

内质网应激对胃癌细胞迁移与侵袭的影响

董凯楠, 黄忻, 邢文英, 郭文文, 冯若

董凯楠, 黄忻, 邢文英, 郭文文, 冯若, 郑州大学基础医学院组织学与胚胎学教研室 河南省郑州市 450001

董凯楠, 郑州大学第三附属医院检验科 河南省郑州市 450052

董凯楠, 住院医师, 主要从事胃癌转移机制方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81401995
河南省基础与前沿技术研究基金资助项目, No. 132300410109

作者贡献分布: 该课题由冯若设计; 实验由董凯楠、黄忻、邢文英及郭文文完成; 数据处理与论文撰写由冯若与董凯楠完成。

通讯作者: 冯若, 副教授, 450001, 河南省郑州市科学大道100号, 郑州大学基础医学院组织学与胚胎学教研室. fr@zzu.edu.cn
电话: 0371-66658905

收稿日期: 2015-11-19
修回日期: 2015-12-14
接受日期: 2015-12-29
在线出版日期: 2016-04-08

Effect of endoplasmic reticulum stress on gastric cancer cell migration and invasion

Kai-Nan Dong, Xin Huang, Wen-Ying Xing, Wen-Wen Guo, Ruo Feng

Kai-Nan Dong, Xin Huang, Wen-Ying Xing, Wen-Wen Guo, Ruo Feng, Department of Histology and Embryology, College of Basic Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, He'nan Province, China

Kai-Nan Dong, Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81401995; Basic Research & Frontier Technology Project of He'nan Province, No. 132300410109

Correspondence to: Ruo Feng, Associate Professor,

Department of Histology and Embryology, College of Basic Medical Sciences, Zhengzhou University, 100 Kexue Avenue, Zhengzhou 450001, He'nan Province, China. fr@zzu.edu.cn

Received: 2015-11-19
Revised: 2015-12-14
Accepted: 2015-12-29
Published online: 2016-04-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of endoplasmic reticulum stress (ERS) on gastric cancer cell migration and invasion.

METHODS: Gastric cancer BGC823 or SGC7901 cells were treated with tunicamycin (TM) for 0, 12, 24 and 36 h. The expression of glucose-regulated protein 78 (GRP78), matrix metalloproteinase 9 (MMP9) and vascular endothelial growth factor (VEGF) was analyzed using Western blot. Wound healing assay was used to detect the migrating ability of gastric cancer cells at each time point with or without TM treatment. Transwell assay was employed to examine invasive ability of gastric cancer cells at each time point with or without TM treatment.

RESULTS: Compared with baseline values, the expression of GRP78, MMP9 and VEGF in gastric cancer cells was significantly increased after treatment with TM for 12, 24 or 36 h ($P < 0.05$). Wound healing ability of gastric cancer cells treated with TM for 12, 24 or 36 h was much stronger than that in the 0 h group ($P < 0.05$). The number of gastric cancer cells invading to the lower chamber increased after TM treatment for 12, 24 or 36 h ($P < 0.05$).

CONCLUSION: ERS promotes gastric cancer

■背景资料

转移是胃癌发展的最终阶段,也是引起胃癌患者死亡的主要原因。研究发现内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)普遍存在于肿瘤组织中,参与调控肿瘤的发生发展,与肿瘤转移关系密切。但ERS与胃癌转移的关系尚不清楚。为此,本文探讨了ERS对胃癌转移能力的影响及其可能机制。

■同行评议者

李欣, 教授, 承德医学院基础医学院

■ 研究前沿

本文研究发现ERS可促进胃癌细胞的迁移与侵袭,可能是促进胃癌转移的重要因素。而ERS可通过ERS感受蛋白活化转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)、肌醇需酶1(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)和蛋白激酶样内质网激酶(protein kinase-like ER kinase, PERK)来启动不同的信号通路,参与调控细胞的生物学行为。关于ERS通过哪条通路来促进胃癌转移的问题,还有待于进一步研究。

cell migration and invasion probably *via* upregulation of MMP9 and VEGF expression.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoplasmic reticulum stress; Gastric cancer; Migration; Invasion

Dong KN, Huang X, Xing WY, Guo WW, Feng R. Effect of endoplasmic reticulum stress on gastric cancer cell migration and invasion. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1485-1491 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1485.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1485>

