

蛋白酶体抑制剂 MG132 对人子宫内膜癌 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞增殖、凋亡和周期的影响*

张勤, 黄娟, 李丹青, 何跃东[△]

四川大学华西第二医院 妇产科(成都 610041)

【摘要】 目的 了解蛋白酶体抑制剂三肽基乙醛(Z-Leu-Leu-Leu-cho, MG132)抗人子宫内膜癌 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞的活性,研究 MG132 治疗人子宫内膜癌的潜在应用价值。方法 用不同浓度的 MG132(0, 0.2, 0.5, 1.0 $\mu\text{mol/L}$)处理 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞 24 h、48 h,采用 MTT 法检测 MG132 对 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞增殖的影响;应用流式细胞术分别检测 0.5 $\mu\text{mol/L}$ MG132 处理 24 h 后两种细胞的凋亡率和细胞周期分布。结果 MG132 能抑制 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞增殖,在本研究浓度范围内 MG132 浓度增高对两种细胞的抑制作用增强($P < 0.01$),48 h 抑制作用强于 24 h($P < 0.01$),Ishikawa 细胞对 MG132 的敏感程度大于 HEC-1B 细胞。MG132 处理 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞后凋亡率均增加($P = 0.000$),细胞周期分析显示 HEC-1B 细胞 G_2 期细胞比例增加($P < 0.05$),Ishikawa 细胞 G_1 和 G_2 细胞比例增加($P < 0.05$)。结论 蛋白酶体抑制剂 MG132 对 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞有增殖抑制、诱导凋亡和阻滞细胞周期的作用。MG132 可能成为潜在的子宫内膜癌化疗药物。

【关键词】 三肽基乙醛 子宫内膜癌 增殖 凋亡 细胞周期

Effects of Proteasome Inhibitor MG132 on Cell Proliferation, Apoptosis, and Cell Cycle in HEC-1B and Ishikawa Cells
ZHANG Qin, HUANG Juan, LI Dan-qing, HE Yue-dong[△]. Department of Gynecology and Obstetrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: he-yd@163.com

【Abstract】 Objective To study the anti-cancer activities of Z-Leu-Leu-Leu-cho (MG132) against human endometrial carcinoma HEC-1B and Ishikawa cells and the potential of MG132 in human endometrial cancer therapy. **Methods** HEC-1B and Ishikawa cells were treated with MG132. Cell proliferation was assessed by MTT while cell apoptosis rate and cell-cycle distribution were assessed by flow cytometry. **Results** The proliferation of HEC-1B and Ishikawa cells was inhibited by MG132 and cell proliferation was significantly inhibited with the raised concentration of MG132 ($P < 0.01$), Ishikawa cells were more sensitive than HEC-1B cells to MG132. MG132 could induce the apoptosis of HEC-1B and Ishikawa cells ($P = 0.000$). Cell cycle analysis indicated that the percentage of HEC-1B cells was increased in G_2 phase ($P < 0.05$) while Ishikawa cells' was increased in G_1 and G_2 phase ($P < 0.05$). **Conclusion** Proteasome inhibitor MG132 could inhibit the proliferation, promote cell apoptosis, and block the cell cycle of HEC-1B and Ishikawa cells. MG132 may be a potential treatment for endometrial cancer.

【Key words】 MG132 Endometrial cancer Proliferation Apoptosis Cell cycle

子宫内膜癌是女性生殖系统最常见的三大恶性肿瘤之一,约占女性恶性肿瘤的 7%。近年来,随着我国经济发展、人们生活习惯及饮食结构改变、激素替代治疗和滥用等因素,子宫内膜癌发病率上升并趋于年轻化,严重危害女性健康^[1]。

泛素-蛋白酶体途径(ubiquitin-proteasome pathway, UPP)是真核细胞内蛋白质选择性降解的重要途径之一,参与细胞周期调控、应激反应、免疫反应、DNA 修复和细胞内信号转导等多种生理过程。UPP 降解蛋白质分为两个阶段:多聚泛素链共

