

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.11.001

不同剂量的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对大鼠 Thy1 肾炎系膜细胞凋亡的影响*索 洁¹, 李建峰¹, 赵 瑾², 陶 林², 杨晓萍^{1△}

(新疆石河子大学医学院:1. 第一附属医院肾内科;2. 病理科, 新疆石河子 832000)

[摘要] **目的** 探讨不同剂量的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对大鼠抗胸腺细胞抗体(Thy1)肾炎系膜细胞凋亡的影响。**方法** 将 SD 大鼠 120 只分为空白对照组(A 组)、肾炎模型组(B 组)、低剂量 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 组(C 组)和高剂量 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 组(D 组), 每组 30 只。C、D 两组造模成功后给药干预, 4 组分别于干预后第 1、3、7、14、21 天每组随机处死 6 只大鼠, 取肾组织标本经 HE 及 PAS 染色后确定肾脏病理损害分级; 免疫组化法检测肾组织中半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(Caspase-3) 的表达; TUNEL 试剂盒检测其肾小球内细胞凋亡。**结果** 与 A 组比较, B 组 Caspase-3 表达增强 ($P < 0.05$); 与 B 组比较, C、D 组 Caspase-3 表达增强, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); D 组表达最高, 但与 C 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 A 组比较, B 组肾小球内凋亡细胞明显增多 ($P < 0.05$), 且随时间推移逐渐增强; 与 B 组比较, C、D 两组凋亡明显增多 ($P < 0.05$), 并在 3 d 达高峰, 7、14 d 逐渐下降, 21 d 趋于正常 ($P < 0.05$); C、D 两组比较, D 组凋亡细胞增多明显, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 具有诱导大鼠肾小球系膜细胞凋亡的作用, 其参与了对 Caspase-3 的调节, 诱导系膜细胞凋亡, 促进肾炎的修复, 可延缓肾脏疾病进展。

[关键词] Thy1 肾炎; $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3; 细胞凋亡**[中图分类号]** R692.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)11-1441-04Effects of different doses of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ on rat Thy-1 nephritis mesangial cell apoptosis*Suo Jie¹, Li Jianfeng¹, Zhao Jin², Tao Lin², Yang Xiaoping^{1△}

(1. Department of Nephrology; 2. Department of Pathology, First Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of different doses of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ on rat Thy-1 nephritis mesangial cell apoptosis. **Methods** 120 clean SD rats were divided into the blank control group (group A) and the experimental group. The experimental group was re-divided into the nephritis group (group B), $0.25 \mu\text{g}$ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ intervention group (group C) and $0.50 \mu\text{g}$ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ group (group D), 30 cases in each group. The group C and D were performed the medication intervention after successfully constructing the model. 6 rats were randomly killed in each group on 1, 3, 7, 14, 21 d after intervention. The renal tissues were taken for determining the renal pathological injury classification after hematoxylin and eosin staining and PAS staining. The expression of Caspase-3 in the renal tissues was detected by the immunohistochemistry method, and the glomerular cell apoptosis was detected by TUNEL. **Results** The immunohistochemistry results showed that compared with the group A, the Caspase-3 expression in the group B was increased ($P < 0.05$); compared with the group B, the Caspase-3 expression in the group C and D was increased, but there was no statistical differences between them ($P > 0.05$); the Caspase-3 expression in the group D was highest, but the difference was not statistically significant compared with the group C. The TUNEL results showed that compared with the group A, the apoptotic glomerular cells in the group B were increase obviously ($P < 0.05$), which was gradually enhanced over time; compared with the group B, the apoptotic glomerular cells in the group C and D were increased significantly ($P < 0.05$), reaching a peak on 3 d, then decreasing gradually on 7, 14 d and tending to be normal on 21 d ($P < 0.05$); the comparison between the group C and D showed that the apoptotic cells in the group D were increased significantly, but the difference between these two group, was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ has the effect for inducing glomerular mesangial cell apoptosis in rat, which participates in the regulation of Caspase-3, induces glomerular mesangial cell apoptosis, promotes the recovery of nephritis and could delay the progression of renal disease.

