

# 三氧化二砷与癌细胞凋亡

王建华\* 徐小英 王远亮

(重庆大学生物工程学院和生物力学与组织工程教育部重点实验室 重庆 400044)

**摘 要** 三氧化二砷是一种剧毒化合物, 长期接触会致癌。作为药物, 砷化合物已有很久历史, 近期由于其可诱导急性早幼粒白血病细胞和其它癌细胞凋亡而备受关注。文章叙述了细胞凋亡的相关概念, 总结了三氧化二砷近年来对癌细胞的凋亡作用以及其可能的机理。

**关键词** 三氧化二砷 细胞凋亡 癌

## Arsenic Trioxide and Carcinoma Cell Apoptosis

Wang Jianhua, Xu Xiaoying, Wang Yuanliang

(Bioengineering College at Chongqing University, Key Laboratory for Biomechanics

and Tissue Engineering under Ministry of Education. Chongqing 400044)

**Abstract** Arsenic trioxide, an inorganic compound of trivalent arsenic, is highly poisonous after acute exposure and carcinogenic following chronic exposure. Although arsenicals have long been used therapeutically, they have aroused increasing interest recently by the discovery that arsenic trioxide can induce apoptosis in the APL cell and other cancer cells. The article demonstrates the relative concepts of apoptosis and summarizes the effect of arsenic trioxide to the carcinoma, its possible principle included.

**Key words** Arsenic trioxide, Apoptosis, Carcinoma

三氧化二砷( $\text{As}_2\text{O}_3$ )是传统中药砒石的主要成分, 是一种剧毒化合物, 一直被认为是致癌物质。它通过消化道、呼吸道、皮肤等途径进入人体, 而导致皮肤癌、肺癌和膀胱癌等其它内脏癌。但低浓度  $\text{As}_2\text{O}_3$  却是一种有效的中药, 能治疗牛皮癣、梅毒和类风湿性关节炎等多种疾病<sup>[1]</sup>。我国民间早已有应用砒石治疗癌症的记载。

自 70 年代初哈尔滨医科大学第一附属医院开始尝试用砷剂治疗急性早幼粒白血病 (APL) 取得了很好的疗效以来<sup>[2~4]</sup>, 拉开了世界范围内的大量相关系列研究, 并为治疗其它实体癌带来了希望的曙光。近年来的研究表明:  $\text{As}_2\text{O}_3$  治疗 APL 的主要机理是诱导 APL 细胞凋亡; 同时  $\text{As}_2\text{O}_3$  还能诱导其它癌细胞凋亡, 抑制癌细胞生长与存活, 从而抑制肿瘤的发生。

### 1 细胞凋亡与肿瘤

细胞凋亡又称程序性细胞死亡, 是一种不同于细胞坏死的生理方式。其细胞形态和生化方面的变化主要包括 DNA 断裂、染色质凝聚、膜结构肿胀、细胞皱缩、凋亡小体形成等<sup>[5]</sup>。90 年代以后, 随着分子生物学技术的发展, 细胞凋亡成为肿瘤学研究的一个热点。在肿瘤的治疗

---

王建华 男, 39 岁, 副教授, 主要从事功能性药物合成、表征与应用研究。

2001-05-13 收稿, 2001-08-13 修回

上细胞凋亡的增强被认为是化疗药物杀伤肿瘤的重要机制。

### 1.1 肿瘤细胞的基本属性<sup>[6]</sup>

正常细胞丧失受控性生长而成为肿瘤细胞后, 表现有以下几项主要特点: (1) 基因结构和量失衡: 大多成为 $>2n$  的异倍体。(2) 基因功能表达上表现为增殖不受控性; 出现永生性(凋亡丧失); 遗传异质性和基因表达的随机性, 形成遗传不稳定群体, 能表达在正常细胞时不能表达的基因。(3) 在细胞相互关系和行为上, 由于细胞整合蛋白(integrin) 改变和细胞通讯异常, 表现贴壁生长性差、接触抑制消失等使细胞/细胞或细胞/基质粘合性改变; 对外源生长因子依赖性降低(体外培养中血清需求降低), 独立生存能力增强(在软琼脂培养中能形成克隆), 细胞自泌产生生长因子, 需外源因子和细胞之间的依赖性降低。

