

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2018.05.008

· 基础研究 ·

西黄浸提液抑制胃癌 SGC-7901 细胞增殖的可能机制

唐渊, 梁超, 蔡清萍(第二军医大学长征医院 胃肠外科, 上海 200003)

[摘要] **目的:**探讨西黄浸提液对胃癌 SGC-7901 细胞增殖的影响及其可能机制。**方法:**常规培养胃癌细胞株 SGC-7901, 用 CCK-8 法和细胞流式细胞术检测不同质量浓度(3.2、6.4、12.8 和 25.6 mg/ml)的西黄浸提液在不同时间点(24、48 和 72 h)对 SGC-7901 细胞增殖和凋亡的影响, 用 qPCR 法检测不同质量浓度西黄浸提液对 SGC-7901 细胞凋亡相关基因 *Bax* 和 *Bcl-2* mRNA 表达的影响, 用 Western blotting 检测西黄浸提液对凋亡相关蛋白 caspase 3、caspase 9、*Bax* 和 *Bcl-2* 表达的影响。**结果:**3.2~25.6 mg/ml 的西黄浸提液均能有效地抑制胃癌 SGC-7901 细胞的增殖($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 并且随浓度增加 SGC-7901 细胞凋亡率增加($P<0.01$)。西黄浸提液能够显著上调 SGC-7901 细胞 *Bax* mRNA 和下调 *Bcl-2* mRNA 表达水平($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 并可增加 caspase 3、caspase 9 和 *Bax* 蛋白表达、降低 *Bcl-2* 蛋白表达($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论:**西黄浸提液通过触发细胞凋亡抑制胃癌 SGC-7901 细胞的增殖, 此可成为一个潜在的胃癌辅助治疗的方法。

[关键词] 西黄浸提液; 胃癌; SGC-7901 细胞; 增殖; 凋亡

[中图分类号] R735.2; R730.52 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)05-0485-05

Mechanism of Xihuang extract in inhibiting proliferation of gastric cancer SGC-7901 cells

TANG Yuan, LIANG Chao, CAI Qingping (Department of Gastro-intestine Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Xihuang (XH) extract on the proliferation of gastric cancer SGC-7901 cells and its underlying mechanism. **Methods:** Gastric cancer cell line SGC-7901 was conventionally cultured. CCK-8 assay and flow cytometry were used to detect the effect of different concentrations of XH extracts (3.2, 6.4, 12.8, and 25.6 mg/ml) on proliferation and apoptosis of SGC-7901 cells after treatment for different time periods (24, 48, and 72 h); The effect of different concentrations of XH extracts on the mRNA expression of apoptosis-related genes (*Bax* and *Bcl-2*) was detected by qPCR; Western blotting was used to detect the effect of XH extracts on the expression of apoptosis-associated proteins (caspase 3, caspase 9, *Bax* and *Bcl-2*). **Results:** XH extracts (3.2, 6.4, 12.8, and 25.6 mg/ml) could effectively inhibit proliferation of gastric cancer SGC-7901 cells ($P<0.05$ or $P<0.01$) in a concentration-dependent manner ($P<0.01$). XH extract could significantly up-regulate *Bax* mRNA and down-regulate *Bcl-2* mRNA expression ($P<0.05$ or $P<0.01$); Meanwhile, XH extract could increase protein expressions of caspase 3, caspase 9, *Bax* but reduce *Bcl-2* protein expression ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion:** XH extract can inhibit the proliferation of gastric cancer SGC-7901 cells by triggering apoptosis, which may become a potential method of adjuvant treatment of gastric cancer.

[Key words] Xihuang extract; gastric cancer; SGC7901 cell; proliferation; apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(5): 485-489. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2018.05.008]

胃癌是常见的恶性肿瘤之一,也是导致癌症相关死亡的第二大原因^[1]。中国 90% 胃癌患者为进展期胃癌(advance gastric carcinoma, AGC),预后差、5 年生存率<25%^[2]。化疗是 AGC 的临床主要治疗方法。尽管越来越多的证据^[3-4]表明,化疗对 AGC 患者预后有所改善,但化疗的副作用往往严重影响患者的身体健康及生活质量。因此,急需寻找治疗 AGC 更安全、更有效的治疗方法。中医药是传统中医的主要形式,是治疗肿瘤的重要手段之一^[5]。大量研

究^[6-7]证实,中药可以有效治疗癌症。西黄(Xihuang, XH; 又称犀黄丸)由牛黄、乳香、没药和麝香组成,为

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81372670)。Project supported by the Natural Science Foundation of China(No. 81372670)

