

· ARTICLES ·

· 论 著 ·



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.09.001

www.csumed.org/xbwk/fileup/PDF/201409873.pdf

GPI-PLD 通过下调 PI3K-Akt 信号通路活性抑制肝癌细胞的生长

杨智英^{1,2}, 谭超超³, 杨治平⁴, 黄河¹, 唐建华⁵

- (1. 中南大学基础医学院人体解剖与组织胚胎学系, 长沙 410013;
2. 长沙卫生职业学院药学系, 长沙 410100; 3. 湖南省人民医院检验科, 长沙 410005;
4. 中南大学湘雅三医院产科, 长沙 410013; 5. 中南大学生命科学院生物化学系, 长沙 410013)

[摘要]目的: 明确糖基化磷脂酰肌醇特异性磷酸酶 D (glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D, GPI-PLD) 对肝癌细胞 HepG2 的影响以及可能的调控分子机制。方法: 通过转染构建高表达 GPI-PLD 模型, 利用 MTT、荧光染色以及 Western 印迹检测高表达 GPI-PLD 对肝癌细胞的影响, 同时接种于裸鼠模型中, 进一步明确 GPI-PLD 在体内对肝癌细胞的影响。结果: 与空白组和对照组相比, GPI-PLD 组 PI3K-Akt 信号通路活性明显受到抑制, 肝癌细胞增殖活性明显受到抑制并呈现典型的凋亡形态。肝癌裸鼠模型结果显示 GPI-PLD 组肿瘤的生长速度、肿瘤质量 [(1.87±0.09) g] 小于空白组 [(2.20±0.17) g] 和对照组 [(2.15±0.09) g], GPI-PLD 组 AST, ALT, AFP 血清浓度显著低于空白组和对照组 ($P<0.05$)。结论: GPI-PLD 可通过下调 PI3K-Akt 信号通路活性, 抑制肝癌细胞的增殖及体内生长, 促进肝癌细胞的凋亡。

[关键词] 糖基化磷脂酰肌醇特异性磷酸酶 D; 肝癌细胞; PI3K-Akt; 凋亡

GPI-PLD inhibits the growth of hepatoma cells by down-regulation of PI3K-Akt signaling pathway

YANG Zhiying^{1,2}, TAN Chaochao³, YANG Zhiping⁴, HUANG He¹, TANG Jianhua⁵

- (1. Department of Human Anatomy and Histology, School of Basic Medical Science, Central South University, Changsha 410013;
2. Department of Pharmacy, Changsha Health Vocational College, Changsha 410100; 3. Department of Clinical Laboratory, Hunan People's Hospital, Changsha 410005; 4. Department of Obstetrics, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013;
5. Department of Biochemistry, School of Life Science, Central South University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT

Objective: To clarify the effect of glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D (GPI-PLD) on hepatoma cells HepG2 and the possible molecular mechanism.

收稿日期(Date of reception): 2013-09-27

作者简介(Biography): 杨智英, 博士研究生, 副教授, 主要从事基因功能研究。

通信作者(Corresponding author): 黄河, Email: huanghe@csu.edu.cn; 唐建华, Email: miket561@csu.edu.cn

基金项目(Foundation item): 湖南省科技计划项目(2014FJ3146); 湖南省医药卫生科研计划(B2013-129); 长沙市科技局项目(K13ZD041-33); 中南大学教师研究基金(2013jsj036)。This work was supported by Science and Technology Plan of Hunan Province (2014FJ3146), Project of Department of Public Health of Hunan Province (B2013-129), Changsha Science and Technology Plan (K13ZD041-33), Teacher Research Foundation of Central South University (2013jsj036), P. R. China.

Methods: MTT, fluorescent staining and Western blot were applied to analyze the effect and molecular mechanism of GPI-PLD on hepatoma cells by transfected high expression GPI-PLD model. We inoculated HepG2 in nude mice models to further clarify the effect of GPI-PLD on hepatoma cells in vivo.

