

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 9 月 8 日 第 27 卷 第 17 期 (Volume 27 Number 17)



17/2019

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《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。

目次

2019年9月8日 第27卷 第17期 (总第637期)

述评

- 1043 姜黄素抗肝细胞癌作用机制新进展

李苗, 任正刚, 崔杰峰

- 1050 组蛋白乙酰化与DNA甲基化的交互调控在肝脏炎症反应中的作用

王瑶, 龚作炯

基础研究

- 1055
- ELMO1*
- 基因甲基化检测在胃癌早期诊断中的价值

宋健, 黎萍, 袁桂红, 贾真, 张荣琳, 王发宝, 钟国柄, 李依倪, 钟敦璟

- 1062 胃泌素在结肠癌患者中的表达及其受体拮抗剂对人结肠癌细胞株的抑制作用及其对P38信号转导通路的影响

王斌峰, 郑丽芳, 徐秀华, 黄锋

文献综述

- 1070 miR-155在炎症性肠病中的免疫作用机制研究进展

朱凤, 范恒, 刘星星

- 1076 核苷酸结合寡聚化结构域样受体含pyrin结构域蛋白6在炎症性肠病中作用机制研究进展

朱凤, 刘星星, 范恒

- 1083 FHL2在消化系统恶性肿瘤中的研究进展

朱翠翠, 康海锋, 仇建伟, 钱俊波, 刘宏斌, 张冬梅

- 1088 失重环境对消化系统创伤和应激损伤及修复研究进展

李彬彬, 陈正阳, 郭松, 孙宏伟, 崔彦

- 1095 消化性溃疡合并高血压诊疗现状及其免疫功能研究进展

徐思楠, 陈鑫, 孙倚天, 李国熊

临床实践

- 1100 慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病与甲状腺功能的关系

刘良, 李萍, 宓余强, 刘勇钢, 张鹏

消 息

- 1049 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1069 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1087 《世界华人消化杂志》栏目设置
1099 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

元海成, 南开大学附属南开医院胃肠外科副主任医师, 天津市中西医结合学会外科并发症专业委员会副主委、世界华人消化杂志编委, 论文、著作、科研成果: 第一作者在本专业核心期刊发表论文20篇, SCI论文6篇; 影响因子总计为9.776. 中华牌核心期刊论文3篇; 核心期刊11篇. 支持参与多项省市级临床研究课题5项. 获得“一种胆囊管撑开装置”的实用新型发明专利. 主持策划“腹腔镜胆囊切除术日间病房”及“无痛病房”组建工作. 组建天津市南开医院临床肠内肠外营养规范治疗小组, 开展微创外科“三师”(医师, 营养师, 护师)查房. 开展腹腔镜疝修补技术, 覆盖全部腹外疝病种, 丰富南开医院收治病种等.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 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 马亚娟; 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 2019-09-08

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:

<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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@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

<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: 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.

《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

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 17 Sept 8, 2019

EDITORIAL

1043 Advances in understanding of mechanism of anti-hepatocellular carcinoma effects of curcumin

Li M, Ren ZG, Cui JF

1050 Role of histone acetylation and DNA methylation in hepatic inflammatory response

Wang Y, Gong ZJ

BASIC RESEARCH

1055 Value of *ELMO1* gene methylation detection in early diagnosis of gastric cancer*Song J, Li P, Yuan GH, Jia Z, Zhang RL, Wang FB, Zhong GB, Li YN, Zhong DJ*

1062 Expression of gastrin in colon cancer and its effect on human colon cancer cell proliferation and P38 signal transduction pathway

