doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.17.002

三氧化二砷通过激活 Drp-1 增加人白血病 HL-60 细胞的放疗敏感性 *

张静宜 范 丹 肖 方 李媛春 熊春雷△

（第四军医大学唐都医院血液科 陕西 西安 710038）

摘要 目的：研究三氧化二砷(Arsenic trioxide，ATO)对人白血病 HL-60 细胞放疗敏感性的影响，并以动力相关蛋白 -1(dynamin-related protein 1, Drp-1)为靶点探讨其可能的机制。**方法**：1 μg/mL 浓度的 ATO 处理 HL-60 细胞后使用 20Gy 强度进行放疗，采用 MTT 法检测细胞活力，流式细胞术检测细胞凋亡，通过线粒体钙离子缓冲能力检测线粒体钙离子代谢障碍，采用免疫印迹法检测 Drp-1 蛋白表达，并通过 Drp-1 阻滞剂 mdivi-1 预处理的方法检测 Drp-1 在实验中的作用。**结果**：1 μg/mL 浓度的 ATO 对 HL-60 细胞活力无影响，但可显著增加 20Gy 放疗所致的细胞活力下降、细胞凋亡和线粒体钙离子代谢障碍；1 μg/mL 浓度的 ATO 可显著增加 Drp-1 蛋白表达，使用 mdivi-1 预处理可部分逆转 ATO 的放疗增敏作用。**结论**：一定剂量的 ATO 可增加人白血病 HL-60 细胞的放疗敏感性，而这一作用可能是通过激活 Drp-1 蛋白表达而实现。

关键词：三氧化二砷；Drp-1；凋亡；线粒体；HL-60 细胞

中图分类号：R-33；R733.7 **文献标识码**：A **文章编号**：1673-6273(2017)17-3206-05

Arsenic Trioxide Renders Human Leukemia HL-60 Cells More Sensitive to Radiation via Activating Drp-1*

ZHANG Jing-yi, FAN Dan, XIAO Fang, LI Yuan-chun, XIONG Chun-lei△

(Department of Hematology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of arsenic trioxide (ATO) on radiation sensitivity in human leukemia HL-60 cells, and also elucidate the potential mechanism with focus on dynamin-related protein 1 (Drp-1). **Methods:** After treatment with 1 μg/mL ATO, HL-60 cells were exposed to radiation at 20 Gy. The cell viability was assayed by MTT method, apoptotic cell death was detected by flow cytometry and mitochondrial calcium metabolism dysfunction was determined by measuring mitochondrial calcium buffering capacity. The expression of Drp-1 protein was detected by western blot, and the involvement of Drp-1 was investigated by pretreatment with the Drp-1 inhibitor mdivi-1. **Results:** ATO at the concentrations of 1 μg/mL had no effect on cell viability in HL-60 cells, whereas promoted the 20 Gy radiation-induced cell viability loss, apoptotic cell death and mitochondrial calcium metabolism dysfunction. ATO at the concentrations of 1 μg/mL increased the expression of Drp-1 protein, and pretreatment with mdivi-1 partially prevented the increased radiation sensitivity induced by ATO. **Conclusions:** Arsenic trioxide renders human leukemia HL-60 Cells more sensitive to radiation through activating Drp-1.

Key words: Arsenic trioxide; Drp-1; Apoptosis; Mitochondria; HL-60 cells

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R733.7 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)17-3206-05

