

## • 实验研究 Experimental research •

## 组蛋白去乙酰化酶抑制剂诱导人胃癌细胞 SGC-7901 凋亡及其机制

李亚洲, 宫卫东, 张 瑞, 倪代会, 李文献, 王执民, 吴智群

**【摘要】 目的** 研究去乙酰化酶转移酶抑制剂曲古抑菌素 A(TSA)对人胃癌细胞 SGC-7901 的凋亡诱导作用及其机制。**方法** 利用细胞计数、流式细胞仪及末端脱氧核苷酸转移酶生物素 dUTP 切口末端标记法(TUNEL)研究 TSA 对胃癌细胞 SGC-7901 的凋亡诱导作用。利用蛋白印迹法、基因芯片及实时定量 PCR 研究 TSA 对胃癌细胞凋亡相关基因表达的影响。**结果** TSA 可诱导胃癌细胞 SGC-7901 发生凋亡;TSA 可增加胃癌细胞 SGC-7901 p53, bax 等基因的表达,降低 BCL-2、生存素和半胱天冬酶的表达;TSA 可使凋亡诱导因子抗侵袭因子(AIF)和核酸内切酶 EndoG 从线粒体释放并转移到细胞核内;TSA 可通过调控多个凋亡相关基因的表达诱导胃癌细胞发生凋亡,且该凋亡是半胱天冬酶非依赖性的。**结论** TSA 可通过调控多个凋亡相关基因来实现其诱导胃癌细胞凋亡的作用,这种凋亡诱导作用是通过半胱天冬酶非依赖途径进行的。

**【关键词】** 胃癌;去乙酰化酶转移酶抑制剂;肿瘤治疗;制癌作用;凋亡

中图分类号:R735.2 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2010)-03-0220-04

**TSA-induced apoptosis of gastric carcinoma SGC-7901 cell and its mechanism** LI Ya-zhou, GONG Wei-dong, ZHAN Rui, NI Dai-hui, LI Wen-xian, WANG Zhi-min, WU Zhi-qun. Department of Interventional Radiology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an, Shaanxi Province 710038, China

Corresponding author: WU Zhi-qun, E-mail:zhiquanwu@yahoo.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the apoptosis of gastric carcinoma SGC-7901 cell induced by histone deacetylase inhibitor (TSA) and to clarify its mechanisms. **Methods** The apoptosis-inducing role of TSA on gastric carcinoma SGC-7901 cell was investigated with the help of cell proliferation assay, Annexin V stain, cell flow analyzer and Tunel assay. Western blot, gene chips, real time PCR were employed to study the influence and mechanisms of TSA on the expression of gastric carcinoma cell SGC-7901 p53, bax, etc. **Results** TSA could induce the apoptosis of gastric carcinoma SGC-7901 cells, increase the expression of p53 and bax, and decrease the expression of bcl-2, survivin and caspase in gastric carcinoma SGC-7901 cells. TSA could transfer AIF and EndoG from mitochondria to nucleus. The apoptosis induced by TSA was brought about through the regulation of multiple apoptosis-related genes, and the apoptosis pathway induced by TSA was caspase-independent. **Conclusion** TSA can induce caspase-independent apoptosis in gastric carcinoma SGC-7901 cell through the regulation of multiple apoptosis-related genes. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 220-223)

**【Key words】** gastric carcinoma; histone deacetylase inhibitor; tumor therapy; carcinogenesis; apoptosis

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,其死亡人数在我国居恶性肿瘤的首位<sup>[1]</sup>。手术对早期胃癌有较好的疗效,但对中晚期的胃癌疗效欠佳,近年研

究表明组蛋白去乙酰化酶抑制剂曲古抑菌素 A (TSA)对肿瘤细胞有明显的抑制作用<sup>[2]</sup>,且 TSA 可呈时间及剂量依赖性抑制胃癌细胞 SGC-7901 的生长,并诱导胃癌细胞凋亡<sup>[3]</sup>。但 TSA 对胃癌细胞的作用机制尚不完全清楚,我们设计本实验,以研究 TSA 对胃癌 SGC-7901 细胞的凋亡诱导作用及其机制。

作者单位:710038 第四军医大学唐都医院介入放射科(李亚洲、宫卫东、倪代会、李文献、王执民、吴智群);第四军医大学分子生物学教研室(张 瑞)

