

RNA干扰在胃癌治疗中的研究进展

章 璿, 方国恩, 王嘉锋

■背景资料

胃癌是我国最常见的消化道肿瘤, 其死亡率在我国居于首位, 探索新的治疗方法具有重要的现实意义. 基因治疗是当前肿瘤研究的热点, RNA干扰作为当前一种新的基因治疗手段, 已经受到越来越多的重视, 其在胃癌治疗方面的研究也得到了较快的发展.

章璿, 方国恩, 王嘉锋, 中国人民解放军第二军医大学长海医院普外科上海市 200433

通讯作者: 章璿, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学长海医院普外科. zhangjin_sh@126.com
电话: 021-65504407

收稿日期: 2006-12-04 接受日期: 2007-02-12

Progress of RNA interference in the therapy of gastric cancer

Jin Zhang, Guo-En Fang, Jia-Feng Wang

Jin Zhang, Guo-En Fang, Jia-Feng Wang, Department of General Surgery, Changhai Hospital of the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Jin Zhang, Department of General Surgery, Changhai Hospital of the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China. zhangjin_sh@126.com

Received: 2006-12-04 Accepted: 2007-02-12

Abstract

RNA interference (RNAi) is a new gene-silencing technique, which is a post-transcriptional gene silencing mediated by double-stranded RNA, resulting in the sequence-specific silence of target gene. RNAi technique has been applied widely in the research of various tumors, and most of the results have shown that it could specifically inhibited the expression of oncogenes, cancer-related genes and mutant genes, so as to suppress the occurrence and development of tumors. Meanwhile, explorations have also been performed on the therapy of gastric cancer, and some significant advances have been obtained. RNAi technique can not only act on the target genes directly, but also treat gastric cancer indirectly by restraining the angiogenesis. Furthermore, RNAi technique can be used to resist the multi-drug resistance during chemotherapy.

Key Words: RNA interference; Gastric cancer; Gene therapy

Zhang J, Fang GE, Wang JF. Progress of RNA interference in the therapy of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(11):1252-1256

摘要

RNA干扰(RNAi)是近几年发展起来的一种新兴的基因沉默技术, 他是由双链RNA介导的靶向基因序列特异性转录后沉默机制. 目前, RNAi技术已被广泛应用于各种肿瘤研究, 结果发现其可特异地抑制癌基因、癌相关基因或突变基因的过度表达, 从而抑制肿瘤的发生、发展. 同时RNAi技术在胃癌治疗方面也进行了许多积极的探索, 取得了一些突破性进展. RNAi技术可直接作用于胃癌的靶向基因, 也可通过抑制肿瘤血管新生间接治疗胃癌, 并且他对胃癌化疗多药耐药也有作用.

关键词: RNA干扰; 胃癌; 基因治疗

章璿, 方国恩, 王嘉锋. RNA干扰在胃癌治疗中的研究进展. 世界华人消化杂志 2007;15(11):1252-1256

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1252.asp>

0 引言

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其死亡率位居我国恶性肿瘤的首位^[1], 在世界范围居第2位^[2]. 胃镜的普及虽然有效的提高了胃癌的检出率, 从而使得手术治愈率也得到了一定的提高, 但对进展期胃癌来说, 由于手术切除率低, 放化疗毒副作用大, 且常常面临肿瘤多药耐药的问题, 其疗效仍难以令人满意, 5 a生存率仍徘徊在30%左右^[3]. 因此, 寻找一种新的治疗方法成为目前胃癌研究的一个重要课题. 近年来, 随着胃癌的分子生物学研究方面取得的进展, 人们认识到胃癌的发生主要与癌基因的突变、扩增、过度表达以及抑癌基因的突变、失活等密切相关, 因此, 在基因水平治疗胃癌是未来的发展方向. RNA干扰(RNA interference, RNAi)是近年来发展起来的一项新技术, 能特异而有效的阻断靶基因的表达. 外源性或内源性双链RNA(double-stranded RNA, dsRNA)在细胞内导致与其序列同源的mRNA分子发生特异性降解, 从而干扰相应基因的表达, 这种现象即为RNA干扰, 因基因沉默现象发生在转录后水平, 故又称为转录

