

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.01.017

· 基础研究 ·

## 神经生长因子促进 MIA PaCa-2 人胰腺癌细胞的增殖

孟令新, 丁兆军, 陈希平, 张红, 迟玉华( 济宁医学院附属日照市人民医院 肿瘤科 日照市肿瘤治疗中心, 山东日照 276826 )

[摘要] 目的: 观察神经生长因子- $\beta$ ( nerve growth factor-beta, NGF- $\beta$ ) 对人胰腺癌 MIA PaCa-2 细胞增殖及细胞周期的影响。方法: 体外培养 MIA PaCa-2 细胞, 单独或联合给予不同浓度的 NGF- $\beta$  和 K252a ( NGF- $\beta$  受体 TrKA 的抑制剂), 应用克隆平板实验、MTT 法和流式细胞术检测 NGF- $\beta$  和 K252a 对 MIA PaCa-2 细胞克隆形成率、增殖及细胞周期的影响。结果: NGF- $\beta$  显著促进 MIA PaCa-2 细胞的克隆形成 ( $P < 0.05$ ), NGF- $\beta$  使 MIA PaCa-2 细胞增殖能力明显增强 ( $P < 0.01$ ), K252a 抑制 MIA PaCa-2 细胞增殖 ( $P < 0.05$ ), NGF- $\beta$  与 K252a 联合作用对 MIA PaCa-2 细胞的增殖能力无明显影响。NGF- $\beta$  作用使 MIA PaCa-2 细胞周期阻滞于 S 期, K252a 作用使其周期阻滞于  $G_0/G_1$  期, 两者联合作用使 MIA PaCa-2 细胞周期阻滞于 S 期。结论: NGF- $\beta$  具有促进胰腺癌 MIA PaCa-2 细胞增殖的作用。

[关键词] 胰腺肿瘤; 神经生长因子; 细胞增殖; 细胞周期

[中图分类号] R735.9; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)01-0088-05

## Nerve growth factor promotes proliferation of human pancreatic cancer cell line MIA PaCa-2

MENG Ling-xin, DING Zhao-jun, CHEN Xi-ping, ZHANG Hong, CHI Yu-hua ( Department of Oncology, Cancer Therapy Center of Rizhao, People's Hospital Affiliated to Jining Medical College, Rizhao 276826, Shandong, China )

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of nerve growth factor- $\beta$ ( NGF- $\beta$ ) on the proliferation and cell cycle of human pancreatic cancer MIA PaCa-2 cells. **Methods:** MIA PaCa-2 cells were treated with different concentrations of NGF- $\beta$  and K252a ( inhibitor of NGF- $\beta$  receptor TrKA ) alone or in combination. Clone forming rate, proliferation, and cell cycle of MIA PaCa-2 cells treated with different strategies were examined by clone formation assay, MTT, and flow cytometry, respectively. **Results:** NGF- $\beta$  significantly increased the clone formation and proliferation of MIA PaCa-2 cells ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). K252a significantly inhibited the proliferation of MIA PaCa-2 cells ( $P < 0.05$ ), while NGF- $\beta$  combined with K252a had no significant effect on the proliferation of MIA PaCa-2 cells. NGF- $\beta$  arrested MIA PaCa-2 cell cycle in S phase, K252a arrested cell cycle in  $G_0/G_1$  phase, and NGF- $\beta$  combined with K252a arrested cell cycle in S phase. **Conclusion:** NGF- $\beta$  can enhance the proliferation of pancreatic carcinoma MIA PaCa-2 cells.

