

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.03.051

肝细胞线粒体凋亡途径及保护机制研究进展

张 蕾 于 锋[△]

(中国药科大学临床药学教研室 江苏 南京 210009)

摘要:线粒体在能量代谢、自由基产生、衰老、细胞凋亡中起重要作用。线粒体的基因突变,呼吸链缺陷,线粒体膜的改变等因素均会影响整个细胞的正常功能,从而导致病变。凋亡发生时,线粒体通透性转换孔开放,使得线粒体膜电位降低,呼吸链电子传递障碍,细胞 ATP 合成障碍,生成大量活性氧簇,线粒体发生水肿,线粒体外膜破裂,膜间隙释放大量促凋亡因子如细胞色素 C。Bcl-2 家族对线粒体的功能有调控作用,介导细胞色素 C 的释放,Caspase 酶原的激活等。病毒性肝炎、酒精性肝病、梗阻性黄疸、肝癌、毒素和药物介导的肝损伤等疾病中都伴随着肝细胞凋亡的发生,目前保肝药物对肝细胞线粒体功能的保护机制主要体现在稳定线粒体膜功能,减轻氧化损伤等方面,针对临床疾病的治疗有很好的指导作用。

关键词:线粒体;凋亡;细胞色素 C; Caspase; Bcl-2 家族

中图分类号:Q593.1, Q244 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)03-586-04

Research Progress on the Hepatocyte Apoptosis Pathway by Mitochondria and Protection Mechanism

ZHANG Lei, YU Feng[△]

(Department of clinical pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, 210009, China)

ABSTRACT: During hepatocyte apoptosis, engagement of the mitochondrial pathway involves the permeabilization of the mitochondrial membrane, which leads to the release of cytochrome c and other apoptogenic proteins. Mitochondrial membrane permeabilization depends on activation, translocation and oligomerization of multidomain Bcl-2 family proteins such as Bax or Bak. The Bcl-2 family also mediated the release of cytochrome C, Caspase zymogen activation. Hepatoprotective drugs play its efficacy mainly in regulation of mitochondrial function and oxidative damage.

Key words: Mitochondrion; Hepatocyte apoptosis; Cyt C; Caspase; Bcl-2

Chinese Library Classification: Q593.1, Q244 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)03-586-04

肝脏是人体内重要的代谢和解毒器官,结构和功能的完整是保证生命活动顺利进行的关键。肝细胞凋亡发生在多种急性肝脏疾病如病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝、胆汁淤积性肝病及缺血再灌注损伤中。每个肝细胞内约有 1000—2000 个线粒体,散布于细胞质内,肝细胞的各项生命活动都是以线粒体功能为基础,它参与肝细胞内电解质稳态平衡的调控、离子跨膜转运、氧自由基生成、细胞信号转导和细胞凋亡等一系列的细胞生理活动。各种药物、化学物、外来异物以及氧化刺激等,都可能会诱导肝细胞钙离子超载,生成大量自由基,使得线粒体膜通透性转换孔开放、细胞因子过量释放等,从而损害肝细胞线粒体氧化磷酸化和能量代谢功能。肝细胞线粒体的损伤会进一步导致肝细胞呼吸功能受损,能量代谢失衡,最终导致细胞凋亡。肝细胞凋亡因为和肝脏疾病或肝损伤关系密切而愈加受到人们的关注,对肝线粒体损伤的保护机制的深入研究将有助于对肝损伤的诊断、预防和治疗。本文对肝细胞线粒体凋亡途径及保护机制进行综述,以期为进一步研究和临床应用产生促进作用。

1 线粒体凋亡途径

线粒体是细胞内主要的能量形成场所,生理上或病理上都具有十分重要的作用。除了合成 ATP 为细胞提供能量等主要功能外,还能调节细胞膜电位并调控细胞凋亡。线粒体在细胞凋亡过程中发生一系列变化,比如丧失电子转移功能并减少能量的产生,释放 Caspase 激活因子如 Cyt-c,跨膜电位消失等。线粒体是凋亡的执行者,在细胞凋亡的过程中起最基本的作用。对于各种外在损伤十分敏感,常见的病理改变为线粒体数量、大小和结构的改变。研究证实,凋亡早期先于核或染色体的改变之时线粒体即出现结构和功能的变化,提示线粒体在凋亡进程中可能起枢纽作用^[1]。