### 1.2 细胞凋亡与肿瘤的发生发展<sup>[5]</sup>

细胞凋亡与细胞增殖、细胞分化均是细胞的基本生命活动三者密切相关, 在维持机体自身稳定方面具有重要作用。正常细胞的增殖、分化、凋亡受到一序列复杂基因群的严格调控。细胞增殖、分化、凋亡三者之间的平衡失调与肿瘤的发生发展有关。

肿瘤的发生发展是一个多基因、多步骤、多阶段的复杂过程。细胞凋亡在肿瘤发生发展过程中主要起负调控的作用, 可以遏止肿瘤细胞迅速生长。根据目前对细胞凋亡调控机制的认识, 可将与细胞凋亡相关的基因大致分为促凋亡基因和抗凋亡基因两大类。当细胞促凋亡基因活性受抑制和抗凋亡基因被激活, 使该细胞不能凋亡而长期存活, 如再加上癌基因异常高表达或肿瘤抑制基因活性受抑制, 最终可能导致细胞癌变和肿瘤形成。目前研究较为深入的与肿瘤发生发展密切相关的凋亡相关基因主要有 p53 基因、bcl-2 基因家族等。

### 1.3 细胞凋亡的检测方法<sup>[7]</sup>

目前用于检测细胞凋亡的方法主要有以下几种:

(1) 形态学方面通过特征性染色质凝聚等现象来确定凋亡细胞, 这是最可靠的, 但这种方法主观性较强, 并且局限于形态学变化最明显的时候才能观察到。

(2) 生物化学方面通过特征性的 DNA 梯形图来检测凋亡, 但目前认为 DNA 梯形图只能在一些特定类型细胞和特殊情况下出现, 它并不能作为凋亡的标志。

(3) 流式细胞仪基于细胞内 DNA 含量测定及细胞散射特性及膜结构透性改变来检测细胞凋亡, 它可以定量。但其最大的缺点在于难以将早期细胞即 DNA 已经出现断裂, 但细胞形态尚无明显变化的凋亡细胞检测出。

(4) TdT 法(DNA 断端标记法), 这是近年来发展起来的分子生物学检测方法, 它可以检测到那些形态学上尚不能辨别的早期凋亡细胞。但有人认为原位 TdT 分析只有与形态学证据相联系才有意义。

总之, 目前常用的凋亡检测方法单独应用没有哪一种令人满意, 因此多种手段联合使用才是比较可靠的措施。

## 2 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 与肿瘤细胞凋亡

近年研究证明, 肿瘤的发生与细胞凋亡受阻有关。因而诱发肿瘤细胞已成为当今肿瘤治疗的新思路。

## 2.1 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 诱导 APL 细胞凋亡

近年来,许多学者对 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 诱导 APL 细胞凋亡作了广泛研究。最近上海医科大学 Chen 等<sup>[8]</sup> 研究显示 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 注射液对白血病具有很好的疗效,且能克服维甲酸毒副作用大、易复发的缺点,同时发现 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 能明显诱导白血病细胞株 NB<sub>4</sub> 细胞凋亡,并在观察 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 诱导白血病细胞凋亡过程中发现 bcl-2 基因表达降低,而 bax、bcl-x、c-myc 和 p53 的基因表达却不受影响。

张鹏等<sup>[9]</sup> 研究则表明 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 适用于: (1) APL 初治者; (2) 经全反式维甲酸 (ATRA) 或联合化疗或复发的 APL; (3) 不能耐受或不宜应用 ATRA 联合化疗的 APL; (4) 完全缓解的 APL 的巩固维持治疗。

对于有非白血病所致的严重肝脏或肾脏功能障碍的 APL、长期用 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 巩固治疗中复发的 APL 及有砷中毒表现的 APL 不宜选用 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 对儿童 APL 患者慎用, 不宜首选或长期应用。

