

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.01060

· 论 著 ·

鞘氨醇激酶 2 抑制 5-氟尿嘧啶诱导的人结肠癌 HCT116 细胞凋亡

肖敏*, 吴显劲, 蔡木发, 易伟莲

广东医学院附属医院检验科, 湛江 524001

[摘要] **目的** 探讨鞘氨醇激酶 2(SphK2)在 5-氟尿嘧啶(5-FU)诱导的人结肠癌 HCT116 细胞凋亡中的作用。

方法 采用 Hoechst33342 染色检测 5-FU 作用 48 h 后 HCT116 细胞凋亡形态学的变化;流式细胞术检测 5-FU 作用 48 h 后 HCT116 细胞的凋亡率,并分析 SphK2 的干扰或过表达对 5-FU 诱导的 HCT116 细胞凋亡率的影响;用蛋白质印迹法观察 5-FU 诱导 HCT116 细胞 SphK2 活性的改变及干扰或过表达 SphK2 对 5-FU 诱导凋亡中凋亡标记蛋白的影响。**结果** 5-FU 能诱导 HCT116 细胞凋亡,细胞出现了明显的核固缩、染色质凝集等凋亡形态变化。细胞 SphK2 被干扰后,与未被干扰的细胞相比,5-FU 诱导后的细胞凋亡率增高($P < 0.01$),凋亡标记蛋白表达水平升高;而过表达 SphK2 的细胞在 5-FU 作用下其凋亡率较对照组(空质粒处理)下降($P < 0.01$),凋亡标记蛋白表达水平亦下降;5-FU 可诱导磷酸化 SphK2 水平增高。

结论 SphK2对 5-FU 诱导的 HCT116 细胞凋亡具有负调控作用。

[关键词] 5-氟尿嘧啶;HCT116 细胞;鞘氨醇激酶 2;细胞凋亡

[中图分类号] R 735.35 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)10-1060-06

Sphingosine kinase 2 negatively regulates 5-fluorouracil-induced apoptosis in human colon cancer cells

XIAO Min*, WU Xian-jin, CAI Mu-fa, YI Wei-lian

Department of Clinical Diagnosis, Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Zhanjiang 524001, Guangdong, China

[Abstract] **Objective** To explore the role of sphingosine kinase 2 (SphK2) in 5-fluorouracil (5-FU)-induced apoptosis in human colon cancer HCT116 cells. **Methods** Hoechst33342 staining was used to examine the apoptosis morphological changes of HCT116 cells 48 h after treatment with 5-FU; flow cytometry was used to detect the apoptotic ratio of HCT116 cells and the effects of SphK2 (down-regulation and over-expression) on 5-FU-induced apoptosis were analyzed. Western blotting analysis was used to examine the changes in the activated forms of SphK2 and apoptotic marker protein in HCT116 cells after exposure to 5-FU. **Results** 5-FU induced significant apoptosis in HCT116 cells as reflected by apoptosis characteristics-condensation and fragmentation of chromatin. Interference of SphK2 significantly increased 5-FU-induced apoptosis in HCT116 cells compared with non-interfered group ($P < 0.01$), accompanied by increased apoptotic marker protein. On the contrary, the apoptosis ratio of the cells with SphK2 over-expression was significantly decreased compared with vehicle plasmid-transfected group ($P < 0.01$), accompanied by decreased apoptotic marker protein. Moreover, 5-FU greatly increased activated SphK2.

Conclusion SphK2 negatively regulates 5-FU-induced apoptosis in HCT116 cells.

