

# 巨噬细胞抑制因子-1在胃癌中的作用

杜中红, 魏晓萍, 惠起源

## ■背景资料

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 发病率仅次于肺癌, 在中国胃癌的病死率居于各种恶性肿瘤的首位, 因此对胃癌相关的研究就显得尤为重要。MIC-1的早期抑制肿瘤作用和后期的促肿瘤恶化作用的研究有利于提高对胃癌机制的认识, 相关成果可能有利于临床诊断和治疗。

杜中红, 魏晓萍, 惠起源, 延安大学医学院 陕西省延安市 716000

作者贡献分布: 本文由杜中红和魏晓萍综述; 惠起源审校。

通讯作者: 惠起源, 教授, 硕士生导师, 716000, 陕西省延安市, 延安大学医学院病理教研室. qyhui@163.com

电话: 0911-2411254

收稿日期: 2009-05-28 修回日期: 2009-07-07

接受日期: 2009-07-13 在线出版日期: 2009-08-08

## Role of macrophage inhibitory cytokine-1 in the development and progression of gastric cancer

Zhong-Hong Du, Xiao-Ping Wei, Qi-Yuan Hui

Zhong-Hong Du, Xiao-Ping Wei, Qi-Yuan Hui, Department of Pathology, Medical College of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Qi-Yuan Hui, Department of Pathology, Medical College of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China. qyhui@163.com

Received: 2009-05-28 Revised: 2009-07-07

Accepted: 2009-07-13 Published online: 2009-08-08

## Abstract

Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1) is a divergent member of human transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) superfamily, which is overexpressed in a variety of human cancers, including gastric cancer. Numerous studies have shown that MIC-1 exerts tumor-suppressing activity through inducing apoptosis and inhibiting excessive proliferation in early gastric cancer. However, recent reports show that MIC-1 may contribute to the malignant progression of gastric cancer because of changes in internal environment in advanced gastric cancer. The mechanisms involved include: inhibiting the expression of catenin  $\delta 1$  gene, upregulating the urokinase plasminogen activator (uPA) system to enhance invasiveness of gastric cancer cells, and inducing overexpression of ErbB2 receptor tyrosine kinase in human gastric cancer cells. The overexpression of MIC-1 and uPA in gastric cancer cells indicates a poor prognosis. Therefore, MIC-1 and uPA can be used as indicators to predict the prognosis of gastric cancer.

## ■同行评议者

王正康, 教授, 北京中日友好医院普外科

**Key Words:** Macrophage inhibitory cytokine-1; Gastric cancer; Prognosis

Du ZH, Wei XP, Hui QY. Role of macrophage inhibitory cytokine-1 in the development and progression of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(22): 2272-2276

## 摘要

巨噬细胞抑制因子-1(macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1)是人转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )超家族中的一个重要分支成员, 在胃癌等多种肿瘤有过度表达。大量研究表明, MIC-1在胃癌早期通过诱导凋亡和抑制过度增生表现抑癌生物学活性, 但近期有报道, 在胃癌进展期因为内环境等的变化, MIC-1具有促癌作用, 其机制包括: 抑制连环蛋白catenin $\delta 1$ 基因的表达; 上调uPA系统增强胃癌肿瘤细胞侵袭性; 诱导ErbB2受体酪氨酸激酶在人体胃癌细胞等过度表达。胃癌组织过度表达MIC-1和uPA提示预后不良, 故可以作为判断胃癌预后的指标。

**关键词:** 巨噬细胞抑制因子-1; 胃癌; 预后

杜中红, 魏晓萍, 惠起源. 巨噬细胞抑制因子-1在胃癌中的作用. *世界华人消化杂志* 2009; 17(22): 2272-2276  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2272.asp>

## 0 引言

巨噬细胞抑制因子-1(macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1)属于人转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )超家族中的一个重要分支成员, 也被称为生长分化因子-15(growth differentiation factor-15, GDF-15), 胎盘骨形态发生蛋白(placental bone morphogenetic protein, PLAB), 胎盘转化生长因子- $\beta$ (placental TGF- $\beta$ , PTGF- $\beta$ ), 前列腺分化因子(prostate differentiation factor, PDF)或非甾体抗炎药活化基因-1(nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1, NAG-1)<sup>[1]</sup>。该蛋白在肿瘤中过度表达, 且与肿瘤的发病机制密切相关。研究发现MIC-1基因在胃癌肿瘤组织中呈过度表达<sup>[2]</sup>,

其在胃癌中的作用现在仍有一些争议. 胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 发病率仅次于肺癌, 在我国胃癌的病死率居于各种恶性肿瘤的首位, 因此对胃癌相关的研究就显得尤为重要了. 本文对MIC-1在胃癌中作用的研究现状作一综述.

