

# 细胞外调节蛋白激酶通路对胃癌细胞化疗效果的影响

刘诗权, 于红刚, 唐国都, 黄杰安, 于皆平

刘诗权, 唐国都, 黄杰安, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

于红刚, 于皆平, 武汉大学人民医院消化内科 湖北省武汉市 430060

刘诗权, 2006年武汉大学博士, 主治医师, 主要从事胃癌及肝纤维化的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30300154

作者贡献分布: 此课题由于红刚、刘诗权及于皆平设计; 研究过程由刘诗权操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由于皆平提供; 数据分析由刘诗权及黄杰安完成; 本论文写作由刘诗权、黄杰安及唐国都完成。

通讯作者: 于红刚, 430060, 湖北省武汉市, 武汉大学人民医院消化内科。poempower@163.com

收稿日期: 2008-04-25 修回日期: 2008-06-11

接受日期: 2008-06-17 在线出版日期: 2008-07-18

## Activation of ERK signaling pathway reduces the chemotherapy sensitivity in gastric cancer cells

Shi-Quan Liu, Hong-Gang Yu, Guo-Du Tang,  
Jie-An Huang, Jie-Ping Yu

Shi-Quan Liu, Guo-Du Tang, Jie-An Huang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Hong-Gang Yu, Jie-Ping Yu, Department of Gastroenterology, People's Hospital, Wuhan University, Wuhan 430026, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30300154

Correspondence to: Hong-Gang Yu, Department of Gastroenterology, People's Hospital, Wuhan University, Wuhan 430026, Hubei Province, China. poempower@163.com

Received: 2008-04-25 Revised: 2008-06-11

Accepted: 2008-06-17 Published online: 2008-07-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the relationship between the activation of mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular regulated protein kinases (ERK) signaling pathway and chemoresistance in human gastric cancer cell lines SGC7901 and BGC823.

**METHODS:** Cells were exposed to etoposide with or without PD98059 (a special inhibitor of MAPK/ERK pathway). Cell cycle distribution and cell apoptosis analysis were determined using flow cytometry and Hoechst 33258 staining. Cytotoxicity was assessed by determining cell

survival with 3-(4, 5-dimethyl thiazol-2-yl)-2, 5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT). Western blotting was performed to evaluate the phosphorylation level of ERK1/2 and protein expression of c-Myc and P53.

**RESULTS:** Etoposide caused a time- and dose-dependent reduction of cell viability in SGC7901 and BGC823 cells. PD98059 enhanced the cell inhibitory efficiency of etoposide. Compared with control group, the apoptosis rate was elevated in etoposide group ( $19.48\% \pm 1.57\%$  vs  $5.67\% \pm 0.81\%$ ,  $17.38\% \pm 1.49\%$  vs  $4.97\% \pm 0.73\%$ , all  $P < 0.01$ ). Cells treated with and PD98059 showed significantly higher level of apoptotic phenotype than those treated with etoposide alone. The apoptosis rate was  $34.35\% \pm 2.84\%$  and  $32.11\% \pm 3.25\%$  in etoposide and PD98059 groups, respectively ( $P < 0.01$ ). Phosphorylation level of ERK1/2 and expression of c-Myc were significantly induced by etoposide in a time-dependent manner, but there was slight effect on protein expression of P53. PD98059 up-regulated expression of P53 and suppressed the up-regulated c-Myc expression induced by etoposide, strikingly.

**CONCLUSION:** Chemotherapy agent etoposide was able to activate MAPK/ERK signaling pathway of gastric cancer cells SGC7901 and BGC823, which decrease the chemotherapy sensitivity via suppressing the expression of P53 and enhancing the expression of c-Myc. This may be one of the mechanisms responsible for gastric cancer chemoresistance.

