

环境理化因素对表皮生长因子受体 及其信号通路的影响

王巧玲,邵吉民 综述

(浙江大学医学院病理学与病理生理学系,浙江 杭州 310058)

[摘要] 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)为典型的受体酪氨酸激酶,能够与多种配体结合,在细胞增殖、存活、黏附、分化和凋亡等生命活动中发挥重要作用。EGFR及其介导的信号通路的异常与肿瘤的发生发展密切相关。很多环境理化因素可通过影响EGFR磷酸化、或其结构功能和细胞分布、或其配体和其它相关分子表达,干预EGFR信号转导过程、影响靶基因的表达从而最终影响细胞生命活动。文中就此做一简要综述,以期更好地理解环境理化因素引起的细胞应激以及致突变致癌的表遗传分子机理。

[关键词] 受体,表皮生长因子;化学,分析;致癌物;衔接蛋白质类,信号转导;受体蛋白质酪氨酸激酶类

[中图分类号] R 730.231 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2009)03-0320-08

Effects of environmental physical and chemical agents on epidermal growth factor receptor and its signal transduction

WANG Qiao-ling, SHAO Ji-min (*Department of Pathology and Pathophysiology, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China*)

[Abstract] Epidermal growth factor receptor (EGFR) is a classic protein tyrosine kinase receptor, which plays an important role in cell proliferation, survival, adhesion, differentiation and apoptosis. Abnormality of EGFR and its signaling are closely associated with tumor initiation and development. Many environmental physical and chemical agents can interfere with EGFR and its signal transduction pathways via affecting its phosphorylation, conformation and function, or distribution on cell membrane, finally influencing gene expression and cell fate. This review focuses on the recent progress of above aspects for further understanding of epigenetic mechanisms of cellular stress and carcinogenesis related with environmental agents.

[Key words] Receptor, epidermal growth factor; Chemistry, analytical; Carcinogens; Adaptor proteins, signal transducing; Receptor protein-tyrosine kinases

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2009,38(3):320-327.]

收稿日期:2009-01-05 修回日期:2009-02-10

基金项目:国家自然科学基金项目(30770831,30500413);国家基础科学人才培养基金项目(J0730856);浙江省自然科学基金人才项目(R207153)。

作者简介:王巧玲(1983—),女,硕士研究生,从事分子与细胞肿瘤学研究。

通讯作者:邵吉民(1962—),男,博士,教授,从事分子与细胞肿瘤学研究;E-mail: shaojimin@zju.edu.cn.

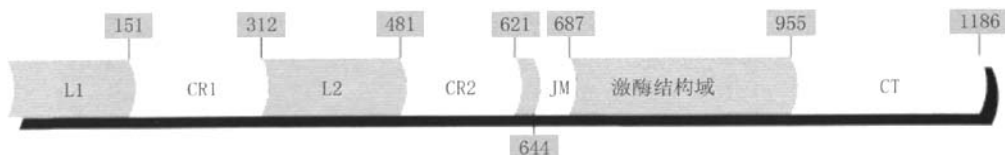
由于生活或工作等原因,人们往往不可避免地接触环境物理和化学刺激因素,包括化学污染物、紫外线、离子辐射和治疗药物等。这些环境理化因素可以通过直接损伤细胞DNA的遗传毒性(genotoxic)作用,也可以经影响某些细胞信号通路而改变重要基因表达的表遗传(epigenetic)机制,引起细胞病变乃至产生致突变致癌效应。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)又名 ErbB1/HER1,是 ErbB 家族成员之一,由原癌基因 c-erbB1 编码。EGFR 为典型的细胞膜受体酪氨酸激酶,与配体结合后经 EGFR 相关的细胞跨膜信号转导通路或 EGFR 细胞核转移途径调控基因表达,参与细胞增殖、凋亡、分化、黏附和迁移等多种重要生理过程,并与肿瘤的形成和恶化密切相关,EGFR 靶向抗肿瘤治疗正日益受到重视。很多环境理化因素可刺激 EGFR,影响其结构和功能,干预其下游信号转导过程和靶基因表达,从而最终影响细胞生命活动。作者对近年来关于环境物理化学因素刺激对 EGFR 及其信号通路影响的最新进展进行概述,期望有助于深入理解环境因素引起的细胞应激以及致突变致癌的表遗传分子机理。

