

辣椒素对胰腺癌 SW1990 细胞作用的研究

潘海强¹, 卜贺启¹, 沈锋¹, 刘殿雷², 崔焱辉^{1*}

(1. 浙江省立同德医院, 杭州 310012;

2. 杭州市中医院, 杭州 310007)

[摘要] **目的:**探讨辣椒素对胰腺癌细胞株 SW1990 细胞增殖的抑制作用及其可能的机制。**方法:**不同浓度的辣椒素(0, 100, 150, 200, 250, 300 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)作用胰腺癌 SW1990 细胞 12, 24, 48 h 后, CCK-8 法检测胰腺癌细胞株 SW1990 细胞的增殖作用;辣椒素(0, 150, 200, 250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)作用胰腺癌 SW1990 细胞 24 h 后, 采用流式细胞仪检测细胞周期分布和凋亡细胞的比率, 分光光度法检测 Caspase-3(半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3)酶活性, Western blot 方法检测 SW1990 细胞中 p38 和 p53 蛋白水平表达。**结果:**辣椒素对胰腺癌细胞 SW1990 具有明显的生长抑制作用, 并呈现时间、剂量依赖性;流式细胞仪检测结果显示, 细胞周期被阻滞在 G_1/G_0 期, 细胞凋亡率随药物浓度的增加而增加;磷酸化的 p38, p53 蛋白的表达量增加。**结论:**辣椒素可通过阻滞 G_1/G_0 细胞周期和诱导凋亡抑制胰腺癌细胞 SW1990 的生长, 其分子机制可能是通过上调 p38 及其下游 p53 的表达, 并进一步激活 Caspase-3, 从而促进 SW1990 细胞发生凋亡。

[关键词] 辣椒素; 胰腺癌; 凋亡; p38; p53; 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)02-0187-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015020187

Effects of Capsaicin on Pancreatic Cancer SW1990 Cells PAN Hai-qiang¹, BU He-qi¹, SHEN Feng¹, LIU Dian-lei², CUI Jun-hui^{1*} (1. Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China; 2. Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the inhibitory effects of capsaicin on pancreatic cancer SW1990 cells and explore its potential mechanism of action. **Method:** The pancreatic cancer SW1990 cells were treated with various concentrations of capsaicin (100, 150, 200, 250, 300 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), followed by 12, 24, 48 h cell culture. Effects on cell proliferation were determined by a CCK-8 Kit. SW1990 cells were treated with capsaicin (150, 200, 250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) for 24 h. The cell cycle distribution and the percentage of apoptosis were determined by flow cytometer. Caspase-3 activity was measured by spectrophotometry and the expressions of p38 and p53 were examined by Western blotting analysis. **Result:** Capsaicin inhibited the growth of pancreatic cancer SW1990 cells in a dose-and time-dependent manner. Flow cytometer results showed that the cell cycle was arrested at G_1/G_0 phase and the apoptosis rate was increased in a dose-dependent manner. Pro-caspase-3 could be activated. Moreover, the expressions of p-p38 and p-p53 were up-regulated. **Conclusion:** Capsaicin could inhibit the growth of SW1990 cells by inducing G_1/G_0 phase cell cycle arrest and apoptosis. The molecular mechanism may be realized through up-regulating p38 and its downstream p53, and activating the pro-caspase-3, then promoting cell apoptosis in pancreatic cancer.

[Key words] capsaicin; pancreatic cancer; apoptosis; p38; p53; Caspase-3

辣椒素 (capsaicin) 又称辣椒碱, 是红辣椒中的一种活性成分, 相关研究已报道的有各种药理学和

生理学效应例如抗炎, 抗菌, 抗肿瘤作用^[1]。关于其抗肿瘤活性, 研究者已经证实辣椒素可通过激活

[收稿日期] 20140705(006)

[基金项目] 浙江省中医药管理局基金项目(2013ZQ026)