[Key words] pancreatic carcinoma; nerve growth factor; proliferation; cell cycle

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(1): 88-92]

胰腺癌恶性程度高、诊治困难、预后极差, 5 年存活率  $< 4\%$ 。沿神经间隙浸润和转移是胰腺癌的重要生物学特性之一, 是胰腺癌难以根治和容易复发的重要原因。在此过程中, 胶质细胞源性神经生长因子( glial cell derived neurotrophic factor, GDNF)<sup>[1]</sup>、artemin<sup>[2]</sup>等多种细胞因子发挥作用, 神经生长因子( nerve growth factor, NGF) 即是其中的重要一员。本课题组曾成功建立胰腺癌原位移植瘤动物模型<sup>[3]</sup>, 并探讨了 NGF- $\beta$  对人胰腺癌细胞 MIA PaCa-2 的浸润、侵袭能力的影响<sup>[4-5]</sup>。为进一步探讨 NGF- $\beta$  在 MIA PaCa-2 细胞增殖中的作用, 本研

究观察了 NGF- $\beta$  及其受体酪氨酸激酶 A ( tyrosine kinase A, TrKA ) 的特异性抑制剂 K252a 在不同浓度和不同时间对 MIA PaCa-2 细胞增殖的影响。

[基金项目] 日照市人民医院博士科研启动基金资助项目( No. 080901 )。Project supported by the Doctor Foundation of Rizhao People's Hospital ( No. 080901 )

[作者简介] 孟令新( 1979 - ), 男, 山东省日照市人, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事胰腺癌防治的基础与临床研究

[通信作者] 孟令新( MENG Ling-xin, corresponding author ), E-mail: menglx001623@163.com

## 1 材料与方法

### 1.1 实验仪器与材料

Tecan A-5082 Sunrise 全自动酶标仪( Austria ), Coulter EPICS-XL 流式细胞仪( FCM, USA )。NGF- $\beta$  ( CytoLab Ltd/PEPROTECH ASIA, 美国 ), NGF- $\beta$  受体 TrKA 的抑制剂 K252a( ALEXIS, Switzerland )。

### 1.2 细胞培养

MIA PaCa-2 细胞( 美国安德森癌症中心馈赠 ) 为高转移未分化人胰腺癌细胞系, 于含 10% FBS、100 U/ml 青霉素和 100  $\mu$ g/ml 链霉素的 DMEM 培养液中置 37  $^{\circ}$ C、饱和湿度、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养。

### 1.3 平板克隆形成实验检测 NGF- $\beta$ 对 MIA PaCa-2 细胞克隆形成能力的影响

取生长旺盛人胰腺癌细胞 MIA PaCa-2, 消化离心, 制成单细胞悬液。在 6 孔板中分别加入含 500 个细胞的单细胞悬液, 各取 3 孔, 孵箱内培养 24 h 后分别加入含 0、10、50、100、150、500 ng/ml 不同终质量浓度 NGF- $\beta$  的 DMEM 培养液, 置 37  $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 饱和湿度培养箱中培养 10 d。至肉眼可见细胞克隆时终止培养, 甲醇固定、姬姆萨染色, 镜下计数大于 50 个细胞的克隆数, 计算克隆形成率( % )。

### 1.4 MTT 法检测 NGF- $\beta$ 对 MIA PaCa-2 细胞增殖能力的影响

待细胞覆盖培养瓶 90% 时, 消化离心配成单细胞悬液, 分别以每孔细胞  $2 \times 10^4$  个/ml、200  $\mu$ l/孔接种于 96 孔板。实验设 NGF- $\beta$ 、K252a、NGF- $\beta$  + K252a、空白对照组 4 组。每孔分别加入含 NGF- $\beta$ 、K252a、NGF- $\beta$  + K252a 至不同终质量浓度( 0、50、100 和 150 ng/ml )无血清培养液, 分别培养 24、48、72、96 h。培养 3 ~ 5 d 后, 取出 96 孔板, 弃上清, 每孔加 MTT 溶液 20  $\mu$ l, 继续培养 4 h 后每孔加入 150  $\mu$ l DMSO 终止反应。自动酶标仪测定 570 nm 波长处各孔光密度值(  $D_{570}$  值 )。每个浓度组设 5 个复孔, 实验重复 3 次, 取均值。增殖率( proliferation rate, PR; % ) = ( 实验组  $D$  值 - 正常组  $D$  值 ) / 正常组  $D$  值  $\times 100\%$ ; K252a 抑制率( Inhibitor rate, IR; % ) = ( 正常组  $D$  值 - K252a  $D$  值 ) / 正常组  $D$  值  $\times 100\%$