**Key Words:** Stomach neoplasm; Extracellular regulated protein kinase; Chemotherapy; Apoptosis

Liu SQ, Yu HG, Tang GD, Huang JA, Yu JP. Activation of ERK signaling pathway reduces the chemotherapy sensitivity in gastric cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(20): 2211-2216

## 摘要

**目的:** 观察细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)信号通路对胃癌细胞化疗效果的影响并探讨其机制。

## ■背景资料

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联通路是细胞信号转导的重要途径, 能将募集的多种细胞外信号通过磷酸化活化逐级传递至细胞核, 并激活多种核转录因子, 参与调节细胞多种生理功能, 并在细胞恶性转化及演进中起重要作用。

## ■同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科

## ■研究前沿

磷酸化的ERK(p-ERK)是其活化形式,可介导信号由胞质向胞核传递,促进多种癌基因及细胞周期调节相关基因的转录与表达,参与调节细胞的生长、发育、分化、分裂等多种生理过程,并与细胞的恶性转化密切相关。抗肿瘤药物能够引起白血病细胞和多种癌细胞中MEK/ERK信号传导系统的激活及多药耐药性的产生。然而,MAPK/ERK信号通路在胃癌中的作用以及该通路与胃癌化疗的关系目前仍不清楚。

**方法:**足叶乙甙作用于胃癌SGC7901和BGC823细胞,采用MTT比色法检测细胞的生存率,采用流式细胞仪和Hoechst33258荧光染色检测细胞周期分布和凋亡,Western杂交法检测ERK1/2的磷酸化以及c-Myc和P53蛋白表达水平。同时采用PD98059抑制ERK信号通路后观察足叶乙甙对细胞增殖、凋亡、c-Myc和P53表达的影响。

**结果:**足叶乙甙呈时间-剂量依赖性抑制SGC7901和BGC823细胞的生长并明显诱导细胞的凋亡,同时上调ERK1/2的活性(磷酸化水平),并增强c-Myc和P53的表达,与对照组比较,足叶乙甙组凋亡率明显增高( $19.48\% \pm 1.57\%$  vs  $5.67\% \pm 0.81\%$ ,  $17.38\% \pm 1.49\%$  vs  $4.97\% \pm 0.73\%$ , 均 $P < 0.01$ ),PD98059可明显增强足叶乙甙的细胞生长抑制作用并提高细胞的凋亡水平,与足叶乙甙组比较,足叶乙甙组+PD98059组凋亡率( $34.35\% \pm 2.84\%$ ,  $32.11\% \pm 3.25\%$ )明显增加( $P < 0.01$ );同时上调足叶乙甙诱导的P53表达,并抑制c-Myc表达的上升趋势。

**结论:**足叶乙甙可活化胃癌细胞ERK信号通路而影响胃癌细胞的化疗效果,其机制可能是通过抑制P53并上调c-Myc的表达,从而抑制细胞的凋亡实现。

**关键词:**胃肿瘤;细胞外调节蛋白激酶;化疗;凋亡

刘诗权,于红刚,唐国都,黄杰安,于皆平.细胞外调节蛋白激酶通路对胃癌细胞化疗效果的影响.世界华人消化杂志 2008;16(20):2211-2216  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2211.asp>

## 0 引言

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)级联通路是细胞信号转导的重要途径,参与调节细胞多种生理功能,并在细胞恶性转化及演进中起重要作用<sup>[1]</sup>。ERK主要由分子质量分别为44 kDa和42 kDa的ERK1和ERK2蛋白组成。丝裂原细胞外激酶(mitogen extracellular kinase, MEK)可使ERK1/2磷酸化而影响细胞的增殖、分化和细胞周期的进程<sup>[2]</sup>。磷酸化的ERK(p-ERK)是其活化形式,可介导信号由胞质向胞核传递,作用于c-Fos、c-Myc、Elk-1等转录因子及核蛋白,促进多种癌基因及细胞周期调节相关基因的转录与表达,参与调节细胞的生长、发育、

分化、分裂等多种生理过程,并与细胞的恶性转化密切相关。然而,MAPK/ERK信号通路在胃癌中的作用以及该通路与胃癌化疗的关系目前仍不清楚。本研究应用足叶乙甙及MAPK/ERK信号通路抑制剂PD98059作用于胃癌细胞株SGC7901和BGC823,观察其对胃癌细胞增殖、凋亡、ERK磷酸化以及P53、c-Myc表达的影响,以了解ERK信号通路对胃癌细胞化疗效果的影响并探讨其机制。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 人胃癌细胞株SGC7901和BGC823购自中国科学院上海细胞生物研究所细胞库;RPMI 1640培养基和新生小牛血清购自Gibco公司;MTT、DMSO、MEK/ERK抑制剂PD98059和 $\beta$ -actin抗体购自Sigma公司;P53抗体和c-Myc抗体购于Cell Signaling公司;磷酸化ERK1/2抗体购于Promega公司;ECL化学荧光试剂盒购自Santa-cruz公司;足叶乙甙购于Alexis Biochemical公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养:**胃癌细胞常规培养于含100 mL/L灭活新生小牛血清、100 kU/L链霉素和100 kU/L青霉素的RPMI 1640培养液中,培养条件为37℃、50 mL/L CO<sub>2</sub>、饱和湿度,每隔2-3天用2.5 g/L胰酶消化,以1:3-1:5传代1次。

