

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.06.020

## 溶酶体组织蛋白酶参与细胞凋亡过程的分子机制

### The molecular mechanism of lysosomal cathepsins in apoptosis

李志刚<sup>1,2</sup>综述,张智博<sup>2\*</sup>审阅(1. 南华大学研究生学院2008级研究生,湖南衡阳421001;2. 长沙市第一医院神经内科,湖南长沙410005)

[摘要] 溶酶体组织蛋白酶参与细胞凋亡的功能日益受到重视。目前研究认为,组织蛋白酶参与细胞凋亡的机制可能涉及三个方面:第一,通过死亡受体途径和线粒体等经典途径参与细胞凋亡;第二,通过炎症介质,部分炎症细胞等炎症反应参与细胞凋亡;第三,通过反向阻止生存信号途径活化了凋亡信号通路,从而参与细胞的凋亡。不过有部分学者认为溶酶体介导的细胞损伤可能是一种新的死亡方式或新的机制。总之,对组织蛋白酶的抑制可以明显减少细胞的死亡和损伤,随着研究的深入,溶酶体可能为肿瘤等疾病的诊治提供新的靶点。

[关键词] 溶酶体;组织蛋白酶;肿瘤;细胞凋亡;自噬

[中图分类号] R730.2; Q55

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)05-0648-05

细胞死亡已知有两种形式:细胞凋亡和细胞坏死。1972年Kerr等<sup>[1]</sup>首次提出细胞凋亡的概念:细胞凋亡是指一种天然的细胞自杀机制,是指细胞在一定的生理或病理条件下,遵循自身的程序,自己结束其生命的过程。它是一个主动的、高度有序的、基因控制的、一系列酶参与的过程;形态上有其独特的特点:细胞皱缩,膜空泡化,出芽,染色质边集,核碎裂和凋亡小体形成,最后被周围细胞吞噬,无炎症反应。细胞坏死完全不同,无凋亡小体形成,伴有明显炎症反应。人们近年来对凋亡的分子机制进行了大量的研究,希望能从凋亡的机制方面研制与之有关疾病的治疗药物提供一个新的方向。目前,对细胞凋亡机制的研究主要集中在细胞器方面,以线粒体介导的凋亡较为清楚。近年的研究发现,溶酶体与凋亡有密切的关系,打破了过去对溶酶体只与细胞坏死有关的认识。目前研究最多的就是溶酶体的组织蛋白酶(cathepsins),本文就此做一综述。

### 1 溶酶体组织蛋白酶类家族的概况

溶酶体组织蛋白酶类家族(lysosome cathepsins family)主要有两类:一是半胱氨酸(cysteine)类,目前确定有11个成员,分别是cathepsins B、C、F、H、K、L、O、S、V、W和X,其中以cathepsin B研究最多;另一类是天冬氨酸(aspartic)类,常见的就是cathepsin D<sup>[2]</sup>。Cathepsins是以酶原的形式生成,通过蛋白水解酶切除部分肽链而将其激活,其活性受到合成酶原的活化、内源性抑制剂和pH值等多方面的调节<sup>[3-4]</sup>。以前一直认为cathepsins主要在溶酶体内,但是近来研究发现在细胞内其他位置和细胞外也存在cathepsins及剪接变体,其活动涉及了重要的功能<sup>[5-9]</sup>。Cathepsins参与蛋白质的降解,为机体提供可循环利用的氨基酸原料,并在各

种生理和病理过程发挥重要的作用<sup>[4]</sup>。随着研究的深入,发现cathepsins与细胞凋亡有密切关系。

### 2 Cathepsins与凋亡的关系

#### 2.1 通过经典途径参与细胞凋亡

溶酶体可能通过经典途径(死亡受体途径和线粒体途径)参与了细胞凋亡。长久以来认为,大量溶酶体破裂,释放大量的组织蛋白酶和其他酸性蛋白酶,导致细胞坏死,而不是凋亡。但近来越来越多的实验在不同的组织细胞中发现,有限的溶酶体损伤会选择性地释放一些组织蛋白酶,从而导致细胞凋亡(图1)。

