

GRP94 生物学特点与肿瘤的关系的研究进展

甄春英 于海丰 叶磊光 刘宝刚[△]

(哈尔滨医科大学附属第三医院内一科 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:葡萄糖调节蛋白 94 又叫做内质网蛋白 99,是一种内质网分子伴侣蛋白,与 HSP90 有 50%的同源性。GRP94 蛋白可以和 Ca^{2+} 结合具有蛋白伴侣特性,能协助新合成的多肽转位、折叠、寡聚体的组装、降解,抑制错误折叠蛋白的分泌,GRP94 还具有抗原呈递的作用,可以作为肿瘤细胞的伴侣蛋白,参与肿瘤细胞的新陈代谢,保护肿瘤细胞免受有害因素的伤害。GRP94 可能与人类多种肿瘤的发生有关,其表达的增高可能是肿瘤发生发展的一个重要因素。GRP94 在肿瘤组织中高表达提示相关研究者,应用基因手段抑制 GRP94 的表达可能能够抑制肿瘤细胞的生长、侵袭和转移、增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性等,并且利用 GRP94 作为一种新的肿瘤治疗的靶分子或介质可能为肿瘤的基因治疗带来更广泛的应用前景。

关键词: 肺癌;内质网应激;GRP94

中图分类号: R730.231 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2012)22-4380-04

The Reaserch Progression of the Realationship between Biological Features of GRP78 and Tumor

ZHEN Chun-ying, YU Hai-feng, YE Lei-guang, LIU Bao-gang[△]

(Department of internal The Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150081, China)

ABSTRACT: Glucose regulated protein 94, also known as the endoplasmic reticulum protein 99, is an endoplasmic reticulum chaperone proteins, and it has 50% homology with HSP90. GRP94 proteins can be combined with Ca^{2+} , having a protein partner properties, which can help a new synthesis of peptide translocation, folding, Assembly and degradation of oligomers, Inhibiting secretion of Protein misfolding; GRP94, also has antigen presenting function, can be used as tumor cells of chaperone proteins, involving in tumor cells of the new supersedes the old, protecting tumor cells from harmful factors of infringement. GRP94 may be associated with a variety of human tumors, its increased expression may be an important factor in tumor occurrence and development. The high expression of GRP94 in tumor tissues indicated that inhibiting the expression of GRP94 by gene technology may restrain the tumor cells' growth, invasion and metastasis, increase tumor cell sensitivity to chemotherapeutic drugs. And GRP94 as a kind of new cancer treatment target molecules or medium for cancer gene therapy may bring more extensive application prospect.

Key words: Lungcarcinoma; Endoplasmicreticulumstress; GRP94

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

Article ID: 1673-6273(2012)22-4380-04

内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 是一种核周细胞器,由膜蛋白及分泌蛋白组成,可以合成大约 1/3 的细胞蛋白质,也是重要的钙离子贮存库。分泌性蛋白、跨膜蛋白贮存在内质网中,它们和内质网驻留蛋白共同折叠成天然构象,通过加工修饰后,这些蛋白质具有活性。内质网可以调节这些蛋白质折叠与聚集,辨认错误蛋白质的折叠并使其恢复正确的天然构象;它还可以调节细胞所产生的应激反应及钙离子的含量。如果蛋白质在内质网内的折叠受到抑制或错误折叠将导致细胞内钙稳态失衡,造成未折叠蛋白聚集,将引起内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS),从而激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)。葡萄糖调节蛋白 94 (glucose regulated protein, GRP94) 是一种分子伴侣,主要贮存在内质网中,参与内

