

人参皂苷 Rh₂对胶质瘤细胞增殖、凋亡的影响及机制^Δ

刘滢^{1,2*}, 谭辉^{1,2,3}, 夏菁^{1,2}, 熊伟^{1,2,3}, 邓雪松^{1,2#}(1. 重庆三峡医药高等专科学校基础医学部, 重庆 404120; 2. 重庆市抗肿瘤天然药物工程研究中心, 重庆 404120; 3. 三峡库区道地药材开发利用重庆市重点实验室, 重庆 404120)

中图分类号 R965;R739.41 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)20-2471-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.20.05



摘要 目的 探讨人参皂苷 Rh₂对人胶质瘤 U87、U251 细胞增殖、凋亡的影响及可能机制。方法 以人胶质瘤 U87、U251 细胞为对象,经不同浓度的人参皂苷 Rh₂作用后,检测细胞的增殖、凋亡情况以及细胞中组蛋白脱乙酰酶 1(HDAC1)蛋白和凋亡相关蛋白[B 细胞淋巴瘤 2(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、切割型胱天蛋白酶 3(cleaved caspase-3)]的表达情况。结果 10、20、30、40、50、60、70、80 μmol/L 的人参皂苷 Rh₂均能显著升高 U87、U251 细胞的增殖抑制率($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),该成分对 2 种细胞作用 48 h 的半数抑制浓度分别为 51.34、55.84 μmol/L;30、50 μmol/L 的人参皂苷 Rh₂均能显著升高 2 种细胞的总凋亡率,能显著降低 HDAC1、Bcl-2 蛋白的表达水平,并显著升高 Bax、cleaved caspase-3 蛋白的表达水平($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 人参皂苷 Rh₂可抑制 2 种人胶质瘤细胞增殖并促进其凋亡,其作用可能与下调 HDAC1 蛋白的表达和激活 Bcl-2 家族蛋白介导的凋亡途径有关。

关键词 人参皂苷 Rh₂;胶质瘤;组蛋白脱乙酰基酶 1;U87 细胞;U251 细胞;增殖;凋亡

Effects and mechanism of ginsenoside Rh₂ on the proliferation and apoptosis of human glioma cells

LIU Ying^{1,2}, TAN Hui^{1,2,3}, XIA Jing^{1,2}, XIONG Wei^{1,2,3}, DENG Xuesong^{1,2}(1. Dept. of Basic Medical Science, Chongqing Three Gorges Medical College, Chongqing 404120, China; 2. Chongqing Engineering Research Center of Antitumor Natural Drugs, Chongqing 404120, China; 3. Chongqing Key Laboratory of Development and Utilization of Genuine Medicinal Materials in Three Gorges Reservoir Area, Chongqing 404120, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the effects and mechanism of ginsenoside Rh₂ on the proliferation and apoptosis in human glioma U87 and U251 cells. **METHODS** Using human glioma U87 and U251 cells as subjects, the proliferation and apoptosis, as well as the expression of histone deacetylase 1 (HDAC1) protein and apoptosis-related proteins [B cell lymphoma-2 (Bcl-2), Bcl-2-associated X protein (Bax) and cleaved caspase-3] were detected after being treated with different concentrations of ginsenoside Rh₂. **RESULTS** The concentrations of 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 μmol/L ginsenoside Rh₂ could generally significantly increase the proliferation inhibition rate of U87 and U251 cells ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the half inhibitory concentrations of this component after 48 hours of action were 51.34 and 55.84 μmol/L, respectively; 30, 50 μmol/L ginsenoside Rh₂ could increase the total apoptotic rate of both types of cells, reduced the protein expressions of HDAC1 and Bcl-2, and increased the protein expressions of Bax and cleaved caspase-3 significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **CONCLUSIONS** Ginsenoside Rh₂ has a significant inhibitory effect on the proliferation of glioma cells and promotes the apoptosis of cells, which may be through reducing the expression of HDAC1 protein and activating the Bcl-2 family protein-mediated apoptosis pathway.