### 1.5 流式细胞术检测 NGF- $\beta$ 对 MIA PaCa-2 细胞周期的影响

细胞同步化后, 实验 1 组分别加入 0、50、100、150 ng/ml NGF- $\beta$ 、K252a 和 NGF- $\beta$  + K252a 200  $\mu$ l 连续培养 72 h, 每天换液。实验 2 组分别加入最适质量浓度( 100 ng/ml ) NGF- $\beta$ 、K252a、NGF- $\beta$  和

K252a 各 200  $\mu$ l, 连续观察 96 h, 每天培养的细胞行流式检测。细胞培养后消化离心, 制成  $5 \times 10^5$ /ml 单细胞悬液, 将 1 ml 悬液移至 15 ml 离心管中, 离心 1 185  $\times g$ 、10 min; 加 4  $^{\circ}$ C 70% 预冷乙醇 8 ml, 4  $^{\circ}$ C 固定 12 h 以上, 离心 1 185  $\times g$ 、10 min, 弃上清; 洗去乙醇, 1 185  $\times g$ 、5 min  $\times 2$  次; 0.5 ml PBS 重悬细胞, 加入 PI 和 RNase A 至终质量浓度 50  $\mu$ g/ml, 室温避光上机检测。计算各细胞周期细胞百分比。每组重复 3 次, 取均值。

### 1.6 统计学处理

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 应用 SPSS 15.0 软件进行分析。组间比较用独立样本  $t$  检验, 多组比较采用方差分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 NGF- $\beta$ 对 MIA PaCa-2 细胞克隆形成率的影响

从 0 ~ 100 ng/ml 之间随 NGF- $\beta$  质量浓度增高, 克隆形成率有逐渐增加趋势, NGF- $\beta$  处理组与对照组相比较, 差异均有统计学意义(  $P < 0.05$  )。100 ~ 500 ng/ml 之间, 克隆形成率逐渐降低, 但仍明显高于对照组(  $P < 0.05$  )。100 ng/ml NGF- $\beta$  的克隆形成率最高, 而 100 ng/ml 与 150 ng/ml 组克隆形成率相比无明显差异(  $P > 0.05$ , 图 1、2 )。

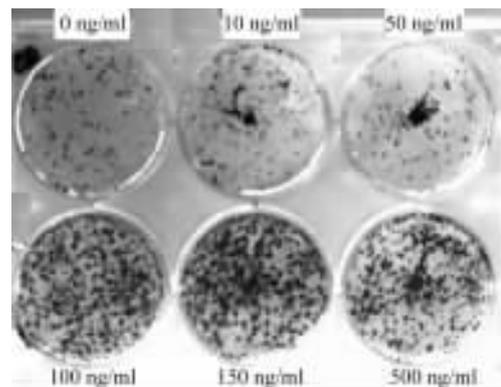


图 1 不同质量浓度 NGF- $\beta$  对 MIA PaCa-2 细胞克隆形成的影响(  $\times 200$  )

Fig. 1 Effects of different concentrations of NGF- $\beta$  on clone formation of MIA PaCa-2 cells (  $\times 200$  )

### 2.2 NGF- $\beta$ 对 MIA PaCa-2 细胞增殖能力的影响

NGF- $\beta$  组随 NGF- $\beta$  浓度增加和培养时间延长,  $D$  值逐渐增加, 100 ng/ml 组培养 72 h 时  $D$  值达最高, 增殖率达(  $48.68 \pm 11.86$  )% ; 培养 72 h 后  $D$  值又呈下降趋势而进入平台期。K252a 组随 K252a 浓度增加, 在 24、48、72 和 96 h 时细胞  $D$  值与对照组相比逐渐降低, 100 ng/ml 组 72 h 时细胞增殖的