前言

白血病是一种血液系统的恶性肿瘤，按起病的急缓可分为急性白血病和慢性白血病，而按受累血液细胞类型又可分为淋巴细胞白血病、髓细胞白血病和混合细胞白血病等[1]。近年来，白血病的治疗在联合化疗和骨髓造血干细胞移植等方面取得了许多进展，但其患者五年生存率仍不足 50%[2,3]。在中枢神经系统，由于血脑屏障的存在，常规剂量的化疗药物很难达到有效血药浓度，抗肿瘤效能降低，成为白血病复发的主要原因。局部放疗是解决这一难题的重要方法，尤其是一些新型放疗增敏药物的出现，使得放疗成为白血病综合治疗的重要方法之一[4]。三氧化二砷(Arsenic trioxide，ATO)俗称砒霜，是一种剧毒的砷类化合物，其单独使用或与全反式维甲酸的联合应用被证明对急性早幼粒细胞白血病(Acute promyelocytic leukemia，APL)等多种急性髓细胞白血病(Acute myeloid leukemia，AML)具有抑制肿瘤细胞增殖的作用[5,6]。此外，近期研究表明，低浓度 ATO 可增加多种肿瘤细胞对放疗和化疗的敏感性[7,8]。但是，ATO 对白血病细胞放疗敏感性的作用和可能的分子机制尚不清楚。动力相关蛋白 -1(dynamin-related protein 1, Drp-1)是一类重要线粒体分裂蛋白，可通过膜转位、螺旋卷曲、膜变形等一系列改

* 基金项目：国家自然科学基金项目(31572344)

作者简介：张静宜(1986-)，主治医师，主要研究方向：血液系统肿瘤，E-mail: zhangjingyi@163.com

△ 通讯作者：熊春雷(1971-)，主治医师，主要研究方向：血液系统肿瘤，E-mail: songjl@fmmu.edu.cn，电话：029-84765332

（收稿日期：2016-12-09 接受日期：2016-12-29）

变,介导线粒体的分裂过程。Drp-1 可与多种蛋白酶类发生相互作用,参与调控线粒体相关性凋亡,其表达增高见于多种肿瘤细胞[9]。因此,我们在本研究中观察了 ATO 对人白血病 HL-60 细胞放疗敏感性的影响,并以动力相关蛋白 -1(dynamin-related protein 1, Drp-1)为靶点探讨了 ATO 放疗增敏作用的可能机制。

1 材料与方法

1.1 材料

人白血病 HL-60 细胞、DMEM 培养基及线粒体提取试剂盒均购自美国 Sigma 公司;三氧化二砷购自美国 Fischer 公司;流式细胞凋亡检测试剂盒及 MTT 细胞活力检测试剂盒购自美国 Invitrogen 公司;BCA 蛋白定量试剂盒购自南京建成生物科技公司;钙离子染料 Green 5N 购自美国 Bioworld 公司;抗人 Drp-1 抗体、抗人 β-actin 抗体均及对应二抗购自美国 Santa Cruz 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 配制含 10%胎牛血清、1%青霉素、1%链霉素的 DMEM 培养基,人白血病 HL-60 细胞以 2× 10^5/mL 密度接种于培养皿或 96 孔板中,在 37 ℃含 5% CO_2 的培养箱中常规培养,培养基隔天换液。三氧化二砷及放疗处理后个时间点收取细胞,进行各项检测。

1.2.2 MTT 法检测细胞活力 细胞活力采用 MTT 法检测。将 HL-60 细胞接种于 96 孔板中,按实验设计的浓度及时间处理细胞,弃去培养基后用 PBS 溶液轻柔冲洗 3 遍。每孔加入 20 μL MTT 溶液,在 37 ℃含 5% CO_2 的培养箱中继续培养 4 h,弃去培养基后每孔加入 150 μL 二甲基亚砜,置摇床上低速振荡 10 min,使结晶物充分溶解。在酶联免疫检测仪 OD490 nm 处测量各孔的吸光值,根据标准曲线计算细胞活力,结果表示为对照组吸光值的百分比值。

1.2.3 流式细胞术检测细胞凋亡 细胞凋亡采用流式细胞术检测。三氧化二砷及 20 Gy 放疗处理 24 h 后,用 PBS 轻柔洗涤三遍,再用 0.25%胰酶消化收取细胞,重悬于流式检测试剂盒缓冲液中。将含有 annexin V(AV)和碘化丙啶(PI)的染色液加入细胞悬液中,在室温、避光条件下染色 20 min,用 PBS 洗去染色剂。各组样品在流式细胞仪下计数,分别统计早期凋亡(AV+/PI-)、晚期凋亡(AV+/PI+)和坏死细胞(AV-/PI+)比率。

