

蛋白激酶-急性胰腺炎治疗的新靶标

吴林, 薛东波

吴林, 薛东波, 哈尔滨医科大学附属第一医院普外科 黑龙江省哈尔滨市 150001

薛东波, 教授, 研究生导师, 主要从事微创外科、胆胰疾病的基础与临床研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81170397

作者贡献分布: 本文由吴林完成写作; 薛东波负责设计和审校。

通讯作者: 薛东波, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区邮政街23号, 哈尔滨医科大学附属第一医院普外科。

xue9971@sina.com

电话: 0451-85555184

收稿日期: 2012-07-03 修回日期: 2012-08-22

接受日期: 2012-10-26 在线出版日期: 2012-10-28

Protein kinases - new targets for treatment of acute pancreatitis

Lin Wu, Dong-Bo Xue

Lin Wu, Dong-Bo Xue, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81170397

Correspondence to: Dong-Bo Xue, Professor, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. xue9971@sina.com

Received: 2012-07-03 Revised: 2012-08-22

Accepted: 2012-10-26 Published online: 2012-10-28

Abstract

Acute pancreatitis (AP) is a common acute abdomen. Although most cases of AP are self-limited, severe AP is still associated with a higher mortality rate. Protein kinases are involved in almost all intracellular signal transduction pathways, and AP-related protein kinases may be good targets for treatment of AP. Numerous studies have investigated the protein kinases and their specific inhibitors involved in AP in recent years. Here we utilized the data mining method to summarize protein kinases and kinase inhibitors that correlate with AP and highlight several important protein kinases, with an aim to provide new clues to the treatment of AP.

Key Words: Acute pancreatitis; Treatment; Protein kinase; Data mining

Wu L, Xue DB. Protein kinases - new targets for treatment

www.wjgnet.com

of acute pancreatitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(30): 2867-2872

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是普外科常见的急腹症, 虽然大多数AP具有自限性, 但重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的死亡率仍然较高, 蛋白激酶参与了几乎所有的细胞内信号转导过程, 所以AP相关性蛋白激酶作为潜在治疗靶标的研究是十分有价值的。近年来有越来越多的研究证明某些蛋白激酶及其抑制剂与AP有着明确的相关性, 本文归纳和总结了AP相关蛋白激酶及其抑制剂, 并对其中几个重要的蛋白激酶进行了深入阐述, 以期对AP治疗方法的研究提供有益的启示。

关键词: 急性胰腺炎; 治疗; 蛋白激酶; 文献挖掘

吴林, 薛东波. 蛋白激酶-急性胰腺炎治疗的新靶标. 世界华人消化杂志 2012; 20(30): 2867-2872

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2867.asp>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见病、多发病, 尤其突发性AP尚无有效治疗方法。随着我国人民生活水平的提高, AP发病率有逐渐升高的趋势。特别是重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患病急、变化快、病情重, 死亡率居高不下。所以寻找AP治疗的新靶点迫在眉睫。本文总结了蛋白激酶近年来的研究概况, 可能帮助读者开辟治疗AP的新思路。AP的病理过程主要是外部刺激信号(返流的胆汁、酒精代谢产物、高钙血症、外伤等)作用于胰腺腺泡细胞后, 导致胰腺腺泡细胞内的酶原激活和促炎性分子的大量分泌, 进而引发了胰腺的自身消化和大量炎性细胞的渗入, 随后渗入的炎性细胞加重胰腺局部及全身的炎症反应, 从而引发并加重AP的症状。在此过程中胰腺腺泡细胞内Ca²⁺浓度异常、蛋白激酶水平的异常、ATP水平的降低、氧化应激等作用都促进了AP的发生和

■背景资料

急性胰腺炎(AP)是常见病、多发病, 尤其突发性AP尚无有效治疗方法。随着我国人民生活水平的提高, AP发病率有逐渐升高的趋势。特别是重症急性胰腺炎(SAP)患病急、变化快、病情重, 死亡率依然居高不下。所以寻找治疗AP的新靶点可能对治疗AP有所突破, 具有重要意义。

■同行评议者

齐清会, 教授, 大连医科大学附属第一医院

■ 研发前沿

以疾病相关蛋白激酶为靶标对相关疾病的预防和治疗进行研究具有重要意义, 蛋白激酶已成为继G-蛋白偶联受体之后的第2大类潜在的治疗靶标而成为研究的热点。

发展. 上述机制都离不开蛋白激酶所介导的细胞内信号转导, 所以以相关蛋白激酶作为靶标对AP的预防和治疗进行研究, 可能可以系统的抑制AP的发生和发展.