1 EGFR 结构与相关信号转导通路

1.1 EGFR 的结构特征 EGFR 的前体是一个由 1210 个氨基酸残基组成的多肽,切除 N 端信号肽后定位在细胞膜上,成为一个具有 1186 个氨基酸残基的成熟的跨膜糖蛋白,分子量 170 kD^[1]。EGFR 主要由胞外结构域、疏水性的跨

膜结构域、胞内近膜结构域、激酶结构域和 C 末端结构域组成(图1)。EGFR 的胞外结构域又可以分为 4 个亚结构域(I~IV),其中 I 和 III 亚结构域富含亮氨酸,主要在配体结合过程发挥作用,分别称为 L1 和 L2 结构域。II 和 IV 亚结构域富含半胱氨酸,分别被称为 CR1 和 CR2 结构域,主要与配体结合后的 EGFR 二聚体两个单体之间的相互作用有关。近膜区由大约 50 个氨基酸残基组成,包含有蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 和细胞外信号调节的蛋白激酶 (extracellular signal regulated kinase, ERK) 负反馈的结合位点。在 C 末端结构域上有很多酪氨酸残基和一些丝、苏氨酸残基,他们的磷酸化调节着 EGFR 介导的相关信号通路。C 末端的 5 个自身酪氨酸磷酸化位点主要集中在末端的 194 氨基酸残基,分别为 Y1068、Y1148、Y1173、Y992 和 Y1086。其中前 3 个是主要的自身酪氨酸磷酸化位点。

1.2 EGFR 相关信号转导途径 EGFR 能够与多种配体结合,包括 EGF、TGF- α 、amphiregulin、betacellulin 和 heparin-binding EGF 以及 epiregulin 等。EGFR 与配体结合后可形成同源二聚体或者与其他 ErbB 家族的成员形成异源二聚体,从而激活其胞内段的酪氨酸激酶活性,催化自身 C 末端的酪氨酸残基(Y891、Y992、Y1045、Y1068、Y1086、Y1142、Y1148 和 Y1173 等)或者其它胞内底物酪氨酸残基的磷酸化。酪氨酸的磷酸化为含有 SH2(SRC homology-2)和/或 PTB(protein tyrosine binding)结构域的信号转导分子和接头蛋白(如 Grb2、Shc、STAT5、



L1 和 L2 为胞外配体结合结构域 (ligand-binding domain); CR1 和 CR2 为胞外富含半胱氨酸结构域 (cysteine-rich domain), 又称为 S1 和 S2 结构域; JM 和 CT 分别为近膜结构域 (juxtamembrane domain) 和 C 末端结构域 (C-terminal domain); 跨膜结构域 (transmembrane domain) 主要位于 CR2 结构域和近膜结构域之间

图1 EGFR 结构示意图^[2]

Fig. 1 Schematic representation of domains of the epidermal growth factor receptor sequence^[2]

解和importin 介导的胞核转移。进入细胞核后, EGFR 可以作为转录因子或其他转录因子的调节因子, 激活与细胞的增殖、生存、侵袭及转移有关的基因。同时, 越来越多的研究显示, EGFR 等 ErbB 家族蛋白具有转移入细胞核的能力。转移入细胞核的 EGFR 可以作为转录因子或者转录因子的辅助因子而发挥作用。

2 环境理化因素对 EGFR 及其相关信号通路的影响

2.1 化学物质刺激与 EGFR 信号通路 化学致癌因素约占人类肿瘤病因的 80%, 业已发现有 2 000 余种化学物质对动物有致癌作用, 其中部分与人类肿瘤形成密切相关。化学致癌物结构种类繁多, 如多环芳烃 (polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH)、芳香胺 (aromatic amines, AA)、杂环胺 (heterocyclic amines)、亚硝胺 (nitrosamines, NA) 和某些霉菌毒素和植物成分, 以及无机元素及其化合物等。

2.1.1 亚硝基胺类化学物质: 亚硝基胺类化学物质是环境中广泛存在的化学诱变剂和致癌剂, 广泛存在于空气、水、熏烤肉类、咸鱼酸菜及油煎食品中, 致癌性强, 可致多脏器肿瘤形成。

