

p38MAPK信号转导通路在EGF诱导食管腺癌SEG-1细胞表达u-PA中的作用

李宁, 陈娟, 白研, 白文元

■背景资料

EGF通过激发p38MAPK等多条信号转导通路, 调控下游多种基因的表达, 在细胞的侵袭、转移中起重要作用; u-PA主要参与细胞外的蛋白溶解和基底膜的降解, 利于肿瘤的侵袭和转移, 两者在肿瘤的侵袭转移中发挥重要作用。

李宁, 陈娟, 白文元, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

白研, 河北医科大学第三医院 河北省石家庄市 050000

李宁, 医师, 主要从事消化疾病的基础研究。

河北省自然科学基金资助项目, No. C2008001083

作者贡献分布: 李宁与陈娟对此文所作贡献均等; 此课题由李宁、陈娟及白文元设计; 研究过程由李宁与陈娟操作完成; 研究所用试剂由白文元提供; 数据分析由李宁与白研完成; 本论文写作由李宁完成。

通讯作者: 白文元, 教授, 050000, 河北省石家庄市, 河北医科大学第二医院消化内科。wenyuanbai@medmail.com.cn

电话: 0311-66002955

收稿日期: 2012-01-05 修回日期: 2012-03-15

接受日期: 2012-04-17 在线出版日期: 2012-06-08

Role of the p38MAPK signaling pathway in EGF-induced u-PA expression in esophageal adenocarcinoma SEG-1 cells

Ning Li, Juan Chen, Yan Bai, Wen-Yuan Bai

Ning Li, Juan Chen, Wen-Yuan Bai, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Yan Bai, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Hebei Province, No. C2008001083

Correspondence to: Wen-Yuan Bai, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. wenyuanbai@medmail.com.cn

Received: 2012-01-05 Revised: 2012-03-15

Accepted: 2012-04-17 Published online: 2012-06-08

Abstract

AIM: To study the effect of epidermal growth factor (EGF) on the mRNA and protein expression of urokinase-type plasminogen activator (u-PA) in esophageal adenocarcinoma SEG-1 cells and to detect the role of the p38MAPK signaling pathway in this process.

METHODS: After SEG-1 cells non-pre-incubated or pre-incubated with SB203580 (a p38MAPK inhibitor) for two hours were treated with EGF (100 μ g/L) for different durations, the protein expression of total p38MAPK, phosphorylated p38MAPK and u-PA was determined by West-

ern blot, and the expression of u-PA mRNA was examined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR).

RESULTS: Treatment with EGF significantly increased the mRNA and protein expressions of u-PA and induced p38 kinase phosphorylation in SEG-1 cells in a time-dependent manner. SB203580 could sufficiently suppress EGF-induced p38MAPK phosphorylation and significantly attenuate EGF-induced u-PA mRNA and protein expression in SEG-1 cells in a dose-dependent manner.

CONCLUSION: EGF can significantly induce u-PA in SEG-1 cells by activating the p38MAPK signaling pathway.

Key Words: Epidermal growth factor; P38 mitogen activated protein kinase; Urokinase-type plasminogen activator; Tumor invasion

Li N, Chen J, Bai Y, Bai WY. Role of the p38MAPK signaling pathway in EGF-induced u-PA expression in esophageal adenocarcinoma SEG-1 cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(16): 1458-1462

摘要

目的: 探讨表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)对人食管腺癌SEG-1细胞尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, u-PA)mRNA和蛋白表达的影响及p38MAPK信号转导通路在其中的作用。

方法: 以相同浓度的EGF(100 μ g/L)按时间梯度刺激SEG-1细胞, 应用Western blot法测定各时间点总p38MAPK蛋白、磷酸化p38MAPK蛋白、u-PA蛋白表达, 并应用RT-PCR方法检测各时间点u-PA mRNA表达。用p38MAPK特异抑制剂SB203580预处理细胞后, 观察上述指标变化。

