

LONP1 在常见恶性肿瘤中表达和作用的研究进展

李金晶 黄小圆 陈 菁 葛红山

摘 要 线粒体离子肽酶 1 (lon peptidase 1, mitochondrial, LONP1) 是由核 DNA 编码的 ATP 依赖的蛋白质, 位于线粒体基质中, 在调节线粒体基因的表达、维持线粒体稳定等方面具有重要作用。线粒体稳态的破坏是正常细胞发生致瘤性转化的普遍特性。有研究显示 LONP1 在多种恶性肿瘤中的表达显著增高, 这一高表达与线粒体稳态破坏引起的恶性肿瘤的低氧生存、侵袭转移、抗凋亡、治疗抵抗等方面密切相关。故本文就 LONP1 在结肠癌、黑色素瘤、胃癌、宫颈癌等常见恶性肿瘤中的研究进展进行综述。

关键词 LONP1 线粒体 恶性肿瘤 结肠癌 黑色素瘤 胃癌 宫颈癌

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.03.003

线粒体稳态是维持细胞正常生理活动的关键, 该稳态主要通过线粒体相关的溶酶体、线粒体自噬、蛋白酶等物质的调节实现。本课题组对维持线粒体稳态的各类蛋白在精子、卵细胞、瘤细胞中的作用有一定的研究。而线粒体离子肽酶 1 (lon peptidase 1, mitochondrial, LONP1) 是控制线粒体质量的主要蛋白之一, 是位于 19 号染色体上的 LONP1 基因编码的蛋白质, 由 963 个氨基酸组成, 相对分子质量为 106kDa, 经加工成熟后成为线粒体基质蛋白, 相对分子质量为 100kDa^[1]。LONP1 具有识别、水解线粒体中已经损伤或氧化的蛋白质, 还具有分子伴侣、维持线粒体 DNA 稳定等作用^[2]。LONP1 在人体器官和组织中广泛表达, 在肝脏、脑、心脏、骨骼肌、胎盘等代谢旺盛的组织中表达较高, 在肺、肾脏、胰腺等器官中的也有较低的表达。

线粒体功能障碍是癌症生物学的标志性现象, 该现象可能是肿瘤组织中线粒体的能量代谢从有氧呼吸向需氧量更少的糖酵解过程转化的原因之一^[3]。Gillies 等研究发现 LONP1 在一些进展性的肿瘤中都有高表达, 并且主要存在于以缺氧和营养供应不足为特征的广泛缺氧区内, 故而推测 LONP1 可能是通过影响肿瘤细胞中线粒体代谢从而影响肿瘤的增殖、侵袭、迁移等生物学行为^[3,4]。LONP1 对线粒体稳态的维持至关重要, 近年来有大量研究报道了 LONP1 在神经性障碍、心脏疾病、运动系统疾病、衰老等方面的

作用, 在恶性肿瘤中的研究也日益增多, 且在不同肿瘤中, LONP1 的作用也有不同, 故本文就目前 LONP1 在结肠癌、黑色素瘤、胃癌、宫颈癌等常见恶性肿瘤中的研究进行综述^[5~8]。

一、LONP1 在结肠癌中的表达和作用

Gibellini 等^[9] 研究发现, 结肠癌 RKO 细胞中 LONP1 的表达量是正常结肠上皮细胞的 15 倍。Jorissen 等^[10] 通过对 64 例 LONP1 高表达 ($\geq 25\%$) 和 LONP1 低表达 ($< 25\%$) 的结肠癌患者进行临床预后追踪, 并绘制卡普兰-生存曲线后发现, LONP1 高表达的结肠癌患者的生存率较低。

