

肿瘤医学

自噬介导幽门螺杆菌感染相关胃癌信号通路的研究进展

黄李冰雪¹ 张涛² 钟婵¹ 陈远能^{2*}

(1. 广西中医药大学, 南宁 530001; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科, 南宁 530011)

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)17-3394-06

摘要: 幽门螺杆菌(Hp)感染引起的炎症是导致胃癌发生发展的高风险因素之一,其发病的分子机制尚不明确,可能与Hp感染诱发细胞形成自噬小体介导下游宿主细胞的信号转导密切相关。目前,现代细胞分子生物学发展迅猛,细胞信号通路(Wnt/ β 联蛋白通路、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路、核因子 κ B 通路、转化生长因子- β 通路及微RNAs 相关信号通路等)已成为胃癌发病分子机制及靶向治疗的研究热点。因此,自噬介导Hp感染相关GC信号通路的研究将成为发展趋势,其研究结果将为胃癌治疗提供新方向。

关键词: 胃癌; 自噬; 幽门螺杆菌; 信号通路

Research Progress in Autophagy-mediated Signaling Pathway of Helicobacter Pylori Infection associated Gastric Cancer HUANG Libingxue¹, ZHANG Tao², ZHONG Chan¹, CHEN Yuanneng². (1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China)

Abstract: The inflammation caused by Helicobacter pylori(Hp) infection is one of the high risk factors for the occurrence and development of gastric cancer. The molecular mechanism of the pathogenesis is not clear, which may be closely related to the signal transduction of downstream host cells mediated by autophagosome induced by Hp. At present, with the rapid development of modern cellular and molecular biology, cellular signaling pathways such as Wnt/ β -catenin pathway, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin pathway, nuclear factor κ B pathway, transforming growth factor- β pathway and microRNAs-related signaling pathway, have become the focus of research on the molecular mechanism and targeted therapy of gastric cancer. Therefore, the study of autophagy-mediated Hp-related gastric cancer signaling pathway will become a development trend, and the research results will provide a new direction for the treatment of gastric cancer.

Key words: Gastric cancer; Autophagy; Helicobacter pylori; Signaling pathway

胃癌系指源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,其发生发展是多种因素、多重环节共同作用的结果,如遗传、年龄、地域、生活方式、饮食习惯、细菌感染等均在胃癌中发挥至关重要的作用。其中,幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)感染被认为是

胃癌发生发展的主要危险因素^[1]。早在1994年世界卫生组织就将Hp定义为I类致癌原,其可作为触发Correa级联反应的开关,即诱导非萎缩性胃炎向胃黏膜萎缩、肠上皮化生、异型增生发展,最终导致胃癌发生。国际癌症研究委员会数据显示,78%的胃癌患者与Hp感染密切相关^[2]。Hp诱发胃癌的分子机制尚不清楚,研究表明可能与Hp产生的毒力因子空泡毒素(vacuolating cytotoxin A, VacA)^[3]、细胞毒素相关蛋白(cytotoxin associated gene, Cag)A^[4]等及自噬相关基因微RNAs(microRNAs, miRNAs)有关,这些因子启动了细胞的异常活化信号通路,致使细胞

DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.17.013

基金项目: 国家自然科学基金(81360531); 广西中医药大学科研项目(2018XK081); 广西中医药大学研究生教育创新计划项目(YCSY20190032)

*通信作者 E-mail: cyn60668@aliyun.com

逃避自噬,最终诱导胃癌的发生。常见的活化信号通路包括 Wnt/ β 联蛋白(β -catenin)、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等。现就自噬介导 Hp 感染相关胃癌信号通路的研究进展予以综述,以为 Hp 感染相关胃癌患者的治疗提供新思路。

