

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.02.002

· 基础研究 ·

## 维生素 E 琥珀酸酯诱导内质网应激激活 JNK 的表达对人胃癌 SGC-7901 细胞自噬的影响

曹晓倩<sup>a</sup>, 苑瑾慧<sup>a</sup>, 杜美志<sup>a</sup>, 王弈丹<sup>b</sup>, 侯丽颖<sup>a</sup> (华北理工大学 a. 公共卫生学院; b. 理学院, 河北唐山 063020)

**[摘要]** **目的:** 研究 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)在维生素 E 琥珀酸酯(vitamin E succinate, VES)激活内质网应激诱导人胃癌 SGC-7901 细胞自噬过程中发挥的作用。**方法:** 用不同剂量 VES(5、10、15、20  $\mu\text{g/ml}$ )分别处理 SGC-7901 细胞 24 h, 采用 qPCR 和 WB 法分别检测自噬标志物 LC3 和 Beclin-1 mRNA 和蛋白的表达水平; 在内质网应激抑制剂 4-PBA 的作用下, 激光共聚焦显微镜观察 LC3 的荧光强度和分布, 然后采用 qPCR 检测内质网应激标志物 GRP78、GRP94 mRNA 和自噬标志物 LC3、Beclin-1 mRNA 的表达水平; 在 JNK 抑制剂 SP600125 的作用下, 采用 WB 法检测 p-JNK 和自噬标志蛋白 LC3 和 Beclin-1 的表达变化。**结果:** 与溶剂对照组相比, 随着 VES 作用浓度的升高, SGC-7901 细胞中 Beclin-1 和 LC3 的 mRNA 和蛋白表达水平呈现逐渐升高的趋势(均  $P < 0.05$ ), 且 LC3-II/LC3-I 比值也显著增加(均  $P < 0.01$ ); 与 20  $\mu\text{g/ml}$  VES 组比较, 经内质网应激抑制剂 4-PBA 预处理组的 SGC-7901 细胞中 GRP78、GRP94、LC3 和 Beclin-1 mRNA 表达均降低(均  $P < 0.01$ )、LC3 的点状聚集强度下降; 在 JNK 抑制剂 SP600125 预处理组的 SGC-7901 细胞中, p-JNK、LC3、Beclin-1 的蛋白表达水平均较 20  $\mu\text{g/ml}$  VES 组降低(均  $P < 0.01$ )。**结论:** VES 可通过激活内质网应激诱导 SGC-7901 细胞发生自噬, 同时 JNK 参与了内质网应激对自噬的调控过程。

**[关键词]** 维生素 E 琥珀酸酯; 胃肿瘤; 内质网应激; 自噬; c-Jun 氨基末端激酶

**[中图分类号]** R735.2; R730.54 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)02-0109-06

## Effect of vitamin E succinate-induced endoplasmic reticulum stress to activate JNK expression on autophagy in human gastric cancer SGC-7901 cells

CAO Xiaolian<sup>a</sup>, YUAN Jinhui<sup>a</sup>, DU Meizhi<sup>a</sup>, WANG Yidan<sup>b</sup>, HOU Liying<sup>a</sup> (a. School of Public Health; b. School of Science, North China University of Science and Technology, Tangshan 063020, Hebei, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the role of c-Jun N-terminal kinase (JNK) in vitamin E succinate (VES) activating endoplasmic reticulum stress-induced autophagy in human gastric SGC-7901 cells. **Methods:** SGC-7901 cells were treated with different doses of VES (5, 10, 15, 20  $\mu\text{g/ml}$ ) for 24 h, then, qPCR and WB were used to detect the mRNA and protein expressions of autophagy markers LC3 and Beclin-1; Under the action of reticulum stress inhibitor 4-PBA, the fluorescence intensity and distribution of LC3 were observed under laser confocal microscope, and then qPCR was used to detect the mRNA expression of endoplasmic reticulum stress markers GRP78, GRP94 and autophagy markers LC3, Beclin-1. Under the action of the JNK inhibitor SP600125, WB was used to detect the protein expression changes of p-JNK and autophagy marker proteins LC3 and Beclin-1. **Results:** Compared with the control group, with the increase of the concentration of VES, the mRNA and protein expressions of Beclin-1 and LC3 showed a gradual increase (all  $P < 0.05$ ), and LC3-II/LC3-I ratio also increased significantly ( $P < 0.01$ ); compared with 20  $\mu\text{g/ml}$  VES group, after pretreatment with endoplasmic reticulum stress inhibitor 4-PBA, mRNA expressions of GRP78, GRP94, LC3 and Beclin-1 decreased (all  $P < 0.01$ ), and the intensity of LC3 punctate aggregation decreased; after pretreatment with JNK inhibitor SP600125, the protein expression levels of p-JNK, LC3 and Beclin-1 were lower than those of 20  $\mu\text{g/ml}$  VES group (all  $P < 0.01$ ), these results indicated that inhibition of JNK activity could inhibit the occurrence of autophagy. **Conclusion:** VES can induce autophagy in SGC-7901 cells by activating endoplasmic reticulum stress, and JNK participates in the regulation process of endoplasmic reticulum stress on autophagy.

