

白芍总苷对心肌缺血再灌注大鼠心肌细胞 内质网应激及凋亡的影响

郑亚萍*, 刘春杰

(漯河医学高等专科学校, 河南 漯河 462002)

[摘要] 目的:观察白芍总苷预处理对心肌缺血再灌注大鼠细胞内质网应激及凋亡的影响,并探讨其作用机制。方法:雌性 SD 大鼠制备大鼠心肌缺血再灌注模型,随机分为假手术组、缺血再灌注组及低、中、高剂量白芍总苷组(造模前分别予以白芍总苷 50,100,200 mg·kg⁻¹·d⁻¹ig),观察各组动物心脏功能的变化,三苯基四氮唑(TTC)染色法测定心肌梗死面积,蛋白质免疫印迹(Western blot)检测心肌组织葡萄糖调节蛋白 78(GRP78),凋亡促进因子 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)及 Caspase-12 蛋白表达,原位细胞凋亡检测(TUNEL)方法检测细胞凋亡。结果:与假手术组比较,T波上拾及左心室舒张末期压力明显升高,左心室收缩压、左心室最大收缩期及舒张期压力变化率($\pm dp/dt_{max}$)明显降低,GRP78,CHOP,Caspase-12,Caspase-3 蛋白表达明显升高($P < 0.01$),心肌梗死面积及细胞凋亡明显;与缺血再灌注组比较,白芍总苷呈剂量依赖性的降低 T 波上拾及左心室舒张末期压力,升高心脏左心室收缩压、左心室 $\pm dp/dt_{max}$,降低 GRP78,CHOP,Caspase-12,Caspase-3 蛋白表达($P < 0.05, P < 0.01$),减少心肌梗死面积及细胞凋亡。结论:白芍总苷能改善缺血再灌注的心功能、心肌梗死及凋亡,作用可能是与抑制心肌内质网应激相关蛋白 GRP78 表达,下调 CHOP,Caspase-12,Caspase-3 水平有关。

[关键词] 缺血再灌注;白芍总苷;凋亡;葡萄糖调节蛋白 78

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)17-0108-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016170108

Effects of Total Glucosides From *Paeoniae Radix Albae* on Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis in Myocardial Ischemia Reperfusion Rats

ZHENG Ya-ping*, LIU Chun-jie

(Luohe Medical College, Luohe 462002, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of total glucosides from *Paeoniae Radix Alba* (TGP) on endoplasmic reticulum stress and apoptosis in myocardial ischemia reperfusion rats. **Method:** Female Sprague-Dawley rats were used to establish myocardial ischemia reperfusion models and randomly divided into sham operation group, ischemia reperfusion (I/R) group, TGP low-dose group (ig 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹), TGP middle-dose group (ig 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹), and TGP high-dose group (ig 200 mg·kg⁻¹·d⁻¹). Changes of cardiac function were observed in various groups; myocardial infarction size was detected by triphenyltetrazolium chloride (TTC) staining; levels of myocardial glucose regulating protein78 (GRP78), CCAAT/EBP homologous protein (CHOP), Caspase-12 and Caspase-3 protien expression were measured by Western blot; the apoptotic cardiomyocytes were assessed by terminal-deoxynucleoitidyl transferase mediated nick end labeling (TUNEL). **Result:** As compared with the sham operation group, T-wave elevation and LVEDP were significantly increased; LVSP and $\pm dp/dt_{max}$ were significantly reduced; and the protein expression levels of GRP78, CHOP, Caspase-12, and Caspase-3 were significantly increased in I/R group ($P < 0.01$), with obvious myocardial infarction size and cells apoptosis. As

[收稿日期] 20150624(004)

[基金项目] 河南省教育厅青年骨干教师项目(2013GGJS-271)

[通讯作者] * 郑亚萍,副教授,硕士,从事心血管病的研究,Tel:0395-2964539,E-mail:zhengya85@sohu.com

compared with I/R group, T-wave elevation and LVEDP were reduced; LVSP and $+dp/dt_{max}$ were increased; and the protein expression levels of GRP78, CHOP, Caspase-12 and Caspase-3 were reduced ($P < 0.05$, $P < 0.01$) in TGP groups in a concentration-dependent manner, with reduced myocardial infarction size and cells apoptosis.