烷化剂 N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍 (N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, MNNG) 是一种实验室中广泛用于研究亚硝基胺类化学诱变剂和致癌剂作用机制的模式致癌物^[4]。烷化剂通过将它们的烷化基团转移到 DNA 和蛋白质等分子形成加合物, 可直接引起基因组 DNA 损伤, 导致基因突变、染色体畸变、细胞死亡, 以及诱导消化道肿瘤发生等^[5]。研究发现, 在 MNNG 暴露细胞中可发生广泛的基因和蛋白质表达改变, 以及转录因子和相关信号转导通路的激活。诱发细胞应答反应的信号可起源于细胞核、表面受体/胞内信号蛋白, 以及内质网等多个细胞部位^[4,6-7]。低浓度 MNNG 处理就能引起细胞表面 EGFR 的聚簇但不引起其自身磷酸化^[8], 也不能征募下游接头蛋白^[9]及激活信号分子 Ras^[8]。有趣的是, MNNG 并不影响 EGF 与 EGFR 的结合, 但抑制 EGF 结合引起的 EGFR 自身磷酸化以及 Ras 激活。MNNG 对细胞膜脂类的影响可能也与其引起受体聚簇有

关^[10]。MNNG 影响 EGFR 及其信号转导的机制可能还与其激活内质网应激反应, 诱导内质网应激特异性蛋白 GRP78/BiP 表达增加, 形成 EGFR/BiP 复合物而影响 EGFR 相关信号转导有关^[9]。

烟草特有亚硝胺 (TSNAs) 是由烟草生物碱通过亚硝胺化作用而产生的, 是只存在于烟草、烟草制品和烟草烟气中的亚硝胺类化合物。亚硝胺 4-(N-亚硝基甲氨基)-1-(3-吡啶基)-1-丁酮 (NNK) 是 TSNAs 的典型代表。NNK 及其主要代谢物 4-(N-亚硝基甲氨基)-1-(3-吡啶基)-1-丁醇 (NNAL) 具有特异的致肺癌活性, 而且它们是卷烟烟气中唯一已知的胰腺致癌物。Laag 等研究表明, 在胰腺癌细胞和小气道上皮细胞中 NNK 能激活 ERK1/2 和 CREB/ATF-1。这种激活是 NNK 激活 β 肾上腺素能受体与 EGFR 共同作用的结果, 而且 NNK 能够激活 EGFR Y991、Y1068 和 Y1173 的磷酸化^[11-12]。因此, 有些研究将 EGFR 作为肺癌治疗的靶点, 以求通过作用于 EGFR 来抑制肺癌细胞的增殖与分化^[13]。Askari 等在胰腺癌细胞中也发现 NNK 能同时激活 β 肾上腺素能受体与 EGFR, 促进细胞的增殖的现象^[14]。因此 NNK 引起的 EGFR 的过度激活在这些肿瘤的发展进程中可能发挥着重要的作用。

2.1.2 多环芳烃类化合物: 多环芳烃类化合物是由多个苯环缩合而成的碳氢化合物, 如苯并(a)芘 (benzo(a)pyrene, BaP) 和 7,12-二甲苯并(a)蒽 (7,12-dimethylbenz(a)anthracene, DMBA) 等。该类化合物是迄今已知致癌物中数量最多, 分布最广, 对人的健康威胁最大的一类环境致癌物, 主要存在于焦油、煤油、沥青、工业废气、香烟烟雾、熏烤食品中。BaP 进入体内后, 经酶催化生成活性代谢产物, 既可作用于 DNA 分子启动肿瘤的发生, 也可以通过非基因毒性的信号转导途径发挥促癌作用, 是一种完全致癌物。

7,8-二羟-9,10-环氧苯并(10)芘 (benzo(a)pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide, BPDE) 是 BaP 通过细胞色素 P450s 酶系催化代谢的重要的终代谢产物之一, 具有亲电子活性基团, 能与核酸的碱基和蛋白质的氨基酸残基的亲核基

