

# P38 MAPK信号传导通路与胃癌关系的研究现状

谢晨曦, 任建林

谢晨曦, 厦门大学医学院 福建省厦门市 361005  
任建林, 厦门大学附属中山医院消化内科 厦门大学消化疾病研究所 厦门市消化病诊治中心 福建省厦门市 361004  
作者贡献分布: 本文资料搜集与撰写由谢晨曦完成, 审定与修改由任建林完成。  
通讯作者: 任建林, 361004, 福建省厦门市湖滨南路201号, 厦门大学附属中山医院消化内科, 厦门大学消化疾病研究所, 厦门市消化疾病诊治中心. jianlinr@msn.com  
电话: 0592-2993170 传真: 0592-2993170  
收稿日期: 2008-05-21 修回日期: 2008-09-10  
接受日期: 2008-09-22 在线出版日期: 2008-10-28

## Cumulating researches on the relationship between P38 MAPK signaling pathway and gastric carcinoma

Chen-Xi Xie, Jian-Lin Ren

Chen-Xi Xie, Medicine College of Xiamen University, Xiamen 361004, Fujian Province, China  
Jian-Lin Ren, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital, Xiamen University; Gastroenterology Institute of Xiamen University; Xiamen Center for Diagnosis and treatment of Digestive Diseases, Xiamen 361004, Fujian Province, China  
Correspondence to: Jian-Lin Ren, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital, Xiamen University; Gastroenterology Institute of Xiamen University, Xiamen Center for Diagnosis and treatment of Digestive Diseases, Xiamen 361004, Fujian Province, China. jianlinr@msn.com  
Received: 2008-05-21 Revised: 2008-09-10  
Accepted: 2008-09-22 Published online: 2008-10-28

### Abstract

The cascade reaction of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) is one of the vital intracellular signal transduction systems, participating in many physiological progressions, such as cell growth, proliferation, differentiation and apoptosis. P38 is a member of MAPKs, mediating many cell reactions induced by stress, inflammatory cytokines or bacterial products and playing a key role in the regulation of cell cycle. For different cell lines of gastric carcinoma, P38 has different functions. The same phenomenon can be seen when the cells are presented under different stimulus. P38 pathway may be one candidate target of cancer therapy.

Key Words: Mitogen-activated protein kinase; P38; Gastric carcinoma

Xie CX, Ren JL. Cumulating researches on the relationship between P38 MAPK signaling pathway and gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(30): 3427-3432

### 摘要

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)级联反应是细胞内重要的信号传导系统之一, 参与细胞生长、发育、分化和凋亡等一系列生理、病理过程。P38 MAPK信号传导通路是MAPK通路的分支之一, 介导了应激、炎症细胞因子、细菌产物等多种刺激引起的细胞反应, 对细胞周期调控具有重要作用。但对不同的胃癌细胞系, 或者不同的刺激, P38通路的作用不完全相同, 甚至可能相反。提示对P38通路的功能仍需进一步的研究, 他可能是肿瘤治疗的新靶点。

关键词: 丝裂原活化蛋白激酶; P38; 胃癌

谢晨曦, 任建林. P38 MAPK信号传导通路与胃癌关系的研究现状. *世界华人消化杂志* 2008; 16(30): 3427-3432  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3427.asp>

### 0 引言

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)是细胞内重要的信号传递者, 参与了多种生理过程的调节。目前在哺乳动物体内共鉴定出4个MAPK亚家族, 包括: C-Jun N末端激酶/应激活化蛋白激酶(c-Jun N-terminal kinases/stress activated protein kinases, JNKs/SAPKs)、细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal regulated kinases, ERKs), ERK5/大丝裂素活化蛋白激酶1(big MAP kinase 1, BMK1), 以及P38 MAPK。他们之间的氨基酸序列同源性大于40%。P38 MAPK信号传导通路在炎症、应激、凋亡、细胞周期和生长的多种生理和病理过程中发挥着重要作用, 而且可能是潜在的肿瘤治疗的靶目标。

### 1 P38 MAPK概述

1.1 P38 MAPK亚型与分布 1994年, Han *et al*<sup>[1]</sup>

### ■背景资料

P38 MAPK是丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)家族的重要一员, 能对广泛的细胞外刺激发生反应, 参与介导细胞的多种生理、病理过程, 如生长、分裂、死亡乃至功能同步等。但对不同的胃癌细胞系, 或者不同的刺激, P38通路的作用不完全相同, 甚至可能相反。对P38传导通路的研究可能为肿瘤治疗提供新的治疗靶点。