1 蛋白激酶及其与疾病发生

蛋白激酶(protein kinase)又称蛋白质磷酸化酶, 控制着约30%细胞蛋白的活性, 几乎与所有的细胞功能都有关联, 对于细胞间的信号转导、复杂细胞功能的执行, 如细胞分裂等尤为重要. 由于蛋白激酶在控制细胞行为中的核心作用, 使其被作为治疗多种疾病的靶标, 包括肿瘤、糖尿病、骨质疏松症、炎症以及眼病等^[1]. 蛋白激酶的生物效应是通过蛋白质磷酸化, 即将磷酸基加到氨基酸的侧链上来实现的, 而脱磷酸化(去除磷酸基团)是蛋白质通过蛋白磷酸酶的作用实现的. 这两类酶协同作用使细胞内通道“打开”或“关闭”. 这对于细胞对外界刺激应答有着极其重要的作用, 同时在很多疾病过程中也伴随着蛋白激酶的活性异常. 所以, 对疾病相关蛋白激酶进行研究具有重要意义, 蛋白激酶已成为继G-蛋白偶联受体之后的第2类潜在治疗靶标的研究热点.

2 蛋白激酶与AP的研究现状

近年来, 对信号转导通路和激酶抑制剂的研究受到广泛的重视. 我们采用文献挖掘的方法检索近年来有关AP相关蛋白激酶及其抑制物的文献. 在此过程中, 以AP和每个蛋白激酶名(近500种)为并列关键词, 在PubMed中进行检索, 同时再配以辅助人工筛选, 最终得到了39篇与AP相关蛋白激酶有关的文献.

2.1 MAPK 有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号级联可以被促炎性分子和应激所诱导, 参与这些促炎性分子所引起的免疫和细胞凋亡等方面的大多数过程^[2]. MAPK家族的3个主要亚群为p38、细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2)和c-Jun氨基端激酶(c-Jun NH2-terminal protein kinase, JNK), 这3个亚群的丝氨酸和苏氨酸残基可以被上游的MAPKs磷酸化. 其中p38被证实与AP的严重程度及AP引起的肺部损伤密切相关, 通过抑制p38的活性可以降低SAP时的胰腺局部和肺部的损伤^[3]. 还有报道指出炎症过程中氧化应激和促炎性分子是通过启动信号转导通路参与炎症级联过程

实现的, 在这个过程中MAPK(p38、ERK1/2、JNK)的激活是十分重要的. Pereda等^[4]在研究中发现同时用oxypurinol(一种p38抑制物)和pentoxifylline(一种ERK1/2和JNK抑制物)作用于AP动物模型, 减弱了AP时炎症反应, 并且实验组动物的死亡率降低, 而分别抑制p38、ERK1/2及JNK信号通路效果不明显. 在研究中还发现p38信号通路主要与氧化应激有明确的相关性而ERK1/2及JNK通路主要和促炎性分子的表达密切相关, p38和ERK1/2及JNK在AP发病过程中具有相对独立的作用, 因此同时抑制以上3条信号通路对减轻AP的症状有明确的效果. 过去也有报道指出氧化应激导致了MAPK的激活并且可以诱导肿瘤坏死因子- α (necrosis factor- α , TNF- α)的产生^[5], 而在AP过程中, TNF- α 可能是细胞因子级联反应的启动者. Williard等^[6]也发现p38参与了促炎性核转录因子NF- κ B等的激活, 从而上调了促炎性因子的表达而加重AP. Samuel等^[7]发现应用ERK1/2特异性抑制物(PD98059)、p38特异性抑制物(SB203580)和JNK特异性抑制物(SP600125)抑制其活性(在通过结扎胆胰共同通路胆源性AP模型中)AP时胰腺组织内促炎性细胞因子的表达能够明显降低. Liu等^[8]通过检测SAP和轻型AP时鼠模型血清和腹水内的细胞因子变化, 也支持以上的结论. Yubero等^[9]发现地塞米松是通过减弱相关MAPK、NF- κ B和STAT3的活性, 下调相关促炎性分子的表达从而减轻AP炎症损伤的^[10]. Samuel等^[7]还发现在胆源性AP模型中, 胆碱M3受体的诱导和JNK的活化是持续的、快速的和进行性的. 很多报道指出CCK-A、p38的诱导和激活(在结扎共同通路建模中)也是持续的、快速的和进行性的. 而激活的JNK和p38可以潜在诱导促炎性分子的产生而加重AP. 过去的报道中还指出纤维生长因子-2(fibroblast growth factors-2, FGF-2, 一种促炎性分子)能快速诱导ERK1/2、p38的磷酸化和IL-6的释放而加重AP. 但是用PD98059和U0216(ERK1/2特异性抑制物)和SB203580(p38特异性抑制物)可以抑制FGF-2的促炎症作用, 所以FGF-2所介导的促炎性机制也是由ERK1/2和p38所介导的. 之后Andoh等^[11]也指出腺泡旁肌成纤维细胞分泌的FGF-2的促炎性机制(如促IL-6的生成等)也是通过ERK1/2和p38所介导的. 所以以p38、ERK1/2、JNK为靶点对AP进行治疗和药物开发可能是十分有价值的.