结果: EGF可明显增强SEG-1细胞(u-PA)mRNA和蛋白的表达, 并可激活p38MAPK蛋白的磷酸化, 具有时间依赖性。SB203580能明显抑

■同行评议者

曹秀峰, 教授, 南京医科大学附属南京第一医院肿瘤中心

制EGF诱导的p38MAPK蛋白的磷酸化, 用其阻断p38MAPK信号转导通路后, EGF对u-PA mRNA和蛋白表达的诱导作用受到显著抑制, 并且具有剂量依赖性。

结论: EGF可通过p38MAPK信号转导通路诱导SEG-1细胞表达u-PA。

关键词: 表皮生长因子; p38丝裂原活化蛋白激酶; 尿激酶型纤溶酶原激活物; 肿瘤细胞侵袭

李宁, 陈娟, 白研, 白文元. p38MAPK信号转导通路在EGF诱导食管腺癌SEG-1细胞表达u-PA中的作用. 世界华人消化杂志 2012; 20(16): 1458-1462

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1458.asp>

0 引言

食管腺癌的主要临床特征之一是早期转移。腺癌细胞是通过何种机制侵入正常组织、进入到远处组织器官发生转移机制的还不清楚。尿激酶型纤溶酶原激活(urokinase-type plasminogen activator, u-PA)作用系统被认为在细胞外基质和基底膜的降解, 促进肿瘤侵袭和转移中起核心作用。现已证实体内多种因子如肿瘤生长因子(tumor growth factor, TGF)、胰岛素生长因子(insulin like growth factor, IGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、KGF、白介素1(interleukin 1, IL-1)等均能调控u-PA表达。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)的磷酸化级联反应, 是EGF诱导的重要反应^[1-3]。其中p38MAPK激活后在肿瘤细胞的侵袭转移方面具有重要的调控功能。

我们旨在通过观察EGF与其受体结合后对食管腺癌细胞u-PA和p38MAPK表达的影响以及p38MAPK在EGF诱导食管腺癌SEG-1细胞表达u-PA中的作用, 进一步了解EGF在引起食管腺癌细胞发生侵袭、转移中的作用及其机制。

1 材料和方法

1.1 材料 人食管腺癌SEG-1细胞株由美国北卡罗来纳州中央大学陈教授友好惠赠; EGF购自Sigma公司; p38MAPK、磷酸化p38MAPK(p-p38MAPK)单克隆抗体购自Cell Signaling公司; 抗u-PA抗体购自Thermo Fish Scientific公司; p38MAPK活化抑制剂SB203580购自美国ALEXIS公司; HRP标记的山羊抗小鼠IgG购自Santa Cruz公司; u-PA和 β -actin引物由北京赛百盛基因技术有限公司合成, 其中u-PA上游: 5'-TCAC-

CACCAAAATGCTGTGT-3', 下游: 5'-AGGC-CATTCTCTTCCTTGGT-3', 扩增长度为502 bp; 内参 β -actin上游: 5'-AGAGCTACGAGCTGCCT-GAC-3', 下游: 5'-GTCACCTTCACCGTTC-CAGT-3', 扩增长度为190 bp。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 复苏冷冻保存于液氮中的SEG-1后, 接种于含100 mL/L胎牛血清的DMEM(Gibco)培养液中, 37 °C、50 mL/L CO₂条件下培养。当细胞生长至单层致密状时, 用0.25%胰蛋白酶消化后1:3传代, 24 h换液, 72 h再次传代。

1.2.2 实验分组: 每次实验均在细胞对数生长期进行, 接种 2×10^5 - 3×10^5 个细胞于50 mL的新玻璃培养瓶。培养箱中孵育至50%-80%细胞汇合时, 弃培养液。按下列分组进行处理: (1)对照组; (2)EGF组; (3)EGF+SB203580。 (2)、(3)组中EGF浓度均为100 μ g/L。

