

- Wnt and Wnt/JNK signaling[J]. *Genes Dev*, 2002, 16(8): 2073–2084.
- [8] LAN L A, YUE Z A, ZHONG H X, et al. Diversin increases the proliferation and invasion ability of non-small-cell lung cancer cells via JNK pathway[J]. *Cancer Letters*, 2014, 344(2): 232–238.
- [9] TANG Z P, CUI Q Z, DONG Q Z. Ataxia-telangiectasia group D complementing gene (ATDC) upregulates matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) to promote lung cancer cell invasion by activating ERK and JNK pathways[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(5): 2835–2842.
- [10] XU Y, ZHANG J J, HAN J, et al. Curcumin inhibits tumor proliferation induced by neutrophil elastase through the upregulation of α 1-antitrypsin in lung cancer [J]. *Mol Oncol*, 2012, 6(4): 405–417.
- [11] PITHI C, VARISA P, SUMALEE W S, et al. Curcumin sensitizes lung cancer cells to cisplatin-induced apoptosis through superoxide anion-mediated Bcl-2 degradation[J]. *Cancer Invest*, 2009, 27(2): 624–635.
- [12] LEE H Y, OH S H, HONG W K. Response of non-small cell lung cancer cells to the inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt- and MAPK Kinase 4/c-Jun NH2-terminal kinase pathways: an effective therapeutic strategy for lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 11(2): 6065–6074.

唑来膦酸对食管鳞癌细胞转移的抑制作用*

辛淑波¹, 游颜杰², 林灿峰³

(1. 广东省汕头市中心医院药学科, 汕头 515031; 2. 漯河医学高等专科学校病理检验研究中心, 漯河 462000; 3. 广东省汕头市中心医院肿瘤放射治疗科, 汕头 515031)

摘要 **目的** 分析唑来膦酸(ZOL)对食管鳞癌细胞转移能力的抑制效应并探讨其分子机制。**方法** 食管鳞癌细胞株 EC9706 与 EC109 细胞经 ZOL 处理后, 以噻唑蓝(MTT)比色法测定细胞增殖能力, 细胞侵袭与划痕愈合实验检测细胞侵袭与转移能力, 免疫印迹(Western blotting)、逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)与细胞免疫荧光实验检测转移相关蛋白表达变化。**结果** 不同浓度 ZOL 处理可显著抑制 EC9706 与 EC109 细胞的增殖、侵袭与迁移能力, 同未加药对照组比较, 均差异有统计学意义($P < 0.05$); ZOL 处理通过抑制转录因子 Slug 转录上调紧密连接蛋白表达水平, 转染因子 Slug 可逆转 ZOL 的抗细胞转移效应。**结论** ZOL 通过 Slug 调控紧密连接蛋白表达可能是其干预食管鳞癌细胞转移的分子机制。

关键词 唑来膦酸; 食管鳞癌; 细胞增殖; 肿瘤浸润; 紧密连接蛋白

中图分类号 R979.1; R735.1

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2017)08-0869-06

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.08.007

Inhibition Effect of Zoledronic Acid on Metastasis of Esophagus Squamous Cell Carcinoma

XIN Shubo¹, YOU Yanjie², LIN Canfeng³ (1. *Department of Clinical Pharmacy, Shantou Central Hospital, Guangdong Province, Shantou 515031, China*; 2. *Pathological Examination and Research Center, Luohe Medical College, Luohe 462000, China*; 3. *Department of Radiation Oncology, Shantou Central Hospital, Guangdong Province, Shantou 515031, China*)

ABSTRACT Objective To examine the inhibition effect of zoledronic acid (ZOL) on malignant metastasis of human esophagus squamous cell carcinoma (ESCC) cells and to analyze its molecular mechanisms. **Methods** EC9706 and EC109 cells were treated with ZOL, and then MTT assay, adhesion and invasion assay were performed to observe the inhibitory effect of As_2O_3 on proliferation and metastasis of esophagus carcinoma cells. The expression of metastasis-related proteins was detected by Western blotting. **Results** Exposure to ZOL significantly presented suppressive functions on growth and metastasis of both kinds of cancer cells, in a dose-dependent manner ($P < 0.05$). Additionally, the expression level of occludin was increased after ZOL treatment by suppressing transcriptional factor Slug. Transfection of Slug could reverse anti-metastasis of ZOL. **Conclusion**

ZOL possesses a significant anti-metastasis function on ESCC cells, mainly through repressing Slug to restore occludin expression.

