

# GSK-3 $\beta$ 在雷公藤甲素诱导胰腺癌细胞凋亡中的作用

毛振江, 李国庆, 黄 靓

## ■背景资料

胰腺癌是一种恶性程度很高的癌症,其5年生生存率<1%,是临床中发现的预后最差的恶性肿瘤之一。胰腺癌的发生和发展与肿瘤细胞的增殖与凋亡密切相关, p-糖原合酶激酶-3 $\beta$ (p-glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , p-GSK-3 $\beta$ )、B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)以及GSK-3 $\beta$ 为近年来研究最为常见的凋亡因子,以其为药物抑制肿瘤生长的靶点具有前瞻性和实用性。

毛振江, 李国庆, 黄靓, 南华大学附属第二医院消化内科 湖南省衡阳市 421001

毛振江, 主治医师, 主要从事消化内科的相关研究。

作者贡献分布: 毛振江与李国庆对此文所作贡献均等; 此课题由毛振江、李国庆及黄靓设计; 研究过程由毛振江与李国庆操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由毛振江与黄靓提供; 数据分析由毛振江、李国庆及黄靓完成; 本论文写作由毛振江起草; 李国庆与黄靓审阅完成。

通讯作者: 李国庆, 教授, 主任医师, 421001, 湖南省衡阳市解放大道35号, 南华大学附属第二医院消化内科。

ligq1970@163.com

电话: 0734-8899977

收稿日期: 2014-10-27 修回日期: 2014-11-21

接受日期: 2014-11-27 在线出版日期: 2015-01-18

## Role of GSK-3 $\beta$ in triptolide induced apoptosis of pancreatic cancer cells

Zhen-Jiang Mao, Guo-Qing Li, Jing Huang

Zhen-Jiang Mao, Guo-Qing Li, Jing Huang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital Affiliated to Nanhua University, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Correspondence to: Guo-Qing Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital Affiliated to Nanhua University, 35 Jiefang Avenue, Hengyang 421001, Hunan Province, China. ligq1970@163.com

Received: 2014-10-27 Revised: 2014-11-21

Accepted: 2014-11-27 Published online: 2015-01-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the role of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) in triptolide induced apoptosis of pancreatic cancer cells.

**METHODS:** Pancreatic cancer AsPC-1 cells were treated with triptolide in the presence or absence of GSK-3 $\beta$  inhibitor LiCl. Cell apoptosis was assessed using flow cytometry. The expression of GSK-3 $\beta$ , p-glycogen synthase kinase-3 $\beta$  (p-GSK-3 $\beta$ ) and B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) proteins was detected by Western blot.

**RESULTS:** Treatment with triptolide (TPL) at 6.54 ng/mL and 15.51 ng/mL significantly reduced the growth of AsPC-1 cells, and the rates of reduced growth were 39.64% and 52.19%, respectively. LiCl pretreatment reduced the

rates of reduced growth to 27.36% and 41.94%, respectively. LiCl pretreatment significantly reduced the apoptosis rate of AsPC-1 cells. Triptolide treatment significantly increased the level of p-GSK-3 $\beta$  in AsPC-1 cells, but had no significant impact on GSK-3 $\beta$  expression; LiCl pretreatment significantly increased the expression level of p-GSK-3 $\beta$  in AsPC-1 cells, had no significant impact on GSK-3 $\beta$  expression, and significantly reduced the expression of apoptosis-related factors Bcl-2, B-cell lymphoma-xl (Bcl-xl) and myeloid cell leukemia-1 (Mcl-1).

**CONCLUSION:** The increased level of p-GSK-3 $\beta$  can inhibit triptolide induced pancreatic cancer cell apoptosis.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Glycogen synthase kinase 3; Triptolide; Pancreatic cancer; Apoptosis

Mao ZJ, Li GQ, Huang J. Role of GSK-3 $\beta$  in triptolide induced apoptosis of pancreatic cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 256-260 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/256.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.256>

## 摘要

**目的:** 分析糖原合酶激酶3 $\beta$ (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )在雷公藤甲素(triptolide, TPL)诱导胰腺癌细胞AsPC-1凋亡中的作用。

**方法:** 体外培养胰腺癌细胞AsPC-1, 采用TPL处理AsPC-1细胞及采用GSK-3 $\beta$ 抑制剂LiCl预处理AsPC-1, 流式细胞仪分析细胞凋亡情况及采用Western blot分析GSK-3 $\beta$ 、p-糖原合酶激酶-3 $\beta$ (p-glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , p-GSK-3 $\beta$ )及B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)等蛋白表达水平。