### ■同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

## ■ 研发前沿

P38信号传导通路  
与肿瘤的关系是近年来的研究热点之一, P38通路可以通过细胞周期调控及诱导细胞凋亡发挥肿瘤抑制作用。这一作用既涉及上游原癌基因的活化, 也与下游许多经典的调控因子与信号通路的激活有关。

首次从小鼠肝脏cDNA文库中筛选出编码P38 MAPK的基因, 并证明P38是由360个氨基酸构成的, 分子质量约为38 kDa的蛋白质。P38与啤酒酵母的HOG1 MAPK之间存在52.3%的同源性, 现已证明他是HOG21 MAPK在哺乳动物体内的对应物<sup>[2]</sup>。Han *et al*随后又发现了三种新的P38亚型, 分别是: P38 $\beta$ 、P38 $\gamma$ 与P38 $\delta$ <sup>[3-5]</sup>。在蛋白质一级结构上, 他们与最早发现的P38 $\alpha$ 分别具有73%, 63%和62%的序列同源性<sup>[6]</sup>。此外, P38 $\alpha$ 和P38 $\beta$ 各有两种剪接方式, 因此整个P38 MAPK亚族共有6种亚型。P38 $\alpha$ 的异构体被称作Exip<sup>[7]</sup>。因其mRNA缺乏10号外显子而引起开放读码框移位, Exip蛋白的羧基末端只包含53个氨基酸; 与其他MAPK相比, 缺少一个可与上游激酶和下游底物相互作用的普通停泊功能区(common docking domain)。P38 $\beta$ 的异构体称为P38 $\beta$ 2, 比P38 $\beta$ 缺少8个氨基酸; 在人类脑组织中P38 $\beta$ 2是主要的形式<sup>[8]</sup>。P38 $\alpha$ 与P38 $\beta$ 分布广泛, 几乎可以在所有的组织细胞中得到表达; P38 $\gamma$ 主要分布在骨骼肌; 而P38 MAPK $\delta$ 则主要存在于脑垂体、唾液腺、肾上腺等腺体组织中。P38在细胞核内和胞质都有表达。在应激条件下, 胞质内的P38可以转移到核内, 通过磷酸化激活各种转录因子调控相关基因的表达。

1.2 分子结构特征 MAPK的激活, 有赖于苏氨酸(threonin, T)和酪氨酸(tyrosin, Y)双位点的同时磷酸化。这两个位点被一个氨基酸隔开, 构成T-Xaa-Y的三肽模块。不同的MAPK亚族, Xaa对应的氨基酸有所不同。在P38中, Xaa代表甘氨酸残基, 形成T-G-Y模块。

三肽模块位于蛋白激酶第VII和第VIII结构域之间的“T环结构(T-loop)”内, 这一结构也被称作“L12环状结构(Loop-12 structure)”。T环位于分子表面并临近激活位点, 因其部分残基形成唇状结构, 因此也被形象地称作“磷酸化唇”或“激活唇”, 是决定激酶活性的关键区域<sup>[2,6]</sup>。不同的MAPK, T环的长度有所不同。ERK的最长, P38的最短, 仅含19个氨基酸。T环长度在控制激酶自主磷酸化过程中具有重要的作用, 并且可以影响激酶的底物特异性<sup>[2]</sup>。虽然磷酸化环状结构可以和MAPKK发生作用, 但却是P38的其他区域决定了MAPKK作用的特异性, 这些区域可能包括了P38的氨基末端部分<sup>[6,9-10]</sup>。

MAPK各亚族的一级结构都具有12个标准的保守亚区, 这些亚区是真核生物蛋白激酶超家族的标志之一<sup>[6]</sup>。P38 MAPK关键性的结构还包括ATP结合位点、重金属结合位点、磷酸集团

结合位点等。

1.3 P38 MAPK的活性调节 MAPK信号传导途径的三级激酶级联反应在进化中高度保守, 即MAPKKK(MAP kinase kinase kinase)→MAPKK(MAP kinase kinase)→MAPK的逐次磷酸化激活。MAPK的底物包括多种转录因子、蛋白酶、细胞骨架相关蛋白在内的多种蛋白质。MAPK仅能对P-1位点含有1个脯氨酸的底物进行磷酸化, 这是与其他蛋白激酶家族相互区别的重要标志<sup>[11]</sup>。虽然各亚族之间可以通过“交流”(cross talk)构成复杂的信号传导网络, 但彼此之间仍具有相对独立性。这一方面是由于上游激酶对下游底物具备选择作用; 另一方面, 系链蛋白STE5通过与多种激酶成分相结合, 也可以限制MAPK级联的交互作用<sup>[12]</sup>。