## 1 MIC-1的生物学特征和在胃组织的表达

MIC-1是Bootcov *et al*<sup>[3]</sup>于1997年从激活的巨噬细胞中发现的TGF- $\beta$ 超家族的成员. 人类基因组中MIC-1基因定位于染色体19p13.1, 包括2个外显子(309 bp和891 bp)和一个内含子(1820 bp)<sup>[4]</sup>. MIC-1基因编码相对分子质量 $25 \times 10^3$ 的MIC-1蛋白, 由308个氨基酸多肽组成, 包括29个氨基酸信号肽, 167个氨基酸前肽和112个氨基酸成熟区, 该基因分泌以二硫键相连的二聚体成熟蛋白, 在典型的RXXR切割位点, 由碱性氨基酸蛋白酶切割成为2个112氨基酸成熟蛋白, 并释放前肽<sup>[3,5]</sup>. MIC-1不同于其他的TGF- $\beta$ 成员, 在没有前肽情况下, MIC-1成熟肽仍能正常的折叠和分泌<sup>[6]</sup>. MIC-1主要以前体形式存在于细胞内, 在不同的生理及病理条件下水解后释放到血液中. 在急性损伤、炎症和肿瘤时MIC-1表达明显增强. MIC-1具有多种功能: 能够抑制肿瘤坏死因子 $\alpha$ 的产物; 能诱导软骨形成及早期软骨内的骨形成; 抑制原始造血祖细胞增殖; 还能作为神经元营养因子, 在胎盘功能维持和胚胎发育中有重要作用<sup>[7]</sup>. MIC-1基因在胃癌肿瘤组织中同样呈过度表达, 在胃癌发展的不同时期其作用不同.

Park *et al*<sup>[8]</sup>通过免疫组织化学和免疫印迹法方法发现MIC-1在肠化生和腺瘤表达强于正常胃上皮细胞. 63例正常胃上皮黏膜中47例(74.6%)显示了没有或微弱的表达, 但是58例中33例(56.9%)肠化生和15例中13例(86.7%)腺瘤显示了适度或强的表达; 而MIC-1在播散型胃癌比在正常胃组织表达微弱, 并且与肠化生相比, 肠型和播散型胃癌显示了较弱的表达. MIC-1表达强度与肿瘤分化和T和N阶段状态呈反向相关联. 但管华琴 *et al*<sup>[9]</sup>研究发现, MIC-1 mRNA随着慢性炎症反应、癌前病变、胃癌演变及在胃癌侵袭和转移过程中, 表达显著上升, 说明MIC-1的表达伴随整个肿瘤进展, 与肿瘤生长、侵袭和转移密切相关. 而且还发现, 有淋巴结转移或远处转移的胃癌组织MIC-1 mRNA的表达明显高于无转移者, 表明他的表达与肿瘤转移有关, 提示MIC-1的表达可能是一个预后不良的表现. 这点与Lee *et al*<sup>[2]</sup>研究结果较一致, 但与Park *et al*

的研究有一些出入, 需要今后的研究来做进一步比较分析. 最近Baek *et al*<sup>[10]</sup>发现MIC-1在胃癌细胞系表达水平可能与其培育环境有关; 在胃癌患者血清中分泌水平高于正常人水平10倍, 认为可以用作对胃癌病情预测的一个指标.

## 2 胃癌形成早期MIC-1的抑癌作用

大量的体外和体内研究发现, MIC-1抑制肿瘤生长机制是抗肿瘤形成和促进凋亡. MIC-1抗肿瘤特性可能与下面几种途径有关.

**2.1 激活P53抗肿瘤途径** P53是肿瘤抑制基因, 通过激活一系列的基因来抑制细胞周期和促进凋亡表达中取关键性作用. Yang *et al*<sup>[11]</sup>研究表明, MIC-1是P53诱导产生的最重要分泌性蛋白, 在P53介导的活性表达中起重要作用. 无论在体外和体内, MIC-1可以被活化的P53途径诱导和分泌, 并作为一个分泌性的生物标记起作用. MIC-1诱导P53磷酸化并且加强P21抑制细胞生长作用, 通过膜1型基质金属蛋白酶(membrane type 1 matrix metalloproteinases, MP1-MMP)裂解MIC-1前体加强MIC-1的作用<sup>[12]</sup>.