**结果:** 6.54 ng/mL及15.51 ng/mL TPL处理对AsPC-1细胞活性有显著的抑制作用, 分别为39.64%及52.19%, 经LiCl预处理后其抑制作用减弱为27.36%及41.94%; 采用LiCl预处理

## ■同行评议者

夏时海, 副教授, 副主任医师, 武警后勤学院附属医院肝胆胰脾科(中心)

组的细胞凋亡情况较相应浓度未经LiCl预处理组AsPC-1细胞的凋亡率降低; 经TPL处理后AsPC-1细胞中p-GSK-3 $\beta$ 水平显著增加, 而GSK-3 $\beta$ 的表达水平无显著性变化; 采用LiCl预处理后AsPC-1细胞中p-GSK-3 $\beta$ 的表达水平增加, GSK-3 $\beta$ 的表达水平无显著性变化, 且凋亡相关因子Bcl-2、B细胞淋巴瘤-x1(B-cell lymphoma-x1, Bcl-x1)及髓样细胞白血病-1(myeloid cell leukemia-1, Mcl-1)的表达水平降低。

**结论:** p-GSK-3 $\beta$ 水平增加能够抑制TPL诱导的胰腺癌细胞的凋亡。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 糖原合酶激酶3; 雷公藤甲素; 胰腺癌; 细胞凋亡

**核心提示:** 本研究采用流式细胞仪及Western blot检测雷公藤甲素(triptolide, TPL)处理后的胰腺癌细胞凋亡及p-糖原合酶激酶-3 $\beta$ (p-glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , p-GSK-3 $\beta$ )、B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2)以及GSK-3 $\beta$ 蛋白表达。提示TPL可能是通过调节凋亡相关基因p-GSK-3 $\beta$ 蛋白的表达最终诱导胃癌细胞胰腺癌细胞凋亡的重要机制。

毛振江, 李国庆, 黄凯. GSK-3 $\beta$ 在雷公藤甲素诱导胰腺癌细胞凋亡中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 256-260 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/256.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.256>

## 0 引言

胰腺癌是一种恶性程度高的消化系肿瘤, 流行病学研究<sup>[1-3]</sup>显示近年来其发病率有上升趋势, 且表现出病程短、发现晚、转移早及预后差等特点。目前主要的治疗手段为手术切除, 但大多患者发现时就属中晚期, 仅极小部分病灶是可以切除, 5年生存率低于5%。雷公藤甲素(triptolide, TPL)是从雷公藤中提取的一种环氧二萜单体<sup>[4]</sup>, 多项研究显示其具有明显的抑制胰腺癌细胞增殖, 促进凋亡及控制转移的作用, 能够阻断细胞周期, 抗细胞增殖的作用<sup>[5,6]</sup>。糖原合酶激酶3(glycogen synthase kinase 3, GSK3)为一种调控多种细胞功能的关键酶<sup>[7]</sup>, 有GSK-3 $\alpha$ 和GSK-3 $\beta$ 两种单体, 有研究显示抑制GSK3的活性能够通过c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)介导的通路触发胰腺癌细胞的细胞凋亡<sup>[8]</sup>, 本研究采用GSK-3 $\beta$ 的抑制剂LiCl改变其

活性对其在TPL在诱导胰腺癌细胞凋亡中的作用机制进行了分析。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** TPL购自福州迈新; DMEM培养基、胎牛血清购自GIBCO; 0.25%胰酶、MTT试剂盒、BCA蛋白定量试剂盒、LiCl购自Sigma; 磷酸化GSK-3 $\beta$ 、GSK $\beta$ 及B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)等抗体购自Cell Signal公司; CO<sub>2</sub>恒温培养箱购自SANYO; Western blot电泳仪及酶标仪购自BIO-RAD; 流式细胞仪购自Becton-Dickinson Calid。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养及处理:** 胰腺癌细胞株AsPC-1购自上海睿智化学研究有限公司, 在含10%胎牛血清的DMEM完全培养基在37℃、50 mL/L CO<sub>2</sub>及90%相对湿度的培养箱中培养。

