

·专论与综述·

促凋亡基因 Bad 在胰腺癌中的调控及靶向治疗研究进展

吴鼎宇 刘俊[△] 单治 张怡

(上海交通大学附属第一人民医院 上海 200080)

摘要:胰腺癌是一种预后极差的恶性消化道肿瘤,5 年生存率小于 5%,这与胰腺癌细胞的凋亡异常有着密切的关系。Bad 基因是 Bcl-2 家族中的一种促凋亡基因,被认为可以通过浓度依赖性方式替换 Bcl-xL/Bax、Bcl-2/Bax 二聚体中的 Bax,从而达到促进细胞凋亡、防止胰腺癌的发生。Bad 基因在胰腺癌中的调控主要以磷酸化/去磷酸化调控最为常见,研究显示,胰腺癌中 Bad 表达总量变化不明显,而在 Ser112 位点上的磷酸化为灭活的 pBad112 形式表达却明显增多。胰腺癌中过表达的 14-3-3sigma、Pim-3、cAMP 等均可诱导 Bad 蛋白磷酸化,而 PKC、MAP4K3 等可诱导其去磷酸化。同时,针对 Bad 的靶向治疗在胰腺癌中的应用研究已经有所进展,其中有研究发现人参皂苷 Rg3、Cantharidin、Stemonamid 等药物均可通过 Bad 途径促胰腺癌细胞凋亡。对胰腺癌中的 Bad 的深入研究,有利于了解其与胰腺癌发病机制的关系,为胰腺癌的靶向治疗提供新的方向。

关键词:胰腺癌;细胞凋亡;Bad;Pim-3;MAP4K3

中图分类号:R735,R730.231 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2011)03-584-04

Research advancement of proapoptosis gene Bad in pancreatic cancer

WU Ding-yu, LIU Jun[△], SHAN Zhi, ZHANG Yi

(Shanghai Jiaotong University Affiliated First People's Hospital, Shanghai 200080, China)

ABSTRACT: Pancreatic cancer is a malignant gastrointestinal tumors of poor prognosis, and the 5-year survival rate of pancreatic cancer is less than 5%. It has a close relationship with the apoptosis of pancreatic cancer cells. Bad gene is one of the members of the Bcl-2 family pro-apoptotic genes, which is considered to replace Bax of Bcl-xL/Bax, Bcl-2/Bax dimers of Bax by concentration dependent manner. The most common control of Bad gene in pancreatic cancer is mainly by phosphorylation / dephosphorylation. The research shows that the total Bad expression of pancreatic cancer doesn't change significantly, but the expression of pBad112, which is considered as the form Bad phosphorylated at Ser112 site, is significantly increased. The overexpression of 14-3-3sigma, Pim-3, cAMP, etc, can induce Bad phosphorylation. In addition, PKC, MAP4K3, etc, can induce the dephosphorylation of the Bad. Meanwhile, several researches progress have been made in the field the research of the targeted therapy to Bad in pancreatic cancer, which shows that ginsenoside Rg3, Cantharidin, Stemonamid and others are available to promote pancreatic cancer cell apoptosis through Bad pathway. The penetrating research of Bad in pancreatic cancer may help us to acknowledge the relationship between Bad and the pathogenesis of pancreatic cancer cells, which may lead to a new trend in the targeted therapy of pancreatic cancer.

Key words: Pancreatic cancer; Cell apoptosis; Bad; Pim-3; MAP4K3

Chinese Library Classification (CLC): R735, R730.231 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)03-584-04

前言

胰腺癌是一种较为常见的恶性肿瘤,美国 2010 年的研究显示胰腺癌死亡率在所有癌症死亡率中排名为第四位,在诊断为胰腺癌的病人中仅有 10%-15%的病人可以接受手术治疗,而大约 25%不可切除,同时部分胰腺癌发现时已发生转移^[1]。研究发现细胞凋亡异常(抗凋亡能力增强,促凋亡能力下降)为胰腺癌的重要特征之一,与胰腺癌的恶性表型特别是对化疗药物

的耐受相关。Bad 基因是 Bcl-2 家族中的一种促凋亡基因,在外周及中枢神经元、淋巴细胞、骨髓造血细胞、生殖细胞及许多上皮细胞中均有表达,为广泛存在的促凋亡因子。研究发现 Bad 的异常调控在胰腺癌的发生发展及耐药中有关,故本文对 Bad 在胰腺癌中的研究进展做一综述。