在神经组织方面,Seyfried等<sup>[10]</sup>在比较早的时候就发现了cathepsin B在大脑中动脉梗死2h再灌注后2h出现表达和活性增高,并且在脑室内注入stefin A(一种cathepsin B抑制剂)能明显减少老鼠脑梗死面积,预示着这可能是一种导致神经细胞死亡的新机制;Takuma等<sup>[11]</sup>在观察老鼠星形神经细胞凋亡时发现,cathepsin D有上调caspase 3死亡诱导因子功能,增强了天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(cysteine-containing aspartate-specific proteases, caspase)介导的细胞凋亡,cathepsins B作用恰好相反;Benchoua等<sup>[12]</sup>在老鼠大脑皮质缺血损伤时发现cathepsins B在caspase级联活化的上游,可能由此扩大了细胞的凋亡;张延波等<sup>[13]</sup>认为大鼠脑外伤后cathepsin B和cathepsin D的表达,可能与caspase 3起协同作用,共同促进细胞死亡;Zheng等<sup>[14]</sup>发现氧化性应激诱导的凋亡强度与溶酶体的通

[作者简介] 李志刚(1981-),男,江西省抚州市人,住院医师,硕士研究生,主要从事神经内科方面的研究。E-mail:992436@sina.com

\* 通信作者(Corresponding author)。E-mail: zhangzhibozb@yahoo.com.cn

透性有关,这可能是在阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)中神经细胞数量减少的一种机制。总之,溶酶体介导的细胞凋亡在神经疾病的细胞死亡当中占据着相当比重,为其诊治提供重要临床意义。

在肿瘤组织方面,Reiners 等<sup>[15]</sup>在小鼠肝癌肝 1c1c7 细胞实验发现,溶酶体释放了某些蛋白裂解了促凋亡因子 BH3 interacting domain death agonist protein(Bid),引发了线粒体释放细胞色素 C,而线粒体的膜电位( $\Delta\psi_m$ )损耗却发生在这之后,这就表明溶酶体中某些组织确实能介导细胞凋亡;虽然实验初步排除了 cathepsin B、L 和 D 的可能,但是并没有完全排除其他 cathepsins 的可能。Cirman 等<sup>[16]</sup>用 *L-leucyl-L-leucine methyl ester* 诱导 HeLa 细胞的凋亡中发现,Bid 被 cathepsins B、H、L 和 S 裂解后可以快速引发离体线粒体释放 Cyto-C,因此 Bid 可能是溶酶体损伤引发凋亡的重要介质。Caruso 等<sup>[17]</sup>在观察 TNF- $\alpha$  和放线菌酮(cycloheximide, CHX)诱导含有芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)老鼠肝细胞瘤(1c1c7)细胞凋亡过程中发现,在那些 caspase-8 前体没有被激活的细胞,TNF- $\alpha$  + CHX 可以通过溶酶体破裂释放 cathepsin D,激活 Bid,然后启动凋亡程序,AhR 无需外源性配体就可以调节溶酶体的破裂和通透性。由此可见,在肿瘤组织中,Bid 在溶酶体特别是 cathepsins 介导的细胞凋亡中起着重要的作用。

在肝脏组织方面,Guicciardi 等<sup>[18]</sup>将老鼠的肝细胞经过 TNF- $\alpha$  处理,并加入转录因子抑制剂放线菌素 D,细胞中的 caspase 介导的溶酶体释放 Cathepsin B,增强线粒体细胞色素 C 的释放以及随后的 caspase 的激活。Guicciardi 等<sup>[19]</sup>观察 TNF- $\alpha$  处理鼠肝细胞后,发现 cathepsin B 基因敲除的肝细胞未见明显凋亡,也没有细胞色素 C 释放和 caspases 9、3 的激活;而 cathepsin B 基因未敲除的肝细胞却发现肝细胞大量凋亡和 caspases 9、3 的激活。许多学者利用药物等手段抑制了 cathepsin B 的活性,结果发现在肝脏再灌注损伤、胆汁淤积、暴发性肝功能衰竭等病理过程有明显减轻肝脏损伤的作用<sup>[20-22]</sup>。因此 cathepsin B 是在肝细胞凋亡通路当中占有重要作用的蛋白酶之一。

