

前列腺素 E₂ 对人肝癌细胞 β 1-integrin 表达调控及相关机制的研究

王 洁,白小明,张 海,汪亦品,张 丽,马 娟,冷 静*

(南京医科大学肿瘤中心,生殖医学重点实验室,病理学系,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:阐明前列腺素 E₂(prostaglandin E₂,PGE₂)通过 EP1 受体上调肝癌细胞 Huh-7 中 β 1-integrin 的表达及其相关的信号转导通路。方法:用 PGE₂、EP1 受体激动剂(17-PT-PGE₂)、EP1 受体抑制剂 SC19220、NF- κ B 抑制剂 PDTC 处理 Huh-7 细胞,通过 Western blot、免疫荧光组织化学实验等方法检测 β 1-integrin 蛋白表达水平和 NF- κ B 的活性。结果:5 μ mol/L 的 PGE₂ 处理 Huh-7 细胞 24 h 后, β 1-integrin 的表达水平与对照组相比上升了 129.48% ($P < 0.01$),5 μ mol/L EP1 受体激动剂 17-PT-PGE₂ 处理使细胞 β 1-integrin 的蛋白表达水平升高了 216.34% ($P < 0.01$)。10 μ mol/L 的 EP1 受体抑制剂 SC19220 处理后 β 1-integrin 表达水平与 PGE₂ 组相比下降了 34.51% ($P < 0.05$)。免疫荧光组织化学实验显示 17-PT-PGE₂ 处理 Huh-7 细胞 120 min 后,NF- κ B 核表达水平明显增加;Western blot 实验显示 5 μ mol/L 17-PT-PGE₂ 处理 Huh-7 细胞 120 min 后,磷酸化 NF- κ B-p65 上升了 209.27% ($P < 0.01$)。NF- κ B 抑制剂 PDTC 处理 Huh-7 细胞后 β 1-integrin 蛋白表达水平与 EP1 受体激动剂组相比降低了 63.49% ($P < 0.01$)。结论:PGE₂ 可通过 EP1 受体上调 Huh-7 细胞中 β 1-integrin 的表达,此调节作用可能与 NF- κ B 信号转导通路有关。

[关键词] 前列腺素 E₂;EP1 受体; β 1-integrin;NF- κ B

[中图分类号] R735.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)03-297-06

doi:10.7655/NYDXBNS20130302

The role of PGE₂ on β 1-integrin expression and its related mechanism in hepatocellular carcinoma

Wang Jie, Bai Xiaoming, Zhang Hai, Wang Yipin, Zhang Li, Ma Juan, Leng Jing*

(Cancer Center, Laboratory of Reproductive Medicine, Department of Pathology, NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of prostaglandin E₂ (PGE₂) on the expression of β 1-integrin and its related signaling pathway in Huh-7 cells. **Methods:** Huh-7 cells were treated with PGE₂, EP1 receptor agonist(17-phenyltrnor Prostaglandin E₂, 17-PT-PGE₂), EP1 receptor antagonist SC19220, nuclear factor- κ B (NF- κ B)inhibitor PDTC. Western blot and immunofluorescence test were employed to detect the expression of β 1-integrin and activation of NF- κ B in Huh-7 cells. **Results:** When Huh-7 cells were treated with 5 μ mol/L PGE₂ for 24 h, the level of β 1-integrin was increased by 129.48% ($P < 0.01$). EP1 receptor agonist (5 μ mol/L 17-PT-PGE₂) mimicked the effect of PGE₂, and increased the expression of β 1-integrin by 216.34% ($P < 0.01$). EP1 receptor antagonist SC19220 (10 μ mol/L) suppressed PGE₂-mediated expression of β 1-integrin by 34.51% ($P < 0.05$). In immunofluorescence assays, NF- κ B translocated into the nucleus induced by 17-PT-PGE₂ in Huh-7 cells. Further, Western blot assays showed that the level of Phospho-NF- κ B-P65 was increased by 209.27% ($P < 0.01$) after treatment of 5 μ mol/L 17-PT-PGE₂ for 120 min. NF- κ B inhibitor PDTC decreased EP1-mediated expression of β 1-integrin by 63.49% ($P < 0.01$). **Conclusion:** PGE₂ might up-regulate the expression level of β 1-integrin through EP1 receptor in Huh-7 cells, which was partly related to the NF- κ B signaling pathway.

