【简报】

ZONAB 表达量与膀胱癌恶性程度的相关性研究

杨二江，杨　勇*
（十堰市太和医院泌尿外科，十堰 442008）

摘要：目的 探讨膀胱癌组织中 ZO-1 相关性核酸结合蛋白（*ZONAB*）的表达量与膀胱癌恶性程度的相关性。**方法** 纳入 2015 年 6 月至 2017 年 10 月在我院泌尿外科接受手术治疗的原发性膀胱癌患者 78 例，术中留取膀胱癌组织、癌旁正常组织各 78 份分别作为膀胱癌组织组、癌旁组织组。采用实时荧光定量 PCR 法检测标本中目标基因表达量，对比两组中 *ZONAB* 基因及增殖、凋亡、侵袭基因信使 RNA（mRNA）表达量的差异，Pearson 检验分析膀胱癌组织中 *ZONAB* mRNA 表达量与上述增殖、凋亡、侵袭基因 mRNA 表达量的关系。**结果** 膀胱癌组织组 *ZONAB* mRNA 的表达量高于癌旁组织组（$P < 0.05$）；增殖基因（*KPNA2*、*YAP*、*HSG*）、凋亡抑制基因（*Bcl-2*、*Livin*、*Survivin*）和侵袭基因（*SNCG*、*TRPM 8*、*PARP-1*）mRNA 的表达量高于癌旁组织组，凋亡基因（*Caspase-3*、*Caspase-7*）mRNA 的表达量低于癌旁组织组（$P < 0.05$）。Pearson 检验发现，膀胱癌组织中 *ZONAB* mRNA 表达量与增殖基因（*KPNA2*、*YAP*、*HSG*）、凋亡抑制基因（*Bcl-2*、*Livin*、*Survivin*）、侵袭基因（*SNCG*、*TRPM 8*、*PARP-1*）mRNA 的表达量呈正相关，与凋亡基因（*Caspase-3*、*Caspase-7*）mRNA 的表达量呈负相关（$P < 0.05$）。**结论** 膀胱组织中 *ZONAB* 表达量增高，其与癌细胞的增殖、凋亡、侵袭活性相关，可作为膀胱癌辅助诊断及恶性程度判断的可靠指标。

关键词：膀胱癌；ZO-1 相关性核酸结合蛋白（ZONAB）；增殖基因；凋亡基因；侵袭基因
中图分类号：R737.14　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）10-0671-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.10.005

Expression of *ZONAB* in bladder cancer and its correlation with the indication of malignancy

YANG Er-jiang, YANG Yong*
（*Department of Urology, Shiyan Taihe Hospital, Shiyan 442008, China*）

Abstract: ***Objective*** To study the expression of ZO-1 associated nucleic acid binding protein（*ZONAB*）in bladder cancer and its correlation with the indication of malignancy. ***Methods*** A total of 78 cases of bladder cancer patients underwent surgical treatment in our hospital during June 2015 to October 2017, were selected as research subject. Bladder cancer tissue and normal tissue specimens were used as bladder cancer tissue group and paracancerous tissue group respectively. The target gene expression was detected by real-time quantitative PCR, and the difference of *ZONAB*, proliferation, apoptosis and invasion genes mRNA expression between two groups was compared. Further, Pearson test was used to examine the relationship of the expression of *ZONAB* mRNA in bladder cancer tissue with the expression of above proliferation, apoptosis and invasion genes mRNA. ***Results*** The expression of *ZONAB* mRNA in bladder cancer tissue group was higher than that in paracancerous tissue group（$P<0.05$）; the expressions of proliferating genes（*KPNA2*, *YAP*, *HSG*）, apoptosis inhibiting genes（*Bcl-2*, *Livin*, *Survivin*）, and invasion genes（*SNCG*, *TRPM 8*, *PARP-1*）mRNA in bladder cancer tissue group were higher than those in paracancerous tissue group; the expression of apoptosis genes（*Caspase-3*, *Caspase-7*）mRNA in bladder cancer tissue group was lower than that in paracancerous tissue group（$P<0.05$）. Pearson

