

Peroxiredoxin V保护HT22小鼠海马神经细胞 抵抗NO诱导的细胞凋亡

冯 丽^{1#} 金永哲^{2#} 刘 磊¹ 韩 冰¹ 吕春阳¹ 崔玉东¹ 孙虎男^{1*}

(¹黑龙江八一农垦大学生命科学技术学院, 大庆 163319; ²延边大学护理学院, 延吉 133000)

摘要 Peroxiredoxin V(Prx V)是过氧化物酶peroxiredoxins家族中的一员,在神经细胞中含量丰富,具有通过清除细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)和过氧亚硝酸盐抑制氧化应激诱导的细胞凋亡的作用。过量的一氧化氮(nitric oxide, NO)具有较强的神经毒性,可引起小胶质细胞炎症反应,诱导神经细胞凋亡从而引发神经退行性疾病,而且可诱导神经小胶质细胞Prx V的表达,参与小胶质细胞的活性调控过程。但是,NO诱导的海马神经细胞凋亡过程中Prx V的作用尚不清楚。该研究利用硝普化钠(sodium nitroprusside dihydrate, SNP)作为NO供体,检测了NO诱导的HT22小鼠海马神经细胞的凋亡及对Prx V蛋白表达的影响。结果显示,SNP诱导的HT22细胞凋亡呈现时间、浓度依赖性;并特异性地抑制了Prx V的表达,致使细胞内ROS水平升高,激活线粒体依赖的经典凋亡途径,导致HT22细胞的凋亡。该研究结果揭示,NO通过抑制细胞内Prx V的表达导致细胞内ROS水平升高,最终诱导HT22细胞发生凋亡的机制,为保护NO诱导的神经细胞凋亡提供了新的理论依据。

关键词 过氧化物酶 V; 一氧化氮; 细胞凋亡; 活性氧

Peroxiredoxin V Protects the HT22 Cells Against NO Mediated Apoptosis

Feng Li^{1#}, Jin Yongzhe^{2#}, Liu Lei¹, Han Bing¹, Lü Chunyang¹, Cui Yudong¹, Sun Hunan^{1*}

(¹College of Life Science and Technology, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing 163319, China;

²School of Nursing, Yan Bian University, Yanji 133000, China)

Abstract Peroxiredoxin V (Prx V) is a thioredoxin peroxidase involved in peroxiredoxins family, which is highly expressed in neurons. Prx V is also known as reactive oxygen species (ROS) scavenger and peroxynitrite reductase, and plays a role in protecting the oxidative stress induced cell apoptosis. Excessive nitric oxide (NO) has strong neurotoxicity, could induce microglial activation and neuron cell apoptosis, which leads to neuro-degenerative diseases. It also participates in microglial activation by up-regulating the Prx V protein expression. However, the role of Prx V on NO induced hippocampal neuron cell apoptosis has yet not been clarified. In the present study, we examined the effect of sodium nitroprusside (SNP, a NO donor) on HT22 apoptosis and Prx V protein expression. We found that the SNP treatments could dose-dependently induce the HT22 cell apoptosis and selectively inhibit the Prx V protein expression, which in turn increased the cellular ROS levels, resulted in inducing the HT22 cell apoptosis. Our findings suggested the new function of Prx V on NO mediated HT22 cell apoptosis and given a

收稿日期: 2014-08-24 接受日期: 2014-10-20

黑龙江省教育厅海外学人资助项目(批准号: 1251H010)和黑龙江八一农垦大学科研启动项目资助的课题

#共同第一作者

*通讯作者。Tel: 0459-6819299, E-mail: sunmkbb@qq.com

Received: August 24, 2014 Accepted: October 20, 2014

This work was supported by the Scientific Research Foundation of Heilongjiang Provincial Education Department of China (Grant No.1251H010) and the Research Project of Heilongjiang Bayi Agricultural University

#These authors contributed equally to this work

*Corresponding author. Tel: +86-459-6819299, E-mail: sunmkbb@qq.com

网络出版时间: 2014-12-30 17:25

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20141230.1725.003.html>

hint for understanding the mechanism of NO mediated neurodegenerative diseases.

