

## · 研究论文 ·

## Icogenin 对人胰腺癌 BxPC3 细胞侵袭转移能力的影响及其机制研究

苏富琴<sup>1,2</sup>, 李洪燕<sup>1</sup>, 张 翼<sup>1</sup>, 侯书杰<sup>1</sup>, 雷平生<sup>1</sup>, 陈晓光<sup>1\*</sup>

(1. 中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050;

2. 齐齐哈尔医学院药理学教研室, 黑龙江 齐齐哈尔 161006)

**摘要:** 观察 Icogenin 对人胰腺癌 BxPC3 细胞的体外抗转移作用, 并对其作用机制进行探讨。采用穿膜方法、改良 MTT 法和单层细胞划痕实验观察 Icogenin 对 BxPC3 细胞侵袭、黏附和运动能力的影响。Western blotting 法检测 Icogenin 对 MAPK 信号转导通路蛋白表达的变化, 明胶酶法分析其对 MMP2 分泌的影响。结果显示, Icogenin 在体外可显著抑制人胰腺癌 BxPC3 细胞的侵袭、运动以及黏附作用 ( $P < 0.05$ ), 并呈较好的剂量依赖关系, ERK 抑制剂 PD98059 和 U0126 也可抑制侵袭转移。Icogenin 可抑制 MMP2 的分泌, 同时可抑制 MAPK 信号转导通路中的 ERK 磷酸化。因此认为 Icogenin 在体外具有一定的抑制胰腺癌细胞侵袭迁移的作用, 其机制与抑制 MMP2 分泌和抑制 ERK 磷酸化有关。

**关键词:** Icogenin; 转移; 胰腺癌细胞

中图分类号: R963

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 05-0456-06

## Effect of Icogenin on and its mechanism in anti-metastasis of pancreatic cancer BxPC3 cells

SU Fu-qin<sup>1,2</sup>, LI Hong-yan<sup>1</sup>, ZHANG Yi<sup>1</sup>, HOU Shu-jie<sup>1</sup>, LEI Ping-sheng<sup>1</sup>, CHEN Xiao-guang<sup>1\*</sup>

(1. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China;

2. Department of Pharmacology, Qiqihar Medical College, Qiqihar 161006, China)

**Abstract:** This study is to investigate the effect of Icogenin on and its mechanism in anti-metastasis of pancreatic cancer BxPC3 cells *in vitro*. Using transwell assay, the effects of Icogenin on the invasion of BxPC3 cells were measured. The abilities of cell motility and adhesion in BxPC3 cells were detected by MTT assay and wound healing assay, respectively. The MAPK signal pathway protein expressions were analyzed with Western blotting. Also, the activity of MMP2 was observed by zymography assay. Icogenin inhibited the abilities of motility, adhesion and invasion of pancreatic cancer BxPC3 cells *in vitro* ( $P < 0.05$ ), in a dose-depended manner, and inhibited the secretion of MMP2 and phosphorylation of ERK. PD98059 and U0126 which were ERK inhibitors could suppress the abilities of invasion and metastasis of pancreatic cancer BxPC3 cells. It is concluded that Icogenin can inhibit the abilities of invasion and metastasis of pancreatic cancer *in vitro* by inhibiting the secretion of MMP2 and phosphorylation of ERK.

**Key words:** Icogenin; metastasis; pancreatic cancer cell

甾体皂苷 (steroidal saponins) 是天然产物中的一种重要成分, 具有一定的生理活性和药理作用, 是目前研究的热点。Icogenin 是从龙血树 (*Dracaena draco*)

中提取的一种甾体皂苷<sup>[1]</sup>。有研究表明, Icogenin 对人早幼粒白血病细胞 HL-60 具有细胞毒作用,  $IC_{50}$  为  $(2.6 \pm 0.9) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[2]</sup>。本实验前期研究采用 MTT 法对 8 株不同来源的肿瘤细胞株进行了筛选, 其中 Icogenin 对胰腺癌 PANC1 和人子宫鳞状上皮癌 A431 的生长抑制作用最强<sup>[1]</sup>。

收稿日期: 2008-11-04.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30772632).

