

大黄素对人胃癌细胞株SGC-7901凋亡的影响与初步机制

马陈皋

马陈皋, 浙江中医药大学第二临床医学院 浙江省杭州市 310053

马陈皋, 主要从事胃癌的基础研究.

作者贡献分布: 课题的设计、研究过程、试剂的提供及数据分析均由马陈皋完成.

通讯作者: 马陈皋, 310053, 浙江省杭州市滨江区滨文路548号, 浙江中医药大学第二临床医学院. machengao@126.com
 电话: 0571-86613655

收稿日期: 2016-04-17

修回日期: 2016-05-06

接受日期: 2016-05-09

在线出版日期: 2016-06-08

Effect of emodin on apoptosis in human stomach cancer cell line SGC-7901 and possible mechanisms involved

Chen-Gao Ma

Chen-Gao Ma, the 2nd Clinical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Chen-Gao Ma, the 2nd Clinical College of Zhejiang Chinese Medical University, 548 Binwen Road, Binjiang District, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China. machengao@126.com

Received: 2016-04-17

Revised: 2016-05-06

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-06-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of emodin on cell apoptosis in human stomach cancer cell line SGC-7901 and to explore the related mechanisms.

METHODS: After SGC-7901 cells were treated with different concentrations of Emodin, cell apoptosis was determined by CCK-8 assay and TUNEL assay. The expression of Bcl-2, Bax, cleaved-Caspase3, cleaved-PARP, preCaspase3, and PARP was measured by Western blot. Mitochondrial membrane potential was examined by JC-1 staining and fluorescence microscopy.

RESULTS: The apoptotic rate of SGC-7901 cells was increased by emodin in a dose-dependent manner (survival rate 100.73% \pm 8.97% *vs* 45.27% \pm 3.75%, $P < 0.05$). Compared with the control group, treatment with emodin (60 μ mol/L) significantly increased Bax expression (1.98 \pm 0.12 *vs* 1.00 \pm 0.08, $P < 0.05$), Caspase3 (1.73 \pm 0.13 *vs* 0.98 \pm 0.06, $P < 0.05$) and PARP (2.29 \pm 0.17 *vs* 1.01 \pm 0.08, $P < 0.05$) activation, while decreased Bcl-2 expression (0.31 \pm 0.02 *vs* 1.01 \pm 0.06, $P < 0.05$), Bcl-2/Bax ratio (0.14 \pm 0.01 *vs* 1.02 \pm 0.13, $P < 0.05$) and mitochondrial membrane potential.

CONCLUSION: Emodin accelerates the apoptosis of SGC-7901 cells *via* the mitochondria-dependent pathway. Our results reveal a novel role for emodin in the treatment of gastric cancer.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Emodin; SGC-7901 cells; Apoptosis; Mitochondria

Ma CG. Effect of emodin on apoptosis in human stomach cancer cell line SGC-7901 and possible mechanisms involved. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*

背景资料

大黄素(Emodin, EMO)属于蒽醌类衍生物,是药用植物大黄的主要药用成分单体,具有抑菌、抗炎、改善微循环、免疫调节和抗癌等多种药理作用.大黄素的应用主要集中于食管癌、肺癌和胰腺癌等的治疗,对胃癌的研究机制尚未深入.本文首次深入探讨大黄素诱导人胃癌细胞株SGC-7901凋亡及其相关机制.

同行评议者

沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院

■ 研究前沿

细胞凋亡内源性线粒体途径的重要调节因子主要有Bax、Bcl-2, 及其下游一系列凋亡级联因子Caspase3、Caspase9以及PARP等, 是细胞凋亡的主要热点通路之一。

2016; 24(16): 2463-2469 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2463.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2463>

摘要

目的: 探讨大黄素诱导人胃癌细胞株SGC-7901凋亡及其相关机制。

方法: 采用CCK-8法和Tunel染色法检测不同浓度大黄素处理后, SGC-7901细胞凋亡的变化; 免疫印迹法检测Bcl-2、Bax、cleaved-Caspase3、cleaved-PARP、preCaspase3、PARP的蛋白表达水平; JC-1染色荧光显微镜观察线粒体膜电位的变化。

结果: CCK-8法和Tunel染色法显示大黄素呈浓度依赖性促进SGC-7901细胞的凋亡(存活率 $100.73\% \pm 8.97\%$ vs $45.27\% \pm 3.75\%$, $P < 0.05$); 免疫印迹法显示给予 $60 \mu\text{mol/L}$ 大黄素处理后, 与空白对照组相比, 细胞中Bcl-2的蛋白表达显著降低(0.31 ± 0.02 vs 1.01 ± 0.06 , $P < 0.05$), 而Bax的表达显著增加(1.98 ± 0.12 vs 1.00 ± 0.08 , $P < 0.05$), 导致Bcl-2/Bax比值显著降低(0.14 ± 0.01 vs 1.02 ± 0.13 , $P < 0.05$); 再者, JC-1染色显示线粒体膜电位降低; 活性的cleaved-Caspase3(1.73 ± 0.13 vs 0.98 ± 0.06 , $P < 0.05$)、cleaved-PARP(2.29 ± 0.17 vs 1.01 ± 0.08 , $P < 0.05$)表达增加。