[作者简介] 唐渊(1993-),男,硕士生,住院医师,主要从事胃肠道肿瘤临床及基础研究, E-mail: hytangyuan@smmu.edu.cn

[通信作者] 蔡清萍(CAI Qingping, corresponding author), 博士,主任医师,主要从事胃肠道肿瘤临床及基础研究, E-mail: caiqingping@smmu.edu.cn

一种中药复方制剂^[9]。临床上西黄主要用于肝癌、乳腺癌、肺癌、结直肠癌等肿瘤的辅助治疗^[9-10]。但是西黄是否对胃癌有辅助治疗效应? 目前尚无研究报道。本研究拟探索西黄浸提液对胃癌细胞增殖和凋亡的影响, 探讨其作用及其机制, 旨在为西黄在临床治疗 AGC 提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 细胞系和主要试剂

人胃癌细胞系 SGC-7901 购自中国科学院细胞库(中国上海)。RMPI 1640 培养基、10% 胎牛血清(Hyclone 公司), RIPA 缓冲液(中国碧云天公司), CCK-8 试剂(日本同仁公司), Bax、Bcl-2、caspase 3、caspase 9 抗体(Santa Cruz 公司), GAPDH 抗体(Proteintech 公司), 羊抗兔抗体、羊抗鼠抗体(中国碧云天公司), ECL 试剂盒(Bio-Rad 公司), PCR 试剂盒(Thermo Fisher Scientific), SYBR Green Master Mix(日本 Toyobo 公司), TRIzol(美国 Invitrogen 公司)。西黄胶囊由河北万邦复临药业有限公司生产(批号: Z20153041), 西黄浸提液按文献[10-11]的方法制备。

1.2 细胞培养

胃癌 SGC-7901 细胞在 RMPI 1640 培养基、10% 胎牛血清、1% 青霉素和链霉素, 于 37 °C、5%CO₂ 的培养箱中培养, 约 2 d 传代 1 次, 培养至细胞对数生长期, 进行后续实验。

1.3 CCK-8 实验检测西黄对 SGC-7901 细胞增殖的影响

取对数生长期 SGC-7901 细胞, 胰酶消化, 以每孔 5×10^3 个细胞接种于 96 孔板, 每组设置 3 个复孔。加入不同质量浓度(1.6、3.2、6.4、12.8、25.6 mg/ml)的西黄浸提液分别培养 24、48、72 h 后, 加药孔为培养基+西黄+CCK-8 试剂; 对照孔为培养基+CCK-8 试剂; 空白孔为不加西黄、培养基和 CCK-8 试剂。根据 CCK-8 试剂生厂商说明书测定细胞的增殖能力, 用酶标仪检测波长 450 nm 处的各孔光密度(D)值。细胞增殖率(%)=(加药-对照)/(对照-空白)×100%。使用 GraphpadPrism 5 软件绘制细胞增殖曲线, 并计算 IC₅₀ 值。实验重复 3 次。

1.4 细胞流式术检测西黄对 SGC-7901 细胞凋亡的影响

用不同浓度的西黄浸提液处理 SGC-7901 细胞 72 h, 空白对照组加入为等量 RMPI 1640 培养基, 每组设置 3 个复孔。细胞刮刀收集细胞用 PBS 洗涤 2 次, 然后将细胞重悬于 200 μl 的 PBS 缓冲液, 分别加入 5 μl AV 和 5 μl PI, 在暗盒中孵育 15 min, 立即上流式细胞仪检测, 收集、分析数据。实验重复 3 次。

1.5 Western blotting 检测西黄对 SGC-7901 细胞凋亡相关蛋白表达的影响

收取不同浓度西黄浸提液处理 SGC-7901 细胞 72 h, 空白对照组加入等量 RMPI 1640 培养基, 用 PBS 洗涤并在 RIPA 缓冲液中裂解细胞。提取的蛋白质通过 SDS-PAGE 分离并转膜。在室温下用含有 5% 脱脂牛奶的吐温 20 缓冲液的 Tris 缓冲液封闭 1 h 后, 膜在 4 °C 下与一抗孵育过夜(Bax 稀释比 1:1 000, Bcl-2 稀释比 1:1 000, GAPDH 稀释比 1:5 000, caspase 3 稀释比 1:1 000 和 caspase 9 稀释比 1:1 500)。用 TBST 缓冲液再次清洗后, 膜与二抗室温孵育 1 h, TBST 缓冲液洗涤 3 次, 使用增强的化学发光 ECL 试剂盒检测, 上机检测。使用 Image J 图像处理软件进行蛋白定量分析测定, 得出条带的灰度(D)值, 最终结果用目标平均灰度值/内参平均灰度值的比值来表示。实验重复 3 次。