[Key words] Thy-1 nephritis; $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; Caspase-3; apoptosis

系膜增生性肾小球肾炎(mesangial proliferative glomerulo nephritis, MsPGN)是中国原发性肾小球疾病中最常见的病理类型^[1-2], 各种损伤因子引起的系膜细胞(mesangial cell, MC)增生是多种类型肾小球肾炎的共同病理表现, 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的集聚是导致肾小球硬化和促使各种肾小球肾炎向终末期肾病(ESRD)转化的中心环节。有研究表明, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可显著抑制体外培养的 MC 增殖、诱导其分

化、促进其凋亡^[3], 其作用机制和原理目前尚无定论。本实验通过建立大鼠抗胸腺细胞抗体(anti-Thymocyte cell-1, Thy1)肾炎^[3], 给予不同剂量 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 干预, 用免疫组化法检测肾小球内半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(Caspase-3) 的表达, TUNEL 法检测肾小球内细胞凋亡, 以探讨 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对 MsPGN MC 凋亡的影响及其可能机制, 现将研究结果报道如下。

1 材料与方 法

1.1 材料 选择清洁级 SD 大鼠 120 只, 体质量(185.4±12.7)g, 购自新疆地方流行性疾病控制中心。

1.2 方 法

1.2.1 建立肾炎模型 将 120 只大鼠分为空白对照组(A 组, $n=30$)和实验组($n=90$)。A 组: 每只大鼠尾静脉一次性注射生理盐水 25 $\mu\text{L}/100\text{g}$; 实验组每只大鼠尾静脉一次性注射单克隆抗 Thy1 25 $\mu\text{L}/100\text{g}$ 后, 随机分为肾炎模型组(B 组)、低剂量 1,25(OH)₂D₃ 组(C 组)和高剂量 1,25(OH)₂D₃ 组(D 组), 每组 30 只。

1.2.2 1,25(OH)₂D₃ 干 预 C、D 组从注射 Thy1 后第 1 天开始分别给予 1,25(OH)₂D₃ (罗钙全)0.25、0.50 $\mu\text{g}/\text{d}$, 溶于 1 mL 花生油中灌胃, 共 21 d。A、B 组大鼠同时给予 1 mL 花生油灌胃, 各组大鼠分别于注射后第 1、3、7、14、21 d 各处死 6 只大鼠, 留取肾脏标本待测。

1.2.3 检测 1,25(OH)₂D₃ 对 MsPGN 组织损伤的影响 肾组织经 HE 和 PAS 染色后在光镜下观察 MC 和 ECM 增生情况, 并根据病理损害程度进行分级。参照人 MsPGN 分级标准进行分级。

1.2.4 免疫组化技术检测肾小球中 Caspase-3 的表达 Caspase-3 阳性表达为细胞质内出血棕黄色颗粒。高倍镜下

($\times 400$) 随机选取选 5 个肾小球, 观察染色细胞的面积和强度, 计算其平均值。

1.2.5 TUNEL 法测肾组织细胞凋亡 TUNEL 法检测细胞凋亡的阳性细胞为细胞核呈现棕黄色。高倍镜下($\times 400$)随机选取 10 个肾小球计数, 凋亡细胞占肾小球内有核细胞的比例为阳性率, 分别计数各组肾小球内的阳性细胞。

1.3 统计学处理 所以数据采用 SPSS19.0 统计软件进行处理, 数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间和组内比较采用方差分析, 其中两两比较用 SNK- q 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 1,25(OH)₂D₃ 对 Thy1 肾炎肾小球损害程度及病理损害的影响 A 组大鼠肾组织均为正常肾组织, 光镜下未见 MC 和 ECM 增生; B 组在各时间点均可见 MC 增生, 其增生程度随着时间的延续呈加重趋势, 并可见毛细血管袢受压严重, 出现结节和团块状实性区, 部分肾小球出现分叶、硬化和纤维化, 至 14 d 时 MC 增生减轻; 与 B 组比较, C、D 组大鼠肾组织在各时间点 MC 增生程度均显著减轻($P<0.05$), 镜下可见毛细血管袢轻度受压, 系膜宽度未超过毛细血管直径, 呈节段性分布; C、D 组大鼠肾组织在各时间点 MC 增生程度比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 1、图 1(只比较 A、B、D 组病理 PAS 染色结果, 图 2、3 相同)。