抑制率最大,达(18.05 ± 7.32)% (P < 0.01)。NGF-β + K252a 组细胞随药物浓度增加和培养时间延长 D 值有逐渐增加趋势,但低于 NGF-β 组而高于 K252a 组(表1)。

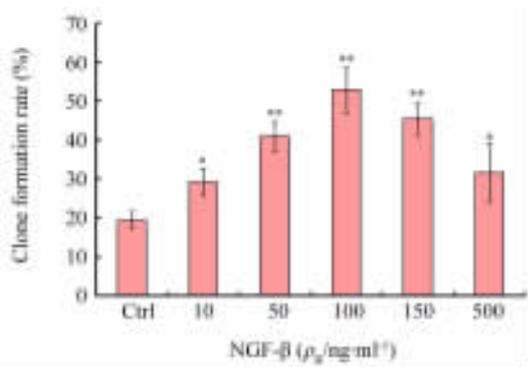


图2 不同质量浓度 NGF-β 对 MIA PaCa-2 细胞克隆率的影响

Fig.2 Effects of different concentrations of NGF-β on clone formation rate of MIA PaCa-2 cells

\* P < 0.05, \*\* P < 0.01 vs Ctrl

2.3 NGF-β 和 K252a 对 MIA PaCa-2 细胞周期的影响

2.3.1 不同浓度 NGF-β 及 K252a 诱导 MIA PaCa-2 细胞 72 h 时细胞周期的比较 NGF-β 组 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期

时相细胞百分比从 50 ng/ml 诱导始降低,至 100 ng/ml 降至最低;S 期从 50 ng/ml 诱导开始升高,至 100 ng/ml 达高峰;G<sub>2</sub>/M 期从 50 ng/ml 药物诱导开始升高,至 100 ng/ml 达最高。K252a 组 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞百分比从 50 ng/ml 组开始增加,至 100 ng/ml 达最高;S 期从 50 ng/ml 浓度诱导开始降低,至 100 ng/ml 降至最低;G<sub>2</sub>/M 期从 50 ng/ml 组开始降低,至 100 ng/ml 降至最低。NGF-β + K252a 组 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期时相细胞百分比从 50 ng/ml 开始降低,至 100 ng/ml 降至最低;S 期从 50 ng/ml 开始升高,至 100 ng/ml 达高峰;G<sub>2</sub>/M 期从 50 ng/ml 开始升高,至 100 ng/ml 达最高(表2)。

2.3.2 NGF-β 及 K252a 诱导 MIA PaCa-2 细胞不同时间细胞周期的比较 NGF-β 组 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞百分比从诱导第 1 天始降低,至 72 h 时降至最低;S 期从诱导第 1 天始升高,至 72 h 时达高峰;G<sub>2</sub>/M 期诱导第 1 天始升高,至 96 h 时升至最高。K252a 组 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期时相细胞百分比从诱导第 1 天开始增加,至 72 h 时升至最高;S 期从诱导第 1 天开始降低,至 72 h 降至最低;G<sub>2</sub>/M 期诱导第 1 天开始降低,至 72 h 降至最低。

表1 NGF-β 及 K252a 对 MIA PaCa-2 细胞增殖的影响(n=5, x̄ ± s)

Tab.1 Effects of NGF-β and K252a on proliferation of MIA PaCa-2 cells(n=5, x̄ ± s)