KWYWORDS ginsenoside Rh₂; glioma; histone deacetylase 1; U87 cells; U251 cells; proliferation; apoptosis

恶性胶质瘤多来源于低级别的星形细胞瘤细胞或正常的胶质细胞,其早期诊断和治疗方法虽不断发展,

但患者易耐受,且复发率高、预后差、5 年生存率低,现有手段的治疗效果仍然有限^[1-2]。因此,深入研究恶性胶质瘤的发病特征并开发新的治疗方法,对改善胶质瘤患者的预后具有重要意义。

人参为传统中草药,是五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根,至今已有一千多年的应用历史。现代药理学研究表明,从人参根茎中提取的主要活性成分人参皂苷 Rh₂(ginsenoside Rh₂)具有抗菌、抗肿瘤等药理作用^[3-4]。本课题组前期研究初步证实,该成分对肿瘤细胞具有良好的体内外抑制活性^[5]。有研究指

Δ 基金项目 重庆英才计划“包干制”项目(No. cstc2022ycjh-bgzxm0226);重庆市教育委员会科学技术研究项目(No. KJQN202002710);重庆三峡医药高等专科学校自然科学类一般项目(No.2018xzyb01);重庆三峡医药高等专科学校自然学科类苗圃项目(No.2019XZYB08)

* 第一作者 助教,硕士。研究方向:药物与肿瘤的基础与临床、分子生物学。E-mail:280833874@qq.com

通信作者 教授,硕士。研究方向:肿瘤的发生与防治。E-mail:714259965@qq.com

出,人参皂苷 Rh₂能有效抑制大鼠 C6 胶质瘤细胞的增殖,并诱导其凋亡^[6]。可见,该成分有望成为胶质瘤临床辅助治疗的候选药物。

近年来的研究表明,组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylases, HDACs)的异常表达与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关^[7]。人类高发恶性肿瘤的最新研究表明,HDAC1/醇脱氢酶 1A(alcohol dehydrogenase 1A, ADH1A)轴在抑制非小细胞肺癌细胞迁移并促进其凋亡过程中具有重要作用^[8],其可通过干扰小 RNA(small interfering RNA, siRNA)来调控 HDAC1 的表达,进而上调肝癌细胞标志物 p21 的表达并抑制细胞增殖^[9];同时,有学者在另一项胶质瘤研究中指出,HDAC1 活性的增强可能是肿瘤细胞生长及耐药的基础^[10]。本课题组前期基于中国脑胶质瘤基因组图谱计划数据库(Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA),利用在线分析工具(<http://www.cgga.org.cn>)对数据库中胶质瘤患者的临床样本进行分析后发现,HDAC1 mRNA 在恶性胶质瘤(WHO 病理分级为 III、IV 级)患者体内呈高表达,且其表达水平与肿瘤恶性程度成正比,与患者生存率成反比。可见,HDAC1 有望成为恶性胶质瘤的潜在治疗靶点。本研究以人胶质瘤细胞为对象,拟分析人参皂苷 Rh₂对其增殖、凋亡的影响,并基于 HDAC1 初步探讨上述作用的可能机制,以期为进一步研究该成分的药理作用和开发恶性胶质瘤的治疗药物提供新的思路。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括 ChemiDoc Touch 型凝胶成像系统、M450 型酶标仪(美国 Bio-Rad 公司),CytoFLEX 型流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司),TGL-185 型台式高速冷冻离心机(重庆平凡仪器仪表有限公司)等。

1.2 主要药品与试剂

人参皂苷 Rh₂原料药(货号 78214-33-2,纯度 ≥98%)购自成都曼思特生物科技有限公司;胎牛血清和 DMEM 高糖培养基均购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司;CCK-8 试剂盒(批号 K1018)购自美国 APEX BIO 公司;Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡试剂盒(批号 WLA010a)购自沈阳万类生物科技有限公司;BCA 蛋白浓度测定试剂盒(批号 P0012)、十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶配制试剂盒(批号 P0012A)、细胞裂解液(批号 P0013K)、青-链霉素双抗(批号 C0222)、苯甲基磺酰氟(phenylmethylsulfonyl fluoride, PMSF;批号 ST506)、小鼠抗人 β-肌动蛋白(β-actin)单克隆抗体(批号 AF0003)、辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔 IgG(H+L)二抗(批号 A0208)、HRP 标记的山羊抗小鼠 IgG(H+L)二抗(批号 A0216)均购自上海碧云天生物技术有限公司;小鼠抗人 HDAC1 单克隆抗体(批号 5356T)、兔抗人 B 细胞淋巴瘤 2(B cell lymphoma-2, Bcl-