[第一作者] 潘海强, 医师, 从事肿瘤的研究, Tel:0571-89972373, E-mail:450648585@qq.com

[通讯作者] * 崔焱辉, 博士, 教授, 从事消化道恶性肿瘤的防治, Tel:13958105761, E-mail:13958105761@163.com

p53引起G₁/G₀细胞周期阻滞和细胞的凋亡来抑制人结肠癌的增殖^[2];通过激活瞬时受体电位V型(TRPV6)受体,进而促进钙蛋白酶的活化来诱导人小细胞肺癌的凋亡^[3];通过释放细胞色素C来抑制胃癌细胞的生长^[4];也可通过引起活性氧簇(ROS)的释放及其下游的Caspase-3的活化来诱导肝癌细胞的凋亡^[5]。近来,也有研究发现辣椒素能通过释放ROS,激活MAPK-JNK,并作用于线粒体信号通路诱导胰腺癌细胞的凋亡,从而抑制其增殖^[6],但具体的机制还不是很清楚。本研究以胰腺癌细胞SW1990为研究对象,观察辣椒素对其细胞生长及凋亡的影响,并进一步探讨其作用机制。

1 材料

辣椒素[纯度>98%,美国Sigma公司,溶解于二甲基亚砜(DMSO)<0.1%的生理盐水中,-20℃冰箱保存],胎牛血清,胰酶,DMSO,碘化丙啶(propidium iodide, PI),RPMI-1640培养基(美国Gibco公司),CCK-8试剂盒,Caspase-3活性检测试剂盒(中国碧云天生物技术研究所),Annexin V-FITC细胞凋亡检测试剂盒(中国南京凯基生物发展有限公司),TRIzol试剂及cDNA逆转录试剂盒,BCA蛋白浓度测定试剂盒(加拿大Fermentas公司)。 β -actin鼠抗人抗体、兔抗人p38及p-p38,兔抗人p53及p-p53抗体(英国Abcam公司),HRP标记的山羊抗小鼠、山羊抗兔IgG(美国Sigma公司)。人胰腺癌细胞SW1990(购于ATCC)培养于含10%胎牛血清、100 mg·L⁻¹青霉素和100 mg·L⁻¹链霉素的RPMI 1640培养液中,置于含5% CO₂,37℃细胞培养箱中培养,每2~3 d换液1次。细胞单层贴壁生长,至70%~80%融合时胰蛋白酶消化传代。

2 方法

2.1 CCK-8法检测细胞增殖 收集处于对数生长期的SW1990细胞,以每孔 5×10^3 个细胞接种到96孔板,细胞贴壁后,加入不同浓度(100,150,200,250,300 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)的辣椒素,分别培养12,24,48 h,每个浓度设8个复孔,同时设置空白调零组(不加细胞加入等量的培养液),以及空白组(加入等量含有0.1% DMSO的培养液)。药物作用结束前1 h,各孔加入0.01 mL CCK-8,继续培养1 h,酶标仪(Bio-Tek, ELX800)测吸光度(A_{450}),实验重复3次。

细胞生长抑制率 = $[1 - (\text{实验组} - \text{空白调零组}) / (\text{空白组} - \text{空白调零组})] \times 100\%$

2.2 流式细胞术检测细胞凋亡 采用Annexin

V-FITC/PI双染流式细胞术检测细胞凋亡。将 4×10^5 个处于对数生长期的SW1990细胞接种在6孔培养板中,生长至90%融合时,分别加入不同浓度辣椒素(150,200,250 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)作用24 h后,同时设质量分数为0.1%的DMSO处理24 h为对照,每组3个复孔。胰蛋白酶消化,1 000 r·min⁻¹离心5 min。冷PBS洗2次,按V-FITC/PI凋亡检测试剂盒说明用500 μL Binding Buffer重悬细胞,加入5 μL Annexin V-FITC和5 μL PI混匀,室温避光作用15 min上机检测,检测细胞数为 1×10^4 个/组。激发波长488 nm,发射波长530 nm,Cellquest软件分析。