1 自噬与 Hp

Hp 包括可分泌 VacA、CagA 的 I 型 Hp 和不分泌 VacA、CagA 的 II 型 Hp。在 Hp 感染早期,自噬作为正常细胞清除胞内细菌感染的重要机制,保护着胃黏膜上皮细胞^[5]。I 型 Hp 分泌的 VacA 可进一步诱导自噬,细胞自噬降解 VacA 和 CagA,进而减少 Hp 对胃黏膜上皮细胞的损伤。而长期暴露于 VacA 会破坏人胃黏膜上皮细胞的自噬,限制 VacA 降解,导致活性氧类过量产生及自噬底物积累,从而引起严重的 DNA 损伤,促进疾病从 Hp 感染到胃癌的进展^[6]。CagA 的降解依赖于 VacA 激活的自噬,VacA 引起的自噬破坏导致 CagA 降解减少,从而增强了对宿主细胞的损伤。研究表明,CagA 对巨噬细胞的自噬具有抑制作用^[7]。CagA 抑制细胞自噬使得自噬底物进一步积累,从而加速胃癌的发生。

2 自噬与胃癌信号通路

2.1 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路参与机体的各种生理过程,如发育、组织再生、器官形成等,其异常激活会诱导胃癌细胞增殖。Wnt 信号通路的激活是指 Wnt 信号的配体蛋白 Wnt 与细胞膜表面受体蛋白卷曲蛋白结合,激活细胞内散乱蛋白。散乱蛋白抑制 β -catenin 复合物的活性,稳定了胞质中游离的 β -catenin。 β -catenin 稳定地在细胞质累积并进入细胞核,与 T 细胞因子(T-cell factor, TCF)/淋巴增强因子(lymphoid enhancing factor, LEF)转录因子家族结合,促使下游靶基因(c-myc、细胞周期蛋白 D1 等)转录,靶基因的异常活化促进肿瘤细胞增殖,最终导致胃癌发生^[8]。

近年来研究表明,Wnt 信号通路在细胞自噬过程中发挥重要调控作用^[9]。CagA 阳性 Hp 感染后,VacA 诱导的自噬被破坏,CagA 分泌系统激活,诱导 β -catenin 在胞质和细胞核内积聚, β -catenin 的

核堆积激活了 Wnt 信号通路,提高了其靶基因(c-myc和细胞周期蛋白 D1)的转录活性,促进胃上皮细胞增殖,从而导致胃癌发生^[10]。同时, β -catenin 还是肿瘤血管生成途径的重要组成部分^[11]。有研究显示,Hp 可能通过细胞自噬被抑制,从而激活 Wnt/ β -catenin 通路,而 Wnt/ β -catenin 信号通路在胃癌血管生成中起重要作用^[12]。胃癌细胞会产生许多血管生成因子,包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白细胞介素-8 和血小板衍生的内皮细胞因子等,其中 VEGF 是肿瘤相关血管生成的关键调节因子^[13]。研究发现,在 Hp 阳性的胃癌组织中,环加氧酶-2、VEGF 和 β -catenin 的表达水平和微血管密度明显高于 Hp 阴性胃癌组织,表明 Hp 在胃癌血管的形成中发挥重要作用^[14]。此外,Hp 感染可上调环加氧酶-2 的表达,降低胞质 β -catenin 磷酸化水平,诱导胞质和细胞核 β -catenin 的积累和易位。Liu 等^[15]证实,Hp 通过环加氧酶-2/Wnt/ β -catenin 途径刺激胃上皮细胞分泌 VEGF,这可能是预防和治疗 Hp 感染相关胃癌的重要药物靶点。

2.2 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

PI3K/Akt/mTOR 信号通路在胃癌细胞生长、增殖、代谢、生存和血管生成中起重要作用,并同时参与肿瘤的侵袭和转移^[16]。PI3K 蛋白是一个脂类激酶家族,其由一个调节亚基(p85)和一个催化亚基(p110)组成。调节亚基通过 SH2(src homology 2)结构域与酪氨酸激酶受体结合,激活催化亚基,进而催化细胞膜内层磷脂酰肌醇中肌醇的 3-羟基磷酸化,生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸,其作为第二信使,进一步参与 Akt 和 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 的激活。Akt 是一类含 PH(pleckstrin homology)结构域的丝氨酸/苏氨酸激酶,其包括 3 种形式,分别为 Akt1、Akt2 和 Akt3^[17-18]。其中,Akt1 促进细胞存活和增殖,Akt2 参与胰岛素调节,Akt3 对细胞大小及数目的调节起重要作用。当上游酪氨酸激酶受体被激活后,产生的磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸作为第二信使与 Akt 的 N 端 PH 结构域结合,使 Akt 在 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 的辅助下从细胞质转位至细胞膜,从而促进 Akt 蛋白的苏氨酸磷酸化位点(苏氨酸 308)和丝氨酸磷酸化位点(丝氨酸 473)磷酸化,导致 Akt 完全活化,并将信号传递至下游^[19]。