Group (ρ <sub>B</sub> /ng · ml <sup>-1</sup> )	24 h		48 h		72 h		96 h	
	D	PR/IR(%)	D	PR/IR(%)	D	PR/IR(%)	D	PR/IR(%)
Ctrl	0.41 ± 0.03	0.00	0.48 ± 0.02	0.00	0.53 ± 0.02	0.00	0.56 ± 0.02	0.00
NGF-β								
50	0.44 ± 0.03	9.11 ± 3.22	0.57 ± 0.02*	19.04 ± 4.17	0.66 ± 0.03*	22.74 ± 6.88	0.68 ± 0.02*	21.86 ± 10.12
100	0.51 ± 0.01**	24.88 ± 5.80	0.63 ± 0.03**	31.59 ± 12.47	0.79 ± 0.04**	48.68 ± 11.86	0.76 ± 0.06**	34.59 ± 12.25
150	0.50 ± 0.03**	24.14 ± 3.22	0.62 ± 0.02**	30.33 ± 4.26	0.72 ± 0.03**	36.09 ± 17.25	0.74 ± 0.04**	33.15 ± 13.53
K252a								
50	0.39 ± 0.03	4.93 ± 3.22	0.45 ± 0.04	6.69 ± 3.23	0.49 ± 0.02*	7.71 ± 3.36	0.51 ± 0.03	8.96 ± 3.12
100	0.36 ± 0.02**	12.07 ± 8.47	0.41 ± 0.03**	14.64 ± 6.82	0.44 ± 0.03**	18.05 ± 7.32	0.46 ± 0.06**	17.92 ± 4.67
150	0.34 ± 0.03**	15.02 ± 12.90	0.40 ± 0.03**	16.11 ± 5.36	0.44 ± 0.03**	17.86 ± 6.45	0.46 ± 0.04**	17.92 ± 6.83
NGF-β + K252a								
50 + 50	0.41 ± 0.03	1.97 ± 0.13	0.50 ± 0.05	3.77 ± 1.27	0.567 ± 0.05	4.69 ± 1.68	0.58 ± 0.04	4.84 ± 2.90
100 + 100	0.43 ± 0.04	5.17 ± 2.26	0.52 ± 0.04	8.37 ± 2.53	0.61 ± 0.05	15.22 ± 6.41	0.60 ± 0.06	8.24 ± 3.67
150 + 150	0.45 ± 0.03*	9.85 ± 3.59	0.53 ± 0.04*	11.09 ± 4.78	0.60 ± 0.03*	13.35 ± 5.15	0.60 ± 0.07	7.71 ± 3.91

\* P < 0.05, \*\* P < 0.01 vs Ctrl

表2 NGF-β 和 K252a 对 MIA Paca-2 细胞周期的影响 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )

Tab.2 Effects of NGF-β and K52a on cell cycles of MIA PaCa-2 cells

Group ( $\rho_B/\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	$G_0/G_1$ (%)	S (%)	$G_2/M$ (%)
Ctrl	50.4 ± 2.9	20.4 ± 2.7	29.2 ± 1.5
NGF-β			
50	37.0 ± 2.8**	28.4 ± 1.7*	34.6 ± 1.2*
100	24.3 ± 2.4** <sup>Δ</sup>	40.6 ± 3.3** <sup>Δ</sup>	35.1 ± 4.5** <sup>ΔΔ</sup>
150	39.3 ± 4.3**	32.6 ± 3.5**	28.1 ± 3.2
K252a			
50	43.8 ± 2.6*	16.4 ± 2.2	39.8 ± 2.9*
100	65.5 ± 3.7**	13.4 ± 1.4*	21.1 ± 2.4*
150	52.3 ± 5.2	18.6 ± 2.5	29.1 ± 3.0
NGF-β + K252a			
50 + 50	47.1 ± 3.6	22.4 ± 3.8	30.5 ± 3.4
100 + 100	35.0 ± 6.9**	32.7 ± 4.1**	32.3 ± 5.8
150 + 150	44.9 ± 8.5*	26.5 ± 4.6*	28.6 ± 3.9

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs Ctrl, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$ , <sup>ΔΔ</sup> $P < 0.01$  vs 50 ng/ml or 150 ng/ml NGF-β

NGF-β + K252a 组  $G_0/G_1$  期细胞百分比从诱导第 1 天开始降低, 至 72 h 降至最低; S 期从诱导第 1 天开始升高, 至 72 h 达高峰;  $G_2/M$  期诱导第 1 天开始升高, 至 96 h 升至最高(表 3、图 3)。

表3 NGF-β 及 K252a 诱导 MIA PaCa-2 细胞不同时间细胞周期的比较 (%)