Keywords peroxiredoxin V (Prx V); nitric oxide (NO); apoptosis; reactive oxygen species (ROS)

Peroxiredoxins(Prxs)是近年来发现的相对分子质量在22~27 kDa的过氧化物酶家族,哺乳动物细胞中至少存在六种Prxs亚型(Prx I~IV)^[1]。近年来,随着Prxs家族成员在信号传导、细胞增殖与分化、细胞凋亡、基因表达调控、机体衰老和肿瘤发生等调节机制中的研究不断深入,Prxs蛋白家族的作用越来越受到广大研究者的关注。Prx V是Prxs家族成员之一,具有清除细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)和过氧亚硝酸盐的作用^[2-3]。我们前期的研究结果显示,用一氧化氮供体硝普化钠(sodium nitroprusside dihydrate, SNP)和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)处理BV2神经小胶质细胞可见Prx V蛋白质表达上升,而且Prx V表达量的上升直接与细胞内ROS水平的升高相关联,同时参与神经小胶质细胞活性的调控^[4]。另有研究显示,在P53诱导的细胞凋亡中Prx V具有显著的保护作用^[5],且重组Prx V也可以保护由氧化应激引起的细胞凋亡^[6]。通过研究Prxs在大脑神经细胞中的分布情况发现,对比其他家族成员,Prx II和Prx V在大脑神经元细胞中的表达量最为丰富^[7],且Prx II在神经元细胞中的作用已经明确^[8],但是Prx V在神经元细胞中的作用,尤其是在神经细胞凋亡过程中的作用尚不清楚。

一氧化氮(nitric oxide, NO)作为引起氧化应激分子中的一员,被视为活性氮(reactive nitrogen species, RNS)的重要组成部分,是由精氨酸在一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)的作用下合成的一种重要的生物信使分子^[9],参与血流调节、信号传导、免疫防御等多种生理及病理过程^[10-11]。在正常的生理状态下,神经系统中低浓度的NO作为神经递质和第二信使分子可以调节神经细胞的成熟,参与可塑性神经突触的调节等^[10-11]。但是在病理状态或者氧化应激等条件下,体内NO的含量逐渐升高,使细胞内过氧亚硝酸盐(peroxynitrite)的含量增加,引起神经毒性,导致多种类型的神经元细胞凋亡,是导致各类神经退行性疾病发生与发展的重要诱因之一^[12-15]。但是,NO在海马神经细胞凋亡过程中的调控机制目前尚不清楚。

本研究利用硝普化钠(sodium nitroprusside dihydrate, SNP)作为NO供体,检测了NO诱导的HT22

小鼠海马神经细胞的凋亡及对Prx V蛋白表达的影响。研究结果显示,NO诱导的HT22细胞凋亡呈时间、浓度依赖性,同时SNP的处理降低了Prx V的表达,引起细胞内ROS水平的升高,致使caspase-3表达提高、Bcl2表达降低,最终诱导HT22细胞的凋亡。我们的研究结果和发现将为NO诱导海马神经细胞凋亡相关联的神经退行性疾病的预防和治疗提供新的药物靶点。

1 材料与方法

1.1 材料

SNP购自Calbiochem公司,用PBS溶解后于-70 °C保存待用。HT22小鼠海马细胞系引自韩国生命工学院院长寿科学研究中心。

1.2 试剂及仪器

DMEM/高糖培养基购自美国Hyclone公司;胎牛血清购自美国Gibco公司;抗mouse anti-Bcl2、caspase-3、Prx V、Prx II和 α -tubulin单克隆抗体购自美国Santa Cruz公司;Annexin V-FITC和CM-H2DCFDA购自Invitrogen公司。

6孔细胞培养板购自美国Costar公司、流式细胞仪(BD, FACS Calibur)、蛋白免疫印迹系统购自美国Amersham Bioscience公司。

1.3 细胞培养

HT22细胞培养于DMEM培养基中,内含10%的灭活新生胎牛血清(FBS)及100 U/mL青霉素/链霉素(P/S)^[16],置于37 °C、5% CO₂及饱和湿度的培养箱中培养。