**1.2.2 药物处理:** 将TPL用二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)溶解配制成1  $\mu$ g/mL的溶液, 再根据实验要求配制成相应浓度; 将处于对数期的AsPC-1细胞常规传代, 细胞培养24 h后, 再加入不同TPL药物浓度(6.54 ng/mL及15.51 ng/mL, 药物浓度的确定标准为人服用最小剂量和最大剂量后血液浓度的1/10)的培养液同时设置对照组加入等体积培养液, 另设置LiCl(10 mmol/L)预孵育后的TPL药物浓度(6.54 ng/mL及15.51 ng/mL)组, 每组设3个复孔。

**1.2.3 4,5-二甲基噻唑-2(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2-H-tetrazolium bromide, MTT)比色法检测**各组细胞增殖情况: 各组细胞培养48 h后, 吸净培养基, 加入2 mg/mL的MTT溶液50  $\mu$ L/孔, 参照试剂盒说明书, 在570 nm波长下, 采用酶标仪检测各孔A值计算生长抑制率。生长抑制率 = (1-药物处理组A值/对照组A值)  $\times$  100%。

**1.2.4 流式细胞仪检测**各组细胞凋亡情况: 经处理培养后48 h的细胞, 将细胞经预冷PBS洗涤后, 用750 mL/L乙醇于-20℃条件下固定过夜, 洗涤离心15 min, 弃上清, 再用PBS洗涤2遍后调整细胞浓度, 加入10  $\mu$ g/mL碘化丙啶(propidium iodide, PI)及0.1%RNaseA的PBS 500  $\mu$ L, 避光染色30 min, 上机。

**1.2.5 Western blot检测**各组细胞中GSK-3 $\beta$ 、p-GSK-3 $\beta$ 及Bcl-2等的表达水平: 收集细胞, PBS洗涤后加入裂解液(50 mmol/L Tris-HCl pH 8.0, 150 mmol/L PMSF, 0.1%NP-40, 蛋白酶抑制剂)混匀超声破碎冰浴裂解30 min, 12000 r/min离

## ■研发前沿

国内外的许多研究均表明, p-GSK-3 $\beta$ 、Bcl-2以及GSK-3 $\beta$  3个蛋白是决定细胞凋亡的重要因素, 而雷公藤甲素(triptolide, TPL)对胰腺癌有治疗作用首先见于2012年美国学者的报道, 但关于其是否可影响p-GSK-3 $\beta$ 、Bcl-2以及GSK-3 $\beta$  3个蛋白的报道还没有报道, 因此研究其可填补这方面的空白。

## ■相关报道

目前的研究已经证实TPL对如白血病、乳腺癌及肺癌等多种癌症癌细胞组织中的p-GSK-3 $\beta$ 、Bcl-2以及GSK-3 $\beta$  3个酶蛋白表达均有一定的调控作用, 但关于其对胰腺癌的报道仅见于有治疗作用, 调控上述3个酶蛋白的表达还没有文献报道。

## ■创新盘点

本研究显示TPL处理后可显著促进胰腺癌细胞中p-GSK-3 $\beta$ 水平表达,而GSK-3 $\beta$ 的表达以及Bcl-2的表达水平无显著性变化,提示TPL对胰腺癌的治疗可能是单纯通过调节GSK-3 $\beta$ 信号通路中p-GSK-3 $\beta$ 蛋白表达实现的,这可能是其诱导胰腺癌细胞凋亡的重要机制。

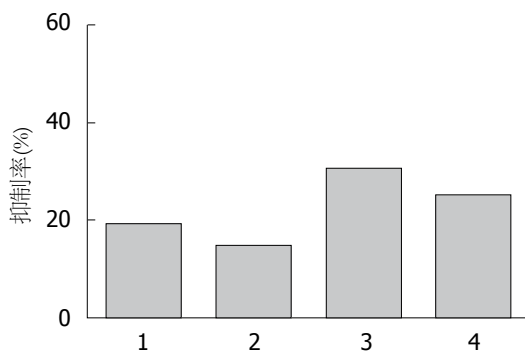


图1 TPL对AsPC-1细胞的生长抑制情况。1: 6.54 ng/mL TPL; 2: 6.54 ng/mL TPL+LiCl; 3: 15.51 ng/mL TPL; 4: 15.51 ng/mL TPL+LiCl。TPL: 雷公藤甲素。

