

引用本文:沈正东,张赛,徐江喜,等.基于CiteSpace可视化分析的干燥综合征研究进展及热点预测[J].安徽医药, 2021, 25(6): 1061-1064. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.06.001.



◇ 综述 ◇

基于CiteSpace可视化分析的干燥综合征研究进展及热点预测

沈正东,张赛,徐江喜,张玉婷,朱跃兰

作者单位:北京中医药大学附属东方医院风湿免疫科,北京 100078

通信作者:朱跃兰,女,教授,博士生导师,研究方向为干燥综合征的治疗,Email:zhuyuelanting@163.com

基金项目:国家自然科学基金项目(81874438)

摘要: **目的** 分析干燥综合征近十年的研究进展并探索前沿热点。**方法** 检索科学引文索引数据库(Science Citation Index-Expanded, SCIE)中近十年干燥综合征的记录,并应用CiteSpace对检索记录进行可视化分析。以文献共被引情况、关键词共现和聚类后的活跃度等方面为视角对干燥综合征知识领域进行发掘,探索研究动态。**结果** 位居前五的高频关键词依次为干燥综合征、系统性红斑狼疮、自身免疫性疾病、自身免疫、唾液腺,并形成6个有效聚类;高被引文献的研究内容主要集中在原发性干燥综合征的分类标准、疾病活动度评分指标、淋巴瘤、利妥昔单抗治疗及系统综述;关键词热点预测为腮腺、生物标志物、抑郁、共病和分类标准。**结论** 对干燥综合征的研究正处于萌芽阶段,实现早期诊断和对病情整体的评估仍是未来几年干燥综合征研究的热点和重点。

关键词: 干燥综合征; 科学引文索引数据库(SCIE); 可视化; CiteSpace; 研究进展; 热点预测

Research progress and hot spot prediction of Sjogren's syndrome based on CiteSpace visualization analysis

SHEN Zhengdong, ZHANG Sai, XU Jiangxi, ZHANG Yuting, ZHU Yuelan

Author Affiliation: Department of Rheumatology and Immunology, Dongfang Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Abstract: **Objective** To analyze the research progress of Sjogren's syndrome in recent ten years and explore the hot spot. **Methods** The records of Sjogren's syndrome in Science Citation Index Expanded (SCIE) in the past ten years were searched, and CiteSpace was used to analyze the records visually. The knowledge field of Sjogren's syndrome was explored from the perspective of literature citation, keyword co-occurrence and clustering activity, and research trends were explored. **Results** The top five high-frequency key words were Sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosus, autoimmune disease, autoimmunity, salivary gland, and form six effective clusters; the research contents of highly cited literature mainly focused on the classification criteria of primary Sjogren's syndrome, disease activity score index, lymphoma, rituximab treatment and system review; hot spot of key words were parotid gland, biomarker, depression, comorbidity and classification criteria. **Conclusion** The study of Sjogren's syndrome is in its infancy. Early diagnosis and overall assessment of Sjogren's syndrome are still the focus of research in the next few years.

Key words: Sjogren's syndrome; Science citation index-expanded(SCIE); Visualization; CiteSpace; Research progress; Hot spot prediction

干燥综合征(sjogren's syndrome, SS)是以累及外分泌腺为主的慢性系统性自身免疫疾病。不合并其他诊断明确的结缔组织病称为原发性干燥综合征(primary sjogren's syndrome, pSS),而合并其他诊断明确的结缔组织病称为继发性干燥综合征(secondary sjogren's syndrome, sSS)。pSS属全球性疾病,在我国人群中的患病率为0.33%~0.77%,是最常见的中老年人的自身免疫性结缔组织病^[1]。近几年关于SS的诊疗指南不断涌现,文献研究逐年上升,得到了更多学者的关注,但对SS的进展及研究

热点尚未形成明确的总结。科学知识图谱又称为知识域可视化,是显示某科学领域发展进程与结构关系的可视化图形^[2]。其所形成的图谱可以较为直观地发现基础科学和技术的分布式架构特征和模式,进而用于领域分析、科研评价、前沿分析等^[3]。因此本研究应用CiteSpace对SS知识领域进行可视化分析,以期为该领域的研究提供更多信息和借鉴作用。