\*通讯作者 Tel: 86-10-63165207, E-mail: chxg@imm.ac.cn

胰腺癌是发生在胰腺腺体的外分泌癌,全球癌症统计胰腺癌发病率为 7.1/10 万,占第 11 位,而死亡率却上升至第 8 位<sup>[3]</sup>。胰腺癌死亡率高的主要原因是发病隐匿,不易被早期发现;恶性程度高,易侵犯周围的大血管和神经,肿瘤很小时就发生远处转移,90%的患者诊断时已发生淋巴转移,只有 10%~15% 的患者有手术切除机会,其中能根治者仅为 5%~7.5%;且胰腺癌对常规的化疗、放疗和免疫治疗等均不敏感。胰腺癌的治疗除了寻找特异性的标志物使其能够尽早诊断之外,有效的药物治疗在根治或者延长患者生存期方面起着重要的作用。本研究探讨了 Icogenin 对胰腺癌细胞侵袭迁移黏附能力的影响及其作用机制。

## 材料与方法

**试剂和药品** Icogenin 由中国医学科学院药物研究所雷平生教授课题组提供,相对分子质量 907,淡棕色粉末,纯度大于 99%,易溶于有机溶剂,体外实验用 DMSO 配制,DMSO 终浓度小于 0.1%。ERK 抑制剂 PD98059 和 U0126 均为 Sigma 公司产品。JNK、p-JNK、ERK、p-ERK、P38、p-P38、 $\beta$ -actin 单克隆抗体以及相应的二抗均为 Santa Cruse 公司产品。纤粘连蛋白 (Fibronectin) 为 Roche 公司产品。Matrigel 为 BD 公司产品。明胶为 Fisher 公司产品。其他试剂均为国产分析纯。

**细胞培养** BxPC3 细胞株购自中国医学科学院、北京协和医学院基础医学研究所,属 ATCC 细胞,为人低分化胰腺癌细胞。细胞于含 5% CO<sub>2</sub> 的 37 °C 孵箱中培养并传代,培养基为含 10%胎牛血清及 100 u·mL<sup>-1</sup> 青霉素、100  $\mu$ g·mL<sup>-1</sup> 链霉素的 RPMI 1640;0.25%胰酶/EDTA 消化传代,每周传代 2 次。所用细胞均为对数生长期细胞。

**划痕-愈合分析实验** 取对数生长期细胞,以细胞数  $1 \times 10^5$ /孔接种于 24 孔板。待细胞生长至 80% 融合时,用 20  $\mu$ L 的微量加样吸头在板孔的中轴划一道划痕,同时拍摄划痕部位。每组设 3 个平行孔,分别加入 Icogenin (使其终浓度分别为 1、0.5 和 0.25  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup>)、PD98059 (终浓度为 50  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup>) 和 U0126 (终浓度为 10  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup>)。阴性对照组则更换新鲜完全培养基。24 h 后再次拍摄划痕部位,因为此时细胞划痕部位变化明显。并用 Photoshop 测量划痕距离,每孔随机取 3 个位点,实验结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,根据划痕部位细胞愈合的相对距离判断细胞的生长运