Quiros 等^[11] 检测了多种人结肠癌细胞系 (HCT116、HCT15、HT29、SW480、SW620、DLD-1、RKO) 和结肠上皮细胞 (FHC 细胞系) 以及正常的结肠组织、结肠腺瘤组织、结肠癌组织中的 LONP1 水平, 发现 LONP1 在所有的结肠癌细胞中的表达均高于正常结肠上皮细胞, 结肠腺瘤组织、结肠癌组织中的表达亦高于正常组织, 且在结肠癌中尤为明显。进一步构建 LONP1 缺失的小鼠模型, 发现 LONP1 缺失的纯合子 (LONP1 -/-) 在体内和体外胚胎培养中均不能存活, 杂合子 (基因型为 LONP1 +/-) 小鼠则能够跟野生型小鼠一样正常生长发育生殖, 这使得利用 LONP1 杂合子小鼠研究癌症易感性成为可能。用甲烷 (AOM) 和右旋糖硫酸盐诱导野生型小鼠和杂合小鼠罹患结肠癌, 发现野生型小鼠结肠癌罹患率为 100%, 而杂合子小鼠结肠癌的罹患率是 72%, 与杂合小鼠相比, 野生型小鼠的结肠长度也较短, 说明单倍剂量不足的 LONP1 能够抑制肿瘤的形成。用 MTT 法检测发现下调 LONP1 可使结肠癌细胞增殖率明显

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81501312)

作者单位: 325000 温州医科大学附属第二医院

通讯作者: 葛红山, 研究员, 硕士生导师, 电子信箱: dafeng76@

126.com

下降。在裸鼠皮下接种 LONP1 下调、LONP1 上调、以及普通的 HCT16 细胞,构建异位结肠癌模型,发现 LONP1 下调组小鼠的肿瘤生长速度较对照组明显减慢,上调组裸鼠的肿瘤生长明显加快,表明 LONP1 可以促进结肠癌细胞的增殖和肿瘤的生长。以上研究均提示 LONP1 可能在结肠癌的发生、发展中起到至关重要的作用。

金冬林等^[12]通过免疫组织化学技术检测 90 例结肠癌组织和 90 例癌旁组织中 LONP1 的表达情况,发现 LONP1 在结肠癌组织中的表达阳性率达 100%,而在癌旁组织中仅为 6.7%。进一步分析免疫组化结果,发现 LONP1 的表达与肿瘤浸润深度、TNM 分期、淋巴结转移相关。随访 90 例患者,用 Kaplan - Meier 法进行生存期单因素分析,进行 Log - rank 检验后发现癌组织中 LONP1 低表达者生存率(56.188%)高于 LONP1 高表达者(42.878%),表明 LONP1 蛋白表达水平影响结肠癌的分化程度和患者预后。

二、LONP1 在黑色素瘤中的表达和作用

Talantovl 等通过检测人黑色素瘤、初始阶段痣,以及正常皮肤组织内的 LONP1 水平发现,黑色素瘤内的 LONP1 水平较普通痣和正常皮肤组织都明显增高^[10]。临床结果研究也显示黑色素瘤的预后复发率与 LONP1 的水平呈正相关。Quiros 等^[11]发现下调小鼠 B16F10 黑色素瘤细胞 LONP1 水平可使该细胞增殖率明显降低。用高转移性的黑色素瘤细胞进行小鼠的实验性肺转移试验, LONP1 下调组的肿瘤转移数量较对照组降低了近 10 倍,相反 LONP1 过表达组的转移数量则明显增加。说明 LONP1 对黑色素瘤细胞的增殖和转移有十分重要的作用。另外, LONP1 下调和上调组黑色素瘤细胞中的 ATP 产生量、基础耗氧量均降低,而葡萄糖消耗量和乳酸产生量增加,表明上调组和下调组均存在有氧呼吸作用的减弱以及糖酵解活动的增加,但是下调组和上调组线粒体复合物增加的种类和数量各有不同,推测代谢的变化是通过不同机制发生的。Quiros 等^[11]研究认为, LONP1 下调组线粒体复合物的变化是由于线粒体功能发生紊乱,而上调组的各种线粒体复合物的变化是一种癌细胞的自我保护行为。进一步观察其他的线粒体参数发现, LONP1 下调组黑色素瘤细胞的线粒体膜电位和线粒体 DNA 的容量均减少,而线粒体碎片和 ROS 的产量增加,表明 LONP1 的下调确实可使癌细胞线粒体功能发生紊乱。LONP1 下调组中的抗凋亡蛋白 Bcl - 2 的水平较上调组明显降低, LONP1 上调

