

MiRNA-138 靶向相关蛋白 H2AX 在肿瘤诊治中的应用价值^{*}

张光英 综述,程静新[△]审校(新疆医科大学附属肿瘤医院妇外三科,乌鲁木齐 830011)

【关键词】 H2AX; 微小 RNA; 肿瘤; 诊断; 治疗敏感性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.07.052 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)07-0994-03

众所周知,微小 RNA(miRNA)通过与 mRNA 特异性结合而抑制其翻译、降解等过程来控制细胞增殖、分化、应激和凋亡,许多编码 miRNA 的基因位置与癌症发生变异位置重叠,在癌症发生、发展中起重要作用。应用基因芯片筛选后发现,miRNA-138 在宫颈鳞癌细胞中表达差异较为显著,且在新疆维吾尔族宫颈鳞癌组织中表达下调,在宫颈癌新辅助化疗后表达上调^[1]。而 H2AX 作为 miRNA-138 靶向蛋白在肿瘤治疗敏感性方面发挥重要作用,miR-138 超表达直接靶点作用于 H2AX 3'-UTR,减少 H2AX 的表达,诱导基因组不稳定^[2],但 miRNA-138 通过抑制靶基因 H2AX 的细胞信号传导机制有待于进一步研究验证。H2A 作为真核细胞特有的组蛋白是构成染色质的主要成分,H2A 家族包括 2 个成员,H2AZ 和 H2AX^[3]。

1 H2AX 的活化与 DNA 损伤

H2AX 基因位于 11q23.2~q23.3,这一区域多数肿瘤基因缺失突变,尤其在造血系统肿瘤中最为显著^[4]。在人类细胞中,H2AX 占 H2A 蛋白的比例从淋巴细胞中的 2%到神经胶质瘤细胞中的 20%不等。磷酸化的 H2AX(γ H2AX)是发挥生物学功能的基础,除此之外,在不同的氨基酸结合位点还可以发生乙酰化、甲基化、泛素化和最近发现的 O 酰化等修饰方式。

DNA 损伤包括 DNA 加合物形成、DNA 单链断裂、双链断裂(DSBs)及碱基置换等反应中的作用,各种理化因素及机体代谢产物都可以诱导 DSBs 而形成 γ H2AX。DNA 损伤 DSBs 是最严重的 DNA 损伤。Olive^[5]提出 γ H2AX 在 DNA 损伤与恶性肿瘤的发生、发展密切相关,主要表现在基因组稳定性下降,且 DNA 损伤是一些肿瘤药物治疗的重要靶点。DSBs 修复能力可预测肿瘤细胞的放射敏感性^[6], γ H2AX 作为 DNA 损伤相关蛋白在维持遗传稳定方面具有重要作用,为重要抑癌基因^[7]。DSBs 常与 H2AX 的活化同时存在,且荧光下 γ H2AX 的焦点与 DSBs 数量间有 1:1 对应的关系,因此 γ H2AX 现已普遍作为 DNA 损伤的检测指标应用, γ H2AX 是启动 DSBs 修复的关键因子,磷酸化的 H2AX 蛋白一方面可固定断裂的 DNA。另一方面可快速招募大量修复相关蛋白与信号分子参与 DNA 损伤的修复,且能在最初识别损伤信号传导及 DNA 修复过程中发挥重要作用^[8]。研究证实, γ H2AX 形成的焦点没有细胞特异性,大多数组蛋白合成物与 DNA 复制通过独特的信使核糖核酸紧密相连,特别是 H2AZ 和 H3.3 为独立的 DNA 合成,而 H2AX 合成不寻常之处在于,它由部分 DNA 合成^[9]。

2 γ H2AX 的检测

γ H2AX 可以在剥脱的口腔上皮细胞中查到,它可通过患者的漱口水或用棉签擦拭内侧面部颊部获得,剥脱的口腔细胞因

取材简单、无创被大力提倡,但有无核的鳞状细胞及死亡细胞掺杂其中。最近的研究和临床试验发现,用粗细不等的毛发可使 γ H2AX 在遗传毒性药物和辐射下可视化,使用毛发的一个主要优势是毛囊比外周淋巴细胞的 DNA 复制更容易受到癌症药物的攻击。值得注意的是,部分皮肤活检、毛囊细胞常常表现出最大 γ H2AX 药物治疗后的反应^[10]。