**2.2 与COX-2表达的相关性** 环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是催化花生四烯酸代谢为前列腺素(prostaglandin, PG)的限速酶. COX有2种异构体, 一种是结构型COX-1, 另一种是诱导型COX-2. COX-1存在于正常组织, 保护胃肠黏膜细胞、维持血小板功能和肾脏正常功能; COX-2在正常组织较少表达, 主要表达于单核细胞、血管内皮细胞、滑膜成纤维细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞等与炎症密切相关的细胞或组织, 在炎症因子和/或细胞因子刺激下大量表达, 参与并加重炎症反应, 其表达水平与炎症的严重程度相关. COX-2过表达还与致癌性转化、细胞生长、血管生成、侵袭和转移相关<sup>[1]</sup>. 因此, COX-2与肿瘤的细胞增殖、血管生成及肿瘤侵袭与转移都有密切的关系<sup>[13]</sup>. COX-2在胃癌及癌前病变组织中过度表达, *H pylori*感染阳性胃癌癌前病变组织COX-2表达明显高于*H pylori*感染阴性组织<sup>[14]</sup>. 非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)不仅抑制COX-2表达, 还可通过不依赖COX-2途径来调节影响肿瘤发生发展的基因表达, 防治肿瘤, 如上调MIC-1的表达水平<sup>[15]</sup>. 上调MIC-1表达水平的机制可能是早期生长反应基因(early growth response gene-1, EGR-1)的表达<sup>[1,16]</sup>, 另外还可能与肿瘤细胞类型的特异性有关<sup>[17]</sup>. 总之, NSAIDs对肿瘤的

### ■研发前沿

MIC-1在胃癌中的作用目前主要在胃癌进展中的促胃癌的恶化作用研究, 希望能够找到其关键点进行靶向研究, 对病程进行干预和新药的开发服务. 同时将其作为一种预后标志物进行研究, 更好为临床病情判断服务.

### ■相关报道

目前在国内关于MIC-1在胃癌的作用研究不是很多,在国外以韩国报道文献偏多,这可能与韩国胃癌发病率高有关。

抑制可能有许多途径,但MIC-1与COX的反向关联的机制还需进一步探讨。

**2.3 死亡受体(death receptor pathway, DR)途径** DR途径又称为外源性激活途径, caspase-8途径。DR可以传递凋亡信号与一种特殊的死亡配体结合,指导凋亡过程。DR属肿瘤坏死因子受体超家族,已经确定的DR有Fas、肿瘤坏死因子受体1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)、肿瘤坏死因子受体2(tumor necrosis factor receptor 2, TNFR2)、DR-3、DR-4(TRAIL-R1)和DR-5(TRAIL-R2)。当死亡受体与相应配体结合后,形成死亡诱导信号转导复合物,启动胞内凋亡机制。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand, TRAIL)是1995年发现的TNF家族新成员。通过激活DR-4和DR-5,有选择性诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[18]</sup>。

Jang *et al*<sup>[19]</sup>证实缺乏内源性COX-2的胃癌细胞株SUN601中,苏林酸可诱导MIC-1表达,且是最强的MIC-1诱导剂,所诱导表达的MIC-1与肿瘤细胞凋亡增加和细胞活力下降密切相关。苏林酸诱导MIC-1表达足以说明NSAIDs发挥化学阻断作用的COX-2非依赖机制,但MIC-1作用的受体和传导通路还不是非常清楚,有待进一步研究。他们通过实验,首次证实了转染的MIC-1能明显诱导DR-4和DR-5表达,且与凋亡水平直接相关。强化MIC-1表达可诱导凋亡和DR-4/5的强表达。DR通过配体依赖和非依赖的方式活化,配体非依赖的活化经由抗体激动刺激和增加DR数量而实现。因此,即使在没有TRAIL干预的情况下,与MIC-1诱导相伴随的DR-4和DR-5过表达可诱导凋亡同时,增加的DR-4和DR-5可使已经存在TRAIL的SUN601细胞更敏感。