后基因沉默(post-transcriptional gene silencing, PTGS). RNAi技术具有特异、高效、快捷、毒性小等特点,可高效、特异的抑制癌相关基因的过度表达,从而达到抗肿瘤的目的.目前, RNAi技术已被广泛的应用于各种肿瘤的研究中,为肿瘤的基因治疗带来新的希望.现就近年来RNAi技术在胃癌治疗方面的研究进展作一综述.

1 RNAi概述

1.1 RNAi的特点 1998年, Fire *et al*^[4]将正义RNA与反义RNA以及一段与目的基因序列同源的反义RNA和模板RNA复性退火后的双链RNA分别注入到线虫体内,结果发现,注射双链RNA的基因沉默效率比单独注射的正义RNA或反义RNA至少高2个数量级.他们将所观察到的这种现象命名为“RNA干扰”. RNA干扰现象已证实一系列生物中存在,包括植物^[5]、真菌^[6]、锥虫^[7]、囊虫^[8]、果蝇^[9]和哺乳动物^[10]. RNA干扰于2001和2002连续2 a被《Science》评为当年十大科学成就之一,并获得了2006年度诺贝尔医学奖.科学家们之所以对RNA干扰表现出如此大的关注和兴趣,就在于其在基因功能和相关方面的研究具有许多传统方法无法比拟的特点和优势:(1)高度特异性: RNAi具有严格的序列特异性,只降解与之序列相应的内源性mRNA,对无关基因的表达无干扰作用,因此,可用于单个核苷酸突变基因的表达抑制^[11];(2)高效性:即只需微量的dsRNA分子就可有效抑制靶基因的表达,甚至达到剔除(Knock-out)的效果,该过程是以催化放大形式完成的^[4];(3)快速性: dsRNA进入细胞后10 min即可产生siRNA分子,30 min内其靶mRNA的水平可下降30倍左右^[12];(4)可传播性: RNA干扰具有细胞间的高穿透性,可跨越细胞界限,在果蝇细胞中可见在细胞群落之间传播^[9]; Song *et al*^[13]在实验鼠尾部血管注入旨在“沉默”Fas基因的siRNA,发现有90%的肝细胞内存在这种RNA分子;(5)可遗传性:研究发现, dsRNA注入线虫性腺后,其子代也出现了同样的基因抑制现象,说明RNAi效应具有可遗传性^[4];(6)ATP依赖性:在去除ATP的样品中RNA干扰现象降低或消失,显示RNA干扰是个ATP依赖的过程^[14];(7)长度、浓度依赖性、高稳定性等.

1.2 RNAi的作用机制 有两种途径可将dsRNA导入生物体内,一种是直接将合成的dsRNA

导入,另一种是将DNA模板引入到细胞内后通过转录的方式再产生dsRNA^[15].目前公认的RNAi作用机制为:(1)启动阶段:当dsRNA导入细胞后,首先被一种dsRNA特异的核酸内切酶Dicer(一种RNaseIII样的酶,包含3个区域:螺旋酶区、dsDNA结合区和PAZ区^[16])识别,切割成为21-23 bp(base pairs)的双链小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA),每个片段的3'端都有两个碱基突出^[17]和5'磷酸末端^[14],这一加工过程需ATP提供能量;(2)效应阶段: siRNA和体内一些酶(包括核酸内切酶、外切酶、解旋酶等)结合形成RNA诱导的沉默复合物^[18](RNA-induced silencing complex, RISC)或RNA诱导的转录基因沉默起始复合物^[19](RNA-induced initiation of transcriptional gene silencing complex, RITS).在RNA解旋酶的作用下,由ATP提供能量, siRNA被解链成正义链和反义链,随后,反义siRNA引导RISC和相应序列的mRNA特异性结合,并使得Argonaut 2蛋白切断靶mRNA^[20],切断部位大约在距离siRNA的3'端第12个碱基的位置^[21],而后mRNA进一步降解,最终阻断相应基因的表达;(3)扩增阶段: siRNA的反义链结合到目的mRNA后,不仅诱导RISC对该基因进行降解,同时还激活RNA依赖性RNA聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)介导的以siRNA反义链为引物、靶mRNA为模板的dsRNA的合成.新合成的dsRNA再次被Dicer切割,产生大量的次级siRNA,进入下一个RNAi的循环,这一过程称为RNAi的放大效应^[22].