收稿日期：2018-03-17；**修回日期：**2018-08-13
作者简介：杨二江，主治医师。研究方向：妇科泌尿、神经泌尿、结石的诊断与治疗。
通信作者：杨　勇，主任医师，研究方向：泌尿系统结石、膀胱肿瘤的诊断与治疗。

test showed that the expression of *ZONAB* mRNA in bladder cancer tissue was positively correlated with the expression of proliferation genes (*KPNA2*, *YAP*, *HSG*), apoptosis inhibiting genes (*Bcl-2*, *Livin*, *Survivin*), and invasion genes (*SNCG*, *TRPM 8*, *PARP-1*) mRNA, and negatively correlated with the expression of apoptosis genes (*Caspase-3*, *Caspase-7*) mRNA ($P<0.05$). ***Conclusion*** The increased expression of *ZONAB* in bladder tissues is associated with the proliferation, apoptosis and invasion of bladder cancer cells. It can be used as a reliable marker for the adjuvant diagnosis and the malignant indication of bladder cancer.

Key words: bladder cancer; ZO-1 associated nucleic acid binding protein (ZONAB); proliferating gene; apoptosis gene; invasion gene

膀胱癌是发生于膀胱黏膜处的恶性肿瘤，也是临床泌尿系统最多见的肿瘤性疾病，其发病率随年龄增长而增加，其中男性发病率约为女性的 3 ～ 4 倍[1]。膀胱癌发病原因复杂，其中 90% 以上患者仅表现为血尿，但当出现明显肉眼血尿时疾病多已至中晚期。血清肿瘤标志物对早期膀胱癌的敏感度较低，因此寻找高效敏感的肿瘤相关分子标志物成为当下临床研究的重点。紧密连接细胞增殖细胞分化闭合小带蛋白 -1(ZO-1) 相关性核酸结合蛋白 (ZONAB) 属于紧密连接调节蛋白，已在不少恶性肿瘤组织中检测到其表达变异，最新细胞研究指出 *ZONAB* 在膀胱癌细胞中也呈异常表达、且可能参与疾病的发生、发展[2-3]。本次研究对比膀胱癌组织以及癌旁正常组织中 *ZONAB* 表达量的差异，进一步探讨 *ZONAB* 表达与膀胱癌恶性程度的内在联系，为后续膀胱癌早期诊断及病情判断奠定基础。

1 资料与方法

1.1 病例选择

纳入 2015 年 6 月至 2017 年 10 月间在我院泌尿外科接受手术治疗的原发性膀胱癌患者 78 例作为研究对象，其中男性 50 例、女性 28 例，年龄 49 ～ 77 岁。TNM 分期：T_a 期 16 例、T_1 期 22 例、T_2 期 25 例、T_{3+4} 期 15 例。术中剪取所有患者膀胱癌组织（膀胱癌组织组，n = 78）和癌旁组织（癌旁组织组，n = 78）各 1 块 (1 cm×1 cm×1 cm)，生理盐水清洗后立即放入在液氮中保存，随后转 −80 ℃冰箱保存用于实时荧光定量 PCR 检测。

纳入标准：①病理明确膀胱组织性质；②原发性膀胱癌[4]；③既往未接受针对性治疗，术前未行放化疗；排除标准：①合并其他原发恶性肿瘤性疾病；②入院前 6 个月内外科手术史；③合并全身感染性疾病；④合并严重自身免疫性疾病。本研究经我院伦理委员会批准，患者或家属签署知情同意书。

1.2 试剂与仪器

TRIZOL（批号：20170312）、氯仿（批号：20171118）、异丙醇（批号：20161230）、DEPC 水（批号：20160629）、EDTA（批号：20170417）等试剂均购自苏州瑞诺德生物科技有限公司。逆转录试剂盒（批号：D2017-38）、实时荧光定量 PCR 试剂盒（批号：E2017-J81）均购自上海西塘生物科技公司。