1.6 qPCR 法检测西黄对 SGC-7901 细胞 Bax 和 Bcl-2 mRNA 表达的影响

收取不同浓度西黄浸提液处理 72 h 的 SGC-7901 细胞, 空白对照组加入等量 RMPI 1640 培养基, 使用 TRIzol 方法分离出总 RNA, 参照 PCR 试剂盒说明书方法操作。取 1 μg 总 RNA 用于 cDNA 合成。SYBR Green Master Mix 对 Bax、Bcl-2 和 GAPDH 进行 cDNA 扩增荧光标记, 每组设 3 个复孔。Bax、Bcl-2 和 GAPDH 的引物序列由上海生工生物公司合成。Bax 上游引物为 5'-CCCGAGAGGTCTTTTCCGAG-3', 下游引物为 5'-CCAGCCCATGATGGTTCTGAT-3'; Bcl-2 上游引物为 5'-GGTGGGGTCATGTGTGTGG-3', 下游引物为 5'-GGTGGGGTCATGTGTGTGG-3'; GAPDH 上游引物为 5'-CAAGGTCATCCATGACAACCTTTG-3', 下游引物为 5'-GTCCAC-CACCCTGTTGCTGTAG-3'。qPCR 反应条件: 94 °C 10 min, 94 °C 30 s, 60 °C 30 s, 72 °C 45 s, 共 40 个循环; 再 72 °C 10 min。使用 ABI 7300 系统软件获得并分析数据。以 GAPDH 为内参, 以 2^{-ΔΔCt} 方法计算基因 mRNA 的表达水平。实验重复 3 次。

1.7 统计学处理

采用 SPSS21.0 统计学分析软件, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 ANOVA 检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 西黄抑制胃癌 SGC-7901 细胞增殖

CCK-8 实验结果(表 1)显示, 不同质量浓度的西黄浸提液分别处理 24、48 和 72 h 后, 对胃癌 SGC-7901 细胞增殖抑制作用呈明显的剂量依赖性。3.2~

25.6 mg/ml 西黄浸提液对 SGC-7901 细胞均具有抗增殖作用,尤以 25.6 mg/ml 组抑制作用最强($P<0.01$)。24、48 和 72 h 的 IC_{50} 值分别为 (10.571 ± 4.189) 、 (5.354 ± 0.866) 和 (3.504 ± 0.508) mg/ml。

表1 西黄对胃癌SGC-7901细胞增殖率的影响(%)
Tab.1 The effect of Xihuang on proliferative rate of gastric cancer SGC-7901 cells(%)

Concentration of XH [c_B /(mg·ml ⁻¹)]	Action time (t/h)		
	24	48	72
1.6	95.26±3.49	94.80±8.50	84.28±4.91 [△]
3.2	88.97±2.08	84.59±5.29	75.37±4.60 ^{△△}
6.4	83.14±4.02	74.19±6.60*	59.20±7.94 ^{**△△△}
12.8	74.41±6.13 ^{**}	51.60±8.03 ^{**△}	50.36±6.97 ^{**△△△△}
25.6	68.22±8.65 ^{**}	64.64±4.34 ^{**△△}	35.08±6.36 ^{**△△△△}

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs 1.6 mg/ml group; [△] $P<0.05$, ^{△△} $P<0.01$ vs 24 h group same concentration group;
^{△△} $P<0.05$, ^{△△△} $P<0.01$ vs 48 h group same concentration group

2.2 西黄促进胃癌 SGC-7901 细胞凋亡

根据上述抑制细胞增殖的 IC_{50} 值,选取 3.2、6.4 和 12.8 mg/ml 的西黄浸提液处理胃癌 SGC-7901 细胞 72 h,流式细胞术检测结果(图 1A)显示,空白对照组和 3.2 mg/ml 组胃癌 SGC-7901 细胞凋亡率均较低,随着药物浓度的增加 SGC-7901 细胞凋亡率逐渐增加。

6.4 和 12.8 mg/ml 组细胞凋亡率显著高于空白对照组 [$(14.10 \pm 3.06)\%$ 、 $(18.76 \pm 6.56)\%$ vs $(3.03 \pm 0.75)\%$, $F=14.34$, $P<0.01$];而 3.2 mg/ml 组与空白对照组比较无统计学意义 [$(3.76 \pm 1.79)\%$ vs $(3.03 \pm 0.75)\%$, $F=14.34$, $P>0.05$]。