2)单克隆抗体(批号 3498T)、兔抗人 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)单克隆抗体(批号 41162S)、兔抗人切割型胱天蛋白酶 3(cleaved caspase-3)单克隆抗体(批号 9664T)均购自美国 CST 公司;ECL 化学发光显色试剂(批号 P10100)购自苏州新赛美生物科技有限公司。

1.3 细胞

人胶质瘤 U87、U251 细胞由重庆医科大学干细胞与组织工程研究室提供。

2 方法

2.1 细胞培养及药液配制

U87、U251 细胞用 2 倍以上体积的培养基混匀,以 1 000 r/min 离心 5 min,弃去上清液;收集细胞,用含 10% 胎牛血清和 1% 青-链霉素双抗的 DMEM 高糖培养基(以下简称“完全培养基”)重悬于培养瓶中,于 5%CO₂、37 °C 培养箱中培养。

取人参皂苷 Rh₂原料药 20 mg,以二甲基亚砜(DMSO)200 μL 充分溶解,配制成浓度为 160 mmol/L 的储备液,于 -20 °C 下保存。临用前,用含 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖培养基稀释成相应浓度的药液(DMSO 不能超过总体积的 0.1%)。

2.2 细胞增殖检测

采用 CCK-8 法进行检测。取对数生长期的 U87、U251 细胞,按 5 000 个/孔接种于 96 孔板中。将细胞分为空白组(只加完全培养基)、对照组(不加药物)和不同浓度人参皂苷 Rh₂组(10、20、30、40、50、60、70、80 μmol/L,浓度参考前期预实验结果设置),每组设 5 个复孔。分别于培养 24、48、72 h 时,加入 CCK-8 试剂 10 μL,孵育 2 h 后,使用酶标仪在 450 nm 波长处检测各孔的吸光度(A)值,按下式计算药物作用 48 h 时的细胞增殖抑制率:细胞增殖抑制率=(A_{对照组}-A_{实验组})/(A_{对照组}-A_{空白组});同时拟合人参皂苷 Rh₂的半数抑制浓度(IC₅₀)。

2.3 细胞凋亡检测

采用流式细胞术进行检测。取对数生长期的 U87、U251 细胞,按 50 000 个/孔接种于 6 孔板中。将细胞分为对照组(不加药物)和不同浓度人参皂苷 Rh₂组(30、50 μmol/L,浓度参考“2.2”项下结果设置,下同),每组设 3 个复孔。培养 48 h 后,收集各组细胞,按 Annexin V-FITC/PI 试剂盒说明书操作,使用流式细胞仪检测其总凋亡率。

2.4 HDAC1 和凋亡相关蛋白表达检测

采用 Western blot 法进行检测。取对数生长期的 U87、U251 细胞,按 50 000 个/孔接种于 6 孔板中。将细胞分为对照组(不加药物)和不同浓度人参皂苷 Rh₂组(30、50 μmol/L),每组设 3 个复孔。培养 48 h 后,收集各组细胞并提取其总蛋白,以 BCA 法测定蛋白浓度后作变性处理。取变性蛋白适量,经 SDS-PAGE 分离后转移至硝酸纤维素膜上,用脱脂奶粉于室温下封闭 0.5 h;加

入 HDAC1、Bcl-2、Bax、cleaved caspase-3、 β -actin 一抗(稀释比例均为 1:1 000),于 4 °C 下孵育过夜;以 TBST 缓冲液洗膜 3 次,加入相应二抗(稀释比例均为 1:1 000),于室温下孵育 1 h;以 TBST 缓冲液洗膜 3 次,加入 ECL 试剂显色并置于凝胶成像系统下成像,以目的蛋白与内参蛋白(β -actin)的条带灰度值比值作为目的蛋白的表达水平。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 人参皂苷 Rh₂ 对人胶质瘤细胞增殖的影响