2 RNAi技术在胃癌治疗中的应用

2.1 RNAi直接作用于胃癌的靶向基因 胃癌的发生是以癌基因的激活与抑癌基因的失活为基础的多步骤、多阶段过程,是遗传和环境因素相互作用的结果,通过其表达产物的作用,改变和扰乱细胞生长、分化及代谢等重要过程,从而导致细胞癌变.因此,寻找阻断癌基因激活与抑癌基因失活的siRNA有可能抑制胃癌的发生.传统的基因敲除、反义核酸和核酶等基因治疗方法往往不可能完全抑制或逆转肿瘤细胞的生长,而RNAi技术则不同,它能够同时抑制多个不同的基因,而且抑制效果互不干扰.大量实验研究结果表明, RNAi技术可特异的抑制癌基因、癌相关基因或突变基因的过度表达,抑制肿瘤的发生、发展^[23],并可快速鉴定新的肿瘤靶目标,所以这项技术在肿瘤的基因治疗上有光明的应

■ 研发前沿

当前, RNA干扰在胃癌治疗中的研究主要集中在针对胃癌靶基因、抗肿瘤血管治疗及抑制肿瘤的多药耐药性等方面.胃癌的肿瘤疫苗研究及多基因联合治疗是RNAi在胃癌治疗方面亟待研究的方向.

■应用要点

RNA干扰技术已经在很多方面显示出了其特异、高效的优越性,尽管目前RNAi技术在哺乳动物中的应用还处于探索阶段,但他必将成为疾病尤其是肿瘤基因治疗中重要的组成部分。

用前景. 胃癌从组织学上被分成弥漫型和肠型两种类型. 与肠型胃癌相比, 弥漫型胃癌具有发病年龄轻、恶性程度高、预后差、死亡率高等特点^[24]. Jinawath *et al*^[25]研究表明, 将核仁蛋白NOL8特异性siRNA转染ST-4, TMK-1和MKN45 3种不同的弥漫型胃癌细胞, 可以有效的降低该基因的表达, 并能诱导这些细胞凋亡. 因此, NOL8可能成为弥漫型胃癌治疗性干预的一个靶点. RhoC是Rho家族的一员, 与肿瘤转移密切相关. 刘娜 *et al*^[26]将RhoC特异性siRNA的真核表达载体转染胃癌AGS细胞, 经Western印迹分析发现, RhoC-siRNA转染细胞中的RhoC的表达水平明显下降, 从而为进一步进行针对RhoC的胃癌基因治疗的研究奠定了基础. 表皮生长因子受体(EGFR)与胃癌的预后和转移相关, EGFR高表达提示预后差, 肿瘤易发生转移^[27]. EGFR能被许多因子反式激活, 包括G蛋白耦联受体激动剂和细胞因子等. 尽管有许多报道认为EGFR的这种反式激活需要解离素和金属蛋白酶(adisintegrin and metalloprotenase, ADAM)来屏蔽EGFR的外功能区, 但具体机制尚不清楚. Tanida *et al*^[28]运用siRNA使ADAM10沉默, 发现ADAM10的降低能明显减少IL-8诱导的EGFR反式激活, 从而揭示IL-8诱导的EGFR反式激活需要ADAM10依赖性通道.