1.2.4 线粒体钙离子缓冲能力检测 线粒体钙离子缓冲能力使用钙离子敏感的荧光染料 Green 5N 进行检测。按实验设计的浓度及时间处理 HL-60 细胞,培养基中加入 1 μM Green 5N 染料,其荧光强度反应线粒体外的钙离子浓度。使用线粒体分离纯化试剂盒提纯线粒体,60 μg 线粒体中加入 30 nM 氯化钙,在 532 nm 处检测荧光强度的变化。

1.2.5 Western blot 检测 按实验设计的浓度及时间处理 HL-60 细胞,提取蛋白并用 BCA 试剂盒进行蛋白定量,按每电泳泳道加入 60 μL 各样品蛋白进行聚丙烯酰胺凝胶电泳,电泳结束后采用半干法将蛋白转移至硝酸纤维素膜上。脱脂奶粉封闭非特异性结合位点,分别加入抗人 Drp-1 抗体及抗人 β-actin 抗体孵育过夜,PBS 洗涤 3 遍,对应二抗染色 1 h 后,采用化学发光法检测各蛋白表达。

1.3 统计学分析

数据结果表示为均数± 标准差,统计学分析采用单因素方差分析及 Student's t 检验进行,以 P<0.05 作为组间差异有统计学意义的标准。

2 结果

2.1 三氧化二砷增加人白血病 HL-60 细胞的放疗敏感性

根据以往研究结果[10],我们选取 1 μg/mL、5 μg/mL 和 10 μg/mL 浓度的三氧化二砷进行试验。不同浓度三氧化二砷处理后 24 h 采用 MTT 法检测 HL-60 细胞活力。与 Control 组比较,1 μg/mL 三氧化二砷处理组细胞活力未见明显降低 (P>0.05),而 5 μg/mL 和 10 μg/mL 三氧化二砷处理组细胞活力率均明显降低(P<0.05)。为了排除三氧化二砷本身毒性对 HL-60 细胞放疗敏感性的影响,我们选取无明显细胞毒性的 1 μg/mL 三氧化二砷进行后续试验。1 μg/mL 三氧化二砷处理后使用不同强度射线照射 HL-60 细胞,与 Control 组比较,1 μg/mL 三氧化二砷处理后 10 Gy 放疗组细胞活力未见明显降低 (P>0.05),而 1 μg/mL 三氧化二砷处理后 20 Gy、40 Gy 和 60 Gy 放疗组细胞活力均明显降低(P<0.05)。1 μg/mL 三氧化二砷处理后使用 20 Gy 射线照射 HL-60 细胞,在不同时间点观察细胞活力变化。与 Control 组比较,1 μg/mL 三氧化二砷处理组 12 h 细胞活力未见明显降低(P>0.05),而 1 μg/mL 三氧化二砷处理组在 24 h、48 h 和 72 h 细胞活力均明显降低(P<0.05),详见图 1。

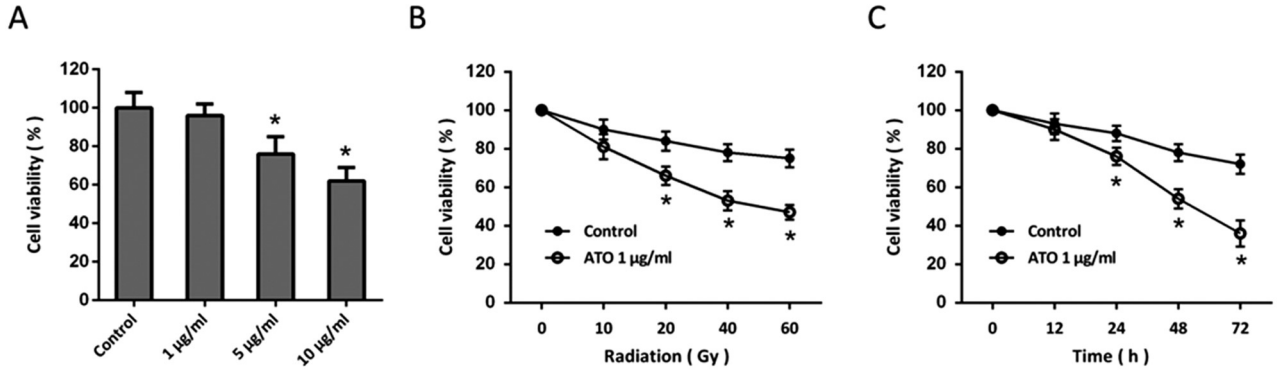


图 1 三氧化二砷增加人白血病 HL-60 细胞的放疗敏感性

Fig.1 Arsenic Trioxide renders Human Leukemia HL-60 Cells more sensitive to radiation

Note: *P<0.05 vs. control group.