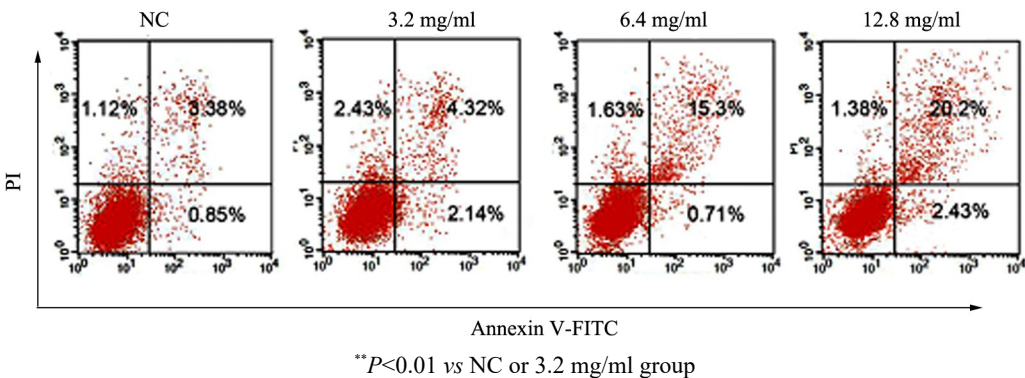


图1 西黄对胃癌SGC-7901细胞凋亡的影响

Fig.1 The effect of Xihuang on apoptosis of gastric cancer SGC-7901 cells

2.3 西黄下调胃癌 SGC-7901 细胞 Bcl-2 并上调 Bax 的表达

用不同浓度的西黄浸提液处理 SGC-7901 细胞 72 h 后,qPCR 检测结果(图 2A)显示,3.2、6.4 和 12.8 mg/ml 组细胞的 *Bcl-2* mRNA 表达显著低于空白对照组($F=54.84$, $P<0.05$),6.4 和 12.8 mg/ml 组细胞的 *Bax* mRNA 表达显著高于空白对照组($F=134.20$, $P<0.01$)。

Western blotting 检测结果(图 2B)显示,6.4 和 12.8 mg/ml 组 SGC-7901 细胞中 Bax、caspase 3 和 caspase 9 蛋白表达也显著高于对照组 [(123.24 ± 19.28) 、 (180.24 ± 12.87) , (140.23 ± 10.25) 、 (212.36 ± 17.89) ,

(125.23 ± 23.41) 、 (230.27 ± 23.36) vs (100.00 ± 2.35) , $F=28.26$, 67.73 , 39.08 , $P<0.05$ 或 $P<0.01$],而 *Bcl-2* 的蛋白水平降低 [(63.21 ± 12.25) 、 (35.12 ± 12.38) vs (100.00 ± 4.53) , $F=29.42$, $P<0.05$]。