mTOR 作为哺乳动物 PI3K-Akt 通路下游的效应分子,可调控翻译的起始和延长、核糖体的生物合成、氨基酸的转运及代谢途径相关酶的转录。此外,mTOR 是氨基酸和 ATP 的感受器,其活性是自噬体形成和成熟的关键。mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,也是自噬的关键负调控因子,可抑制自噬,调节细胞生长、增殖和蛋白质合成^[20]。在细胞质中,mTOR 以两种多蛋白复合体存在,即 mTORC1 和 mTORC2^[21]。这两种蛋白复合物在结构和功能上完全不同,mTORC1 主要由对雷帕霉素靶敏感的 Raptor 亚基构成;mTORC2 主要由对雷帕霉素靶不敏感的 Rictor 亚基构成。其中,mTORC1 可被活化的 Akt 直接激活,mTORC2 可在活化的 Akt 丝氨酸 473 位点上被完全活化。研究显示,PI3K/Akt 的下调可导致胃癌细胞中 mTOR 的失活并诱导自噬^[22]。因此,应用 PI3K 抑制剂、Akt 抑制剂、mTOR 抑制剂阻断 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可成为治疗胃癌的有效途径。目前,雷帕霉素依维莫司、西罗莫司、地磷莫司已被列为抗肿瘤药物,Akt 抑制剂哌立福新、AZD5363 等也陆续进入临床试验阶段。

2.3 NF- κ B 信号通路 NF- κ B 信号通路主要由 NF- κ B 受体及其近端信号衔接蛋白、I κ B 激酶复合物、I κ B 蛋白和 NF- κ B 二聚体组成。无特定细胞外信号时,NF- κ B 抑制剂(I κ B、p105 和 p100 蛋白系链)在细胞质中阻止 NF- κ B 介导的基因转录。I κ B 的磷酸化导致 I κ B 泛素和蛋白酶体降解,NF- κ B 易位转运到细胞核,在适宜的刺激(肿瘤坏死因子- α 刺激)下,核内 NF- κ B 与其特异启动子元件结合并激活基因表达。

NF- κ B 能抑制细胞凋亡,其参与肿瘤的发生、生长和转移等多个过程。Liu 等^[23]的研究表明,Hp 通过 NF- κ B 信号通路下调 Fas 相关因子 1 的表达。Fas 相关因子 1 是一种分子量为 74 000 的促凋亡蛋白,也称为 Fas 抗原,其参与多种恶性肿瘤的生物学过程。研究发现,在胃癌组织中 Fas 相关因子 1 信使 RNA 水平较低,特别是在低分化肿瘤中其水平低于健康胃组织^[24]。以上研究表明,Fas 相关因子 1 在胃癌的发生发展中起重要作用,其通过促进细胞死亡和细胞凋亡及阻断 Hp 刺激 NF- κ B 信号转导的能力抑制胃癌的发生。Zhu 等^[25]发现,Hp 感染在体外胃癌细胞模型和体内小鼠模型中诱导内源性

多巴胺和环腺苷酸调节的磷蛋白(dopamine and adenosine 3'-5'-monophosphate-regulated phosphoprotein, Mr 32 kD, DARPP-32)表达,证实 DARPP-32 在 Hp 介导的胃肿瘤发生中起重要作用,而 NF- κ B 在体外和体内模型中均转录上调了 DARPP-32 的表达。