1 数据与方法

1.1 数据 基于web of science 数据库平台,以sjogren's syndrome为关键词,检索干燥综合征相关文献。

gren's syndrome 为主题词,以出版时间为 2010—2019 年对其子数据库——科学引文索引数据库 (Science Citation Index-Expanded, SCIE) 进行检索,共检索出 5 679 条记录,类型包括论著、综述、会议文献等。以 WOS 格式导出包括题目、作者、机构、出版年份、摘要以及参考文献等全部信息。

1.2 方法 CiteSpace 即引文空间,是在科学计量学、数据可视化背景下逐渐发展起来的一款引文可视化分析软件。应用 CiteSpace 对 5 679 条记录进行分析并形成可视化图谱,内容包括文献共被引,关键词共现、聚类以及研究热点的分析。根据研究节点的不同,合理设置阈值和剪切方式,形成科学合理的知识图谱。

2 结果

2.1 关键词

2.1.1 关键词共现分析 对所有记录进行分析后整理出 5 609 条有效记录,共得到 172 个节点,868 条连线。高频关键词依次为干燥综合征 (sjogren's syndrome) (1 846)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus) (238)、自身免疫性疾病 (autoimmune disease) (200)、自身免疫 (autoimmunity) (182)、唾液腺 (salivary gland) (166)。高中介中间性关键词依次为自身免疫 (autoimmunity) (0.33)、自身免疫性疾病 (autoimmune disease) (0.23)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus) (0.18)、唾液腺 (salivary gland) (0.15)、类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis) (0.15)、自身抗体 (autoantibody) (0.14)、B 细胞 (B cell) (0.12)、利妥昔单抗 (rituximab) (0.12)。

2.1.2 关键词聚类分析 采用 LLR 算法对关键词进行聚类后共得到 12 个聚类,有效聚类为 6 个,此时模块值 (Q 值) = 0.3234, 平均轮廓值 (S 值) =

0.5422,说明聚类结构显著,结果合理。聚类的面积大小代表该聚类中关键词的多少,各聚类字体的大小参照聚类面积按比例显示。聚类面积由大到小依次为系统性红斑狼疮 (#0)、炎症 (#1)、利妥昔单抗 (#2)、口腔干燥 (#3)、生活质量 (#4)、米库利兹病 (#5)。各聚类的 S 值及聚类下的关键词见表 1。

2.1.3 关键词突现分析 对所有关键词进行突现分析,共得到 22 个突现词。突现强度最高的关键词为眼干,开始于 2014 年,结束于 2016 年,其次为多发性硬化、腮腺、先天性传导阻滞和生物标志物。持续到 2019 年的突现词按突现强度排序依次为:腮腺、生物标志物、抑郁、共病、分类标准。

2.2 参考文献

2.2.1 文献共被引分析 共提取节点数 281 个,连线数共计 1 630 条。前五位高被引文献的详细内容见表 2。被引次数最多的一篇文献为 2012 年 ACR 提出的 SS 分类标准^[4];排在第二位的文献是 EULAR 推出的 ESSDIA^[5];第三位文献的内容是 2016 年 ACR/EULAR 关于 pSS 分类标准的共识^[6];第四位的文献内容是在唇腺活检中,生发中心的存在对 SS 病人并发恶性淋巴瘤有重要预测作用,也是 5 篇文献中中介中心性最高的一篇^[7];排在第五位的文献是利妥昔单抗治疗 SS 病人的随机、双盲、对照试验^[8]。

2.2.2 文献突现分析 对 281 篇参考文献进行突现检测,共得到 109 个突现点。其中突现强度最高的参考文献是 2005 年由 Fox^[9]发表于 Lancet 杂志的关于 SS 的系统性综述。选取突现时间持续到 2019 年并居前五位的高突现文献,位居第一的是 Brito-Zeron 等^[10]发表的关于 SS 的系统性综述;第二位为 Qin 等^[11]关于 pSS 流行病学的系统回顾与 Meta 分析;第三位是 Patel R 等^[12]撰写的原发性综合征的流行病

