

·综述·

CNP、NPR-B 与 NF- κ B 信号通路在胃癌中的研究进展

李姗姗, 刘海旺, 李春辉

(承德医学院附属医院病理科, 河北 承德 067000)

摘要: 胃癌的发生发展由多种基因及信号通路共同调控。C 型钠尿肽作为钠尿肽家族的一员, 通过与其特异性受体 NPR-B 结合激活 cGMP 进而调控下游信号分子发挥多种生物学作用。心房钠尿肽在胃癌中发挥着抗增殖以及抑制肿瘤迁移与转移的作用, 而 C 型钠尿肽与心房钠尿肽结构相似, 其作用的效应分子也相似, 故而推测 C 型钠尿肽在胃癌中也有类似作用。此外, C 型钠尿肽可以抑制 NF- κ B 信号通路的激活。NF- κ B 信号通路的激活能够促进胃癌的发生发展, 在胃癌的凋亡、增殖、侵袭与转移等多方面发挥重要作用。本文就 C 型钠尿肽及其功能受体 NPR-B、NF- κ B 信号通路与胃癌发生发展的关系进行综述, 旨在为科研及临床治疗提供有效的参考。

关键词: CNP; NPR-B; NF- κ B 信号通路; 胃癌

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.23.042

文章编号: 1006-1959(2023)23-0165-05

Research Progress of CNP, NPR-B and NF- κ B Signaling Pathway in Gastric Cancer

LI Shan-shan, LIU Hai-wang, LI Chun-hui

(Department of Pathology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei, China)

Abstract: The development of gastric cancer is regulated by a combination of genes and signaling pathways. As a member of the natriuretic peptide family, C-type natriuretic peptide plays a variety of biological roles by activating cGMP through binding to its specific receptor NPR-B, which in turn regulates downstream signaling molecules. Atrial natriuretic peptide plays an anti-proliferative role and inhibits tumor migration and metastasis in gastric cancer, while C-type natriuretic peptide is structurally similar to atrial natriuretic peptide and its effector molecules are also similar, so it is presumed that C-type natriuretic peptide also has similar effects in gastric cancer. In addition, C-type natriuretic peptide can inhibit the activation of NF- κ B signaling pathway, which can promote the development of gastric cancer and play an important role in apoptosis, proliferation, invasion and metastasis of gastric cancer. The article reviews the relationship between the C-type natriuretic peptide, NPR-B and NF- κ B signaling pathway and the development of gastric cancer, aiming to provide effective reference values for scientific research and clinical treatment.

Key words: CNP; NPR-B; NF- κ B signaling pathway; Gastric cancer

胃癌(gastric cancer)是一种严重威胁人类生命健康的恶性肿瘤, 根据国际癌症研究机构发布的2020 全球癌症统计数据^[1], 胃癌在全球恶性肿瘤的发病率中位居第5位, 在死亡率中位居第4位, 而胃癌在我国的发病率和死亡率均居第3位。目前普遍认为胃癌的发生发展是一个复杂、多因素、多步骤的渐进过程, 受到多种基因和信号通路的共同调控^[2]。C 型钠尿肽是一种含有22个氨基酸的活性多肽^[3], 主要通过与其特异性受体 NPR-B 结合后激活 cGMP, 从而发挥多种生物学功能, 包括调节心血管平衡、改善生殖能力、抑制平滑肌收缩, 以及抗肿瘤

增殖等功能^[4-7]。NF- κ B 是一种在人体内广泛表达的核转录因子, 其在细胞增殖、肿瘤侵袭与转移、炎症反应以及免疫应答调节等过程中发挥着重要作用。在胃癌的发生发展中 NF- κ B 信号通路的异常激活可以促进肿瘤的增殖与转移, 使肿瘤具有更强的侵袭迁移能力, 但其作用机制尚未完全明确。C 型钠尿肽作为钠尿肽家族的一员, 其对胃癌的影响尚未见明确报道, 但 C 型钠尿肽的下游信号分子 PKG 在胃癌中具有明确的抗肿瘤作用, 且其表达水平能够影响胃癌分化^[8,9]。可见, C 型钠尿肽及其功能受体 NPR-B、NF- κ B 信号通路与胃癌发生发展之间的关系有待进一步研究。本综述主要阐述 C 型钠尿肽、NPR-B 以及 NF- κ B 信号通路的结构、功能以及与胃癌发生发展的关系, 旨在深入认识胃癌发生发展的分子机制, 为胃癌的治疗提供新的抑制剂及作用靶点。

