

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.16.037

• 专论与综述 •

HIF-1 α 信号通路在肿瘤细胞调控中的研究进展 *郭树鹏¹ 杨 柳¹ 张莉琳¹ 黄 爽^{1,2 Δ}

(1 上海中医药大学中医复杂系统研究中心 上海 201203; 2 美国佐治亚州瑞金斯大学癌症中心 佐治亚 奥古斯塔 30912)

摘要: 缺氧诱导因子(HIF-1 α)是肿瘤细胞生长过程中重要的调控因子,研究其作用机制有利于实现对肿瘤细胞增殖的抑制作用。HIF-1 α 可引起多种基因转录,使肿瘤细胞耐受低氧环境,进而使癌症患者在治疗过程中产生耐受反应,最终影响治疗效果,甚至放弃治疗。因此,以 HIF-1 α 为靶点是治疗肿瘤的重要手段和方法。本文对 HIF-1 α 的基本概况及其主要信号通路 (PI3K 通路、HSP90 通路及 MAPK 通路)以及不同通路抑制剂(如 LY294002、17AAG、PD98059、U0126、SB203580、SP600125 等)进行综述,并对 HIF-1 α 的应用前景进行展望。

关键词: 肿瘤;缺氧诱导因子;信号通路;低氧环境

中图分类号: R730.231 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)16-3145-04

Research Progress in Regulation of HIF-1 α Signaling Pathways in Cancers*GUO Shu-peng¹, YANG Liu¹, ZHANG Li-lin¹, HUANG Shuang^{1,2 Δ}

(1 Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201203, China;

2 Cancer Research, Georgia Regents University, Augusta, 30912, USA)

ABSTRACT: As a popular hypoxia inducible factor of tumor, HIF-1 α plays a critical role in the growth and proliferation of tumor cells. Therefore, to explore the mechanism of HIF-1 α may provide a new way for treating tumor. Hypoxia induces the expression of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) that activates transcription of many genes, which may help the tumors adapting to the low oxygen environment, and produce a therapeutic tolerance of tumors to therapy. Recently, HIF-1 α is becoming an important target for cancer therapy. The current development of HIF-1 α with its three main signal paths, namely PI3K, HSP90 and MAPK and the corresponding inhibitors, such as the LY294002, 17AAG, PD98059, U0126, SB203580 and SP600125, were summarized in the paper.

Key words: Tumor; HIF-1 α inhibitors; Signaling pathway; Hypoxia

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

Article ID: 1673-6273(2015)16-3145-04

前言

肿瘤(Tumor)是一种肿瘤细胞和间质相互作用的实体。肿瘤的微环境主要是指由血管、淋巴管、结缔组织、炎症细胞等间质和可溶性分子如氧气等的动态变化,其基本特征之一是缺氧^[1-3]。肿瘤细胞为适应缺氧状态会发生一系列生物学特性的改变,HIF-1 α 作为重要的低氧诱导因子,在这一过程中发挥着重要的作用。如:调节 DNA 修复酶和损伤酶的活性或表达;抵抗诱导 DNA 损伤的药物^[4,5];影响促凋亡基因 p53 抵抗诱导凋亡;具多个靶点以调节其他多个细胞过程抵抗化疗药物;激活低氧应答元件(HRE)以开启相关靶基因的转录响应低氧^[6]。

1 缺氧诱导因子(HIF-1 α)概述

1.1 HIF-1 的结构

HIF-1 是由 α 和 β 两个亚基组成的异二聚体蛋白^[7]。HIF-1 β (已知的芳香烃受体核转移蛋白 ARNT)是 HIF-1 的组

成性表达,且在常氧和缺氧的状态下均可表达,是几种转录因子的共同亚基;HIF-1 α 是为 HIF-1 所独有的氧调节蛋白,对 HIF-1 的活性起决定作用。

人 HIF-1 α 基因定位在 14 号染色体上,cDNA 全长有 3720bp,编码的氨基酸有 826 个。N 端(氨基酸 1~390)由碱性螺旋-环-螺旋结构(bHLH)和 PAS 结构域(含有 2 个长度大约 50 个氨基酸的同源重复序列,由 His-X-X-A 顺序构成)组成^[8],与 HIF-1 β 形成异源二聚体,并与目的基因 DNA 上顺式反应元件(5'-RCGTG-3',其中 R 可以为任何一种嘌呤)结合。C 端是反式激活区(C-terminal transactivation domain, CAD),与氧依赖性降解区(oxygen-dependent degradation domain, ODD)共同为抑制结构域(ID),正常条件下起反式激活作用^[9]。通过 cDNA 实验发现不同种系 HIF- α 的亚基之间存在着高度的同源。HIF-1 极不稳定,在正常氧条件下半衰期不到 10 min,而且 HIF-1 α 在常氧条件下翻译时因 pVHL 的介导被泛素-蛋白酶体系统迅速降解,半衰期更短,小于 5 min^[10]。

