

P38 MAPK 信号传导通路 with 卵巢癌关系的研究进展

陈砚芬 徐海帆[△]

(南华大学附属第一医院肿瘤外科 湖南 衡阳 421001)

摘要 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases,MAPKs)级联反应是细胞内重要的信号传导系统之一,参与细胞生长、发育、分化和凋亡等一系列生理、病理过程.P38 MAPK 信号传导通路是 MAPK 通路的分支之一,介导了应激、炎症细胞因子、细菌产物等多种刺激引起的细胞反应,对细胞周期调控具有重要作用.但对不同的卵巢癌细胞系,或者不同的刺激,P38 通路的作用不完全相同,甚至可能相反,提示对 P38 通路的功能仍需进一步的研究,他可能是肿瘤治疗的新靶点.本文就 P38 MAPK 信号传导通路 with 卵巢癌关系作一综述。

关键词 丝裂原活化蛋白激酶; P38; 卵巢癌

中图分类号 R737.31 文献标识码 A 文章编号 :1673-6273(2012)04-780-04

Advances in Researches on the Relationship between P38MAPK Signaling Pathway and Ovarian Carcinoma

CHEN Yan-fen, XU Hai-fan[△]

(Department of Surgical Oncology,First Affiliated Hospital of South China University, Hunan Hengyang,421001,China)

ABSTRACT: The cascade reaction of mitogen-activated protein kinases(MAPKs)is one of the vital intracellular signal transduction systems, participating in many physiological progressions, such as cell growth,proliferation,differentiation and apoptosis. P38 is a member of MAPKs, mediating many cell reactions induced by stress, inflammatory cytokines or bacterial products and playing a key role in the regulation of cell cycle. For different cell lines of ovarian carcinoma,P38 has different functions.The same phenomenon can be seen when the cells are presented under different stimulus.P38 pathway may be one candidate target of cancer therapy. This paper will review the relationship between P38MAPK signaling pathway and ovarian carcinoma.

Key Words: Mitogen-activated protein kinase; P38; Ovarian carcinoma

Chinese Library Classification: R737.31 Document code: A

Article ID :1673-6273(2012)04-780-04

前言

卵巢是最常见的妇科恶性肿瘤之一,研究发现卵巢癌的发生与其 Ras-MAPK 信号转导有关,而有关 p38 分裂原激活蛋白激酶(P38MAPK)在卵巢癌中作用的研究目前报道不多。

与所有肿瘤的发生一样,卵巢癌的发生是多步骤过程,宿主因素先有卵巢细胞的增生,随后恶性化。信号分子在信号转导过程中起到不可缺少的作用,常成为外源性蛋白的靶作用目标,引起细胞正常生理活动的改变。丝裂原活化蛋白激酶(mitogenactivated protein kases, MAPK)是细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。研究证实,MAPKs 信号转导通路存在于大多数细胞内,在将细胞外刺激信号转导至细胞及其核内,并引起细胞增殖、分化、转化及凋亡等细胞生物学反应,MAPKs 在这过程中具有至关重要的作用。目前所知 MAPKs 超家族至少包含四条平行的 MAPK 通路:(1)细胞外信号调节激酶信号通路;(2) JNK/SAPK 通路;(3) P38MAPK 通路;(4)ERK5/BMK1 通路。他们拥有各自的底物和调节蛋白激酶,接受不同的信号刺激引起特异的细胞效应,这些信息流之间的“交流”构成信号转导

网。其中 p38MAPK 信号途径是 MAPKs 家族中的重要组成部分,经外界刺激而激活,引起细胞内蛋白激酶的连锁反应,作用于细胞周期的各个检验点,参与调控细胞的增殖、凋亡和分化。细胞信号转导异常,可导致恶性肿瘤快速增殖,无限生长。

