin 的乙酰化修饰,可能是调控 Survivin 发生乙酰化进而改变食管癌生物学功能的一个重要上游分子。

肿瘤的异常增殖、凋亡、侵袭和转移在恶性肿瘤的发生和发展过程中具有重要作用,抑制肿瘤增殖,诱导肿瘤细胞凋亡是治疗肿瘤的重要手段。本研究结果显示实验组细胞的增殖受到了明显的抑制,细胞的愈合迁移距离缩短,穿过滤膜的细胞数量明显减少。提示 NU9056 抑制乙酰基转移酶 KAT5 的表达使 Survivin 发生去乙酰化后,抑制了 EC109 细胞的增

殖活力,延缓了细胞愈合迁移能力,且侵袭能力受到了明显抑制。肿瘤的异常增殖是肿瘤侵袭和转移的基础,肿瘤增殖过程中起到关键作用的基因分子主要包括肿瘤增殖相关蛋白 Cyclin D1、c-Myc、BCL2 和 VEGF,也是预测肿瘤异常增殖的重要标志。研究表明,肿瘤细胞在异常增殖过程中 Cyclin D1、c-Myc、BCL2 和 VEGF 均呈表达上调状态。本研究通过 Western blot 检测 4 种蛋白表达证实,NU9056 干预后的食管癌细胞中 Cyclin D1、c-Myc、BCL2 和 VEGF 蛋白表达均明显降低。笔者推测,NU9056 干预食管癌 EC109 细胞后抑制了乙酰基转移酶 KAT5 的活性,使其催化的 Survivin 蛋白发生去乙酰化进而改变了 Cyclin D1、c-Myc、BCL2 和 VEGF 的表达。提示抑制 KAT5 表达可以降低 Survivin 乙酰化水平,抑制了细胞增殖通路,进而抑制了食管癌 EC109 细胞的增殖、侵袭和迁移。

综上所述,乙酰基转移酶抑制剂 NU9056 可通过下调乙酰基转移酶 KAT5 靶向调控 Survivin 乙酰化修饰,进一步通过调控肿瘤增殖过程中起到关键作用的基因,进而抑制食管癌 EC109 细胞的增殖、侵袭和迁移能力,为食管癌的临床治疗提供了新的思路和作用靶点。

## 参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] DUDASH M, SLIPAK S, DOVE J T, et al. Lymph node harvest as a measure of quality and effect on overall survival in esophageal cancer: a national cancer database assessment[J]. Am Surg, 2019, 85(2): 201-205.
- [3] YANG X J, SETO E. Lysine acetylation: codified crosstalk with other posttranslational modifications[J]. Mol Cell, 2008, 31(4): 449-461.
- [4] LIU R, GOU D, XIANG J, et al. O-GlcNAc modified-TIP60/KAT5 is required for PCK1 deficiency-induced HCC metastasis[J]. Oncogene, 2021, 40(50): 6707-6719.

- [5] 伍春林, 易鹏, 黄祥, 等. 丁卡因通过 MDM2 基因下调 Survivin 蛋白抑制黑色素瘤生长[J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(4): 403-408.
- [6] 梁宗英, 侯继申, 张乐, 等. 食管癌 Survivin 乙酰化水平与 PCAF 表达的相关性及其临床意义[J]. 医学临床研究, 2019, 36(8): 1475-1477.
- [7] 侯欣欣, 陈书昌. 食管癌相关危险因素最新进展[J]. 食管疾病, 2021, 3(2): 140-146.
- [8] TAIEB J, ANDRE T, AUCLIN E. Refining adjuvant therapy for non metastatic colon cancer, new standards and perspectives [J]. Cancer Treat Rev, 2019, 75(28): 1-11.
- [9] NARITA T, WEINERT B T, CHOUDHARY C. Functions and mechanisms of non histone protein acetylation[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(3): 156-174.
- [10] 陈科谚, 何海洪, 柯娟玉, 等. Survivin 基因在肝癌细胞增殖、凋亡过程中的表达及意义[J]. 海南医学, 2021, 32(4): 409-412.
- [11] KHAN Z, KHAN A A, YADAV H, et al. Survivin, a molecular target for therapeutic interventions in squamous cell carcinoma[J]. Cell Mol Biol Lett, 2017, 22: 8.
- [12] 林晋, 黄宇, 唐风华, 等. 褪黑素通过调节 Survivin 和 caspase-3 表达诱导人骨肉瘤细胞凋亡[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2020, 29(1): 28-33.
- [13] 蒋为, 董韬, 陆宇, 等. 脑膜瘤患者 Survivin、FHIT 表达在肿瘤发生发展中作用[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(2): 152-154.
- [14] 张赫, 张士猛, 周平坤. 乙酰基转移酶 Tip60 (KAT5) 的功能研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2015, 42(1): 25-31.
- [15] 白宇航, 梁宗英, 侯继申, 等. 食管癌 Tip60 的表达及其与临床病例特征的初步研究[J]. 医师在线, 2019, 6(11): 73-74.
- [16] 方晨, 王勇, 李勇. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂联合免疫检查点抑制剂治疗肿瘤的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(3): 204-211.

(收稿日期: 2022-04-08 修回日期: 2022-09-18)

(上接第 166 页)

- [21] YANG Y, LIU P Y, BAO W, et al. Hydrogen inhibits endometrial cancer growth via a ROS/NLRP3/caspase-1/GSDMD-mediated pyroptotic pathway[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 28.
- [22] WU J, CHEN Y, YU S, et al. Neuroprotective effects of sulfiredoxin-1 during cerebral ischemia/reperfusion oxidative stress injury in rats [J]. Brain Res Bull, 2017, 132: 99-108.

- [23] LIM H W, KUMAR H, KIM B W, et al.  $\beta$ -asarone (cis-2, 4, 5-trimethoxy-1-allyl phenyl), attenuates pro-inflammatory mediators by inhibiting NF- $\kappa$ B signaling and the JNK pathway in LPS activated BV-2 microglia cells[J]. Food and Chemical Toxicology, 2014, 72(1): 265-272.

(收稿日期: 2022-08-08 修回日期: 2022-10-22)