P38上游的MAPKKK可能包括MTK1, MLK2, MLK3, DLK, ASK1, TAK1等。MAPKK包括MKK3、MKK4、MKK6, 其中MKK3与MKK6是公认的P38上游激酶, 他们通过直接磷酸化酪氨酸、丝氨酸/苏氨酸残基激活P38<sup>[8,13-14]</sup>。MKK3只能对P38 $\alpha$ 、P38 $\gamma$ 、P38 $\delta$ 进行磷酸化, 而MKK6还可以磷酸化P38 $\beta$ <sup>[15]</sup>。目前认为MKK4能通过直接磷酸化丝氨酸/苏氨酸残基激活P38 MAPK, 但在哺乳动物体内MKK4/P38通路是否具有作用仍需进一步验证<sup>[16]</sup>。其他如RHO家族的GTP结合蛋白Rac和Cdc42, 也可以通过一组称为PAKs(P21-activated kinases)的丝氨酸/苏氨酸激酶来发挥激活P38的作用<sup>[2]</sup>。

MAPK磷酸酶(MAPK phosphatase, MKP)是一种特异性的二元蛋白磷酸酶, 可以通过促使T环上关键性的丝氨酸/苏氨酸残基去磷酸化而降低激酶活性, 引起应激途径的钝化<sup>[17]</sup>。其中, MKP-1/4/5可以钝化P38 MAPK通路。其他如蛋白磷酸酶2C, 野生型P53诱导磷酸酶1(wild-type P53-induced phosphatase 1, wip1)等也可以通过去磷酸化作用来降低P38的活性。

## 2 P38 MAPK的生物学功能

诱导已发生恶性转化的细胞发生周期阻滞, 甚至进入衰老状态或发生凋亡, 是抑制肿瘤生成和发展的重要因素。细胞衰老(senescence)意味着细胞永久性退出增殖周期, 虽然仍有新陈代谢, 但已经失去了分裂增生的能力。DNA损伤也可以引发细胞周期停滞, 防止所损DNA继续复制, 并通过修复基因的作用进行DNA修复。如无法修复, 细胞可以通过启动凋亡机制防制恶性转化。对DNA损伤的应答反应都离不开细胞周

期关卡控制(checkpoint control). P38通路在细胞周期调控中具有重要的作用. 这一作用既涉及上游原癌基因的活化, 也与下游许多经典的调控因子与信号通路的激活有关. 其中最经典, 研究比较明确的是*ras*基因活化后所诱导的P38/P53信号通路激活.

许多诱导因素(如紫外线、高渗环境、热休克、细胞因子、细菌成分和生理应激等)可以引起原癌基因*ras*活化, 产物Ras蛋白可以持续活化, 并激活其下游的MAPKKK分子Raf. 通过Raf→MEK1/2→ERK通路促进细胞分裂和分化; 同时引起大量的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS), 如O<sub>2</sub><sup>-</sup>、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、自由基等的产生. ROS的刺激可以诱导Trx、GSTm蛋白与ASK1解离, 促使ASK1通过寡聚化反应或者磷酸化而活化<sup>[18]</sup>. ASK1可以磷酸化激活MKK3、4、6, 进而激活P38. ROS还可以通过结构修饰抑制多种磷酸酶, 如PP5, PP2C, WIP-1, MKP的活性, 有利于保护P38通路各级激酶的磷酸化状态<sup>[18]</sup>.

活化的P38可以直接磷酸化P53的ser33与ser46, 也可以通过其下游的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶PRAK(P38-regulated/activated protein kinase)磷酸化P53的ser37<sup>[14,19]</sup>. Ser15、ser33与ser37三个位点的磷酸化对P53发挥效应具有关键作用, 但可以磷酸化Ser15的激酶目前还不清楚; 虽然PRAK在*ras*基因诱导的细胞衰老中扮演了重要的角色, 但对DNA损伤导致的细胞周期阻滞并不是必需的, 此时可能是别的激酶发挥磷酸化ser37的作用<sup>[19]</sup>. 磷酸化的P53不能被他的抑制蛋白HDM2(人类的HDM2是小鼠MDM2的同源蛋白)结合和降解, 因此含量增高, 能活化靶基因P21<sup>WAF1</sup>的转录<sup>[20-21]</sup>. P21可以有效的将细胞周期阻滞在G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>期<sup>[20-23]</sup>. P21与周期蛋白-CDK复合物结合, 可以抑制CDK1、2、4的活性. CDK2、CDK4是细胞周期从G<sub>1</sub>转入S期所必需的周期蛋白依赖性蛋白激酶, 他们使RB磷酸化而释放转录因子E2F-DP1, 促进靶基因转录; 而CDK1的活化是细胞通过G<sub>2</sub>/M关卡处的关键因素. 有趣的是, 体外实验发现, 对肿瘤细胞而言, P53对下游P21<sup>WAF1</sup>的调控可能主要引起细胞凋亡而不是周期阻滞<sup>[24]</sup>. 总之, P38→P53→P21途径可谓是*ras*基因诱导细胞周期阻滞与细胞衰老的经典通路.

