

氨基酸转运体组分SLC3A2在肿瘤发生发展中的作用



石园园, 潘宇飞, 谈冶雄, 董立巍, 王红阳

Research Advances of Solute Carrier Family 3 Member 2 (SLC3A2) in Tumor

SHI Yuanyuan, PAN Yufei, TAN Yexiong, DONG Liwei, WANG Hongyang

International Cooperation Laboratory on Signal Transduction, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

Corresponding Author: WANG Hongyang, E-mail: hywangk@vip.sina.com

Abstract: Solute carrier family 3 member 2 (SLC3A2) is a member of type II transmembrane glycoprotein of the SLC3 family and a component of heteromeric amino acid transports (HATs). While widely expressed in cells, HATs mediate the transmembrane transport of all essential amino acids and maintain the intracellular stability of amino acid concentrations, which is important to the normal function of cells. Researches show that SLC3A2 is highly expressed in various tumor cells and involved in the malignant transformation of cells. However, the mechanisms are still lacking. In this review, we will discuss the advances in the structure and function of SLC3A2 and its mechanism in tumor occurrence and development.

Key words: SLC3A2; HATs; Integrin; Tumor

摘 要: SLC3A2 (solute carrier family 3 member 2) 是来自SLC3家族的一种II型跨膜糖蛋白, 是氨基酸转运体 (heteromeric amino acid transports, HATs) 的重链组成部分。HATs在细胞中广泛表达并介导了几乎所有必需氨基酸的跨膜转运, 保证细胞内氨基酸水平的稳定, 对维持细胞正常的生物学功能具有重要作用。越来越多的研究报道, SLC3A2在多种肿瘤中高表达并参与细胞的恶性转化, 然而其具体作用机制仅有初步报道尚未阐明。现就SLC3A2的结构、功能及其在肿瘤发生发展过程中的作用机制等综述如下。

关键词: SLC3A2; 氨基酸转运体; 整合素; 肿瘤

中图分类号: R730 **文献标识码:** A

0 引言

肿瘤细胞的无限制快速增殖使其表现出与正常组织细胞不同的代谢特征。早在1924年, 就有研究发现肿瘤细胞即使在有氧条件下也是通过糖酵解途径为自身供能, 即Warburg效应。近年来, 肿瘤代谢领域的研究越来越受到关注, 肿瘤代谢变化更被归纳为肿瘤的十大标志物之一。除了糖类, 氨基酸也是细胞代谢的重要原料, 已有研究报道甘氨酸和丝氨酸的代谢与非小细胞肺癌^[1]及神经胶质瘤^[2]的发生密切相关, 谷氨酸代谢也在恶性胶质瘤等很多肿瘤的发生、生长及浸润转移过程中发挥着重要作用^[3-4]。氨基酸属于大分子物质, 需借助细胞膜上氨基酸转运体运输才能进入细胞。

氨基酸转运体 (heteromeric amino acid transports, HATs) 是多种必需氨基酸的转运体, 对于氨基酸的摄取和胞内氨基酸水平的维持具有重要意义。SLC3A2 (solute carrier family 3 member 2) 是HATs的重链组成部分, 且是其运输氨基酸的必需组分。研究发现, SLC3A2在很多肿瘤细胞系、原位癌及转移癌中高表达, 保证了肿瘤细胞对氨基酸的大量需求, 维持肿瘤细胞的快速增殖能力, 并能对肿瘤的发生过程进行调控^[5]。

1 SLC3A2的结构与生理功能

SLC3A2又被称为4F2hc、FRP1或CD98hc, 是一种85 kDa的II型跨膜糖蛋白, 由胞质区 (NH₂-末端), 单链跨膜区和庞大的胞膜外区 (COOH-末端, 50~60 kDa) 组成^[6]。SLC3A2首次被发现是作为T淋巴细胞的表面抗原^[7]。随后研究发现, SLC3A2在多种快速增殖的细胞内广泛表达, 参与调控多种重要的细胞活动, 在细胞生长及胚胎发育过程中发挥重要作用。体外培养的胚胎干细胞