2.2 三氧化二砷增加放疗后 HL-60 细胞的凋亡

1 μg/mL 三氧化二砷处理后使用 20Gy 射线照射 HL-60 细胞，48 小时后采用流式细胞术检测细胞凋亡。Control 组与 1 μg/mL 三氧化二砷处理组仅可见极少量细胞凋亡，与 Control 组比较，20 Gy 放疗组早期细胞凋亡、晚期细胞凋亡、总细胞凋亡率均明显增加(P<0.05)；与 20 Gy 放疗组比较，1 μg/mL 三氧化二砷联合 20 Gy 放疗组早期细胞凋亡、晚期细胞凋亡、总细胞凋亡率均明显增加(P<0.05)；各组间比较，HL-60 细胞坏死数均无明显差异(P>0.05)，详见图 2。

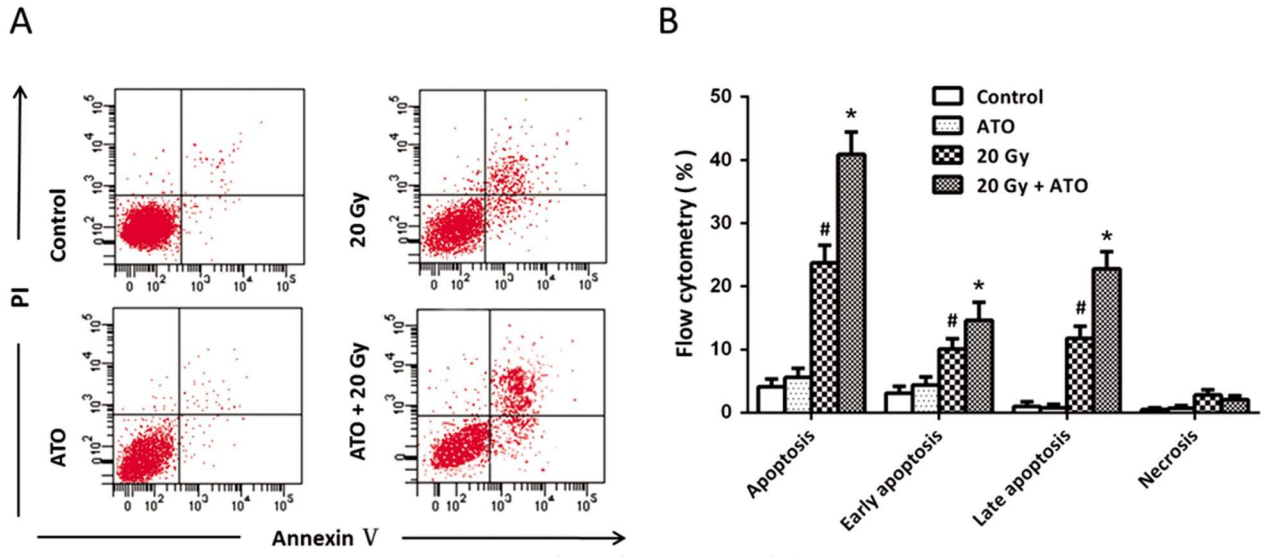


图 2 三氧化二砷增加放疗后 HL-60 细胞的凋亡

Fig.2 Arsenic Trioxide increases radiation-induced apoptosis in HL-60 cells

Note: #P<0.05 vs. control group.*P<0.05 vs. 20 Gy group.