1.2.3 RT-PCR: 按照TRIzol试剂(赛百盛公司)一步法提取细胞总RNA, 按逆转录试剂盒(Promega公司)说明书先逆转录合成第1条cDNA、再以等量的cDNA为模板进行PCR反应, 反应条件如下: 94 °C预变性2 min; 94 °C变性1 min, 53 °C退火1 min, 72 °C延伸2 min, 35个循环; 72 °C延伸5 min。等量的PCR产物经1.5%琼脂糖凝胶电泳分离。

1.2.4 Western blot: 取100 μ g细胞总蛋白样品进行SDS-PAGE电泳, 并转移至硝酸纤维素膜(Millipore公司)上; 室温封闭2 h后, 用TBST缓冲液漂洗3次, 加入鼠抗人u-PA单克隆抗体(1:2 000)、鼠抗人磷酸化p38MAPK多克隆抗体(1:1 000), 4 °C孵育过夜。TBST漂洗3次后, 加入辣根过氧化物酶标记的二抗(1:2 000), 室温摇床孵育2 h, ECL化学发光试剂盒(Santa Cruz公司)自显影后, 暗室内X光底片感光成像。

统计学处理 各组实验重复3次。计量资料以mean \pm SD表示, 细胞磷酸化率以百分率表示, 应用SPSS13.0软件进行统计分析; 多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA); 组间比较采用LSD检验。P<0.05即认为有统计学意义。

2 结果

2.1 EGF对SEG-1细胞p38MAPK蛋白表达的影响 100 μ g/L EGF作用1、6、12、24 h后, SEG-1的p38MAPK磷酸化程度不断增高, 而从24 h-48 h, p38MAPK磷酸化程度降低, 但EGF作用对p38MAPK总蛋白表达水平无影响。采用凝胶定

■研发前沿 肿瘤细胞转移机制是目前肿瘤学研究的热点, u-PA是PA家族中重要成员, 在多种肿瘤细胞的转移机制中扮演重要的角色, 但是目前u-PA在食管腺癌细胞转移中的具体分子机制尚未明确。

■相关报道

研究表明EGF在食管腺癌组织中表达明显增高,并与肿瘤的发展和预后密切相关;u-PA表达与肿瘤浸润深度、肿瘤侵袭转移等生物学行为密切相关,能在一定程度上促进肿瘤的侵袭和转移。

表 1 EGF对SEG-1细胞u-PA mRNA和蛋白表达的影响 (mean \pm SD, $n = 3$)

分组	u-PA mRNA	u-PA protein
Control	0.26 \pm 0.06	0.29 \pm 0.04
1 h	0.27 \pm 0.06	0.29 \pm 0.06
6 h	0.31 \pm 0.06 ^a	0.46 \pm 0.07 ^a
12 h	0.64 \pm 0.05 ^b	0.71 \pm 0.06 ^b
24 h	0.89 \pm 0.05 ^b	0.85 \pm 0.05 ^b
48 h	0.73 \pm 0.05 ^b	0.76 \pm 0.04 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs Control.

表 2 SB203580对SEG-1细胞u-PA mRNA和蛋白表达的影响 (mean \pm SD, $n = 3$)

分组	u-PA mRNA	u-PA protein
Control	0.31 \pm 0.07 ^b	0.32 \pm 0.08 ^b
EGF	0.85 \pm 0.03	0.81 \pm 0.04
EGF+SB(5 μ mol/L)	0.72 \pm 0.03 ^a	0.71 \pm 0.05 ^a
EGF+SB(10 μ mol/L)	0.61 \pm 0.05 ^a	0.66 \pm 0.05 ^a
EGF+SB(20 μ mol/L)	0.31 \pm 0.04 ^b	0.30 \pm 0.05 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs Control.