表 1 各组不同时间肾组织病变程度积分值比较($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
A 组	0	0	0	0	0
B 组	0.83±0.75 ^a	1.50±0.84 ^{ac}	2.77±0.63 ^{acd}	1.67±0.52 ^{ae}	0.71±0.75 ^{ae}
C 组	0.67±0.52 ^{ab}	1.17±0.75 ^{abc}	2.50±1.04 ^{abcd}	1.00±0.63 ^{abe}	0.83±0.75 ^{abe}
D 组	0.67±0.52 ^{ab}	1.00±0.89 ^{abc}	2.17±0.75 ^{abcd}	0.83±0.75 ^{abe}	0.67±0.52 ^{abe}

^a: $P<0.05$, 与 A 组比较; ^b: $P<0.05$, 与 B 组比较; ^c: $P<0.05$, 与 1 d 比较; ^d: $P<0.05$, 与 3 d 比较; ^e: $P<0.05$, 与 7 d 比较。

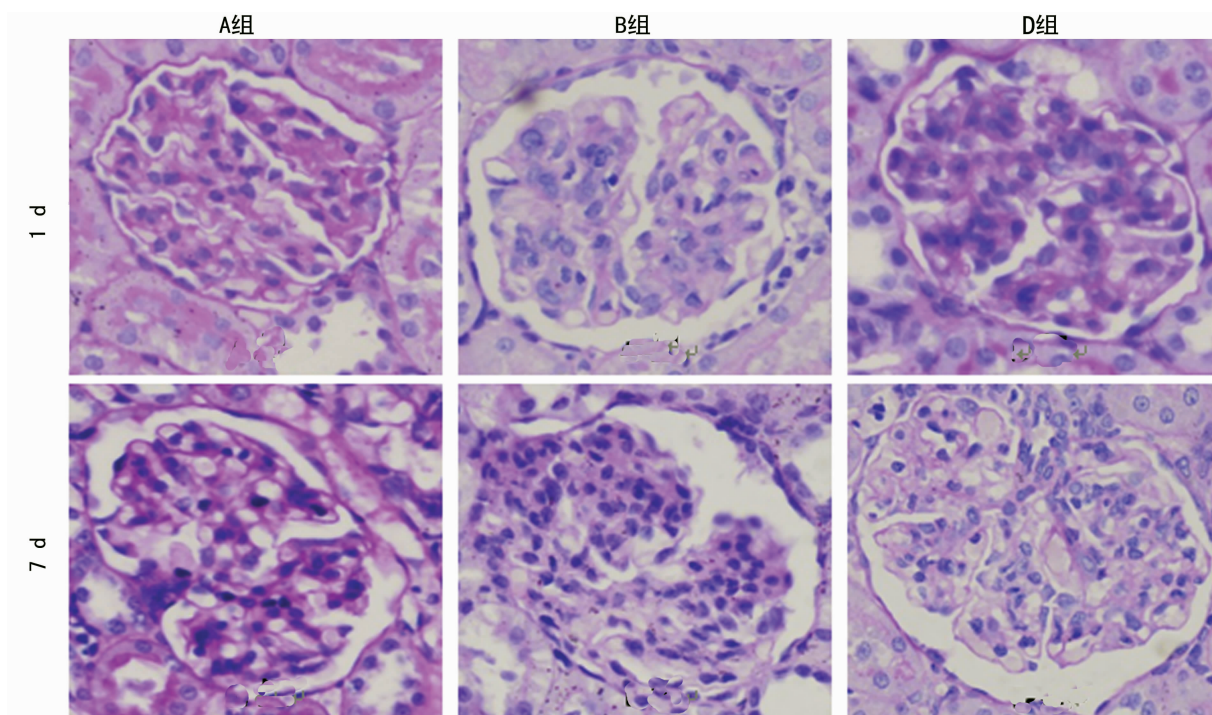


图 1 不同时间段、不同组间 PAS 染色结果($\times 400$)