摘要

目的: 探讨内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)对胃癌细胞迁移及侵袭能力的影响及其机制。

方法: 5 μ g/mL衣霉素处理胃癌细胞系SGC7901或BGC823 0、12、24及36 h, Western blot检测各时间点葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)、金属基质蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)及血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达; 划痕实验检测衣霉素处理不同时间后对胃癌细胞迁移能力的影响, 各时间点均设未加药对照组; Transwell侵袭实验检测衣霉素处理不同时间后对胃癌细胞侵袭能力的影响, 各时间点均设未加药对照组。

结果: 与相应的0 h组相比, 衣霉素处理胃癌细胞系SGC7901或BGC823 12、24及36 h后, GRP78、MMP9及VEGF的蛋白表达量均明显增加($P<0.05$); 衣霉素处理12、24及36 h后, 胃癌细胞的划痕愈合度及胃癌细胞侵袭到Transwell下室的细胞数均明显高于0 h组($P<0.05$)。

结论: ERS可上调MMP9及VEGF, 促进胃癌细胞的迁移与侵袭。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 内质网应激; 胃癌; 迁移; 侵袭

核心提示: 本研究发现内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)可显著增强胃癌细胞的侵袭及迁移能力, 并上调肿瘤转移相关蛋白金属基质蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)及血

管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达, 提示ERS可能通过上调MMP9和VEGF的表达来促进胃癌细胞转移。

董凯楠, 黄析, 邢文英, 郭文文, 冯若. 内质网应激对胃癌细胞迁移与侵袭的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(10): 1485-1491 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1485.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1485>

0 引言

胃癌发病率位居全球范围内恶性肿瘤发生率的第4位, 其死亡率高居世界第2位^[1,2]。在我国胃癌患者死亡率则高居恶性肿瘤死亡率之首。其中转移是胃癌发展的最终阶段, 也是引起患者死亡的主要原因^[3]。目前关于胃癌转移的机制尚不清楚, 所以缺乏有效阻止胃癌转移的治疗手段, 使得胃癌死亡率居高不下。多种应激因素如营养剥夺、缺血缺氧及蛋白质糖基化受阻等均可影响蛋白质折叠, 而未折叠蛋白质则堆积于内质网腔内, 引发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)^[4]。研究^[5-8]发现ERS反应普遍存在于肿瘤组织中, 并调控肿瘤的发生发展, 参与肿瘤的浸润与转移。目前尚不清楚ERS在胃癌转移中的作用。本研究拟利用ERS诱导剂衣霉素处理胃癌细胞, 探讨ERS对胃癌转移能力的影响及其可能机制。

1 材料和方法

1.1 材料 人胃腺癌细胞系SGC7901及BGC823购自美国模式培养物集存库(American type culture collection, ATCC); 胎牛血清与RPMI 1640培养基购自GIBCO; 衣霉素购自Sigma; 兔抗人葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)抗体、HRP酶标二抗、兔抗人金属基质蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)抗体、兔抗人及血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及ECL发光试剂盒购自Cell Signaling。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 采用RPMI 1640培养基(含10%胎牛血清)贴壁培养BGC823或SGC7901于含50 mL/L CO₂、饱和湿度的37 °C恒温培养箱内。
1.2.2 Western blot技术检测GRP78、MMP9及VEGF的表达: 用ERS诱导剂衣霉素分别处理BGC823及SGC7901 0、12、24及36 h, Western blot技术检测各时间点ERS标志物GRP78及

表 1 衣霉素作用胃癌细胞不同时间后GRP78的相对表达量

时间	GRP78/ β -actin	
	SGC7901	BGC823
0 h	0.3084 \pm 0.0065	0.4898 \pm 0.0218
12 h	0.6238 \pm 0.0029 ^b	1.0564 \pm 0.0294 ^b
24 h	0.6806 \pm 0.0101 ^b	1.2416 \pm 0.0087 ^b
36 h	0.7269 \pm 0.0037 ^b	1.4853 \pm 0.0971 ^b

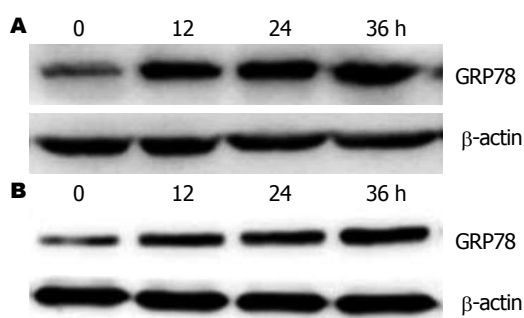
^b $P < 0.01$ vs 0 h组.