量软件分析p38MAPK磷酸化和总p38MAPK的蛋白条带灰度并计算p-p38MAPK磷酸化/p38MAPK的比值,对照组1、6、12、24、48 h的p38MAPK磷酸化的百分比分别为5.62%、11.21%、26.42%、37.63%、55.27%、41.18%。因此认为24 h的p38MAPK磷酸化水平最高(图1)。

2.2 EGF对SEG-1细胞u-PA mRNA和蛋白表达的影响 正常食管腺癌细胞(即对照组)中有u-PA基因表达,随着EGF作用时间的延长,u-PA mRNA的表达水平逐渐上升,EGF作用于SEG-1细胞6 h,u-PA mRNA表达为0.31 \pm 0.06,与正常对照组表达0.26 \pm 0.06相比,u-PA mRNA表达升高,有统计学意义($P < 0.05$);EGF作用于SEG-1细胞12、24、48 h后,u-PA mRNA表达分别为:0.64 \pm 0.05,0.89 \pm 0.05,0.73 \pm 0.05,与正常对照组表达量0.26 \pm 0.06相比,u-PA mRNA表达明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。可见与正常对照组相比,u-PA mRNA表达于24 h达高峰,之后逐渐下降,表达呈明显的时间依赖性(图1,表1)。

2.3 阻断p38MAPK信号转导通路对p38MAPK蛋白磷酸化和u-PA表达的影响 5、10、20 μ mol/L SB203580与EGF同时作用于SEG-1细胞后p38MAPK蛋白磷酸化的百分比分别为36.25%、19.36%、7.18%,明显低于EGF组p38MAPK蛋白

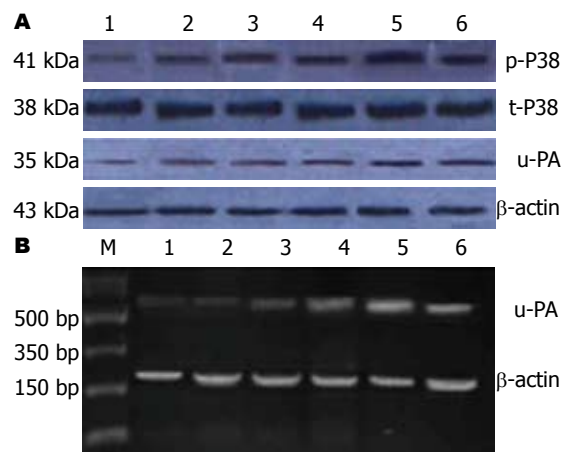


图 1 EGF对p38MAPK和u-PA的影响. A: Western blot; B: RT-PCR; 1: Control; 2: 1 h; 3: 6 h; 4: 12 h; 5: 24 h; 6: 48 h.

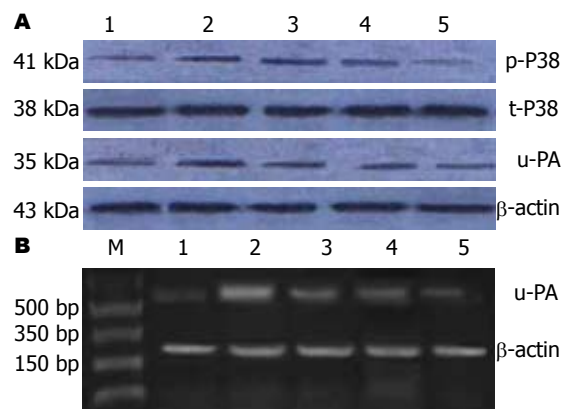


图 2 EGF抑制剂SB203580对p38MAPK和u-PA的影响. A: Western blot; B: RT-PCR; 1: Control; 2: 0 μ mol/L; 3: 5 μ mol/L; 4: 10 μ mol/L; 5: 20 μ mol/L.

