

# FGF-2 在细胞凋亡中的作用机制

潘运迎 邓征浩 周建华<sup>△</sup>

(中南大学湘雅医学院病理学系 湖南 长沙 410078)

**摘要** 成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF-2) 具有多种细胞生物学功能。FGF-2 在肿瘤组织中呈高水平表达状态,且可抑制多种化疗药物的促凋亡作用,从而曾为肿瘤细胞存活的重要刺激因素。但也有研究表明 FGF-2 可诱导部分细胞的分化和凋亡。鉴于 FGF-2 在肿瘤的发生发展中发挥的重要作用,FGF-2 与细胞凋亡的关系及其相应的调节机制成为有待于深入研究和迫切需要解决的问题。本文主要阐述在细胞凋亡通路中,FGF-2 关键分子的作用机制及其最新研究进展。

**关键词** 成纤维细胞生长因子 2 肿瘤 细胞凋亡 信号传导

**中图分类号** R730.23 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 17-3394-04

## The Role of FGF-2 in the Mechanism of Apoptosis

PAN Yun-ying, DENG Zheng-hao, ZHOU Jian-hua<sup>△</sup>

(Department of Pathology, Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410078, China)

**ABSTRACT:** The last growth factor 2 (FGF-2) has a variety of cell biological functions. In a number of tumor cells, the expression of FGF-2 is in high level, and FGF-2 can inhibit many pro-apoptotic effects of chemotherapy drugs, so that it is considered as a powerful stimulus of tumor cell survival. However, in some cell lines, FGF-2 can induce cell differentiation and apoptosis. According to the important role of FGF-2 in tumor development, the relationship between FGF-2 and cell apoptosis and its corresponding mechanism is to be in-depth study and urgent need to be solved. This review focuses on the role of key intermediary molecular of FGF-2 in apoptotic pathway and its recent progress.

**Key words:** Fibroblast growth factor 2; Tumor; Apoptosis; Signal transduction

**Chinese Library Classification(CLC):** R730.23 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273 (2012) 17-3394-04

### 1 FGF-2 概述

成纤维细胞生长因子家族包括 23 种结构相关的多态性生长因子,其中成纤维细胞生长因子 2 (Fibroblast growth factor-2, FGF-2) 近年来受到人们的关注。FGF-2 的等电点  $pI > 9.0$ , 也称作碱性成纤维细胞生长因子 (Basic fibroblast growth factor, bFGF)。FGF-2 基因定位于人类染色体的 4q26, 全长 38kb, 含有 3 个外显子和 2 个内含子。FGF-2 的 mRNA 有多个翻译起始位点, 可产生多种分子量的 FGF-2 亚型, 包括 18kd 的低分子量亚型和 22、22.5、24 和 34kd 的高分子量亚型, 其中以 18kd 含 146 个氨基酸残基的低分子量 FGF-2 为主。低分子量亚型在细胞质和细胞膜中表达, 高分子量亚型则主要直接进入细胞核中发挥作用。具有活性的 FGF-2 可通过肝素硫酸盐蛋白多糖 (Heparin sulfate proteoglycans, HSPG) 与酪氨酸激酶受体性质的 FGFR (Fibroblast growth factor receptor, FGFR) 结合, 激活的信号传导通路主要包括: (1) PKC 途径 (2) Ras/Raf/MEK/ERK 途径 (3) JAK/STAT 途径 (4) PI3K 途径。以上途径可以相互作用, 同时一些细胞因子可对 FGF-2 激活的信号传导通路进行调节, 从而形成复杂的网络调节机制, 参与调节细胞增殖, 分化、恶性转化以及损伤的修复、血管新生, 进而在肿瘤发生发展中起重要作用<sup>[1,2]</sup>。

