

JNK 信号通路在PM_{2.5}、粉尘和稀土颗粒致细胞损伤中作用的研究进展

杨欢, 王素华

摘要: 大气污染物中的PM_{2.5}和空气中的粉尘、稀土颗粒等是诱导心血管系统、呼吸系统等疾病发生的重要环境危险因素, 目前研究发现颗粒物对肺组织的损伤除了与氧化损伤和炎性损伤有关外, 还与c-jun 氨基末端转移酶(JNK)信号通路有关。本文主要介绍JNK信号通路与PM_{2.5}、粉尘和稀土颗粒的损伤机制, 明确JNK信号通路与其所致细胞损伤的具体机制, 可能为临床上相关疾病提供新的分子治疗靶点。

关键词: c-jun 氨基末端转移酶; PM_{2.5}; 粉尘; 稀土

Research Progress on Role of JNK Signal Pathway in Cell Injury Induced by PM_{2.5}, Dust, and Rare Earth Particles YANG Huan, WANG Su-hua (School of Public Health, Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia 014040, China). Address correspondence to WANG Su-hua, E-mail: bt_wangsu-hua@163.com
• The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: Atmospheric pollutants such as fine particulate matter (PM_{2.5}), dust, and rare earth particles are critical environmental risk factors that may induce cardiovascular system diseases and respiratory system diseases. It is known that the potential mechanism of injury to lung tissue by particulate matters may include inflammation, oxidative stress, and c-jun N-terminal kinase (JNK) signaling pathway. This review summarized the relationship between JNK signal pathway and PM_{2.5}, dust, rare earth particles. New molecular target for treatment of relevant diseases could be identified by understanding the specific cell damage mechanism of JNK signal pathway.

Key Words: c-jun N-terminal kinase; fine particulate matter; dust; rare earth

大气中的污染物与心脑血管疾病、呼吸系统疾病、糖尿病等疾病的发生密切相关, 对人体健康造成极大危害^[1]。北京2013年1月10—16日雾霾高暴露期致人群呼吸系统死亡风险增加^[2]。PM_{2.5}、粉尘和稀土颗粒可经呼吸道、消化道等途径进入人体, 同时还会携带金属元素等成分进入人体^[3]。近年来研究发现, 机体长期暴露于PM_{2.5}后, 细胞中c-jun 氨基末端转移酶(c-jun N-terminal kinase, JNK)信号通路被激活, 进而诱导细胞凋亡、甲基化、炎症等病理过程的发生^[3-6], 导致多种疾病, 甚至是肺癌的发生^[7]。本文从JNK信号通路与PM_{2.5}、粉尘和稀土颗粒对机体损伤机制的角度作一综述。

1 JNK生物学活性

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)是真核生物细胞外信号从细胞表面传递到细胞核内部的重要途径, 其中JNK通路是其重要通路之一, 在细胞生长、分化、增殖、凋亡等过程中发挥重要调控作用^[8]。MAPK位于细胞质, 包含磷酸化功能区, 与c-jun N端的活化区结合并使其第63、73位丝氨酸基磷酸化, JNK的活化是通过其氨基端残基磷酸化实现的, 一旦被激活, 胞浆中的JNK移位到细胞核中。JNK由JNK1、JNK2、JNK3组成, 其中JNK1和JNK2在各种组织细胞中广泛表达, 而JNK3在脑、睾丸、心脏等部位选择性表达^[9]。活化的JNK可以和活化激活转录因子-2及c-jun的氨基末端结合, 使转录因子的活性区域发生磷酸化。

2 JNK信号通路调节因子

2.1 细胞凋亡信号调节激酶1(apoptosis signal-regulating kinase, ASK1)

ASK1含有一个抑制性的N末端, 一个C末端和

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2016.16409

[基金项目] 国家自然科学基金(编号: 81260426)

[作者简介] 杨欢(1992—), 女, 硕士生; 研究方向: 职业卫生与职业流行病学; E-mail: 1152889552@qq.com

[通信作者] 王素华, E-mail: bt_wangsu-hua@163.com

[作者单位] 包头医学院公共卫生学院, 内蒙古 包头 014040

一个激酶端^[10],位于JNK通路的上游,氧化应激、内质网应激、紫外辐射、活性氧簇^[11]等可以激活ASK1。内质网应激激活跨膜蛋白质发生自身磷酸化,活化的跨膜蛋白质表面聚集肿瘤坏死因子受体相关因子,进一步调节ASK1,从而激活丝裂原活化蛋白激酶MEKK4和MEKK7,最终激活JNK^[12]。JNK从细胞质进入细胞核中,激活氨基端激酶,细胞转录因子ELK-1等转录因子,调节下游凋亡等相关靶因子的表达^[13](见图1)。