## 2.2 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 诱导肝癌细胞凋亡

肝癌的发生和发展不仅和肿瘤细胞的分化异常及增殖过度有关,而与其细胞凋亡的减少密切相关,因此,开发诱导肿瘤细胞凋亡的新药成为肿瘤治疗的新方向。体外实验是目前研究抗肿瘤药物的主要方法,因为体外实验与体内实验相比有其优越性,而且与体内实验较好的一致性。陈洪等<sup>[10]</sup> 在体外研究中发现 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 有诱导人肝癌细胞凋亡的作用。他们又研究了 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 对小鼠移植性肝癌的抗癌作用,结果发现 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 2.0mg/kg·d 和 3.5mg/kg·d 两个剂量浓度可有效抑制实体皮下肿瘤组织的生长或延长腹水瘤组荷瘤鼠的生存时间,其作用显示一定的量效关系。在形态学及生化方面均证实在小鼠体内 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 能诱导肝癌细胞凋亡,但未发现细胞分化的表现,由此证明 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 的体内抗肝癌作用主要是诱导肝癌细胞凋亡的结果,而下调 Fas 基因表达是其作用机制之一,与 P<sub>53</sub> 基因无关。梁桃等<sup>[11]</sup> 研究初步证实 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 对人肝癌细胞的抑制作用,剂量越高,抑制作用越强,而诱导凋亡的最合适剂量为 10μmol·L<sup>-1</sup> 剂量组,如剂量过高可致细胞坏死。徐洪雨等<sup>[12]</sup> 经初步研究发现 0.5μmol·L<sup>-1</sup>、1μmol·L<sup>-1</sup>、2μmol·L<sup>-1</sup> As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 可对人肝癌细胞株 BEL-7402 细胞有抑制其生长、增殖和凋亡作用;并进一步研究表明: (1) 1μmol·L<sup>-1</sup>、2μmol·L<sup>-1</sup> As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 主要是通过诱导肿瘤细胞凋亡以抑制人肝癌细胞株 BEL-7402 细胞的生长; (2) 1μmol·L<sup>-1</sup>、2μmol·L<sup>-1</sup> As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 诱导细胞凋亡可能是通过改变 bcl-2、Bax 的表达以及两者之间的比率来实现的。邓志华等<sup>[13]</sup> 研究发现 1~2μmol·L<sup>-1</sup> 的 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 对肝癌细胞的生长有显著的抑制作用,且随时间的延长这种抑制作用明显增加,但 1μmol·L<sup>-1</sup> As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 对正常肝细胞的影响最小。这提示我们有可能利用目前的某些治疗手段将 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 导入人体内,为更好的治疗肝癌提供条件。

## 2.3 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 诱导人肺癌细胞凋亡

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,在世界各地尤其是发达国家其发病率逐年提高。近年我国肺癌发病率上升迅速,而且肺癌患者预后很差,特别是城市肺癌死亡率已居首位<sup>[1]</sup>,严重威胁着人类的生命和健康。各国学者都在致力于寻找新的治疗方法,诱发癌细胞凋亡也成为探讨新的治疗途径的热点。

王丽华等<sup>[14]</sup> 研究了 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 诱导人肺腺癌 GLC-82 细胞凋亡,发现肺腺癌细胞的基因表达发生了明显的变化。有些基因经 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 诱导持续表达或瞬时表达,而有些基因经 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 作用后表达水平降低或完全被抑制。这充分说明 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 对肺腺癌细胞的作用是一个多基因参与的、并且

通过不同基因在不同时相的差异表达进行分子调控的细胞凋亡过程。姚和瑞等<sup>[15]</sup>研究发现  $\text{As}_2\text{O}_3$  能明显抑制肺癌细胞株 NCI-H69 的生长, 其作用呈剂量及时间依赖性。 $\text{As}_2\text{O}_3$  作用后, 随浓度升高, NCI-H69 细胞系 PCNA 阳性细胞数逐渐下降。PCNA 合成与 DNA 合成一致。由此推测在  $\text{As}_2\text{O}_3$  作用下参与 DNA 合成的 PCNA 被抑制, DNA 合成受阻, 这可能是  $\text{As}_2\text{O}_3$  抑制肺癌细胞株 NCI-H69 生长的机制之一。