Results: Compared with the control groups, PI3K-Akt signaling pathway activity and proliferation of hepatoma cells were significantly inhibited in the GPI-PLD group. Nude mice models showed that the tumor growth and tumor weight [(1.87±0.09) g] of the GPI-PLD group were significantly less than those of the blank control group [(2.20 ± 0.17) g] and the negative control group [(2.15±0.09) g]. AST, ALT and AFP serum concentration in the GPI-PLD group were significantly lower than those of the control groups ($P<0.05$).

Conclusion: GPI-PLD can inhibit the proliferation of hepatoma cells and growth in vivo, and promote the apoptosis of hepatoma cells by reducing the activity of PI3K-Akt signaling pathway.

KEY WORDS

glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D; hepatoma cell; PI3K-Akt; apoptosis

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 严重危害着人类健康。中国每年约 11 万人死于肝癌, 占世界肝癌死亡人数的 45%^[1]。探索肝细胞癌发生发展的病理生理机制, 寻找有效的治疗方法成为当今一个临床研究热点。糖基化磷脂酰肌醇 (glycosylphosphatidylinositol, GPI) 锚定蛋白质、小窝蛋白、糖脂和胆固醇等以脂质微域形式与大量信息转导通路的多种蛋白富集于细胞质膜小窝内, GPI 锚定蛋白质的改变可能影响到该蛋白质的生物学作用和脂质微域的信号转导^[2]。多种 GPI 锚定蛋白质在肝细胞癌等多种肿瘤的发生发展中起重要作用^[3-4]。糖基化磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 D (glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D, GPI-PLD) 是人体内唯一可水解细胞膜表面 GPI 结构, 调节 GPI 锚定蛋白释放的酶^[2,3,5]。肝脏是血浆中 GPI-PLD 的重要来源, Raymond 等^[6]发现 HCC 患者血浆 GPI-PLD 的活性水平低下, 推测 HCC 患者肝组织合成和储存 GPI-PLD 均减少。本课题组成员前期研究^[2,5,7]发现高表达 GPI-PLD 基因影响 HepG2 细胞的生物学特性并在维甲酸诱导肝癌细胞 HepG2 的凋亡过程中有重要作用, 推测其分子机制可能是 GPI-PLD 基因表达增强, 使 GPI-PLD 酶活性增加, 水解释放细胞膜上 GPI 锚定的蛋白质如 CD87, CD55, CD59, PLAP, CEA 和 CEACAM6 等增加, 改变了这些 GPI 锚定蛋白质的功能和信号转导途径。但迄今为止, GPI-PLD 如何调节肝癌细胞 HepG2 的生物学特性以及其调控的分子机制尚不明确。因此, 进一步明确 GPI-PLD 对肝癌细胞的作用机制, 对探索肝癌的病理生理机制以及寻找新的有效的治疗靶点均有重要的意义。

本课题组运用脂质体转染构建高表达 GPI-PLD 肝癌细胞株, 观察高表达 GPI-PLD 对肝癌细胞 HepG2 的生物学影响及其调节分子机制, 并将稳定高表达 GPI-PLD 的肝癌细胞株进行裸鼠皮下注射, 构建裸鼠成瘤模型, 观察和测量肿瘤生长情况, 分析 GPI-PLD 高表达抑制肝癌细胞生长的作用机制, 确定 GPI-PLD 在肝细胞癌治疗过程中的作用和地位。

1 材料与方 法

1.1 材 料

肝癌细胞 HepG2 由中南大学肿瘤研究所赠送。重组的真核细胞表达型质粒 pcDNA3.1(+)/GPI-PLD 由本室构建, 并保存于大肠杆菌 TG1。 β -actin 抗体购自武汉博士德生物工程有限公司, 质粒提取试剂盒购自普洛麦格(北京)生物技术有限公司, 膜蛋白提取试剂盒购自美国 Pierce 公司, 其他所有单克隆抗体均购自于美国 Cell signaling 公司, AST 和 ALT 检测试剂盒购自上海科华生物有限公司, AFP 购自美国雅培公司, 实验所用的裸鼠购自于中南大学实验动物学部。