2.3 细胞周期分布检测 PI染色流式细胞术检测细胞周期分布。收集以不同浓度辣椒素(0,150,200,250 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)处理24 h后的SW1990细胞,以PBS缓冲液清洗2次,用70%冷乙醇4℃固定过夜。离心去除乙醇固定液,用PBS清洗1次后,加入终质量浓度为0.25 g·L⁻¹的RNAase A,37℃反应30 min;加入20 mg·L⁻¹ PI,室温避光反应30 min后,用流式细胞仪检测细胞周期分布。

2.4 Caspase-3活性的检测 不同浓度辣椒素(0,150,200,250 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)作用SW1990细胞24 h后,收集细胞,用PBS洗涤细胞2次(离心2 000 r·min⁻¹,5 min),弃去PBS上清。在收集的沉淀样本细胞中加入50 μL 冷Lysis Buffer,吹打均匀;置冰上裂解30~60 min,其间涡旋振荡3~4次,每次10 s。10 000 r·min⁻¹离心1 min,小心吸取上清液(含裂解的蛋白质)转移至新的管中,并放置冰上待用。取5 μL 上清进行蛋白定量,于紫外分光光度计内测定样本在595 nm波长下的吸光度值;吸取另外45 μL 含100~200 μg 蛋白的细胞裂解上清液,加入50 μL 的2×Reaction Buffer和5 μL Caspase-3 Substrate,于37℃避光孵育4 h;于紫外分光光度计内测定样本在405 nm波长下的A,通过计算得出Caspase-3的相对活性。

相对活性 = A_{405} / A_{595}

2.5 Western blot检测p38,p53蛋白的表达 SW1990细胞经不同浓度辣椒素作用24 h后用胰酶消化收集细胞,离心弃上清,PBS漂洗2次。用含1% PMSF的RIPA细胞裂解液裂解细胞提取总蛋白,BCA分析试剂测定样品总蛋白浓度,调整蛋白浓度,煮沸变性10 min。每组各取100 μg 总蛋白样品,以12% SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白。将分离的蛋白转移至PVDF膜上,用含5%脱脂奶粉的TBS封闭2 h。兔抗人p38及p-p38,p53及p-p53抗体(1:

500) 4 ℃ 孵育过夜, TBST 洗膜 15 min × 2 次后加 HRP 标记的山羊抗兔、山羊抗小鼠 IgG (1:500), 常温孵育 2 h, TBST 洗膜 15 min × 2 次。用增强化学发光法显色, X 射线片曝光显影。β-actin 作为内参对照蛋白表达。用 Quantity One 凝胶成像分析系统进行半定量分析。

2.6 数据的统计处理 实验所得计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用 SPSS 17.0 统计软件进行方差分析, 均数之间的多重比较采用 SNK-*q* 检验, $P < 0.05$ 时表示有统计学意义。

3 结果

3.1 辣椒素对胰腺癌 SW1990 细胞增殖抑制的作用 与空白组比较, 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 辣椒素组作用 12, 24 h 无统计学意义, 作用 48 h 有统计学意义 ($P < 0.05$)。余各浓度辣椒素作用 SW1990 细胞不同时间点, 其生长抑制率均有统计学意义 ($P < 0.05$)。且随给药浓度的升高, SW1990 细胞生长受抑制程度逐渐升高, 具有明显的量效和时效关系, 见表 1。

表 2 辣椒素对胰腺癌 SW1990 细胞作用 24 h 的凋亡率及细胞周期的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Apoptosis rate and cell cycle effect of capsaicin on pancreatic cancer SW1990 cells for 24 h ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	浓度 $/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	细胞凋亡率/%	细胞周期/%		
			G ₁ /G ₀	S	G ₂ /M
空白	-	2.50 ± 0.24	45.42 ± 2.14	36.69 ± 1.43	17.89 ± 1.22
辣椒素	150	19.20 ± 1.24 ¹⁾	54.47 ± 2.42 ¹⁾	28.79 ± 1.29 ¹⁾	16.74 ± 1.15 ¹⁾
	200	32.14 ± 1.38 ¹⁾	68.31 ± 2.51 ²⁾	20.10 ± 1.16 ²⁾	11.59 ± 0.94 ¹⁾
	250	45.38 ± 2.10 ²⁾	76.20 ± 3.27 ²⁾	13.87 ± 1.11 ²⁾	9.93 ± 0.83 ²⁾