Conclusion: TGP can improve the cardiac function, myocardial infarction and apoptosis in myocardial ischemia reperfusion rats, and its mechanism may be associated with inhibiting the expression levels of GRP78, CHOP, Caspase-12 and Caspase-3.

[**Key words**] ischemia reperfusion; total glucosides from Paeoniae Radix Alba; apoptosis; glucose regulating protein78

心肌缺血后恢复再灌注是减少心肌梗死面积最有效的方法,但心肌缺血再灌注(ischemia reperfusion, I/R)损伤也可引起更严重的心肌损伤,是心血管手术并发症发生的重要原因,表现为心功能减弱、心律失常、及心肌细胞梗死等。

白芍总苷是中药白芍根中提取的有效成份,具有明显的抗炎免疫调节及抗氧化剂作用,最早作为抗炎免疫调节药治疗类风湿关节炎类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎等自身免疫性疾病的治疗。目前研究发现 TGP 对心、脑及肝脏缺血具有明显的保护作用^[1-3],且此作用可能与其抗氧化性有关,但国内外文献中尚少见有 TGP 对心肌缺血再灌注损伤作用的报道。本研究拟通过观察白芍总苷对缺血再灌注大鼠心肌的作用,从内质网应激及心肌细胞凋亡作用入手,研究白芍总苷对缺血再灌注的作用并探讨其机制。

1 材料

1.1 动物 体重 200 ~ 250 g 的清洁级雌性 SD 大鼠,由郑州大学医学院实验动物中心提供,合格证号 SCXK(豫)2010-0002。

1.2 药物及试剂 白芍总苷(三九医药股份公司,批号 H19980147),链酶亲和素-生物素复合物试剂盒及 DAB 试剂盒(武汉博士德,批号分别为 SA1025, SA2023);糖调节蛋白 78(glucose-regulated proteins 78, GRP78),CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein-homologous protein, CHOP),半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-12(Caspase-12),Caspase-3 多克隆抗体及 CHOP 单克隆抗体(美国 Santa Cruz 公司);TUNEL 凋亡检测试剂盒(德国 Roche 公司,批号 2101401)。

1.3 仪器 DB-3 型心电图机(上海光电医用电子仪器有限公司),DH-140 小型动物呼吸机(浙江大学医疗器械厂),BL-420F 型生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司),PowerPac Basic164-5050 型电泳仪及 170-3930 型转印槽(美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 心肌缺血再灌注模型制备和动物分组 参考文献[4-5]雄性 SD 大鼠,麻醉、仰卧位固定,以心电图机监测心脏情况。颈前正中切开,行气管插管,接呼吸机,呼吸频率 50 次/min,潮气量 20 mL·kg⁻¹,呼吸时比 1:1,在第 4 肋间隙用眼科剪向下分离肋间肌,向上伸入血管钳夹闭两侧肋间肌以减少出血。剪断 3,4 肋骨,用拉钩拉开胸壁,在两侧胸壁肌肉分别穿一双线留小圈在内侧。小心剪开心包膜,暴露心脏,以左冠状静脉主干为标志,在左心耳下缘 3~4 mm 处,以 5~0 无创缝合针斜向右上方肺动脉圆锥方向进针,并置一带凹槽乳胶管备用,分别将线两端穿入小圈内。待呼吸平稳 10 min 后收紧结扎线,连同乳胶管一并结扎,使乳胶管压迫左冠状动脉前降支,冠状动脉结扎 30 min 后轻拉松结扎线,再灌注 120 min,以此来构建心肌缺血再灌注大鼠模型,假手术组仅分离但不结扎冠状动脉左前降支。

大鼠随机分为假手术组, I/R 组,高、中、低剂量白芍总苷组分别于造模 2 周前按 50, 100, 200 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 白芍总苷(用生理盐水配为 20 g·L⁻¹) ig, 连续给药 14 d;假手术组和 I/R 组给予 1 mL·d⁻¹ 的生理盐水 ig, 1 次/日。所有动物于给药结束后测定心功能,处死所有大鼠并摘取心脏迅速冻存于液氮中。