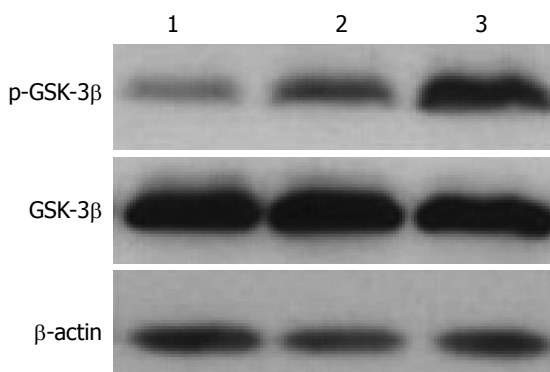


图2 处理过的胰腺细胞蛋白表达图。1: 对照组; 2: 6.54 ng/mL TPL组; 3: 15.51 ng/mL TPL组。TPL: 雷公藤甲素; p-GSK-3 $\beta$ : p-糖原合酶激酶-3 $\beta$ 。

心15 min后取上清,采用BCA法检测蛋白浓度;取上述制备的蛋白样品50  $\mu$ g上样到15%SDS-PAGE凝胶,电泳完毕后将蛋白电转至NC膜,用5%脱脂奶粉封闭,分别加一抗,37  $^{\circ}$ C孵育2 h,经0.1%TBST漂洗后加二抗(1:2000)室温孵育2 h, TBST洗膜后加ECL, X光胶片定影,扫描后用IPP6.0进行图像分析。

**统计学处理** 运用SPSS17.0软件,定量数据运用mean $\pm$ SD表示,定量资料采用t检验进行统计学分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 TPL对胰腺癌细胞AsPC-1的抑制作用** 经MTT法对各组胰腺癌AsPC-1细胞的活性进行检测结果显示,经6.54 ng/mL及15.51 ng/mL TPL处理对AsPC-1细胞活性有显著的抑制作用,分别为39.64%及52.19%,经LiCl预处理后其抑制作用减弱为27.36%及41.94%(图1)。

**2.2 各组细胞凋亡情况比较** 经流式细胞仪对各组细胞的凋亡情况进行比较结果显示,在TPL处

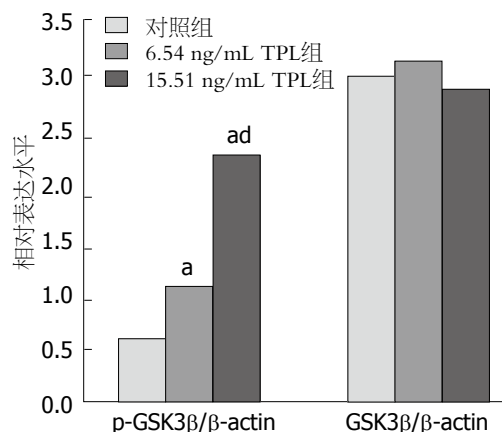


图3 不同浓度TPL处理后AsPC-1细胞蛋白相对表达水平图。<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 对照组; <sup>ad</sup> $P<0.01$  vs 6.54 ng/mL TPL组。TPL: 雷公藤甲素; p-GSK-3 $\beta$ : p-糖原合酶激酶-3 $\beta$ 。

表1 各组细胞凋亡情况比较(mean $\pm$ SD, %)

分组	凋亡率
对照组	1.72 $\pm$ 0.13
6.54 ng/mL TPL	14.91 $\pm$ 1.85
15.51 ng/mL TPL	26.17 $\pm$ 2.36
6.54 ng/mL TPL+LiCl	8.42 $\pm$ 1.47
15.51 ng/mL TPL+LiCl	14.73 $\pm$ 3.04

TPL: 雷公藤甲素。

理组AsPC-1细胞的凋亡率显著增加,且高浓度TPL促进细胞凋亡情况更为显著,而采用LiCl预处理组的细胞凋亡情况较相应浓度未经LiCl预处理组AsPC-1细胞的凋亡率降低(表1)。

**2.3 Western blot检测各组细胞p-GSK-3 $\beta$ 等蛋白表达水平** 经TPL处理后AsPC-1细胞中p-GSK-3 $\beta$ 水平显著增加,且随着TPL浓度的增加p-GSK-3 $\beta$ 的表达水平也随之增加,而GSK-3 $\beta$ 的表达水平无显著性变化(图2, 3);采用GSK-3 $\beta$ 抑制剂LiCl预处理后AsPC-1细胞中p-GSK-3 $\beta$ 的表达水平增加, GSK-3 $\beta$ 的表达水平无显著性变化,且凋亡相关因子Bcl-2、B细胞淋巴瘤-x1(B-cell lymphoma-x1, Bcl-x1)及髓样细胞白血病-1(myeloid cell leukemia-1, Mcl-1)的表达水平降低(图4, 5)。