2.3 三氧化二砷增加放疗后 HL-60 细胞线粒体钙离子代谢障碍

1 μg/mL 三氧化二砷处理后使用 20 Gy 射线照射 HL-60 细胞，通过检测线粒体钙离子缓冲能力的方法观察线粒体钙离子代谢障碍的变化。与 Control 组比较，1 μg/mL 三氧化二砷处理组线粒体钙离子缓冲能力未见明显降低(P>0.05)，而 20 Gy 放疗组线粒体钙离子缓冲能力明显降低(P<0.05)；与 20 Gy 放疗组比较，1 μg/mL 三氧化二砷联合 20 Gy 放疗组线粒体钙离子缓冲能力明显降低(P<0.05)，详见图 3。

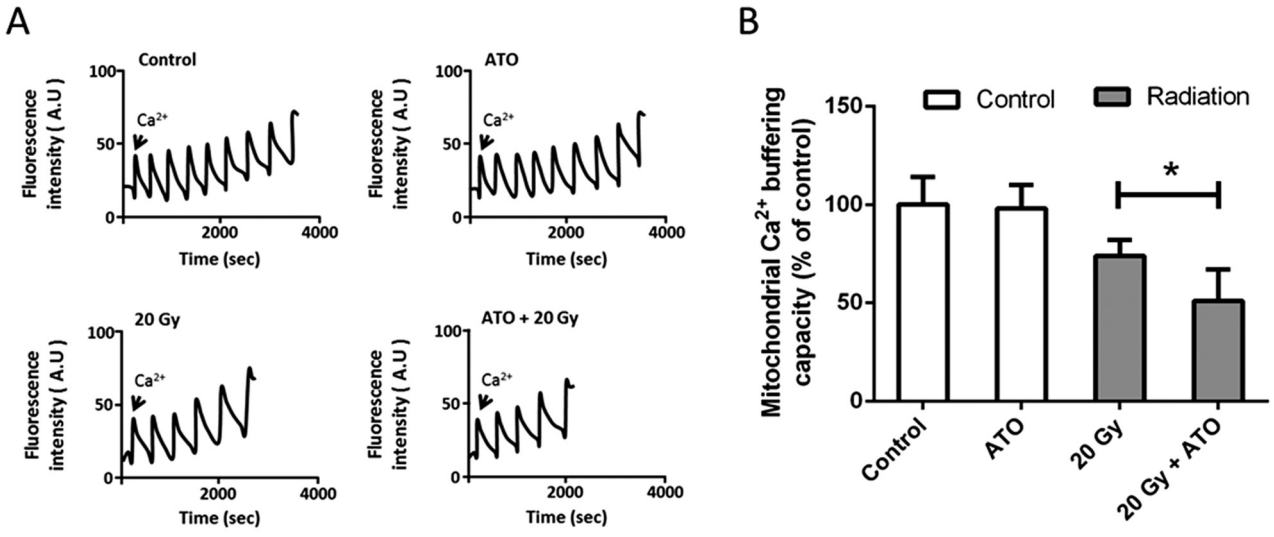


图 3 三氧化二砷增加放疗后 HL-60 细胞线粒体钙离子代谢障碍

Fig.3 Arsenic Trioxide promotes radiation-induced mitochondrial calcium dysfunction in HL-60 cells

Note: *P<0.05.

2.4 三氧化二砷通过激活 Drp-1 增加 HL-60 细胞的放疗敏感性

1 μg/mL 三氧化二砷处理后使用 20 Gy 射线照射 HL-60 细胞，采用 western blot 的方法检测 Drp-1 蛋白表达。与 Control 组比较，1 μg/mL 三氧化二砷处理组细胞 Drp-1 表达明显增高(P<0.05)；与 20 Gy 放疗组比较，1 μg/mL 三氧化二砷联合 20 Gy 放疗组 Drp-1 表达明显增高(P<0.05)。为了明确 Drp-1 在实验中的作用，使用 Drp-1 的阻滞剂 mdivi-1 预处理 HL-60 细胞，采用 MTT 法检测细胞活力。与 1 μg/mL 三氧化二砷联合 20Gy 放疗组比较，mdivi-1 预处理组细胞活力明显增高 (P<0.05)，详见图 4。