Wang BF, Zheng LF, Xu XH, Huang F

REVIEW

1070 Role of miR-155 in pathogenesis of inflammatory bowel disease

Zhu F, Fan H, Liu XX

1076 Role of NLRP6 in inflammatory bowel disease

Zhu F, Liu XX, Fan H

1083 Role of FHL2 in digestive system malignancies

Zhu CC, Kang HF, Qiu JW, Qian JB, Liu HB, Zhang DM

1088 Progress in research of digestive system trauma and stress injury under microgravity environment

Li BB, Chen ZY, Guo S, Sun HW, Cui Y

1095 Peptic ulcer complicated with hypertension: Diagnosis, treatment, and changes in immunologic function

Xu SN, Chen X, Sun YT, Li GX

CLINICAL PRACTICE

1100 Relationship between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic hepatitis B

Liu L, Li P, Mi YQ, Liu YG, Zhang P

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 17 Sept 8, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yuan Hai-Cheng, Associate Chief Physician, Department of Minimally Invasive Surgery, Department of Gastrointestinal Surgery, Tianjin Nankai Hospital, No. 122, Sanwei Road, Nankai District, Tianjin 300100, 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: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* 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 September 8, 2019

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 <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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://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

<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

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 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.

FHL2在消化系统恶性肿瘤中的研究进展

朱翠翠, 康海锋, 仇建伟, 钱俊波, 刘宏斌, 张冬梅

朱翠翠, 康海锋, 仇建伟, 钱俊波, 南通大学第二附属医院消化内科 江苏省南通市 226000

刘宏斌, 南通大学第二附属医院病理科 江苏省南通市 226000

张冬梅, 南通大学第二附属医院临床医学研究中心 江苏省南通市 226000

朱翠翠, 消化内科方向.

作者贡献分布: 本论文写作由朱翠翠完成; 康海锋、仇建伟、刘宏斌及张冬梅指导; 钱俊波审核.

通讯作者: 钱俊波, 副教授, 主任医师, 226000, 江苏省南通市孩儿巷北路6号, 南通大学第二附属医院消化内科. ntyqjb@163.com
电话: 0513-85061265

收稿日期: 2019-07-19

修回日期: 2019-08-16

接受日期: 2019-09-02

在线出版日期: 2019-09-08

Role of FHL2 in digestive system malignancies

Cui-Cui Zhu, Hai-Feng Kang, Jian-Wei Qiu, Jun-Bo Qian, Hong-Bin Liu, Dong-Mei Zhang

Cui-Cui Zhu, Hai-Feng Kang, Jian-Wei Qiu, Jun-Bo Qian, Department of Gastroenterology and Hepatology, the Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China

Hong-Bin Liu, Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China

Dong-Mei Zhang, Clinical Medical Research Center, the Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Jun-Bo Qian, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology and Hepatology, the Second Affiliated Hospital of Nantong University, No. 6, North Haiexiang Road, Nantong 226000, Jiangsu Province, China. ntyqjb@163.com

Received: 2019-07-19

Revised: 2019-08-16

Accepted: 2019-09-02

Published online: 2019-09-08

Abstract

FHL2 is a scaffold protein that regulates signal transduction and gene transcription, and it has typical structural features of FHL proteins. Each FHL protein contains four half-LIM domains, and different LIM domains can bind to different proteins, which can activate or inhibit the activities of transcription factors such as P53 and serum response factors, and then influences the development of tumors. Previous studies have found that FHL2 has a complex biological role in tumorigenesis, and may promote or suppress tumor development in different types of tumors. In this article, we review the role of FHL2 in digestive system malignancies.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: FHL2; Digestive system; Malignancies

Zhu CC, Kang HF, Qiu JW, Qian JB, Liu HB, Zhang DM. Role of FHL2 in digestive system malignancies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(17): 1083-1087

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i17/1083.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i17.1083>

摘要

FHL2是一种参与信号转导和基因转录的支架蛋白, 具有FHL蛋白典型的结构特征. FHL2含有四个半LIM结构域, 不同的LIM结构域可以与不同的蛋白质结合, 从而激活或者抑制转录因子如P53、血清应答因子等的活性, 进而影响肿瘤的发生发展. 既往研究发现, FHL2在肿瘤发生发展中具有复杂的生物学作用,

在不同类型肿瘤中发挥促癌或抑癌的作用. 本文就FHL2在消化系统恶性肿瘤中的研究进展作一概述.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: FHL2; 消化系统; 恶性肿瘤

核心提要: FHL2是一种重要的支架蛋白, 本文主要研究FHL2在消化系统恶性肿瘤中的表达. 目前已知FHL2在结直肠癌、胃癌、胰腺癌、胆管癌中高表达, 在肝癌中低表达, 而在食管癌中没有研究. 食管癌发病率高, 研究FHL2在食管癌中的表达有一定的临床意义.