表 1 目前已用于疾病治疗的部分激酶抑制剂及其作用靶点

靶点名称	抑制剂名称	治疗疾病名称
Bcr-Abl酪氨酸激酶	Imatinib(伊马替尼)	慢性粒细胞白血病, 急性淋巴细胞白血病
EGFR酪氨酸激酶	Gefitinib(吉非替尼)	晚期或转移性非小细胞肺癌
EGFR酪氨酸激酶	Erlotinib(埃罗替尼)	非小细胞肺癌
Bcr-Abl, SRC激酶家族	Dasatinib(达沙替尼)	伊马替尼耐受的慢性粒细胞白血病(CML)
HER-2/neu(ErbB2)	Herceptin(赫赛汀)	HER-2/neu阳性卵巢癌
雷帕霉素靶蛋白(mTOR)	Everolimus(依维莫司)	肾细胞癌
Rho激酶	Fasudil(法舒地尔)	脑出血后的血管痉挛
PKC β	LY333531	糖尿病
GSK-3 β	SB216763	阿尔茨海默病、中风、炎症
p38 MAPK	SD-282	心血管疾病

■同行评价

寻找治疗AP的新靶点可能对治疗AP有所突破, 本文总结了蛋白激酶近年来的研究概况, 对于帮助读者开辟治疗AP的新思路, 具有一定指导意义。

2.2 PKC 除了MAPK外蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)在AP的发生和发展过程中也发挥着关键的作用. Cosen-Binker等^[12]指出PKC α 介导的Munc18c磷酸化以及Syn4、SNAP23、VAMP2/8复合体的形成是AP胰腺组织内胰蛋白酶原异位分泌(酶原颗粒从顶端分泌转变为基底部分泌)的主要原因, 而胰蛋白酶原的异位分泌也是AP的早期发病机制之一. 近年还发现应用PKC δ (一个PKC新的亚型)的特异性抑制物 δ V1-1能明显减低AP动物模型的血清淀粉酶水平和减轻胰腺水肿, 且可以通过降低肺内髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)的水平而减轻AP所造成的肺损伤, 上述积极的效果是由 δ V1-1下调了PKC δ 的表达, 从而抑制了其下游的NF- κ B而减少了相关炎症分子的产生而发挥作用的. Koh等^[13]提出PKC α 和PKC δ 是MAPK和核转录因子(nuclear factor kappa, NF- κ B和AP-1)的上游分子, 而在雨蛙素诱导的AP细胞模型中SP/NK1R升高也是由以上蛋白激酶所介导的. 而P物质(substance P, SP)是AP时神经源性炎症的介质, 而NK1R是SP的高亲和力受体, 他可以促进SP的促炎性作用. SP能上调促炎性分子的产生而介导胰腺局部的炎症, 抑制SP和NK1R活性能明显缓解AP的症状, 也证实了以上的结论^[14]. Thrower等^[15]还发现PKC δ 和PKC ϵ 在胰腺酶原的激活中也有一定的作用, 从实验和过去的报道中还得出PKC可能是通过使钙通道磷酸化而改变胰腺腺泡细胞内的Ca²⁺浓度或是磷酸化ATPase而降低了酶原储藏部件内的pH值而促进胰腺酶原激活的. 还有实验发现在敲除了TLR-4的小鼠AP模型中, 肝内的NF- κ B、PKC ζ 、ERK1/2被明显的下调从而减轻了AP引起的肝损伤^[16]. Satoh等^[17]发现PKC δ 和PKC ϵ 可以通过细胞凋亡、炎症应答和