### 2 FGF-2 抑制细胞凋亡的机制

细胞凋亡信号通路中重要的调控分子有蛋白 Bcl-2 家族、凋亡抑制蛋白家族 (inhibitors of apoptosis proteins, IAPs)、Smac/DIABLO (second mitochondrial derived activator of caspase, Smac/ direct IAP binding protein with low pI, DIABLO)、caspase、PKB/Akt (protein kinase B) 等。其中 IPAS 可直接抑制 caspase 的活性, 对内源性和外源性凋亡途径均有调控作用, 可能是凋亡最重要的调控因子<sup>[3,4]</sup>。FGF-2 可在基因复制、转录、翻译等不同层次调控这些凋亡相关因子水平, 并主要通过 MEK/ERK (mitogen-activated Erk kinase, MEK/ extracellular regulated kinase, ERK) 和 PI3K/PKB (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K/protein kinase B, PKB) 信号通路, 调控线粒体途径和死亡受体途径, 发挥其抗凋亡作用。以下就 FGF-2 抑制细胞凋亡作用中的关键分子及其作用机制进行阐述。

#### 2.1 Bcl-2 家族

在诱导凋亡的线粒体途径中, 线粒体通透性的改变是凋亡的关键步骤。蛋白 Bcl-2 家族控制着线粒体膜的通透性, 既可促进凋亡, 也可抑制凋亡。经鉴定的 Bcl-2 家族中有 25 个基因, 其中抑制凋亡的有 Bcl-2、Bcl-x、Bcl-xl、Bcl-xs、Bcl-w、Bag; 促进凋亡的有 Bcl-10、Bax、Bak、Bid、Bad、Bim、Bik 和 Blk。Bcl-2 家族是通过其抗凋亡组分和促凋亡组分比例失调, 从而改变线粒体膜对线粒体内凋亡相关蛋白的通透性发挥其调控作用<sup>[5,6]</sup>。

Olivier 等<sup>[7]</sup>研究发现, FGF-2 可通过增加抗凋亡因子 Bcl-2 和 Bcl-xl 的表达、抑制促凋亡因子 Bad 的表达, 从而抑制化疗

**作者简介** 潘运迎 (1985-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向 肺癌与细胞凋亡, 电话: 15802604824, E-mail: ring3506@163.com

**△通讯作者** 周建华, E-mail: zhoujh15@163.com

(收稿日期 2011-11-05 接受日期 2011-11-30)

药物 etoposide 诱导的肺小细胞肺癌的凋亡。FGF-2 主要作用于蛋白翻译水平而非转录水平,并且 FGF-2 对于 Bcl-2 家族各成员的作用具有选择性。进一步研究发现,在缺乏 MEK 偶联的 H-69 细胞系中,FGF-2 不能抑制细胞凋亡,表明 FGF-2 可能是通过 MEK/ERK 和 PI3K/PKB 信号通路发挥其抗凋亡作用。此外,在神经节细胞中<sup>[8]</sup>,FGF-2 通过激活 ERK 信号途径,使 Bcl-2 水平升高、Bax 水平降低,从而抑制显微手术后视网膜神经节细胞的凋亡。在小鼠 MC3T3-E1 前成骨细胞中<sup>[9]</sup>,FGF-2 与 FGFR1 的结合,提高 Bcl-2、降低 Bax 的水平,以提高 Bcl-2/Bax 的比例,下调有活性的 caspase-9 和 caspase-3 的水平,最终阻碍了凋亡通路,增加了成骨细胞的生存率。