**[Key words]** vitamin E succinate (VES); gastric cancer; endoplasmic reticulum stress; autophagy; c-Jun N-terminal kinase (JNK)

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(2): 109-114. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.02.002]

**[基金项目]** 河北省自然科学基金青年科学基金资助项目(No. H2019209453); 华北理工大学博士启动基金资助项目(No. 28409599)。Project supported by the Youth Science Fund of Natural Science Foundation of Hebei Province (No. H2019209453) and the PhD Startup Fund of North China University of Science and Technology (No. 28409599)

**[作者简介]** 曹晓倩(1997-), 女, 学士, 主要从事肿瘤的化学预防以及肿瘤细胞凋亡与自噬分子机制相关研究, E-mail: caoxiaoqian0929@163.com

**[通信作者]** 侯丽颖(HOU Liying, corresponding author), 博士, 讲师, 主要从事肿瘤的化学预防以及凋亡与自噬分子机制研究, E-mail: houliying1987@163.com

胃癌是全球范围内的恶性高发肿瘤, 早期胃癌症状往往易被忽视, 多数患者被发现时已处于胃癌的进展期。目前, 针对胃癌尚缺乏有效的治疗手段, 提高胃癌患者的生存率是亟待解决的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。维生素 E 琥珀酸酯 (vitamin E succinate, VES) 是天然维生素 E 的酯化衍生物之一, 可通过抑制细胞增殖、调节细胞基因表达以及诱导细胞凋亡等作用方式抑制肿瘤的发展, 具有较强的抗肿瘤活性<sup>[2]</sup>。内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 是当内质网受到  $Ca^{2+}$  代谢失衡、持续氧化应激、营养物质缺乏等刺激因素作用时, 可以维持内质网相对稳态的一种适应性反应。未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR)、 $Ca^{2+}$  信号和内质网相关降解是 ERS 发挥作用的主要途径<sup>[3]</sup>。自噬 (autophagy) 是真核细胞在自噬相关基因调控下利用溶酶体降解自身受损细胞器和大分子物质的过程。有研究<sup>[4]</sup>发现, 自噬可能参与了 ERS 状态下内质网腔内未折叠/错误折叠蛋白的降解过程, 但 ERS 与自噬间如何影响, 目前尚无定论。本研究观察 VES 对人胃癌 SGC-7901 细胞 ERS 与自噬的影响及其可能的机制, 望能为胃癌的临床治疗寻找更有效的靶点。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞培养

中度分化的人胃癌 SGC-7901 细胞购自上海市肿瘤研究所, 保存于华北理工大学公共卫生学院。SGC-7901 细胞在含有 10% 胎牛血清、1% 青-链霉素的 RPMI-1640 培养液中, 置于 37 °C、5%  $CO_2$  的培养箱中常规培养。当细胞生长至 80%~90% 汇合时, 用 0.25% 胰酶进行传代。

### 1.2 主要试剂

VES、衣霉素 (tunicamycin, TM)、雷帕霉素 (rapamycin, RAPA)、4-苯基丁酸 (4-PBA)、SP600125 和兔抗 Beclin-1 抗体均购自美国 Sigma 公司, 总 RNA 提取试剂盒 (TRIzol 法) 购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司, 逆转录试剂盒购自美国 Applied Biosystems 公司, 兔抗 p-JNK 和  $\beta$ -actin 抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司, 兔抗 LC3 抗体和碱性磷酸酶标记抗兔 IgG 抗体购自美国 Promega 公司, 罗丹明标记的山羊抗兔 IgG 抗体购自中杉金桥生物公司, BCA 试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司。