KEY WORDS Zoledronic acid; Esophagus squamous cell carcinoma; Cell proliferation; Neoplasm invasiveness; Occludin

我国是世界食管癌高发国家之一, 以鳞状上皮细胞癌为主, 其发病率和死亡率逐年上升^[1-3]。研究表明

远处转移是导致食管鳞癌治疗失败和患者死亡的主要原因之一^[1-3]。唑来膦酸(zoledronic acid, ZOL)属于第

3代的双膦酸盐类药物。一系列研究表明 ZOL 不仅直接抑制肿瘤细胞的增殖分化、诱导细胞凋亡,还可显著降低肿瘤细胞的迁移、侵袭能力^[4-6]。有研究证实低浓度的 ZOL 作用于骨肉瘤细胞系导致细胞周期停滞在 S 期并伴随细胞周期蛋白(cyclin)的表达降低,尤其是 cyclin E 和 cyclin D1 的明显改变,从而阻滞 DNA 合成和细胞周期的进展^[7-8]。随后在乳腺癌、肺癌、肾癌等的研究中进一步阐明 ZOL 通过提高 P-ATR、P-chk1、Wee1、P-cdc2 以及降低 cdc25c 的水平来激活 S 期 DNA 损伤检验点通路,将细胞周期阻滞在 S 和 G2/M 期^[9-11]。然而目前在食管鳞癌中笔者尚未查到相关报道。本实验旨在分析 ZOL 处理对食管鳞癌细胞转移能力的影响并探讨其相关的分子机制,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 试剂与材料 ZOL 注射液(100 mL:5 mg/支,批号:GS110)购自瑞士诺华公司;DMEM 细胞培养液(批号:31600034)与胎牛血清(批号:10099141)购自美国 Gibco 公司,Matrigel(批号:356234)购自美国 BD Biosciences 公司,Transwell 小室(批号:PIHT30R48)购自美国 Millipore 公司,兔抗人 Vimentin(批号:ab45939)、N-钙粘蛋白(批号:ab18203)与 GAPDH(批号:ab9485)多克隆抗体购自英国 Abcam 公司,兔抗人 occludin(批号:sc-5562)与 E-钙粘蛋白(批号:sc-393153)、山羊抗人 Slug(批号:sc-10437)与 Snail(批号:sc-7862)多克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司,FITC 荧光标记羊抗兔 IgG(批号:ZF-0315)、HRP 标记羊抗兔 IgG(批号:ZDR-5306)购自北京中杉金桥公司,ECL Kit(批号:28-9068-37)购自美国 Amersham 公司,Trizol 试剂(批号:9108Q)、逆转录试剂盒(批号:639536)、Taq 酶(批号:R300S)与 PCR 引物购自大连 TaKaRa 公司,噻唑蓝(MTT,批号:M2128)购自美国 Sigma 公司,其他常规化学试剂均为进口或国产分析纯。pCMV-myc-Slug 载体由白求恩医务士官学校冉永刚硕士惠赠。

收稿日期 2016-05-24 修回日期 2016-11-21

基金项目 *河南省教育厅高等学校重点科研项目应用研究计划(15B320003);河南省科技攻关计划项目(142102310464);漯河医学高等专科学校自然科学项目(2015-S-LMC02)

作者简介 辛淑波(1980-),女,广东汕头人,副主任药师,硕士,主要从事临床药理学和肿瘤科临床药理学研究。E-mail: xinshubo@126.com。

通信作者 游颜杰(1977-),男,河北石家庄人,讲师,博士,主要从事肿瘤分子病理学研究。E-mail: youyanjie@163.com。

1.2 主要仪器 二氧化碳(CO₂)恒温细胞培养箱(美国 Thermo 公司)、倒置显微镜(美国 Sigma 公司)、分光光度计(德国 Eppendorf 公司)、荧光显微镜(德国 Carl Zeiss 公司)。

