



麻黄碱对PC12细胞内BDNF、PSD95和synapsin1表达水平的影响

王贤, 牛波, 郑芳昊

**Effects of ephedrine on the expression levels of BDNF, PSD95 and synapsin1 in PC12 cells**

WANG Xian, NIU Bo, ZHENG Fanghao

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.1006-0111.202104014>

---

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

## 麻黄碱对 PC12 细胞内 BDNF、PSD95 和 synapsin1 表达水平的影响

王 贤<sup>1</sup>, 牛 波<sup>2</sup>, 郑芳昊<sup>3</sup> (1. 中国人民解放军联勤保障部队第 900 医院, 福建 福州 350000; 2. 南方医科大学药学院, 广东 广州 510515; 3. 佛山市中医院, 广东 佛山 528000)

**[摘要]** 目的 考察麻黄碱对 PC12 细胞内的脑源性神经营养因子 (BDNF)、突触后致密蛋白 95(PSD95) 和神经突触素 1(synapsin1) 表达水平的影响, 探讨麻黄碱对 PC12 细胞毒性的作用机制。方法 通过不同浓度的麻黄碱处理 PC12 细胞后, 采用噻唑蓝试剂 (MTT) 法测定细胞存活率; 采用倒置显微镜观察细胞的形态学变化; 采用蛋白印迹 (Western blot) 法检测 BDNF、PSD95 和 synapsin1 的蛋白表达水平。结果 麻黄碱呈浓度依赖性降低 PC12 细胞活力, 其引起 PC12 细胞死亡的 IC<sub>25</sub> 和 IC<sub>50</sub> 分别为 0.536 mmol 和 2.8 mmol。随着麻黄碱浓度的升高, PC12 细胞体积变小, 边界模糊, 突触数减少, 轴突长度减短; BDNF 和 PSD95 的表达水平明显升高; synapsin1 的表达水平有所降低。结论 麻黄碱对 PC12 细胞的毒性作用机制可能与影响 BDNF、PSD95 和 synapsin1 的表达水平有关。

**[关键词]** 麻黄碱; 脑源性神经营养因子; 突触后致密蛋白 95; 神经突触素 1

**[中图分类号]** R917 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2021)06-0529-05

**[DOI]** 10.12206/j.issn.1006-0111.202104014

## Effects of ephedrine on the expression levels of BDNF, PSD95 and synapsin1 in PC12 cells

WANG Xian<sup>1</sup>, NIU Bo<sup>2</sup>, ZHENG Fanghao<sup>3</sup> (1. No. 900 Hospital of the Logistic Support Force of the PLA, Fuzhou 350000, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 3. Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effects of ephedrine on the expression levels of brain-derived neurotropic factor (BDNF) and postsynaptic density protein 95 (PSD95) and synapsin1 in PC12 cells, and to explore the mechanism of ephedrine cytotoxicity on PC12. **Methods** After PC12 cells were treated with different concentration of ephedrine, the cell survival rate was measured by the methylthiazolyldiphenyl-tetrazolium bromide (MTT) assay. The morphology changes of PC12 cells were observed by an inverted microscope. Western blot was used to detect the protein expression levels of BDNF, PSD95 and synapsin1 in PC12 cells. **Results** Ephedrine decreased the viability of PC12 cell in a concentration-dependent manner, with an IC<sub>25</sub> and IC<sub>50</sub> of 0.536 mmol and 2.8 mmol, respectively, for PC12 cell death. As ephedrine concentration increased, PC12 cells became smaller in size, with blurred boundary blurred, reduced synapses and shorter axon lengths. The expression levels of BDNF and PSD95 increased significantly. Meanwhile the expression level of synapsin1 decreased. **Conclusion** The mechanism of ephedrine cytotoxicity on PC12 may be related to the expression levels of BDNF, PSD95 and synapsin1.