1 C 型钠尿肽及 NPR-B 的结构与功能

C 型钠尿肽(C-type natriuretic peptide, CNP)是

基金项目: 2018 年河北省资助专科能力建设和专科带头人培养项目 (编号: 361008)

作者简介: 李姗姗(1993.7-), 女, 河北衡水人, 硕士研究生, 主要从事胃癌的基础与临床研究

通讯作者: 李春辉(1963.6-), 男, 河北承德人, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事胃癌的基础与临床研究

钠尿肽家族成员之一,最初在猪脑的提取物中发现^[10],其基本结构是由22个氨基酸构成,其中包含一个由17个氨基酸残基及1个二硫键组成的环状结构^[3]。编码人类CNP的基因NPPC位于2号染色体,此基因编码一个具有126个氨基酸的CNP前体,随后经蛋白内切酶呋喃酶(furin)裂解生成CNP-53和NT-proCNP,最后CNP-53进一步裂解生成活性肽CNP-22^[11]。此外,内皮细胞也能够分泌CNP前肽,并由呋喃酶进一步加工成CNP-53和CNP-22。CNP-53以中间存储形式分布在组织细胞内,CNP-22以活性形式广泛分布于循环系统中^[12]。研究表明^[13],CNP在体内普遍存在,主要分布于中枢神经系统和胃肠道系统,在脑-肠轴中发挥着重要的生物活性作用。CNP也存在于软骨细胞、内皮细胞、心肌细胞及成纤维细胞中,同样发挥着重要作用。CNP在哺乳动物血液中的浓度比较低,故而被认为是一种自分泌/旁分泌调节肽^[14]。

NPR-B又称为鸟苷酸环化酶B(GC-B)或钠尿肽受体2(NPR2)。人类NPR-B由NPR2基因编码,该基因位于9号染色体^[15]。NPR-B的结构包含胞外区(extracellular domain,ECD)、跨膜区(transmembrane domain,TMD)和胞内区(intracellular domain,ICD)。胞外区是与钠尿肽(natriuretic peptide system,NPs)特异性结合的区域,是由433个氨基酸组成,包含6个Cys残基和7个N-糖基化位点,N端的22个氨基酸是其信号肽,另外在胞外区的远膜区有一个保守的氯离子结合位点,可通过氯离子与氢键的结合来调控受体的活性。胞内区包括一个鸟苷酸环化酶区(guanlyl cyclase domain,GCD)和一个激酶同源区(kinase homology domain,KHD),是由539个氨基酸组成,包含9个Cys残基和1个N-糖基化位点,其中C端的252个氨基酸组成GCD,近膜端的317个氨基酸组成KHD。GCD区活化后具有鸟苷酸环化酶活性,可环化鸟苷-5'-三磷酸(GTP)产生环状鸟苷-3',5'-单磷酸(cGMP);而KHD区无激酶活性,主要起调节作用^[4]。NPR-B主要分布于胃窦黏膜和肌肉组织中^[16],此外在心脏、大脑、子宫、卵巢、肾脏、肺、肝脏、脂肪细胞和一些癌症中也均有表达^[17]。NPR-B作为一种颗粒状的鸟苷酸环化酶受体,催化GTP转化为cGMP,而cGMP是一种重要的第二信使,它主要通过激活其下游信号分子cGMP依赖性蛋白激酶(cGMP dependent protein kinase,PKG)来

