

[ 文章编号 ] 1007-385X( 2007 )06-0589-04

## 溶酶体在细胞死亡中的介导作用

### Role of lysosome in cell death

杨 杨 综述, 蔡 真 审阅 ( 浙江大学医学院附属第一医院血液科、骨髓移植中心, 杭州 310006 )

[ 摘 要 ] 溶酶体作为细胞内消化器官, 参与细胞自溶、防御等生物过程。近年来研究发现, 溶酶体在死亡信号作用下释放以组织蛋白酶为主的多种水解酶, 参与包括自噬及凋亡在内的细胞死亡, 这一过程称为溶酶体途径的凋亡。溶酶体膜通透性增加程度是决定细胞死亡类型的重要因素。释放的组织蛋白酶可通过剪切 Bel-2 家族蛋白, 引起一系列的促凋亡反应, 如线粒体膜通透性改变、激活 caspase 等; 还可以反作用于溶酶体促进其通透性改变。肿瘤的侵袭转移伴随着溶酶体功能改变及组织蛋白酶表达增加, 溶酶体的这些改变能使肿瘤细胞对死亡途径的敏感性增加。研究肿瘤相关的溶酶体成分及功能改变, 可以为肿瘤治疗提供新的思路。

[ 关键词 ] 溶酶体; 细胞程序性死亡; 肿瘤

[ 中图分类号 ] R730.2 [ 文献标识码 ] A

一直以来溶酶体被认为在凋亡中的作用仅仅是消化内吞的凋亡小体, 相当于细胞内“自杀包”, 通过释放大量非特异性的水解酶参与坏死及自噬性细胞死亡。然而越来越多的研究表明, 在凋亡过程中, 溶酶体作用不仅限于消化内吞的凋亡小体, 其释放蛋白水解酶入胞质也可引起一系列信号通路的改变——这种现象被称为“溶酶体途径的凋亡”<sup>[1]</sup>。研究溶酶体在细胞死亡中的作用, 可以为肿瘤治疗提供新思路。

### 1 溶酶体结构及功能

溶酶体为单层囊状细胞器, 内含多种蛋白酶、核酸酶、糖苷酶、脂酶等, 参与胞内大分子的降解。其中主要的一类蛋白酶被称为组织蛋白酶“Cathepsins”(Cats), 根据活性位点氨基酸的不同, 又分为半胱氨酸组织蛋白酶 B、C、F、H、K、L、N、O、S、T、U、W X, 天冬氨酸组织蛋白酶 D、E 和丝氨酸 A、G。这些酶在溶酶体内酸性环境下 (pH 4~5) 发挥作用, 在溶酶体外的 pH 中性条件下也有活性。除了降解大分子外, 溶酶体还参与许多生物过程, 如 MHC II 类分子抗原提呈、骨质重吸收、肿瘤进展及程序性细胞死亡<sup>[2]</sup>。

### 2 细胞程序性死亡

细胞程序性死亡 (programmed cell death, PCD) 不同于坏死, 是指为维持内环境稳定, 由基因控制的细胞自主的有序性的死亡。它涉及一系列基因的激活、表达以及调控等作用, 因而是具有生理性和选择性的。当发生错误时能导致肿瘤形成, 因此, 了解程序性细胞死亡的机制, 有利于肿瘤的治疗研究。程序性死亡按 Clarke 形态学分类可分为 3 种: 凋亡、自噬性死亡及坏死样细胞死亡<sup>[3]</sup>。