价连接靶蛋白和蛋白酶体降解泛素化的靶蛋白。蛋白酶体活性位点能够降解蛋白质分子中的多种氨基酸序列,通过合成蛋白酶体抑制剂特异性抑制活性位点而阻断 UPP 已成为抗肿瘤治疗研究热点^[2]。蛋白酶体抑制剂能够抑制细胞生长、诱导凋亡和干扰细胞周期,部分蛋白酶体抑制剂已成为临床上重要的化疗药物,如硼替佐米已广泛用于多发性骨髓瘤的治疗。

三肽基乙醛(Z-Leu-Leu-Leu-cho, MG132)是一种人工合成的肽醛类蛋白酶体抑制剂,能够特异性抑制蛋白酶体降解泛素化的靶蛋白,从而阻断 UPP,国内外研究证实 MG132 能抑制白血病和前

* 成都市科技计划项目(No. 11DXBY191SF)资助

[△] 通讯作者, E-mail: he-yd@163.com

列腺癌等多种肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡和影响细胞周期^[3, 4]。本实验用 MG132 处理子宫内腺癌 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞株,观察和测定 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞增殖抑制率、凋亡率和细胞周期变化,探讨蛋白酶体抑制剂 MG132 治疗子宫内腺癌的潜在应用价值。

1 材料与方 法

1.1 细胞与培养

子宫内腺癌 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞株均由四川大学华西基础医学与法医学院生理教研室留存。HEC-1B 和 Ishikawa 细胞均用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液培养,0.25% 胰酶消化传代,置于 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中培养,取对数生长期细胞进行实验。

1.2 主要试剂和仪器

MG132,噻唑蓝(MTT, Amresco 公司),二甲基亚砜(DMSO, Amresco 公司),Annexin V/PI 双染细胞凋亡检测试剂盒(上海贝博生物),核糖核酸酶 A(Rnase A, Amresco 公司),碘化丙啶(PI, Sigma 公司)。OLYMPUS 倒置显微镜, Bio-RAD 酶标仪(美国),BD 流式细胞仪(美国)。

1.3 MTT 法检测细胞增殖抑制率(IR)

收集对数生长期 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞接种于 96 孔板,每孔 5×10^3 个细胞,37 °C、5% CO₂ 的培养箱中培养过夜。次日实验组给予 MG132 终浓度分别为 0.2、0.5、1.0 $\mu\text{mol/L}$ 的培养液,对照组给予不含 MG132(0 $\mu\text{mol/L}$ MG132)的培养液,每组设 4 个复孔,加药 24 h、48 h 后,用 MTT 法检测每孔 490 nm 处吸光度(A₄₉₀)值。按照以下公式计算 IR: $\text{IR}(\%) = (\text{对照组 } A_{490} \text{ 值} - \text{实验组 } A_{490} \text{ 值}) / \text{对照组 } A_{490} \text{ 值} \times 100\%$ 。绘制细胞增殖抑制曲线,计算细胞被抑制 50% 时对应的药物浓度,即 IC₅₀。

1.4 Annexin V/PI 双染流式细胞术检测细胞凋亡

根据 MTT 检测和预实验结果选择药物浓度和作用时间,在药物浓度过高和作用 48 h 的情况下,细胞死亡增加,细胞碎片多,影响实验结果,而药物浓度低和作用 24 h,细胞变化不明显,故选择药物浓度为 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 作用细胞 24 h 进行检测。收集对数生长期 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞接种于 96 孔板,实验组用终浓度 0.5 $\mu\text{mol/L}$ MG132 的培养基培养,对照组用不含 MG132 的培养液,培养 24 h 后收集细胞,PBS 洗涤细胞 2 次,加入 400 μL Buffer

悬浮细胞,然后先后加入 5 μL Annexin V-FITC 和 10 μL PI 染色后,用流式细胞仪检测 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞凋亡率,BD 流式细胞仪数据处理软件对数据进行分析。