1 P38 MAPK 概述

1.1 P38 MAPK 亚型与分布

1994年,Han et al^[1]首次从小鼠肝脏 cDNA 文库中筛选出编码 P38MAPK 的基因,并证明 P38 是由 360 个氨基酸构成的,分子质量约为 38 kDa 的蛋白质。Han et al 随后又发现了三种新的 P38 亚型,分别是 P38β、P38γ 与 P38δ^[2-4]。在蛋白质一级结构上,他们与最早发现的 P38α 分别具有 73%、63%和 62%的序列同源性^[5]。此外,P38α 和 P38β 各有两种剪接方式,因此整个 P38 MAPK 亚族共有 6 种亚型。P38α 的异构体被称作 Exip^[6]。因其 mRNA 缺乏 10 号外显子而引起开放读码框架位移,Exip 蛋白的羧基末端只包含 53 个氨基酸;与其他 MAPK 相比,缺少一个可与上游激酶和下游底物相互作用的普通停泊功能区(common docking domain)。P38β 的异构体称为 P38β2,比 P38β 缺少 8 个氨基酸;在人类脑组织中 P38β2 是主要的形式^[7]。P38α 与 P38β 分布广泛,几乎可以在所有的组织细胞中得到表达,P38γ 主要分布在骨骼肌,而 P38 MAPKδ 则主要存在于脑垂体、唾液腺、肾上腺等腺体组织中。P38 在细胞核内

作者简介 陈砚芬(1974-),女,硕士研究生,主要研究方向 恶性肿瘤的治疗 E-mail: fenyancheng@126.com

[△]通讯作者 徐海帆,电话 13007349202

(收稿日期 2011-06-13 接受日期 2011-07-27)

和胞质都有表达。在应激条件下,胞质内的 P38 可以转移到核内,通过磷酸化激活各种转录因子调控相关基因的表达。

1.2 分子结构特征

MAPK 的激活,有赖于苏氨酸(threonine, T)和酪氨酸(tyrosine, Y)双位点的同时磷酸化。这两个位点被一个氨基酸隔开,构成 T-Xaa-Y 的三肽模块。不同的 MAPK 亚族, Xaa 对应的氨基酸有所不同。在 P38 中, Xaa 代表甘氨酸残基,形成 T-G-Y 模块。三肽模块位于蛋白激酶第 1 和第 2 结构域之间的 "T 环结构(T-loop)"内,这一结构也被称作 "L12 环状结构(Loop-12 structure)"。T 环位于分子表面并临近激活位点,因其部分残基形成唇状结构,因此也被形象地称作 "磷酸化唇" 或 "激活唇",是决定激酶活性的关键区域^[5]。不同的 MAPK, T 环的长度有所不同。ERK 的最长, P38 的最短,仅含 19 个氨基酸。虽然磷酸化环状结构可以和 MAPKK 发生作用,但却是 P38 的其他区域决定了 MAPKK 作用的特异性,这些区域可能包括了 P38 的氨基末端部分^[5,8,9]。MAPK 各亚族的一级结构都具有 12 个标准的保守亚区,这些亚区是真核生物蛋白激酶超家族的标志之一^[5]。P38 MAPK 关键性的结构还包括 ATP 结合位点、重金属结合位点、磷酸基团结合位点等。

1.3 P38 MAPK 的活性调节

MAPK 信号传导途径的三级激酶级联反应在进化中高度保守,即 MAPKKK(MAP kinase kinase kinase)→MAPKK(MAP kinase kinase)→MAPK 的逐次磷酸化激活。MAPK 的底物包括多种转录因子、蛋白酶、细胞骨架相关蛋白在内的多种蛋白质。

MAPK 仅能对 P-1 位点含有 1 个脯氨酸的底物进行磷酸化,这是与其他蛋白激酶家族相互区别的重要标志^[10]。P38MAPK 上游的 MAPKKK 可能包括 MKK1, MLK2, MLK3, DLK, ASK1, TAK1 等。MAPKK 包括 MKK3, MKK4, MKK6, 其中 MKK3 与 MKK6 是公认的 P38 上游激酶,他们通过直接磷酸化酪氨酸、丝氨酸/苏氨酸残基激活 P38^[7,11]。MKK3 只能对 P38 α 、P38 γ 、P38 δ 进行磷酸化,而 MKK6 还可以磷酸化 P38 β ^[12]。目前认为 MKK4 能通过直接磷酸化丝氨酸/苏氨酸残基激活 P38 MAPK,但在哺乳动物体内 MKK4/P38 通路是否具有作用仍需进一步验证^[13]。MAPK 磷酸酶(MAPK phosphatase, MKP)是一种特异性的二元蛋白磷酸酶,可以通过促使 T 环上关键性的丝氨酸/苏氨酸残基去磷酸化而降低激酶活性,引起应激途径的钝化^[14]。其中, MKP-1/4/5 可以钝化 P38 MAPK 通路。其他如蛋白磷酸酶 2C,野生型 P53 诱导磷酸酶 1(wild-type P53-induced phosphatase 1, wip1)等也可以通过去磷酸化作用来降低 P38 的活性。