在P53<sup>+/+</sup>的细胞中, P38主要通过激活P53/P21通路来调节细胞周期. 而在*p53*缺失的细胞中, 则是通过P38/MK2通路的调控达到阻断

细胞周期的作用<sup>[14,25-26]</sup>. MK2可以通过磷酸化Cdc25B/Cdc25C, 促进他们与14-3-3蛋白的结合而发生从细胞核到胞质的转移, 核内的CDK1因此不能被Cdc25C去磷酸化而活化. 细胞不能通过G<sub>2</sub>/M期关卡控制进行有丝分裂.

P53也可以通过调节凋亡基因*bax*的表达发挥促细胞凋亡作用<sup>[27-28]</sup>. Bax蛋白激活后可以引起线粒体外膜透性增强(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), 促进细胞色素C从线粒体释放入胞质, 与Apaf 1、ATP/dATP形成凋亡体, 招募并促进Caspase9前体的活化, 导致下游效应者胱天蛋白酶(effector caspase), 如Caspase3的活化, 切割底物, 产生内源性细胞凋亡.

P38的另一个比较重要的底物是蛋白激酶CK2. CK2是一种高度保守的信使非依赖性丝/苏氨酸蛋白激酶, 广泛参与从应激发生到损伤修复的全过程, 底物达300多种. DNA损伤可以导致染色质相关因子FACT(facilitate chromatin transcription)复合物的表达上调, 该蛋白激酶复合物由CK2、人源化的Ty插入突变的酵母抑制因子(human ontology yeast suppressor of Ty insertion mutations, HSPT16)、结构特异性识别蛋白1(structure special recognition protein 1, SSRP1)构成<sup>[29-30]</sup>. HSPT16和SSRP1可以协助CK2磷酸化P53的ser392位点, 增强其转录活性.

CK2还可调控NF-κB通路. NF-κB是一种具有多向转录调节作用的核蛋白因子, 既可以促进细胞凋亡也可以发挥抗凋亡的作用, 这取决于细胞类型和应激性质, 并与被激活的NF-κB亚单位的种类和数量有关<sup>[31]</sup>. 其内源性抑制因子主要是IκB家族. CK2激活NF-κB主要是通过下面两种方式<sup>[29]</sup>: (1)引发IκBa的羟基端磷酸化, 从而引起IκBa的广泛泛素化降解, 促进NF-κB的核易位, 激活相关基因的转录; (2)CK2可以磷酸化NF-κB家族成员P65/RelA, 增强NF-κB与DNA位点的结合力.

另外一个与P38相关的原癌基因是*c-myc*. 但与*ras*不同的是, *c-myc*基因的mRNA是P38信号通路的下游目标<sup>[32]</sup>. 在FASL、TRAIL等TNF家族成员与其受体结合所诱导的细胞凋亡中, P38可以增强由*c-myc*的mRNA 5'非翻译区的内部核糖体进位点(IRES)控制的蛋白表达. *c-Myc*可以通过调控P53、Bax、NF-κB等的活性诱导凋亡, 但具体机制仍需进一步研究<sup>[33]</sup>.

体外实验证明, P38的间接下游底物β-肌动

#### ■创新盘点

本文比较系统的阐述了P38 MAPK信号传导通路对细胞周期和细胞凋亡的调控作用, 并整理了近年来关于P38 MAPK信号通路在胃癌的发生发展、转移和治疗中的作用的研究成果, 希望能为更深入的研究胃癌发生机制及治疗提供参考.