免疫组化及印迹技术、彗星试验、流式细胞技术等均可检测 γ H2AX,不同检测方法各有利弊。免疫荧光法是最常用于检测 γ H2AX 的方法,不仅可直观、形象地观察到单个细胞中 γ H2AX 的聚集,还能观察到 γ H2AX 与其他蛋白的作用情况。但不同条件下, γ H2AX 焦点大小和荧光强度可能发生变化。因此分析结果时,不仅要分析焦点的多少,还要考虑到焦点的大小及强度^[11];免疫印迹技术可定性分析 γ H2AX 蛋白水平的变化,但它不能区分凋亡 DNA 损伤修复应答产生的 γ H2AX,且通常敏感性不强仅用于基础研究,而酶联免疫吸附试验(ELISA)因高灵敏度常用于临床试验^[12];彗星试验更适合人口基础研究,但不被采用于流行病学研究;已经证明,流式细胞术方法检测 γ H2AX 的灵敏度是彗星试验的 100 倍,特别适用于检测低水平的 DNA 损伤,且流式细胞技术可结合细胞周期来分析 γ H2AX 水平的变化,但受单个细胞限制,它常用来评估 DNA 损伤与细胞周期之间的关系^[13],因此采用这种非常有效的流式细胞技术分析 γ H2AX 可以更好地研究抗肿瘤药物的应用机制,对个体化用药有重要指导意义。 γ H2AX 分析可以用来推测对 DSBs 的易感性,亦可检测未修复的 DSBs^[14]。因此,可结合具体实验要求和各检测优缺点灵活运用检测技术。

3 γ H2AX 在肿瘤早期诊断方面的应用

γ H2AX 对疾病早期诊断及发病机制的研究有重要应用价值。已发现 γ H2AX 在癌症和癌前病变中表达显著增加,可用于临床诊断。许多肿瘤的发生、发展与病毒感染密切相关,Jha 等^[15]在研究人外周血单核细胞卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染过程的基因表达时发现,除了 H2AX,几乎所有基因都下调,敲除 H2AX 会导致卡波西肉瘤相关疱疹病毒游离基因复制数量减少, γ H2AX 可能与病毒感染后蛋白链末端复制数量的增加有关。Matsuda 等^[16]在研究乙型肝炎病毒感染的肝细胞癌患者组织中发现, γ H2AX 表达量显著增高,这与乙型肝炎病毒导致 DNA 损伤有关,可见 γ H2AX 可作为有效生物学指标来预测肿瘤的发生。同样,林涛等^[17]对正常宫颈、CIN I、CIN II、CIN III 及宫颈鳞癌组织病理切片中 γ H2AX 表达阳性率分析发现,人乳头瘤病毒(HPV) DNA 会逐渐整合到人宿主染色体而引起宿主 DNA 损伤,随着宫颈病变的加重, γ H2AX 呈递增趋势,且 γ H2AX 与 HPV16 DNA 表达部位相同,认为