[Key words] 5-fluorouracil; HCT116 cell; sphingosine kinase 2; apoptosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(10):1060-1065]

结肠癌是现今对人类健康危害最大的恶性肿瘤之一,目前依然没有特效的治疗手段,其中结肠癌细胞对临床化疗药物普遍不敏感是重要障碍。细胞凋亡是细胞死亡形式之一,与肿瘤的发生发展密切相关,并且与肿瘤的治疗效果直接关联。大部分化疗

药物可通过诱导细胞凋亡杀死肿瘤细胞,从而达到治疗效果^[1-2]。5-氟尿嘧啶(5-FU)作为应用于临床的一线化疗药物,已被证实能抑制多种体外培养肿瘤细胞的增殖,诱导肿瘤细胞衰老和凋亡^[3],但迄今尚不清楚其确切作用机制。我们前期研究发现,鞘

[收稿日期] 2014-02-13 **[接受日期]** 2014-05-26

[基金项目] 湛江市科技攻关计划(2013B01124),广东医学院博士启动课题(B2012032)。Supported by Science and Technology Program of Zhanjiang (2013B01124) and Doctoral Starting Foundation of Guangdong Medical College (B2012032).

[作者简介] 肖敏, 博士, 检验医师. E-mail: lotusflower111@126.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0759-2387569, E-mail: lotusflower111@126.com

氨醇激酶 2 (sphingosine kinase 2, SphK2) 在丁酸钠诱导的结肠癌细胞凋亡中发挥重要的作用^[4], 那么 SphK2 是否也参与 5-FU 诱导的结肠癌细胞的凋亡呢? 本研究旨在探讨 SphK2 在 5-FU 诱导的结肠癌细胞凋亡中的作用, 以为临床治疗结肠癌提供一个新的分子靶点。

1 材料和方法

1.1 试剂 5-FU 购于 Sigma 公司, Annexin V 试剂盒购于 BD 公司, 胎牛血清、DMEM 高糖培养基购于 Gibco 公司, SphK2 抗体购于 Abcam 公司, 磷酸化 SphK2 抗体购于 Assay Biotechnology 公司, PARP 抗体购于 CST 公司; GAPDH 抗体购于 Santa Cruz 公司; 脂质体 lipofectamine 2000 购于 Invitrogen 公司, SphK2 的干扰片段 (正义链: 5'-GCU GGG CUG UCC UUC AAC CU-3'; 反义链: 5'-AGG UUG AAG GAC AGC CCA GC-3') 由上海吉玛公司合成, SphK2 的表达质粒由日本神户大学 Nakamura 教授赠送, 其他试剂均为国产分析纯。

1.2 细胞培养 人结肠癌细胞株 HCT116 (购自中国科学院上海生命科学院) 置于含 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖培养液中 (内含青霉素、链霉素), 在 37℃、5% CO₂、饱和湿度的细胞培养箱中培养。

1.3 细胞转染 取对数生长期的 HCT116 细胞, 细胞贴壁后加入 SphK2 干扰片段或表达质粒与脂质体形成的复合物, 培养 24 h 后加入 5-FU。具体步骤参照脂质体 lipofectamine 2000 试剂盒说明书。

1.4 流式细胞术检测 HCT116 细胞凋亡 取对数生长期 HCT116 细胞, 细胞贴壁后分别加入 5-FU (5-FU 处理组) 或不加入 5-FU (对照组), 作用 48 h 后收集细胞, 调整细胞密度为 5×10^6 /mL, 用 Annexin V/PI 双染色法处理细胞; FACSCalibur 流式细胞仪 (美国 BD 公司) 检测 5-FU 对 HCT116 细胞的诱导凋亡情况。具体步骤参照试剂盒说明书。检测干扰 SphK2 和过表达 SphK2 对细胞凋亡的影响时, 取对数生长期的 HCT116 细胞, 细胞贴壁后分别加入阴性干扰片段 (空质粒)、SphK2 干扰片段 (SphK2 的表达质粒), 继续培养 24 h (48 h) 后, 分别加入或不加入 300 mg/L 5-FU, 培养 48 h 后收集细胞, 后续过程如上述。