### ■应用要点

P38 MAPK信号传导通路有促进胃癌细胞凋亡的作用,并且可能是抗肿瘤药物发挥作用的靶点。

蛋白( $\beta$ -actin)可以抑制其的激酶活性<sup>[34]</sup>。但在细胞内,他们之间的相互作用在是否对P38通路具有反馈调节作用还需要进一步的研究。

## 3 P38通路胃癌的关系

**3.1 P38 MAPK在胃癌组织中的表达** Liang *et al*<sup>[35]</sup>用Western blot对胃癌组织与附近的正常黏膜进行检测,发现癌变处的ERK-1、ERK-2、ERK-3、P38、MEK-1的水平明显升高,在Bormman IV期的胃癌组织中的P38水平明显高于II期和III期。但转移淋巴结与原发灶中P38的水平之间并无显著区别。他们认为,在胃癌发生、浸润和转移的过程中,ERK通路的激活具有非常重要的作用,而P38通路的激活也与胃癌形成有密切的关系。在胃癌发生、发展过程中,P38和ERK通路之间可能存在交流(cross talk)效应,但具体机制尚待研究。

另一条可能与P38存在交互作用的是JAK-STAT通路。信号传导与转录激活因子家族(signal transduction and activators of transcription, STATs)活化后可以通过诱导下游关键基因的异常高表达而促进细胞增殖、恶性转化、阻碍细胞凋亡,表现出致癌作用。邓力文 *et al*<sup>[36]</sup>研究发现,在胃癌组织中,P38和STAT3的表达水平明显提高,其含量与胃癌组织的分化程度呈负性相关关系;并且表达范围不仅仅局限于胞质,在胞核也有出现。因为体外实验已证明P38具备磷酸化STAT3的作用<sup>[37]</sup>,因此他们认为P38通路与STAT通路之间可能存在某种交连,STAT3可能是P38在细胞内的一种下游底物;在胃癌发生过程中,可能存在P38和STAT3从细胞质移位到细胞核,从而发挥转录调控因子的作用。

**3.2 P38 MAPK在胃癌细胞转移中的作用** Lee *et al*<sup>[38]</sup>在研究胃癌细胞系NUGC-3和MKN-28时发现,在肝细胞生长因子(HGF)的刺激下,可以发生ERK与P38激酶的磷酸化,并出现尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, u-PA)的表达上调。u-PA是一种丝氨酸蛋白酶,与其受体结合后可以激活纤溶酶原,使之活化为纤溶酶,并进而激活金属蛋白酶等多种蛋白酶,起到促进肿瘤细胞侵袭、迁移的作用。ERK上游激酶MEK-1的抑制剂PD98059可以抑制HGF诱导的细胞增殖,减少u-PA的分泌,而P38抑制剂SB203580则可以通过提高ERK的磷酸化水平起到促进肿瘤发展的作用。提示这两种胃癌细胞系的转移过程可能主要接受ERK通

路的调控,而P38可以通过灭活ERK发挥抑制肿瘤细胞转移的作用。

Kawaguchi *et al*<sup>[39]</sup>利用IL-1 $\beta$ 处理人类胃癌细胞系TMK-1,发现IL-1 $\beta$ 可以激活ERK1/2、P38信号通路,通过转录水平的调控,上调血管内皮生长因子(VEGF)的表达。VEGF是目前发现的促进肿瘤血管网生成的最重要因子。恶性肿瘤的生长和转移均有赖于肿瘤血管的形成。与Lee *et al*<sup>[38]</sup>的研究不同的是,此处ERK与P38可能具有相互协同的作用。这种差异可能是由于不同的刺激作用于不同的细胞系的缘故。

**3.3 P38 MAPK在幽门螺杆菌(*H pylori*)致胃癌中的作用** Chang *et al*<sup>[40]</sup>发现,对AGS与MKN5胃癌细胞系,*H pylori*可以通过与其表面的TLR2/TLR9受体相互作用,激活MAPKs。MAPKs,尤其是P38的活化可以导致下游转录因子ATF-2和CREB的磷酸化,并促进c-Fos、c-Jun的表达上调。他们可以分别与COX-2基因启动子上的CRE、AP-1元件结合来促进COX-2的转录,上调COX-2的表达,进而增强COX-2依赖性的PGE<sub>2</sub>的释放。PGE<sub>2</sub>具备促进胃癌细胞的侵袭和转移的作用。Hisatsune *et al*<sup>[41]</sup>利用表达VacA的*H pylori*感染胃腺癌细胞系AZ-521的研究也发现,*H pylori*可以通过ERK1/2与P38通路诱导COX-2 mRNA及其蛋白表达的增加,并且指出可能是P38通路发挥了主要作用。