1.3 细胞培养与转染 人食管鳞癌细胞株 EC9706 与 EC109 由汕头大学医学院附属肿瘤医院中心实验室提供,置含 10%胎牛血清的 DMEM 培养液,于 37℃、5% CO₂条件下常规培养,定时换液、传代。细胞转染按照 Lipofectamine™ 2000 试剂说明书操作。

1.4 噻唑蓝(MTT)比色法检测细胞增殖能力 细胞以每孔 5×10^3 个 $\cdot \text{mL}^{-1}$ 接种于 96 孔板中,设 4 个复孔,培养 24 h;更换含有不同浓度(0~64 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) ZOL 的培养液继续培养 48 或 72 h,加入 5 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ MTT 20 μL 作用 4 h;弃去培养液加入 DMSO 150 μL ,振荡 10 min,测定各孔 490 nm 吸光度值(A_{490})。实验重复 3 次取平均值。按下式计算相对细胞活力:细胞活力(%)=(实验组 A_{490} /对照组 A_{490}) $\times 100\%$ 。

1.5 细胞侵袭实验 细胞经 ZOL(0, 2, 4, 8 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)处理 6 h,以无血清 DMEM 培养液调整细胞密度为 2×10^6 个 $\cdot \text{mL}^{-1}$,于每个 Transwell 上室内加入 100 μL ;将整个 Transwell 小室放入含 10%FBS 的 DMEM 培养液的 24 孔板内培养 24 h;上室甲醇固定,结晶紫染色,擦掉位于上室面未穿膜细胞后封片,光镜下计数 5 个 200 倍视野的迁移细胞数。

1.6 划痕愈合实验检测细胞迁移能力 细胞经 ZOL(0, 2, 4, 8 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)处理 6 h 后接入 12 孔板,待细胞铺满板底后用 200 μL 枪头垂直于孔板制造划痕,冲洗去除划痕产生的细胞碎片,加入无血清培养基后继续常规培养,每隔 6~12 h 取出观察并采集图片。

1.7 免疫荧光 细胞以适当浓度铺与盖玻片上继续培养 12 h,加入 E-cadherin 抗体,37℃作用 1 h;充分洗涤后加入 1:1 000 稀释的 FITC 荧光标记的羊抗兔 IgG,37℃作用 30 min,荧光显微镜下摄相分析。

1.8 免疫印迹(Western blotting)与逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测转移相关分子表达 Western blotting:EC109 细胞经 8 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ZOL 处理 24 h 后,裂解细胞取 50 μg 总蛋白进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)后转印至 PVDF 膜上,含 5%BSA 的 TBST 中 4℃封闭过夜;分别加入适当稀释的抗体,37℃作用 1 h;充分洗涤后加入 1:1 000 稀释的 HRP 标记羊抗兔 IgG,37℃作用 30 min,以 ECL Kit 进行化学发光反应,胶片随后进行显影、定影,并以 GAPDH 作为半定量内参。RT-PCR:以 Trizol 试剂与逆转录试剂盒提取组织或细胞总 RNA 并合成 cDNA,

操作均按试剂说明书进行。反应条件:95 ℃ 预变性 5 min;94 ℃ 变性 60 s,55 ℃ 退火 30 s,72 ℃ 延伸 60 s,共 30 个循环;最后 72 ℃ 延伸 10 min。取适量产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳分离,成像系统进行拍照分析。PCR 扩增引物序列见表 1。

表 1 PCR 引物序列特征
Tab.1 PCR primer sequences

引物	序列	规格/bp
vimentin-forward	5'-AATGGCTCGTCA CCTTCGTGAAT-3'	160
vimentin-reverse	5'-CAGATTAGTTTCCCTCAGGTTTCAG-3'	
N-cadherin-forward	5'-CGCCAATCAACTGCCAGAA-3'	110
N-cadherin-reverse	5'-TGCCCCAGTGACGGCTGTATC-3'	
E-cadherin-forward	5'-TTAAGGGGTCTGTCATGGAAGCT-3'	106
E-cadherin-reverse	5'-GTGTAAGCGATGGCGGCATTGTA-3'	
occludin-forward	5'-AAGGGAAGAGCAGGAAGGTC-3'	397
occludin-reverse	5'-CTCCAACCATCTTCTTGATGTG-3'	
Snail-forward	5'-TTGATACAGCTGCTTTGAG-3'	150
Snail-reverse	5'-ATTGCATAGTTAGTCACACCTC-3'	
Slug-forward	5'-GAGTCTGTAATAGGATTTCCCATAG-3'	122
Slug-reverse	5'-CTTTAGTTCAACAATGGCAAC-3'	
GAPDH-forward	5'-GACCCCTTCATTGACCTCAAC-3'	219
GAPDH-reverse	5'-CTTCT CCATGGTGGTGAAGAC-3'	

