

## EP2 受体介导的前列腺素 E<sub>2</sub> 影响胆管细胞癌细胞 HuCCT1 细胞间黏附因子-1 表达和侵袭的研究

许燕<sup>1,2</sup>, 白小明<sup>1</sup>, 张丽<sup>1</sup>, 马娟<sup>1</sup>, 张海<sup>1</sup>, 汪亦品<sup>1</sup>, 冷静<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学肿瘤中心, 生殖医学重点实验室, 病理学系, 江苏 南京 210029, <sup>2</sup>泰州职业技术学院医学技术学院, 江苏 泰州 225300)

**[摘要]** 目的:探讨前列腺素 E<sub>2</sub>(prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)通过 EP2 受体影响人胆管细胞癌细胞 HuCCT1 细胞间黏附因子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达及癌细胞的侵袭能力。方法:用 PGE<sub>2</sub>、EP1~4 四种受体激动剂(17-phenyltrilor Prostaglandin E<sub>2</sub>、Butaprost、Sulprostone 和 Prostaglandin E1 Alcohol)、EP2 受体抑制剂 AH6809、腺苷酸环化酶 (AC) 抑制剂 SQ22536 和蛋白激酶 A(PKA)抑制剂 H89 处理 HuCCT1 细胞,通过 Western blot、划痕试验等方法检测 ICAM-1 的蛋白表达水平以及 HuCCT1 细胞侵袭能力的变化。结果:PGE<sub>2</sub> 明显提高 HuCCT1 细胞 ICAM-1 蛋白的表达水平,5 μmol/L PGE<sub>2</sub> 处理 HuCCT1 细胞 24 h 后,ICAM-1 蛋白表达水平与对照组相比上升了 66.17%( $P < 0.05$ ),并呈浓度依赖性和时间依赖性;5 μmol/L PGE<sub>2</sub> 处理 HuCCT1 细胞 24 h 后,HuCCT1 细胞的侵袭能力较对照组增强了 43.29%( $P < 0.01$ )。10 μmol/L EP1~4 受体激动剂处理 HuCCT1 细胞 24 h 后,ICAM-1 蛋白的表达水平与对照组相比明显增高,其中 EP2 受体激动剂上升了 257.88%( $P < 0.05$ ),10 μmol/L EP2 受体激动剂处理 HuCCT1 细胞 24 h 后,HuCCT1 细胞的侵袭能力较对照组增强了 56.99%( $P < 0.01$ );10 μmol/L EP2 受体抑制剂 AH6809 处理后 ICAM-1 蛋白的表达水平与 PGE<sub>2</sub> 组相比下降了 49.14%( $P < 0.05$ ),细胞侵袭能力下降了 52.06%( $P < 0.01$ )。25 μmol/L AC 抑制剂 SQ22536、10 μmol/L PKA 抑制剂 H89 处理 HuCCT1 细胞后,ICAM-1 蛋白的表达水平较 EP2 受体激动剂处理组分别下降了 72.87%( $P < 0.05$ )和 80.78%( $P < 0.05$ )。结论:PGE<sub>2</sub> 可通过 EP2 受体激活 cAMP-PKA 信号转导通路上调 HuCCT1 细胞 ICAM-1 的表达,从而促进 HuCCT1 细胞的侵袭转移。

**[关键词]** 胆管细胞癌; 前列腺素 E<sub>2</sub>; EP2 受体; cAMP-PKA; 细胞间黏附因子-1

**[中图分类号]** Q813;R735.8

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2012)05-592-06

### Prostaglandin E<sub>2</sub> upregulates ICAM-1 expression and activity in HuCCT1 cells via the EP2 receptor signaling pathway