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81360380)。

[△] 通讯作者,E-mail:13899899061@139.com。

γ H2AX 反映 HPV 复制相关的 DNA 损伤变化趋势,从 HPV 病毒感染到肿瘤发生、发展,筛选此过程中表达差异明显的蛋白,对宫颈癌早期诊断具有重要临床价值。Risques 等^[18]研究发现,溃疡性结肠炎、慢性炎症性疾病易诱发大肠癌,经历这些慢性炎症后细胞 DNA 损伤,提示 γ H2AX 增加可反映氧化损伤。Matsuda 等^[16]对肺癌危险性相关因素的研究,发现高比例的 γ H2AX 与肺癌高危因素的增加有明显相关性($OR=2.43$),这些患者患某些癌症的风险极大地增加。Pastukh 等^[19]发现慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者肺组织的线粒体基因组和特定序列核血管内皮生长因子(VEGF)基因的启动子中有成簇的 DNA 损伤, γ H2AX 可促进疾病发病机制的研究。另外,Scarpato 等^[20]发现,儿童肥胖常与慢性低级别炎症相关,它可增加日后患某些类型癌症的风险,他们还分析了 119 名体质量正常、体质量超标或肥胖儿童的淋巴细胞,发现体质量超标或肥胖儿童淋巴细胞中 γ H2AX 水平明显高于体质量正常的儿童。众所周知,女性乳房是对辐射相当敏感的器官,研究发现 H2AX 在乳腺 X 射线检查时虽然表达量很小但前后变化较大^[21],这表明 γ H2AX 有较高的灵敏度,可以用于评估不同检查手段引起的 DNA 损害程度,评估辅助检查利弊,这些都充分证明了 H2AX 有望成为疾病诊断的分子标志物。

4 γ H2AX 在肿瘤放、化疗敏感性方面的应用

放、化疗为肿瘤综合治疗的重要手段,尤其对肿瘤晚期或复发患者,如局部晚期及巨块型宫颈癌治疗疗效较差、复发及病死率高,用子宫或髂内动脉局部注射化疗药物来减缓病灶发展,提高手术切除率,改善预后。很多化疗药物是通过诱导 DSBs 达到杀死肿瘤细胞的目的,如顺铂可以诱导复制阻滞最终导致 DSBs 的形成。治疗癌症化学药物主要是 DNA 拓扑异构酶 II 抑制剂,它能消除癌细胞诱导 DNA 双链断裂,使组蛋白从开放的染色质中离开^[22]。药物耐受导致肿瘤治疗失败仍是临床治疗的难题,寻找准确、有效的方法检测治疗敏感性是研究者迫切关心的问题。

Kunos 等^[23]发现,沙利霉素通过增加 DNA 损伤来提高肿瘤细胞对阿霉素和依托泊苷的敏感性并减少抗凋亡 p21 蛋白水平,沙利霉素与阿霉素、依托泊苷联合治疗后, γ H2AX、p53BP1 和 pChk1 的水平明显升高并诱导焦点聚集。Ivashkevich 等^[24]研究骨髓增生异常综合征(MDS)或急性髓系白血病(AML)患者中 DNA 甲基转移酶抑制剂单独或结合组蛋白去乙酰酶抑制剂的临床疗效时,发现其外周血淋巴细胞 γ H2AX 水平也明显增加。Zolner 等^[25]研究表明,电离辐射可引起人类磷酸化位点突变从而中止 ATM 信号,致 H2AX 磷酸化受阻,DNA 损伤修复质量降低,达到消灭肿瘤细胞的目的。Olive 等^[26]研究宫颈癌患者放疗前后组织中 γ H2AX 表达时发现,在接受 1.8~2.5 Gy 辐射剂量后,癌组织中 γ H2AX 表达明显升高,且高剂量辐射后组织中残余 γ H2AX 的焦点数高于低剂量组织。Goutham 等^[27]发现,随着放疗皮肤反应和口腔黏膜炎等不良反应的增加,淋巴细胞中剩余 γ H2AX 焦点也增加,并认为放疗前行 γ H2AX 聚集数目分析对放疗不良反应敏感者有预测价值。

Parikh 等^[28]研究头颈部肿瘤发现,H2AFX 基因 11q23 部分区域缺失,缺失 H2AX 基因的细胞株对药物敏感性明显增加,这为 H2AFX 作为抑癌基因抑制肿瘤提供依据。Solier 等^[29]发现细胞核内由组蛋白 H2AX 和 DNA 损伤反应蛋白组成的“凋亡环”厚壳, γ H2AX 对核基因氧化反应损伤起到决定性作用。另外,研究者注意到儿童对辐射耐受量的较低,往往儿科辐射风险被低估, γ H2AX 可作为评估儿童辐射耐受量指标,应采取进一步的安全措施减少或优化儿童辐射治疗。还有