朱翠翠, 康海峰, 仇建伟, 钱俊波, 刘宏斌, 张冬梅. FHL2在消化系统恶性肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(17): 1083-1087

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i17/1083.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i17.1083>

0 引言

近年来, 全球恶性肿瘤的总体发病率呈逐年上升趋势, 而我国恶性肿瘤的发病率以年均3%-5%的速度增长, 其中消化系统恶性肿瘤表现尤为明显^[1]. 食管癌、胃癌、肝癌、结直肠癌这四种消化系统恶性肿瘤占前十位恶性肿瘤死亡总数的40.75%^[2]. 随着我国内镜、手术、放化疗等治疗手段的不断进步, 消化系统恶性肿瘤患者的预后已得到了很大的改善, 但是整体预后仍不理想, 死亡率仍居高不下, 因此我们有必要来探索消化系统恶性肿瘤的潜在生物标志物和治疗靶点. 恶性肿瘤的发病机制包括原癌基因的激活、抑癌基因的失活、凋亡调控基因与DNA修复基因的异常等. FHL2作为重要的细胞增殖、凋亡、分化调节蛋白, 与恶性肿瘤的关系逐渐受到关注, 其在宫颈癌^[3]、舌鳞状细胞癌^[4]、白血病^[5,6]、胶质母细胞瘤^[7]等恶性肿瘤中均有相关研究, 本文主要阐述FHL2在消化系统恶性肿瘤中的表达及功能.

1 FHL2的生物学特性

1.1 FHL2的结构 FHL蛋白家族共发现5个成员: FHL1、FHL2、FHL3、FHL4和FHL5, 其中FHL1、FHL2在不同的组织中均有表达, 目前发现FHL1、FHL2、FHL3主要在肌肉中表达, FHL4和FHL5只在睾丸中表达, 其中以FHL2研究最为深入^[8]. FHL2是FHL蛋白家族的第二个成员, 又称为DRAL或SLIM3, 该蛋白由*fh2*基因编码, 定位于染色体2q12-14的区域, 由7个外显子和6个内含子组成, 其中前3个外显子为非编码序列, 后4个外显子为编码序列, 被翻译成279个氨基酸的蛋白质^[9]. 该基因有两种启动子, 分别为启动子1a和启动子1b, 启动子1a

调控*fh2*转录变异体4, 启动子1b调控转录变异体1、2、3、5, 其中启动子1b的活性显著高于1a^[10]. FHL2相对分子量仅有32 kDa, 由四个半富含半胱氨酸的LIM结构域构成(图1), 这种独特的结构可以与50多种不同的蛋白质分子相互作用, 发挥衔接蛋白或支架蛋白的作用, 参与调节信号转导, 细胞存活, 运动与粘附等进程^[11-17].

1.2 FHL2的生物学功能 FHL2作为衔接子或支架蛋白参与调节多个细胞内信号通路和基因转录, 发挥重要的生物学功能. FHL2在体内受许多肿瘤相关因子的调控, 目前已知的有p53、血清反应因子(serum response factors, SRF)、细胞外信号调节激酶2(extracellular regulated protein kinases, ERK2)、周期蛋白D1(cyclin D1)等^[9]. FHL2蛋白定位于黏着斑、细胞质和细胞核中, *fh2*基因启动子区含有抑癌基因p53作用位点, p53的表达可激活*fh2*基因的转录, 这主要是通过启动子1a来完成的^[9]. 在恶性肿瘤中, FHL2具有组织依赖或细胞依赖性, 在不同的组织或细胞中所发挥的作用不同, 引起的效应也不同. FHL2这种双重性质的主要原因是FHL2可以作为多种转录因子的转录共激活因子促进雄激素受体、AP-1、CREB、BRCA1和WT-1等的活性, 也可作为多种转录因子的转录共抑制因子抑制ERK2、PLZF、Nur77、E4F1、FOXO1等的活性^[3]. FHL2蛋白含有磷酸化位点和糖基化位点, 但目前关于FHL2翻译后修饰和突变仍是个谜. 此外, FHL2还可以参与Rho信号途径、Wnt信号途径等.