1.4 细胞凋亡和ROS的检测

我们用流式细胞仪分析了HT22凋亡和细胞内ROS水平。(1)细胞凋亡检测。收集对照组(con)和处理组细胞(SNP浓度50, 250, 500 μ mol/L),处理组细胞以不同时间段(6, 12, 24 h)重悬于Binding buffer中,加荧光标记的Annexin V-FITC(Invitrogen公司)10 μ mol/L,在室温避光条件下孵育10 min。随即用流式细胞仪分析10 000个细胞,得到细胞凋亡直方图。(2)细胞ROS水平检测。收集细胞,重悬于PBS中,加入10 mmol/L的CM-H2DCFDA(Invitrogen公司),在37 °C细胞培养箱中孵化10 min,利用流式细胞仪

从10 000个细胞中进行分析。每组实验均重复3次。

1.5 蛋白质印迹法分析

将处理后的细胞回收,加入蛋白质裂解液裂解,4 °C、12 000 r/min离心30 min,回收上清(蛋白质)。25 μg细胞总蛋白提取物进行12%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)凝胶电泳,蛋白质转移到硝酸纤维素膜(美国 Millipore公司),封闭,抗Bcl2(1:2 000)、caspase-3(1:2 000)、Prx V(1:2 000)、Prx II(1:2 000)、JNK(1:2 000)、P-JNK(1:2 000)和α-tubulin一抗(1:2 000),4 °C孵育过夜。用TBST[含有15 mmol/L的NaCl(Tris-HCl, TBS)、0.2% Tween-20、10 mmol/L Tris-HCl]洗涤5次,每次5 min,与HRP标记的鼠或兔二抗(1:5 000)孵育2 h,洗膜、ECL底物作用、曝光、

显影、定影及结果分析。每组实验均重复3次。

2 结果

2.1 SNP诱导HT22细胞凋亡

用不同浓度的SNP(50, 100, 250, 500 μmol/L)处理HT22细胞24 h, Annexin V-FITC进行标记,通过流式细胞仪检测SNP诱导的HT22细胞凋亡情况。结果显示,随着SNP处理浓度和时间的增加,HT22细胞的细胞凋亡程度也随之升高(图1A和图1B),且当SNP浓度为500 μmol/L时,HT22细胞凋亡水平明显增加。这一结果证明,SNP可以诱导HT22细胞发生凋亡,并且这种细胞凋亡呈现出SNP浓度和处理时间的依赖性。