磷酸化的百分比(51.40%),可见SB203580可明显抑制SEG-1细胞p38MAPK蛋白的磷酸化,呈明显的浓度依赖性。SB203580对EGF诱导的SEG-1细胞内u-PA mRNA和蛋白的表达亦有明显的抑制作用,而且随着SB203580浓度的升高,抑制作用更加明显,呈明显的浓度依赖性(图2,表2)。

3 讨论

食管腺癌是一种恶性度较高的消化系肿瘤,其侵袭力和转移率较高,许多患者在就诊时已处于肿瘤晚期,5年生存率很低。近年来,研究发现生长因子不仅促进细胞增生而且还诱导其恶性转化。EGF是由单核巨噬细胞产生的一种多肽,在肿瘤的发生、发展中起主要作用。EGF通常通过自分泌和旁分泌途径,刺激EGF受体(EGFR)自磷酸化,激活受体酪氨酸蛋白激酶活性,导致其下游的信号通路活化,催化多种底物蛋白酪氨酸残基(Tyr)磷酸化。u-PA是一种丝氨酸蛋白

水解酶, 具有水解蛋白和信号传导等多种功能, 其中最重要的作用是激活纤溶酶原转变为纤溶酶, 后者可催化降解多种底物, 如细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的重要组成部分(纤维蛋白、纤维结合素和层粘连蛋白等)^[4], 另外, 活性纤溶酶还能激活MMP-3、MMP-9、MMP-12和MMP-13等基质金属蛋白酶的前体, 活化的MMPs可进一步降解ECM^[5], 特别是降解其中的基质和IV型胶原, 对细胞迁移和肿瘤侵袭转移过程中细胞外基质的降解有重要作用^[6]。

u-PA作用系统被认为在细胞外基质和基底膜的降解、促进肿瘤侵袭转移过程中起核心作用^[7]。高水平的u-PA已经被证实代表了快速增殖和低分化胰腺癌的高侵袭性的临床特征, 而关于其他恶性肿瘤(包括肺癌、胰腺癌、胃癌、直肠癌、前列腺癌等)研究中也发现u-PA的激活与侵袭力有关^[8-10]。现已证实体内多种因子如TGF、IGF、EGF、KGF、IL-1等均能调控u-PA表达, 但具体机制尚不明确^[11]。我们在研究EGF对食管腺癌细胞SEG-1细胞u-PA表达影响的过程中发现, EGF可引起SEG-1细胞u-PA mRNA和蛋白表达增加, 并呈明显的时间依赖性, u-PA表达在6 h时开始升高, 24 h达到高峰, 然后下降, 反映出EGF受体饱和性的特点。

EGF与其受体结合后诱导MAPK的磷酸化级联反应, p38MAPK是EGF激发的多条信号转导通路之一。p38是MAPK家族中的一员, 是一组细胞内信号转导分子, 参与调控炎症、细胞生长、细胞分化、细胞周期及细胞死亡、侵袭表型等。p38MAPK可被多种细胞外的刺激因素激活, 包括炎症细胞因子、生长因子、血管内皮生长因子等。p38MAPK上游的MAPKK通过磷酸化p38MAPK的Thr-Gly-Tyr位点中的苏氨酸和酪氨酸使其活化, 活化的p38MAPK进一步调控下游多种基因的表达。SB203580是其活化的特异性抑制剂, 可通过与ATP结合位点的结合来抑制p38MAPK的蛋白激酶活性^[12]。本研究结果显示, EGF呈时间依赖性地激活SEG-1细胞中的p38MAPK, 在24 h达高峰, 然后开始下降。p38MAPK特异抑制剂SB203580呈浓度依赖的方式可部分抑制EGF诱导p38MAPK激酶的活化。

研究发现^[13], 内源性p38MAPK的活性与乳腺癌细胞的侵袭能力相关, 用p38MAPK特异性抑制剂可明显减少u-PA/u-PAR基因和蛋白的表达, 抑制BT45细胞的侵袭能力; Ke等^[14]报道了p38MAPK特异性抑制剂SB203580可抑制PMA

诱导的UM-SCC-1细胞MMP-9的表达, 并能阻止其体外侵入作用; Yu等^[15]进一步证明, p38MAPK信号转导通路通过调节u-PA的表达参与了内皮细胞的运动和侵袭; p38MAPK特异性抑制剂SB203580可降低u-PA启动子的活性及u-PA mRNA表达水平^[16]; 转染突变型p38MAPK则导致胃癌SNU-638细胞u-PA启动子活性的降低; 最近国内研究提示Ang II可诱导自发性高血压大鼠血管外膜成纤维细胞迁移活性增强, 该过程涉及p38MAPK信号途径, p38MAPK特异性抑制剂SB202190几乎能够完全阻断Ang II诱导的血管外膜成纤维细胞的迁移。