有研究显示,上调 NF- κ B 激活自噬,抑制 NF- κ B 活性,可有效抑制 Hp 感染诱导的胃癌细胞增殖和侵袭,促进胃癌细胞凋亡,增强肿瘤对药物、放疗和化疗的敏感性^[26-28]。抑癌转录因子 p53 在基因毒性应激反应和 DNA 损伤修复中起重要作用,同时也具有调节自噬的功能^[29]。研究证实,活性氧类的产生能上调 p53、NF- κ B 的表达,而 p53、NF- κ B 对自噬的激活具有协同作用^[30]。现阶段,国内外治疗 Hp 感染相关胃癌的策略主要是以 NF- κ B 为靶点,应用抗氧化剂来抑制其活性。同时,NF- κ B 不仅是胃癌的预后因素,也是放疗效果的预测因子^[31]。

2.4 TGF- β 信号通路 TGF- β 主要通过激活 Smads 信号通路和 Ras/促分裂原活化的蛋白激酶两条信号通路来共同调节各种生物学效应。TGF- β 是 TGF- β 超家族的典型代表,在哺乳动物体内存在 TGF- β_1 、TGF- β_2 、TGF- β_3 三种亚型,其中 TGF- β_1 是 TGF- β 超家族成员中首个被鉴定出来的,也是 TGF- β 的主要存在形式,主要由淋巴细胞和单核细胞产生^[32]。研究发现,在胃癌的早期阶段观察到 TGF- β 受体 I、TGF- β 受体 II 和 Smad4 的甲基化,且在 Hp 感染相关胃癌患者的血清中 TGF- β_1 和 IL-10 水平显著升高^[33]。TGF- β 介导的上皮-间充质转化是通过 Smad 依赖性途径产生。上皮-间充质转化诱导 Hp 感染相关胃癌细胞的侵袭及转移,如 Hp 感染使上皮细胞失去细胞极性及细胞间的黏附,进而突破基膜发生侵袭及转移^[34]。有学者发现,在 AGS 和 MKN45 胃癌细胞中,CagE 阳性的 Hp 感染上调了上皮-间充质转化相关标志物的表达,进一步促进胃癌细胞的侵袭和转移^[35-36]。

TGF- β 信号通路参与调节细胞增殖、周期、凋亡及肿瘤血管生成、侵袭、转移等多种生物学过程。有研究显示,TGF- β_1 参与自噬活性的调节,其可能是自噬的一个强大激活剂^[37]。在胃癌的发生发展中,TGF- β_1 具有两面性,在胃癌发生早期,TGF- β_1 可以抑制肿瘤细胞形成;一旦胃癌病变已经存在,

TGF- β_1 可能通过促进胃癌细胞周围局部血管生成,增强局部浸润能力和远处侵袭转移能力,为胃癌的进一步生长提供营养支持^[38]。Shen 和 Zhao^[39] 研究发现,在不同浓度的 TGF- β_1 刺激下,自噬标记蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 从 LC3-I 向 LC3-II 转化,并呈剂量依赖性增加,表明 TGF- β_1 可充分诱导胃癌细胞自噬活性的增加,且进一步加入 TGF- β_1 抑制剂能有效逆转 TGF- β_1 诱导的自噬活性升高。可见, TGF- β_1 可通过诱导自噬激活而增强胃癌细胞的侵袭能力。

2.5 VEGF 信号通路 VEGF 是一种信号蛋白,也称为血管通透性因子,其参与血管基膜的降解、血管内皮细胞的增生、移行以及新基膜的沉积等一系列反应,最终导致胚胎循环系统新生血管的形成和已有血管的生长^[40]。VEGF 是内皮细胞的一种特异性有丝分裂原,其家族包括 7 个成员,即 VEGFA、VEGFB、VEGFC、VEGFD、VEGFE、VEGFF 和胎盘生长因子^[41],主要调节血管新生、增加血管通透性和淋巴管新生。VEGF 的受体包含 3 个亚型: VEGFR-1、VEGFR-2 及 VEGFR-3,其生物学效应主要通过 VEGFR-2 实现; VEGF 结合到 VEGFR-2 胞外区的 Ig 结构域上,引起 VEGFR-2 胞外激酶区特定酪氨酸残基的交叉磷酸化, VEGFR-2 已有 6 个自身磷酸化位点被证实,如酪氨酸酶 996、酪氨酸酶 1054、酪氨酸酶 1214 等^[42]。活化的受体进一步通过一系列生化级联反应启动特定基因的表达,从而完成 VEGF 相应的促增殖作用。