2.2 通过抑制肿瘤血管新生间接治疗胃癌 肿瘤内血管新生是肿瘤细胞得以不断分裂、生长和转移的基础, 抑制血管的生成就能够抑制肿瘤的生长. 血管内皮生长因子(VEGF)是目前发现的诸多促血管生成因子中作用最强的, 在肿瘤血管生成的各个环节均有重要作用且能特异性的作用于血管内皮细胞的有丝分裂原, 而肿瘤的淋巴结转移亦依赖于血管的形成^[29], 故抑制VEGF表达是当前抗肿瘤血管生成的最重要策略之一. 徐文华 *et al*^[30]应用VEGF-siRNA转染胃癌细胞SGC-7901, 发现从mRNA转录到蛋白质表达, VEGF均被明显抑制, 同时也在一定程度上抑制了SGC-7901细胞的增殖. 研究表明, Rho家族的小GTP酶和缺氧诱导的恶性肿瘤血管形成密切相关. Rac1是Rho家族的一个主要成员, Xue *et al*^[31]将特异于Rac1的siRNA表达载体转染胃癌AGS细胞, 有效的抑制了高表达的Rac1基因与蛋白, 促进了AGS细胞的凋亡, 同时发现, VEGF和缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)-1a表达下调, 而抑癌基因p53和血管形成抑制因子VHL表达上调. 结果表明, Rac1是通过调

控血管形成相关因子的表达而在肿瘤血管形成中起作用的. Meng *et al*^[32]发现, Raf-1被RNA干扰抑制后VEGF和(HIF)-1a也相应下降, 在抑制胃癌血管生成的同时也促进了胃癌细胞的凋亡.

2.3 RNAi在胃癌化疗多药耐药方面的研究 与其他实体肿瘤一样, 多药耐药(multi-drug resistance, MDR)是导致胃癌化疗失败的一个主要原因. 有学者认为, 以每个患者基因分型为基础的治疗是将来胃癌治疗用药的方向^[33]. 而RNAi对于基因的高度特异性决定了他必将在未来肿瘤的化疗中扮演重要的角色. 化疗失败的主要原因是肿瘤细胞获得了耐药性, 这种耐药性常表现为肿瘤细胞对多种结构不同、作用靶位不同、作用方式不同的抗肿瘤药物具有抵抗性, 称为多药耐药(MDR). 研究发现, 这种耐药性与肿瘤细胞的某些耐药基因相关, 主要的耐药基因是多药耐药基因1(MDR1), 编码相对分子质量为170 000的跨膜糖蛋白P-gp (P-glycoprotein), 其过表达使肿瘤细胞具有MDR^[34]. 这种糖蛋白具有药泵的作用, 当其表达增高或功能异常增强时, 能以耗能的方式将肿瘤细胞内的药物泵出, 并抑制依赖caspases的细胞凋亡途径, 使细胞能在高浓度的药物环境中生存^[35]. 针对该基因的RNAi可以使MDR1基因的水平下调而进一步提高细胞内的药物浓度, 提高肿瘤细胞对化疗的敏感性. 传统的MDR逆转剂都是作用在P-gp水平, 效率低、副作用大. 为了克服这一障碍, Stege *et al*^[36]将针对MDR1的siRNA转染胃癌细胞株EPG85-257RDB, 有效的抑制了MDR1基因的表达及其表达产物(在RNA水平和蛋白水平有效抑制率达91%), 使EPG85-257RDB对抗肿瘤药物柔红霉素的耐药性降低了58%. 表明此种siRNA可逆转具有P-gp依赖的MDR表型的肿瘤的治疗, 通过提高细胞对化疗药物的敏感性来达到治疗肿瘤的目的. Hao *et al*^[37]利用RNA干扰技术干扰胃癌细胞的细胞因子诱导凋亡阻遏物-1(cytokine-induced apoptosis inhibitor 1, CIAPIN1)后发现P-gp下降, MDR-1和MRP-1均下调, 细胞耐药性则相应降低. 肿瘤易感基因(tumor susceptibility gene101, TSG101)与转录调控有关, 在多药耐药的胃癌中表达上调. Shen *et al*^[38]将体外构建的特异于TSG101的siRNA真核表达载体转染于对长春新碱耐药的胃癌SGC-7901细胞后发现, TSG101的表达显著下降, 且增加了所转染细胞对长春新碱的敏感性. 结果表明, TSG101可能在胃癌的多药耐药中起重