图 1 衣霉素作用胃癌细胞不同时间后GRP78的表达情况. A: 衣霉素处理SGC7901不同时间后GRP78的表达情况; B: 衣霉素处理BGC823不同时间后GRP78的表达情况.

肿瘤侵袭与转移相关指标MMP9和VEGF的表达, 以明确衣霉素是否诱导胃癌细胞发生ERS, 以及ERS是否上调肿瘤侵袭与转移相关指标MMP9和VEGF的表达. 结果用Image J软件对蛋白含量进行定量分析. GRP78、MMP-9和VEGF蛋白表达相对含量以条带密度比值表示, 即GRP78/ β -actin、MMP-9/ β -actin、VEGF/ β -actin.

1.2.3 划痕实验: 以每孔 1×10^6 个细胞将BGC823或SGC7901接种于6孔板中, 待细胞汇合成单层后, 用灭菌枪头在细胞单层上小心地做划痕, 用PBS洗去细胞碎片, 加入含5 μ g/mL衣霉素的培养基, 未加药组作为对照. 于衣霉素处理0、12、24及36 h用倒置显微镜拍照测量划痕宽度, 在照片选取3个不同位置计算划痕宽度平均值. 细胞的迁移能力以划痕修复率表示(划痕修复率 = 细胞迁移距离/原始划痕宽度).

1.2.4 细胞侵袭能力检测: 用5 μ g/mL衣霉素处理BGC823或SGC7901 12、24及36 h, 各时间点均设未加药对照组. 胰酶消化各组细胞并用无血清RMPI 1640培养基制成浓度为 5×10^5 /mL单细胞悬液. 将150 μ L细胞悬液加至用

Matrigel预处理的Transwell上室中, 于下室中加入600 μ L含10%胎牛血清的RMPI 1640培养基. 继续培养24 h后, 擦掉上室细胞, PBS洗2次, 于甲醇中固定30 min, 置于0.5%结晶紫溶液中, 染色10 min, 用三蒸水洗3遍. 风干后置于显微镜下观察, 随机选取5个视野, 统计侵袭至下室的细胞数目并取其平均值.

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件分析, 数据均采用mean \pm SD表示, 组间比较采用单因素方差分析. 检验水准 $\alpha = 0.05$. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 衣霉素可诱导胃癌细胞SGC7901和BGC823发生ERS 与0 h相比, 衣霉素处理胃癌细胞系SGC7901或BGC823, 12、24、36 h后, GRP78在蛋白水平的表达量均明显提高($P < 0.05$)(表1, 图1).

2.2 ERS促进胃癌细胞SGC7901和BGC823的迁移 与对照组相比, 衣霉素处理SGC7901和BGC823 12、24及36 h后, 各衣霉素处理组的划痕愈合率均明显高于对照组($P < 0.05$)(表2, 图2).

2.3 ERS促进胃癌细胞SGC7901和BGC823的侵袭 与对照组相比, 衣霉素处理SGC7901和BGC823 12、24及36 h后, 各衣霉素处理组侵袭至下室的细胞数均明显多于对照组($P < 0.05$)(表3, 图3).

2.4 衣霉素可上调胃癌细胞SGC7901和BGC823 MMP9及VEGF-A的表达 与0 h相比, 衣霉素处理胃癌细胞SGC7901或BGC823 12、24、36 h后, 肿瘤侵袭与转移相关MMP9及VEGF-A的表达均明显提高($P < 0.05$)(表4, 图4).