总之,溶酶体 cathepsins 通过了不同的途径直接参与细胞的凋亡过程,且在不同组织细胞中其凋亡作用可能存在特异性。有些实验<sup>[23]</sup>则发现,cathepsins 可能以一种完全不同的、目前我们还不知道的新机制发挥调节凋亡的作用,这些问题有待于进一步深入研究。

## 2.2 通过炎症反应参与细胞凋亡

炎症反应中也普遍存在凋亡现象,cathepsins 在其中发挥着重要的作用(图 1)。

TNF- $\alpha$  是一种重要炎症介质,具有广泛生物学作用,促进凋亡是其作用之一,特别是在肝脏损伤过程中表现得尤为明显<sup>[19,24-25]</sup>。在暴发性肝功能衰竭中,TNF- $\alpha$  介导的肝细胞凋亡比较普遍<sup>[18]</sup>,使用 cathepsin B 抑制剂,可以明显减少肝细胞的凋亡,减轻肝脏损伤<sup>[22]</sup>。Shimoda 等<sup>[26]</sup>在肾缺血再灌注损伤模型中也发现,cathepsin G 基因敲除小鼠的髓过氧化物酶蛋白、中性粒细胞等炎症成分水平较野生型小鼠明显降低,凋亡细胞数以及胶原沉积也明显减少。在病原体诱导凋亡方面也可以看到 cathepsins 的重要性。Prince 等<sup>[27]</sup>发现铜绿假单胞菌有毒代谢产物绿脓菌素(pyocyanin)引起 cathepsin D 移位到胞质中,最后导致细胞的凋亡,cathepsin D 抑制剂可以阻断这一过程起到抗凋亡的作用。病毒感染导致细胞凋亡则与 cathepsins 更密切<sup>[28-31]</sup>,病毒感染早期 cathepsin B 被激活,随后启动内源性凋亡途径,是内源性凋亡途径的上游激活因子<sup>[28]</sup>。

由此可见,cathepsins 在炎症感染介导细胞凋亡中起到重要的作用。有些学者进一步发现,cathepsins 与炎症细胞(如中性粒细胞)相互作用导致细胞凋亡的发生。活化的中性粒细胞能释放了大量 cathepsin D、cathepsin G 等组织蛋白酶,cathepsin D 通过激活 caspase-8 诱导中性粒细胞凋亡,减轻炎症反应<sup>[32]</sup>;cathepsin G 诱导 EGFR 的表达,随后出现蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP2(src homology domain 2-containing tyrosine phosphatase 2)的活化,下调黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK),最后导致细胞凋亡<sup>[26,33]</sup>。mMCP-4(mouse mast cell protease-4)是小鼠结缔组织中肥大细胞表达的一种  $\beta$ -糜蛋白酶<sup>[34-36]</sup>,可以增强肥大细胞表达 cathepsins<sup>[34]</sup>,而 mMCP-4 又可以诱导细胞凋亡<sup>[37]</sup>;那么肥大细胞引起的细胞凋亡是不是通过 cathepsins 诱导?需要进一步研究。另外 Kahraman 等<sup>[38]</sup>发现胆汁郁积的肝损伤中,NK/NKT 细胞表达大量的 TRAIL(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand),导致了细胞凋亡和肝脏损伤,其中也牵涉到了 cathepsin B 释放。