要作用, 有望成为胃癌基因治疗的一个新的靶点. Ning *et al*^[39]发现, 在对阿霉素和足叶乙甾耐药的胃癌SGC-7901细胞中, 端粒重复序列结合因子2(telomeric repeat binding factor 2, TRF2)表达上调, 使用RNAi干扰抑制TRF2后细胞耐药表型减少, 表明TRF2不仅与细胞DNA损害反应有关, 且能提高肿瘤细胞耐药性.

总之, RNAi技术的应用已成为生命科学研究中的新热点. 目前, 对RNAi技术已经有深入的了解, 新的研究成果不断涌现, 但在其真正运用于临床之前, 还有许多问题亟待解决. 相关问题有siRNA分子的稳定性, 不同的mRNA对RNAi的敏感性不同, 在人体内RNAi是否与在体外以及动物模型中有相似的研究结果以及转运siRNA的合适载体系统等. 在胃癌的研究方面, RNAi的应用也还有很多可拓展的空间, 如胃癌肿瘤疫苗的研究、寻找对抗胃癌淋巴结及腹膜转移的途径、胃癌的多基因治疗实验探索等方面. RNAi独特的作用机制以及其简便的操作流程和对靶基因表达抑制的高效性使其在肿瘤基因治疗方面显示出了广阔的应用前景^[40]. 虽然这一技术真正应用于胃癌的临床治疗尚不成熟, 相信随着研究的广泛细致深入, 越来越多的与肿瘤生长增殖密切相关的高特异性靶基因及能使外源性治疗基因高效表达的载体的发现, RNAi技术会成为胃癌基因治疗的一种新手段.