动能力。划痕愈合的相对距离 (%) =  $(1 - 24 \text{ h 距离} / 0 \text{ h 距离}) \times 100\%$ 。

**重组基质膜侵袭运动实验** 将 8.0  $\mu$ m 孔径 PVPF 滤膜悬空放置,在滤膜的粗糙面涂纤粘连蛋白 (50  $\mu$ g/100  $\mu$ L) 作趋化剂,置超净台内风干后,将 Matrigel (0.5 mg·mL<sup>-1</sup>) 100  $\mu$ L 铺在滤膜光洁面,干燥后重复 1 次,使之形成一个基质屏障层。在 AP48 小室的下孔内加入含 2% BSA 的无血清培养基,每孔 30  $\mu$ L。装好小室,2 mmol·L<sup>-1</sup> EDTA/PBS 消化细胞,悬浮于含 0.1% BSA 的无血清培养基中,细胞数为  $7 \times 10^5$ /mL。同时加入不同浓度的 Icogenin、PD98059 和 U0126,药物的终浓度同“划痕-愈合分析实验”。将含药细胞悬液加到 AP48 小室的上孔内,每孔 50  $\mu$ L。置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 孵箱内孵育 15 h。拆下滤膜,用甲醇固定 10 min,苏木精-伊红染色,水洗,用棉签擦掉未穿过膜的细胞,90%乙醇固定,二甲苯脱水,将膜封于载玻片上,于 200 倍显微镜下计数侵袭细胞数,每膜计数上、中、下、左、右 5 个不同视野的透过细胞数,计算平均值,每组设 3 个平行孔。以侵袭细胞的相对数目表示肿瘤细胞的侵袭能力。

**肿瘤细胞与基底膜成分的黏附能力测定** 将 Matrigel 稀释为 0.5  $\mu$ g· $\mu$ L<sup>-1</sup>,25  $\mu$ L/孔铺于 96 孔培养板中,室温干燥后,用含 2% BSA 的无血清 RPMI 1640 培养液 50  $\mu$ L 封闭 1 h,PBS 洗 3 次。以不铺 Matrigel、只加 BSA 的板孔作为阴性对照。取对数生长期细胞,2 mmol·L<sup>-1</sup> EDTA/PBS 消化后悬浮于含 0.1% BSA 的 RPMI 1640 无血清培养液中,96 孔板每孔加入  $4 \times 10^4$  个细胞,同时加入不同浓度的药物,终浓度同“划痕-愈合分析实验”。混匀后,37 °C 培养 2 h。弃去培养液,PBS 洗 3 遍,每孔加入 0.5 mg·mL<sup>-1</sup> MTT 100  $\mu$ L,37 °C 孵育 4 h 后,弃去 MTT,每孔加入 DMSO 200  $\mu$ L 溶解甲臞 (Formazan) 颗粒。用 MK3 型酶标仪在参考波长 450 nm,检测波长 570 nm 条件下测定吸收度 (A) 值。以阴性对照组 A 值小于 0.01 时结果可信。细胞黏附率以处理组黏附细胞与对照组黏附细胞  $A_{570-450}$  的比值表示。

**总蛋白提取和 Western blotting 分析** 收集不同条件 Icogenin 处理的细胞,用细胞裂解液[50 mmol·L<sup>-1</sup> Tris-HCl (pH 7.4),5 mmol·L<sup>-1</sup> EDTA,1% Triton X-100,150 mmol·L<sup>-1</sup> NaCl,5 mmol·L<sup>-1</sup> MgCl<sub>2</sub>,2 mmol·L<sup>-1</sup> Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>,1×Complete™ protease inhibitor] 冰上裂解 30 min,收集上清液,采用 Lowry 法测定蛋白含量。取蛋白 40  $\mu$ g 与上样缓冲液混和,于 80 V 进行 SDS-PAGE 电泳,待指示剂进入分离胶 1.5 cm 时将电压改

成 100 V, 分离胶的浓度为 10%。5%脱脂奶粉于 37 °C 封闭 2 h。加入一抗 (1:1 000) 4 °C 过夜, 1×TBST 洗膜 3 次, 每次 10 min。加入相应的二抗 (1:2 000), 室温 2 h, 1×TBST 洗膜 3 次, 每次 10 min。NC 膜与 Western 显色底物室温下反应 10 min, 用 ECL 显色系统显示 (Promega), 拍照并记录。