结论: 大黄素呈浓度依赖性促进SGC-7901细胞的凋亡, 其作用机制可能与线粒体途径凋亡有关。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 大黄素; 人胃癌细胞株SGC-7901; 凋亡; 线粒体

核心提示: 大黄素主要是通过上调促凋亡蛋白Bax的表达, 同时下调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达, 改变线粒体膜电位, 激活了内源性线粒体通路, 激活Caspase3, 从而激活一系列凋亡级联因子, 促进细胞的凋亡, 进而促进胃癌细胞的凋亡。

马陈皋. 大黄素对人胃癌细胞株SGC-7901凋亡的影响与初步机制. 世界华人消化杂志 2016; 24(16): 2463-2469 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i16/2463.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i16.2463>

0 引言

胃癌的发生率在我国高发消化系统肿瘤中占第1位, 且呈逐年上升的趋势. 胃癌的诱因众多, 发病机制非常复杂^[1]. 研究^[1,2]表明, 机体在正常状态下, 胃黏膜上皮细胞的增殖和凋亡之间保持在一定的动态平衡, 这种动态平衡通常是由癌基因和抑癌基因的调控. 胃癌的发病机制主要是由于动态平衡的打破. 诱导肿瘤细胞凋亡是抗癌药物治疗肿瘤的重要机制之一, Bcl-2家族基因是哺乳动物细胞中调节凋亡最重要的调控基因之一, 对肿瘤的发生发展发挥中大的作用^[3-5]. 报道^[6]指出柠檬酸钠通过调控促凋亡蛋白Bax、抗凋亡蛋白Bcl-2和Bcl-xl的表达, 从而激活内源性线粒体通路, 诱导胃癌细胞的凋亡。

大黄素属于蒽醌类衍生物, 是药用植物大黄的主要药用成分单体, 具有抑菌、抗炎、改善微循环、免疫调节和抗癌等多种药理作用^[7-12]. 目前大黄素的应用主要集中于食管癌, 肺癌和胰腺癌等^[4-6], 对胃癌的研究机制尚未深入, 本实验主要针对不同浓度大黄素对胃癌细胞株SGC-7901凋亡的影响及其可能的作用机制进行研究。

1 材料和方法

1.1 材料 人胃癌细胞株SGC-7901购自上海细胞所; 大黄素购自山西森弗生物有限公司, 纯度 $>98.0\%$; 胎牛血清, RPMI 1640培养基购自Gibco公司; CCK-8试剂盒购自碧云天生物技术有限公司; 线粒体分离试剂盒购自Thermo Fisher Scientific公司; Tunel染色试剂盒购自Roche公司; Bcl-2、Bax、cleaved-Caspase3、cleaved-PARP、preCaspase3、PARP抗体购自Santa Cruz公司, β -actin抗体均购自Cell Signaling Technology公司; 其余试剂均为国产分析纯。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与分组: 将SGC-7901细胞株培养于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中, 于 37°C 、 50 mL/L CO_2 恒温培养箱中孵育, 每天换液1次. 将大黄素溶于DMSO中, 使浓度分别为15、30、60和 $120 \mu\text{mol/L}$. 设空白对照组, 细胞不给药处理; 溶剂对照组, 细胞中加入等体积的DMSO; 不同浓度(15、30、60和 $120 \mu\text{mol/L}$)的

大黄素溶液处理组。

1.2.2 CCK-8法检测细胞存活率: 对处于对数期生长的SGC-7901细胞制成细胞悬液, 接种于48孔板中, 加入无血清培养液继续培养24 h。加药后将各组细胞放于37℃、50 mL/L CO₂培养箱中孵育48 h后, 加入CCK-8溶液, 继续培养4-5 h, 采用酶联免疫检测仪450 nm处测量吸光度值, 实验重复3次。

1.2.3 TUNEL染色法检测细胞凋亡: 将各组细胞调节为 5×10^6 个/mL的单细胞悬液, 4%多聚甲醛固定, PBS洗涤, 细胞通透液4℃通透2 min, PBS洗涤2次, 加入TUNEL反应液(TdT+荧光素标记dUTP), 并于37℃湿盒中避光孵育60 min, 洗涤, 加入DAPI, 封片。荧光显微镜下以484 nm激发波长、535 nm发射波长观察绿色荧光凋亡细胞。

1.2.4 线粒体提取: 采用线粒体分离试剂盒并根据产品说明书提取细胞中的线粒体, 用10 mL冰预冷的PBS轻轻重悬细胞沉淀, 加入冰预冷试剂A, 匀浆10 s, 于4℃, 800 r/min离心5 min, 加入冰预冷试剂B, 800 r/min离心3 min, 冰上孵育4 min, 其中每隔1 min涡旋震荡1次, 加入冰预冷试剂C, 4℃, 800 r/min离心5 min。沉淀为线粒体部分。取上清液, 4℃, 10000 r/min离心5 min, 为胞浆部分。