1.9 统计学方法 上述实验均重复 3 次。采用 SPSS 11.0 版统计软件包,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

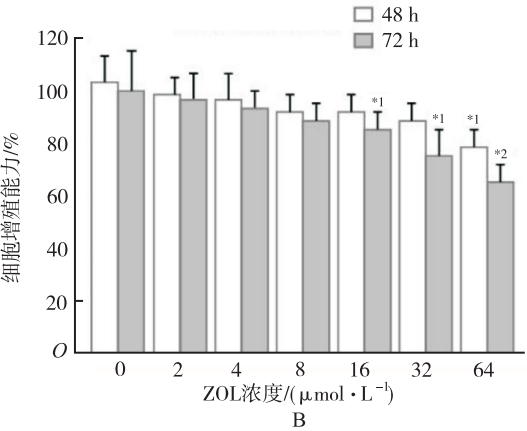
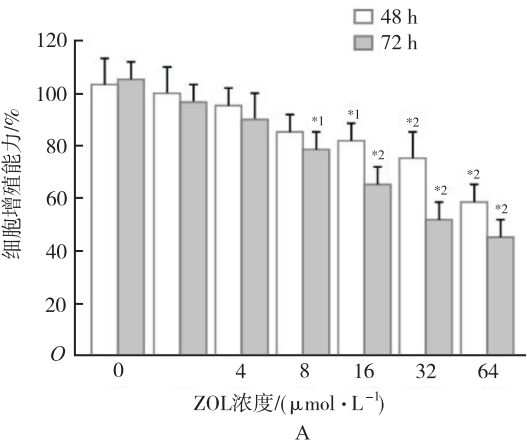
2.1 ZOL 抑制食管鳞癌细胞增殖能力 EC109 与 EC9706 细胞经不同浓度 ZOL 处理 72 h 后,其增殖能力相对于未处理($0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)对照组显著降低,抑制效应呈剂量依赖性(图 1),均差异有统计学意义($F = 45.31, 71.21$,均 $P < 0.05$)。

2.2 ZOL 干预食管鳞癌细胞侵袭能力 EC109 与 EC9706 细胞经较低浓度 ZOL($2, 4, 8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)处理后,细胞侵袭能力较未处理($0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)对照组明显减低($F = 175.87, 125.93$,均 $P < 0.05$),抑制效应呈剂量依赖性(图 2)。

2.3 ZOL 抑制食管鳞癌细胞迁移能力 EC109 与 EC9706 细胞经较低浓度 ZOL($2, 4, 8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)处理后,细胞划痕愈合(迁移)能力较未处理($0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)对照组明显降低($F = 175.87, 125.93$,均 $P < 0.05$),抑制效应呈剂量依赖性。见图 3。

2.4 ZOL 对转移相关蛋白表达的调节 EC109 细胞经 $8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ZOL 处理 24 h 后,以 RT-PCR 与

Western Blotting 检测转移相关分子表达状态。结果显示,间质细胞标志物波形蛋白、N-钙粘蛋白表达相对于未加药($0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)对照组明显减弱,而上皮细胞标志物中紧密连接蛋白表达水平明显上调,E-钙粘蛋白表达未见明显变化;转移相关转录因子 Slug 表达水平相对于对照组显著减弱,而 Snail 未见明显变化(图 4A)。细胞免疫荧光实验进一步证实 ZOL 处理增强紧密连接蛋白表达水平,而未改变 E-钙粘蛋白表达(二者均定位与细胞膜)(图 4B)。