1 Bad 基因概述

Bad 基因是 Bcl-2 家族中重要的促凋亡基因之一,其编码一个含 204 个氨基酸,分子质量 22.1×10^3 的蛋白质。现已发现 Bad 仅含 BH1~BH4 中 BH3 区,此结构域为 Bad 蛋白结合 Bcl-2 家族蛋白中的 Bcl-2 或 Bcl-xL 所必需。

Bad 蛋白在生理状态下与 14-3-3 蛋白结合成稳定的复合物存在于胞质中,而接受凋亡信号刺激后,钙调磷酸化酶等诱导 Bad 去磷酸化,去磷酸化的游离 Bad 通过置换 Bcl-2/Bax、

作者简介:吴鼎宇(1987-),男,本科生,电话:13761757527,

Email:wdy720@126.com

△通讯作者:刘俊(1976-),男,博士,副主任医师,主要研究方向:

肝胆胰疾病;电话:021-63240090-4712,

E-mail:LiuJun@yahoo.com.cn

(收稿日期:2010-10-07 接受日期:2010-10-31)

Bcl-Lx/Bax 二聚体上的 Bax, 使之游离后构型改变二聚化, 并向线粒体膜易位并插入其中^[2], 其核心形成疏水孔道, Cyto C 释放至胞质内从而形成线粒体 Ca^{2+} 内流和 Cyto C 外流的交换通道, 最终导致膜电位降低、ATP 形成不足及下游 caspase 活化, 从而导致细胞凋亡。

Bad 蛋白作为 Bcl-2 家族的一员, 与其他成员有相似之处, 但其细胞调控主要具有以下特点: ①转录调控不是其发挥作用的主流形式, 各种转录后调控, 如磷酸化 - 去磷酸化修饰, 二聚体的形成, 蛋白质剪切、降解及 Bcl-2 成员在亚细胞水平上的易位更为重要, 这些过程能精确地调节内外源性凋亡信号通路^[23]。②生理状态下磷酸化的 Bad 蛋白与 14-3-3 蛋白结成复合物稳定存在于胞质中发挥抗凋亡效应, 其中 Bad 蛋白的 Ser112、Ser136 起着重要的作用^[4]。③不同的磷酸酶诱导 Bad 不同部位的磷酸化和去磷酸化, 从而起到发挥调节细胞凋亡与抗凋亡的作用, Bad 蛋白存在三个磷酸化部位, 分别在 Ser 112、Ser136、Ser155, 接受外界信号刺激后, 如 Akt/PKB、Pim 家族等可诱导 Ser136 位点磷酸化^[56], cAMP 等诱导 Ser112 位点磷酸化^[7]。

2 Bad 基因在胰腺癌中的表达及其磷酸化

Guweidhi 等^[8]发现在胰腺癌 Colo-357、MiaPaca-2、T3M4 细胞系中 Bad 蛋白的量均未有任何明显变化, 而 Li 等^[9]发现在胰腺癌 PCI55 细胞系和 PANC-1 细胞系、MiaPaca-2 细胞株系中, Bad 总量表达及 Bad 的其他磷酸化形式的表达量并无太大改变, 而在 Ser112 位点的磷酸化却很明显, pBad112 形式明显增多^[9]。Ser112 位点上的磷酸化可能是胰腺癌细胞中 Bad 不能发挥促凋亡功能的重要原因。

3 Bad 在胰腺癌中的调控机制研究

同其他所有 Bcl-2 家族成员相似, Bad 基因在胰腺癌中的调控主要以转录后调控为主, 这种调控机制可精确地调节内外源型凋亡信号通路。目前 Bad 在胰腺癌中调控机制的研究主要为: ①过表达的 14-3-3sigma 可引起 Bad 蛋白的去磷酸化受阻, 从而抑制胰腺癌细胞凋亡。②在胰腺癌中 Pim-3 可使 Bad 蛋白磷酸化为 pBad112, 从而抑制胰腺癌细胞凋亡, 而 Ets-1 可通过使 Pim-3 表达增强而加强这种抑制作用。③MAP4K3 可通过激活 mTORC1 蛋白上调 Bad 蛋白, 从而发挥促胰腺癌细胞凋亡作用。④PKC 刺激剂可能通过促 Bad 蛋白等的表达可以起到使胰腺癌细胞敏感而促胰腺癌细胞凋亡的作用。⑤cAMP 蛋白的升高可加强 Bad Ser112 磷酸化, 从而达到抑制胰腺癌细胞的凋亡。

