

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.01.040

神经酰胺诱导肿瘤细胞凋亡的机制研究进展*

周璇 阳学风[△]

(南华大学附属南华医院消化内科 湖南 衡阳 421002)

摘要:神经酰胺(ceramide, Cer)作为一种神经鞘磷脂分子,不仅是细胞膜的组成成分,而且可以作为各种信号转导途径的第二信使,参与细胞增殖、分化、衰老和凋亡等生命活动的调节。Cer的合成、代谢及信号转导在肿瘤发生发展甚至耐药和抵抗放射治疗中有着密切的关系。Cer可以被诸如肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor α , TNF- α)、激素、电离辐射和化疗药物等细胞外信号和受体激活,其主要可以通过内源性凋亡途径和外源性凋亡途径诱导肿瘤细胞凋亡的发生。在肿瘤细胞凋亡发生过程中, Cer通过激活 Jun 氨基末端激酶(JNKs)、有丝分裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节蛋白激酶(MAPK/ERK)和 P38 等信号通路以及蛋白激酶、组织蛋白酶 D、蛋白磷酸酶 1(Protein phosphatase1, PP1)和蛋白磷酸酶 2A(Protein phosphatase2A, PP2A)等效应分子介导肿瘤细胞凋亡。本文综述近年来有关 Cer 在应激反应级联以及肿瘤细胞凋亡中的作用的研究进展。

关键词:神经酰胺;细胞凋亡;Jun 氨基末端激酶;P38

中图分类号:R730.231;Q26;Q75 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)01-174-04

Progression of Mechanism that Ceramide-induced Apoptosis of Tumor Cells*

ZHOU Xuan, YANG Xue-feng[△]

(Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan, 421002, China)

ABSTRACT: As a kind of sphingomyelin molecule, Ceramide is not only the component of cell membrane, but also can be used as the second messenger of various signal transduction pathways involved in the regulation of cell proliferation, differentiation, senescence and apoptosis. Synthesis, metabolism and signal transduction of Cer have a close relationship with the occurrence and development of tumor, even with drug resistance and resistance to radiation therapy. Cer can be activated by extracellular signals and receptors such as tumor necrosis factor alpha (Tumor necrosis factor α , TNF- α), hormone, ionizing radiation and chemotherapy drugs, the apoptosis of tumor cells can be induced mainly by the intrinsic apoptosis pathway and the extrinsic apoptosis pathway. In the process of apoptosis of tumor cells, Cer mediates the apoptosis of tumor cells by activating c-Jun NH2-terminal kinase (JNK), mitogen-activated protein kinase or extracellular signal-regulated protein kinase (MAPK or ERK), P38 and other signal pathways, meanwhile through effector molecules such as protein kinases, cathepsin D, protein phosphatase 1 (Protein phosphatase1, PP1) and protein phosphatase 2A (Protein phosphatase2A, PP2A), etc. This paper reviews the research progress on the role of Cer in stress response cascade and apoptosis of tumor cells in recent years.

Key words: Ceramide; Apoptosis; JNK; P38

Chinese Library Classification (CLC): R730.231; Q26; Q75 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)01-174-04

神经鞘脂类包括鞘磷脂和鞘糖脂,其中神经鞘磷脂由鞘氨醇、脂肪酸和磷脂酸胆碱组成,鞘氨醇的氨基通过酰胺键与脂肪酸相连,构成 N-脂酰鞘氨醇,即为 Cer。Cer 是一类高度疏水性家族,广泛存在于真核生物中,是鞘磷脂信号途径的核心分子,发挥第二信使效应分子作用,调节诸如细胞凋亡、增殖、分化和衰老等信号过程,在诱导凋亡调节中的作用尤为重要。全面深入的理解神经酰胺在肿瘤细胞凋亡调节中的发生机制和分子基础,有利于理解肿瘤的发病机理,将对癌症的治疗提供新的治疗策略。