质网的应激反应,是内质网应激反应中的重要因子。

葡萄糖调节蛋白 94 (HSP90B1(EGCP、GIX)6、TRAI) (glucose regulated protein, GRP94), 是一种分子伴侣,又叫做内质网蛋白 99,它主要存在内质网中,是内质网丰度蛋白之一^[1],也是一种高度保守的内质网驻留糖蛋白,与 HSP90 有 50%的同源性^[2],是热休克蛋白 HSP90(heat shock protein, HSP90)家族的一部分。与内质网腔中 GRP78、蛋白质二硫键异构酶和钙网织蛋白等不同,在正常细胞环境中 GRP94 可以和 Ca^{2+} 结合具有蛋白伴侣特性,在新合成多肽过程中,参与多肽的正确转位、折叠和装配,并且参与寡聚体的组装和分解,进一步抑制错误蛋白的分泌。现就 GRP94 的生物学特点以及与肿瘤的关系的研究进展做如下综述。

1 GRP94 的结构特点及生理功能

1.1 GRP94 的编码基因及蛋白结构

GRP94 基因位于 12 号染色体上,含有两个假基因,分别定位于 15 号和 1 号染色体上,共编码 803 个氨基酸, N 端的信号肽和 C 端的一个四肽结构 KDEL 负责蛋白在内质网的定位。

作者简介:甄春英(1984-),女,硕士研究生,研究方向:肺癌的多药耐药机制的研究, E-mail: zcyymm0411@163.com

△通讯作者:刘宝刚,主任医师,研究方向:肺癌的多药耐药机制的研究, Tel: 0451-86298691, E-mail: liubaogang1962@sina.com

(收稿日期: 2012-03-06 接受日期: 2012-03-30)

绝大多数 GRP94 分布于内质网腔中,一部分 GRP94 也可以定位于细胞的表面。GRP94 这种在内质网外的定位可能与其 C 端 KDEL 四肽的缺失有关。在有 ATP 类似物的环境中,GRP94 的二聚体通过空间变换形成“V”字形,使 ATP 结合区域变形,而 X 线衍射发现当 GRP94 中的某一段区域发生 90 度旋转时,它将具有催化活性^[3]。由此推测这种变化可能是调节 GRP94 功能的关键步骤。GRP94 糖基化的过程受其表达情况的影响而发生变化。GRP94 在正常情况下只对氨基酸的两个位点进行糖基化。但当 GRP94 高表达时它的羧基端也可以进行糖基化^[4],从而引发过度糖基化。有文献记载,葡萄糖调节蛋白的作用机理较为复杂,可能与肿瘤的产生、增长及细胞免疫相关。

1.2 GRP94 的生理功能

内质网分子伴侣 GPR94 在蛋白质的形成、降解的过程中发挥重要的作用,调节细胞的结构产生内质网应激,产生 GRP94 和钙的复合物从而引发多种细胞免疫应答的产生。

1.2.1 分子伴侣 在分子伴侣的家族中,GRP94 的含量最丰富,并且具有其独特的生物功能,可以结合多种蛋白(一些结合素、一些 Ton 样受体、免疫球蛋白、植物 CLAVATA 蛋白和胰岛素样生长因子),在胰岛素样生长因子的成熟过程中,GRP94 与其前体短暂结合,并辅助 IGF-1 向外分泌^[1]。由于血供不足及营养不良造成低组织处于氧、低糖及酸性环境等应激条件下,GRP94 将被诱导,在此过程中 GRP94 可以与折叠错误的蛋白质形成稳定的复合物,协助蛋白的折叠、装配和运输。而 GRP94 还可以作为肿瘤细胞的伴侣蛋白,参与肿瘤细胞的新陈代谢,保护肿瘤细胞免受有害因素的侵害^[5],使肿瘤细胞得以正常的生长,发挥分子伴侣功能。