### 1.3 实验分组

VES 用无水乙醇配制成 10 mg/ml 的储备液, 4 °C 避光保存, 备用。使用时用 2% 的培养液稀释至所需终浓度。

取对数生长期的 SGC-7901 细胞, 分为 8 个组: 溶剂对照组 (含 1  $\mu$ l/ml 无水乙醇)、RAPA 组 (RAPA

是自噬激动剂, 作用剂量为 100 nmol/L)、TM 组 (TM 是 ERS 激动剂, 作用剂量为 3  $\mu$ g/ml)、4-PBA 组 (4-PBA 是 ERS 抑制剂, 作用剂量为 5 mmol/L)、SP600125 组 (SP600125 是 JNK 抑制剂, 作用剂量为 20  $\mu$ mol/L)、不同剂量 VES (5、10、15、20  $\mu$ g/ml) 组、VES+4-PBA 组 (5 mmol/L 的 4-PBA 预处理胃癌细胞 2 h, 抑制 ERS, 再用 20  $\mu$ g/ml 的 VES 处理 24 h)、VES+SP600125 组 (20  $\mu$ mol/L SP600125 预处理胃癌细胞 2 h, 抑制 JNK 的磷酸化后, 再用 20  $\mu$ g/ml 的 VES 处理 24 h)。

### 1.4 qPCR 法检测自噬标志物 mRNA 的表达

实验设溶剂对照组、RAPA 组、不同剂量 VES (5、10、15、20  $\mu$ g/ml) 组、4-PBA 组和 VES+4-PBA 组。TRIzol 法提取各组细胞总 RNA, 用逆转录试剂盒将 RNA 逆转录得到 cDNA。利用表 1 中的引物, 采用 25  $\mu$ l 的 qPCR 反应体系进行扩增。qPCR 仪参数设定: 95 °C 10 min, 95 °C 15 s, 60 °C 1 min, 循环 40 次。用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算目的基因相对表达量。

表 1 qPCR 所用引物序列  
Tab.1 Sequence of primers used in qPCR

Gene	Primer sequence
GRP78	F: 5'-CACAGTGGTGCCTACCAAGAAG-3' R: 5'-TTCCTTGGCAACATTCTGGAA-3'
GRP94	F: 5'-TCCAGCAGAAAAGAGGCTGAA-3' R: 5'-TTCCTTGGCAACATTCTGGAA-3'
LC3B	F: 5'-AGCAGCATCCAACCAAAATCC-3' R: 5'-CATTGAGCTGTAAGCGCCTTCT-3'
$\beta$ -actin	F: 5'-GCACCCAGCACAATGAAGAT-3' R: 5'-ACTCCTGCTTGCTGATCCAC-3'

### 1.5 免疫荧光染色法观察 LC3 在 SGC-7901 细胞内的表达和分布

实验设 5 个组: 溶剂对照组、20  $\mu$ g/ml VES 组、TM 组、VES+4-PBA 组和 RAPA 组。各组加药培养后弃培养液, 4% 多聚甲醛室温下固定细胞 30 min, 洗 3 次, 用 0.5% Triton X-100 透膜, 37 °C 孵育 5 min, PBS 洗 3 次, 1% BSA 封闭 30 min, 加入 LC3 抗体 (1:200), 4 °C 孵育过夜, PBS 洗 3 次, 加入罗丹明标记的山羊抗兔二抗, 37 °C 孵育 1 h, PBS 洗 3 次, 滴入 DAPI 溶液 (终浓度为 5  $\mu$ g/ml), 37 °C 孵育 15 min, PBS 洗 3 次, 加入抗淬灭剂 [0.2 g DABCO, 1 ml Tris-HCl (pH=7.4), 9 ml 甘油], 封片, 采用激光共聚焦显微镜观察细胞内荧光。

### 1.6 WB 法检测 SGC-7901 细胞中 p-JNK、LC3、Beclin-1 蛋白的表达

收集各组细胞并提取细胞总蛋白, 用 BCA 试剂

盒测定上清液中蛋白含量, SDS-PAGE 分离蛋白, 在低温条件下将蛋白电转移至 PVDF 膜上, 用 1%BSA 封闭, 分别加入相应的一抗和二抗, 用 ECL 法显色, 凝胶成像分析仪对图像进行拍照和分析。

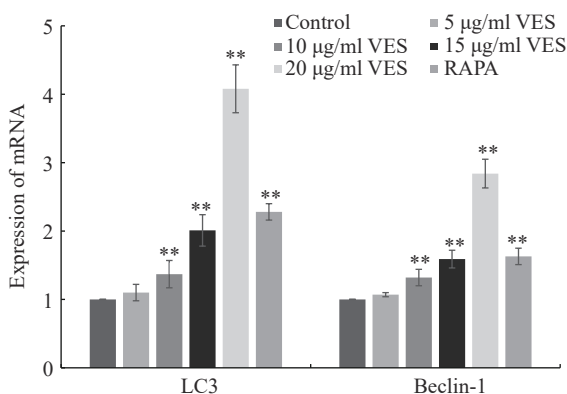
### 1.7 统计学处理

采用 SPSS13.0 软件分析, 所有实验独立重复 3 次, 符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 3 组及 3 组以上组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用 LSD-*t* 检验, 以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 VES 促进 SGC-7901 细胞中自噬标志物 LC3 和 Beclin-1 的 mRNA 表达

