

活性氧与肿瘤关系的研究进展

李 瑾综述, 刘 炯审校

【摘要】 活性氧(ROS)主要是细胞线粒体电子传递链产生的一些性质活泼的含氧物质。肿瘤相关基因可能会诱导活性氧的产生,继而激活与肿瘤发生发展相关的信号通路。ROS因为浓度的不同,对细胞也具有不同的作用。肿瘤细胞出现原因是细胞在分裂、增殖的过程中基因发生突变,ROS则会促进这一过程。而细胞死亡的原因是ROS导致细胞DNA、蛋白质、脂质的损伤。文章主要从ROS的生成与清除、ROS的致癌作用、ROS的抑癌作用等方面进行综述。

【关键词】 活性氧;肿瘤;凋亡

【中图分类号】 R73 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2019)03-0297-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.03.016

Progress study of reactive oxygen species and tumor

LI Jin¹ reviewing, LIU Jiong² checking

(1. Bengbu Medical College, Bengbu 233003, Anhui, China; 2. Department of Gastroenterology, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Reactive oxygen species (ROS) is the general name for the active oxygen metabolites that the mainly production from electron transport chain. Tumor-associated genes may induce the production of ROS, which in turn activate the signal pathways involved in tumor development. ROS promotes cell mitosis and proliferation, increases genomic instability and induces tumorigenesis and development. However, the high concentration of ROS causes the damage of DNA, protein and lipid, eventually leading to cell death. This article reviews the generation and clearance, the carcinogenic effect, and the anti-cancer effect of ROS.

【Key words】 reactive oxygen species; tumor; apoptosis

0 引 言

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是包含氧分子(dioxygen, O_2)、超氧阴离子(superoxide anion, O_2^-)、过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)、羟自由基(hydroxyl radical, $HO\cdot$)等性质活泼的物质,主要来源于细胞线粒体电子传递链。研究发现,ROS会增加细胞基因发生突变的风险,但ROS又会引起DNA、蛋白质、脂质的损伤,导致细胞死亡^[1]。本文

主要就ROS与肿瘤的关系作一综述。

1 ROS的生成与清除

电子在线粒体呼吸链酶的作用下形成 O_2^- ,随后与NADPH作用生成 O_2^- , O_2^- 通过电子呼吸链复合体进入线粒体,或通过阴离子通道进入细胞质,而超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)则会将 O_2^- 还原成 H_2O_2 ,之后通过芬顿反应, H_2O_2 生成 $HO\cdot$ 。ROS除线粒体电子传递链,其他途径也可产生,如细胞色素P450途径、氧化磷酸化途径等。

ROS的清除主要依靠酶,如过氧化物酶、过氧化氢酶(catalase, CAT)、还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)、抗氧化蛋白等。GPX及CAT

作者单位:233033 蚌埠,蚌埠医学院(李 瑾);210002 南京,东部战区总医院(原南京军区南京总医院)消化内科(刘 炯)

通信作者:刘 炯, E-mail: liujiong64@sohu.com

都可将 H_2O_2 还原为 H_2O , 但还原的过程却互不相同, GPX 是在还原 GSH 的过程中将 H_2O_2 变成 H_2O ^[2], 而 CAT 则直接将 H_2O_2 还原成 H_2O , 不需要任何辅助因子。红系衍生的核因子 2 相关因子 (nuclear factor [erythroid-derived 2]-like 2, NRF2) 因为 ROS 氧化接头蛋白失活而趋向稳定, 导致抗氧化蛋白增加^[3], 从而清除部分 ROS。

2 ROS 的致癌作用

早期临床实验表明, 晚期肿瘤患者通过静脉注射维生素 C 取得了较好的治疗效果, 因此猜测 ROS 升高可能会导致肿瘤的发生^[4]。之后更多的实验研究进一步支持了 ROS 促进肿瘤发生的观点, 如结肠癌患者中氧化损伤产物升高, 抗氧化酶明显降低^[5]。

