· 实验研究 ·

萱草花黄酮对免疫性肝损伤小鼠保护作用及机制 *

沈楠[1], 黄晓东[1], 王艳春[1], 齐玲[1], 徐博[1], 陈雪[1], 安英[1], 刘婷婷[2]

摘　要: 目的　探讨萱草花黄酮对免疫性肝损伤小鼠保护作用及凋亡相关基因 bax、bcl-2 表达变化。**方法**　使用卡介苗和脂多糖制备小鼠免疫性肝损伤模型, 将 60 只昆明小鼠随机分为对照组、模型组、低、中、高剂量萱草花黄酮(15、30、60 mg/kg)组。苏木素 - 伊红染色观察肝组织病理损伤程度; 比色法测定肝组织中超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)含量; 生化分析仪检测血清中谷丙转氨酶(ALT)含量; 免疫组化法检测肝脏 bax、bcl-2 表达。**结果**　与对照组比较, 模型组小鼠血清中 ALT 水平[(105.48 ± 46.34) U/L]、丙二醛含量[(8.57 ± 0.54) nmol/mgprot]明显升高, SOD 与 GSH - Px 活力[分别为(168.14 ± 13.21)、(95.32 ± 1.48) U/mgprot]明显下降($P < 0.01$); 与模型组比较, 30、60 mg/kg 萱草花黄酮组小鼠血清中 ALT 水平[分别为(56.38 ± 26.31)、(59.77 ± 13.34) U/L]、丙二醛含量[分别为(5.37 ± 0.34)、(5.52 ± 0.38) nmol/mgprot]降低($P < 0.05$), SOD 与 GSH - Px 活力[分别为(197.40 ± 25.22)、(249.41 ± 24.08)与(107.32 ± 1.83)、(114.24 ± 1.41) U/mgprot]升高($P < 0.05$); 与对照组比较, 模型组小鼠肝脏 bax 基因表达上调, bcl - 2 基因表达下调($P < 0.05$); 与模型组比较, 萱草花黄酮小鼠肝脏 bax 表达下调, bcl - 2 表达上调($P < 0.05$)。**结论**　萱草花黄酮对小鼠免疫性肝损伤具有一定保护作用, 其机制可能与提高小鼠抗氧化能力、下调促凋亡基因 bax 表达、上调抗凋亡基因 bcl - 2 表达有关。

关键词: 萱草花黄酮; 免疫性肝损伤; 氧化应激; 凋亡
中图分类号: R 657.3　**文献标志码**: A　**文章编号**: 1001-0580(2017)02-0202-04　DOI: 10.11847/zggws2017-33-02-08

Protective effect of *Hemerocallis citrina baroni* flavonids on autoimmune liver injury and its mechanism in mice

SHEN Nan*, HUANG Xiao-dong, WANG Yan-chun, et al (* *School of Basic Medicine, Jilin Medical College, Jilin, Jilin Province* 132013, China)

Abstract: Objective　To study protective effect of *Hemerocallis citrina baroni* flavonids (HCBF) on autoimmune liver injury and the influence of HCBF on expressions of BCL-2-associated X protein (bax) and B cell lymyhoma/leukemia-2 protein (bcl-2) in mice. **Methods**　The diabetic nephropathy (DN) mice model was established by injections of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) and lipopolysaccharide (LPS). Sixty male Kunming mice were randomly divided into five groups: a control group, a DN model gourp, and low, moderate, and high treatment groups with HCBF of 15, 30, 60 mg/kg, respectively. Liver pathological changes were observed with hematoxylin-eosin staining. The contents of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and glutathione-peroxidase (GSH-Px) were measured with colorimetry. Serum alanine aminotransferase (ALT) was detected with biochemistry analyzer. The expressions of bax and bcl-2 were determined with immunohistochemistry. **Results**　Compared to those of the controls, serum ALT (105.48 ± 46.34 U/L) and MDA (8.57 ± 0.54 nmol/mgprot) increased but SOD (168.14 ± 13.21 U/mgprot) and GST-Px (95.32 ± 1.48 U/mgprot) decreased in the mice of model group significantly ($P < 0.01$ for all). Compared to those of the mice of the model group, serum ALT (56.38 ± 26.31 and 59.77 ± 13.34 U/L) and MDA (5.37 ± 0.34 and 5.52 ± 0.38 nmol/mgprot) decreased but SOD (197.40 ± 25.22 and 249.41 ± 24.08 nmol/mgprot) and GST-Px (107.32 ± 1.83 and 114.24 ± 1.41 U/mgprot) increased significantly for the mice of 30 and 60 mg/kg HCBF treatment groups ($P < 0.05$ for all). Compared to the mice in the control, the expression of bax was up-regulated but the expression of bcl-2 was down-regulated for the mice in the model group (both $P < 0.05$). Compared to the mice in the model group, the expression of bax was down-regulated but the expression of bcl-2 was up-regulated for the mice in the HCBF treatment groups ($P < 0.05$ for all). **Conclusion**　HCBF exhibits protective effect on autoimmune liver injury in mice and the effect may relate to the enhancement of antioxidant capacity, downregulation of bax and upregulation of bcl-2 in the mice.