团共价结合,形成加合物而导致DNA损伤。研究表明,BPDE可以增加胞内的钙离子浓度,引起EGFR的磷酸化,激活其下游PI3K-AKT途径,促进细胞增殖,从而缓解BPDE引起的细胞凋亡^[15]。BaP的另一类研究比较多的代谢产物为BaP-quinones(BPQ)。BPQ(包括1,6-BPQ,3,6-BPQ和6,12-BPQ)主要由CYPs酶系的1A和1B家族酶催化形成,也可以经过氧化氢酶作用或紫外照射形成。BPQ具有结合DNA和启动肿瘤发生的作用。BPQ作用于上皮细胞产生的活性氧(reactive oxygen species,ROS)和一些特异性的超氧化物阴离子,可能与EGFR信号通路的激活有关,从而促进细胞增殖^[16-17]。1,6-BPQ和3,6-BPQ都可以激活EGFR及其下游的信号通路,而1,6-BPQ产生ROS的量要远远高于3,6-BPQ。基因表达芯片和RT-PCR实验证明,1,6-BPQ和3,6-BPQ两者之间存在着诱导基因表达的差异,但两者都能激活促进细胞增殖和生存的多条通路,在肿瘤的发生发展中具有重要作用^[17]。有些BPQ能够与细胞的Ah受体(芳香烃受体)结合而启动细胞内的信号转导。BPQ还能引起细胞的氧化应激和内质网功能失调。

2.1.3 无机元素及其化合物:铬、镉、砷、镍、铍及其化合物均为人类确定致癌物。这些物质可通过职业性暴露、周边环境污染或者食物摄入等途径,诱发皮肤肿瘤和呼吸系统肿瘤,而使相关人群的患癌率升高。

砷类化合物分为三价砷类化合物(arsenite)的和五价砷类化合物(arsenate)两种形式。砷类化合物的效应非常复杂,一方面它可以通过促进细胞的增殖引发肿瘤的产生;另一方面砷类化合物可以通过诱导肿瘤细胞的凋亡而用于某些肿瘤的治疗,如血液系统恶性肿瘤特别是急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)、前列腺癌和肝胆癌等的治疗。这种复杂的效应可能与砷类化合物的种类、使用浓度和针对的细胞类型及接触时间等的不同有关。最关键因素还是与砷类化合物影响细胞正常的凋亡控制机制的程度有关^[18]。这种影响主要是通过一些信号传导途径来实现的,其中一条重要的信号通路就是c-Src

依赖的EGFR-MAPK通路。砷类化合物可以直接或者通过增加细胞内的自由基,间接抑制细胞内的蛋白酪氨酸磷酸水解酶活性,促进EGFR的磷酸化和MAPK信号传导途径及其下游ERK的激活。而ERK的激活与细胞的转化有密切的联系^[19]。

环境中的其他一些金属化学物质(如锌,钒等)也能激活EGFR酪氨酸激酶活性及其下游Ras依赖的MEK1/2和ERK1/2。更值得注意的是,钒能引起Ras依赖的I κ B α 丝氨酸磷酸化,促进NF- κ B与DNA结合^[20]。锌激活EGFR的方式是通过c-src激酶而非依赖于EGFR的二聚化及其自身的酪氨酸激酶活性^[21]。

2.2 物理因素刺激与EGFR信号通路 有害环境物理因素主要包括紫外线、电离辐射以及石棉等异物刺激,多与职业接触或暴露有关。

2.2.1 紫外线:紫外线照射是人体发生非黑色素皮肤癌的主要原因之一。紫外线是波长为100~400 nm的电磁波,根据波长不同又分为近紫外线UVA、远紫外线UVB和超短紫外线UVC。紫外线的波长愈短,对人类皮肤的渗透程度和危害越大。虽然阳光中几乎全部的UVC和绝大多数的UVB可以被地球臭氧层所吸收,但是,照射到地球表面的大约1%~10%的UVB和90%的UVA照样可以被机体DNA或蛋白质所吸收成为人类皮肤癌的主要致癌原。哺乳动物细胞暴露于紫外线中,可以引起一些生长相关的早期反应基因(如*c-jun*, *c-fos*等)的表达上调;一些转录因子,包括AP-1家族成员和NF- κ B等发生翻译后修饰;生长因子受体、Src和Ras-Raf-MEK-MAPK等信号途径激活。但UV激活这些分子的具体机制目前还不十分明了。很多研究表明UV引起细胞内信号传导可能具有波长依赖性^[22]。MAPK信号传导途径是UV作用的一个重要的靶点,在UV引起的很多细胞反应中发挥着重要的作用,但随着UV作用的波长和剂量的不同,MAPK途径激活的方式也不尽相同^[22]。