Tab.3 Comparison of MIA PaCa-2 cell cycles after NGF-β and K252a treatment for different time periods (%)

Group(t/h)	$G_0/G_1$	S	$G_2/M$
Ctrl	50.4 ± 2.9	20.4 ± 2.7	29.2 ± 1.5
NGF-β			
24	42.6 ± 4.8*	29.6 ± 4.6*	27.8 ± 3.6
48	36.2 ± 4.2**	33.3 ± 5.3**	30.5 ± 4.2
72	24.3 ± 2.4** <sup>Δ</sup>	40.6 ± 3.3** <sup>Δ</sup>	35.1 ± 4.5*
96	31.4 ± 5.6**	32.5 ± 4.6**	36.1 ± 5.3*
K252a			
24	57.4 ± 5.5*	17.3 ± 2.4	25.3 ± 2.3
48	60.3 ± 4.8**	15.2 ± 3.6*	24.5 ± 4.7*
72	65.5 ± 3.7**	13.4 ± 1.4**	21.1 ± 2.1*
96	54.2 ± 4.1	19.6 ± 3.3	26.2 ± 3.5
NGF-β + K252a			
24	48.2 ± 3.6	25.3 ± 3.9	26.5 ± 2.6
48	40.5 ± 4.5**	28.4 ± 4.3*	31.1 ± 5.2
72	35.0 ± 6.9**	32.7 ± 4.1**	32.3 ± 5.8
96	37.2 ± 2.8**	27.2 ± 3.8*	35.6 ± 6.3*

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs Ctrl, <sup>Δ</sup> $P < 0.01$  vs 24 h, 48 h or 96 h in NGF-β group

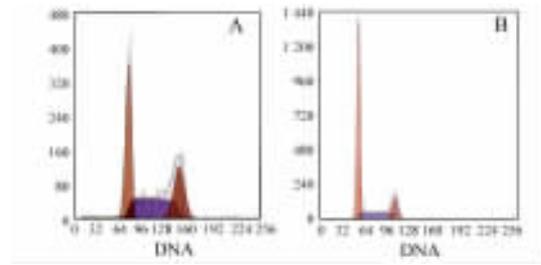


图3 NGF-β 诱导 MIA PaCa-2 细胞周期的变化  
Fig.3 Cell cycle changes of MIA PaCa-2 cells induced by NGF-β  
A: 5 d; B: 7 d

### 3 讨论

嗜神经转移是胰腺癌的生物学特性之一, NGF 可能参与此过程<sup>[6-7]</sup>。NGF 含有  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  3 个亚基, NGF-β 是神经生长因子活性亚单位。NGF 有两种细胞表面膜受体: TrkA 和 p75NGFR。近来发现, NGF 参与多种肿瘤发生发展, 但具体作用因肿瘤类型而异。如对成神经细胞瘤、嗜铬细胞瘤 PC12 细胞系, NGF 有抑制增殖、促进分化作用, 而在乳腺癌则为促增殖作用<sup>[8]</sup>。NGF 高表达于胰腺癌细胞, 与神经束膜上 TrkA 相互作用, 导致周围神经浸润<sup>[9-10]</sup>。NGF 还可刺激胰腺癌细胞生长增殖<sup>[11]</sup>, 通过上调 MMP-2 表达促进细胞侵袭力<sup>[12]</sup>。抑制 NGF/TrkA 转导通路可用于某些疾病治疗: 三苯氧胺可抑制 NGF 诱导 MCF-7 乳腺癌细胞株增殖<sup>[13]</sup>; 抗 NGF 单抗可抑制乳腺癌细胞生长增殖和转移、促进凋亡<sup>[14]</sup>。

