

雌激素在衣霉素诱导的内质网应激调控胃癌细胞侵袭力中的作用及机制

付政祺, 邹丰, 李艳, 刘丽江

付政祺, 邹丰, 刘丽江, 江汉大学医学院病理学与病理生理学教研室 湖北省武汉市 430056

付政祺, 李艳, 刘丽江, 江汉大学病理诊断所 湖北省武汉市 430056

付政祺, 讲师, 主要从事胃肠道肿瘤病理学的研究及病理学与病理生理学的教学。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 30870981, 81272754

湖北省自然科学基金资助项目, No. 2013CFB215

江汉大学博士科研启动基金资助项目, No. 2010023

作者贡献分布: 此课题由付政祺与刘丽江设计; 研究过程由付政祺、邹丰及李艳操作完成; 研究所用试剂由刘丽江提供; 数据分析由付政祺完成; 本论文写作由付政祺完成。

通讯作者: 刘丽江, 教授, 430056, 湖北省武汉市经济技术开发区, 江汉大学医学院病理学与病理生理学教研室。

liulijiang@163.com

电话: 027-84226503

收稿日期: 2014-01-22 修回日期: 2014-02-22

接受日期: 2014-02-28 在线出版日期: 2014-04-18

Involvement of estrogen in gastric cancer cell invasion regulated by tunicamycin induced-endoplasmic reticulum stress

Zheng-Qi Fu, Feng Zou, Yan Li, Li-Jiang Liu

Zheng-Qi Fu, Feng Zou, Li-Jiang Liu, Department of Pathology and Pathophysiology, School of Medicine, Jiangnan University, Wuhan 430056, Hubei Province, China

Zheng-Qi Fu, Yan Li, Li-Jiang Liu, Jiangda Pathology Institute, Jiangnan University, Wuhan 430056, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 30870981 and 81272754; the Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2013CFB215; and the Jiangnan University Doctor Foundation, No. 2010023

Correspondence to: Li-Jiang Liu, Professor, Department of Pathology and Pathophysiology, School of Medicine, Jiangnan University, Jingji Jishu Kaifang, Wuhan 430056, Hubei Province, China. liulijiang@163.com

Received: 2014-01-22 Revised: 2014-02-22

Accepted: 2014-02-28 Published online: 2014-04-18

Abstract

AIM: To investigate the involvement of estrogen in gastric cancer cell invasion regulated by tunicamycin (TM) induced-endoplasmic reticulum stress and to explore the possible mechanism involved.

METHODS: TM (3 $\mu\text{mol/L}$) alone or in combination with 17 β -estradiol (E2, 10^{-9} mol/L) was incubated with SGC7901 cells for 24 h, with the same concentrations of DMSO and alcohol used as vehicle controls. After treatment, the invasion of gastric cancer cells was evaluated by Transwell chamber assays. The expression of phosphorylated protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (pPERK) and phosphorylated glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) at Ser9 were examined by Western blot analysis.

RESULTS: TM induced-endoplasmic reticulum stress, which was demonstrated by increased pPERK, decreased the invasion ability of gastric cancer SGC7901 cells and the phosphorylation of GSK-3 β at Ser9. However, simultaneous treatment with E2 increased the invasion of gastric cancer cells by counteracting the activating effect of TM on GSK-3 β , causing an increase in the phosphorylation of Ser9-GSK-3 β .

CONCLUSION: Estrogen may counteract endoplasmic reticulum stress-induced activation of GSK-3 β and increase the invasion of gastric cancer cells.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: 17 β -estradiol; Endoplasmic reticulum stress; Tunicamycin; Gastric cancer; GSK-3 β ; Tumor invasion

Fu ZQ, Zou F, Li Y, Liu LJ. Involvement of estrogen in gastric cancer cell invasion regulated by tunicamycin induced-endoplasmic reticulum stress. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(11): 1537-1541 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1537.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i11.1537>