1 Cer 的来源及生物学作用

1.1 Cer 的来源

Cer 的产生主要有以下途径:(1)Cer 的从头合成途径,从头

合成途径是 Cer 合成的重要途径^[1];(2)鞘磷脂-神经酰胺循环途径,这是调控 Cer 信使细胞水平的主要方式;(3)神经鞘氨醇在神经酰胺合成酶(Ceramide synthase, CerS)催化下可生成 Cer^[2], CerS 为酵母长寿蛋白,有 Cer1~6 六种亚型,每种 CerS 优先合成不同脂肪酸链长度的二氢神经酰胺,然后再在去饱和酶的作用下生成 Cer;(4)脑苷脂在脑苷脂酶作用下可降解生成 Cer^[3];(5)糖基化脂类化合物水解形成 Cer;(6)近来的报道表明 Cer 还可以通过神经酰胺-1-磷酸(Cer-1-P)的水解产生^[4]。

1.2 Cer 的生物学作用

Cer 在细胞凋亡中的调控作用已经得到人们的广泛关注。其生物活性和激活途径的多样性与不同类型细胞的特异性受体有关,同时还与其下游的不同效应分子有关。Cer 作为重要的细胞凋亡介质,可以通过多条信号途径,经过一系列级联反应,

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81373465)

作者简介:周璇(1989-),女,硕士研究生,主要研究方向:肝纤维化的防治, E-mail: 511578473@qq.com

[△] 通讯作者:阳学风,男,教授,主任医师,硕士生导师, E-mail: yxf9988@126.com

(收稿日期:2014-06-26 接受日期:2014-07-20)

引起细胞凋亡。

2 Cer 诱导肿瘤细胞凋亡的发生机制

2.1 肿瘤细胞凋亡的途径

在癌症中,细胞凋亡的途径主要有两条,两条途径都与半胱氨酸蛋白酶(caspase)的激活有关:其一即外源性途径,是通过胞外信号激活细胞内的凋亡酶 caspase;其二即内源性途径,是通过线粒体释放凋亡酶激活因子激活 caspase。这些活化的 caspase 可将细胞内的重要蛋白降解,引起细胞凋亡。内源性及外源性凋亡途径最终将在线粒体整合。在线粒体水平,细胞凋亡主要由 Bcl-2 蛋白家族调控。

2.1.1 Cer 与肿瘤细胞凋亡外源性途径 外源性凋亡途径通过与胞外细胞表面的促凋亡受体结合发生。这条途径的激活是通过激活肿瘤坏死因子(TNF)超家族受体,包括 CD95(也被称为 FAS、APO1 和 TNFRSF6)、TNFR1(也被称为 TNFRSF1A)和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL; 也被称为 APO2L 和 TNFSF10)和其受体 TRAILR1(也被称为 DR4 和 TNFRSF10A)和 TRAILR2(也被称为 DR5 和 TNFRSF10B)(Fig.1)。CD95 和 TRAILR 的活化通过鞘磷脂酶(sphingomyelinase, SMases)激活增加细胞膜和细胞核中 Cer 的水平实现, 这些过程与 caspase 的激活和细胞凋亡相关^[5]。细胞膜 Cer 富集区是重要的信号微区,该区称作 "筏",其与细胞内信号转导有关的蛋白质组成特定结构组合物,这些地区可能成为 Cer 代谢障碍导致的多种疾病的治疗靶标^[6]。膜 Cer 富集区 TRAILR2 和 CD95 增多可促进下游信号分子转导的激活。在白血病细胞中,二氢神经酰胺合酶抑制剂烟曲霉素 B1 可抑制 CD95 介导的 caspase3 活化及凋亡。此外,细胞内低水平的 Cer 与肿瘤细胞中 CD95 的抑制剂诱导的凋亡相关,提示 CD95 介导的信号通路和凋亡有赖于 Cer。