2.2 混合谱系激酶(mixed lineage kinase, MLKs)

MLK有三个亚家族:MLKs、DLKs、ZAKs,其中MLKs包括MLK1、MLK2、MLK3和MLK4,他们的N端含有SH13模体,C端含有Pro富集区和亮氨酸拉链结构^[14]。MLK3能被活化的细胞分裂周期蛋白42和Rac蛋白经自身磷酸化的活化^[15],直接激活MEKK4,并与MEKK4组成JNK支架蛋白^[16],同时其下游JNK3也被激活(图1)。

2.3 转化生长因子激酶1(TAK1)

TAK1是丝氨酸/苏氨酸激酶^[17],TAK1蛋白的N端具有激酶域,C-末端与TAB1/2相互作用,可以被转化生长因子 β 、白细胞介素-1、神经酰胺和紫外线等激活^[18-19]。它与结合蛋白TAB1相互作用而被激活^[20],然后通过MEKK3/6和MEKK4/7信号激活JNK^[21],进而激活JNK底物如人胰岛素受体底物1^[22]、氨基端激酶^[23]、激活转录因子-2(ATF-2)^[24]、转录因子ELK1^[25]、P53^[26]、T细胞转录因子NFAT4等,发挥JNK的生物学效应(图1)。

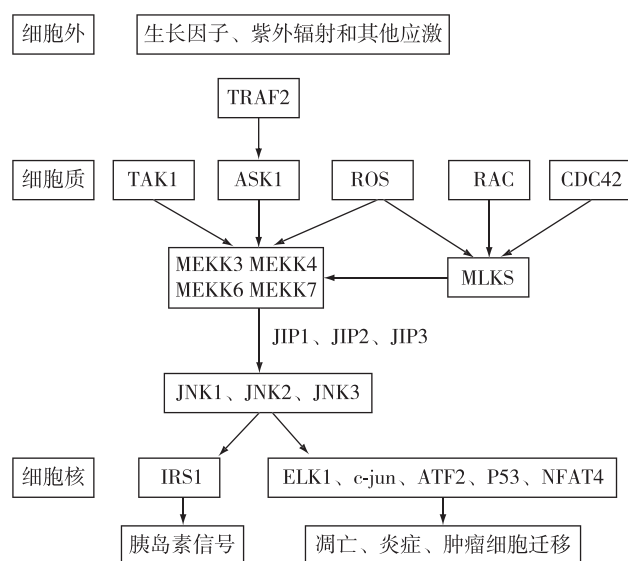


图1 JNK信号通路示意图

3 空气污染物与JNK信号通路

3.1 大气颗粒物与JNK信号通路

近年来,严重的雾霾空气污染事件频发,PM_{2.5}是大部分城市的首要空气污染物。PM_{2.5}对人体产生多种危害,其浓度每升高10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 可导致内科疾病门诊量和呼吸系统门诊量显著增加^[27]。JNK在PM_{2.5}诱导细胞凋亡过程中发挥一定作用。PM_{2.5}引起肝细胞JNK磷酸化蛋白表达增高,同时PM_{2.5}通过JNK通路活化激活子蛋白-1,从而引起炎症因子白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子改变^[28]。PM_{2.5}染毒人T细胞白血病细胞24h和48h,随着染毒剂量增加(0、20、80、320mg/L)磷酸化JNK1和磷酸化JNK2蛋白表达量逐渐增加,在染毒前加入JNK拮抗剂SP600125,和正常染毒时相比,p-JNK蛋白表达量出现降低^[29]。PM_{2.5}还可以通过JNK1/2-激活子蛋白-1信号传导通路调节气道黏液高分泌,给予JNK特异性抑制剂SP600125后,AP-1活性和气道分泌的MUC5AC蛋白表达水平下调,进一步证实JNK参与PM_{2.5}所致的气道黏液高分泌,引起支气管炎症的发生^[30]。超细颗粒物(ultrafine particles, PM_{0.1})由于粒径较小,直接进入终末细支气管沉降于肺部并进入血液循环,对人体危害更大。Li等^[31]研究发现,柴油中的PM_{0.1}可激活血管内皮细胞发生氧化应激反应,进而增加心血管疾病发生的风险,采用SP600125和siRNA抑制JNK1和JNK2表达后可减少细胞内超氧化物的数量,但目前国内外对于PM_{0.1}和JNK信号通路的研究少有报道,需要进一步探讨。