UV激活EGFR信号通路在很多细胞系中都有发现,这种激活可能与UV介导细胞活性氧的产生、活性氧介导胞浆蛋白酪氨酸磷酸水解酶失活等有关^[23]。也有报道UV激活EGFR

信号通路可能与EGFR吸收了UV的能量引起构象变化、或者UV通过干扰细胞膜而影响EGFR有关。此外,UV照射引起EGFR配体上调也在其中起了部分作用。UV通过EGFR能激活下游一系列信号转导,包括引起PI3K-AKT途径激活而促进细胞生存和凋亡抑制。在UV照射之后,ERKs、p38激酶^[24-25]和JNK(c-Jun NH₂-terminal kinase)这些MAPK途径的信号传导分子被激活,EGFR在其中起了重要的作用。因此,EGFR在UV照射之后肿瘤的增殖调控中起了关键的作用。

2.2.2 电离辐射: 研究证明,电离辐射可激活EGFR/ERBB。与UV和过氧化氢等一样,电离辐射可以促进细胞内活性氧的生成,而活性氧的增加可以抑制细胞内的蛋白酪氨酸磷酸酶活性,从而增强EGFR的活性。最近有报道发现,电离辐射引起的EGFR的磷酸化的主要位点为Y992,而这个位点的磷酸化又与电离辐射引起SHP2(The SH2 domain-containing protein-tyrosine phosphatase)活性的降低有密切的联系^[26]。Lee等发现,电离辐射促进细胞内NOS的活性,从而增加细胞内NO含量^[27]。另外,电离辐射可以上调EGFR配体的自分泌或旁分泌,增加EGFR的活性^[28]。电离辐射可以激活EGFR下游的一系列信号转导途径,包括Ras-MAPK、PI3K-PKB和PLC γ -PKC以及JAK-STAT途径等。这些途径的激活可以引起细胞增殖和增强细胞的抗凋亡能力,增加对辐射抵抗能力,此可能是细胞自我保护的一个重要防御机制。EGFR在电离辐射中发挥自我保护作用的另一条途径是通过EGFR的细胞核转移。研究发现电离辐射可引起EGFR的细胞核转移,引起DNA依赖的蛋白激酶的激活(DNA-dependent protein kinase,DNA-PK),而DNA-PK对于DNA双链断裂的修复是必须的^[29]。一些电离辐射的保护剂,如O-phospho-tyrosine(P-Tyr)等也会促进EGFR的核转移,从而激活DNA依赖的蛋白激酶,促进DNA双链断裂的修复^[30]。

目前,放射疗法被广泛用于肿瘤的治疗,但是疗效有限。放疗(离子射线)与化疗(如烷化剂)的联合使用可以增加对肿瘤细胞的杀伤力,

但是与此同时也会增加对正常组织的伤害。EGFR对电离辐射的抵抗作用使得EGFR成为增强肿瘤疗效的重要靶点之一,同时抑制EGFR酪氨酸激酶活性可以大大增强肿瘤细胞对化疗和放疗的敏感度。

2.2.3 工频磁场: 电力事业的飞速发展和各种电器设备的广泛应用给人们的生活带来了越来越多的便利,但是与此同时,也使更多的人暴露在职频磁场之中。工频磁场引起生物学效应确切机制目前还不十分明了。研究报道50 Hz 0.4 mT工频磁场可以引起EGFR的聚簇^[31]及其下游Ras的激活^[32],而且这些现象可以被噪声磁场所干扰^[32-33]。EGFR聚簇可能与磁场影响其胞内段酪氨酸激酶结构域有关^[31],也可能与工频磁场可以作用于细胞膜的脂质双分子层,引起EGFR的聚簇或者直接产生一个实时的脉冲电场而导致受体的重新分布有关^[31]。