qPCR 法检测结果 (图 1) 显示, 随着 VES 剂量的增加, LC3 和 Beclin-1 在转录水平上的表达呈递增趋势, 有良好的剂量依赖性, 10、15、20  $\mu\text{g/ml}$  VES 组和 RAPA 组 LC3 和 Beclin-1 mRNA 的表达均高于溶剂对照组 (均  $P < 0.01$ ), 而 5  $\mu\text{g/ml}$  VES 组的 Beclin-1 mRNA 水平与溶剂对照组无明显差异 ( $P > 0.05$ )。



\*\* $P < 0.01$  vs Control group  
图 1 VES 诱导 SGC-7901 细胞自噬标志物 LC3 和 Beclin-1 mRNA 表达增加

Fig.1 VES increased mRNA expressions of LC3 and Beclin-1 in SGC-7901 cells

### 2.2 VES 促进 SGC-7901 细胞中自噬标志物 LC3 和 Beclin-1 蛋白的表达

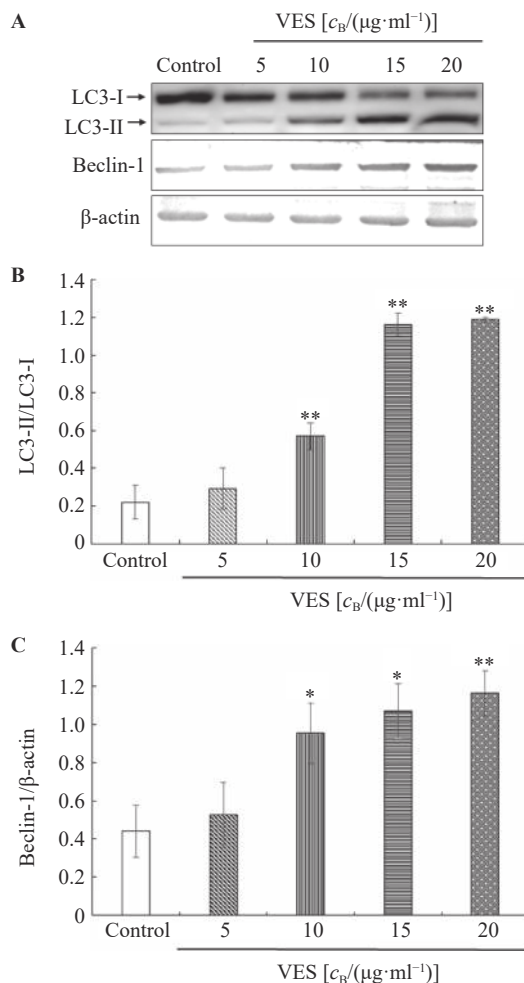
WB 法检测结果 (图 2) 显示, 与溶剂对照组比较, 5  $\mu\text{g/ml}$  VES 组 LC3-II 和 Beclin-1 的蛋白水平无明显变化, 而 10、15、20  $\mu\text{g/ml}$  VES 组 LC3-II 蛋白表达随着 VES 剂量的增加而升高, 且 LC3-I 向 LC3-II 转化增加, LC3-II/LC3-I 比值明显升高 (均  $P < 0.01$ ), Beclin-1 蛋白表达水平也呈现升高的趋势 (均  $P < 0.05$ )。

### 2.3 4-PBA 处理抑制 SGC-7901 细胞中自噬标志物 LC3 和 Beclin-1 mRNA 的表达

qPCR 法检测 ERS 标志物 GRP78 和 GRP94

mRNA 的表达, 结果如图 3 所示, 与 20  $\mu\text{g/ml}$  VES 组比较, 经 5 mmol/L 的 4-PBA 对 SGC-7901 细胞进行预处理后, GRP78 mRNA 和 GRP94 mRNA 的表达水平均显著下降 (均  $P < 0.01$ ), 提示使用 5 mmol/L 4-PBA 预处理能有效抑制细胞中 ERS 的发生。

采用 4-PBA 预处理细胞抑制 ERS 后, qPCR 法检测自噬标志物 LC3 和 Beclin-1 的 mRNA 表达水平, 结果如图 4 所示, VES+4-PBA 组细胞中 LC3 与 Beclin-1 的 mRNA 水平较 20  $\mu\text{g/ml}$  VES 组下降 (均  $P < 0.01$ )。上述结果提示, 在转录水平上, 抑制 ERS 后, VES 诱导的自噬水平也随之下降。