摘要

目的: 探讨雌激素在衣霉素(tunicamycin, TM)诱导的内质网应激对胃癌细胞侵袭力的影响及机制。

■背景资料

雌激素及其信号通路在胃癌细胞的侵袭中发挥重要作用,但其机制尚不完全清楚。研究发现,雌激素处理胃癌细胞SGC7901,可通过雌激素受体- $\alpha 36$ (ER- $\alpha 36$)/MMP途径促进胃癌细胞侵袭。低浓度雌激素处理胃癌细胞可促进内质网陪伴分子GRP94和ER- $\alpha 36$ 蛋白的表达。TM诱导的内质网应激,可通过激活糖原合成激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β),明显降低胃癌细胞的侵袭力。

■同行评议者

陈凛,教授,中国人民解放军总医院普通外科

■研究前沿

本文发现雌激素可通过降低内质网跨膜蛋白PERK的磷酸化水平,升高GSK-3 β 的Ser9位点磷酸化,抑制GSK-3 β 活性,从而明显增强胃癌细胞的侵袭力。但雌激素通过降低内质网应激调控GSK-3 β 表达,进而影响细胞侵袭的机制有待进一步研究。

方法:以浓度为3 $\mu\text{mol/L}$ 的TM单独及联合运用浓度为 10^{-9} mol/L的17 β -雌二醇(17 β -estradiol, E2)处理胃癌SGC7901细胞24 h, Transwell侵袭实验检测细胞侵袭能力,并应用Western blot检测pPERK和糖原合成激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)蛋白Ser9位点的表达。

结果:Transwell侵袭实验显示,联合运用TM+E2处理胃癌SGC7901细胞24 h,可明显改善TM所诱导的内质网应激对细胞侵袭性的影响。Western blot结果显示,相对于对照组, TM处理组pPERK蛋白的表达明显升高,而Ser9-GSK-3 β 蛋白的表达明显降低。联合运用TM+E2,可明显降低TM所致的pPERK蛋白的表达,升高Ser9-GSK-3 β 蛋白的表达,差异均有统计学意义($P<0.01$)。

结论:雌激素可通过改善内质网应激,升高GSK-3 β 的Ser9位点磷酸化,抑制GSK-3 β 活性,从而明显增强胃癌细胞的侵袭力。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:17 β -雌二醇; 内质网应激; 衣霉素; 胃癌; 糖原合成激酶-3 β ; 肿瘤侵袭

核心提示:雌激素可通过降低内质网跨膜蛋白PERK的磷酸化水平,升高糖原合成激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)的Ser9位点磷酸化,抑制GSK-3 β 活性,从而明显增强胃癌细胞的侵袭力。

付政祺, 邹丰, 李艳, 刘丽江. 雌激素在衣霉素诱导的内质网应激调控胃癌细胞侵袭力中的作用及机制. 世界华人消化杂志 2014; 22(11): 1537-1541 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1537.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i11.1537>

0 引言

胃癌是我国乃至全世界常见的恶性肿瘤之一,易发生侵袭转移。前期研究发现,雌激素及其信号通路在胃癌细胞的生长与侵袭中发挥重要作用。低浓度雌激素处理胃癌细胞SGC7901可促进胃癌细胞生长与侵袭^[1]。在细胞侵袭和裸鼠移植瘤的实验中发现,高表达雌激素受体- $\alpha 36$ (estrogen receptor- $\alpha 36$, ER- $\alpha 36$)的SGC7901细胞组比低表达ER- $\alpha 36$ 的SGC7901细胞组具有更强的侵袭能力^[2,3]。肿瘤细胞侵袭(Transwell小室)实验结果显示,高表达ER- $\alpha 36$ 胃癌细胞组侵袭细胞数量明显高于低表达ER- $\alpha 36$ 组