Key words: *Hemerocallis citrina baroni* flavonids; autoimmune liver injury; oxidative stress; apoptosis

肝脏疾病是威胁人类健康的主要疾病之一。随着生活水平提高, 肝脏疾病的发生率也不断上升。脂肪肝、酒精肝、病毒性肝炎、免疫性肝损伤受到越来越广泛的重视。研究表明, 许多肝脏疾病的发生、发展和预后与肝细胞凋亡有密切关系[1-2], 氧自由基(reactive oxygen species, ROS)在肝细胞凋亡发

* **基金项目**: 吉林省教育厅基金资助课题(2013359)
作者单位: 1. 吉林医药学院基础医学院, 吉林 吉林 132001; 2. 吉林医药学院附属医院病理科
作者简介: 沈楠(1972 -), 女, 满族, 吉林人, 副教授, 硕士, 研究方向: 中药药理学。
通讯作者: 王艳春, E-mail: wangyanchun1972@163.com
数字出版日期: 2016 - 4 - 5 10: 26
数字出版网址: http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20160405.1026.032.html

生发展中起着主要作用,几乎所有肝损伤均与自由基所致机体蛋白质氧化损伤有关[3]。萱草花(*Hemerocallis citrina baroni*)又名黄花菜,是常用的补益类中药,有利湿热、宽胸隔、安五脏、治酒疸,安寐解郁等作用[4],中医用来治疗胸隔烦热、肝性黄疸、改善肝功能[5]。萱草花总黄酮(*Hemerocallis citrina baroni* flavonids, HCBF)是其主要功效成分之一,具有护肝、抗抑郁、镇静催眠、抗氧化等药理作用[6]。本研究以卡介苗与脂多糖诱导免疫性肝损伤小鼠为模型,通过观察 HCBF 对小鼠抗氧化能力及肝细胞凋亡相关基因表达影响,探讨 HCBF 抗免疫性肝损伤作用及机制,结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 *实验动物* 昆明种小鼠 80 只,雄性,SPF 级,体重(20 ± 3) g,购于吉林大学动物实验中心,许可证号:SCXK(吉)2010 - 0001。各组小鼠饲养于吉林医药学院机能实验动物中心,基础饲料喂养,自由饮水,光照时间 7:00—19:00,湿度 45%,适应饲养 1 周。

1.2 *主要试剂与仪器* HCBF 提取物(总黄酮提取率为 26.5%,1 g 提取物相当于生药材 28 g,吉林医药学院药学院提取);卡介苗(武汉生物制品所);细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、2,4 - 二硝基氯苯(2,4-dinitrochlorobenzene, CDNB)(美国 Sigma 公司);超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione-peroxidase, GSH-Px)试剂盒(南京建成生物工程研究所);BCL-2-associated X protein (bax)、lymyhoma/leukemia-2 protein(bcl-2)免疫组织化学试剂盒(武汉博士德生物工程公司)。BECKMAN CX7 全自动生化分析仪(美国贝克曼公司);751 分光光度计(上海分析仪器厂);EL - 301 型酶联免疫仪(美国 Bio - Tek 公司);Vanox 多功能显微镜(日本 Olympus 公司)。