可见,cathepsins 介导细胞凋亡与炎症反应的关系不是简单的上下游的关系,是一个相互作用、相互影响的一个系统,需要更深入地研究。

## 2.3 反向阻止生存信号间接参与细胞凋亡

许多生长因子如 PDGF、EGF、IGFI 以及胰岛素

都有可能通过信号转导活化 MAPK 及 Akts( PKB ) 途径, 转导细胞的存活信号; MAPK 和 Akts 对 Bad 进行磷酸化, 从阻止了 Bad 活化, 也避免了下游的 Bax 活化, 从而抑制凋亡<sup>[39]</sup>。Im 等<sup>[40]</sup>在实验中发现, 在两层 I 类胶原之间培养的原始内皮细胞加入外源性血管内皮生长因子( vascular endothelial growth factor, VEGF ) 会形成导管, 但是 cathepsin B 过度表达可以减少 VEGF 介导的导管生成; 另外, 阻止 cathepsin B 激活, 可以减少抗血管生成的蛋白-内皮抑素的水平。肿瘤发生、发展与存活信号途径有密切的关系, 研究发现在肿瘤当中加入 cathepsins 可以提高抗肿瘤药物的敏感性, 增强肿瘤细胞的凋亡<sup>[41-43]</sup>。但是, Cathepsins 与上述转导存活信号途径具体的关联, 比如 cathepsins 与上述途径中的蛋白酶有没有关系? 哪些蛋白酶有关系? 具体是什么关系? 许多问题我们还不得而知。

另外还有一种核因子  $\kappa$ B( NF- $\kappa$ B ) 值得关注。NF- $\kappa$ B 是一种几乎存在于所有细胞的转录因子, 具有转导细胞存活信号的功能。死亡受体 TNF-R1 ( tumor necrosis factor receptor 1 ) 可诱导外源性细胞凋亡, 而 NF- $\kappa$ B 可以激活抗凋亡基因转录对抗 TNF-R1 介导的凋亡。Liu 等<sup>[44]</sup>在实验 Spi2A 中发现, NF- $\kappa$ B 可以通过上调 Spi2A( serine protease inhibitor 2A, 一种 cathepsin B 抑制剂 ) 抑制 cathepsin B 的活性, 起抗凋亡的作用。

由此可以看出, 存活信号的转导途径和组织蛋白酶之间可能存在互为作用关系( 图 1 ), 但具体什么样的关系需要大量实验来证实。

### 3 组织蛋白酶介导的细胞死亡可能是一种新机制

组织蛋白酶介导的细胞死亡也可能与凋亡无关, 或介于细胞坏死与凋亡之间的一种新的死亡方式, 是一种新机制( 图 1 )。Yan 等<sup>[45]</sup>在慢性心肌缺血研究中发现, 细胞凋亡在 3 次缺血发作后最明显, 但在 6 次缺血发作后明显地减少, 而这时自噬( autophagy ) 却已增加; 免疫组化染色显示, 凋亡少的地方出现大量 cathepsin B, 提示缺血引起 cathepsin B 增多, 可能介导自噬的发生, 自噬可能是一种新的稳态机制, 可以抑制凋亡和减少慢性缺血的有害作用。Wen 等<sup>[46]</sup>在实验中发现, 持久大脑中动脉闭塞后也观察到组织蛋白酶和自噬升高, 自噬和组织蛋白酶 B 的抑制剂可以减少梗死面积, 而自噬和组织蛋白酶 B 的抑制剂能阻止 Bcl-2 下调, 暗示自噬和凋亡有交集。Cathepsins 介导的自噬有没有可能是细胞在缺血环境下一种重要的自毁机制? 有没有可能代

表了一种持久缺血引发细胞死亡的新型机制? 目前我们还不清楚, 这需要更多的实验来加以研究。另外, 抑制自噬的激活与成熟有助于减少缺血损伤, 为缺血的心脑血管疾病治疗策略提供新的方向。