经不同浓度人参皂苷 Rh₂ 作用 24、48、72 h 后,各药物组 U87、U251 细胞的增殖均受到明显抑制,其增殖抑

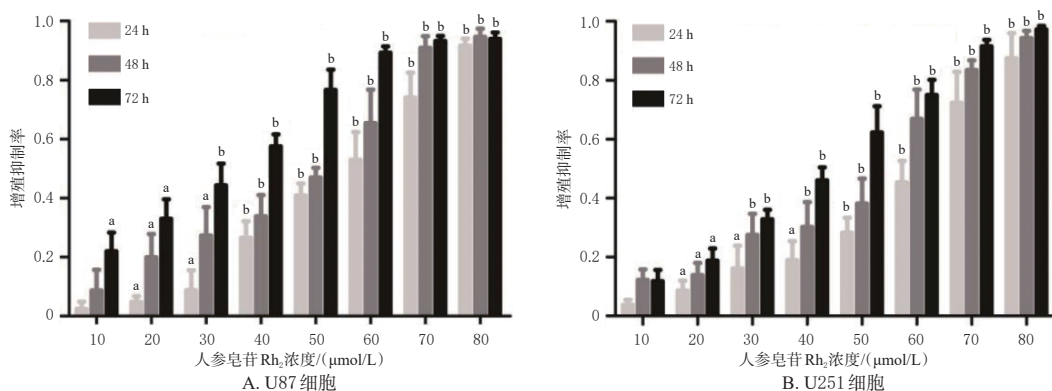
制率均较对照组显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且有一定的浓度依赖趋势。结果见图 1(对照组细胞的增殖抑制率为 0,未在图中展示)。人参皂苷 Rh₂ 对 2 种细胞作用 48 h 时的 IC₅₀ 分别为 51.34、55.84 $\mu\text{mol/L}$,故后续将 30、50 $\mu\text{mol/L}$ 作为该成分的干预浓度。

3.2 人参皂苷 Rh₂ 对人胶质瘤细胞凋亡的影响

经 30、50 $\mu\text{mol/L}$ 的人参皂苷 Rh₂ 作用 48 h 后,U87、U251 细胞的总凋亡率均较对照组显著升高($P<0.01$),且有随药物浓度增加而升高的趋势。结果见图 2。