2.1 ROS 升高的致癌作用

2.1.1 相关基因调控 ROS 的产生 p53 基因与 ROS。实验证明, p53 功能缺失后会升高 ROS 水平, 促进小鼠胰腺癌的生长^[6]。p53 主要通过控制一些调节 ROS 代谢酶的表达来调节 ROS, 从而调节细胞的氧化还原能力来抑制肿瘤的生长。如 NADPH 可增加 GSH 来降低 ROS 的水平, 而 p53 则会加快产生 NADPH 的磷酸戊糖途径^[7]。p53 也可通过增加细胞表面的巯基及细胞内的 GSH、SOD 水平来降低 ROS 的水平^[8]。p53 抗氧化功能还包括上调 GPX1、NRF2, 以及维持线粒体结构功能正常, 从而限制 ROS 的产生^[9]。因此, 当 p53 发生突变时, ROS 水平升高, 促进了肿瘤的发生。

K-Ras 基因与 ROS。K-Ras 基因通过促进 NADPH 氧化酶 (NOX) 的组分 p47phox 与胞膜组分 p22phox 结合, 激活 NADPH 氧化酶, 生成 ROS, 诱导肿瘤的发生, 但 CAT 则会阻断这一途径, 抑制肿瘤的发生^[10]。有实验支持, K-Ras 基因通过激活 NOX 产生 ROS, 促进肿瘤细胞的生成, 但 NOX 抑制剂的阻断使得肿瘤细胞死亡^[11]。此外, K-Ras 被激活后可上调 miR-155, 使得调节 SOD2 及 CAT 生成的转录因子 FOXO3a 失去了其正常的转录活性, 从而促进 ROS 的产生, 诱导细胞增殖与转化^[12]。

线粒体去乙酰化酶 3 (NAD-dependent deacetylase sirtuin-3, SIRT3) 基因及其他基因与 ROS。SIRT3 基因作为抑癌基因, 敲除 SIRT3 的小鼠形成了乳腺肿瘤, 原因可能是 SIRT3 的缺失通过抗氧化途

径及相关代谢, 增加了 ROS 的水平, 从而导致基因组及线粒体 DNA 的不稳定^[13-15]。除上述的基因外, 在编码乳腺癌 1 (Brca1) 缺陷型乳腺癌的小鼠模型中, ROS 的产生可增加 DNA 损伤并促进肿瘤的发生^[16]。在白血病干细胞中, 癌基因 BCR-ABL 的表达产物可诱导 ROS 产生^[16]。

2.1.2 ROS 参与的相关信号通路 活化的磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 信号通路会促进细胞增殖与存活。抑癌基因 PTEN 的半胱氨酸残基由于 H_2O_2 的氧化而失活, PI3K/AKT 信号通路就被失活的 PTEN 激活, 随后一方面激活 NOX; 一方面使 FOXO3a 磷酸化, 磷酸化的 FOXO3a 不能进行正常的转录; 一方面糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 会抑制丙酮酸脱氢酶及 α -酮戊二酸脱氢酶复合体, 降低 ROS 的产生, 而激活的信号通路促使 GSK-3 β 发生磷酸化, 使之活性降低, 这些促进 ROS 的生成, 易于癌细胞生长^[18-20]。研究表明, 对于 Brca1 缺陷型乳腺癌, 过量表达的 PTEN 会抑制 PI3K/AKT 信号通路, 降低癌细胞对 ROS 耐受的阈值, 到达治疗的作用^[21]。

IL-6/信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路参与了肿瘤的发生与发展过程, 细胞因子信号转导抑制蛋白 3 (suppressors of cytokine signaling 3, SOCS3) 可负性调节 IL-6/STAT3, 从而抑制肿瘤的生长。实验证明, HBV 可诱导 ROS 的产生, 积累的 ROS 介导 Snail 与 SOCS3 结合, 抑制 SOCS3 的表达, 继而激活 IL-6/STAT3 信号通路, 促进肿瘤的发生^[22]。此外, IL-6 与 NOX4 相互促进各自的表达, 导致 NOX4/AKT 与 IL-6/STAT3 两种信号通路之间也存在相互促进的作用, 最终促进癌细胞的增殖与存活^[23]。