## 2.2 IAPs

IAPs 包括 XIAP、c-IAP1、c-IAP2、survivin 和 livin 等,能与 caspase 结合并抑制其活性,其中 XIAP 的活性最强。所有的 IAP 家族成员包含至少 1 个 BIR (Baculoviral IAP repeat) 功能区,许多都有 3 个 BIR 功能区 (BIR1、BIR2、BIR3)。IAPs 抗凋亡作用主要通过两种方式来实现:一种是与 caspase 相关的凋亡抑制途径,IAPs 作为一种酶抑制剂能与已激活 caspase 的催化基团结合使它们失活。有研究显示具有 RING 结构域的 IAPs 可以作为一种泛肽连接酶 (Ubiquitin ligase, E3) 使其靶蛋白 caspase 泛素化并降解,从而抑制细胞凋亡<sup>[10]</sup>。另一种是 caspase 非依赖性的凋亡抑制途径 (1) TAK1 (Transforming growth factor- $\beta$ -activated kinase) /NFK1 信号级联放大,从而抑制 TNF $\alpha$  诱导的凋亡<sup>[11]</sup>。(2) 核因子- $\kappa$ B (Nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 激活途径,导致细胞增殖,发挥抗凋亡作用。

Franck Vandermoere 等<sup>[12]</sup>应用蛋白组学研究发现,FGF-2 通过 PI3K/Akt 和 I $\kappa$ B $\beta$  (beta form of I $\kappa$  kinase) 途径激活 NF- $\kappa$ B,从而抑制乳腺癌细胞的凋亡。此外,FGF-2 诱导的包含 PKC $\epsilon$ 、B-Raf 和 S6K2 的信号复合体通过 S6K2 上调抗凋亡蛋白 Bcl-x1 和 XIAP 的表达,从而促进细胞生存和对化疗药物耐药性的产生<sup>[13]</sup>。

Survivin 蛋白分子量约为 16.5 kD, Survivin 蛋白与其他 IAP 家族蛋白不同,其 N 端只含有一个保守的 BIR 结构域,无 TATA 启动子和 GC 富集区,其 COOH 端也无 IAP 家族特有的 C 端锌指结构,而是有一个独特的  $\alpha$ -螺旋结构,富含疏水基团,能与纺锤体微管上的微管蛋白结合,作用于调节细胞周期的功能结构域,抑制细胞凋亡。Survivin 抑制细胞凋亡的主要机制为:(1) 抑制由 Fas/caspase-8 诱导的 caspase 活化和细胞凋亡,即 Survivin 可直接抑制 caspase-3 和 caspase-7 的活性,使其不能有效地水解微管结构蛋白,维持了纺锤体的完整性,从而阻断各种刺激诱导的细胞凋亡过程。(2) 通过与 Smac/DIABLO 结合,抑制 caspase-9 活性,拮抗凋亡程序的启动。(3) Survivin 通过阻断由 caspase-9 介导、细胞色素 C 参与的细胞凋亡信号传导即内源性凋亡途径,间接抑制 caspase-3 的活化。(4) Survivin 与 CDK/P21 复合物相互作用释放出 P21, P21 再与 caspase-3 相互作用并抑制由 Fas 介导的细胞凋亡。(5) Survivin 通过非 caspase 依赖细胞凋亡的途径,如干扰 p53 的功能进而抑制细胞凋亡,及诱导肿瘤坏死因子受体介导的 NF- $\kappa$ B 的活化发挥抗凋亡作用<sup>[14]</sup>。

Desheng Xiao 等<sup>[15]</sup>发现,在人小细胞肺癌中,FGF-2 可减少血浆饥饿诱导的细胞凋亡,同时上调 H446 细胞中 Survivin 的表达,其作用具有剂量和时间依赖性。FGF-2 还抑制血清饥饿诱导的 Smac 从线粒体向胞浆内的释放,增强 PKC $\alpha$  从胞浆向细胞膜的易位,应用 PKC 抑制剂可阻断 survivin 的表达。表明 FGF-2 可通过 PKC 通路提高 Survivin 的表达水平以及 Smac 在亚细胞结构中的易位,从而发挥其抗凋亡作用。