2 FHL2在消化系统肿瘤中的研究现状

2.1 FHL2与结直肠癌 Wang等^[18]通过免疫印迹和免疫组织化学检测了15例结直肠癌患者和15例正常患者, 研究发现, 与癌旁组织相比, FHL2在结直肠癌中表达显著增高. Verset等^[19]通过免疫组织化学检测了296结直肠癌患者, 结果证实了FHL2高表达与结直肠癌手术患者的总体生存率、淋巴转移相关^[20]. 这是由于FHL2在上皮-间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)中发挥了关键作用.

转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)是一种EMT诱导剂, 可促进FHL2和波形蛋白(vimentin)的表达, 抑制E-钙粘蛋白(E-cadherin)的表达^[17]. 其中TGF-β1是促进结直肠癌侵袭的信号分子, 诱导EMT的发生^[21]. 进一步研究发现Krüppel样转录因子8(Krüppel-like factor 8, KLF8)是FHL2的转录因子: TGF-β1可通过刺激转录因子KLF8诱导FHL2的表达, 即FHL2表达受TGF-β1的正向调控, 促进结直肠癌细胞的增殖及EMT, 这可能是结直肠癌侵袭和转移的主要调控机制^[21]. FHL2 siRNA转染的SW480细胞中显示E-cadherin高表达, 而



图1 FHL2蛋白由四个半LIM结构域构成, 含有279个氨基酸。

Vimentin、MMP-9、twist和Snail为低表达, 但是在DLD1中诱导FHL2的过表达时, 却获得了相反的结果^[17]。转录因子Snail1是EMT过程中的主要调节因子之一, 可抑制E-cadherin并在几种肿瘤类型中过表达^[22]。研究发现FHL2与Snail1相互作用, 促进Snail核积聚, 进而调节结直肠癌中E-cadherin的转录表达^[23]。FHL2也能够与 β -连环蛋白相互作用, 在结肠癌细胞中FHL2能够通过阻止其磷酸化介导的降解来诱导 β -连环蛋白的核积累^[17]。

此外, FHL2的高表达对结直肠癌细胞维持其恶性表型是必需的: 抑制Lovo结直肠癌细胞中的FHL2表达可诱导细胞分化, 抑制原癌基因(survivin, cox-2, hTERT, c-jun等)转录, 抑制肿瘤细胞体外增殖活性及体内致癌能力^[18]。FHL2在结直肠细胞系HT-29中过表达时, 可导致细胞周期的停滞^[21]。然而, 当在HT29中建立FHL2的过表达时, 发现与对照组相比, 促进E-钙粘蛋白表达, 抑制FHL2表达细胞的增殖^[24]。因此, FHL2在结直肠癌细胞系中作为诱导细胞分化的癌基因发挥作用^[21]。

另一方面, FHL2也可通过调节蛋白质复合物的磷酸化状态来抑制膜相关E-钙粘蛋白- β -连环蛋白复合物的形成。膜相关的E-钙粘蛋白- β -连环蛋白复合物的结构完整性是诱导EMT的重要决定因素, 这就阐明了FHL2在癌症迁移和侵袭中的作用^[21]。

2.2 FHL2与胃癌 FHL2在胃癌组织中呈现高表达, 发挥癌基因活性作用。刘霖^[25]采用了免疫组化染色法检测了41例胃癌患者和36例慢性胃炎患者的胃黏膜组织中的FHL2蛋白的表达情况, 结果显示胃癌组织中FHL2的表达阳性率达到85.4%, 显著高于对照组慢性胃炎组织($P<0.05$), 结果提示FHL2蛋白过表达与胃癌发生发展密切相关。