#### 2.4 $\text{As}_2\text{O}_3$ 诱导人胃癌细胞分化

顾琴龙等研究发现  $\text{As}_2\text{O}_3$  能诱导人胃癌细胞发生凋亡, 并在此基础上进一步探讨了  $\text{As}_2\text{O}_3$  对人胃癌细胞发生凋亡<sup>[16]</sup>。低剂量  $\text{As}_2\text{O}_3$  ( $0.5\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 作用于人胃癌细胞株能对其起分化诱导作用, 同时也能诱导细胞凋亡, 但凋亡率很低。低剂量  $\text{As}_2\text{O}_3$  在诱导分化过程中, 改变了某些基因的表达, 如 p53 和 bcl-XL 基因表达下降, Bax 表达率上升, bcl-2 基因无变化。这说明了胃癌细胞有被逆转的可能。低浓度  $\text{As}_2\text{O}_3$  能诱导胃癌细胞分化, 是胃癌防治中值得探索的新途径。Zhang 等<sup>[17]</sup>对 MGC-803、HIC、MCF-7、HeLa、BEL-7402、和 A549 细胞作了体外实验研究发现  $\text{As}_2\text{O}_3$  对这六种细胞有不同程度的抑制, 其中药效最明显的是诱导胃癌细胞 MGC-803 凋亡, 由此可知  $\text{As}_2\text{O}_3$  是一种潜在的抗胃癌药物。

#### 2.5 $\text{As}_2\text{O}_3$ 诱导结肠癌细胞凋亡

结肠癌发病率占恶性肿瘤的第三位。目前常规诊断主要包括大便潜血和结肠镜等, 但难以真正实现结肠癌的早期诊断。

邓志华等<sup>[18]</sup>研究了不同浓度  $\text{As}_2\text{O}_3$  对结肠癌 LoVo、Ls-174T 细胞生长的影响, 结果发现  $1 \sim 2\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$   $\text{As}_2\text{O}_3$  可诱导结肠癌细胞凋亡。肿瘤细胞的凋亡与 Fas、Fas-Lb 表达有关。郁宝铭等<sup>[7]</sup>研究发现  $\text{As}_2\text{O}_3$  可能是通过诱导 LoVo 细胞凋亡, 而且这种杀伤作用存在周期特异性。

#### 2.6 $\text{As}_2\text{O}_3$ 诱导人食管癌凋亡

邓友平等<sup>[19]</sup>研究发现  $\text{As}_2\text{O}_3$  能诱导人食管癌 Ec109 细胞凋亡。Shen 等<sup>[20]</sup>体外实验研究表明  $\text{As}_2\text{O}_3$  能显著抑制 Ec8712 细胞的生长与存活, 并且进一步的研究表明  $\text{As}_2\text{O}_3$  诱导细胞凋亡是不依赖 Fas/FasL 的启动, 而是直接作用于线粒体, 活化 Caspase-3 导致凋亡。颌东旭等<sup>[21]</sup>用 Atlas<sup>TM</sup> cDNA 表达分析了  $\text{As}_2\text{O}_3$  对食管鳞状上皮癌 Ec8712 细胞的基因表达的影响效应, 结果发现多数癌基因经  $\text{As}_2\text{O}_3$  诱导后表现为降调节, 多数肿瘤抑制基因则表现为升调节, 细胞周期调控蛋白、细胞内信号通路中促进细胞分裂的受体和因子、多个凋亡相关基因及凋亡的效应因子的表达发生改变。