1.3 *HCBF 制备* 取萱草花粗粉适量,添加 20 倍量 70% 乙醇,加热、回流提取 4 h,提取 3 次,冷冻干燥,得提取物粉末,按照文献[7]方法测定总黄酮含量,HCBF 含量为 9.4 mg/g,提取物粉末总黄酮含量为 5.6%。取提取物粉末加水溶解成 10 g/L 水溶液(总黄酮:0.56 g/L),作为大孔吸附树脂纯化准备液。取预先处理好 AB-8 大孔吸附树脂,按照径高比 1:6 湿法装柱,取准备液 6 倍柱体积(bed volume, BV)上样(2 mL/min),用 6 BV 蒸馏水洗脱除杂(2 mL/min),加入 30% 乙醇洗脱,收集 3 BV 洗脱液,30% 洗脱液浓缩回收乙醇,冷冻干燥,得提取物粉末,依法测定总黄酮含量,纯化粉末总黄酮含量为 26.5 %,备用。

1.4 *动物模型建立及分组*[8] 小鼠按体重随机分为 5 组(n = 16):对照组、模型组、HCBF 低、中、高剂量组(15、30、60 mg/kg)。各组小鼠腹腔注射卡介苗 15 mg/g(溶于 0.2 mL 生理盐水中,新鲜配制),对照组注射同等体积生理盐水,HCBF 各剂量组小鼠灌胃给予相应剂量 HCBF,1 次/d,连续 7 d,对照组小鼠灌胃等量双蒸水。第 8 天小鼠腹腔注射 LPS 2 μg/g,对照组小鼠腹腔注射同等体积生理盐水,8 h后,各组随机取 8 只小鼠断头处死,分离血清,待测;取肝组织,4 ℃生理盐水冲洗,加双蒸水冰浴匀浆,20% 匀浆液离心,取上清, - 20 ℃贮存。另 8 只小鼠,以 0.4% 戊巴比妥钠(0.01 mL/g)腹腔麻醉,开胸,门静脉插管,用灌注液(4 ℃乙醇、磷酸盐缓冲液 50 mmol/L、NaCl 120 mmol/L,乙二胺四乙酸 10 mmol/L、pH 8.0)灌流 10 min,取肝脏左叶制备石蜡切片,进行组织病理学检查。

1.5 *指标与方法*

1.5.1 *小鼠体重及肝、脾指数测定*[9] 最后一次灌胃 8 h 后,各组小鼠断头处死,解剖肝、脾称量重量,并按照下列公式计算肝指数、脾指数。肝指数 = (肝重量 × 100%)/体重;脾指数 = (脾重量 × 100%)/体重。

1.5.2 *小鼠血清 alanine aminotransferase(ALT)活性检测*[10] 小鼠断头取血 1 mL,3 500 r/min 离心 5 min,分离血清,用自动生化分析仪测定各组小鼠血清 ALT 活性。

1.5.3 *小鼠肝组织病理切片观察* 取小鼠肝脏左叶,10% 甲醛固定、选块、3 μm 切片、苏木精 - 伊红染色法(hematoxylin-eosin staining, HE),200 倍显微镜观察。

1.5.4 *肝组织丙二醛含量和 SOD、GSH-Px 活力检测*[11] 取肝脏左叶 0.5 g,冰冷生理盐水漂洗,去血液,冰浴条件下,以 1:4(M/V)加入生理盐水制成 20 % 组织匀浆,3 500 r/min 低温离心 10 min,取上清,采用硫代巴比妥酸反应法检测丙二醛含量,采用硝酸还原酶法检测 SOD 活力,采用比色法检测 GSH-Px 活力,严格按照试剂盒说明书操作。

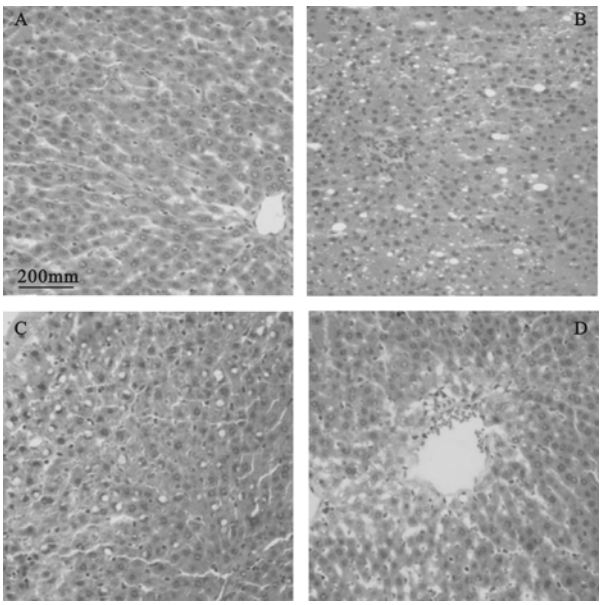
1.5.5 *肝组织中 bax、bcl-2 表达检测* 采用免疫组织化学(streptavidin-biotin complex, SABC)法[12],取小鼠肝组织 3 × 3 mm,固定、脱水、包埋、切片,按常规 SABC 法烤片、脱蜡,浸入无水乙醇 I、无水乙醇 II 中各 3 min,浸入 95% 、90% 、80% 、70% 酒精中各 3 min,蒸馏水洗 3 min,浸入 3% H_2O_2 5 min,0.01 mol/L 枸橼酸盐缓冲液(pH6)加热 10 min,磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffer saline, PBS)洗 3 次,加 5% 牛血清蛋白封闭液 20 min,吸干后加入一抗(兔抗鼠 bax、bcl-2),4 ℃过夜,PBS 洗 3 次,加入二抗,