3.3 辣椒素对胰腺癌 SW1990 细胞 Caspase-3 活性的影响 不同浓度辣椒素作用于 SW1990 细胞 24 h 后, 检测 Caspase-3 的活性。结果显示, 随药物浓度的增加, Caspase-3 的相对活性随着药物浓度的升高而显著增强, 与空白组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 辣椒素对胰腺癌 SW1990 细胞作用 24 h 的 Caspase-3 活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Caspase-3 activity effect of capsaicin on pancreatic cancer SW1990 cells for 24 h ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	Caspase-3 活性
空白	-	1.08 ± 0.12
辣椒素	150	2.35 ± 0.24 ¹⁾
	200	3.23 ± 0.39 ¹⁾
	250	4.48 ± 0.43 ²⁾

表 1 辣椒素对胰腺癌 SW1990 细胞的生长抑制作用 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 1 Growth inhibition of different concentrations of Capsaicin on pancreatic cancer SW1990 cells ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	浓度 $/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	抑制率/%		
		12 h	24 h	48 h
空白	-	0	0	0
辣椒素	100	4.53 ± 0.57	6.84 ± 0.72	23.24 ± 1.24 ¹⁾
	150	30.45 ± 1.32 ¹⁾	40.50 ± 1.53 ¹⁾	52.34 ± 2.32 ¹⁾
	200	46.80 ± 2.31 ¹⁾	60.14 ± 2.43 ¹⁾	71.89 ± 3.24 ¹⁾
	250	64.61 ± 2.40 ¹⁾	77.41 ± 3.38 ¹⁾	85.70 ± 3.43 ¹⁾
	300	80.90 ± 3.41 ²⁾	90.72 ± 3.48 ²⁾	97.46 ± 4.10 ²⁾

注: 与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 2~4 同)。

3.2 辣椒素对 SW1990 细胞凋亡和细胞周期分布的影响 与空白组相比, 辣椒素对 SW1990 细胞有明显的诱导凋亡作用, 150, 200, 250 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 冬凌草甲素均可诱导细胞发生凋亡, 细胞凋亡率随药物浓度的增加而逐渐增加, 且随药物浓度的增加, G₁ 期细胞比例呈上升趋势, 而 S 期呈下降趋势, 见表 2。

3.4 辣椒素对 SW1990 细胞 p38 及 p53 蛋白表达的影响 不同浓度辣椒素作用于 SW1990 细胞 24 h 后, 蛋白印迹分析结果显示, 与空白组相比, p38 及 p53 蛋白表达量无明显变化 (数据没呈现), 而 p-p38 及 p-p53 蛋白表达则均呈剂量依赖性上调 ($P < 0.05$), 其中 250 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 药物组差异显著 ($P < 0.01$), 见图 1, 表 4。

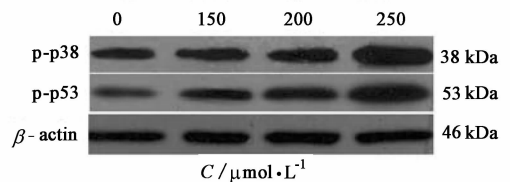


图 1 辣椒素对 SW1990 细胞 p-p38 和 p-p53 蛋白表达的影响
Fig. 1 Effects of capsaicin on p-p38 and p-p53 protein expression in pancreatic cancer SW1990 cells