A. EC109 细胞; B. EC9706 细胞; 与 $0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组比较, * $1 P < 0.05$, * $2 P < 0.01$

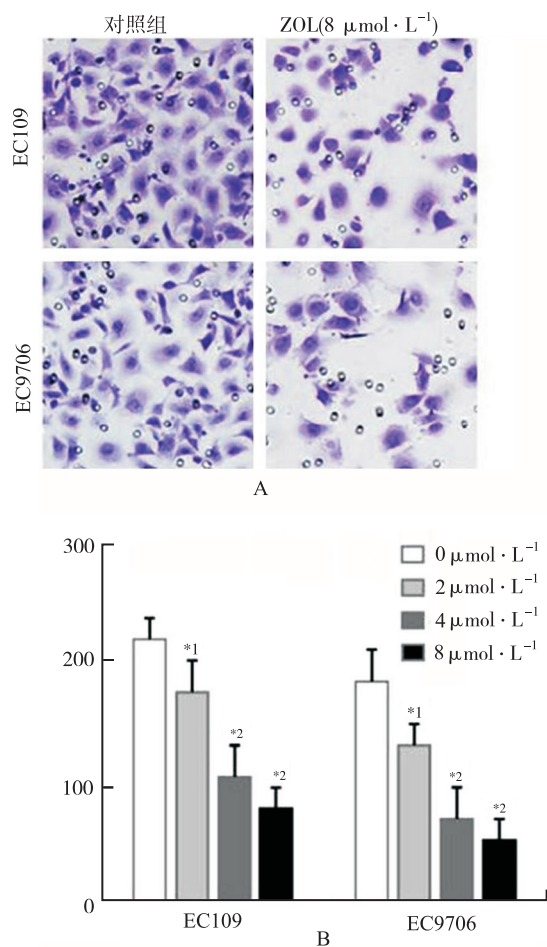
图 1 ZOL 对 ESCC 细胞增殖能力的抑制作用比较($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

A. EC109 cells; B. EC9706 cells; compared with $0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ group, * $1 P < 0.05$, * $2 P < 0.01$

Fig.1 Inhibition effect of ZOL on the proliferation of ESCC cells($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

2.5 ZOL 通过干预 Slug 转录上调紧密连接蛋白表达 EC109 细胞经 $8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ZOL 处理 24 h 后,转染 Slug 表达载体(pCMV-myc-Slug),以 RT-PCR 与 Western blotting 检测紧密连接蛋白表达状态。结果显

示,过表达 Slug 可以明显逆转 ZOL 处理对紧密连接蛋白表达(蛋白与 mRNA 水平)的上调效应(图 5A)。细胞实验证实,过表达 Slug 部分抵消 ZOL 处理对 EC109 细胞侵袭迁移能力的抑制作用(图 5B,5C)。



A.切片图;B.矩形图;与 $0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组比较, $^{*1}P<0.05$, $^{*2}P<0.01$

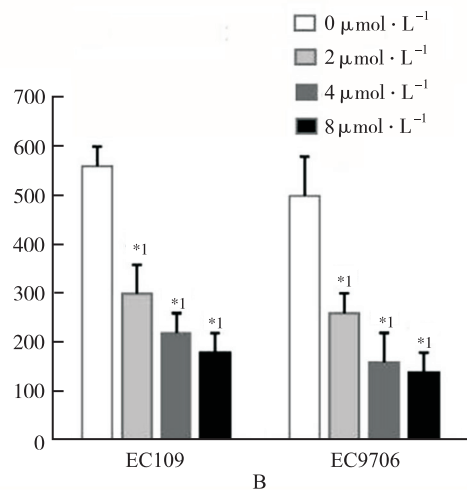
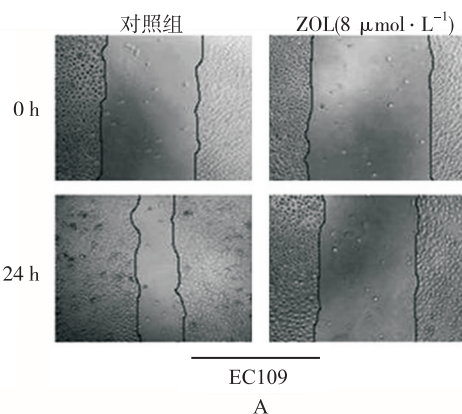
图2 ZOL对ESCC细胞侵袭能力的抑制作用

A. slice image; B. histogram; compared with $0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ group, $^{*1}P<0.05$, $^{*2}P<0.01$