[Key words] PGE₂; EP1 receptor; β 1-integrin; NF- κ B

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(3): 297-302]

[基金项目] 国家自然科学基金(81172003,81101496);教育部高等学校博士学科点专项科研基金(20113234120009);江苏高校优势学科建设工程项目(JX10131801021)

*通信作者(Corresponding author), E-mail:lengjing@njmu.edu.cn

前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 是花生四烯酸经过环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 催化的代谢产物, 通过细胞膜表面的 4 种 G 蛋白偶联受体 (EP1、EP2、EP3、EP4) 发挥作用^[1-2]。研究表明 PGE₂ 与肿瘤的关系密切, 可以促进肿瘤细胞的增殖^[3]、侵袭转移^[4-5]和肿瘤血管的形成^[6]。

细胞黏附分子 β 1-integrin 是整合素家族的成员之一, 主要介导细胞与细胞外基质成分之间的黏附, 在肿瘤细胞的黏附与迁移中发挥重要作用^[7]。研究表明, PGE₂ 可以通过上调 β 1-integrin 的表达而促进肝癌细胞黏附^[8]。而目前在肝癌中, PGE₂ 主要通过何种 EP 受体及其信号转导通路影响 β 1-integrin 的表达尚未明确。本研究应用 PGE₂、EP1 受体激动剂、EP1 受体抑制剂、NF- κ B 抑制剂处理肝细胞癌 Huh-7 细胞, 观察其 β 1-integrin 的表达水平变化, 初步阐明在 Huh-7 细胞中 PGE₂ 可能通过 EP1 受体调控 β 1-integrin 表达, 此调节作用可能与 NF- κ B 信号转导通路的激活有关。

1 材料和方法

1.1 材料

人肝细胞癌 Huh-7 细胞株 (American Type Culture Collection 公司, 美国), DMEM 培养基 (Invitrogen 公司, 美国), 胎牛血清 (杭州四季青公司), PGE₂ (Cayman 公司, 美国), EP1 受体激动剂 17-phenyltrior prostaglandin E₂ (17-PT-PGE₂, Cayman 公司, 美国), EP1 受体抑制剂 SC19220 (Cayman 公司, 美国), β 1-integrin 抗体 (BD 公司, 美国), NF- κ B p65 抗体 (Santa Cruz Biotechnology 公司, 美国), Phospho-NF- κ B p65 抗体 (Cell Signaling Technology 公司, 美国), 鼠抗人 β -actin 单克隆抗体 (博士德公司, 武汉), 兔抗鼠二抗 (Dako 公司, 丹麦), 羊抗兔二抗 (联科公司, 中国), NF- κ B 抑制剂 PDTC (Sigma 公司, 美国)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养

肝细胞癌细胞株 Huh-7 置于含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中, 于 37℃、5%CO₂ 孵箱中常规培养, 0.25% 胰酶+0.02% EDTA 消化传代, 取生长良好, 处于对数期的细胞用于实验。

1.2.2 Western blot 实验

用不同药物处理肝细胞癌细胞 Huh-7 后, PBS 终止反应, 用细胞刮匙收集细胞, 加入适量细胞裂解液冰上作用 30 min, 冰浴下超声粉碎, 12 000 r/min,

离心 30 min。取上清, 用 BSA 法定量蛋白浓度。取 30~50 μ g 上述蛋白在 10% 聚丙烯酰胺凝胶中电泳分离, 电转至硝酸纤维素膜, 加 5% 脱脂奶粉封闭 1 h, 分别加相应一抗 4℃ 孵育过夜, PBS-T 洗涤后加入二抗, 室温孵育 2 h, ECL 显色系统检测目的条带的表达, 以 β -actin 或 NF- κ B p65 为内参照, 凝胶成像系统的信号用 Image-J 软件系统进行统计分析。实验均重复 3 次。