TRAIL 抑制剂诱导的细胞死亡与乳腺癌细胞、结肠癌细胞和肾癌细胞中低水平的 Cer 相关联,在这一过程中发挥关键作用的是 CerS6,其主要负责催化细胞凋亡相关的 C14、C16 和 C18Cer 的聚集。在肾癌细胞中,CerS6 是拮抗 TRAIL 抑制剂介导的细胞凋亡所必需的,CerS6 的降低可以抑制 TRAIL 介导的细胞凋亡^[7]。此外,TRAIL 激活 SMases 受活性氧调节,并且这一过程也可产生 Cer 及引发细胞凋亡。同时,抗氧化剂抑制受 TRAIL 调节的 CerS 刺激 Cer 释放,从而抑制膜 Cer 富集区的形成和 TRAIL 诱导的细胞凋亡。与 CD95 类似的是,TNFR1 促进中性鞘磷脂酶(neutral sphingomyelinase, nSMase)和酸性鞘磷脂酶(acid sphingomyelinase, aSMase)的活化,SMases 活化导致 Cer 在大肠癌和乳腺癌细胞中含量增加。在对乳腺癌和肝癌细胞的研究中发现,低水平的 Cer 与抗肿瘤坏死因子 α 细胞因子(TNF- α)诱导的细胞凋亡相关联^[8],然而,其中一些研究显示,Cer 的生成在 TNF 介导的细胞凋亡中虽然非常重要却并非必需,同时证实 Cer 和 TNFR1 可能共同作用诱发细胞死亡,这可能是 Cer 增加了 TNF 的分泌而增强了 TNF 信号传导的结果,从而导致 TRAILR 的永久激活^[9],而之前的研究结果已经证明 Cer 和 TNFR1 在诱导细胞死亡中有不同的途径^[10]。在细胞凋亡的外在途径中,Cer 也可以通过下调细胞 FLICE 抑制蛋白(cellular FLICE inhibitory protein, c-FLIP, 一种 caspase8 抑制蛋白)诱导细胞凋亡(Fig.1),这发生在成胶质细胞瘤、肾癌、前列腺癌中,c-FLIP 的下调是通过 Cer 介导抑制蛋白激酶 B

(PKB/Akt)的失活而实现的^[11](图 1)。

这些研究表明,Cer 是外源性凋亡通路的核心,通过膜 Cer 富集区死亡受体的聚集和 TRAILR 的调节而参与细胞凋亡的调节。癌症化疗失败可能与抗死亡受体信号转导途径有关,Cer 可能成为辅助治疗与药物治疗的新方向。

2.1.2 Cer 与肿瘤细胞凋亡内源性途径 线粒体是内源性凋亡途径的关键点(图 1),内在途径和外在途径可以通过抑制 c-FLIP、caspase 8 和截断 BID(tBID)活化而交叉发生(图 1)。Cer 属于一类高度疏水性家族,产生于质膜或细胞内膜阻碍了其胞内运动。Cer 可直接从质膜转移至线粒体,这导致线粒体内 Cer 的聚集和细胞凋亡的诱导^[12]。无论是从细胞内产生或胞外的 Cer,都有可能在线粒体通过调节一系列的信号转导而促进促凋亡蛋白的释放和破坏线粒体内本身的生物功能,从而调控肿瘤细胞死亡。

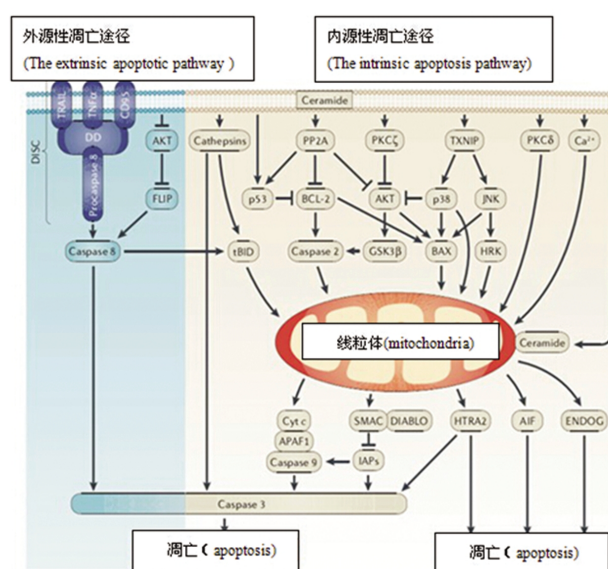


图 1 在癌症中 Cer 诱导凋亡的内外在途径^[13]

Fig.1 Extrinsic and intrinsic pathways of ceramide-driven apoptosis in cancer^[13]