近年来研究发现, p38MAPK信号转导通路参与胃癌、肺癌、淋巴瘤及乳腺癌等细胞u-PA的表达调控。但目前尚未见关于EGF、p38MAPK和u-PA与食管腺癌SEG-1细胞侵袭转移关系的相关报道。本实验我们采用SB203580抑制SEG-1细胞p38MAPK活性后, 再用EGF诱导SEG-1细胞u-PA的表达, 发现u-PA mRNA以及蛋白的表达均显著下降, 并呈剂量依赖性, 此结果证实在EGF引起SEG-1细胞u-PA表达增加的过程中, p38MAPK信号转导通路参与了u-PA的表达调控, 并且是在mRNA水平调控u-PA的表达。有研究报道u-PA基因启动子区有AP-1、SP-1、ETS等转录因子结合位点, p38MAPK活化后可磷酸化增强多种转录因子(ATF-2、ETS及NF-KB等)活性, ATF-2可引起AP-1活化。推测p38MAPK可能通过活化转录因子AP-1和ETS, 引起u-PA基因转录增强, u-PA产生增多^[17]。另有报道, u-PA mRNA的不稳定性是由3'端非翻译区富含AU序列元件(ARE)介导的, SB203580以ARE依赖方式增强u-PA mRNA的不稳定性, p38MAPK通过调节u-PA mRNA的稳定性来调控其表达。同时我们也发现u-PA mRNA以及蛋白的表达并未被SB203580完全抑制, 这提示EGF激活u-PA增强细胞的侵袭力一部分是通过p38MAPK信号转导通路实现的, 可能还有其他通路参与该过程。

总之, EGF可刺激食管腺癌SEG-1细胞p38MAPK磷酸化, 诱导SEG-1细胞表达u-PA, 应用p38MAPK特异抑制剂SB203580可明显下调u-PA的表达, 从而提示EGF诱导SEG-1细胞表达u-PA可能是通过p38MAPK信号转导通路实现的。

■同行评价

本文研究了EGF对食管癌细胞侵袭p38MAPK、u-PA表达的影响, 探讨EGF促进食管癌侵袭的相关机制, 研究目的明确, 思路清晰, 方法设计合理, 结论可靠。