组中衰老细胞的阳性率较对照组明显降低,表明 LONP1 可抑制细胞凋亡和衰老。

Bogunovic 等^[13]对 27 例 LONP1 高表达($\geq 25\%$)的黑色素瘤患者和 LONP1 低表达($< 25\%$)的患者进行临床预后追踪,绘制卡普兰 - 生存曲线发现, LONP1 高水平的黑色素瘤患者的生存率较低,生存时间更短。

三、LONP1 在胃癌中的表达和作用

Luo 等^[14]检测了慢性胃炎细胞和胃腺癌细胞的线粒体相关蛋白及其基因的变化,发现在慢性胃炎细胞和胃腺癌细胞中 LONP1 的表达水平均明显高于正常组,增加量分别约为 9.9 倍和 6.6 倍。

幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)是胃癌发生的高危因素^[15]。研究显示 Hp 可增加胃癌细胞内 ATP 和线粒体 DNA 的水平,高水平的 Hp 感染可损伤线粒体的呼吸作用,包括细胞氧耗量、电子传递等^[16]。而正常水平的 LONP1 可以在各种压力下修复线粒体功能,因此学者认为 Hp 介导的 LONP1 水平的增加可能是 Hp 诱导胃癌发生的原因之一^[11,17]。分别调节感染和未感染 Hp 的胃癌细胞中 LONP1 的表达水平发现,下调未感染 Hp 的胃癌细胞中 LONP1 的表达可使细胞的耗氧量下降,而下调感染 Hp 的胃癌细胞中 LONP1 的表达可使细胞的基础耗氧量及最大耗氧量均明显下降,ATP 及线粒体 DNA 水平亦明显降低^[14]。物质代谢方式从氧化磷酸化转向糖酵解是肿瘤细胞能量代谢的一大特点^[18]。研究表明不同处理的胃癌细胞糖酵解相关物质的表达量不同,经 Hp 感染且 LONP1 上调的胃癌细胞中的葡萄糖渗入量和乳酸产生量的增加最为明显,在仅感染 Hp 的胃癌细胞也有明显增加,而 Hp 感染且 LONP1 下调的胃癌细胞的这两个指标则明显下降^[14]。以上结果表明 LONP1 对 Hp 相关的胃癌细胞的线粒体活动有十分重要的作用。用低感染复数(MOI = 50) Hp 感染 LONP1 下调的胃癌细胞可使生长和增殖率明显降低,而未经 Hp 感染,仅上调 LONP1 水平就可使胃癌细胞的生长和增殖率明显增加^[14]。说明 LONP1 在 Hp 感染所致的胃癌细胞的过度增殖中有重要作用。

四、LONP1 与宫颈癌等其他恶性肿瘤

Nie 等^[19]检测了 30 例宫颈癌组织和 10 例正常宫颈组织的 LONP1 水平,用 ImagePro Plus 软件分析得出两组的 IOD 值分别为 4.47 ± 2.07 和 7.19 ± 2.52 ,差异有统计学意义。检测 16 例新鲜的宫颈癌组织及相应癌旁组织的 LONP1 水平,发现宫颈癌组

组织的 LONP1 水平明显高于对应的癌旁组织。进一步观察 LONP1 下调的宫颈癌 HeLa 细胞的生物学行为发现,下调 LONP1 可使宫颈癌 HeLa 细胞的细胞活性和生长速率均明显下降。细胞克隆实验也显示 LONP1 下调组细胞增殖速率显著低于未下调组,且克隆团的大小也较未下调组小得多。Bayot 等^[20]检测了 LONP1 下调后的宫颈癌 HeLa 细胞中的 ROS 水平,发现 LONP1 下调使宫颈癌 HeLa 细胞中的 ROS 产生量升高,ROS 相关的羰基化蛋白也随之增加,研究者认为 LONP1 可能通过维持宫颈癌细胞内 ROS 的稳定来维持线粒体功能的稳定。