1.2.2 细胞凋亡 GRP94 内部结构的改变可以诱导细胞凋亡,如内质网应激蛋白的等电点异位、亚细胞定位和蛋白的错误表达都可以使细胞走向凋亡。在低糖、低氧、酸性等不利环境条件下,蛋白发生错误折叠或未折叠蛋白在内质网中的大量积聚促使内质网处于应激状态,启动未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)。内质网处于应激状态时,GRP94 可能通过与内质网应激元件(endoplasmic reticulum stress element, ERSE)相互作用,诱导 C/EBP 同源蛋白的表达,从而下调 Bcl-2,促进细胞凋亡^[6,7]。不同的凋亡前蛋白参与不同细胞的内质网应激相关凋亡过程。内质网应激可以引起一系列应激反应,首先使 caspase-7、caspase-4 和 caspase-8 样蛋白被召集到内质网膜上,同时被激活,进而激活凋亡前转录因子如:生长停滞基因 153 或 (和)CAAT/增强子结合蛋白同源蛋白等,然后阻断肿瘤组织中坏死因子的含量,减少凋亡诱导配体(TRAIL)诱导的凋亡。但是并不是所有的内质网应激状态的产生都会诱导细胞凋亡,细胞对于刺激的处理有自己的评判标准,当外来刺激较小时,可以通过自身修复分子来纠正错误,只有当刺激的强度很高时,通过修复分子无法修复时,才会启动凋亡反应产生凋亡,但当内质网应激蛋白 GRP94 过表达时不会促进凋亡的发生,反而会阻碍凋亡效应分子的分泌^[8-10]。

1.2.3 免疫反应 关于病毒感染和肿瘤的细胞,GRP94 作为天然免疫调节剂可以启动两种免疫反应:一种为固有免疫反应,另一种为适应性免疫反应。在固有免疫反应中,GRP94 与 Toll 样受体和专业提呈细胞上的清道夫受体结合,激活 NF- κ B 信号

转导途径,从而诱导细胞分泌因子,进而激活自然杀伤细胞杀灭肿瘤或病毒感染细胞、发挥细胞毒性 T 细胞效应。而在适应性免疫反应中,GRP94 通过与特异性抗原肽结合,形成 GRP94-抗原肽复合物,当细胞裂解后,专业提呈细胞捕获 GRP94-肽复合物,以 CD91 作为载体将抗原肽提呈给 MHC-I 类分子,产生毒性 T 细胞效应。尽管 GRP94 在交叉激活抗原抗体反应中具有关键的作用,但其在激活特异性免疫方面并不是必须的,机体也可以通过其他作用机制形成 MHC-I 类分子与抗原肽的复合物,从而引起毒性 T 细胞效应^[1,11]。

2 GRP94 在肿瘤中的表达

在正常细胞的生长过程中 GRP94 的表达受到细胞周期的严密监管,将 GRP94 的数量控制在一定的范围内。而在肿瘤细胞中由于细胞降解、坏死物质及其基因变异的存在给 GRP94 的生长创造了良好的环境,使其表达持续增高。GRP94 这种过表达趋势,使其在多种肿瘤发生发展过程中起重要的辅助作用^[1],主要为抑癌作用和促癌作用。GRP94 也可以通过自分泌/旁分泌的方式促进细胞生长、发育、活化血管内皮细胞,刺激新生血管生成,保护肿瘤细胞使其能够在恶劣的环境中继续生存。