4 参考文献

- 1 Van den Eynde M, Baurain JF, Mazzeo F, Machiels

- JP. Epidermal growth factor receptor targeted therapies for solid tumours. *Acta Clin Belg* 2011; 66: 10-17
- 2 Hatanpaa KJ, Burma S, Zhao D, Habib AA. Epidermal growth factor receptor in glioma: signal transduction, neuropathology, imaging, and radioresistance. *Neoplasia* 2010; 12: 675-684
- 3 Ronellenfitsch MW, Steinbach JP, Wick W. Epidermal growth factor receptor and mammalian target of rapamycin as therapeutic targets in malignant glioma: current clinical status and perspectives. *Target Oncol* 2010; 5: 183-191
- 4 Zhang H, Liu XF, Li YJ, Zhou JP, Kong FM, Dong M. [Epidermal growth factor-mediated NF-kappaB activation promotes uPA expression and invasiveness in pancreatic cancer cells]. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2007; 29: 909-912
- 5 Pappot H, Pedersen AN, Br  nner N, Christensen IJ. The complex between urokinase (uPA) and its type-1 inhibitor (PAI-1) in pulmonary adenocarcinoma: relation to prognosis. *Lung Cancer* 2006; 51: 193-200
- 6 Okamoto T, Valacchi G, Gohil K, Akaike T, van der Vliet A. S-nitrosothiols inhibit cytokine-mediated induction of matrix metalloproteinase-9 in airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 463-473
- 7 Tan X, Egami H, Nozawa F, Abe M, Baba H. Analysis of the invasion-metastasis mechanism in pancreatic cancer: involvement of plasmin(ogen) cascade proteins in the invasion of pancreatic cancer cells. *Int J Oncol* 2006; 28: 369-374
- 8 Yoon JH, Gwak GY, Lee HS, Bronk SF, Werneburg NW, Gores GJ. Enhanced epidermal growth factor receptor activation in human cholangiocarcinoma cells. *J Hepatol* 2004; 41: 808-814
- 9 Mimeault M, Pommery N, H  nichart JP. New advances on prostate carcinogenesis and therapies: involvement of EGF-EGFR transduction system. *Growth Factors* 2003; 21: 1-14
- 10 Harper ME, Goddard L, Glynn-Jones E, Assender J, Dutkowski CM, Barrow D, Dewhurst OL, Wakeling AE, Nicholson RI. Multiple responses to EGF receptor activation and their abrogation by a specific EGF receptor tyrosine kinase inhibitor. *Prostate* 2002; 52: 59-68
- 11 Schoppmeyer K, Fr  hauf N, Oldhafer K, Seeber S, Kasimir-Bauer S. Tumor cell dissemination in colon cancer does not predict extrahepatic recurrence in patients undergoing surgery for hepatic metastases. *Oncol Rep* 2006; 15: 449-454
- 12 Behren A, Binder K, Vucelic G, Herberhold S, Hirt B, Loewenheim H, Preyer S, Zenner HP, Simon C. The p38 SAPK pathway is required for Ha-ras induced in vitro invasion of NIH3T3 cells. *Exp Cell Res* 2005; 303: 321-330
- 13 Jo M, Thomas KS, Takimoto S, Gaultier A, Hsieh EH, Lester RD, Gonias SL. Urokinase receptor primes cells to proliferate in response to epidermal growth factor. *Oncogene* 2007; 26: 2585-2594
- 14 Ke Z, Lin H, Fan Z, Cai TQ, Kaplan RA, Ma C, Bower KA, Shi X, Luo J. MMP-2 mediates ethanol-induced invasion of mammary epithelial cells over-expressing ErbB2. *Int J Cancer* 2006; 119: 8-16
- 15 Yu J, Bian D, Mahanivong C, Cheng RK, Zhou W, Huang S. p38 Mitogen-activated protein kinase regulation of endothelial cell migration depends on urokinase plasminogen activator expression. *J Biol Chem* 2004; 279: 50446-50454
- 16 Shin BA, Yoo HG, Kim HS, Kim MH, Hwang YS, Chay KO, Lee KY, Ahn BW, Jung YD. P38 MAPK pathway is involved in the urokinase plasminogen activator expression in human gastric SNU-638 cells. *Oncol Rep* 2003; 10: 1467-1471
- 17 Philippou A, Maridaki M, Koutsilieris M. The role of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and transforming growth factor beta 1 (TGFbeta1) in muscle regeneration. *In Vivo* 2008; 22: 735-750

编辑 张姗姗 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2011 年度《世界华人消化杂志》发文情况

本刊讯 2011-01-01/2011-12-31,《世界华人消化杂志》共收到稿件1576篇,退稿932篇,退稿率59.13%,发表文章644篇,所有文章均经过编委专家同行评议。其中,发表述评35篇(5.43%),基础研究135篇(20.96%),临床研究71篇(11.02%),焦点论坛17篇(2.64%),文献综述111篇(17.24%),研究快报58篇(9.01%),临床经验189篇(29.35%),病例报告24篇(3.73%);文章作者分布遍及全国各地,绝大多数来自高等院校及附属医院。在此,特别感谢为《世界华人消化杂志》进行同行评议的各位编委专家,你们的同行评价对文章发表质量做出了重要贡献;也希望各位编委踊跃为《世界华人消化杂志》继续撰写高质量的评论性文章,为科学知识的传播做出贡献!(编辑部主任:李军亮 2012-01-01)