表 1 关键词聚类分析

聚类 ID	面积	S 值	包含关键词
0	51	0.784	系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、自身抗体、系统性硬化症、血管炎、间质性肺疾病、多发性硬化、感染、共病、抗磷脂综合征、先天性传导阻滞、动脉硬化等
1	35	0.618	SS、炎症、干眼、th17、il-17、泪腺、il-22、抗 SSA/RO、凋亡、上皮细胞、动物模型、I 型干扰素、NF-KB、眼泪、原发性胆汁性肝硬化 ^① 、角膜、性激素等
2	32	0.658	B 细胞、利妥昔单抗、淋巴瘤、microRNA、EULAR 干燥综合征疾病活动度指数 (EULAR Sjogren's syndrome disease activity index, ESSDAI)、B 细胞活化因子 (B cell-activating factor, BAFF)、类风湿因子、生物治疗、环磷酰胺、贝利木单抗、EULAR 干燥综合征病人自评指数 (EULAR Sjögren's Syndrome Patients Reported Index, ESSPRI)、DNA 甲基化、调节性 T 细胞、观察指标等
3	30	0.609	唾液腺、口腔干燥、生物标志物、诊断、超声、治疗、分类标准、腮腺、唾液分泌不足、涎腺炎、干细胞、风险因素、蛋白组学、先天免疫等
4	10	0.863	疲乏、疾病活动、生活质量、meta 分析、羟基氯喹、抑郁、焦虑、纤维肌痛、系统性回顾、腺体外表现
5	5	0.985	IgG4 相关疾病、米库利兹病、自身免疫性胰腺炎、IgG4、糖皮质激素

注:①现更名为原发性胆汁性胆管炎。

表2 前五位高被引文献

被引 频次	文献标题	第一作者	出版 年份	中介 中心 性	文献来源
401	American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort	Shiboski SC	2012	0.06	Arthritis Care Res (Hoboken)
259	EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome	Seror R	2010	0.09	Ann Rheum Dis
215	2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts	Shiboski CH	2017	0.02	Ann Rheum Dis
172	Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome	Theander E	2011	0.22	Ann Rheum Dis
164	Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Meijer JM	2010	0.09	Arthritis Rheum

学研究;第四位是由 Ramos-Casals 等^[13]发表的 EULAR-SS 工作组就 pSS 病人腺外主要器官特异性表现的定义和特征达成欧洲共识的相关内容;第五位是 Seror R 等^[14]发表的关于 ESSDAI 评分的指导手册。

3 讨论

1888 年, Hadden 在一次会议上首次报道了一例同时合并口腔干燥和泪液分泌不足的病人^[15], 1933 年眼科医生 Sjögren 提出了 SS 的临床和病理特点, 并首次证实此病是一种系统性疾病^[16]。SS 临床表现复杂多变, 约有 1/3 的 SS 病人以腺体外表现作为首发症状出现, 使得早期诊断成为了巨大的挑战, 有证据表明 SS 的确诊时间平均需要 2.8 年^[17]。自 1965 年 Bloch^[18]等提出了首个 SS 的诊断标准以来, 到目前为止关于 SS 的诊断/分类标准共有 12 个。在高被引文献中有两篇为 SS 分类标准共识, 其中由 ACR/EULAR 达成的 2016 年 SS 分类标准共识中, 诊断前入选标准除了口干、干眼的症状外, 还加入了 ESSDAI 评分中的条目, 这使得以腺体外症状为首发的大部分 SS 病人可以得到更早的诊断和治疗。

同样, 在持续到 2019 年的五个高突现关键词中就有三个与 SS 的诊断相关, 分别为腮腺、生物标志物和分类标准。腮腺的相关检查在 SS 的诊断中有重要的意义, 其中腮腺超声具有便捷、无创、易操作等优点, 自 20 世纪 80 年代用于 SS 的诊断和病情监测以来, 一直受到临床医生的推崇。通过加入唾液腺超声可以将 2016 年 ACR/EULAR 分类标准的敏感性由 87.4% 上升到 91.1%, 特异性由 93.8% 上升到 95.4%^[19]。但唾液腺超声也受到机器型号、操作人的习惯、评分标准等诸多因素的限制, 造成其目前不能被纳入到分类标准的条目当中。另外, 新抗体