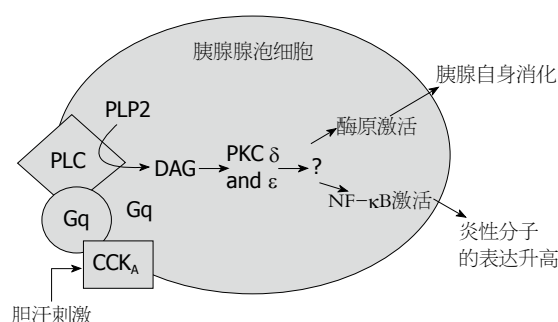


图 1 胆源性AP发病过程中蛋白激酶作用示意图。

细胞骨架的破坏而介导TNF- α 所致AP时的胰腺损伤, 而其中细胞骨架的破坏是通过非受体酪氨酸激酶(proline-rich tyrosine kinase, Pyk2)所介导的, 这证明了Pyk2、PKC δ 和PKC ϵ 三种蛋白激酶在AP进展中发挥着重要的作用, 并且认为Pyk2类似于一个PKC和Src的信号集合, 他引发了TNF- α 所介导的细胞骨架破坏. 有文献指出PKC ζ 可以通过激活库普费细胞内的核转录因子NF- κ B而介导促炎性分子的产生, 支持了上述实验结果^[18]. 有实验证实, 胆汁刺激胰腺淀粉酶的释放, 激活了膜效应器(PLC, PLA2), 进而激活了PKC和酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)信号通路, 而在AP发生和发展过程中淀粉酶的分泌起着重要的作用. 以上这些充分说明了PKC在AP的发生发展中发挥着十分重要的作用。

在AP过程中PKC是怎样发挥其促炎性作用的呢? 我们以胆源性AP(AP最主要的发病形式)为例, 以模式图的形式说明PKC在胆源性AP中的促炎性机制. PKC在AP最重要的两种发生机制中起着非常重要的作用(图1). 所以在药理学上我们可以新的PKC亚型PKC δ 、PKC ϵ 为靶点进行药物设计。