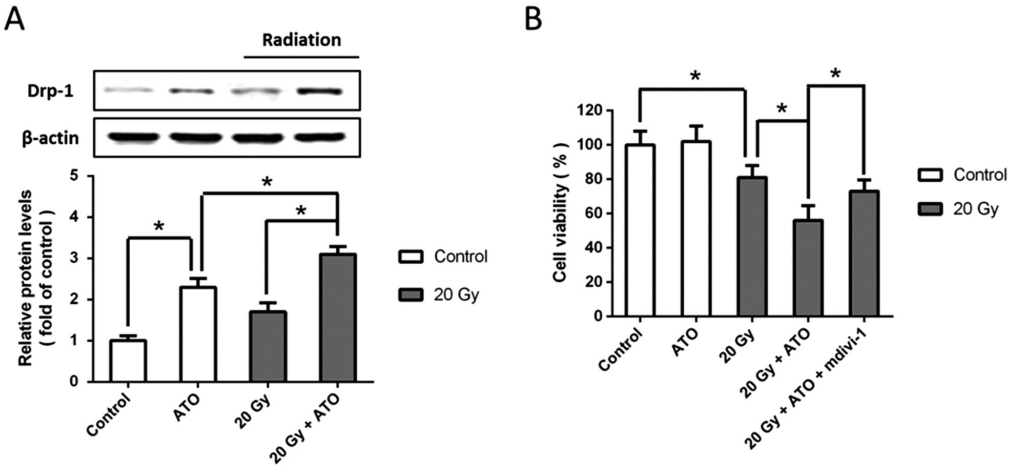


图 4 三氧化二砷通过激活 Drp-1 增加 HL-60 细胞的放疗敏感性

Fig.4 Arsenic Trioxide renders HL-60 Cells more sensitive to radiation via activating Drp-1

Note: *P<0.05.

3 讨论

目前,放射治疗仍是肿瘤治疗的重要手段,研究表明放疗被应用于世界范围内超过 50%肿瘤患者的治疗[11]。白血病是一种血液系统的恶性肿瘤,其临床治疗效果尚不理想,局部放疗作为重要的辅助治疗手段,在白血病(尤其是中枢神经系统白血病)的综合治疗中发挥重要作用。但由于智力下降和第二肿瘤发生等副作用的存在,放疗在白血病临床治疗中的应用受到了极大的限制[12,13]。以往研究表明,中枢神经系统白血病的最佳放疗剂量为 18 Gy,当头颅放疗剂量增大至 24 Gy 时,其第二肿瘤的发生率大幅增加[14]。因此,放疗增敏剂的研究成为近年来肿瘤研究的热点问题。ATO 是一种抗肿瘤药物,具有抑制白血病细胞增殖的作用,多项研究表明 ATO 也可以增加多种人类肿瘤细胞对放化疗药物的敏感性[7,8]。本研究结果显示,小剂量(1 μg/mL)ATO 处理对人白血病 HL-60 细胞活力无影响,但可明显增加 20 Gy 放疗所致的细胞活力下降。流式细胞术结果提示,ATO 显著增加了放疗所致 HL-60 细胞的早期凋亡和晚期凋亡,对细胞坏死无明显影响。以上结果表明 ATO 可能通过诱导凋亡增加了人白血病 HL-60 细胞的放疗敏感性,可能作为放疗增敏剂应用于白血病的综合治疗。