**[Key words]** ephedrine; BDNF; PSD95; synapsin1

麻黄碱是中药麻黄的主要有效成分, 但它也可以引起中枢神经系统毒副作用。麻黄碱属于小分子生物碱, 能够通过血脑屏障对神经细胞产生直接毒性作用<sup>[1-4]</sup>。然而, 有关麻黄碱神经毒性的作用

机制并不完全清楚。脑源性神经营养因子 (BDNF) 已被证实参与学习、记忆等多种中枢神经系统的活动<sup>[5]</sup>。突触后致密蛋白是突触后膜胞质面聚集的一层均匀而致密的蛋白, 其中 PSD95 是主要成分之一<sup>[6]</sup>。而 synapsin1 是维持突触前膜功能的重要成分之一<sup>[7]</sup>。BDNF、PSD95 和 synapsin1 与神经元结构完整性和功能的完备性密切相关。本研究以 PC12 细胞为研究对象, 考察麻黄碱的细胞毒性, 同时检测 BDNF、PSD95 和 synapsin1 表达水平的变化, 初步探讨麻黄碱引起细胞毒性的可能机制。

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目 (No.81703721); 广东省医学科学技术研究基金项目 (No.A2021470)

**[作者简介]** 王 贤, 主治医师, 本科, 研究方向: 全科医学, Email: grk24953470@qq.com

**[通信作者]** 郑芳昊, 博士, 副主任药师, 硕士生导师, 研究方向: 中药制剂及新药研发, Email: fanghao-zheng@foxmail.com

## 1 材料与仪器

### 1.1 材料

盐酸麻黄碱(批号: D03150702, 赤峰艾克制药有限公司); BDNF 抗体(批号: ab108319)、PSD95 抗体(批号: ab18258)、synapsin1 抗体(批号: ab64581)均购自英国 Abcam 公司。

### 1.2 细胞

PC12 细胞购自中科院细胞库。

### 1.3 仪器

电子天平(德国 Sartorius 公司); 孵育箱(Thermo 公司); 酶标仪(BioTek 公司); Western blot 设备(美国 Bio-Rad 公司)。

## 2 方法

### 2.1 MTT 法检测细胞活性

将培养瓶里的 PC12 细胞接种到 96 孔板上, 每孔接种 6000 个细胞, 用含 1%FBS(胎牛血清)的 RPMI 1640 培养 12 h 后, 吸弃原培养基, 加入 RPMI 1640 基础培养基, 1 h 后分别加入不同浓度的麻黄碱, 使其终浓度分别为 0.25、0.5、1、2、4、8、16、20 mmol, 继续培养 24 h 后, 加入终浓度为 0.5 mg/ml 的 MTT, 继续孵育 4 h, 吸弃培养液, 每孔加入 150  $\mu$ l 的 DMSO(二甲基亚砷), 轻微震荡 10 min, 在酶标仪检测 570 nm 处的光密度(OD) 值。

### 2.2 倒置显微镜观察细胞形态变化

将培养瓶的 PC12 细胞接种到 12 孔板中, 用含 1%FBS 的 RPMI 1640 培养 12 h 后, 吸弃原培养基, 加入 RPMI 1640 基础培养基 1 h 后分别加入不同浓度的麻黄碱, 使其终浓度分别为 10、500、1000  $\mu$ mol, 继续培养 24 h 后, 在倒置显微镜下明场视野观察细胞形态变化。

### 2.3 Western blot 法检测蛋白表达量变化

将 6 孔板每孔接种  $10^5$  个 PC12 细胞, 用含 1%FBS 的 RPMI1640 培养 12 h, 换上基础培养基 RPMI1640, 1h 后分别加入不同浓度的麻黄碱, 其终浓度分别为 1、10、100、500、1000  $\mu$ mol, 继续培养 24 h 后, 迅速将培养基吸弃, 置于  $-30^{\circ}\text{C}$  冷冻数小时, 然后在冰上每孔加相应量的 RIPA(含 1% 磷酸酶抑制剂和 1% 蛋白酶抑制剂)裂解液,  $4^{\circ}\text{C}$  震荡 30 min, 将细胞裂解液收集到相应离心管里,  $4^{\circ}\text{C}$  低温高速(12000 r/min)离心 10 min。取出上清, 蛋白浓度检测(BCA)试剂盒测定蛋白浓度后, 加入相应量的 5 $\times$ 的上样缓冲液和适量的 RIPA 裂解液,  $95^{\circ}\text{C}$  加热 10 min 制样。制胶上样, 样品 80 V