*H pylori*-LPS可以与胃黏膜上皮细胞表面的TLR-4受体结合,激活相关信号转导,最终诱导P38 MAPK磷酸化,进而通过细胞色素C途径促使细胞凋亡。研究发现,保加利亚乳酸杆菌(*Lactobacillus bulgaricus*, LBG)可以通过抑制*H pylori*-LPS诱导P-P38生成的能力而抑制其诱导细胞凋亡的作用<sup>[42]</sup>。但是LBG分泌物或菌体蛋白是通过与*H pylori*-LPS竞争TLR-4上的结合位点,还是通过激活其他通路进而抑制P38上游相关激酶的作用,还有待于进一步的研究。结合Chang *et al*<sup>[40]</sup>与Hisatsune *et al*<sup>[41]</sup>的研究,我们有理由相信P38可以作为*H pylori*感染性胃癌的潜在治疗靶点,但仍需更进一步的研究和临床实验支持。

**3.4 P38 MAPK在胃癌治疗中的作用** 王雨田 *et al*<sup>[43]</sup>发现,在胃癌细胞系SGC7901及其耐药株SGC7901/VCR中均存在活性的P38 MAPK,而长春新碱可以引起P38的活性增强。提示长春新碱可能通过活化P38 MAPK信号转导通路发挥抗肿瘤活性。研究结果同时显示,胃癌耐药细胞内

P38对长春新碱的刺激反应较正常细胞的反应明显延迟, 表明P38对长春新碱的敏感性减低可能与胃癌细胞的耐药性密切相关.

Lin *et al*<sup>[44]</sup>研究发现, 玫瑰茄的萃取液(HSE)可以通过JNK或P38 MAPK信号传导通路诱导胃癌细胞系AGS的凋亡. 活化的JNK/P38 MAPK可以增强c-Jun的表达, 促进其磷酸化, 继而诱导FasL基因的转录活化. FasL在靶细胞表面形成三聚体, 与Fas结合后促使Fas也形成三聚体, 激活其胞内段, 募集FADD. FasL-Fas-FADD共同构成死亡信号诱导复合物(DISC), 诱发Caspase8前体活化, 活化下游的效应者胱天蛋白酶, 切割底物, 产生外源性细胞凋亡. Caspase8也可以通过t-Bid→Bax→细胞色素C途径启动内源性细胞凋亡. 同时伴有抗凋亡因子Bcl-2的表达下调. 相对于正常细胞, 肿瘤细胞对HSE更为敏感, 这表明HSE可能是潜在的肿瘤防治药物, 而P38与JNK可能是有效的肿瘤基因治疗靶点.

#### 4 结论

P38 MAPK信号传导通路参与了多种应激因素, 如紫外线照射、细胞外高渗、多种细胞因子和细菌病原体导致的靶细胞反应. 他并不是一条完全独立的信号传导途径, 而是和其他的传导通路之间具有互相协同或者拮抗的作用. 针对不同的胃癌细胞系和不同刺激, P38通路的作用可能完全不同. 提示对肿瘤进程中P38信号通路的效应及机制进行研究, 可以为该通路作为肿瘤治疗靶点, 克服肿瘤耐药提供理论依据. 如何调控P38 MAPK信号通路以诱导肿瘤细胞凋亡和克服肿瘤耐药, 并应用于临床, 有待进一步的探索和研究.

#### 5 参考文献

- Han J, Lee JD, Bibbs L, Ulevitch RJ. A MAP kinase targeted by endotoxin and hyperosmolarity in mammalian cells. *Science* 1994; 265: 808-811
- 姜勇, 韩家淮. P38 MAPK信号传导通路. *生命科学* 1999; 11: 102-106
- Jiang Y, Chen C, Li Z, Guo W, Gegner JA, Lin S, Han J. Characterization of the structure and function of a new mitogen-activated protein kinase (p38beta). *J Biol Chem* 1996; 271: 17920-17926
- Li Z, Jiang Y, Ulevitch RJ, Han J. The primary structure of p38 gamma: a new member of p38 group of MAP kinases. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 228: 334-340
- Jiang Y, Gram H, Zhao M, New L, Gu J, Feng L, Di Padova F, Ulevitch RJ, Han J. Characterization of the structure and function of the fourth member of p38 group mitogen-activated protein kinases, p38delta. *J Biol Chem* 1997; 272: 30122-30128
- 龚小卫, 姜勇. 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)生物学功