($P<0.05$)^[2]。但雌激素参与胃癌细胞侵袭的作用机制尚不完全清楚。

内质网应激在肿瘤发生、侵袭转移中的研究,近年来备受关注。在胃癌裸鼠移植瘤模型中,敲除内质网陪伴分子葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein, GRP78)可抑制体外肿瘤细胞的侵袭生长与转移^[4]。本课题组前期研究发现,内质网应激诱导剂衣霉素(tunicamycin, TM)可通过激活糖原合成激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β),降低胃癌细胞的侵袭力。低浓度雌激素处理胃癌细胞可促进内质网陪伴分子GRP94和ER- $\alpha 36$ 的蛋白表达,进而促进细胞侵袭^[1,5]。为了进一步明确雌激素是否参与调控内质网应激,进而介导胃癌细胞的侵袭及其作用机制,本研究拟给予内质网应激特异性诱导剂TM及联合运用雌激素处理胃癌细胞系SGC7901,通过检测内质网跨膜蛋白pPERK蛋白表达的变化及其与胃癌细胞侵袭力改变的关系,明确雌激素在内质网应激调控胃癌细胞侵袭中的作用。并通过检测GSK-3 β 蛋白Ser9位点表达的改变情况,探讨GSK-3 β 途径在雌激素介导的内质网应激调控胃癌细胞侵袭中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 人胃癌细胞系SGC7901由华中科技大学同济医学院免疫学系惠赠,为本实验室保存。TM购自Alexis,溶于DMSO以3 mmol/L浓度-20 $^{\circ}\text{C}$ 保存。17 β -雌二醇(17 β -estradiol, E2)和DM1A抗体购自Sigma; pPERK(Thr 981)抗体购自Santa Cruz; Transwell侵袭试剂盒购自Mil-lipore; Bicinchoninic acid(BCA)蛋白测定试剂盒购自Pierce。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及药物处理:SGC7901细胞接种在含10%小牛血清的RMPI 1640培养基中,置于37 $^{\circ}\text{C}$, 5%CO₂培养箱中培养,每2-3 d换1次液。细胞增长至约70%-80%左右融合时胰酶消化传代。TM处理细胞的浓度为3 $\mu\text{mol/L}$,时间为24 h。运用E2与TM共同处理细胞, E2的浓度为 10^{-9} mol/L,时间为24 h^[6]。

1.2.2 Transwell侵袭实验:向侵袭小室(Transwell chamber)中加入制备好的密度为 $(0.5-1.0)\times 10^5/\text{L}$ 的无血清SGC7901细胞悬液,将小室置于含10%胎牛血清培养基的24孔板内培养24 h。用棉签轻轻刮除小室内未侵袭的细胞后,将小室底部置于试剂盒中的染色液里染色20 min,漂洗数次、

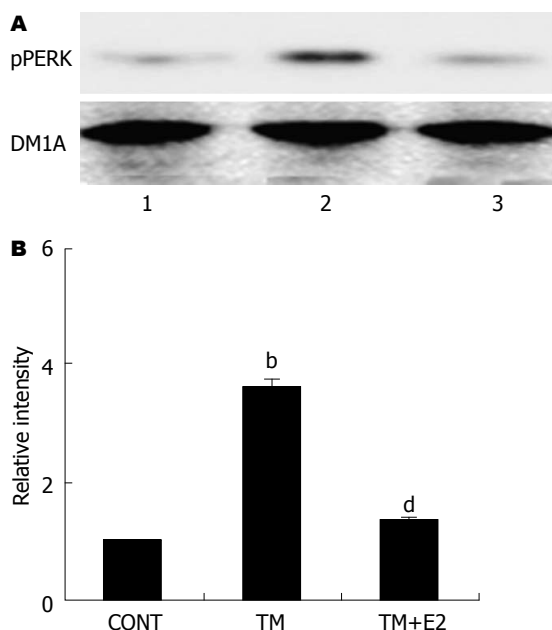


图1 Western blot方法检测TM及联合运用TM+E2处理胃癌细胞SGC7901, pPERK蛋白的表达。A: Western blot图。1: 对照组; 2: TM处理组; 3: TM+E2处理组。B: 统计图。^b $P<0.01$ vs 对照组; ^d $P<0.01$ vs TM组。TM: 衣霉素; E2: 17 β -雌二醇。