1.2.5 免疫印迹法检测相关蛋白: 细胞给药培养48 h后, 弃去培养液, PBS洗涤2次, 提取少量细胞蛋白定量, 调整蛋白量。取适量裂解产物, 进行SDS-PAGE电泳分离, 完成电泳后将蛋白转移至PVDF膜上, 脱脂牛奶封闭1 h, 加入一抗孵育过夜, TBST洗涤3次; 加入相应二抗室温孵育1 h, TBST洗涤3次; 进行荧光显色。

1.2.6 线粒体跨膜电位检测: 线粒体跨膜电位检测按照跨膜电位检测试剂盒说明书操作。采用JC-1荧光染料指示剂检测线粒体膜电位的改变, 于在荧光显微镜下观察绿色荧光强度(激发波长: 485 nm; 发射波长: 535 nm)与红色荧光强度(激发波长: 550 nm; 发射波长: 600 nm)的比值, 实验重复3次。

统计学处理 应用SPSS15.0软件进行数据处理, 各组实验结果均以mean±SD表示, 组间比较采用单因素方差分析进行统计学处理, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大黄素对SGC-7901细胞存活率的影响 实

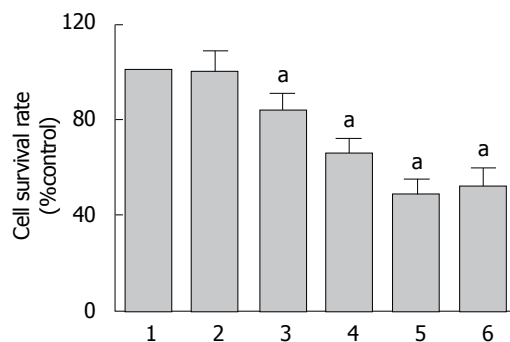


图1 不同浓度大黄素对细胞存活率的影响($n = 6$)。1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 15 μmol/L 大黄素处理组; 4: 30 μmol/L 大黄素处理组; 5: 60 μmol/L 大黄素处理组; 6: 120 μmol/L 大黄素处理组。^a $P < 0.05$ vs 空白对照组。

验结果显示大黄素诱导SGC-7901细胞凋亡, 随着其浓度的增大, 细胞存活率降低, 呈浓度依赖关系。与空白对照组相比, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 空白对照组和溶剂对照组间无统计学差异。60 μmol/L和120 μmol/L的大黄素对细胞存活率的影响作用相近, 两组间无统计学差异(图1)。

2.2 TUNEL染色法检测细胞凋亡 与空白对照组相比, 给予15 μmol/L大黄素培养后的SGC-7901细胞已显示绿色荧光, 且随着浓度的增大而荧光愈发强烈, 提示大黄素呈浓度依赖性诱导SGC-7901细胞凋亡; 空白对照组与溶剂对照组相比无统计学差异($P > 0.05$)。同样, 60 μmol/L和120 μmol/L的大黄素对细胞凋亡的作用相近, 两组间无统计学差异。故后续实验采用60 μmol/L的大黄素(图2)。

2.3 免疫印迹法检测Bcl-2和Bax蛋白表达的变化 结果显示, 与空白对照组相比, 给予60 μmol/L大黄素培养的SGC-7901细胞中Bax的蛋白表达明显增加, Bcl-2的蛋白表达明显减少, 导致Bcl-2/Bax比值显著减少, 具有统计学意义($P < 0.05$), 空白对照组与溶剂对照组相比无统计学差异($P > 0.05$)(图3)。

2.4 线粒体膜电位变化 如图4所示, 荧光显微镜下显示空白对照组主要显示红色荧光, 给予60 μmol/L大黄素培养后细胞的绿色荧光增强, 红色荧光减弱, 从而导致绿色荧光与红色荧光比值显著增加, 与空白对照组相比具有统计学差异($P < 0.05$), 空白对照组与溶剂对照组相比无统计学差异($P > 0.05$)。

2.5 大黄素对活性的Caspase3与PARP的影响 免疫印迹法结果显示, 与空白对照组相比, 给

■ 相关报道

有报道指出柠檬酸钠通过调控促凋亡蛋白Bax、抗凋亡蛋白Bcl-2和Bcl-xl的表达, 从而激活内源性线粒体通路, 诱导胃癌细胞的凋亡。但并没有进一步深入研究下游凋亡级联因子的变化。

创新亮点

本文首次研究大黄素通过改变线粒体膜电位,激活内源性线粒体通路,促进胃癌细胞的凋亡,为 大黄素临床上用于治疗胃癌提供了一定的实验基础.