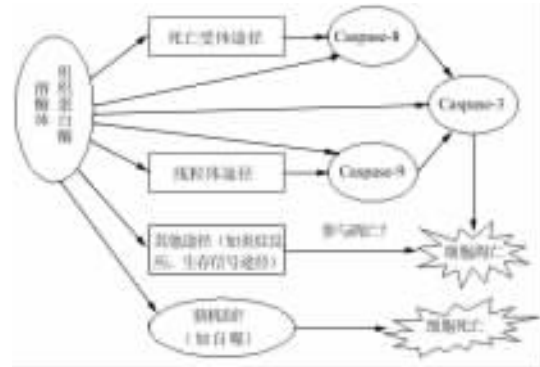


图 1 溶酶体参与细胞死亡和凋亡作用途径的示意图

### 4 结 语

综上所述, 尽管许多研究认为组织蛋白酶抑制可以明显减少细胞的死亡和损伤<sup>[47-49]</sup>, 但是溶酶体组织蛋白酶引起的细胞死亡分子机制还不是十分清楚, 还需进一步深入研究。对溶酶体组织蛋白酶引起细胞凋亡分子机制的研究可能对肿瘤等疾病发病机制和诊治有重要的临床意义。

### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics [ J ]. Br J Cancer, 1972, 26( 4 ): 239-257.
- [ 2 ] Rossi A, Deveraux Q, Turk B, et al. Comprehensive search for cysteine cathepsins in the human genome [ J ]. Biol Chem, 2004, 385( 5 ): 363-372.
- [ 3 ] Turk B, Turk D, Turk V. Lysosomal cysteine proteases: more than scavengers [ J ]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1477( 1-2 ): 98-111.
- [ 4 ] Turk V, Turk B, Guncar G, et al. Lysosomal cathepsins: structure, role in antigen processing and presentation, and cancer [ J ]. Adv Enzyme Regul, 2002, 42: 285-303.
- [ 5 ] Goulet B, Baruch A, Moon NS, et al. A cathepsin L isoform that is devoid of a signal peptide localizes to the nucleus in S phase and processes the CDP/Cux transcription factor [ J ]. Mol Cell, 2004, 14( 2 ): 207-219.
- [ 6 ] Goulet B, Sansregret L, Leduy L, et al. Increased expression and activity of nuclear cathepsin L in cancer cells suggests a novel mechanism of cell transformation [ J ]. Mol Cancer Res, 2007, 5( 9 ): 899-907.
- [ 7 ] Roshy S, Sloane BF, Moin K. Pericellular cathepsin B and malignant progression [ J ]. Cancer Metastasis Rev, 2003, 22( 2-3 ): 271-286.

