基础研究 文章编号:0253-3626(2011)01-0046-05

葡萄糖调节蛋白 78 与胃癌细胞化疗敏感性的关系

李禄椿,高 青,颜晓丽
(重庆医科大学附属第一医院消化内科,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨葡萄糖调节蛋白 78(Glucose regulated protein 78,GRP78)在不同胃癌细胞株中的表达和对化疗药物敏感性的关系,并探讨其初步机制。方法:用 RT-PCR 及 Western blot 法检测分化程度不同的胃癌细胞株 MKN45、SGC7901 和 NCI-N87 中 GRP78 的表达,并分别观察经 Ca^{2+} 载体 A23187 和 Ca^{2+} 螯合剂 BAPTA-AM 处理后的 SGC7901 中 GRP78 的表达,MTT 法检测各组胃癌细胞株对多种化疗药物的敏感性。Western blot 法检测 SGC7901 及分别经 A23187 和 BAPTA-AM 处理后细胞 AKT/PKB 蛋白表达水平,流式细胞仪检测细胞的凋亡率。结果:GRP78 在 3 种胃癌细胞系中均有表达,在 MKN45 中为高表达,对化疗药物的敏感性最低;在 NCI-N87 中为低表达,但对化疗药物的敏感性最高。A23187 组 SGC7901 细胞 GRP78mRNA 和蛋白及 AKT/PKB 蛋白的表达显著上调,对长春新碱(Vincristine,VCR)的敏感性降低;而在 BAPTA-AM 组则与之相反。结论:GRP78 在不同分化的胃癌细胞株中表达水平不同,对化疗药物的敏感性亦不同。改变胃癌细胞 GRP78 的表达能影响其下游蛋白 AKT/PKB 的表达水平,从而影响胃癌细胞对化疗药物的敏感性。

【关键词】胃癌;葡萄糖调节蛋白 78;敏感性
【中国图书分类法分类号】R34;R735.2;R73-36+1 【文献标志码】A 【收稿日期】2010-10-07

Research on the relation between expression GRP78 in gastric cancer cell lines and its sensitivity to chemotherapeutic drugs

LI Lu-chun, et al
(*Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To research the sensitivity of different gastric cancer cell lines to chemotherapeutic drugs and evaluate GRP78 expression in order to analyze the relation between them. *Methods*: The SGC7901 cells were treated by calcium ionophore A23187 and Ca^{2+} chelator BAPTA-AM. The sensitivity of different gastric cancer cell lines to different chemotherapeutic drugs was detected by MTT assay. The expression of GRP78 was assessed by RT-PCR and Western blot. The expression of AKT/PKB in SGC7901, A23187-SGC7901 and BAPTA-AM-SGC7901 was analyzed by Western blot. Cell apoptosis was analyzed by flow cytometry in order to evaluate the therapeutic sensitivity to VCR. *Results*:

作者介绍:李禄椿(1984-),女,硕士,
研究方向:消化道肿瘤。
通信作者:高 青,男,主任医师,Email:gaoqing27@yahoo.com.cn。

receptor/p75 signaling complex[J].Nature Neuroscience,2004,7(3):221-228.

[7] Jiang W,Xia F,Han J L,et al.Patterns of Nogo-A, NgR, and RhoA expression in the brain tissues of rats with focal cerebral infarction[J].Translational Research,2009,154(1):40-48.

[8] Longa E Z,Weinstin P R,Carlson S,et al.Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J].Stroke,1989,20(1):84-91.

[9] 华兴邦,李辞蓉.大鼠穴位图谱的研制[J].实验动物与动物实验,1991,1(1):1-5.

[10] Fournier A E,GrandPre T,Strittmatter S M.Identification of a receptor mediating Nogo66 inhibition of axonal regeneration[J].Nature,2001,409(6818):341-346.

[11] Inoue H,Lin L,Lee X,et al.Inhibition of the leucine-rich repeat protein LINGO-1 enhances survival,structure,and functi-on of dopaminergic neurons in Parkinson's disease models[J].Proc Natl Acad Sci USA,2007,104(36):14430-14435.

[12] Lee X,Yang Z,Shao Z,et al.NGF regulates the expression of axonal LINGO-1 to inhibit oligodendrocyte differentiation and myelination[J].The Journal of Neuroscience,2007,27(1):220-225.