**2.4 磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT)-糖原合成酶3 $\beta$ (GSK3 $\beta$ )信号通路(PI3K/AKT/GSK3 $\beta$  pathway)** PI3K/AKT/GSK3 $\beta$ 信号通路涉及到细胞生存、增殖和生长,成为肿瘤治疗的焦点。最初Yamaguchi *et al*<sup>[20]</sup>在研究结肠癌系细胞HCT-116发现了MIC-1作为PI3K/AKT/GSK3 $\beta$ 通路的靶目标,促进肿瘤细胞的凋亡,表明了PI3K/AKT/GSK3 $\beta$ 通路是抗肿瘤的新的途径。随后Pang *et al*<sup>[15]</sup>在COX-2缺乏的人胃癌细胞也证实了这条通路可能是COX-2非依赖性抗肿瘤途径的主要机制。

### 3 胃癌进展期MIC-1的促癌作用

在DNA损伤或肿瘤发生的早期,野生型p53基因

作为保护因子被激活,诱导了下游的MIC-1基因的高表达,从而抑制肿瘤的发生或发展,在肿瘤发生的较晚时期, MIC-1通过免疫抑制、合成细胞外基质、刺激肿瘤血管生成等,提供了适宜肿瘤细胞生长、浸润及转移的微环境,促进肿瘤播散,从而促进肿瘤的发展<sup>[21]</sup>。体外到体内的最新研究都支持这一观点。

**3.1 MIC-1抑制了连环蛋白catenin  $\delta$ 1基因的表达**研究表明, MIC-1引起肿瘤浸润及转移的机制可能为MIC-1抑制了连环蛋白catenin  $\delta$ 1基因的表达,并可增强蛋白水解酶活性,增加间质胶原的降解,从而降低癌细胞的黏附力,促进癌细胞的分离、迁徙和转移<sup>[22]</sup>。

**3.2 MIC-1通过上调uPA系统增强胃癌细胞的侵袭性**尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂(urokinase type plasminogen activator, uPA)是一种高度特异性的丝氨酸蛋白酶,相对分子质量为 $55 \times 10^3$  Da,其基因位于第10号染色体。活性uPA能使纤溶酶原激活成纤溶酶,后者能降解细胞外基质和基底膜成分如:纤维蛋白、层粘连蛋白,从而使肿瘤细胞易发生侵袭、转移<sup>[23]</sup>。研究结果显示, uPA分泌单链无活性的蛋白酶,该蛋白酶结合于尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂受体(urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR)的细胞表面,断裂成为有活性的双链型分子。激活以后,细胞结合uPA能将纤维蛋白溶酶原转换为纤维蛋白溶酶,降解多种细胞外基质的成分。uPA/uPAR系统不仅参与了肿瘤的形成,而且在肿瘤的侵袭和转移中扮演着重要角色。

2003年韩国Lee *et al*<sup>[2]</sup>提出了MIC-1通过上调uPA系统增强胃癌肿瘤细胞侵袭性的观点,揭示了其在促进胃癌进程中的作用。他们用稳定转染MIC-1进入具有特征的人胃癌细胞系(SNU-216)中,显著地增加了胃癌细胞系的侵袭性。MIC-1转染SNU-216细胞过度表达能够显著增加uPA和uPAR的活性。他们通过胞外信号转导激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase-1/2)相关途径来上调uPA和uPA受体活性系统,诱导肿瘤细胞的侵袭性和促进胃癌细胞的恶性程度。随着剂量的增加,肿瘤细胞侵袭性和恶性程度也随之增强。因此, MIC-1的表达水平可能同胃癌肿瘤组织的侵袭性和胃癌恶性程度密切相关。

在国内,栾天燕 *et al*<sup>[24]</sup>通过免疫组织化学方法对人胃癌组织石蜡标本测定MIC-1、uPA蛋白表达水平发现: MIC-1在正常胃黏膜及胃炎组织