在胃癌AGS细胞系中, FHL2可以与XIAP相关因子1(X-linked inhibitor of apoptosis protein-associated factor 1, XAF1)相互作用, 其中XAF1被称为肿瘤抑制因子, 位于N末端的锌指簇是唯一的结构域结构。Zhang等^[26]使用酵母双杂交系统检测发现, 肿瘤抑制因子XAF1和FHL2相互作用, 认为FHL2是XAF1的结合蛋白, 且发现XAF1可通过降低TCF/ β -连环蛋白转录复合物启动子的活性

从而降低FHL2的转录活性。

2.3 FHL2与肝癌 与结直肠癌相反, FHL2蛋白在肝细胞癌组织及细胞株中均呈现低表达^[27]。在肝癌细胞Hep3B中, 过表达FHL2可下调cyclin D1、促进p21和p27表达, 导致细胞周期阻滞、细胞运动的降低和细胞凋亡的抑制。此外, 过表达FHL2可通过抑制EMT而减弱细胞迁移、侵袭, 进一步发现FHL2在抑制肝癌细胞增殖的同时也可对抗多柔比星诱导的细胞凋亡^[27]。Ding等^[28]在HepG2肝癌细胞中同样证实了FHL2的这种抗增殖的特性, 且发现FHL2通过酪蛋白激酶1/Smad通路促进抑癌基因p21转录、抑制原癌基因c-myc表达, 进而发挥抑癌作用。

FHL2在肝癌细胞中表现出抗增殖的特性, 同时又发挥抗凋亡功能, 这种维持稳态的双向调控作用在FHL2转基因小鼠中得到更为直观的体现。Apo-FHL2小鼠模型显示肝脏中FHL2转录水平较野生型增加11至17倍, 通过诱导肝细胞增殖和凋亡而加速肝细胞转换使得肝脏大小基本正常。Apo-FHL2小鼠肝细胞促增殖基因cyclin D1及促凋亡基因p53同时出现高表达水平, 肝脏部分切除术后再生能力加快。上调FHL2后发现炎症及肝硬化指标均明显增加。虽然Apo-FHL2小鼠没有自发肿瘤, 但在合并其他易感基因累积突变情况下, 致肝癌风险增加^[29]。

2.4 FHL2与胰腺癌 FHL2蛋白在胰腺导管腺癌组织中高表达。与癌旁组织相比, 胰腺癌组织内有高水平FHL2 mRNA; 免疫组织化学证实FHL2主要定位于细胞质和细胞核。敲除FHL2可抑制胰腺癌细胞存活、增殖及放射抗性, 促进细胞凋亡。与此同时, FHL2缺失可致细胞内MEK/ERK信号传导增强, 且可强烈诱导cyclin D1, cyclin E, cyclin A和cyclin B1的表达; 联合敲除FHL2和MEK1对于胰腺癌细胞恶性表型的抑制效果好于单独FHL2的缺失, 表明MEK1位于FHL2调控通路的下游^[14]。KRAS突变常见于胰腺导管腺癌^[30,31]。然而, 目前尚缺乏FHL2参与KRAS信号传导的相关数据。

2.5 FHL2与胆管癌 FHL2在胆管癌细胞中高表达。用免疫组织化学方法检测了35例胆管癌组织、10例正常胆管

黏膜组织中的FHL2蛋白的表达, 在胆管癌组织中FHL2蛋白阳性表达率达91.4%, 显著高于胆管正常黏膜组织的10.0%, 且其阳性表达率随胆管癌的淋巴转移和周围组织浸润深度而增加^[32]. 这就提示FHL2可协同Snail1负性调控钙粘蛋白从而促进肿瘤细胞的生物学行为.

3 总结

FHL2是重要的支架蛋白和衔接蛋白, 通过调节信号转导和基因转录参与细胞黏附、侵袭、增殖、凋亡以及分化等生理病理过程. 除了上文我们所提及的, FHL2在宫颈癌、舌鳞状细胞癌、急性白血病、胶质母细胞瘤中均为高表达, 即促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移. 而在神经母细胞瘤中, FHL2通过抑制Id2促进细胞分化, 发挥抑癌活性的作用. 总之, FHL2在不同肿瘤中的表达水平不同, 发挥着促癌或抑癌活性的作用, FHL2这种双重特性可能与其在不同细胞类型中与不同功能的蛋白相互作用有关.