能的结构基础. *中国生物化学与分子生物学报* 2003; 19: 5-11

- Sudo T, Yagasaki Y, Hama H, Watanabe N, Osada H. Exip, a new alternative splicing variant of p38 alpha, can induce an earlier onset of apoptosis in HeLa cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 838-843
- Enslin H, Raingeaud J, Davis RJ. Selective activation of p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase isoforms by the MAP kinase kinases MKK3 and MKK6. *J Biol Chem* 1998; 273: 1741-1748
- Brunet A, Pouyssegur J. Identification of MAP kinase domains by redirecting stress signals into growth factor responses. *Science* 1996; 272: 1652-1655
- Jiang Y, Li Z, Schwarz EM, Lin A, Guan K, Ulevitch RJ, Han J. Structure-function studies of p38 mitogen-activated protein kinase. Loop 12 influences substrate specificity and autophosphorylation, but not upstream kinase selection. *J Biol Chem* 1997; 272: 11096-11102
- Widmann C, Gibson S, Jarpe MB, Johnson GL. Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human. *Physiol Rev* 1999; 79: 143-180
- 姜勇, 刘爱华, 赵克森. 丝裂原活化蛋白激酶信号传导系统. *第一军医大学学报* 1999; 19: 59-62
- Raingeaud J, Whitmarsh AJ, Barrett T, Dérizjard B, Davis RJ. MKK3- and MKK6-regulated gene expression is mediated by the p38 mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 1247-1255
- Han J, Sun P. The pathways to tumor suppression via route p38. *Trends Biochem Sci* 2007; 32: 364-371
- Enslin H, Branch DM, Davis RJ. Molecular determinants that mediate selective activation of p38 MAP kinase isoforms. *EMBO J* 2000; 19: 1301-1311
- Cazillis M, Bringuier AF, Delautier D, Buisine M, Bernuau D, Gespach C, Groyer A. Disruption of MKK4 signaling reveals its tumor-suppressor role in embryonic stem cells. *Oncogene* 2004; 23: 4735-4744
- Wu GS. Role of mitogen-activated protein kinase phosphatases (MKPs) in cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26: 579-585
- Kennedy NJ, Cellurale C, Davis RJ. A radical role for p38 MAPK in tumor initiation. *Cancer Cell* 2007; 11: 101-103
- Sun P, Yoshizuka N, New L, Moser BA, Li Y, Liao R, Xie C, Chen J, Deng Q, Yamout M, Dong MQ, Frangou CG, Yates JR 3rd, Wright PE, Han J. PRAK is essential for ras-induced senescence and tumor suppression. *Cell* 2007; 128: 295-308
- Kuribayashi K, El-Deiry WS. Regulation of programmed cell death by the p53 pathway. *Adv Exp Med Biol* 2008; 615: 201-221
- el-Deiry WS, Harper JW, O'Connor PM, Velculescu VE, Canman CE, Jackman J, Pietenpol JA, Burrell M, Hill DE, Wang Y. WAF1/CIP1 is induced in p53-mediated G1 arrest and apoptosis. *Cancer Res* 1994; 54: 1169-1174
- Chen WJ, Chang CY, Lin JK. Induction of G1 phase arrest in MCF human breast cancer cells by pentagalloylglucose through the down-regulation of CDK4 and CDK2 activities and up-regulation of the CDK inhibitors p27(Kip) and p21(Cip). *Biochem Pharmacol* 2003; 65: 1777-1785
- Wong SH, Shih RS, Schoene NW, Lei KY. Zinc-

#### ■同行评价

本文对P38 MAPK信号传导通路及其与胃癌的关系进行了较全面综述, 对胃癌的防治具有一定的意义.