XU Yan<sup>1,2</sup>, BAI Xiao-ming<sup>1</sup>, ZHANG Li<sup>1</sup>, MA Juan<sup>1</sup>, ZHANG Hai<sup>1</sup>, WANG Yi-pin<sup>1</sup>, LENG Jing<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Cancer Center, Laboratory of Reproductive Medicine, Department of Pathology, NJMU, Nanjing 210029, <sup>2</sup>Institute of Medical Technology, Taizhou Polytechnic College, Taizhou 225300, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) on the expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and the cell migration ability by EP2 receptor in cholangiocarcinoma HuCCT1 cells. **Methods:** HuCCT1 cells were treated with PGE<sub>2</sub>, EP1-4 receptor agonist, EP2 receptor antagonist, AC inhibitor, and protein kinase A (PKA) inhibitor. Western blotting and scratch assay were employed to detect the protein level of ICAM-1 and the cell migration ability in HuCCT1 cells. **Results:** PGE<sub>2</sub> might upregulate the protein level of ICAM-1 in cholangiocarcinoma HuCCT1 cells. The protein level of ICAM-1 was increased by 66.17% ( $P < 0.05$ ) compared with the control group after treatment with 5 μmol/L PGE<sub>2</sub> for 24 h, and the increase was dose- and time-dependent. The cell migration ability of HuCCT1 was increased by 43.29% ( $P < 0.01$ ) compared with the group after treated with 5 μmol/L PGE<sub>2</sub>. The protein expression of ICAM-1 in HuCCT1 cells were increased by 257.88% ( $P < 0.05$ ) after treatment with EP2 receptor agonist for 24 h, and the cell migration ability of HuCCT1 was increased by 56.99% ( $P < 0.01$ ). The protein level of ICAM-1 decreased by 49.14% ( $P < 0.05$ ) compared with the group, which were treated with PGE<sub>2</sub> after treatment with 10 μmol/L

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30871015, 81172003)

\*通讯作者, E-mail: lengjing@njmu.edu.cn

EP2 receptor antagonist, and the cell migration ability of HuCCT1 decreased by 52.06% ( $P < 0.01$ ). When treated with 25  $\mu\text{mol/L}$  AC inhibitor SQ22536 and 10  $\mu\text{mol/L}$  PKA antagonist H89 for 24h, the protein levels of ICAM-1 were decreased by 72.87% ( $P < 0.05$ ), 80.78% ( $P < 0.05$ ) compared with the group treated with EP2 receptor agonist. **Conclusion:** PGE<sub>2</sub> upregulates the protein level of ICAM-1 and the cell migration ability through EP2 receptor in cholangiocarcinoma HuCCT1 cells, which could be partly related to the cAMP-PKA signaling pathway.

[Key words] cholangiocarcinoma; PGE<sub>2</sub>; EP2 receptor; cAMP-PKA; ICAM-1

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(5): 592-597]

前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) 是花生四烯酸经过环氧化酶 (cyclooxygenase, COX)-2 催化的代谢产物, PGE<sub>2</sub> 有 4 种细胞膜表面受体, 分别为 EP1、EP2、EP3 和 EP4<sup>[1-2]</sup>, EP 受体与细胞膜 G 蛋白相偶联。研究证实 PGE<sub>2</sub> 与肿瘤的关系密切, 可以促进肿瘤细胞的增殖<sup>[3]</sup>、侵袭转移<sup>[4]</sup>等。近期研究显示 PGE<sub>2</sub> 可以通过调节肿瘤细胞细胞间黏附因子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达来促进肿瘤细胞的侵袭<sup>[5]</sup>。

ICAM-1 是细胞表面黏附分子, 可以和多种细胞表面成分结合, 介导细胞之间的黏附, 在炎症反应、肿瘤侵袭和转移中都发挥重要作用。研究表明, ICAM-1 在人类多种肿瘤细胞包括肝癌细胞中高表达<sup>[6-7]</sup>。目前在肝癌中有关 PGE<sub>2</sub> 是通过哪种 EP 受体及其信号转导通路影响 ICAM-1 的表达尚未明确。本研究应用 PGE<sub>2</sub>、4 种 EP 受体激动剂、EP2 受体抑制剂 AH6809、腺苷酸环化酶 (AC) 抑制剂 SQ22536、蛋白激酶 A (PKA) 抑制剂 H89 处理人胆管细胞癌 HuCCT1 细胞, 观察其 ICAM-1 表达水平变化及与 HuCCT1 细胞侵袭能力变化的关系, 初步阐明在 HuCCT1 细胞中 PGE<sub>2</sub> 通过 EP2 受体途径调控 ICAM-1 表达以及侵袭能力的机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

人胆管细胞癌细胞 HuCCT1 细胞株 (美国 American Type Culture Collection 公司), RPMI1640 培养基 (美国 Invitrogen 公司), 小牛血清 (杭州四季青公司), PGE<sub>2</sub> (美国 Cayman 公司), EP1 受体激动剂 17-phenyltrilor Prostaglandin E<sub>2</sub>、EP2 受体激动剂 Butaprost (美国 Sigma 公司), EP3 受体激动剂 Sulprostone、EP4 受体激动剂 Prostaglandin E1 Alcohol (美国 Cayman 公司), EP2 受体抑制剂 AH6809 (美国 Sigma 公司), ICAM-1 抗体 (美国 Santa Cruz 公司), 鼠抗人  $\beta$ -actin 单克隆抗体、抗鼠二抗 (美国 Sigma 公司), PKA 抑制剂 H89、AC 抑制剂 SQ22536