本研究发现, NGF-β 呈量效依赖性促进 MIA PaCa-2 细胞克隆形成, 这与 Zhu 等<sup>[11]</sup>研究一致。K252a 可明显抑制 MIA PaCa-2 细胞增殖, NGF-β 和 K252a 最佳浓度均为 100 ng/ml。NGF 和 TrkA 联合应用后, TrkA 发生磷酸化, 激活 PI3K/Akt 激酶途径引起癌细胞增殖<sup>[15]</sup>。K252a 可能通过抑制 NGF 与 TrkA 结合阻断 PI3K/Akt 激酶途径激活抑制细胞增殖。高浓度 NGF-β + K252a 长期作用可引起细胞增殖降低, 推测 TrkA 表达水平有一定限制, 当 NGF-β 达一定浓度使 TrkA 饱和后, NGF-β 还可作用于 P75NGFR 受体, 通过激活 NF-κB 信号转导通路引起细胞凋亡。NGF-β 对 MIA PaCa-2 细胞周期的影响, 结果发现, 100 ng/ml 为 NGF-β 最佳浓度, NGF-β 诱导 MIA PaCa-2 细胞最佳时间为 72 h。NGF-β 浓度高于 100 ng/ml 后, 可能与 P75 结合诱导细胞凋亡。