表 4 辣椒素对 SW1990 细胞 p-p38 和 p-p53 蛋白表达的数据比较 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 4 Comparison of capsaicin on p-p38 and p-p53 protein expression in pancreatic cancer SW1990 cells ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	浓度 / $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	目的蛋白/内参灰度值	
		p-p38	p-p53
空白	-	1.20 \pm 0.11	1.27 \pm 0.15
辣椒素	150	1.49 \pm 0.19 ¹⁾	2.37 \pm 0.23 ¹⁾
	200	1.78 \pm 0.21 ¹⁾	2.76 \pm 0.26 ¹⁾
	250	2.66 \pm 0.25 ²⁾	3.80 \pm 0.34 ²⁾

4 讨论

胰腺癌是恶性程度极高的一种肿瘤,它的死亡率在恶性肿瘤中为第 4 位^[7]。尽管包括诸如化疗,放疗,免疫疗法和手术等治疗方法在过去 5 年都取得了一定进展,但是仍然只有 20% 左右的患者确诊后生存期 >1 年,患者总的 5 年生存率仅为 5%^[8]。目前中医药治疗中晚期胰腺癌是非手术治疗途径之一。由于中医药治疗肿瘤不良反应较小且疗效尚佳,在防治胰腺癌方面有较大的潜力与优势,正日益受到国内外医学界的关注。

辣椒素作为食物和传统药物已有几千年的历史。近年来,国外相继有文献报道了辣椒素在肿瘤防治方面的作用,引起了广泛重视。本研究通过在体外应用辣椒素作用胰腺癌细胞 SW1990,结果显示辣椒素能显著抑制胰腺癌 SW1990 细胞的生长,将细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期并诱导细胞凋亡。CCK-8 实验可见,随辣椒素浓度增加和作用时间延长,细胞生长的抑制率逐渐升高;Annexin V/PI 双标流式细胞术分析显示,细胞凋亡率随药物浓度增加而增多,且与空白组比较差异有统计学意义,提示辣椒素对胰腺癌 SW1990 细胞生长抑制方式可能是以细胞凋亡方式为主;PI 染色流式细胞术分析显示,同样浓度辣椒素处理 SW1990 细胞后,G₀/G₁ 期细胞比例明显增加,提示辣椒素通过将 SW1990 细胞阻滞在 G₀/G₁ 期而诱导凋亡;这与最近的研究报道辣椒素能诱导胰腺癌细胞的凋亡相符^[9-10]。Caspase-3 活性分析显示,同样浓度辣椒素作用 24 h 后,Caspase-3 活性较空白组显著增强,这说明 Caspase-3 参与辣椒素诱导的 SW1990 细胞凋亡。

丝裂原蛋白激酶是细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,研究证明,它是存在与大多数细胞内的一类重要的信号转导酶类,可将细胞外信号转导到细胞核内,影响基因的转录和调控。目前已确定出 3 条 MAPK 信号转导通路,而 p38 MAPK 则是介导

细胞因子及应急刺激导致细胞凋亡、分化及炎症反应的重要细胞内信号转导途径^[11]。已有研究证实 p38 MAPK 信号通路参与胰腺癌细胞的凋亡过程^[12-13]。p38MAPK 激活后可磷酸化多种转录因子,其中包括肿瘤抑制因子 p53^[14]。且有文献报道 p38MAPK 通路的激活可导致 p53 诱导的凋亡^[15]。本实验蛋白印迹结果显示,辣椒素作用 SW1990 细胞后,p-p38 蛋白表达上调,同时伴随 p-p53 蛋白表达的上调,推断 p38MAPK 信号转导的激活促进细胞发生凋亡,抑制 SW1990 细胞的生长。

p53 是凋亡过程中一个重要调控因子,在维持细胞正常生长、抑制恶性增殖过程中起着重要作用。p53 作为一个转录因子对 DNA 损伤做出反应,并诱导下游蛋白如 p21, Mdm2 和 Bax 的表达,这些下游蛋白可以调节细胞周期和凋亡^[16]。Caspase 家族在细胞凋亡的信号传递中也居于重要地位,它是一个半胱氨酸蛋白酶家族,可分为两大类:启动子 Caspase,包括 Caspase-8,9,10,可与死亡信号转导通路中的分子结合,而后形成二聚体,通过自身催化而激活;效应子 Caspase,如 Caspase-3,6,7,能被启动子 Caspase 成员酶解激活,可直接降解细胞内的结构蛋白和功能蛋白,引起细胞凋亡^[17]。本实验结果显示,p53 蛋白的表达随着辣椒素浓度的增加而增加,且 Caspase-3 活性也同样增强,提示辣椒素可能通过上调 p53 的表达,继而启动 Caspase 途径诱导 SW1990 细胞凋亡。