(美国 Sigma 公司)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细胞培养

胆管细胞癌细胞株 HuCCT1 接种于含 10% 小牛血清的 RPMI1640 培养基中, 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5%CO<sub>2</sub> 孵箱中常规培养, 0.125%胰酶+0.020%EDTA 消化传代, 取生长良好、处于对数期的细胞用于实验。

#### 1.2.2 ICAM-1 蛋白表达水平测定 (Western blot) 实验

6 孔板每孔接种  $2 \times 10^5$  个细胞, 贴壁 24 h, 以 DMSO 为对照, 分别以不同浓度 PGE<sub>2</sub> 处理细胞 24 h, 或 5  $\mu\text{mol/L}$  EP1~4 受体激动剂处理 24 h, 或 10  $\mu\text{mol/L}$  EP2 受体抑制剂 AH6809 预处理细胞 1 h 后加 5  $\mu\text{mol/L}$  PGE<sub>2</sub> 处理至 24 h, 或 25  $\mu\text{mol/L}$  AC 抑制剂 SQ22536、10  $\mu\text{mol/L}$  PKA 抑制剂 H89 预处理细胞 1 h 后加 10  $\mu\text{mol/L}$  EP2 受体激动剂处理至 24 h 后, PBS 终止反应, 用细胞刮匙收集细胞, 加入适量细胞裂解液冰上作用 30 min, 冰浴下超声粉碎, 12 000 r/min, 离心 30 min。取上清, 用 BSA 法定量蛋白浓度。取 30~50  $\mu\text{g}$  上述蛋白在 10% 聚丙烯酰胺凝胶中电泳分离, 电转至硝酸纤维素膜, 封闭 1 h, 一抗 4 $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜, PBS-T 洗涤后加二抗孵育 2 h, ECL 显色系统检测 ICAM-1 的表达, 以  $\beta$ -actin 为内参照。X 线胶片上的信号用 Image-J 软件进行统计分析。实验均重复 3 次。

#### 1.2.3 划痕试验

6 孔板每孔接种  $5 \times 10^5$  个细胞, 待贴壁后, 10  $\mu\text{l}$  枪头垂直划痕, 用 D-Hanks 液洗细胞 3 次, 以 DMSO 为对照, 分别给予 5  $\mu\text{mol/L}$  PGE<sub>2</sub>、10  $\mu\text{mol/L}$  EP2 受体激动剂、10  $\mu\text{mol/L}$  EP2 受体抑制剂加 5  $\mu\text{mol/L}$  PGE<sub>2</sub> 处理细胞, 放入 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5%CO<sub>2</sub> 孵箱中常规培养, 0、24 h 观察细胞侵袭能力变化, 所拍照片信号用 Image-J 软件进行统计分析。实验均重复 3 次。

### 1.3 统计学方法

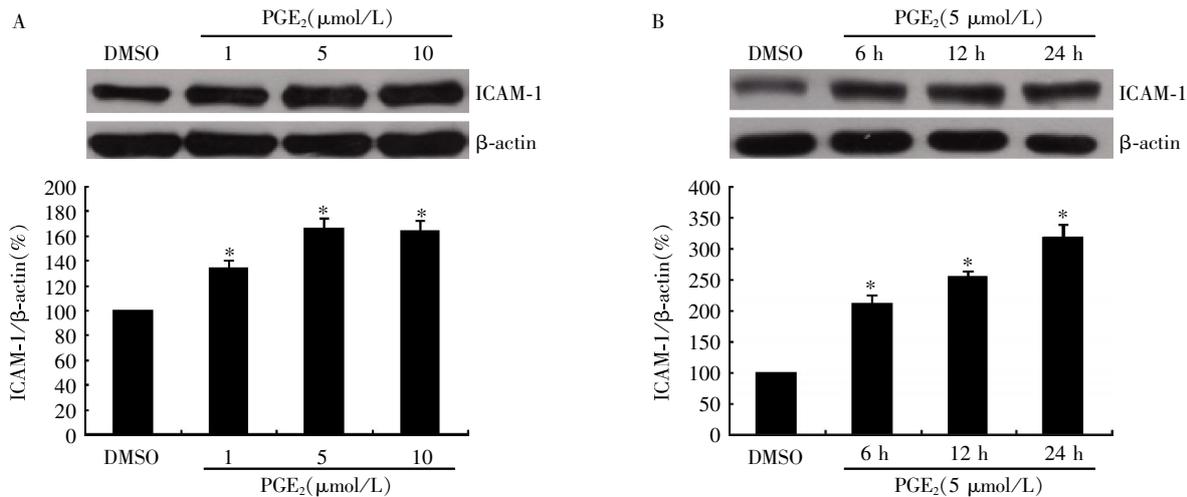
采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析, 所有数据以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 用  $t$  检验做差异性比较,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PGE<sub>2</sub> 促进 HuCCT1 细胞 ICAM-1 蛋白表达的影响