促进底物蛋白的磷酸化,从而介导各种生物效应^[18]。

2 CNP及NPR-B的生物学特性

CNP主要通过细胞膜上的特异性受体NPR-B结合,使细胞内GTP转化为cGMP进而激活下游cGMP依赖的蛋白激酶(简称cGKs或PKGs)、cGMP依赖的磷酸二酯酶(PDEs)和cGMP门控离子通道等途径,引起广泛的生理反应。CNP/NPR-B/cGMP信号传导途径产生的一系列生物学效应包括以下几个方面:①调节血管张力和血压,维持心血管平衡。CNP的血管舒张活性依赖于由NPR-B触发生成的cGMP,此外,外源性CNP会使血压急速下降^[4]。②调节生长板软骨细胞的增殖、肥大及分化,从而刺激长骨生长。CNP之所以能够促进软骨合成,主要是因其与NPR-B结合后产生cGMP,进而激活PKG II信号系统,从而抑制Erk1/2的磷酸化以及ERK信号通路在RAF-1水平上的传导,最终促进软骨细胞增殖以及降低细胞外基质降解^[5]。③抑制胃肠道平滑肌的自发性收缩运动。CNP与平滑肌上的NPR-B受体结合,生成cGMP使得平滑肌细胞中cGMP含量升高,进而使细胞内Ca²⁺浓度减低,从而抑制平滑肌收缩^[6]。④促进卵泡发育。有研究表明^[6],NPR-B基因缺失的小鼠患有不育症,外源性CNP可通过与NPR-B受体结合刺激cGMP的产生,从而促进卵泡的生长。⑤改善精子活力和生殖功能,诱导正常人的精子获能^[7]。CNP可以通过cGMP诱导正常人的精子获能,还可以降低ROS,改善精子功能障碍患者的生育能力。⑥抑制横纹肌肉瘤细胞的增殖。CNP/NPR-B/cGMP信号是横纹肌肉瘤细胞中Raf/MEK/ERK信号通路在Raf-1水平的有效抑制剂,CNP抑制ERK的磷酸化,而cGMP使Raf-1在Ser43处发生磷酸化,导致Ras/Raf-1相互作用的解耦和Raf/MEK/ERK途径的失活从而抑制细胞增殖^[8]。

3 CNP及其功能受体NPR-B与胃癌的关系

CNP与心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide,ANP)同属钠尿肽家族,具有高度同源性,且二者具有相似的结构和生物活性。它们的结构均包含一个由17个氨基酸残基及1个二硫键形成的环状结构,而该结构是其与受体结合的重要活性中心^[3]。此外,CNP与ANP发挥生物学活性的途径一致,都是通过与其相应受体NPR-B/NPR-A结合后激活cGMP,进而激活cGMP依赖性蛋白激酶G(PKG)上调与

转录和翻译相关基因的表达水平来发挥生物学效应^[18]。朱亚清等^[19]研究证明,ANP能够通过抑制PI3K/Akt信号通路,从而对胃癌MGC-803细胞的增殖和迁移有抑制作用。此外,张卢舜等^[20]研究发现,NPR-A在胃癌组织中的表达量低于正常胃黏膜组织,且其表达量随着分化程度降低、浸润程度加深、淋巴结转移及TNM分期变高而下降,故而推测NPR-A能够在一定程度上抑制胃癌的发生发展。而CNP及其受体NPR-B在胃癌发生发展中的作用尚不明确,根据其结构及发挥生物学作用途径与ANP/NPR-A的相似性推测CNP及NPR-B对胃癌的发生发展也有相似的抑制作用。

CNP主要是通过与其特异性受体NPR-B结合后产生cGMP进而激活下游分子PKG发挥生物学效应。有研究表明PKG在肝、甲状腺、肺、结肠及胰腺等肿瘤中的表达水平显著低于正常组织水平,而且其高表达会阻断肿瘤的侵袭性,从而推测PKG具有抗肿瘤作用,与肿瘤的发展有一定关系。翟健华等^[9]研究发现,PKGⅡ在分化程度不同的胃癌组织中,其表达水平存在着差异,表达水平越低,癌细胞分化越差。PKG具有抗肿瘤作用且其表达水平能够影响胃癌分化,而CNP与NPR-B受体结合后产生cGMP恰恰能够激活下游分子PKG,故而推测CNP也会在一定程度上抑制胃癌的发生发展,进而为胃癌的治疗提供新思路。

另外,CNP在其作用浓度为100 mmol/L时,能够使得小细胞肺癌的癌细胞数量减少39%,具有显著的抗增殖作用^[21]。其次,有研究表明^[22],在前列腺癌中CNP及NPR-B基因的表达量较正常组织是下降的,故而CNP也可作为前列腺癌的潜在标志物。但CNP在胃癌中是否具有抗增殖作用以及能否作为胃癌的潜在标志物有待进一步研究。

4 NF-κB 信号通路的结构与功能

NF-κB是一种核转录因子,其家族由RelA(也称p65)、RelB、c-Rel、p50和p52五个成员组成,分别由RELA、RELB、REL、NFKB1和NFKB2基因进行编码。NF-κB家族成员通常以同源二聚体或异源二聚体存在于细胞内,均含有一个负责与DNA结合以及二聚化的Rel同源结构域(RHD),而在p65、RelB和c-Rel中还存在着对基因表达起正向调节作用的转录激活区域(TAD)。但由于p50和p52缺乏转录激活TAD区域,它们在细胞内通常以它们的