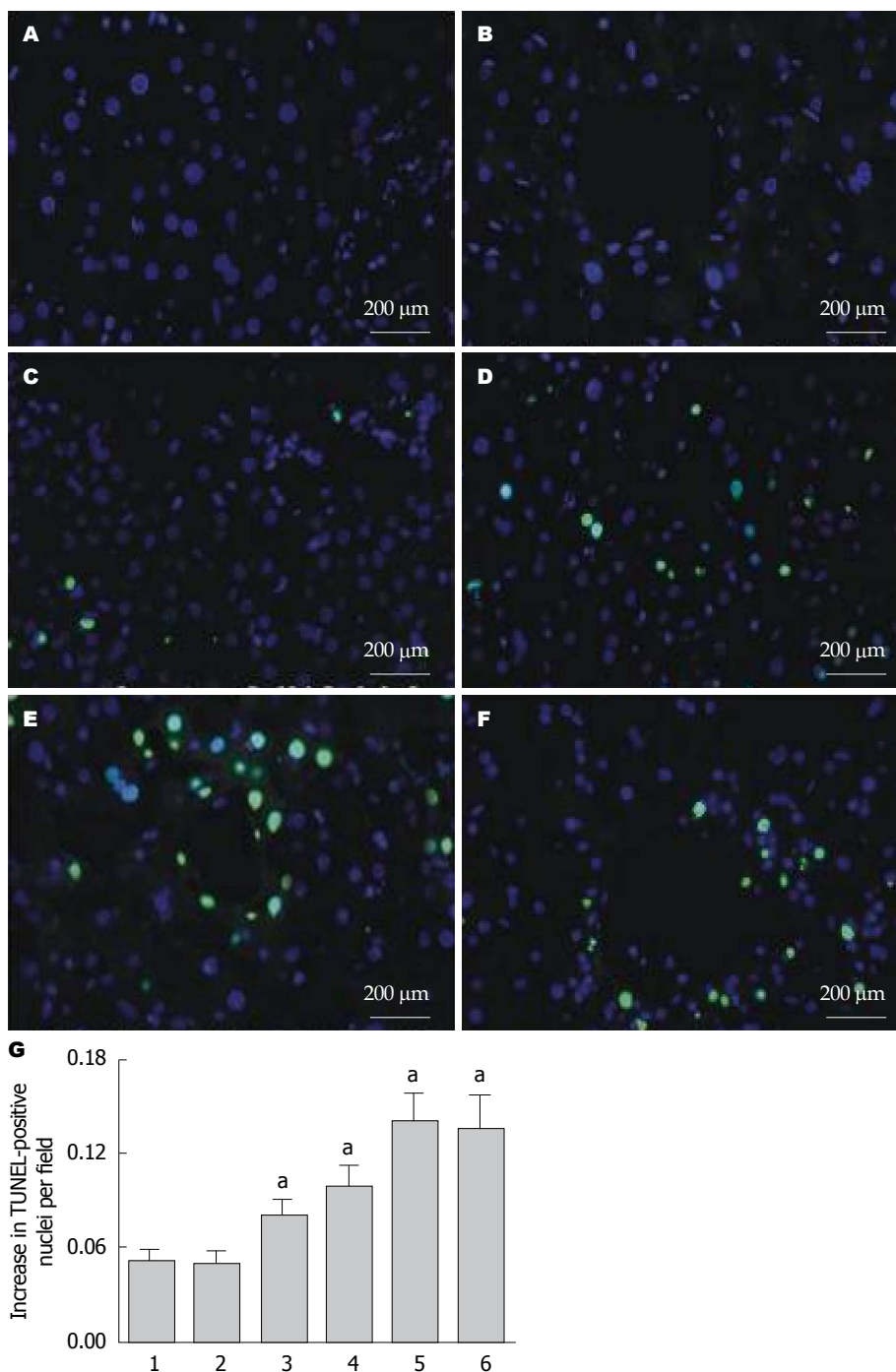


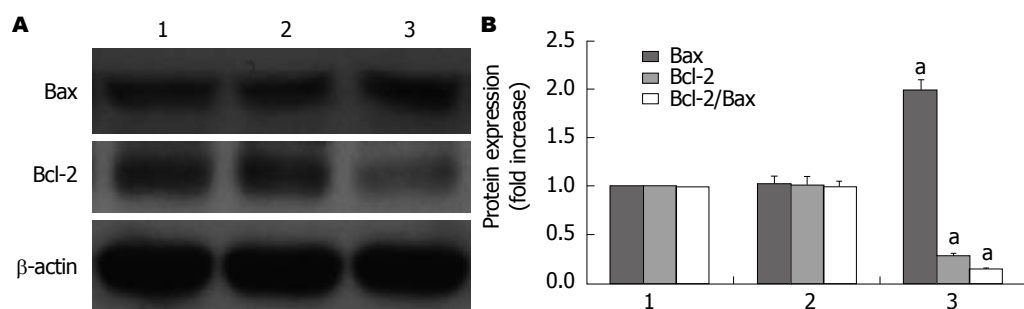
图 2 TUNEL染色法检测大黄素对SGC-7901细胞凋亡的影响. A: 空白对照组(无绿色荧光)($\times 100$); B: 溶剂对照组(无绿色荧光)($\times 100$); C: 15 $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组(有明显绿色荧光)($\times 100$); D: 30 $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组(有强烈绿色荧光)($\times 100$); E: 60 $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组($\times 100$); F: 120 $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组(有强绿色荧光)($\times 100$); G: 相对荧光强度. 1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 15 $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组; 4: 30 $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组; 5: 60 $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组; 6: 120 $\mu\text{mol/L}$ 大黄溶液处理组. $^*P<0.05$ vs 空白对照组.