3 讨论

胃癌是我国常见的消化系肿瘤, 死亡率很高^[3]. 若能及早做出诊断, 胃癌患者则可通过以手术为主的综合治疗达到较好的治疗效果, 可有效提高其生存率. 然而, 在我国约2/3的胃癌患者在确诊时已属中晚期, 预后较差. 绝大部分胃癌患者, 尤其是中晚期患者在接受临床各种治疗后, 仍然会出现肿瘤的复发、侵袭与转移^[9,10]. 目前尚无药物可有效防治胃癌转移, 这也是引起胃癌患者死亡的主要原因. 因此, 深入探讨胃癌转移机制以期找到新的药物靶点十分必要. 本研究发现ERS可借助上调MMPs及VEGF-A促进胃癌细胞的侵袭与迁移, 参

■ 相关报道

Moon等研究发现ERS可诱导肿瘤细胞发生上皮-间质化转变; Li等发现下调乙酰肝素酶能逆转由ERS介导乳腺癌细胞的转移及侵袭能力. Liu等发现, 敲低ERS的指标蛋白GRP78的表达可通过抑制PI3K/Akt信号通路, 显著降低肿瘤细胞的转移能力. 这些研究表明ERS可能是肿瘤细胞发生浸润转移的重要诱因, 在肿瘤转移过程中发挥重要作用.

■创新盘点

本文研究揭示了ERS可能通过上调MMP9和VEGF的表达来促进胃癌细胞转移,为阐明胃癌转移机制注入了新内容.



图 2 伊曲康唑处理胃癌细胞不同时间后划痕愈合程度.

表 2 伊曲康唑处理胃癌细胞不同时间后划痕愈合率(%)

时间	SGC7901		BGC823	
	对照组	伊曲康唑组	对照组	伊曲康唑组
12 h	6.8 ± 0.17	9.8 ± 0.19 ^b	20.8 ± 0.31	35.7 ± 0.18 ^d
24 h	9.6 ± 0.26	14.8 ± 0.22 ^b	28.3 ± 0.25	64.3 ± 0.35 ^d
36 h	13.7 ± 0.28	21.3 ± 0.15 ^b	37.8 ± 0.34	67.9 ± 0.26 ^d

^b*P*<0.01 vs SGC7901对照组; ^d*P*<0.01 vs BGC823对照组.

与胃癌转移,为阐明胃癌转移机制注入了新的内容.

内质网是蛋白质的加工厂,多种病理生理因素可破坏内质网稳态,引发蛋白质合成障碍,而错误折叠和未折叠的蛋白质在内质网腔内堆积,细胞为此将做出一系列的反应,即ERS反应^[4].哺乳动物细胞的ERS反应由活化转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)、肌醇需酶1(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)和

蛋白激酶样内质网激酶(protein kinase-like ER kinase, PERK)三种内质网跨膜蛋白启动,他们是ERS的感受器.在稳定状态下,3种ERS感受蛋白均与GRP78结合以复合物的形式存在,处于失活状态;ERS状态下,他们则与GRP78解离^[11,12].解离后ERS感受蛋白分别通过不同的信号转导途径来减缓内质网腔内未折叠蛋白质的堆积,进行自我挽救^[11,12].ERS反应实际上是细胞为适应环境变化而做出的保护性