## 3 讨论

胰腺癌作为恶性程度极高的消化系统肿瘤,约占全身恶性肿瘤的2%,其发病率与死亡率相近,中位生存期不足6 mo<sup>[9]</sup>,整体生存时间不超过两年。由于其发病隐匿、位置深、病情发展快及



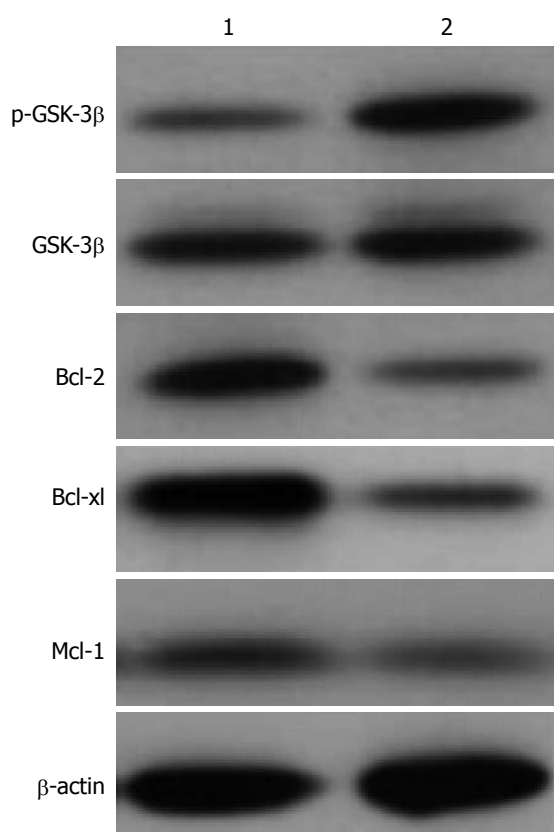


图 4 处理过的胰腺细胞蛋白表达图. 1: 对照组; 2: 15.51 ng/mL TPL+LiCl组. TPL: 雷公藤甲素; p-GSK-3 $\beta$ : p-糖原合酶激酶-3 $\beta$ ; Bcl-2: B细胞淋巴瘤-2; Bcl-xl: B细胞淋巴瘤-xl; Mcl-1: 髓样细胞白血病-1.

恶性程度高等原因, 大多数患者就诊时已属晚期, 成为全球医疗界肿瘤诊治的难题<sup>[10,11]</sup>. 雷公藤是我国传统中药, 性温、味苦涩具有活筋活络、祛风除湿等功效. 其主要制剂TPL研究表明具有抗炎、抗生育、抗肿瘤及免疫抑制等作用, 研究表明对于多种肿瘤细胞具有较强的抑制作用<sup>[12]</sup>. 师宪平等<sup>[13]</sup>的研究采用TPL诱导淋巴瘤细胞凋亡与对照组相比X连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)及Mcl-1等的表达差异显著, 且存在剂量、时间依赖性. 周淑华<sup>[14]</sup>采用双向电泳技术分析TPL诱导胰腺癌细胞凋亡中差异表达蛋白结果显示角蛋白18与对照组比差异显著, 且存在时间及剂量效应关系.

GSK3是一种可以调控多种细胞功能的关键酶, 是调节糖原合成的关键激酶, 磷酸化糖原合酶并使之失活, 从而抑制糖原合成进入糖代谢<sup>[15]</sup>. GSK-3 $\beta$  N端第九位丝氨酸及GSK-3 $\alpha$ 第21位丝氨酸被包括丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(receptor serine/threonine kinases, AKT)、cAMP蛋白激酶A(cyclic-amp dependent protein kinase