## 2.3 Smac/DIABLO

Smac 和 DIABLO 是分别从 Hela 细胞和 293T 细胞中分离出的一种蛋白质,经对比分析 Smac 与 DIABLO 为同一蛋白。成熟 Smac/DIABLO 以纯二聚体的形式存在于线粒体的膜间腔内,当受到凋亡诱导因子的作用时释放入细胞质,是一种促凋亡蛋白。Smac/DIABLO 通过其氨基末端 4 个疏水氨基酸残基 (Ala-Val-Pro-Ile, AVPI) 破坏 XIAP-BIR3 与 caspase-9、Linker-BIR2 与 caspase-3 或 caspase-7 间的相互作用,从而解除 XIAP 对 caspase 的抑制效应<sup>[16]</sup>。在死亡受体途径中,通过 TRAIL 激活 caspase-8-tBid-bax 的级联反应,可促使成熟的 Smac/DIABLO 蛋白迅速释放到细胞质中,Smac/DIABLO 蛋白再与 XIAP 结合并消除后者对 caspase-3 的抑制,继而激发凋亡<sup>[17]</sup>。

Olivier E 等研究表明<sup>[18]</sup>, FGF-2 抑制 etoposide 诱导的肺小细胞肺癌的凋亡的作用与其阻止线粒体内 Smac/DIABLO 的释放有关。其机制可能与 FGF-2 在翻译水平上增加 XIAP 和细胞内 IAP-1 的表达有关。通过 RNA 干扰或细胞渗透剂 Smac 氨基末端肽可阻断 FGF-2 的抗凋亡作用。表明 FGF-2 可能是通过 ERK 通路在转录后水平调控 IAPs 的表达水平,从而发挥其抗凋亡作用。Smac/DIABLO、XIAP 为 ERK 通路中的重要信号分子。

## 2.4 Caspase

凋亡的突出表现是大量功能蛋白因被切割而丧失作用,半胱天冬蛋白酶 (caspase) 正是执行这一任务的蛋白酶。与肿瘤相关的半胱天冬蛋白酶可分为两类 (1) 激活型:包括 caspase-8、9、10,它们活化后可切割效应型 caspase 使之激活。(2) 效应型:如 caspase-3、6、7,通常以无活性的酶原形式存在,被激活后切割特定的底物蛋白,诱导细胞凋亡。caspase 的激活有两种方式,第一种是被另外一种蛋白激酶介导,这是执行 caspase 活化的主要途径。第二种通过蛋白结合体来进行的,这种结合体可以促进起始 caspase 的活化,然后激活执行者 caspase-3。这两种激活方式即为凋亡的死亡信号受体途径和线粒体途径<sup>[19,20]</sup>。

应用蛋白组学研究小鼠 MC3T3-E1 前成骨细胞中发现<sup>[21]</sup>, FGF-2 可显著提高 NARS (asparaginyl-tRNA synthetase, NARS) 的表达水平,激活 PI3K/Akt 途径、抑制 caspase-3 的活性,从而抑制细胞凋亡。FGF-2 还可通过 PI3K 通路特异性抑制其下游的 caspase-2 和 caspase-3 活性,抑制低血清诱导的人颅盖骨成骨细胞和永生化的成骨细胞的凋亡<sup>[22]</sup>。大量研究表明,细胞内 FGF-2 信号可导致细胞增殖、迁移、分化和存活的基因活化,激活其下游的多种信号分子,且各种因子间有复杂的网络系统相互作用,最终影响 caspase-3 和 caspase-9 等的活化,从而抑制细胞凋亡。

此外,FGF-2 可促进血管生成,抑制细胞凋亡。FGF-2 经间



质作用于内皮细胞,可通过自分泌或旁分泌机制直接促进内皮细胞的生长和生存力的提高。Jonathan Lu 等<sup>[23]</sup>研究发现,FGF-2 是其自身表达的主要激动剂,可通过 FGF-2-PI3K-Akt 环路进行自我调控。此外,在对 HUVECs (human umbilical vascular endothelial cells) 的研究中发现<sup>[24]</sup>,FGF-2 可能通过 FGF-2/NADPH 氧化酶/iNOS 信号通路,促进血管生成,发挥其抑制细胞凋亡的作用。另有研究表明<sup>[25]</sup>,在 Nb2 淋巴细胞中 FGF-2 促进 NO 合成酶的表达,伴有 eNOS 的表达和 NO 合成的增加,提高 Bcl-2 和 Bag-1 的表达。表明,FGF-2 可通过 NOS-Bcl-2 途径抑制细胞凋亡。