1.1 线粒体膜通透性转换孔与肝细胞凋亡

存在于线粒体内外膜之间的一组蛋白复合体被称为线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP),它是一种非特异性通道,又称为线粒体巨型通道(mega channel)。线粒体通透性转换孔的高通透性开放在肝细胞凋亡或坏死时线粒体发生的一系列形态和功能改变中有十分重要的作用。线粒体调节 MPTP 的开闭状态,是细胞生存、死亡的调控开关^[2]。目前认为 MPTP 是由电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channel, VDAC)、腺嘌呤核苷转位蛋白(adenine nucleotide translocator, ANT) 和环孢菌素 A 结合蛋白

作者简介:张蕾(1988-),女,硕士研究生,主要研究方向:心血管药理学,电话:13770596486 E-mail:caojiaoyutian@163.com

△通讯作者:于锋,电话:025-83271262, E-mail:yufengcpu@163.com

(收稿日期:2013-03-16 接受日期:2013-04-07)

D(cyclophilin D, Cyp D)组成,另外前凋亡蛋白 Bax、胞质的己糖激酶(hexokinase-1)、外室的肌酸激酶、外膜的苯二氮卓受体(peripheral benzodiazepine receptor,PBR)等也与其相关^[3,4]。汤新慧等^[5]对 CCL4 染毒小鼠实验研究结果证实,CCl4 的染毒机理可能是线粒体内钙超载致使线粒体膜通透性转运孔的高通透性开放、线粒体功能受损,最终导致肝细胞凋亡或者坏死。

线粒体外膜上的一种含量丰富的蛋白质被称为电压依赖性阴离子通道,它是能量代谢分子进出线粒体的必经通道,主要作用在于线粒体内外的物质运输^[6]。单个 VDAC 蛋白的孔径为 2.5-3.0 nm,只允许像核苷酸和磷酸肌酸等小分子物质通过,却无法让细胞色素 c (cytochrome c, Cyt c) 这样的大分子折叠蛋白通过。在低电压(~10 mV) 情况下,分离的 VDAC 插入到脂质体后形成直径为 4 nm 的孔,电导系数较大,孔内呈正电荷状态,对带负电荷的阴离子代谢物具有优先选择性,而当胞内电压突然降低或升高超过 30 mV 时,孔的直径减小到 2 nm,电导系数也减小,使得通过的阴离子代谢物急剧减少,表现出明显的阳离子选择性,VDAC 呈现关闭状态,膜内外代谢物分子交换的减少可能导致线粒体的呼吸功能受到抑制、ATP 的合成障碍等不良影响^[7]。张海峰等^[8]对小鼠腹腔注射环磷酸胺,低、中剂量组的小鼠肝脏线粒体中 VDAC 的转录水平较对照组有所下降。

ANT 是一个位于线粒体内膜的跨膜蛋白,催化 ADP 进入线粒体及 ATP 由线粒体输出。是细胞生物能量转化所必不可少的。ANT 具有两种构象,一种为膜-状态(m-state),此时 ANT 与 ADP/ATP 的结合位置在线粒体内膜的基质侧;另一种为胞浆-状态(c-state),ANT 与 ADP/ATP 的结合位置在线粒体内膜的胞浆侧。ANT 被可转运的底物占据时,将在两种构型间转换,膜-状态(m-state)时 MPTP 被抑制;胞浆-状态(c-state)时 MPTP 开放^[9]。人有 4 种 ANT 异构体,分别为 ANT1、ANT3 和 ANT4,其中 ANT4 是最近发现的,其蛋白序列与 ANT1、ANT2、ANT3 有 66%~68%的同源性^[10]。并非所有 ANT 异构体都与细胞凋亡有关,ANT1 是引起凋亡的主要蛋白。ANT1 过度表达迅速引起细胞死亡,伴随膜电位降低,细胞色素 C 释放,Caspase 被激活以及 DNA 降解,而 ANT2 过度表达对细胞死亡没有作用^[11]。