研究显示, VEGF 基因的单核苷酸多态性是部分实体肿瘤的预测和预后指标,包括胃癌、结肠直肠癌、乳腺癌、非小细胞肺癌和前列腺癌等^[43]。Scartozzi 等^[44] 观察到, VEGF rs699947 单核苷酸多态性与胃癌的复发密切相关,且 AC 基因型的复发率显著高于 AA 和 CC 基因型。Zhu 等^[45] 研究发现, VEGFR-2 的高表达与肿瘤的 TNM 分期、复发和转移有关, VEGFR-2 和 VEGFR-2 rs18703777A > T 基因多态性的高表达可能是胃癌患者的预后因素。一项研究发现, VEGF 的失活可导致线粒体碎裂,抑制细胞代谢和自噬细胞死亡,而这些代谢、死亡细胞的表型是由叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FOXO1) 介导 mTORC2 产生, mTORC2 可作为一种

效应剂参与调节 FOXO1 和控制自噬,且 FOXO1 可直接结合癌细胞中的自噬相关蛋白 7 来诱导自噬死亡^[46]。

2.6 miRNAs 相关信号通路 miRNAs 是一类长度为 19 ~ 22 个核苷酸且具有调控功能的内源性非编码小 RNA^[47]。有关 miRNAs 表达谱和功能的研究证实, miRNAs 在胃癌细胞分化、增殖、自噬和迁移过程中起重要作用^[48]。如 miR-375 可能通过 Akt/mTOR 途径调控胃癌上皮钙黏素、神经钙黏素、转录因子 Snai2 等表达,从而调节上皮-间充质转化过程,抑制自噬^[49]; miR-495-3p 在多药耐药细胞系和肿瘤组织中的表达下调,其过度表达可通过靶向葡萄糖调节蛋白 78 和调节自噬来抑制胃癌多药耐药^[50]。LC3 是自噬的生物标志之一,在自噬开始时,细胞质中的 LC3-I 被转化为膜结合的 LC3-II,这是自噬小体形成的关键步骤。Du 等^[51] 研究显示, LC3-II 上调 miR-30a 可抑制胃癌细胞对化疗药的耐药性。虽然自噬在肿瘤的促进和抑制中起双重作用,但在化疗过程中自噬的激活是否会导致肿瘤细胞的存活或死亡有待进一步研究。

3 小结

与自噬介导 Hp 感染相关胃癌的细胞信号转导是一个涉及多因素、多靶点、多途径的蛋白网络调控系统。每条信号通路均发挥各自的作用,又相互影响,在正常情况下,各条信号通路共同调节细胞生长、增殖、分化、凋亡等生理过程,一旦被异常激活或转导异常,就会引起一系列细胞免疫损伤,最终诱导胃癌的发生。自噬在胃癌的发生发展中起双重作用: ①自噬是细胞程序性死亡的一种方式,如果自噬受到抑制将导致肿瘤细胞不断增殖; ②肿瘤细胞通过自噬在缺氧、能量缺乏的环境中生存。目前, Hp 感染相关胃癌的靶向治疗已成为研究热点,也是一个难点,故联合不同信号转导通路、多靶点治疗及寻找多个通路共同的影响因子阻断信号转导抑制胃癌生长,将成为今后胃癌治疗的一个新方向。另外,随着 miRNAs 参与胃癌细胞自噬过程研究的不断深入,其在胃癌转移、化疗药物治疗中的作用已取得重大进展。但更深层次的分子生物调节机制尚不完全清楚,尤其是对 miRNAs 调控胃肿瘤细胞自噬的途径及调控后相关靶基因的表达了解甚少,未来需进一步探索。