电泳结束后, 400 mA 电流 90 min 转移至 PVDF(聚偏氟乙烯膜)后, 5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h, 按分子量切出相应条带, 分别孵育相应一抗过夜, 洗涤后室温孵育相应二抗 2 h, 漂洗后, 增强化学发光(ECL)法显影。

### 2.4 统计学方法

实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。应用 SPSS 20.0 统计软件, 采用单向方差分析法处理试验结果。首先进行 Levene 方差齐性检验, 方差齐性且整体比较组间有显著性差异时, 采用 LSD 法进行多重比较, 方差分析不显著时不进行多重比较; 若方差不齐, 则作 Welch 检验, 方差分析有显著性差异时, 采用 Dunnett's T3 法进行多重比较, 方差分析不显著时不进行多重比较。

## 3 结果

### 3.1 麻黄碱对高分化 PC12 细胞毒性试验

MTT 结果如图 1 所示, 麻黄碱在一定范围内对 PC12 细胞有一定的毒性, 经拟合计算在 PC12 细胞中麻黄碱的  $\text{IC}_{25}$  值为 0.536 mmol,  $\text{IC}_{50}$  值为 2.8 mmol。

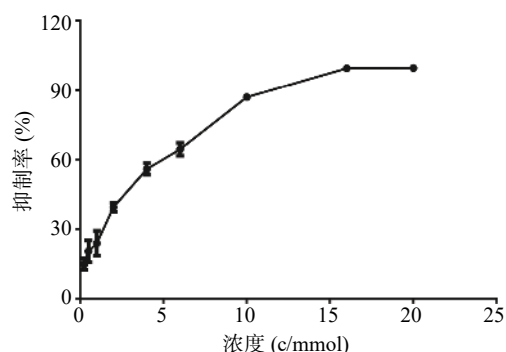


图 1 麻黄碱细胞活性试验 (MTT 法)

### 3.2 细胞形态变化

PC12 细胞形态学变化如图 2 所示, 在 20 倍镜下观察, 随着麻黄碱浓度的升高细胞数量与空白对照组相比逐渐减少, 细胞突触数量也随之减少。1000  $\mu$ mol 浓度处理条件下, 轴突长度显著减短, 细胞体边缘模糊, 细胞体积显著变小。

### 3.3 麻黄碱对 PC12 细胞 BDNF 表达的影响

图 3 结果显示, 随着麻黄碱剂量的增加, PC12 细胞中 BDNF 的蛋白表达量增加。当麻黄碱浓度为 500  $\mu$ mol 时, BDNF 的表达量约为空白对照组的 1.58 倍, 有统计学差异 ( $P < 0.05$ ); 而当麻黄碱浓度高达 1000  $\mu$ mol 时, BDNF 为对照组的 1.91 倍 ( $P < 0.001$ )。说明该浓度范围内麻黄碱可以浓度依赖性的引起 PC12 细胞中 BDNF 表达升高。