NGF- $\beta$  诱导作用下可使癌细胞由  $G_0/G_1$  期进入 S 期、 $G_2/M$  期, 增加 DNA 合成、促进有丝分裂和细胞增殖。为何 100 ng/ml NGF- $\beta$  作用 72 h 后又使  $G_0/G_1$  期百分比升高、S 期和  $G_2/M$  期百分比降低? 推测也与癌细胞 TrkA 表达量有关。故 NGF- $\beta$  调控细胞分裂增殖与增殖周期密切相关。无相应配体时, P75NGFR 通过阻滞前列腺癌 PC-3 细胞于  $G_0/G_1$  期和减少 S 期时相而延迟细胞增殖周期, 可诱发不依赖配体的细胞凋亡。但 NGF 存在时, NGF 可打断对细胞周期的阻滞启动周期正常运行<sup>[16]</sup>。可见, P75NGFR 受体主要介导细胞凋亡。本实验发现在  $G_1$  期前出现矮小凋亡峰, 推测与 MIA PaCa-2 细胞自身表达 P75NGFR 有关。Dang C<sup>[17]</sup> 等发现在胰腺癌中 TrkA 高表达是肿瘤进展的标志之一, 而 P75NGFR 高表达与预后好有关。本研究发现, NGF 对胰腺癌细胞可发挥刺激和抑制增殖的双重作用, 这取决于 TrkA 和 P75NGFR 表达的水平 and 比率。此外, TrkB、TrkC 在胰腺癌血道转移、神经浸润中也起重要作用<sup>[18]</sup>, 究竟 NTs-Trk 系统在胰腺癌增殖过程中的机制如何尚待探讨。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Zeng Q, Cheng Y, Zhu Q, Yu Z, Wu X, Huang K, *et al.* The relationship between overexpression of glial cell-derived neurotrophic factor and its RET receptor with progression and prognosis of human pancreatic cancer [ J ]. *J Int Med Res*, 2008, 36( 4 ): 656-664.
- [ 2 ] Ceyhan GO, Giese NA, Erkan M, Kerscher AG, Wente MN, Giese T, *et al.* The neurotrophic factor artemin promotes pancreatic cancer invasion [ J ]. *Ann Surg*, 2006, 244( 2 ): 274-281.
- [ 3 ] 孟令新, 李 强, 李 杰, 史玉荣. 人胰腺癌细胞系 MIA PaCa-2 神经侵袭原位移植瘤动物模型的建立 [ J ]. *中华实验外科杂志*, 2008, 25( 6 ): 805.
- [ 4 ] 孟令新, 李 强, 薛英杰, 李 杰, 史玉荣, 郝希山. 神经生长因子对人胰腺癌细胞系 MIA PaCa-2 侵袭能力的初步研究 [ J ]. *中华肝胆外科杂志*, 2008, 14( 11 ): 796-800.
- [ 5 ] 孟令新, 丁兆军, 陈希平, 贵立升, 迟玉华, 赵智刚. 神经生长因子及其受体在人胰腺导管癌组织中的表达 [ J ]. *中华内科杂志*, 2009, 48( 7 ): 562-565.
- [ 6 ] 郭 伟, 邹声泉. 胆胰肿瘤神经浸润和转移的研究进展 [ J ]. *国外医学外科学分册*, 2002, 29( 3 ): 158-160.
- [ 7 ] 花柱明, 李 真, 罗东兰. 神经生长因子在胰腺癌中的表达与癌细胞嗜神经侵袭和疼痛的关系 [ J ]. *南方医科大学学报*, 2006, 26( 8 ): 1251-1253.
- [ 8 ] Dollé L, El Yazidi-Belkoura I, Adriaenssens E, Nurcombe V, Hondermarck H. Nerve growth factor overexpression and autocrine loop in breast cancer cell [ J ]. *Oncogene*, 2003, 22( 36 ): 5592-5601.
- [ 9 ] Zhu Z, Friess H, diMola FF, Zimmermann A, Graber HU, Korc M, *et al.* Nerve growth factor expression correlates with perineural invasion and pain in human pancreatic cancer [ J ]. *J Clin Oncol*, 1999, 17( 8 ): 2419-2428.
- [ 10 ] Ma J, Jiang Y, Jiang Y, Sun Y, Zhao X. Expression of nerve growth factor and tyrosine kinase receptor A and correlation with perineural invasion in pancreatic cancer [ J ]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23( 12 ): 1852-1859.
- [ 11 ] Zhu Z, Kleeff J, Kaye H, Wang L, Korc M, Büchler MW, *et al.* Nerve growth factor and enhancement of proliferation, invasion, and tumorigenicity of pancreatic cancer cells [ J ]. *Molecular Carcinogenesis*, 2002, 35( 3 ): 138-147.
- [ 12 ] Okada Y, Eibl G, Guha S, Duffy JP, Reber HA, Hines OJ. Nerve growth factor stimulates MMP-2 expression and activity and increases invasion by human pancreatic cancer cells [ J ]. *Clin Expe Meta*, 2004, 21( 4 ): 285-292.
- [ 13 ] Chiarenza A, Lazarovici P, Lempereur L, Cantarella G, Bianchi A, Bernardini R. Tamoxifen inhibits nerve growth factor induced proliferation of the human breast cancerous cell line MCF-7 [ J ]. *Cancer Res*, 2001, 61( 7 ): 3002-3008.
- [ 14 ] Adriaenssens E, Vanhecke E, Saule P, Mougél A, Page A, Romon R, *et al.* Nerve growth factor is a potential therapeutic target in breast cancer [ J ]. *Cancer Res*, 2008, 68( 2 ): 346-351.
- [ 15 ] Chuenkova MV, PereiraPerrin M. Chagas' disease parasite promotes neuron survival and differentiation through TrkA nerve growth factor receptor [ J ]. *J Neurochem*, 2004, 91( 2 ): 385-394.
- [ 16 ] Khwaja F, Tabassum A, Allen J, Djakiew D. The p75( NTR ) tumor suppressor induces cell cycle arrest facilitating caspase mediated apoptosis in prostate tumor cells [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 341( 4 ): 1184-1192.
- [ 17 ] Dang C, Zhang Y, Ma Q, Shimahara Y. Expression of nerve growth factor receptors is correlated with progression and prognosis of human pancreatic cancer [ J ]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21( 5 ): 850-858.
- [ 18 ] Sakamoto Y, Kitajima Y, Edakuni G, Sasatomi E, Mori M, Kitahara K, *et al.* Expression of Trk tyrosine kinase receptor is a biologic marker for cell proliferation and perineural invasion of human pancreatic ductal adenocarcinoma [ J ]. *Oncol Rep*, 2001, 8( 3 ): 477-484.

[ 收稿日期 ] 2009 - 11 - 10

[ 修回日期 ] 2009 - 12 - 28

[ 本文编辑 ] 王 莹