\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs Control group

A: Expression changes in LC3-I, LC3-II and Beclin-1 after treatment of different doses of VES for 24 h; B: Expression changes in LC3-I, LC3-II after treatment of different doses of VES for 24 h; C: Expression changes in Beclin-1 after treatment of different doses of VES for 24 h

图 2 VES 诱导 SGC-7901 细胞自噬标志物 LC3 和 Beclin-1 的蛋白表达增加

Fig.2 VES increased protein expressions of LC3 and Beclin-1 in SGC-7901 cells

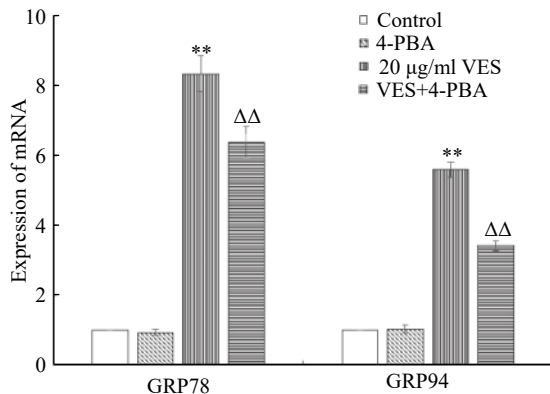
### 2.4 抑制 ERS 后 SGC-7901 细胞的自噬强度降低

通过免疫荧光染色并采用激光共聚焦显微镜观察 LC3 在细胞内的表达, 结果如图 5 所示, 与对照

组相比, TM 组能明显观察到 SGC-7901 细胞中的 LC3 点状荧光聚集, 提示激活 ERS 后, 自噬强度增加; 与 20 μg/ml VES 组比较, VES+4-PBA 组细胞中 LC3 点状荧光的聚集程度有所降低。

2.5 抑制 JNK 的激活降低 SGC-7901 细胞中自噬标志物 LC3 和 Beclin-1 蛋白的表达

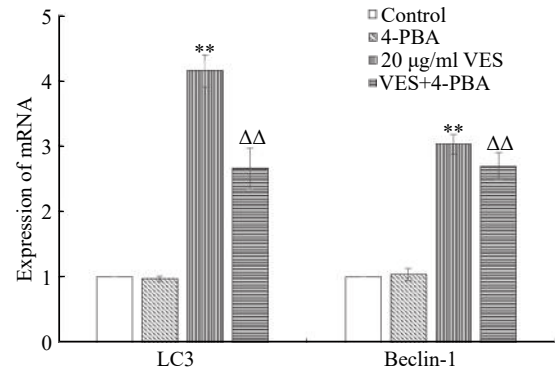
WB 法检测各组 SGC-7901 细胞中 p-JNK、LC3 以及 Beclin-1 蛋白表达水平。结果如图 6 所示, 与溶剂对照组比较, 经 20 μmol/L SP600125 预处理 SGC-7901 细胞后, 细胞中 p-JNK 的蛋白表达有所降低, 但差异不显著 ( $P>0.05$ ), 而 20 μg/ml VES 组中 p-JNK 蛋白的表达水平显著升高 ( $P<0.05$ ); 与 20 μg/ml VES 组相比, VES+SP600125 组 p-JNK 的表达水平降低 ( $P<0.01$ )。



\*\* $P<0.01$  vs Control group,  $\Delta\Delta P<0.01$  vs 20 μg/ml VES group

图 3 5 mmol/L 的 4-PBA 预处理细胞 2 h 可显著抑制 GRP78 和 GRP94 mRNA 的转录水平

Fig.3 Pretreatment with 5 mmol/L 4-PBA for 2 h significantly inhibited the mRNA transcription of GRP78 and GRP94



\*\* $P<0.01$  vs Control group,  $\Delta\Delta P<0.01$  vs 20 μg/ml VES group

图 4 5 mmol/L 的 4-PBA 抑制 ERS 后细胞中自噬标志物 LC3 和 Beclin-1 mRNA 水平显著下降

Fig.4 After 5 mmol/L 4-PBA inhibited ERS, the mRNA levels of autophagy markers LC3 and beclin-1 decreased significantly

图 7 显示, 与溶剂对照组比较, 20 μg/ml VES 组 SGC-7901 细胞中 LC3-II 与 Beclin-1 蛋白的表达水平明显升高 (均  $P<0.01$ ); 与 20 μg/ml VES 组相比, VES+SP600125 组 LC3-II 与 Beclin-1 的表达降低, 且 LC3-II/LC3-I 比值明显下降 (均  $P<0.01$ )。