表 2 不同时段各组间肾小球内 Caspase-3 的表达量 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
A 组	0	0	0	0	0
B 组	3.83 ± 1.83^a	2.33 ± 0.52^{ab}	4.67 ± 1.64^{ac}	1.50 ± 0.84^{ab}	1.33 ± 0.52^{ab}
C 组	4.00 ± 1.67^a	3.17 ± 0.98^a	5.17 ± 1.83^{abc}	2.33 ± 0.52^{abcd}	2.01 ± 0.63^{abcd}
D 组	4.33 ± 1.37^a	3.17 ± 1.83^a	5.34 ± 1.03^{abc}	2.67 ± 0.82^{abcd}	2.01 ± 1.09^{abcd}

^a: $P < 0.05$, 与 A 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 1 d 比较; ^c: $P < 0.05$, 与 3 d 比较; ^d: $P < 0.05$, 与 7 d 比较。

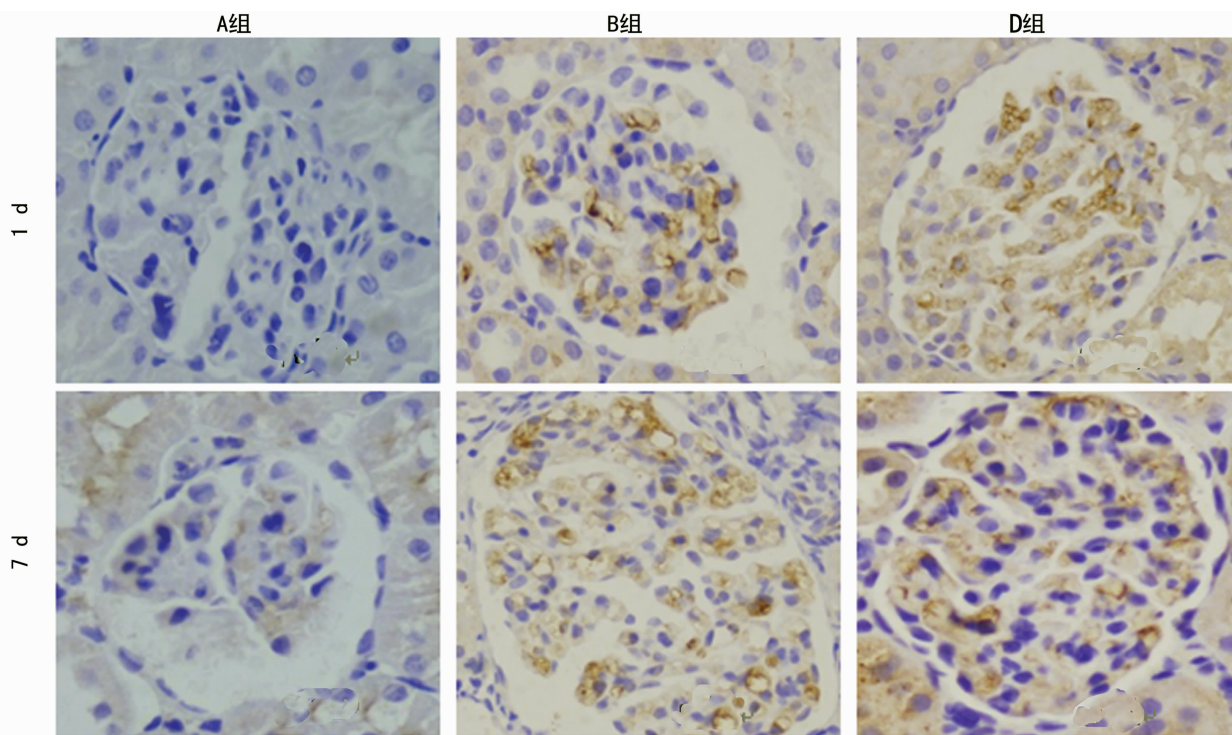