消化系统肿瘤中FHL2既有促癌作用也有抑癌作用, 迄今为止, 没有相关文献报道过FHL2在食管癌中的表达情况. 全球食管癌的发病率位列全部恶性肿瘤的第六位, 死亡率位居第四位, 而我国食管癌占全球的70%以上^[33]. 我国食管癌90%以上病理类型是鳞状细胞癌, FHL2在宫颈癌、舌鳞状细胞癌中均为高表达, 所以我们推断FHL2在食管鳞状细胞癌中的表达可能为高表达, 当然这需要相关实验数据来佐证. 此外, 目前也没有相关文献提及与FHL2相关的外周血的检测, 是否可以通过检测FHL2相关的可溶性分子来间接检测FHL2? 比如FHL2可调节ADAM-17质膜定位, 而后者是一个剪切酶, 可以促进IL-6、EGFR等的脱落, 那么我们是否可以通过检测这些分子来判断食管鳞癌患者的预后? 食管鳞癌患者FHL2蛋白的测定是否可以对治疗方案有帮助还需进一步研究. 综上, 进一步深入研究FHL2在食管鳞状细胞癌中的表达及相关信号通路将有助于阐明FHL2在食管鳞状细胞癌中发生发展的分子机制, 并为食管鳞状细胞癌的临床诊疗提供新的理论依据及潜在分子治疗靶点.

4 参考文献

- 董颖, 杨文君. 消化道恶性肿瘤流行病学特征与发病现状分析. 医学综述 2014; 20: 429-431 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.03.015]
- 陈万青, 张思维, 郑荣寿, 曾红梅, 邹小农, 赵平, 吴良有, 李光琳, 赫捷. 中国2009年恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2013; 22: 2-12
- Jin X, Jiao X, Jiao J, Zhang T, Cui B. Increased expression of FHL2 promotes tumorigenesis in cervical cancer and is correlated with poor prognosis. *Gene* 2018; 669: 99-106 [PMID: 29800735 DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.087]
- Wang Q, Wang X, Tian X, Tang R, Xu X. Four and a half LIM domains 2 contributes to the development of human tongue