收稿日期: 2016-07-29; 修回日期: 2016-12-02

作者单位: 200438 上海, 第二军医大学东方肝胆外科医院国际合作信号转导研究中心

通信作者: 王红阳, E-mail: hywangk@vip.sina.com

作者简介: 石园园 (1993-), 女, 硕士在读, 主要从事肝癌发生发展的机制研究

(embryonic stem cell, ESC)在敲除SLC3A2基因后出现生长抑制并发生细胞凋亡,靶向敲除体内ESC的SLC3A2基因将导致小鼠胚胎致死^[8]。大量的研究证据表明,SLC3A2具有调控氨基酸转运及整合素下游信号通路的双重功能,而且研究发现SLC3A2的胞膜外区和胞质区是两个相对独立的功能区,其中胞膜外区与氨基酸转运密切相关,而胞质区与跨膜区则是与整合素发生作用所必需的^[9]。SLC3A2的结构及其与SLC7家族成员、整合素的结合见图1^[10]。

1.1 SLC3A2胞膜外区的生理功能

SLC3A2胞膜外区的半胱氨酸位点可以通过二硫键分别与来自SLC7家族的六种L型氨基酸转运体(L-type amino acid transports, LATs,包括LAT1、LAT2、xCT、y+LAT1、y+LAT2和asc1)共价结合,构成HATs^[6,11]。SLC3A2构成HATs的重链部分,是运输氨基酸的必需结构,而轻链部分(即LATs)则含有催化基团,对氨基酸的转运起到催化作用^[9,11]。HATs运输的氨基酸种类几乎涵盖了所有的必需氨基酸,而且不同种类的HATs对不同的氨基酸有着特异性的运输功能。其中,SLC3A2/LAT1主要负责运输大多中性氨基酸(如亮氨酸、异亮氨酸及甲硫氨酸等)和芳香族氨基酸,SLC3A2/LAT2则可介导所有中性氨基酸的转运^[12],同时还是甲状腺素的转运体^[13]。SLC3A2/y+LAT1和SLC3A2/y+LAT2的转运功能非常类似,主要是介导阳离子氨基酸和中性氨基酸的转运,但是SLC3A2/y+LAT2优先负责精氨酸和谷氨酰胺的交换,且在组织中表达更广泛^[14]。SLC3A2/xCT可以特异性运输半胱氨酸,以供细胞合成足够的内源性抗氧化剂谷胱甘肽,维持细胞内活性氧的稳态,并能保护细胞在体外高氧环境下免于铁死亡^[15]。

SLC3A2/asc-1则能介导甘氨酸、精氨酸、丝氨酸、苏氨酸及半胱氨酸等氨基酸的转运^[16]。

1.2 SLC3A2胞质区的生理功能

与胞外区不同,SLC3A2的胞质区是 $\beta 1/\beta 3$ 整合素的共受体,与 $\beta 1/\beta 3$ 整合素胞质区的一段高度保守的羧基末端的结构域相结合,从而对其下游信号通路(包括ERK、PI3K、FAK、Src和Rho GTP激酶等)进行重要调控^[8,17]。研究发现,整合素介导的细胞行为,包括细胞的伸展、迁移及凋亡等过程都依赖于SLC3A2的表达^[18]。但是SLC3A2只是单纯的介导黏附相关的信号转导功能,对于整合素的表达并没有影响^[8]。SLC3A2对整合素下游信号通路的调节有可能是通过促进其上游信号分子复合物的形成,比如Src的家族成员等介导,但是具体的作用机制仍然需要进一步研究^[18]。

2 SLC3A2在肿瘤发生发展中的作用

SLC3A2在多种肿瘤细胞内高表达,对肿瘤的发生过程具有重要的意义。在成纤维细胞系NIH-3T3中SLC3A2的过表达可以导致体外非锚定依赖的细胞增殖,皮下接种裸鼠可出现细胞恶性增殖并最终形成纤维肉瘤^[19],在鼠BALB-3T3细胞中也发现有类似结果^[20]。有研究表明SLC3A2和畸胎瘤的发生密切相关,敲除SLC3A2可导致ESC失去致瘤特性或者延缓畸胎瘤的发生。在裸鼠皮下分别注射野生型及SLC3A2敲除的ESC观察成瘤情况,发现野生型ESC大多在33天内生成肿瘤,而SLC3A2敲除的ESC不能生成肿瘤或者仅少数生成微小肿瘤^[8]。在Ras突变诱导的皮肤癌模型中也发现特异性敲除皮肤基底角质细胞的SLC3A2不仅可以抑制皮肤癌的发生,还可以导致已生成的肿瘤发生转归^[21]。还有研究报道小鼠肠上皮细胞SLC3A2

