

http://www.journals.zju.edu.cn/med

鞘脂类研究进展

黄韵,余应年,杨军 综述

(浙江大学医学院病理及病理生理教研室,杭州 浙江 310031)

[摘要] 鞘脂类一直被认为仅是细胞结构的组成部分,随着研究的深入,人们发现它是重要的信号分子,与细胞的生长、老化、减数分裂、成熟和死亡都紧密相关,还参与肿瘤侵袭、热休克反应和遗传毒性应激反应等。因此,对鞘脂类代谢进行干预是一种潜在的治疗肿瘤的手段。

[关键词] 鞘脂类;生长调控;凋亡;综述文献

[中图分类号] R 394.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2005)04-0375-05

鞘脂类(sphingolipids)作为细胞膜的基本结构成分已为人们熟知。近来研究发现,鞘脂类还与调控细胞生长、分化和死亡相关的信号传导途径有关^[1]。因此,它在肿瘤的演进和肿瘤细胞多重耐药性的发展、血管内皮细胞信号传导和动脉粥样硬化形成、生物体的发育和寿命的调节,以及病毒和细菌的感染等多种生命过程中起着重要作用。

1 鞘脂类的结构和代谢

鞘脂目前已被确认了有300余种,其特征性结构为长链鞘样碱基骨架。神经酰胺是鞘氨醇2位氨酰基化生成的产物,具有较强的生物活性,同时也是鞘脂类的基本结构单位。鞘脂类的最简单形式包括磷酸神经酰胺(含有一个磷酸基团)和脑苷脂(含有一个葡萄糖和半乳糖)。其它磷酸化鞘脂类包括磷酸乙醇胺神经酰胺和鞘磷脂(sphingomyelin, SM)。大部分鞘脂类来源于脑苷脂。

鞘脂类的生物合成通常由丝氨酸与棕榈酰辅酶A在丝氨酸-棕榈酰转移酶的催化下生成3-酮基二氢鞘氨醇,随后被还原成双氢鞘氨醇,在鞘氨醇N-酰基转移酶的作用下进一步生成二氢神经酰胺,最后在4,5位形成反式双键,合成神经酰胺。神经酰胺是合成各种鞘脂类的前体^[2,3]。

糖脂类和鞘脂类通过水化酶降解去除一些特殊的极性头基团,例如:糖脂类通过葡萄糖苷酶作用水解葡萄糖基团,成为脑苷脂,并由脑苷

脂酶水解成神经酰胺。因此,鞘脂类的合成是从丝氨酸和棕榈酰辅酶A开始,随后加入不同极性头基团,最后这些头基团被释放而形成脂肪酸及其衍生物,如磷酸乙醇胺^[2,3]。

2 鞘脂类对细胞的调控作用

2.1 调控细胞生长

2.1.1 增殖和分化: 大部分鞘脂对细胞的生长起负面作用,但鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)例外,它可刺激细胞的增殖和分化^[4]。S1P是极性溶血磷脂的代谢产物,主要储存于血小板中,也可在其它细胞(如平滑肌细胞)中形成。S1P是一种可以同时通过细胞外和细胞内途径产生作用的全新的脂质代谢产物^[5];在细胞内其与受体结合来调节细胞增殖、生存及相关的信号传导途径;外源性S1P通过胞外途径刺激细胞增殖。

2.1.2 生长抑制和凋亡作用: 鞘脂类及其衍生物鞘氨醇、神经酰胺和双氢鞘氨醇,都属于强效的生长抑制剂。①外源性鞘氨醇可诱导多种细胞系周期停顿和凋亡,如人白血病HL-60、人

收稿日期:2004-06-10 修回日期:2004-11-20

基金项目:国家重点基础研究与开发项目(973)(2002CB512901);国家高科技发展计划(863)项目(2004AA649120);国家自然科学基金项目(30300277);浙江大学回国人员启动基金项目。