1.2.3 免疫荧光组织化学实验

将洗净并高温消毒的玻片置于 6 孔细胞培养板中, 取生长良好的 Huh-7 细胞, 以胰蛋白酶消化细胞, 按每孔 2×10^5 个细胞接种于 6 孔细胞培养板中, 次日对细胞进行相应处理后, 取出玻片, 用冰甲醇固定细胞 30 min, 室温下自然晾干, 水化 10 min。用含 0.1% Triton-X100 的 PBS 溶液透化处理细胞 10 min, PBS 洗涤 3 遍, 每次 5 min。玻片经 3% BSA 于室温下封闭 30 min, 加入一抗 (1:100 稀释) 孵育, 置于湿盒内 4℃ 过夜。次日取出玻片经 PBS 洗涤 3 遍, 每次 5 min。加入 FITC 标记二抗于室温下避光孵育细胞 1 h。玻片经 PBS 洗涤 3 遍, 每次 5 min, 最后置于荧光显微镜下观察并拍照。

1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件进行数据的统计学分析, 所有数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用方差分析做总体差异评估, 组间多重比较采用 SNK 法, 以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

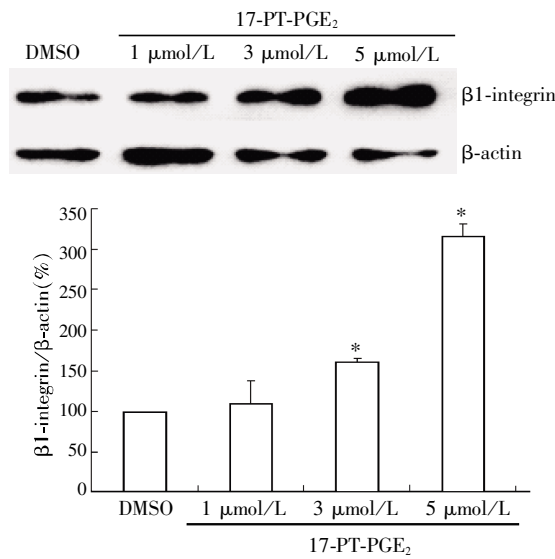
2 结果

2.1 EP1 受体激动剂对 Huh-7 细胞 β 1-Integrin 表达的影响

以 DMSO 为对照组, 实验组用 1、3、5 μ mol/L EP1 受体激动剂 17-PT-PGE₂ 分别处理 Huh-7 细胞 24 h 后, Western blot 观察 β 1-integrin 蛋白表达水平, 用 Image-J 软件分析电泳条带。结果显示, 细胞中 β 1-integrin 蛋白的表达水平分别上升了 10.89%、62.12%、216.34% ($P < 0.01$, 图 1)。说明 EP1 受体激动剂对 Huh-7 细胞中 β 1-integrin 的表达具有上调作用并呈浓度依赖性关系。

2.2 EP1 受体抑制剂对 Huh-7 细胞 β 1-integrin 表达的影响

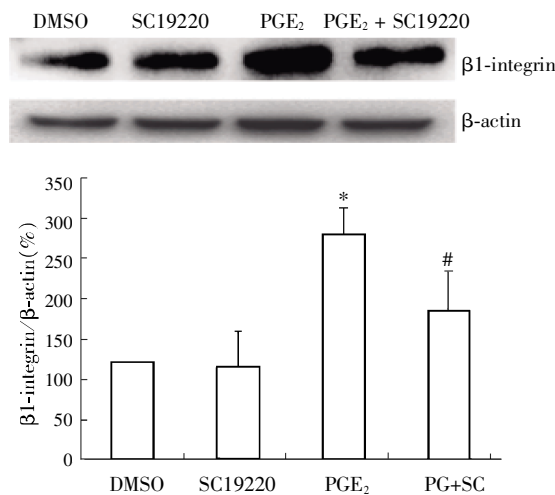
以 DMSO 为对照组, 实验组以 PGE₂ 5 μ mol/L 处理细胞 24 h 后, Western blot 观察 β 1-integrin 蛋白表达水平, 用 Image-J 软件分析发现, PGE₂ 组细胞中 β 1-integrin 蛋白表达水平上升了 129.48%, 差异