2.2 心脏功能测定 记录大鼠结扎 30 min 和再灌注 120 min 的心电图,测量 T 波变化。大鼠于给药结束后行右侧颈总动脉插管至左心室,压力传感器接生物信号采集分析系统,记录左心室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP),左心室舒张末期压力(left ventricular end diastolic pressure, LVEDP),左心室最大收缩期压力变化率($+dp/dt_{max}$),最大舒张期压力变化速率($-dp/dt_{max}$)。

2.3 蛋白质免疫印迹(Western blot)检测心肌组织葡萄糖调节蛋白 78(glucose regulated protein 78, GRP78),Caspase-12 等内质网应激途径相关指标

切取 200 mg 心脏组织,磨碎加入预冷蛋白质抽提试剂,放置 30 min 后 $14\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$,离心 15 min,取上清液进行蛋白测定。SDS-PAGE 电泳,取 1 μg 蛋白变性后冷却,加样、电泳、转膜;转膜后加封闭液,室温封闭 60 min;加入稀释 1:500 的 Caspase-12, Caspase-3, GRP78 及 CHOP 一抗孵育,4 $^{\circ}\text{C}$ 摇床过夜;洗涤后封闭液 1:500 稀释辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的二抗,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 h;漂洗后加显色剂,避光显色 2~5 min,条带出现,终止反应。以 1:200 稀释 β -肌动蛋白 (β -actin) 为内参,进行灰度比较。

2.4 心肌梗死面积百分率测定 将清洁后心脏置于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冷冻 1 h 后,切成 2 mm 厚的切片,置于 1% 氯化三苯基四氮唑 (TTC) 磷酸缓冲液中,37 $^{\circ}\text{C}$ 避光温孵 20 min,终止染色后将切片置于 10% 的甲醛溶液中固定过夜,非心肌梗死区因还原 TTC 而被染成深红色,梗死区则呈灰白色,数码拍照后用病理图像分析系统测定左心室及梗死区面积,计算梗死面积率。

梗死面积率 = 左心室组织切片梗死区面积 / 左心室组织切片总面积 $\times 100\%$

2.5 TUNEL 方法检测心肌细胞凋亡 心肌组织石蜡切片,按试剂盒说明书操作,采用脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法 (TUNEL 法) 检测心肌细胞凋亡。光镜下凋亡的细胞核染成棕褐色,每张切片随机取 5 个以上的高倍视野,数不少于 200 个心肌细胞核,计算凋亡细胞占所数细胞的百分比。

2.6 统计学分析 采用 SPSS 10.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对 I/R 大鼠 LVSP, LVEDP, $\pm dp/dt_{\max}$, LVEF 的影响 与假手术组比较, I/R 组 T 波高耸 ($P < 0.01$), LVSP, LVEDP, $\pm dp/dt_{\max}$, LVEF 显著增加 ($P < 0.01$),提示心肌缺血再灌注模型复制成功;与 I/R 组比较,白芍总苷组 T 波抬高, MAP, $\pm dp/dt_{\max}$ 呈剂量依赖性下降 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

表 1 白芍总苷对 I/R 大鼠 LVSP, LVEDP, $\pm dp/dt_{\max}$, LVEF 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effects of total glucosides from *Paeoniae Radix Alba* on LVSP, LVEDP, $\pm dp/dt_{\max}$, LVEF in I/R rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 /mg·kg ⁻¹	缺血 30 min T 波变化/mV	再灌注 120 min T 波变化/mV	LVSP /mmHg	LVEDP /mmHg	+ dp/dt _{max} /mmHg·s ⁻¹	- dp/dt _{max} /mmHg·s ⁻¹
假手术	12	-	0.11 ± 0.02	0.13 ± 0.03	145.65 ± 9.14	7.91 ± 0.45	4 895.41 ± 39.15	4 451.25 ± 43.58
I/R	15	-	0.32 ± 0.06 ²⁾	0.34 ± 0.05 ²⁾	79.11 ± 6.24 ²⁾	13.74 ± 0.35 ²⁾	3 678.24 ± 35.87 ²⁾	3 185.22 ± 42.28 ²⁾
白芍总苷	15	50	0.29 ± 0.08	0.27 ± 0.07	89.41 ± 5.72	10.71 ± 0.48 ³⁾	3 924.74 ± 31.72 ³⁾	3 528.53 ± 41.27 ³⁾
	13	100	0.22 ± 0.03 ³⁾	0.20 ± 0.04 ³⁾	114.25 ± 3.76 ³⁾	9.94 ± 0.43 ³⁾	4 235.47 ± 35.24 ⁴⁾	3 928.36 ± 37.76 ³⁾
	15	200	0.17 ± 0.04 ⁴⁾	0.16 ± 0.03 ⁴⁾	125.14 ± 7.54 ⁴⁾	8.83 ± 0.27 ⁴⁾	4 539.45 ± 39.21 ⁴⁾	4 107.74 ± 45.64 ⁴⁾