1.2 HepG2 细胞的培养及高表达 GPI-PLD 细胞模型的构建与分组

HepG2 细胞采用含 100 U/mL 青霉素和 100 U/mL 链霉素的 DMEM 培养基与 10% 小牛血清在 37℃, 5% CO₂ 饱和湿度条件下培养。运用脂质体转染法将已经构建的 GPI-PLD 真核表达载体 pcDNA3.1(+)/GPI-PLD 转入 HepG2 细胞, G418 筛选获得稳定高表达 GPI-PLD 肝癌细胞株 HepG2。

分别以正常培养、转染空白质粒 pcDNA3.1(+) 以及表达载体 pcDNA3.1(+)/GPI-PLD 的肝癌细胞为空白组、对照组和 GPI-PLD 组。

1.3 GPI-PLD 酶活性的测定

将对数生长期的 HepG2 细胞制备细胞悬液, 取细胞 5×10^6 个, 用自制含完整 GPI 结构的胎盘碱性磷酸酶为底物, 通过 TX-114 分相, 定量检测各组细胞中 GPI-PLD 活性。具体步骤按已经报道的方法进行^[8]。

1.4 MTT 法测定细胞生长曲线

将对数生长期的 HepG2 细胞制成单细胞悬液, 分别接种于 4 块 96 孔板中, 每孔接种 1×10^4 个细胞, 37°C , 5% CO_2 条件下培养箱中培养, 分别培养 24, 48, 72, 96 h, 弃上清, 每孔加入 5 g/L 的 MTT 溶液 10 μL , 37°C 作用 4 h 后, 每孔再加入 100 μL DMSO, 37°C 作用 4 h, 酶标仪 560 nm 读取 OD 值。整个实验在同样条件下重复 3 次, 按时间及每孔细胞抑制率平均数绘制曲线。以时间为横轴, 吸光度值为纵轴绘制细胞生长曲线。

1.5 Hoechst 33258 荧光染色

取各组细胞用 PBS 洗涤并制成 10^5 个/mL 的细胞悬液, 取 100 μL 细胞悬液涂于盖玻片上, 甲醇: 冰醋酸 (3:1) 4°C 固定 10 min, 蒸馏水漂洗后, 加入荧光染色液 Hoechst 33258 染色 15 min, 用双蒸水洗 3 次, 自然晾干, 封片, 荧光显微镜下观察并摄影。

1.6 Western 印迹检测

制备各组 HepG2 细胞悬液, 取细胞 5×10^6 个, 按照膜蛋白提取试剂盒说明书操作, 提取各组细胞膜蛋白。应用 BCA 法精确测量各组蛋白含量后, 取等量蛋白 (50~60 μg) 上样, SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 用湿式转膜仪将蛋白转移至 PVDF 膜上, 5% 脱脂奶粉封闭液封闭。加入兔抗人单抗 (1:1 000), 4°C 孵育过夜。以 GAPDH(1:1 000) 做内参照。次日应用 TBST 洗膜, 10 min \times 3 次, 加入辣根过氧化物酶标记二抗 (1:2 000), 室温孵育 1 h, 再用 TBST 洗膜, 10 min \times 3 次, ECL 法显色。Bio-Rad 化学发光成像系统收集图像。

1.7 建立裸鼠肝癌模型

取 BALB/c 裸小鼠 60 只, 随机分成空白组、对照组和 GPI-PLD 组, 分别取对数期正常培养、转染空白质粒 pcDNA3.1(+) 以及表达载体 pcDNA3.1(+)/GPI-PLD 的肝癌细胞, 制成细胞悬

液, 于裸鼠颈背部皮下接种。

1.8 小鼠肿瘤生长情况检测

分别于种植后第 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28 天测量肿瘤的最长径 a 和最短径 b , 根据公式计算肿瘤体积 V , 计算公式 $V = \pi ab^2/6$ 。绘制裸鼠瘤体体积-时间曲线, 并于第 28 天处死所有裸鼠, 测量肿瘤包块的质量。在第 28 天处死所有裸鼠前, 心脏采血 2 mL, 3 000 r/min 离心取血清, 采用奥林帕斯全自动生化仪 AU5800 测定血清 AST, ALT 浓度, 雅培化学发光法测定血清 AFP 浓度。