风干, 在显微镜下观察, 细胞计数。

1.2.3 Western blot技术检测^[6]: SGC7901细胞收集后, BCA法测蛋白, 进行SDS-PAGE电泳, 电泳后湿转至PVDF膜, 含5%脱脂奶粉的TBS-T(含0.05%Tween-20的TBS)37℃封闭60 min, 加1:1000稀释的抗pPERK(Thr 981)和DM1A抗体4℃孵育过夜。TBS-T漂洗5 min×3次, 加入1:4000稀释的辣根过氧化物酶标记的羊抗兔和羊抗鼠IgG 37℃孵育45 min。TBS-T漂洗5 min×3次, ECL化学发光试剂检测。

统计学处理 全部数据经SPSS13.0统计学软件处理, 数据均采用mean±SD表示, 相关因素分析采用Spearman等级相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 E2可明显改善TM处理SGC7901细胞所诱导的内质网应激 Western blot结果显示, TM处理SGC7901细胞24 h后, pPERK蛋白的表达明显高于对照组, 联合运用E2, pPERK蛋白的表达明显下降, 低于TM组(图1), 提示E2可明显改善TM所诱导的内质网应激。

2.2 E2可明显降低内质网应激对SGC7901细胞侵袭性的抑制作用 与对照组相比, TM处理组的SGC7901细胞的侵袭性明显减弱, 联合运用E2, SGC7901细胞的侵袭性明显增强, 高于TM组(

图2)。

2.3 E2通过GSK-3 β 途径改善内质网应激对SGC7901细胞侵袭性的影响 胃癌细胞SGC7901经TM处理24 h后, Ser9-GSK-3 β 蛋白表达下降, 联合运用E2, Ser9-GSK-3 β 蛋白表达升高, 高于TM组(图3), 提示E2通过增加GSK-3 β 在Ser9位点的磷酸化水平, 降低了TM通过内质网应激对胃癌细胞侵袭力的影响。

3 讨论

内质网是真核细胞内蛋白质合成、折叠和分泌的重要场所。但当各种原因所致的细胞内环境发生改变, 未折叠/错误折叠蛋白聚集, 将导致内质网应激。此时, 未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)被激活。非应激状态下, 与内质网跨膜蛋白PERK、IRE-1和ATF-6相结合的内质网陪伴分子GRP78发生解离, 通过与未折叠/错误折叠蛋白结合, 参与维持细胞内环境的稳定。被暴露的跨膜蛋白PERK、IRE-1和ATF-6被激活, 通过一系列级联反应, 最终决定细胞的命运, 适应还是凋亡^[6,7]。研究发现, 内质网应激在肿瘤的发生、侵袭、转移中发挥重要作用。内质网陪伴分子GRP78和GRP94在人胃癌组织中高表达, 且与肿瘤大小、侵袭深度和淋巴结转移等相关^[5,8,9]。内质网应激诱导剂TM可通过降低KL-6 mucin的表达, 降低RBE细胞的侵袭力^[10]。本课题组前期研究发现TM诱导的内质网应激可降低胃癌细胞的侵袭力。

胃癌是我国常见的恶性肿瘤。流行病学研究发现: 胃癌发病男性居多, 男女之比约为2-3:1, 而绝经后女性发病率明显上升, 与男性基本相同^[11]。前列腺癌切除术后接受雌激素治疗的患者, 其胃癌发病率明显低于对照组^[12]。上述研究的结果提示雌激素在非性激素依赖的肿瘤发生中发挥作用。本课题组前期研究发现, 雌激素可通过雌激素受体- α 36(ER- α 36)发挥作用, 用雌激素处理胃癌细胞SGC7901, 可通过ER- α 36/ERK途径、ER- α 36/Src/CyclinD1途径以及ER- α 36/MMP途径促进胃癌细胞生长与侵袭^[1-3,13]。在细胞侵袭和裸鼠移植瘤的实验中发现, 高表达ER- α 36的SGC7901细胞组比低表达ER- α 36的SGC7901细胞组具有更强的侵袭能力, 高表达ER- α 36组肿瘤细胞几乎不表达E-cadherin蛋白^[2,3]。肿瘤细胞侵袭(Transwell小室)实验结果显示, 高表达ER- α 36组侵袭细胞数量明显高于低表达ER- α 36组($P<0.05$)^[12]。进一步证实了雌激