细胞凋亡形态学表现为: 细胞皱缩、细胞膜内陷、

染色质固缩、DNA 片段化, 最终形成凋亡小体被吞噬细胞吞噬而不激发炎症。其信号转导途径主要包括: 死亡受体途径和线粒体途径<sup>[4]</sup>。死亡受体途径: 由细胞表面的死亡受体介导。当死亡受体如 Fas、TNFR1 与相应的配体 FasL、TNF 结合, 可形成死亡诱导信号复合体, 裂解 caspase8, 进而激活下游的效应 caspase, 如 caspase3、6、7。一些外界因素如电离辐射、细胞因子缺失、热等可激活线粒体介导的内源性途径, 使线粒体膜通透性增高, 释放凋亡相关蛋白 (细胞色素 C, Smac / DIABLO 等) 激活 caspase, 从而诱导细胞凋亡。最近发现了颗粒酶 B 途径, 颗粒酶 B 为参与细胞凋亡的丝氨酸蛋白酶, 可直接裂解活化前体 caspase3, 发挥促凋亡作用; 也可通过切割 Bid 产生 tBid, 进一步活化线粒体介导的凋亡途径<sup>[5]</sup>。

自噬 (autophagy) 是广泛存在于真核细胞内的一种溶酶体依赖性的降解途径。在饥饿或应激反应时, 细胞质中形成大量包裹着待降解物质的自噬泡, 然后自噬泡与溶酶体发生融合, 形成自噬溶酶体, 待降解物质在各种酶的作用下分解。自噬在细胞发育、细胞免疫、组织重塑及对环境适应等方面有着十分重要的作用。近年来发现, 细胞自噬也能导致细胞死亡, 并受多种基因的严格调控, 如 Atg (autophagy) 基因、蛋白激酶基因和磷酸酶基因等<sup>[6]</sup>。目前, 自噬引起的细胞死亡

[ 基金项目 ] 高等学校博士学科点专项科研基金 (No. 20060335042); 国家自然科学基金 (No. 3057202)。Supported by the Research Fund for Doctoral Program of Higher Education (No. 20060335042), the National Natural Science Foundation of China (No. 30572102)

[ 作者简介 ] 杨 杨 (1983-), 女, 山东泰安市人, 硕士, 主要从事细胞凋亡方面的研究

[ 通讯作者 ] 蔡 真, E-mail: caizhen1@yahoo.com

具体机制未明,但研究表明凋亡及自噬的调控是有部分相同的<sup>[7]</sup>。神经酰胺、有死亡结构域的 Fas 相关蛋白(FADD)、Bcl-xL/Bcl-2 在调控凋亡同时,也可调控自噬。Bax/Bak 基因均敲除的小鼠胚胎成纤维细胞可抑制凋亡发生,但在致死性刺激作用下可导致非凋亡性死亡。这种死亡与自噬体有关,可被自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤所抑制,此过程需要自噬蛋白 APC5、Beclin1。因为 Beclin1 能结合 Bcl-2/Bcl-xL,因此该过程也可被 Bcl-xL 调控<sup>[8]</sup>。

一些特殊的 Caspase 非依赖的死亡归类为坏死样程序性细胞死亡。2000 年 Sperandio 等<sup>[9]</sup>发现胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor I receptor, IGFIR)能诱导一种与经典凋亡不同的死亡表型,并定义为 Paraptosis。其主要的形态学特征是各种细胞器的肿胀、胞膜的破坏等。最近研究<sup>[10]</sup>发现,Paraptosis 抑制剂 AIP-1/Alix 可抑制表皮生长因子诱导的垂体细胞死亡,但凋亡抑制剂对其无抑制作用。现在有关 Paraptosis 的文献报道较少,其机制有待于进一步深入研究。