3 参考文献

- 1 邓大君, 鄂征. 胃癌病因: 人N-亚硝酰胺暴露. 世界华人消化杂志 2000; 8: 250-252
- 2 Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 354-362
- 3 Hejna M, Wohrer S, Schmidinger M, Raderer M. Postoperative chemotherapy for gastric cancer. *Oncologist* 2006; 11: 136-145
- 4 Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998; 391: 806-811
- 5 Waterhouse PM, Graham MW, Wang MB. Virus resistance and gene silencing in plants can be induced by simultaneous expression of sense and antisense RNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13959-13964
- 6 Cogoni C, Macino G. Gene silencing in *Neurospora crassa* requires a protein homologous to RNA-dependent RNA polymerase. *Nature* 1999; 399: 166-169
- 7 Ngo H, Tschudi C, Gull K, Ullu E. Double-stranded RNA induces mRNA degradation in *Trypanosoma brucei*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14687-14692
- 8 Lohmann JU, Endl I, Bosch TC. Silencing of developmental genes in *Hydra*. *Dev Biol* 1999; 214: 211-214
- 9 Caplen NJ, Fleenor J, Fire A, Morgan RA. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a tissue culture model for the analysis of RNA interference. *Gene* 2000; 252: 95-105
- 10 Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W, Yalcin A, Weber K, Tuschl T. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature* 2001; 411: 494-498
- 11 Xia H, Mao Q, Eliason SL, Harper SQ, Martins IH, Orr HT, Paulson HL, Yang L, Kotin RM, Davidson BL. RNAi suppresses polyglutamine-induced neurodegeneration in a model of spinocerebellar ataxia. *Nat Med* 2004; 10: 816-820
- 12 Yang D, Lu H, Erickson JW. Evidence that processed small dsRNAs may mediate sequence-specific mRNA degradation during RNAi in *Drosophila* embryos. *Curr Biol* 2000; 10: 1191-1200
- 13 Song E, Lee SK, Wang J, Ince N, Ouyang N, Min J, Chen J, Shankar P, Lieberman J. RNA interference targeting Fas protects mice from fulminant hepatitis. *Nat Med* 2003; 9: 347-351
- 14 Zamore PD, Tuschl T, Sharp PA, Bartel DP. RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. *Cell* 2000; 101: 25-33
- 15 Ohta A, Inoue A, Taira K. Basic research on and application of RNA interference. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004; 31: 827-831
- 16 Parrish S, Fleenor J, Xu S, Mello C, Fire A. Functional anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference. *Mol Cell* 2000; 6: 1077-1087
- 17 Hutvagner G, Zamore PD. RNAi: nature abhors a double-strand. *Curr Opin Genet Dev* 2002; 12: 225-232
- 18 Hammond SM, Bernstein E, Beach D, Hannon GJ. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 2000; 404: 293-296
- 19 Verdel A, Jia S, Gerber S, Sugiyama T, Gygi S, Grewal SI, Moazed D. RNAi-mediated targeting of heterochromatin by the RITS complex. *Science* 2004; 303: 672-676
- 20 Meister G, Landthaler M, Patkaniowska A, Dorsett Y, Teng G, Tuschl T. Human Argonaute2 mediates RNA cleavage targeted by miRNAs and siRNAs. *Mol Cell* 2004; 15: 185-197
- 21 Lipardi C, Wei Q, Paterson BM. RNAi as random degradative PCR: siRNA primers convert mRNA into dsRNAs that are degraded to generate new siRNAs. *Cell* 2001; 107: 297-307
- 22 Dykxhoorn DM, Lieberman J. The silent revolution: RNA interference as basic biology, research tool, and therapeutic. *Annu Rev Med* 2005; 56: 401-423
- 23 Brummelkamp TR, Nijman SM, Dirac AM, Bernards R. Loss of the cylindromatosis tumour suppressor inhibits apoptosis by activating NF-kappaB. *Nature* 2003; 424: 797-801
- 24 Framp A. Diffuse gastric cancer. *Gastroenterol Nurs* 2006; 29: 232-236; quiz 236-238
- 25 Jinawath N, Furukawa Y, Nakamura Y. Identification of NOL8, a nucleolar protein containing an RNA recognition motif (RRM), which was overexpressed in diffuse-type gastric cancer. *Cancer Sci* 2004; 95: 430-435
- 26 刘娜, 毕锋, 潘阳林, 薛妍, 韩者艺, 刘长江, 樊代明. RhoC在胃癌细胞中的表达及其小干扰RNA表达载

■名词解释

基因沉默: 外源性或内源性双链RNA(double-stranded RNA, dsRNA)在细胞内导致与其序列同源的mRNA分子发生特异性降解, 从而干扰相应基因的表达, 这种现象即为RNA干扰, 因基因沉默现象发生在转录后水平, 故又称为转录后基因沉默.