1.9 统计学处理

计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析, 多组数据比较采用方差分析, 两组之间比较采用方差分析中的两两比较法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组细胞 GPI-PLD 酶活性

培养各组细胞 48 h 后, 制成细胞悬液, 测定其 GPI-PLD 酶活性水平, 结果发现 GPI-PLD 组酶活性为 $(18.23 \pm 2.48)\%$, 高于空白组 $(7.14 \pm 1.13)\%$ 和对照组 $(6.77 \pm 1.22)\%$ ($P < 0.01$), 而空白组与对照组之间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 各组细胞 MTT 测定结果

空白组与对照组细胞增殖活性差异无统计学意义, 而 GPI-PLD 组肝癌细胞增殖活性受到显著抑制, 其增殖活性明显低于空白组和对照组 ($P < 0.05$, 图 1)。

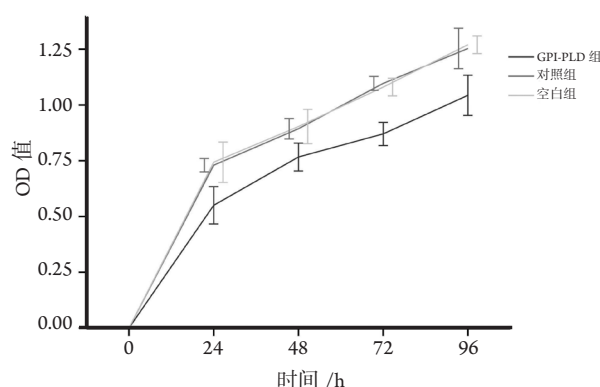


图 1 各组细胞的 MTT 测定结果

Figure 1 Results of MTT assay in different groups

2.3 各组细胞荧光凋亡结果

Hoechst 33258 是一种可以穿透细胞膜的特异性 DNA 荧光染料, 在荧光显微镜下, 活细胞核呈弥散均匀荧光, 出现细胞凋亡时, 细胞核或细胞质内可见浓染致密的颗粒块状荧光。空白组及对

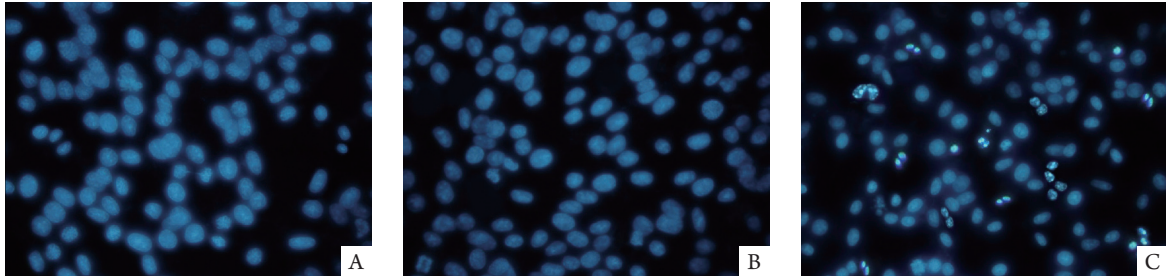


图 2 各组细胞的荧光染色结果

Figure 2 Fluorescence staining cells in different groups

A: Blank group; B: Control group; C: GPI-PLD group

2.4 细胞信号通路检测

Western印迹结果显示: 稳定转染GPI-PLD的HepG2细胞PI3K表达减弱, 低于空白组和对照组; 同时GPI-PLD组磷酸化Akt表达降低。3组细胞全长caspase-3, 9表达量相差不大, 但断裂caspase-3, 9在GPI-PLD组表达增多, 结合Bcl表达下调, 提示高活性GPI-PLD有助于抑制PI3K-Akt信号通路活化, 抑制Akt磷酸化, 从而促进肝癌细胞凋亡(图3)。

2.5 裸鼠模型肿瘤体积生长曲线

裸鼠模型肿瘤生长曲线显示: GPI-PLD组肿瘤生长速度显著小于空白组和对照组($P < 0.05$), 而空白组与对照组之间无显著性差异, 说明高表达的GPI-PLD有助于抑制肝癌细胞的生长(图4)。