通信作者:吴智群 E-mail:zhiquanwu@yahoo.com

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 细胞来源及培养 胃癌细胞株 SGC-7901 由第四军医大学细胞生物中心提供,用含 10%胎牛血清、100 mg/ml 链霉素、100 u/ml 青霉素的 RPMI-1640(GIBCO 公司)培养液在 37℃,5%CO<sub>2</sub> 培养箱中培养。

1.1.2 TSA 购于 Cell signaling Technology Inc., p53-Ab1 鼠抗人单抗, bax Ab-7 兔抗人多抗和 bcl-2 鼠抗人单抗购于 NeoMarkers; survivin 鼠抗人单抗购于 Cell signaling Tech; AIF 羊抗人多抗购于 Santa Cruz Biotechnology, Inc; EndoG 鼠抗人单抗购于 Calbiochem; 和 PARP 鼠抗人单抗购于 PharMingen; Caspase 广谱抑制剂 z-VAD.fmk 购于 Calbiochem (No.219007)。Agilent human 1A oligo microarray kits (V2) 购于 Agilent Technologies (No. G4110B)。

### 1.2 方法

1.2.1 绘制细胞生长曲线 取对数生长期的胃癌细胞,胰酶消化成单细胞悬液,以  $1 \times 10^5$  个细胞接种于培养瓶中培养。对照组细胞用含 10%胎牛血清的 RPMI-1640 培养液进行培养,处理组的细胞在同样培养液中加 TSA 使其浓度为 400 nmol/L。2 ~ 3 d 换液 1 次,倒置显微镜下观察细胞在培养瓶中的生长情况及形态学改变。每日各组各取 3 瓶细胞,消化后锥虫蓝染色并计数活细胞,每瓶细胞计数 3 次,取平均值绘制生长曲线。或用不同浓度的 TSA (100 ~ 600 nmol/L) 分别处理对照组细胞 24 h,然后行细胞计数。方法同文献[4]。

#### 1.2.2 细胞凋亡检测

1.2.2.1 流式细胞仪检测: 收集对照组和处理组细胞(处理组细胞用 400 nmol/L TSA, 或 400 nmol/L TSA + 100  $\mu$ mol/L z-VAD-fmk 处理 24 h), 离心, PBS 洗 2 次,用 Annexin V 缓冲液重悬细胞,取  $3 \times 10^5$  细胞加入 5  $\mu$ l Annexin V-FITC (Pharmingen) 混匀,室温避光孵育 10 min。离心,弃上清液,用 190  $\mu$ l Annexin V 缓冲液重悬细胞,加入 20  $\mu$ g/ml PI 10  $\mu$ l,用流式细胞仪检测凋亡细胞。

1.2.2.2 末端脱氧核苷酸转移酶生物素 dUTP 切口末端标记法(TUNEL) 实验(原位细胞凋亡检测试剂盒:R&D 公司): 按检测试剂盒操作方法说明进行,具体参见说明书,染色后细胞核呈棕褐色的为凋亡细胞。

1.2.3 线粒体及胞质组分分离 用等张线粒体溶

液(210 mmol/L mannitol, 70 mmol/L sucrose, 1 mmol/L EDTA and 10 mmol/L HEPES pH 7.5, 溶液中加入多种蛋白酶抑制剂)收集对照组细胞和处理组细胞(用 400 nmol/L TSA 处理 24 h),细胞在冰上放置 15 min,使用匀浆器进行匀浆后将样品转移到离心管,500 g 4℃下离心 10 min 除去细胞核及未破裂的细胞,取上清液在 4℃下 10 000 g 离心 30 min。所得沉淀部分为线粒体组分,上清液为胞质组分,储存于-70℃备用。后用蛋白印迹法对 PARP 进行分离,并用 PARP 抗体进行检测。

1.2.4 免疫荧光染色分析 TSA 处理(400 nmol/L TSA, 24 h)和未处理的对照胃癌细胞在盖玻片上生长 24 h 后,取出用冰 PBS 淋洗 2 次,用 1.48%甲醛在冰上固定 20 min。然后用 0.1% Triton-X 的溶液在冰上处理 10 min,再用冰 PBS 溶液淋洗 3 次。细胞分别用含有鼠 IgG 的 PBS 室温下封闭 1 h,后用鼠抗人 EndoG(Calbiochem, 1 : 200 dilution)单克隆抗体或者羊抗侵袭因子(AIF)(Santa Cruz Biotechnology, Inc., at 1 : 200 dilution)多克隆抗体进行染色。4℃过夜染色后,用冰 PBS 淋洗 3 次后,用 DAPI 进行 DNA 染色,后封闭玻片,用 Olympus BX-60 FL 显微镜在适当的荧光滤片下观察细胞染色情况并拍照。