注:与假手术组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与 I/R 组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2, 3 同)。

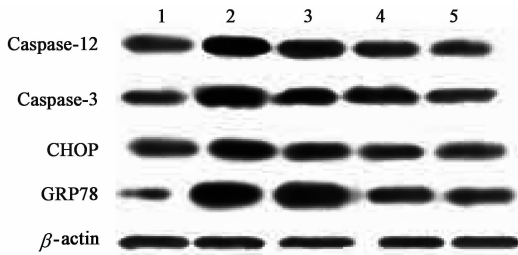
3.2 对 I/R 大鼠 GRP78, CHOP, Caspase-12, Caspase-3 蛋白表达的影响 与假手术组比较, I/R 组 GRP78, CHOP, Caspase-12 及 Caspase-3 蛋白表达显著增加

($P < 0.01$);与模型组比较,白芍总苷呈剂量依赖性抑制缺血再灌注大鼠的 GRP78, Caspase-12, Caspase-3 蛋白表达 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2, 图 1。

表 2 白芍总苷对 I/R 大鼠 GRP78, CHOP, Caspase-12, Caspase-3 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effects of total glucosides from *Paeoniae Radix Alba* on expressing of GRP78, CHOP, Caspase-12, Caspase-3 protein in rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 /mg·kg ⁻¹	GRP78 / β -actin	CHOP / β -actin	Caspase-12 / β -actin	Caspase-3 / β -actin
假手术	12	-	0.31 ± 0.02	0.59 ± 0.06	0.73 ± 0.09	0.67 ± 0.12
I/R	15	-	1.15 ± 0.18 ²⁾	0.94 ± 0.18 ²⁾	1.43 ± 0.15 ²⁾	1.58 ± 0.28 ²⁾
白芍总苷	15	50	0.98 ± 0.17 ³⁾	0.80 ± 0.16 ³⁾	1.21 ± 0.11	1.20 ± 0.26 ³⁾
	13	100	0.61 ± 0.18 ⁴⁾	0.71 ± 0.19 ⁴⁾	0.95 ± 0.09 ³⁾	1.09 ± 0.15 ³⁾
	15	200	0.48 ± 0.09 ⁴⁾	0.63 ± 0.17 ⁴⁾	0.82 ± 0.05 ⁴⁾	0.81 ± 0.14 ⁴⁾



1. 假手术组;2. I/R 组;3. 白芍总苷 50 mg·kg⁻¹ 组;4. 白芍总苷 100 mg·kg⁻¹ 组;5. 白芍总苷 200 mg·kg⁻¹ 组(图 2 同)

图 1 白芍总苷对 I/R 大鼠 GRP78, CHOP, Caspase-12, Caspase-3 蛋白表达的影响

Fig. 1 Effects of total glucosides from *Poconiae Radix Alba* on expression of GRP78, CHOP, Caspase-12, Caspase-3 protein in rats

3.3 对 I/R 大鼠心肌梗死面积率的影响 假手术组未见心肌梗死, I/R 组梗死面积率较假手术组均明显增加 ($P < 0.01$); 与 I/R 组比较, 低、中、高剂量白芍总苷预处理梗死面积率均有明显减少, 差异有明显的统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