■ 相关报道

雌激素参与调控胃癌细胞侵袭力的机制尚不完全清楚。本研究发

现, 雌激素可通过降低内质网应激, 抑制GSK-3 β 活性, 从而明显增强胃癌细胞的侵袭力。

■应用要点

探讨雌激素在内质网应激调控胃癌细胞侵袭中的作用及机制,此成果将对胃癌发生、发展的理论研究以及胃癌治疗新靶点的选择方面,产生重要的影响。

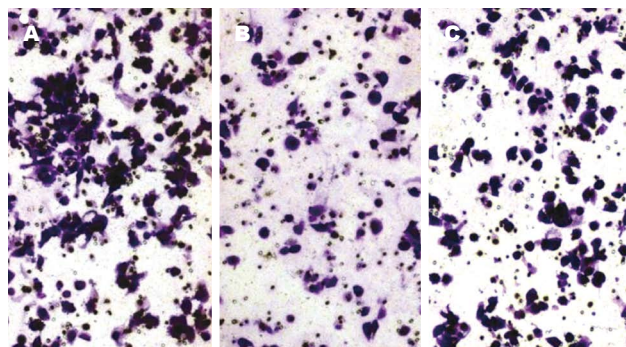


图2 TM及联合运用TM+E2处理胃癌SGC7901细胞后侵袭能力的改变。A: 对照组; B: TM处理组; C: TM+E2处理组。TM: 衣霉素; E2: 17 β -雌二醇。

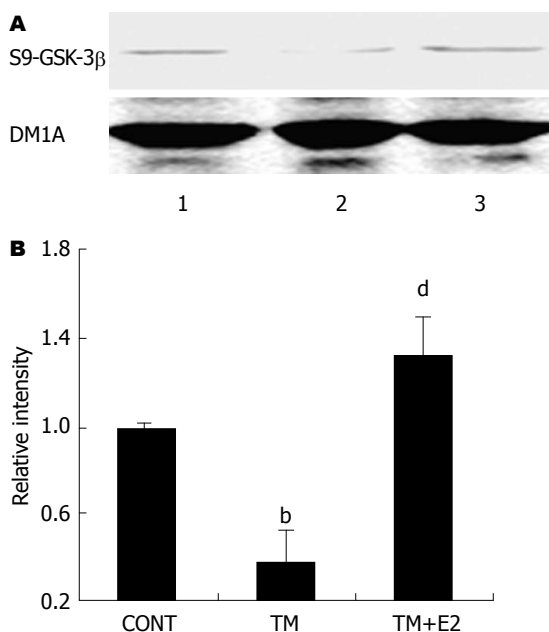


图3 Western blot方法检测TM及联合运用TM+E2处理胃癌细胞SGC7901, S9-GSK-3 β 蛋白的表达。A: Western blot图。1: 对照组, 2: TM处理组, 3: TM+E2处理组。B: 统计图。^b $P < 0.01$ vs 对照组, ^d $P < 0.01$ vs TM组。TM: 衣霉素; E2: 17 β -雌二醇; GSK-3 β : 糖原合成酶-3 β 。