- induced G2/M blockage is p53 and p21 dependent in normal human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 294: C1342-C1349
- 24 Kagawa S, Fujiwara T, Hizuta A, Yasuda T, Zhang WW, Roth JA, Tanaka N. p53 expression overcomes p21WAF1/CIP1-mediated G1 arrest and induces apoptosis in human cancer cells. *Oncogene* 1997; 15: 1903-1909
- 25 Reinhardt HC, Aslanian AS, Lees JA, Yaffe MB. p53-deficient cells rely on ATM- and ATR-mediated checkpoint signaling through the p38MAPK/MK2 pathway for survival after DNA damage. *Cancer Cell* 2007; 11: 175-189
- 26 Manke IA, Nguyen A, Lim D, Stewart MQ, Elia AE, Yaffe MB. MAPKAP kinase-2 is a cell cycle checkpoint kinase that regulates the G2/M transition and S phase progression in response to UV irradiation. *Mol Cell* 2005; 17: 37-48
- 27 Maxwell SA, Acosta SA, Davis GE. Induction and alternative splicing of the Bax gene mediated by p53 in a transformed endothelial cell line. *Apoptosis* 1999; 4: 109-114
- 28 Martinez-Caballero S, Dejean LM, Jonas EA, Kinnally KW. The role of the mitochondrial apoptosis induced channel MAC in cytochrome c release. *J Bioenerg Biomembr* 2005; 37: 155-164
- 29 Duncan JS, Litchfield DW. Too much of a good thing: the role of protein kinase CK2 in tumorigenesis and prospects for therapeutic inhibition of CK2. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1784: 33-47
- 30 刘振杰, 刘新光, 梁念慈. 蛋白激酶CK2在细胞周期调控中的作用. *中国药理学通报* 2006; 22: 1281-1285
- 31 苏剑东, 吴灵飞. NF-kappaB与细胞凋亡. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1411-1416
- 32 Stoneley M, Chappell SA, Jopling CL, Dickens M, MacFarlane M, Willis AE. c-Myc protein synthesis is initiated from the internal ribosome entry segment during apoptosis. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 1162-1169
- 33 白阳, 叶健, 王敬泽. c-Myc功能及其下游靶点. *细胞生物学杂志* 2007; 29: 191-196
- 34 杨琨, 姜勇, 韩家淮, 顾军. 肌动蛋白在体外与P38激酶结合并抑制其激酶活性. *中国科学C辑* 2002; 32: 347-353
- 35 Liang B, Wang S, Zhu XG, Yu YX, Cui ZR, Yu YZ. Increased expression of mitogen-activated protein kinase and its upstream regulating signal in human gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 623-628
- 36 邓力文, 邓洪滨, 吕慧芳, 裴凤华. STAT3和P38在胃癌组织中的表达及意义. *中国肿瘤临床* 2008; 35: 202-205
- 37 Stephanou A, Scarabelli TM, Brar BK, Nakanishi Y, Matsumura M, Knight RA, Latchman DS. Induction of apoptosis and Fas receptor/Fas ligand expression by ischemia/reperfusion in cardiac myocytes requires serine 727 of the STAT-1 transcription factor but not tyrosine 701. *J Biol Chem* 2001; 276: 28340-28347
- 38 Lee KH, Choi EY, Kim MK, Hyun MS, Jang BI, Kim TN, Kim SW, Song SK, Kim JH, Kim JR. Regulation of hepatocyte growth factor-mediated urokinase plasminogen activator secretion by MEK/ERK activation in human stomach cancer cell lines. *Exp Mol Med* 2006; 38: 27-35
- 39 Kawaguchi M, Akagi M, Gray MJ, Liu W, Fan F, Ellis LM. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human gastric cancer cells by interleukin-1beta. *Surgery* 2004; 136: 686-692
- 40 Chang YJ, Wu MS, Lin JT, Chen CC. Helicobacter pylori-Induced invasion and angiogenesis of gastric cells is mediated by cyclooxygenase-2 induction through TLR2/TLR9 and promoter regulation. *J Immunol* 2005; 175: 8242-8252
- 41 Hisatsune J, Yamasaki E, Nakayama M, Shirasaka D, Kurazono H, Katagata Y, Inoue H, Han J, Sap J, Yahiro K, Moss J, Hirayama T. Helicobacter pylori VacA enhances prostaglandin E2 production through induction of cyclooxygenase 2 expression via a p38 mitogen-activated protein kinase/activating transcription factor 2 cascade in AZ-521 cells. *Infect Immun* 2007; 75: 4472-4481
- 42 周超, 马洪升. 乳酸杆菌对幽门螺旋杆菌脂多糖作用下的SGC-7901细胞P38 MAPK磷酸化水平和凋亡率的影响. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 807-812
- 43 王雨田, 胡家露, 药立波, 王吉村, 陈苏民, 张忠兵, 樊代明. P38分裂原激活蛋白激酶信号转导途径与胃癌细胞长春新碱耐药相关. *中华消化杂志* 2001; 21: 83-85
- 44 Lin HH, Chen JH, Kuo WH, Wang CJ. Chemopreventive properties of Hibiscus sabdariffa L. on human gastric carcinoma cells through apoptosis induction and JNK/p38 MAPK signaling activation. *Chem Biol Interact* 2007; 165: 59-75

编辑 李军亮 电编 何基才

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

• 消息 •

## 世界华人消化杂志栏目设置

**本刊讯** 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确. (常务副总编辑: 张海宁 2008-10-28)