1.5 蛋白质印迹法检测蛋白活性 取对数生长期

细胞接种于 6 孔板, 贴壁后加入 5-FU, 作用终浓度为 300 mg/L。分别处理 2、4、6 h 后, 收集细胞, BCA 法定量蛋白, 制备 SDS-PAGE 凝胶, 常规电泳、转膜、封闭, 分别加入相对应的磷酸化 SphK2 抗体、SphK2 抗体后 4℃ 孵育过夜, 二抗室温孵育, ECL 化学发光法显色。检测 SphK2 干扰和过表达效率时, 取对数生长期细胞, 贴壁后分别加入阴性干扰片段 (空质粒)、SphK2 干扰片段 (SphK2 的表达质粒), 继续培养 24 h (48 h) 后收集细胞, 后续蛋白质印迹过程如上述; 检测干扰 SphK2 和过表达 SphK2 对凋亡标记蛋白 PARP 表达的影响时, 取对数生长期细胞, 细胞贴壁后分别加入阴性干扰片段 (空质粒)、SphK2 干扰片段 (SphK2 的表达质粒), 继续培养 24 h (48 h) 后, 分别加入或者不加入 5-FU, 48 h 后收集细胞, 后续蛋白质印迹过程如上述。

1.6 Hoechst33342 染色法检测细胞凋亡的形态学变化 取对数生长期细胞接种于 6 孔板中, 贴壁后加入 5-FU (5-FU 处理组) 或者不加入 5-FU (对照组) 培养 48 h 后, 弃培养液, PBS 缓冲液清洗 2 次, 加入细胞固定液, 4℃ 固定 5 min, 蒸馏水冲洗后, 加入 Hoechst33342 染色液作用 10 min, 蒸馏水冲洗后, 用滤纸吸去多余液体, 荧光显微镜下观察。

1.7 统计学处理 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 实验均至少重复 3 次, 采用 SPSS13.0 软件进行统计分析。两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用方差分析。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 5-FU 对 HCT116 细胞的诱导凋亡作用

2.1.1 5-FU 诱导 HCT116 细胞凋亡率的变化 如图 1 所示, HCT116 细胞经 300 mg/L 浓度的 5-FU 处理 48 h 后, 细胞凋亡率为 $(22.49 \pm 1.38)\%$, 高于对照组的 $(3.42 \pm 1.02)\%$, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。因晚期凋亡细胞所占百分比高于早期凋亡细胞, 推测 5-FU 对 HCT116 的诱导凋亡作用主要表现为诱导细胞发生晚期凋亡。

2.1.2 5-FU 诱导 HCT116 细胞凋亡的形态学变化 Hoechst33342 染色显示, 对照组细胞基本存活, 细胞核膜完整, 呈淡蓝色均匀染色, 未见凋亡细胞 (图 2A); 而 5-FU 处理组部分细胞出现核固缩、染色质凝集等典型的细胞凋亡特征 (图 2B)。

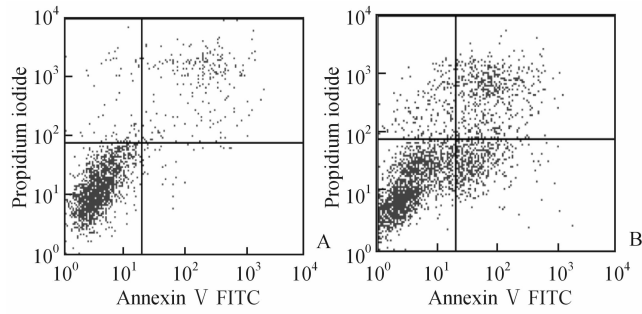


图1 5-氟尿嘧啶(5-FU)诱导 HCT116 细胞凋亡
Fig 1 5-Fluorouracil (5-FU) induced apoptosis in HCT116 cells

A: Control group; B: Cells treated with 300 mg/L 5-FU for 48 h

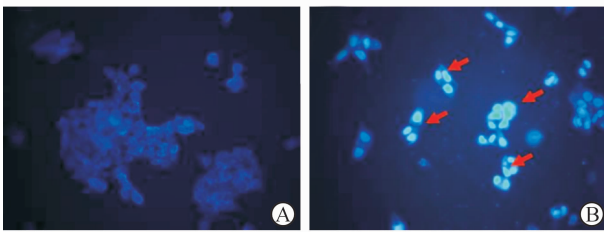


图2 5-氟尿嘧啶(5-FU)诱导 HCT116 细胞凋亡的形态学变化
Fig 2 Morphological changes of 5-fluorouracil (5-FU)-induced HCT116 cell apoptosis under fluorescence microscopy