与 DMSO 组比较, * $P < 0.01$ ($n = 3$)。

图 1 EP1 受体激动剂对 Huh-7 细胞 $\beta 1$ -integrin 蛋白表达的影响
Figure 1 The effect of EP1 receptor agonist on the expression of $\beta 1$ -integrin in Huh-7 cells

具有统计学意义 ($P < 0.01$, 图 2)。用 EP1 受体抑制剂 (SC19220) 10 μ mol/L 预处理细胞 1 h 后再加入 PGE₂ 5 μ mol/L 处理至 24 h, Western blot 实验结果显示, SC19220 预处理组细胞中 $\beta 1$ -integrin 蛋白表达水平与 PGE₂ 对照组相比下降了 34.51%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$, 图 2)。上述结果表明, PGE₂ 能够促进 Huh-7 细胞 $\beta 1$ -integrin 蛋白的表达, EP1 受体抑制剂 SC19220 预处理明显抑制 PGE₂ 介导的 $\beta 1$ -integrin 的表达增加。



与 DMSO 组比较, * $P < 0.01$ ($n = 3$); 与 PGE₂ 组比较, * $P < 0.05$ ($n=3$)。

图 2 PGE₂ 和 EP1 受体拮抗剂对 Huh-7 细胞 $\beta 1$ -integrin 蛋白表达的影响

Figure 2 The effect of PGE₂ and EP1 receptor antagonist on the expression of $\beta 1$ -integrin in Huh-7 cells

2.3 EP1 受体激动剂对 NF- κ B 信号通路活化作用

以 DMSO 为对照组, 实验组用 5 μ mol/L 17-PT-PGE₂ 处理 Huh-7 细胞 30、60、120 min 后, Western blot 实验观察 Phospho-NF- κ B p65 的变化。用 Image-J 软件分析电泳条带, 结果显示, Phospho-NF- κ B p65 与对照组相比分别升高了 9.64%、13.86%、257.31%, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$, 图 3A)。用同样的处理条件, 采用免疫荧光组织化学实验分析 NF- κ B 的细胞内定位情况, 结果显示 DMSO 组中, Huh-7 细胞内 NF- κ B 主要定位于胞浆; 在 17-PT-PGE₂ 处理 60 min 时, NF- κ B 开始由胞质迁入胞核, 120 min 时 NF- κ B 主要定位于胞核 (图 3C)。以 DMSO 为对照组, 实验组分别用 1、3、5 μ mol/L 17-PT-PGE₂ 处理 Huh-7 细胞 120 min 后, Western blot 实验观察 Phospho-NF- κ B p65 的变化。用 Image-J 软件分析发现, Phospho-NF- κ B p65 与 DMSO 组相比分别升高了 44.73%、126.14%、209.27%, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$, 图 3B)。上述结果表明 EP1 受体激活后, 可通过激活 p65 亚基从而活化 NF- κ B 信号通路, 以 120 min 时较为明显, 并且 EP1 受体激动剂对 NF- κ B p65 磷酸化水平的上调作用呈浓度依赖性关系。