的发现也在提高诊断的特异性、敏感性和早期诊断方面也发挥着重要作用。目前 anti-SP-1、anti-CA 6 和 anti-PSP 得到了较高的关注, 这些自身抗体可存在于抗 SSA/SSB 抗体阴性的 SS 病人血清中, 并且可以在 SS 动物模型的疾病早期出现, 但其敏感性及特异性仍有待进一步验证^[20]。以上均是由 CiteSpace 得出的围绕 SS 诊断的相关信息, 由此不难看出 SS 的早期诊断仍是近年来学者研究的热点话题。

热点文献分析中有两篇是关于 SS 流行病学的系统回顾研究, 提示 SS 的流行病学特点受到了更多学者的重视。各研究中 SS 流行病学的结果差异性较大, 直到目前仍未得到一个较为准确的答案, 这主要是因为不同的研究应用的诊断/分类标准不同。选择一个较为可信、统一的分类标准开展流行病学的相关工作将是未来的研究热点。

SS 扑朔迷离的身份和学者的较少关注使人们对该疾病的认识长时间处于混沌状态, 即便在现阶段对有系统性表现的 SS 病人, 在治疗上仍然缺乏足够的临床证据。关键词分析及聚类分析中均出现了系统性红斑狼疮, 并且其产生的聚类面积最大, 从侧面反映出 SS 的研究在一定程度上依托于系统性红斑狼疮的发展。系统性红斑狼疮及 SS 在临床及血清学上存在很多相似之处, 包括自身抗体、I 型干扰素、BAFF 和 B 细胞的表达, 两者常常被关联研究^[21]。因此在治疗上尤其是 SS 病人具有系统受累时可以借鉴系统性红斑狼疮的治疗策略。另一方面, 虽然 SS 常常和其他自身免疫性疾病同时出现, 但绝不是某个或某种疾病的附属产物, 而是具有自身病理特点和发病机制的独立疾病, 应当受到学者更多的关注与重视。

B 细胞活化在 SS 中发挥重要作用, 无论是多克

隆高丙种球蛋白、多种自身抗体、疾病活动还是B细胞来源的淋巴瘤都与活化的B细胞有密切关系^[22]。其中淋巴瘤是SS最严重的并发症之一,而B细胞来源的淋巴瘤是T细胞来源淋巴瘤的15倍^[23]。关键词分析中B淋巴细胞、利妥昔单抗有较高的中介中心性,并且利妥昔单抗作为其中一个聚类的标签出现在聚类分析中,其下所包含的关键词含有B细胞。此外,高被引文献中其中一篇的内容是唇腺病理中生发中心的存在对SS病人并发恶性淋巴瘤有重要预测作用,这些都说明淋巴瘤是SS中重要的研究领域。当前针对B细胞的靶向治疗主要应用于严重和难治性的系统性疾病,利妥昔单抗是其中证据最多的抗CD20单克隆抗体。多个高质量临床试验和回顾性分析证实了利妥昔单抗在治疗SS系统受累病人的有效性和安全性,并且被推荐用于恶性程度中等或高级别血液系统肿瘤达的基础治疗,以及小淋巴瘤细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤和淋巴浆细胞性淋巴瘤的一线治疗^[24]。另外,抗可溶性BAFF的特异性人IgG1单克隆抗体——倍力优单抗已被FDA批准用于系统性红斑狼疮的治疗,而在治疗SS方面的研究仍缺乏证据,目前只作为补救方案^[24]。

文献共被引和突现分析中均有关于ESSDAI的文献研究,在高被引文献中排名第二。有效的测评手段是进行临床试验的基础,作为评价临床疗效和评估SS疾病活动的评分工具,ESSDAI通常被认定为金标准应用于临床研究,并在2015年由EULAR-SS工作组对其进行了详细解读。但临床中SS病人常常合并有焦虑、抑郁、纤维性多肌等其他疾病^[17],80%以上的病人存在口干、眼干、疲劳的表现^[25],近1/3的病人存在ESSDAI评分条目以外的症状^[26],这些都极大的影响了病人的生活质量,而不能被ESSDAI充分评估。高突现关键词中的抑郁和共病正与此相吻合。因此,与健康相关生活质量(health-related quality of life, HRQOL)有很好的相关性的ESSPRI常作为ESSDAI的补充共同用于疾病评估^[27-28]。综合以上不难看出,对SS整体病情的评估可能会成为未来研究的热点方向。