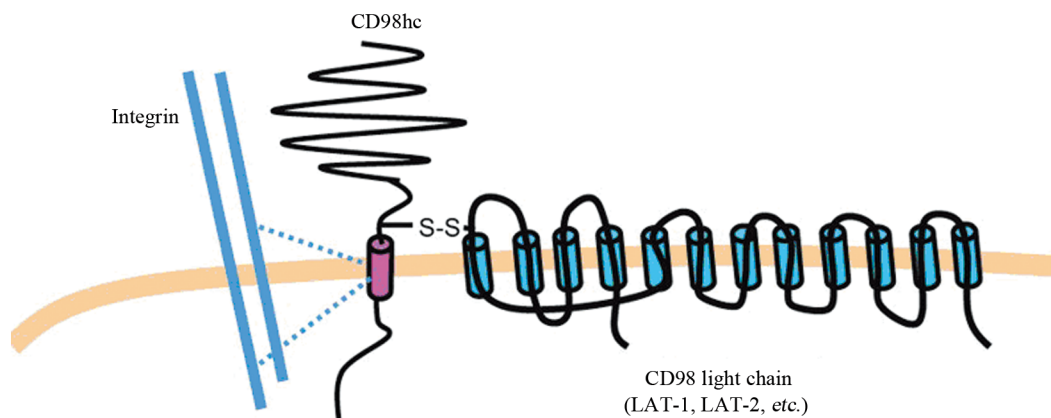


图1 CD98hc(SLC3A2)的结构及其与SLC7家族成员、整合素相结合的示意图

Figure1 Schematic illustration of SLC3A2 and its interactions with SLC7 families and integrins

的高表达可以导致肠稳态失衡, 增强DSS诱导的结肠炎并促进肠肿瘤的发生^[22-23]。

SLC3A2还与肿瘤的发展密切相关, 研究发现肺神经内分泌肿瘤中, 高度恶性肿瘤的SLC3A2的表达量要高于低度恶性肿瘤, SLC3A2表达越高的患者临床预后越差^[24]。在三阴性乳腺癌^[25]、肾癌^[18]及胸腺上皮肿瘤^[26]等肿瘤中也发现了类似的结果。使用miRNA (microRNA_{ss}) 介导HeLa细胞中SLC3A2的基因沉默(命名为HeLa-947细胞), 再将野生型HeLa细胞和HeLa-947细胞分别注射至BALB/c裸鼠皮下, 观测24天后发现, 野生型HeLa细胞在注射后4~6天就可形成肿瘤, 而注射HeLa-947细胞的裸鼠一般在10天以后才可见肿瘤形成, 此外, HeLa-947细胞形成的肿瘤生长速度也明显减缓, 肿瘤大小和重量显著降低^[27]。该研究还发现HeLa-947细胞对生长因子的反应受损、p21表达水平的升高及Myc信号的减弱^[27]。

为了分别研究SLC3A2的胞膜外区和胞质区在肿瘤发生发展过程中的作用及机制, 很多研究利用CD69(一种II型跨膜蛋白)和SLC3A2构建出三种不同嵌合体, 即C69T98E98、C98T69E98以及C98T98E69嵌合体(C为胞内区、T为跨膜区、E为胞膜外区), 再将嵌合体整合入SLC3A2缺失的细胞内。其中C69T98E98、C98T69E98嵌合体含SLC3A2的胞膜外区; C98T98E69嵌合体则含有SLC3A2的胞质区, 见图2^[5]。

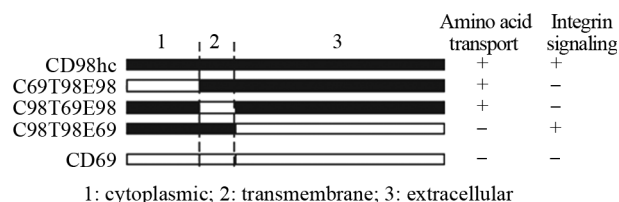


图2 CD98hc(即SLC3A2)和CD69构建的嵌合体及其功能
Figure2 Chimeras of CD98hc(SLC3A2) and CD69 and their interactions with integrins or amino acid transporters

2.1 SLC3A2介导的氨基酸转运功能在肿瘤进展中的作用

细胞内充足的氨基酸水平是细胞生存和增殖的必需条件。研究发现, ESC来源的成纤维细胞在敲除SLC3A2基因后, 其体外增殖能力受到显著抑制, 在整合入包含SLC3A2胞膜外区的C69T98E98或C98T69E98嵌合体后, ESC来源的成纤维细胞在体外培养条件下恢复细胞增殖功能至正常水平, 而在整合入含胞质区的C98T98E69嵌合体后, 其在体外培养条件下只能恢复部分的增殖能力^[5]。以