Fig.2 Inhibition effect of ZOL on invasiveness of ESCC cells

3 讨论

ZOL是目前抗骨吸收作用最强的双膦盐类药物,临床上主要应用于治疗骨质疏松症、骨更新代谢异常加快以及恶性肿瘤骨转移引起的骨痛症和高钙血症等疾病^[5-6]。研究显示 ZOL 具有直接的抗肿瘤作用,一方面可以通过干扰诸如 Ras、Rho 和 Rac 等小分子结合蛋白的翻译后修饰从而抑制肿瘤细胞生长并促进其凋亡,另一方面可以活化 $\gamma/\delta\text{T}$ 细胞增强其对肿瘤细胞的杀伤效应^[4-6]。笔者在本研究中发现 ZOL 呈剂量



A.切片图;B.矩形图;与 $0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组比较, $^{*1}P<0.05$, $^{*2}P<0.01$

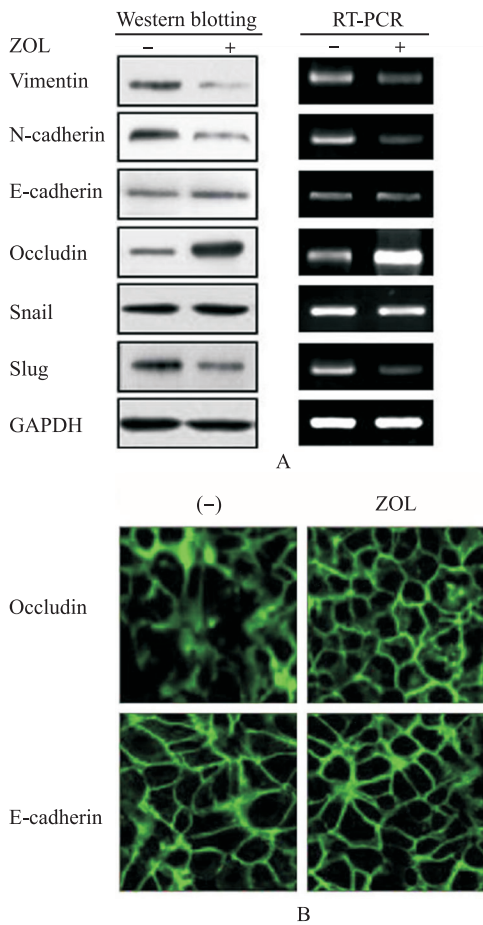
图3 ZOL对ESCC细胞迁移能力的抑制作用

A. slice image; B. histogram; compared with $0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ group, $^{*1}P<0.05$, $^{*2}P<0.01$

Fig.3 Inhibition effect of ZOL on the migration of ESCC cells

依赖性抑制食管鳞癌细胞的增殖能力。为了避免高浓度药物产生的细胞毒作用对后续实验的影响,本研究选择较低药物浓度($2 \sim 8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),进一步观察 ZOL 对肿瘤细胞侵袭迁移的调节作用并深入探讨其分子机制。

肿瘤转移是一个多因素、多阶段参与的复杂过程。已知上皮-间质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)发生在肿瘤转移的起始阶段,是形成肿瘤转移的早期关键步骤^[12-13]。EMT 的主要分子特征是 E-钙粘蛋白、紧密连接蛋白等上皮标志物表达和功能缺失,同时 N-钙粘蛋白、波形蛋白等间质细胞的标志物过量表达。本研究亦显示,低剂量 ZOL 处理可下调波形蛋白与 N-钙粘蛋白表达,增强上皮细胞标志物紧密连接蛋白表达。值得注意的是,另一个重要的细胞黏附分子 E-钙粘蛋白表达水平未见明显变化。