在肿瘤细胞的正常发育过程中,GRP94 表达呈增高趋势,其增高可能与肿瘤细胞恶性生长引起葡萄糖含量降低、低氧环境有关。热休克蛋白 GRP94 是一类应激蛋白,主要位于内质网中,是 HSP90 家族中的标志分子伴侣,参与蛋白质的正确折叠和分泌^[12-15]。有研究表明,GRP94 的表达水平与其转录并不是均一一致,有资料报道,肿瘤细胞的内质网应激反应伴随着肿瘤细胞的生长而发生。许多学者在研究结果中发现在正常组织也有少量 GRP94 表达,但是在正常组织处于缺血状态时,开始 12 小时 GRP94 表达增高,到 24 小时 GRP94 表达开始下降。GRP94 在结肠癌组织中表达高于在腺瘤中的表达,腺瘤组织高于正常组织的表达,结肠癌中临床分期越高,细胞分化程度越低 GRP94 的表达就越高。提示 GRP94 表达可能与结肠癌的发展演变密切相关。在乳腺癌的五个细胞系中 GRP94 均有不同程度的表达,人工模拟实体肿瘤处于缺血、低糖等细胞营养供应不足的情况下,GRP94 的表达水平显著高于正常乳腺上皮细胞表达。同结肠癌一样,乳腺癌中癌细胞演变随着细胞分化程度降低、临床分期的增加 GRP94 的表达有明显增高趋势,提示分子伴侣 GRP94 参与肿瘤细胞生长过程,保护肿瘤细胞促进增殖分化,去除肿瘤细胞中 GRP94 基因有可能使肿瘤细胞走向凋亡。以 Srivastava 等为主的科研团队从动物肿瘤中提取并纯化了 GRP94 分子,把它作为肿瘤抗原再次植入小鼠体内,小鼠可以产生保护性免疫反应,小鼠体内无瘤生成^[16]。此实验的一个重大的意义就是,GRP94 抗原复合物可以从动物肿瘤组织中提取出来,它可能作为一种新型疫苗,激发机体产生免疫能力,产生抗肿瘤特异的 CTL 效应。

3 GRP94 与肿瘤耐药的关系

GRP94 的高表达使多种肿瘤(肺癌、乳腺癌、胶质瘤等)细胞对化疗药物产生耐药,而抑制 GRP94 的表达能够明显提高肿瘤患者对化疗药物的敏感性,加强疗效。针对 GRP94 分子独特的生理功能,改变 GRP94 的空间构象或抑制基因表达可以

解除它对肿瘤细胞的保护作用。抑制内质网应激产生的葡萄糖分子伴侣可以抑制肿瘤生长,增加肿瘤细胞的凋亡。在乳腺癌治疗中,可以用格尔德霉素可以破坏 GRP94-p185 复合物将 p185 分解出来从而杀灭癌细胞^[17]。关于抗药性方面,长春新碱、Etoposide(依托泊甙)、阿霉素、羟基树碱等抗肿瘤化疗药物可以在预先诱导产生 GRP94 的肿瘤细胞系中失去药效,产生耐药性^[18]。但耐药性因 GRP94 表达的降低而衰退。由于新生血管及营养供应不足等原因,肿瘤细胞生长在低糖、弱酸和低氧的微环境中。耐药性的产生就与肿瘤细胞存在微环境有一定关联。这种微环境是肿瘤细胞生长的家园,它可以促使一些药物(阿霉素、氟尿嘧啶、依托泊苷和放线菌素 D 等)对癌细胞产生耐药性,还可以提高 GRP94 和糖调节蛋白 78(g lucose-regulated protein 78, GRP78)的表达。GRP94 在结肠癌等实体肿瘤中的表达呈增高趋势,GRP94 的高表达与肿瘤细胞的分化程度、侵袭能力及对化疗药物的敏感性相关。从以往做的一些实验结果中可以发现如果在结肠癌治疗中将 GRP94 考虑进去,将有助于临床医生在工作中避免使用一些不但对患者病情无益甚至增加毒副作用的药物,使患者错失在佳治疗时机。对于其它肿瘤也是如此。一项关于 GRP94 的高表达与化疗药物相关性的研究中,取 52 例非小细胞肺癌通过 Spearman 相关分析结果表明,GRP94 表达水平增高的患者对依托泊苷的疗效不明显,GRP94 的表达与 VP-16 的耐药具有相关性,而与其他药物无明显的相关性。但大部分肿瘤都是异源性疾病,因此在设计实验预测模型时,要考虑诸多因素。GRP94 对依托泊苷产生耐药性的机制可能为:GRP94 通过影响凋亡细胞器降低化学药物的药性,进而产生耐药,降低肿瘤的凋亡。研究表明降低 GRP94 的表达水平能够提高 VP-16 对肿瘤细胞的敏感性,促进去凋亡^[1]。此外,GRP94 还能够抑制肿瘤细胞的损伤,启动肿瘤的保护性免疫^[19],加强对肿瘤细胞的保护作用。因此,抑制 GRP94 的生理功能及基因水平,将有望新的会成为非小细胞肺癌的一种治疗策略。