CypD 是亲环素家族成员之一,为一种水溶性蛋白,存在于线粒体基质之中,能催化在肽链和蛋白中肽脯氨酰键顺式和反式异构体之间的相互转换,因而可能在蛋白折叠兼或构象变化中发挥作用。环孢素 A 可能通过和 CypD 结合阻止 PT 孔的开放,从而使得心肌细胞线粒体中 Ca^{2+} 外排快速减少^[12]。

各蛋白构象的改变调节着 MPTP 的开放和闭合。VDAC 和 ANT 分别存在于线粒体内外膜的相对应接触位点上,与 CypD 因为相互之间的亲和力结合成复合体结构^[9],在此复合物中的 VDAC-ANT 可吸引己糖激酶,甘油激酶等蛋白质。正常情况下,该通道仅让相对分子质量不超过 1.5 ku 的分子通过^[13]。MPTP 只允许小分子通过的这一特性,维持着线粒体内 Ca^{2+} 和自由基的平衡,稳定细胞的正常生理功能。线粒体导致的细胞死途径中关键因素之一就是 MPTP 开放导致线粒体膜通透性转换(mitochondrial permeability transition, MPT),MPT 发生后,通透能力增加,线粒体内膜两侧离子得以平衡流动,线粒体跨

膜电位下降,呼吸链电子传递障碍,氧化磷酸化消失,细胞 ATP 合成障碍,生成大量的活性氧簇(ROS);此外,大量离子、水等物质进入基质,而使得线粒体基质肿胀,线粒体外膜破裂,这些效应使凋亡诱导因子(AIF)、Cyt C、核酸内切酶 G (endo G)、Smac/DIABLO 等促凋亡物质释放入胞质中^[14]。

线粒体肝病分为原发性和继发性。线粒体功能缺失是其原发病因。线粒体损伤的过程伴着膜电位的下降,膜电位对于线粒体正常功能的维持有十分重要的作用,维持线粒体膜电位可能可以发挥抑制肝细胞凋亡的作用^[15]。运用 Rh123 检测线粒体膜电位的实验结果表明,异甘草酸镁可使线粒体对荧光素的摄取量有所恢复,可维持相对正常的膜电位,从而改善线粒体功能^[16]。

1.2 Cyt C 在肝细胞凋亡中的作用

Cyt C 由其前体和亚铁血红素结合而成;Cyt C 前体由 104 个氨基酸组成,在胞质内合成,通过跨膜转运进入线粒体,与线粒体膜间隙的亚铁血红素结合为成熟的 Cyt C。Cyt C 带正电荷,松散的结合于线粒体内膜外侧,不能通过外膜。通过辅基中心铁离子价态变化在 Cyt C 还原酶和 Cyt C 氧化酶间传递电子^[17]。Cyt C 作为一个凋亡起始因子在细胞凋亡过程中发挥重要作用,它的释放的机制有两种途径:一种是线粒体外膜蛋白聚合成膜通透转运孔 (Permeability transition pore, PTP) 复合体,PTP 是一种高电导非选择性通道,外界刺激使 PTP 开放,线粒体膜电位崩溃,离子、水分等进入导致线粒体外膜断裂,Cyt C 和凋亡诱导因子(apoptotic inducing factor, AIF)释放^[18],另一种途径是 Bcl-2 基因蛋白家族形成的通道^[19],Bax 寡聚体形成并整合到线粒体外膜上,致使线粒体膜通透性增加,使得 Cyt C 释放至胞质。不同类型的细胞中 Cyt C 释放导致的后果不同。一种情况下释放到细胞质中的 Cyt C 能将 Caspase 激活,致使细胞凋亡;另一种则为上述凋亡诱导作用被细胞中存在的内源性 Caspase 抑制剂而抑制,释放的大量 Cyt C 引起电子传递链的丢失,最终导致的结果是细胞坏死。Hatai 等^[20]实验结果表明 Caspase-3 的激活依赖于 Cyt C。肝细胞生长因子能通过下调 Cyt C 蛋白的表达保护肝细胞^[21]。