吸烟是室内PM_{2.5}污染的主要来源^[32],同时研究发现JNK信号通路在香烟烟雾所致肺损伤机制中发挥重要作用。李琪等^[33]采用JNK抑制剂SP600125处理人气道上皮细胞,发现气道黏液蛋白分泌和表达明显下降。Zhou等^[34]还发现黏液蛋白通过JNK和APO-1通路诱导细胞凋亡。樊黎丽^[35]用烟熏法建立慢性阻塞性肺疾病模型,发现JNK蛋白表达和细胞凋亡率均高于对照组。硫化氢参与各种呼吸疾病发病机制,它通过抑制JNK和P38磷酸化,防止被动吸烟大鼠肺纤维化的发生^[36]。机动车尾气是大城市PM_{2.5}主要来源,尾气中的甲基叔丁基醚可诱导JNK和P38磷酸化水平的增高,细胞外调节蛋白激酶磷酸化水平降低,可引起大鼠学习记忆能力损伤^[37]。

3.2 粉尘与JNK信号通路

国际标准化组织规定直径小于75 μm 的固体悬浮物定义为粉尘,粉尘是我国法定职业病尘肺的危害因

素之一,生产性粉尘引起的尘肺病严重危害作业工人健康。石英是一种无机粉尘。张凤梅^[38]采用石英刺激人肺成纤维细胞,发现JNK通路可调节周期素依赖蛋白激酶和CDK4蛋白的表达,参与石英诱导的细胞周期S期阻滞。DNA依赖性蛋白激酶参与JNK磷酸化,以及C-jun(ser60, ser63)位点磷酸化,参与激活子蛋白-1活化,是JNK信号转导通路的上游激酶,继而活化JNK, c-jun等信号分子,促进DNA双链断裂损伤的修复。随后刘海峰^[39]发现,JNK(Thr183/try185)磷酸化水平增高受抑制,对总JNK表达水平无影响。游离二氧化硅粉尘(SiO₂)是引起尘肺的主要病因,JNK在SiO₂诱导信号转导通路活化过程中起关键作用, SiO₂诱导肺组织中JNK1、P-38、细胞外调节蛋白激酶表达水平增加,以上三种蛋白在SiO₂诱导肺损伤过程中发挥关键作用^[40]。郭肖非^[41]研究发现, SiO₂染毒处理肺巨噬细胞后,JNK蛋白和细胞凋亡水平均高于对照组,这表明SiO₂通过JNK信号通路诱导细胞凋亡。Antognelli^[42]也发现晶体SiO₂通过JNK和JNF-kB通路诱导支气管细胞凋亡,诱发支气管炎。

3.3 稀土颗粒与JNK信号通路

稀土元素包括镧系元素以及与镧系元素化学性质相似的钪和钇共17种元素。近年来有研究表明,稀土元素对人体的毒性作用与JNK信号通路有关。Kynosseva^[43]研究具有抗氧化活性的氧化铈纳米颗粒对视网膜血管瘤的影响时发现,氧化铈抑制ERK1/2、JNK和P38激酶的活化。Cai等^[44]也发现氧化铈通过JNK-NF-kB通路抑制细胞凋亡,减少血管渗漏。但也有研究表明,氧化铈对JNK蛋白激酶具有促进作用,它通过氧化应激和JNK信号通路诱导人肝癌细胞凋亡,细胞经氧化铈处理后活性氧活性、JNK和P38蛋白水平均升高,超氧化物歧化酶活性降低^[45]。氯化镧引起大鼠海马细胞p-JNK、硝酸化的纤维素醇需求酶-1、caspase-3和caspase-12蛋白表达水平升高,因此推测氯化镧可能通过肌醇酶1-C-Jun氨基端激酶信号通路诱导细胞凋亡^[46]。前列腺癌细胞经镧处理后JNK磷酸化水平升高^[47],激活JNK通路,诱导细胞分化,而钆对细胞的诱导作用无明显影响;但也有研究发现,钆通过激活caspase-3、caspase-8、氨基端激酶、细胞外调节蛋白激酶蛋白诱导细胞凋亡^[48]。