4 GRP94 在肿瘤治疗中的应用

GRP94 可以作为肽类的分子伴侣,形成 GRP94-肽复合物。GRP94 在肿瘤细胞中带有肿瘤抗原肽,在病毒中带有病毒抗原肽,这两种抗原肽细胞裂解坏死后即可形成 GRP94-肽复合物,它刺激 T 细胞发生自体免疫反应^[20]。在肿瘤细胞中,GRP94 作为细胞膜的表面蛋白,促进肿瘤细胞的生长分化,针对 GRP94 的独特功能及其在肿瘤中的作用,人们可以将其应用到肿瘤的治疗中。

4.1 GRP94 有望作为一种新的肿瘤生物标记物

在人类肿瘤中,GRP94 的高表达通常与胃癌,肝癌,乳腺癌,宫颈癌,结肠癌及前列腺癌相关。实验表明,乳腺癌患者的肿瘤细胞的 GRP94 的表达水平明显高于正常的癌旁组织^[21]。赖丽琴等的研究表明 GRP94 蛋白在人体胃癌组织中的阳性表达率比癌旁组织中 GRP94 的表达明显升高,而且随着肿瘤的大小表达发生变化,肿瘤体积越大,表达越强。许乾乾^[22]等在一项子宫颈癌的研究中,共研究 32 例子宫颈鳞癌,结果显示 GRP94 蛋白在宫颈癌中表达水平明显高于正常子宫颈组织,并有向细胞核集中的趋势。也有研究者发现在肿瘤细胞中的

GRP94 的表达增加与细胞的周期生长有关^[13-15,23-25]。它的过表达参与了一些肿瘤的形成。肿瘤组织分化的异型性体现在不同癌细胞中有细胞质、细胞核和细胞膜的表达。GRP94 在肿瘤细胞中的空间构象和正常细胞不同,这种差异在某种程度上反映了细胞本身的生物学行为的异常。在抗肿瘤的免疫过程中,这种异常的分布情况可能发挥重要作用。因此,通过检测 GRP94 的表达量将可能作为肿瘤生物学行为的生物指标。

4.2 GRP94 可以作为抗肿瘤药物作用的新靶点

近年来,由于肿瘤分子细胞生物学和基因工程等技术的快速发展,使人们对癌变分子机制的认识大幅度提高,从而为开展肿瘤的早期分子诊断和基因靶向治疗开辟新的途径。作为一种热休克蛋白,GRP94 是肿瘤细胞生存的重要因子,参与肿瘤细胞的发生发展,可作为抗肿瘤药物的一个靶分子。有实验显示,GRP94 在肺癌、乳腺癌、结肠癌等肿瘤中有教高的表达水平,正常细胞的演变成肿瘤细胞与 GRP94 的高表达密切相关。同时,它还具有抗原呈递作用,在肿瘤的发生发展中起重要作用^[26]。在某些肿瘤对化疗不是很敏感,可能是因为 GRP94 对肿瘤细胞具有保护性作用^[27]。去除肿瘤中 GRP94 基因,将抑制肿瘤的生长,从而引起肿瘤细胞的凋亡。因此,GRP94 将有可能成为研究者研发药物的一个新的靶点,有针对性的抑制 GRP94 基因的表达或生理功能将可能成为肿瘤治疗中的新方法。