3.1 14-3-3sigma

生理状态下, Bad 蛋白以磷酸化形式与 14-3-3 蛋白结合时无活性, Bad 蛋白稳定地存在于细胞质中, 而接受凋亡信号刺激后, 钙调磷酸化酶等诱导 Bad 去磷酸化, 而与 14-3-3 蛋白解离开成为游离 Bad, 从而与线粒体中的 Bcl-2/Bax、Bcl-Lx/Bax 进行易位反应, 发挥促凋亡作用。在 Guweidhi 等人^[8]对 14-3-3sigma 在胰腺癌中过表达的研究中, 发现放射菌素 D 诱

导的细胞凋亡并未引起胰腺癌细胞中 Bad 蛋白水平的明显改变, 也未发现 14-3-3sigma 与 Bad 蛋白形成的复合物。而同时有研究认为 Cdc2 催化 Bad 蛋白 Ser128 位点的磷酸化, 而这个位点的磷酸化阻碍了生长因子诱导下 Bad 蛋白 Ser136 位点与 14-3-3 蛋白的结合^[9]。因此, Guweidhi 等人认为 14-3-3sigma 可能并未直接作用于 Bad 蛋白, 而是通过与 Cdc2 结合抑制 Cdc2 的活性, 从而达到阻碍 Cdc2 诱导下 Bad 介导的细胞凋亡^[4]。

3.2 Pim-3

Pim 激酶家族是一组钙 / 钙调蛋白调节激酶 (calcium/calmodulin-regulated kinase, CAMP) 家族, 该家族各成员 (Pim-1、Pim-2、Pim-3) 的激酶结构高度同源, 其生物学功能也存在显著的重叠。与其他丝 / 苏氨酸蛋白激酶如 PI3K-Akt, mtor 等一样, Pim 家族激酶能使在细胞通路中起关键作用的蛋白质分子内的丝 / 苏氨酸残基磷酸化, 并通过不同于 PI3K-Akt-mtor 的另一条通路, 促进细胞的生长和增殖。Li 等^[9]发现胰腺癌细胞系中 Pim-3 与 Bad 蛋白有着以下几点重要关系: ①胰腺癌细胞系中 Pim-3 的高表达的同时促凋亡蛋白 Bad 在 Ser112 位点上普遍被磷酸化; ②在胰腺癌中, Ets-1 可通过使 Pim-3 表达增强, 从而使 Bad 蛋白磷酸化为 pBad112, 从而阻碍胰腺癌细胞凋亡; ③至少在胰腺癌中, Pim-3 对 Bad 蛋白起到了磷酸化作用, 而 Akt 对 Bad 的磷酸化作用在胰腺癌中较之却并不如此显著。

3.2.1 胰腺癌细胞系中 Pim-3 的高表达的同时 Bad 在 Ser112 位点上普遍被磷酸化

Pim-3 的 mRNA 和蛋白在胰腺的恶性组织中普遍表达出来, 而在正常胰腺组织中却没有发现如此高的表达, 在发现胰腺癌细胞系中 Pim-3 的高表达的同时也发现促凋亡蛋白 Bad 在 Ser112 位点上普遍被磷酸化, 同时在 Ser136 位点上却并未检测到磷酸化。Bad 蛋白 Ser112 位点上的普遍磷酸化使得 Bad 蛋白与 14-3-3 蛋白的稳定结合, 从而导致胰腺癌细胞凋亡减少, 增殖增多。

3.2.2 在胰腺癌中, Ets-1 可通过使 Pim-3 表达增强, 从而使 Bad 蛋白磷酸化为 pBad112, 从而阻碍胰腺癌细胞凋亡

Li 等最近一项有关转录因子 Ets-1 在人胰腺癌细胞作用与 Pim-3 表达相关的试验^[6]中发现, Ets-1 同时也伴随着 Pim-3 的增加, Bad 蛋白在 Ser112 位点被磷酸化。试验中用 WT-Ets-1、DN-Ets-1、Ets-1 siRNA 分别转染人胰腺癌细胞 MiaPaca-2。结果发现 WT-Ets-1 可使 Pim-3 蛋白增多而同时在 Bad 蛋白总量不变情况下 pBad112 量增多; 而相反, DN-Ets-1 使 Pim-3 蛋白量减少, 而同时使 Bad 蛋白在总量未发生改变的情况下 pBad112 的量也发生减少; 同样在 Ets-1 siRNA 处理下也显示出与 DN-Ets-1 相似的结果, Pim-3 减少同时伴随 Bad 蛋白总量不变情况下的 pBad112 的量减少。由此可以得出结论, 在胰腺癌中 Pim-3 可使 Bad 蛋白磷酸化为 pBad112, 从而阻碍胰腺癌细胞凋亡, 而 Ets-1 可通过使 Pim-3 表达增强而加强这种作用。