图 2 不同时段、不同组间 Caspase-3 的表达结果

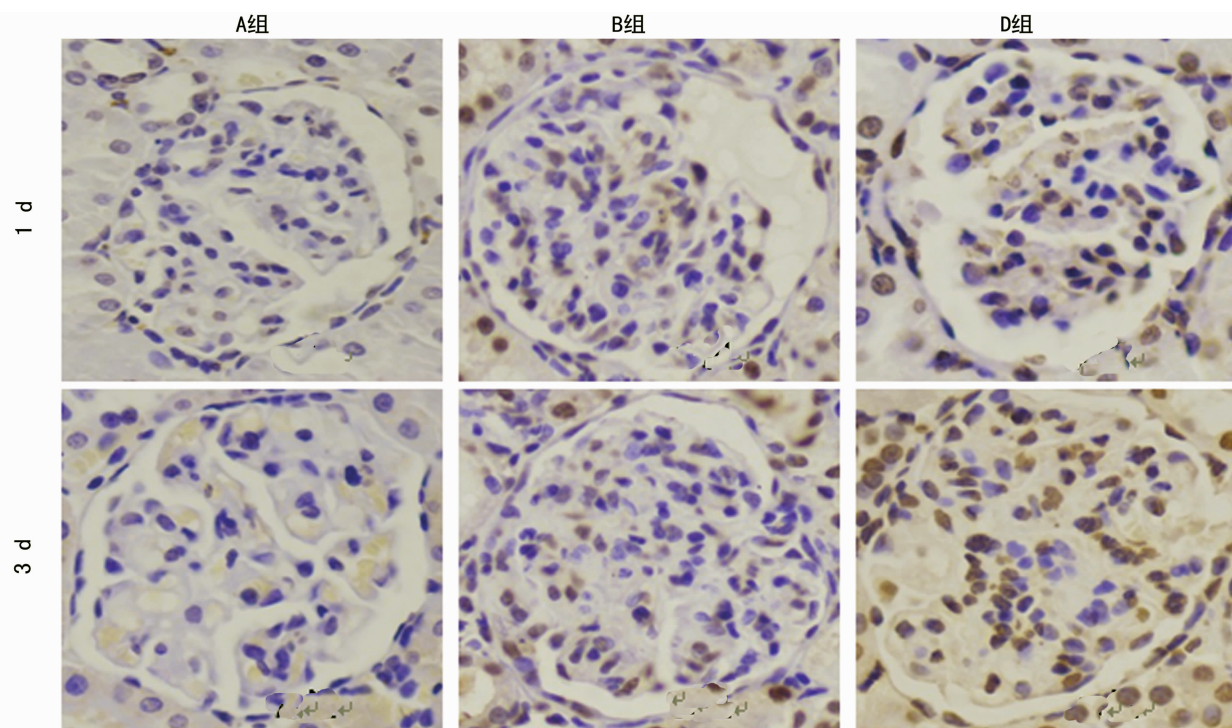


图 3 不同组间、不同时段肾小球内凋亡细胞结果

表 3 TUNEL 测定不同时间段各组间肾小球内凋亡细胞百分数($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
A 组	2.29±0.23	2.25±0.17	2.10±0.15	2.15±0.10	2.06±0.92
B 组	3.51±1.21 ^a	6.60±1.02 ^a	9.64±1.09 ^{ab}	11.75±0.89 ^{ab}	14.27±0.79 ^{ab} c
C 组	9.85±1.18 ^{a#}	17.98±0.17 ^{a#a}	13.81±0.42 ^{a#ab}	12.31±0.39 ^{ab}	10.16±0.23 ^{a#bc}
D 组	10.85±0.43 ^{a#}	17.15±0.09 ^{a#a}	14.67±0.21 ^{a#ab}	13.37±0.25 ^{ab}	11.33±0.82 ^{a#b}