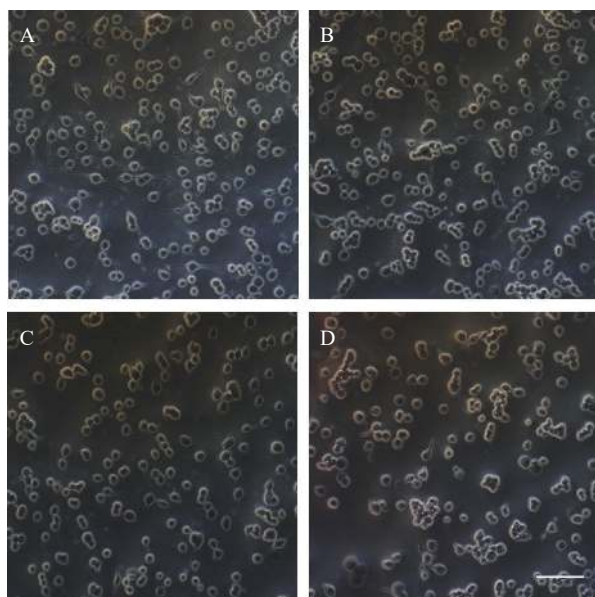


图2 麻黄碱对PC12细胞形态变化的影响

A. 空白对照; B. 10 μmol 麻黄碱; C. 500 μmol 麻黄碱浓度;  
D. 1000 μmol 麻黄碱浓度; 标尺: 500 μm

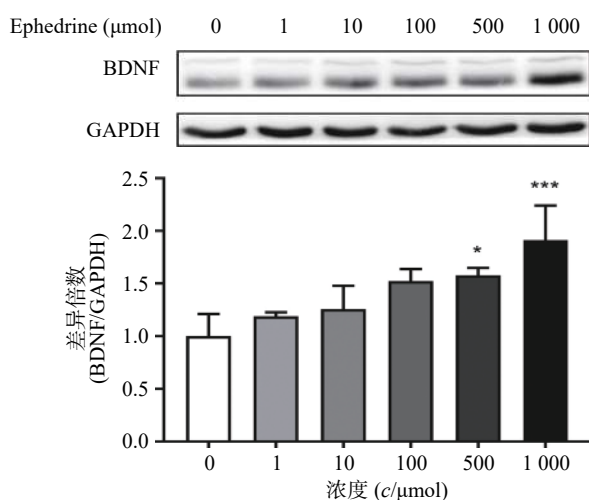


图3 麻黄碱对BDNF表达水平变化的影响

\* $P < 0.05$ ; \*\*\* $P < 0.001$ , 与空白对照组比较

### 3.4 麻黄碱对PC12细胞PSD95表达的影响

图4结果显示,随着麻黄碱剂量的增加,PC12细胞中PSD95的表达增加。麻黄碱浓度为500 μmol时,PSD95的蛋白表达水平约为空白对照组的1.38倍,有统计学差异( $P < 0.05$ );而当麻黄碱浓度达到1000 μmol时,PSD95表达量约上升为对照组的1.52倍( $P < 0.001$ )。说明该浓度范围内麻黄碱可以浓度依赖性的引起PC12细胞中PSD95表达升高。

### 3.5 麻黄碱对PC12细胞Synapsin1表达的影响

图5结果显示,随着麻黄碱剂量的增加,PC12细胞中synapsin1的表达量有下降的趋势。其中,麻黄碱浓度为500 μmol时,synapsin1的蛋白表达

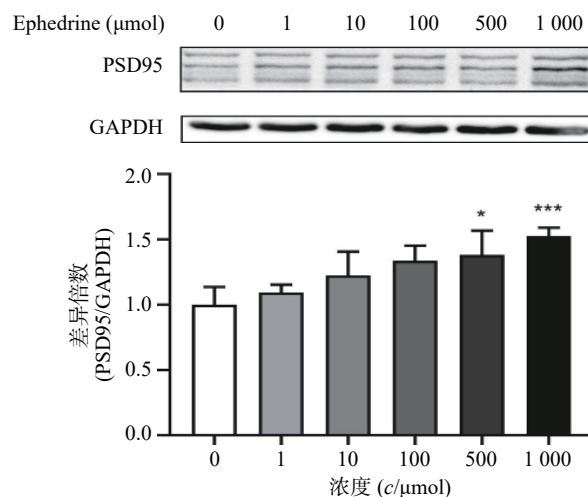


图4 麻黄碱对PSD95表达水平变化的影响

\* $P < 0.05$ ; \*\*\* $P < 0.001$ , 与空白对照组比较

水平约为空白对照组的0.65,具有统计学差异( $P < 0.05$ );而当麻黄碱浓度达到1000 μmol时,synapsin1表达量下降至对照组的0.53( $P < 0.001$ )。说明麻黄碱在该浓度范围内可以引起PC12细胞中synapsin1表达降低。