1.3 线粒体在 Caspase 通路中作用

肝细胞凋亡过程中起关键作用的一含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶被称为 Caspase。抗癌药物、免疫治疗、自杀基因或者 γ -射线等刺激,能激活凋亡信号分子,最终激活 Caspase^[22]。生理状态下 Caspase 以其前体形式(procaspase)存在于细胞中,procaspase 没有活性,由前导区、大小亚基组成。酶原分子可以通过自活化、转活化和非 Caspase 蛋白酶活化等方式被激活,激活过程中大小亚基解离,成为四聚体形式的活性酶^[23]。Caspase 可分为 3 大类,(1)凋亡始动子,大亚单位前结构域长,参与凋亡反应起始,包括 Caspase-2、8、9、10 等,在其它蛋白作用下自活化,且能激活下游的 Caspase。(2)凋亡效应子,具有短的前结构域,包括 Caspase-3、6、7,可以被上游始动子激活,和特异性底物发生作用,致使细胞生化、形态学改变,从而导致细胞凋亡。(3)炎症组,包括 Caspase-1、4、5、11、12、13、14,主要参与炎症反应,且对死亡受体介导的细胞凋亡起辅助作用。

Caspase 的活化有 2 条途径,一是经细胞表面膜受体活化,如 Fas、TNFR1、死亡受体(DR3、DR4、DR5)。二是在死亡刺激因

子作用下,线粒体释放 Cyt C。凋亡活化因子 -1(Apaf-1)粘附于 Cyt C 及 ATP,并经过构象变化及自身活化,通过 N 端粘附 Caspase-9 前体,从而活化 Caspase-9。细胞凋亡执行阶段的开始是以 Caspase-3 的活化为标志的^[24],Caspase-3 是许多诱导剂刺激后导致凋亡的关键酶,它还能放大 Caspase-8 和 Caspase-9 的信号,进一步引起细胞全面自杀解体^[25]。Caspase 的活化为一种级联反应,可水解细胞信号转导、细胞调节、组织平衡、细胞存活及 DNA 修复等环节中重要蛋白,使细胞表现出凋亡所特有的生化、形态学特征:染色质聚集,DNA 降解,细胞皱缩,断裂及随后的凋亡细胞被吞噬,细胞迅速清除等。肝细胞生长因子通过下调 Caspase-3 的表达保护肝细胞^[21]。

1.4 Bcl-2 家族对线粒体功能的调控

Bcl-2(B 细胞淋巴瘤/白血病 -2 基因)是目前发现的与凋亡关系密切的原癌基因之一,大多定位于线粒体外膜上,或者受到信号刺激后转移到线粒体外膜上。它由跨膜结构域(trans-membrane region,TM)和若干 Bcl-2 同源结构域(Bcl-2 homology,BH)组成。根据其结构和功能的不同可被大致分为抗凋亡的 Bcl-2 亚族(包括 Bcl-2,Bcl-xl 等)和促凋亡的 Bax 亚族(包括 Bax,Bak,Bid,Bad,Bik 等)。抗凋亡的 Bcl-2 蛋白与促凋亡蛋白形成异源二聚体抑制凋亡的发生,抗凋亡蛋白与促凋亡蛋白两者之间的比例对于细胞是否发生凋亡有一定的决定作用。促凋亡亚族中 Bid,Bik 只具有 BH3 结构域,它们和 Bcl-2 等蛋白形成异源二聚体,阻止抗凋亡蛋白发挥作用,或者诱导 Bak/Bax 寡聚体的形成^[26],从而发挥诱导凋亡的作用。Bcl-2 一般位于内质网膜、线粒体膜以及外核膜上,可能通过阻断 Ca^{2+} 从内质网向胞质中的流动,使依赖 Ca^{2+} 的核酸内切酶活性降低,从而阻断细胞凋亡^[27]。而大多数 Bax 蛋白则是以单体的形式存在于细胞浆中,少数位于内质网等细胞器。Bcl-2 家族蛋白一方面精确的改变线粒体膜通透性,另一方面通过 Ca^{2+} 的释放诱导线粒体 PT 孔开放,从而导致肝细胞的凋亡。Nagathihalli S 等^[28]通过实验证实二烯丙基二硫(DADS)诱发的细胞凋亡是通过触发 Bax 的促凋亡作用而产生的。