报道,血液单核细胞中形成和消失的 γ H2AX 焦点在甲状腺癌患者经¹³¹I 治疗后个体间疗效存在显著差异^[30]。此外,H2AX 也广泛应用在体内移植上,如左心室起搏器(LVAD)患者淋巴细胞中 DNA 双链断裂明显增加且与 γ H2AX 焦点在淋巴细胞数量呈正相关^[31]。

H2AX 转录调控反映细胞 DNA 修复要求,如在细胞分化晚期 DNA 修复中 γ H2AX 是减少的,其分子机制是通过 miRNA 抑制 H2AX。随着年龄的增长,一些 miRNA 发生明显变化,这些与年龄相关疾病的 miRNA 的靶基因为 PI3K、c-Kit 和 H2A,如 miR-24 调节 H2AX 的表达,使 H2AX miR-24 及蛋白在老年人中表达更高,这使 H2AX 并非局限在研究 DNA 损伤方面^[32]。鉴于 γ H2AX 与 DNA 损伤修复的关系,可以通过抑制其上游激酶而阻止 H2AX 磷酸化,或应用辐射增敏剂,让 γ H2AX 持续存在,而使 DNA 损伤修复不能完成,增强肿瘤细胞对放、化疗敏感性。因此, γ H2AX 水平可反应基因组稳定性,对肿瘤监测治疗疗效及寻找有效抗肿瘤药物有重要临床意义。

不仅 γ H2AX,其他组蛋白与肿瘤关系也十分密切,如组蛋白 H3 磷酸化(PPH3)表达水平与肿瘤直径、雌激素受体和肿瘤分级有关。研究表明,45%的早期乳腺癌患者 PPH3 表达对乳腺癌预后可精确预测(96%),相反较低存活率(58%)的患者 PPH3 高表达,而在非小细胞肺癌和前列腺癌组织中同样存在异常 H3 和 H4 修饰^[33]。

除此之外, γ H2AX 对疾病预后等研究也有重要临床价值。如与正常组织相比, γ H2AX 在黑色素瘤细胞或癌前病变(痣)中高强度表达,但似乎并不能作为黑色素瘤预后的指标^[34]。然而, γ H2AX 可以作为一种诊断工具,从发育异常的痣中分辨黑色素瘤。

5 结 语

当今,恶性肿瘤是危害人类健康主要疾病之一,位居我国十大疾病致死率之首^[35]。中晚期肿瘤患者药物治疗失败使其生存率大大降低, γ H2AX 可作为检测肿瘤治疗敏感性的指标,对改变肿瘤预后起关键作用。大多数化疗药物在杀死癌细胞的同时对正常细胞有较高的毒性,因此限制了其临床应用。确定药物对肿瘤细胞高度敏感,但对健康细胞有最小有害影响是研发肿瘤化疗药物的重要挑战。外周血与组织中 γ H2AX 水平非常接近,且取材方便、可重复行高,有望成为化疗药物疗效的即时监测方法。 γ H2AX 因可通过转录后修饰(PTMs)来动态调整细胞压力,近年来,组蛋白 PTMs 潜在临床应用与药物开发有关,有前途的化合物修饰染色质被引入新的抗癌药物^[36],希望通过 miRNA 及其靶蛋白生物信号通路机制深入研究,能发现更为有效的药物治疗肿瘤。尽管有许多新抗癌药物被成功发现,但只有 5%的预测药物获得最终批准, γ H2AX 作为新生物标记物可减少抗肿瘤药物研发的时间和成本。研制敏感、有效的抗癌药物是研究者们最关心的问题。值得注意的是,因肿瘤异质性血管化和基因组成的差异可能会影响 γ H2AX 形成和移除,因此 γ H2AX 反应可能在同一患者的不同转移瘤及同一瘤体中的不同细胞表达有差异,所以关于 H2AX 在肿瘤的诊断及治疗方面的应用有待于更深入的研究。

参考文献

- [1] 苏伟,程静新. microRNA 在宫颈癌诊治方面的应用与前景[J]. 肿瘤基础与临床,2014,27(1):75-78.
- [2] Wang Y, Huang JW, Li M, et al. MicroRNA-138 modulates DNA damage response by repressing histone H2AX expression[J]. Mol Cancer Res,2011,9(8):1100-1111.