### 3 溶酶体酶在 PCD 中的作用

大量实验表明,溶酶体酶参与或调控包括肿瘤细胞在内的程序性死亡。这些酶在细胞死亡中的作用是有争议的。CatC 在颗粒酶途径的凋亡过程中可间接激活 caspases,缺乏 CatC 的小鼠细胞毒性淋巴细胞表现出凋亡障碍,类似于缺乏穿孔素或颗粒酶 A 或 B 的淋巴细胞<sup>[11]</sup>;CatL 参与  $\beta$  淀粉样多肽诱导的神经元的凋亡,其抑制剂则抑制如 caspase-3 激活、DNA 片段化等凋亡现象<sup>[12]</sup>。部分研究表明 CatD 有促凋亡作用,其抑制剂可抑制  $H_2O_2$  诱导的 II 型肺泡细胞的凋亡<sup>[13]</sup>。但许多实验也表明某些条件下 Cat 也可抑制凋亡发生。Cat 抑制剂,可引起白血病和淋巴瘤细胞的凋亡<sup>[14]</sup>。CatD 水平上调可减少十字孢碱诱导的神经胶质瘤细胞凋亡,延缓 caspase-3 的活性,增加抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达<sup>[15]</sup>。上述研究提示不同的细胞类型、不同刺激物下引起的释放溶酶体酶可作用于不同的底物,产生不同的作用。溶酶体中的酸性鞘磷脂酶(SMase)能分解鞘磷脂成神经酰胺及磷酸胆碱,神经酰胺酶又将神经酰胺分解成鞘氨醇。这两种酶可参与不同因素引起的凋亡反应<sup>[16]</sup>。其他的一些溶酶体酶,如软脂酰蛋白硫酯酶等也参与细胞死亡,但目前有关研究比较少。

### 4 溶酶体膜通透性改变的相关机制

溶酶体通过释放溶酶体酶入胞质降解蛋白质等参与凋亡。研究表明,在凋亡过程中,溶酶体酶释放为部

分性或选择性的,其通透性增加程度是决定细胞死亡类型的重要因素。当溶酶体膜完全破裂释放大酶入胞质导致非调控性坏死;当膜释放少量酶时引起凋亡<sup>[17]</sup>。释放的酶一方面可直接剪切细胞底物,另一方面与 caspases 共同作用参与信号途径<sup>[18]</sup>。但溶酶体酶释放的具体机制仍不清楚。目前有几种关于溶酶体通透性改变机制的假说。

一种假说认为,鞘氨醇与溶酶体通透性增高有关<sup>[19]</sup>。在一些由 TNF- $\alpha$  介导的凋亡模型中,溶酶体内鞘氨醇聚集,使溶酶体膜通透性增加,从而释放酶入胞质。实验表明,低浓度的鞘氨醇使溶酶体释放呈浓度依赖性,进而激活 caspase,使线粒体膜通透性升高;高浓度则导致溶酶体酶大量释放,引起非 caspase 依赖性的坏死。

另一种假说认为,线粒体产生的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)也可促进溶酶体膜通透性增高<sup>[20]</sup>。铁介导的氧自由基损伤了溶酶体膜,释放各种酶。使溶酶体膜通透性增加的凋亡刺激因子,如 TNF- $\alpha$ 、脂多糖等在凋亡过程中能诱导  $H_2O_2$  产生。实验<sup>[21]</sup>表明 ROS 引起的溶酶体膜改变早于引起线粒体膜改变。溶酶体酶作用于线粒体,促其生成  $H_2O_2$ ,反作用于溶酶体导致更多酶的释放。短期暴露于低浓度  $H_2O_2$ ,可激活磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2),通过降解膜磷脂使线粒体和溶酶体等胞内细胞器膜不稳定,间接引起溶酶体破裂。在由 TNF- $\alpha$  及氧化应激引起的凋亡中,可见到 PLA2 的激活。溶酶体破裂释放 CatB,一方面引起线粒体产生 ROS,另一方面激活 PLA2,两者均可导致溶酶体膜破裂<sup>[22]</sup>。

也有人认为 Bcl-2 家族蛋白定位于溶酶体膜,对溶酶体膜通透性也有作用。其机制可能类似于在线粒体外膜形成孔道。Bax 在十字孢碱作用下可转移至溶酶体膜促酶释放<sup>[23]</sup>。Bid 参与由 TNF- $\alpha$  介导的肝细胞溶酶体破裂,释放 CatB 可激活 caspase-2,进而引起线粒体释放细胞色素 C<sup>[24]</sup>。反之,促凋亡蛋白的拮抗剂能起到保护作用。