2 P38 MAPK 的生物学功能

诱导已发生恶性转化的细胞发生周期阻滞,甚至进入衰老状态或发生凋亡,是抑制肿瘤生成和发展的重要因素。

细胞衰老(senescence)意味着细胞永久性退出增殖周期,虽然仍有新陈代谢,但已经失去了分裂增生的能力。DNA 损伤也可以引发细胞周期停滞,防止受损 DNA 继续复制,并通过修复基因的作用进行 DNA 修复。如无法修复,细胞可以通过启动凋亡机制防止恶性转化。对 DNA 损伤的应答反应都离不开细胞周期关卡控制(checkpoint control)。P38 通路在细胞周期调控中

具有重要的作用。这一作用既涉及上游原癌基因的活化,也与下游许多经典的调控因子与信号通路的激活有关。其中最经典,研究比较明确的是 ras 基因活化后所诱导的 P38/P53 信号通路激活。许多诱导因素(如紫外线、高渗环境、热休克、细胞因子、细菌成分和生理应激等)可以引起原癌基因 ras 活化,产物 Ras 蛋白可以持续活化,并激活其下游的 MAPKKK 分子 Raf。通过 Raf→MEK1/2→ERK 通路促进细胞分裂和分化;同时引起大量的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS),如 O₂、H₂O₂、自由基等的产生。ROS 的刺激可以诱导 Trx、GSTm 蛋白与 ASK1 解离,促使 ASK1 通过寡聚化反应或者磷酸化而活化^[15]。ASK1 可以磷酸化激活 MKK3、4、6,进而激活 P38。ROS 还可以通过结构修饰抑制多种磷酸酶,如 PP5, PP2C, WIP-1, MKP 的活性,有利于保护 P38 通路各级激酶的磷酸化状态^[15]。活化的 P38 可以直接磷酸化 P53 的 ser33 与 ser46,也可以通过其下游的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 PRAK (P38-regulated/activated protein kinase)磷酸化 P53 的 ser37^[11,16]。Ser15, ser33 与 ser37 三个位点的磷酸化对 P53 发挥效应具有关键作用,但可以磷酸化 Ser15 的激酶目前还不清楚;虽然 PRAK 在 ras 基因诱导的细胞衰老中扮演了重要的角色,但对 DNA 损伤导致的细胞周期阻滞并不是必需的,此时可能是别的激酶发挥磷酸化 ser37 的作用^[16]。磷酸化的 P53 不能被他的抑制蛋白 HDM2 (人类的 HDM2 是小鼠 MDM2 的同源蛋白)结合和降解,因此含量增高,能活化靶基因 P21/WAF1 的转录^[17-18]。P21 可以有效的将细胞周期阻滞在 G1、G2 期^[17-20]。

P21 与周期蛋白-CDK 复合物结合,可以抑制 CDK1、2、4 的活性。CDK2、CDK4 是细胞周期从 G1 转入 S 期所必需的周期蛋白依赖性蛋白激酶,他们使 RB 磷酸化而释放转录因子 E2F-DP1,促进靶基因转录,而 CDK1 的活化是细胞通过 G2/M 关卡处的关键因素。总之, P38→P53→P21 途径可谓是 ras 基因诱导细胞周期阻滞与细胞衰老的经典通路。在 P53+/+ 的细胞中, P38 主要通过激活 P53/P21 通路来调节细胞周期。而在 p53 缺失的细胞中,则是通过 P38/MK2 通路的调控达到阻断细胞周期的作用^[11,21-22]。