作者简介:黄韵(1979—),女,硕士生。

通讯作者:杨军(1969—),男,教授,主要从事化学诱变剂的研究;E-mail:gastate@zju.edu.cn

大肠癌 HT-29 和 HCT-116、人肝细胞瘤 Hep3B、鼠肥大细胞、Jurkat 细胞和 J774 细胞、人前列腺癌细胞等。鞘氨醇可导致溶酶体快速破裂,释放出组织蛋白酶 D、B 和 L,激活 caspases,诱导凋亡发生^[6]。这一过程可能需要线粒体释放细胞色素 C,激活 caspase-3、caspase-7 和 caspase-8^[7],以及抑制 AKT 激酶通路和丝氨酸/苏氨酸激酶通路等抗凋亡途径发挥作用。②近十年来,大量文献报道神经酰胺可诱导细胞周期停顿和凋亡,其中大部分实验是应用短链膜渗透性神经酰胺类似物(如 C2-或 C6-神经酰胺)进行研究^[8]。多种外源性刺激物,如生长因子、细胞因子、GPCR 拮抗剂和紫外辐射或遗传毒物等均可诱导神经酰胺合成。神经酰胺介导的凋亡具有细胞特异性,线粒体在其中发挥重要作用,另外,caspases 和 Bcl-2 家族成员根据细胞特异性参与部分细胞的凋亡。肿瘤抑制蛋白 p53 是否与神经酰胺诱导的细胞周期停顿和凋亡有关还存在争议。一些研究小组发现,p53 和神经酰胺是通过截然不同的两个信号途径诱导不同类型的凋亡^[9];然而另一些研究小组发现,在神经母细胞 SKN-SH 细胞系中,神经酰胺诱导的细胞凋亡是通过 p53 介导发生的^[10]。另外,MAPK 家族也可能参与了神经酰胺诱导的细胞凋亡。

尽管鞘氨醇和神经酰胺都可诱导许多细胞系的凋亡,但是它们可能通过不同的信号途径独立地发挥各自的作用。例如,虽然它们都可以诱导 c-Jun 的表达,但是鞘氨醇诱导的 c-Jun 的表达是通过 H-89(一种蛋白激酶 A 抑制剂)刺激产生的,而 C2-神经酰胺诱导的 c-Jun 的表达可被蛋白激酶 C 抑制剂抑制。同样,caspases 的激活可参与神经酰胺介导的细胞凋亡,但并不参与鞘氨醇介导的凋亡。此外,鞘氨醇可能比神经酰胺更早参与细胞凋亡途径。

2.1.3 抗凋亡活性: S1P 可在细胞系中抑制神经酰胺诱导的凋亡,同时也可抑制 caspases 的活性。曾有报道发现用神经酰胺处理小鼠成纤维细胞系 C3H10T1/2 后并不引起凋亡,进一步研究证明其主要原因是由于促凋亡的神经酰胺被转化为抗凋亡产物 S1P^[11]。进一步研究发现,S1P 通过 MAPK 信号通路和抑制细胞色素

C 与 Smac/DIABLO 从线粒体转运至细胞质从而阻止凋亡和 caspases 的活性。S1P 抗凋亡活性的另一个机制可能是一氧化氮的产生。S1P 可通过激活 Edg-1 和 -3/G_i/磷脂酶 C(PLC)/Ca²⁺ 信号途径激活一氧化氮合酶的活性,从而抑制细胞凋亡^[12]。近期研究发现,S1P 可以通过激活 ERK 信号通路抑制凋亡发生^[13]。

S1P 的水平是通过其合成与降解的调控来实现的。调节 S1P 合成的关键酶是鞘氨醇激酶(SK)。SK 的过度表达可以增加细胞内 S1P 水平,促进细胞生长和提高细胞的存活率。神经酰胺酶与 SK 协同作用,可将神经酰胺代谢为 S1P。通过酸性神经酰胺酶增加细胞内神经酰胺的水平可改变细胞内神经酰胺和 S1P 的水平,有助于细胞存活。另一方面 S1P 可被 S1P 裂解酶、特异性 S1P 磷酸水解酶和通用性脂质磷酸酯磷酸水解酶(LPPs)所降解。S1P 磷酸水解酶的过表达可改变鞘脂类在哺乳动物细胞中的代谢水平,调节细胞内神经酰胺/鞘氨醇和 S1P 的比例,导致鞘氨醇和神经酰胺水平的上升从而促进凋亡,因而它是决定细胞生存或死亡的关键因素之一^[14]。