3 Cer 信号通路在凋亡中的作用

已有研究显示 Cer 在调节细胞凋亡中发挥了重要作用,包括介导 DNA 损伤反应、TRAILR 信号转导等相关调节作用。我们已知多种类型的调节,例如,SMases 已被证明是由胞外受体的激活和特定的细胞内接头蛋白调控,而 CerS 的激活可以调节 Bcl-2 家族成员、p53 等。正如下面讨论的,现有的证据支持 Cer 信号通路诱导细胞凋亡有多个复杂的步骤。

3.1 JNK

c-Jun 氨基末端激酶(JNK)是有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族的成员,而且是细胞应激信号转导和细胞凋亡的主要调节者。Yu^[14]等人用脑缺血再灌注损伤的小鼠模型来研究 Cer 的作用,他们发现,缺血再灌注损伤引起大脑内 Cer 的增多与 CerS 活性增强有关,有趣的是,当 JNK3 基因敲除小鼠发生这样的损伤,相对于野生型小鼠其损伤和 Cer 生成的含量大大降低。这些数据表明 JNK 对产生 Cer 的上游信号可能有间接调节作用。

3.2 MAPK 和 ERK

在哺乳动物中已知有 3 条 MAPK 信号传导通路: 应激活化蛋白激酶 /c-Jun 氨基末端激酶(SAPK/JNK)、p38 有丝分裂原活化蛋白激酶(p38-MAPK)和细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)^[15]。Cer 的增加导致了 PP1 的激活, 从而促进 p38-MAPK 的磷酸化。但是 Cer 激活 p38-MAPK 并不是细胞死亡的普遍特征。棕榈酸可以增加星形胶质细胞中环丝氨酸依赖型 Cer 的含量, 但不能激活 p38-MAPK、JNK、Akt。佛波酯可通过酸葡萄糖脑苷脂酶和 CerS5 的作用促进 Cer 的含量达到治疗的作用。在这种模型中, Cer 可能通过降低佛波酯诱导的 p38-MAPK 信号传导发挥负性调节作用。这条通路与 Cer 的关系和 MAPK 信号在凋亡中的具体作用仍有待确定^[16]。ERK 是 MAPKs 家族的重要成员之一, 在调控细胞的凋亡及增殖中起重要作用。研究发现, 在许多肿瘤细胞中都存在 ERK 的异常活化, 尤其是在急性白血病中, ERK 信号通路的活性异常增高^[17]。白艳艳^[18]等分别用不同剂量 C2-Cer(一种短链 Cer)处理人结肠癌 HT-29 细胞的发现, C2-Cer 能够抑制 HT-29 结肠癌细胞中的 ERK 信号途径, 诱导细胞发生凋亡。

3.3 p53

p53 是一种抑癌基因, 参与细胞内许多重要信号转导途径和细胞过程的调节。Kim^[19]等研究发现 Cer 可以通过激活 p53 诱导凋亡, 说明 P53 可能是 Cer 的下游效应分子。Lin^[20]等人的研究发现在人卵巢癌细胞中 Cer 可刺激 ERK 和 p38 激酶活化而诱导细胞凋亡, 且这一过程伴随有环氧合酶-2 和 p53 磷酸化增加的迹象, 也支持 P53 可能是 Cer 的下游效应分子观点。但杨栋^[21]等人的实验发现 C2-Cer 可诱导人脐静脉内皮细胞的凋亡, 且 p53 mRNA 和蛋白的表达明显下降; p53 的抑制剂 PFT- α (pifithrin α , PFT- α)不能抑制 C2-Cer 诱导的凋亡, 推测 Cer 诱导细胞凋亡可能与 p53 途径无关。

3.4 bax

bax 基因是近年来新发现的一种促凋亡基因, 属 Bcl-2 蛋白家族的一员。bax 主要位于细胞质中, 随着凋亡的发生转移到线粒体并与线粒体膜相结合, 通过促进线粒体中细胞色素 C 的释放和增加 caspase 的活性加速细胞的凋亡。有学者通过采用外源性 C2-Cer 作用于体外原代培养的血管内皮细胞, 发现 Cer 能增强内皮细胞 bax mRNA 和 bax 蛋白的表达, 推测 Cer 可能通过上调 bax 的表达来诱导细胞凋亡^[1]。石丰榕^[22]等研究表明低浓度 ApoG2 与 Cer 协同共同诱导细胞凋亡与自噬, 而抑制鼻咽癌细胞生长, 其作用机制可能与下调 Bcl-2 和上调 Beclin1 的基因表达有关。