1.5 PI 单染流式细胞术检测细胞周期

收集对数生长期 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞接种于 96 孔板,实验组用终浓度 0.5 $\mu\text{mol/L}$ MG132 的培养基培养,对照组用不含 MG132 的培养液,培养 24 h 后收集细胞,PBS 洗涤细胞 2 次,将细胞加入 -20 °C 预冷的 70% 乙醇中 4 °C 固定 12 h,用 PBS 洗去酒精后,加入含 PI 50 $\mu\text{g/mL}$ 、RNase A 20 $\mu\text{g/mL}$ 的染料避光染色 30 min 后,流式细胞仪分析细胞周期分布。

1.6 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素方差分析和 *t* 检验分析细胞增殖抑制率,*t* 检验分析细胞凋亡率和细胞周期改变, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MG132 对 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞的增殖抑制作用

由表 1 和图 1 可见,相同时间点下不同浓度的 MG132 对 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞的增殖抑制作用不同($P < 0.01$),MG132 浓度越高,增殖抑制率越大,对细胞的增殖抑制作用越强。相同浓度下作用 24 h 和 48 h 的增殖抑制作用不同($P < 0.01$),作用 48 h 强于 24 h。在相同条件下 MG132 对 Ishikawa 细胞增殖抑制作用强于 HEC-1B 细胞。MG132 作用 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞 24 h,IC₅₀ 值分别为 2.2 $\mu\text{mol/L}$ 和 0.8 $\mu\text{mol/L}$,MG132 作用 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞 48 h,IC₅₀ 值分别为 1.4 $\mu\text{mol/L}$ 和 0.3 $\mu\text{mol/L}$ 。

2.2 MG132 对 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞凋亡的影响

流式细胞术检测细胞凋亡率结果显示:用浓度为 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 的 MG132 处理 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞 24 h 后,各实验组细胞凋亡率增加。HEC-1B 实验组细胞凋亡率为 $(25.6 \pm 0.6)\%$,较对照组 $(5.7 \pm 0.6)\%$ 上升($P = 0.000$);Ishikawa 实验组细胞凋亡率为 $(37.5 \pm 3.1)\%$,较对照组 $(6.7 \pm 1.1)\%$ 上升($P = 0.000$),MG132 诱导 HEC-1B 细胞凋亡程度小于 Ishikawa 细胞(图 2)。

2.3 MG132 对 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞周期的影响

流式细胞术检测细胞周期分布结果显示:用 0.5 $\mu\text{mol/L}$ MG132 处理 HEC-1B 细胞 24 h 后,实验组 G_0/G_1 期细胞比例较对照组下降($P<0.05$),S 期细胞比例无变化($P>0.05$), G_2/M 期细胞比例升

高($P<0.05$);用 0.5 $\mu\text{mol/L}$ MG132 处理 Ishikawa 细胞 24 h 后, G_0/G_1 和 G_2/M 期细胞比例较对照组升高($P<0.05$),S 期细胞比例下降($P<0.01$),见图 3、表 2。

表 1 MG132 对 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞的增殖抑制作用($A_{490}, \bar{x} \pm s$)

Table 1 MG132'S inhibitory effect on the proliferation of HEC-1B and Ishikawa cells ($A_{490}, \bar{x} \pm s$)

Cell line		MG132 ($\mu\text{mol/L}$)			
		0	0.2	0.5	1.0
HEC-1B	24 h	1.46 \pm 0.02	1.31 \pm 0.01* $\#$	1.07 \pm 0.05* $\#$	0.98 \pm 0.02* $\#$
	48 h	1.20 \pm 0.01	0.85 \pm 0.02*	0.76 \pm 0.04*	0.56 \pm 0.03*
Ishikawa	24 h	0.89 \pm 0.01	0.78 \pm 0.01* $\#$	0.47 \pm 0.02* $\#$	0.30 \pm 0.01* $\#$
	48 h	1.26 \pm 0.03	0.65 \pm 0.03*	0.41 \pm 0.01*	0.08 \pm 0.00*

* $P<0.01$, vs. other groups in the same time-point; # $P<0.01$, vs. 48 h in the same concentration