**1.2.2 MTT比色法检测细胞增殖活性:**取对数生长期细胞,接种于96孔培养板,分成7组,分别加入10、20、40  $\mu$ mol/L足叶乙甙;100  $\mu$ mol/L PD98059预处理2 h后再加入上述不同浓度足叶乙甙,同时以生理盐水代药物作对照组。每组分别于足叶乙甙作用0、3、6、12、24 h进行MTT检测。每种药物浓度-时间设立3个平行孔。以对照组的0 h细胞存活率作为100%,计算细胞存活率。细胞存活率(%) = 实验孔吸光度(A)值/对照孔A值 $\times 100\%$ 。

**1.2.3 流式细胞仪检测:**将对数生长期细胞分成3组,分别加入20  $\mu$ mol/L足叶乙甙;加入100  $\mu$ mol/L PD98059培养2 h后,再加入20  $\mu$ mol/L的足叶乙甙;同时以生理盐水代药物作对照组。足叶乙甙作用24 h后每组收集 $10^6$ 个细胞,冷EDTA-PBS洗二次,乙醇固定,离心,冷EDTA-PBS洗二次,PBS重悬5 min后400目筛网过滤,离心弃上清;加入PI染色液,并使细胞浓度调节至 $1 \times 10^9$ /L,4℃避光染色,流式细胞仪检测并分析结果。

**1.2.4 Hoechst33258荧光染色检测凋亡:**将对数生长期细胞以 $1.0 \times 10^8$ /L密度接种于6孔培养板

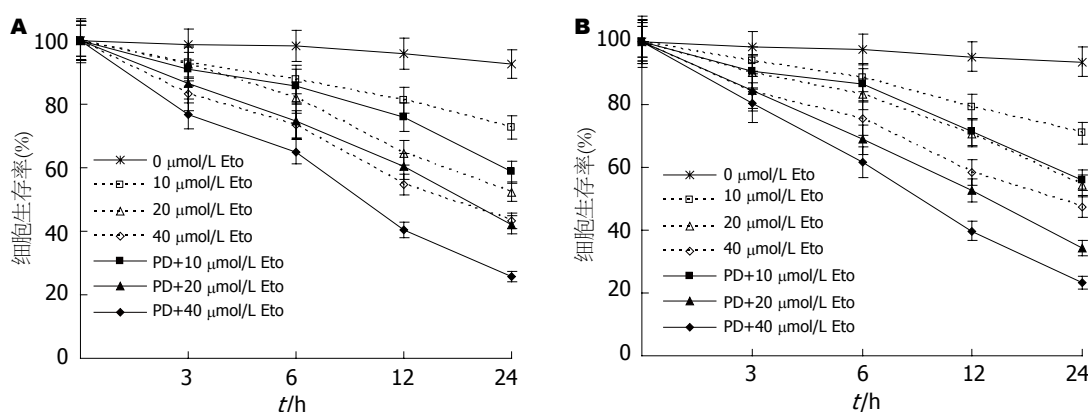


图1 不同时间、不同浓度足叶乙甙对SGC7901和BGC823细胞的生长抑制作用及PD98059对该过程的影响. A: SGC7901; B: BGC823; PD: PD98059; Eto: 足叶乙甙.

#### ■ 相关报道

在乳腺癌、肝癌、结肠癌、前列腺癌、恶性间皮瘤、肺癌等多种肿瘤中, ERK可被各种因素活化, 抑制ERK的磷酸化水平能抑制肿瘤细胞的生长、运动和浸润并可诱导细胞的凋亡.

表1 PD98059+足叶乙甙对SGC7901细胞周期和凋亡的影响

分组	细胞周期分布(%)			凋亡率(%)
	G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub>	S	G <sub>2</sub> /M	
对照组	50.87 ± 5.32	32.51 ± 3.28	13.62 ± 0.98	5.67 ± 0.81
足叶乙甙组	63.34 ± 4.27 <sup>a</sup>	25.69 ± 3.19	10.97 ± 1.26	19.48 ± 1.57 <sup>b</sup>
足叶乙甙+PD98059	73.59 ± 4.95 <sup>bc</sup>	15.89 ± 2.46	10.52 ± 0.93	34.35 ± 2.84 <sup>bd</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 足叶乙甙组.