3.5 Akt 和 NF κ B

Akt 参与调节细胞生长、细胞周期进展、存活和抗凋亡等细胞活动。Akt 失调在乳腺癌和肺癌细胞中都有研究^[23]。此外, Akt 蛋白的激活被证实会导致癌细胞的化疗耐药。NF κ B, 炎性相关的转录因子, 也被发现在肺癌中存在激活或异常表达^[24]。Gowda^[25]等人的研究结果表明 C2-Cer 的抗增殖效应主要发生在肺癌 H1299 细胞的凋亡中。因此, Akt 和 NF κ B 信号转导可能是一个很有前途的治疗癌症的战略靶标。

4 Cer 的直接效应分子在凋亡中的作用

尽管已研究多年, Cer 介导细胞死亡的直接效应分子仍然扑朔迷离。少量 Cer 结合蛋白已有研究, 目前还不清楚这些蛋

白质是否作为 Cer 依赖型效应分子而参与细胞死亡调节。

4.1 PKC ζ

PKC ζ 是非典型 PKC, 对内源性和外源性 Cer 刺激具有反应性, Cer 可能通过 PKC ζ 调节 JNK 和 Akt 信号抑制细胞增生。PKC ζ 也可能通过抑制 aSMase 的活性或磷酸化和抑制 Bax 的表达发挥抗凋亡作用^[26]。

4.2 神经酰胺激活的蛋白激酶 / 激酶抑制因子(Ceramide-Activated Protein Kinase/Kinase Suppressor of Ras, CAPK/KSR)

KSR 可能是 Cer 激活的蛋白激酶。然而, 对于其激酶活性以及 Cer 对其激活的机制仍不明确。Basu^[27]等研究表明 C2-Cer 诱导的细胞死亡有赖于 KSR 信号途径, 其靶点为 Raf、Ras 和 Bad。最近, Lee^[28]和他的同事已经确定在 KSR 信号途径存在确切的区域与外源性 Cer 相结合, 这对于蛋白的质膜转运是必需的, 但这一过程协同 Cer 信号通路诱导细胞凋亡的机制仍不明确。

4.3 蛋白磷酸酶(Protein phosphatase, PP)

Cer 能直接激活 PP1 和 PP2A。这些磷酸酶能调节许多关乎细胞存亡的成分, 包括 MAPK 信号途径中 Bcl-2 家族蛋白和 caspase。有研究显示内源性 Cer 对磷酸酶的调控作用是通过丝氨酸 / 精氨酸富集区蛋白发挥作用的。Chalfant^[29]等发现 CD95/Fas 介导从头合成的 Cer 引起的丝氨酸 / 精氨酸富集区蛋白去磷酸化作用具有 PP1 依赖性。吉西他滨, 一种 DNA 损伤化疗药, 可诱导 Cer 生成导致 Bcl-X 和 caspase-9 的剪接, 进而导致这些蛋白质促凋亡形式的产生。PP2A 可以导致多个 Bcl-2 家族蛋白的去磷酸化, 包括 Bcl-2, Bcl-xL, Bim 和 Bax。外源 Cer 可诱导 Bcl-2 和 Bax 的去磷酸化, 促进细胞凋亡。PP2A 调节 Bcl-2 家族蛋白是否与内源性 Cer 有关仍有待确定。

4.4 组织蛋白酶 D

组织蛋白酶 D (Cathepsin D) 是一种溶酶体天冬氨酸蛋白酶, 其最初被认为是一种 Cer 结合蛋白。研究人员用 D-赤式-C6-Cer 或 D-赤式-鞘氨醇处理细胞促进组织蛋白酶 D 活化, D-赤式-C6-Cer 可激活体外的酶。Cer 也可促进体内和体外组织蛋白酶 D 水解成熟。由同一组研究人员的后续工作表明, TNF- α /放线菌酮诱导组织蛋白酶 D 激活是有赖于 aSMase 的^[30]。TNF- α /放线菌酮诱导 caspase-9 和 caspase-3 的部分活性被组织蛋白酶 D 抑制剂胃酶抑素 A 所抑制, 推测 Cer 可能作为组织蛋白酶 D 的上游信号分子促进细胞凋亡。