表 3 白芍总苷对 I/R 大鼠心肌梗死面积率的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effects of total glucosides from *Poconiae Radix Alba* on myocardial infarction size in I/R rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/mg·kg ⁻¹	梗死面积率/%
假手术	12	-	0
I/R	15	-	37.32 ± 8.54 ²⁾
白芍总苷	15	50	32.12 ± 7.25 ³⁾
	13	100	24.56 ± 5.74 ³⁾
	15	200	15.23 ± 4.55 ⁴⁾

3.4 对 I/R 大鼠心肌细胞凋亡的影响 正常心肌细胞核呈蓝色; 凋亡细胞核呈深浅不一的棕褐色。与假手术组凋亡率 (2.03 ± 0.24)% 比较, I/R 组心肌细胞凋亡率为 (23.17 ± 3.14)% , 显著升高 ($P < 0.01$); 低、中、高剂量白芍总苷预处理后凋亡率分别为 (17.22 ± 2.98)% , (11.27 ± 3.38)% , (6.77 ± 1.10)% , 与 I/R 组比较呈剂量依赖性降低细胞凋亡率 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见图 2。

4 讨论

缺血预处理是指反复而短暂的缺血使心肌在后续持续性缺血中得到保护, 使心肌梗死范围减小, 而相对安全、更有利于临床应用的心肌药物预处理也能起到与缺血预处理相似的心肌保护效果, 是目前心肌保护研究方面的主要方向之一。白芍总苷是从中药芍药中提取的有效成分, 其主要成分是芍药苷, 有抗氧自由基的作用, 能有效对抗心肌缺血缺氧, 改善心脏功能^[2], 本研究结果显示白芍总苷呈

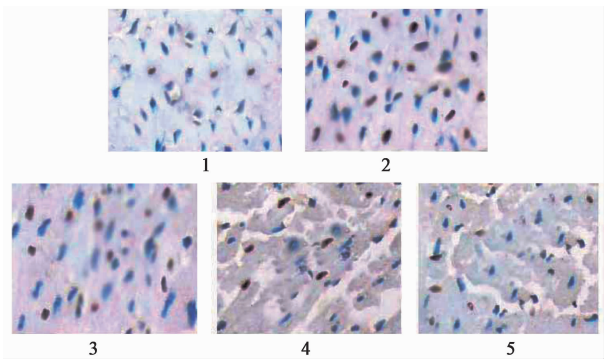


图 2 白芍总苷对 I/R 大鼠心肌细胞凋亡的影响 (TUNEL, ×400)

Fig. 2 Effects of total glucosides from *Poconiae Radix Alba* on apoptosis of cardiomyocyte in I/R rats (TUNEL, ×400)

浓度依赖性降低 T 波上抬、逆转由于心肌缺血再灌注 LVEDP 上升, + dp/dt_{max} 及 - dp/dt_{max} 下降, 说明其对心肌缺血再灌注有明显的保护作用。

钙超载、炎症细胞浸润以及细胞凋亡机制是目前再灌注损伤研究较多的机制, 而其诱导细胞凋亡, 除经典的死亡受体途径和线粒体途径外, 内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 相关凋亡途径也逐步受到关注^[6-7]。ERS 是指内质网由于氧化应激、缺氧缺血损伤、钙稳态紊乱以及正常或错误折叠蛋白质高表达引起的功能紊乱, 表现为 GRP78, CHOP 等蛋白表达上调, 而 GRP78 的激活被认为是内质网氧化应激产生的主要原因之一, 且 CCAAT/增强子结合蛋白转录因子家族成员 CHOP 又称生长停滞及 DNA 损伤诱导蛋白 153, 是 ERS 相关凋亡途径的特异性标志物^[8]。缺血再灌注损伤引发 GRP78 水平上调, 导致长期或过度 ERS, 进而通过 CHOP 表达增加, JNK 活化及 Caspase-12 蛋白水解酶激活触发细胞凋亡途径^[9-10]。

本研究发现, 与假手术组比较, I/R 显著诱导了 GRP78 及 CHOP 蛋白表达, 白芍总苷可显著抑制 I/R 诱导的 GRP78 及 CHOP 蛋白表达, 提示白芍总苷可能通过下调 GRP78 及 CHOP 表达抑制过度 ERS 介导来达到抑制心肌细胞凋亡、保护心肌的作用^[11]。