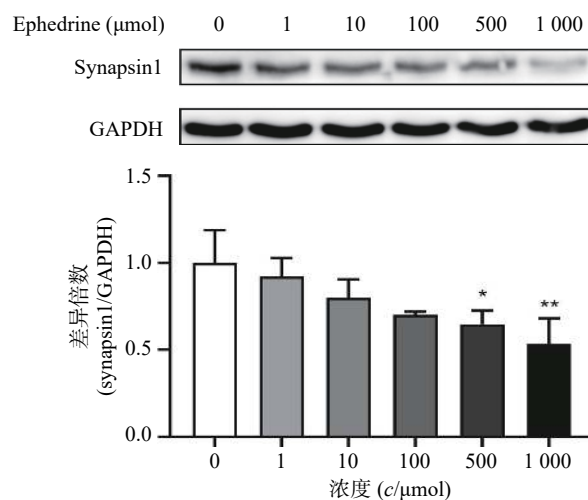


图5 麻黄碱对synapsin1表达水平变化的影响

\* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ , 与空白对照组比较

## 4 讨论

麻黄历来被中医冠以“解表第一要药”,是治疗外感风寒表实证的重要中药,主要用于风寒感冒,胸闷喘咳,风水浮肿等,麻黄汤就是以麻黄为君药的治疗表寒实证的代表名方。然而前期研究发现,给予大鼠连续灌胃麻黄,可以造成大鼠不同脑区损伤,其中对额叶皮层影响较大,HE染色结果甚至观察到神经元凋亡早期的形态学改变<sup>[8-9]</sup>。已经证实麻黄中对中枢神经系统有兴奋毒性作用的主要成分是麻黄碱。麻黄碱的神经毒性可能与升高兴奋

性谷氨酸水平有关,过量的兴奋性谷氨酸能引起多巴胺神经末梢的破坏和额叶皮层、丘脑、边缘系统的神经变性。为了明确麻黄引起中枢神经系统毒性的机制,本研究中将麻黄碱单体作为研究对象,考察其在体外细胞模型中的毒性作用。

PC12 细胞源于鼠嗜铬细胞瘤,在结构上和功能上与神经元有高度相似的地方,因其可重复性好,被广泛应用于中枢神经系统的研究。本研究首先考察了不同浓度麻黄碱对 PC12 细胞存活率的影响,确定了麻黄碱引起细胞毒性的浓度范围。在此基础上,分别考察不影响细胞存活率情况下(IC<sub>25</sub> 值以下浓度)及显著影响细胞存活率情况下(IC<sub>25</sub> 值以上浓度),麻黄碱对中枢神经系统中相关功能蛋白的影响。

BDNF 是神经营养因子家族的肽生长因子的一员。在体实验发现,BDNF 在大脑海马的 CA1 区可通过促进兴奋性突触的发育来增强突触强度。同时,BDNF 可以在皮层神经元中增加介导中枢神经中快速兴奋性突触传递的 AMPA 受体的表达,提高动物兴奋性<sup>[10-13]</sup>。而外源性的 BDNF 可以通过增强突触间的传递,增强海马神经元的兴奋性<sup>[14]</sup>。以上研究表明,BDNF 与神经细胞的兴奋性密切相关。PSD95 定位于突触后膜,是高电子密度的半圆形区域形成的突触后致密区的主要组成部分之一。研究发现在海马神经元中过表达 PSD95 可以促进成熟谷氨酸能突触以及谷氨酸受体的活性<sup>[6,15]</sup>。PSD95 链接了兴奋性受体 NMDAR(N-甲基-D-天冬氨酸受体)和下游信号分子,并且在神经元成熟以及突触的形成中发挥着重要作用<sup>[16]</sup>。尽管在多数神经退行性病变中,提高 BDNF 和 PSD95 的表达水平可以显著改善行为学,但是也有研究表明在生理状态下,神经元的过度激活会引起神经元的功能的减退甚至导致神经损伤。由于 BDNF 和 PSD95 与神经元兴奋性关系密切,在前期的行为学实验中,表明麻黄碱灌胃给药会引起大鼠自主活动的增加,并激活神经元,故我们在考察麻黄碱产生细胞毒性的机制时,检测了 BDNF 和 PSD95 的蛋白表达水平。结果显示,随着麻黄碱浓度的增加,BDNF 和 PSD95 的表达水平浓度依赖性地升高,当浓度达到 500 μmol 时差异具统计学意义( $P < 0.05$ ),说明麻黄碱可以引起体外神经细胞模型的兴奋状态。