2.2 鞘脂类与肿瘤

2.2.1 抑制肿瘤细胞侵袭: S1P 可调节细胞钙离子的迁移。钙离子可以影响肌动蛋白的聚集/解聚,而 S1P 可以调节细胞骨架的重塑、细胞运动和转移性侵袭。另外,研究者发现在动脉平滑肌细胞中,S1P 通过肌动蛋白纤维的解聚抑制血小板源生长因子(PDGF)诱导的趋化作用。同样,S1P 也抑制了由 F-肌动蛋白的增加和肌动蛋白成核的干扰而引起的小鼠黑色素瘤细胞的运动及伪足的形成。在非雌激素依赖的乳腺癌 MDA-MB-231 细胞,S1P 不仅明显抑制其运动,同时也抑制它的侵袭和蛋白的水解活性,导致基质胶原的降解。因此,S1P 及相关来源的物质有望成为抑制肿瘤转移药物的基本成分。

2.2.2 鞘脂类食物与结肠癌的关系: 鞘脂类食物(如 SM)在肠胃中代谢所产生的神经酰胺和鞘氨醇可被细胞吸收。由于神经酰胺和鞘氨醇可以抑制细胞生长和诱导细胞凋亡,所以可以假设鞘脂类对结肠癌的发生有影响。有研究者用化学诱导小鼠结肠癌模型来研究鞘脂类

是否能抑制癌症的发展。结果显示,牛奶中提取的鞘磷脂可明显抑制小鼠异常隐窝灶(早期结肠形态改变之一)的形成。进一步研究发现,在鞘磷脂饲养组恶性腺癌的发生率有降低。而且人工合成的SM也具有相同的效果,说明鞘磷脂对肿瘤有抑制作用。

2.3 细胞衰老 组织培养中的细胞衰老是以形态上扁平变大为特征的,失去细胞分裂和DNA复制的能力,不能使Rb肿瘤抑制蛋白磷酸化,不能生成c-fos或AP-1;同时一些基因呈过表达状态,特别是p21^{CIP-1/WAF-1}和p16^{INK}这两个与组织衰老有密切联系的基因。早期研究证明,细胞鞘脂类成分的改变与细胞衰老过程中细胞功能的改变紧密相关。研究还发现,当人Wi-38二倍体成纤维细胞进入衰老阶段时,其内源性神经酰胺水平特异性显著升高^[15]。同时,这些细胞中的中性鞘磷脂酶的活性也提高10倍。在年轻Wi-38细胞中加入外源性神经酰胺可诱导这些细胞发生与衰老细胞类似的形态学改变,并诱导细胞衰老的组化标记物 β -半乳糖苷酶的表达。因此,SM酶活性和神经酰胺的形成可代表着一条特殊的细胞老化信号途径。

人们发现当细胞衰老开始时,一些早期有丝分裂信号通路发生缺陷,其中磷脂酶D(PLD)/蛋白激酶C(PKC)途径对有丝分裂的形成是极为关键的。现有的实验证据表明,细胞衰老时PLD/PKC通路的缺陷可能是中性鞘磷脂酶激活而造成的细胞内神经酰胺水平上升的结果。神经酰胺可通过多种途径抑制PLD的激活。比如,膜结合的PLD是由PKC激活的,这个过程需要胞质GTP结合蛋白ADP核糖基化因子(ARF)或RhoA参与。神经酰胺可以通过阻断Ca²⁺内流和Ca²⁺依赖性PKC同工酶,以及AFR和RhoA从胞质向膜的转位来抑制PLD的活性。此外,神经酰胺还可能下调PLD基因的表达。

2.4 应激反应 神经酰胺在应激反应中发挥的作用类似于p53或Rb蛋白,能够对不同来源的信号起整合作用。神经酰胺、p53和Rb蛋白也可能通过相互作用来调节细胞遗传毒性应激反应^[16]。然而,许多能诱导DNA损伤的试剂和刺激物(如紫外线、离子辐射、某些化疗药物)都

可以增加细胞神经酰胺水平。神经酰胺水平的增加导致细胞周期的停顿或细胞凋亡。因此,神经酰胺是遗传毒性反应中一种重要的介质或信使,并且可能通过JNK信号途径发挥其作用。以下将重点讨论神经酰胺和其他鞘脂类物质在遗传毒性应激反应中的作用。