Caspase-12 以无活性的酶原形式定位于内质网外膜, 持续或严重的 ERS 可引发 CHOP 上调进而引起 Caspase-12 激活, 活化的 Caspase-12 级联效应激活 Caspase-3^[12-13], 最终导致细胞凋亡^[14-15]。本实验中, I/R 可明显诱导心肌组织 Caspase-12 及 Caspase-3 蛋白表达, 白芍总苷可显著抑制 I/R 诱导的 Caspase-12, Caspase-3 活化, 提示白芍总苷抑制 I/R 引起的细胞凋亡也与其抑制 Caspase-12 活化途径

有关。

综上所述,白芍总苷对缺血再灌注有明显保护作用,其机制一方面可能通过抑制心肌 GRP78 表达来抑制内质网应激,另一方面可能与下调 CHOP 表达来减少心肌组织凋亡通路 Caspase-12 及 Caspase-3 表达,进而减少心肌细胞凋亡有关。

[参考文献]

[1] 孙素娟,邢潇,高媛,等. 白芍总苷对局灶性脑缺血大鼠脑组织炎症信号表达的影响[J]. 脑与神经疾病杂志,2013,21(2):123-126.

[2] 祝晓光,韦颖梅,刘桂兰. 白芍总苷对急性心肌缺血的保护作用[J]. 中国药理学通报,1999,15(3):252-254.

[3] 崔巍. 白芍总苷对肝脏缺血再灌注损伤保护作用的实验研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2006.

[4] 杨简,杨俊,丁家望,等. 大鼠心肌缺血-再灌注损伤模型的改良及实验观察[J]. 中国老年学杂志,2008,28(10):961-963.

[5] 汪梦霞,廖锦华,马达,等. 大鼠在体心肌缺血再灌注模型的建立[J]. 临床医学工程,2013,20(5):533-535.

[6] Liu X H, Zhang Z Y, Sun S, et al. Ischemic postconditioning protects myocardium from ischemia / reperfusion injury through attenuation endoplasmic reticulum stress[J]. Shock,2008,30(4):422-427.

[7] 王盛飞,陈利国,屈援,等. 芪泽汤对慢性肾功能衰竭大鼠内质网应激相关凋亡分子表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(11):162-166.

[8] Xia J G, Xu F F, Qu Y, et al. Atorvastatin post-conditioning attenuates myocardial ischemia reperfusion injury via inhibiting endoplasmic reticulum stress-related apoptosis [J]. Shock,2014,42(4):365-371.

[9] Yang Y, Zhang Y, Liu X, Exogenous taurine attenuates mitochondrial oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in rat cardiomyocytes [J]. Acta Biochim Biophys Sin,2013,45(5):359-367.

[10] Liu M, Wang X R, Wang C, et al. Panax quinquefolium saponin attenuates ventricular remodeling after acute myocardial infarction by inhibiting chop-mediated apoptosis [J]. Shock,2013,40(4):339-344.

[11] 赵雅君,王艳丽,杜丽娟,等. 精胺预处理对离体灌流大鼠心肌缺血/再灌注损伤及细胞凋亡的影响[J]. 中国药理学通报,2012,28(8):1135-1140.

[12] 张建武,闵冬雨,周云,等. 番茄红素对 H₂O₂ 致乳鼠心肌细胞氧化应激损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(12):160-164.

[13] 李静,钟玉玲,马利. 脂氧素对大鼠心肌缺血再灌注后心梗程度和细胞凋亡的影响[J]. 实用医学杂志,2015,31(3):352-354.

[14] 王琛,刘蜜,孙胜,等. 西洋参茎叶总皂苷通过抑制过度内质网应激减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤[J]. 中国病理生理杂志,2013,29(1):20-27.

[15] Karmakar S, Choudhury S R, Banik N L, et al. Induction of mitochondrial pathways and endoplasmic reticulum stress for increasing apoptosis in ectopic and orthotopic neuroblastoma xenografts [J]. J Cancer Ther, 2011,2(2):77-90.

[责任编辑 周冰冰]