2 药物对线粒体损伤保护机制

药物主要通过以下机制对线粒体损伤发挥保护作用。① 稳定线粒体膜的流动性。疏肝健脾、化痰活血方能有效提高 NAFLD 体外模型肝细胞能量供应,改善细胞水平的能量代谢障碍,提高肝细胞线粒体抗氧化水平,改善线粒体脂质过氧化损伤状态及线粒体膜流动性和膜电位损伤^[29]。② 阻止线粒体膜通透性转换孔的开放。N-乙基马来酰亚胺通过保护肝细胞线粒体膜上的蛋白巯基免受氧化损伤,减少 PTP 孔的开放,从而保护肝细胞线粒体膜结构和功能的完整^[30]。③ 抑制线粒体膜磷脂酶(PLA_2)的活性。N-乙酰半胱氨酸可使汞染毒大鼠升高的 PLA_2 活力降低^[31]。④ 直接清除过量过氧化物,从而抑制肝细胞线粒体的氧化损伤。王玉卓等^[32]研究发现灰树花多糖使得 CCl_4 诱导的肝 L-02 细胞中 SOD 活性明显提高,提示灰树花多糖具有较好提高细胞清除自由基的能力,减轻了细胞膜在自由基等攻击下的损伤程度。⑤ 减少自由基或脂质过氧化物的形成。通络方剂对糖尿病大鼠肝损伤具有明显的治疗作用,其作用机制与其在一定程度上增强了肝组织抗氧化酶类活性、清除脂质过

氧化物有关^[33]。⑥ 增加肝细胞内抗氧化酶的活性增加,提高肝细胞线粒体的抗氧化能力。双环醇能改善顺铂对于肝细胞抗氧化酶的影响^[34]。⑦ 保护线粒体电子传递链的功能。Ochoa JJ 等^[35]研究显示辅酶 Q10 不仅在线粒体生产 ATP 过程中起辅酶作用,还阻止自由基对线粒体膜的损害从而起到保护线粒体膜的作用。⑧ 抑制肝细胞线粒体钙含量增加。张永刚等^[36]发现,Tet 抗胆汁性肝纤维化的主要作用机制是通过减轻胆道梗阻后肝细胞线粒体 Ca^{2+} 超载程度而保护线粒体,进而有效地抑制成纤维细胞的生长、增殖及胶原的合成与分泌。⑨ 调节细胞凋亡。缺氧环境通过阻断 Bax 从线粒体释放入胞浆后的易化作用,抑制 Cyt C Smac/DIABLO 等凋亡因子的释放,而抑制 TRAIL 诱导的细胞凋亡作用^[37]。

综上所述,线粒体在肝细胞凋亡中起枢纽作用。线粒体功能损伤导致线粒体肝病的发生发展。目前许多药物对于线粒体保护作用还是停留在实验室阶段,未能很好的指导临床用药,若能将线粒体途径引起的肝细胞凋亡运用到相关疾病的治疗中来,对于广大医疗工作者及肝脏疾病患者来说将是一大福音。

参考文献(References)

- [1] Nagley P, Higgins GC, Atkin JD, et al. Multifaceted deaths orchestrated by mitochondria in neurons [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802 (1): 167-185
- [2] Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87 (1): 99-163
- [3] Halestrap A, Doran E, Gillespie JP. Mitochondria and cell death[J]. *Biochem Soc T*, 2000, 28(2): 170-177
- [4] Clarke S J, McStay G P, Halestrap A P. Sanglifehrin A acts as a potent inhibitor of the mitochondrial permeability transition and reperfusion injury of the heart by binding to cyclophilin-D at a different site from cyclosporin A[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(88): 34793-34799
- [5] 汤新慧,林娜,何文静,等. CCl_4 急性染毒小鼠肝细胞线粒体损伤机制的研究[J]. *毒理学杂志*, 2010, 24 (4): 274-278
Tang Xin-hui, Lin Na, He Wen-jing, et al. Mechanism study on liver mitochondrial damage in CCl_4 -intoxicated mice [J]. *J Toxicol*, 2010, 24 (4): 274-278
- [6] Shimizu S, Narita M, Tsujimoto Y. Bcl-2 family proteins regulate the release of apoptogenic cytochrome c by the mitochondrial channel VDAC[J]. *Nature*, 1999, 399 (6735): 483-487
- [7] Shoshan-Barmatz V, De Pinto V, Zweckstetter M, et al. VDAC, a multi-functional mitochondrial protein regulating cell life and death [J]. *Mol Aspects Med*, 2010, 31 (3): 227-285
- [8] 张海峰,高静,林娜,等. 环磷酰胺致肝损伤时肝细胞线粒体的变化 [J]. *江苏大学学报*, 2008, 18(1): 22
Zhang Hai-feng, Gao Jing, Lin Na, et al. Alteration of mitochondria in hepatocyte during hepatotoxicity induced by cyclophosphamide [J]. *J Jiangsu University*, 2008, 18(1): 22
- [9] Chevrollier A, Loiseau D, Reynier P. Adenine nucleotide translocase 2 is a key mitochondrial protein in cancer metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1807(6): 562-567
- [10] Dolce A, Scarcia P, Iacopetta D, et al. A fourth ADP/ATP carrier isoform in man: identification, bacterial expression, functional characterization and tissue distribution[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(3):