**明胶酶谱法分析 MMPs 的分泌及活性** 取对数生长期的 BxPC3 细胞, 消化后进行细胞计数, 以细胞数  $1 \times 10^5$ /孔接种于 24 孔板中, 培养过夜。次日每孔加入含有一定浓度药物和对照溶剂的无血清培养基培养 12 h。Icogenin 的终浓度分别为 0.25、0.5 和  $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。收集细胞培养上清液,  $200 \times g$  离心 10 min (4 °C) 去除细胞碎片, 上清液于 -20 °C 贮存备用, 细胞则消化计数。SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 配制一定体积的 8% 分离胶, 含 0.1% (w/v) 明胶, 浓缩胶浓度为 5%。按细胞计数折算出相同的细胞数所对应的培养上清液体积, 并按此体积加样电泳 (上样缓冲液中不含 DTT)。电泳结束后, 剥离凝胶, 蒸馏水漂洗后移入 2.5% TritonX-100 溶液中洗涤 2 次, 30 min/次。然后移入明胶缓冲液 37 °C 孵育 15 h。蒸馏水漂洗后, 脱色 1~2 h, 至对照组出现明显、清晰的负染条带。凝胶扫描照相, 负染条带的宽度和亮度反映 MMPs 的活性。

**统计学分析** 所有实验至少独立重复 3 次。采用 SPSS13.0 医学统计软件 one-way ANOVA 的方法进行 *t* 检验。

## 结果

### 1 Icogenin 对人胰腺癌 BxPC3 细胞人工基底膜侵袭能力的影响

在肿瘤转移过程中, 肿瘤细胞侵袭基底膜是重要环节。将 Matrigel 铺在 PVPF 滤膜上, 能在培养基中形成与天然基底膜极为相似的膜结构, 具有侵袭能力的细胞在趋化剂的诱导下可穿过滤膜。BxPC3 细胞恶性程度高, 侵袭能力强,  $7 \times 10^5$  个细胞 15 h 后 (200 倍视野下) 穿过人工基底膜的细胞数为  $(265 \pm 24)$  个, 而加入 Icogenin 后穿膜细胞数明显减少, 浓度为  $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时的抑制作用最明显, 抑制率可达 81.1% ( $P < 0.01$ )。给予 ERK 抑制剂 PD98059 和 U0126 后, BxPC3 细胞的侵袭能力下降 ( $P < 0.01$ ), 见图 1 和表 1。