予60 $\mu\text{mol/L}$ 大黄素培养后, SGC-7901细胞中活性的cleaved-Caspase3、PARP表达增加, 而preCaspase3、PARP表达减少, 从而增加了cleaved-Caspase3/preCaspase3、cleaved-PARP/ PARP比值, 由 1.02 ± 0.05 上升至 2.41 ± 0.17 , 与空白对照组相比具有统计学差异($P<0.05$), 而

空白对照组与溶剂对照组相比无统计学差异($P>0.05$)(图5).

3 讨论

细胞凋亡与肿瘤的发生是密切相关的^[13-15], 有研究^[16-20]表明肿瘤的发生可能是由于细胞凋



应用要点

为 大 黄 素 临 床 上 用 于 治 疗 胃 癌 提 供 了 一 定 的 实 验 基 础，探 讨 大 黄 素 促 进 胃 癌 细 胞 凋 亡 的 作 用 机 制，为 后 续 研 究 提 供 了 方 向。

图 3 Bcl-2和Bax蛋白表达水平. A: 蛋白条带; B: 蛋白相对表达量. 1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 60 μmol/L大黄溶液处理组. ^a $P < 0.05$ vs 空白对照组.

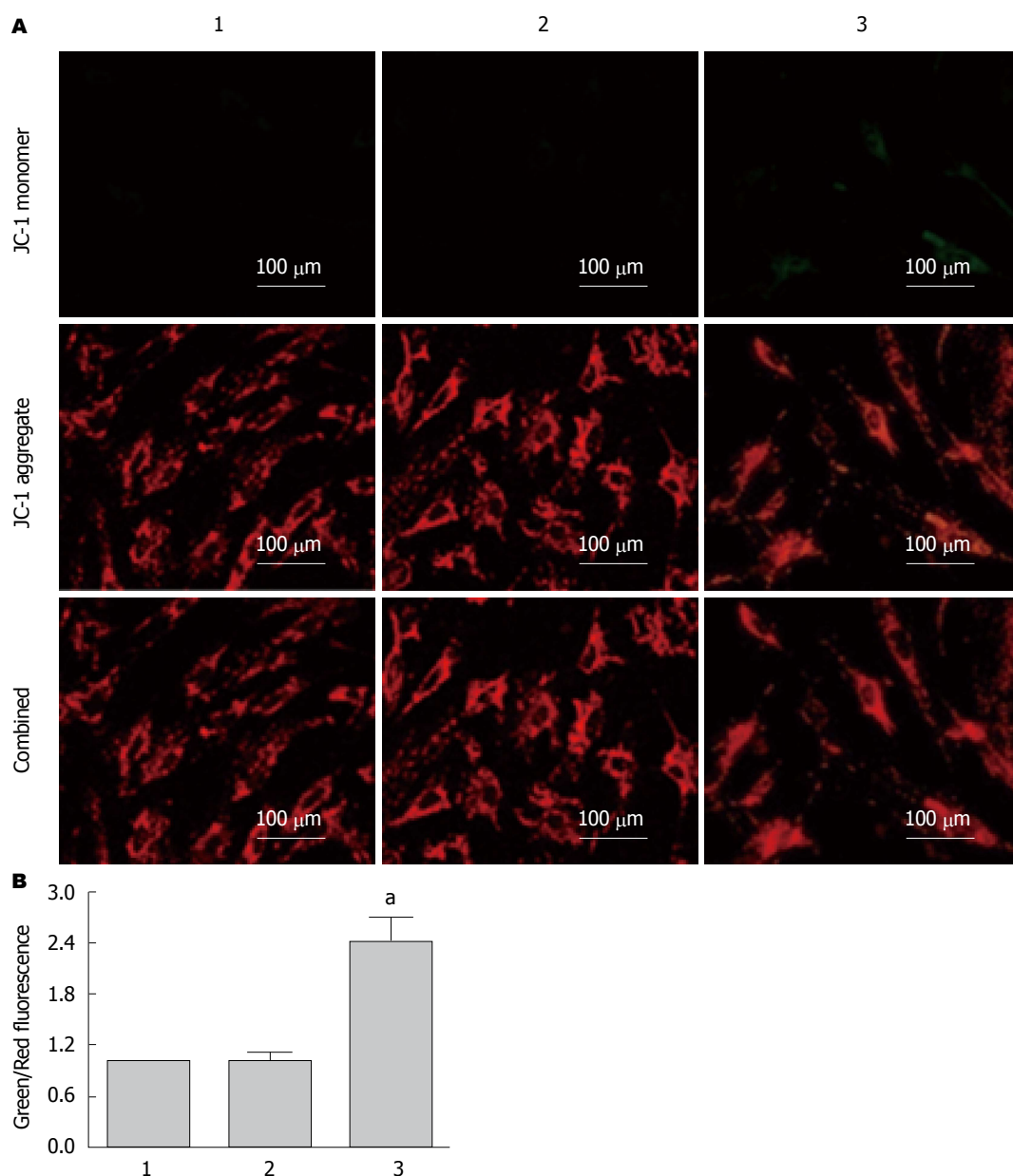


图 4 线粒体膜电位变化. A: 各组荧光表达情况(×200); B: 荧光相对表达量. 1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 60 μmol/L大黄溶液处理组. ^a $P < 0.05$ vs 空白对照组.

亡的通路受阻而产生. 已有研究^[21]表明大黄素通过诱导细胞凋亡的途径可抑制人卵巢癌