(内含盖玻片), 待细胞爬片后药物处理同流式细胞术检测. 足叶乙甙分别作用24 h后将培养液吸出, 固定后取出6孔板中的盖玻片, 漂洗, 室温下自然干燥. 滴加Hoechst33258染液, 37℃避光染色, 漂洗, 晾干封片, 于荧光显微镜450 nm波长处观察并拍照. 每个标本观察400个细胞, 计算其中凋亡细胞的比例, 细胞凋亡指数(AI, %) = 凋亡细胞数/400个细胞 × 100%.

**1.2.5 Western杂交:** 将对数生长期细胞分成2组, 分别加入20 μmol/L足叶乙甙; 先加入100 μmol/L PD98059培养2 h后, 再加入20 μmol/L足叶乙甙. 每组重复5瓶, 加入足叶乙甙后分别培养0、3、6、12、24 h, 加入细胞裂解液, 冰上孵育30 min. 细胞裂解物12 000 r/min低温离心10 min, 取上清液, 用Bradford比色法测定蛋白浓度. 取30 μg加热变性的蛋白, 120 g/L的SDS-PAGE胶电泳, 然后转印至硝酸纤维素膜, 含5%脱脂奶粉的TBST液封闭, 室温振荡2 h, 加一抗4℃振荡过夜, 辣根过氧化物酶标记二抗室温振荡1 h, 采用ECL化学荧光试剂盒检测杂交信号. 然后, X线医学胶片上曝光显影.

**统计学处理** 以上实验均独立重复3次, 数值以mean ± SD表示. 采用Gel-Pro Analyzer4.0软件对Western杂交条带进行A值分析, 以β-actin为系统内参. 所有数据均经SPSS11.0软件分析, 均数

比较采用双侧 $t$ 检验.

## 2 结果

**2.1 足叶乙甙对胃癌细胞的生长抑制作用及PD98059对该作用的影响** 足叶乙甙时间-剂量依赖性抑制细胞的生长. PD98059可显著增强足叶乙甙对胃癌细胞的生长抑制作用(图1).

**2.2 PD98059对细胞凋亡的影响** 流式细胞仪检测显示足叶乙甙可诱导SGC7901和BGC823细胞G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期阻滞, 合用PD98059后细胞凋亡率明显升高(表1-2). Hoechst33258荧光染色显示空白对照组凋亡细胞较少, 呈较弱的弥散均匀荧光; 足叶乙甙作用24 h后细胞核体积变小、皱缩, 其染色质呈浓染的块状或颗粒状, 聚集于核周边或裂解成碎片, 并出现凋亡小体, 凋亡细胞明显增多; 合用PD98059后细胞凋亡率较单独应用足叶乙甙明显升高( $P < 0.01$ , 图2).

**2.3 足叶乙甙对ERK1/2活性(磷酸化水平)的影响** 胃癌SGC7901和BGC823细胞无药物干预时有一定程度的ERK1/2磷酸化水平; 足叶乙甙作用后, 胃癌细胞的ERK磷酸化水平逐渐升高, 且呈一定的时间依赖性. 足叶乙甙作用3、6、12、24 h, SGC7901和BGC823细胞ERK磷酸化水平分别为对照组(0 h)的2.17, 8.92, 10.25, 9.92倍和1.72, 2.50, 4.83, 5.33倍; 联合应用PD98059可明显抑

### ■创新盘点

化疗药足叶乙甙可诱导胃癌细胞MAPK/ERK信号通路的异常激活,而ERK异常激活可通过抑制P53表达并促进c-Myc的表达水平而影响胃癌化疗效果。ERK信号通路抑制剂PD98059能抑制以上通路,从而提高胃癌的化疗敏感性。