3 结 语

近年来的研究已部分揭示了环境理化因素刺激对EGFR及相关信号通路的影响及其分子与细胞学机制。许多环境理化因素可诱导EGFR磷酸化,如通过促进细胞内活性氧或一氧化氮的生成来抑制蛋白酪氨酸磷酸酶的活性,从而促进EGFR酪氨酸磷酸化而激活EGFR信号通路;或促进EGFR配体的表达上调而导致EGFR的过度激活;或直接影响EGFR的构象或激酶结构域;或通过作用于细胞膜来影响EGFR的膜上分布;或促进EGFR细胞核转移;或通过与其它细胞膜受体协同作用等,最终激活EGFR介导的多条信号通路,促进细胞增殖和生存,并由此可能与肿瘤的发生发展相关。另一方面,某些环境理化因素,如低剂量MNNG和BPDE诱导的早期应激反应,可抑制EGFR及其信号通路而导致细胞周期阻滞,其可能的机制是通过诱导氧化应激和内质网应激反应而抑制EGFR的激活。然而,众多环境理化因素对EGFR及其信号通路影响的确切机制目前还不是十分明了,而且不同理化刺激因素影响EGFR及其信号通路的机制和效应不尽相同。基因组学和蛋白质组学以及信号通路网络分析表明,MNNG和BPDE等DNA损伤

剂可诱导多种细胞基因快速或持续表达,涉及多种信号通路激活和多重水平的复杂调节,影响众多的细胞功能。对细胞的影响效应还与理化刺激因素的性质、暴露时间和剂量、应答细胞的种类等相关^[4,34-39]。进一步深入研究环境刺激对细胞受体和信号通路等表遗传机制的影响及其与细胞应激反应、细胞增殖和凋亡,以及细胞转化和肿瘤等疾病生发展的关系,对于阐明相关机制并进行有效干预具有重要的意义。

References:

- [1] CITRI A, YARDEN Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(7): 505-516.
- [2] JORISSEN R N, WALKER F, POULIOT N, et al. Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling [J]. *Exp Cell Res*, 2003, 284(1): 31-53.
- [3] SCALTRITI M, BASELGA J. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(18): 5268-5272.
- [4] LI H, SHAO J, LU X, et al. Identification of early responsive genes in human amnion epithelial FL cells induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine using oligonucleotide microarray and quantitative real-time RT-PCR approaches [J]. *Mutat Res*, 2008, 644(1-2): 1-10.
- [5] WYATT M D, PITTMAN D L. Methylating agents and DNA repair responses: Methylated bases and sources of strand breaks [J]. *Chem Res Toxicol*, 2006, 19(12): 1580-1594.
- [6] SHEN J, CHEN W, YIN X, et al. Proteomic analysis of different temporal expression patterns induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine treatment [J]. *J Proteome Res*, 2008, 7(7): 2999-3009.
- [7] SHEN J, WU M, and YU Y. Proteomic profiling for cellular responses to different concentrations of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine [J]. *J Proteome Res*, 2006, 5(2): 385-395.
- [8] GAO Z, YANG J, HUANG Y, et al. N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine interferes with the epidermal growth factor receptor-mediated signaling pathway [J]. *Mutat Res*, 2005, 570(2): 175-184.
- [9] LIU G, SHANG Y, YU Y. Induced endoplasmic reticulum (ER) stress and binding of over-expressed ER specific chaperone GRP78/BiP with dimerized epidermal growth factor receptor in mammalian cells exposed to low concentration of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine [J]. *Mutat Res*, 2006, 596(1-2): 12-21.
- [10] HUANG Y, YANG J, SHEN J, et al. Sphingolipids are involved in N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced epidermal growth factor receptor clustering [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 330(2): 430-438.
- [11] LAAG E, MAJIDI M, CEKANOVA M, et al. NNK activates ERK1/2 and CREB/ATF-1 via beta-1-AR and EGFR signaling in human lung adenocarcinoma and small airway epithelial cells [J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(7): 1547-1552.
- [12] HILDEGARD M, SCHULLER M C. NNK-induced hamster lung adenocarcinomas over-express beta2-adrenergic and EGFR signaling pathways [J]. *Lung Cancer*, 2005, 49(1): 35-45.
- [13] LONARDO F, DRAGNEV K H, FREE-MANTLE S J, et al. Evidence for the epidermal growth factor receptor as a target for lung cancer prevention [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(1): 54-60.
- [14] ASKARI M D, TSAO M S, SCHULLER H M. The tobacco-specific carcinogen, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone stimulates proliferation of immortalized human pancreatic duct epithelia through beta-adrenergic transactivation of EGF receptors [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2005, 131(10): 639-648.
- [15] BURDICK A D, IVNITSKI-STEELE I D, LAUER F T, et al. PYK2 mediates anti-apoptotic AKT signaling in response to benzo[a]pyrene diol epoxide in mammary epithelial cells [J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27(11): 2331-2340.
- [16] BURDICK A D, DAVIS J W 2nd, LIU K J, et al. Benzo(a)pyrene quinones increase cell proliferation, generate reactive oxygen species,