参考文献

- [1] Plummer M ,Franceschi S ,Vignat J *et al.* Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori* [J]. *Int J Cancer* 2015 , 136(2) : 487-490.
- [2] Herrero R ,Park JY ,Forman D. The fight against gastric cancer-the IARC Working Group report [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014 28(6) : 1107-1114.
- [3] Zhu P ,Xue J ,Zhang ZJ *et al.* *Helicobacter pylori* VacA induces autophagic cell death in gastric epithelial cells via the endoplasmic reticulum stress pathway [J]. *Cell Death Dis* 2017 , 8(12) : 3207.
- [4] Li N ,Tang B ,Jia YP *et al.* *Helicobacter pylori* CagA protein negatively regulates autophagy and promotes inflammatory response via c-Met-PI3K/Akt-mTOR signaling pathway [J]. *Front Cell Infect Microbiol* 2017 7: 417.
- [5] Castaño-Rodríguez N ,Kaakoush NO ,Goh KL *et al.* Autophagy in *Helicobacter pylori* infection and related gastric cancer [J]. *Helicobacter* 2015 20(5) : 353-369.
- [6] Qian HR. Functional role of autophagy in gastric cancer [J]. *Oncotarget* 2016 7(14) : 17641-17651.
- [7] Deen NS ,Gong L ,Naderer T *et al.* Analysis of the relative contribution of phagocytosis ,LC3-associated phagocytosis and canonical autophagy during *Helicobacter pylori* infection of macrophages [J]. *Helicobacter* 2015 20(6) : 449-459.
- [8] 张宁芳 ,高鹏飞 ,成志敏 ,等. Wnt 信号通路对细胞增殖的调控 [J]. *生命科学* 2018 30(5) : 551-558.
- [9] Wang C ,Tan C ,Wen Y *et al.* FOXPI-induced lncRNA CLRN1-AS1 acts as a tumor suppressor in pituitary prolactinoma by repressing the autophagy via inactivating Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Cell Death Dis* 2019 10(7) : 499.
- [10] Yong X ,Tang B ,Xiao YF *et al.* *Helicobacter pylori* upregulates Nanog and Oct4 via Wnt/ β -catenin signaling pathway to promote cancer stem cell-like properties in human gastric cancer [J]. *Cancer Lett* 2016 374(2) : 292-303.
- [11] Wang Z ,Humphries B ,Xiao H *et al.* Epithelial to mesenchymal transition in arsenic-transformed cells promotes angiogenesis through activating beta-catenin-vascular endothelial growth factor pathway [J]. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013 271(1) : 20-29.
- [12] Wang F ,Zhu W ,Yang R *et al.* lncRNA ZEB2-AS1 contributes to the tumorigenesis of gastric cancer via activating the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Mol Cell Biochem* 2019 456(1/2) : 73-83.
- [13] 刘宁宁 ,周利红 ,孙筱婷 ,等. 健脾解毒方通过 PTEN/PI3K/AKT 信号通路抑制幽门螺杆菌诱导胃癌血管新生的研究 [J]. *中华中医药杂志* 2018 33(3) : 1052-1056.
- [14] Tian L ,Zhao Z ,Xie L *et al.* MiR-361-5p inhibits the mobility of gastric cancer cells through suppressing epithelial-mesenchymal transition via the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Gene* 2018 675: 102-109.
- [15] Liu N ,Zhou N ,Chai N *et al.* *Helicobacter pylori* promotes angiogenesis depending on Wnt/ β -catenin-mediated vascular endothelial growth factor via the cyclooxygenase-2 pathway in gastric cancer [J]. *BMC Cancer* 2016 16: 321.