细胞增殖, 刘岸等^[22]研究发现大黄素同样以诱导细胞凋亡方式抑制人胰腺癌Panc-1细胞的

■名词解释

线粒体凋亡途径: 是细胞凋亡的主要途径之一, 是目前研究凋亡的热点. 各种凋亡刺激信号通过BH3(Bcl-2 homology domain 3)-only蛋白引起Bax(Bcl-2-associated protein X)蛋白移位到线粒体外膜并多聚化, 形成膜通道, 刺激线粒体释放细胞色素C(Cyt C)和Smac(second mitochondrial-derived activator of caspase), Cyt C通过Apaf-1因子的多聚化与Caspases9形成凋亡小体, 导致下游胱天蛋白酶的级联反应. 而凋亡蛋白抑制因子和Smac通过抑制和促进胱天蛋白酶的级联反应来调控细胞凋亡.

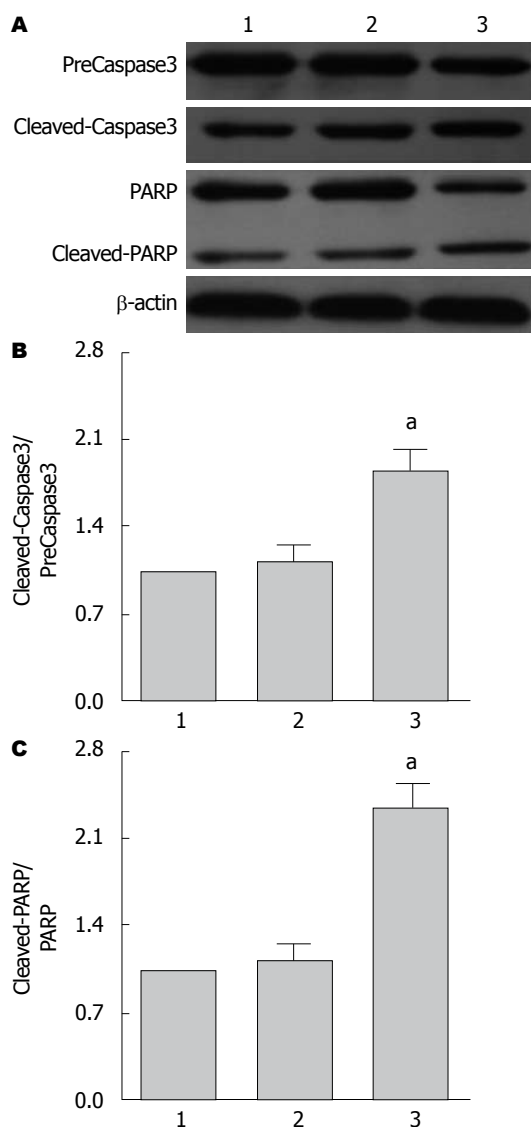


图5 PARP与Caspase3蛋白表达水平. A: 蛋白条带; B: Caspase3相对表达量; C: PARP相对表达量. 1: 空白对照组; 2: 溶剂对照组; 3: 60 $\mu\text{mol/L}$ 大黄素处理组. ^a $P < 0.05$ vs 空白对照组.

增殖. 本实验发现CCK-8法测定不同浓度大黄素培养24 h后, SGC-7901细胞的存活率随大黄素浓度的增加而降低, 提示大黄素具有诱导SGC-7901细胞凋亡的作用. 此外, TUNEL染色结果显示给药后细胞绿色荧光增强, 再次证明了大黄素对SGC-7901细胞的凋亡具有促进作用. 由于60 $\mu\text{mol/L}$ 和120 $\mu\text{mol/L}$ 的大黄素对细胞的凋亡作用效果没有显著差异, 推测是由于大黄素到达了溶解的最大值, 故后续试验采用60 $\mu\text{mol/L}$ 进行下一步研究.