1.2.5 蛋白印迹法检测 p53, bax, bcl-2, 生存素等蛋白的表达 用三去污试剂从  $4 \times 10^5$  细胞中提取蛋白,分别采用 8%或 15% 的 SDS-聚丙烯酰胺凝胶垂直电泳对 p53; bax; bcl-2; survivin; AIF 和 EndoG 进行分离,然后转至 PVDF 膜上,5%牛奶室温下摇动封闭后,加入一抗,4℃过夜,室温下洗膜后加入二抗,用 ECL PLUS(Amersham)进行发光显影。

1.2.6 基因芯片检测 用含有 22 575 个样点,覆盖 21 073 个人类基因的 Agilent Human 1A 基因表达谱芯片研究 TSA 对胃癌细胞基因表达的影响。分离纯化未作任何处理的胃癌细胞和用 TSA 处理过的胃癌细胞 mRNA,制备荧光标记的 cRNA 靶物(Cy3 或 Cy5 标记)。靶物与基因芯片杂交,用 Axon 4000 B 型扫描仪进行芯片荧光信号扫描。利用计算机分析用 TSA 处理过的胃癌细胞和未处理的胃癌细胞基因表达的差异。

1.2.7 荧光实时定量 PCR 分析 用 Trizol 法分离纯化未作任何处理的胃癌细胞和用 TSA 处理过的胃癌细胞 mRNA,然后反转录合成 cDNA,将样品的目的基因以及管家基因  $\beta$ -actin 进行 PCR 扩增,其产物进行梯度稀释作标准曲线,标准曲线样品和待

测样品加入到含 SYBR Green 荧光染料的 Real time 反应体系中,在 Rotor-Gene 3000 Real time PCR 仪 (Corbett Research) 上进行实时定量 PCR 扩增。检测

结果进行标准曲线分析,对待测样品的目的基因进行定量,并用管家基因进行校正。表 1 ~ 3 是 PCR 的引物序列及各检测结果。

表 1 检测各种基因的引物序列

基因名称( GenBank )	引物序列	退火温度( °C )	产物长度( bp )
<i>β-actin</i> AB007873	5'CCTGTACGCCAACACAGTGC3'	5'ATACTCCTGCTTGCTGATCC3'	55 ~ 60 211
<i>bcl-2</i> X06487.1	5'CCATTGTGGTTCGGAGTTTA3'	5'TTCGAGAGTCTCTGTGATGT3'	56 ~ 60 182
<i>survivin</i> nm_001168	5'AAAACCAGACCCTCATGGCTAC3'	5'ACCCTTCCAGACTCCACTCC3'	56 ~ 60 163
<i>bax</i> nm_004324.2	5'CCAGGGTGGTTGGGTGAGACT3'	5'TGGGAGGTTCAGCAGGGTAGAT3'	56 ~ 60 231
<i>casp 3</i> bc_016926.1	5'GAACTGGACTGTGGCATTGAG3'	5'CAAAGCGACTGGATGAACCA3'	56 ~ 60 161
<i>apaf1</i> ab007873.2	5'TGGACACCTTCTTGGACGACAG3'	5'AAGCGGGAAGATTCTGATG3'	56 ~ 60 174
<i>casp 9</i> u60521.1	F5'CAGTAACCCCGAGCCAGAT3'	R5'GAAACAGCATTAGCGACCC3'	58 249
<i>casp 6</i> nm_032992.1	F5'GGAGGCAAGGTGTCTGG3'	R5'TTTCCTCCGACATGCCTGA3'	58 265
<i>casp 7</i> nm_033338.2	F5'GTCTCACCTATCCTGCCCTCA3'	R5'CTGCCTCACTGTCCTTGC3'	58 106
<i>p53</i> af307851.1	5'TCAGTCTACCTCCCGCATAA3'	5'GTGCAGGCCAACTTGTTCAGT3'	56 ~ 60 231
<i>gzm</i> nm_004131	5'CCCTCAGGCTACCTAGCAACA3'	5'GATTGCACTTTCGATCTTCC3'	56 ~ 60 148