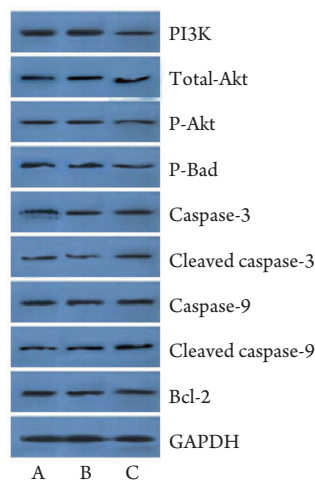


图 3 细胞信号通路检测结果

Figure 3 Detection results of cell signaling pathway

A: Blank group; B: Control group; C: GPI-PLD group

照组 HepG2 细胞质膜完整, 胞质丰富饱满, 细胞核呈现均匀一致的蓝色荧光, 而 GPI-PLD 组肝癌细胞染色质密度增加, 核质浓缩、聚集并破裂成大小不等的细胞碎片, 呈现典型的凋亡细胞形态特征(图 2)。

2.6 各组肿瘤质量的比较

测量各组裸鼠肿瘤质量, 结果显示: GPI-PLD组肿瘤质量(1.87 ± 0.09 g), 显著小于空白组 [(2.20 ± 0.17) g]和对照组 [(2.15 ± 0.09) g], 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而空白组与对照组之间差异无统计学意义, 说明高表达的GPI-PLD有助于抑制肝癌细胞的生长。

2.7 各组裸鼠模型血清AST, ALT, AFP浓度比较

GPI-PLD组AST, ALT, AFP血清浓度显著低于空白组和对照组(表1), 说明GPI-PLD组裸鼠肝脏受到侵害或者肝细胞癌的严重程度整体上小于空白组和对照组, 进一步说明GPI-PLD对肝癌细胞增殖, 甚至侵袭有一定的抑制作用。

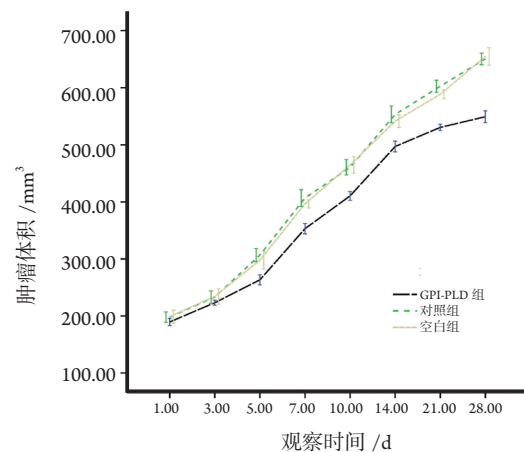


图 4 裸鼠模型肿瘤体积生长曲线

Figure 4 Growth curves of nude mice tumor volume

表 1 各组裸鼠模型血清 AST, ALT, AFP 浓度比较 ($n=20, \bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison of the serum AST, ALT, AFP levels in each nude mice group ($n=20, \bar{x}\pm s$)

组别	AST/(U/L)	ALT/(U/L)	AFP/(U/mL)
空白组	99.95±30.30	99.70±19.88	286.55±62.57
对照组	94.95±27.85	93.65±17.53	299.20±48.89
GPI-PLD 组	71.05±17.40*	76.35±15.90*	227.60±39.25*

与空白组及对照组比较, * $P<0.05$

3 讨论

GPI-PLD 是人体内唯一可水解细胞膜表面 GPI 结构、调节 GPI 锚定蛋白释放的酶。越来越多的研究^[2,5,7,9-10]认为 GPI-PLD 及 GPI 锚定蛋白质在细胞的生长、增殖、凋亡以及血管损伤等方面都有重要的作用。Tang 等^[2,5,7]研究认为 GPI-PLD 基因过度表达可抑制 HepG2 细胞的生长, 诱导其细胞凋亡, 增强肿瘤细胞对补体杀伤的敏感性, 但文献仅对 GPI-PLD 基因过度表达对 HepG2 细胞的生物学特性进行了研究, 并未对其分子机制进行探讨。