中有少量表达, 多位于上皮细胞的基底部位; 在胃癌组织中MIC-1阳性抗原物质呈棕黄色或棕褐色颗粒状, 主要分布在肿瘤细胞胞质中, 胞核不着色. uPA在正常胃黏膜及胃炎组织中也有少量表达, 一般见于上皮细胞的胞膜上. 在胃癌组织中uPA阳性抗原物质呈棕黄色或棕褐色颗粒状, 主要分布在肿瘤细胞胞质中, 肿瘤间质周围也可见少量着色. MIC-1(68.4%, 52/76)及uPA蛋白(67.1%, 51/76)在胃癌组织中表达明显高于正常胃黏膜和胃炎组织, 有显著性差异( $P < 0.05$ ), 在正常胃黏膜组和胃炎组间其表达率无统计学意义( $P > 0.05$ ). 且MIC-1、uPA蛋白表达与胃癌的浸润深度、淋巴结转移、临床分期呈正相关, 与性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、Borrmann分型、病理分化程度无关. 胃癌组织标本中MIC-1与uPA表达呈正相关, 并且胃癌组织MIC-1及uPA蛋白表达与胃癌手术后生存时间密切相关, 其阳性表达是预后不良的重要标志. 他们认为MIC-1和uPA的联合检测比单一检测更具预后判断价值. 研究印证了MIC-1通过上调uPA系统增强胃癌肿瘤细胞侵袭性的结论, 为探讨MIC-1和uPA途径导致胃癌肿瘤细胞的侵袭转移开辟了新的路径.

**3.3 MIC-1能诱导ErbB2受体酪氨酸激酶在人体胃癌细胞中过度表达** Kim *et al*<sup>[25]</sup>报道, MIC-1能诱导ErbB2受体酪氨酸激酶在人体胃癌细胞中过度表达, 参与肿瘤的恶化进程. ErbB2基因(又称HER2/neu)为癌基因, 定位于人类染色体17q21, 是编码产物为185 kDa的糖蛋白, 即c-erbB-2蛋白(ErbB2). ErbB2主要在胚胎发育时开始表达, 成年后正常组织可检测到少量. 他和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)具有高度同源性, 同属于ErbB2受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTK)家族, 该家族包括ErbB1(EGFR)、ErbB2、ErbB3和ErbB4. 在生理条件下, ErbB2与其他RTKI受体形成异二聚体而被激活, 参与细胞关键功能的调控, 涉及细胞生存、增殖、凋亡、迁移和分化<sup>[26]</sup>. Kim *et al*观察到在入乳腺癌和胃癌细胞内, MIC-1能诱导转录ErbB2受体酪氨酸蛋白激酶, 并通过PI3K/Akt/mTOR(雷帕霉素靶蛋白)和ERK-1/2信号通路刺激低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )积聚、表达其靶基因, 以调控血管形成、癌细胞生存、糖代谢和入侵. 魏房 *et al*<sup>[27]</sup>发现在胃癌中诱导型一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, iNOS)

和HIF-1 $\alpha$ 表达呈正相关, 与肿瘤的TNM分期和淋巴结转移程度有关. HIF-1 $\alpha$ 可能通过上调iNOS的蛋白表达水平促进肿瘤血管生成而促进胃癌的转移. 这些新的研究表明, MIC-1在某些过度表达ErbB2的肿瘤(如乳腺癌和胃癌)中起着促进肿瘤进展的作用. 自1980年以来, 已研制出2类针对EGFR通路的阻断剂. 第1类是避免配体与受体细胞外区结合的膜抗体, 第2类便是抑制细胞内区酪氨酸激酶蛋白自身磷酸化的小分子酪氨酸激酶抑制剂. 这2类抑制剂代表了两种抑制下游信号转导的不同策略, 目前正用于临床进行胃肠肿瘤治疗的研究之中<sup>[28]</sup>.

## 4 结论

MIC-1对肿瘤一定会有作用, 但目前关于他的受体还是未知的, 他的细胞信号传导通路也尚未描绘清楚. MIC-1在不同的情况下展示其抑癌和促癌的活性, 这可能与肿瘤分期、起源组织, 并与其所处的肿瘤微环境有关, 测定血液和组织MIC-1的含量来检测和监控肿瘤的作用是肯定的<sup>[29]</sup>. 潘凯枫 *et al*<sup>[30]</sup>研究通过在胃癌高发区大样本的人群流行病学研究, 再次明确了不同胃黏膜病变的分布规律. 随着胃黏膜病变的加重, 细胞增殖水平逐渐加快, 但细胞凋亡程度在不同病变之间未见差异, 从而导致癌前病变的进展, 增加胃癌发生的风险. 其深层机制他们还没有进行剖析. 而MIC-1在胃癌组织的表达水平情况与胃黏膜病变现象变化有许多相似的地方, 与凋亡和增殖关系都很密切, 其内在关联性和有何种因果关系是我们需要着重研究的地方. 如果能够发现MIC-1在胃癌内独特的分子生物学作用机制, 就有可能帮助我们以更清晰的思路防治胃癌, 并以此理论为依据应用于临床筛查和病情诊断, 也可开发新药用于临床.