^a: $P<0.05$,与 A 组比较;[#]: $P<0.05$,与 B 组比较;^a: $P<0.05$,与 1 d 比较;^b: $P<0.05$,与 3 d 比较;^c: $P<0.05$,与 7 d 比较。

2.2 Caspase-3 在各组肾小球中的表达量比较 Caspase-3 为细胞质着色,呈淡黄色或黄色。A 组肾小球中无 Caspase-3 的表达;B 组第 1 天肾小球细胞质内可见 Caspase-3 的表达,第 3 天有所下降,在第 7 天时明显增多,第 14 天表达再度减少,第 21 天持续减少,差异有统计学意义($P<0.05$);与 B 组比较,C、D 组在各时段均有 Caspase-3 的表达,趋势与 B 组相同,且表达量高于 B 组,但差异均无统计学意义($P>0.05$);D 组表达较 C 组更强,C、D 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。各组肾小球内 Caspase-3 的表达量,见表 2、图 2。

2.3 1,25(OH)₂D₃ 对肾组织细胞凋亡的影响 A 组肾小球内有少量凋亡细胞;B 组在不同时间段内均可见阳性凋亡细胞,随着时间延长逐渐增多;与 B 比较,C、D 组在第 1 天即可见较多的凋亡细胞,3 d 达高峰,7、14 d 开始下降,差异有统计学意义($P<0.05$);C 组细胞凋亡数量 3 d 时较 D 组高,余各时段均较 D 组低,但 C、D 组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3、图 3。

3 讨 论

作为肾小球内的固有细胞之一,MC 异常增殖及其继发的炎症介质释放、ECM 的病理性聚集,是导致肾小球硬化,使各种肾小球肾炎向 ESRD 发展的中心环节。因此,采用各种干预措施维持 MC 增生、肥大与凋亡之间的平衡及改善系膜基质代谢是延缓或逆转肾小球硬化的关键。所以,寻找抑制 MC 增生、诱导 MC 凋亡的药物对于临床上治疗各种肾小球肾炎具有重要意义。国内外大量研究已经证实 1,25(OH)₂D₃ 除了经典的钙磷代谢调节功能外,还具有多种生物功能,如抑制多种肿瘤细胞,免疫细胞的增殖等^[4-8],1,25(OH)₂D₃ 对 MC 有无作用及是何种作用,本课题组前期的研究已经证实,1,25(OH)₂D₃ 能够有效抑制体外培养的大鼠系膜细胞增殖^[9]。

在本实验中,使用 TUNEL 法测定肾小球内系膜细胞凋亡后发现,肾炎组肾小球内细胞凋亡随时间推移逐渐增多,而使用 1,25(OH)₂D₃ 干预的实验组在药物干预后第 1 天开始凋亡细胞就明显增多,并在第 3 天到达高峰,此后逐渐降低,提示 1,25(OH)₂D₃ 可早期诱导 GCM 凋亡,对肾脏具有保护作用。此外,研究结果还提示,1,25(OH)₂D₃ 的作用强度与剂量相关,高剂量较低剂量作用更为明显。另外,与 B 组相比,C、D 组大鼠在各时间点的组织形态学改变也明显减轻;第 7 天肾脏病理显示 MC 以及 ECM 明显减少,炎症因子积聚减轻,球囊粘连偶尔可见等,说明 1,25(OH)₂D₃ 对于 Thy1 肾炎的调控不仅是在抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡方面,而且也体现在组织形态学改变方面。