4.5 其他

Cer 可能通过鸟嘌呤核苷交换因子诱导凋亡; Cer 还可通过蛋白激酶 R 的介导而诱导基质金属蛋白释放和细胞毒性促进凋亡的发生。

5 展望

Cer 作为第二信使激活大量下游信号分子, 启动多种信号通路, 在细胞凋亡、增殖、分化等细胞过程中发挥重要作用, 且参与如白血病、肿瘤等疾病发生发展的病理生理过程。神经酰胺诱导细胞凋亡途径的多样性的认识及相关信号通路和效应分子的明确, 为我们进一步理清神经酰胺在凋亡的发生发展中起到的具体作用有极大帮助, 而这也为多种疾病的治疗提供新的理论依据, 对发展新型抗癌药提供一个有用的指导, 神经酰胺类似物或神经酰胺代谢酶抑制剂可能成为攻克癌症的治疗方法。

参考文献(References)

- [1] Summers S A. Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity[J]. *Prog LipidRes*, 2006, 45(1): 42-72
- [2] 江盟. 抑制 Cer 合成对糖尿病大鼠肝脏脂肪变性影响的研究[D]. 长沙: 中南大学, 2012
Jiang Meng. A study of the impact of inhibiting ceramide synthesis on the hepatic steatosis in diabetic rats [D]. Changsha: Central South University, 2012
- [3] 杨栋, 杨丽霞. Cer 在细胞凋亡中的作用[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2006, 26(2): 166-168
Yang Dong, Yang Li-xia. The role of ceramide in apoptosis [J]. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine*, 2006, 26(2): 166-168
- [4] Ishibashi Y, Nakasone T, Kiyohara M, et al. A novel endoglycoceramidase hydrolyzes oligogalactosylceramides to produce galactooligosaccharides and ceramides[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 11386-11396
- [5] Park M A, Mitchell C, Zhang G, et al. Vorinostat and sorafenib increase CD95 activation in gastrointestinal tumor cells through a Ca²⁺-de novo ceramide-PP2A-reactive oxygen species-dependent signalling pathway[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(15): 6313-6324
- [6] Stancevic B, Kolesnick R. Ceramide-rich platforms in transmembrane signaling[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(9): 1728-1740
- [7] White-Gilbertson S, Mullen T, Senkal C, et al. Ceramide synthase 6 modulates TRAIL sensitivity and nuclear translocation of active caspase-3 in colon cancer cells[J]. *Oncogene*, 2009, 28(8): 1132-1141
- [8] Autelli R, Ullio C, Prigione E, et al. Divergent pathways for TNF and C(2)-ceramide toxicity in HTC hepatoma cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(7): 1182-1190
- [9] Lamour N F, Wijesinghe D S, Mietla J A, et al. Ceramide kinase regulates the production of tumor necrosis factor α (TNF α) via inhibition of TNF α -converting enzyme [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(50): 42808-42817
- [10] Donato N J, Klostergaard J. Distinct stress and cell destruction pathways are engaged by TNF and ceramide during apoptosis of MCF-7 cells[J]. *Exp Cell Res*, 2004, 294(2): 523-533
- [11] Asakuma J, Sumitomo M, Asano T, et al. Selective Akt inactivation and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand sensitization of renal cancer cells by low concentrations of paclitaxel [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(6): 1365-1370
- [12] Babiychuk E B, Atanassoff A P, Monastyrskaya K, et al. The targeting of plasmalemmal ceramide to mitochondria during apoptosis[J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(8): e23706
- [13] Morad S A, Cabot M C. Ceramide-orchestrated signalling in cancer cells[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(1): 51-65
- [14] Yu J, Novgorodov S A, Chudakova D, et al. JNK3 signaling pathway activates ceramide synthase leading to mitochondrial dysfunction[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(35): 25940-25949
- [15] 傅应亚, 黎友伦. JNK 信号通路与细胞凋亡 [J]. *重庆医科大学学报*, 2014, 39(3): 277-279
Fu Ying-ya, Li You-lun. Relationship between JNK signal pathway and apoptosis[J]. *Journal of Chongqing Medical University*, 2014, 39(3): 277-279