以 DMSO 为对照组, 实验组用 1、5、10 μmol/L PGE<sub>2</sub> 分别处理 HuCCT1 细胞 24 h 后, Western blot 实验观察 ICAM-1 蛋白表达水平, 用 Image-J 软件分析电泳条带。结果显示, 细胞中 ICAM-1 蛋白的表达水平分别上升了 33.67%、66.17%、64.33%, 差异均

具有统计学意义( $P < 0.05$ , 图 1A)。以 DMSO 为对照组, 实验组用 5 μmol/L PGE<sub>2</sub> 分别处理 HuCCT1 细胞 6、12、24 h 后, Western blot 实验观察 ICAM-1 蛋白表达水平, 用 Image-J 软件分析电泳条带, 结果显示, 细胞中 ICAM-1 蛋白的表达水平分别上升了 112.03%、153.58%、219.05%, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ , 图 1B)。上述结果表明, PGE<sub>2</sub> 能上调 HuCCT1 细胞中 ICAM-1 蛋白的表达并呈浓度和时间依赖性关系。



A: HuCCT1 细胞给予不同浓度的外源性 PGE<sub>2</sub> 处理, Western blot 实验检测 ICAM-1 的蛋白表达水平; B: 5 μmol/L 外源性 PGE<sub>2</sub> 处理 HuCCT1 细胞不同时间后, Western blot 实验检测 ICAM-1 的蛋白表达水平。与 DMSO 组相比, \* $P < 0.05$  ( $n = 3$ )。

图 1 PGE<sub>2</sub> 对 HuCCT1 细胞中 ICAM-1 蛋白表达的影响

Figure 1 The effect of PGE<sub>2</sub> on the expression of ICAM-1 in HuCCT1 cells

### 2.2 4 种 EP 受体激动剂、EP2 受体抑制剂对 HuCCT1 细胞 ICAM-1 蛋白表达的影响

以 DMSO 为对照, 实验组用 10 μmol/L EP1~4 受体激动剂 (17-phenyltrininor Prostaglandin E<sub>2</sub>、Butaprost、Sulprostone 和 Prostaglandin E1 Alcohol) 处理 HuCCT1 细胞 24 h 后, Western blot 观察实验结果, 用 Image-J 软件分析发现, EP2 受体激动剂组细胞中 ICAM-1 蛋白表达水平升高最明显, 与 DMSO 对照组相比上升了 257.88%, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 图 2A)。以 PGE<sub>2</sub> 为对照, 实验组用 10 μmol/L EP2 受体抑制剂 (AH6809) 预处理 1 h 后再加入 5 μmol/L PGE<sub>2</sub> 处理至 24 h, Western blot 观察实验结果, 用 Image-J 软件分析发现, EP2 受体抑制剂 (AH6809) 组细胞中 ICAM-1 蛋白的表达水平与 PGE<sub>2</sub> 对照组相比下降了 49.14%, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 图 2B)。

上述结果表明, EP2 受体激动剂能够促进 ICAM-1 蛋白的表达; 而用 EP2 受体拮抗剂 AH6809 预处理 HuCCT1 细胞后再用 PGE<sub>2</sub> 刺激, 则 ICAM-1 的表达