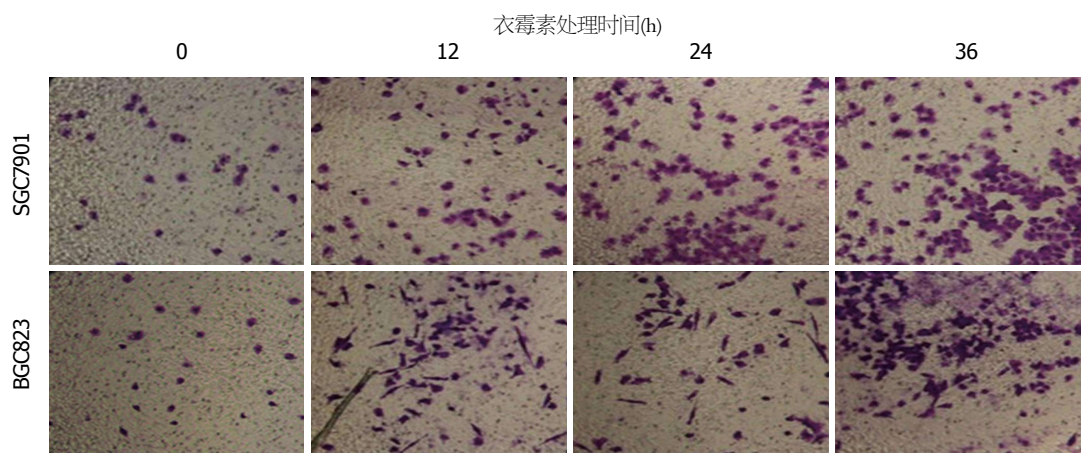


图 3 衣霉素处理胃癌细胞不同时间后侵袭至下室的细胞。

表 3 衣霉素处理胃癌细胞不同时间后侵袭至下室的细胞数

时间	细胞数(个)	
	SGC7901	BGC823
0 h	40 ± 2.2	55 ± 1.3
12 h	65 ± 3.1 ^b	85 ± 2.2 ^b
24 h	96 ± 1.2 ^b	95 ± 2.4 ^b
36 h	115 ± 2.3 ^b	102 ± 3.3 ^b

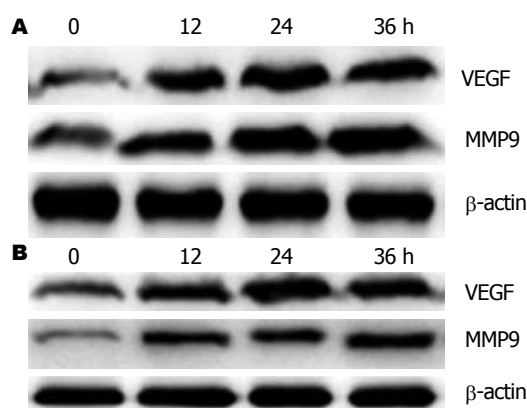
^b*P* < 0.01 vs 0 h组。

图 4 衣霉素作用胃癌细胞不同时间后MMP9及VEGF的表达情况。A: 衣霉素处理SGC7901不同时间后MMP9及VEGF的表达情况; B: 衣霉素处理BGC823不同时间后MMP9及VEGF的表达情况。VEGF: 血管内皮细胞生长因子; MMP9: 金属基质蛋白酶9。

反应。GRP78是一种分子伴侣, 协助蛋白质折叠, ERS状态下, 其表达量显著升高, 而GRP78的高表达常被用作检测ERS存在的标准^[12]。衣霉素为N-糖链抑制剂, 可抑制糖蛋白N-糖链的合成, 使蛋白质糖基化受阻, 进而影响蛋白质的折叠能力, 导致未折叠蛋白质的堆积, 诱发ERS^[13,14]。本研究用ERS诱导剂衣霉素处理不同分化程度的胃癌细胞SGC7901和BGC823后, GRP78的表达量显著升高, 提示衣霉素可诱导上述两种胃癌细胞发生ERS。

作为ERS的强诱导剂, 缺血缺氧现象在实体瘤组织中普遍存在, 且与肿瘤转移关系密切^[15-17]。研究^[8,18]发现, ERS亦普遍存在于肿瘤组织内, 且ERS程度与肿瘤的浸润深度及转移程度成正相关。Li等^[19]发现, 下调乙酰肝素酶能逆转由ERS介导乳腺癌细胞的转移及侵袭能力。Liu等^[20]发现, 敲低ERS的指标蛋白GRP78的表达可通过抑制PI3K/Akt信号通路, 显著降低肿瘤细胞的转移能力。这些研究表明ERS可能是肿瘤细胞发生浸润转移的重要诱因, 在肿瘤转移过程中发挥重要作用。但关于ERS与胃癌转移

的关系尚不明了。因此, 从ERS着手研究可为探讨胃癌转移机制提供一个新思路。本研究结果显示, 衣霉素处理胃癌细胞后, 其侵袭及迁移能力明显增强, 说明ERS参与并促进了胃癌细胞的侵袭与迁移, 提示ERS可能是胃癌转移的重要调控机制。

肿瘤转移是涉及多个步骤, 需要多因素共同参与的复杂过程。在此过程中, 肿瘤细胞要脱离原发灶, 侵袭并播散到其他部位形成转移灶, 该过程需要许多分子参与, 如黏附分子、基质降解酶及多种生长因子等。不同因素诱导下, 肿瘤转移的机制不尽相同^[21-23]。为进一步探讨ERS调控胃癌转移的可能机制, 本课题检测了ERS对肿瘤转移相关指标MMP9和VEGF-A的影响。MMPs, 尤其是MMP-9可降解细胞外基质, 促进胃癌细胞向外迁移^[24-26]; 而VEGF则