30 min, PBS 洗 3 次, 加入 SABC 液, 20 min, PBS 洗 3 次, 二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色, 苏木素复染, 脱水后, 中性树胶封片, 显微镜观察。全自动图像分析仪随机取 10 个视野测定阳性面积, HPIAS 图像分析软件计算肝组织阳性细胞面积吸光度平均值, 为 bax、bcl-2 表达相对含量。1.6 统计分析 数据以 ± s 表示, 采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析, 组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1　HCBF 对免疫性肝损伤小鼠血清 ALT 活性影响　对照组、模型组、HCBF 低、中、高剂量组小鼠血清 ALT 活性分别为(36.83 ± 12.17)、(105.48 ± 46.34)、(65.57 ± 24.54)、(56.38 ± 26.31)、(59.77 ± 13.34) U/L; 与对照组比较, 模型组小鼠血清中 ALT 活性明显升高, 差异有统计学意义($P<0.01$), 表明模型建立成功。与模型组比较, HCBF 低、中、高剂量组小鼠血清 ALT 活性均明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2　HCBF 对免疫性肝损伤小鼠肝组织病理学影响(图 1)　对照组小鼠肝组织结构清晰, 肝细胞索排列整齐呈放射状(图 1A); 与对照组比较, 模型组小鼠肝细胞坏死严重, 排列紊乱, 伴大量淋巴细胞侵润, 胞浆水肿, 部分细胞出现脂肪空泡变性(图 1B); HCBF 30、60 mg/kg 剂量组小鼠肝脏可见肝细胞轻度胞浆疏松, 炎细胞侵润轻重不一, 少量细胞见脂肪空泡, 坏死程度较模型组减轻, 肝细胞主要表现为胞浆弥漫性水肿(图 1C、D)。



注: A: 对照组; B: 模型组; C、D: HCBF 30、60 mg/kg 组。

图 1　HCBF 对免疫性肝损伤小鼠肝组织病理影响(HE, ×200)

2.3　HCBF 对免疫性肝损伤小鼠肝组织抗氧化能力影响(表 1)　与对照组比较, 模型组小鼠肝组织中 SOD、GSH-Px 活力明显降低、丙二醛含量明显升高, 差异有统计学意义($P<0.01$); 与模型组比较, HCBF 各剂量组小鼠肝脏中 SOD 活力均明显升高($P<0.05$), HCBF 中、高剂量组小鼠肝脏中 GSH-Px 活力均明显升高($P<0.01$)、丙二醛含量明显下降($P<0.05$)。

表 1　HCBF 对免疫性损伤小鼠肝脏抗氧化能力影响($\bar{x}\pm s$, n = 8)

组别 (mg/kg)	SOD (U/mgprot)	MDA (nmol/mgprot)	GSH-Px (U/mgprot)
对照组	277.18 ± 25.34	4.12 ± 0.56	126.48 ± 3.7
模型组	168.14 ± 13.21[a]	8.57 ± 0.54[a]	95.32 ± 1.48[a]
HCBF 15	178.71 ± 17.64[b]	7.02 ± 0.47	97.53 ± 1.56
30	197.40 ± 25.22[b]	5.37 ± 0.34[b]	107.32 ± 1.83[c]
60	249.41 ± 24.08[c]	5.52 ± 0.38[b]	114.24 ± 1.41[c]