- and transactivate the epidermal growth factor receptor in breast epithelial cells [J]. **Cancer Res**, 2003, 63(22): 7825-7833.
- [17] BURCHIEL S W, THOMPSON T A, LAUER F T, et al. Activation of dioxin response element (DRE)-associated genes by benzo(a)pyrene 3, 6-quinone and benzo(a)pyrene 1, 6-quinone in MCF-10A human mammary epithelial cells [J]. **Toxicol Appl Pharmacol**, 2007, 221(2): 203-214.
- [18] BODE A M, DONG Z. The paradox of arsenic: molecular mechanisms of cell transformation and chemotherapeutic effects [J]. **Crit Rev Oncol Hematol**, 2002, 42(1): 5-24.
- [19] GHOSH P, BANERJEE M, GIRI A K, et al. Toxicogenomics of arsenic: classical ideas and recent advances [J]. **Mutat Res**, 2008, 659(3): 293-301.
- [20] WU W, JASPERS I, ZHANG W, et al. Role of Ras in metal-induced EGF receptor signaling and NF-kappaB activation in human airway epithelial cells [J]. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, 2002, 282(5): L1040-1048.
- [21] SAMET J M, DEWAR B J, WU W, et al. Mechanisms of Zn²⁺-induced signal initiation through the epidermal growth factor receptor [J]. **Toxicol Appl Pharmacol**, 2003, 191(1): 86-93.
- [22] BODE A M, DONG Z. Mitogen-activated protein kinase activation in UV-induced signal transduction [J]. **Sci STKE**, 2003, 2003(167): RE2.
- [23] XU Y, SHAO Y, VOORHEES J J, et al. Oxidative inhibition of receptor-type protein-tyrosine phosphatase kappa by ultraviolet irradiation activates epidermal growth factor receptor in human keratinocytes [J]. **J Biol Chem**, 2006, 281(37): 27389-27397.
- [24] VERGAJAUREGUI S, SAN MIGUEL A, PUERTOLLANO R. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase promotes epidermal growth factor receptor internalization [J]. **Traffic**, 2006, 7(6): 686-698.
- [25] ZWANG Y, YARDEN Y. p38 MAP kinase mediates stress-induced internalization of EGFR: implications for cancer chemotherapy [J]. **Embo J**, 2006, 25(18): 4195-4206.
- [26] STURLA L M, AMORINO G, ALEXANDER M S, et al. Requirement of Tyr-992 and Tyr-1173 in phosphorylation of the epidermal growth factor receptor by ionizing radiation and modulation by SHP2 [J]. **J Biol Chem**, 2005, 280(15): 14597-14604.
- [27] LEE H C, AN S, LEE H, et al. Activation of epidermal growth factor receptor and its downstream signaling pathway by nitric oxide in response to ionizing radiation [J]. **Mol Cancer Res**, 2008, 6(6): 996-1002.
- [28] SZUMIEL I. Epidermal growth factor receptor and DNA double strand break repair: the cell's self-defence [J]. **Cell Signal**, 2006, 18(10): 1537-1548.
- [29] DITTMANN K, MAYER C, FEHRENBACHER B, et al. Radiation-induced epidermal growth factor receptor nuclear import is linked to activation of DNA-dependent protein kinase [J]. **J Biol Chem**, 2005, 280(35): 31182-31189.
- [30] DITTMANN K, MAYER C, WANNER G, et al. The radioprotector O-phospho-tyrosine stimulates DNA-repair via epidermal growth factor receptor- and DNA-dependent kinase phosphorylation [J]. **Radiother Oncol**, 2007, 84(3): 328-334.
- [31] JIA C, ZHOU Z, LIU R, et al. EGF receptor clustering is induced by a 0.4 mT power frequency magnetic field and blocked by the EGF receptor tyrosine kinase inhibitor PD153035 [J]. **Bioelectromagnetics**, 2007, 28(3): 197-207.
- [32] KE X Q, SUN W J, LU D Q, et al. 50-Hz magnetic field induces EGF-receptor clustering and activates RAS [J]. **Int J Radiat Biol**, 2008, 84(5): 413-420.
- [33] SUN W J, FU Y T, LU D Q, et al(孙文均, 付一提, 鲁德强, 等). Superposition of noise magnetic fields inhibits clustering of fibroblast membrane surface receptors induced by 50 Hz magnetic fields in Chinese hamster lungs [J]. **Chinese Journal of Preventive Medicine(中华预防医学杂志)**, 2004, 38(1): 5-7. (in Chinese)