P38 的另一个比较重要的底物是蛋白激酶 CK2。CK2 是一种高度保守的信使非依赖性丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,广泛参与从应激发生到损伤修复的全过程,底物达 300 多种。DNA 损伤可以导致染色质相关因子 FACT (facilitate chromatin transcription)复合物的表达上调,该蛋白激酶复合物由 CK2、人源化的 Ty 插入突变的酵母抑制因子 (human ontology yeast suppressor of Ty insertion mutations, HSPT16), 结构特异性识别蛋白 1 (structure special recognition protein 1, SSRP1) 构成^[23-24]。HSPT16 和 SSRP1 可以协助 CK2 磷酸化 P53 的 ser392 位点,增强其转录活性。CK2 还可调控 NF- κ B 通路。NF- κ B 是一种具有多向转录调节作用的核蛋白因子,既可以促进细胞凋亡也可以发挥抗凋亡的作用,这取决于细胞类型和应激性质,并与被激活的 NF- κ B 亚单位的种类和数量有关^[25]。其内源性抑制因子主要是 I κ B 家族。CK2 激活 NF- κ B 主要是通过下面两种方式^[23]: (1) 引发 I κ B α 的羟基端磷酸化,从而引起 I κ B α 的泛素化降解,促进 NF- κ B 的核易位,激活相关基因的转录; (2) CK2 可以磷酸化 NF- κ B 家族成员 P65/RelA, 增强 NF- κ B 与 DNA 位点的结合力。另外一个与 P38 相关的原癌基因是 c-myc。但

与 ras 不同的是 μ -myc 基因的 mRNA 是 P38 信号通路的下游目标^[26]。在 FASL、TRAIL 等 TNF 家族成员与其受体结合所诱导的细胞凋亡中, P38 可以增强由 c-myc 控制的 mRNA 5' 非翻译区的内部核糖体进位点(IRES)的蛋白表达。c-Myc 可以通过调控 P53、Bax、NF- κ B 等的活性诱导凋亡, 但具体机制仍需进一步研究^[27]。

3 P38 通路 与 卵巢 癌 的 关系

3.1 P38 MAPK 在 卵巢 癌 组织 中 的 表达

高毅、吴强^[28]等通过构建组织芯片进行 HE 染色和免疫组化染色实验证实 p-p38 蛋白在卵巢浆液性腺癌和浆液性交界性肿瘤中的表达明显高于浆液性囊腺瘤, 且与浆液性腺癌的临床分期、肿瘤大小、患者年龄及转移情况明显相关, 而 p38 仅与患者年龄相关, 因此 p-p38 对于卵巢癌的早期发生有重要意义, 而且 MMP-2、TIMP-2、HER-2 和 p38MAPK 作为单条信号转导通路均与卵巢肿瘤的发生、侵袭、转移密切相关, 而 HER-2 过表达率和 p38MAPK 的阳性表达率在肿瘤转移病例中明显升高, 提示这一循环通路可能参与了卵巢浆液性腺癌的侵袭和转移。

3.2 P38 MAPK 在 卵巢 癌 细胞 浸润 和 转移 中 的 作用

有文献报道多种因子参与了卵巢癌细胞的粘附与转移^[29,30]。Park KS et al^[31]在研究卵巢癌细胞 OVCAR3 的趋化转移和浸润时发现, 鞘氨醇 1- 磷脂(S1P)可以引起卵巢癌细胞 OVCAR3 的趋化转移和浸润。在趋化实验开始以前用 P38MAPK 阻断剂 SB203580 与 OVCAR3 一起孵育, 结果可以明显的观察到由 S1P 介导的 OVCAR3 细胞的趋化转移被阻断, 这意味着 P38 激酶介导的信号系统参与了由 S1P 引起的卵巢癌细胞 OVCAR3 的趋化。试验中还以磷脂酶 C 和百日咳毒素(PTX) 100 ng/ml 与卵巢癌细胞 OVCAR3 孵育 24 小时, 再加入 S1P, 结果可以观察到由 S1P 介导的 ERK、P38 激酶、AKT 的激活及卵巢癌细胞的趋化转移完全因 PTX 的作用而被阻断。总而言之, 实验证实 S1P 刺激了 PTX 敏化的 G- 亲蛋白耦合信号系统, 导致通过 P38 激酶和 PI3K 信号通路引起卵巢癌细胞 OVCAR3 的趋化转移和浸润。