■同行评价

RNAi是目前研究的一个热点,最近有大量的相关文献报道,文章较全面的综述了RNAi目前在胃癌中的研究现状,有一定的指导意义。

- 体的构建与鉴定. 细胞与分子免疫学杂志 2004; 20: 148-151
- 27 Ito R, Nakayama H, Yoshida K, Matsumura S, Oda N, Yasui W. Expression of Cbl linking with the epidermal growth factor receptor system is associated with tumor progression and poor prognosis of human gastric carcinoma. *Virchows Arch* 2004; 444: 324-331
- 28 Tanida S, Joh T, Itoh K, Kataoka H, Sasaki M, Ohara H, Nakazawa T, Nomura T, Kinugasa Y, Ohmoto H, Ishiguro H, Yoshino K, Higashiyama S, Itoh M. The mechanism of cleavage of EGFR ligands induced by inflammatory cytokines in gastric cancer cells. *Gastroenterology* 2004; 127: 559-569
- 29 Yan C, Zhu ZG, Yu YY, Ji J, Zhang Y, Ji YB, Yan M, Chen J, Liu BY, Yin HR, Lin YZ. Expression of vascular endothelial growth factor C and chemokine receptor CCR7 in gastric carcinoma and their values in predicting lymph node metastasis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 783-790
- 30 徐文华, 葛银林, 徐宏伟, 王秀丽, 耿芳宋. VEGF基因表达抑制对胃腺癌细胞SGC-7901增殖的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 655-659
- 31 Xue Y, Bi F, Zhang X, Pan Y, Liu N, Zheng Y, Fan D. Inhibition of endothelial cell proliferation by targeting Rac1 GTPase with small interference RNA in tumor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 320: 1309-1315
- 32 Meng F, Ding J, Liu N, Zhang J, Shao X, Shen H, Xue Y, Xie H, Fan D. Inhibition of gastric cancer angiogenesis by vector-based RNA interference for Raf-1. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 113-117
- 33 Katoh M, Katoh M. Pharmacogenomics on gastric cancer. *Cancer Biol Ther* 2004; 3: 566-567
- 34 Thomas H, Coley HM. Overcoming multidrug resistance in cancer: an update on the clinical strategy of inhibiting p-glycoprotein. *Cancer Control* 2003; 10: 159-165
- 35 Rittierodt M, Harada K. Repetitive doxorubicin treatment of glioblastoma enhances the PGP expression-a special role for endothelial cells. *Exp Toxicol Pathol* 2003; 55: 39-44
- 36 Stege A, Priebisch A, Nieth C, Lage H. Stable and complete overcoming of MDR1/P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in human gastric carcinoma cells by RNA interference. *Cancer Gene Ther* 2004; 11: 699-706
- 37 Hao Z, Li X, Qiao T, Du R, Hong L, Fan D. CIAPIN1 confers multidrug resistance by upregulating the expression of MDR-1 and MRP-1 in gastric cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 261-266
- 38 Shen H, Pan Y, Han Z, Hong L, Liu N, Han S, Yao L, Xie H, Zhaxi C, Shi Y, Fan D. Reversal of multidrug resistance of gastric cancer cells by downregulation of TSG101 with TSG101siRNA. *Cancer Biol Ther* 2004; 3: 561-565
- 39 Ning H, Li T, Zhao L, Li T, Li J, Liu J, Liu Z, Fan D. TRF2 promotes multidrug resistance in gastric cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 950-956
- 40 Shankar P, Manjunath N, Lieberman J. The prospect of silencing disease using RNA interference. *JAMA* 2005; 293: 1367-1373

电编 张敏 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

第三届全军胃肠外科学术会议暨 2007年普通外科高峰论坛征文通知

本刊讯 全军胃肠外科学术委员会定于2007-06月上旬在贵阳市召开“第三届全军胃肠外科学术会议暨2007年普通外科高峰论坛”。会议将邀请国内、军内著名外科专家,对热点问题作专题演讲与探讨。代表获得国家继续医学教育I类学分。

1 征文内容

(1)胃肠外科和普通外科的新进展、新技术、新手术、新经验;(2)实验研究;(3)腹腔镜手术;(4)围手术期肿瘤放化疗;(5)围手术期营养支持;(6)围手术期护理等。

2 征文要求

论文全文和摘要(600字左右)各一份,并附拷贝软盘,请寄:100700北京市东城区南门仓5号北京军区总医院全军普通外科中心 李世拥 收;电话:010-66721188;截稿日期:2007-05-01。