与此同时,通过观察细胞形态变化,发现一定剂量的麻黄碱会引起 PC12 细胞突触数量下降和长度减短,说明麻黄碱会引起突触丢失。文献研究表

明, synapsin1 是突触的重要标志物,可以反应突触形态上的完整性和功能<sup>[7]</sup>。由此,我们在考察麻黄碱对 PC12 细胞形态影响的同时,采用 Western blot 检测了 synapsin1 的表达水平。梯度浓度麻黄碱处理 PC12 细胞后 synapsin1 的表达变化结果表明随着麻黄碱处理浓度的增加, synapsin1 的表达水平降低,当浓度达到 500 μmol 时差异具统计学意义( $P < 0.05$ ),说明麻黄碱有一定的细胞毒性的同时,也可以引起神经细胞的突触毒性,突触蛋白的丢失可能也是引起神经细胞毒性的原因之一。

综上所述,本实验结果表明麻黄碱可以对 PC12 细胞产生毒性。与正常细胞相比,麻黄碱处理组的细胞在形态学上发生了明显的变化, BDNF 和 PSD95 等与兴奋性相关的蛋白表达出现了明显升高,而与突触功能有关的蛋白 synapsin1 表达出现了明显下降,说明麻黄碱产生中枢神经系统毒副作用的机制与 BDNF、PSD95 及 synapsin1 的表达变化有关。

#### 【参考文献】

- [1] WELLMAN P J, MILLER D K, LIVERMORE C L, et al. Effects of (-)-ephedrine on locomotion, feeding, and nucleus accumbens dopamine in rats[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1998, 135(2): 133-140.
- [2] MILLER D K, NATION J R, WELLMAN P J. Sensitization of anorexia and locomotion induced by chronic administration of ephedrine in rats[J]. *Life Sci*, 1999, 65(5): 501-511.
- [3] SCHMUEDE L C, BOWYER J F. Methamphetamine exposure can produce neuronal degeneration in mouse hippocampal remnants[J]. *Brain Res*, 1997, 759(1): 135-140.
- [4] BOWYER J F, HOPKINS K J, JAKAB R, et al. L-ephedrine-induced neurodegeneration in the parietal cortex and thalamus of the rat is dependent on hyperthermia and can be altered by the process of in vivo brain microdialysis[J]. *Toxicol Lett*, 2001, 125(1-3): 151-166.
- [5] LOHOF A M, IP N Y, POO M M. Potentiation of developing neuromuscular synapses by the neurotrophins NT-3 and BDNF[J]. *Nature*, 1993, 363(6427): 350-353.
- [6] EL-HUSSEINI A E, SCHNELL E, CHETKOVICH D M, et al. PSD-95 involvement in maturation of excitatory synapses[J]. *Science*, 2000, 290(5495): 1364-1368.
- [7] HANSEN S, JØRGENSEN J, NYENGAARD J, et al. Early life vitamin C deficiency does not alter morphology of hippocampal CA1 pyramidal neurons or markers of synaptic plasticity in a Guinea pig model[J]. *Nutrients*, 2018, 10(6): 749.
- [8] 郑芳昊, 罗佳波. 麻黄对大鼠中枢神经系统毒副作用的研究[J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(3): 534-536.
- [9] 郑芳昊, 罗佳波. 麻黄对大鼠额叶皮层氧化损伤的影响[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(6): 1313-1316.