2.4.1 紫外线: UVA和UVB照射都能够引发神经酰胺累积,从而激活下游信号途径,包括JNK途径的激活、基因表达的增加以及细胞凋亡。例如,正常人角质细胞经UVB照射后导致中性和酸性鞘磷脂酶的激活,导致神经酰胺快速生成及细胞凋亡^[17]。但是,UV反应过程中神经酰胺的产生很可能具有细胞特异性,因为UV照射能够诱导MCF-7乳腺细胞系JNK的激活及凋亡,却没有神经酰胺的产生^[18]。

UV反应过程在不同的细胞类型中,无论是从头合成途径还是水解途径都可能同时参与了神经酰胺的生成。例如,UV照射后的人角质细胞中能检测到酸性或中性鞘磷脂酶的激活,也观察到丝氨酸棕榈酰转移酶的表达及其活性的上调。此外,有学者提出了第三种全新的不需要酶催化的神经酰胺合成途径。在人角质细胞内,UVA照射可以诱导神经酰胺合成,此过程中鞘磷脂酶和神经酰胺合成酶都没有被激活。但是,神经酰胺的生成能够被单线态氧淬灭剂所抑制,而且单线态氧生成系统可以在非UV照射的细胞内模拟出类似的效果。此外,UVA照射和单线态氧都能在不含蛋白质但含鞘磷脂的脂质体中诱导神经酰胺的生成。因此,单线态氧能够引发第三种、非酶促的神经酰胺形成机制^[19]。

尽管神经酰胺在UV诱导的细胞凋亡过程中被认为是第二信使,最近的一项研究却对此提出了质疑。Deng等(2002)的研究表明,神经酰胺和UV在诱导细胞凋亡产生时的作用途径并不相同。UV诱导的细胞凋亡可以被caspases-1抑制剂z-VAD所阻断,而神经酰胺诱导的细胞凋亡却不能被z-VAD所阻断。此外,抗UV的黑色素瘤细胞系内源性神经酰胺的生成量高于UV敏感的衍生细胞系中神经酰胺的生成量,从而否定了神经酰胺在UV诱导的细胞凋亡中作为第二信使发挥作用这一观

点^[20]。甚至有更激进的观点认为神经酰胺的合成可能是细胞凋亡的结果,而非诱导细胞凋亡所必需的第二信使。

2.4.2 电离辐射:细胞经电离辐射后将导致复杂的细胞反应,引起细胞增殖状态的改变和细胞死亡。电离辐射不仅能够导致DNA损伤并因此激活核内信号途径,还能够激活起始于质膜水平的信号转导通路,如JNK、PKC、神经酰胺及活性氧等途径^[21]。

电离辐射可激活酸性鞘磷脂酶,导致鞘磷脂的水解和神经酰胺的生成,从而诱导细胞凋亡^[22]。另一方面,对电离辐射有抗性的肿瘤细胞其神经酰胺信号途径往往有缺陷,通过提高鞘磷脂酶的活性可增加电离辐射对肿瘤细胞的杀伤作用。此外也有证据表明电离辐射可以激活中性鞘磷脂酶而诱导神经酰胺的生成。

2.4.3 其他遗传毒性化合物:目前报道,通过诱导神经酰胺的产生而介导细胞凋亡的遗传毒性化合物有很多种,比如阿糖胞苷,N-甲基-N-硝基-亚硝基胍(MNNG)等。阿糖胞苷是一种治疗急性髓性白血病(AML)的药物。阿糖胞苷能够刺激酸性鞘磷脂酶活性,导致SM的水解及神经酰胺的生成,从而导致细胞生长停顿、细胞分化以及细胞凋亡^[23]。MNNG是单功能的烷化剂,能够诱导染色体变异、姐妹染色体交换、点突变及细胞死亡。神经酰胺也可在MNNG诱导的细胞凋亡过程中发挥作用。MNNG作用于小鼠成纤维细胞LM后能激活p53凋亡途径,但是检测不到细胞内神经酰胺水平的升高。但在由LM细胞系衍生一个p53缺失的细胞系中,MNNG可诱导细胞内神经酰胺水平的升高及细胞凋亡,表明p53对神经酰胺途径有调控作用^[9]。