应用要点

GRP78高表达作为ERS检测指标, 可能是检测胃癌转移的潜在指标, 对临床监测胃癌转移具有一定的参考价值。

■名词解释

内质网应激反应: 多种应激因素如营养剥夺、缺血缺氧及蛋白质糖基化受阻等均可影响蛋白质折叠, 而未折叠蛋白质则堆积于内质网腔内, 引发对此做出一系列的代偿反应, 称为ERS反应。

表 4 衣霉素作用胃癌细胞不同时间后MMP9及VEGF的相对表达量

时间	MMP9/ β -actin		VEGF/ β -actin	
	SGC7901	BGC823	SGC7901	BGC823
0 h	0.3128 \pm 0.0130	0.2863 \pm 0.0149	0.2786 \pm 0.0126	0.3197 \pm 0.0203
12 h	0.6453 \pm 0.0095 ^b	0.6280 \pm 0.0227 ^b	0.5048 \pm 0.0136 ^b	0.5925 \pm 0.0209 ^b
24 h	0.7160 \pm 0.0095 ^b	0.5821 \pm 0.0093 ^b	0.6640 \pm 0.0174 ^b	0.8224 \pm 0.0136 ^b
36 h	0.8699 \pm 0.0107 ^b	0.7699 \pm 0.0169 ^b	0.5696 \pm 0.0159 ^b	0.7311 \pm 0.0111 ^b

^b*P*<0.01 vs 0 h组。MMP9: 金属基质蛋白酶9; VEGF: 血管内皮细胞生长因子。

是肿瘤组织中的促血管生长因子, 促进肿瘤组织中新生血管的生成, 参与肿瘤转移^[27,28]。研究^[29,30]表明胃癌组织内VEGF高表达与其血管生成及胃癌转移密切相关。肿瘤细胞为适应其周围微环境, 可以通过激活ERS反应, 来创造更为有利的微环境, 增强一些生长因子和血管生成因子等的分泌能力, 促进肿瘤细胞的迁移和侵袭^[24-31]。其中VEGF信号通路是淋巴管形成的基础, 通过转基因小鼠模型证实, 经过VEGF信号途径可以诱导淋巴管生成。并在小鼠肿瘤模型上观察到VEGF过表达可诱导肿瘤淋巴管生长, 证实了淋巴管是肿瘤细胞转移播散到局部淋巴结的主要通路^[31]。本研究结果显示ERS可显著上调MMP9及VEGF-A的表达。该结果表明ERS可能借助肿瘤转移相关蛋白MMP9来降解细胞外基质成分, 增强胃癌细胞向外侵袭的能力; 同时, ERS亦可通过VEGF-A诱导胃癌细胞向外迁移。提示ERS可通过MMP9及VEGF-A调控胃癌细胞的侵袭与迁移能力。

作为实体瘤, 胃癌组织内存在缺血缺氧等应激因素; 作为ERS的诱导剂, 缺血缺氧可诱发胃癌细胞发生ERS反应。本实验结果提示ERS可促进胃癌细胞的迁移与侵袭, 可能是促进胃癌转移的重要因素。研究显示ERS可通过ERS感受蛋白ATF6、IRE1和 PERK来启动不同的信号通路, 参与调控细胞的生物学行为。关于ERS通过哪条通路来促进胃癌转移的问题, 目前尚不清楚, 还有待于进一步研究。

4 参考文献

1 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]
2 Park JY, von Karsa L, Herrero R. Prevention strategies for gastric cancer: a global perspective. *Clin Endosc* 2014; 47: 478-489 [PMID: 25505712 DOI:

10.5946/ce.2014.47.6.478]
3 孙秀娣, 牧人, 周有尚, 戴旭东, 张思维, 皇甫小梅, 孙杰, 李连弟, 鲁凤珠, 乔友林. 中国胃癌死亡率20年变化情况分析及其发展趋势预测. *中华肿瘤杂志* 2014; 26: 4-9
4 Yadav RK, Chae SW, Kim HR, Chae HJ. Endoplasmic reticulum stress and cancer. *J Cancer Prev* 2014; 19: 75-88 [PMID: 25337575 DOI: 10.15430/JCP.2014.19.2.75]
5 Kaira K, Toyoda M, Shimizu A, Shino M, Sakakura K, Takayasu Y, Takahashi K, Asao T, Chikamatsu K. Expression of ER stress markers (GRP78/BiP and PERK) in adenoid cystic carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2016; 136: 1-7 [PMID: 26366837 DOI: 10.3109/00016489.2015.1083120]
6 Zheng YZ, Cao ZG, Hu X, Shao ZM. The endoplasmic reticulum stress markers GRP78 and CHOP predict disease-free survival and responsiveness to chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145: 349-358 [PMID: 24781973 DOI: 10.1007/s10549-014-2967-x]
7 Nagelkerke A, Bussink J, Sweep FC, Span PN. The unfolded protein response as a target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1846: 277-284 [PMID: 25069067 DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.07.006]
8 Moon SY, Kim HS, Nho KW, Jang YJ, Lee SK. Endoplasmic reticulum stress induces epithelial-mesenchymal transition through autophagy via activation of c-Src kinase. *Nephron Exp Nephrol* 2014; 126: 127-140 [PMID: 24863135 DOI: 10.1159/000362457]
9 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展. *中国实用内科杂志* 2014; 34: 408-415
10 Oditura M, Galizia G, Sforza V, Gambardella V, Fabozzi A, Laterza MM, Andreozzi F, Ventriglia J, Savastano B, Mabilia A, Lieto E, Ciardiello F, De Vita F. Treatment of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1635-1649 [PMID: 24587643 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1635]
11 Lee AS. GRP78 induction in cancer: therapeutic and prognostic implications. *Cancer Res* 2007; 67: 3496-3499 [PMID: 17440054 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0325]
12 Mollereau B, Manié S, Napoletano F. Getting the better of ER stress. *J Cell Commun Signal* 2014; 8: 311-321 [PMID: 25354560 DOI: 10.1007/s12079-014-0251-9]
13 Chen Q, Miller LJ, Dong M. Role of N-linked glycosylation in biosynthesis, trafficking, and function of the human glucagon-like peptide 1 receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299: E62-E68 [PMID: 20407008 DOI: 10.1152/