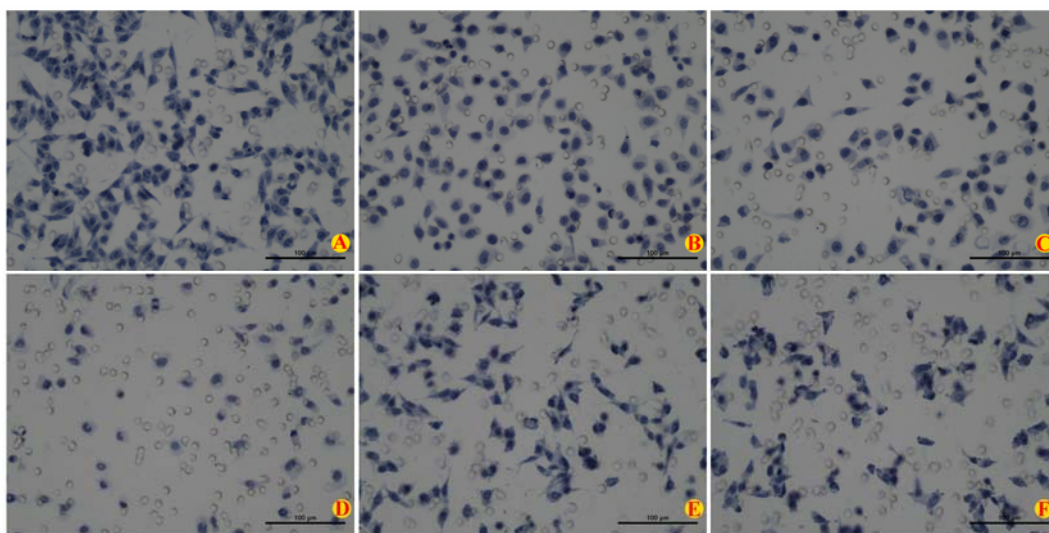
### 2 Icogenin 对人胰腺癌 BxPC3 细胞黏附能力的影响

黏附是癌细胞侵袭的始动步骤。高侵袭的肿瘤细胞与基底膜成分的异质性黏附能力通常增高, 而肿瘤

**Table1** Effect of Icogenin on invasion of BxPC3 cells through reconstituted basement membrane

| Group    | Dose/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ | Invasion cell     | Inhibition rate/% |
|----------|-------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Control  |                                           | $265 \pm 24$      | —                 |
| Icogenin | 0.25                                      | $238 \pm 28$      | 10.2              |
|          | 0.5                                       | $158 \pm 40^*$    | 40.3              |
|          | 1                                         | $50 \pm 9^{**}$   | 81.1              |
| PD98059  | 50                                        | $102 \pm 23^{**}$ | 61.5              |
| U0126    | 10                                        | $84 \pm 17^{**}$  | 68.3              |

$n = 12$ ,  $\bar{x} \pm s$ . \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs control group

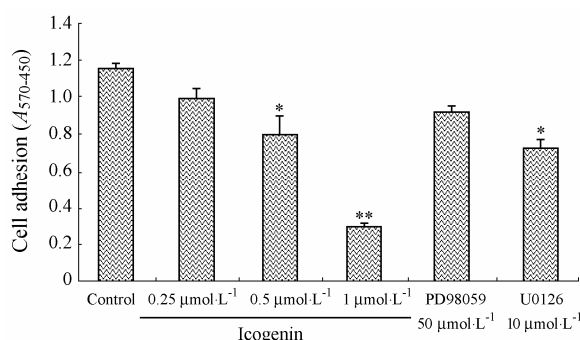


**Figure 1** Effect of Icogenin on invasion of BxPC3 cells through reconstituted basement membrane. PVP free polycarbonate filters coated with 200  $\mu\text{g}$  Matrigel on the upper side and 100  $\mu\text{g}$  fibronectin on the lower side were placed in AP48 chamber. BxPC3 cells were incubated with 0  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  (A), 0.25  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  Icogenin (B), 0.5  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  Icogenin (C), 1  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  Icogenin (D), 50  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  PD98059 (E), 10  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  U0126 (F) for 15 h. Invasive cells were stained by Giemsa and counted. Microscopy image of a stained membrane focused on the lower side of the membrane (Magnification 200 $\times$ , Bar 100  $\mu\text{m}$ )

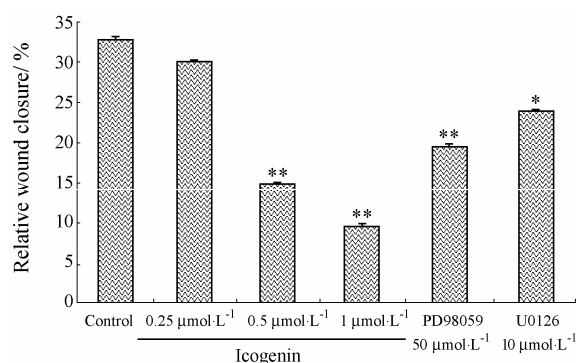
细胞之间的同质黏附能力则会下降。经不同浓度的 Icogenin 作用 2 h 后, BxPC3 细胞与基底膜的黏附能力受到不同程度的抑制, 并在  $0.25 \sim 1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  存在明显的剂量依赖关系。ERK 抑制剂 U0126 对细胞的黏附能力也有抑制作用, 而 PD98059 则无效, 且  $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  Icogenin 优于  $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  U0126 的抑制效果 (图 2)。

### 3 Icogenin 对人胰腺癌 BxPC3 细胞运动能力的影响

BxPC3 细胞划痕后 24 h 愈合明显。Icogenin 对 BxPC3 细胞的运动能力有一定的抑制作用, 随着药物浓度的加大, 划痕的愈合距离减少, 并呈一定的剂量依赖关系。Icogenin ( $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 的运动能力减少至对照组的 1/3, 使用 ERK 抑制剂 PD98059 和 U0126 也可使 BxPC3 细胞的运动能力下降 (图 3)。