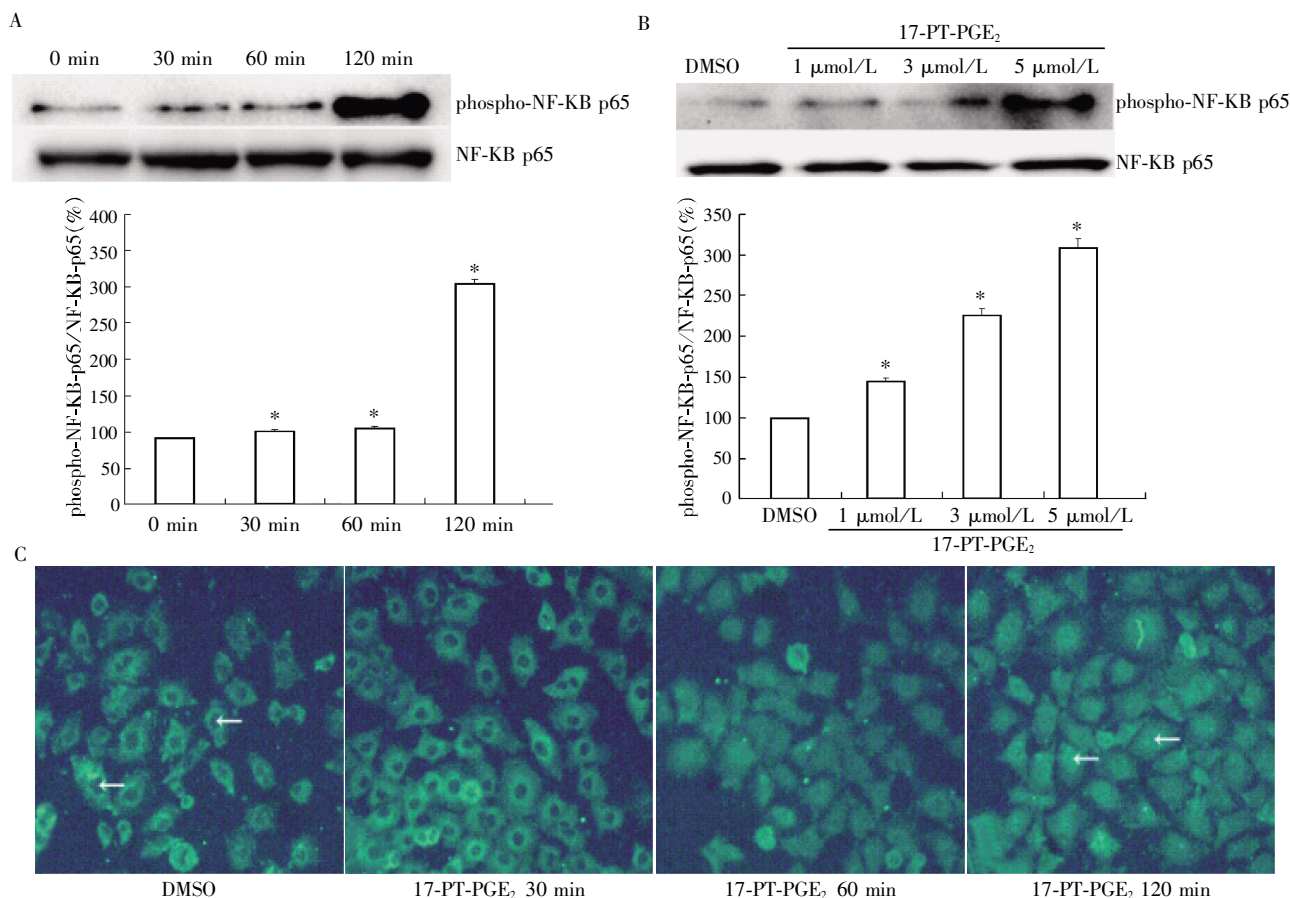
2.4 NF- κ B 抑制剂 PDTC 对 Huh-7 细胞 $\beta 1$ -integrin 蛋白表达的影响

为探讨 PGE₂ 通过 EP1 受体对 Huh-7 细胞中 $\beta 1$ -Integrin 蛋白的调节作用是否与 NF- κ B 信号通路相关, 实验组用 10 μ mol/L NF- κ B 抑制剂 PDTC 预处理细胞 1 h 后再加入 17-PT-PGE₂ 5 μ mol/L 处理 24 h。Western blot 实验观察结果表明, PDTC 预处理明显抑制了 17-PT-PGE₂ 介导的 $\beta 1$ -Integrin 的表达。以 17-PT-PGE₂ 处理组为对照, PDTC 使 Huh-7 细胞 $\beta 1$ -Integrin 表达水平下降了 63.49%, 差异均具有明显统计学意义 ($P < 0.01$, 图 4)。

3 讨论

PGE₂ 是花生四烯酸的代谢产物, 在介导炎症反应过程中发挥重要作用。近年来人们发现它与肿瘤的发生密切相关。许多恶性肿瘤组织中 PGE₂ 的水平明显升高, 包括肝细胞癌^[9]、胆管细胞癌^[10]等。通过一系列蛋白分子介导的信号转导通路, 促进肿瘤细胞的生长、黏附、侵袭和转移, 包括 FAK、E-cadherin、MMP-2 等^[11-12]。