3 结论

近年来鞘脂类在细胞功能活动中的重要性已经受到广泛的关注,而神经酰胺更是研究的中心,因为它处在鞘脂代谢活动的中心。许多研究都表明,一些鞘脂类分子,尤其是神经酰胺能够通过诸如细胞周期停顿和细胞凋亡等机制调节细胞生长。鞘脂类与癌症的发生发展密切相关,对鞘脂代谢进行干预是一种潜在的治疗肿

瘤手段,尤其是对某些多耐药性的肿瘤。

不同鞘脂类种类之间的动态平衡是非常重要的,如神经酰胺与S1P、鞘氨醇与S1P、神经酰胺与神经酰胺-1-磷酸,以及神经酰胺与鞘磷脂之间。因为不同的细胞类型对这些不同化合物的代谢能力不同,某一特殊的鞘脂分子作用于不同的细胞可能会产生截然不同的结果,而不同鞘脂分子之间的相互转化可以部分解释某些看似矛盾的结果。因此,在鞘脂类研究中,鉴定出真正的“效应器”是至关重要的。

References:

- [1] OHANIAN J, OHANIAN V. Sphingolipids in mammalian cell signalling [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2001, 58(14): 2 053-2 068.
- [2] HANNUN Y A. *Molecular biology intelligence unit* [M]. R G Landes Company: Austin, TX 1997.
- [3] MERRILL AH, JR, SCHMELZ E M, DILLEHAY D L, et al. Sphingolipids-the enigmatic lipid class: biochemistry, physiology, and pathophysiology [J]. *Toxicol Applied Pharmacol*, 1997, 142: 208-225.
- [4] SANCHEZ T, HLA T. Structural and functional characteristics of S1P receptors [J]. *J Cell Biochem*, 2004, 92(5): 913-922.
- [5] HANAFUSA N, YATOMI Y, YAMADA K, et al. Sphingosine 1-phosphate stimulates rat mesangial cell proliferation from outside the cells [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17: 580-586.
- [6] KAGEDAL K, ZHAO M, SVENSSON I, et al. Sphingosine-induced apoptosis is dependent on lysosomal proteases [J]. *Biochem J*, 2001, 359: 335-343.
- [7] CHANG H C, HSU C, HSU H K, et al. Functional role of caspases in sphingosine-induced apoptosis in human hepatoma cells [J]. *IUBMB Life*, 2003, 55(7): 403-407.
- [8] GENTIL B, GRIMOT F, RIVA C. Commitment to apoptosis by ceramides depends on mitochondrial respiratory function, cytochrome c release and caspase-3 activation in Hep-G2 cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2003, 254(1-2): 203-210.
- [9] YANG J, DUERKSEN-HUGHES P J. Activation of a p53-independent, sphingolipid-mediated cytolytic pathway in p53-negative mouse fibroblast cells treated with N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 27 129-27 135.
- [10] KIM S S, CHAE H S, BACH J H, et al. P53 mediates ceramide-induced apoptosis in SKN-SH cells [J]. *Oncogene*, 2002, 21(13): 2 020-2 028.
- [11] CASTILLO S S, TEEGARDEN D. Sphingosine-1-phosphate inhibition of apoptosis requires mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 in mouse fibroblast C3H10T 1/2 cells [J]. *J Nutr*, 2003, 133(11): 3 343-3 349.

http://www.journals.zju.edu.cn/med

Kartagener 综合征一例

杨懋颖¹, 柴莹¹, 沈钢¹, 金自瑛²

(1. 浙江大学医学院 附属第二医院心胸外科, 浙江 杭州 310009; 2. 浙江大学医学院 附属儿童医院, 浙江 杭州 310006)

[中图分类号] R 562.22 [文献标识码] B [文章编号] 1008-9292(2005)04-0379-02

Kartagener 综合征又称支气管扩张—副鼻窦炎—内脏转位综合征, 其临床发病率为1/4万~1/5万。我科最近诊治一例, 现报道如下。

1 病例摘要

患者, 男, 11岁, 因反复咳嗽、咳痰伴气促10年余入院。患者自幼体质较弱, 易感冒, 常有鼻塞、流涕, 10余年来反复出现咳嗽、咳白色粘液样痰伴气促、乏力不适, 无咯血史。患者为家中独子, 父母体健, 非近亲结婚, 家族中无类似患者。体格检查: 消瘦, 生长发育落后, 浅表淋巴结未及肿大, 口唇略发绀, 咽充血。气管居中, 轻度桶状胸, 双肺呼吸音粗, 可闻及干罗音, 心尖搏动位于右锁骨中线第5肋间, 心界无扩大, 心率92次/min, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。肝、脾肋下未触及, 杵