### 3 FGF-2 促进细胞凋亡

多数研究表明,FGF-2 是一个确切的致瘤因子,抑制细胞凋亡,但随着研究的深入发现,在某些细胞系中 FGF-2 发挥促进细胞凋亡的作用。在此过程中,不同 FGF 受体 (Fibroblast growth factor receptor, FGFR) 作用不同,其中 FGFR2 的活化可诱导细胞凋亡<sup>[26]</sup>。在中枢神经元细胞和神经管嵴源性肿瘤细胞中,FGF-2 对其分化和凋亡起着至关重要的作用。此外,FGF-2 亦可同其它细胞因子相互影响,作用于凋亡通路的相关分子和调控细胞周期,共同发挥促进细胞凋亡的作用。

#### 3.1 FGF-2 作用于 L 型电压门控的钙通道引起细胞凋亡

在神经元原代培养早期,FGF-2 可通过 L 型电压门控的钙通道引起细胞凋亡。FGF-2 致使细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  显著内流入皮质中,应用钙离子螯合剂和 L 型电压门控的钙通道 (L-type voltage-sensitive  $\text{Ca}^{2+}$  channel, L-VSCC) 抑制剂,均可将 FGF-2 诱导的凋亡效应抑制,而其他类型电压门控的钙通道抑制剂则不能消除 FGF-2 的作用<sup>[27]</sup>。其凋亡机制可能与内质网凋亡通路有关。

#### 3.2 FGF-2 诱导神经管嵴源性的肿瘤的分化和凋亡

恶性原始神经外胚叶肿瘤 (Peripheral primitive neuroectodermal tumor, PNET)、尤文肉瘤 (Ewing's sarcoma, ES) 和神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB) 是神经管嵴源性的肿瘤,具有原始神经的特点。其中,尤文氏瘤家族 (Ewing's sarcoma family of tumors, ESFT) 又包括尤文氏瘤、胸壁 Askin 瘤和外周原始神经外胚叶肿瘤。

JK-GMS Askin 肿瘤细胞系中<sup>[28]</sup>,FGF-2 通过 ERK 和 JNK 通路,导致神经微丝的表达、c-myc 和 bcl-2 表达的下调和 caspase-3 的激活,发挥促进细胞分化和促凋亡的作用。应用 MAPK/ERK-1 特异性抑制剂,主要可抑制 FGF-2 在生长、分化和凋亡中的作用,应用 JNK 抑制剂后,则主要减少其凋亡。

在人原始神经外胚叶肿瘤细胞系 SK-N-MC 中,ERK 和 GSK3 $\beta$  相互作用,介导 FGF-2 诱导的 SK-N-MC 神经母细胞瘤的凋亡。FGF-2 刺激胞浆中 ERK、ERK2 (pERK1/2) 和 GSK3 $\beta$  (pGSK3 $\beta$ , Tyr-216) 的表达。FGF-2 诱导的 ERK·GSK3 $\beta$  复合体的形成使 pERK1/2 蓄积在细胞质中,此物质对 SK-N-MC 细胞有毒性作用,增强 FGF-2 诱导的细胞死亡<sup>[29]</sup>。

#### 3.3 FGF-2 与 TNF- $\alpha$ 的协同作用促进细胞凋亡

在肾小球内皮细胞中<sup>[30]</sup>,FGF-2 与 TNF- $\alpha$  协同作用引起线粒体渗透性的改变,使细胞色素 C 从线粒体释放到胞浆中,上调前凋亡蛋白 Bak 并显著增强 caspase-8 的活性,从而选择性增强 TNF- $\alpha$  诱导的细胞凋亡。此外,FGF-2 还可通过其下游的