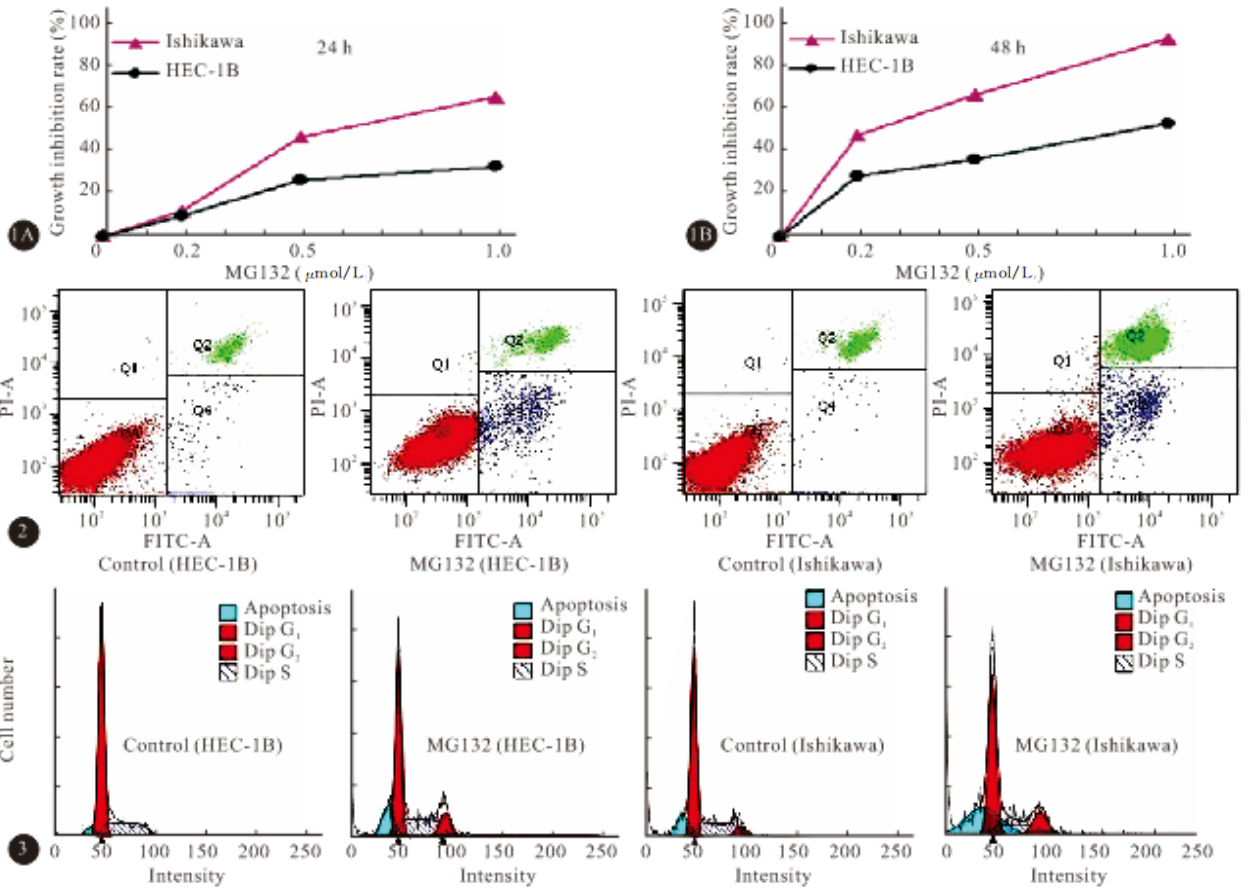


图 1 MG132 对 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞的增殖抑制率的影响

图 2 0.5 $\mu\text{mol/L}$ MG132 作用 24 h 对 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞凋亡率的影响

图 3 MG132 对 HEC-1B 和 Ishikawa 细胞周期分布的影响

Fig 1 Cell growth inhibition rate induced by MG132 as a proteasome in HEC-1B and Ishikawa cells

Fig 2 The apoptosis rate in HEC-1B and Ishikawa cells after treated with 0.5 $\mu\text{mol/L}$ MG132 for 24 h

Fig 3 The cell-cycle distribution in HEC-1B and Ishikawa cells after treated with MG132

Fig 3 The cell-cycle distribution in HEC-1B and Ishikawa cells after treated with MG132