3.2.3 在胰腺癌中, Akt 对 Bad 的磷酸化作用不显著

在 Li 等^[56]人的试验中并未检测到磷酸化的 pBad136。Bad

蛋白的 Ser136 位点通常被认为是另一种丝 / 苏氨酸蛋白激酶 Akt 磷酸化 Bad 蛋白成 pBad136 的位点^[10]。而另有资料^[11]显示,在敲除 Akt 负调节基因 Pten 的一组小鼠中,胰腺导管恶变率小于 20%。由此,我们可以得出胰腺癌细胞中 Pim-3 在 Bad 蛋白的磷酸化作用方面可能较 Akt 蛋白激酶更加重要。目前,Akt 在药理作用上被认为在很多疾病方面,包括癌症治疗方面有着潜在的价值。但通过 Li 等人的试验,我们可以发现至少在胰腺癌方面,Pim-3 对 Bad 蛋白起到了磷酸化作用,而 Akt 对 Bad 的磷酸化作用在胰腺癌中较之却并不如此显著,故而在胰腺癌治疗中,阻断 Pim-3 对 Bad 蛋白的磷酸化作用可能较抑制 Akt 蛋白激酶对 Bad 蛋白的磷酸化作用更为有效。

3.3 MAP4K3

Lam 等^[12]人通过对人胰腺癌细胞进行的 RNAi 筛查试验中发现了一种新的细胞凋亡诱导剂 MAP4K3,可通过上调 Bad 蛋白等来诱导胰腺癌细胞死亡。Lam 等发现的这种新的促凋亡蛋白激酶 MAP4K3 介导细胞凋亡的途径中,MAP4K3 可以通过使 mTORC1 激活来调节 eIF4B、eIF4E 等 mRNA 帽结合磷酸蛋白复合物活性,而这些帽结合磷酸蛋白复合物可通过作用于真核细胞的 mRNA 从而将 MAP4K3 信号传至仅含 BH3 区域的 Bad、PUMA 等蛋白,最后使 Bad 等仅含 BH3 区域的蛋白激活去磷酸化,进而易位 Bax 蛋白,使之构型改变二聚化,并向线粒体膜易位并插入其中,其核心形成疏水孔道,Cyto C 释放至胞质内从而形成线粒体 Ca^{2+} 内流和 Cyto C 外流的交换通道,最终导致膜电位降低、ATP 形成不足及下游 caspase 活化,从而致使胰腺癌细胞凋亡。由此可见,MAP4K3 可通过激活 mTORC1 蛋白上调 Bad 蛋白,从而发挥促胰腺癌细胞凋亡作用。

3.4 PKC

Farrow 等^[13]通过使用 PKC 刺激剂 PMA、bryostatin-1 以及 PKC 抑制剂 GF109203x、G76983、Ro-31-8220 等来作用于胰腺癌细胞株 PANC-1,结论显示 PKC 刺激剂可通过刺激 PKC 传统亚型来增加胰腺癌细胞中促凋亡蛋白 Bad、TRAIL 受体等的表达,另外 PKC 抑制剂 GF109203x、G76983、Ro-31-8220 等阻断了 Bad 的表达。这一研究结论提示 PKC 刺激剂可能通过促 Bad 蛋白等的表达可以起到使胰腺癌细胞敏感而易于凋亡的作用,继而提供了一种可能的潜在的针对胰腺癌的辅助治疗。

3.5 cAMP/ERK 通路。

在 Boucher 等^[14]有关胰腺癌细胞中 cAMP 通过对 ERK 的抑制从而起到保护胰腺癌细胞作用的研究中,研究者使用 cAMP 上调剂 forskolin+IBMX 作用于 MIA PaCa-2 胰腺癌细胞,结果发现随着 cAMP 的上调 ERK 酶活性受到了抑制,同时也发现 cAMP 的升高也使 Bad ser112 磷酸化,阻碍了 Bad 蛋白介导的细胞凋亡途径,从而达到抑制胰腺癌细胞的凋亡的目的。