5 问题与展望

综上所述,现有的治疗手段下,肺癌病人的生存率低,非小细胞肺癌病人的五年生存率只有 15%。由于手术、放化疗存在的各种问题,现在的研究热点已转向寻找新的治疗策略以及提高早期诊断的敏感性和特异性。一些新的治疗策略显示出很好的前景,但由于大部分肺癌病人都有长期吸烟史,所以预防仍然是战胜肺癌的最好方法。GRP94 作为一种内质网分子伴侣,与肿瘤的关系十分密切,其所具有的独特功能,使其在肿瘤的诊断与治疗中越来越受到重视。目前的研究已证实 GRP94 在一些肿瘤中过度表达,但随之也产生了一些新的新问题:GRP94 如何促使肿瘤发生发展?如何保护肿瘤细胞防止凋亡?随着研究的进展、对 GRP94 研究的不断深入,可以预见,GRP94 基因必将为肿瘤的诊断及治疗带来新的希望与机遇。

参考文献(References)

- [1] Fu Y, Lee AS. Glucose regulated proteins in cancer progression drug resistance and immunotherapy[J]. Cancer Biol Ther, 2006, 5(7):741-744
- [2] Lee AS. Coordinated regulation of a set of genes by glucose and calcium ionophores in mammalian cells [J]. Trends Biochem Sci, 1987, 1(2):20-23
- [3] Dollins DE, Warren JJ, Immormino RM, et al. Structures of GRP94-nucleotide complexes reveal mechanistic differences between the hsp90 chaperones[J]. Mol Cell, 2007, 28(1):41-56
- [4] Takano S, Wadhwa R, Mitsui Y, et al. Identification and characterization of molecular interactions between glucose-regulated proteins (GRPs) mortalin/GRP75/peptide binding protein 74 (PBP74) and GRP94[J]. Biochem J, 2001, 357:393-398
- [5] Strbon, Podack R. Secreted heat shock protein Sp96-Ig: an innovative vaccine approach[J]. Am J Reprod Immunol, 2008, 59(5):407-416
- [6] Lu Q, Harrington EO, Newton J. Inhibition of ICMT induces endothe-