上结果提示SLC3A2的胞膜外区对于细胞增殖具有更重要的功能。

相比于野生型ESC, SLC3A2缺失的ESC内氨基酸种类与含量发生显著变化: 阳离子氨基酸和中性氨基酸的水平升高, 支链氨基酸和芳香族氨基酸的水平降低, 肽转运体1 (peptide transporter 1, PEPT1) 的表达量也减少^[5]。外源性补充包含支链氨基酸(包括亮氨酸, 异亮氨酸和缬氨酸)和芳香族氨基酸的二肽, 可以代偿SLC3A2/LAT1转运体和SLC3A2/LAT2转运体的功能, 恢复SLC3A2缺失的ESC的增殖能力^[5]。在SLC3A2缺失的ESC来源的成纤维细胞中导入C69T98E98或C98T69E98嵌合体后, 该细胞可以恢复SLC3A2介导的所有的氨基酸转运功能; 导入C98T98E69后, SLC3A2缺失的ESC来源的成纤维细胞则不能恢复氨基酸运输功能^[5]。SLC3A2缺失的ESC来源的成纤维细胞表现出SLC3A2/xCT转运功能受损, 胞内的胱氨酸含量不能合成足够的还原型谷胱甘肽, 抵抗氧化应激的能力受损, 在常规的培养条件下不能维持正常的生存而发生铁凋亡^[5]。SLC3A2/LAT1运输的支链氨基酸及谷氨酸可以激活HeLa细胞内的mTOR (mammalian target of rapamycin), SLC3A2表达的下调可以抑制mTOR的激活^[28]。SLC3A2/LAT2运输的支链氨基酸也可以激活细胞内mTORC1信号通路^[29]。

肿瘤细胞的快速增殖和异常的血管生成, 使肿瘤细胞处于营养物质缺乏的代谢环境。而SLC3A2的氨基酸转运功能可以保证细胞内充足的氨基酸水平, 使细胞能够抵抗氧化应激反应, 维持细胞的增殖和生存能力。由此我们推测, SLC3A2及其相关转运体在肿瘤细胞的高表达, 保证了肿瘤细胞内充足的氨基酸水平, 在肿瘤的发展过程中起到了重要作用。

2.2 SLC3A2介导的非氨基酸转运功能在肿瘤进展中的作用

研究发现, 在SLC3A2敲除的鼠ESC中整合入含胞质区的C98T98E69嵌合体后, ESC将恢复其在体内的致瘤特性, 说明SLC3A2胞质区亦在肿瘤的发生发展过程中起着重要的作用^[8]。

目前认为SLC3A2胞质区对肿瘤发生发展的调控机制是通过与整合素相互作用来实现的。研究发现SLC3A2通过依赖β1整合素介导的磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphoinositol 3-hydroxykinase, PI3K) 和黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 的激活促进皮肤癌的发生^[21]。SLC3A2缺失

使得整合素依赖的信号通路（包括Fak, Ras及Akt通路等）受损，致使ESC出现非锚定依赖的细胞凋亡以及抑制体内畸胎瘤生成^[8]。还有研究报道SLC3A2可能通过Akt/GSK-3 β 信号通路抑制 β 连环蛋白酶体的降解，从而促使间充质细胞的转化促进肿瘤的发生^[27]。

整合素对肿瘤发生发展的调控是一个综合的过程，整合素一方面可以直接调控肿瘤细胞的恶性转化，另一方面还可以介导肿瘤细胞与胞外基质的相互作用，调节肿瘤发生发展的微环境。细胞外基质是肿瘤转移的重要影响因素，研究发现SLC3A2通过增强Rho激酶（ROCK）的活性以及YAP/TAZ的转录，介导肿瘤微环境中细胞外基质重塑，促进胃肠道肿瘤的转移^[23]。基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）在多种肿瘤中高表达，可通过降解细胞外基质易化肿瘤细胞的侵袭和转移^[30]。SLC3A2的缺失会导致MMP-2水平和活性的降低及细胞运动性的减弱，从而影响HeLa细胞的侵袭性^[27]。Fogelstrand等^[31]发现在血管损伤或生长因子的刺激下，血管内皮细胞内SLC3A2的表达显著上调，条件性敲除SLC3A2抑制动脉损伤后新生内膜的形成，这一作用依赖SLC3A2的胞质区功能，胞膜外区没有显著的作用。目前已有报道整合素 α V β 3和 α 5 β 1在肿瘤血管生成中有着重要的调控作用。SLC3A2是否能够通过整合素通路对肿瘤的血管生成进行调节，目前尚不清楚。