- [16] Ke J ,Ma P ,Chen J *et al.* LGR6 promotes the progression of gastric cancer through PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Oncotargets Ther* 2018 11: 3025-3033.
- [17] Hemmings BA ,Restuccia DF. The PI3K-PKB/Akt pathway [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015 7(4) . pii: a026609.
- [18] Toker A. Achieving specificity in Akt signaling in cancer [J]. *Adv Biol Regul* 2012 52(1) : 78-87.
- [19] Liu M ,Li CM ,Chen ZF *et al.* Celecoxib regulates apoptosis and autophagy via the PI3K/Akt signaling pathway in SGC-7901 gastric cancer cells [J]. *Int J Mol Med* 2014 33(6) : 1451-1458.
- [20] Lee HJ ,Venkataram Gowda Saralamma V ,Kim SM *et al.* Pectolarigenin induced cell cycle arrest ,autophagy ,and apoptosis in gastric cancer cell via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Nutrients* 2018 10(8) . pii: E1043.
- [21] Gomez-Pinillos A ,Ferrari AC. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer therapy [J]. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012 26(3) : 483-505.
- [22] Yap TA ,Garrett MD ,Walton MI *et al.* Targeting the PI3K-AKT-mTOR pathway: Progress ,pitfalls ,and promises [J]. *Curr Opin Pharmacol* 2008 8(4) : 393-412.
- [23] Liu AQ ,Xie Z ,Chen XN *et al.* Fas-associated factor 1 inhibits tumor growth by suppressing *Helicobacter pylori*-induced activation of NF- κ B signaling in human gastric carcinoma [J]. *Oncotarget* 2017 8(5) : 7999-8009.
- [24] Li Q ,Peng J ,Liu T *et al.* Effects of celecoxib on cell apoptosis and Fas ,FasL and Bcl-2 expression in a BGC-823 human gastric cancer cell line [J]. *Exp Ther Med* 2017 14(3) : 1935-1940.
- [25] Zhu S ,Soutto M ,Chen Z *et al.* *Helicobacter pylori*-induced cell death is counteracted by NF- κ B-mediated transcription of DARPP-32 [J]. *Gut* 2017 66(5) : 761-762.
- [26] He H ,Zang LH ,Feng YS *et al.* Physalin A induces apoptosis via p53-Noxa-mediated ROS generation ,and autophagy plays a protective role against apoptosis through p38-NF- κ B survival pathway in A375-S2 cells [J]. *J Ethnopharmacol* ,2013 , 148 (2) : 544-555.
- [27] Jin R ,Xia Y ,Chen Q *et al.* Da0324 ,an inhibitor of nuclear factor- κ B activation demonstrates selective antitumor activity on human gastric cancer cells [J]. *Drug Des Devel Ther* 2016 10: 979-995.
- [28] Su CC. AGS cells by decreasing the protein expression of matrix metallo-proteinases , nuclear factor κ B-p65 and cyclooxygenase-2 [J]. *Mol Med Rep* 2016 13(2) : 1263-1268.
- [29] Budanov AV ,Karin M. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling [J]. *Cell* ,2008 , 134(3) : 451-460.
- [30] Wei B ,Huang Q ,Huang S *et al.* Trichosanthin-induced autophagy in gastric cancer cell MKN-45 is dependent on reactive oxygen species (ROS) and NF- κ B/p53 pathway [J]. *J Pharmacol Sci* 2016 131(2) : 77-83.