A: Control group; B: Cells treated by 300 mg/L 5-FU for 48 h. Arrows showed the apoptotic cells. Original magnification: $\times 400$

2.1.3 5-FU 诱导凋亡标记蛋白 PARP 的变化 蛋白质印迹分析结果显示,5-FU 处理组 PARP 蛋白降解剪切部分较对照组细胞明显增强(图 3)。

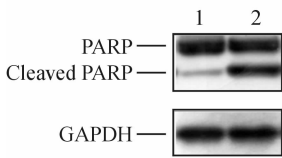


图3 5-氟尿嘧啶(5-FU)诱导 HCT116 细胞凋亡的凋亡标记蛋白变化

Fig 3 Western blotting analysis of apoptotic marker protein in 5-fluorouracil (5-FU)-induced HCT116 cell apoptosis

1: Control group; 2: Cells treated with 300 mg/L 5-FU for 48 h

2.2 干扰 SphK2 对 5-FU 诱导 HCT116 细胞凋亡作用的影响

2.2.1 干扰 SphK2 的效率 经蛋白质印迹分析检测,干扰 SphK2 组中 SphK2 的相对表达量为阴性干扰对照组的 13%~15%,干扰效率达 80% 以上,见图 4。

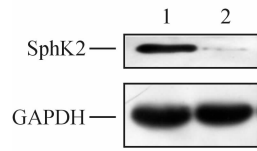


图4 蛋白质印迹检测干扰鞘氨醇激酶 2 的效率

Fig 4 Interference efficiency of sphingosine kinase 2 (SphK2) by Western blotting analysis

1: Negative siRNA control group; 2: Cells treated with *SphK2* siRNA

2.2.2 干扰 SphK2 对细胞凋亡率的影响 经阴性干扰和 SphK2 干扰的 HCT116 细胞在 5-FU 处理 48 h 后,细胞凋亡率分别为 $(23.62 \pm 0.65)\%$ 和 $(42.30 \pm 0.81)\%$,分别高于其未暴露于 5-FU 的对照组 [$(3.33 \pm 0.79)\%$ 、 $(4.23 \pm 0.59)\%$, P 均 < 0.01 ,图 5]。与阴性干扰的细胞比较,干扰 SphK2 增强了 5-FU 诱导的细胞凋亡 ($P < 0.01$)。

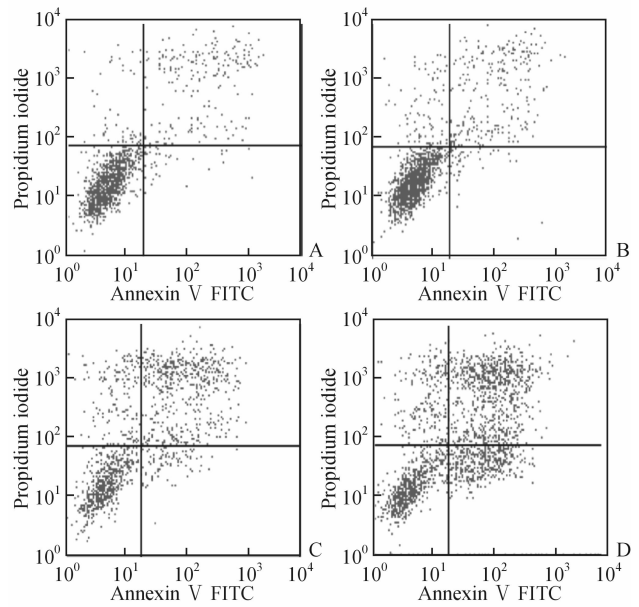


图5 干扰鞘氨醇激酶 2 对 5-氟尿嘧啶(5-FU) 诱导的 HCT116 细胞凋亡的影响

Fig 5 Effect of sphingosine kinase 2 (SphK2) down-regulation on 5-fluorouracil (5-FU)-induced HCT116 cell apoptosis