- ajpendo.00067.2010]
- 14 Seo M, Ryou HJ, Yun EY, Goo TW. Molecular Characterization of Endoplasmic Reticulum Oxidoreductin 1 from *Bombyx mori*. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 26520-26529 [PMID: 26556347 DOI: 10.3390/ijms161125977]
 - 15 Mujcic H, Hill RP, Koritzinsky M, Wouters BG. Hypoxia signaling and the metastatic phenotype. *Curr Mol Med* 2014; 14: 565-579 [PMID: 24894165]
 - 16 Mujcic H, Nagelkerke A, Rouschop KM, Chung S, Chaudary N, Span PN, Clarke B, Milosevic M, Sykes J, Hill RP, Koritzinsky M, Wouters BG. Hypoxic activation of the PERK/eIF2 α arm of the unfolded protein response promotes metastasis through induction of LAMP3. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 6126-6137 [PMID: 24045183 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0526]
 - 17 Nagelkerke A, Bussink J, Mujcic H, Wouters BG, Lehmann S, Sweep FC, Span PN. Hypoxia stimulates migration of breast cancer cells via the PERK/ATF4/LAMP3-arm of the unfolded protein response. *Breast Cancer Res* 2013; 15: R2 [PMID: 23294542 DOI: 10.1186/bcr3373]
 - 18 Wang M, Kaufman RJ. The impact of the endoplasmic reticulum protein-folding environment on cancer development. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 581-597 [PMID: 25145482 DOI: 10.1038/nrc3800]
 - 19 Li Y, Liu H, Huang YY, Pu LJ, Zhang XD, Jiang CC, Jiang ZW. Suppression of endoplasmic reticulum stress-induced invasion and migration of breast cancer cells through the downregulation of heparanase. *Int J Mol Med* 2013; 31: 1234-1242 [PMID: 23467544 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1292]
 - 20 Liu R, Li X, Gao W, Zhou Y, Wey S, Mitra SK, Krasnoperov V, Dong D, Liu S, Li D, Zhu G, Louie S, Conti PS, Li Z, Lee AS, Gill PS. Monoclonal antibody against cell surface GRP78 as a novel agent in suppressing PI3K/AKT signaling, tumor growth, and metastasis. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 6802-6811 [PMID: 24048331 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1106]
 - 21 Stivarou T, Patsavoudi E. Extracellular molecules involved in cancer cell invasion. *Cancers (Basel)* 2015; 7: 238-265 [PMID: 25629807 DOI: 10.3390/cancers7010238]
 - 22 Fu QF, Liu Y, Fan Y, Hua SN, Qu HY, Dong SW, Li RL, Zhao MY, Zhen Y, Yu XL, Chen YY, Luo RC, Li R, Li LB, Deng XJ, Fang WY, Liu Z, Song X. Alpha-enolase promotes cell glycolysis, growth, migration, and invasion in non-small cell lung cancer through FAK-mediated PI3K/AKT pathway. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 22 [PMID: 25887760 DOI: 10.1186/s13045-015-0117-5]
 - 23 Hao NB, Tang B, Wang GZ, Xie R, Hu CJ, Wang SM, Wu YY, Liu E, Xie X, Yang SM. Hepatocyte growth factor (HGF) upregulates heparanase expression via the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway for gastric cancer metastasis. *Cancer Lett* 2015; 361: 57-66 [PMID: 25727320 DOI: 10.1016/j.canlet.2015]
 - 24 Jacob A, Jing J, Lee J, Schedin P, Gilbert SM, Peden AA, Junutula JR, Prekeris R. Rab40b regulates trafficking of MMP2 and MMP9 during invadopodia formation and invasion of breast cancer cells. *J Cell Sci* 2013; 126: 4647-4658 [PMID: 23902685 DOI: 10.1242/jcs.126573]
 - 25 Li X, Yang Z, Song W, Zhou L, Li Q, Tao K, Zhou J, Wang X, Zheng Z, You N, Dou K, Li H. Overexpression of Bmi-1 contributes to the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma by increasing the expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9 and vascular endothelial growth factor via the PTEN/PI3K/Akt pathway. *Int J Oncol* 2013; 43: 793-802 [PMID: 23807724 DOI: 10.3892/ijo.2013.1992]
 - 26 Jia W, Gao XJ, Zhang ZD, Yang ZX, Zhang G. S100A4 silencing suppresses proliferation, angiogenesis and invasion of thyroid cancer cells through downregulation of MMP-9 and VEGF. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 1495-1508 [PMID: 23771538]
 - 27 Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407: 249-257 [PMID: 11001068 DOI: 10.1038/35025220]
 - 28 Liu W, Xu J, Wang M, Wang Q, Bi Y, Han M. Tumor-derived vascular endothelial growth factor (VEGF)-a facilitates tumor metastasis through the VEGF-VEGFR1 signaling pathway. *Int J Oncol* 2011; 39: 1213-1220 [PMID: 21785819 DOI: 10.3892/ijo.2011.1138]
 - 29 Oommen S, Gupta SK, Vlahakis NE. Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) induces endothelial and cancer cell migration through direct binding to integrin α 9 β 1: identification of a specific α 9 β 1 binding site. *J Biol Chem* 2011; 286: 1083-1092 [PMID: 21071450 DOI: 10.1074/jbc.M110.175158]
 - 30 Wang X, Chen X, Fang J, Yang C. Overexpression of both VEGF-A and VEGF-C in gastric cancer correlates with prognosis, and silencing of both is effective to inhibit cancer growth. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 586-597 [PMID: 23573305]
 - 31 Zhao YC, Ni XJ, Li Y, Dai M, Yuan ZX, Zhu YY, Luo CY. Peritumoral lymphangiogenesis induced by vascular endothelial growth factor C and D promotes lymph node metastasis in breast cancer patients. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 165 [PMID: 22906075 DOI: 10.1186/1477-7819-10-165]

同行评价

本文采用衣霉素处理胃癌细胞后, GRP78表达显著增高, 证实了ERS的发生; 发现了ERS可上调MMP-9和VEGF的表达, 促进胃癌细胞的迁移和侵袭。文章整体表述清楚, 思路清晰, 讨论部分条理性较强, 具有一定的学术价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