3 讨论

2018 年全球癌症统计数据显示, 胃癌的发病率 (5.7%) 位居全球癌症发病的第 5 顺位, 病死率 (8.2%) 则居于第 3 顺位<sup>[5]</sup>。胃癌临床早期无明显症状, 其 5 年生存率仅为 27.4%<sup>[6]</sup>, 因此探索新的抗胃癌制剂和潜在治疗靶点至关重要。VES 可以选择性抑制不同组织来源的肿瘤细胞的增殖并诱导其凋亡, 而非病理细胞不产生毒副作用<sup>[7]</sup>, 是一种理想的特异性抗癌制剂。

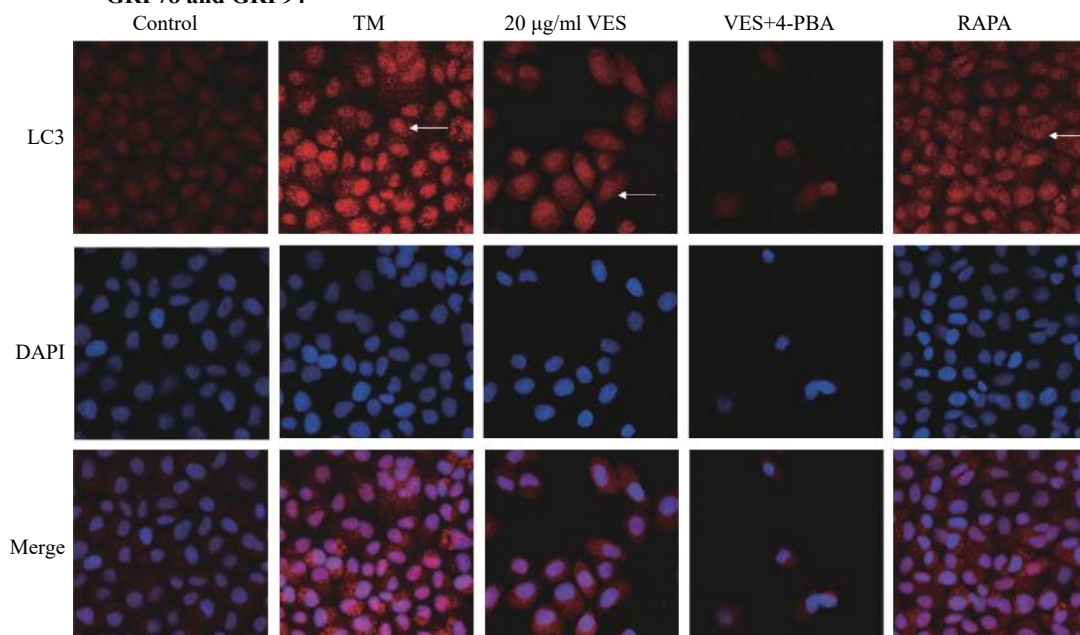
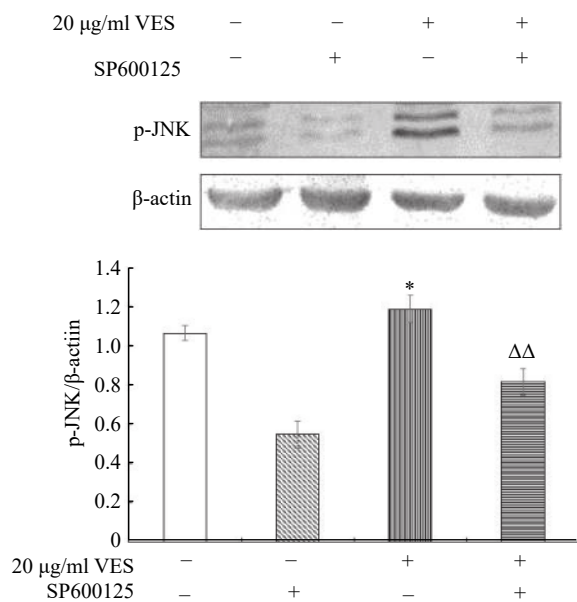


图 5 抑制 ERS 能够有效抑制细胞内 LC3 的表达和分布 (×400, 白色箭头所指为典型自噬形态)

Fig.5 Inhibition of ERS could effectively inhibit the expression and distribution of LC3 (×400, white arrow indicates a typical autophagy pattern)