#### 2.7 $\text{As}_2\text{O}_3$ 对其他肿瘤细胞的影响

近几年来, 经过大量的研究发现  $\text{As}_2\text{O}_3$  不仅能诱导上述肿瘤细胞分化或凋亡, 也能诱导其它肿瘤细胞凋亡。董强松等<sup>[22]</sup>通过体外实验研究发现  $\text{As}_2\text{O}_3$  下调膀胱癌细胞 BIU-87 的 bcl-2 基因表达, 抑制其生长。姚和瑞等<sup>[23]</sup>发现  $\text{As}_2\text{O}_3$  对大肠癌细胞的生长也有抑制作用。伍刚等<sup>[24]</sup>研究发现  $\text{As}_2\text{O}_3$  是治疗神经母细胞瘤的有效药物。Akao 等<sup>[25]</sup>也研究证明  $\text{As}_2\text{O}_3$  能诱导神经母细胞瘤凋亡。最近, Rouselot 等<sup>[26]</sup>报道了  $\text{As}_2\text{O}_3$  对多发性骨髓瘤细胞(MM)的凋亡效应。Seol 等<sup>[27]</sup>研究发现  $\text{As}_2\text{O}_3$  能抑制如脑和颈癌细胞之类的实体瘤的生长。高勇等<sup>[28]</sup>体外实验研究发现  $\text{As}_2\text{O}_3$  抑制人胰腺癌细胞株 SW1990 增殖并诱导其凋亡, 凋亡机制除了与  $\text{As}_2\text{O}_3$  对细胞 DNA 结构的直接破

坏有关外,通过下调细胞表达 Bcl-2 可能是另一主要因素。秦叔逵等<sup>[29]</sup>研究发现 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 注射液可治疗晚期胆囊癌。

### 3 砷制剂诱导凋亡的机理

多年来,很多学者对 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 诱导癌细胞凋亡的机理作了广泛的研究,其中研究得最多的是诱导白血病细胞凋亡的机理,但都没有一个确定的机理,经实验证明,砷制剂诱导癌细胞凋亡可能的机理是:(1)砷与蛋白质或氨基酸分子中的巯基具有强亲和性,能影响巯基酶活性或直接与蛋白质的巯基结合使蛋白质灭活,引起细胞代谢异常而发生细胞凋亡。(2)下调致癌基因表达如 bcl-2、p53、bcl-XL 等或抑癌基因表达上升如 bax、bcl-xs 等。(3)造成线粒体内膜电位差破坏,使 ATP 合成异常,不能为细胞提供充足能量而引起凋亡。(4)抑制细胞缝隙连接间通讯(GJIC)功能,使细胞增殖能力减弱而凋亡。

### 4 展望

细胞凋亡的研究已成为当前生命科学研究热点之一。随着细胞凋亡分子调控机制研究的不断深入以及细胞凋亡与肿瘤发生发展关系的进一步阐明,人们逐渐认识到诱导肿瘤细胞凋亡也可以作为一种新的肿瘤治疗策略,并有可能形成一种新的以细胞凋亡信号传导通路中的细胞凋亡相关基因或其蛋白产物为靶点的对肿瘤细胞凋亡失衡进行干预的诱导肿瘤细胞凋亡疗法。

砒霜(As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)作为祖国传统医药学“以毒攻毒”疗法的代表性药物,虽曾用于多种顽症,但由于口服毒性大,难以掌握,限制了其临床上的应用。通过改变给药途径,将 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 精制成注射液,用于白血病特别是 APL 的治疗,获得满意疗效。临床应用表明<sup>[30]</sup>,在 242 例接受 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 疗法的 APL 患者中,初治组总缓解 94.35%、疗程 30.26±7.4 d,复发组总缓解 65%、疗程 37.65±22.2 d,难治组总缓解 64.1%、疗程 31.22±17.99 d,并且无明显常用化疗药物的毒性反应;同时体外实验显示<sup>[13]</sup>,在诱导癌细胞凋亡的实验剂量范围内,As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 对正常细胞无任何其它影响。由于给药途径的改变和低剂量范围(一般为 0.1~5μmol/L,砷剂的致死量为 10~60mg)<sup>[18、30]</sup>,使得其注射液毒副作用很小,是一安全有效的药物。

砷剂治疗白血病已广泛用于临床,并取得了显著的效果,但用于其它癌症的治疗还未多见,目前南京、大连、哈尔滨、北京等地的 8 个医学院已联手开展临床实验,就 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 治疗肝癌、食管癌、胃癌等进行深入观察。用 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 制成的亚砷酸注射液 1999 年已被批准为我国二类新药。2000 年 9 月,美国食品和药品管理局(FDA)正式批准用砒霜(As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)治疗急性早幼粒细胞白血病的方案。这标志着我国该项研究成果获得了国际公认。