## 5 参考文献

- 1 Baek SJ, Kim JS, Moore SM, Lee SH, Martinez J, Eling TE. Cyclooxygenase inhibitors induce the expression of the tumor suppressor gene EGR-1, which results in the up-regulation of NAG-1, an antitumorigenic protein. *Mol Pharmacol* 2005; 67: 356-364
- 2 Lee DH, Yang Y, Lee SJ, Kim KY, Koo TH, Shin SM, Song KS, Lee YH, Kim YJ, Lee JJ, Choi I, Lee JH. Macrophage inhibitory cytokine-1 induces the invasiveness of gastric cancer cells by up-regulating the urokinase-type plasminogen activator system. *Cancer Res* 2003; 63: 4648-4655
- 3 Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY, Zhang HP, Donnellan M, Mahler S, Pryor K, Walsh BJ, Nicholson RC, Fairlie

## ■创新盘点

本文主要对MIC-1在胃癌进展中的促胃癌的恶化作用机制最新研究进行了提炼和总结, 有利于读者对其作用机制的认识, 对下一步的科研提供了新的思路.

## ■同行评价

本文内容新颖,参考文献引用合理,具有一定的可读性。

- WD, Por SB, Robbins JM, Breit SN. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 11514-11519
- 4 Fairlie WD, Moore AG, Bauskin AR, Russell PK, Zhang HP, Breit SN. MIC-1 is a novel TGF-beta superfamily cytokine associated with macrophage activation. *J Leukoc Biol* 1999; 65: 2-5
- 5 Lawton LN, Bonaldo MF, Jelenc PC, Qiu L, Baumes SA, Marcelino RA, de Jesus GM, Wellington S, Knowles JA, Warburton D, Brown S, Soares MB. Identification of a novel member of the TGF-beta superfamily highly expressed in human placenta. *Gene* 1997; 203: 17-26
- 6 Fairlie WD, Zhang HP, Wu WM, Pankhurst SL, Bauskin AR, Russell PK, Brown PK, Breit SN. The propeptide of the transforming growth factor-beta superfamily member, macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1), is a multifunctional domain that can facilitate protein folding and secretion. *J Biol Chem* 2001; 276: 16911-16918
- 7 Moore AG, Brown DA, Fairlie WD, Bauskin AR, Brown PK, Munier ML, Russell PK, Salamonsen LA, Wallace EM, Breit SN. The transforming growth factor-ss superfamily cytokine macrophage inhibitory cytokine-1 is present in high concentrations in the serum of pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4781-4788
- 8 Park JY, Park KH, Bang S, Kim MH, Koh SS, Song SY. Expression of nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1 (NAG-1) inversely correlates with tumor progression in gastric adenomas and carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 1029-1035
- 9 管华琴, 黄智铭, 吴金明, 吴建胜, 陈向荣. 巨噬细胞抑制因子-1 mRNA在胃癌及癌前病变黏膜组织中的表达及其临床意义. *中华消化杂志* 2008; 28: 405-407
- 10 Baek KE, Yoon SR, Kim JT, Kim KS, Kang SH, Yang Y, Lim JS, Choi I, Nam MS, Yoon M, Lee HG. Upregulation and secretion of macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1) in gastric cancers. *Clin Chim Acta* 2009; 401: 128-133
- 11 Yang H, Filipovic Z, Brown D, Breit SN, Vassilev LT. Macrophage inhibitory cytokine-1: a novel biomarker for p53 pathway activation. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 1023-1029
- 12 蒋国军, 王洪敏, 周炎, 谈永飞, 丁伟良, 高君, 柯巧, 王艳, 沈靖, 徐耀初, 沈洪兵. 环氧化酶-2基因多态性与胃癌易感性的关联研究. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2007; 27: 890-894
- 13 李红菊, 汤浩, 姜敏, 张绍武. 环氧化酶-2在胃癌和胃炎中的表达及其与幽门螺杆菌感染的关系. *中国实用内科杂志* 2007; 27: 857-859