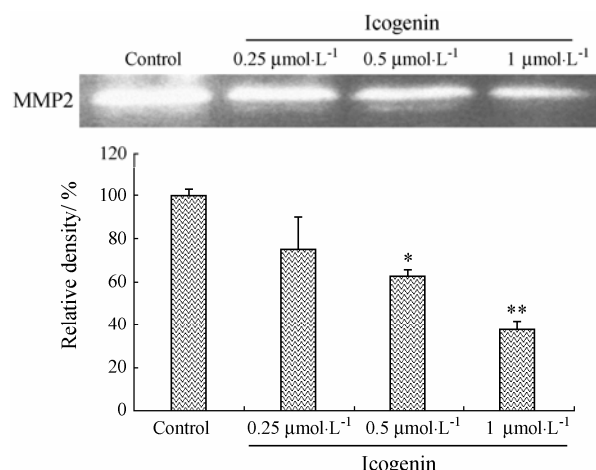
**Figure 2** Effect of Icogenin on adhesion of BxPC3 cells on Matrigel. The number of adhesion cells was evaluated by MTT assay. Values were normalized to the mean number of adhesion control cells.  $n = 3$ ,  $\bar{x} \pm s$ . \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs control group



**Figure 3** Effect of Icogenin on motility of BxPC3 cells *in vitro* measured by wound healing assay. BxPC3 cells were seeded onto 24-well plates and allowed to grow overnight. Each confluent culture well was scratched with a  $20 \mu\text{L}$  tip and the renewed RPMI 1640 contained Icogenin. The distance of wound closure was measured in three-independent wound sites per group. Cell motility results were quantitated. The graph showed the relative wound closure from a representative experiment performed in triplicate. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs control group

### 4 Icogenin 对人胰腺癌 BxPC3 细胞分泌 MMPs 能力的影响

采用酶谱法观察 Icogenin 对人胰腺癌 BxPC3 细胞分泌 MMPs 能力的影响。结果显示, BxPC3 细胞主要分泌 MMP2, 在 72 kD 位置有明显的负染条带。Icogenin 可抑制 MMP2 的分泌, 并且 Icogenin 作用细胞 12 h, 以浓度为  $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  时的抑制作用最强 (图 4)。



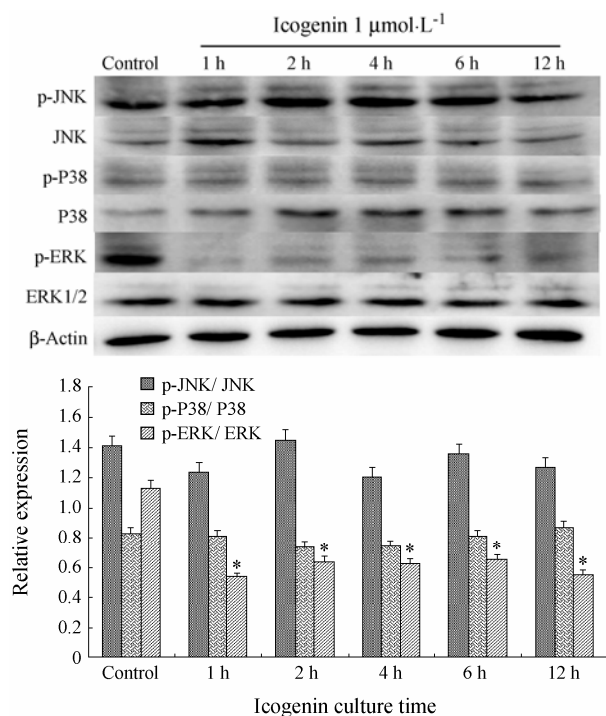
**Figure 4** Zymography of serum-free media conditioned by BxPC3 cells for 12 h. Only a 72 kD (MMP2) band was showed in BxPC3 cell conditioned supernatant. Values were normalized to the value of control and presented as relative density (%)