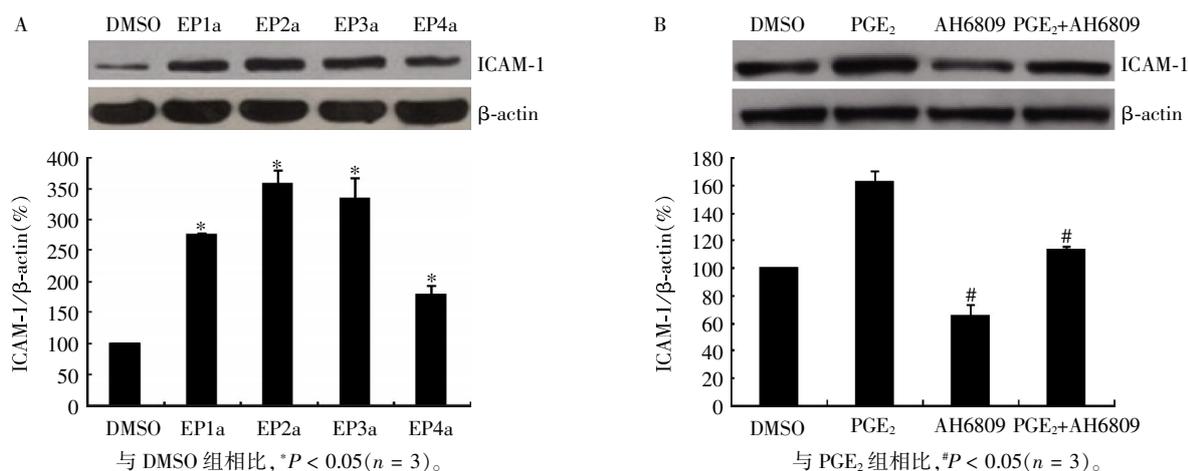
较 PGE<sub>2</sub> 对照组明显下降, 这说明 PGE<sub>2</sub> 可能主要通过 EP2 受体来完成对 ICAM-1 表达的上调作用。

### 2.3 AC 抑制剂 SQ22536、PKA 抑制剂 H89 对 HuCCT1 细胞 ICAM-1 蛋白表达量的影响

为探讨 PGE<sub>2</sub> 对 HuCCT1 细胞中 ICAM-1 蛋白的调节作用是否与 cAMP-PKA 信号通道相关, 以 EP2 受体激动剂 (Butaprost) 为对照, 实验组分别用 25 μmol/L SQ22536、10 μmol/L H89 预处理 1 h 后再加入 10 μmol/L EP2 受体激动剂处理至 24 h, Western blot 实验观察实验结果, 用 Image-J 软件分析发现 ICAM-1 蛋白的表达水平较 EP2 受体激动剂处理组分别下降了 72.87% 和 80.78%, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 图 3)。

### 2.4 PGE<sub>2</sub>、EP2 受体激动剂、EP2 受体抑制剂对 HuCCT1 细胞侵袭能力的影响

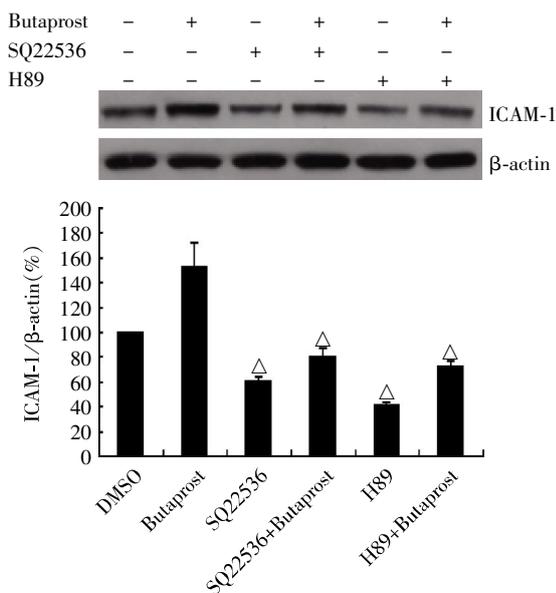
以 DMSO 为对照组, 实验组用 5 μmol/L PGE<sub>2</sub>、10 μmol/L EP2 受体激动剂 (Butaprost) 处理 HuCCT1 细胞 0、24 h 后, 划痕试验观察 HuCCT1 细胞的侵袭能力较 DMSO 对照组增强了 43.29%、56.99%,



A: 分别用 10 μmol/L 4 种 EP 受体激动剂 EP1a (17-phenyltrilor Prostaglandin E<sub>2</sub>)、EP2a (Butaprost)、EP3a (Sulprostone) 和 EP4a (Prostaglandin E1 Alcohol) 处理 HuCCT1 细胞 24 h 后,Western blot 实验检测 ICAM-1 蛋白的表达水平;B: 用 10 μmol/L EP2 受体拮抗剂 AH6809 预处理 1 h 后,再加入 5 μmol/L PGE<sub>2</sub> 继续处理至 24 h,Western blot 检测 ICAM-1 的蛋白表达水平。

图 2 EP 受体激动剂和抑制剂对 HuCCT1 细胞 ICAM-1 蛋白表达的影响

Figure 2 The effect of EP receptor agonists and antagonist on the expression of ICAM-1 protein in HuCCT1 cells



分别用 25 μmol/L AC 抑制剂 SQ22536、10 μmol/L PKA 抑制剂 H89 预处理 1 h 后再加入 10 μmol/L EP2 激动剂(Butaprost)继续处理至 24 h,Western blot 实验检测 ICAM-1 的蛋白表达水平。与 Butaprost 组比较,<sup>△</sup>*P* < 0.05 (*n* = 3)。