* 基金项目:上海市高校特聘教授(东方学者)岗位计划项目(2010-51)

作者简介:郭树鹏(1988-),男,硕士研究生,主要研究方向:肿瘤机制研究, E-mail:guoshupengusa@163.com

Δ 通讯作者:黄爽(1962-),男,博士,教授,博士生导师,主要研究方向:肿瘤转移的机制研究

(收稿日期:2014-12-22 接受日期:2015-01-18)

1.2 HIF-1 α 与 HIF-1 β 之间的相互作用

由 789 或 774 个氨基酸的残基组成的 HIF-1 β 多肽链是芳香烃受体核异位子 (ARNT) 家族的重要成员,在哺乳动物细胞中表达广泛,随氧分压的变化表达并不变化。低氧时,HIF-1 α 和 HIF-2 α 快速聚集,与 HIF-1 β 形成异源二聚体 HIF-1^[11]。虽然低氧时 HIF-1 α 和 HIF-2 α 的 mRNA 调节机制尚未明晰,但低氧性转录对其诱导不起主要作用,其诱导主要是源于转录后的调控。在细胞低氧的环境中胞质中的 HIF-1 α 转移到核内,HIF-1 β 在核内显著增加,两者结合在一起,形成为二倍体以促进下游基因的转录。在常氧状态下,HIF-1 α 重新在胞质中出现,接着迅速被蛋白水解酶所降解^[12]。HIF-1 α 在癌基因、低氧、生长因子等因素的刺激下,可在胞质中积聚并转入细胞核与 HIF-1 β 结合,最终活化成为具有完整转录功能的 HIF-1。低氧应答元件 (HRE) 位于受 HIF-1 α 调控的靶基因的启动子或增强子内,通过促进活化 HIF-1 α 与 HRE 结合,可以使下游基因表达激活,参与肿瘤发生及发展等过程^[13]。

2 HIF-1 α 对肿瘤的影响

近年来,低氧环境在肿瘤细胞凋亡与增殖中发挥重要作用。一般情况下,低氧可以促进细胞凋亡,同时可作为一种生理选择,细胞经过低氧的条件筛选仍然存活,从而促进肿瘤细胞向恶性转化。HIF-1 α 作为一种细胞调控因子,能够使细胞在低氧状态下适应能量代谢和氧运输,从而维持胞内氧平衡。因此,HIF-1 α 具有 " 双面性 "。

目前已知的低氧调节基因主要有血管内皮生长因子 (VEGF)、红细胞生成素 (EPO)、糖酵解过程中的特异性酶如乳酸脱氢酶 A (LDHA)、葡萄糖转运蛋白 -1 (GLUT-1)^[14]、编码诱导一氧化氮合成酶 (iNOS) 和黄素氧化酶 (HO-1) 基因^[15]。这些基因表达大多受低氧诱导因子 -1 (HIF-1) 调控。因此,很多疾病的治疗应考虑 HIF-1 的活性调节。

有研究表明,上调 HIF-1 的活性可以使细胞在低氧和局部缺血状况下的生存能力提高,并大量生成缺氧组织的血管;反之,利用其抑制剂能够阻止血管生成,从而使缺氧或炎症组织的生存能力降低^[16]。实验生存分析显示,胰腺导管腺癌 PDAC 患者术后的独立预后因子是 HIF-1 α ,它可作为胰腺癌细胞缺氧的标志指标之一^[17]。提示我们,或许胰腺癌的恶性生物学行为与胰腺癌缺氧微环境之间有着较为密切的联系。