### 5 Icogenin 对人胰腺癌 BxPC3 细胞 MAPK 信号转导通路蛋白的影响

为探讨 Icogenin 与信号转导通路的关系, 采用 Western blotting 法检测人胰腺癌 BxPC3 细胞经 Icogenin 作用不同时间后, 细胞内 MAPK 转导通路分子及其磷酸化形式的蛋白表达情况。结果表明, Icogenin ( $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 对 JNK 和 P38 磷酸化和非磷酸化蛋白均无明显影响, 但对磷酸化的 ERK, 作用 1 h 就出现明显的抑制作用。提示 Icogenin 主要通过影响 ERK 通路而发挥其抑制人胰腺癌细胞侵袭、迁移和运动的能力, 从而起到抗侵袭转移作用 (图 5)。

### 讨论

胰腺癌死亡率高的主要原因是患者早期症状不典型, 恶性程度高, 发现时 90% 的患者已经发生了淋巴转移或者已浸润到周围的脏器。侵袭转移也是不能实施外科手术的主要原因。而目前临床使用的化疗药物吉西他滨对胰腺癌没有抗转移作用 (结果未示出), 因此, 寻找到能够抗胰腺癌侵袭转移的药物, 对延长肿瘤患者生存时间, 提高治疗效果则具有重要意义。



**Figure 5** The inhibitory effect of Icogenin on the protein expression of MAPK downstream signaling in BxPC3 cells. BxPC3 cells were treated with  $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  Icogenin at different intervals. An anti- $\beta$ -actin antibody served as the internal control. It shows a representative result of three independent experiments

胰腺癌的治疗现阶段主要以手术切除为主。但化疗在围手术期间和失去手术机会的患者都至关重要。临床正在应用的抗胰腺癌药物是美国 FDA 批准的吉西他滨 (gemcitabine), 能有效延长患者的生存期<sup>[4]</sup>。Irofulven (MGI 114) 正进行针对吉西他滨治疗无效的晚期胰腺癌患者的 III 期临床试验<sup>[5]</sup>。吉西他滨标准治疗加服 EGFR 拮抗剂 Tarceva (erlotinib), 也正进行治疗进展期胰腺癌的 III 期临床试验<sup>[6]</sup>。选择性的 COX2 抑制剂有可能成为防治胰腺癌的有力工具<sup>[7]</sup>。寻找有效特异的治疗胰腺癌药物仍是医药工作者的目标。

胰腺癌的侵袭转移与其他肿瘤一样是个多因素、多步骤的过程<sup>[6]</sup>。肿瘤细胞脱离原发灶, 向淋巴管或者血管迁移, 分泌或者激活基质蛋白酶, 运动并穿过血管基底膜, 逃脱免疫监视, 与靶器官的血管内皮细胞黏附, 形成转移灶。本实验采用了高度恶性的胰腺癌细胞株——BxPC3 作为体外生物研究的细胞模型, 研究了 Icogenin 对其与恶性行为相关的侵袭、运动、黏附能力的影响。实验的最大剂量设为  $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 此剂量小于 48 h 的  $\text{IC}_{10}$  (结果未示出), 因此实验结果可以排除由于抑制细胞增殖而引发的后

续影响。Icogenin 在体外可以抑制胰腺癌的侵袭、运动和黏附能力, 可从多个环节抑制胰腺癌的转移。

MMPs 是肿瘤细胞穿过基底膜防护和侵入周边组织的主要蛋白酶之一。MMPs 促进肿瘤转移的作用不仅包括其对基底膜和细胞外基质的降解, 还参与了肿瘤与肿瘤演进过程中的降解和激活其他亚型的 MMPs, 对原发性肿瘤和继发性肿瘤的生长都有促进作用<sup>[8]</sup>。Icogenin 可抑制胰腺癌细胞分泌 MMP2, 因此抑制细胞外基质的降解, 阻止肿瘤细胞的侵袭生长, 引起肿瘤坏死, 阻止微小转移灶的发展。