溶酶体释放的酶本身也可以促使膜通透性增高。在由 TNF- $\alpha$  介导的 CatB 缺失细胞的凋亡过程中,溶酶体破裂减少,提示溶酶体酶不仅仅是被动释放,也主动破坏溶酶体膜稳定性<sup>[25]</sup>。丝氨酸蛋白酶抑制剂 Spi2A,通过抑制 CatB 减少溶酶体破裂,NF- $\kappa$ B 也可通过增加 Spi2A 转录抑制溶酶体途径的凋亡<sup>[26]</sup>。

目前看来多种机制作用于溶酶体膜使其破裂,并释放溶酶体酶,这一过程并不需要特殊载体。释放的溶酶体酶多少,取决于膜的破坏程度。

### 5 溶酶体介导的凋亡机制

现在研究普遍认同溶酶体在凋亡中的重要作用,溶

酶体通透性增加存在于凋亡级联反应的早期,促进其他凋亡反应,如使线粒体膜不稳定、caspases 激活。但是溶酶体酶与 caspases 在激发和执行凋亡中的具体作用仍不清楚。溶酶体酶释放入胞质如何引起凋亡,是否能通过直接剪切 caspase 来参与凋亡级联反应?事实上,在体外实验中 CatB 能剪切激活 caspases1 和 11,但这些 caspases 仅参与炎症反应并不参与凋亡过程。相反, CatsB、H、K 等不能剪切 caspases2、-3、-6、-7 等执行蛋白,提示由 Cats 直接剪切激活 caspases 是不可能的。然而在体外, CatL 蛋白酶可以间接剪切激活 caspases<sup>[27]</sup>。这些实验还不能确定 Cats 具体作用于哪些底物。

溶酶体破裂导致胞质酸化,可能参与溶酶体途径的 PCD。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 介导的胞质酸化在由药物引起肿瘤细胞凋亡中起重要作用,胞质酸化使 Bax 转移至线粒体;能够抑制胞质酸化的信号可抑制细胞死亡<sup>[28]</sup>。通过抑制 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 离子交换泵引起胞内酸化,可导致白细胞弹性蛋白酶抑制剂转换为核酸内切酶 II,后者可引起 DNA 片段化和细胞死亡<sup>[29]</sup>。

释放的溶酶体酶可与前凋亡相关因子共同作用于线粒体,促进凋亡。但这些酶怎样作用于线粒体?纯化的 CatB 只能引起少量的细胞色素 C 释放,与胞内溶物一起作用于线粒体时则可产生大量细胞色素 C,表明有胞质中存在一种或多种因子参与溶酶体酶及线粒体之间的作用。胞质中的因子有待进一步确定,有人认为这些因子可能为 Bcl-2 家族成员<sup>[30]</sup>。如 Bid 可被溶酶体酶剪切,然后转移至线粒体;在体外,溶酶体的提取物也可剪切 Bid 引起细胞色素 C 释放;同样, CatD 也可剪切激活 Bid。然而研究发现,在 CatB 缺失的肝细胞中, Bid 的水平没有变化,提示有多种溶酶体酶或非溶酶体酶剪切 Bid。溶酶体也可通过激活 Bax, Bak 引起线粒体外膜通透性增高,释放凋亡诱导因子引起凋亡。当 Bax 或 Bak 缺少时都可抑制线粒体膜通透性增加,但是并不影响溶酶体破裂,提示溶酶体不能直接引起线粒体膜的改变,而需要 Bax/Bak 的参与<sup>[31]</sup>。