Carsten Denkert et al^[32]研究结果发现, 细胞因子 TNF- α 和 IL-1b 通过增加 MMP-1 和 MMP-3 的含量而加剧了卵巢癌细胞的浸润, 而细胞因子抑制抗炎药 (CSAID) SB203580 (P38MAPK 阻滞剂)能通过减少细胞内 MMP-1 的表达而抑制卵巢癌细胞的浸润。Ellerbroek et al^[33]也得到了相似的结果, 认为 p38MAPK、p42/44MAPK 和 PI3K 的阻滞剂能抑制卵巢癌细胞的浸润。同样, 有关其他类型细胞的研究也支持这个观点, 即应激活化激酶 MAP, 例如 P38MAPK 参与了调控不同 MMPs 的表达从而抑制肿瘤细胞的浸润。

3.3 P38 MAPK 在 卵巢 癌 治疗 中 的 作用

卢美松^[34]等研究发现, 在卵巢癌细胞系紫杉醇耐药株 A2780/Taxol 中存在活性的 P38 MAPK, 而 P38 MAPK 阻断剂 SB203580 可恢复 A2780/Taxol 细胞对紫杉醇敏感性。实验结果还显示, 卵巢癌细胞在受到紫杉醇药物作用时, 有可能通过 P38MAPK 信号传导系统作用于细胞的 MDR-1 基因, 使 MDR-1 的转录和翻译增加, 细胞表达 P-gp 将化疗药物泵出细

胞外, 产生多药耐药性。而 P38MAPK 抑制剂 SB203580 通过加强 A2780/Taxol 细胞的凋亡作用及降低 P38MAPK 活性, 阻断了 P38MAPK 通路活化所引致的凋亡抑制, 从而导致耐药逆转。由此推断 P38MAPK 信号转导途径与卵巢癌耐药密切相关, 其耐药可能机制为 P38MAPK 起到保护人卵巢癌耐药细胞 A2780/Taxol 逃避凋亡的作用, 阻断该通路可增强卵巢癌耐药细胞发生凋亡, 导致耐药的逆转。

Curiel et al^[35]研究表明, 趋化因子 CCL22(主要表达在卵巢癌)的作用, 由胸腺衍生的调节性 T 细胞 Treg 进入卵巢癌组织, 使卵巢癌组织对各种治疗产生免疫特性, 继而导致卵巢癌患者预后差, 死亡率增加。而 p38 MAPK 的激活可能对 Treg 的功能起到了直接的作用。Adler et al^[36]发现 P38 激活对可诱导型 Treg 细胞的功能至关重要, 它能使细胞周期阻滞蛋白 p27Kip1 呈高表达, 并进一步发现 P38 的阻滞剂能导致这种监管功能的完全丧失。这些结果表明, 使用 P38 的阻滞剂可能可以克服 Treg 细胞抑制免疫细胞和其他抗肿瘤疫苗的功能, 进而达到治疗卵巢癌的目的^[37]。

4 结 论

p38MAPK 在卵巢癌发生过程中是如何调控细胞增殖和凋亡的, 目前尚不完全清楚。不同细胞因子作用于卵巢癌细胞, 激活 p38MAPK 具体机制以及 P38MAPK 通路与其他胞内信号通路是否存在 " 交谈 " 等问题, 还有待进一步研究的阐明。研究 p38MAPK 通路在卵巢癌发生过程中的作用和机制, 探讨卵巢癌发生机制, 可为早期诊断和预防治疗卵巢癌提供实验依据和技术手段, 为临床治疗卵巢癌提供新的思路。

参 考 文 献 (References)