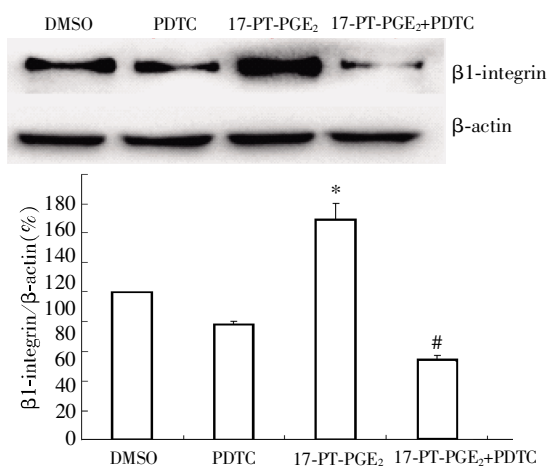
整合素家族 (integrins) 是一类细胞表面黏附分子, 由 18 种 α 和 8 种 β 亚单位组成的异质二聚体。其中, $\beta 1$ -integrin 作为一种重要细胞表面受体, 主要



A: 用 5 $\mu\text{mol/L}$ EP1 受体激动剂 17-PT-PGE₂ 处理 Huh-7 细胞不同时间后, Western blot 观察 Phospho-NF- κ Bp65 的变化, 与对照组比较, $*P < 0.01$ ($n = 3$); B: 用 5 $\mu\text{mol/L}$ 17-PT-PGE₂ 处理 Huh-7 细胞不同时间后, 免疫荧光组织化学实验检测 NF- κ B 的细胞内定位情况($\times 400$), 箭头所指细胞核位置; C: 给予不同浓度 EP1 受体激动剂 17-PT-PGE₂ 处理 Huh-7 细胞 120 min 后, Western blot 观察 Phospho-NF- κ B p65 的变化, 与对照组比较, $*P < 0.01$ ($n = 3$)。

图3 EP1受体激动剂对NF- κ B信号通路的活化作用

Figure 3 The role of EP1 receptor agonist on activation of NF- κ B in Huh-7 cells.



与 DMSO 组比较, $*P < 0.01$ ($n = 3$); 与 EP1 受体激动剂 17-PT-PGE₂ 组比较, $*P < 0.01$ ($n = 3$)。

图4 PDTC在EP1受体激动剂上调 $\beta 1$ -integrin表达中的作用

Figure 4 The role of PDTC on the expression of $\beta 1$ -integrin induced by EP1 receptor agonist

介导细胞与细胞外基质成分间的相互作用, 肿瘤细胞通过其与 ECM 中各种成分(纤连蛋白、层黏连蛋白和胶原等)黏附后激活或分泌蛋白降解酶类来降解基质, 协助肿瘤细胞穿过 ECM 进入血管运行并穿过血管壁外渗到继发部位, 在肿瘤细胞的存活、增殖、黏附和迁移过程中发挥重要作用^[13-14]。

2005年 Mayoral 等^[8]报道 PGE₂ 可以通过上调 $\beta 1$ -integrin 表达而促进肝癌细胞黏附, 但其主要通过何种 EP 受体及其信号转导通路发挥作用尚不明确^[8]。

本研究通过 Western blot 实验证实, PGE₂ 可以上调 Huh-7 细胞中 $\beta 1$ -integrin 蛋白表达水平。已知 PGE₂ 通过与细胞膜表面的 4 种 EP 受体(EP1、EP2、EP3 和 EP4)相结合, 激活相关信号转导通路, 而发挥相应的生物学活性。其中 EP1 受体在肝癌细胞的生长和转移过程中具有重要意义^[15-16]。通过大鼠和人胚肾细胞 EP 受体转染实验研究发现, EP1 受体