633-637

- [11] Marzo I, Brenner C, Zamzami N, et al. Bax and adenine nucleotide translocator cooperate in the mitochondrial control of apoptosis[J]. Science, 2001, 281 (5385): 2027-2031
- [12] Elrod JW, Wong R, Mishra S, et al. Cyclophilin D controls mitochondrial pore-dependent Ca^{2+} exchange, metabolic flexibility, and propensity for heart failure in mice [J]. J Clin Invest, 2010, 120 (10): 3680-3687
- [13] Javadov S, Karmazyn M. Mitochondrial permeability transition pore opening as an endpoint to initiate cell death and as a putative target for cardioprotection[J]. Cell Physiol Biochem, 2007, 20: 1-22
- [14] Kinnally KW, Peixoto PM, Ryu SY, et al. Is mPTP the gatekeeper for necrosis, apoptosis, or both? [J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1813(4): 616-622
- [15] Patricia AT, Russell HS, Janice KP, et al. Abnormal mitochondrial morphology in sporadic Parkinson's and Alzheimer's disease cybrid cell lines[J]. Exp Neuro, 2000, 162(1): 37-50
- [16] 金娟. 异甘草酸镁对实验性肝损模型的影响及其机制研究[D]. 合肥, 安徽医科大学, 2010: 65
Jin Juan. Effect of magnesium isoglycyrrhizinate on liver injury model and its mechanism[D]. Hefei, Anhui Medical University, 2010: 65
- [17] Watzke N, Diekert K, Obrdlík P. Electrophysiology of respiratory chain complexes and the ADP-ATP exchanger in native mitochondrial membranes[J]. Biochemistry, 2010, 49 (48): 10308-10318
- [18] Ow YP, Green DR, Hao Z, et al. Cytochrome c: functions beyond respiration[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2008, 9(7): 532-542
- [19] Wan KF, Chan SL, Sukumaran SK, et al. Chelerythrine induces apoptosis through a Bax/Bak-independent mitochondrial mechanism [J]. J Biol Chem, 2008, 283(13): 8423-8433
- [20] Hatai T, Matsuzawa A, Inoshita S, et al. Execution of apoptosis signal regulating kinase1 (ASK1) induced apoptosis by the mitochondria-dependent caspase activation[J]. J Biol Chem, 2000, 275(34): 26576-26581
- [21] 周伟, 沈薇. 肝细胞生长因子对肝纤维化的保护作用及其机制研究[J]. 重庆医学, 2009, 38(4): 398-400
Zhou Wei, Shen Wei. Protective effects of HGF on experimental liver fibrosis in rats and analysis of its mechanisms [J]. Chongqing Medicine, 2009, 38(4): 398-400
- [22] Wyllie AH. Apoptosis[J]. Br J Cancer, 1993, 67(2): 205-208
- [23] Pellegrilli M, Bath S, Marsden V S, et al. FADD and caspase-8 are required for cytokine-induced proliferation of hemopoietic progenitor cells[J]. Blood, 2005, 106(5): 1581-1589
- [24] Springer J E, Nottingham SA, McEwen ML, et al. Caspase - 3 apoptotic signaling following injury to the central nervous system [J]. Clin Chem Lab Med, 2005, 39(4): 299-307
- [25] Song Q, Plees Mille S, Kumar S. DNA dependent protein kinase catalytic subunit: a target for an ICE- like protease in apoptosis[J]. Embo J, 1995, 376: 17-18
- [26] Thomas Lande, Jean-Claude Martinou. Mitochondrial outer membrane permeabilization during apoptosis: The role of mitochondrial fission [J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1813(4): 540-545