前体p105和p100的形式,作为抑制分子存在。

在生理状态下,细胞中的NF-κB二聚体通常与IKB抑制蛋白(IkBα、IkBβ和IkBε)结合处于静息状态,需要进行激活才能进一步发挥生物学效应。NF-κB信号通路的激活主要有经典和非经典两种途径^[23]。经典激活途径中的主要机制是降解IKB抑制蛋白(IkBα)。细胞在受到各种刺激信号分子如脂多糖(LPS)、肿瘤坏死因子α(TNFα)或白细胞介素-1(IL-1)刺激后分别激活相应受体使NF-κB信号级联的核心组成部分——IKK激酶复合物磷酸化,而IKK激酶复合物的磷酸化会导致IkBα的蛋白体降解,进而使得NF-κB同源或异源二聚体得以释放并转移到细胞核内进而激活目标基因转录;非经典激活途径是通过IKKα的激活使p100磷酸化并将其加工为活性形式p52,p52与RelB组成异源二聚体进入细胞核中调节下游基因转录,进而发生一系列的生物学效应^[24]。

在NF-κB二聚体中,p65/p50存在最广泛、活性最强,它在激活后能够参与多种基因的表达和调控。其中p65亚基既能够参与基因转录的起始调节,促进p50亚基与DNA结合,又能够调控下游多种靶基因的转录活性,故而研究p65亚基在一定程度就是研究NF-κB信号通路^[25]。NF-κBp65亚基的磷酸化,尤其是在Ser536位点的磷酸化,可以激活NF-κB信号通路^[26]。NF-κB信号通路的激活与癌症相关。研究表明NF-κBp-p65Ser536在肝癌中具有促进作用,但其在前列腺癌、肠癌及乳腺癌中却具有抑制作用^[27]。由此可见,NF-κB信号通路具有复杂性,仅通过单纯抑制NF-κB信号通路进行癌症的治疗,其效果并不理想,因此精准把握NF-κB的磷酸化蛋白在癌症中的作用机制显得尤为重要。

5 NF-κB 信号通路和胃癌的关系

NF-κB转录因子在体内广泛表达,在细胞增殖、凋亡、侵袭、转移、炎症反应以及免疫应答调节等过程中发挥着重要调节作用,且与胃癌的发生发展密切相关。

谭林等^[28]的研究发现,在胃癌组织中NF-κBp-p65的表达水平要明显高于癌旁组织,且其表达水平与TNM分期、浸润深度、淋巴结转移及远处转移有关,这表明NF-κB信号通路在胃癌中存在着异常活化,且这种异常活化能够影响胃癌的生长、侵袭与转移。此外,NF-κB信号通路的激活还会引发急性

和慢性炎症,从而引起基因组稳定性下降,并造成与癌症发生发展相关的基因突变^[29]。NF- κ B 信号通路的激活也能够通过调节促癌基因的表达促进细胞增殖,有研究表明幽门螺杆菌感染可以通过增加 NF- κ B 和 AP-1 的活性,进而促进促癌基因 β -catenin 及 c-myc 的表达,最终导致胃癌细胞的过度增殖^[30]。在胃癌的进展中,NF- κ B 信号通路处于异常和持续激活状态,并伴随着促炎因子表达的增加。Nur77 可通过活化 NF- κ B 信号通路,上调 IL-6 的表达,进而增强肿瘤的血管新生、恶性增殖、侵袭与转移等能力^[31]。血管内皮生长因子 VEGF 在胃肠道肿瘤中高表达,且与肿瘤的侵袭转移有关,Liu M 等^[32]实验研究证明,REC8 通过抑制 NF- κ B 介导的 VEGF 的表达从而抑制血管生成,进而影响胃癌的生长和转移。众多实验表明 NF- κ B 信号通路在胃癌的发生发展过程中存在异常激活,且会促进胃癌细胞的增殖以及增强肿瘤的侵袭、转移等能力,若找到该通路的抑制分子或抑制剂将会对胃癌的发病机制有更为清楚的认识以及对延缓胃癌的进展也至关重要。