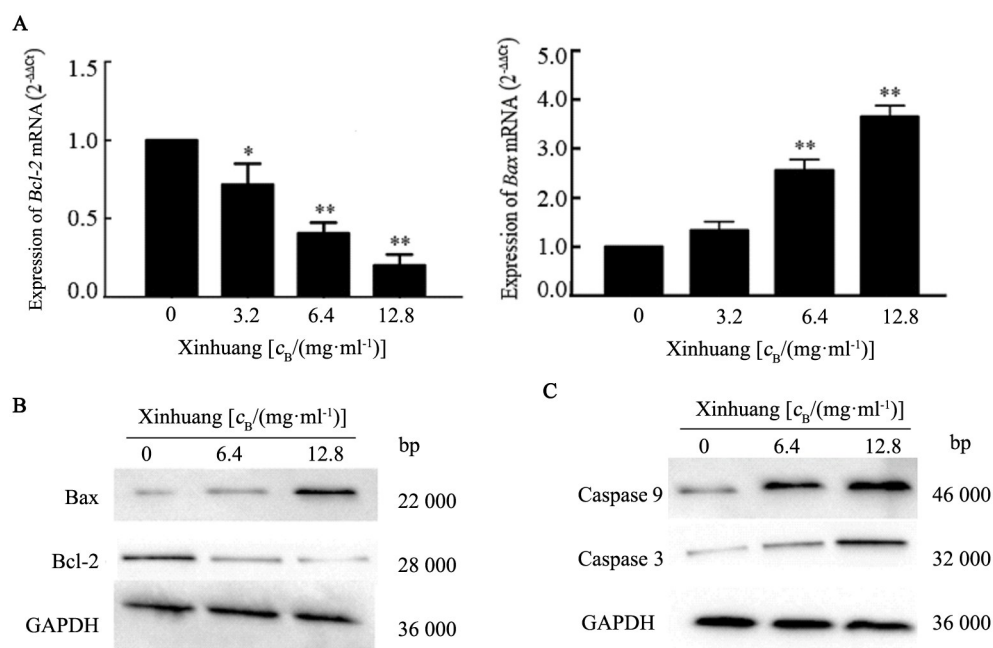
3 讨论

越来越多的研究^[6-7,12]显示,中医中药在治疗多种恶性肿瘤中发挥积极有效作用,也是我国肿瘤治疗的特色之一。西黄胶囊是我国传统的中药复方制剂,对多种恶性肿瘤具有抑制作用,临床上广泛用于辅助治疗恶性肿瘤。本研究结果显示,西黄胶囊浸提液抑制胃癌细胞的增殖,并且呈浓度依赖性;西黄

胶囊浸提液可促进胃癌细胞凋亡。研究结果表明,胃癌细胞中凋亡相关蛋白表达可被西黄胶囊浸提液调控。

WANG等^[13]证实,西黄可通过调节ZEB1-SCRIB环路抑制结直肠癌细胞上皮-间质转化,从而产生抗

肿瘤效应。马杰等^[14]揭示了西黄增强免疫清除功能,增加IL-2、IFN- γ 、CD3⁺T等表达,产生抗肿瘤作用。这些研究结果显示西黄抗肿瘤机制复杂多样,需进一步探讨研究。



* $P < 0.05$, ** $P < 0.05$ vs 0 or 3.2 mg/ml group

图2 西黄处理72 h时胃癌SGC-7901细胞*Bcl-2*和*Bax* mRNA(A)和蛋白(B)及caspase 3与caspase 9蛋白(C)的表达
Fig.2 mRNA(A) and protein(B) expression levels of *Bcl-2* and *Bax* and caspase 3, caspase 9 protein (C) in gastric cancer SGC-7901 cells treated by Xihuang for 72 h

细胞无限增殖和抗细胞凋亡是肿瘤细胞的两个关键生物学特征^[15],本研究从这两方面着手研究西黄的抗肿瘤作用机制。研究结果表明,西黄浸提液显著抑制胃癌SGC-7901细胞增殖,其作用机制可能与诱导细胞凋亡有关,从而具有抗肿瘤作用。西黄浸提液具有诱导胃癌SGC-7901细胞凋亡的作用,且作用随药物浓度的提升而增强。*Bcl-2*基因是细胞凋亡信号转导的主要调节因子,具有抑制细胞凋亡的作用^[16]。*Bax*是*Bcl-2*基因家族的蛋白质,通过与*Bcl-2*正确竞争促进肿瘤细胞凋亡^[17-19]。本研究结果(图2A)显示,胃癌SGC-7901细胞中*Bax*的mRNA和蛋白表达水平以西黄浸提液浓度依赖性方式上调,而*Bcl-2*却与之相反。*caspase 3*是细胞凋亡途径的常见分子,在介导细胞凋亡过程中发挥重要作用^[18,20]。在检测*caspase 3*和*caspase 9*蛋白表达时(图2B)发现,此两种蛋白表达水平随着西黄浸提液浓度的提升而显著增加。因此,笔者推断西黄可能通过干扰*Bcl-2*家族的内稳态平衡,从而诱导胃癌SGC-7901细胞调

亡,进而产生抗肿瘤效应。

总之,本研究结果证明西黄浸提液通过诱导细胞凋亡来抑制胃癌SGC-7901细胞的增殖,其作用可能与调控胃癌SGC-7901细胞*Bcl-2*基因的下调和促进*Bax*基因的上调有关。因此,体内实验有待证实西黄对胃癌患者有价值、有效的辅助治疗作用。

[参考文献]

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [2] ZOU K, YANG S, ZHENG L, et al. Efficacy and safety of target combined chemotherapy in advanced gastric cancer: a meta-analysis and system review[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 737. DOI: 10.1186/s12885-016-2772-5.
- [3] DESIDERIO J, CHAO J, MELSTROM L, et al. The 30-year experience-A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer[J/OL]. Eur J Cancer, 2017, 79: 1-14