表 2 基因芯片结果中发生显著改变的凋亡相关基因

7901/TSA 相对于 7901 上调 2 倍以上的凋亡相关基因名称 (共 28 个基因)

*taf1* ; *wt1* ; *pdcd4* ; *tp53* ; *doc1r* ; *st14* ; *hrasls3* ; *gnly* ; *tnfsf9* ; *vin* ; *mmp10* ; *pdcd8* ; *laptm5* ; *cideb* ; *aatk* ; *sgcd* ; *bax* ; *bid* ; *bad* ; *pdcd1* ; *bcl2l11* ; *tnfsf5* ; *tnfsf6* ; *gzma* ; *gzm* ; *gzm* ; *cad* ; *atm*

7901/TSA 相对于 7901 下调 0.5 倍以下的凋亡相关基因名称 (共 22 个基因)

*bcl2* ; *bag1* ; *bag3* ; *bag5* ; *bcl2l10* ; *bcl2l12* ; *casp3* ; *casp1* ; *casp4* ; *casp6* ; *casp7* ; *casp8* ; *birc5* (*survivin*) ; *card6* ; *card9* ; *card10* ; *card14* ; *card12* ; *fadd* ; *apaf1*

表 3 实时定量 PCR 结果,由 TSA 诱发的 mRNA 值(经  $\beta$ -actin 标化)

基因名称	实时倍数	微阵列倍数
<i>p53/β-actin</i>	2.54	2.2
<i>bcl2/β-actin</i>	0.31	0.49
<i>survivin/β-actin</i>	0.12	0.15
<i>bax/β-actin</i>	2.31	2.21
<i>apaf1/β-actin</i>	0.52	0.48
<i>Caspase3/β-actin</i>	0.63	0.43
<i>Caspase6/β-actin</i>	0.52	0.58
<i>Caspase7/β-actin</i>	0.56	0.60
<i>Caspase9/β-actin</i>	0.38	0.32
<i>gzm/β-actin</i>	3.52	2.56

## 2 结果

2.1 去乙酰化转移酶抑制剂 TSA 可明显抑制胃癌细胞 SGC-7901 的生长,且呈时间及浓度依赖性,24 h 其形态发生明显改变。

2.2 TUNEL 实验提示 TSA 可诱导胃癌细胞 SGC-7901 发生凋亡。Annexin V 染色后细胞流式仪分析结果也显示 TSA 可诱导胃癌细胞 SGC-7901 发生凋亡,且该凋亡是半胱天冬酶非依赖性,因为使用半胱天冬酶的广谱抑制剂 z-VAD.fmk 后发生凋亡的细胞百分率(36.7%)与没有使用半胱天冬酶广谱抑制剂

z-VAD.fmk 的细胞凋亡百分率(34.6%)统计学上没有显著差别( $P > 0.05$ )。免疫荧光染色提示 AIF 及 EndoG 在 TSA 处理细胞后发生了重新分布,细胞核中出现强的 AIF 及 EndoG 荧光染色。细胞成分蛋白印迹法分析提示 TSA 可使 AIF 和 EndoG 从线粒体中释放出来并转移到细胞核,同时我们并未观察到半胱天冬酶的靶蛋白 PARP 降解成 2 个片段。