[13] Ji B,Li M,Wu W T,et al.LINGO-1 antagonist promotes functional recovery and axonal sprouting after spinal cord injury[J].Mol Cell Neurosci,2006,33(3):311-320.

[14] Lee J K,Kim J E,Sivula M,et al.Nogo receptor antagonism promotes stroke recovery by enhancing axonal plasticity[J].The Journal of Neuroscience,2004,24(27):6209-6217.

[15] Tanaka K.Mechanisms of ischemic cellular injury in response to reduction in cerebral blood flow[J].Nippon Rinsho,2006,64(s7):139-145.

[16] 杜 静.神经营养因子和细胞因子在介导针灸效应中的作用[J].针刺研究,2008,33(1):37-40.

[17] Trifunovski A,Josephson A,Ringman A,et al.Neuronal activity-induced regulation of Lingo-1[J].Neuro Report,2004,15(15):2397-2400.

(责任编辑:冉明会)

GRP78 was expressed in all of the three gastric cancer cell lines. The expression of GRP78 at both protein and mRNA levels was the lowest in NCI-N87 cell, whose sensitivity to different chemotherapeutic drugs was the highest one. The expression of GRP78 at both protein and mRNA levels was the highest in MKN45 cell, whose sensitivity to different chemotherapeutic drugs was the lowest one. GRP78 was up-regulated and down-regulated by A23187 and BAPTA-AM respectively in gastric cancer cell line SGC7901. The sensitivity to VCR was the highest in BAPTA-AM-SGC7901, whose expression of AKT/PKB was the lowest one. On the contrary, the sensitivity to VCR was the lowest in A23187-SGC7901 whose expression of AKT/PKB was the highest. *Conclusion*: The expression of GRP78 in three gastric cancer cells is diverse, and the sensitivity of those cells to chemotherapeutic drugs is also different. Altering expression of GRP78 in gastric cancer cell can affect its downstream protein AKT/PKB expression levels, thereby affecting the sensitivity of gastric cancer cells to chemotherapeutic drugs.

[Key words] gastric cancer; glucose-regulated protein78; sensitivity

目前,手术切除是胃癌治疗的首选方式,对于晚期胃癌、术后复发转移及残胃癌,化疗是主要治疗方法,但在临床治疗中,效果并不理想,其原因可能与细胞内质网应激(Endoplasmic reticulum stress, ERS)[1] 有关。葡萄糖调节蛋白 78(Glucose-regulated protein78, GRP78)是公认的 ERS 中最重要的应激蛋白之一,最具有代表性,其表达的高低是反应ERS 程度的重要指标。通过药物 Ca^{2+} 载体 A23187 和 Ca^{2+} 螯合剂 BAPTA-AM 改变胃癌细胞 SGC7901 中 GRP78 的表达,并检测经药物作用后的细胞对长春新碱(Vincristine, VCR)的敏感性,探讨胃癌细胞对化疗药物的敏感性与 GRP78 的表达的关系。

1 材料与方法

1.1 材料和试剂

SGC7901、MKN45 细胞分别为重庆医科大学汤为学老师、向庭秀老师惠赠,NCI-N87 细胞购于中国科学院上海细胞库。RPMI1640 购自美国 Hyclone 公司,胎牛血清购自中国四季清公司, 四甲基偶氮唑盐 (MTT)、二甲亚砜(DMSO)、A23187 和 BAPTA-AM 购自美国 Sigma 公司。GRP78 和 AKT/PKB 抗体购自博奥森公司。

1.2 细胞培养

SGC7901、MKN45 和 NCI-N87 生长于含 10%胎牛血清的 RPMI1640 培养液中,细胞培养条件为:37℃、5%CO_2、饱和湿度、每 2~3 d 用 0.25%胰酶消化传代。将 SGC7901 分为 A23187 组、BAPTA-AM 组和对照组。参照文献方法[2],A23187 组将细胞在 A23187 浓度为 5 μmol/L 的培养液中培养 24 h 后进行实验,BAPTA-AM 组将细胞在浓度为 BAPTA-AM40 μmol/L 的培养液中预处理 2 h,24 h 后进行实验。