通过CiteSpace软件的分析,可以得到目前SS研究的现况和未来的研究热点,但本研究仍存在以下不足:(1)文献来源未囊括其他数据库的相关内容,可能导致信息不全;(2)节点信息较单一,这些不足在以后的研究中有待于进一步完善。

参考文献

[1] 张文,厉小梅,徐东,等.原发性干燥综合征诊疗规范[J].中华内科杂志,2020,59(4):269-276.
[2] 陈悦,刘则渊.悄然兴起的科学知识图谱[J].科学学研究,

2005,23(2):149-154.

- [3] 陈悦,陈超美,刘则渊,等. CiteSpace 知识图谱的方法论功能[J].科学学研究,2015,33(2):242-253.
[4] SHIBOSKI SC, SHIBOSKI CH, CRISWELL L, et al. American college of rheumatology classification criteria for sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the sjögren's international collaborative clinical alliance cohort [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(4): 475-487.
[5] SEROR R, RAVAUD P, BOWMAN SJ, et al. EULAR sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary sjögren's syndrome [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(6): 1103-1109.
[6] SHIBOSKI CH, SHIBOSKI SC, SEROR R, et al. 2016 American college of rheumatology/european league against rheumatism classification criteria for primary sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(1): 9-16.
[7] THEANDER E, VASAITIS L, BAECKLUND E, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary sjögren's syndrome [J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(8): 1363-1368.
[8] MEIJER JM, MEINERS PM, VISSINK A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(4): 960-968.
[9] FOX RI. Sjögren's syndrome [J]. The Lancet, 2005, 366(9482): 321-331.
[10] BRITO-ZERÓN P, BALDINI C, BOOTSMA H, et al. Sjögren syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016,2:16047.
[11] QIN B, WANG J, YANG Z, et al. Epidemiology of primary sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(11): 1983-1989.
[12] PATEL R, SHAHANE A. The epidemiology of sjögren's syndrome[J]. Clin Epidemiol, 2014, 6: 247-255.
[13] RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERÓN P, SEROR R, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements [J]. Rheumatology (Oxford), 2015, 54(12): 2230-2238.
[14] SEROR R, BOWMAN SJ, BRITO-ZERON P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide[J/OL]. RMD Open, 2015, 1(1): e000022. DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000022.
[15] HADDEN WB. On "dry mouth" or suppression of the salivary and buccal secretions[J]. Trans Clin Soc London, 1888, 21: 176-179.
[16] SJÖGREN H. Zur kenntnis der keratoconjunctivitis sicca[J]. Acta Ophthalmol, 1933, 11 Suppl II: 1-151.
[17] VIVINO FB, BUNYA VY, MASSARO-GIORDANO G, et al. Sjögren's syndrome: an update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment [J]. Clin Immunol, 2019, 203: 81-121.
[18] BLOCH KJ, BUCHANAN WW, WOHL MJ, et al. Sjögren's syndrome: a clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases[J]. Medicine, 1965, 44(3): 187-231.