A: Negative siRNA control group; B: Cells transfected with *SphK2* siRNA; C: Cells transfected with negative siRNA plus 300 mg/L 5-FU for 48 h; D: Cells transfected with *SphK2* siRNA plus 300 mg/L 5-FU for 48 h

2.2.3 干扰 SphK2 对凋亡标记蛋白的影响 蛋白质印迹分析结果显示,在 5-FU 处理 48 h 后,与阴性干扰的细胞比较,干扰 SphK2 增强了 PARP 蛋白降解剪切部分(图 6)。

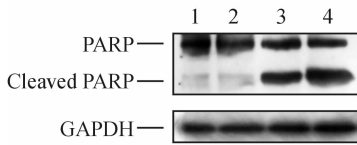


图 6 干扰鞘氨醇激酶 2 对凋亡标记蛋白的影响

Fig 6 Effect of sphingosine kinase 2 (SphK2) down-regulation on apoptotic marker protein by Western blotting analysis

1: Negative siRNA control group; 2: Cells transfected with *SphK2* siRNA; 3: Cells transfected with negative siRNA plus 300 mg/L 5-fluorouracil (5-FU) for 48 h; 4: Cells transfected with *SphK2* siRNA plus 300 mg/L 5-FU for 48 h

2.3 过表达 SphK2 对 5-FU 诱导 HCT116 细胞凋亡的影响

2.3.1 过表达 SphK2 的效率 蛋白质印迹法检测显示, 过表达 SphK2 组中 SphK2 的相对表达量为空质粒对照组的 1.5~2.1 倍(图 7)。

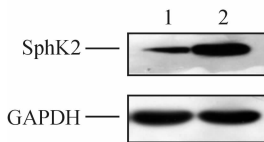


图 7 蛋白质印迹检测鞘氨醇激酶 2 的过表达效率

Fig 7 Efficiency of sphingosine kinase 2 (SphK2) over-expression by Western blotting analysis

1: Empty vector group; 2: Cells transfected with wild-type *SphK2* plasmid

2.3.2 过表达 SphK2 对细胞凋亡率的影响 经空质粒或过表达 SphK2 处理的 HCT116 细胞暴露于 5-FU 48 h 后, 细胞凋亡率分别为 $(23.67 \pm 1.09)\%$ 和 $(11.03 \pm 1.31)\%$, 均高于相应的对照(5-FU 未暴露)组 $[(4.38 \pm 0.89)\%, (3.52 \pm 0.84)\%, P$ 均 < 0.01 , 图 8)。相较于空质粒处理细胞, 过表达 SphK2 的细胞经 5-FU 诱导后细胞凋亡率明显下降 $(P < 0.01)$ 。

2.3.3 过表达 SphK2 对凋亡标记蛋白的影响 如图 9 所示, 蛋白质印迹结果显示, 经空质粒或过表达 SphK2 处理的 HCT116 细胞暴露于 5-FU 48 h 后, 与空质粒处理组细胞比较, 过表达 SphK2 组 PARP 蛋白降解剪切部分减弱(图 9)。

2.4 5-FU 对 HCT116 细胞激活 SphK2(磷酸化)的作用 5-FU(300 mg/L)处理 HCT116 细胞 2 h, 磷酸化 SphK2 表达水平升高, 处理 4 h 时达最高峰, 6 h 时下降(图 10)。