以上研究表明SLC3A2的胞质区与整合素结合后，可以对其下游通路进行调控，影响肿瘤发生发展的微环境及细胞增殖、迁移及转化等特性，在肿瘤的进程中具有非常重要的意义。

3 问题和展望

随着研究的深入，越来越多的证据表明SLC3A2在肿瘤的发生发展过程中具有重要的调控作用。但是目前SLC3A2的研究尚处于起始阶段，仍有大量的问题亟待解决：（1）SLC3A2在肿瘤发生发展过程中的具体调节机制，包括其介导的信号转导通路及其是否参与调控癌基因的表达等；（2）SLC3A2对正常快速增殖细胞与对癌细胞的氨基酸代谢、整合素下游信号通路或其他方面的调节之间有何差别；（3）SLC3A2与氨基酸转运体亚基的组装方式，及其是否存在组装优先性等。目前已有研究致力于寻找氨基酸转运体或整合素相关的拮抗剂，以期作为肿瘤治疗的新

策略，比如LAT1的抑制剂KYT-0353可以抑制结肠癌来源的HT-29细胞的生长^[32]，JPH203则能选择性诱导口腔癌YD-38细胞的凋亡^[33]。可以预计，SLC3A2也有望成为肿瘤诊治的新指标和干预靶点，但是只有在深入阐明相关机制的基础上，针对SLC3A2的临床应用才会有更大的拓展。

参考文献：

- [1] Zhang WC, Shyh-Chang N, Yang H, *et al.* Glycine decarboxylase activity drives non-small cell lung cancer tumor-initiating cells and tumorigenesis[J]. *Cell*, 2012, 148(1-2): 259-72.
- [2] Kim D, Fiske BP, Birsoy K, *et al.* SHMT2 drives glioma cell survival in ischaemia but imposes a dependence on glycine clearance[J]. *Nature*, 2015, 520(7547): 363-7.
- [3] Hensley CT, Wasti AT, DeBerardinis RJ. Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9): 3678-84.
- [4] Daye D, Wellen KE. Metabolic reprogramming in cancer: unraveling the role of glutamine in tumorigenesis[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2012, 23(4): 362-9.
- [5] de la Ballina LR, Cano-Crespo S, González-Muñoz E, *et al.* Amino Acid Transport Associated to Cluster of Differentiation 98 Heavy Chain (CD98hc) Is at the Cross-road of Oxidative Stress and Amino Acid Availability[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(18): 9700-11.
- [6] Fort J, de la Ballina LR, Burghardt HE, *et al.* The structure of human 4F2hc ectodomain provides a model for homodimerization and electrostatic interaction with plasma membrane[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(43): 31444-52.
- [7] Haynes BF. Human T lymphocyte antigens as defined by monoclonal antibodies[J]. *Immunol Rev*, 1981, 57: 127-61.
- [8] Feral CC, Nishiya N, Fenczik CA, *et al.* CD98hc (SLC3A2) mediates integrin signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(2): 355-60.
- [9] Fenczik CA, Zent R, Dellos M, *et al.* Distinct domains of CD98hc regulate integrins and amino acid transport[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(12): 8746-52.
- [10] Cantor JM, Ginsberg MH. CD98 at the crossroads of adaptive immunity and cancer[J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 6): 1373-82.
- [11] Verrey F, Closs EI, Wagner CA, *et al.* CATs and HATs: the SLC7 family of amino acid transporters[J]. *Pflugers Arch*, 2004, 447(5): 532-42.
- [12] Meier C, Ristic Z, Klauser S, *et al.* Activation of system L heterodimeric amino acid exchangers by intracellular substrates[J]. *EMBO J*, 2002, 21(4): 580-9.
- [13] Kinne A, Schüle R, Krause G. Primary and secondary thyroid hormone transporters[J]. *Thyroid Res*, 2011, 4 Suppl 1: S7.
- [14] Kanai Y, Fukasawa Y, Cha SH, *et al.* Transport properties of a system y+L neutral and basic amino acid transporter. Insights into the mechanisms of substrate recognition[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(27): 20787-93.