- lial cell apoptosis through GRP94[J]. Am J Reapir Cell Mol Biol, 2007, 37(1):20-30
- [7] 卓德祥,唐朝枢,李载权.内质网应激反应基因表达调控的多样性[J]. 医学分子生物学杂志,2006,3(1):32-35
- Zhou De-xiang, Tang Chao-shu, Li Zai-quan. Diversity in Gene Expression Regulation of Endoplasmic Reticulum Stress Response[J]. Journal of Medical Molecular Biology, 2006, 3(1):32-35
- [8] Wu Y, Zhang H, Tong Y, et al. Endoplasmic reticulum stress signal mediators are targets of selenium action [J]. Cancer Res, 2005, 65(19): 9073-9079
- [9] Lee S H, Song R, Lee M N, et al. A molecular chaperone glucose-regulated protein 94 blocks apoptosis induced by virus infection [J]. Hepatology, 2008, 47(3):854-866
- [10] Oda T, Kosuge Y, Arakawa M, et al. Distinct mechanism of cell death is responsible for tunicamycin-induced ER stress in SKN-SH and SH-SY5Y cells[J]. Neurosci Res, 2008, 60(1):29-39
- [11] Lev A, Dimberu P, Das R, et al. Efficient cross-priming of antiviral CD8 4-T cells by antigen donor cells is GRP94 independent[J]. Immunol, 2009, 183(7):4205-4210
- [12] Xiao Ping Wang, Qiao Xia Wang, Xiao Ping Ying. Correlation between clinicopathology and expression of heat shock protein 72 and glycoprotein 96 in human gastric adenocarcinoma[J]. Tohoku J Exp Med, 2007, 212(1): 35-41
- [13] Deng-Fuyao, Xin-Huawu, Xiao-Qinsu. Abnormal expression of HSP gp96 associated with HBV replication in human hepatocellular carcinoma[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006, 5(3):381-386
- [14] Xiao-ping Wang, Guo-Zhen Liu, Ai-li Song, et al. Expression and significance of heat shock protein 70 and glucose-regulated protein 94 in human esophageal carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(3): 429-432
- [15] Wang Qi, An li-Jia, Chenyu Hua, et al. Expression of endoplasmic reticulum molecular chaperon GRP94 in human lung cancer tissue and its clinical significance[J]. Chin Med J, 2002, 115(11):1615-1619
- [16] Chavany C, Mimnaugh E, Miller P, et al. P185erbB2 binds to GRP94 in vivo, dissociation of the p185erbB2/GRP94 heterocomplex by benzoquinone ansamycins precedes depletion of p185erbB2[J]. Biol Chem, 1996, 271:4974-4977
- [17] Urano F, Bertolotti A, Ron D. IRE1 and efferent signaling from the endoplasmic reticulum[J]. Cell Sci, 2000, 113:3697-3702
- [18] Yasunari O, Ak ihiro T, Le i S, et al. Proteasome inhibition circumvents solid tumor resistance to topoisomerase II - directed drugs [J]. Cancer Res, 2000, 60 (9) : 2429-2434
- [19] Nim, Lee AS. ER chaperones in mammalian development and human diseases [J]. FEBS Lett, 2007, 581(19):3641-3651
- [20] Manjili MH, Wang XY, Park J, et al. Immunotherapy of cancer using heat shock proteins[J]. Front Biosci, 2002, 7:43-52
- [21] Fernandes PM, Tabbara SO, Jacobs LK, et al. Overexpression of the glucose-regulate stress gene GRP78 in malignant but not benign human breast lesions[J]. Breast Cancer Res Treat, 2000, 59:15-26
- [22] Xuqianqian, Weiying, Zhouying, et al. Expression of GRP94 in cervical squamous cell carcinoma and its clinical significance [J]. Clin Exp Pathol, 2011, 27(6):620-622
- [23] Melendez K, Wallen ES, Edwards BS, et al. Heat shock protein 70 and glycoprotein 96 are differentially expressed on the surface of malignant and nonmalignant breast cells [J]. Cell Stress & Chaperones, 2006, 11(4):334-342
- [24] Gazit G, Lu J, Lee AS. DE-regulation of GRP stress protein expression in human breast cancer cell lines [J]. Breast Cancer Res Treat, 1999, 54(2):135-146
- [25] Chen Y, Song J. Closely relationship between expression of endoplasmic reticulum molecular chaperone Grp94 and c-myc oncogene human colorectal carcinoma cell lines [J]. Chinese Journal of oncology, 1997, 9(2):81-84
- [26] Udono H, Levey DL, Srivastava PK. Cellular requirements for tumor-specific immunity elicited by heat shock proteins: tumor rejection antigen gp96 primes CD8⁺T cells in vivo [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91:3077-3081
- [27] Lee AS. The glucose-regulated proteins: stress induction and clinical applications[J]. Trends Biochem Sci, 2001, 26:504-510

(上接第 4379 页)

- [33] Woodbury CJ, Kullmann FA, McIlwraith SL, et al. Identity of myelinated cutaneous sensory neurons projecting to nociceptive laminae following nerve injury in adult mice [J]. J. Comp. Neurol, 2008, 508 (3):500-509
- [34] Scholz J, Broom DC, Youn DH, et al. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury[J]. J. Neurosci, 2005, 25(32):7317-7323
- [35] May A. Chronic pain may change the structure of the brain [J]. Pain, 2008, 137(1):7-15
- [36] Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia[J]. Nat. Neurosci, 2007, 10(11):1361-1368
- [37] Mika J. Modulation of microglia can attenuate neuropathic pain symptoms and enhance morphine effectiveness. Pharmacol [J]. Rep, 2008, 60(3):297-307
- [38] Suter MR, Wen YR, Ji RR, et al. Do glial cells control pain? [J] Neuron. Glia Biol, 2007, 3(3):255-268
- [39] Kawasaki Y, Xu ZZ, Zhuang ZY, et al. Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain[J]. Nat. Med, 2008, 14(3):331-336