图 3 cAMP-PKA 在 PGE<sub>2</sub> 上调 HuCCT1 细胞 ICAM-1 蛋白表达中的作用

Figure 3 The role of cAMP-PKA on the expression of ICAM-1 protein induced by PGE<sub>2</sub> in HuCCT1 cells

差异均具有统计学意义(*P* < 0.05,图 4)。以 PGE<sub>2</sub> 为对照组,实验组用 10 μmol/L EP2 受体抑制剂(AH6809)预处理 1 h 后再加入 5 μmol/L PGE<sub>2</sub> 处理 24 h,划痕试验观察 HuCCT1 细胞的侵袭能力较 PGE<sub>2</sub> 对照组下降了 52.06%,差异具有统计学意义

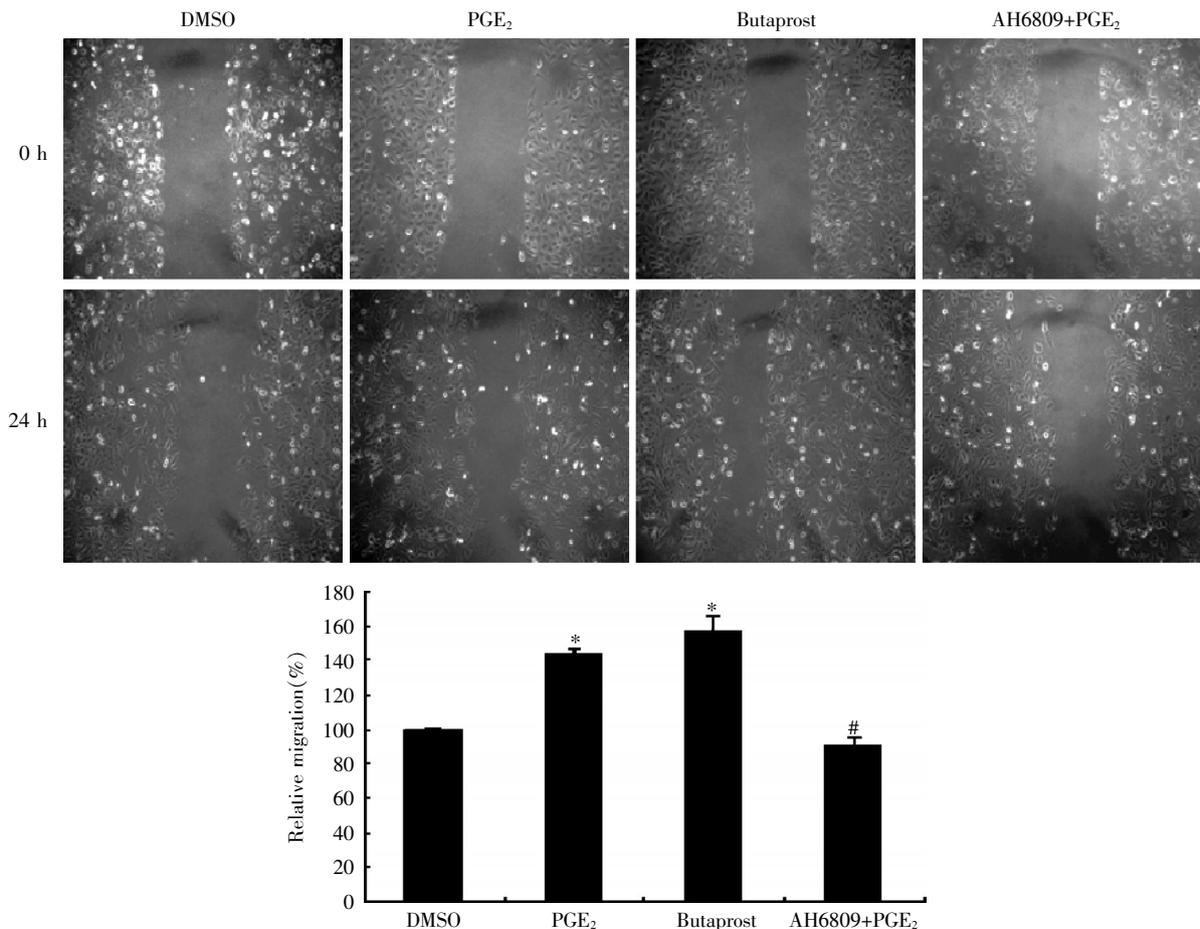
(*P* < 0.01,图 4)。

### 3 讨论

原发性肝癌是临床最常见的恶性肿瘤之一,研究认为肝细胞的癌变与信号转导通路的异常密切相关。近年来许多研究表明 PGE<sub>2</sub> 通过一系列的蛋白分子介导的信号转导通路,能够显著地促进肿瘤细胞侵袭与转移<sup>[10]</sup>,在胆管细胞癌、肝细胞肝癌细胞中,PGE<sub>2</sub> 可通过 EP 受体促进肿瘤的侵袭转移<sup>[11-13]</sup>。