表 2 PD98059+足叶乙甙对BGC823细胞周期和凋亡的影响

分组	细胞周期分布(%)			凋亡率(%)
	G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub>	S	G <sub>2</sub> /M	
对照组	48.24 ± 4.82	35.67 ± 4.61	16.09 ± 1.15	4.97 ± 0.73
足叶乙甙组	64.96 ± 5.47 <sup>a</sup>	23.86 ± 3.08	11.18 ± 1.19	17.38 ± 1.49 <sup>b</sup>
足叶乙甙+PD98059	75.54 ± 4.94 <sup>b</sup>	16.13 ± 2.65	8.33 ± 0.88	32.11 ± 3.25 <sup>bc</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01 vs 对照组; <sup>c</sup>*P*<0.01 vs 足叶乙甙组。

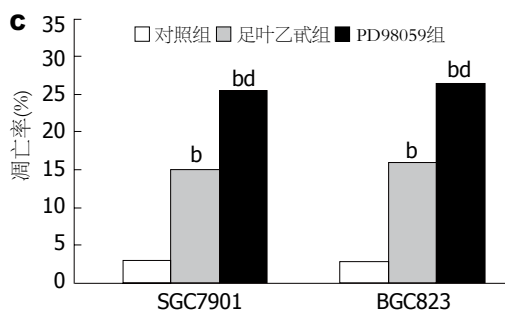
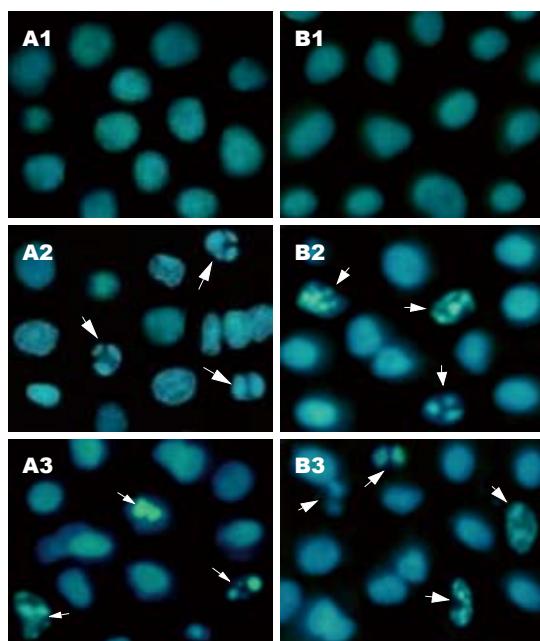


图 2 Hoechst33258荧光染色检测胃癌细胞的凋亡。A1: SGC7901对照组; A2: SGC7901足叶乙甙作用24 h组; A3: SGC7901 PD98059+足叶乙甙作用24 h组; B1: BGC823对照组; B2: BGC823足叶乙甙作用24 h组; B3: BGC823 PD98059+足叶乙甙作用24 h组; C: 各组细胞凋亡指数的比较, 箭头所指为阳性细胞。 <sup>b</sup>*P*<0.01 vs 对照组; <sup>d</sup>*P*<0.01 vs 足叶乙甙组。

制ERK1/2的磷酸化(图3)。

2.4 足叶乙甙及PD98059对胃癌细胞c-Myc蛋白表达的影响 c-Myc蛋白表达水平随足叶乙甙作用时间逐渐增强, PD98059明显抑制ERK的磷酸化, 同时明显抑制足叶乙甙诱导的c-Myc蛋白的表达。足叶乙甙作用3、6、12、24 h, SGC7901和BGC823细胞c-Myc的蛋白表达水平分别为对照组(0 h)的2.13、3.88、4.63、4.88倍和2.67、3.17、

6.50、8.00倍; PD98059+足叶乙甙作用3、6、12、24 h, SGC7901和BGC823细胞c-Myc的表达水平分别为对照组(0 h)的1.50、1.61、1.34、1.42倍和1.25、1.50、1.75、2.13倍(图3)。