注: 与对照组比较, a $P<0.01$; 与模型组比较, b $P<0.05$, c $P<0.01$。

2.4　HCBF 对小鼠体重及肝、脾指数影响(表 2)　与对照组比较, 模型组小鼠体重下降($P<0.05$), 肝指数升高($P<0.05$); 与模型组比较, HCBF 60 mg/kg 组小鼠体重升高, 肝指数下降, 差异有统计学意义($P<0.05$); 各组小鼠脾指数变化不明显。

表 2　HCBF 对小鼠体重及肝、脾指数影响($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别(mg/kg)	体重(g)	肝指数(%)	脾指数(%)
对照组	25.94 ± 2.81	4.21 ± 0.46	0.45 ± 0.07
模型组	20.09 ± 2.27[a]	5.34 ± 0.93[b]	0.58 ± 0.05
HCBF 15	20.71 ± 1.68	4.77 ± 0.56	0.52 ± 0.08
30	21.25 ± 1.99	4.71 ± 0.61	0.49 ± 0.07
60	23.71 ± 2.04[c]	4.49 ± 0.47[c]	0.57 ± 0.08

注: 与对照组比较, a $P<0.05$, b $P<0.01$; 与模型组比较, c $P<0.05$。

2.5　HCBF 对小鼠肝组织中 bax、bcl-2 表达影响(表 3)　与对照组比较, 模型组小鼠肝脏中 bax 表达升高, bcl-2 表达下降($P<0.05$), bax/bcl-2 比例明显升高; 与模型组比较, HCBF 30、60 mg/kg 剂量组小鼠肝脏中 bax 表达下降, bcl-2 表达明显升高($P<0.05$)。

3 讨　论

肝是机体物质代谢重要器官, 当受到药物、病毒、缺氧、免疫等有害因子侵害时, 肝细胞可出现损伤, 发生炎症、坏死及纤维化等病理改变。肝损伤发生机制涉及多环节, 氧化应激反应在免疫性肝损伤

表 3　HCBF 对小鼠肝组织中 bax、bcl-2 表达影响（$\bar{x} \pm s, n = 8$）

组别（mg/kg）	bax	bcl-2	bax/bcl-2（%）
对照组	0.17 ± 0.02	0.12 ± 0.06	1.51
模型组	0.23 ± 0.11[b]	0.06 ± 0.12[a]	3.29
HCBF 15	0.22 ± 0.10	0.15 ± 0.04[c]	1.45
30	0.19 ± 0.09[d]	0.22 ± 0.10[d]	0.86
60	0.20 ± 0.07[c]	0.21 ± 0.09[d]	0.95

注：与对照组比较，a $P < 0.05$，b $P < 0.01$；与模型组比较，c $P < 0.05$，d $P < 0.01$。

发生发展过程中扮演着重要角色，维持氧自由基动态平衡，可有效减轻肝损伤[13]。本研究采用卡介苗和脂多糖诱导小鼠免疫性肝损伤，该模型稳定且重现性好。本研究结果显示，HCBF 能够明显降低免疫性肝损伤小鼠血清 ALT 活性，表明 HCBF 对小鼠肝脏过氧化脂质生成具有明显抑制作用；病理切片结果表明 HCBF 可明显减轻肝细胞变性、坏死及炎性侵润，减轻肝组织病理性损伤。提示，HCBF 对免疫性肝损伤具有保护作用。

SOD 是机体抗氧化体系的一种含金属离子酶，可催化超氧自由基的歧化反应，保护细胞膜结构与功能完整性[14]。丙二醛是自由基代谢机体不饱和脂肪酸形成的脂质过氧化产物。GSH-Px 主要作用为清除超氧阴离子（O_2^-）和过氧化氢（H_2O_2）[15]。本研究结果表明 HCBF 各剂量组小鼠肝细胞抗氧化酶 SOD、GSH-Px 活力明显高于模型组，丙二醛含量低于模型组。提示，HCBF 可降低卡介苗和脂多糖诱导的免疫性肝损小鼠氧化应激程度。