在细胞凋亡的启动、发展过程中,有许多基因及其产物的参与,其调控过程十分复杂,目前已知的凋亡信号传导通路有

死亡受体途径、线粒体途径、内质网途径,均能激活 Caspase-3^[10-15],并可通过水解各种细胞成分而使细胞凋亡。在本研究中,对照组中肾小球中无 Caspase-3 的表达,B 组在 Thy1 抗体注射后 1 d 即出现 Caspase-3 的表达,出现第 1 个表达高峰,这与注射 Thy1 抗体后 1 d 内出现系膜细胞核固缩、细胞溶解有关;第 3 天有所下降;随着肾炎病程的发展,增生的系膜细胞及浸润的炎细胞通过细胞凋亡途径而清除,Caspase-3 在第 7 天时再次升高,出现第 2 个表达高峰;在第 14 天和第 21 天的检测中持续下降。C、D 组总体趋势与 B 组相同,但表达量更高,其中以 D 组的表达最强,C 组次之,但各组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。本实验通过使用不同剂量 1,25(OH)₂D₃ 干预后发现,Caspase-3 的表达与药物剂量呈正相关,提示在本实验中 1,25(OH)₂D₃ 参与了 Caspase-3 的调节,具有诱导细胞凋亡的作用,促进 Thy1 肾炎的转归。

综上所述,本研究证实了 1,25(OH)₂D₃ 具有诱导细胞凋亡的作用,且受药物剂量影响,高剂量的 1,25(OH)₂D₃ 在诱导系膜细胞凋亡中的作用最强。1,25(OH)₂D₃ 参与了肾小球中 Caspase-3 的调控,并在 Thy1 肾炎早期诱导肾小球内系膜细胞凋亡,促进了炎症的修复,从而早期延缓肾小球疾病的进展,保护肾脏。

参考文献

- [1] 张路霞,王梅,王海燕,等. CKD 的流行病学研究[J]. 中华肾脏病杂志,2005,21(7):425-427.
- [2] Abdelsamie SA, Li Y, Huang Y, et al. Oxidized LDL immune complexes stimulate collagen IV production in mesangial cell via Fc gamma receptors I and III [J]. Clin Immunol, 2011, 139(3):258-266
- [3] 赵丹,杨晓萍,张春江,等. 1,25(OH)₂D₃ 对大鼠肾小球系膜细胞凋亡的影响[J]. 临床与实验医学杂志,2011,10(7):486-487.
- [4] Chen D, Li Y, Dai X, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ activates MMP13 gene expression in chondrocytes through p38 MARK pathway [J]. Int J Biol Sci, 2013, 9(6):649-655.
- [5] Hashimoto K, Kamijo Y, Nakajima T, et al. PPAR α activation protects against anti-Thy1 nephritis by suppressing glomerular NF- κ B signaling [J]. PPAR Res, 2012, 10(10):1-11
- [6] Ingraham BA, Bragdon B, Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer [J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24(1):139-149.

(7):70-77.

- [5] 彭公永,胡国平,周玉民,等. 常压慢性持续缺氧大鼠肺动脉高压模型的建立[J]. 广东医学,2011,32(5):573-574.
- [6] 陈云荣,戴爱国,胡瑞成. 一氧化氮抑制缺氧诱导因子 α 亚基表达对大鼠缺氧性肺动脉高压的作用[J]. 中国病理生理杂志,2011,27(1):14-21.
- [7] Schwenke DO, Pearson JT, Umetani K, et al. Imaging of the pulmonary circulation in the closed-chest rat using synchrotron radiation microangiography[J]. *J Appl Physiol*,2007,102(2):787-793.
- [8] Archer SL, Wu XC, Thebaud B, et al. Preferential expression and function of voltage-gated, O_2 -sensitive K^+ channels in resistance pulmonary arteries explains regional heterogeneity in hypoxic pulmonary vasoconstriction: ionic diversity in smooth muscle cells[J]. *Circ Res*,2004,95(3):308-318.
- [9] 李光伟,李波,康美佳,等. 钙感受受体通过 PI3K 信号通路介导缺氧诱导的大鼠肺动脉平滑肌细胞增殖[J]. 中国病理生理杂志,2012,28(9):1549-1553.
- [10] 李光伟,邢文婧,郝静辉,等. 钙感受受体在缺氧诱导的大鼠肺动脉平滑肌细胞增殖中的作用[J]. 中国病理生理杂志,2010,26(12):2433-2437.
- [11] 杨朝,金立元,黄建华,等. 慢性低氧钙激活氯通道在大鼠肺动脉平滑肌细胞增殖中的作用[J]. 宁夏医学杂志,2010,32(7):579-581.
- [12] 彭公永,周玉民,胡国平,等. 原代培养的大鼠远端肺动脉平滑肌细胞的功能研究[J]. 中国药理学通报,2012,28(11):1570-1573.
- [13] Wang J, Yang K, Xu L, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced transient receptor potential canonical protein expression in pulmonary arterial smooth muscle via cGMP-

PKG-PPAR γ axis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*,2013,49(2):231-240.