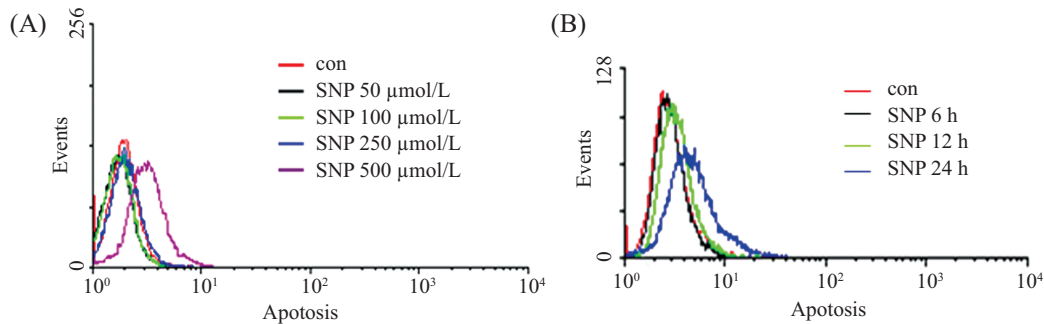


图1 SNP诱导HT22细胞凋亡具有浓度、时间依赖性

Fig.1 SNP dose- and time-dependently induced HT22 cell apoptosis

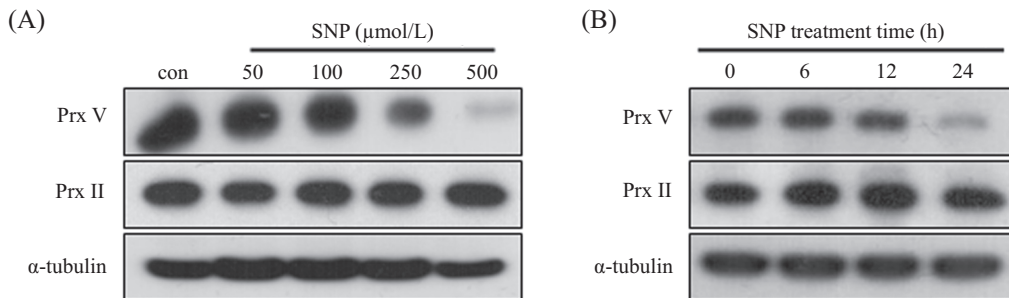


图2 SNP抑制HT22细胞内Prx V蛋白的表达

Fig.2 SNP inhibited Prx V protein expression in HT22 cells

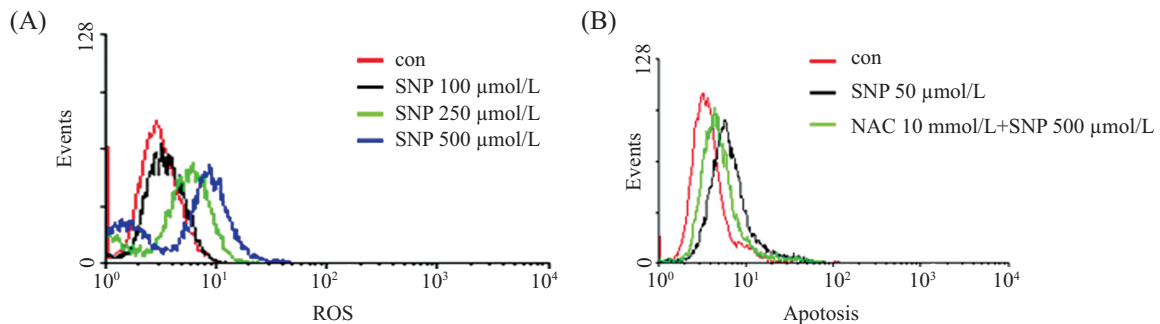


图3 ROS参与SNP诱导的HT22细胞凋亡

Fig.3 Involvement of ROS in SNP induced HT22 cell apoptosis

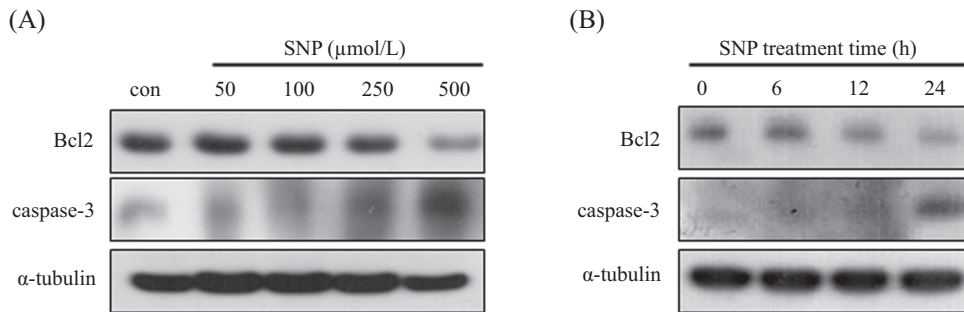


图4 SNP对Bcl2、caspase-3蛋白表达的影响

Fig.4 Effects of SNP on Bcl2 and caspase-3 protein expression

2.2 SNP抑制HT22细胞内Prx V蛋白的表达

为了检测SNP对HT22细胞内Prx V蛋白表达的影响,我们检查了在不同浓度(图2A)和不同时间(图2B)SNP处理HT22细胞内Prx V蛋白的表达变化。结果显示,随着SNP处理浓度和时间的增加,HT22细胞内Prx V蛋白的表达受到了明显的抑制,而Prx II蛋白的表达却未发生变化(α -tubulin作为内参)。

2.3 SNP诱导HT22细胞内ROS水平上升

为了明确SNP引起HT22细胞Prx V的下调是否导致细胞内ROS水平的升高,我们利用ROS标记试剂CM-H₂DCFDA检测了SNP处理的HT22细胞内ROS水平。用不同浓度的SNP(100, 250, 500 μ mol/L)处理HT22细胞24 h后,用流式细胞仪检测其细胞内ROS水平。如图3A所示,SNP的处理致使HT22细胞内ROS水平明显上升,同时导致Prx V表达量的降低。由此可以看出,HT22细胞内ROS水平的上升与Prx V的降低有不可分割的内在联系。用ROS清除剂NAC处理的实验结果显示,抑制细胞内ROS可以抑制SNP诱导的HT22细胞的细胞凋亡(图3B)。由此可以看出,细胞内ROS水平的升高是SNP诱导HT22细胞发生凋亡的主要原因。