PGE<sub>2</sub> 是花生四烯酸的代谢产物,PGE<sub>2</sub> 通过细胞膜表面的 4 种 EP 受体激活相关信号转导通路,发挥相应的生物学活性。EP 受体是一类 G 蛋白偶联受体,通过大鼠和人胚肾细胞 EP 受体转染实验<sup>[8-9]</sup>,研究推测 4 种 EP 受体可能是通过以下信号转导途径发挥作用的:EP1 受体与 G 蛋白的 G<sub>q</sub> 部分偶联,通过增加细胞内 Ca<sup>2+</sup>和激活蛋白激酶 C(PKC)发挥作用;EP2 和 EP4 受体与 G 蛋白的 G<sub>s</sub> 部分偶联,G<sub>s</sub> 亚基激活后可激活腺苷酸环化酶/促进 cAMP 生成/激活 PKA 发挥作用;EP4 受体除了通过激活腺苷酸环化酶/促进 cAMP 生成/激活 PKA 发挥作用,还通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/激活蛋白激酶 B (PKB 或称 Akt)等途径发挥作用;EP3 受体与 G 蛋白的 G<sub>i</sub> 部分偶联,通过抑制腺苷酸环化酶的活性发挥作用。

肿瘤细胞侵袭转移过程中,黏附分子在肿瘤转移的多个环节,如癌细胞从母瘤脱离、侵入和穿出血管过程中发挥重要作用<sup>[14]</sup>。目前大量研究表明,



用 5 μmol/L PGE<sub>2</sub>、10 μmol/L EP2 受体激动剂(Butaprost)、10 μmol/L EP2 受体拮抗剂(AH6809)加 5 μmol/L PGE<sub>2</sub> 分别处理 HuCCT1 细胞 24 h 后,划痕实验检测 HuCCT1 细胞的侵袭能力。与 DMSO 组比较,\**P* < 0.05,与 PGE<sub>2</sub> 组比较,#*P* < 0.05(*n* = 3)。

图 4 PGE<sub>2</sub>、EP2 受体激动剂、EP2 受体抑制剂对 HuCCT1 细胞侵袭能力的作用

Figure 4 The role of PGE<sub>2</sub>、EP2 receptor agonists、EP2 receptor antagonist on the cell migration ability of HuCCT1

ICAM-1 与肿瘤侵袭转移的关系甚为密切,而且这种关系与 PGE<sub>2</sub> 作用有关,但具体机制不明<sup>[15]</sup>。对于 PGE<sub>2</sub> 是否能上调胆管癌细胞的 ICAM-1 表达,以及通过何种 EP 受体及相应信号转导通路上调人胆管细胞癌 HuCCT1 细胞 ICAM-1 的表达,从而促进肿瘤细胞侵袭能力的相关研究国内外仍未见报道。

既然 PGE<sub>2</sub> 可以通过 EP 受体促进肝癌细胞的侵袭转移,而 ICAM-1 与肿瘤细胞的侵袭作用密切相关,由此本研究推测在 HuCCT1 细胞,PGE<sub>2</sub>、EP 受体及其信号转导通路可能与 ICAM-1 之间存在着某种联系。

本研究通过 Western blot 实验发现,PGE<sub>2</sub> 能够上调人胆管上皮癌细胞 HuCCT1 中 ICAM-1 蛋白表达量。为了观察 4 种 EP 受体在促进 HuCCT1 细胞 ICAM-1 蛋白上调中的作用,本研究用 10 μmol/L EP 受体激动剂分别处理 HuCCT1 细胞 24 h 后,Western blot 观察实验结果,用 Image-J 软件分析发