以上研究表明,溶酶体酶并非通过某单一的途径引起凋亡,而是通由 caspases 及 Bcl-2 家族蛋白调控的多种分子途径引起。

## 6 溶酶体与肿瘤

肿瘤的浸润转移伴随着溶酶体功能改变及 Cats 表达增加<sup>[32]</sup>。在肿瘤细胞中,可观察到溶酶体从核周转移到细胞边缘,溶酶体内容物普遍释放到细胞外。随着对 Cats 主要为 CatsB、D、L 在肿瘤细胞中的表达分泌和活性的深入研究,这些酶可做为诊断肿瘤和评估预后的指标,当其表达水平增加,提示高度恶性及较差预后。释放到胞外的 Cats 可降解胞外基质,促进细胞增殖和血管

生成, Cats 抑制剂可减慢肿瘤生长<sup>[33]</sup>。虽然肿瘤细胞在经典死亡机制有缺陷,但仍可以进行程序性死亡。事实上在肿瘤发生的早期阶段,肿瘤细胞对细胞毒药物及多种致死因子十分敏感。进展性肿瘤细胞中,溶酶体的显著改变及溶酶体酶在死亡信号中仍起作用,表明溶酶体能够增加细胞死亡敏感性。研究<sup>[34]</sup>发现,不断增殖及转化能使鼠胚胎纤维母细胞对 TNF 诱导死亡的敏感性提高 1 000 倍。该过程需要 CatB 介导, CatB 缺陷的小鼠产生 TNF 耐受。然而细胞对 TNF 敏感性提高的具体机制未明,可能是快速增殖细胞可增加蛋白降解,导致溶酶体内铁含量增加,其介导的氧化应激破坏了溶酶体稳定性,从而引起细胞死亡。

## 7 结 语

自从发现溶酶体来,大多数研究集中于其代谢功能方面。目前关注溶酶体参与不同死亡模型的研究日益增多,许多物质可通过溶酶体途径诱导肿瘤细胞死亡(图 1)。溶酶体作为靶点为肿瘤治疗提供了新的策略,其参与自噬和凋亡中具体机制值得进一步研究。

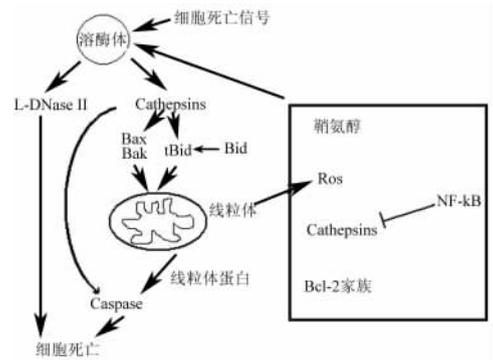


图 1 溶酶体介导的细胞死亡途径示意图

细胞死亡信号可致溶酶体膜破裂释放组织蛋白酶入胞,致胞质酸化;鞘氨醇、ROS、溶酶体酶及 Bcl-2 家族可促进溶酶体膜通透性增加;释放的溶酶体酶可剪切 Bcl-2 家族,使线粒体功能失调,释放蛋白激活 caspases,导致细胞死亡

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Guicciardi ME, Bronk SF, Werneburg NW, *et al.* cFLIPL prevents TRAIL-induced apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by inhibiting the lysosomal pathway of apoptosis[ J ]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292( 5 ): G1337-G1346.
- [ 2 ] Dell'Angelica EC, Mullins C, Caplan S, *et al.* Lysosome-related organelles[ J ]. *FASEB J*, 2000, 14( 10 ):1265-1278.
- [ 3 ] Clarke PG. Developmental cell death: morphological diversity and multiple mechanisms[ J ]. *Anat Embryol ( Berl )*, 1990, 181( 3 ): 195-213.