Bcl-2家族由抗凋亡蛋白(Bcl-2、Bcl-XL、Bcl-w)和促凋亡蛋白(Bax、Bak、Bim等)组成, 共同构成一个紧密相互作用的控制细胞

凋亡的网络, 是细胞凋亡内源性线粒体途径的重要调节因子^[23-27]. Caspase3是Bcl-2的下游调控蛋白, 同时作为引起凋亡的始发因子, 近年研究表明, PARP是Caspase3的底物, Caspase3激活后, 改变构象, 然后与活化子结合而被激活形成剪切体cleaved-Caspase3, 同时剪切PARP, 使总PARP减少, cleaved-PARP增加, 导致其失去正常功能, 最终使得核小体间DNA降解, 细胞发生凋亡性死亡^[28-30]. 本研究结果发现大黄素处理后细胞Bax呈高表达, Bcl-2呈低表达; 还发现Caspase3剪切体呈高表达的同时PARP剪切体也成呈高表达, 二者具有显著正相关性, 而未被激活的Caspase3、PARP均显著减少, 提示大黄素处理后的胃癌细胞中, Caspase3激活可灭活PARP的活性, 使PARP丧失功能, 导致内源性核酸酶活化, 形成DNA片段化, 加速细胞凋亡, 可抑制癌症的恶化. 总之, 推测大黄素主要是通过上调促凋亡蛋白Bax的表达, 同时下调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达, 改变线粒体膜电位, 激活了内源性线粒体通路, 激活Caspase3, 从而激活一系列凋亡级联因子, 促进细胞的凋亡, 进而促进胃癌细胞的凋亡. 本实验为临床用于治疗胃癌提供了一定的实验基础.

4 参考文献

- 1 Sacewicz I, Wiktorska M, Wysocki T, Niewiarowska J. [Mechanisms of cancer angiogenesis]. *Postepy Hig Med Dosw* (Online) 2009; 63: 159-168 [PMID: 19502677]
- 2 廖毅, 邓媛, 傅建伟. 胃癌分子机制的研究进展. *中国肿瘤* 2014; 23: 58-62
- 3 王卫东, 陈正堂. Bcl-2/Bax比率与细胞“命运”. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2007; 14: 393-396
- 4 朱玉山, 卢铁元, 王蕊, 黄理, 马洪, 赵丽霞, 高平, 雷晓波, 倪碧云, 林家凌, 郝小江, 陈佳. Bcl-2家族蛋白调控线粒体膜通透性和细胞色素C释放的新机制. *生命科学* 2011; 23: 1076-1080
- 5 Zhu Y, Li M, Wang X, Jin H, Liu S, Xu J, Chen Q. Caspase cleavage of cytochrome c1 disrupts mitochondrial function and enhances cytochrome c release. *Cell Res* 2012; 22: 127-141 [PMID: 21577235 DOI: 10.1038/cr.2011.82]
- 6 冼书林. 抗能量药物柠檬酸钠对胃癌细胞增殖的影响及其作用机制研究. 南宁: 广西医科大学, 2014
- 7 李永贵, 李强翔. 大黄素与心血管疾病. *中国老年学杂志* 2012; 24: 5615-5618
- 8 刘略, 高云. 大黄素药理作用的分子机制研究进展. *中国药理学通报* 2009; 25: 1552-1555
- 9 张喜平, 李宗芳. 大黄素的药理作用研究概况. *中国药理学通报* 2003; 19: 851-854
- 10 关翠雯, 金晶, 朱少华, 王奕菲, 黄芝瑛. 大黄素诱导人肾上皮HK-2细胞凋亡及内质网应激的介导作用. *中草药* 2013; 44: 1621-1627