2.1.3 其他方式 在肿瘤发生发展的其他方式中, 影响细胞周期的表皮细胞生长因子及细胞周期调节分子均可被升高的 ROS 激活。另外, 缺氧诱导因子、血管内皮生长因子及肿瘤微环境中的 MMP-1 均可被 ROS 刺激, 促进肿瘤血管的生成^[24-25]。

2.2 ROS 降低的致癌作用 虽然 ROS 能促进肿瘤细胞的增殖及转移, 但也有研究表明, 抗氧化剂, 如维生素 E、抗氧化剂 NAC 等可能因为 ROS 减少及 DNA 损伤, 反而会促进小鼠肿瘤的发生^[26]。

2.2.1 相关基因调控 ROS 的产生 *SIRT3* 基因与 ROS。前文叙述了 *SIRT3* 作为抑癌基因的作用。作为原癌基因, *SIRT3* 可能通过直接或间接去乙酰化 FOXO3a 来调节 MnSOD 及 CAT^[27-28], 还可能通过 ECT、三羧酸循环等途径来调节线粒体功能^[29], 降低 ROS 水平, 从而加快肿瘤的进展。

TIGAR 基因与 ROS。研究表明, 在乳腺癌和肺癌中发现 GSH 的水平增加^[26,30]。作为与细胞内氧化还原反应密切相关的 GSH, 其合成通过两步酶促反应完成。首先, 谷氨酸和半胱氨酸在谷氨酸-半胱氨酸连接酶的催化下, 形成 γ -谷氨酰半胱氨酸。之后, 2 个甘氨酸与 γ -谷氨酰半胱氨酸由于谷胱甘肽合成酶的催化形成 GSH。调节糖代谢的基因 *TIGAR* 可维持 GSH 水平, 而 *TIGAR* 的缺失会抑制癌细胞的增殖与存活, 即 ROS 降低会促进癌细胞的增殖与存活^[31]。

2.2.2 CD44/GSH 信号通路 CD44 是一种黏附分子, 与肿瘤具有密切关系, 其降低 ROS 的主要途径就是通过变异型 CD44 与谷氨酸-胱氨酸转运子 xCT 亚基相互作用并使其稳定, 从而增加胞内 GSH 的含量, 降低 ROS 的水平, 保护肿瘤干细胞抵御 ROS 的损伤效应, 促进肿瘤增殖、转移及耐药^[32]。此外, 丙酮酸激酶 M2 (glycolytic enzyme pyruvate kinase M2, PKM2) 是糖酵解过程中的限制酶, 实验表明当其活性受到抑制后可促进肿瘤的形成^[33]。PKM2 的表达和活性的降低可促进 NADPH 的产生, 降低 ROS。而 CD44 可使 PKM2 发生磷酸化来降低其活性, 促进糖酵解过程, 增加肿瘤细胞的抗氧化能力^[34]。

3 ROS 的抑癌作用

ROS 不仅有利于肿瘤的发展, 而且还能诱导肿瘤细胞的死亡。实验证明, 黑色素瘤细胞的生长与转移可以被 ROS 抑制^[35]。p38 MAPK 通路是丝裂原活化蛋白激酶 MAPK (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族中的一部分, 参与了细胞多种信号传导的过程。实验证明, ROS 水平增高激活 p38 MAPK 通路, 缩短了造血干细胞的寿命, 而使用抗氧化剂或抑制 p38 MAPK 的活性可延长细胞生命^[36]。这说明, ROS 激活 p38 MAPK 途径会诱导细胞凋亡。在神经胶质瘤细胞中, ROS 激活 p38 MAPK 在 FOXO3 的激活和 Bmi1 蛋白质降解过程中起主要作