表 2 流式细胞术检测细胞周期分布结果($\%, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Flow cytometric analysis of the cell-cycle distribution ($\%, \bar{x} \pm s$)

Cell line	Group	n	G_0/G_1	S	G_2/M
HEC-1B	Control	3	67.40 \pm 1.74	29.45 \pm 0.94	3.14 \pm 2.37
	MG132	3	56.72 \pm 2.10*	30.31 \pm 0.97	12.97 \pm 1.88*
Ishikawa	Control	3	60.46 \pm 1.88	31.42 \pm 0.97	8.12 \pm 1.38
	MG132	3	64.40 \pm 0.99*	17.79 \pm 0.58 \blacktriangle	17.82 \pm 1.50 \blacktriangle

* $P<0.05$, $\blacktriangle P<0.01$, vs. control group

3 讨论

UPP选择性降解细胞内泛素化的靶蛋白,通过精确调节细胞内不同蛋白质的水平,进而参与和调节细胞的多种重要生命过程。UPP在肿瘤研究领域备受关注,近年发现多种肿瘤的发生发展与UPP功能紊乱有关:泛素化底物包括多种癌基因和抑癌基因蛋白,UPP功能紊乱能够增强癌基因蛋白作用和减少抑癌基因蛋白量,促进癌基因激活和抑癌基因破坏,参与多种细胞肿瘤性转化^[5]。目前针对UPP的治疗已成为很有发展前途的抗肿瘤药物研究热点,MG132是目前研究较多的一种蛋白酶体抑制剂,通过抑制蛋白酶体酶切位点活性而阻断UPP,经证实能够抑制多种肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡和影响细胞周期。本研究主要探讨MG132在体外抗子宫内膜癌HEC-1B和Ishikawa细胞的作用。

本研究结果显示:MG132能够抑制HEC-1B和Ishikawa细胞增殖,在本研究浓度范围内,MG132浓度越高作用越强,且MG132作用48h强于作用24h,相同条件下MG132对Ishikawa细胞增殖抑制作用大于HEC-1B细胞。MG132诱导HEC-1B和Ishikawa细胞凋亡率增加,HEC-1B实验组及Ishikawa实验组细胞凋亡率高于对照组,且Ishikawa细胞凋亡率增加程度大于HEC-1B。细胞增殖和凋亡是细胞基本的生理活动,二者相互协调共同维持体内细胞数量动态平衡,肿瘤的发生和转归与细胞增殖和凋亡密切相关。MG132对多种恶性肿瘤细胞有增殖抑制和诱导凋亡作用,包括白血病^[3]、前列腺癌^[4]、肺癌^[6]、甲状腺癌^[7]和卵巢癌细胞^[8]。

蛋白酶体抑制剂抑制肿瘤细胞增殖和诱导凋亡存在多种机制,包括:增加细胞内的活性氧(ROS)成分;抑制核转录因子NF- κ B的活性;调节细胞内信号通路和调节细胞周期蛋白水平等^[9,10]。MG132对子宫内膜癌细胞抑制作用机制尚不完全明确,有学者前期研究发现:蛋白酶体抑制剂抑制多种子宫内膜癌细胞株增殖,并激活子宫内膜癌细胞中核转录因子NF- κ B而非公认的抑制其活性^[11]。

细胞周期是生命活动的基本过程,细胞内存在一系列监控机制,确保细胞周期各时相转化有序进行,细胞分裂间期包括2个监控点: G_1/S 和 G_2/M 。蛋白酶体抑制剂通过调节细胞周期相关蛋白水平来干扰细胞周期,使细胞周期阻滞于 G_1 和(或) G_2 期。

MG132能诱导多种肿瘤细胞发生细胞周期阻滞,如:使肺癌A549细胞发生 G_1 期阻滞^[6],使NK/T淋巴瘤细胞发生 G_1 和 G_2 期阻滞^[12]和使白血病发生 G_2 期阻滞^[13]。本研究结果显示:用 $0.5\mu\text{mol/L}$ MG132处理HEC-1B细胞24h后,实验组 G_0/G_1 期细胞比例降低,S期细胞比例无变化, G_2/M 期细胞比例上升,说明MG132使HEC-1B细胞周期阻滞于 G_2 期;用 $0.5\mu\text{mol/L}$ MG132处理Ishikawa细胞24h后,实验组 G_0/G_1 期细胞比例上升,S期细胞比例降低, G_2/M 期细胞比例上升,说明MG132使Ishikawa细胞周期同时阻滞于 G_1 和 G_2 期。