现,EP2 受体激动剂处理组细胞中 ICAM-1 蛋白的表达水平与对照组相比升高最明显,这说明 PGE<sub>2</sub> 对 ICAM-1 蛋白的调控可能与 EP2 受体通路有关。为了进一步证实 PGE<sub>2</sub> 通过 EP2 受体对 ICAM-1 蛋白水平进行调控及影响 HuCCT1 细胞的侵袭能力,本研究用 EP2 受体抑制剂 AH6809 处理 HuCCT1 细胞后发现,ICAM-1 蛋白表达水平较 PGE<sub>2</sub> 组明显下降,HuCCT1 细胞侵袭能力也明显下降;为了进一步证实 PGE<sub>2</sub> 可能通过 cAMP-PKA 信号转导通路对 ICAM-1 蛋白水平进行调控,本研究用 AC 抑制剂 SQ22536 及 PKA 抑制剂 H89 处理 HuCCT1 细胞后发现,ICAM-1 蛋白表达水平较 EP2 受体激动剂组明显下降。由此证实了 PGE<sub>2</sub> 促进胆管上皮癌细胞 HuCCT1 侵袭能力可能是通过 EP2 受体/Gs 亚基,激活 cAMP-PKA 信号通路上调 HuCCT1 细胞 ICAM-1 的表达所致。

本实验证实了 PGE<sub>2</sub> 可以通过 EP2 受体上调

HuCCT1 细胞 ICAM-1 的表达而促进 HuCCT1 细胞的侵袭,并且此上调作用是通过激活 Gs-cAMP-PKA 信号通路实现的,为 PGE<sub>2</sub> 促进肿瘤细胞侵袭的机制研究提供了新的理论依据。

#### [参考文献]

- [1] Komuro M, Kamiyama M, Furuya Y, et al. Gene and protein expression profiles of prostaglandin E2 receptor subtypes in the human corpus cavernosum [J]. *Int J Impot Res*, 2006, 18(3): 275-281
- [2] Wise H. Lack of interaction between prostaglandin E2 receptor subtypes in regulating adenylyl cyclase activity in cultured rat dorsal root ganglion cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 535(1-3): 69-77
- [3] Zhang L, Jiang L, Sun Q, et al. Prostaglandin E2 enhances mitogen-activated protein kinase/Erk pathway in human cholangiocarcinoma cells; involvement of EP1 receptor, calcium and EGF receptors signaling [J]. *Mol Cell Biochem*, 2007, 305(1-2): 19-26
- [4] Buchanan FG, Gorden DL, Matta P, et al. Role of beta-arrestin 1 in the metastatic progression of colorectal cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(5): 1492-1497
- [5] Rosette C, Roth RB, Oeth P, et al. Role of ICAM1 in invasion of human breast cancer cells [J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(5): 943-950
- [6] O'Hanlon DM, Fitzsimons H, Lynch J, et al. Soluble adhesion molecules (E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1) in breast carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2002, 38(17): 2252-2557
- [7] 徐 静, 梅铭惠, 杨景红, 等. 原发性肝细胞肝癌复发前后血清细胞间黏附分子-1 测定的临床意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2000, 17(2): 141-142
- [8] Boie Y, Stocco R, Sawyer N, et al. Molecular cloning and characterization of the four rat prostaglandin E2 prostanoid receptor subtypes [J]. *Eur J Pharmacol*, 1997, 340(2-3): 227-241
- [9] Bos CL, Richel DJ, Ritsema T, et al. Prostanoids and prostanoid receptors in signal transduction [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36(7): 1187-1205
- [10] Doré S. GPCR antagonists as an alternative to COX-2 inhibitors; a case for the PGE2 EP1 receptor [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2006, 27(9): 458-460
- [11] Wu T, Leng J, Han C, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib blocks phosphorylation of Akt and induces apoptosis in human cholangiocarcinoma cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3(3): 299-307
- [12] Han C, Wu T. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2 promotes human cholangiocarcinoma cell growth and invasion through EP1 receptor-mediated activation of the epidermal growth factor receptor and Akt [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(25): 24053-24063
- [13] Han C, Michalopoulos GK, Wu T. Prostaglandin E2 receptor EP1 transactivates EGFR/MET receptor tyrosine kinases and enhances invasiveness in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cell Physiol*, 2006, 207(1): 261-270
- [14] Manten-Horst E, Danen EH, Smit L, et al. Expression of CD44 splice variants in human cutaneous melanoma and melanoma cell lines is related to tumor progression and metastatic potential [J]. *Cancer*, 1995, 64(3): 182-188
- [15] Yang SF, Chen MK, Hsieh YS, et al. PGE<sub>2</sub>/EP1 signaling pathway enhances ICAM-1 expression and cell motility in oral cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(39): 29808-29816

[收稿日期] 2011-12-28

## 喜 讯

本刊再次入编《中文核心期刊要目总览》2011 年版(第 6 版)之综合医药卫生类核心期刊,这是本刊连续 4 届被确定为中文核心期刊。