- squamous cell carcinoma. *J Mol Histol* 2016; 47: 105-116 [PMID: 26759260 DOI: 10.1007/s10735-016-9654-7]
- Lu W, Yu T, Liu S, Li S, Li S, Liu J, Xu Y, Xing H, Tian Z, Tang K, Rao Q, Wang J, Wang M. FHL2 interacts with iASPP and impacts the biological functions of leukemia cells. *Oncotarget* 2017; 8: 40885-40895 [PMID: 28402264 DOI: 10.18632/oncotarget.16617]
- Cheng Z, Dai Y, Pang Y, Jiao Y, Zhao H, Zhang Z, Qin T, Hu N, Zhang Y, Ke X, Chen Y, Wu D, Shi J, Fu L. Enhanced expressions of FHL2 and iASPP predict poor prognosis in acute myeloid leukemia. *Cancer Gene Ther* 2019; 26: 17-25 [PMID: 29910468 DOI: 10.1038/s41417-018-0027-0]
- Sun L, Yu S, Xu H, Zheng Y, Lin J, Wu M, Wang J, Wang A, Lan Q, Furnari F, Cavenee W, Purow B, Li M. FHL2 interacts with EGFR to promote glioblastoma growth. *Oncogene* 2018; 37: 1386-1398 [PMID: 29321665 DOI: 10.1038/s41388-017-0068-0]
- Shi X, Bowlin KM, Garry DJ. Fhl2 interacts with Foxk1 and corepresses Foxo4 activity in myogenic progenitors. *Stem Cells* 2010; 28: 462-469 [PMID: 20013826 DOI: 10.1002/stem.274]
- 卢文婷, 王敏. FHL2基因及其相关疾病的研究进展. 医学综述 2017; 23: 645-649 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2017.04.005]
- 蔡婷, 何伟春, 骆静, 袁琦, 孟美娟, 杨俊伟. FHL2蛋白在肿瘤中的转录调控及其分子生物学机制. 现代生物医学进展 2016; 16: 1958-1961 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2016.10.042]
- Xue YL, Meng XQ, Ma LJ, Yuan Z. Plumbagin exhibits an anti-proliferative effect in human osteosarcoma cells by downregulating FHL2 and interfering with Wnt/ β -catenin signalling. *Oncol Lett* 2016; 12: 1095-1100 [PMID: 27446400 DOI: 10.3892/ol.2016.4725]
- Hua G, He C, Lv X, Fan L, Wang C, Remmenga SW, Rodabaugh KJ, Yang L, Lele SM, Yang P, Karpf AR, Davis JS, Wang C. The four and a half LIM domains 2 (FHL2) regulates ovarian granulosa cell tumor progression via controlling AKT1 transcription. *Cell Death Dis* 2016; 7: e2297 [PMID: 27415427 DOI: 10.1038/cddis.2016.207]
- Yan Q, Zhang W, Wu Y, Wu M, Zhang M, Shi X, Zhao J, Nan Q, Chen Y, Wang L, Cheng T, Li J, Bai Y, Liu S, Wang J. KLF8 promotes tumorigenesis, invasion and metastasis of colorectal cancer cells by transcriptional activation of FHL2. *Oncotarget* 2015; 6: 25402-25417 [PMID: 26320172 DOI: 10.18632/oncotarget.4517]
- Zienert E, Eke I, Aust D, Cordes N. LIM-only protein FHL2 critically determines survival and radioresistance of pancreatic cancer cells. *Cancer Lett* 2015; 364: 17-24 [PMID: 25917075 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.04.019]
- Ebrahimian T, Arfa O, Simeone S, Lemarié CA, Lehoux S, Wassmann S. Inhibition of four-and-a-half LIM domain protein-2 increases survival, migratory capacity, and paracrine function of human early outgrowth cells through activation of the sphingosine kinase-1 pathway: implications for endothelial regeneration. *Circ Res* 2014; 114: 114-123 [PMID: 24084691 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301954]
- Boateng LR, Bennin D, De Oliveira S, Huttenlocher A. Mammalian Actin-binding Protein-1/Hip-55 Interacts with FHL2 and Negatively Regulates Cell Invasion. *J Biol Chem* 2016; 291: 13987-13998 [PMID: 27129278 DOI: 10.1074/jbc.M116.725739]
- Zhang W, Jiang B, Guo Z, Sardet C, Zou B, Lam CS, Li J, He M, Lan HY, Pang R, Hung IF, Tan VP, Wang J, Wong BC. Four-and-a-half LIM protein 2 promotes invasive potential and epithelial-mesenchymal transition in colon cancer. *Carcinogenesis* 2010; 31: 1220-1229 [PMID: 20460358 DOI: 10.1093/carcin/bgq094]
- Wang J, Yang Y, Xia HH, Gu Q, Lin MC, Jiang B, Peng Y, Li G, An X, Zhang Y, Zhuang Z, Zhang Z, Kung HF, Wong BC. Suppression of FHL2 expression induces cell differentiation and inhibits gastric and colon carcinogenesis. *Gastroenterology*