- [10] VICARIO-ABEJÓN C, COLLIN C, MCKAY R D, et al. Neurotrophins induce formation of functional excitatory and inhibitory synapses between cultured hippocampal neurons[J]. *J Neurosci*, 1998, 18(18): 7256-7271.
- [11] SHERWOOD N T, LO D C. Long-term enhancement of central synaptic transmission by chronic brain-derived neurotrophic factor treatment[J]. *J Neurosci*, 1999, 19(16): 7025-7036.
- [12] NARISAWA-SAITO M, CARNAHAN J, ARAKI K, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates the expression of AMPA receptor proteins in neocortical neurons[J]. *Neuroscience*, 1999, 88(4): 1009-1014.
- [13] NARISAWA-SAITO M, SILVA A J, YAMAGUCHI T, et al. Growth factor-mediated Fyn signaling regulates alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor expression in rodent neocortical neurons[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(5): 2461-2466.
- [14] CUNHA C, BRAMBILLA R, THOMAS K L. A simple role for BDNF in learning and memory[J]. *Front Mol Neurosci*, 2010(3): 1.
- [15] TAFT C E, TURRIGIANO G G. PSD-95 promotes the stabilization of young synaptic contacts[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2014, 369(1633): 20130134.
- [16] LIM I A, MERRILL M A, CHEN Y C, et al. Disruption of the NMDA receptor-PSD-95 interaction in hippocampal neurons with no obvious physiological short-term effect[J]. *Neuropharmacology*, 2003, 45(6): 738-754.
- [收稿日期] 2021-04-02 [修回日期] 2021-10-05  
[本文编辑] 陈盛新

(上接第 503 页)

2 alpha (eIF2 $\alpha$ ) 51 位丝氨酸的磷酸化, 从而抑制蛋白的合成, 磷酸化的 eIF2 $\alpha$  促进活化转录因子 4 (ATF4) 和 C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 的表达, CHOP 是调节 Bcl-2 家族蛋白表达的关键促凋亡转录因子<sup>[14]</sup>。我们发现, Sch B 可引起乳腺癌 MDA-MB-231 细胞内质网应激, CHOP, GPR78 和 p-eIF2 $\alpha$  蛋白水平呈剂量依赖性增加, 当使用内质网抑制剂 4-PBA 后, 内质网应激减轻。

综上所述, Sch B 可诱导乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡, 其机制可能与增加细胞内 ROS 水平, 使 p-eIF2 $\alpha$  蛋白激活, GPR78 和 CHOP 表达增多, 引发细胞内质网应激有关。本研究可为乳腺癌的辅助治疗提供一定的实验依据。

#### 【参考文献】

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 李贺, 郑荣寿, 张思维, 等. 2014年中国女性乳腺癌发病与死亡分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(3): 166-171.
- [3] TANG Y, WANG Y, KIANI M F, et al. Classification, treatment strategy, and associated drug resistance in breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2016, 16(5): 335-343.
- [4] 白文字, 王厚恩, 王冰瑶, 等. 五味子化学成分及其药理作用研究进展[J]. *中成药*, 2019, 41(9): 2177-2183.
- [5] RAN J, MA C, XU K, et al. Schisandrin B ameliorated chondrocytes inflammation and osteoarthritis via suppression of NF- $\kappa$ B and MAPK signal pathways[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1195-1204.
- [6] NASSER M I, HAN T Y, ADLAT S, et al. Inhibitory effects of Schisandrin B on human prostate cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(1): 677-685.
- [7] WANG C Q, XU C, FU X L, et al. Schisandrin B suppresses liver fibrosis in rats by targeting miR-101-5p through the TGF- $\beta$  signaling pathway[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 473-478.
- [8] DAI X, YIN C, GUO G, et al. Schisandrin B exhibits potent anticancer activity in triple negative breast cancer by inhibiting STAT3[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 358: 110-119.
- [9] SOPIK V. International variation in breast cancer incidence and mortality in young women[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 186(2): 497-507.
- [10] SHAMSI M, PIRAYESH ISLAMIAN J. Breast cancer: early diagnosis and effective treatment by drug delivery tracing[J]. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 2017, 20(1): 45-48.
- [11] D'AUTRÉAUX B, TOLEDANO M B. ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(10): 813-824.
- [12] WU W S. The signaling mechanism of ROS in tumor progression[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2006, 25(4): 695-705.
- [13] LI Q, LU X H, WANG C D, et al. Antiproliferative and apoptosis-inducing activity of schisandrin B against human glioma cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2015, 15(1): 12.
- [14] JHENG J R, HO J Y, HORNG J T. ER stress, autophagy, and RNA viruses[J]. *Front Microbiol*, 2014, 5: 388.
- [收稿日期] 2021-06-24 [修回日期] 2021-10-18  
[本文编辑] 陈盛新