以上结果证实MG132对HEC-1B和Ishikawa细胞的增殖抑制和凋亡诱导效应不同,对Ishikawa细胞的增殖抑制和诱导凋亡作用强于HEC-1B细胞,且MG132对HEC-1B和Ishikawa细胞周期阻滞作用不同,产生这种结果的原因可能是HEC-1B和Ishikawa细胞中有不同种类或者数量的靶蛋白酶体底物,只有在细胞中存在某些或一定数量的底物,MG132才能发挥作用。MG132对细胞的选择性杀伤作用使其有望成为高效且毒副作用小的化疗药物。

综上所述,MG132对子宫内膜癌细胞有增殖抑制、诱导凋亡和阻滞细胞周期的作用,且对不同细胞株的作用效果有差异,MG132有潜力成为子宫内膜癌的新型化疗药物。目前有研究显示:MG132能够逆转肿瘤细胞的耐药性^[14]和增强放疗的敏感性^[15],这对MG132应用于抗肿瘤方面提供了新的思路。

参 考 文 献

- 1 张乃烽,吴成,廖秦平. 子宫内膜癌的现状和筛查. 中华临床医师杂志,2011;5(3):124-129.
- 2 Lecker SH, Goldberg AL, Mitch WE. Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. J Am Soc Nephrol,2006;17(7):1807-1819.
- 3 贾红玲,朱用阳,赖新强等. 蛋白酶体抑制剂MG132的浓度对白血病细胞K562凋亡的影响. 生物技术通报,2009;(4):115-118.
- 4 Shirley RB, Djebbar IK, Patel DM, et al. Combination of proteasomal inhibitors lactacystin and MG132 induced synergistic apoptosis in prostate cancer cells. Neoplasia,2005;7(12):1104-1111.
- 5 Mani A, Gelmann EP. The ubiquitin-proteasome pathway and its role in cancer. J Clin Oncol,2005;23(21):4776-4789.
- 6 Han YH, Park WH. MG132 as a proteasome inhibitor induces cell growth inhibition and cell death in A549 lung cancer cells via influencing reactive oxygen species and GSH level. Hum Exp Toxicol,2010;29(7):607-614.