- [15] Bridges RJ, Natale NR, Patel SA. System xc cystine/glutamate antiporter: an update on molecular pharmacology and roles within the CNS[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(1): 20-34.
- [16] Fukasawa Y, Segawa H, Kim JY, *et al.* Identification and characterization of a Na(+)-independent neutral amino acid transporter that associates with the 4F2 heavy chain and exhibits substrate selectivity for small neutral D- and L-amino acids[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(13): 9690-8.
- [17] Kabir-Salmani M, Fukuda MN, Kanai-Azuma M, *et al.* The membrane-spanning domain of CD98 heavy chain promotes alpha(v)beta3 integrin signals in human extravillous trophoblasts[J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(3): 707-15.
- [18] Poettler M, Unseld M, Braemswig K, *et al.* CD98hc (SLC3A2) drives integrin-dependent renal cancer cell behavior[J]. *Mol Cancer*, 2013, 12:169.
- [19] Hara K, Kudoh H, Enomoto T, *et al.* Malignant transformation of NIH3T3 cells by overexpression of early lymphocyte activation antigen CD98[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 262(3): 720-5.
- [20] Shishido T, Uno S, Kamohara M, *et al.* Transformation of BALB3T3 cells caused by over-expression of rat CD98 heavy chain (HC) requires its association with light chain: mis-sense mutation in a cysteine residue of CD98HC eliminates its transforming activity[J]. *Int J Cancer*, 2000, 87(3): 311-6.
- [21] Estrach S, Lee SA, Boulter E, *et al.* CD98hc (SLC3A2) loss protects against ras-driven tumorigenesis by modulating integrin-mediated mechanotransduction[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(23): 6878-89.
- [22] Nguyen HT, Dalmaso G, Torkvist L, *et al.* CD98 expression modulates intestinal homeostasis, inflammation, and colitis-associated cancer in mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(5): 1733-47.
- [23] Nguyen HT, Dalmaso G, Yan Y, *et al.* Intestinal epithelial cell-specific CD98 expression regulates tumorigenesis in Apc(Min/+) mice[J]. *Lab Invest*, 2012, 92(8): 1203-12.
- [24] Kaira K, Ohde Y, Endo M, *et al.* Expression of 4F2hc (CD98) in pulmonary neuroendocrine tumors[J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(4): 931-7.
- [25] Furuya M, Horiguchi J, Nakajima H, *et al.* Correlation of L-type amino acid transporter 1 and CD98 expression with triple negative breast cancer prognosis[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(2): 382-9.
- [26] Kaira K, Takahashi T, Abe M, *et al.* CD98 expression is associated with the grade of malignancy in thymic epithelial tumors[J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(4): 861-7.
- [27] Santiago-Gómez A, Barrasa JJ, Olmo N, *et al.* 4F2hc-silencing impairs tumorigenicity of HeLa cells via modulation of galectin-3 and β -catenin signaling, and MMP-2 expression[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(9): 2045-56.
- [28] Nicklin P, Bergman P, Zhang B, *et al.* Bidirectional transport of amino acids regulates mTOR and autophagy[J]. *Cell*, 2009, 136(3): 521-34.
- [29] Kurayama R, Ito N, Nishibori Y, *et al.* Role of amino acid transporter LAT2 in the activation of mTORC1 pathway and the pathogenesis of crescentic glomerulonephritis[J]. *Lab Invest*, 2011, 91(7): 992-1006.
- [30] Caudroy S, Polette M, Nawrocki-Raby B, *et al.* EMMPRIN-mediated MMP regulation in tumor and endothelial cells[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2002, 19(8): 697-702.
- [31] Fogelstrand P, Féral CC, Zargham R, *et al.* Dependence of proliferative vascular smooth muscle cells on CD98hc (4F2hc, SLC3A2)[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(11): 2397-406.
- [32] Oda K, Hosoda N, Endo H, *et al.* L-type amino acid transporter 1 inhibitors inhibit tumor cell growth[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(1): 173-9.
- [33] Yun DW, Lee SA, Park MG, *et al.* JPH203, an L-type amino acid transporter 1-selective compound, induces apoptosis of YD-38 human oral cancer cells[J]. *J Pharmacol Sci*, 2014, 124(2): 208-17.

[编辑校对: 黄园玲]