有实验探讨低氧对肝癌肿瘤细胞的运动能力以及黏附、穿透基底膜能力的影响^[18]。在 3%O₂ 条件下,肿瘤细胞的黏附能力、穿透基底膜以及运动能力均明显增强;1%O₂ 条件下,肝癌细胞的黏附能力、运动能力以及穿透基底膜能力有一定程度的降低^[18]。实验测定不同氧浓度时 HIF-1 α 、MMP-9、MMP-2 及 VEGF 等肿瘤侵袭转移相关因子的表达情况。结果显示,上述细胞因子表达变化与细胞侵袭转移能力呈正相关,且均在中度缺氧时表达上调。我们推测,与缺氧相关的肿瘤细胞侵袭力改变可能是通过调节 HIF-1 α 途径中下游肿瘤侵袭转移相关因子基因的表达而实现的。因此,低氧状况下低氧诱导因子对肿瘤细胞的双面性得以表现。

3 HIF-1 α 的相关信号通路

通过查阅多方文献及实验结果,现总结归纳出在低氧环境下肿瘤细胞中关于 HIF-1 α 的三个信号通路及其作用靶点的脉络关系,系统而简明地对低氧诱导因子 HIF-1 α 进行说明,如下图。

3.1 PI3K 通路

肿瘤中低氧微环境是广泛存在,研究发现磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/Akt 信号通路参与了低氧的条件下对于一般肿瘤细胞的血管生成、增殖、侵袭、转移及凋亡的调控,故与肿瘤患者的预后的状况关系十分密切^[20]。我们猜想,PI3K 通路抑制剂的研究对肿瘤的治疗十分重要。而现已知的 LY294002 可能会

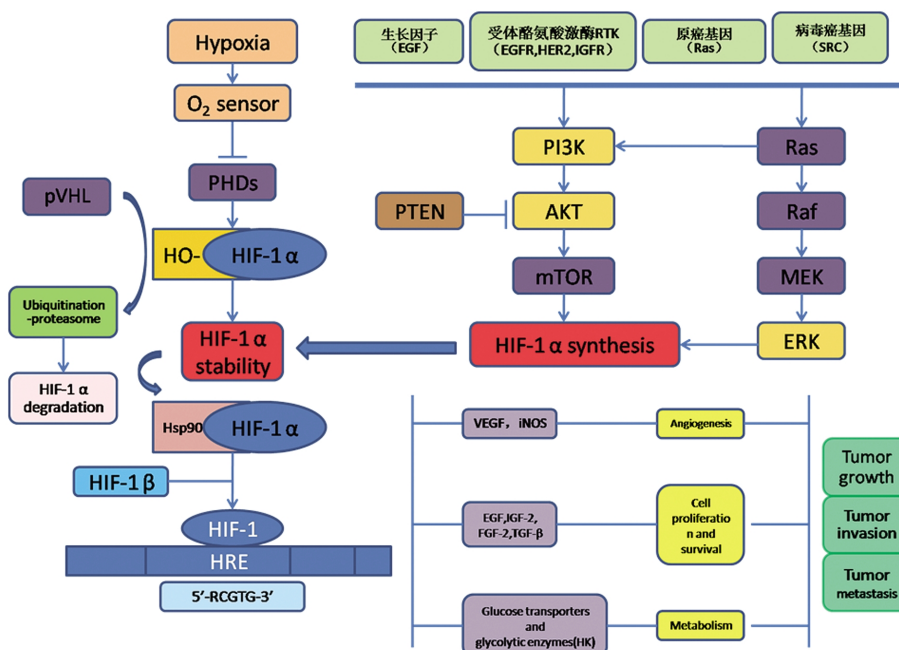


Fig.1 HIF-1 α and tumor progression

通过抑制 PI3K 通路,从而减少 Akt 磷酸化,使 HIF-1 的下游靶基因不能发挥作用,致使细胞增殖降低以及凋亡增加^[21]。

也有研究表明,LY294002 抑制剂可通过抑制信号通路,下调 BCSCs 微球体细胞中 HIF-2 α 以及下游相关靶基因的表达,进而参与对低氧条件下 BCSCs 微球体生成的调控^[22]。研究表明,在低氧的微环境中 PI3K 被激活,它的产物与下游的 Akt (一种 Ser/Thr 蛋白激酶)结合,使 Akt 被活化成为 p-Akt 即磷酸化 Akt,以达到抑制肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤细胞生长的目的^[23]。

PI3K 的通路存在另一途径 mTOR (FRAP),是 PI3K/ Akt 通路的下游底物,它可通过改变翻译调节因子 4E-BP1 和 p70S6k 的磷酸化状态启动翻译过程。mTOR 抑制剂雷帕霉素 (rapamycin)免疫抑制剂已经被美国食品药品监督管理局批准并适用于临床移植。