2.3 TSA 可使胃癌细胞 SGC-7901 p53, bax 表达增加, bcl-2, 生存素表达降低。

2.4 TSA 可使胃癌 SGC-7901 细胞多个凋亡相关基因发生改变(表 1, 表 2)。

## 3 讨论

TSA 可明显抑制肿瘤的生长并诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[5]</sup>,但对胃癌细胞的凋亡诱导作用及其作用机制目前尚不完全清楚。我们的研究也证实 TSA 可明显抑制胃癌细胞 SGC-7901 的生长并诱导其发生凋亡。细胞生长曲线、TUNEL 实验及细胞流式仪分析结果已经非常清楚地显示了 TSA 对胃癌细胞的凋亡作用。这与刘立玺等<sup>[3]</sup>和 Suzuki 等<sup>[6]</sup>的研究结果一致。而我们的研究进一步揭示 TSA 对胃癌细胞 SGC-7901 的凋亡诱导作用是通过半胱天冬酶非依赖途径进行的。因为半胱天冬酶广谱抑制剂并不能阻断 TSA 对胃癌细胞的凋亡诱导作用。且免疫荧光染色及细胞组分的蛋白印迹分析结果也佐证了 AIF 及 EndoG 这 2 种半胱天冬酶非依赖途径的凋亡诱导因子从线粒体中释放出来,并向细胞核转移。同时蛋白印迹法结果中我们也没有观察到 PARP 这种半胱天冬酶的靶蛋白降解为 116 ku 和 85 ku 2 个片段。因此我们可以得出结论:TSA 诱导胃癌细胞 SGC-7901 凋亡是通过半胱天冬酶非依赖途径进行

的。基因芯片及实时定量 PCR 的研究结果也证实了 TSA 处理胃癌细胞 SGC-7901 后,可上调多个促凋亡基因,如上调 *p53*; *bax*; *bad*; *gzmB*; *gzmA*; *gzmK*; *taf1*; *pdcD8*; *pdcD4*; *traf3*; *tnfsf9*; *tp53tg3* 等,同时 TSA 下调多个抑凋亡基因,如凋亡抑制基因 *bcl2*; 生存素; *bag* 等基因的表达则明显减低。这些基因的改变均可诱导肿瘤细胞凋亡。但是 TSA 可使抑癌基因 *p53* 及其相关基因的表达增加<sup>[7]</sup>,但 TSA 使 *p53* 表达增加可能在胃癌细胞 SGC-7901 的凋亡过程中并不发生主要作用,因为 SGC-7901 的 *p53* 是含有突变的,其是否具有野生型 *p53* 的功能目前尚不清楚,我们将进一步对之进行研究。另外 TSA 对这基因表达的影响的具体机制还有待进一步研究。在基因芯片的研究中我们还发现 TSA 可改变大约 4 000 多个基因,这些基因肯定与胃癌的发生、发展有着密切的关系<sup>[8]</sup>,至于他们在胃癌的发生、发展中起到什么样的作用也有待深入的研究。

总之,TSA 可通过调控多个凋亡相关基因诱导胃癌细胞发生凋亡,其凋亡并非依赖于半胱天冬酶途径,而是通过从线粒体中释放非依赖于半胱天冬酶途径的凋亡诱导因子 AIF 和 EndoG 来促使胃癌细胞 SGC-7901 发生凋亡。这为 TSA 应用于胃癌的治疗提供了理论基础。

#### [参考文献]

- [1] 胡家露,樊代明. 内科学[M]. 北京:高等教育出版社. 2001: 557 - 568.
- [2] Monneret C. Histone deacetylase inhibitors[J]. Eur J Med Chem, 2005, 40: 1 - 13.
- [3] 刘立玺,石巍,廖爱军,等. 曲古抑菌素 A 对人胃腺癌 SGC-7901 细胞株增值及其端粒酶 TERT-mRNA 表达影响的研究[J]. 美国中华临床医学杂志, 2005, 7: 132 - 134.
- [4] Wang JJ, Chang YF, Chen YT, et al. Study of in vitro and in vivo effects of 1,6-Bis [4-(4-amino-3-hydroxyphenoxy)phenyl] diamantane(DPD), a novel cytostatic and differentiation inducing agent, on human colon cancer cells[J]. Br J Cancer, 2003, 89: 1995 - 2003.
- [5] 邓金牛,李春蕊,刘文励,等. 去乙酰化酶抑制剂诱导白血病细胞凋亡过程中 Daxx 的表达变化 [J]. 中华血液学杂志, 2004, 25: 312 - 313.
- [6] Suzuki T, Yokozaki H, Kuniyasu H, et al. Effect of trichostatin A on cell growth and expression of cell cycle-and apoptosis-related molecules in human gastric and oral carcinoma cell lines [J]. Int J Cancer, 2000, 88: 992 - 997.
- [7] Yasui W, Oue N, Ono S, et al. Histone acetylation and gastrointestinal carcinogenesis [J]. Ann N Y Acad Sci, 2003, 983: 220 - 231.
- [8] Juan LJ, Shia WJ, Chen MH, et al. Histone deacetylases specifically down-regulate p53-dependent gene activation [J]. J Biol Chem, 2000, 275: 20436 - 20443.