4 展望

综上所述,PM_{2.5}、粉尘和稀土颗粒通过JNK信号

通路对细胞造成损伤,凋亡信号调节激酶1、转化生长因子激酶1等调节因子激活下游凋亡、炎症等相关因子的活性。尽管JNK信号通路参与颗粒物引起的细胞损伤,但哪些激酶在JNK通路中起主导作用,是否有特异性的分子标志物能应用于相关疾病的早期诊断和治疗等具体机制尚仍不明确。此外,长期低剂量接触颗粒物对JNK信号通路影响的研究较少。如果能够发现JNK通路中的特异性分子标志物,就可以做到在分子水平早期筛查和诊断,采取相应措施减少大气污染物的暴露,为疾病提供新的诊断治疗方向。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献

- [1] Carlsten C, Melén E. Air pollution, genetics, and allergy: an update[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012, 12(5): 455-461.
- [2] 陈晨, 杜宗豪, 孙庆华, 等. 北京二区县2013年1月雾霾事件人群呼吸系统疾病死亡风险回顾性分析[J]. *环境与健康杂志*, 2015, 32(12): 1050-1054.
- [3] 田佩瑶, 赵竹, 陶晶, 等. 室内空气PM_{2.5}颗粒物中24种金属元素ICP-MS测定[EB/OL]. [2016-03-01]. <http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20160406.0817.042.html>.
- [4] Soberanes S, Gonzalez A, Urich D, et al. Particulate matter air pollution induces hypermethylation of the p16 promoter via a mitochondrial ROS-JNK-DNMT1 pathway[J]. *Sci Rep*, 2012, 2: 275.
- [5] Könczöl M, Ebeling S, Goldenberg E, et al. Cytotoxicity and genotoxicity of size-fractionated iron oxide (magnetite) in A549 human lung epithelial cells: role of ROS, JNK, and NF-κB[J]. *Chem Res Toxicol*, 2011, 24(9): 1460-1475.
- [6] Zheng Z, Xu X, Zhang X, et al. Exposure to ambient particulate matter induces a NASH-like phenotype and impairs hepatic glucose metabolism in an animal model[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(1): 148-154.
- [7] 杨加鹏, 曹宇, 黄云超, 等. 宣威地区所产烟煤燃烧产出可吸入细颗粒物与肺癌发病的关系研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2015, 18(7): 403-408.
- [8] Cargnello M, Roux PP. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2011, 75(1): 50-83.
- [9] Weston CR, Davis RJ. The JNK signal transduction pathway[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19(2): 142-149.