总之,本实验结果表明辣椒素可显著抑制胰腺癌细胞的生长,诱导胰腺癌细胞的凋亡,其可能的机制是通过上调胰腺癌细胞中 p38MAPK 及其所调控的下游 p53 的表达,但具体机制尚需要进一步研究。

[参考文献]

[1] Hayman M, Kam P C A. Capsaicin: a review of its pharmacology and clinical applications [J]. *Curr Anest Crit Care*, 2008, 19:338-343.

[2] Jin J, Lin G, Huang H, et al. Capsaicin mediates cell cycle arrest and apoptosis in human colon cancer cells via stabilizing and activating p53 [J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(3):285-295.

[3] Lau J K L, Brown K C, Dom A M, et al. Capsaicin induces apoptosis in human small cell lung cancer via the TRPV6 receptor and the calpain pathway [J]. *Apoptosis*, 2014, 19(8):1190-1201.

[4] Meral O L, Alpaya M, Kismali G, et al. Capsaicin inhibits cell proliferation by cytochrome c release in

- gastric cancer cells [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7): 6485-6492.
- [5] Huang S P, Chen J C, Wu C C, et al. Capsaicin-induced apoptosis in human hepatoma HepG2 cells [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(1):165-174.
- [6] Zhang R, Humphreys I, Sahu R P, et al. *In vitro* and *in vivo* induction of apoptosis by capsaicin in pancreatic cancer cells is mediated through ROS generation and mitochondrial death pathway [J]. *Apoptosis*, 2008, 13(12):1465-1478.
- [7] Jemal A I, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(5):277-300.
- [8] Wang Z, Li Y, Ahmad A, et al. Pancreatic cancer: understanding and overcoming chemoresistance [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(1):27-33.
- [9] Lin S, Zhang J, Chen H, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in capsaicin-induced apoptosis of human pancreatic cancer cells [J]. *Evid Based Compl Alter Med*, 2013, 20(13):629-750.
- [10] Zhang J H, Lai F J, Chen H, et al. Involvement of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in apoptosis induced by capsaicin in the human pancreatic cancer cell line PANC-1 [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(1):43-48.
- [11] Rodríguez-Berriguete G, Fraile B, Martínez-Onsurbe P, et al. MAP kinases and prostate cancer [J]. *J Signal Transduct*, 2012, 20(2):169-170.
- [12] Bu H Q, Liu D L, Wei W T, et al. Oridonin induces apoptosis in SW1990 pancreatic cancer cells via p53-and caspase-dependent induction of p38 MAPK [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(2):975-982.
- [13] Bu H Q, Luo J, Chen H, et al. Oridonin enhances antitumor activity of gemcitabine in pancreatic cancer through MAPK-p38 signaling pathway [J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(3):949-958.
- [14] Harris S L, Levine A J. The p53 pathway: positive and negative feedback loops [J]. *Oncogene*, 2005, 24(17):2899-2908.
- [15] Bulavin D V, Fornace A J Jr. p38 MAP kinase's emerging role as a tumor suppressor [J]. *Adv Cancer Res*, 2004, 92:95-118.
- [16] Fuster J J, Sanz-González S M, Moll U M, et al. Classic and novel roles of p53: prospects for anticancer therapy [J]. *Trends Mol Med*, 2007, 13(5):192-199.
- [17] Philchenkov A A. Caspases as regulators of apoptosis and other cell functions [J]. *Biochemistry*, 2003, 68(4):365-376.

[责任编辑 邹晓翠]