1.3 RT-PCR

提取各组细胞总 RNA,RT-PCR 按说明书进行。根据 Genbank 基因序列设计引物。GRP78: 上游引物:5'-CATCCCGTGGCATAAAC-3';下游引物:5'- CCCTGTACCCTTGTCTTC-3';片断大小 407 bp;内参:β-actin 上游引物:5'-TGACGTGGACATCCGCAAAG-3',5'-CTGGAAGGTGGACAGCGAGG-3';片段大小 200 bp。扩增条件:94℃预变性 3 min,94℃ 30 s,54℃ 30 s,72℃ 1 min,共 35 个循环,最后 1 个循环 72℃延长 5 min,以 β-action 为内参。取上述产物各 5 μl 电泳,结束后用凝胶图像分析仪进行紫外扫描及图像分析。实验重复 3 次,取均值进行分析。

1.4 Western blot

提取各组细胞总蛋白并用 BCA 法测定蛋白浓度,制备 10%SDS-PAGE,每泳道加总蛋白量 50 μg 进行电泳,分离后的蛋白质转移至硝酸纤维膜上,滤膜经封闭后,依次加入兔抗人 GRP78、AKT/PKB 抗体和 HRP 标记的山羊兔 IgG。显影后,测定条带灰度值,以 β-action 灰度值为内参。实验重复 3 次,取均值进行分析。

1.5 体外药物敏感性实验

采用 MTT 法检测各组细胞对化疗药物的敏感性。将培养瓶中单层生长的细胞,经胰酶消化后,加入培养液充分吹打成细胞悬液。加入含细胞 2×10^3 个的 200 μl 的细胞悬液至 96 孔板的每一孔中,在 CO_2 培养箱中培养过夜后,参照抗癌药物的血浆峰浓度[VCR:0.5 μg/ml;阿霉素(Adriamycin, ADM):0.4 μg/ml;5-氟脲嘧啶(Fluorouracil, 5-Fu):10 μg/ml)]加入抗癌药,每个浓度设 5 个复孔。培养 72 h 后,每孔加入 MTT 继续培养,4 h 后加入 DMSO,以 570 nm 波长检测每孔光吸收率值(D_{570})。实验重复 3 次。按下述公式计算细胞生长抑制率(Inhibition rate, IR)。

$$IR=(1-\text{实验组 } D_{570}/\text{细胞对照组 } D_{570})\times100\%$$

1.6 流式细胞技术

取对数生长细胞,将 SGC7901 分为 A23187 组、BAPTA-AM 组和对照组。A23187 组将细胞在 A23187 浓度为 5 μmol/L 的培养液中培养 24 h,BAPTA-AM 组将细胞在浓度为 BAPTA-AM 40 μmol/L 的培养液中预处理 2 h,24 h 后进行实验。将经上述处理后的两组细胞在 VCR 浓度为 0.5 μg/L 的培养液中培养 72 h 后收集细胞,冰 PBS 洗涤 2 次,加入 RNase 溶液, 再加入碘化丙啶染色 30 min 后上机检测荧光强度,用 CellQuest 软件分析结果。实验重复 3 次,取均值进行分析。

1.7 统计学处理

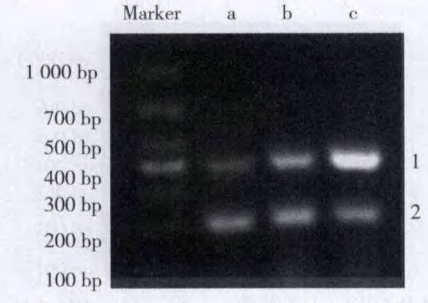
数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 SPSS13.0 统计学软件分析,多组

之间比较采用方差分析，$P<0.05$ 示差异有显著性。

2 结　果

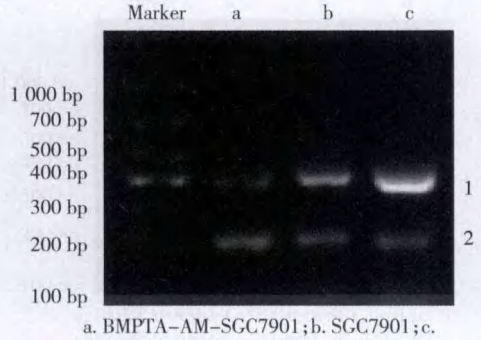
2.1 各组细胞 GRP78 mRNA 的表达

在分化程度不同的胃癌细胞株中 MKN45，SGC7901，NCI-N87 GRP78 mRNA 的相对表达强度分别为：1.450 ± 0.055，0.694 ± 0.067，0.462 ± 0.061，各组有显著差异（不同胃癌细胞间比较：$P<0.05$）。可见在高分化胃癌细胞 NCI-N87 中 GRP78 mRNA 呈低表达，低分化胃癌细胞 MKN45 中 GRP78 mRNA 呈高表达（图 1）。A23187 组、对照组和 BAPTA-AM 组细胞的 GRP78 相对表达强度分别为：2.794 ± 0.104，1.300 ± 0.074，0.838 ± 0.072。各组有显著差异（不同胃癌细胞间比较：$P<0.05$）。A23187、BAPTA-AM 可分别上调和下调 GRP78 的表达（图 2）。