4 针对 Bad 的靶向治疗在胰腺癌治疗中的研究

目前针对胰腺癌 Bad 蛋白,使其去磷酸化而发挥其促凋亡

作用的药物研究主要有①人參皂苷 Rg3 可下调人胰腺癌细胞 PANC-1 中 Pim-3 及磷酸化 Bad 蛋白的表达,从而抑制 PANC-1 细胞增殖,诱导细胞凋亡。②Cantharidin 在胰腺癌治疗中可通过提高 Bad 蛋白等促凋亡蛋白的表达并抑制 Bcl-2 抗凋亡蛋白表达来起到促胰腺癌细胞凋亡的作用。③Stemonamid 可通过抑制 Pim-3 以及相关的酶的活性下调磷酸化 Bad 蛋白,从而达到诱导胰腺癌细胞凋亡的作用。

4.1 人參皂苷 Rg3

人參皂苷 Rg3 可下调人胰腺癌细胞 PANC-1 中 Pim-3 及磷酸化 Bad 蛋白的表达,从而抑制 PANC-1 细胞增殖,诱导细胞凋亡^[14]。人參皂苷 Rg3 是一种抗肿瘤中药单体,从人參中提取出的单一成分,Jian 等^[14]通过用浓度为 0、10、20、40 和 80 $\mu\text{mol/L}$ 的人參皂苷 Rg3 处理 PANC-1 细胞 24 小时后来用不同方法研究人參皂苷 Rg3 对人胰腺癌细胞株 PANC-1 中原癌基因 Pim-3 及磷酸化蛋白 pBad(Ser112)、pBad(Ser136)表达的影响结果发现 pim-3 和 pBad(Ser112)蛋白的表达均随人參皂苷 Rg3 浓度的增加而逐级减弱,PANC-1 中 pBad(Ser136)不表达,而总 Bad 蛋白量没有明显变化,因此该作者认为人參皂苷 Rg3 可下调人胰腺癌细胞 PANC-1 中 Pim-3 及磷酸化 Bad 蛋白的表达,从而抑制 PANC-1 细胞增殖,诱导细胞凋亡。

4.2 Cantharidin

Cantharidin 可通过提高 Bad 等促凋亡因子的表达来促胰腺癌细胞凋亡。在 Li 等^[15]对 PANC-1 细胞使用 10 μg Cantharidin,结果发现 24h 内包括 Bad 在内的一系列促凋亡基因表达随着时间的延长逐渐增多,同时 Bcl-2 等抗凋亡基因的表达逐渐减少,因此该作者认为 Cantharidin 在胰腺癌治疗中可通过提高 Bad 蛋白等促凋亡蛋白的表达并抑制 Bcl-2 抗凋亡蛋白表达来起到促胰腺癌细胞凋亡的作用。

4.3 Stemonamid

Stemonamid 可通过抑制 Pim-3 以及相关的酶的活性下调磷酸化 Bad 蛋白,从而达到诱导胰腺癌细胞凋亡的作用。在 Li 等^[16]对 Pim-3 及 Bad 蛋白的进一步研究中发现,Stemonamid 在体外胰腺癌细胞中,抑制 Pim-3 的同时在 Bad 蛋白总量不变的前提下 pBad(ser112)蛋白 48h 内随着时间的变化逐渐减少,从而证明了 Stemonamid 具有下调磷酸化 Bad 蛋白的作用,故其具有诱导 Bad 蛋白易位 Bcl-2/Bax、Bcl-Lx/Bax 二聚体上的 Bax,并使之游离而构型改变二聚化,并向线粒体膜易位并插入其中,最终发挥促细胞凋亡的作用。由此可见,Stemonamid 可通过抑制 Pim-3 以及相关的酶的活性下调磷酸化 Bad 蛋白,从而达到诱导胰腺癌细胞凋亡的作用。

5 小结与展望

Bad 作为一个重要的促凋亡因子,目前在胰腺癌中的研究尚不多,主要停留在实验室阶段。Bad 基因在胰腺癌中的调控主要以转录后调控为主,其中以磷酸化 / 去磷酸化调控最为常见。在胰腺癌中 Bad 蛋白在 Ser112 位点上被普遍磷酸化为 pBad112,而在 Ser136 位点上未出现明显磷酸化表现。研究表