- [10] Ichijo H, Nishidai E, Irie K, et al. Induction of apoptosis by ASK1, a mammalian MAPKKK that activates SAPK/JNK and p38 signaling pathways[J]. Science, 1997, 275(5296): 90-94.
- [11] Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species(Ros) homeostasis and redox regulation in cellular signaling[J]. Cell Signal, 2012, 24(5): 981-990.
- [12] Lin MH, Yen JH, Weng CY, et al. Lipid peroxidation end product 4-hydroxy-trans-2-nonenal triggers unfolded protein response and heme oxygenase-1 expression in PC12 cells: role of ROS and MAPK pathways[J]. Toxicology, 2014, 315: 24-37.
- [13] Weston CR, Lambright DG, Davis RJ. Signal transduction: MAP kinase signaling specificity[J]. Science, 2002, 296(5577): 2345-2347.
- [14] 张全光. MLK3 结合蛋白对脑缺血 JNK 通路调控的研究[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2006.
- [15] Kant S, Swat W, Zhang S, et al. TNF-stimulated MAP kinase activation mediated by a Rho family GTPase signaling pathway[J]. Genes Dev, 2011, 25(19): 2069-2078.
- [16] van den Berg MC, van Gogh IJ, Smits AM, et al. The small GTPase RALA controls c-Jun N-terminal kinase-mediated FOXO activation by regulation of a JIP1 scaffold complex[J]. J Biol Chem, 2013, 288(30): 21729-21741.
- [17] Geuking P, Narasimamurthy R, Lemaitre B, et al. A non-redundant role for Drosophila Mkk4 and hemipterous/Mkk7 in TAK1-mediated activation of JNK[J]. PLoS One, 2009, 4(11): e7709.
- [18] Freudtsperger C, Bian Y, Contag Wise S, et al. TGF- β and NF- κ B signal pathway cross-talk is mediated through TAK1 and SMAD7 in a subset of head and neck cancers[J]. Oncogene, 2013, 32(12): 1549-1559.
- [19] Yao X, Li G, Bai Q, et al. Taraxerol inhibits LPS-induced inflammatory responses through suppression of TAK1 and Akt activation[J]. Int Immunopharmacol, 2013, 15(2): 316-324.
- [20] Sakurai H. Targeting of TAK1 in inflammatory disorders and cancer[J]. Trends Pharmacol Sci, 2012, 33(10): 522-530.
- [21] Ajibade AA, Wang HY, Wang RF. Cell type-specific function of TAK1 in innate immune signaling[J]. Trends Immunol, 2013, 34(7): 307-316.
- [22] 王生级, 吴伟, 范晓婷, 等. 干预 DAG-PKC 信号转导通路对糖尿病大鼠心肌细胞 *JNK1* 和 *IRS1* 基因表达的影响[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2014, 23(1): 40-44.
- [23] Min L, Ji Y, Bakiri L, et al. Liver cancer initiation is controlled by AP-1 through SIRT6-dependent inhibition of survivin[J]. Nat Cell Biol, 2012, 14(11): 1203-1211.
- [24] 宋年华, 李丹, 徐岩. 肾脏缺血再灌注损伤大鼠肾组织 JNK/ATF-2 信号通路表达及意义[J]. 山东医药, 2013, 53(6): 9-11.
- [25] 靳吉寅. 氟和亚硫酸钠对小鼠睾丸 MAPK 信号通路影响的研究[D]. 晋中: 山西农业大学, 2013.
- [26] 袁磊, 陈旭东, 范文娟, 等. 沉默 *Notch1* 基因促进人乳腺癌 MCF-7 细胞 JNK1 和 P53 磷酸化[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(6): 1014-1019.
- [27] 崔亮亮, 李新伟, 耿兴义, 等. 2013 年济南市大气 PM_{2.5} 污染及雾霾事件对儿童门诊量影响的时间序列分析[J]. 环境与健康杂志, 2015, 32(6): 489-493.
- [28] 张志红, 赵莹, 童国强, 等. MAPK 信号通路在 PM_{2.5} 致 Jurkat T 细胞细胞因子改变中的调控作用[J]. 现代预防医学, 2014, 41(9): 1562-1565.
- [29] 赵莹, 张志红, 刘杰静, 等. MAPK 信号通路在交通相关 PM_{2.5} 诱导 CEM-6T 细胞凋亡中作用[J]. 中国预防医学杂志, 2014, 15(1): 1-4.
- [30] 温建立, 李琪, 周向东. JNK1/2-AP1 信号转导通路对 PM_{2.5} 所致气道黏液高分泌的介导作用[J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(1): 23-27.
- [31] Li R, Ning Z, Cui J, et al. Ultrafine particles from diesel engines induce vascular oxidative stress via JNK activation[J]. Free Radic Biol Med, 2009, 46(6): 775-782.
- [32] Connolly GN, Carpenter CM, Travers MJ, et al. How smoke-free laws improve air quality: a global study of Irish pubs[J]. Nicotine Tob Res, 2009, 11(6): 600-605.
- [33] 李琪, 周向东. JNK 信号转导通路介导吸烟所致的气道黏液高分泌[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(8): 1587-1589.
- [34] Zhou JS, Zhao Y, Zhou HB, et al. Autophagy plays an essential role in cigarette smoke-induced expression of MUC5AC in airway Epithelium[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 310(11): L1042-L1052, doi: 10.1152/ajplung.00418.2015.
- [35] 樊黎丽. JNK 与 ERK 在慢性阻塞性肺疾病大鼠骨骼肌细胞凋亡中的作用[J]. 武汉大学学报(医学版), 2015, 36(6): 891-895.
- [36] Zhou X, An G, Chen J. Inhibitory effects of hydrogen sulphide on pulmonary fibrosis in smoking rats via attenuation of