用, 激活的 FOXO3 会促进细胞由未分化转变至分化状态, Bmi1 的降解则会导致细胞自我更新能力的丧失^[37-38]。因此, 氧化应激可通过激活 ROS-p38 MAPK 通路来阻断胶质瘤细胞的干细胞样功能。

ROS 可通过激活细胞凋亡信号调节激酶 (apoptosis signal-regulating kinase1, ASK1)/c-JunA 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路诱导细胞的衰老和死亡。H₂O₂ 可氧化硫氧还蛋白-1 (thioredoxin, TRX1) 半胱氨酸残基, 使与 TRX1 结合的 ASK1 活化, 活化的 ASK1 又依次激活 JNK 和 p38 MAPK 激酶途径, 抑制抗凋亡因子, 促使细胞凋亡^[39]。实验证明, 在小鼠 B 淋巴瘤细胞中, 膜免疫球蛋白诱导 H₂O₂ 产生后激活 ASK1/JNK 途径, 导致细胞凋亡^[40]。

4 ROS 与肿瘤的治疗

ROS 对于肿瘤来说是既是矛也是盾, ROS 的水平不同对细胞的影响不同。因此, 对于肿瘤可通过调节 ROS 的水平来达到治疗的目的。许多治疗肿瘤的药物作用主要分为增加 ROS 及抑制抗氧化酶来诱导细胞死亡。如黄连素会通过增加 ROS 的水平, 损伤线粒体功能, 诱导乳腺癌细胞凋亡^[41]。吉西他滨和大麻素的联合应用通过 ROS 介导的细胞自噬抑制胰腺癌增长^[42]。2-ME 可抑制超氧化物歧化酶活性, 通过多种途径介导细胞凋亡^[43]。丁硫氨酸亚砷胺减少谷胱甘肽合成酶的表达, 以磷脂酰肌醇 3 激酶依赖性方式抑制肿瘤^[44]。

5 结 语

实验证明, 人胃癌组织细胞的增殖、凋亡及 ROS 水平明显高于正常组织细胞, 由此可见, ROS 升高既会促进肿瘤的形成, 也会促进其凋亡^[45]。也有实验表明, 低水平 ROS 有促进鼻咽癌细胞生长, 而高水平 ROS 具会促进鼻咽癌细胞的凋亡^[46]。临床上很多方法将 ROS 作为治疗肿瘤的方法, 如三氧化二砷、顺铂等, 但超过了 ROS 的治疗水平就有可能引起全身毒性作用。因此, ROS 对于临床治疗肿瘤来说既是朋友也是敌人, 既会促进肿瘤的发生发展, 又可作为肿瘤的治疗手段。为利用 ROS 取得具有安全有效、特异性及靶向性的临床治疗策略, 需要掌握肿瘤细胞生长和存活所需的 ROS 来源、

水平、参与的特定信号传导通路。

[参考文献]