离心机购自贝克曼库尔特商贸（中国）有限公司；电泳槽购自上海嵘崴达实业有限公司；实时荧光定量 PCR 仪购自香港伯齐科技有限公司。

1.3 基因表达量检测

采用实时荧光定量 PCR 法检测冰冻标本中目标基因表达量。取 60 ～ 100 mg 冰冻标本加 1 ml Trizol，提取组织中的总 RNA。利用分光光度计测量提取的 RNA 吸光值，计算浓度。按照逆转录试剂盒说明书将总 RNA 逆转录成互补 DNA(cDNA)。然后以 cDNA 为模板分别对 *ZONAB* 基因、增殖基因［核转运蛋白 (*KPNA2*)、Yes 相关蛋白 (*YAP*)、HS 糖蛋白 (*HSG*)，凋亡基因［B 淋巴细胞瘤 -2(*Bcl-2*)、*Caspase-3*、*Caspase-7*、*Livin*、*Survivin*］，侵袭基因［神经突触核蛋白 -γ(*SNCG*)、转化受体电位阳离子通道亚家族 M(*TRPM*)*8*、聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶 -1(*PARP-1*)］进行实时荧光定量 PCR 法检测。实

时荧光定量 PCR 检测按说明书配反应体系：cDNA 2 μl+ 引物 0.8 μl+ 试剂盒内反应混合液 10 μl+ 试剂盒内去离子水 7.2 μl；PCR 扩增条件：95℃变性 15 s、40 个 PCR 循环周期（循环引物特异性退火 72℃ 20 s）。引物序列如下：*ZONAB* 上游 5'ACTCAGGACGATTGACA3'，下游 5'CGAATTGACACCAGGATGA3'；*KPNA2* 上游 5'ATCGGTTCCCAGTACCAT 3'，下游 5'TTGCAACATGGAACATGA3'；*YAP* 上游 5'CTTGAACCACATGACA3'，下游 5'CGTTGACATGAGGACAT3'；*HSG* 上游 5'CCTGAACAATGGCAACT3'，下游 5'TAGCAACTAAGCATGAC3'；*Bcl-2* 上游 5'CTTGACCAATGGATCAGA3'，下游 5'CTAAGTACATGGAAGTCG3'；*Caspase-3* 上游 5'ACCGTTAACATGAGTCC3'，下游 5'CTGAGGCATATGGACA3'；*Caspase-7* 上游 5'CATGCCATTGAACAGTGA3'，下游 5'CAGGCATTGAATGCAGT3'；*Livin* 上游 5'CGTTGAAGCTAGGAACTGA3'，下游 5'CAGAGTCGAACAATGA3'；*Survivin* 上游 5'CAGGATTGACGAGCATGA3'，下游 5'CATGACGTAGAACAGTG3'；*SNCG* 上游 5'CTGGACCTAGAACGTACG3'，下游 5'CGTGAATGAACGATAAG3'；*TRPM* 上游 5'TAGAACTTGACCAGAGTAGT3'，下游 5'CATAGGATGAACGTTAGA3'；*PARP-1* 上游 5'CTGAACTGAACGTAAGTC3'，下游 5'CTGGACCATGAAGCTAGA3'。PCR 反应后得到扩增曲线并由软件自动生成循环阈值（CT 值），参照 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算各基因信使 RNA（mRNA）的相对表达量。

1.4 统计学方法

采用 SPSS23.0 软件进行统计学分析，*ZONAB*、增殖基因、凋亡基因、侵袭基因 mRNA 表达量均属于计量资料，以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 *t* 检验，膀胱癌组织中 *ZONAB* mRNA 表达量与肿瘤恶性程度的相关性分析采用 Pearson 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *ZONAB* mRNA 表达量

实时荧光定量 PCR 法检测显示，膀胱癌组织组 *ZONAB* mRNA 表达量（140.18±16.54），高于癌旁组织组（99.37±10.84），且组间差异有统计学意义（$P < 0.05$）。

2.2 增殖基因 mRNA 表达量

表 1 显示，膀胱癌组织组 *KPNA2*、*YAP*、*HSG* mRNA 的表达量高于癌旁组织组，且组间差异有统计学意义（$P < 0.05$）。

表 1　不同膀胱组织中增殖基因 mRNA 表达量的比较（$\bar{x}\pm s$，$n = 78$）

Table 1　Comparison of proliferative genes mRNA expression in different bladder tissues（$\bar{x}\pm s$，$n=78$）

组别	*KPNA 2*	*YAP*	*HSG*
癌旁组织组	98.57±10.34	100.18±12.43	85.38±9.14
膀胱癌组织组	134.82±15.36*	127.43±14.81*	124.21±13.75*