在应激条件下, 细胞内错误折叠或未折叠的蛋白在内质网腔大量蓄积引起 ERS<sup>[8]</sup>, 激活内质网上的跨膜蛋白肌醇激酶 1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1)、蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like ER kinase, PERK) 和转录活化因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 等来诱导不同的信号通路启动 UPR 来保护细胞<sup>[9]</sup>。自噬水平变化引起的细胞功能改变是影响肿瘤发生、发展的重要环节<sup>[10]</sup>。ERS 和自噬在各种内、外源性刺激因素作用下激活相关反应通路维持细胞存活, 又可在特定环境中导致细胞死亡, ERS 和自噬间的调控分子可能作为抗肿瘤治疗的新靶点<sup>[11]</sup>。本研究发现, VES 可以在转录和翻译水平上调控 LC3 和 Beclin-1 的表达, 存在良好的剂量依赖性 (图 1、2), 且促进 LC3- I 向 LC3- II 发生转化。LC3 的变化提示自噬体大量形成, 上述结果证明 VES 处理可以引发自噬。进一步, 采用 4-PBA 抑制 ERS 后发现, 细胞内 LC3 和 Beclin-1 的 mRNA 的表达明显下降 (图 4), LC3 荧光强度和聚集性下降 (图 5), 而当 ERS 被激活时, LC3 荧光聚集强度显著增强。早期研究已证实了 VES 可以诱导 ERS<sup>[12]</sup>, 所以上述结果提示 ERS 对自噬具有调控作用。



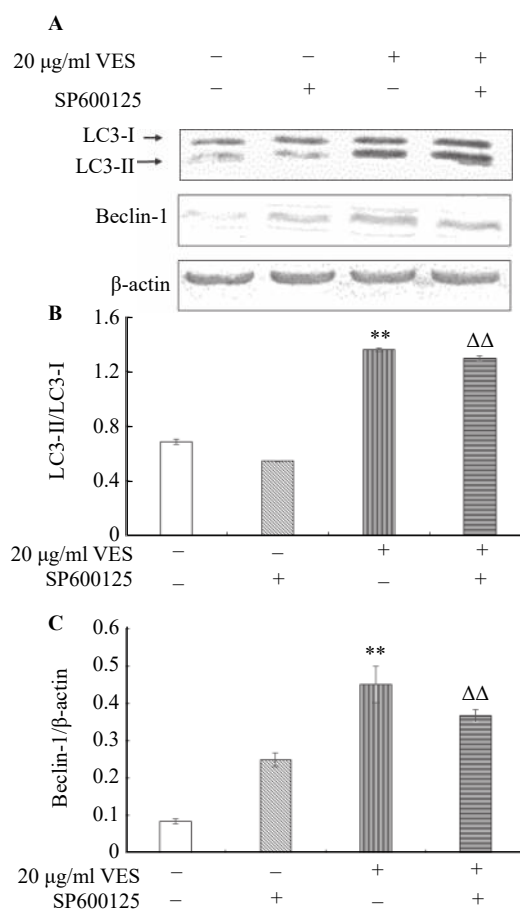
\* $P < 0.05$  vs Control group,  $\Delta\Delta P < 0.01$  vs 20 μg/ml VES group

图 6 20 μmol/L SP600125 抑制 SGC-7901 细胞中 JNK 的磷酸化水平

#### Fig.6 20 μmol/L SP600125 could effectively inhibit the phosphorylation of JNK in SGC-7901 cells

JNK 是哺乳动物细胞 MAPK 家族中的重要成员, 与炎症、糖尿病、肿瘤、神经元退行性病变等多种疾病的进展相关, 已被认为是肿瘤潜在的治疗靶点<sup>[13]</sup>。缺血再灌注、高渗环境损伤、热休克、ERS 等多种刺激可激活 JNK, 活化后的 JNK 被转移到细胞

核内, 使核蛋白、非核蛋白和 c-Jun 等不同底物发生磷酸化, 最终对细胞的生存、凋亡和应激反应等进行调控<sup>[14-15]</sup>。越来越多的研究发现, JNK 可能是 ERS 调控自噬过程中的重要媒介分子。TANG 等<sup>[16]</sup>发现, 18β-甘草次酸 (18β-Glycyrrhetic acid, 18β-GA) 可诱发非小细胞肺癌细胞激活 IRE1α/JNK 通路, 从而促进保护性自噬的发生; 江秀龙等<sup>[17]</sup>发现, 抑制 JNK 可通过下调自噬标志蛋白 BAX、Beclin-1 的表达保护神经细胞。本研究采用 JNK 特异性抑制剂 SP600125 (20 μmol/L) 处理 SGC-7901 细胞, 发现细胞内 p-JNK 的表达水平明显下调 (图 6), 说明 SP600125 可有效抑制 JNK 的磷酸化; SP600125 (20 μmol/L) 抑制细胞内 p-JNK 的激活后, 自噬标志蛋白 LC3 与 Beclin-1 的表达水平也显著降低 (图 7), 说明抑制 JNK 会减弱细胞自噬强度, 提示 JNK 参与了 VES 处理 SGC-7901 细胞过程中 ERS 对自噬的调控。