可能与 G 蛋白的 G_q 亚单位耦联,通过开放 Ca^{2+} 离子门控通道,增高胞浆内 Ca^{2+} 离子浓度及激活蛋白激酶 C(PKC)发挥作用^[17]。为了观察 EP1 受体在 PGE_2 促进 Huh-7 细胞中 $\beta 1$ -integrin 的表达中的作用,本实验采用 EP1 受体激动剂处理 Huh-7 细胞 24 h,结果表明 EP1 受体激动剂处理组的 $\beta 1$ -integrin 表达水平与对照组相比明显升高并呈浓度梯度依赖性。为了进一步证实 PGE_2 通过 EP1 受体对 $\beta 1$ -integrin 表达水平进行调控,本研究用 EP1 受体抑制剂 SC19220 预处理 Huh-7 细胞后发现, $\beta 1$ -integrin 表达水平较 PGE_2 组明显降低,这提示 EP1 受体在 PGE_2 调控 $\beta 1$ -integrin 蛋白表达中发挥了重要作用。

NF- κ B 信号转导通路广泛存在于细胞中,参与调节多种细胞功能,如细胞凋亡、增殖、分化、新陈代谢和免疫反应等^[18]。近年来研究表明,NF- κ B 信号转导通路在肿瘤的恶性增殖、细胞黏附和迁移、血管新生中起着重要作用^[19]。最近有文献报道,在结肠直肠癌细胞中,激活 NF- κ B p65 亚基可明显上调 integrin 表达^[20]。为了证实 PGE_2 可能通过 NF- κ B 信号通路对 $\beta 1$ -integrin 蛋白表达水平进行调控,本实验采用 NF- κ B 抑制剂 PDTC 作用于 Huh-7 细胞,结果显示 $\beta 1$ -integrin 表达水平较 EP1 受体激动剂组明显下降。又采用 EP1 激动剂处理 Huh-7 细胞不同时间段,观察 Phospho-NF- κ B p65 变化,研究发现 EP1 激动剂可以使 NF- κ B p65 磷酸化水平增高。众所周知,NF- κ B 作为一种核转录因子,唯有进入细胞核内,方能发挥转录调控作用^[21]。因此,本研究通过免疫荧光实验检测 NF- κ B p65 亚基的核定位情况。实验中 17-PT- PGE_2 处理 60 min 时,NF- κ B 开始由胞质迁入胞核,120 min 时 NF- κ B 主要定位于胞核中。以上研究证实了 PGE_2 可能是通过 EP1 受体,激活 NF- κ B 信号通路上调 $\beta 1$ -integrin 表达水平。

本研究证明 PGE_2 可通过 EP1 受体调节 Huh-7 细胞中 $\beta 1$ -integrin 的表达,并初步证明了这种调节作用可能与 NF- κ B 信号转导通路有关。由于 PGE_2 和 $\beta 1$ -integrin 在肝癌的发生和发展中都起着重要作用,因此研究 PGE_2 对肝细胞癌细胞中 $\beta 1$ -integrin 表达调控及其相关信号通路可为防治人肝细胞癌提供重要的依据。

[参考文献]

[1] Komuro M,Kamiyama M,Furuya Y,et al. Gene and protein expression profiles of prostaglandin E2 receptor subtypes in the human corpus cavernosum[J]. Int J Impot Res,2006,18(3):275-281

[2] Wise H. Lack of interaction between prostaglandin E2 receptor subtypes in regulating adenylyl cyclase activity in cultured rat dorsal root ganglion cells[J]. Eur J Pharmacol,2006,535(1-3):69-77

[3] Zhang L,Jiang L,Sun Q,et al. Prostaglandin E2 enhances mitogen-activated protein kinase/Erk pathway in human cholangiocarcinoma cells;involvement of EP1 receptor, calcium and EGF receptors signaling[J]. Mol Cell Biochem,2007,305(1-2):19-26

[4] Pan MR,Hou MF,Chang HC,et al. Cyclooxygenase-2 up-regulates CCR7 via EP2/EP4 receptor signaling pathways to enhance lymphatic invasion of breast cancer cells[J]. J Biol Chem,2008,283(17):11155-11163

[5] Lau MT,Wong AS,Leung PC. Gonadotropins induce tumor cell migration and invasion by increasing cyclooxygenases expression and prostaglandin E2 production in human ovarian cancer cells[J]. Endocrinology,2010,151(7):2985-2993