细胞因子和对细胞周期时钟的激活来发挥促进凋亡的作用。在对猪主动脉内皮细胞的研究中发现<sup>[31]</sup>,在高糖条件下,经 FGF-2 处理的细胞进入增殖周期的 S 期,从而使细胞对 TNF- $\alpha$  诱导的细胞死亡更为敏感。在 RAS 依赖的恶性细胞中<sup>[32]</sup>,FGF-2 与其同源的受体相互作用,激发了类似于衰老的过程,包括 RhoA-GTP 的激活,抑制 Ras 所促进的恶性细胞的增殖。

### 4 结语

FGF-2 作为一种生物学功能多效性的因子,广泛参与细胞的生长、分化、迁移、血管生成及肿瘤的发生等过程。其功能的多样性可能同细胞种类、细胞生长的具体环境、FGF-2 不同亚型的受体分布差异以及复杂的信号转导通路的存在密切相关。

FGF-2 对细胞凋亡的作用受到越来越多的关注,然而关于 FGF-2 在肿瘤中所诱导的信号转导机制的研究尚处在初级阶段,还有许多问题需要解决,如 FGF-2 所诱导的信号通路的构成、这些通路之间的相互影响、其下游的调节方式等。如果可以找到 FGF-2 下游调控的关键蛋白,则可进一步补充肿瘤的致病机制同时有助于寻找新的药物作用靶点,从而在抑制肿瘤的生长和对血管性疾病的治疗等方面发挥更大的作用。

#### 参考文献 (References)

- [1] Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signaling: from development to cancer[J]. Nature Reviews Cancer, 2010, 10:116-129
- [2] Liao S, Bodmer J, Pietras D, et al. Biological functions of the low and high molecular weight protein of fibroblast growth factor-2 in cardiovascular development and disease isoforms[J]. Developmental dynamics, 2009, 238:249-264
- [3] Daniella B, Kerbaui H, Deeg J. Apoptosis and anti-apoptotic mechanisms in the progression of MDS[J]. Exp Hematol, 2007, 35(11):1739-1746
- [4] Kuwano K. Epithelial Cell Apoptosis and Lung Remodeling[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2007, 4 (6):419-429
- [5] Brunelle JK, Letai A. Control of mitochondrial apoptosis by the Bcl-2 family[J]. J Cell Sci, 2009, 122(4): 437-441
- [6] Nemec KN, Khaled AR. Therapeutic Modulation of Apoptosis: Targeting the BCL-2 Family at the Interface of the Mitochondrial Membrane [J]. Yonsei Med J, 2008, 49(5):689-697
- [7] Pardo OE, Arcaro A, Salerno G, et al. Fibroblast growth factor-2 induces translational regulation of Bcl-x1 and Bcl-2 via a MEK-dependent pathway: correlation with resistance to etoposide-induced apoptosis[J]. The journal of biological chemistry, 2002, 277(14):12040-12046
- [8] Rios-Munoz W, Soto I, Duprey-Díaz MV, et al. Fibroblast growth factor 2 applied to the optic nerve after axotomy increases Bcl-2 and decreases Bax in ganglion cells by activating the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway [J]. Journal of Neurochemistry, 2005, 93:1422-1433
- [9] Agas D, Marchetti L, Menghi G, et al. Anti-apoptotic Bcl-2 enhancing requires FGF-2/FGF receptor 1 binding in mouse osteoblasts [J]. Cell Physiol, 2008, 214: 145-152
- [10] Vaux DL, Silke J. IAPs, RINGs and ubiquitination [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005, 6:287-297
- [11] Sarma MG, da Silva Correia J, Ducrey O, et al. IAP suppression of apoptosis involves distinct mechanisms: The TAK1 / JNK1 signaling cascade and caspase inhibition[J]. Mol Cell Biol, 2002, 22:1754-1766