NF- κ B 信号通路在细胞凋亡中也发挥一定作用,Bax 是 Bcl2 家族的一员,是哺乳动物体内常见的促凋亡基因,其过度表达会通过抑制 Bcl2 的功能进而加速细胞凋亡。雷蕾等^[33]实验研究表明,通过 RNA 干扰技术抑制胃癌 BGC823 细胞中脂筏结构蛋白 2(FLOT2)的表达使得 NF- κ B p65 蛋白表达量显著下降,Bax 蛋白表达量升高,这表明下调 NF- κ B 信号在一定程度上可诱导胃癌细胞凋亡。周宁等^[34]研究发现,在胃癌 SGC-7091 细胞中过表达 miR-299-3P 可促进 Bax 表达,抑制 Bcl2 表达,可抑制 NF- κ B 信号通路,从而诱导癌细胞凋亡。由此可见,抑制 NF- κ B 信号通路的激活可以促进胃癌细胞凋亡,这为胃癌发病机制的研究提供理论支持,也为防治胃癌找到新的治疗手段。

6 总结

C 型钠尿肽作为钠尿肽家族一员,分布广泛,生物学作用众多,其在前列腺癌中表达下降且对小细胞肺癌的癌细胞有显著的抗增殖作用,但其在胃癌中研究较少;NPR-B 作为 CNP 的特异性受体,其在胃肠道中表达,CNP 与 NPR-B 结合后能够增加细胞内 cGMP 含量,进而激活 cGMP 依赖性蛋白激酶 G(PKG)发挥众多生物学效应。NF- κ B 信号通路的异常激活与胃癌的发生发展密切相关,可以影响胃

癌细胞的增殖、凋亡、转移与浸润等。NF- κ B p65 是 NF- κ B 信号通路的关键蛋白,其磷酸化能够激活 NF- κ B 信号通路进而促进胃癌的发生发展。CNP 可以抑制 LPS 诱导的 NF- κ Bp65 Ser536 的磷酸化和随后的 NF- κ B 信号通路的激活,在前列腺癌中,就是通过增加了 NF- κ B p65 Ser536 的磷酸化来激活 NF- κ B 通路,从而推进肿瘤的发生发展,可见,CNP 与 NF- κ B 之间关系密切。故而研究 CNP、NPR-B 与 NF- κ B 信号通路在胃癌中的作用机制有望成为治疗胃癌的药物及作用靶点。

参考文献:

- [1]Sung H,Ferlay J,Siegel RL,et al.Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J].CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.
- [2]赫捷,陈万青,李兆申,等.中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022,北京)[J].中国肿瘤,2022,31(7):488-527.
- [3]姜曰水,陈蕴,金坚.钠尿肽受体的结构特征及信号转导机制[J].中国科学:生命科学,2013,43(5):368-375.
- [4]Moyes AJ,Hobbs AJ.C-type Natriuretic Peptide: A Multifaceted Paracrine Regulator in the Heart and Vasculature[J].Int J Mol Sci,2019,20(9):2281.
- [5]Hu P,Huang BY,Xia X,et al.Therapeutic effect of CNP on renal osteodystrophy by antagonizing the FGF-23/MAPK pathway[J].Recept Signal Transduct Res,2016,36(2):213-219.
- [6]Reis AM,Honorato SK.C-type natriuretic peptide: a link between hyperandrogenism and anovulation in a mouse model of polycystic ovary syndrome[J].Clin Sci (Lond),2018,132(9):905-908.
- [7]Wu K,Mei C,Chen Y,et al.C-type natriuretic peptide regulates sperm capacitation by the cGMP/PKG signalling pathway via Ca^{2+} influx and tyrosine phosphorylation [J].Reprod Biomed Online,2019,38(3):289-299.
- [8]Zenitani M,Nojiri T,Uehara S,et al.C-type natriuretic peptide in combination with sildenafil attenuates proliferation of rhabdomyosarcoma cells[J].Cancer Med,2016,5(5):795-805.
- [9]翟健华,陈永昌,杨树芹,等. II 型 cGMP 依赖性蛋白激酶在胃癌组织中的表达[J].江苏大学学报(医学版),2011,21(3):255-257,261,封3.
- [10]Sudoh T,Minamino N,Kangawa K,et al.C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain [J].BiochemBiophys Res Commun,1990,168(2):863-870.
- [11]Yasoda A,Nakao K.Translational research of C-type natriuretic peptide (CNP) into skeletal dysplasias [J].Endocr. J,

2010;57:659-666.