GPI-PLD 作用的 GPI 锚定蛋白质主要与小窝蛋白、糖脂和胆固醇等以脂质微域形式富集于细胞质膜的小窝内^[11]。小窝内富集了大量信息转导通路的多种蛋白, 这些信息转导通路包括 G 蛋白介导途径、Ca²⁺介导途径、酪氨酸激酶途径等, 因此, GPI 蛋白在细胞的各种病理活动中的信号转导过程中有重要作用^[4,12]。人们已经利用 GPI 将传统的跨膜型表面蛋白锚定于细胞表面而发挥治疗作用。目前, GPI 改造过的分子包括 MHC2 I, MHC2 II, B721, CD2, CD4, CD8, CD16A, TCR, ICAM21, LFA21, MCP, GM2CSF, L22, L212 和凋亡蛋白 21 等, GPI 锚定修饰是治疗肿瘤的一种非常有潜力和前景的新策略^[4,12-13]。本课题分别应用 MTT 以及荧光染色对高表达的 GPI-PLD 对 HepG2 细胞增殖和凋亡的影响进行研究, 同时利用蛋白免疫印迹法对其可能的信号通路以及可能的分子机制进行了进一步研究, 发现高表达的 GPI-PLD 可通过抑制 PI3K-Akt 的活性, 阻断其对下游多种抗凋亡效应分子的活化, 从而促进肝癌细胞凋亡。目前以 PI3K-Akt 信号通路关键分子为靶点的肿瘤治疗策略正在发展中^[14-16]。

人肝癌裸鼠模型被认为是目前实验中最能反映人类肝癌生物学特性的“活试管”, 此模型是目前研究人肝癌转移机制及抗转移治疗较为理想的高转移模型。裸鼠人肝癌模型的建立使得在动物身上研究人类肝癌成为可能, 保留了人原发性肝癌的形态和功能等特征, 是最接近人的一种肝癌模型。本课题利用转染的 GPI-PLD HepG2 细胞经皮下注射入裸鼠

中, 并设立空白组和对照组, 连续观察了 28 d, 研究发现注射转染的 GPI-PLD HepG2 细胞形成的包块生长速度及质量均显著小于空白组和对照组, GPI-PLD 组 AST, ALT, AFP 血清浓度显著低于空白组和对照组, 说明 GPI-PLD 对肝癌细胞增殖, 甚至侵袭有一定的抑制作用, 高表达的 GPI-PLD 有助于抑制 HepG2 细胞在体内的增殖和生长, 有助于减轻注射的肝癌细胞对机体的侵害。

综上所述, 本课题通过高表达转基因 GPI-PLD 肝癌细胞株, 构建裸鼠成瘤模型, 进一步确证高表达 GPI-PLD 可通过释放 GPI 锚定蛋白, 抑制 PI3K-Akt 信号通路活性, 有效抑制肝癌细胞增殖和生长, 诱导细胞凋亡, 为治疗肝癌开辟一种新策略。

参考文献

- Huang X, Li Y, Zhang J, et al. Ganglioside GM3 inhibits hepatoma cell motility via down-regulating activity of EGFR and PI3K/AKT signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(7): 1616-1624.
- Tang JH, He WJ, Huang H, et al. Important roles of glycosylphosphatidylinositol (GPI)-specific phospholipase D and some GPI-anchored proteins in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Biochem*, 2009, 42(4/5): 400-407.
- Metz CN, Brunner G, Choi-Muira NH, et al. Release of GPI-anchored membrane proteins by a cell-associated GPI-specific phospholipase D [J]. *EMBO J*, 1994, 13(7): 1741-1751.
- Xing Y, Gu Y, Xu LC, et al. Effects of membrane cholesterol depletion and GPI-anchored protein reduction on osteoblastic mechanotransduction [J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(9): 2350-2359.
- Tang JH, Zhang XJ, Wang YD, et al. Effect of glycosylphosphatidylinositol specific phospholipase D gene expression levels on complement mediated killing of leukemic cells in patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Clin Chim Acta*, 2005, 359(1/2): 115-124.
- Raymond FD, Fortunato G, Moss DW, et al. Inositol-specific phospholipase D activity in health and disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 1994, 86(4): 447-451.
- 贺望娇, 唐建华, 谭超超, 等. GPI-PLD 过表达对肝癌细胞株 HepG2 生物学特征的影响 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2008,