- [27] 迟万好, 曹明富, 朱睦元. 细胞凋亡的基因调控研究进展 [J]. 杭州师范学院学报, 2001, 18(5): 46-47
- Chi Wan-hao, Cao Ming-fu, Zhu Mu-yuan. Research progress on gene regulation of apoptosis[J]. J Hangzhou Teachers College, 2001, 18(5): 46-47
- [28] Nagathihalli S, Nagaraja, Kandangath R. Diallyl disulfide causes caspase-dependent apoptosis in human cancer cells through a Bax-triggered mitochondrial pathway [J]. J Nutr Biochem, 2010, 21 (5): 405-412
- [29] 曾兰. 疏肝健脾、化痰活血方对非酒精性脂肪性肝病细胞模型线粒体损伤的干预作用[D]. 武汉, 湖北中医药大学, 2011: 5
Zeng Lan. The study on the method of shuganjianpi, huatanhuoxue effecting injured mitochondrion in cell model of nonalcoholic fatty liver disease[D]. Wuhan, Hubei University of Chinese Medicine, 2011: 5
- [30] Custodio JB, Cardoso CM, Almeida LM. Thiol protecting agents and antioxidants inhibit the mitochondrial permeability transition promoted by etoposide: implications in the prevention of etoposide-induced apoptosis[J]. Chem Biol Interact, 2002, 140(2): 169-184
- [31] 高健, 徐兆发, 田智, 等. N-乙酰半胱氨酸对汞致大鼠肾皮质线粒体能量代谢损伤的影响[J]. 环境与健康杂志, 2010, 27(1): 45-46
Gao Jian, Xu Zhao-fa, Tian Zhi, et al. Antagonism of N-acetylcysteine to energy metabolism damage of renal cortical mitochondria induced by mercury in rats[J]. J Environ Health, 2010, 27(1): 45-46
- [32] 王玉卓, 谢珊珊, 孙涛, 等. 灰树花多糖对四氯化碳肝 L-02 细胞损伤的保护作用[J]. 山东大学学报, 2010, 48(8): 32-37
Wang Yu-zhuo, Xie Shan-shan, Sun Tao, et al. Inhibitory effect of the polysaccharide of Grifola frondosa on carbon tetrachloride-induced injury to the liver cell line L-02[J]. J Shangdong University, 2010, 48 (8): 32-37
- [33] 沈婕, 夏新新, 邹俊杰, 等. 通络方剂治疗糖尿病性肝损伤的疗效及其可能机制[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(5): 499-503
Shen Jie, Xia Xin-xin, Zou Jun-jie, et al. Therapeutic effect of Tongluo recipe on hepatic injury in streptozotocin-induced diabetic rats and its possible mechanism [J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2010, 31(5): 499-503
- [34] 于英男. 双环醇对顺铂中毒小鼠肾脏及肝脏损伤的保护作用及机制研究[D]. 北京, 北京协和医学院研究生院, 2008: 69
Yu Ying-nan. Protective effect and related mechanisms of bicyclol on nephrotoxicity and hepatotoxicity induced by cisplatin mice [D]. Beijing, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, 2008: 69
- [35] Ochoa JJ, Quiles JL, López-Frías M, et al. Effect of lifelong coenzyme Q10 supplementation on age-related oxidative stress and mitochondrial function in liver and skeletal muscle of rats fed on a polyunsaturated fatty acid (PUFA)-rich diet[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2007, 62(11): 1211-1218
- [36] 张永刚, 迟彦邦, 杨彤翰. 粉防己碱对胆汁性肝纤维化保护作用的实验研究[J]. 中华肝胆外科杂志, 1999, 5(5): 317-320
Zhang Yong-gang, Chi Yan-bang, Yang Tong-han. Experimental study on protective effects of tetrandrine on hepatic fibrosis due to biliary obstruction[J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 1999, 5(5): 317-320
- [37] Sang Hee Han, Moonil Kim, Kyoungsook Park, et al. Blockade of processing/activation of caspase-3 by hypoxia[J]. Biochem Biophys Res Co, 2008, 375(4): 684-688