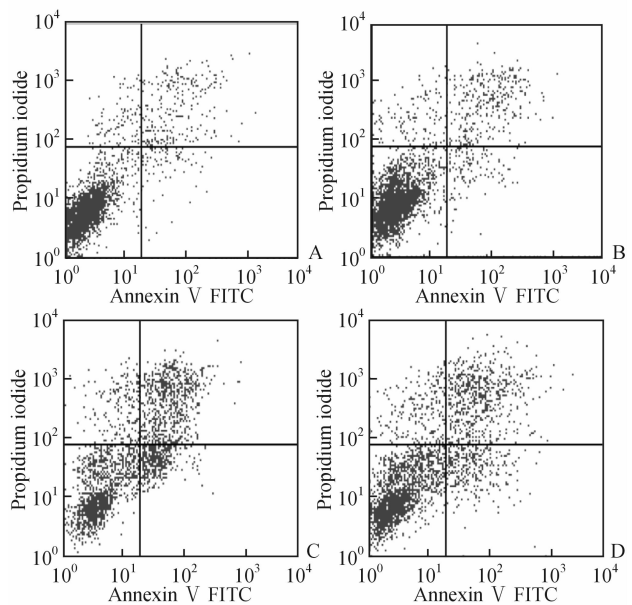


图 8 过表达鞘氨醇激酶 2 对 5-氟尿嘧啶(5-FU)

诱导的 HCT116 细胞凋亡的影响

Fig 8 Effect of sphingosine kinase 2 (SphK2) over-expression on 5-fluorouracil (5-FU)-induced HCT116 cell apoptosis

A: Empty vector group; B: Cells transfected with wild-type *SphK2* plasmid; C: Cells transfected with empty vector plus 300 mg/L 5-FU for 48 h; D: Cells transfected with wild-type *SphK2* plus 300 mg/L 5-FU for 48 h

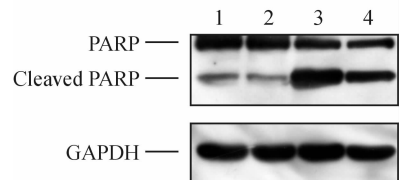


图 9 过表达鞘氨醇激酶 2 对凋亡标记蛋白的影响

Fig 9 Effect of sphingosine kinase 2 (SphK2) over-expression on apoptotic marker protein by Western blotting analysis

1: Empty vector group; 2: Cells transfected with wild-type *SphK2* plasmid; 3: Cells transfected with empty vector plus 300 mg/L 5-fluorouracil (5-FU) for 48 h; 4: Cells transfected with wild-type *SphK2* and 300 mg/L 5-FU for 48 h

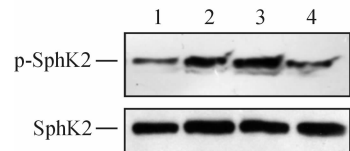


图 10 5-氟尿嘧啶(5-FU)对 HCT116 细胞鞘氨醇激酶 2 活性的影响

Fig 10 Effect of 5-fluorouracil (5-FU) on activity of sphingosine kinase 2 (SphK2) in HCT116 cells

1: Control group; 2-4: Cells treated by 5-FU for 2, 4, and 6 h, respectively

3 讨论

结肠癌的治疗多采用手术与化疗相结合的综合治疗手段,其中化疗占据着重要地位。近年来虽然在用药流程、药物开发等方面做了大量工作,但仍有超过半数的患者发生耐药。因此,寻求新的治疗靶点已成为结肠癌治疗迫切需要解决的问题。