- [3] Wyrick JJ, Parra MA. The role of histone H2A and H2B post-translational modifications in transcription: a genomic perspective[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1789(1): 37-44.
- [4] Dickey JS, Redon CE, Nakamura AJ, et al. H2AX: functional roles and potential applications[J]. *Chromosoma*, 2009, 118(6): 683-692.
- [5] Olive PL. Detection of DNA damage in individual cells by analysis of histone H2AX phosphorylation[J]. *Methods Cell Biol*, 2004, 75: 355-373.
- [6] Bourton EC, Plowman PN, Smith D, et al. Prolonged expression of the γ -H2AX DNA repair biomarker correlates with excess acute and chronic toxicity from radiotherapy treatment[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(12): 2928-2934.
- [7] Yuan J, Adamski R, Chen J. Focus on histone variant H2AX: to be or not to be[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(17): 3717-3724.
- [8] Takahashi A, Mori E, Ohnishi T. The foci of DNA double strand break-recognition proteins localize with γ H2AX after heat treatment[J]. *J Radiat Res*, 2010, 51(1): 91-95.
- [9] Faucher D, Wellinger RJ. Methylated H3K4, a transcription-associated histone modification, is involved in the DNA damage response pathway[J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(8): 1001082.
- [10] Kinders RJ, Hollingshead M, Lawrence S, et al. Development of a validated immunofluorescence assay for γ H2AX as a pharmacodynamic marker of topoisomerase I inhibitor activity[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(22): 5447-5457.
- [11] Kinner A, Wu W, Staudt C, et al. γ -H2AX in recognition and signaling of DNA double-strand breaks in the context of chromatin[J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36(17): 5678-5694.
- [12] Solier S, Pommier Y. The nuclear γ -H2AX apoptotic ring: implications for cancers and autoimmune diseases[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(12): 2289-2297.
- [13] Wang LH, Pfister TD, Parchment RE, et al. Monitoring drug-induced γ H2AX as a pharmacodynamic biomarker in individual circulating tumor cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(3): 1073-1084.
- [14] He Y, Gong Y, Lin J, et al. Ionizing radiation-induced γ -H2AX activity in whole blood culture and the risk of lung cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22(3): 443-451.
- [15] Jha HC, Upadhyay SK, Lu J, et al. H2AX phosphorylation is important for LANA-mediated Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus episome persistence[J]. *J Virol*, 2013, 87(9): 5255-5269.
- [16] Matsuda Y, Wakai T, Kubota M, et al. DNA damage sensor γ -H2AX is increased in preneoplastic lesions of hepatocellular carcinoma[J]. *ScientificWorldJournal*, 2013, 2013: 597095.
- [17] 林涛, 张云艳, 初明, 等. γ H2AX 在 HPV16 阳性宫颈鳞癌组织中的表达及意义[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2012, 32(2): 134-139.
- [18] Risques RA, Lai LA, Brentnall TA, et al. Ulcerative colitis is a disease of accelerated colon aging: evidence from telomere attrition and DNA damage[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(2): 410-418.
- [19] Pastukh VM, Zhang L, Ruchko MV, et al. Oxidative DNA damage in lung tissue from patients with COPD is clustered in functionally significant sequences[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2011, 6: 209-217.
- [20] Scarpato R, Verola C, Fabiani B, et al. Nuclear damage in peripheral lymphocytes of obese and overweight Italian children as evaluated by the γ -H2AX focus assay and micronucleus test[J]. *FASEB J*, 2011, 25(2): 685-693.
- [21] Schwab SA, Brand M, Schlude IK, et al. X-ray induced formation of γ -H2AX foci after full-field digital mammography and digital breast-tomosynthesis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): 70660.
- [22] 李连香, 陈丽宏. 宫颈癌新辅助化疗 miRNA 的差异表达[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(2): 122-124.
- [23] Kunos CA, Radivoyevitch T, Pink J, et al. Ribonucleotide reductase inhibition enhances chemoradiosensitivity of human cervical cancers[J]. *Radiat Res*, 2010, 174(5): 574-581.
- [24] Ivashkevich A, Redon CE, Nakamura AJ, et al. Use of the γ -H2AX assay to monitor DNA damage and repair in translational cancer research[J]. *Cancer Lett*, 2012, 327(1): 123-133.
- [25] Zolner AE, Abdou I, Ye R, et al. Phosphorylation of polynucleotide kinase/phosphatase by DNA-dependent protein kinase and ataxia-telangiectasia mutated regulates its association with sites of DNA damage[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(21): 9224-9237.
- [26] Olive PL, Banuelos CA, Durand RE, et al. Endogenous and radiation-induced expression of γ H2AX in biopsies from patients treated for carcinoma of the uterine cervix[J]. *Radiother Oncol*, 2010, 94(1): 82-89.
- [27] Goutham HV, Mumbreakar KD, Vadhira BM, et al. DNA double-strand break analysis by γ -H2AX foci: a useful method for determining the overreactors to radiation-induced acute reactions among head-and-neck cancer patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(5): 607-612.
- [28] Parikh RA, White JS, Huang X, et al. Loss of distal 11q is associated with DNA repair deficiency and reduced sensitivity to ionizing radiation in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2007, 46(8): 761-775.
- [29] Solier S, Pommier Y. The nuclear γ -H2AX apoptotic ring: implications for cancers and autoimmune diseases[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(12): 2289-2297.
- [30] Lassmann M, Häscheid H, Gassen D, et al. In vivo formation of γ -H2AX and 53BP1 DNA repair foci in blood cells after radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(8): 1318-1325.
- [31] Mondal NK, Sorensen E, Hiivala N, et al. Oxidative stress, DNA damage and repair in heart failure patients after implantation of continuous flow left ventricular assist devices[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 883-893.
- [32] Seo J, Kim SC, Lee HS, et al. Genome-(下转第 999 页)