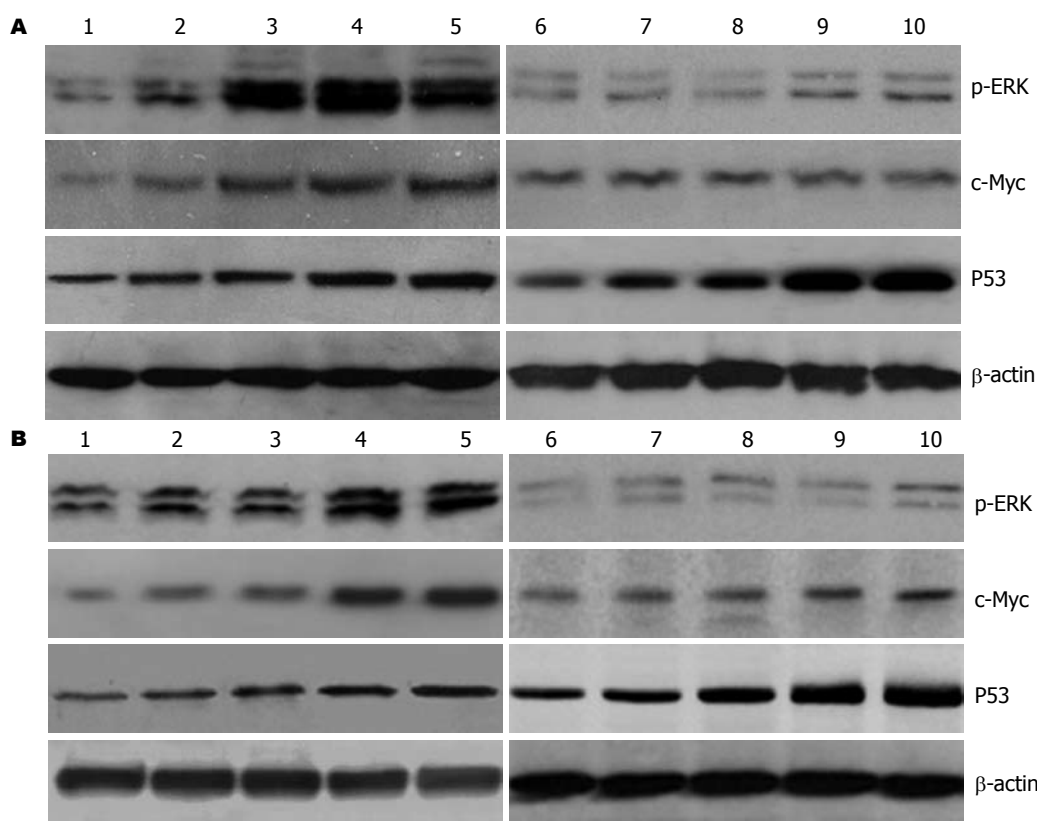
2.5 足叶乙甙及PD98059对胃癌细胞P53蛋白表达的影响 P53蛋白表达水平随足叶乙甙作用时间逐渐增强, 但增加趋势较弱。PD98059明显抑制足叶乙甙诱导的ERK磷酸化水平, 并增强P53蛋白的表达水平。足叶乙甙作用3、6、12、24 h, SGC7901和BGC823细胞P53的表达水平分别为对照组(0 h)的1.23、1.54、1.77、1.85倍和1.47、1.73、2.00、2.67倍; PD98059+足叶乙甙作用3、6、12、24 h, SGC7901和BGC823细胞P53的表达水平分别为对照组(0 h)的1.48、2.04、3.70、4.26倍和1.84、2.42、4.11、5.11倍(图3)。

### 3 讨论

ERK是MAPK系统重要和经典的通路。在乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、肝癌等多种肿瘤中, ERK具有高水平的磷酸化或可被各种因素活化, 抑制ERK的磷酸化水平能抑制肿瘤细胞的生长、运动和浸润并可诱导细胞的凋亡<sup>[3-6]</sup>。研究表明人类胃癌组织中ERK活性较相应正常组织高, CagA可以通过激活ERK1/2信号通路而促进正常胃上皮细胞的转化, 提高发生胃癌的危险性<sup>[7]</sup>。而且, ERK的活化在幽门螺杆菌诱导的胃癌细胞的转化过程中可能起着重要的作用<sup>[8]</sup>。抑制ERK1/2的活性, 可降低裸鼠胃癌的微血管密度, 抑制肿瘤的增长和细胞增生, 并可诱导细胞凋亡, 而激活ERK/COX-2/VEGF信号通路可促进裸鼠胃癌的生长和新血管的形成<sup>[9]</sup>。此外, 激活ERK1/2信号通路可提高胃癌细胞的侵袭能力<sup>[10]</sup>。总之, MAPK/ERK信号通路活化在胃癌的发生发展过程中起重要作用。然而MAPK/ERK信号通路在胃癌细胞化疗过程中的作用还有待进一步的研究。