- [1] Han J, Lee JD, Bibbs L, Ulevitch RJ. A MAP kinase targeted by endotoxin and hyperosmolarity in mammalian cells [J]. Science, 1994, 265: 808-811
- [2] Jiang Y, Chen C, Li Z, Guo W, Gegner JA, Lin S, Han J. Characterization of the structure and function of a new mitogen-activated protein kinase (p38beta) [J]. J Biol Chem, 1996, 271: 17920-17926
- [3] Li Z, Jiang Y, Ulevitch RJ, Han J. The primary structure of p38 gamma: a new member of p38 group of MAP kinases [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1996, 228: 334-340
- [4] Jiang Y, Gram H, Zhao M, New L, Gu J, Feng L, Di Padova F, Ulevitch RJ, Han J. Characterization of the structure and function of the fourth member of p38 group mitogen-activated protein kinases [J]. Biol Chem, 1997, 272: 30122-30128
- [5] 龚小卫, 姜勇. 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 生物学功能的结构基础 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2003, 19: 5-11
Gong Xiao-wei, Jiang Yong. The Structural Basis of Biological Function of Mitogen-activated Protein Kinases [J]. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2003, 19: 5-11
- [6] Sudo T, Yagasaki Y, Hama H, Watanabe N, Osada H. Exip, a new alternative splicing variant of p38 alpha, can induce an earlier onset of apoptosis in HeLa cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 291: 838-843
- [7] Enslin H, Raingeaud J, Davis RJ. Selective activation of p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase isoforms by the MAP kinase kinases MKK3 and MKK6 [J]. Biol Chem, 1998, 273: 1741-1748