2.3 PI3K Eaton等^[19]发现H₂S在AP胰腺组织中的

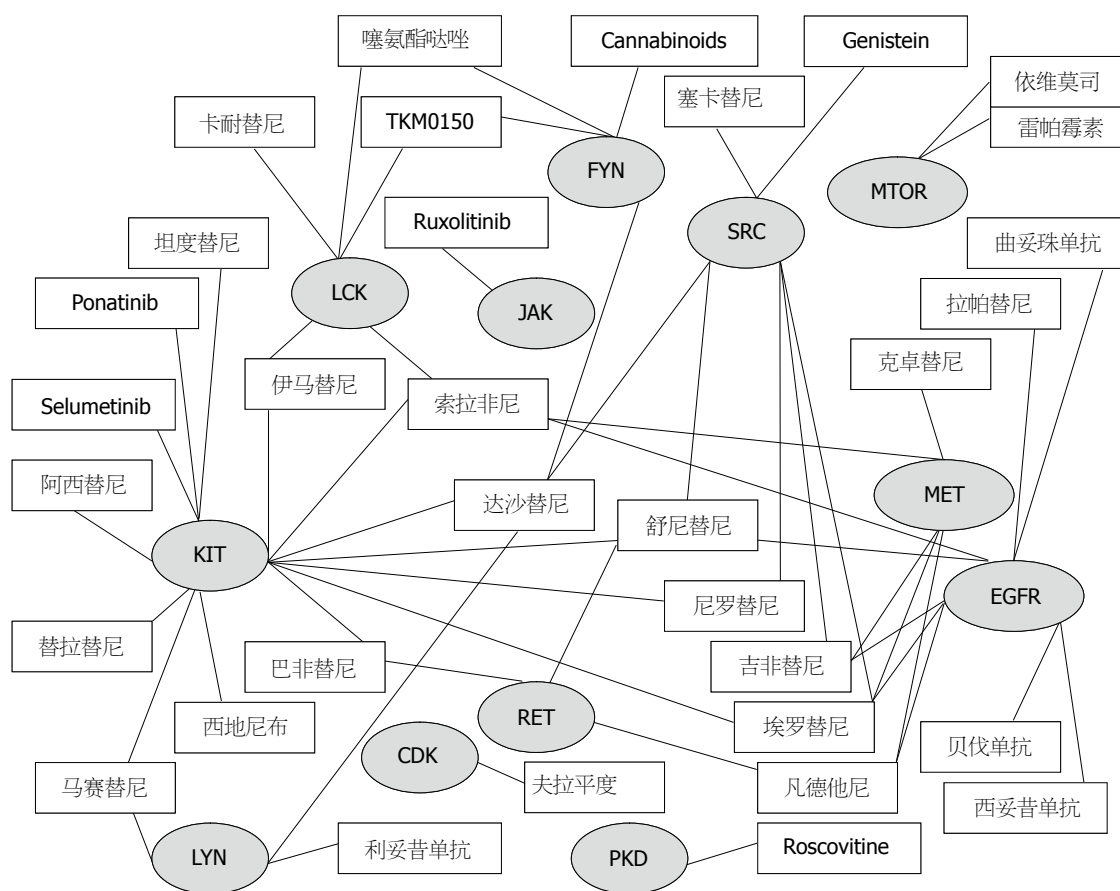


图 2 AP相关的蛋白激酶抑制剂可视化关系图。

抑制炎症作用是通过激活了磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/AKT信号通路,从而下调了炎性分子的表达,而用PI3K抑制物LY294002抑制PI3K/AKT通路的活性能够减弱这种保护机制。所以H₂S在AP中的积极作用也是由蛋白激酶介导的。Singh等^[20]发现用PI3K抑制物wortmannin和LY294002抑制PI3K的活性能明显的减轻AP,提示PI3K在AP的发展中发挥一定的作用。

2.4 AKT Yang等^[21]证实,应用E2(17 β -estradiol)对AP模型进行处理,能明显的降低MPO活性和IL-6、TNF- α 、CINC-1、CINC-3的水平,从而减轻了胰腺局部及肺部的炎症,这些积极的作用均是来源于E2增加了丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(serine/threonine kinase, AKT)的磷酸化水平和减少了相关促炎性介质的产生。说明除了起到促炎性作用的蛋白激酶外,还有很多蛋白激酶是抑制炎症反应的,如果加强这些蛋白激酶的作用可能对AP有积极的治疗作用。Hu等^[22]在实验中发现Reg4(是近期发现的再生基因家族成员,在AP时有高表达)可以保护AP时的胰腺腺泡细胞防止其死亡,这是由Reg4激活EGFR/Akt信

号通路而促进了Bcl-2, Bcl-xL的表达而介导的(Bcl2, Bcl-xL是线粒体膜上的跨膜分子,过去被指出有明显的抑制细胞死亡的作用)。而Samuel等通过实验又证实了AKT信号通路在AP时的促炎因子表达中的作用。

2.5 JAK Satoh等^[17]在实验中发现,抑制NADPH氧化酶活性对AP具有一定的预防和治疗作用,这是由通过抑制胰腺腺泡细胞内的Jak2/Stat3、MAPKs和转录生长因子- β 1(transcription growth factor- β 1, TGF- β 1)的表达而介导的。Gallmeier等^[23]发现胰腺腺泡细胞可以通过细胞因子的分泌而作用于免疫细胞,而其又反过来通过JAK2和STAT1去应答IFN- γ ,这个机制在AP的发展中发挥了一定的作用。

3 蛋白激酶活性的调节-激酶抑制剂的研究现状

近年来,随着蛋白激酶作为疾病治疗靶标的研究的不断升温,激酶抑制剂的开发亦取得了突飞猛进的发展(表1)。许多国外大医药公司已把以蛋白激酶为靶标的新药开发作为首要任务,目前已有许多30种激酶抑制剂被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于临床治疗或临床

试验, 包括第1代商品, 如诺华公司的格列卫® (Gleevec®, Imatinib, 伊马替尼), 阿斯利康公司的易瑞沙® (Iressa®, Gefitinib, 吉非替尼) 和罗氏公司的他赛瓦® (Tarceva®, Erlotinib, 埃罗替尼); 第2代AbL激酶抑制剂, 如百时美施贵宝公司的扑瑞赛® (Sprycel®, Dasatinib, 达沙替尼); 目前第3代Aurora激酶抑制剂正在开发研制中^[24]。