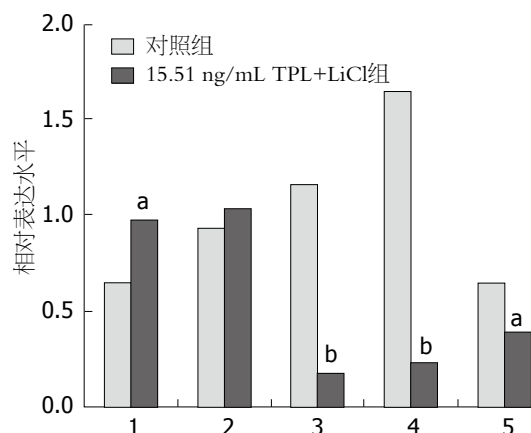


图 5 15.51 ng/mL TPL+LiCl预处理后AsPC-1细胞GSK-3 $\beta$ 及凋亡相关因子表达水平. 1: p-GSK-3 $\beta$ /β-actin; 2: GSK-3 $\beta$ /β-actin; 3: Bcl-2/β-actin; 4: Bcl-xl/β-actin; 5: Mcl-1/β-actin. <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组. TPL: 雷公藤甲素; p-GSK-3 $\beta$ : p-糖原合酶激酶-3 $\beta$ ; Bcl-2: B细胞淋巴瘤-2; Bcl-xl: B细胞淋巴瘤-xl; Mcl-1: 髓样细胞白血病-1.

A, PKA)及蛋白激酶C(protein kinase C system, PKC)等在多种激酶磷酸化, 调节GSK的活性, 因此GSK参与到多种信号通路的调节<sup>[15-17]</sup>. 研究<sup>[18,19]</sup>表明GSK3的激活在多种情况下参与到细胞凋亡过程, 有研究表明GSK-3 $\beta$ 的激活参与到抑癌蛋白肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)的抵抗过程, 后者为一种诱导细胞凋亡的配体, 是公认的抗癌物质. Saiprasad等<sup>[7]</sup>研究表明GSK-3 $\beta$ 参与到PIK3/AKT介导的细胞凋亡过程. 本研究为了分析GSK-3 $\beta$ 在TPL诱导胰腺细胞凋亡中的作用, 采用LiCl进行预处理AsPC-1, 结果表明, 采用TPL处理AsPC-1细胞, 细胞凋亡率显著升高, 而采用LiCl预处理的AsPC-1细胞的生长抑制情况显著改善, 细胞凋亡率也较相应浓度TPL处理的AsPC-1细胞显著降低, 采用Western blot分析经AsPC-1细胞相关蛋白表达情况, 显示经TPL处理后的细胞p-GSK-3 $\beta$ 的表达水平显著升高, 且随着TPL的浓度升高而升高, 但GSK-3 $\beta$ 的表达水平无显著性改变; 经LiCl预处理的AsPC-1细胞中凋亡相关因子Bcl-2、Bcl-xl及Mcl-1的表达水平降低.

总之, p-GSK-3 $\beta$ 参与了胰腺癌AsPC-1细胞的凋亡过程, 其磷酸化水平增加能够抑制TPL诱导的胰腺癌细胞的凋亡.

#### 4 参考文献

- 1 顾凯, 吴春晓, 鲍萍萍, 王春芳, 彭鹏, 龚杨明, 向泳梅, 黄哲宙, 金凡, 郑莹, 卢伟. 上海市胰腺癌流行现状、回顾与比较分析. 外科理论与实践 2009; 14: 510-515

#### ■应用要点

研究显示TPL可在体外诱导胰腺癌细胞的凋亡, 并呈剂量和时间依赖性, 这些都提示, 调节凋亡相关基因p-GSK-3 $\beta$ 表达是其可能作用机制, 但对TPL是否还可诱导其他肿瘤细胞凋亡, 其介导途径又是哪些均需进一步深入研究.