\*\* $P < 0.01$  vs Control group,  $\Delta\Delta P < 0.01$  vs 20 μg/ml VES group

A: Protein expression changes in LC3- I, LC3- II and Beclin-1 in different groups; B: Protein expression changes in LC3- I, LC3- II in different groups; C: Protein expression changes in Beclin-1 in different groups

#### 图 7 抑制 JNK 的激活降低 SGC-7901 细胞中自噬标志物 LC3 和 Beclin-1 蛋白的表达

Fig.7 Inhibition of JNK activation could effectively inhibit the expression of autophagy markers LC3 and Beclin-1 in SGC-7901 cells

综上所述, VES 可诱导人胃癌 SGC-7901 细胞发生自噬与 ERS, ERS 对自噬的产生具有调控作用, 并且 JNK 参与了 ERS 对自噬的调控过程。本研究进一步完善了 VES 抗肿瘤作用的分子机制, 为肿瘤防治提供了新的研究视角。

## 参考文献

- [1] 杨之洵, 郑荣寿, 张思维, 等. 中国胃癌发病趋势及预测[J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(5): 321-326. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.05.A001.
- [2] ANGULO-MOLINA A, REYES-LEYVA J, LÓPEZ-MALO A, et al. The role of alpha tocopheryl succinate ( $\alpha$ -TOS) as a potential anticancer agent[J]. *Nutr Cancer*, 2014, 66(2): 167-176. DOI: 10.1080/01635581.2014.863367.
- [3] BRAVO R, PARRA V, GATICA D, et al. Endoplasmic reticulum and the unfolded protein response: dynamics and metabolic integration[J/OL]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2013, 301: 215-290 [2020-09-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3666557/>. DOI: 10.1016/b978-0-12-407704-1.00005-1.
- [4] 郑璐, 韩冰, 汤雷, 等. 内质网应激诱导的自噬对肝细胞凋亡的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(2): 332-339. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2019.02.023.
- [5] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [6] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国胃癌流行病学现状[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(1): 52-58. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.01.881.
- [7] 于淼, 王玉华. 维生素E琥珀酸酯抗肿瘤作用的研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2008, 22(1): 93-96. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3070.2008.01.033.
- [8] 张旭明, 王胜超, 黄尤光. 内质网应激与肿瘤关系的研究进展[J]. *生命的化学*, 2018, 38(5): 743-748. DOI: 10.13488/j.smhx.20180512.
- [9] 陈亮, 吴育连. 未折叠蛋白反应在胰腺癌发生发展中的作用及意义[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2020, 36(1): 21-28. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2019.10.1424.
- [10] ANDERSON C M, MACLEOD K F. Autophagy and cancer cell metabolism[J/OL]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2019, 347: 145-190 [2020-09-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31451213/>. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2019.06.002.
- [11] 弓晶, 解新科. 内质网应激和细胞自噬对肝细胞凋亡的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(12): 2828-2832. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.041.
- [12] 黄晓莉, 赵艳, 张志宏, 等. 维生素E琥珀酸酯通过内质网应激诱导胃癌SGC-7901细胞凋亡的研究[J]. *癌变·畸变·突变*, 2012, 24(3): 195-198. DOI: 10.3969/j.issn.1004-616x.2012.03.007.
- [13] 黄蒙, 郭洁洁. MAPK信号转导通路在神经退行性疾病中的研究进展[J]. *现代实用医学*, 2020, 32(1): 134-137. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2020.01.068.
- [14] ZEKE A, MISHEVA M, REMÉNYI A, et al. JNK signaling: regulation and functions based on complex protein-protein partnerships[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2016, 80(3): 793-835. DOI: 10.1128/MMBR.00043-14.
- [15] 翁惊凡, 郭航远, 池菊芳. JNK信号通路在糖尿病心肌病中的作用研究进展[J]. *浙江医学*, 2020, 42(15): 1664-1668. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.15.2020-493.
- [16] TANG Z H, ZHANG L L, LI T, et al. Glycyrrhetic acid induces cytoprotective autophagy via the inositol-requiring enzyme 1 $\alpha$ -c-Jun N-terminal kinase cascade in non-small cell lung cancer cells[J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6(41): 43911-43926 [2020-09-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4791276/>. DOI: 10.18632/oncotarget.6084.
- [17] 江秀龙, 雷惠新, 汪银洲, 等. c-Jun氨基端激酶通路抑制剂 SP600125对大鼠脑缺血再灌注后自噬的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(12): 1432-1435. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.12.011.

[收稿日期] 2020-09-11

[修回日期] 2021-01-14

[本文编辑] 黄静怡