- [12] Vandermoere F, El Yazidi-Belkoura I, Adriaenssens E, et al. The anti-apoptotic effect of fibroblast growth factor-2 is mediated through nuclear factor- $\kappa$ B activation induced via interaction between Akt and I $\kappa$ B kinase- $\beta$  in breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2005, 24:5482-5491
- [13] Pardo OE, Wellbrock C, Khanzada UK, et al. FGF-2 protects small cell lung cancer cells from apoptosis through a complex involving PKC $\epsilon$ , B-Raf and S6K2[J]. *The EMBO Journal*, 2006, 25:3078-3088
- [14] Altieri DC. Survivin and IAP proteins in cell-death mechanisms[J]. *Biochem J*, 2010, (430):199-205
- [15] Xiao DS, Wang KS, Zhou JH, et al. Inhibition of fibroblast growth factor 2-induced apoptosis involves survivin expression, protein kinase C $\alpha$  activation and subcellular translocation of Smac in human small cell lung cancer cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2008:297-303
- [16] Guo F, Nimmanapali R, Papanawthana S, et al. Ectopic overexpression of second mitochondria-derived activator of caspases(Smac/DIABLO) or cotreatment with N-terminals of Smac/DIABLO peptide potentiates epothilone B derivative-(BMS247550) and Apo-2L/TRAIL-induced apoptosis[J]. *Blood*, 2002, 99(9):3419-3426
- [17] Deng YB, Lin YH, Wu XW, et al. TRAIL induced apoptosis requires bax-dependent mitochondrial release of Same/DIABLO[J]. *Genes Dec*, 2002, 16: 33-45
- [18] Pardo OE, Lesay A, Arcaro A, et al. Fibroblast growth factor 2-mediated translational control of IAPs blocks mitochondrial release of Smac/DIABLO and apoptosis in small cell lung cancer cells[J]. *J Molecular and cellular biology*, 2003, 23: 7600-7610
- [19] Riedl SJ, Shi Y. Molecular mechanisms of caspase regulation during apoptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Bid*, 2004, 5(11): 897-907
- [20] Pop C, Salvesen GS. Human caspases: activation, specificity, and regulation[J]. *Biol Chem*, 2009, 284(33): 21777-21781
- [21] Park SJ, Kim SH, Choi HS, et al. Fibroblast growth factor 2-induced cytoplasmic asparaginyl-tRNA synthetase promotes survival of osteoblasts by regulating anti-apoptotic PI3K/Akt signaling[J]. *Bone* 2009, 45: 994-1003
- [22] Debais F, Lefèvre G, Lemonnier J, et al. Fibroblast growth factor-2 induces osteoblast survival through a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent,  $\beta$ -catenin-independent signaling pathway [J]. *Experimental Cell Research*, 2004, 297: 235-246
- [23] Lu J, Jiang W, Yang JH, et al. Electronegative LDL impairs vascular endothelial cell integrity in diabetes by disrupting fibroblast growth factor 2 (FGF-2) autoregulation[J]. *Diabetes* 2008, 57:158-166
- [24] Zhao J, He QX, Cheng YZ, et al. A benzoxazine derivative induces vascular endothelial cell apoptosis in the presence of fibroblast growth factor-2 by elevating NADPH oxidase activity and reactive oxygen species levels [J]. *Toxicology in Vitro*, 2009, 23: 1039-1046
- [25] Murphy PR, Limoges M, Dodd F, et al. Fibroblast Growth Factor-2 Stimulates Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression and Inhibits Apoptosis by a Nitric Oxide-Dependent Pathway in Nb2 Lymphoma Cells[J]. *Endocrinology*, 2001, 142(1):81-88
- [26] Xian W, Schwertfeger KL, Rosen JM. Distinct roles of fibroblast growth factor receptor 1 and 2 in regulating cell survival and epithelial-mesenchymal transition[J]. *Molecular Endocrinology*, 2006, 21(4): 987-1000
- [27] Yagami T, Takase K, Yamamoto Y, et al. Fibroblast growth factor 2 induces apoptosis in the early primary culture of rat cortical neurons [J]. *Experimental Cell Research*, 2010, 316:2278-2290
- [28] Kim MS, Kim CJ, Jung HS, et al. Fibroblast growth factor 2 induces differentiation and apoptosis of Askin tumour cells[J]. *The Journal of Pathology*, 2004, 202(1):103-112
- [29] Ma C, Bower KA, Chen G, et al. Interaction between ERK and GSK-3 $\beta$  mediates basic fibroblast growth factor-induced apoptosis in SK-N-MC neuroblastoma cells [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283: 9248-9256
- [30] Messmer UK, Briner VA, Pfeilschifter J. Basic fibroblast growth factor selectively enhances TNF- $\alpha$ -induced apoptotic cell death in glomerular endothelial cells: effects on apoptotic signaling pathways. [J]. *Journal of American Society of Nephrology*, 2000, 11:2199-2211
- [31] Clyne AM, Zhu H, Edelman ER. Elevated fibroblast growth factor-2 increases tumor necrosis factor- $\alpha$  induced endothelial cell death in high glucose[J]. *J Cell Physiol*, 2008, 217(1): 86-92
- [32] Costa ET, Forti FL, Matos TG, et al. Fibroblast growth factor 2 restrains Ras-driven proliferation of malignant cells by triggering RhoA-mediated senescence[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(15):6215-6223