- [14] Li X, Lu W, Fu X, et al. BMP4 increases canonical transient receptor potential protein expression by activating p38 MAPK and ERK1/2 signaling pathways in pulmonary arterial smooth muscle cells[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*,2013,49(2):212-220.
- [15] Peng G, Ran P, Lu W, et al. Acute hypoxia activates store-operated Ca^{2+} entry and increases intracellular Ca^{2+} concentration in rat distal pulmonary venous smooth muscle cells[J]. *J Thorac Dis*,2013,5(5):605-612.
- [16] Peng G, Lu W, Li X, et al. Expression of Store-operated Ca^{2+} entry and transient receptor potential canonical and vanilloid-related proteins in rat distal pulmonary venous smooth muscle[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*,2010,299(5):621-630.
- [17] Lu W, Wang J, Shimoda LA, et al. Differences in STIM1 and TRPC expression in proximal and distal pulmonary arterial smooth muscle are associated with differences in Ca^{2+} responses to hypoxia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*,2008,295(1):104-113.
- [18] Golovina VA, Platoshyn O, Bailey CL, et al. Upregulated TRP and enhanced capacitative Ca^{2+} entry in human pulmonary artery myocytes during proliferation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2001,280(2):746-755.
- [19] Ng LC, Gurney AM. Store-operated channels mediate Ca^{2+} influx and contraction in rat pulmonary artery[J]. *Circ Res*,2001,89(10):923-929.

(收稿日期:2014-07-08 修回日期:2015-01-16)

(上接第 1444 页)

- [7] Mullin GE, Dobs A. Vitamin D and its role in cancer and immunity: a prescription for sunlight[J]. *Nutr Clin Pract*,2007,22(3):305-322.
- [8] Zhuo L, Fu B, Bai X, et al. NAD blocks high glucose induced mesangial hypertrophy via activation of the Sirtuin-AMPK-mTOR pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*,2011,27(6):681-690.
- [9] 张春江,杨晓萍,贺德刚,等. $1,25(OH)_2D_3$ 对大鼠系膜细胞增殖的影响及机制探讨[J]. 山东医药,2011,51(47):32-34.
- [10] 戴昕,李占全,冀林华. 凋亡相关蛋白 Caspase 研究进展[J]. 中国现代医药杂志,2010,12(4):130-132.
- [11] Scatena R, Bottoni P, Botta G, et al. The role of mitochondria in pharmacotoxicology: a reevaluation of an old, newly emerging topic[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*,2007,6(293):C12-21.

- [12] Sun Y, Liu G, Song T, et al. Upregulation of GRP78 and caspase-12 in diastolic failing heart [J]. *Acta Biochim Pol*,2008,55(3):511-516.
- [13] Martinou JC, Youle RJ. Mitochondria in apoptosis: Bcl-2 family members and mitochondrial dynamics [J]. *Dev Cell*,2011,21(1):92-101.
- [14] Dai Z, Gao J, Ji Z, et al. Matrine induces apoptosis in gastric carcinoma cell via alteration of Fas/FasL and activation of caspase-3[J]. *J Ethnopharmacol*,2009,123(1):91-96.
- [15] Kim EM, Shin EJ, Choi JH, et al. Matrix metalloproteinase-3 is increased and participates in neuronal apoptotic signaling downstream of caspase-12 during endoplasmic reticulum stress[J]. *J Biol Chem*,2010,285(22):16444-16452.

(收稿日期:2014-07-08 修回日期:2015-01-22)