- [8] Brunet A, Pouyssegur J. Identification of MAP kinase domains by redirecting stress signals into growth factor responses [J]. *Science*, 1996, 272: 1652-1655
- [9] Jiang Y, Li Z, Schwarz EM, Lin A, Guan K, Ulevitch RJ, Han J. Structure-function studies of p38 mitogen-activated protein kinase. Loop 12 influences substrate specificity and autophosphorylation, but not upstream kinase selection [J]. *Biol Chem*, 1997, 272: 11096-11102
- [10] Widmann C, Gibson S, Jarpe MB, Johnson GL. Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human [J]. *Physiol Rev*, 1999, 79: 143-180
- [11] Han J, Sun P. The pathways to tumor suppression via route p38 [J]. *Trends Biochem Sci*, 2007, 32: 364-371
- [12] Enslen H, Brancho DM, Davis RJ. Molecular determinants that mediate selective activation of p38 MAP kinase isoforms [J]. *EMBO J*, 2000, 19: 1301-1311
- [13] Cazillis M, Bringuier AF, Delautier D, Buisine M, Bernuau D, Gespach C, Groyer A. Disruption of MKK4 signaling reveals its tumor-suppressor role in embryonic stem cells [J]. *Oncogene*, 2004, 23: 4735-4744
- [14] Wu GS. Role of mitogen-activated protein kinase phosphatases (MKPs) in cancer [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2007, 26: 579-585
- [15] Kennedy NJ, Cellurale C, Davis RJ. A radical role for p38 MAPK in tumor initiation [J]. *Cancer Cell*, 2007, 11: 101-103
- [16] Sun P, Yoshizuka N, New L, et al. PRAK is essential for ras-induced senescence and tumor suppression [J]. *Cell*, 2007, 128: 295-308
- [17] Kuribayashi K, El-Deiry WS. Regulation of programmed cell death by the p53 pathway [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 615: 201-221
- [18] el-Deiry WS, Harper JW, O'Connor PM, et al. WAF1/CIP1 is induced in p53-mediated G1 arrest and apoptosis [J]. *Cancer Res*, 1994, 54: 1169-1174
- [19] Chen WJ, Chang CY, Lin JK. Induction of G1 phase arrest in MCF human breast cancer cells by pentagalloylglucose through the down-regulation of CDK4 and CDK2 activities and up-regulation of the CDK inhibitors p27 (Kip) and p21 (Cip) [J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 65: 1777-1785
- [20] Wong SH, Shih RS, Schoene NW, Lei KY. Zinc-induced G2/M blockage is p53 and p21 dependent in normal human bronchial epithelial cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 294: C1342-C1349
- [21] Reinhardt HC, Aslanian AS, Lees JA, Yaffe MB. p53-deficient cells rely on ATM- and ATR-mediated checkpoint signaling through the p38MAPK/MK2 pathway for survival after DNA damage [J]. *Cancer Cell*, 2007, 11: 175-189
- [22] Manke IA, Nguyen A, Lim D, Stewart MQ, Elia AE, Yaffe MB. MAPKAP kinase-2 is a cell cycle checkpoint kinase that regulates the G2/M transition and S phase progression in response to UV irradiation [J]. *Mol Cell*, 2005, 17: 37-48
- [23] Duncan JS, Litchfield DW. Too much of a good thing: the role of protein kinase CK2 in tumorigenesis and prospects for therapeutic inhibition of CK2 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1784: 33-47
- [24] 刘振杰, 刘新光, 梁念慈. 蛋白激酶 CK2 在细胞周期调控中的作用 [J]. *中国药理学通*, 2006, 22: 1281-1285
- Liu zhen-jie, Liu xin-guang, Liang Lian-Chi. The role of protein kinase CK2 in cell cycle control [J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2006, 22: 1281-1285
- [25] 苏剑东, 吴灵飞. NF-kappaB 与细胞凋亡 [J]. *世界华人消化杂志*, 2007, 15: 1411-1416
- Shu Jian-Dong, Wu ling-Fei. Relationship between nuclear factor-kappa B and cell apoptosis [J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2007, 15: 1411-1416
- [26] Stoneley M, Chappell SA, Jopling CL, Dickens M, MacFarlane M, Willis AE. c-Myc protein synthesis is initiated from the internal ribosome entry segment during apoptosis [J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20: 1162-1169
- [27] 白阳, 叶健, 王敬泽. c-Myc 功能及其下游靶点 [J]. *细胞生物学杂志*, 2007, 29: 191-196
- Bai Yang, Ye Jian, Wang Jing-Ze. Function of c-Myc and Its Target [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2007, 29: 191-196
- [28] 高毅, 吴强, 丁向东, 杨枫. MMP-2、TIMP-2、HER-2 及 p38MAPK 在卵巢浆液性上皮性肿瘤组织中的表达及意义 [J]. *山东医药*, 2007, 47(11): 7-9
- Gao Yi, Wu Qiang, Ding Xiang-Dong, Yang Feng. Expression and clinical significance of MMP-2, TIMP-2, HER-2 and p38MAPK in epithelial serous ovarian tumor [J]. *Shandong Pharmaceutical*, 2007, 47(11): 7-9
- [29] D. Bian, S. Su, C. Mahanivong, R.K. Cheng, Q. Han, Z.K. Pan, Sun P, S. Huang. Lysophosphatidic Acid Stimulates Ovarian Cancer Cell Migration via a Ras-MEK Kinase 1 Pathway [J]. *Cancer Res*, 2004, 64: 4209-4217
- [30] I. Kryczek, A. Lange, P. Mottram, X. et al. CXCL12 and vascular endothelial growth factor synergistically induce neoangiogenesis in human ovarian cancers [J]. *Cancer Res*, 2005, 65: 465-472
- [31] Park KS, Kim MK, Lee HY, et al. S1P stimulates chemotactic migration and invasion in OVCAR3 ovarian carcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 356(1): 239-244
- [32] Carsten Denkert, Ines Koch, Stefan Berger, Martin Koebel, Antje Siegert, Steffen Hauptmann, Cytokine-suppressive anti-inflammatory drugs (CSAIDs) inhibit invasion and MMP-1 production of ovarian carcinoma cells [J]. *Cancer Letters*, 2003, 195: 101-109
- [33] S.M. Ellerbroek, J.M. Halbleib, M. Benavidez, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase activity in epidermal growth factor-stimulated matrix metalloproteinase-9 production and cell surface association [J]. *Cancer Res*, 2001, 61: 1855-1861
- [34] 卢美松, 邓锁, 肖兰, 等. 卵巢癌耐药细胞株的 P38MAPK 活性与凋亡关系的研究 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2007, 41(2): 125-128
- Lu Mei-Song, Deng Shuo, Xiao Lan, et al. Study on the relationship between P38MAPK activity and apoptosis in drug-resistant cell line of ovarian carcinoma [J]. *J Journal of Harbin Medical University*, 2007, 41(2): 125-128
- [35] Curiel TJ, Coukos G, Zou L, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian cancer fosters immune privilege and predicts reduced survival [J]. *Nat Med*, 2004, 10: 942-949
- [36] Adler HS, Kubsch S, Graulich E, et al. Activation of MAP kinase p38 is critical for the cell-cycle-controlled suppressor function of regulatory T cells [J]. *Blood*, 2007, 109: 4351-4359
- [37] Martin J Cannon & Timothy J O'Brien. Cellular immunotherapy for ovarian cancer [J]. *Expert Opin. Biol. Ther*, 2009, 9(6): 677-688