- 2 陆 舜. 非小细胞肺癌综合治疗新进展. 中国肺癌杂志, 2005; 8(1):74-76.
- 3 Stegehuis JH, de Wilt LH, de Vries EG, *et al.* TRAIL receptor targeting therapies for non-small cell lung cancer: current status and perspectives. *Drug Resist Updat*, 2010; 13(1-2):2-15.
- 4 Aggarwal BB, Sung B. NF-kappaB in cancer: a matter of life and death. *Cancer Discov*, 2011; 1(6):469-471.
- 5 白 云, 徐美林. NF- κ Bp65 的表达与非小细胞肺癌转移的相关性研究. *天津医药*, 2010; (2):109-111, 161.
- 6 马建群, 张真发, 徐世东. 非小细胞肺癌中 NF-kappa B 的表达与凋亡的关系. *中国肿瘤临床*, 2007; (19):1109-1111.
- 7 Ehrhardt H, Fulda S, Schmid I, *et al.* TRAIL induced survival and proliferation in cancer cells resistant towards TRAIL-induced apoptosis mediated by NF-kappaB. *Oncogene*, 2003; 22(25):3842-3852.
- 8 Leithner K, Stacher E, Wurm R, *et al.* Nuclear and cytoplasmic death receptor 5 as prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy. *Lung Cancer*, 2009; 65(1):98-104.
- 9 Choi BH, Kim CG, Lim Y, *et al.* Curcumin down-regulates the multidrug-resistance *mdr1b* gene by inhibiting the PI3K/Akt/NF kappa B pathway. *Cancer Lett*, 2008; 259(1): 111-118.
- 10 Zou W, Liu X, Yue P, *et al.* c-Jun NH₂-terminal kinase-mediated up-regulation of death receptor 5 contributes to induction of apoptosis by the novel synthetic triterpenoid methyl-2-cyano-3, 12-dioxooleana-1, 9-dien-28-oate in human lung cancer cells. *Cancer Res*, 2004; 64(20):7570-7578.
- 11 Li H, Zhu X, Zhang Y, *et al.* Arsenic trioxide exerts synergistic effects with cisplatin on non-small cell lung cancer cells via apoptosis induction. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009; 28: 110.
- 12 Han B, Zhou G, Zhang Q, *et al.* Effect of arsenic trioxide (ATO) on human lung carcinoma PG cell line; ATO induced apoptosis of PG cells and decreased expression of Bcl-2. *Pgp. J Exp Ther Oncol*, 2004; 4(4):335-342.
- 13 Momeny M, Zakidizaji M, Ghasemi R, *et al.* Arsenic trioxide induces apoptosis in NB-4, an acute promyelocytic leukemia cell line, through up-regulation of p73 via suppression of nuclear factor kappa B-mediated inhibition of p73 transcription and prevention of NF-kappaB-mediated induction of XIAP, cIAP2, BCL-X(L) and survivin. *Med Oncol*, 2010; 27(3):833-842.
- 14 Han SS, Kim K, Hahn ER, *et al.* Arsenic trioxide represses constitutive activation of NF-kappaB and COX-2 expression in human acute myeloid leukemia, HL-60. *J Cell Biochem*, 2005; 94(4):695-707.

(2012-05-14 收稿, 2012-09-03 修回)

编辑 吕 熙

(上接第 833 页)

- 7 Stoll SJ, Pitt SC, Chen H. Follicular thyroid cancer cell growth inhibition by proteasome inhibitor MG132. *J Surg Res*, 2009; 156(1):39-44.
- 8 Saulle E, Petronelli A, Pasquini L, *et al.* Proteasome inhibitors sensitize ovarian cancer cells to TRAIL induced apoptosis. *Apoptosis*, 2007; 12(4):635-655.
- 9 Sterz J, von Metzler I, Hahne J, *et al.* The potential of proteasome inhibitors in cancer therapy. *Expert Opin Inv Drug*, 2008; 17(6):879-895.
- 10 Han YH, Moon HJ, You BR, *et al.* The attenuation of MG132, a proteasome inhibitor, induced A549 lung cancer cell death by p38 inhibitor in ROS-independent manner. *Oncol Res*, 2010; 18(7):315-322.
- 11 Dolcet X, Llobet D, Encinas M, *et al.* Proteasome inhibitors induce death but activate NF- κ B on endometrial carcinoma cell lines and primary culture explants. *J Biol Chem*, 2006; 281(31):22118-22130.
- 12 张志刚, 莫祥兰, 苏祖兰. 蛋白酶体抑制剂 MG132 对 NK/T 淋巴瘤细胞. *中国病理生理杂志*, 2009; 25(12):2362-2365.
- 13 Zanutto-Filh A, Delgado-Canedo A, Schroder R, *et al.* The pharmacological NF- κ B inhibitors BAY117082 and MG132 induce cell arrest and apoptosis in leukemia cells through ROS-mitochondria pathway activation. *Cancer Lett*, 2010; 288(2): 192-203.
- 14 Zhang Y, Shi Y, Li X, *et al.* Proteasome inhibitor MG132 reverses multidrug resistance of gastric cancer through enhancing apoptosis and inhibiting P-gp. *Cancer Biol Ther*, 2008; 7(4):540-546.
- 15 Pajonk F, van Ophoven A, Weissenberger C, *et al.* Proteasome inhibitor MG132 sensitizes PC-3 prostate cancer cells to ionizing radiation by a DNA-PK-independent mechanism. *BMC Cancer*, 2005; 5(76):1-12.

(2012-04-03 收稿, 2012-07-31 修回)

编辑 吕 熙