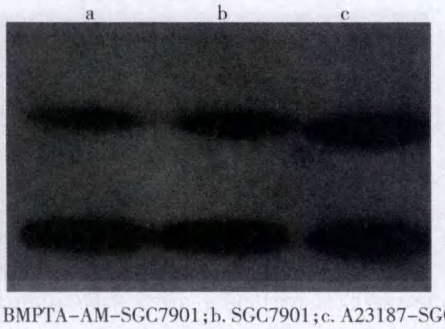
a. NCI-N87; b. SGC7901; c. MKN45; 1. GRP78; 2. β-action

图 1　胃癌细胞 MKN45，SGC7901 and 和 NCI-N87 中 GRP78 mRNA 的表达



a. BMPTA-AM-SGC7901; b. SGC7901; c. A23187-SGC7901; 1.GRP78; 2. β-action

图 2　A23187 组、对照组和 BAPTA-AM 组细胞中 GRP78 mRNA 的表达



a. BMPTA-AM-SGC7901; b. SGC7901; c. A23187-SGC7901; 1.GRP78（78 kDa）; 2. β-action（42 kDa）

图 4　A23187 组、对照组和 BAPTA-AM 组细胞中 GRP78 蛋白的表达

2.2 各组细胞 GRP78、AKT/PKB 蛋白的表达

不同分化的胃癌细胞株 MKN45，SGC7901，NCI-N87GRP 78 蛋白的相对表达强度分别为：0.838 ± 0.079，0.559 ± 0.030，0.478 ± 0.016。各组有显著差异（不同胃癌细胞间比较：$P<0.05$）（图 3）。

A23187 组、BAPTA-AM 组和对照组细胞的 GRP78 蛋白相对表达强度分别为：0.601 ± 0.041，0.905 ± 0.020，1.133 ± 0.068，各组有显著差异（3 组细胞间比较：$P<0.05$）（图 4）。3组细胞的 AKT/PKB 相对表达强度分别为：1.446 ± 0.053，0.857 ± 0.034，0.703 ± 0.018，各组有显著差异（3 组细胞间比较：$P<0.05$）（图 5）。可见 A23187 和 BAPTA-AM 可分别上调和下调 SGC7901 中 GRP78 的表达，从而影响 AKT/PKB 的表达。

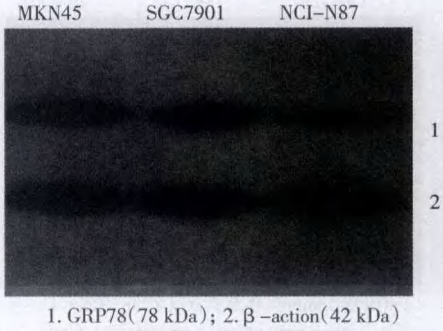
2.3 MTT 检测各组细胞对化疗药物的敏感性

在不同分化的胃癌细胞中，高分化胃癌细胞 NCI-N87 对化疗药物的敏感性较高，中分化胃癌细胞 SGC7901 对化疗药物的敏感性次之，低分化胃癌细胞 MKN45 对化疗药物的敏感性较低，各组有显著差异（$P<0.05$）（表 1）。