另外,研究表明 LONP1 与膀胱癌、淋巴瘤、肺癌等恶性肿瘤的发生也密切相关。例如,Liu 等^[21]研究发现,多种膀胱癌细胞系 (ScaBER、UM-UC-3、SW780、J82、T24) 中 LONP1 的表达水平均较正常的膀胱细胞明显增加。免疫组织化学染色法结果显示,膀胱癌组织中 LONP1 的表达显著高于癌旁组织,且其表达水平与膀胱癌的分化程度相关,分化程度越低表达量越高,LONP1 的表达还与膀胱癌原发肿瘤、组织学类型及 TNM 的分期相关。研究发现下调膀胱癌细胞内 LONP1 水平可使细胞增殖力和 ROS 水平明显降低,故 Liu 等^[21]推测 LONP1 下调后细胞增殖受到抑制可能是由于 ROS 降低所致。流式细胞仪检测表明,下调 LONP1 可使膀胱癌细胞凋亡明显增加,而这一现象与蛋白质印迹法 (Western blot, WB) 检测的凋亡相关蛋白 PARP 和 caspase-3 的增加相一致。在淋巴瘤中,Bernstein 等^[22]研究发现淋巴瘤活检组织、淋巴瘤细胞系、大部切除的脾组织 (来自淋巴瘤患者)、恶性胸腔积液中的恶性弥漫大 B 细胞淋巴瘤细胞中 LONP1 的表达都较正常外周淋巴细胞、正常淋巴组织明显增高。在淋巴瘤 granta 细胞中加入 LONP1 的抑制剂,用电子显微镜分析细胞内结构,发现胞内有含明显致密线的线粒体包涵体 (是凋亡相关蛋白被激活的线粒体表现),LONP1 下调后淋巴瘤细胞的死亡率显著增高,增值速率明显降低。说明 LONP1 对于淋巴瘤细胞的凋亡、增殖、生存有十分重要的作用。obtusilactone A 和 (-)-sesamin 是强有力的 LONP1 的抑制剂,Wang 等^[23]研究发现,obtusilactone A 和 (-)-sesamin 可使肺癌 NSCLC 细胞内 LONP1 水平、线粒体顺乌头酸水平下降,细胞的增殖和生长受到抑制,凋亡相关蛋白 caspase-3 水平上升,细胞死亡率增加,因此他们认为 LONP1 蛋白的增加可能是肺癌发生、发展的重要一步。

五、展 望

综上所述,LONP1 在多种常见恶性肿瘤中表达增加,改变 LONP1 的表达量能引起恶性肿瘤生物学行为、线粒体功能的变化。恶性肿瘤患者 LONP1 的表达量与其预后和生存时间相关。LONP1 抑制剂也被证明有显著的抗肿瘤作用。除了前文提到的 LONP1 抑制剂 obtusilactone A 和 (-)-sesamin 之外,三萜类化合物 CDDO 及其衍生物 CDDO-ME 是 LONP1 抑制剂领域的研究热点。研究表明 CDDO 可以通过沉默 LONP1 而后介导线粒体蛋白聚集,从而诱导淋巴瘤细胞死亡,这一现象为 LONP1 作为淋巴瘤治疗的靶点提供了证据^[22]。Gibellini 等^[2]用 CDDO 和 CDDO-ME 作用于 RKO 细胞,发现细胞凋亡明显增加,而在正常细胞或者未转化的细胞中加入 CDDO 和 CDDO-ME 则没有此现象,这一结果为 CDDO 和 CDDO-ME 成为良好的抗癌药物增加了优势。虽然 LONP1 抑制剂在临床的应用尚需进一步研究,LONP1 可否作为肿瘤早期筛查的标志物也有待进一步验证,但相信随着对 LONP1 蛋白及其信号通路调控机制研究的深入,将为恶性肿瘤的诊断和治疗提供新思路。