(收稿日期:2010-02-24)



# 组蛋白去乙酰化酶抑制剂诱导人胃癌细胞SGC-7901凋亡及其机制

作者: [李亚洲](#), [宫卫东](#), [张瑞](#), [倪代会](#), [李文献](#), [王执民](#), [吴智群](#), [LI Ya-zhou](#), [GONG Wei-dong](#), [ZHAN Rui](#), [NI Dai-hui](#), [LI Wen-xian](#), [WANG Zhi-min](#), [WU Zhi-qun](#)

作者单位: [李亚洲, 宫卫东, 倪代会, 李文献, 王执民, 吴智群, LI Ya-zhou, GONG Wei-dong, NI Dai-hui, LI Wen-xian, WANG Zhi-min, WU Zhi-qun \(第四军医大学唐都医院介入放射科, 710038\)](#), [张瑞, ZHAN Rui \(第四军医大学分子生物学教研室\)](#)

刊名: [介入放射学杂志](#) **ISTIC** **PKU**

英文刊名: [JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)

年, 卷(期): 2010, 19(3)

被引用次数: 0次

## 参考文献(8条)

1. [胡家露](#), [樊代明](#) [内科学](#) 2001
2. [Monneret C](#) [Histone deacetylase inhibitors](#) 2005
3. [刘立玺](#), [石巍](#), [廖爱军](#) [曲古抑菌素A对人胃癌SGC-7901细胞株增殖及其端粒酶TERT-mRNA表达影响的研究](#) 2005
4. [Wang JJ](#), [Chang YF](#), [Chern YT](#) [Study of in vitro and in vivo effects of 1,6-Bis\[4-\(4-amino-3-hydroxyphenoxy\)phenyl\]diamantane\(DPD\), a novel cytostatic and differentiation inducing agent, on human colon cancer cells](#) 2003
5. [邓金牛](#), [李春蕊](#), [刘文励](#), [周剑锋](#), [孙汉英](#), [徐慧珍](#) [去乙酰化酶抑制剂诱导白血病细胞凋亡过程中Daxx的表达变化\[期刊论文\]-中华血液学杂志](#) 2004(5)
6. [Suzuki T](#), [Yokozaki H](#), [Kuniyasu H](#) [Effect of trichostatin A on cell growth and expression of cell cycle-and apoptosis-related molecules in human gastric and oral carcinoma cell lines](#) 2000
7. [Yasui W](#), [Oue N](#), [Ono S](#) [Histone acetylation and gastrointestinal carcinogenesis](#) 2003
8. [Juan LJ](#), [Shia WJ](#), [Chen MH](#) [Histone deacetylases specifically down-regulate p53-dependent gene activation](#) 2000

## 相似文献(1条)

1. 会议论文 [吴智群](#), [张瑞](#), [倪代会](#), [李文献](#), [张远强](#) [TSA诱导人胃癌细胞SGC-7901凋亡及其机制](#) 2007  
目的:研究去乙酰化酶转移酶抑制剂TSA对人胃癌细胞SGC-7901的凋亡诱导作用及其机理。  
方法:利用细胞计数,流式细胞仪及Tune1试验研究TSA对胃癌细胞SGC-7901的凋亡诱导作用;利用Western、基因芯片及实时定量PCR研究TSA对胃癌细胞凋亡相关基因表达的影响。  
结果:1、TSA可诱导胃癌细胞SGC-7901发生凋亡。2、TSA可增加胃癌细胞SGC-7901 p53, bax等基因的表达,降低BCL-2、SURVIVIN和Caspase的表达。3、TSA可使凋亡诱导因子AIF和核酸内切酶EndoG从线粒体释放并转移到细胞核内。4、TSA可通过调控多个凋亡相关基因的表达诱导胃癌细胞发生凋亡,且该凋亡是Caspase非依赖性的。  
结论:TSA可通过调控多个凋亡相关基因来实现其诱导胃癌细胞凋亡的作用,这种凋亡诱导作用是通过Caspase非依赖途径进行的。

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_jrfsxzz201003016.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz201003016.aspx)

授权使用: qknfy(qknfy), 授权号: a3065c18-edeb-4277-aedc-9de900bc5ead

下载时间: 2010年9月6日