[6] Chang SH,Liu CH,Conway R,et al. Role of prostaglandin E2-dependent angiogenic switch in cyclooxygenase 2-induced breast cancer progression[J]. Proc Natl Acad Sci,2004,101(2):591-596

[7] Rantala JK,Pouwels J,Pellinen T,et al. SHARPIN is an endogenous inhibitor of beta1-integrin activation[J]. Nat Cell Biol,2011,13(11):1315-1324

[8] Mayoral R,Fernández-Martínez A,Boscá L,et al. Prostaglandin E2 promotes migration and adhesion in hepatocellular carcinoma cells [J]. Carcinogenesis,2005,26(4):753-761

[9] Lim K,Han C,Dai Y,et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit hepatocellular carcinoma cell growth through blocking beta-catenin and cyclooxygenase-2[J]. Mol Cancer Ther,2009,8(11):3046-3055

[10] Xu L,Han C,Wu T. A novel positive feedback loop between peroxisome proliferator-activated receptor- δ and prostaglandin E2 signaling pathways for human cholangiocarcinoma cell growth [J]. J Biol Chem,2006,281(45):33982-33996

[11] Fujino H,Toyomura K,Chen XB,et al. Prostaglandin E2 regulates cellular migration via induction of vascular endothelial growth factor receptor-1 in HCA-7 human colon cancer cells [J]. Biochem Pharmacol,2011,81(3):379-387

[12] Bai XM,Zhang W,Liu NB,et al. Focal adhesion kinase: important to prostaglandin E2-mediated adhesion,migration and invasion in hepatocellular carcinoma cells [J]. Oncol Rep,2009,21(1):129-136

[13] Meves A,Geiger T,Zanivan S,et al. $\beta 1$ integrin cytoplasmic tail is essential for cell migration and invasion in human cholangiocarcinoma cells [J]. J Biol Chem,2006,281(45):33982-33996

- mic tyrosines promote skin tumorigenesis independent of their phosphorylation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011,108(37):15213-15218
- [14] Piao Y,Lu L,de Groot J. AMPA receptors promote perivascular glioma invasion via $\beta 1$ integrin-dependent adhesion to the extracellular matrix[J]. Neuro Oncol, 2009,11(3):260-273
- [15] Han C,Michalopoulos GK,Wu T. Prostaglandin E2 receptor EP1 transactivates EGFR/MET receptor tyrosine kinases and enhances invasiveness in human hepatocellular carcinoma cells[J]. J Cell Physiol,2006,207(1):261-270
- [16] Cusimano A,Foderà D,Lampiasi N,et al. Prostaglandin E2 receptors and COX enzymes in human hepatocellular carcinoma:role in the regulation of cell growth[J]. Ann N Y Acad Sci,2009,1155(1):300-308
- [17] Sugimoto Y,Narumiya S. Prostaglandin E receptors[J]. J Biol Chem,2007,282(16):11613-11617
- [18] Liu J,Sudom A,Min X,et al. Structure of the Nuclear Factor κB -inducing Kinase (NIK) Kinase domain reveals a constitutively active conformation[J]. J Biol Chem, 2012,287(33):27326-27334
- [19] Loercher A, Lee TL,Ricker JL,et al. Nuclear Factor- κB is an important modulator of the altered gene expression profile and malignant phenotype in squamous cell carcinoma[J]. Cancer Res,2004,64(18) :6511-6523
- [20] Chen JS,Hsu YM,Chen CC,et al. Secreted heat shock protein 90 α induces colorectal cancer cell invasion through CD91/LRP-1 and NF- κB -mediated integrin αV expression [J]. J Biol Chem,2010,285(33):25458 - 25466
- [21] Lu ZG,Liu H,Yamaguchi T,et al. Protein Kinase C δ activates RelA/p65 and nuclear factor- κB signaling in response to tumor necrosis factor- α [J]. Cancer Res,2009, 69(14):5927-5935

[收稿日期] 2012-12-11

热烈祝贺《南京医科大学(自然科学版)》在第三届中国学术期刊评价中被评为“RCCSE 中国核心学术期刊(A)”! 本次共有 6448 种中文学术期刊参与评价, 经过综合评价后得到期刊相应的等级, 共计 1939 种学术期刊进入核心期刊区。