- [ 8 ] Jane DT, Morvay L, asilva LD, *et al.* Cathepsin B localizes to plasma membrane caveolae of differentiating myoblasts and is secreted in an active form at physiological pH [ J ]. *Biol. Chem*, 2006, 387( 2 ): 223-234.
- [ 9 ] Lechner AM, Assfalg-Machleidt I, Zahler S, *et al.* RGD-dependent binding of procathepsin X to integrin alphavbeta3 mediates cell-adhesive properties [ J ]. *J Biol Chem*, 2006, 281( 51 ): 39588-39597.
- [ 10 ] Seyfried D, Han Y, Zheng Z, *et al.* Cathepsin B and middle cerebral artery occlusion in the rat [ J ]. *J Neurosurg*, 1997, 87( 5 ): 716-723.
- [ 11 ] Takuma K, Kiriu M, Mori K, *et al.* Roles of cathepsins in reperfusion-induced apoptosis in cultured astrocytes [ J ]. *Neurochem Int*, 2003, 42( 2 ): 153-159.
- [ 12 ] Benchoua A, Braudeau J, Reis A, *et al.* Activation of proinflammatory caspases by cathepsin B in focal cerebral ischemia [ J ]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2004, 24( 11 ): 1272-1279.
- [ 13 ] 张延波, 陈溪萍, 陶陆阳, 等. 大鼠脑外伤后溶酶体酶 Cathepsin-B 和 D 的表达 [ J ]. *法医学杂志*, 2006, 22( 6 ): 404-410.
- [ 14 ] Zheng L, Kagedal K, Dehvari N, *et al.* Oxidative stress induces macroautophagy of amyloid  $\beta$ -protein and ensuing apoptosis [ J ]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 46( 3 ): 422-429.
- [ 15 ] Reiners JJ Jr, Caruso JA, Mathieu P, *et al.* Release of cytochrome c and activation of pro-caspase-9 following lysosomal photodamage involves bid cleavage [ J ]. *Cell Death Differ*, 2002, 9( 9 ): 934-944.
- [ 16 ] Cirman T, Oresi 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.
- [ 17 ] Caruso JA, Mathieu PA, Joiakim A, *et al.* Aryl hydrocarbon receptor modulation of tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced apoptosis and lysosomal disruption in a hepatoma model that is caspase-8- independent [ J ]. *J Biol Chem*, 2006, 281( 16 ): 10954-10967.
- [ 18 ] Guicciardi ME, Deussing J, Miyoshi H. 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.
- [ 19 ] Guicciardi ME, Miyoshi H, Bronk SF, *et al.* Cathepsin B knockout mice are resistant to tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated hepatocyte apoptosis and liver injury [ J ]. *Am J Pathol*, 2001, 159( 6 ): 2045-2054.
- [ 20 ] Canbay A, Guicciardi ME, Higuchi H, *et al.* Cathepsin B inactivation attenuates hepatic injury and fibrosis during cholestasis [ J ]. *J Clin Invest*, 2003, 112( 2 ): 152-159.
- [ 21 ] Ben-Ari Z, Mor E, Azarov D, *et al.* Cathepsin B inactivation attenuates the apoptotic injury induced by ischemia/reperfusion of mouse liver [ J ]. *Apoptosis* 2005, 10( 6 ): 1261-1269.
- [ 22 ] Yan BZ, Wang W, Chen LY, *et al.* Role of cathepsin B-mediated apoptosis in fulminant hepatic failure in mice [ J ]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15( 10 ): 1231-1236.
- [ 23 ] Bestvater F, Dallner C, Spiess E. The C-terminal subunit of artificially truncated human cathepsin B mediates its nuclear targeting and contributes to cell viability [ J ]. *BMC Cell Biol*, 2005, 6( 1 ): 16.
- [ 24 ] Wallach D, Varfolomeev EE, Malinin NL, *et al.* Boldin MP: tumor necrosis factor receptor and Fas signaling mechanisms [ J ]. *Annu Rev Immunol*, 1999, 17: 331-367.
- [ 25 ] Bradham CA, Plumpe J, Manns MP, *et al.* Trautwein C: mechanisms of hepatic toxicity. I. TNF-induced liver injury [ J ]. *Am J Physiol*, 1998, 275( 3P+1 ): G387-G392.
- [ 26 ] Shimoda N, Fukazawa N, Nonomura K, *et al.* Cathepsin G is required for sustained inflammation and tissue injury after reperfusion of ischemic kidneys [ J ]. *Am J Pathol*, 2007, 170( 3 ): 930-940.
- [ 27 ] Prince LR, Bianchi SM, Vaughan KM *et al.* Subversion of a lysosomal pathway regulating neutrophil apoptosis by a major bacterial toxin, pyocyanin [ J ]. *J Immunol*, 2008, 180( 5 ): 3502-3511.
- [ 28 ] Furman LM, Maaty WS, Petersen LK, *et al.* Cysteine protease activation and apoptosis in murine norovirus infection [ J ]. *Virology* 2009, 6: 139. [ 2009-11-27 ]. <http://www.virologyj.com/content/6/1/139>.
- [ 29 ] Akache B, Grimm D, Shen X, *et al.* A two-hybrid screen identifies cathepsins B and L as uncoating factors for adeno-associated virus 2 and 8 [ J ]. *Mol Ther*, 2007, 15( 2 ): 330-339.
- [ 30 ] Zhang FT, Zhang YB, Chen YD, *et al.* Expressional induction of paralichthys olivaceus cathepsin B gene in response to virus, poly I: C and lipopolysaccharide [ J ]. *Fish Shellfish Immunol*, 2008, 25( 5 ): 542-549.
- [ 31 ] Burster T, Giffon T, Dahl ME, *et al.* Influenza A virus elevates active cathepsin B in primary murine DC [ J ]. *Int Immunol*, 2007, 19( 5 ): 645-655.
- [ 32 ] Conus S, Perozzo R, Reinheckel T, *et al.* Caspase-8 is activated by cathepsin D initiating neutrophil apoptosis during the resolution of inflammation [ J ]. *J Exp Med*, 2008, 205( 3 ): 685-698.
- [ 33 ] Rafiq K, Hanscom M, Valerie K *et al.* Novel mode for neutrophil protease cathepsin G-mediated signaling: membrane shedding of epidermal growth factor is required for cardiomyocyte anoikis [ J ]. *Circ Res*, 2008, 102( 1 ): 32-41.
- [ 34 ] Sun J, Zhang J, Lindholt JS, *et al.* Critical role of mast cell chymase in mouse abdominal aortic aneurysm formation [ J ]. *Circulation*, 2009, 120( 11 ): 973-82.
- [ 35 ] Pyo R, Lee JK, Shipley JM, *et al.* Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9( gelatinase B ) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms [ J ]. *J Clin Invest*, 2000, 105( 11 ): 1641-1649.
- [ 36 ] Pagano MB, Bartoli MA, Ennis TL, *et al.* Critical role of dipeptidyl peptidase I in neutrophil recruitment during the development of experimental abdominal aortic aneurysms [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104( 8 ): 2855-2860.
- [ 37 ] Sun J, Sukhova GK, Yang M, *et al.* Mast cells modulate the pathogenesis of elastase-induced abdominal aortic aneurysms in mice [ J ]. *J Clin Invest*, 2007, 117( 11 ): 3359-3368.
- [ 38 ] Kahraman A, Barreyro FJ, Bronk SF, *et al.* TRAIL mediates liver injury by the innate immune system in the bile duct-ligated mouse [ J ]. *Hepatology*, 2008, 47( 4 ): 1317-1330.
- [ 39 ] 药立波. 细胞间通讯与信号转导 [ M ] // 冯作化. 医学分子生物

学. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 122-155.

[ 40 ]Im E, Venkatakrishnan A, Kazlauskas A. Cathepsin B regulates the intrinsic angiogenic threshold of endothelial cells [ J ]. *Mol Biol Cell*, 2005, 16( 8 ): 3488-3500.

[ 41 ]Benes P, Vetvicka V, Fusek M. Cathepsin D--many functions of one aspartic protease [ J ]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, 68( 1 ): 12-28.

[ 42 ]Fehrenbacher N, Bastholm L, Kirkegaard-Sørensen T, *et al.* Sensitization to the lysosomal cell death pathway by oncogene-induced down-regulation of lysosome-associated membrane proteins 1 and 2 [ J ]. *Cancer Res*, 2008, 68( 16 ): 6623-6633.

[ 43 ]Beaujouin M, Baghdiguian S, Glondu-Lassis M, *et al.* Overexpression of bothcatalytically-active and-inactive cathepsin D by cancer cells enhances apoptosis-dependent chemo-sensitivity [ J ]. *Oncogene*, 2006, 25( 13 ): 1967-1973.

[ 44 ]Liu N, Raja SM, Zazzeroni F, *et al.* NF-κB protects from the lysosomal pathway of cell death [ J ]. *EMBO J*, 2003, 22( 19 ): 5313-5322.

[ 45 ]Yan L, Vatner DE, Kim SJ, *et al.* Autophagy in chronically ischemic myocardium [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102( 39 ): 13807-13812.

[ 46 ]Wen YD, Sheng R, Zhang LS, *et al.* Neuronal injury in rat model of permanent focal cerebral ischemia is associated with activation of autophagic and lysosomal pathways [ J ]. *Autophagy*. 2008, 4( 6 ): 762-769.