2.4 SNP对Bcl2、caspase-3蛋白表达的影响

抗细胞凋亡蛋白Bcl2和促细胞凋亡蛋白caspase-3的变化被视为细胞凋亡经典途径的标志,为了检测SNP诱导HT22细胞凋亡是否也是通过改变Bcl2和caspase-3的表达实现的,我们先后检测了在不同浓度(图4A)和时间(图4B)用SNP处理过的HT22细胞内Bcl2、caspase-3蛋白表达量的变化。结果显示,SNP的处理可以有效地抑制抗凋亡蛋白Bcl2的表达,而增加促凋亡蛋白caspase-3的表达。以上结果显示,SNP通过增加细胞内ROS诱导HT22细胞发生细胞凋亡是通过激活经典的凋亡信号通路实现的。

3 讨论

大脑海马神经细胞是中枢神经系统的重要组成部分,在学习、记忆等功能方面起着重要的调节作用,诸多神经退行性疾病,如阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森氏病(Parkinson's disease, PD)等的发生都与大脑海马区神经细胞损伤有着密切的联系。

病理性的NO增多可诱导海马神经细胞凋亡,造成学习、记忆能力的下降^[17-19],然而对于NO诱导海马神经细胞凋亡的调控机制尚不清楚。大量的临床资料研究表明,氧化应激通过激活线粒体途径加重了神经毒性和脑损伤^[20-21],过量的ROS和/或RNS均与这些疾病的发生、发展相关联。有关资料显示,ROS参与NO诱导的神经细胞凋亡过程^[22],ROS通过线粒体膜通透性转换、基体的渗透膨胀和细胞色素c的释放等途径,激活caspase-3的活性引起细胞凋亡^[23-26]。在细胞发生凋亡的时候,Bcl2家族中的促凋亡蛋白成员发生蛋白质的加工修饰,移位到线粒体的外膜上,引起细胞色素c、凋亡诱导因子等其他促凋亡因子的释放,导致细胞凋亡。而抑制Bcl2蛋白则起到相反的作用,可以抑制细胞发生凋亡^[27-28]。在本研究中,SNP的处理促进了caspase-3的表达,抑制了Bcl2的表达(图4),说明caspase-3、Bcl2信号通路参与SNP诱导的HT22细胞凋亡过程。

NO通过破坏细胞能量代谢影响细胞自由基代谢水平或直接攻击DNA,调控p53、Bcl2等基因从而引起细胞凋亡^[29]。在本实验中,我们利用SNP诱导HT22神经细胞凋亡,检测到SNP可以浓度、时间依赖性地引起HT22细胞的凋亡(图1A和图1B),再次证明NO对神经细胞的毒性作用。Prx V清除细胞内ROS、RNS的功能^[2-3]以及对神经细胞凋亡的保护功能^[5-6]均显示出Prx V在神经细胞中的重要性,但是

到目前为止其保护作用机制尚不清楚。因此,我们调查了在SNP诱导的HT22细胞凋亡过程中Prx V表达量的变化,试图揭示在NO诱导海马神经细胞凋亡过程中Prx V的调控作用。研究结果发现,SNP的处理显著地抑制了HT22细胞内的Prx V蛋白质的表达(图2),而同样在神经细胞中含量丰富的Prx II蛋白却没有发生改变,提示了NO诱导HT22细胞凋亡过程中NO对Prx V的抑制作用具有特异性。Prx V具有清除细胞内ROS的作用,它的下降可能会导致细胞内ROS水平的上升。在接下来的实验中我们发现,SNP可以显著地使HT22细胞内ROS水平的上升(图3A),而用ROS清除剂NAC抑制其ROS水平可以有效地抑制SNP诱导的HT22细胞的凋亡(图3B)。我们有理由相信,SNP诱导的细胞内ROS水平上升与细胞内Prx V的表达量降低有密切的联系,而且同时也可以看出,ROS水平的升高是SNP诱导HT22细胞凋亡的主要原因。以上的研究结果说明,SNP诱导的HT22细胞凋亡机制与细胞内ROS水平的上升有密切的联系,而这种ROS的上升与细胞内Prx V的下降有直接的联系。作者前期的结果显示,在神经小胶质细胞中,NO的处理能够增加Prx V的蛋白表达,而Prx V蛋白表达与细胞内活性氧水平的上升有着直接的关系^[4]。但是在HT22海马神经细胞中,NO的处理使Prx V蛋白表达量降低,致使细胞内活性氧水平上升(图2和图3)。针对在不同细胞中NO对Prx V蛋白及细胞内活性氧水平的调控机制有所不同的问题,研究小组正在进行实验,试图找出其根本原因。我们的前期结果也显示,Prx V在神经细胞中表达量高^[7],而受到外界刺激时,Prx V在神经免疫细胞(如神经小胶质细胞、星形胶质细胞等)内的表达量才能够迅速上升,同时在大脑神经细胞内的表达量则明显降低^[4],说明Prx V在不同细胞中表达量的变化与其功能有密切联系。对于在两种细胞中NO对ROS水平的调节和Prx V表达的不同作用需要进一步的研究。