凋亡又叫程序性细胞死亡,是由死亡受体途径或线粒体途径介导的细胞主动死亡的方式,线粒体途径介导的细胞凋亡又叫内源性细胞凋亡,是放疗杀死肿瘤细胞的重要机制之一[15]。研究表明,低强度放疗可引起人白血病细胞发生 G2/M 期阻滞,而高强度放疗可致白血病细胞发生早期凋亡[16]。内源性凋亡的特征性改变包括线粒体膜电位下降、线粒体内膜促凋亡分子释放及 Caspase 家族基因的激活,以往研究表明,ATO 处理人白血病 HL-60 细胞,可提高氧化应激水平、促进细胞色素 C(cytochrome c,Cyt c)释放、增加 Bax/Bcl-2 比率,进而激活 Caspase-3 表达,导致细胞死亡[10]。因此,内源性凋亡是放疗和 ATO 对人白血病细胞发挥作用的共同机制,但二者是否具有协同作用尚不清楚。为了验证这一问题,本实验使用 1 μg/mLATO 与 20 Gy 射线分别处理 HL-60 细胞,结果表明 20 Gy 射线可以诱导 HL-60 细胞凋亡,1 μg/mLATO 对细胞活力及凋亡无明显影响,但二者联合使用可显著增加细胞凋亡,具有协同作用。与内质网一样,线粒体也是细胞内参与钙离子代谢的重要细胞器,因此线粒体钙离子代谢紊乱是内源性凋亡的另一重要特征[17,18]。线粒体通过摄取胞浆内的游离钙离子,可以缓冲应激状况下的细胞内钙离子超载,发挥细胞保护作用;但当损伤因素强度过大或持续时间过长时,线粒体的钙离子缓冲能力受损,氧化应激水平上升,细胞发生凋亡[19]。本实验结果显示,1 μg/mLATO 对 HL-60 线粒体钙离子缓冲能力无明显影响,但可显著增加放疗所致细胞线粒体钙离子缓冲能力的下降,进一步提示 ATO 通过内源性凋亡增加了人白血病 HL-60 细胞的放疗敏感性。

细胞内线粒体的形态与结构是动态变化的,其融合与分裂的程度决定着线粒体的功能状态,线粒体融合与分裂蛋白功能异常可见于包括血液系统肿瘤在内的多种人类疾病状态[20]。Drp-1 是一类重要线粒体分裂蛋白,其表达增高所致的线粒体分裂增加可见于多种肿瘤细胞。Drp-1 可与促凋亡蛋白 Bax 形成分子复合体,增加线粒体外膜的通透性,进而增加细胞色素 C 的释放[21]。以往研究表明,Drp-1 表达增高可增加 Bax 的活化程度,使得线粒体途径所致细胞凋亡明显增加[22,23]。因此,我们采用免疫印迹法检测了 HL-60 细胞 Drp-1 蛋白的表达,结果表明 ATO 与放疗均可增加 Drp-1 的表达,且二者具有协同作用。为了进一步验证 Drp-1 的表达增高与 ATO 的放疗增敏作用之间的关系,我们使用 Drp-1 的特异性阻滞剂 mdivi-1 预处理 HL-60 细胞,再使用 MTT 法检测细胞活力。结果表明,ATO 可增加放疗所致 HL-60 细胞活力下降的程度,而这一作用被 mdivi-1 部分逆转了。与之类似,一项在神经细胞离体状态下进行的研究提示,下调 Drp-1 可降低 Bax/Bcl-2 的比率,减少 Caspase-9 和 Caspase-3 的活化,进而减少细胞凋亡[24]。以上结果表明,ATO 对人白血病 HL-60 细胞的放疗增敏作用部分依赖于 Drp-1 的激活。

综上所述,本研究在人白血病 HL-60 细胞系中证明了无细胞毒性的小剂量 ATO 具有放疗增敏作用,这一作用可能是通过激活 Drp-1 蛋白表达,进而增加细胞内源性凋亡实现的。

参 考 文 献(References)

[1] Kim TK, Gore SD, Zeidan AM. Epigenetic Therapy in Acute Myeloid Leukemia: Current and Future Directions [J]. Semin Hematol, 2015, 52(3): 172-183

[2] Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, et al. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer, 2015, 121(15): 2517-2528

[3] Wang ML, Bailey NG. Acute Myeloid Leukemia Genetics: Risk Stratification and Implications for Therapy[J]. Arch Pathol Lab Med, 2015, 139(10): 1215-1223

[4] Wilejto M, Di Giuseppe G, Hitzler J, et al. Treatment of young children with CNS-positive acute lymphoblastic leukemia without cranial radiotherapy[J]. Pediatr Blood Cancer, 2015, 62(11): 1881-1885