- [16] Mullen T D, Obeid L M. Ceramide and apoptosis: exploring the enigmatic connections between sphingolipid metabolism and programmed cell death[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2012, 12(4): 340-363
- [17] Zhang W, Konpleva M, Burks J K, et al. Blockade of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase and murine doubleminute synergistically induces Apoptosis in acute myeloid leukemia via BH3-only proteins Puma and Bim [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(6): 2424-2434
- [18] 白艳艳, 吴艳萍, 张晓峰, 等. ERK 和 SAPK/JNK 通路在 Cer 致 HT-29 细胞凋亡中的作用 [J]. *癌变·畸变·突变*, 2012, 24(6): 413-417
Bai Yan-yan, Wu Yan-ping, Zhang Xiao-feng, et al. Mechanisms of ERK and S APK/JNK pathways of ceramide-induced apoptosis in HT-29 cells [J]. *Carcinogenesis·Teratogenesis & Mutagenesis*, 2012, 24(6): 413-417
- [19] Kmi S S, Chae H S, Bach J H, et al. P53 mediates ceramide-induced apoptosis in SKN-SH cells[J]. *Oncogene*, 2002, 21(13): 2020-2028
- [20] Hung Y L, Dominique D, Ole V. Mechanisms of Ceramide Induced COX 2 Dependent Apoptosis in Human Ovarian Cancer OVCAR 3 Cells Partially Overlapped With Resveratrol [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2013, 114(8): 1940-1954
- [21] 杨栋, 杨丽霞. P53 在 Cer 诱导内皮细胞凋亡中的作用[J]. *心肺血管病杂志*, 2008, 27(2): 103-105
Yang Dong, Yang Li-xia. Study on the role of p53 in ceramide-induced endothelial cells apoptosis [J]. *Journal of Cardiovascular & Pulmonary Diseases*, 2008, 27(2): 103-105
- [22] 石丰榕, 汪森明, 贺蛟, 等. Apogossypolone 联合 Cer 诱导鼻咽癌 CNE-2 细胞凋亡与自噬[J]. *中国肿瘤临床*, 2013, 40(6): 312-314
Shi Feng-rong, Wang Sen-ming, He Jiao, et al. Inhibitory action of apogossypolone combined with ceramide on the induction of apoptosis and autophagy in nasopharyngeal carcinoma cell line CNE-2[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2013, 40(6): 312-314
- [23] Hafner C, Landthaler M, Vogt T. Activation of the PI3K/AKT signalling pathway in non-melanoma skin cancer is not mediated by oncogenic PIK3CA and AKT1 hotspot mutations [J]. *Experimental dermatology*, 2010, 19(8): e222-227
- [24] Saitoh Y, Martinez Bruyn V J, Uota S, et al. Overexpression of NF- κ B inducing kinase underlies constitutive NF- κ B activation in lung cancer cells[J]. *Lung Cancer*, 2010, 70(3): 263-270
- [25] Gowda R, Madhunapantula S V, Desai D, et al. Simultaneous targeting of COX-2 and AKT using selenocoxib-1-GSH to inhibit melanoma [J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2013, 12(1): 3-15
- [26] Xin M, Gao F, May W S, et al. Protein kinase Czeta abrogates the proapoptotic function of Bax through phosphorylation [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(29): 21268-21277
- [27] Basu S, Bayoumy S, Zhang Y, et al. BAD enables ceramide to signal apoptosis via Ras and Raf-1 [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(46): 30419-30426
- [28] Yin X, Zafrullah M, Lee H, et al. A ceramide-binding C1 domain mediates kinase suppressor of ras membrane translocation[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2009, 24(3-4): 219-230
- [29] Chalfant C E, Ogretmen B, Galadari S, et al. FAS activation induces dephosphorylation of SR proteins; dependence on the de novo generation of ceramide and activation of protein phosphatase 1 [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(48): 44848-44855
- [30] Heinrich M, Neumeyer J, Jakob M, et al. Cathepsin D links TNF-induced acid sphingomyelinase to Bid-mediated caspase-9 and -3 activation[J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11(5): 550-563