与癌旁组织组相比，*$P<0.05$

vs paracancerous tissue group, *$P<0.05$

2.3 凋亡基因 mRNA 表达量

表 2 显示，膀胱癌组织组 *Bcl-2*、*Livin*、*Survivin* mRNA 的表达量高于癌旁组织组，*Caspase-3*、*Caspase-7* mRNA 的表达量低于癌旁组织组，且组间差异有统计学意义（$P < 0.05$）。

2.4 侵袭基因 mRNA 表达量

表 3 显示，膀胱癌组织组 *SNCG*、*TRPM 8*、*PARP-1* 的表达量高于癌旁组织组，且组间差异有统

表 2　不同膀胱组织中凋亡基因 mRNA 表达量的比较（$\bar{x}\pm s$，$n = 78$）

Table 2　Comparison of apoptotic genes mRNA expression in different bladder tissues（$\bar{x}\pm s$，$n=78$）

组别	*Bcl-2*	*Caspase-3*	*Caspase-7*	*Livin*	*Survivin*
癌旁组织组	95.94±10.18	101.38±12.59	90.17±9.56	99.32±10.84	84.23±9.15
膀胱癌组织组	115.38±13.49*	75.95±8.14*	80.43±8.92*	128.45±13.28*	100.75±12.31*

与癌旁组织组相比，*$P<0.05$

vs paracancerous tissue group, *$P<0.05$

计学意义（$P < 0.05$）。

表 3 不同膀胱组织中侵袭基因 mRNA 表达量的比较
（$\bar{x}\pm s$，$n = 78$）

Table 3 Comparison of invasive genes mRNA expression in different bladder tissues（$\bar{x}\pm s$，$n=78$）

组别	*SNCG*	*TRPM 8*	*PARP-1*
癌旁组织组	90.48±9.71	103.27±14.18	93.58±9.12
膀胱癌组织组	133.27±15.93*	128.64±13.95*	119.64±13.28*

与癌旁组织组相比，* $P<0.05$

vs paracancerous tissue group, * $P < 0.05$

2.5 相关性分析

表 4 显示，膀胱癌组织中 *ZONAB* mRNA 表达量与增殖基因（*KPNA2*、*YAP*、*HSG*）mRNA，凋亡抑制基因（*Bcl-2*、*Livin*、*Survivin*）mRNA，侵袭基因（*SNCG*、*TRPM 8*、*PARP-1*）mRNA 的表达量呈正相关，与凋亡基因（*Caspase-3*、*Caspase-7*）mRNA 的表达量呈负相关（$P < 0.05$）。

表 4 膀胱癌组织中 *ZONAB* mRNA 表达量与肿瘤恶性程度的相关性

Table 4 Correlation of *ZONAB* mRNA expression with tumor malignancy in bladder cancer tissue

指标	*r*	*P*
KPNA2	0.704	<0.05
YAP	0.688	<0.05
HSG	0.659	<0.05
Bcl-2	0.713	<0.05
Caspase-3	−0.593	<0.05
Caspase-7	−0.702	<0.05
Livin	0.587	<0.05
Survivin	0.612	<0.05
SNCG	0.569	<0.05
TRPM 8	0.638	<0.05
PARP-1	0.592	<0.05

3 讨论

ZONAB 被激活后进入细胞核并与增殖细胞核抗原（PCNA）启动子特异性结合，加速细胞的恶性转变，在恶性肿瘤发生、发展过程中扮演重要角色[5]。已在结直肠癌细胞中检测到 *ZONAB* 的异常高表达，但目前关于该基因在膀胱癌中发挥的作用少有报道。本研究首先对比不同膀胱组织中 *ZONAB* 表达量的差异进行研究，结果发现，与癌旁组织相比，膀胱癌组织中 *ZONAB* mRNA 的表达量较高（$P < 0.05$），说明 *ZONAB* 基因异常高表达参与了膀胱癌病程中。