- 14 Abd El-Aziz SH, Endo Y, Miyamaori H, Takino T, Sato H. Cleavage of growth differentiation factor 15 (GDF15) by membrane type 1-matrix metalloproteinase abrogates GDF15-mediated suppression of tumor cell growth. *Cancer Sci* 2007; 98: 1330-1335
- 15 Pang RP, Zhou JG, Zeng ZR, Li XY, Chen W, Chen MH, Hu PJ. Celecoxib induces apoptosis in COX-2 deficient human gastric cancer cells through Akt/GSK3beta/NAG-1 pathway. *Cancer Lett* 2007; 251: 268-277
- 16 Lim JH, Park JW, Min DS, Chang JS, Lee YH, Park YB, Choi KS, Kwon TK. NAG-1 up-regulation mediated by EGR-1 and p53 is critical for quercetin-induced apoptosis in HCT116 colon carcinoma cells. *Apoptosis* 2007; 12: 411-421
- 17 Jang TJ, Kim NI, Lee CH. Proapoptotic activity of NAG-1 is cell type specific and not related to COX-2 expression. *Apoptosis* 2006; 11: 1131-1138
- 18 Huang Y, He Q, Hillman MJ, Rong R, Sheikh MS. Sulindac sulfide-induced apoptosis involves death receptor 5 and the caspase 8-dependent pathway in human colon and prostate cancer cells. *Cancer Res* 2001; 61: 6918-6924
- 19 Jang TJ, Kang HJ, Kim JR, Yang CH. Non-steroidal anti-inflammatory drug activated gene (NAG-1) expression is closely related to death receptor-4 and -5 induction, which may explain sulindac sulfide induced gastric cancer cell apoptosis. *Carcinogenesis* 2004; 25: 1853-1858
- 20 Yamaguchi K, Lee SH, Eling TE, Baek SJ. Identification of nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene (NAG-1) as a novel downstream target of phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/GSK-3beta pathway. *J Biol Chem* 2004; 279: 49617-49623
- 21 王志宇, 杨渤彦, 高健, 韩强, 毕雪冰, 程魏, 朱熹珍. 直肠癌中MIC-1, VEGF和P53表达的临床意义. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2170-2173
- 22 Liu T, Bauskin AR, Zaunder J, Brown DA, Pankhurst S, Russell PJ, Breit SN. Macrophage inhibitory cytokine 1 reduces cell adhesion and induces apoptosis in prostate cancer cells. *Cancer Res* 2003; 63: 5034-5040
- 23 Macchione E, Epifano O, Stefanini M, Belin D, Canipari R. Urokinase redistribution from the secreted to the cell-bound fraction in granulosa cells of rat preovulatory follicles. *Biol Reprod* 2000; 62: 895-903
- 24 栾天燕, 刘巍, 杨渤彦, 王玉栋, 贾琳. 胃癌组织MIC-1与uPA蛋白表达及其与侵袭转移和预后关系的探讨. *中华肿瘤防治杂志* 2008; 15: 1486-1489
- 25 Kim KK, Lee JJ, Yang Y, You KH, Lee JH. Macrophage inhibitory cytokine-1 activates AKT and ERK-1/2 via the transactivation of ErbB2 in human breast and gastric cancer cells. *Carcinogenesis* 2008; 29: 704-712
- 26 Gui C, Wang JA, He AN, Chen TL, Luo RH, Jiang J, Hu XY, Xie XJ. Heregulin protects mesenchymal stem cells from serum deprivation and hypoxia-induced apoptosis. *Mol Cell Biochem* 2007; 305: 171-178
- 27 魏房, 孙威, 柴伟, 郭琳. 胃癌中iNOS与HIF-1 $\alpha$ 表达的相互关系及临床意义. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3900-3903
- 28 汤涛, 王国斌. 抑制血管生成与胃癌治疗的研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 433-439
- 29 Bauskin AR, Brown DA, Kuffner T, Johnen H, Luo XW, Hunter M, Breit SN. Role of macrophage inhibitory cytokine-1 in tumorigenesis and diagnosis of cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 4983-4986
- 30 潘凯枫, 张阳, 张联, 马峻岭, 冯国双, 周彤, 李吉友, 游伟程. 胃癌高发区人群胃黏膜病变与细胞增殖、凋亡的关系. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 844-849

编辑 李军亮 电编 何基才