本课题组利用这些AP相关蛋白激酶继续进行深度挖掘并以可视化关系图(图2)展示相关的激酶抑制剂。共发现33种对上述蛋白激酶有抑制作用的化合物(包括已知的激酶抑制剂), 提示这些化合物潜在的AP治疗作用。尤其可喜的是, 作者在文献挖掘过程中发现了一些植物药单体激酶抑制剂, 如Cannabinoids(一种大麻素提取物)^[25], Genistein(金雀异黄酮, 酪氨酸蛋白激酶抑制剂)^[26]等, 提示我们某些中药有效成分可能通过抑制蛋白激酶活性而在AP治疗中发挥作用。

4 结论

AP相关蛋白激酶在AP发生和发展过程中发挥着十分重要的作用, 他几乎和AP发生和发展的所有机制都紧密相关, 所以以蛋白激酶为靶标治疗AP可能是传统治疗之外的一个新的选择, 或者将其与传统治疗联合可能会带来更好的疗效, 这些都有待我们去证实。尽管过去基因治疗、RNA干扰等分子生物学方法在AP治疗的实验室研究中取得了大量成果, 但这些分子生物学方法应用于临床仍有较大局限性。而以蛋白激酶为靶标则可很快将实验室成果转化到临床实践中。因此, 弄清蛋白激酶在AP发生发展中的作用, 进而将其特异性激酶抑制剂引入AP的治疗中, 特别是开发具有独立知识产权的中药单体激酶抑制剂, 具有良好潜在的应用前景。

5 参考文献

- Namkung W, Yoon JS, Kim KH, Lee MG. PAR2 exerts local protection against acute pancreatitis via modulation of MAP kinase and MAP kinase phosphatase signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G886-G894
- Conze D, Krah T, Kennedy N, Weiss L, Lumsden J, Hess P, Flavell RA, Le Gros G, Davis RJ, Rincón M. c-Jun NH(2)-terminal kinase (JNK)1 and JNK2 have distinct roles in CD8(+) T cell activation. *J Exp Med* 2002; 195: 811-823
- Yang J, Murphy C, Denham W, Botchkina G, Tracey KJ, Norman J. Evidence of a central role for p38 map kinase induction of tumor necrosis factor alpha in pancreatitis-associated pulmonary injury. *Surgery* 1999; 126: 216-222
- Pereda J, Sabater L, Cassinello N, Gómez-Cambro-nero L, Closa D, Folch-Puy E, Aparisi L, Calvete J, Cerdá M, Lledó S, Viña J, Sastre J. Effect of simultaneous inhibition of TNF-alpha production and xanthine oxidase in experimental acute pancreatitis: the role of mitogen activated protein kinases. *Ann Surg* 2004; 240: 108-116
- Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000; 47: 546-552
- Williard DE, Twait E, Yuan Z, Carter AB, Samuel I. Nuclear factor kappa B-dependent gene transcription in cholecystokinin- and tumor necrosis factor-alpha-stimulated isolated acinar cells is regulated by p38 mitogen-activated protein kinase. *Am J Surg* 2010; 200: 283-290
- Samuel I, Zaheer S, Fisher RA, Zaheer A. Cholinergic receptor induction and JNK activation in acute pancreatitis. *Am J Surg* 2003; 186: 569-574
- Liu HS, Pan CE, Liu QG, Yang W, Liu XM. Effect of NF-kappaB and p38 MAPK in activated monocytes/macrophages on pro-inflammatory cytokines of rats with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2513-2518
- Yubero S, Ramudo L, Manso MA, De Dios I. Mechanisms of dexamethasone-mediated chemokine down-regulation in mild and severe acute pancreatitis. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 1205-1211
- Ramudo L, Yubero S, Manso MA, Vicente S, De Dios I. Signal transduction of MCP-1 expression induced by pancreatitis-associated ascitic fluid in pancreatic acinar cells. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 1314-1320
- Andoh A, Bamba S, Fujino S, Inatomi O, Zhang Z, Kim S, Takayanagi A, Shimizu N, Fujiyama Y. Fibroblast growth factor-2 stimulates interleukin-6 secretion in human pancreatic periacinar myofibroblasts. *Pancreas* 2004; 29: 278-283
- Cosen-Binker LI, Lam PP, Binker MG, Gaisano HY. Alcohol-induced protein kinase Calpha phosphorylation of Munc18c in carbachol-stimulated acini causes basolateral exocytosis. *Gastroenterology* 2007; 132: 1527-1545
- Koh YH, Tamizhselvi R, Moochhala S, Bhatia M. Role of protein kinase C in caerulein induced expression of substance P and neurokinin-1 receptors in murine pancreatic acinar cells. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 2139-2149
- Koh YH, Tamizhselvi R, Bhatia M. Extracellular signal-regulated kinase1/2 and c-Jun NH2-terminal kinase, through nuclear factor-kappaB and activator protein-1, contribute to caerulein-induced expression of substance P and neurokinin-1 receptors in pancreatic acinar cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 332: 940-948
- Thrower EC, Osgood S, Shugrue CA, Kolodziej TR, Chaudhuri AM, Reeve JR, Pandol SJ, Gorelick FS. The novel protein kinase C isoforms -delta and -epsilon modulate caerulein-induced zymogen activation in pancreatic acinar cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G1344-G1353
- Shi C, Zhao X, Wang X, Andersson R. Role of nuclear factor-kappaB, reactive oxygen species and cellular signaling in the early phase of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 103-108
- Satoh A, Gukovskaya AS, Edderkaoui M, Daghighian MS, Reeve JR, Shimosegawa T, Pandol SJ. Tumor necrosis factor-alpha mediates pancreatitis responses