- ol Pharm Bull, 2013, 36(11): 1739-1746.
- [3] Marvaso G, Barone A, Amodio N, et al. Sphingosine analog fingolimod (FTY720) increases radiation sensitivity of human breast cancer cells in vitro[J]. Cancer Biol Ther, 2014, 15(6): 797-805.
- [4] Alroughani R, Ahmed SF, Behbehani R, et al. Use of fingolimod in patients with relapsing remitting multiple sclerosis in Kuwait[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2014, 119: 17-20.
- [5] Lahiri S, Park H, Laviad EL, et al. Ceramide synthesis is modulated by the sphingosine analog FTY720 via a mixture of uncompetitive and noncompetitive inhibition in an Acyl-CoA chain length-dependent manner[J]. J Biol Chem, 2009, 284(24): 16090-16098.
- [6] Chen H, Tran JTA, Eckerd A, et al. Inhibition of de novo ceramide biosynthesis by FTY720 protects rat retina from light-induced degeneration[J]. J Lipid Res, 2013, 54(6): 1616-1629.
- [7] Coelho RP, Payne SG, Bittman R, et al. The immunomodulator FTY720 has a direct cytoprotective effect in oligodendrocyte progenitors[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2007, 323(2): 626-635.
- [8] Dawson G, Qin J. Gilenya (FTY720) inhibits acid sphingomyelinase by a mechanism similar to tricyclic antidepressants[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 404(1): 321-323.
- [9] Rau CR, Hein K, Sättler MB, et al. Anti-inflammatory effects of FTY720 do not prevent neuronal cell loss in a rat model of optic neuritis[J]. Am J Pathol, 2011, 178(4): 1770-1781.
- [10] Ledgerwood LG, Lal G, Zhang N, et al. The sphingosine 1-phosphate receptor 1 causes tissue retention by inhibiting the entry of peripheral tissue T lymphocytes into afferent lymphatics[J]. Nat Immunol, 2008, 9(1): 42-53.
- [11] Paugh SW, Cassidy MP, He H, et al. Sphingosine and its analog, the immunosuppressant 2-amino-2-(2-[4-octylphenyl] ethyl)-1, 3-propanediol, interact with the CB1 cannabinoid receptor[J]. Mol Pharmacol, 2006, 70(1): 41-50.
- [12] Moon MH, Jeong JK, Lee YJ, et al. FTY720 protects neuronal cells from damage induced by human prion protein by inactivating the JNK pathway[J]. Int J Mol Med, 2013, 32(6): 1387-1393.
- [13] Takasugi N, Sasaki T, Ebinuma I, et al. FTY720/fingolimod, a sphingosine analogue, reduces amyloid- β production in neurons[J]. PLoS One, 2013, 8(5): 64050.
- [14] Doi Y, Takeuchi H, Mizoguchi H, et al. Granulocyte-colony stimulating factor attenuates oligomeric amyloid β neurotoxicity by activation of neprilysin[J]. PLoS One, 2014, 9(7): 103458.
- [15] Amemiya F, Maekawa S, Itakura Y, et al. Targeting lipid metabolism in the treatment of hepatitis C virus infection[J]. J Infect Dis, 2008, 197(3): 361-370.