- 11 周磊, 云宝仪, 汪业菊, 谢明杰. 大黄素对金黄色葡萄球菌的抑菌作用机制. 中国生物化学与分子生物学报 2011; 27: 1156-1160
- 12 孙桂斌, 张萌, 严方, 朱雅琪, 狄斌. 大黄素抗肿瘤活性剂相关机制研究进展. 药学进展 2013; 37: 248-256
- 13 Wang QJ, Cai XB, Liu MH, Hu H, Tan XJ, Jing XB. Apoptosis induced by emodin is associated with alterations of intracellular acidification and reactive oxygen species in EC-109 cells. *Biochem Cell Biol* 2010; 88: 767-774 [PMID: 20651850 DOI: 10.1139/O10-020]
- 14 Ko JC, Su YJ, Lin ST, Jhan JY, Ciou SC, Cheng CM, Lin YW. Suppression of ERCC1 and Rad51 expression through ERK1/2 inactivation is essential in emodin-mediated cytotoxicity in human non-small cell lung cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2010; 79: 655-664 [PMID: 19799875 DOI: 10.1016/j.bcp.2009.09.024]
- 15 曾勇, 刘岸, 童洪飞, 邱麦轩, 林胜璋. 大黄素联合吉西他滨对体外人胰腺癌细胞株BxPC-3生长及凋亡的影响. 中国中西医结合杂志 2011; 31: 552-554
- 16 Litan A, Langhans SA. Cancer as a channelopathy: ion channels and pumps in tumor development and progression. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 86 [PMID: 25852478 DOI: 10.3389/fncel.2015.00086]
- 17 Suhail MM, Wu W, Cao A, Mondalek FG, Fung KM, Shih PT, Fang YT, Woolley C, Young G, Lin HK. Boswellia sacra essential oil induces tumor cell-specific apoptosis and suppresses tumor aggressiveness in cultured human breast cancer cells. *BMC Complement Altern Med* 2011; 11: 129 [PMID: 22171782 DOI: 10.1186/1472-6882-11-129]
- 18 Xiao B, Liu C, Liu BT, Zhang X, Liu RR, Zhang XW. TTF1-NPs Induce ERS-Mediated Apoptosis and Inhibit Human Hepatoma Cell Growth In Vitro and In Vivo. *Oncol Res* 2016; 23: 311-320 [PMID: 27131317 DOI: 10.3727/096504016X14567549091341]
- 19 Shen CJ, Chan TF, Chen CC, Hsu YC, Long CY, Lai CS. Human umbilical cord matrix-derived stem cells expressing interferon- β gene inhibit breast cancer cells via apoptosis. *Oncotarget* 2016 Apr 26. [Epub ahead of print] [PMID: 27129156 DOI: 10.18632/oncotarget.8997]
- 20 Liu CT, Xin Y, Tong CY, Li B, Bao HL, Zhang CY, Wang XH. Production of interleukin-4 in CD133+ cervical cancer stem cells promotes resistance to apoptosis and initiates tumor growth. *Mol Med Rep* 2016; 13: 5068-5076 [PMID: 27121303 DOI: 10.3892/mmr.2016.5195]
- 21 Li J, Liu P, Mao H, Wanga A, Zhang X. Emodin sensitizes paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells to paclitaxel-induced apoptosis in vitro. *Oncol Rep* 2009; 21: 1605-1610 [PMID: 19424643]
- 22 刘岸, 邓姿峰, 胡金喜, 韩邵伟, 黄莉莉, 柯品好, 林胜璋. 大黄素对人胰腺癌Panc-1细胞增殖和凋亡的影响. 中草药 2011; 42: 756-759
- 23 许茸茸, 李应东. Bcl-2家族与线粒体凋亡通路相互作用研究进展. 中国老年学杂志 2013; 33: 2977-2979
- 24 张磊, 王京, 李文赞, 姚其正. Bcl-2家族蛋白小分子抑制剂的研究进展. 国外医药抗生素分册 2014; 35: 196-200
- 25 Zhu Y, Tchkonina T, Fuhrmann-Stroissnigg H, Dai HM, Ling YY, Stout MB, Pirtsckhalava T, Giorgadze N, Johnson KO, Giles CB, Wren JD, Niedernhofer LJ, Robbins PD, Kirkland JL. Identification of a novel senolytic agent, navitoclax, targeting the Bcl-2 family of anti-apoptotic factors. *Aging Cell* 2016; 15: 428-435 [PMID: 26711051 DOI: 10.1111/acer.12445]
- 26 de Brot S, Schade B, Croci M, Dettwiler M, Guscetti F. Sequence and partial functional analysis of canine Bcl-2 family proteins. *Res Vet Sci* 2016; 104: 126-135 [PMID: 26850551 DOI: 10.1016/j.rvsc.2015.12.001]
- 27 Opferman JT. Attacking cancer's Achilles heel: antagonism of anti-apoptotic BCL-2 family members. *FEBS J* 2015 Aug 21. [Epub ahead of print] [PMID: 26293580 DOI: 10.1111/febs.13472]
- 28 陈洪雷, 高俊, 梁素美, 刁路明, 邹祖玉. 人肺癌组织中caspase 3及其底物PARP蛋白的表达和意义. 武汉大学学报 2005; 26: 726-729
- 29 Baharara J, Ramezani T, Divsalar A, Mousavi M, Seyedarabi A. Induction of Apoptosis by Green Synthesized Gold Nanoparticles Through Activation of Caspase-3 and 9 in Human Cervical Cancer Cells. *Avicenna J Med Biotechnol* 2016; 8: 75-83 [PMID: 27141266]
- 30 Li WH, Wu HJ, Li YX, Pan HG, Meng T, Wang X. MicroRNA-143 promotes apoptosis of osteosarcoma cells by caspase-3 activation via targeting Bcl-2. *Biomed Pharmacother* 2016; 80: 8-15 [PMID: 27133034 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.03.001]

同行评价

本文观察不同浓度大黄素对人胃癌细胞株SGC-7901凋亡的作用, 并较深入地研究了其作用机制, 对胃癌的治疗研究具有重要的意义。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