3.2 Hsp90 通路

研究表明,胰腺癌的发生、发展和转移可能有 Hsp90 的参与^[24]。有学者认为,缺氧条件下 Hsp90 与 HIF-1 α 的 bHLH-PAS 结构域的结合可激活 HIF-1 α ,说明 Hsp90 活性对 HIF-1 α 具有激活作用^[24]。有研究对经过处理的 VHL 功能缺失的肾癌细胞株 RCC 进行实验,结果发现 E3 泛素连接酶(具氧非依赖性)可促进 HIF-1 α 降解并使 HIF-1 α 转录活性降低^[25]。结果表明,HIF-1 α 的活性与 Hsp90 具有相关关系。

3.3 MAPK 通路

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的促有丝分裂和抗凋亡的信号对于人恶性肿瘤细胞的生长和肿瘤患者的预后非常重要。目前已经确定的 MAPK 信号通路有四条,分别是细胞外调节蛋白激酶(ERK)转导通路、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)/应激活化蛋白激酶转导通路、ERK5/大丝裂素活化蛋白激酶转导通路和 p38MAPK(p38 MAPK)转导通路。其中,ERK 主要是由异常活化的 Ras 激活靶标 Raf,进而激活下游的丝裂原细胞外激酶(mitogen extracellular kinase, MEK)的磷酸化,最终使 ERK 活化。当受到例如丝裂原受体、细胞因子和生长因子等的刺激时,ERK 被磷酸化,然后转入细胞核,通过转录调节诱发等方式使多种癌基因接连激活。研究表明,在人乳腺癌、结肠癌和肺癌等多种肿瘤中促使细胞向恶性转化,且这些细胞中均可检测到 pERK 表达水平有所增高^[26]。有研究认为,ERK 信号转导通路在肿瘤的发生和浸润的过程中或许是主要的机制^[27,35]。另有研究使用 ERK 通路的抑制剂 U0126 作用于六亚甲基二乙酰胺诱导的小鼠白血病细胞,结果发现细胞内的血红蛋白及血红素的表达水平升高;而使用 p38 通路的抑制剂 SB202190 作用于该细胞,发现其血红素的合成、珠蛋白的基因表达、和铁的吸收均减少,说明用六甲基烯二乙酰胺诱导珠蛋白基因表达和红细胞分化的过程中 ERK1/2 和 p38 α/β 激酶发挥着拮抗作用^[28,34]。而另一种 ERK 信号通路的抑制剂 PD98059 经研究发现对血管紧张素 II 的表达起的是不明显的抑制作用^[29],可以推断低氧环境诱导血管紧张素 II 的表达可能是由几种不同的途径活化引起的,ERK 的途径是这些信号途径之一。

有实验研究鞘磷脂酶(sphingomyelinase, SMase)是在胃癌

细胞系 AGS 细胞中的幽门螺杆菌(Helicobacter pylori)中潜伏的,它对细胞增殖起抑制作用并且可以使细胞凋亡,加入 JNK 的抑制剂(SP600125)之后,抑制了 SMase 的细胞毒性^[30]。由此推测,JNK 和 p38 在细胞凋亡和炎症等应激反应中发挥着重要的作用,主要是由细胞因子、白介素 1(IL-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、G 蛋白偶联受体、表皮生长因子(EGF)、应激(如电离辐射、热休克和氧化损伤)等多种因素激活所致^[31,32]。

3.4 其他信号通路

有研究对人肝癌 BEL-7402 细胞研究发现,微小 RNA-21(miR-21)可能对其肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭等过程产生影响,随 miR-21 表达上调,AKT 和 P-AKT 表达也随之上调^[33]。由此猜想,miR-21 对 BEL-7402 细胞的增殖和转移等过程可能是通过 AKT/ERK 信号通路产生作用的。因此,靶向 miR-21 也可能作为肿瘤治疗中前景不错的靶点,仍需继续进行研究。