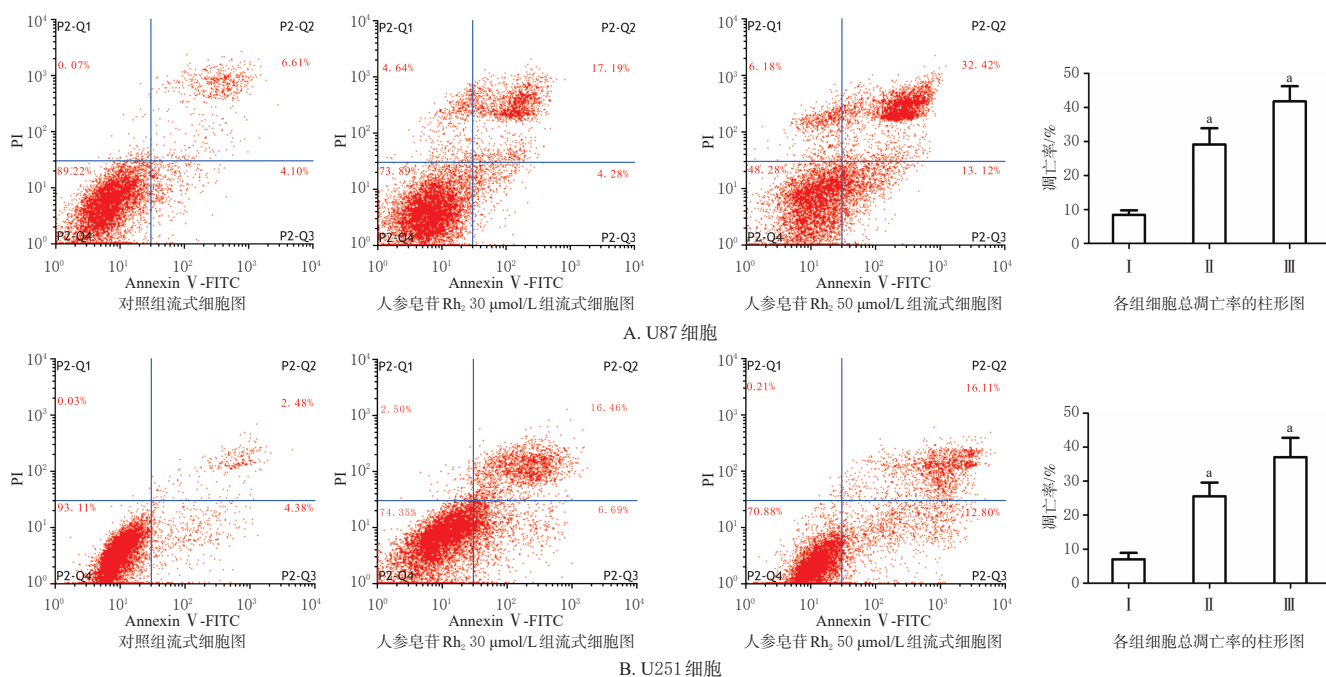
3.3 人参皂苷 Rh₂ 对人胶质瘤细胞中 HDAC1 蛋白表达的影响

经 30、50 $\mu\text{mol/L}$ 的人参皂苷 Rh₂ 作用 48 h 后,U87、U251 细胞中 HDAC1 蛋白的表达水平均较对照组显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且表达水平有随药物浓度增加而降低的趋势。结果见图 3。



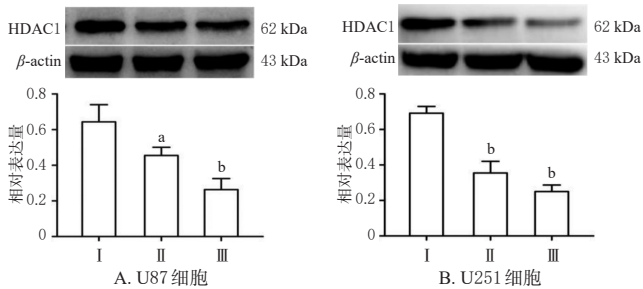
a: 与对照组比较, $P<0.05$; b: 与对照组比较, $P<0.01$ 。

图 1 人参皂苷 Rh₂ 对人胶质瘤 U87、U251 细胞增殖的影响



I: 对照组; II: 人参皂苷 Rh₂ 30 $\mu\text{mol/L}$ 组; III: 人参皂苷 Rh₂ 50 $\mu\text{mol/L}$ 组; a: 与对照组比较, $P<0.01$ 。

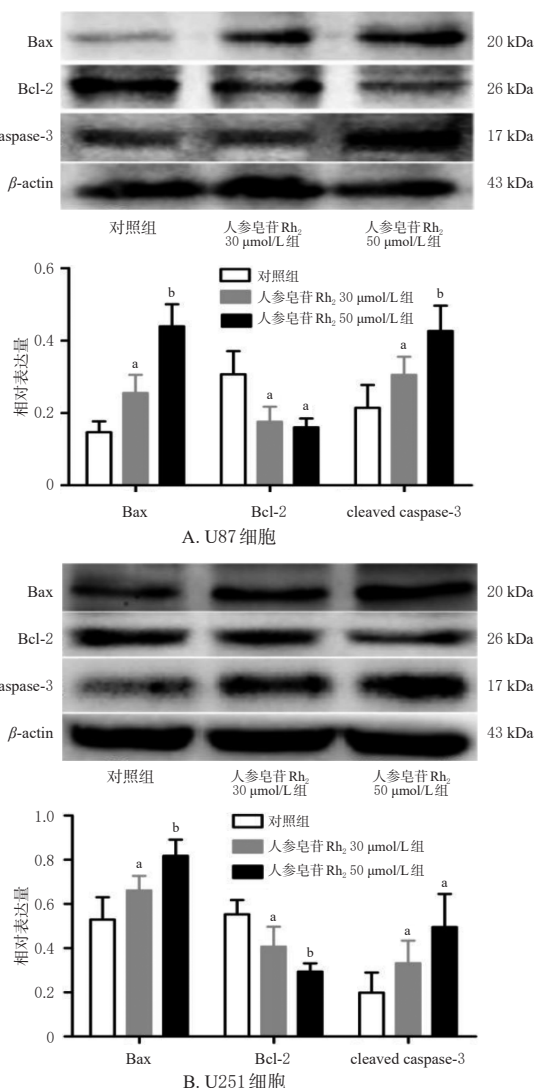
图 2 人参皂苷 Rh₂ 对人胶质瘤 U87、U251 细胞凋亡的影响



I: 对照组; II: 人参皂苷 Rh₂ 30 μmol/L 组; III: 人参皂苷 Rh₂ 50 μmol/L 组; a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与对照组比较, $P < 0.01$ 。
图3 人参皂苷 Rh₂ 对人胶质瘤细胞中 HDAC1 蛋白表达的影响