综上所述,NO通过抑制细胞内Prx V的表达,引起细胞内ROS水平升高,激活caspase-3、Bcl2等经典细胞凋亡途径,导致HT22细胞发生凋亡。这一发现为研究和了解NO诱导的神经细胞凋亡提供了新的理论依据。

参考文献 (References)

1 Rhee SG, Kang SW, Chang TS, Jeong W, Kim K. Peroxiredoxin,

- a novel family of peroxidases. *IUBMB Life* 2001; 52(1/2): 35-41.
- 2 Rhee SG, Chae HZ, Kim K. Peroxiredoxins: A historical overview and speculative preview of novel mechanisms and emerging concepts in cell signaling. *Free Radic Biol Med* 2005; 38(12): 1543-52.
- 3 Hofmann B, Hecht HJ, Flohe L. Peroxiredoxins. *Biol Chem* 2002; 383(3/4): 347-64.
- 4 Sun HN, Kim SU, Huang SM, Kim JM, Park YH, Kim SH, *et al.* Microglial peroxiredoxin V acts as an inducible anti-inflammatory antioxidant through cooperation with redox signaling cascades. *J Neurochem* 2010; 114(1): 39-50.
- 5 Zhou Y, Kok KH, Chun AC, Wong CM, Wu HW, Lin MC, *et al.* Mouse peroxiredoxin V is a thioredoxin peroxidase that inhibits p53-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268(3): 921-7.
- 6 Plaisant F, Clippe A, Vander Stricht D, Knoops B, Gressens P. Recombinant peroxiredoxin 5 protects against excitotoxic brain lesions in newborn mice. *Free Radic Biol Med* 2003; 34(7): 862-72.
- 7 Jin MH, Lee YH, Kim JM, Sun HN, Moon EY, Shong MH, *et al.* Characterization of neural cell types expressing peroxiredoxins in mouse brain. *Neurosci Lett* 2005; 381(3): 252-7.
- 8 Kim SU, Jin MH, Kim YS, Lee SH, Cho YS, Cho KJ, *et al.* Peroxiredoxin II preserves cognitive function against age-linked hippocampal oxidative damage. *Neurobiol Aging* 2011; 32(6): 1054-68.
- 9 Griffith OW, Stuehr DJ. Nitric oxide synthases: Properties and catalytic mechanism. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 707-34.
- 10 Schmidt HH, Walter U. NO at work. *Cell* 1994; 78(6): 919-25.
- 11 Dawson TM, Snyder SH. Gases as biological messengers: Nitric oxide and carbon monoxide in the brain. *J Neurosci* 1994; 14(9): 5147-59.
- 12 Chen Q, Gao Y, Kao X, Chen J, Xue W, Xiong Y, *et al.* SNP-induced apoptosis may be mediated with caspase inhibitor by JNK signaling pathways in rabbit articular chondrocytes. *J Toxicol Sci* 2012; 37(1): 157-67.
- 13 Chun HS, Low WC. Ursodeoxycholic acid suppresses mitochondria-dependent programmed cell death induced by sodium nitroprusside in SH-SY5Y cells (PI3K-AKT/PKB). *Toxicology* 2012; 292(2/3): 105-12.
- 14 Kim BC, Kim YS, Lee JW, Seo JH, Ji ES, Lee H, *et al.* Protective effect of coriolus versicolor cultivated in citrus extract against nitric oxide-induced apoptosis in human neuroblastoma SK-N-MC cells. *Exp Neurobiol* 2011; 20(2): 100-9.
- 15 Mahesh R, Jung HW, Kim GW, Kim YS, Park YK. Cryptotanshinone from *Salviae miltiorrhizae radix* inhibits sodium-nitroprusside-induced apoptosis in neuro-2a cells. *Phytother Res* 2012; 26(8): 1211-9.
- 16 Chen X, Deng A, Zhou H, Gu J. Neuroprotective effect of 2-(4-methoxyphenyl)ethyl-2-acetamido-2-deoxy-β-D-pyranoside against sodium nitroprusside-induced neurotoxicity in HT22 cells. *Mol Cell Biochem* 2013; 383(1/2): 149-59.
- 17 Palluy O, Rigaud M. Nitric oxide induces cultured cortical neuron apoptosis. *Neurosci Lett* 1996; 208(1): 1-4.
- 18 Bonfoco E, Leist M, Zhivotovsky B, Orrenius S, Lipton SA, Nicotera P. Cytoskeletal breakdown and apoptosis elicited by NO donors in cerebellar granule cells require NMDA receptor activation.