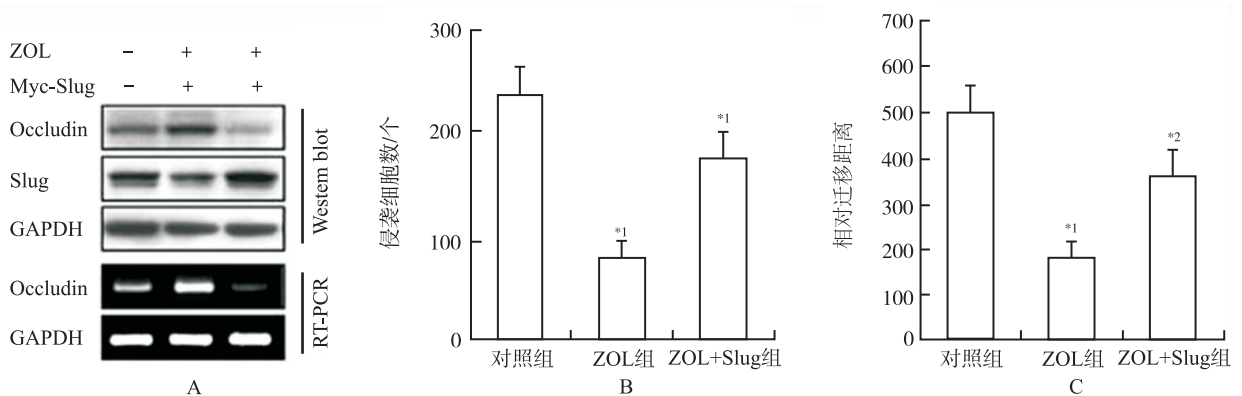


A.电泳图;B.免疫荧光图

图4 ZOL对转移相关蛋白表达的调节

A.electrophotogram; B.immunofluorescence

Fig.4 Regulation of ZOL on the expression of metastasis-related proteins



A.Western blotting 与 RT-PCR 检测;B.细胞侵袭实验;C.划痕愈合实验;与对照组比较, *¹P<0.01, *²P<0.05

图5 ZOL通过调控 Slug 与紧密连接蛋白表达干预转移

A.western blotting and RT-PCR detection; B.cell invasion test; C.wounding heal assay; compared with control group, *¹P<0.01, *²P<0.05

Fig.5 Inhibition of ZOL on cell metastasis by regulating the expression of Slug and Occludin

锌指转录因子 Snail 与 Slug 是重要的转录抑制因子,可通过识别 E-钙粘蛋白基因启动子区域特异性 DNA 结合序列 5'-CACCTG-3' (E-box 元件) 直接抑制其转录,从而引发 EMT 和肿瘤转移^[14]。已有文献表明,紧密连接蛋白基因启动子区域含有转录抑制因子 Snail 与 Slug 识别序列^[15]。本研究显示,ZOL 处理后 Slug 表达水平相对于对照组显著减弱,而 Snail 未见明显变化。过表达 Slug 逆转 ZOL 处理对紧密连接蛋白表达的影响,并进一步抵消 ZOL 处理对食管鳞癌细胞侵袭迁移能力的抑制效应。

有研究证实,ZOL 处理显著抑制三阴性乳腺癌细胞增殖并造成细胞周期停滞^[14]。此外,ZOL 处理可降低 N-钙粘蛋白和 Snail 表达水平,同时增强 E-钙粘蛋白表达,这是通过干扰 NF-κB 通路重要因子 RelA 磷酸化并影响其细胞内定位产生的^[16]。上述在乳腺癌中的相关报道同本研究结果有所不同,这可能与肿瘤类型的不同和肿瘤细胞的异质性差异有关。

目前 ZOL 抗肿瘤作用的大规模多中心临床研究仍不成熟。由于双膦酸盐特殊的药代动力学特点,使用较高剂量可能是临床中达到抗肿瘤作用所需要的,可能也会增加药物的毒副作用^[5,7]。因此在以后的研究中,需要进一步解决双膦酸盐的最适剂量和给药方案及如何与现有的肿瘤治疗手段进行联合应用的问题。本实验结果显示鳞癌细胞的转移能力,为进一步拓宽 ZOL 的临床应用范围和抑制食管鳞癌转移提供了新的研究思路。