素及其信号通路在胃癌细胞的生长与侵袭中发挥重要作用。另外,在胃癌细胞中,下调ER- α 36的表达,GRP94蛋白表达下降,反之亦然^[5]。在高表达ER- α 的高、中分化子宫内膜癌组织细胞中,GRP78高表达^[14]。雌激素(10 nmol/L)处理子宫内膜癌细胞(Ishikawa细胞和HHUA细胞)48 h,可诱导GRP78 mRNA和蛋白表达,同时促进细胞生长^[14]。提示,雌激素信号通路可能通过影响内质网应激相关蛋白的表达介导细胞的生长与侵袭。本研究发现,雌激素可通过降低内质网跨膜蛋白PERK的磷酸化水平,明显增强SGC7901细胞的侵袭力。

GSK-3 β 是一种丝/苏氨酸蛋白激酶,活性受Ser9位点(抑制性)和Tyr216位点(活性)的磷酸化水平调节。研究发现,GSK-3 β 在细胞增殖与分

化、肿瘤的发生、侵袭转移等方面起着重要的调节作用。抑制GSK-3 β 表达,可促进胃癌细胞SGC7901的迁移能力^[15,16]。TM诱导的内质网应激,可通过激活GSK-3 β ^[17],明显降低胃癌细胞的侵袭力。雌激素/ASPP049处理MC3T3-E1细胞,可通过抑制GSK-3 β 的活性,促进细胞增殖^[18]。腹腔注射E2可通过抑制GSK-3 β 活性,明显改善缺血再灌注损伤对大鼠肝功能的损害及肝细胞的凋亡^[19]。本研究发现,E2可降低内质网跨膜蛋白PERK的磷酸化水平,通过抑制GSK-3 β 的活性,增强SGC7901细胞的侵袭力。但E2通过内质网应激调控GSK-3 β 活性,影响胃癌细胞侵袭的机制有待进一步研究。

总之,雌激素可通过降低内质网跨膜蛋白PERK的磷酸化水平,升高GSK-3 β 的Ser9位点磷酸化,抑制GSK-3 β 活性,从而明显增强胃癌细胞的侵袭力。

4 参考文献

- Wang X, Deng H, Zou F, Fu Z, Chen Y, Wang Z, Liu L. ER- α 36-mediated gastric cancer cell proliferation via the c-Src pathway. *Oncol Lett* 2013; 6: 329-335 [PMID: 24137325]
- 邹丰, 王绪明, 刘丽江. ER- α 36和miR-143介导胃癌细胞的侵袭. *中国病理生理杂志* 2012; 28: 2167-2171
- 王绪明, 刘晶晶, 邓昊, 陈莹, 刘丽江. ER- α 36对胃癌SGC7901细胞在裸鼠体内生长的影响. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 2919-2924
- Zhang J, Jiang Y, Jia Z, Li Q, Gong W, Wang L, Wei D, Yao J, Fang S, Xie K. Association of elevated GRP78 expression with increased lymph node metastasis and poor prognosis in patients with gastric cancer. *Clin Exp Metastasis* 2006; 23: 401-410 [PMID: 17187227]
- Fu Z, Deng H, Wang X, Yang X, Wang Z, Liu L. Involvement of ER- α 36 in the malignant growth of gastric carcinoma cells is associated with GRP94 overexpression. *Histopathology* 2013; 63: 325-333 [PMID: 23829397 DOI: 10.1111/his.12171]
- Fu Z, Zou F, Deng H, Zhou H, Liu L. Estrogen protects SGC7901 cells from endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis by the Akt pathway. *Oncol Lett* 2014; 7: 560-564 [PMID: 24396487]
- Akazawa Y, Isomoto H, Matsushima K, Kanda