- [ 4 ] Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis [ J ]. *Nature*, 2000, 407( 6805 ): 770-776.
- [ 5 ] Waterhouse NJ, Sedelies KA, Browne KA, *et al.* A central role for Bid in granzyme B-induced apoptosis [ J ]. *J Biol Chem*, 2005, 280( 6 ): 4476-4482.
- [ 6 ] Qu X, Zou Z, Sun Q, *et al.* Autophagy gene-dependent clearance of apoptotic cells during embryonic development [ J ]. *Cell*, 2007, 128( 5 ): 931-946.
- [ 7 ] Thorburn J, Moore F, Rao A, *et al.* Selective inactivation of a Fas-associated death domain protein ( FADD )-dependent apoptosis and autophagy pathway in immortal epithelial cells [ J ]. *Mol Biol Cell*, 2005, 16( 3 ): 1189-1199.
- [ 8 ] Shimizu S, Kanaseki T, Mizushima N, *et al.* Role of Bel-2 family proteins in a non-apoptotic programmed cell death dependent on autophagy genes [ J ]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6( 12 ): 1221-1228.
- [ 9 ] Sperandio S, de Belle I, Bredezen DE. An alternative, nonapoptotic form of programmed cell death [ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97( 26 ): 14376-14381.
- [ 10 ] Fombonne J, Padron L, Enjalbert A, *et al.* A novel paraptosis pathway involving LEL/L-DNaseII for EGF-induced cell death in somatotrope pituitary cells [ J ]. *Apoptosis*, 2006, 11( 3 ): 367-375.
- [ 11 ] Sutton VR, Waterhouse NJ, Browne KA, *et al.* Residual active granzyme B in Cathepsin C-null lymphocytes is sufficient for perforin-dependent target cell apoptosis [ J ]. *J Cell Biol*, 2007, 176( 4 ): 425-433.
- [ 12 ] Boland B, Campbell V. Abeta-mediated activation of the apoptotic cascade in cultured cortical neurones: a role for Cathepsin-L [ J ]. *Neurobiol Aging*, 2004, 25( 1 ): 83-91.
- [ 13 ] Yin L, Stearns R, Gonzalez-Flecha B. Lysosomal and mitochondrial pathways in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis of alveolar type II cells [ J ]. *J Cell Biochem*, 2005, 94( 3 ): 433-445.
- [ 14 ] Zhu DM, Uckun FM. Cathepsin inhibition induces apoptotic death in human leukemia and lymphoma cells [ J ]. *Leuk Lymphoma*, 2000, 39( 3-4 ): 343-354.
- [ 15 ] Castino R, Pace D, Démoz M, *et al.* Lysosomal proteases as potential targets for the induction of apoptotic cell death in human neuroblastomas [ J ]. *Int J Cancer*, 2002, 97( 6 ): 775-779.
- [ 16 ] Kashkar H, Wiegmann K, Yazdanpanah B, *et al.* Acid sphingomyelinase is indispensable for UV light-induced Bax conformational change at the mitochondrial membrane [ J ]. *J Biol Chem*, 2005, 280( 21 ): 20804-20813.
- [ 17 ] Li W, Yuan X, Nordgren G, *et al.* Induction of cell death by the lysosomotropic detergent MSDH [ J ]. *FEBS Lett*, 2000, 470( 1 ): 35-39.
- [ 18 ] Leist M, Jaattela M. Triggering of apoptosis by Cathepsins [ J ]. *Cell Death Differ*, 2001, 8( 4 ): 324-326.
- [ 19 ] Woodcock J. Sphingosine and ceramide signalling in apoptosis [ J ]. *IUBMB Life*, 2006, 58( 8 ): 462-466.
- [ 20 ] Antunes F, Cadenas E, Brunk UT. Apoptosis induced by exposure to a low steady-state concentration of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> is a consequence of lysosomal rupture [ J ]. *Biochem J*, 2001, 356( Pt 2 ): 549-555.