[5] Owonikoko TK, Zhang G, Kim HS, et al. Patient-derived xenografts faithfully replicated clinical outcome in a phase II co-clinical trial of arsenic trioxide in relapsed small cell lung cancer [J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 111

[6] Kryeziu K, Pirker C, Englinger B, et al. Chronic arsenic trioxide exposure leads to enhanced aggressiveness via Met oncogene addiction in cancer cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(19): 27379-27393

[7] Modak S, Zanzonico P, Carrasquillo JA, et al. Arsenic Trioxide as a Radiation Sensitizer for 131I-Metaiodobenzylguanidine Therapy: Results of a Phase II Study[J]. J Nucl Med, 2016, 57(2): 231-237

[8] Huilgol NG. A phase I study to study arsenic trioxide with radiation and hyperthermia in advanced head and neck cancer [J]. Int J Hyperthermia, 2006, 22(5): 391-397

[9] Chang CR, Blackstone C. Dynamic regulation of mitochondrial fission through modification of the dynamin-related protein Drp1 [J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1201: 34-39

[10] Kumar S, Yedjou CG, Tchounwou PB. Arsenic trioxide induces oxidative stress, DNA damage, and mitochondrial pathway of apoptosis in human leukemia (HL-60) cells [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2014, 33: 42

[11] Vatner RE, Cooper BT, Vanpouille-Box C, et al. Combinations of immunotherapy and radiation in cancer therapy[J]. Front Oncol, 2014, 4: 325

[12] Carneiro BA, Altman JK, Kaplan JB, et al. Targeted therapy of acute myeloid leukemia [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2015, 15 (4): 399-413

[13] Feldman EJ. Novel Therapeutics for Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: 2014[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015, 15 Suppl: S91-93

[14] Bhatia S, Sather HN, Pabustan OB, et al. Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983[J]. Blood, 2002, 99(12): 4257-4264

[15] Sorrentino G, Comel A, Mantovani F, et al. Regulation of mitochondrial apoptosis by Pin1 in cancer and neurodegeneration [J]. Mitochondrion, 2014, 19 Pt A: 88-96

[16] Shinomiya N, Kuno Y, Yamamoto F, et al. Different mechanisms between premitotic apoptosis and postmitotic apoptosis in X-irradiated U937 cells[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 47(3): 767-777

[17] Tosatto A, Sommaggio R, Kummerow C, et al. The mitochondrial calcium uniporter regulates breast cancer progression via HIF-1alpha [J]. EMBO Mol Med, 2016, 8(5): 569-585

[18] Marchi S, Pinton P. Mitochondrial calcium uniporter, MiRNA and cancer: Live and let die[J]. Commun Integr Biol, 2013, 6(3): e23818

[19] Hu W, Guan LS, Dang XB, et al. Small-molecule inhibitors at the PSD-95/nNOS interface attenuate MPP+-induced neuronal injury through Sirt3 mediated inhibition of mitochondrial dysfunction [J]. Neurochem Int, 2014, 79: 57-64

[20] Cai J, Wang J, Huang Y, et al. ERK/Drp1-dependent mitochondrial fission is involved in the MSC-induced drug resistance of T-cell acute lymphoblastic leukemia cells[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(11): e2459

[21] Dhingra R,Kirshenbaum LA. Regulation of mitochondrial dynamics and cell fate[J]. Circ J, 2014, 78(4): 803-810

[22] Wu S, Zhou F, Zhang Z, et al. Bax is essential for Drp1-mediated mitochondrial fission but not for mitochondrial outer membrane permeabilization caused by photodynamic therapy [J]. J Cell Physiol, 2011, 226(2): 530-541

[23] Mathai JP, Germain M, Shore GC. BH3-only BIK regulates BAX, BAK-dependent release of Ca^{2+} from endoplasmic reticulum stores and mitochondrial apoptosis during stress-induced cell death[J]. J Biol Chem, 2005, 280(25): 23829-23836

[24] Zhang C, Yuan XR, Li HY, et al. Downregualtion of dynamin-related protein 1 attenuates glutamate-induced excitotoxicity via regulating mitochondrial function in a calcium dependent manner in HT22 cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 443(1): 138-143