- 33(2): 103-109.
- HE Wangjiao, TANG Jianhua, TAN Chaochao, et al. Effect of overexpression of glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D on biological character of hepatocellular carcinoma cell line HepG2[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2008, 33(2): 103-108.
8. 唐建华, 李文凯. 血清糖基化磷脂酰肌醇特异性磷脂酶D的检测[J]. 湖南医科大学学报, 1999, 24(2): 119-122.
- TANG Jianhua, LI Wenkai. Methodological study on the assay of glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D activity in serum[J]. Bulletin of Hunan Medical University, 1999, 24(2): 119-122.
9. 谭超超, 唐建华, 卢永娟, 等. 糖基化磷脂酰肌醇特异性磷脂酶D与动脉粥样硬化关系的研究[J]. 中华老年医学杂志, 2012, 31(11): 954-958.
- TAN Chaochao, TANG Jianhua, LU Yongjuan, et al. Study of the effect of glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D on atherosclerosis[J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2012, 31(11): 954-958.
10. 杨智英, 谭超超, 杨治平, 等. 维甲酸对肝癌细胞 HepG2 糖基化磷脂酰肌醇特异性磷脂酶D表达及细胞生物学特性的影响[J]. 生命科学研究, 2012, 16(1): 42-47.
- YANG Zhiying, TAN Chaochao, YANG Zhiping, et al. The effect of all-trans retinoic acid on hepatoma cell HepG2 biological characteristics and GPI-PLD expression[J]. Life Science Research, 2012, 16(1): 42-47.
11. Pielsticker LK, Mann KJ, Lin WL, et al. Raft-like membrane domains contain enzymatic activities involved in the synthesis of mammalian glycosylphosphatidylinositol anchor intermediates [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 330(1): 163-171.
12. Traister A, Shi W, Filmus J. Mammalian Notum induces the release of glypicans and other GPI-anchored proteins from the cell surface [J]. Biochem J, 2008, 410(3): 503-511.
13. Lauc G, Heffer-Lauc M. Shedding and uptake of gangliosides and glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins [J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1760(4): 584-602.
14. Ritorto MS, Borlak J. Combined serum and tissue proteomic study applied to a c-Myc transgenic mouse model of hepatocellular carcinoma identified novel disease regulated proteins suitable for diagnosis and therapeutic intervention strategies [J]. J Proteome Res, 2011, 10(7): 3012-3030.
15. 江红轲. 游泳训练通过激活PI3K-Akt信号通路抑制2型糖尿病引起的心肌细胞凋亡[J]. 湖南师范大学自然科学学报, 2012, 35(3): 71-77.
- JIANG Hongke. Swimming training inhibits type 2 diabetes-induced myocardial apoptosis activating the PI3K-Akt signaling pathway[J]. Journal of Natural Science of Hunan Normal University, 2012, 35(3): 71-77.
16. Saxena NK, Sharma D, Ding X, et al. Concomitant activation of the JAK/STAT, PI3K/AKT, and ERK signaling is involved in leptin-mediated promotion of invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells [J]. Cancer Res, 2007, 67(6): 2497-2507.

(本文编辑 彭敏宁)

本文引用: 杨智英, 谭超超, 杨治平, 黄河, 唐建华. GPI-PLD通过下调PI3K-Akt信号通路活性抑制肝癌细胞的生长[J]. 中南大学学报: 医学版, 2014, 39(9): 873-878. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.09.001

Cite this article as: YANG Zhiying, TAN Chaochao, YANG Zhiping, HUANG He, TANG Jianhua. GPI-PLD inhibits the growth of hepatoma cells by down-regulation of PI3K-Akt signaling pathway[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2014, 39(9): 873-878. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.09.001