- [19] LE GOFF M, CORNEC D, JOUSSE-JOULIN S, et al. Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary sjögren's syndrome[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 269.
- [20] BUNYA VY, MASSARO-GIORDANO M, VIVINO FB, et al. Prevalence of novel candidate sjögren syndrome autoantibodies in the penn sjögren's international collaborative clinical alliance cohort[J]. Cornea, 2019, 38(12): 1500-1505.
- [21] ISENBERG DA. Systemic lupus erythematosus and sjögren's syndrome: historical perspective and ongoing concerns[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(3): 681-683.
- [22] NOCTURNE G, MARIETTE X. B cells in the pathogenesis of primary sjögren syndrome[J]. Nat Rev Rheumatol, 2018, 14(3): 133-145.
- [23] BRITO-ZERÓN P, KOSTOV B, FRAILE G, et al. Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary sjögren syndrome[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 90.
- [24] RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERÓN P, BOMBARDIERI S, et al. EULAR recommendations for the management of sjögren's syndrome with topical and systemic therapies[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(1): 3-18.
- [25] MARIETTE X, CRISWELL LA. Primary sjögren's syndrome[J]. N Engl J Med, 2018, 378(10): 931-939.
- [26] RETAMOZO S, ACAR-DENIZLI N, RASMUSSEN A, et al. Systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome out of the ESDAI classification: prevalence and clinical relevance in a large international, multi-ethnic cohort of patients[J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37 Suppl 118(3): 97-106.
- [27] CORNEC D, DEVAUCHELLE-PENSEC V, MARIETTE X, et al. Severe health-related quality of life impairment in active primary sjögren's syndrome and patient-reported outcomes: data from a large therapeutic trial[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2017, 69(4): 528-535.
- [28] SEROR R, THEANDER E, BOOTSMA H, et al. Outcome measures for primary Sjögren's syndrome: a comprehensive review[J]. J Autoimmun, 2014, 51: 51-56.

(收稿日期:2020-07-10,修回日期:2020-08-09)

引用本文:李静,刘芳.甲氟奎对食管鳞癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其机制[J].安徽医药,2021,25(6):1065-1069.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.06.002.

◇ 药学研究 ◇



甲氟奎对食管鳞癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其机制

李静,刘芳

作者单位:枣庄矿业集团中心医院肿瘤内科,山东 枣庄277000

摘要: 目的 研究甲氟奎对食管鳞癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其机制。方法 运用四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色法(MTT法)法检测甲氟奎(5、10、15、30 $\mu\text{mol/L}$)对食管鳞癌细胞 KYSE140 的增殖的调控,筛选最适浓度 30 $\mu\text{mol/L}$;用 β 连环素(β -catenin)信号通路激活剂 Wnt3a 或二甲亚砜(DMSO)与 30 $\mu\text{mol/L}$ 甲氟奎共处理 KYSE140 细胞 48 h。Transwell 法检测细胞的迁移和侵袭;蛋白质印迹法(Western blotting)检测细胞中 β -catenin、周期素依赖激酶抑制剂 p21、增殖细胞核抗原(PCNA)、神经钙黏素(N-cadherin)、上皮钙黏素(E-cadherin)的蛋白表达;实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测细胞中 β -catenin 的表达。结果 甲氟奎可呈浓度依赖性抑制食管鳞癌细胞 KYSE140 的增殖,最适浓度为 15 $\mu\text{mol/L}$;在 24、48 和 72 h 时对照组细胞吸光度分别为(0.21 $\pm$ 0.02)、(0.52 $\pm$ 0.04)、(1.19 $\pm$ 0.10),15 $\mu\text{mol/L}$ 甲氟奎组细胞吸光度分别为(0.21 $\pm$ 0.01)、(0.34 $\pm$ 0.03)、(0.68 $\pm$ 0.06);对照组迁移和侵袭细胞数分别为(120 $\pm$ 8)个、(80 $\pm$ 6)个,甲氟奎组迁移和侵袭细胞数分别为(62 $\pm$ 5)个、(45 $\pm$ 4)个,甲氟奎可明显的抑制 KYSE140 细胞的增殖、迁移和侵袭,上调 p21、E-cadherin,下调 PCNA、N-cadherin;最重要的是,甲氟奎可明显的抑制 β -catenin 信号通路的关键基因 β -catenin 的表达,且激活 β -catenin 信号通路可逆转甲氟奎对 KYSE140 细胞的增殖、迁移和侵袭的抑制。结论 甲氟奎可抑制食管鳞癌细胞的增殖、迁移和侵袭,其机制与抑制 β -catenin 信号通路的活性相关,将可为甲氟奎治疗食管鳞癌提供更充分的依据。

关键词: 食管肿瘤; 甲氟奎; β -catenin 信号通路; 增殖; 迁移; 侵袭

Mechanism of mefloquine regulating proliferation, migration and invasion of esophageal squamous carcinoma cells

LI Jing, LIU Fang

Author Affiliation: Department of Oncology, Zaozhuang Mining Group Central Hospital, Zaozhuang, Shandong 277000, China