胰腺癌的侵袭转移也受信号网络调节。诸多信号通路中 MAPK 通路参与细胞的生长、增殖、转移等生物学行为。哺乳动物细胞的 MAPK 信号转导通路有 4 条, ERK 通路、JNK 通路、P38 通路和 ERK5 通路。目前认为 ERK5 通路与 MEKK1 无关。JNK 信号通路可被细胞因子、生长因子、应激等多种因素激活, 在细胞分化、细胞凋亡、应激反应以及肿瘤的发生与发展中起重要作用。JNK 的变化因不同细胞和不同刺激条件而不同, 甚至参与肿瘤增殖和凋亡完全相反的过程<sup>[9]</sup>。P38 通路主要与全身炎症反应、细胞凋亡、休克、肿瘤转移和耐药等有关<sup>[10]</sup>。ERK1/2 主要被各种生长因子等刺激, 激活后进入细胞核作用于 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 等转录因子, 参与细胞增殖与分化、细胞形态维持、细胞骨架的构建、细胞凋亡和细胞的恶变等多种生物学反应。本实验探讨了 Icogenin 对 MAPK 信号传导通路中 ERK、JNK 和 P38 通路相关蛋白的表达影响。Cheng 等<sup>[11]</sup>研究 Caspase-3 可通过 ERK 通路增加 A549 细胞的肺转移。Icogenin ( $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 可明显抑制磷酸化 ERK 的水平, 并且作用 1 h 就可出现明显抑制。对 JNK 和 P38 和磷酸化的 JNK 和 P38 则无明显影响。而给予 ERK 抑制剂 PD98059 和 U0126 后, 胰腺癌细胞的恶性行为也得到了不同程度的抑制, 因此认为 Icogenin 抗胰腺癌的侵袭转移作用可能与 ERK 通路密切相关。但运动、黏附和侵袭能力的抑制效果并不完全平行, 推测 Icogenin 的抗侵袭转移作用还可能与其他机制参与。

## References

- [1] Hou S, Xu P, Zhou L, et al. Synthesis and antitumor activity of icogenin and its analogue [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16: 2454-2458.
- [2] Hernandez JC, Leon F, Quintana J, et al. Icogenin, a new cytotoxic steroidal saponin isolated from *Dracaena draco* [J].

- Bioorg Med Chem, 2004, 12: 4423–4429.
- [3] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55:74–108.
- [4] Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial [J]. J Clin Oncol, 1997, 15: 2403–2413.
- [5] Van Laar ES, Roth S, Weitman S, et al. Activity of irofulven against human pancreatic carcinoma cell lines *in vitro* and *in vivo* [J]. Anticancer Res, 2004, 24: 59–65.
- [6] Song IH. Cancer metastasis and metastasis suppressors [J]. Korean J Gastroenterol, 2004, 43: 1–7.
- [7] Li J, Zhu J, Melvin WS, et al. A structurally optimized celecoxib derivative inhibits human pancreatic cancer cell growth [J]. J Gastrointest Surg, 2006, 10: 207–214.
- [8] Sun Y, Liu M, Yang B, et al. Role of siRNA silencing of MMP-2 gene on invasion and growth of laryngeal squamous cell carcinoma [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2008, 265: 1385–1391.
- [9] Liu J, Lin A. Wiring the cell signaling circuitry by the NF-kappa B and JNK1 crosstalk and its applications in human diseases [J]. Oncogene, 2007, 26: 3267–3278.
- [10] Zhuang ZH, Zhou Y, Yu MC, et al. Regulation of drosophila p38 activation by specific MAP2 kinase and MAP3 kinase in response to different stimuli [J]. Cell Signal, 2006, 18: 441–448.
- [11] Cheng YJ, Lee CH, Lin YP, et al. Caspase-3 enhances lung metastasis and cell migration in a protease-independent mechanism through the ERK pathway [J]. Int J Cancer, 2008, 123: 1278–1285.

• 信息 •

《药学报》英文网络版已出刊

为了方便国外读者更好地阅读、理解和引用本刊论文,同时使《药学报》的国际影响进一步扩大,《药学报》编委会决定从 2009 年开始在保持中文版正常出刊的同时,出版英文网络版,开始为季刊,每季末出刊,其内容是近期在本刊中文版上发表的学术质量较高的论文。

欢迎广大读者阅读,欢迎广大作者投稿。

网址: <http://www.yxxb.com.cn>

本刊编辑部