- T, Minami H, Yamaguchi N, Taura N, Shiozawa K, Ohnita K, Takeshima F, Nakano M, Moss J, Hirayama T, Nakao K. Endoplasmic Reticulum Stress Contributes to Helicobacter Pylori VacA-Induced Apoptosis. *PLoS One* 2013; 8: e82322 [PMID: 24349255 DOI: 10.1371/journal.pone.0082322]
- 8 Zheng HC, Takahashi H, Li XH, Hara T, Masuda S, Guan YF, Takano Y. Overexpression of GRP78 and GRP94 are markers for aggressive behavior and poor prognosis in gastric carcinomas. *Hum Pathol* 2008; 39: 1042-1049 [PMID: 18482745 DOI: 10.1016/j.humpath.2007.11.009]
- 9 Zhengqi Fu, Hao Deng, Ying Chen, Lijiang Liu. The involvement of GRP78 on estrogen signaling in gastric cancer. The 2012 International Conference on Biomedical Engineering and Biotechnology, ICBEB 2012; 1125-1128
- 10 Xu HL, Inagaki Y, Seyama Y, Sugawara Y, Kokudo N, Nakata M, Wang FS, Tang W. Expression of KL-6 mucin, a human MUC1 mucin, in intrahepatic cholangiocarcinoma and its potential involvement in tumor cell adhesion and invasion. *Life Sci* 2009; 85: 395-400 [PMID: 19631667 DOI: 10.1016/j.lfs.2009.07.004]
- 11 Sipponen P, Correa P. Delayed rise in incidence of gastric cancer in females results in unique sex ratio (M/F) pattern: etiologic hypothesis. *Gastric Cancer* 2002; 5: 213-219 [PMID: 12491079 DOI: 10.1007/s101200200037]
- 12 Lindblad M, Ye W, Rubio C, Lagergren J. Estrogen and risk of gastric cancer: a protective effect in a nationwide cohort study of patients with prostate cancer in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 2203-2207 [PMID: 15598781]
- 13 Deng H, Huang X, Fan J, Wang L, Xia Q, Yang X, Wang Z, Liu L. A variant of estrogen receptor- α , ER- α 36 is expressed in human gastric cancer and is highly correlated with lymph node metastasis. *Oncol Rep* 2010; 24: 171-176 [PMID: 20514458]
- 14 Luvsandagva B, Nakamura K, Kitahara Y, Aoki H, Murata T, Ikeda S, Minegishi T. GRP78 induced by estrogen plays a role in the chemosensitivity of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 126: 132-139 [PMID: 22543280 DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.04.025]
- 15 Liu J, Zhang Y, Xu R, Du J, Hu Z, Yang L, Chen Y, Zhu Y, Gu L. PI3K/Akt-dependent phosphorylation of GSK3 β and activation of RhoA regulate Wnt5a-induced gastric cancer cell migration. *Cell Signal* 2013; 25: 447-456 [PMID: 23123500 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.10.012]
- 16 Ryu YK, Lee YS, Lee GH, Song KS, Kim YS, Moon EY. Regulation of glycogen synthase kinase-3 by thymosin β -4 is associated with gastric cancer cell migration. *Int J Cancer* 2012; 131: 2067-2077 [PMID: 22328534 DOI: 10.1002/ijc.27490]
- 17 Fu ZQ, Yang Y, Song J, Jiang Q, Lin ZC, Wang Q, Zhu LQ, Wang JZ, Tian Q. LiCl attenuates thapsigargin-induced tau hyperphosphorylation by inhibiting GSK-3 β in vivo and in vitro. *J Alzheimers Dis* 2010; 21: 1107-1117 [PMID: 21504119]
- 18 Bhukhai K, Suksen K, Bhummaphan N, Janjorn K, Thongon N, Tantikanlayaporn D, Piyachaturawat P, Suksamrarn A, Chairoungdua A. A phytoestrogen diarylheptanoid mediates estrogen receptor/Akt/glycogen synthase kinase 3 β protein-dependent activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *J Biol Chem* 2012; 287: 36168-36178 [PMID: 22936801 DOI: 10.1074/jbc.M112.344747]
- 19 Yang X, Qin L, Liu J, Tian L, Qian H. 17 β -Estradiol protects the liver against cold ischemia/reperfusion injury through the Akt kinase pathway. *J Surg Res* 2012; 178: 996-1002 [PMID: 22835949 DOI: 10.1016/j.jss.2012.07.007]

■同行评价

本文学术价值较好, 具有一定指导意义。

编辑 田滢 电编 鲁亚静