- J Neurochem 1996; 67(6): 2484-93.
- 19 Gross SS, Wolin MS. Nitric oxide: Pathophysiology mechanisms. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 737-69.
- 20 Nanetti L, Raffaelli F, Vignini A, Perozzi C, Silvestrini M, Bartolini M, *et al.* Oxidative stress in ischaemic stroke. *Eur J Clin Invest* 2011; 41(12): 1318-22.
- 21 Debatin KM, Poncet D, Kroemer G. Chemotherapy: Targeting the mitochondrial cell death path way. *Oncogene* 2002; 21(57): 8786-803.
- 22 张春阳, 卫涛涛, 马 辉, 丁 尧, 陈颀延, 侯京武, 等. 活性氧参与一氧化氮诱导的神经细胞凋亡. *生物化学与生物物理进展* (Zhang Chunyang, Wei Taotao, Ma Hui, Ding Yao, Chen Dieyan, Hou Jingwu, *et al.* ROS Participate in NO induced neuron cell death. *Prog Biochem Biophys*) 2001; 28(1): 81-5.
- 23 Sekhon B, Sekhon C, Khan M, Patel SJ, Singh I, Singh AK. N-Acetyl cysteine protects against injury in a rat model of focal cerebral ischemia. *Brain Res* 2003; 971(1): 1-8.
- 24 Patten DA, Germain M, Kelly MA, Slack RS. Reactive oxygen species: Stuck in the middle of neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 2010; 20(Suppl 2): S357-67.
- 25 刘 卉, 刘延香. 细胞凋亡与活性氧. *现代肿瘤学* (Liu Hui, Liu Yanxiang. Cell apoptosis and reactive oxygen speices. *Modern Oncology*) 2008; 16(10): 1830-2.
- 26 赵云罡, 徐建兴. 线粒体、活性氧和细胞凋亡. *生物化学与生物物理进展* (Zhao Yungang, Xu Jianxing. Mitochondria, ROS and cell apoptosis. *Prog Biochem Biophys*) 2001; 28(2): 168-71.
- 27 Koubi D, Jiang H, Zhang L, Tang W, Kuo J, Rodriguez AI, *et al.* Role of Bcl-2 family of proteins in mediating apoptotic death of PC12 cells exposed to oxygen and glucose deprivation. *Neurochem Int* 2005; 46(1): 73-81.
- 28 翟中和, 王喜忠, 丁明孝. *细胞生物学* (第四版). 北京: 高等教育出版社 (Zhai zhonghe, Wang xizhong, Ding mingxiao. *Cell Biology*. Beijing: Higher Education Press) 2011, 341-52.
- 29 李 忌, 陈俊杰, 高小平, 李伯刚. 一氧化氮诱导细胞凋亡. *细胞生物学杂志* (Li Ji, Chen Junjie, Gao Xiaoping, Li Bogang. Nitric oxide induced cell apoptosis. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2000; 22(3): 110-4.