3.4 人参皂苷 Rh₂ 对人胶质瘤细胞凋亡相关蛋白表达的影响

经 30、50 μmol/L 的人参皂苷 Rh₂ 作用 48 h 后, U87、U251 细胞中 Bcl-2 蛋白的表达水平均较对照组显著降低, Bax、cleaved caspase-3 蛋白的表达水平均较对照组显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果见图 4。



a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与对照组比较, $P < 0.01$ 。
图4 人参皂苷 Rh₂ 对人胶质瘤细胞凋亡相关蛋白表达的影响

4 讨论

胶质瘤是人神经系统最常见且难治疗的恶性肿瘤, 其复发率高, 现有治疗方案效果有限, 因此寻找安全、有效的治疗药物非常重要。中医药具有毒副作用小、药效持久、靶点多及作用较安全等特点, 在提高患者生活质量、延长生存期方面具有显著优势, 颇受临床关注^[11]。挖掘具有胶质瘤临床治疗和患者预后改善潜力的中药及活性成分是目前的研究方向之一。考虑到人参皂苷 Rh₂ 对肿瘤细胞的体内外抑制活性以及对大鼠胶质瘤细胞增殖、凋亡的影响, 本研究选择了 2 种常用人胶质瘤细胞系——U87、U251 细胞, 初步评价了该成分的抗肿瘤活性。

有研究发现, 人参皂苷 Rh₂ 能通过抑制 HDAC1、HDAC2、HDAC6 的表达而发挥抑制白血病细胞增殖的作用^[12], 因此该成分可能是一种天然的 HDAC 抑制剂 (histone deacetylase inhibitor, HDACi)。已有研究表明, HDAC1 在结肠癌、肝癌等多种肿瘤细胞中呈高表达, 可参与组蛋白和非组蛋白的去乙酰化, 并且与患者的不良预后存在密切关联^[13-14]。本研究在前期研究的基础上, 通过 Western blot 实验检测发现, 人参皂苷 Rh₂ 可下调 2 种人胶质瘤细胞中 HDAC1 蛋白的表达, 且这种作用有一定的浓度依赖趋势。可见, HDAC1 有望成为肿瘤治疗的潜在靶点。

本研究采用 CCK-8 实验、流式细胞术实验检测了人参皂苷 Rh₂ 对人胶质瘤细胞增殖、凋亡的影响, 结果显示, 人参皂苷 Rh₂ 能有效抑制 2 种人胶质瘤细胞增殖并促进其凋亡。为了进一步明确人参皂苷 Rh₂ 对胶质瘤细胞凋亡的影响机制, 本研究针对经典的 Bcl-2 家族蛋白介导的细胞凋亡途径进行了探索。在 Bcl-2 家族蛋白中, Bax 是促凋亡关键蛋白, 可促进肿瘤细胞凋亡; Bcl-2 是抑制凋亡的关键蛋白, 可抑制肿瘤细胞凋亡。现有研究表明, 促凋亡蛋白 Bax 可增加线粒体外膜的通透性, 有利于细胞色素 C 等介质被释放到细胞质中, 从而激活下游 caspase-3, 活化产物 cleaved caspase-3 可通过破坏细胞来促进细胞凋亡^[15]; 抑凋亡蛋白 Bcl-2 则可通过与 Bax 蛋白形成异二聚体而发挥凋亡抑制作用^[16]。可见, 细胞凋亡受 Bax、Bcl-2 蛋白的共同调控。Wang 等^[17]通过实验证实, 下调 HDAC1 可影响 Bcl-2/caspase 信号通路的表达, 从而促进肿瘤细胞的凋亡。本研究 Western blot 实验结果显示, 人参皂苷 Rh₂ 能显著促进 2 种人胶质瘤细胞中 Bax、cleaved caspase-3 蛋白的表达, 抑制 Bcl-2 蛋白的表达。

综上所述, 人参皂苷 Rh₂ 能抑制人胶质瘤 U87、U251 细胞增殖并促进其凋亡, 其作用可能与下调 HDAC1 蛋白的表达和激活 Bcl-2 家族蛋白介导的凋亡途径有关。在后续研究中, 本课题组拟构建 HDAC1 转染细胞株, 进一步对人参皂苷 Rh₂ 的上述作用进行验证, 以期为其分子机制的阐释提供参考。