BAPTA-AM 组细胞对 VCR 的敏感性较对照组增加，A23187 组细胞对 VCR 的敏感性较对照组下降，各组有显著差异（$P<0.05$）（表 2）。

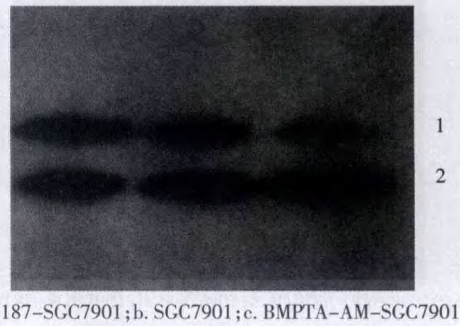
2.4 流式细胞技术检测细胞凋亡的结果

A23187 组细胞凋亡低于对照组，BAPTA-AM 组细胞凋亡高于对照组，各组有显著差异（$P<0.05$）（表 3，图 6）。



1. GRP78（78 kDa）; 2. β-action（42 kDa）

图 3　胃癌细胞 MKN45，SGC7901 and 和 NCI-N87 中 GRP78 蛋白的表达



a. A23187-SGC7901; b. SGC7901; c. BMPTA-AM-SGC7901; 1. AKT/PKB（60 kDa）; 2. β-action（42 kDa）

图 5　A23187 组、对照组和 BAPTA-AM 组细胞中 AKT/PKB 蛋白的表达

表 1 各组胃癌细胞对不同化疗药物的敏感性

组别	5-Fu		VCR		ADM	
	$D_{570}(\bar{x}\pm s)$	IR(%)	$D_{570}(\bar{x}\pm s)$	IR(%)	$D_{570}(\bar{x}\pm s)$	IR(%)
NCI-N87	0.482 ± 0.017 *	53.2%	0.665 ± 0.018 *	38.0%	0.818 ± 0.015 *	26.1%
SGC7901	0.311 ± 0.012 #	69.8%	0.528 ± 0.025 #	50.7%	0.647 ± 0.018 #	41.5%
MKN45	0.184 ± 0.017 △	82.1%	0.267 ± 0.015 △	75.0%	0.475 ± 0.016 △	57.1%

*：各组之间比较，$P<0.05$；#：各组之间比较，$P<0.05$；△：各组之间比较，$P<0.05$

表 2 BMPTA-AM-SGC7901、SGC7901 及 A23187-SGC7901 细胞对 VCR 的敏感性

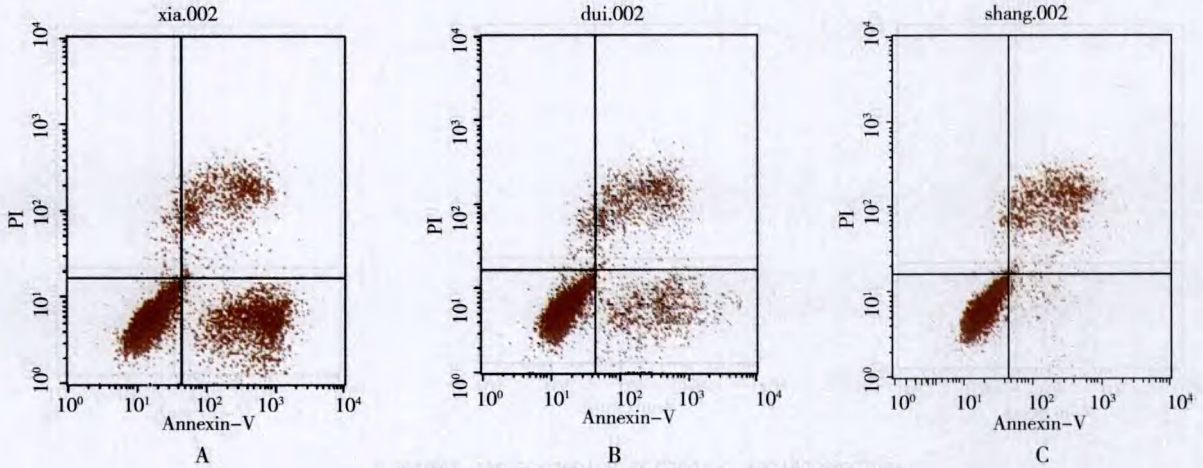
组别	$D_{570}(\bar{x}\pm s)$	IR(%)
A23187 组	0.684 ± 0.033	38.8%
对照组	0.490 ± 0.018	56.1%
BMPTA-AM 组	0.257 ± 0.015	77.0%