4 小结与展望

低氧环境作为肿瘤细胞生长增殖转移的重要因素之一,在肿瘤患者治疗和预后过程中扮演着非常重要的角色。而由于低氧诱导因子 HIF-1 α 在肿瘤恶性增殖中的双面性,以其为靶点的药物研究已成为治疗肿瘤的重要手段^[36]。类似于针对低氧环境下的药物 TPZ 即是在常氧情况下不杀死肿瘤细胞,而低氧下在细胞内还原酶的作用下转变成具有高度活性的能引起单链或双链 DNA 的损伤或断裂的细胞毒性自由基,是杀死肿瘤细胞的低氧选择性药物,诸如此类低氧激活的细胞毒素类药物必将为肿瘤的治疗提供广阔的发展前景。又如来源于喹啉-1,4-二-N-氧化物的 Q39(3-(4-bromophenyl)-2-(ethylsulfonyl)-6-methylquinoxaline 1,4-dioxide),在缺氧环境中具有较高的抗癌活性,且在 MAPK 信号通路中扮演着重要角色^[37]。总之,HIF-1 α 作为恶性肿瘤低氧环境下各个生理活动的重要枢纽,在恶性肿瘤药物的研究领域有着极为宽广的前景。

参考文献(References)

- [1] Tlsty TD, Coussens LM. Tumor stroma and regulation of cancer development[J]. Annu Rev Pathol, 2006, 1: 119-50
- [2] Payne SJ, Jones L. Influence of the tumor microenvironment on angiogenesis[J]. Future Oncol, 2011, 7(3): 395-408
- [3] Sutherland RM. Tumor hypoxia and gene expression [J]. Acta Oncol, 1998, 37: 567-574
- [4] Harris AL. Hypoxia--a key regulatory factor in tumour growth [J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(1): 38-47
- [5] Walker LJ, Craig RB, Harris AL, et al. A role for the human DNA repair enzyme HAP1 in cellular protection against DNA damaging agents and hypoxic stress[J]. Nucleic Acids Res, 1994, 22(23): 4884-4889
- [6] Comerford KM, Wallace TJ, Karhausen J, et al. Hypoxia-inducible factor-1-dependent regulation of the multidrug resistance (MDR1) gene[J]. Cancer Res, 2002, 62(12): 3387-3394
- [7] Schindl T, Zhou J, Brune B. HIF-1 and p53: communication of transcription functions under hypoxia [J]. Cell Mol Med, 2004, 8(4): 243
- [8] Jiang BH, Rue E, Wang GL, et al. Dimerization, DNA binding, and transactivation properties of hypoxia-inducible factor 1 [J]. J Biol