参考文献

- [1] GRIMM S A, CHAMBERLAIN M C. Brainstem glioma: a review[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013, 13(5):346.
- [2] GUSYATINER O, HEGI M E. Glioma epigenetics: from subclassification to novel treatment options[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 51:50-58.
- [3] CHEN X Y, QIAN F, WANG Y Y, et al. Ginsenoside 20(S)-Rh2 promotes cellular pharmacokinetics and intracellular antibacterial activity of levofloxacin against *Staphylococcus aureus* through drug efflux inhibition and subcellular stabilization[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(11):1930-1941.
- [4] LI X, CHU S F, LIN M Y, et al. Anticancer property of ginsenoside Rh2 from ginseng[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 203:112627.
- [5] LIU Z H, LI J, XIA J, et al. Ginsenoside 20(S)-Rh2 as potent natural histone deacetylase inhibitors suppressing the growth of human leukemia cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 242:227-234.
- [6] THUST S C, HEILAND S, FALINI A, et al. Glioma imaging in Europe: a survey of 220 centres and recommendations for best clinical practice[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(8):3306-3317.
- [7] WEICHERT W. HDAC expression and clinical prognosis in human malignancies[J]. *Cancer Lett*, 2009, 280(2):168-176.
- [8] MAO G X, MU Z M, WU D. Exosome-derived miR-2682-5p suppresses cell viability and migration by HDAC1-silence-mediated upregulation of ADH1A in non-small cell lung cancer[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(12_suppl):S318-S330.
- [9] RIVAS M, JOHNSTON M E 2nd, GULATI R, et al. HDAC1-dependent repression of markers of hepatocytes and P21 is involved in development of pediatric liver cancer[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 12(5):1669-1682.
- [10] YANG W B, HSU C C, HSU T I, et al. Increased activation of HDAC1/2/6 and Sp1 underlies therapeutic resistance and tumor growth in glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(10):1439-1451.
- [11] 刘雪文, 杨锐, 赵红艳, 等. 重楼皂苷 I 直接靶向 STAT3 抑制神经胶质瘤 U251 细胞增殖并诱导凋亡[J]. *肿瘤*, 2020, 40(3):163-171.
- [12] LIU X W, YANG R, ZHAO H Y, et al. Polyphyllin I directly targets STAT3 to inhibit proliferation of glioma U251 cells and induce apoptosis[J]. *Tumor*, 2020, 40(3):163-171.
- [12] 夏菁, 陈地龙, 左国伟, 等. 人参皂苷 Rh2 对人红白血病 K562 细胞 HDAC1/2 活性和周期蛋白的影响[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(10):1062-1066.
- XIA J, CHEN D L, ZUO G W, et al. Regulatory effect of ginsenoside Rh2 on HDAC1/2 activity and cyclin in human erythroleukemia K562 cells[J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2014, 30(10):1062-1066.
- [13] NAKAGAWA M, ODA Y, EGUCHI T, et al. Expression profile of class I histone deacetylases in human cancer tissues[J]. *Oncol Rep*, 2007, 18(4):769-774.
- [14] 石雪萍, 李静, 冉建华, 等. 人参皂苷 Rh2 调控 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路诱导人结肠癌细胞凋亡[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(1):114-119.
- SHI X P, LI J, RAN J H, et al. Ginsenoside Rh2 induced human colorectal cancer cell apoptosis through PI3K/AKT/GSK-3 β pathway[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2017, 33(1):114-119.
- [15] 林思, 朱华, 秦慧真, 等. 对叶百部总生物碱对人肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡及 Bcl-2, Bax 和 cleaved caspase-3 蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(19):73-79.
- LIN S, ZHU H, QIN H Z, et al. Effect of *Stemona tuberosa* alkaloids on apoptosis of SMMC-7721 cells and expression of Bcl-2, Bax, and cleaved caspase-3[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2021, 27(19):73-79.
- [16] 冯健愉, 朱玉山, 陈佳, 等. Bcl-2 家族蛋白的生理功能及结构基础[J]. *中国细胞生物学学报*, 2019, 41(8):1477-1489.
- FENG J Y, ZHU Y S, CHEN Q, et al. Physiological function and structural basis of Bcl-2 family proteins[J]. *Chin J Cell Biol*, 2019, 41(8):1477-1489.
- [17] WANG W M, LIU Y Z, ZHAO L. Tambulin targets histone deacetylase 1 inhibiting cell growth and inducing apoptosis in human lung squamous cell carcinoma[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:1188.

(收稿日期:2023-04-05 修回日期:2023-09-03)

(编辑:张元媛)