D_{570}：各组之间比较，$P<0.05$

表 3 BMPTA-AM-SGC7901、SGC7901 及 A23187-SGC7901 细胞凋亡率

组别	凋亡率
A23187+VCR	2.26%
VCR	8.12%
BMPTA-AM+VCR	19.74%

各组之间比较，$P<0.05$



A. BMPTA-AM-SGC7901; B. SGC7901; C. A23187-SGC7901

图 6 BMPTA-AM-SGC7901、SGC7901 及 A23187-SGC7901 细胞的凋亡率

3 讨 论

GRP78 又称为免疫球蛋白重链结合蛋白（Immunoglobulin heavy chain binding protein，Bip），被认为是热休克蛋白 70 家族中的一员，在多种生物中高度保守[3]，但是人 GRP78 分子在其 N 末端还另含有内质网定位信号肽，因此GRP78 分子主要分布于细胞内质网中，且与多种蛋白分子及钙离子等发生物理性结合。GRP78 作为内质网中主要的分子伴侣，参与新合成蛋白质的转运和高级结构折叠，在应激状态下，GRP78 呈高表达参与 ERS 和未折叠蛋白反应[4]。

在正常组织中 GRP78 的表达水平较低，但在低糖、低氧、酸中毒、细胞毒性免疫反应等情况下，GRP78 的表达水平显著升高。因此在大多数肿瘤组织中呈高表达，并且在肺癌和胃癌中，GRP78 的表达与肿瘤的分化和进展有关[5,6]。在本实验中，我们选取了不同分化的胃癌细胞系 NCI-N87、SGC7901、MKN45，发现高分化细胞 NCI-N87 对化疗药物的敏感性最高，而 GRP78 的表达最低，低分化细胞 MKN45 对化疗药物的敏感性最低，而 GRP78 的表达最高。低分化胃癌细胞中 GRP78 的高表达可能与恶性生长、低氧低糖激发 ERS 反应，从而上调 GRP78 表达有关。而 GRP78 的高表达又可能导致其对化疗药物敏感性降低。GRP78 的上调又反过来增加了肿瘤细胞生存的机会，同时对肿瘤血管生成也有辅助促进作用[7]。在肝癌细胞 SMMC-7721 中，上调 GRP78 能提高 SMMC-7721 细胞的耐药性[8]，在研究黑素细胞瘤，肺癌，急性白血病等肿瘤时发现，GRP78 能够抑制肿瘤的化疗敏感性。在本研究中，分别用 A23187 和 BAPTA-AM 处理胃癌细胞SGC7901，影响其 GRP78 的表达，A23187 组细胞中 GRP78 表达较对照组显著增加，细胞对 VCR 的敏感性明显下降，细胞凋亡减少；而在 BAPTA-AM 组细胞中则相反。

GRP78 是内质网中最重要的 Ca^{2+} 结合蛋白，Ca^{2+} 流失衡时 ERS 引起 GRP78 转录表达。A23187 是一种 Ca^{2+} 载体，通过释放内质网中 Ca^{2+} 的储存而降低内质网中Ca^{2+} 浓度，影响内质网中蛋白质的分泌和释放[9,10]，从而诱导 ERS 及上调

GRP78 的表达。BAPTA-AM 是一种细胞内快速的 Ca^{2+} 螯合剂，可阻断线粒体膜上 Ca^{2+} 内流，抑制 caspase-3 和 Ca^{2+} 依赖的核酸内切酶的激活，促使线粒体膜电位恢复正常降低细胞内 Ca^{2+} 浓度[11]，改变细胞内钙超载的内环境，所以减弱了应激条件对 GRP78 的诱导作用[12]。GRP78 对细胞具有保护作用，这种保护作用主要通过维持细胞内环境的稳定、保持细胞在应激状态下蛋白质继续有效合成、降低细胞对杀伤性 T 细胞的敏感性或延长在各种不利因素刺激下的细胞的生存期等方法抑制细胞凋亡。而 GRP78 诱导耐药的机制之一是抑制凋亡启动，避免细胞发生由化疗药物引起的细胞凋亡[13]。

AKT/PKB 信号通路是细胞内信号传导的重要环节，被确定为 PI3K 信号通路的下游效应器，参与细胞代谢、生存、凋亡、分化和增殖等过程。Oki 等[14]发现 pAKT 与胃癌多药耐药增加有关。在肿瘤组织中 AKT/PKB 活性水平高可以是其信号通路上游调节异常造成的，而 GRP78 已证实是 PI3K 的上游调控蛋白之一[15]。那么，上调或下调 GRP78 的表达，可通过影响 PI3K/PKB 信号通路而影响 AKT/ PKB 的表达，从而导致肿瘤细胞对化疗药物敏感性的改变。在分别用 A23187 和 BAPTA-AM 处理胃癌细胞SGC7901，影响其 GRP78 的表达的同时，AKT/PKB 的表达亦受到影响，A23187 组细胞中 AKT/PKB 的表达亦较对照组显著增加，而在 BAPTA-AM 组细胞中则相反。