- [16] Ciesek S, Steinmann E, Manns MP, et al. The suppressive effect that myriocin has on hepatitis C virus RNA replication is independent of inhibition of serine palmitoyl transferase[J]. J Infect Dis, 2008, 198(7): 1091-1093.
- [17] Ni H, Chen J, Pan M, et al. FTY720 prevents progression of renal fibrosis by inhibiting renal microvasculature endothelial dysfunction in a rat model of chronic kidney disease[J]. J Mol Histol, 2013, 44(6): 693-703.
- [18] Liu W, Zi M, Tsui H, et al. A novel immunomodulator, FTY-720 reverses existing cardiac hypertrophy and fibrosis from pressure overload by targeting NFAT (nuclear factor of activated T-cells) signaling and periostin[J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(4): 833-844.
- [19] Kong Y, Wang H, Wang S, et al. FTY720, a sphingosine-1 phosphate receptor modulator, improves liver fibrosis in a mouse model by impairing the motility of bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. Inflammation, 2014, 37(4): 1326-1336.
- [20] Qin X, Yue Z, Sun B, et al. Sphingosine and FTY720 are potent inhibitors of the transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) channels[J]. Br J Pharmacol, 2013, 168(6): 1294-1312.
- [21] Nam JH, Kim WK, Kim BJ. Sphingosine and FTY720 modulate pacemaking activity in interstitial cells of cajal from mouse small intestine[J]. Mol Cells, 2013, 36(3): 235-244.
- [22] Payne SG, Oskeritzian CA, Griffiths R, et al. The immunosuppressant drug FTY720 inhibits cytosolic phospholipase A2 independently of sphingosine-1-phosphate receptors[J]. Blood, 2007, 109(3): 1077-1085.
- [23] Xin C, Ren S, Eberhardt W, et al. FTY720 suppresses interleukin-1 β -induced secretory phospholipase A2 expression in renal mesangial cells by a transcriptional mechanism[J]. Br J Pharmacol, 2007, 150(7): 943-950.

(收稿日期: 2014-10-05 修回日期: 2014-11-22)

(上接第 996 页)

- wide profiles of H2AX and γ -H2AX differentiate endogenous and exogenous DNA damage hotspots in human cells[J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40(13): 5965-5974.
- [33] Redon CE, Weyemi U, Parekh PR, et al. γ -H2AX and other histone post-translational modifications in the clinic[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1819(7): 743-756.
- [34] Ivashkevich A, Redon CE, Nakamura AJ, et al. Use of the γ -H2AX assay to monitor DNA damage and repair in translational cancer research[J]. Cancer Lett, 2012, 327(1): 123-133.
- [35] Edwards BK, Ward E, Kohler BA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975—2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates[J]. Cancer, 2010, 116(3): 544-573.
- [36] Kwa FA, Balcerzyk A, Licciardi P, et al. Chromatin modifying agents—the cutting edge of anticancer therapy[J]. Drug Discov Today, 2011, 16(13): 543-547.

(收稿日期: 2014-11-10 修回日期: 2014-12-20)