在结肠癌等肿瘤的发生、发展过程中,鞘磷脂的代谢产物——神经酰胺、神经鞘氨醇、1-磷酸鞘氨醇发挥着重要的作用,三者构成一个代谢平衡,此动态平衡与细胞的生存、死亡密切相关。SphK2是维系代谢平衡的关键酶之一^[6],在多种实体肿瘤(如结肠癌^[7]、前列腺癌^[8]等)中均有不同丰度的表达,其通过SphK2/1-磷酸鞘氨醇信号途径对肿瘤的生长发展起促进作用,从而使肿瘤细胞对放化疗产生耐受。SphK2与肿瘤的耐药性相关近几年才被证实,Antoon等^[9-10]报道,SphK2的特异性抑制剂ABC294640能显著抑制雌激素受体阳性的乳腺癌细胞的生长,以及雌激素介导的雌激素受体调控的SDF1及前雌激素受体的基因转录;ABC294640还能够抑制抵抗内分泌治疗的MDA-MB-231及化疗的MCF-7TN-R乳腺癌细胞的增殖。Schnitzer等^[11]也报道,SphK2在A549肺癌细胞耐受依托泊苷诱导的死亡中发挥了重要的作用。我们前期研究也报道过,SphK2通过蛋白激酶D引起的自身核输出导致的自身磷酸化抵抗丁酸钠诱导的结肠癌细胞凋亡^[4]。近几十年来,5-FU始终作为一线抗肿瘤药物用于临床食管癌、胃癌、结肠癌、肺癌和乳腺癌等多种肿瘤的治疗。5-FU治疗肿瘤的机制主要有特异性作用于细胞周期,抑制细胞由G₀/G₁向S期转化,阻滞细胞周期;在体内转变为5-氟-2-脱氧尿嘧啶核苷酸,抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶,阻断脱氧尿嘧啶核苷酸转变为脱氧胸腺嘧啶核苷酸而抑制DNA的生物合成。本研究观察到5-FU对HCT116细胞具有诱导凋亡的作用。这一结果与5-FU作用于其他肿瘤细胞的发现相符^[12]。我们前期研究提示丁酸钠诱导结肠癌细胞凋亡的作用与SphK2密切相关^[4],在此基础上本研究证实了内源性的SphK2在5-FU诱导HCT116细胞凋亡这一过程中起负调控作用。SphK2被干扰时,5-FU诱导的HCT116细胞的凋亡率明显增高;而过表达SphK2则导致5-

FU诱导的HCT116细胞凋亡显著降低。我们的结果与一些早期的研究不一致,即SphK2能够在血清饥饿的情况下抑制HEK293(人胚胎肾)细胞的增殖,并且促进其凋亡^[13];但与另外一些报道结论相似,即SphK2能够保护A549肺癌细胞、U87恶性胶质瘤细胞免于凋亡^[11,14]。提示SphK2在某些细胞类型(如U87恶性胶质瘤细胞、A549肺癌细胞、HCT116结肠癌细胞等)中被诱导可能与细胞自身获得性耐药机制高度相关。此外,本研究还观察到5-FU暴露数小时即可诱导SphK2活性形式的表达,这与后者调节5-FU所致细胞凋亡的发现相吻合。

本研究观察到的SphK2参与5-FU诱导HCT116结肠癌细胞凋亡调控的作用与我们前期发现的该蛋白对丁酸钠诱导的结肠癌HCT116细胞的凋亡作用^[4]相似。SphK2是否普遍参与肿瘤细胞诱导凋亡的调控尚待更多的研究来证实,并且有必要以体内动物实验进行验证;另一方面,探寻安全有效的SphK2抑制物可能具有一定的临床应用前景,SphK2可能成为结肠癌有效治疗的新靶点。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Wlodkovic D, Telford W, Skommer J, Darzynkiewicz Z. Apoptosis and beyond: cytometry in studies of programmed cell death. [J]. *Methods Cell Biol*, 2011, 103: 55-98.
- [2] Favalaro B, Allocati N, Graziano V, Di Ilio C, De Laurenzi V. Role of apoptosis in disease [J]. *Aging (Albany NY)*, 2012, 4: 330-349.
- [3] Ye Y W, Hu S, Shi Y Q, Zhang X F, Zhou Y, Zhao C L, et al. Combination of the FGFR4 inhibitor PD173074 and 5-fluorouracil reduces proliferation and promotes apoptosis in gastric cancer [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30: 2777-2784.
- [4] Xiao M, Liu Y, Zou F. Sensitization of human colon cancer cells to sodium butyrate-induced apoptosis by modulation of sphingosine kinase 2 and protein kinase D [J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318: 43-52.
- [5] Konishi T, Sasaki S, Watanabe T, Kitayama J, Nagawa H. Overexpression of hRFI inhibits 5-fluorouracil-in-