参考文献

- [1] KUO K L, LIN W C, HO I L, et al. 2-methoxyestradiol induces mitotic arrest, apoptosis, and synergistic cytotoxicity with arsenic trioxide in human urothelial carcinoma cells [J]. PLoS One, 2013, 8; e68703.
- [2] KARUNARATNE K, IHALAGAMA H, ROHITHA S, et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution in women with cervical lesions: a cross-sectional study in Sri Lanka [J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 116.
- [3] YOU Y, CHEN Y, ZHENG X, et al. Aberrant methylation of the PTPRO gene in peripheral blood as a potential biomarker in esophageal squamous cell carcinoma patients [J]. Cancer Lett, 2012, 315(2): 138-144.
- [4] YOU Y, LIU J, WANG Z, et al. The enhancement of radiosensitivity in human esophageal squamous cell carcinoma cells by zoledronic acid and its potential mechanism [J]. Cytotechnology, 2014, 66(1): 17-25.
- [5] LIN C, XIN S, QIN X, et al. Zoledronic acid suppresses metastasis of esophageal squamous cell carcinoma cells through upregulating the tight junction protein occludin [J]. Cytotechnology, 2016, 68(4): 1233-1241.
- [6] BANY S, SOLOMAYER E F, GEBAUER G, et al. Influence of zoledronic acid on disseminated tumor cells in bone marrow and survival: results of a prospective clinical trial [J]. BMC Cancer, 2013, 13; 480.
- [7] LI Y Y, CHANG J W, LIU Y C, et al. Zoledronic acid induces cell-cycle prolongation in murine lung cancer cells by perturbing cyclin and Ras expression [J]. Anticancer Drugs, 2011, 22(1): 89-98.
- [8] KUBISTA B, TRIEB K, SEVELDA F, et al. Anticancer effects of zoledronic acid against human osteosarcoma cells [J]. J Orthop Res, 2006, 24(6): 1145-1152.
- [9] KIJIMA T, KOGA F, FUJII Y, et al. Zoledronic acid sensitizes renal cell carcinoma cells to radiation by downregulating STAT1 [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64615.
- [10] LAN Y C, CHANG C L, SUNG M T, et al. Zoledronic acid-induced cytotoxicity through endoplasmic reticulum stress triggered REDD1-mTOR pathway in breast cancer cells [J]. Anticancer Res, 2013, 33(9): 3807-3814.
- [11] DO SALVATORE M, ORLANGI A, BAGALA C, et al. Anti-tumour and anti-angiogenic effects of zoledronic acid on human non-small-cell lung cancer cell line [J]. Cell Prolif, 2011, 44(8): 139-146.
- [12] CHRISTIANSEN J J, RAJASEKARAN A K. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis [J]. Cancer Res, 2006, 66(17): 8319-8326.
- [13] RAN Y, WU S, YOU Y. Demethylation of E-cadherin gene in nasopharyngeal carcinoma could serve as a potential therapeutic strategy [J]. J Biochem, 2011, 149(1): 49-54.
- [14] UCHIKADO Y, NATSUGOE S, OKUMURA H, et al. Slug expression in the E-cadherin preserved tumors is related to prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(3): 1174-1180.
- [15] WANG Z, WADE P, MANDELL K J, et al. Raf 1 represses expression of the tight junction protein occluding via activation of the zinc-finger transcription factor slug [J]. Oncogene, 2007, 26(8): 1222-1230.
- [16] SCHECH A J, KAZI A A, GILANI R A, et al. Zoledronic acid reverses the epithelial-mesenchymal transition and inhibits self-renewal of breast cancer cells through inactivation of NF- κ B [J]. Mol Cancer Ther, 2013, 12(7): 1356-1366.

《医药导报》微信公众服务号正式开通

(本刊讯) 2016年1月1日,《医药导报》微信公众服务号正式开通运营。该公众服务号由《医药导报》编辑部负责建设、维护和运营。

《医药导报》微信公众号具体功能包括:配合《医药导报》网站处理稿件,为作者提供移动终端查询业务。作者关注《医药导报》微信公众号后,可通过移动终端微信发送信息,查询稿件处理进度和处理结果。提供在线查阅和在线阅读内容。读者关注《医药导报》微信公众号后,可免费下载和阅读《医药导报》过刊内容;提供通俗易懂的药学服务知识,定期推送临床药学和药学服务资讯。此外,编辑部还将通过微信公众号推送编辑部公告。

《医药导报》微信公众账号是《医药导报》杂志和网站的延伸,将为作者和读者提供更多免费服务,为公众提供科学的用药信息。编辑部将把《医药导报》微信公众服务号作为延伸和拓展杂志业务、扩大杂志社会影响力的重要探索。