状指, 指脉搏血氧饱和度95%。X线胸片示右位心, 两下肺心缘旁肺纹理增多, 呈“蜂窝状”改变(图1)。华氏位X线摄片示双侧上颌窦慢性炎症, 双侧额窦发育不良(图2)。MRI检查: 两肺见多发管状和小囊状影, 以两中下肺野为主; 心脏镜像右位, 下腔静脉位于左侧, 直接向上至奇静脉弓引入上腔静脉; 肝脏左位, 肝静脉单独汇入右房。考虑两侧支气管扩张, 镜像右位心伴内脏反位, 下腔静脉畸形。超声心动图示右位心, 各心腔大小正常, 各瓣膜形态、活动及彩色多普勒检查未见明显异常, 主动脉及肺动脉未见异常。腹部B超示肝胆胰脾镜像反位。诊断: Kartagener 综合征。患者入院后, 经抗感染、促进排痰等治疗, 2周后好转出院。

收稿日期: 2004-12-07 修回日期: 2005-03-10

作者简介: 杨懋颖(1973—), 男, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事心胸外科临床工作。

[12] KWON Y G, MIN J K, KIM K M, et al. Sphingosine 1-phosphate protects human umbilical vein endothelial cells from serum-deprived apoptosis by nitric oxide production [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 10 627—10 633.

[13] KIM D S, KIM S Y, LEE J E, et al. Sphingosine-1-phosphate-induced ERK activation protects human melanocytes from UVB-induced apoptosis [J]. *Arch Pharm Res*, 2003, 26(9): 739—746.

[14] LE STUNFF H, GALVE-ROPERH I, PETERSON C, et al. Sphingosine-1-phosphate phosphohydrolase in regulation of sphingolipid metabolism and apoptosis [J]. *J Cell Biol*, 2002, 158: 1 039—1 049.

[15] MILLER C J, STEIN G H. Human diploid fibroblasts that undergo a senescent-like differentiation have elevated ceramide and diacylglycerol [J]. *J Gerontol (A) Biol Sci Med Sci*, 2001, 56: B8—19.

[16] CONNOR C E, BURROWS J, HEARPS A C, et al. Cell cycle arrest of hematopoietic cell lines after treatment with ceramide is commonly associated with retinoblastoma activation [J]. *Cytometry*, 2001, 43: 164—169.

[17] MAGNONI C, EUCLIDI E, BENASSI L, et al. Ultraviolet B radiation induces activation of neutral and acidic sphingomyelinases and ceramide generation in

cultured normal human keratinocytes [J]. *Toxicol In Vitro*, 2002, 16(4): 349—355.

[18] CHATTERJEE M, WU S. Cell line dependent involvement of ceramide in ultraviolet light-induced apoptosis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2001, 219: 21—27.

[19] GREYER-BECK S, BONIZZI G, SCHMITT-BRENDEN H, et al. Non-enzymatic triggering of the ceramide signalling cascade by solar UVA radiation [J]. *EMBO J*, 2000, 19: 5 793—5 800.

[20] DENG J, ZHANG H, KLOOSTERBOER F, et al. Ceramide does not act as a general second messenger for ultraviolet-induced apoptosis [J]. *Oncogene*, 2002, 21: 44—52.

[21] SCHMIDT-ULLRICH R K, DENT P, GRANT S, et al. Signal transduction and cellular radiation responses [J]. *Radiat Res*, 2000, 153: 245—257.

[22] KOLESNICK R, FUKS Z. Radiation and ceramide-induced apoptosis [J]. *Oncogene*, 2003, 22(37): 5 897—5 906.

[23] STRUM J C, SMALL G W, PAUIG S B, et al. 1-beta-d-Arabinofuranosylcytosine stimulates ceramide and diglyceride formation in HL-60 cells [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269: 15 493—15 497.

[责任编辑 黄晓花]