## (上接第 3400 页)

- [25] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*, 2007, 56(6):772-781
- [26] 成虹, 胡伏莲, 谢勇, 等. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响 - 全国多中心临床研究[J]. *胃肠病学*, 2007, 12(9):525-530
- Cheng Hong, Hu Fu-lian, Xie Yong, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* Resistance to Antibiotics and its Influence on the Treatment Outcome in China: A Multicenter Clinical Study [J]. *Chin J Gastroenterol*, 2007, 12(9):525-530
- [27] Hu FL. Antibiotic resistance status of *H. pylori* in China. In: 7th China Korea-Japan. Joint Conference on *Helicobacter* infection [J]. Febury 21-22, 2008, The Westin Miyako Hotel, Kyoto, Japan 31
- [28] 沈建冲, 施卫国, 陆备军. 序贯疗法与标准三联疗法根除幽门螺杆菌的疗效对比分析[J]. *新医学*, 2010, 41(2):80-82
- Shen Jian-chong, Shi Wei-guo, Lu Bei-jun. A comparative analysis of 10-day sequential and 7-day triple therapy on eradication of *Helicobacter pylori*[J]. *New Chinese Medicine*, 2010, 41(2):80-82
- [29] 陈成龙, 汪望月, 黎红光, 等. 三联疗法根除幽门螺杆菌感染临床观察[J]. *临床医学*, 2008, 28(2):56-57
- Chen Cheng-long, Wang Wang-yue, Li Hong-guang, et al. A clinical observation of triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Clinical Medicine*, 2008, 28(2):56-57
- [30] 唐艳波, 徐美华, 张桂英, 等. 兰索拉唑三联疗法根除幽门螺杆菌的疗效及耐药研究[J]. *临床内科杂志*, 2008, 25(1):30-32
- Tang Yan-bo, Xu Mei-hua, Zhang Gui-yin, et al. Efficacy and drug resistance study on eradication of *Helicobacter pylori* with lansoprazole-based triple therapy[J]. *J Clin Intern Med*, 2008, 25(1):30-32
- [31] 李玉香. 呋喃唑酮根除幽门螺杆菌 24 例疗效观察[J]. *山西职工医学学报*, 2009, 19(4):46
- Li Yu-xiang. Furazolidone eradication of *Helicobacter pylori*: clinical observation of 24 cases[J]. *Journal of Shanxi Medical College for Continuing Education*, 2009, 19(4):46