肿瘤体积增加的核心机制是增殖基因的表达失衡，包括促增殖基因的高表达及抗增殖基因的低表达，共同增强肿瘤细胞的增殖活性并增加机体肿瘤负荷。KPNA2 是一种进化上保守的核转运蛋白，已在食管癌、乳腺癌、卵巢癌等常见恶性肿瘤组织中发现其异常高表达，可促进肿瘤细胞的恶性增殖[6-7]。YAP 是 Hippo 信号通路下游转录因子，在多种恶性肿瘤组织中呈过表达，且与肿瘤分期、淋巴结转移与否均密切相关[8-9]。HSG 是介导线粒体融合所必需的蛋白质，癌细胞生长代谢过程需消耗大量能量，需线粒体不断裂变及聚变补充，故 HSG 高表达是维持恶性肿瘤细胞能量供应的关键所在[10]。本研究结果显示，膀胱癌组织中 *KPNA2*、*YAP* 、*HSG* mRNA 的表达量较癌旁组织高（$P < 0.05$），这与膀胱癌细胞的恶性增殖潜能相吻合。相关性分析发现，膀胱癌组织中 *ZONAB* mRNA 表达量与 *KPNA2*、*YAP*、*HSG* mRNA 的表达量呈正相关，提示 *ZONAB* 基因高表达可促进癌细胞的增殖活性。

与增殖活性相对应的是细胞的凋亡活性，当增殖活性过高、凋亡进程受阻时肿瘤持续增殖并出现恶性转变。*Bcl-2* 和 *Livin* 均属凋亡抑制基因， 前者高表达是肿瘤细胞耐药的重要原因之一[11-12]，后者在多种恶性肿瘤组织中呈高表达，可能成为诱导肿瘤凋亡的新靶点[13]。Survivin 是凋亡蛋白抑制因子家族，已在宫颈癌、结肠癌等常见恶性肿瘤性疾病中发现其异常高表达[14]。Caspase-3、Caspase-7 是凋亡行为的重要执行者，使细胞停滞于 G_0/G_1 期并组织 DNA 损伤后修复[15-16]。本次研究结果显示，与癌旁组织相比，膀胱癌组织 *Bcl-2*、*Livin*、*Survivin* mRNA 的表达量较高，*Caspase-3*、*Caspase-7* mRNA

的表达量较低（$P < 0.05$）。相关性分析发现，膀胱癌组织中 *ZONAB* mRNA 表达量与 *Bcl-2*、*Livin*、*Survivin* mRNA 的表达量呈正相关，与 *Caspase-3*、*Caspase-7* mRNA 的表达量呈负相关，提示 *ZONAB* 基因高表达可抑制膀胱癌细胞凋亡。

肿瘤的远处转移过程伴随着侵袭基因的表达改变，换言之侵袭基因表达量直接决定肿瘤组织的恶性潜能。SNCG 属于神经突触核蛋白家族，在乳腺癌细胞中被首次发现，目前已在肺癌、胃癌及前列腺癌组织中发现其异常高表达，可促进肿瘤细胞的侵袭活力[17-18]。TRPM 8 属 TRP 家族，在钙离子依赖性信号转导中发挥作用，是触发细胞增殖、侵袭转移的关键基因之一[19-20]。TRPM 8 广泛存在于多种组织中，但在恶性肿瘤组织中的表达量高于正常组织。PARP-1 是存在于真核细胞中催化聚 ADP 核糖化的细胞核酶，目前已在几乎所有恶性肿瘤组织中发现其异常高表达，也被认为是肿瘤治疗的新靶点[21-22]。本次研究结果显示，与癌旁组织相比，膀胱癌组织 *SNCG*、*TRPM 8*、*PARP-1* mRNA 的表达量较高（$P < 0.05$）。相关性分析发现，膀胱癌组织中 *ZONAB* mRNA 表达量与 *SNCG*、*TRPM 8*、*PARP-1* mRNA 的表达量呈正相关，提示 *ZONAB* 基因高表达可促进癌细胞的侵袭活性。

4　结论

综上所述，膀胱癌组织中 *ZONAB* 表达量增高，其与癌细胞的增殖、凋亡、侵袭活性相关，可作为膀胱癌辅助诊断及恶性程度判断的可靠指标。

参考文献：

[1] Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, *et al*. Bladder cancer[J]. Lancet, 2016, 388(10061): 2796-2810.