- exacerbates nanoparticles induced brain pathology[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2012, 11(1): 26-39.
- [22] Sharma HS, Patnaik R, Sharma A. Diabetes aggravates nanoparticles induced breakdown of the blood-brain barrier permeability, brain edema formation, alterations in cerebral blood flow and neuronal injury. An experimental study using physiological and morphological investigations in the rat[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2010, 10(12): 7931-7945.
- [23] Folkmann JK, Risom L, Hansen CS, et al. Oxidatively damaged DNA and inflammation in the liver of dyslipidemic ApoE-/- mice exposed to diesel exhaust particles[J]. *Toxicology*, 2007, 237(1/2/3): 134-144.
- [24] Xu YY, Yang J, Shen T, et al. Intravenous administration of multi-walled carbon nanotubes affects the formation of atherosclerosis in Sprague-Dawley rats[J]. *J Occup Health*, 2012, 54(5): 361-369.
- [25] Tomaru M, Takano H, Inoue KI, et al. Pulmonary exposure to diesel exhaust particles enhances fatty change of the liver in obese diabetic mice[J]. *Int J Mol Med*, 2007, 19(1): 17-22.
- (收稿日期: 2016-01-27)
- (英文编辑: 汪源; 编辑: 王晓宇; 校对: 陶黎纳)
-
- (上接第1109页)
- oxidative stress and inflammation[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(6): 1098-1103, doi: 10.1111/jcmm.12254.
- [37] 张云. 甲基叔丁基醚(MTBE)对大鼠学习记忆能力影响及其机制的初步研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2007.
- [38] 张凤梅. 石英致DNA双链断裂修复的DNA-PKcs/JNK/P53信号转导通路[D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2009.
- [39] 刘海峰. Ku80在石英致DNA双链断裂修复的DNA-PK/JNK信号转导通路中的作用[D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2010.
- [40] 李曙芳. 五味子乙素干预二氧化硅致大鼠肺损伤的研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2009.
- [41] 郭肖非, 王伟, 肖倩. 肿瘤坏死因子相关受体2介导的IRE1-JNK信号通路在染矽尘大鼠肺泡巨噬细胞凋亡中的作用[J]. *环境与职业医学*, 2015, 32(4): 355-357.
- [42] Antognelli C, Gambelungh A, Muzi G, et al. Peroxynitrite-mediated glyoxalase I epigenetic inhibition drives apoptosis in airway epithelial cells exposed to crystalline silica via a novel mechanism involving argpyrimidine-modified Hsp70, JNK, and NF- κ B[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 84: 128-141.
- [43] Kyosseva SV, Chen L, Seal S, et al. Nanoceria inhibit expression of genes associated with inflammation and angiogenesis in the retina of Vldlr null mice[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 116: 63-74.
- [44] Cai X, Seal S, McGinnis JF. Sustained inhibition of neovascularization in vldlr-/- mice following intravitreal injection of cerium oxide nanoparticles and the role of the ASK1-P38/JNK-NF- κ B pathway[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(1): 249-258.
- [45] Cheng G, Guo W, Han L, et al. Cerium oxide nanoparticles induce cytotoxicity in human hepatoma SMMC-7721 cells via oxidative stress and the activation of MAPK signaling pathways[J]. *Toxicol Vitro*, 2013, 27(3): 1082-1088.
- [46] 杨敬华, 刘秋芳, 巫生文, 等. 氯化镧对子代大鼠海马内质网应激凋亡途径的影响[J]. *环境与健康杂志*, 2013, 30(12): 1037-1041.
- [47] 张征来, 王芑, 黄健, 等. 镧和钆对DU145细胞诱导的前成骨细胞和破骨细胞分化的影响[J]. *科学通报*, 2012, 57(6): 418-423.
- [48] Ye L, Shi Z, Liu H, et al. GdCl₃ induced Hep G2 cell death through mitochondrial and external death pathways without significant elevation of ROS generation[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2013, 151(1): 148-155.
- (收稿日期: 2016-05-26)
- (英文编辑: 汪源; 编辑: 王晓宇; 校对: 葛宏妍)