位于线粒体膜、核膜、内质网膜上的 bcl-2 蛋白可抑制组织细胞凋亡，其家族中的 bax 可对抗 bcl-2 抗凋亡作用，是促凋亡基因。bcl-2 与 bax 形成同二聚体或异二聚体，从而改变线粒体膜通透性，加速细胞凋亡[16-17]。bax 与 bcl-2 的表达程度与 2 者比值对细胞凋亡起关键作用[18]。bax 在体内组织中表达较 bcl-2 广泛，bcl-2 在肝组织中仅少量表达或不表达，而 bax 在肝组织为中等表达。本研究结果显示，对照组小鼠肝脏未见 bcl-2 蛋白表达，而 Bax 蛋白在各组小鼠肝脏中均有不同程度表达；与模型组比较，HCBF 30、60 mg/kg 组小鼠肝脏 bcl-2 蛋白表达升高，Bax 蛋白表达减少，bax/bcl-2 比例下降。提示，HCBF 拮抗卡介苗和脂多糖诱导的免疫性肝损伤机制可能与促进肝脏 bcl-2 表达、降低 bax 蛋白表达，进而抑制免疫性肝损伤细胞凋亡有关。

参考文献

[1] 刘欢，陈英利，张冰，等. 酒精性肝损伤的氧化应激和同型半胱氨酸促进肝细胞凋亡及其机制[J]. 哈尔滨医科大学学报，2015，49(3)：219－224.

[2] 李素婷，吴淑彦，杜超，等. 山楂叶总黄酮对酒精性肝损伤小鼠肝细胞凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志，2015，35(7)：1889－1891.

[3] 杨社华，葛斌，王艳红，等. 马栗籽提取物对急性肝损伤小鼠自由基及 TNF－α 含量的影响[J]. 中国医院药学杂志，2014，34(17)：1453－1456.

[4] 王云锋，赵丽晶，徐博，等. 萱草花的营养成分和生物活性研究进展[J]. 吉林医药学院学报，2012，33(1)：46－49.

[5] 潘红，郝丽静，黄建梅，等. 萱草花化学成分研究[J]. 时珍国医国药，2012，23(9)：2186－2187.

[6] 安英，沈楠，赵丽晶，等. 萱草花总黄酮对四氯化碳诱导大鼠慢性肝纤维化的保护作用[J]. 时珍国医国药，2015，26(7)：1623－1625.

[7] 郭泠秋，张颖，张博，等. 萱草根及萱草花的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊，2013，31(1)：74－76.

[8] 龚晓男，王晶. 黄芪甲苷对免疫性肝损伤大鼠保护作用[J]. 中国公共卫生，2014，30(5)：634－636.

[9] 杨逸，覃筱燕，郭哲，等. 人参皂苷 Rg1 对小鼠免疫性肝损伤保护作用[J]. 中国公共卫生，2015，31(3)：309－311.

[10] Long Y, Dong X, Yuan Y, et al. Metabolomics changes in a rat model of obstructive jaundice: mapping to metabolism of amino acids, carbohydrates and lipids as well as oxidative stress[J]. J Clin Biochem Nutr, 2015, 57(1): 50－59.

[11] Amorim BO, Covolan L, Ferreira E, et al. Deep brain stimulation induces antiapoptotic and anti-inflammatory effects in epileptic rats[J]. J Neuroinflammation, 2015, 12(1): 162.

[12] 秦佩，雷志明，吴双，等. 槲皮素对 Con A 诱导自身免疫性肝损伤作用[J]. 中国公共卫生，2015，31(6)：757－759.

[13] Sen S, Chakraborty R, Thangavel G, et al. Hepatoprotective and antioxidant activity of *Karisalai Karpam*, a polyherbal Siddha formulation against acetaminophen-induced hepatic damage in rats[J]. Anc Sci Life, 2015, 34(4): 198－202.

[14] Choi EK, Jung H, Kwak KH, et al. Effects of allopurinol and apocynin on renal ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Transplant Proc, 2015, 47(6): 1633－1638.

[15] Jiang H, Wang Z, Ma Y, et al. Effects of dietary lycopene supplementation on plasma lipid profile, lipid peroxidation and antioxidant defense system in feedlot Bamei lamb[J]. Asian-Australas J Anim Sci, 2015, 28(7): 958－965.

[16] Kuroda K, Kabata T, Hayashi K, et al. The paracrine effect of adipose-derived stem cells inhibits osteoarthritis progression[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2015, 16(1): 236.

[17] Carnet O, Lecomte J, Masset A, et al. Mesenchymal stem cells shed amphiregulin at the surface of lung carcinoma cells in a juxtacrine manner[J]. Neoplasia, 2015, 17(7): 552－563

[18] 杨方万，穆茂媛，肖娟娟，等. 内质网应激诱导细胞凋亡机制的研究进展[J]. 医学研究杂志，2014，43(10)：176－180.

收稿日期：2015－11－04　　（解学魁编辑　刘铁校对）