[ 47 ]Seyfried DM, Veyna R, Han Y, *et al.* A selective cysteine protease inhibitor is non-toxic and cerebroprotective in rats undergoing transient middle cerebral artery ischemia [ J ]. *Brain Res*, 2001, 901( 1-2 ): 94-101.

[ 48 ]Tsubokawa T, Yamaguchi-Okada M, Calvert JW, *et al.* Neurovascular and neuronal protection by E64d after focal cerebral ischemia in rats [ J ]. *J Neurosci Res*, 2006, 84( 4 ): 832-840.

[ 49 ]Anagli J, Abounit K, Stemmer P, *et al.* Effects of cathepsins B and L inhibition on postischemic protein alterations in the brain [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 366( 1 ): 86-91.

[ 收稿日期 ] 2009 - 08 - 20 [ 修回日期 ] 2009 - 10 - 28

[ 本文编辑 ] 王莹

· 简讯 ·

### 《中国肿瘤生物治疗杂志》征稿启事

《中国肿瘤生物治疗杂志》是由中国免疫学会和中国抗癌协会联合主办的国家级医学学术期刊( ISSN 1007-385X; CN31-1725/R ), 双月刊, 国内外公开发刊。本刊为中国惟一的肿瘤生物治疗专业高级学术刊物, 重点报道我国肿瘤生物治疗领域基础理论与临床应用的最新研究成果、新理论、新技术及新经验, 宣传我国肿瘤生物治疗的政策和发展策略。主要栏目有述评、院士论坛、专家论坛、论著( 基础研究, 临床研究 )、研究快报、技术方法、文献综述、学术争鸣、专题讲座、科技动态等。本刊以肿瘤防治专业的中高级临床和科研工作者、医药院校师生及其他相关学科的科技人员为读者对象。

本刊为中国中文核心期刊、中国科技论文统计源期刊( 中国科技核心期刊 ), 已被美国《化学文摘》( CA )、美国《剑桥科学文摘》( CSA )、美国《乌利希国际期刊指南》( Ulrich IPD )、俄罗斯《文摘杂志》( AJ )、荷兰《医学文摘》( EMBASE )、英国《国际农业和生物科学研究文摘》( CABI )、英国《公共健康研究数据库》( GH )、波兰《哥白尼索引》( IC )、《世界卫生组织西太平洋地区医学索引》( WPRIM ) 等多个国际著名检索系统收录; 已被中国科技论文与引文数据库( CSTPCD )、中国科学引文数据库( CSCD )、中国学术期刊综合评价数据库( CAJCED ) 等国内所有知名检索系统和专业相关权威文摘期刊收录。本刊在肿瘤学领域的学术地位和影响力名列前茅, 在国际学术界的显示度日益广泛和增强。

本刊发表论文的周期平均在 4 个月左右; 如创新性论文, 可作研究快报发表, 周期可缩短至 2 个月以内。热忱欢迎海内外广大生物医学科研和临床工作者踊跃投稿; 特别欢迎重大科技成果论文和各类科学基金资助课题论文, 该两类论文一经录用, 将优先快速发表。投稿方式不限, 将电子版发至电子信箱、通过网络投稿系统投稿, 或纸质稿件邮寄均可。

**联系地址:**上海市翔殷路 800 号第二军医大学免疫楼《中国肿瘤生物治疗杂志》编辑部( 邮编 200433 )

**联系人:**王莹, 韩丹; **联系电话:**021-55620605 × 22; 021-81871002 × 22; **传真:**021-81871007

**网址:**www. biother. org; **电子邮箱:**cjcb@ biother. org

### 本期广告目次

沈阳三生制药有限责任公司 .....	封二
东胜创新生物科技有限公司 .....	封三
碧迪医疗器械有限公司 .....	封四
德国美天旎生物技术有限公司 .....	前插页 I
浙江康莱特药业有限公司 .....	前插页 II
上海医元生物基因发展有限公司 .....	后插页 II