砷诱导细胞凋亡正在逐渐成为研究的热点,其诱导凋亡的具体机制还远未被研究透彻,凋亡机制是否也参与了砷的致癌过程亦不为所知;随着研究的不断深入,相信不久将来 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 很可能为癌症的治疗开辟新的途径。

### 参考文献

- [1] 李连弟,鲁凤珠,张思维等. 肿瘤杂志,1997,19(1):3~5.
- [2] 孙洪德,马玲,胡晓晨等. 中国中西医结合杂志,1992,12(3):170~171.
- [3] Chen G Q, Zhu J, Shi X G et al. Blood, 1996,88(3):1052~1061.
- [4] 张鹏,王树叶,胡龙虎等. 中华血液学杂志,1996,17(2):58.

- [5] 欧阳高亮. 国外医学肿瘤分册,2000,27(5):266~268.
- [6] 鄂 征. 中国肿瘤,1999,8(3):127~129.
- [7] 郁宝铭, 崔 巍, 陆爱国 等. 中国癌症杂志,2000,10(2):159~152.
- [8] Chen G Q, Shi X G, Tang W et al. Blood,1997,89(9):3345.
- [9] 张 鹏, 王树叶, 胡龙虎 等. 中华血液学杂志,2000,21(2):70.
- [10] 陈 洪, 秦叔逵, 潘麒麟 等. 中华肝脏病杂志,2000,8(1):27~29.
- [11] 梁 桃, 刘铁夫, 庄丽维 等. 哈尔滨医科大学学报,1999,33(2):117~118.
- [12] 徐洪雨, 高媛媛, 武俏丽. 哈尔滨医科大学学报,2001,35(1):22~24.
- [13] 邓志华, 蔡洪培, 李石等. 中华消化杂志,1999,19(4):227~229.
- [14] 王丽华, 孟祥文, 刘芝华. 自然科学进展,1999,9(11):984~989.
- [15] 姚和瑞, 谢德荣, 向燕群. 中国癌症杂志,2000,10(5):428~429.
- [16] 顾琴龙, 李宁丽, 林言箴 等. 肿瘤,2000,20(6):410~412.
- [17] Zhang T C, Cao E H, Li J F et al. Eur. J. cancer,1999, 35(8):1258~1263.
- [18] 邓志华, 蔡洪培, 李 石 等. 肿瘤防治研究,2000,27(2):105~108.
- [19] 邓友平, 林 晨, 张雪燕 等. 中国医学科学院学报,2000,22(1):67~70.
- [20] Shen Z Y, Tan L J, Cai W J et al. Int. J. Med., 2000, 5(2):155~158.
- [21] 颜东旭, 丁 芳, 王秀琴 等. 科学通报,1999,44(12):1287~1292.
- [22] 童强松, 曾甫清, 鲁功成 等. 临床泌尿外科杂志,2000,15(2):72~74.
- [23] 姚和瑞, 谢德荣, 詹 俊. 现代临床医学生物工程杂志,2000,6(1):35~38.
- [24] 伍 刚, 周云峰, 应大明 等. 癌症,1999,18(3):263~265.
- [25] Akao Y, Yamada H, Nagawa Y. Leu Lymphoma, 2000,37(1-2):53~63.
- [26] Rousselot P, Labaume S, Marolleau J P et al. Cancer Res.,1999,59(5):1041~1048.
- [27] Seol J G, Park W H, Kim E S et al. Biochem Biophys Res Commun., 1999,265(2):400~404.
- [28] 高 勇, 贾绍昌, 王杰军 等. 第二军医大学学报,2001,22(1):43~45.
- [29] 秦叔逵, 钱 军, 何泽明 等. 临床肿瘤学杂志,2000,5(4):286~287.
- [30] 张 鹏. 白血病,1999,8(4):195~196.