[2] Zhang P, Wang X. Suppression of SIPA-1 expression may reduce bladder cancer invasion and metastasis via the downregulation of E-cadherin and ZO-1[J]. Exp Ther Med, 2016, 11(1): 213-217.

[3] Liu LB, Liu XB, Ma J, *et al*. Bradykinin increased the permeability of BTB via NOS/NO/ZONAB-mediating down-regulation of claudin-5 and occludin[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 464(1): 118-125.

[4] 李宁忱. 《膀胱癌诊断治疗指南》解读-膀胱癌的诊断(一)[J]. 中华医学信息导报, 2007, 22(22): 22-22.

[5] Spadaro D, Tapia R, Jond L, *et al*. ZO proteins redundantly regulate the transcription factor DbpA/ZONAB[J]. J Biol Chem, 2014, 289(32): 22500-22511.

[6] Huang L, Zhou Y, Cao XP, *et al*. KPNA2 promotes migration and invasion in epithelial ovarian cancer cells by inducing epithelial-mesenchymal transition via Akt/GSK-3β/Snail activation[J]. J Cancer, 2018, 9(1): 157-165.

[7] Zhou LN, Tan Y, Li P, *et al*. Prognostic value of increased KP NA2 expression in some solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(1): 303-314.

[8] Lu L, Finegold MJ, Johnson RL. Hippo pathway coactivators Yap and Taz are required to coordinate mammalian liver regeneration[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(1): e423-e423.

[9] Fisher ML, Grun D, Adhikary G, *et al*. Inhibition of YAP function overcomes BRAF inhibitor resistance in melanoma cancer stem cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(66): 110257-110272.

[10] Rodríguez-García A, Giménez-Alejandre M, Rojas JJ, *et al*. Safety and efficacy of VCN-01, an oncolytic adenovirus combining fiber HSG-binding domain replacement with RGD and hyaluronidase expression[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(6): 1406-1418.

[11] Tahir IM, Iqbal T, Jamil A, *et al*. Association of BCL-2 with oxidative stress and total antioxidant status in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2017, 31(4): 1023-1027.

[12] Tirapelli DPDC, Lustosa IL, Menezes SB, *et al*. High expression of XIAP and Bcl-2 may inhibit programmed cell death in glioblastomas[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2017, 75(12): 875-880.

[13] Han Y, Zhang L, Wang W, *et al*. Livin promotes the progression and metastasis of breast cancer through the regulation of epithelial mesenchymal transition via the p38/GSK3β pathway[J]. Oncol Rep, 2017, 38(6): 3574-3582.

[14] Herroon MK, Rajagurubandara E, Diedrich JD, *et al*. Adipocyte-activated oxidative and ER stress pathways promote tumor survival in bone via upregulation of Heme Oxygenase 1 and Survivin[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 40-40.

[15] Al-Qathama A, Gibbons S, Prieto JM. Differential modulation of Bax/Bcl-2 ratio and onset of caspase-3/7 activation induced by derivatives of Justicidin B in human melanoma cells A375[J]. Oncotarget, 2017, 8(56): 95999-96012.

[16] Du P, Zhao J, Wang J, *et al*. Sine oculis homeobox homolog

1 regulates mitochondrial apoptosis pathway via caspase-7 in gastric cancer cells[J]. J Cancer, 2017, 8(4): 636-645.

[17] Min L, Ma RL, Yuan H, *et al*. Combined expression of metastasis related markers Naa10p, SNCG and PRL-3 and its prognostic value in breast cancer patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(7): 2819-2826.

[18] Zheng S, Shi L, Zhang Y, *et al*. Expression of SNCG, MAP2, SDF-1 and CXCR4 in gastric adenocarcinoma and their clinical significance[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(10): 6606-6615.

[19] de la Torre-Martínez R, Bonache MA, Llabrés-Campaner PJ, *et al*. Synthesis, high-throughput screening and pharmacological characterization of β-lactam derivatives as TRPM 8 antagonists[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10766-10766.

[20] Burke RC, Bardet SM, Carr L, *et al*. Nanosecond pulsed electric fields depolarize transmembrane potential via voltage-gated K^+, Ca^{2+} and TRPM 8 channels in U87 glioblastoma cells[J]. Biochim Biophys Acta, 2017, 1859(10): 2040-2050.