有研究表明ERK信号通路在小细胞肺癌中可被化疗药物激活, 从而使上述癌细胞获得对





## ■应用要点

MAPK/ERK信号通路的异常激活极可能参与胃癌细胞对化疗药物耐药性的产生, 抑制MAPK/ERK信号通路的激活可能代表着抗胃癌药物发展的新途径。

图3 足叶乙甙以及PD98059+足叶乙甙对胃癌SGC7901细胞(A)和BGC823细胞(B)ERK磷酸化、c-Myc和P53蛋白表达的影响。1: 足叶乙甙作用0 h; 2: 足叶乙甙作用3 h; 3: 足叶乙甙作用6 h; 4: 足叶乙甙作用12 h; 5: 足叶乙甙作用24 h; 6: PD98059+足叶乙甙作用0 h; 7: PD98059+足叶乙甙作用3 h; 8: PD98059+足叶乙甙作用6 h; 9: PD98059+足叶乙甙作用12 h; 10: PD98059+足叶乙甙作用24 h。

化疗药物的抵抗性<sup>[11]</sup>。但在胃癌细胞中还没有相关的报道。本实验中, 化疗药足叶乙甙能明显抑制胃癌细胞株SGC7901和BGC823的生长增殖并显著诱导胃癌细胞的凋亡, 同时ERK的磷酸化水平和活性也明显升高, 且呈时间依赖关系。特异性ERK信号通路抑制剂PD98059不但抑制ERK磷酸化水平, 而且可以明显提高足叶乙甙对胃癌细胞的生长抑制作用和凋亡水平。以上结果说明足叶乙甙可以活化ERK信号通路, 同时降低胃癌细胞的化疗敏感性。ERK信号通路可能参与了胃癌细胞化疗耐药性的产生。然而, 其机制还有待进一步的阐明。

*c-Myc*和*p53*基因是研究较为深入的肿瘤基因。*c-Myc*基因为细胞增殖调控的早期反应基因, 有介导细胞增殖和诱导凋亡双重作用。大多数肿瘤, 包括胃癌, 都检测到了*c-Myc*蛋白的过表达, 而且*c-Myc*蛋白的过表达与细胞的高增殖性、肿瘤的发生、发展以及远处转移密切相关。试验中, 足叶乙甙活化SGC7901和BGC823细胞ERK信号通路, 同时上调*c-Myc*蛋白的表达。PD98059可增强足叶乙甙对SGC7901和BGC823细胞的生长抑制和凋亡诱导作用, 并抑制*c-Myc*

蛋白的表达。表明胃癌细胞中ERK信号通路在调节*c-Myc*活性和表达的过程中起重要的作用。其机制可能是阻断MAPK/ERK信号通路通过抑制*c-Myc*核蛋白体输入片段的活性和蛋白的表达, 阻止*c-Myc*磷酸化而下调*c-Myc*的表达和活性<sup>[12]</sup>。阻断MAPK/ERK通路可能是通过抑制*c-Myc*表达, 从而抑制胃癌细胞的生长和诱导细胞的凋亡。*p53*基因是一种肿瘤抑制基因, 编码磷酸化的核蛋白, 对肿瘤的生长有负性调节作用, 与细胞凋亡密切相关<sup>[13]</sup>。最近, 有研究表明乳腺癌细胞中HER2/neu基因的过表达能够通过激活Akt和ERK信号通路导致野生型P53蛋白含量减少, 可能是HER2/neu过表达乳腺癌患者预后不良及对抗治疗产生抗性的分子机制<sup>[14]</sup>。另有研究表明抑制ERK可以增强*p53*基因的促凋亡作用<sup>[15]</sup>。试验中, PD98059可明显增强足叶乙甙诱导的P53蛋白的表达, 并增强对SGC7901和BGC823细胞的生长抑制和凋亡诱导作用。MAPK/ERK信息通路是重要的生存通路, 阻断MAPK/ERK通路可能是通过促进P53表达, 从而抑制细胞的生长或诱导细胞的凋亡。

由此可见, 足叶乙甙一方面诱导细胞凋亡,

### ■同行评价

本文选题新颖, 研究方法科学, 行文流畅, 对ERK信号通路对胃癌细胞化疗效果的影响及其作用机制提供了有价值的信息, 为研究新的抗胃癌药物拓宽了思路, 具有很好的学术价值。