## ■同行评价

本文实验设计合理,方法应用得当,研究结果具有一定的科学与可读性。

- 2 郑莹, 黄哲宙. 胰腺癌的流行及其预防控制的研究焦点. *诊断学理论与实践* 2011; 10: 301-304
- 3 田力, 曾繁刺, 李德刚, 王展鹏, 李巍, 张学文. 胰腺癌与糖尿病相关性分析. *中华肝胆外科杂志* 2012; 18: 508-511
- 4 胡永红, 曾克勤, 张明敏, 涂胜豪, 赖先阳, 张玮琛. 雷公藤甲素对胶原诱导的关节炎大鼠滑膜细胞核转录因子 $\kappa$ B表达与活性的影响. *中华风湿病学杂志* 2004; 8: 515-518
- 5 Shao H, Ma J, Guo T, Hu R. Triptolide induces apoptosis of breast cancer cells via a mechanism associated with the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Exp Ther Med* 2014; 8: 505-508 [PMID: 25009609]
- 6 Wu J, Li QQ, Zhou H, Lu Y, Li JM, Ma Y, Wang L, Fu T, Gong X, Weintraub M, Wu S, Ding H. Selective tumor cell killing by triptolide in p53 wild-type and p53 mutant ovarian carcinomas. *Med Oncol* 2014; 31: 14 [PMID: 24880464 DOI: 10.1007/s12032-014-0014-8]
- 7 Saiprasad G, Chitra P, Manikandan R, Sudhandiran G. Hesperidin induces apoptosis and triggers autophagic markers through inhibition of Aurora-A mediated phosphoinositide-3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin and glycogen synthase kinase-3 beta signalling cascades in experimental colon carcinogenesis. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2489-2507 [PMID: 25047426 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.06.013]
- 8 Wei M, Zhang M, Adams A, Duan Y. JNK and AKT/GSK3 $\beta$  signaling pathways converge to regulate periodontal ligament cell survival involving XIAP. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 448: 485-491 [PMID: 24802394 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.04.134]
- 9 丁雷, 张平. 胰腺癌治疗的研究进展. *中国老年学杂志* 2014; 34: 2298-2300
- 10 张涛, 周丁华, 吕伟, 王国经, 王虎明, 吉王明. 高强度聚焦超声联合吉西他滨治疗不可手术切除的胰腺癌临床效果观察. *中国综合临床* 2012; 28: 793-796
- 11 Löhr JM, Haas SL, Kröger JC, Friess HM, Höft R, Goretzki PE, Peschel C, Schweigert M, Salmons B, Gunzburg WH. Encapsulated cells expressing a chemotherapeutic activating enzyme allow the targeting of subtoxic chemotherapy and are safe and efficacious: data from two clinical trials in pancreatic cancer. *Pharmaceutics* 2014; 6: 447-466 [PMID: 25116885 DOI: 10.3390/pharmaceutics6030447]
- 12 居星耀. 雷公藤甲素脂质体制备及体内抗肿瘤实验研究. *中国现代应用药学* 2007; 24: 271-274
- 13 师宪平, 蓝晓莹, 温创宇, 陈鑫, 刘焕亮. 雷公藤内酯醇对弥漫性大B淋巴瘤细胞株凋亡的影响及其机制探讨. *山东医药* 2013; 53: 1-3
- 14 周淑华. CK1 $\delta$ 在雷公藤甲素诱导胰腺癌细胞凋亡中的机制研究. *福建医科大学* 2013: 44-46
- 15 宋晓红, 翁丹青, 邢辉, 卢运萍, 王世宣, 马丁. 糖原合酶激酶-3 $\beta$ 磷酸化抑制顺铂诱导卵巢癌细胞凋亡的研究. *华中科技大学学报(医学版)* 2009; 38: 645-648
- 16 Sokolosky M, Chappell WH, Stadelman K, Abrams SL, Davis NM, Steelman LS, McCubrey JA. Inhibition of GSK-3 $\beta$  activity can result in drug and hormonal resistance and alter sensitivity to targeted therapy in MCF-7 breast cancer cells. *Cell Cycle* 2014; 13: 820-833 [PMID: 24407515 DOI: 10.4161/cc.27728]
- 17 Singh V, Lin R, Yang J, Cha B, Sarker R, Tse CM, Donowitz M. AKT and GSK-3 are necessary for direct ezrin binding to NHE3 as part of a C-terminal stimulatory complex: role of a novel Ser-rich NHE3 C-terminal motif in NHE3 activity and trafficking. *J Biol Chem* 2014; 289: 5449-5461 [PMID: 24398676 DOI: 10.1074/jbc.M113.521336]
- 18 Zhang JS, Herreros-Villanueva M, Koenig A, Deng Z, de Narvajas AA, Gomez TS, Meng X, Bujanda L, Ellenrieder V, Li XK, Kaufmann SH, Billadeau DD. Differential activity of GSK-3 isoforms regulates NF- $\kappa$ B and TRAIL- or TNF $\alpha$  induced apoptosis in pancreatic cancer cells. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1142 [PMID: 24675460 DOI: 10.1038/cddis.2014.341]
- 19 Beurel E, Blivet-Van Eggelpoël MJ, Kornprobst M, Moritz S, Delele R, Paye F, Housset C, Desbois-Mouthon C. Glycogen synthase kinase-3 inhibitors augment TRAIL-induced apoptotic death in human hepatoma cells. *Biochem Pharmacol* 2009; 77: 54-65 [PMID: 18938143 DOI: 10.1016/j.bcp.2008.09.026]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