- in acinar cells via protein kinase C and proline-rich tyrosine kinase 2. *Gastroenterology* 2005; 129: 639-651
- 18 Peng Y, Sigua CA, Gallagher SF, Murr MM. Protein kinase C-zeta is critical in pancreatitis-induced apoptosis of Kupffer cells. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1253-1261
- 19 Eaton CL, Davies P, Harper M, France T, Rushmere N, Griffiths K. Steroids and the prostate. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 40: 175-183
- 20 Singh VP, Saluja AK, Bhagat L, van Acker GJ, Song AM, Soltoff SP, Cantley LC, Steer ML. Phosphatidylinositol 3-kinase-dependent activation of trypsinogen modulates the severity of acute pancreatitis. *J Clin Invest* 2001; 108: 1387-1395
- 21 Yang SJ, Chen HM, Hsieh CH, Hsu JT, Yeh CN, Yeh TS, Hwang TL, Jan YY, Chen MF. Akt pathway is required for oestrogen-mediated attenuation of lung injury in a rodent model of cerulein-induced acute pancreatitis. *Injury* 2011; 42: 638-642
- 22 Hu G, Shen J, Cheng L, Guo C, Xu X, Wang F, Huang L, Yang L, He M, Xiang D, Zhu S, Wu M, Yu Y, Han W, Wang X. Reg4 protects against acinar cell necrosis in experimental pancreatitis. *Gut* 2011; 60: 820-828
- 23 Gallmeier E, Schäfer C, Moubarak P, Tietz A, Plössl I, Huss R, Göke B, Wagner AC. JAK and STAT proteins are expressed and activated by IFN-gamma in rat pancreatic acinar cells. *J Cell Physiol* 2005; 203: 209-216
- 24 Cheung CH, Coumar MS, Chang JY, Hsieh HP. Aurora kinase inhibitor patents and agents in clinical testing: an update (2009-10). *Expert Opin Ther Pat* 2011; 21: 857-884
- 25 Derkinderen P, Valjent E, Toutant M, Corvol JC, Enslen H, Ledent C, Trzaskos J, Caboche J, Girault JA. Regulation of extracellular signal-regulated kinase by cannabinoids in hippocampus. *J Neurosci* 2003; 23: 2371-2382
- 26 Zhang DY, Wu W, Deng XL, Lau CP, Li GR. Genistein and tyrphostin AG556 inhibit inwardly-rectifying Kir2.1 channels expressed in HEK 293 cells via protein tyrosine kinase inhibition. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1808: 1993-1999

编辑 李军亮 电编 闫晋利

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 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊。中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高。精品科技期刊的遴选周期为三年。(编辑部主任: 李军亮 2012-01-01)