参考文献

- 1 Cha SS, An YJ, Lee CR, *et al.* Crystal structure of Lon protease: molecular architecture of gated entry to a sequestered degradation chamber[J]. *EMBO J*, 2010, 29(20): 3520-3530
- 2 Gibellini L, Pinti M, Bartolomeo R, *et al.* Inhibition of Lon protease by triterpenoids alters mitochondria and is associated to cell death in human cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25466-25483
- 3 Bayley JP, Devilee P. Warburg tumours and the mechanisms of mitochondrial tumour suppressor genes. Barking up the right tree? [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2010, 20(3): 324-329
- 4 Gillies RJ, Gatenby RA. Adaptive landscapes and emergent phenotypes: why do cancers have high glycolysis? [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2007, 39(3): 251-257
- 5 Dikoglu E, Alfaiz A, Gorna M, *et al.* Mutations in LONP1, a mitochondrial matrix protease, cause CODAS syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167(7): 1501-1509
- 6 Kuo CY, Chiu YC, Lee AY, *et al.* Mitochondrial Lon protease controls ROS-dependent apoptosis in cardiomyocyte under hypoxia[J]. *Mitochondrion*, 2015, 23: 7-16
- 7 Padrao AI, Oliveira P, Vitorino R, *et al.* Bladder cancer-induced skeletal muscle wasting: disclosing the role of mitochondria plasticity [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(7): 1399-1409
- 8 Pomatto LC, Raynes R, Davies KJ. The peroxisomal Lon protease LonP2 in aging and disease: functions and comparisons with mitochondrial Lon protease LONP1[J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2017, 92(2): 739-753

(下转第 33 页)

胃癌的个体化治疗提供一定的理论依据。

参考文献

- Charalampakis N, Economopoulou P, Kotsantis I, *et al.* Medical management of gastric cancer: a 2017 update [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(1):123-133
- Liu Y, Chen H, Zheng P, *et al.* ICG-001 suppresses growth of gastric cancer cells and reduces chemoresistance of cancer stem cell-like population[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 125
- Marin JJ, Al-Abdulla R, Lozano E, *et al.* Mechanisms of resistance to chemotherapy in gastric cancer[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2016, 16(3): 318-334
- Su JL, Wang CH, Kang HG, *et al.* Association between MDR1 gene of gastrointestinal tumors, the expression of P-glycoprotein and resistance to chemotherapeutic drugs[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 3510-3514
- Fan YF, Zhang W, Zeng L, *et al.* Dacomitinib antagonizes multidrug resistance (MDR) in cancer cells by inhibiting the efflux activity of ABCB1 and ABCG2 transporters [J]. *Cancer Lett*, 2018, 421: 186-198
- Wang C, Xi W, Jiang J, *et al.* Metronomic chemotherapy remodel cancer-associated fibroblasts to decrease chemoresistance of gastric cancer in nude mice[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 7903-7909
- Tang H, Zeng L, Wang J, *et al.* Reversal of 5-fluorouracil resistance by EGCG is mediated by inactivation of TFAP2A/VEGF signaling pathway and down-regulation of MDR-1 and P-gp expression in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 82842-82853
- Ramírez-Pacheco A, Moreno-Guerrero S, Alamillo I, *et al.* Mexican childhood acute lymphoblastic leukemia: a pilot study of the MDR1 and MTHFR gene polymorphisms and their associations with clinical outcomes[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2016, 20(10):

597-602

- Smolarz B, Skalski D, Rysz A, *et al.* Polymorphism of the multidrug resistance 1 gene MDR1, G2677T/A (rs2032582) and the risk of drug-resistant epilepsy in the Polish adult population[J]. *Acta Neurol Belg*, 2017, 117(4): 849-855
- Xiao Z, Yin G, Ni Y, *et al.* MDR1 polymorphisms affect the outcome of Chinese multiple myeloma patients [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 743-748
- Abuhaliema AM, Yousef AM, Elmadany NN, *et al.* Influence of genotype and haplotype of MDR1 (C3435T, G2677A/T, C1236T) on the incidence of breast cancer - a case-control study in Jordan[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(1): 261-266
- Sakaeda T. MDR1 genotype-related pharmacokinetics: fact or fiction? [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2005, 20(6): 391-414
- 李英, 何耿劲, 严鹏伟, 等. MDR1 基因多态性与晚期胃癌化疗敏感性的关系[J]. *江苏医药*, 2016, 42(5):548-551
- Basmaci C, Pehlivan M, Tomatir A, *et al.* Effects of TNFα, NOS3, MDR1 gene polymorphisms on clinical parameters, prognosis and survival of multiple myeloma cases[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(3): 1009-1014
- Johnatty SE, Beesley J, Gao B, *et al.* ABCB1 (MDR1) polymorphisms and ovarian cancer progression and survival: a comprehensive analysis from the Ovarian Cancer Association Consortium and The Cancer Genome Atlas[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 131(1): 8-14
- Li Y, Yan PW, Huang XE, *et al.* MDR1 gene C3435T polymorphism is associated with clinical outcomes in gastric cancer patients treated with postoperative adjuvant chemotherapy [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(9): 2405-2409