另一方面可活化ERK信号通路而影响胃癌细胞的化疗效果。其机制可能是化疗药诱导MAPK/ERK信息通路的异常活化, 抑制P53蛋白并促进c-Myc蛋白的表达, 从而抑制细胞的凋亡所致。抑制MAPK/ERK信息通路可能是抗胃癌药物发展的新途径。

### 4 参考文献

- 1 Reddy KB, Nabha SM, Atanaskova N. Role of MAP kinase in tumor progression and invasion. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22: 395-403
- 2 Yoon S, Seger R. The extracellular signal-regulated kinase: multiple substrates regulate diverse cellular functions. *Growth Factors* 2006; 24: 21-44
- 3 Ogunwobi OO, Beales IL. Adiponectin stimulates proliferation and cytokine secretion in colonic epithelial cells. *Regul Pept* 2006; 134: 105-113
- 4 Sawhney RS, Cookson MM, Omar Y, Hauser J, Brattain MG. Integrin alpha2-mediated ERK and calpain activation play a critical role in cell adhesion and motility via focal adhesion kinase signaling: identification of a novel signaling pathway. *J Biol Chem* 2006; 281: 8497-8510
- 5 Dreesen O, Brivanlou AH. Signaling pathways in cancer and embryonic stem cells. *Stem Cell Rev* 2007; 3: 7-17
- 6 Fortino V, Torricelli C, Capurro E, Sacchi G, Valacchi G, Maioli E. Antiproliferative and survival properties of PMA in MCF-7 breast cancer cell. *Cancer Invest* 2008; 26: 13-21
- 7 Zhu Y, Zhong X, Zheng S, Du Q, Xu W. Transformed immortalized gastric epithelial cells by virulence factor CagA of *Helicobacter pylori* through Erk mitogen-activated protein kinase pathway. *Oncogene* 2005; 24: 3886-3895
- 8 Kacar F, Meteoglu I, Yasa H, Levi E. *Helicobacter*

*pylori*-induced changes in the gastric mucosa are associated with mitogen-activated protein kinase (MAPK) activation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007; 15: 224-228

- 9 Shin VY, Wu WK, Ye YN, So WH, Koo MW, Liu ES, Luo JC, Cho CH. Nicotine promotes gastric tumor growth and neovascularization by activating extracellular signal-regulated kinase and cyclooxygenase-2. *Carcinogenesis* 2004; 25: 2487-2495
- 10 Pan Y, Zhao L, Liang J, Liu J, Shi Y, Liu N, Zhang G, Jin H, Gao J, Xie H, Wang J, Liu Z, Fan D. Cellular prion protein promotes invasion and metastasis of gastric cancer. *FASEB J* 2006; 20: 1886-1888
- 11 Kraus AC, Ferber I, Bachmann SO, Specht H, Wimmel A, Gross MW, Schlegel J, Suske G, Schuermann M. In vitro chemo- and radio-resistance in small cell lung cancer correlates with cell adhesion and constitutive activation of AKT and MAP kinase pathways. *Oncogene* 2002; 21: 8683-8695
- 12 Lefevre G, Calipel A, Mouriaux F, Hecquet C, Malecaze F, Mascarelli F. Opposite long-term regulation of c-Myc and p27Kip1 through overactivation of Raf-1 and the MEK/ERK module in proliferating human choroidal melanoma cells. *Oncogene* 2003; 22: 8813-8822
- 13 von Eyben FE. Chromosomes, genes, and development of testicular germ cell tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; 151: 93-138
- 14 Kim HS, Hwang JT, Yun H, Chi SG, Lee SJ, Kang I, Yoon KS, Choe WJ, Kim SS, Ha J. Inhibition of AMP-activated protein kinase sensitizes cancer cells to cisplatin-induced apoptosis via hyper-induction of p53. *J Biol Chem* 2008; 283: 3731-3742
- 15 Kojima K, Konopleva M, Samudio IJ, Ruvolo V, Andreeff M. Mitogen-activated protein kinase inhibition enhances nuclear proapoptotic function of p53 in acute myelogenous leukemia cells. *Cancer Res* 2007; 67: 3210-3219

编辑 李军亮 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

### • 消息 •

## 世界华人消化杂志名词术语标准

**本刊讯** 本刊名词术语一律标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD<sub>50</sub>, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等。为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上。中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。(常务副总编辑: 张海宁 2008-07-18)