明胰腺癌中 Bad 在 Ser112 上的磷酸化主要由 Pim-3 介导,而非 Akt 激酶。这一结论提示阻断 Pim-3 对 Bad 蛋白的磷酸化作用可能较抑制 Akt 蛋白激酶对 Bad 蛋白的磷酸化作用更为有效。在胰腺癌的治疗中针对 Bad 的研究目前并不很多,但有研究显示人参皂苷 Rg3、Cantharidin、Stemonamid 可通过下调 pBad、诱导 Bad 蛋白发挥促细胞凋亡的作用。当然,在胰腺癌领域有关 Bad 基因的研究目前还有大量的工作,深入研究 Bad 与胰腺癌之间的关系,有助于胰腺癌的临床诊断、提高治疗效果和判断预后。

参考文献(References)

- [1] Chang BW, Siccione E, Saif MW. Updates in locally advanced pancreatic cancer [J]. J Pancreas, 2010,11(4):313-316
- [2] Dłuzniewski J, Beresewicz M, Wojewodzka U, et al. Transient cerebral ischemia induces delayed proapoptotic Bad translocation to mitochondria in CA1 sector of hippocampus [J]. Brain Res Mol Brain Res, 2005,133 (2):274-280
- [3] Otilie S, Diaz JL, Horne W, et al. Dimerization properties of human Bad Identification of a BH-3 domain and analysis of its binding to mutant Bcl-2 and Bcl-xL proteins [J]. J Biol Chem, 1997,272(49): 30866- 30872
- [4] Meller R, Schindler CK, Chu XP, et al. Seizure-like activity leads to the release of BAD from 14-3-3 protein and cell death in hippocampal neurons in vitro [J]. Cell Death Differ, 2003,10(5):539-547
- [5] Li YY, Popivanova BK, Nagai Y, et al. Pim-3, a proto-oncogene with serine/threonine kinase activity, is aberrantly expressed in human pancreatic cancer and phosphorylates bad to block bad-mediated apoptosis in human pancreatic cancer cell lines [J]. Cancer Res, 2006, 66(13): 6741-6747
- [6] Li YY, Wu Y, Koichi T, et al. Essential contribution of Ets-1 to constitutive Pim-3 expression in human pancreatic cancer cells [J]. Cancer Sci, 2008, 100(3): 396- 404
- [7] Boucher MJ, Duchesne C, Lainé J, et al. cAMP protection of pancreatic cancer cells against apoptosis induced by ERK inhibition [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001,285(2):207-216
- [8] Guweidhi A, Kleeff J, Nathalia G, et al. Enhanced expression of 14-3-3sigma in pancreatic cancer and its role in cell cycle regulation and apoptosis [J]. Carcinogenesis, 2004, 25(9): 1575-1585
- [9] Wang W, Shakes DC. Isolation and sequence analysis of a Caenorhbditi-selegans cDNA Which encodes a 14-3-3 homologue [J]. Gene, 1994,147(2):215-218
- [10] Datta SR, Dudek H, Tao X, et al. Akt phosphorylation of Bad couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery [J]. Cell, 1997,91 (2): 231-241
- [11] Stanger BZ, Stiles B, Lauwers GY, et al. Pten constrains centroacinar cell expansion and malignant transformation in the pancreas [J]. Cancer Cell, 2005,8(3):185-195
- [12] Lam D, Dickens D, Reid EB, et al. MAP4K3 modulates cell death via the post-transcriptional regulation of BH3-only proteins [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(29): 11978-11983
- [13] Farrow B, Thomas RP, Wang XF, et al. Activation of conventional PKC isoforms increases expression of the pro-apoptotic protein Bad and TRAIL receptors [J]. Int J Gastrointest Cancer, 2002,32(2-3):63-72
- [14] 简捷,胡志方,黄缘.人参皂苷 Rg3 对人胰腺癌细胞 Pim-3 及 Bad 凋亡蛋白表达的影响[J].癌症,2009,28(5):461-465
Jian J, Hu ZF, Huang Y. Effect of ginsenoside Rg3 on Pim-3 and Bad proteins in human pancreatic cancer cell line PANC-1 [J]. Ai Zheng, 2009,28(5):461-465
- [15] Li W, Xie L, Chen Z, et al. Cantharidin, a potent and selective PP2A inhibitor, induces an oxidative stress-independent growth inhibition of pancreatic cancer cells through G2/M cell-cycle arrest and apoptosis [J]. Cancer Sci, 2010, 101(5): 1226-1233
- [16] Li YY, Wang YY, Taniguchi T, et al. Identification of stemonamide synthetic intermediates as a novel potent anticancer drug with an apoptosis-inducing ability [J]. Int J Cancer, 2010,127(2):474-484