- [1] Lau AT, Wang Y, Chiu JF. Reactive oxygen species: current knowledge and applications in cancer research and therapeutic [J]. *J Cell Biochem*, 2008, 104(2): 657-667.
- [2] Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homoeostasis network [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 95: 27-42.
- [3] Woo HA, Yim SH, Shin DH, *et al.* Inactivation of peroxiredoxin I by phosphorylation allows localized H₂O₂ accumulation for cell signaling [J]. *Cell*, 2010, 140(4): 517-528.
- [4] Szatrowski TP, Nathan CF. Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells [J]. *Cancer Res*, 1991, 51(3): 794-798.
- [5] 常 东, 赵亚双, 潘洪志. 结直肠癌患者体内氧化应激状态的评价及产物的分析 [J]. *医学研究生学报*, 2009, 22(10): 1039-1041.
- [6] Wörmann SM, Song L, Ai J, *et al.* Loss of P53 Function Activates JAK2-STAT3 Signaling to Promote Pancreatic Tumor Growth, Stroma Modification, and Gemcitabine Resistance in Mice and Is Associated With Patient Survival [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(1): 180-193.
- [7] Kruiswijk F, Labuschagne CF, Vousden KH. p53 in survival, death and metabolic health: a lifeguard with a licence to kill [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16(7): 393-405.
- [8] Banerjee A, Thyagarajan K, Chatterjee S, *et al.* Lack of p53 augments antitumor functions in cytolytic T Cells [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(18): 5229-5240.
- [9] Budanov AV, Karin M. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling [J]. *Cell*, 2008, 134(3): 451-460.
- [10] Park MT, Kim MJ, Suh Y, *et al.* Novel signaling axis for ROS generation during K-Ras-induced cellular transformation [J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(8): 1185-1197.
- [11] Wang P, Sun YC, Lu WH, *et al.* Selective killing of K-ras-transformed pancreatic cancer cells by targeting NAD(P)H oxidase [J]. *Chin J Cancer*, 2015, 34(4): 166-176.
- [12] Wang P, Zhu C, Ma M, *et al.* Micro-RNA-155 is induced by K-Ras oncogenic signal and promotes ROS stress in pancreatic cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(25): 21148-21158.
- [13] Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, *et al.* The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(5): 401-404.
- [14] Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, *et al.* Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal [J]. *Sci Signal*, 2013, 6(269): p11.
- [15] Yu W, Denu RA, Krautkramer KA, *et al.* Loss of SIRT3 provides growth advantage for B cell malignancies [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(7): 3268-3279.
- [16] Li M, Chen Q, Yu X. Chemopreventive effects of ROS targeting in a murine model of BRCA1-deficient breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(2): 448-458.
- [17] Capala ME, Pruis M, Vellenga E, *et al.* Depletion of SAM50 Specifically Targets BCR-ABL-Expressing Leukemic Stem and Progenitor Cells by Interfering with Mitochondrial Functions [J]. *Stem Cells Dev*, 2016, 25(5): 427-437.
- [18] Nakanishi A, Wada Y, Kitagishi Y, *et al.* Link between PI3K/AKT/PTEN pathway and NOX protein in diseases [J]. *Aging Dis*, 2014, 5(3): 203-211.
- [19] Yousefi B, Samadi N, Ahmadi Y. Akt and p53R2, partners that dictate the progression and invasiveness of cancer [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2014, 22: 24-29.
- [20] Koundouros N, Poulogiannis G. Phosphoinositide 3-Kinase/Akt Signaling and Redox Metabolism in Cancer [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 160.
- [21] Gorrini C, Gang BP, Bassi C, *et al.* Estrogen controls the survival of BRCA1-deficient cells via a PI3K-NRF2-regulated pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(12): 4472-4477.
- [22] Yuan K, Lei Y, Chen HN, *et al.* HBV-induced ROS accumulation promotes hepatocarcinogenesis through Snail-mediated epigenetic silencing of SOCS3 [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(4): 616-627.
- [23] Li J, Lan T, Zhang C, *et al.* Reciprocal activation between IL-6/STAT3 and NOX4/Akt signalings promotes proliferation and survival of non-small cell lung cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(2): 1031-1048.
- [24] Cho KH, Choi MJ, Jeong KJ, *et al.* A ROS/STAT3/HIF-1 α signaling cascade mediates EGF-induced TWIST1 expression and prostate cancer cell invasion [J]. *The Prostate*, 2014, 74(5): 528-536.
- [25] Sinnberg T, Noor S, Venturelli S, *et al.* The ROS-induced cytotoxicity of ascorbate is attenuated by hypoxia and HIF-1 α in the NCI60 cancer cell lines [J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(3): 530-541.
- [26] Sayin VI, Ibrahim MX, Larsson E, *et al.* Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(221): 221ra15.
- [27] Torrens-Mas M, Pons DG, Sastre-Serra J, *et al.* SIRT3 silencing sensitizes breast cancer cells to cytotoxic treatments through an increment in ROS production [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(2): 397-406.
- [28] Rangarajan P, Karthikeyan A, Lu J, *et al.* Sirtuin 3 regulates Foxo3a-mediated antioxidant pathway in microglia [J]. *Neuroscience*, 2015, 311: 398-414.
- [29] Jiang L, Kon N, Li T, *et al.* Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression [J]. *Nature*, 2015, 520