综上，胃癌细胞中，GRP78 的表达可能与胃癌细胞的分化程度有关，Ca^{2+} 载体 A23187 和 Ca^{2+} 螯合剂 BAPTA-AM 可分别上调和下调胃癌细胞 GRP78 的表达，并且影响 AKT/PKB 的表达水平，从而改变胃癌细胞对化疗药物的敏感性。因此，胃癌细胞对化疗药物的敏感性与 GRP78 的表达水平有关，AKT/PKB 亦参与此过程。据此可推测，改变胃癌 GRP78 的表达水平，有望成为胃癌治疗的重要靶点。

参 考 文 献

[1] Moenner M, Pluquet O, Bouchecareilh M, et al. Inte grated endoplasimc reticulum stress responses in cancer[J].Cancer Res, 2007, 67(22): 10631-10634.

[2] Wang Y, Wang W, Wang S, et al. Down-regulation of GRP78 is associated with the sensitivity of chemotherapy to VP-16 in small cell lung cancer NCI-H446 cells[J]. BMC Cancer, 2008, 8(17): 372.

[3] Langer R, Feith M, Siewert J R, et al. Expression and clinical significance of glucose regulated proteins GRP78 (BiP) and GRP94 (GP96) in human adenocarcinomas of the esophagus[J].BMC Cancer, 2008, 8(10): 70.

[4] Quinones Q J, de Ridder G G, Pizzo S V. GRP78: a chaperone with diverse roles beyond the endoplasmic reticulum[J]. Histol Histopathol, 2008, 23(11): 1409-1416.

[5] Wang Q, He Z, Zhang J, et al. Overexpression of endoplasmic reticulum molecular chaperone GRP94 and GRP78 in human lung cancer tissues and its significance[J]. Cancer Detect Prev, 2005, 29(6): 544-551.

[6] 张新晨，杨维良，徐华锋，等.葡萄糖调节蛋白 78 在胃癌组织中的表达及意义[J].中华实验外科杂志，2005，22(12)：1483-1485.

[7] Dong D, Ni M, Li J, et al. Critical role of the stress chaperone GRP78/BiP in tumor proliferation, survival, and tumor angiogenesis in transgene-induced mammary tumor development[J].Cancer Res, 2008, 68(2): 498-505.

[8] 蔡成行，李光明，雷 康，等.GRP78 对 SMMC-7721 细胞耐药性的影响及机制[J]. 当代医学，2009，15(24)：76-78.

[9] Gosky D, Chatterjee S.Down-regulation of topoisomerase Ⅱ alpha is caused by up-regulation of GRP78[J].Biochem Biophys Res Commun 2003, 300(2): 327-332.

[10] Rao R V, Peel A, Logvinova A, et al. Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program: role of the ER chaperone GRP78[J]. FEBS Lett, 2002, 514(2-3): 122-128.

[11] Lin Y T, Yang J S, Lin H J, et al. Baicalein induces apoptosis in SCC-4 human tongue cancer cells via a Ca^{2+}-dependent mitochondrial pathway[J].In Vivo, 2007, 21(6): 1053-1058.

[12] 姜 莉，张黎川，王 琪，等. GRP78 表达下调可降低肺腺癌细胞对 VP-16 的耐药[J].中国肺癌杂志，2009，12(11)：1159-1163.

[13] Lee E, Nichols P, Spicer D, et al. GRP78 as a novel predictor of responsiveness to chemotherapy in breast cancer[J].Cancer Res, 2006, 66(16): 7849-7853.

[14] Oki E, Baba H, Tokunaga E, et al.Akt phosphorylation associates with LOH of PTEN and leads to chemoresistance for gastric cancer[J].Int J Cancer, 2005, 117(3): 376-380.

[15] Fu Y, Wey S, Wang M, et al. Pten null prostate tumorigenesis and AKT activation are blocked by targeted knockout of ER chaperone GRP78/BiP in prostate epithelium[J].Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(49): 19444-19449.

（责任编辑：关蕴良）