[21] Bourton EC, Ahorner PA, Plowman PN, *et al*. The PARP-1 inhibitor Olaparib suppresses BRCA1 protein levels, increases apoptosis and causes radiation hypersensitivity in BRCA1$^{+/-}$ lymphoblastoid cells[J]. J Cancer, 2017, 8(19): 4048-4056.

[22] Wang S, Yang FJ, Wang X, *et al*. PARP-1 promotes tumor recurrence after warm ischemic liver graft transplantation via neutrophil recruitment and polarization[J]. Oncotarget, 2017, 8(51): 88918-88933.

（责任编辑：赵绪韬）

2018 年国家级继续医学教育项目圆满举办

暨《再生障碍性贫血及其相关疾病诊治研究进展》学习班

2018 年 9 月 13—16 日，“2018 年国家级继续医学教育项目 —— 再生障碍性贫血及其相关疾病诊治研究进展”圆满举办。在上海医药工业研究院学术报告厅，来自同济大学附属同济医院、复旦大学附属儿科医院、上海交通大学附属儿童医院、上海交通大学医学院附属新华医院、上海儿童医学中心、上海交通大学医学院附属第九人民医院等多家医院的专家带来了精彩的报告。本次学习班由同济大学附属同济医院主办，《世界临床药物》杂志编辑部承办。

中国医药工业信息中心潘锋同志代表中国医药工业信息中心、《世界临床药物》杂志编辑部对各位专家、教授、同仁的到来表示热烈的欢迎，并祝愿本次国家级继续教育项目圆满成功。

同济大学附属同济医院谢晓恬主任主持并作了“再障现代诊治 - 解读”的报告。报告中对再生障碍性贫血的定义、临床表现、诊断标准和治疗作了详尽的阐述；同时对儿童骨髓增生异常综合征的诊断和分型作了简要介绍。

复旦大学附属中山医院徐汇医院熊红主任作了“骨髓增生异常综合征诊断和治疗进展”的报告，报告中对骨髓增生异常综合征的流行病学、诊断和鉴别诊断、治疗等作了详尽的总结。

上海交通大学医学院上海儿童医学中心陈静主任作了“儿童再生障碍性贫血移植进展”的报告，报告阐述了我国造血干细胞移植概况、移植时机、活动性感染下的移植、半相合移植的相关研究进展。

上海交通大学医学院附属新华医院袁晓军主任作了“小儿血液肿瘤性疾病危重症处理”的报告，报告简要概述了小儿血液肿瘤性疾病危重症的发病率、死亡率、存活率，并对常见的小儿血液肿瘤性疾病危重症及其预防和治疗进行了详细的阐述。

同济大学附属同济医院乔晓红主任作了“肝炎相关再生障碍性贫血临床特征”的报告，阐述了肝炎相关再生障碍性贫血的病因、发病机制、诊断标准、临床表现、治疗以及预后。

上海交通大学医学院附属第九人民医院朱琦主任作了“外周 T 细胞淋巴瘤诊疗进展”的报告，报告中对外周 T 细胞淋巴瘤的病例分型，流行病学，预后分层，诱导、巩固和挽救治疗，新药时代外周 T 细胞淋巴瘤精准治疗，以及上海九院外周 T 细胞淋巴瘤诊疗流程进行了详实的介绍。

复旦大学附属儿科医院翟晓文院长作了“非亲缘脐血干细胞移植在儿科罕见病中的应用”的报告，对儿科罕见病及干细胞移植在其中的应用，国外和复旦儿科脐血干细胞移植经验进行了生动而又详实的报告。

上海交通大学附属儿童医院蒋莎义主任作了“免疫性溶血性贫血及进展”的报告，对免疫性溶血性贫血的定义、分类、临床表现、实验室检查、诊断、治疗作了详细的介绍。

本次“2018 年国家级继续医学教育项目 —— 再生障碍性贫血及其相关疾病诊治研究进展”在热烈的讨论之后胜利结束，与会学员反响热烈，所有学员都对专家讲座质量和教学效果表示满意。学员们也都完成结业书面考试，并获得优良成绩，统一颁发了 I 类学分 10 分。