- (7545): 57-62.
- [30] Harris IS, Treloar AE, Inoue S, *et al.* Glutathione and thioredoxin antioxidant pathways synergize to drive cancer initiation and progression[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(2): 211-222.
- [31] Wanka C, Steinbach JP, Rieger J. Tp53-induced glycolysis and apoptosis regulator (TIGAR) protects glioma cells from starvation-induced cell death by up-regulating respiration and improving cellular redox homeostasis [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(40): 33436-33446.
- [32] Ishimoto T, Nagano O, Yae T, *et al.* CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system xc⁻ and thereby promotes tumor growth [J]. *Cancer cell*, 2011, 19(3): 387-400.
- [33] Israelsen WJ, Dayton TL, Davidson SM, *et al.* PKM2 isoform-specific deletion reveals a differential requirement for pyruvate kinase in tumor cells[J]. *Cell*, 2013, 155(2): 397-409.
- [34] Tamada M, Nagano O, Tateyama S, *et al.* Modulation of glucose metabolism by CD44 contributes to antioxidant status and drug resistance in cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2012, 72: 1438-1448.
- [35] Herraiz C, Calvo F, Pandya P, *et al.* Reactivation of p53 by a Cytoskeletal Sensor to Control the Balance Between DNA Damage and Tumor Dissemination[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(1): djv289.
- [36] Liou GY, Storz P. Reactive oxygen species in cancer[J]. *Free Radic Res*, 2010, 44(5): 479-496.
- [37] Sato A, Okada M, Shibuya K, *et al.* Pivotal role for ROS activation of p38 MAPK in the control of differentiation and tumor-initiating capacity of glioma-initiating cells [J]. *Stem Cell Res*, 2014, 12(1): 119-131.
- [38] Bigarella CL, Liang R, Ghaffari S. Stem cells and the impact of ROS signaling[J]. *Development*, 2014, 141(22): 4206-4218.
- [39] Nishida T, Hattori K, Watanabe K. The regulatory and signaling mechanisms of the ASK family [J]. *Adv Biol Regul*, 2017, 66: 2-22.
- [40] Furuhashi M, Takada E, Noguchi T, *et al.* Apoptosis signal-regulating kinase (ASK)-1 mediates apoptosis through activation of JNK1 following engagement of membrane immunoglobulin [J]. *Exp Cell Res*, 2009, 315(20): 3467-3476.
- [41] 谢娟, 黄新艳, 许银燕, 等. 黄连素诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡及其相关的氧化应激机制[J]. *医学研究生学报*, 2012, 25(2): 135-139.
- [42] Donadelli M, Dando I, Zaniboni T, *et al.* Gemcitabine/cannabinoid combination triggers autophagy in pancreatic cancer cells through a ROS-mediated mechanism[J]. *Cell Death Dis*, 2011, 2(4): e152.
- [43] Zhang Q, Ma Y, Cheng YF, *et al.* Involvement of reactive oxygen species in 2-methoxyestradiol-induced apoptosis in human neuroblastoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2011, 313(2): 201-210.
- [44] Cerioni L, Fiorani M, Azzolini C, *et al.* A moderate decline in U937 cell GSH levels triggers PI3 kinase/Akt-dependent Bad phosphorylation, thereby preventing an otherwise prompt apoptotic response[J]. *Pharmacol Res*, 2012, 65(3): 379-386.
- [45] 赵一兵, 杨宏宇, 陈国玉. 胃癌细胞中活性氧的变化及意义[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2007, 26(1): 70-71.
- [46] 李红艳, 黄健, 梁斌, 等. 不同剂量柚皮素介导的促氧化作用及其对 CNE2 细胞生长的调控[J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(4): 361-367.

(收稿日期:2018-10-19; 修回日期:2018-12-11)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:朱一超)