- [16] SUN Ying-lin, LIU Yu-hua (孙樱林, 刘玉华). The effects of the fixed prosthesis made of Ni-Cr alloy on MRI [J]. **Journal of Modern Stomatology** (现代口腔医学杂志), 2007, 21(1): 72-74. (in Chinese)
- [17] ZHAO Hai-tao, LU Jun, WEI Meng-qi, et al (赵海涛, 陆军, 魏梦琦, 等). Study on MRI artifact Of dental metallic material [J]. **Chinese Medical Equipment Journal** (医疗卫生装备), 2003, 24(6): 3-5. (in Chinese)
- [18] KANEDA T, MINAMI M, CURTIN H D, et al. Dental bur fragments causing metal artifacts on MR images [J]. **AJNR Am J Neuroradiol**, 1998, 19(2): 317-319.
- [19] KAZUYUKI M, KAWAI T, MURAKAMI S, et al. A method of reducing susceptibility artifacts in MRI of the head and neck region [J]. **Oral Radiol**, 1996, 13(1): 45-49.
- [20] GRAY C F, REDPATH TW, SMITH FW, et al. Pre-surgical dental implant assessment by magnetic resonance imaging [J]. **Oral Implantol**, 1996, 22(2): 147-153.
- [21] GLOVER G H, PAULY J M. Projection reconstruction techniques for reduction of motion effects in MRI [J]. **Magn Reson Med**, 1992, 28(2): 275-289.
- [22] ARFANAKIS K, TAMHANE A A, PIPEJG, et al. K-space undersampling in propeller imaging [J]. **Magn Reson Med**, 2005, 53(3): 675-683.

[责任编辑 张荣连]

(上接第327页)

- [34] SHEN W, LIU H, YU Y. Proteomic analysis of cellular responses to different concentrations of anti-benzo (a) pyrene-7, 8-dihydrodiol-9, 10-epoxide in human amniotic epithelial FL cells [J]. **J Proteome Res**, 2007, 6(12): 4737-4748.
- [35] WU M, SHEN J, ZHAN J, et al. dUTP Pyrophosphatase, its appearance in extracellular compartment may serve as a potential biomarker for N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine exposure in mammalian cells [J]. **Proteomics**, 2006, 6(10): 3001-3007.
- [36] SHEN W, LIU H, YU Y. Translation initiation proteins, ubiquitin-proteasome system related proteins, and 14-3-3 proteins as response proteins in FL cells exposed to anti-benzo [a] pyrene-7, 8-dihydrodiol-9, 10-epoxide [J]. **Proteomics**, 2008, 8(17): 3450-3468.
- [37] BEGLEY T J, SAMSON L D. Network responses to DNA damaging agents [J]. **DNA Repair (Amst)**, 2004, 3(8-9): 1123-1132.
- [38] WORKMAN C T, MAK H C, McCUINE S, et al. A systems approach to mapping DNA damage response pathways [J]. **Science**, 2006, 312(5776): 1054-1059.
- [39] LU X, SHAO J, LI H, et al. Early whole-genome transcriptional response induced by benzo [a] pyrene diol epoxide in a normal human cell line [J]. **Genomics**, 2009. (in print)

[责任编辑 张荣连]