- Chem, 1996, 271(30): 17771-17778
- [9] Jiang BH, Semenza GL, Bauer C, et al. Hypoxia-inducible factor 1 levels vary exponentially over a physiologically relevant range of O₂ tension[J]. *Am J Physiol*, 1996, 271(4 Pt 1): 1172-1180
 - [10] Brown JM, Wilson WR. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4: 437-447
 - [11] Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation [J]. *Mol Cell Biol*, 1992, 12(12): 5447-5454
 - [12] Wang GL, Jiang BH, Rue EA, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(12): 5510-5514
 - [13] Cheng J, Kang X, Zhang S, et al. SUMO-specific protease1 is essential for stabilization of HIF-1 α during hypoxia [J]. *Cell*, 2007, 131(3): 584
 - [14] Park SY, Billiar TR, Seol DW. Hypoxia inhibition of apoptosis induced by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 291(1): 150-153
 - [15] Semenza GL. HIF-1 mediates the Warburg effect in clear cell renal carcinoma[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2007, 39: 231-234
 - [16] Silletti S, Paku S, Raz A. Tumor cell motility and metastasis: autocrine motility factor as an example of ecto/ exoenzyme cytokines [J]. *Pathol Oncol Res*, 1997, 3(3): 230-254
 - [17] Hardt O, Wild S, Oerlecke I, et al. Highly sensitive profiling of CD44 (+)/ CD24 (-) breast cancer stem cells by combining global mRNA amplification and next generation sequencing: Evidence for a hyperactive PI3K pathway[J]. *Cancer Lett*, 2012, 325(2): 165-174
 - [18] Martelli AM, Evangelisti C, Follo MY, et al. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase/ Akt/ mammalian target of rapamycin signaling network in cancer stem cells[J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18: 2715-2726
 - [19] Zou CY, Smith KD, Zhu QS, et al. Dual targeting of AKT and mammalian target of rapamycin: a potential therapeutic approach for malignant peripheral nerve sheath tumor [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(5): 1157-1168
 - [20] Sheppard K, Kinross KM, Solomon B, et al. Targeting PI3 kinase/ AKT/ mTOR signaling in cancer [J]. *Crit Rev Oncog*, 2012, 17(1): 69-95
 - [21] Kasuno K, Takabuchi S, Fukuda K, et al. Nitric oxide induces hypoxia-inducible factor 1 activation that is dependent on MAPK and phosphatidylinositol 3-kinase signaling [J]. *Biol Chem*, 2004, 279: 2550-2558
 - [22] Li J, Davidson G, Huang Y, et al. Nickel compounds act through phosphatidylinositol-3-kinase/ Akt-dependent, p70S6k-independent pathway to induce hypoxia inducible factor transactivation and Cap43 expression in mouse epidermal Cl41 cells [J]. *Cancer Res*, 2004, 64: 94-101
 - [23] Nojima H, Tokunaga C, Eguchi S, et al. The mammalian target of rapamycin (mTOR) partner, raptor, binds the mTOR substrates p70 S6 kinase and 4E-BP1 through their TOR signaling (TOS) motif[J]. *Biol Chem*, 2003, 278(18): 15461-15464
 - [24] Laughner E, Taghavi P, Chiles K, et al. HER2 (neu) signaling increases the rate of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) synthesis: novel mechanism for HIF-1-mediated vascular endothelial growth factor expression[J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(12): 3995-4004
 - [25] Zhou J, Schmid T, Frank R, et al. PI3K/ Akt is required for heat shock proteins to protect hypoxia-inducible factor 1 from pVHL-independent degradation[J]. *Biol Chem*, 2004, 279(14): 13506-13513
 - [26] Zhong H, Chiles K, Feldser D, et al. Modulation of hypoxia inducible factor 1 expression by the epidermal growth factor/ phosphatidylinositol 3-kinase/ PTEN/ AKT/ FRAP pathway in human prostate cancer cells: implications for tumor angiogenesis and therapeutics[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(6): 1541-1545
 - [27] Page EL, Robitaille GA, Pouyssegur J, et al. Induction of hypoxia-inducible factor-1 by transcriptional and translational mechanisms[J]. *Biol Chem*, 2002, 277(50): 48403-48409
 - [28] Minet E, Mottet D, Michel G, et al. Hypoxia-induced activation of HIF-1: role of HIF-1 α -Hsp90 interaction [J]. *FEBS Lett*, 1999, 460(2): 251-256
 - [29] Lang SA, Moser C, Gaumann A, et al. Targeting heat shock protein 90 in pancreatic cancer impairs insulin-like growth factor-I receptor signaling, disrupts an interleukin-6/ signal-transducer and activator of transcription 3/ hypoxia-inducible factor-1 α autocrine loop, and reduces orthotopic tumor growth [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(21): 6459-6468
 - [30] Jennifer SI, Yun-jin J, Edward GM, et al. Hsp90 Regulates a von Hippel-Lindau-independent hypoxia inducible factor-1-degradative pathway[J]. *Biol Chem*, 2002, 277(33): 29936-29944
 - [31] Chang L, Karin M. Mammalian MAP kinase signalling cascades[J]. *Nature*, 2001, 410(6824): 37-40
 - [32] Aebersold DM, Burri P, Beer K, et al. Expression of hypoxia inducible factor 1 α : a novel predictive and prognostic parameter in radiotherapy of oropharyngeal cancer [J]. *Cancer Res*, 2004, 61(7): 2911-2916
 - [33] Ebisuya M, Kondon K, Nishida E. The duration magnitude and compartmentalization of ERK MAPK kinase activity: mechanisms of providing signaling specificity[J]. *Cell Sci*, 2005, 118(pt 14): 2997-3002
 - [34] Langlois B, Perrot G, Schneider C, et al. LRP-1 promotes cancer cell invasion by supporting ERK and inhibiting JNK signaling pathways [J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11584
 - [35] Nagashima R, Yamaguchi T, Tanaka H, et al. Mechanism underlying the protective effect of tempol and N ω -nitro-L-arginine methyl ester on acoustic injury: possible involvement of c-Jun N-terminal kinase pathway and connexin26 in the cochlear spiral ligament [J]. *Pharmacol Sci*, 2010, 114(1): 50-62
 - [36] Tseng HJ, Chan CC, Chan EC. Sphingomyelinase of *Helicobacter pylori*-induced cytotoxicity in AGS gastric epithelial cells via activation of JNK kinase [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314(2): 513-518
 - [37] Weston CR, Davis RJ. The JNK signal transduction pathway[J]. *Curr Opin Genet*, 2002, 12(1): 14-21