- [12]张馥涛,陈菲菲,刘莹.C型利尿肽与心血管疾病[J].中华心血管病杂志,2015,43(6):484-487.
- [13]Mayer EA,Tillisch K,Bradesi S.Review article: modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease[J].Aliment Pharmacol Ther,2006,24(6):919-933.
- [14]Yasoda A.Physiological and Pathophysiological Effects of C-Type Natriuretic Peptide on the Heart.Biology (Basel),2022,11(6):911.
- [15]Jia Z,Wang X.Effects of C-type natriuretic peptide on meiotic arrest and developmental competence of bovine oocyte derived from small and medium follicles [J].Sci Rep,2020,10(1):18213.
- [16]金政,姜京植,张默函,等.磷酸二酯酶在C型钠尿肽抑制大鼠胃窦平滑肌自发性收缩运动中的作用[J].延边大学医学学报,2015,38(1):1-4.
- [17]Potter LR,Yoder AR,Flora DR,et al.Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications[J].Handb Exp Pharmacol,2009,191:341-366.
- [18]Xu M,Liu X,Li P,et al.Modified natriuretic peptides and their potential roles in cancer treatment [J].Biomed J,2022,45(1):118-131.
- [19]朱亚清,李春辉,何涛,等.ANP对胃癌MGC-803细胞增殖迁移的影响及机制的研究[J].河北医学,2020,26(12):1943-1947.
- [20]张卢舜,李育庄,李春辉.胃癌中NPR-A、P38MAPK及细胞骨架Tubulin- α 的表达及意义 [J].实用医学杂志,2019,35(16):2570-2574.
- [21]Vesely BA,Song S,Sanchez-Ramos J,et al.Five cardiac hormones decrease the number of human small-cell lung cancer cells[J].Eur J Clin Invest,2005,35(6):388-98.
- [22]Lippert S,Iversen P,Brasso K,et al.C-type natriuretic peptide and its precursor: potential markers in human prostate cancer[J].Biomark Med,2015,9(4):319-26.
- [23]Zhang Q,Lenardo MJ,Baltimore D.30 Years of NF- κ B: A Blossoming of Relevance to Human Pathobiology [J].Cell,2017,168(1-2):37-57.
- [24]Peng C,Ouyang Y,Lu N,et al.The NF- κ B Signaling Path-

way, the Microbiota, and Gastrointestinal Tumorigenesis: Recent Advances[J].Front Immunol,2020,11:1387.

- [25]Perkins ND.The diverse and complex roles of NF- κ B subunits in cancer[J].Nat Rev Cancer,2012,12(2):121-132.
- [26]Hoesel B,Schmid JA.The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer[J].Mol Cancer,2013,12:86.
- [27]Bu Y,Li X,He Y,et al.A phosphomimetic mutant of RelA/p65 at Ser536 induces apoptosis and senescence:An implication for tumor-suppressive role of Ser536 phosphorylation[J].Cancer,2016,138(5):1186-98.
- [28]谭林,王骞,屈伟明,等.胃癌组织中幽门螺杆菌感染和p-p65、EMT相关蛋白的表达及临床意义[J].现代消化及介入诊疗,2019,24(11):1245-1251.
- [29]Ji Z,He L,Regev A,et al.Inflammatory regulatory network mediated by the joint action of NF- κ B, STAT3, and AP-1 factors is involved in many human cancer [J].Proc Natl Acad Sci USA,2019,116(19):9453-9462.
- [30]Byun E,Park B,Lim JW,et al.Activation of NF- κ B and AP-1 Mediates Hyperproliferation by Inducing β -Catenin and c-Myc in Helicobacter pylori-Infected Gastric Epithelial Cells[J].Yonsei Med J,2016,57(3):647-651.
- [31]Li W,Hu C,Zhong X,et al.Melatonin Induces AGS Gastric Cancer Cell Apoptosis via Regulating PERK/eIF2 α and HSF1/NF- κ B Signaling Pathway[J].Ann Clin Lab Sci,2022,52(1):40-47.
- [32]Liu M,Xu W,Su M,et al.REC8 suppresses tumor angiogenesis by inhibition of NF- κ B-mediated vascular endothelial growth factor expression in gastric cancer cells [J].Biol Res,2020,53(1):41.
- [33]雷蕾,张涛,叶斌,等.RNA干扰FLOT2基因表达下调NF- κ B信号对胃癌细胞凋亡诱导作用研究[J].胃肠病学和肝病杂志,2019,28(6):620-624.
- [34]周宁,于文燕.miR-299-3p靶向ALDH3A1下调NF- κ B信号通路诱导胃癌细胞凋亡的机制研究[J].河北医药,2022,44(14):2085-2089.

收稿日期:2022-12-28;修回日期:2023-02-06

编辑/王萌