(收稿日期:2018-05-20)

(修回日期:2018-06-14)

(上接第 11 页)

- Gibellini L, Pinti M, Boraldi F, *et al.* Silencing of mitochondrial Lon protease deeply impairs mitochondrial proteome and function in colon cancer cells[J]. *FASEB J*, 2014, 28(12): 5122-5135
- Jorissen RN, Gibbs P, Christie M, *et al.* Metastasis-associated gene expression changes predict poor outcomes in patients with dukes stage B and C colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(24): 7642-7651
- Quiros PM, Espanol Y, Acin-Perez R, *et al.* ATP-dependent Lon protease controls tumor bioenergetics by reprogramming mitochondrial activity[J]. *Cell Rep*, 2014, 8(2): 542-556
- 金冬林, 王文超, 王军, 等. 大肠癌 LONP1 表达与临床病理特征及预后的相关性[J]. *现代医学*, 2016, 3: 324-329
- Bogunovic D, O'Neill DW, Belitskaya-Levy I, *et al.* Immune profile and mitotic index of metastatic melanoma lesions enhance clinical staging in predicting patient survival[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(48): 20429-20434
- Luo B, Wang M, Hou N, *et al.* ATP-dependent Lon protease contributes to helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis[J]. *Neoplasia*, 2016, 18(4): 242-252
- Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. Helicobacter pylori infection: an overview of bacterial virulence factors and pathogenesis[J]. *Biomed J*, 2016, 39(1): 14-23
- Machado AM, Desler C, Boggild S, *et al.* Helicobacter pylori infection affects mitochondrial function and DNA repair, thus, mediating genetic instability in gastric cells[J]. *Mech Ageing Dev*, 2013, 134

(10): 460-466

- Zhang B, Shen XL, Liang R, *et al.* Protective role of the mitochondrial Lon protease 1 in ochratoxin A-induced cytotoxicity in HEK293 cells[J]. *J Proteomics*, 2014, 101: 154-168
- Jang M, Kim SS, Lee J. Cancer cell metabolism: implications for therapeutic targets[J]. *Exp Mol Med*, 2013, 45: e45
- Nie X, Li M, Lu B, *et al.* Down-regulating overexpressed human Lon in cervical cancer suppresses cell proliferation and bioenergetics [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e81084
- Bayot A, Gareil M, Chavatte L, *et al.* Effect of Lon protease knock-down on mitochondrial function in HeLa cells[J]. *Biochimie*, 2014, 100: 38-47
- Liu Y, Lan L, Huang K, *et al.* Inhibition of Lon blocks cell proliferation, enhances chemosensitivity by promoting apoptosis and decreases cellular bioenergetics of bladder cancer: potential roles of Lon as a prognostic marker and therapeutic target in bladder cancer[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(22): 11209-11224
- Bernstein SH, Venkatesh S, Li M, *et al.* The mitochondrial ATP-dependent Lon protease: a novel target in lymphoma death mediated by the synthetic triterpenoid CDDO and its derivatives[J]. *Blood*, 2012, 119(14): 3321-3329
- Wang HM, Cheng KC, Lin CJ, *et al.* Obtusilactone A and (-)-sesamin induce apoptosis in human lung cancer cells by inhibiting mitochondrial Lon protease and activating DNA damage checkpoints[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(12): 2612-2620

(收稿日期:2018-06-07)

(修回日期:2018-06-26)