- [31] Qin W, Li C, Zheng W, *et al.* Inhibition of autophagy promotes metastasis and glycolysis by inducing ROS in gastric cancer cells [J]. *Oncotarget* 2015, 6(37): 39839-39854.
- [32] Yue J, Mulder KM. Transforming growth factor- β signal transduction in epithelial cells [J]. *Pharmacol Ther* 2001, 91(1): 1-34.
- [33] Guo W, Dong Z, Guo Y, *et al.* Concordant repression and aberrant methylation of transforming growth factor- β signaling pathway genes occurs early in gastric cardia adenocarcinoma [J]. *Mole Biol Rep* 2012, 39(10): 9453-9462.
- [34] Yu H, Zeng J, Liang X, *et al.* Helicobacter pylori promotes epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer by downregulating programmed cell death protein 4 (PDCD4) [J]. *PLoS One* 2014, 9(8): e105306.
- [35] Chang H, Kim N, Park JH, *et al.* Helicobacter pylori Might Induce TGF- β_1 -Mediated EMT by Means of cagE [J]. *Helicobacter*, 2015, 20(6): 438-448.
- [36] Choi YJ, Kim N, Chang H, *et al.* Helicobacter pylori-induced epithelial-mesenchymal transition, a potential role of gastric cancer initiation and an emergence of stem cells [J]. *Carcinogenesis* 2015, 36(5): 553-563.
- [37] Liu FL, Mo EP, Yang L, *et al.* Autophagy is involved in TGF- β_1 -induced protective mechanisms and formation of cancer-associated fibroblasts phenotype in tumor microenvironment [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(4): 4122-4141.
- [38] Wu YC, Tang SJ, Sun GH. CXCR7 mediates TGF β_1 -promoted EMT and tumor-initiating features in lung cancer [J]. *Oncogene*, 2016, 35(16): 2123-2132.
- [39] Shen J, Zhao DS. TGF- β_1 promotes human gastric carcinoma SGC7901 cells invasion by inducing autophagy [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017, 21(5): 1013-1019.
- [40] Gao J, Hu H, Wang X. Clinically relevant concentrations of lidocaine inhibit tumor angiogenesis through suppressing VEGF/VEGFR2 signaling [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(6): 1007-1015.
- [41] Parveen A, Subedi L, Kim HW, *et al.* Phytochemicals Targeting VEGF and VEGF-Related Multifactors as Anticancer Therapy [J]. *J Clin Med* 2019, 8(3). pii: E350.
- [42] Lian L, Li XL, Xu MD, *et al.* VEGFR2 promotes tumorigenesis and metastasis in a pro-angiogenic-independent way in gastric cancer [J]. *BMC cancer* 2019, 19(1): 183.
- [43] Zeng Y, Yao X, Liu X, *et al.* Anti-angiogenesis triggers exosomes release from endothelial cells to promote tumor vasculogenesis [J]. *J Extracell Vesicles* 2019, 8(1): 1629865.
- [44] Scartozzi M, Loretelli C, Galizia E, *et al.* Role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-R genotyping in guiding the metastatic process in pT4a resected gastric cancer patients [J]. *PLoS One* 2012, 7(7): e38192.
- [45] Zhu X, Wang Y, Xue W, *et al.* The VEGFR-2 rs1870377 A > T genetic polymorphism are prognostic factors for gastric cancer [J]. *Cancer Biol Ther* 2019, 20(4): 497-504.
- [46] Domigan CK, Warren CM, Antanesian V, *et al.* Autocrine VEGF maintains endothelial survival through regulation of metabolism and autophagy [J]. *J Cell Sci* 2015, 128(12): 2236-2248.
- [47] Guo W, Chen Z, Chen Z, *et al.* Promotion of Cell Proliferation through Inhibition of Cell Autophagy Signalling Pathway by Rab3IP is Restrained by MicroRNA-532-3p in Gastric Cancer [J]. *J Cancer* 2018, 9(23): 4363-4373.
- [48] Yin C, Zheng X, Xiang H, *et al.* Differential expression profile analysis of cisplatin-regulated miRNAs in a human gastric cancer cell line [J]. *Mol Med Rep* 2019, 20(2): 1966-1976.
- [49] Yuan KT, Li BX, Yuan YJ, *et al.* Deregulation of MicroRNA-375 Inhibits Proliferation and Migration in Gastric Cancer in Association With Autophagy-Mediated AKT/mTOR Signaling Pathways [J]. *Technol Cancer Res Treat* 2018, 17: 1533033818806499.
- [50] Chen S, Wu J, Jiao K, *et al.* MicroRNA-495-3p inhibits multidrug resistance by modulating autophagy through GRP78/mTOR axis in gastric cancer [J]. *Cell Death Dis* 2018, 9(11): 1070.
- [51] Du X, Liu B, Luan X, *et al.* miR-30 decreases multidrug resistance in human gastric cancer cells by modulating cell autophagy [J]. *Exp Ther Med* 2018, 15(1): 599-605.

收稿日期: 2019-01-08 修回日期: 2019-07-17 编辑: 黄晓芳