- duced apoptosis in colorectal cancer cells via activation of NF-kappaB and upregulation of bcl-2 and bcl-X_L[J]. *Oncogene*,2006,25: 3160-3169.
- [6] Spiegel S, Milstien S. Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signalling lipid[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003,4:397-407.
- [7] Rawłuszko A A, Sławek S, Gollogly A, Szkudelska K, Jagodziński P P. Effect of butyrate on aromatase cytochrome P450 levels in HT29 and LoVo colon cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*,2012,66:77-82.
- [8] Paskova L, Smesny Trtkova K, Fialova B, Benedikova A, Langova K, Kolar Z. Different effect of sodium butyrate on cancer and normal prostate cells[J]. *Toxicol In Vitro*,2013,27:1489-1495.
- [9] Antoon J W, White M D, Meacham W D, Slaughter E M, Muir S E, Elliott S, et al. Antiestrogenic effects of the novel sphingosine kinase-2 inhibitor ABC294640 [J]. *Endocrinology*,2010,151:5124-5135.
- [10] Antoon J W, White M D, Slaughter E M, Driver J L, Khalili H S, Elliott S, et al. Targeting NF-κB mediated breast cancer chemoresistance through selective inhibition of sphingosine kinase-2 [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011,11:678-689.
- [11] Schnitzer S E, Weigert A, Zhou J, Brüne B. Hypoxia enhances sphingosine kinase 2 activity and provokes sphingosine-1-phosphate-mediated chemoresistance in A549 lung cancer cells[J]. *Mol Cancer Res*,2009,7: 393-401.
- [12] Li Y, Yu J, Du D, Fu S, Chen Y, Yu F, et al. Involvement of post-transcriptional regulation of FOXO1 by HuR in 5-FU-induced apoptosis in breast cancer cells [J]. *Onco Lett*,2013,6:156-160.
- [13] Okada T, Ding G, Sonoda H, Kajimoto T, Haga Y, Khosrowbeygi A, et al. Involvement of N-terminal-extended form of sphingosine kinase 2 in serum-dependent regulation of cell proliferation and apoptosis [J]. *J Biol Chem*,2005,280: 36318-36325.
- [14] Van Brocklyn J R, Jackson C A, Pearl D K, Kotur M S, Snyder P J, Prior T W. Sphingosine kinase-1 expression correlates with poor survival of patients with glioblastoma multiforme: roles of sphingosine kinase isoforms in growth of glioblastoma cell lines [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*,2005,64:695-705.

[本文编辑] 周燕娟

· 消 息 ·

第二届医学救援药学保障国际研讨会在我校圆满召开

日前,由国际药学联合会军事与急救药学委员会(MEPS)与中国医院协会药事管理专业委员会共同主办、第二军医大学承办的第二届医学救援药学保障国际研讨会在我校隆重召开。会议由国际药学联合会军事与急救药学委员会主席、总后卫生部药品器材局陈征宇大校主持,第二军医大学科研部程传苗部长出席开幕式并致辞,中国医院协会药事管理专业委员会颜青主任、药学院柴逸峰院长、张伟政委出席开幕式。来自加拿大、瑞士、澳大利亚、奥地利等6个国家的120余名嘉宾和代表参加了会议,针对军事与急救药学实践中的最新进展展开了深入的探讨和交流。

MEPS是FIP(国际药学联合会)下属分委会之一,其成员大部分是来自世界各国的现役军人。MEPS的成立与定期活动为军事与急救领域的药学工作搭建了平台,极大地促进了该领域药学工作的国际合作以及军事药学的快速发展。本届大会邀请了FIP副主席、加拿大无国界药师协会副主席、加拿大安大略省儿童医院药学部主任 Regis Vaillancourt 先生,瑞士药师协会主席、FIP药学实践委员会主席 Dominique Jordan 先生,MEPS常务秘书 Jane Dawson 女士等出席会议并做了主题发言。交流内容涉及军事与急救药学、军队药材保障与管理、军队药学教育与培训等方面研究。我校药学院柴逸峰院长、长海医院药学部高申主任、长征医院药学部陈万生主任主持了大会特邀报告。本次会议是世界军事药学专家的一次盛会,将为促进军事与急救药学的发展起到积极推动作用。