- 2007; 132: 1066-1076 [PMID: 17383428 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.12.004]
- 19 Verset L, Tommelein J, Moles Lopez X, Decaestecker C, Mareel M, Bracke M, Salmon I, De Wever O, Demetter P. Epithelial expression of FHL2 is negatively associated with metastasis-free and overall survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013; 109: 114-120 [PMID: 23756870 DOI: 10.1038/bjc.2013.290]
- 20 Al-Nomani L, Friedrichs J, Schüle R, Büttner R, Friedrichs N. Tumoral expression of nuclear cofactor FHL2 is associated with lymphatic metastasis in sporadic but not in HNPCC-associated colorectal cancer. *Pathol Res Pract* 2015; 211: 171-174 [PMID: 25554651 DOI: 10.1016/j.prp.2014.12.001]
- 21 Cao CY, Mok SW, Cheng VW, Tsui SK. The FHL2 regulation in the transcriptional circuitry of human cancers. *Gene* 2015; 572: 1-7 [PMID: 26211626 DOI: 10.1016/j.gene.2015.07.043]
- 22 De Craene B, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 97-110 [PMID: 23344542 DOI: 10.1038/nrc3447]
- 23 Zhang W, Wang J, Zou B, Sardet C, Li J, Lam CS, Ng L, Pang R, Hung IF, Tan VP, Jiang B, Wong BC. Four and a half LIM protein 2 (FHL2) negatively regulates the transcription of E-cadherin through interaction with Snail1. *Eur J Cancer* 2011; 47: 121-130 [PMID: 20801642 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.07.045]
- 24 Amann T, Egle Y, Bosserhoff AK, Hellerbrand C. FHL2 suppresses growth and differentiation of the colon cancer cell line HT-29. *Oncol Rep* 2010; 23: 1669-1674 [PMID: 20428824 DOI: 10.3892/or_00000810]
- 25 刘霖. FHL-2和COX-2在胃癌组织中表达及相关性分析. *现代肿瘤医学* 2011; 19: 733-735
- 26 Zhang W, Yang Y, Jiang B, Peng J, Tu S, Sardet C, Zhang Y, Pang R, Hung IF, Tan VP, Lam CS, Wang J, Wong BC. XIAP-associated factor 1 interacts with and attenuates the trans-activity of four and a half LIM protein 2. *Mol Carcinog* 2011; 50: 199-207 [PMID: 21104993 DOI: 10.1002/mc.20705]
- 27 Ng CF, Ng PK, Lui VW, Li J, Chan JY, Fung KP, Ng YK, Lai PB, Tsui SK. FHL2 exhibits anti-proliferative and anti-apoptotic activities in liver cancer cells. *Cancer Lett* 2011; 304: 97-106 [PMID: 21377781 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.02.001]
- 28 Ding L, Wang Z, Yan J, Yang X, Liu A, Qiu W, Zhu J, Han J, Zhang H, Lin J, Cheng L, Qin X, Niu C, Yuan B, Wang X, Zhu C, Zhou Y, Li J, Song H, Huang C, Ye Q. Human four-and-a-half LIM family members suppress tumor cell growth through a TGF-beta-like signaling pathway. *J Clin Invest* 2009; 119: 349-361 [PMID: 19139564 DOI: 10.1172/JCI35930]
- 29 Nouët Y, Dahan J, Labalette C, Levillayer F, Julien B, Jouvion G, Cairo S, Vives FL, Ribeiro A, Huerre M, Colnot S, Perret C, Nhieu JT, Tordjmann T, Buendia MA, Wei Y. The four and a half LIM-only protein 2 regulates liver homeostasis and contributes to carcinogenesis. *J Hepatol* 2012; 57: 1029-1036 [PMID: 22796152 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.035]
- 30 Reid MD, Saka B, Balci S, Goldblum AS, Adsay NV. Molecular genetics of pancreatic neoplasms and their morphologic correlates: an update on recent advances and potential diagnostic applications. *Am J Clin Pathol* 2014; 141: 168-180 [PMID: 24436263 DOI: 10.1309/AJCP0FKDP7ENVKEV]
- 31 Heestand GM, Kurzrock R. Molecular landscape of pancreatic cancer: implications for current clinical trials. *Oncotarget* 2015; 6: 4553-4561 [PMID: 25714017 DOI: 10.18632/oncotarget.2972]
- 32 田舍, 张弛, 孙跃明. FHL2在人胆管癌组织中的表达及其临床意义. *江苏医药* 2012; 38: 1413-1414
- 33 Li F, Zhu D, Yang Y, Wu K, Zhao S. Overexpression of calcyphosine is associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett* 2017; 14: 6231-6237 [PMID: 29113272 DOI: 10.3892/ol.2017.6973]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 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**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