- [2018-03-20]. [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(17\)30868-7/abstract](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(17)30868-7/abstract). DOI:10.1016/j.ejca.2017.03.030.
- [4] SHITARA K. Chemotherapy for advanced gastric cancer: future perspective in Japan[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(Suppl 1): 102-110. DOI:10.1007/s10120-016-0648-7.
- [5] XU W, TOWERS A D, LI P, et al. Traditional Chinese medicine in cancer care: perspectives and experiences of patients and professionals in China[J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2006, 15(4): 397-403. DOI:10.1111/j.1365-2354.2006.00685.x.
- [6] SHI Z, SONG T, WAN Y, et al. A systematic review and meta-analysis of traditional insect Chinese medicines combined chemotherapy for non-surgical hepatocellular carcinoma therapy[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4355. DOI: 10.1038/s41598-017-04351-y.
- [7] HSU P Y, YANG S H, TSANG N M, et al. Efficacy of traditional Chinese medicine in Xerostomia and quality of life during radiotherapy for head and neck cancer: a prospective pilot study[J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 8359251[2018-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5011503/>. DOI: 10.1155/2016/8359251.
- [8] GUO Q, LIN J, LIU R, et al. Review on the Applications and molecular mechanisms of Xihuang pill in tumor treatment[J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 854307[2018-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4479127/>. DOI: 10.1155/2015/854307.
- [9] YU D, AN G Y. Clinical effects of Xihuang pill combined with chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer[J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 5936086[2018-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387817/>. DOI: 10.1155/2017/5936086.
- [10] PAN G, WANG W, WANG L, et al. Anti-breast cancer effects and mechanisms of Xihuang pill on human breast cancer cell lines[J]. *J Tradit Chin Med*, 2013, 33(6): 770-778. DOI: 10.1016/S0254-6272(14)60011-X.
- [11] 金沈锐, 祝彼得, 秦旭华, 等. 不同制备方法对西黄丸体外抑瘤作用影响的比较研究[J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(7): 1735-1737. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2008.07.093.
- [12] 袁野, 申春悌, 蒋敬庭, 等. 中药对 T 细胞免疫干预的抗肿瘤作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(2): 189-193. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.02.015.
- [13] WANG M, MENG J Y, HE S F, et al. Xihuang pill induces mesenchymal-epithelial transition and inhibits loss of apical-basal polarity in colorectal cancer cell through regulating ZEB1-SCRIB loop[J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(10): 751-757. DOI: 10.1007/s11655-014-1812-8.
- [14] 马杰, 王一尧, 杨伟, 等. 西黄丸抗肿瘤作用及其免疫清除功能的实验研究[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(8): 1499-1501. DOI: 10.4268/cjcm20140827.
- [15] RUIZ-CASADO A, MARTIN-RUIZ A, PEREZ L M, et al. Exercise and the hallmarks of cancer[J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(6): 423-441. DOI: 10.1016/j.trecan.2017.04.007.
- [16] MAES M E, SCHLAMP C L, NICKELLS R W, et al. BAX to basics: How the BCL2 gene family controls the death of retinal ganglion cells[J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 57: 1-25[2018-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5350025/>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.01.002.
- [17] CHENG E H, WEI M C, WEILER S, et al. BCL-2, BCL-X(L) sequester BH3 domain-only molecules preventing BAX- and BAK-mediated mitochondrial apoptosis[J]. *Mol Cell*, 2001, 8(3): 705-711. DOI: 10.1016/S1097-2765(01)00320-3.
- [18] JIN S J, YANG Y, MA L, et al. In vivo and in vitro induction of the apoptotic effects of oxysophoridine on colorectal cancer cells via the Bcl-2/Bax/caspase-3 signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 8000-8006. DOI: 10.3892/ol.2017.7227.
- [19] HOSNY G, ISMAIL W, MAKBOUL R, et al. Increased glomerular Bax/Bcl2 ratio is positively correlated with glomerular sclerosis in lupus nephritis[J/OL]. *Pathophysiology*, 2018, pii: S0928-4680(17)30144-X[2018-03-20]. [https://www.pathophysiologyjournal.com/article/S0928-4680\(17\)30144-X/fulltext](https://www.pathophysiologyjournal.com/article/S0928-4680(17)30144-X/fulltext). DOI: 10.1016/j.pathophys.2018.01.003.
- [20] JULIEN O, WELLS J A. Caspases and their substrates[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(8): 1380-1389. DOI: 10.1038/cdd.2017.44.
- [收稿日期] 2018-04-10 [修回日期] 2018-05-05
[本文编辑] 党瑞山