- [ 21 ] Guicciardi ME, Deussing J, Miyoshi H, *et al.* Cathepsin B contributes to TNF-alpha-mediated hepatocyte apoptosis by promoting mitochondrial release of cytochrome c [ J ]. *J Clin Invest*, 2000, 106( 9 ): 1127-1137.
- [ 22 ] Zhao M, Antunes F, Eaton JW, *et al.* Lysosomal enzymes promote mitochondrial oxidant production, cytochrome c release and apoptosis [ J ]. *Eur J Biochem*, 2003, 270( 18 ): 3778-3786.
- [ 23 ] Kågedal K, Johansson AC, Johansson U, *et al.* Lysosomal membrane permeabilization during apoptosis— involvement of Bax [ J ]? *Int J Exp Pathol*, 2005, 86( 5 ): 309-321.
- [ 24 ] Guicciardi ME, Bronk SF, Werneburg NW, *et al.* Bid is upstream of lysosome-mediated caspase 2 activation in tumor necrosis factor alpha-induced hepatocyte apoptosis [ J ]. *Gastroenterology*, 2005, 129( 1 ): 269-284.
- [ 25 ] Werneburg NW, Guicciardi ME, Bronk SF, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha-associated lysosomal permeabilization is Cathepsin B dependent [ J ]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 283( 4 ): G947-G956.
- [ 26 ] Liu N, Raja SM, Zazzeroni F, *et al.* NF-kappaB protects from the lysosomal pathway of cell death [ J ]. *EMBO J*, 2003, 22( 19 ): 5313-5322.
- [ 27 ] Ishisaka R, Utsumi T, Kanno T, *et al.* Participation of a Cathepsin L-type protease in the activation of caspase-3 [ J ]. *Cell Struct Funct*, 1999, 24( 6 ): 465-470.
- [ 28 ] Ahmad KA, Iskandar KB, Hirpara JL, *et al.* Hydrogen peroxide-mediated cytosolic acidification is a signal for mitochondrial translocation of Bax during drug-induced apoptosis of tumor cells [ J ]. *Cancer Res*, 2004, 64( 21 ): 7867-7878.
- [ 29 ] Konstantinidis D, Koliakos G, Vafia K, *et al.* Inhibition of the Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> exchanger isoform-1 and the extracellular signal-regulated kinase induces apoptosis: a time course of events [ J ]. *Cell Physiol Biochem*, 2006, 18( 4-5 ): 211-222.
- [ 30 ] Cirman T, Oresić K, Mazovec GD, *et al.* Selective disruption of lysosomes in HeLa cells triggers apoptosis mediated by cleavage of Bid by multiple papain-like lysosomal Cathepsins [ J ]. *J Biol Chem*, 2004, 279( 5 ): 3578-3587.
- [ 31 ] Boya P, Andreau K, Poncet D, *et al.* Lysosomal membrane permeabilization induces cell death in a mitochondrion-dependent fashion [ J ]. *J Exp Med*, 2003, 197( 10 ): 1323-1334.
- [ 32 ] Rapa I, Volante M, Cappis S, *et al.* Cathepsin K is selectively expressed in the stroma of lung adenocarcinoma but not in bronchioalveolar carcinoma. A useful marker of invasive growth [ J ]. *Am J Clin Pathol*, 2006, 125( 6 ): 847-854.
- [ 33 ] Tummalaipalli P, Spomar D, Gondi CS, *et al.* RNAi-mediated abrogation of Cathepsin B and MMP-9 gene expression in a malignant meningioma cell line leads to decreased tumor growth, invasion and angiogenesis [ J ]. *Int J Oncol*, 2007, 31( 5 ): 1039-1050.
- [ 34 ] Fehrenbacher N, Gyrd-Hansen M, Poulsen B, *et al.* Sensitization to the lysosomal cell death pathway upon immortalization and transformation [ J ]. *Cancer Res*, 2004, 64( 15 ): 5301-5310.

[ 收稿日期 ] 2007 - 10 - 24

[ 修回日期 ] 2007 - 11 - 20

[ 本文编辑 ] 郁晓路