

蛇毒抗肿瘤组分的研究进展

章良 吴梧桐*

(中国药科大学生物制药学院 南京 210009)

摘要:介绍了近几年来蛇毒在抗肿瘤作用方面的最新研究进展。蛇毒抗肿瘤的机制主要有三种:细胞毒作用、阻断整合素及诱导细胞凋亡。本文概述了近年来从不同种蛇毒中分离获得的具有抗肿瘤活性的组分。

关键词:蛇毒;细胞毒素;整合素;整合素阻断剂;诱导凋亡

中图分类号:R966.3 **文献标识码:**A **文章编号:**0250-3263(2003)06-120-05

Progress in Studies on Anticancer Components from Snake Venom

ZHANG Liang WU Wu-Tong

(College of Biopharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract:The latest research progress on anticancer components of snake venom was introduced. The components could be classified into cytotoxins, disintegrins and apoptosis inducers based on their anticancer mechanisms and a variety of anticancer components purified from different snake venoms were introduced.

Key words:Snake venom; Cytotoxin; Integrin; Disintegrin; Apoptosis inducer

蛇毒中含有各种酶类和多种不同的生理与药理活性蛋白。随着蛇毒毒理学、药理学、生物化学的发展,蛇毒的许多组分已得到分离纯化和序列测定,并广泛应用于理论研究和临床应用,如美国FDA已批准两种蛇毒神经毒素作为药物,一个是用于治疗顽固性神经痛和癌痛的Cobrotoxin;一个是用于治疗关节疼痛的Nyloxin。我国也已分离蛇毒神经毒素(商品名为克痛宁)用于临床^[1]。此外,蛇毒类凝血酶也早已广泛用于治疗各种血管栓塞性疾病及预防术后血栓形成。

随着科学技术的发展,人们对蛇毒组分的研究日渐深入,逐渐提取出蛇毒中的许多单一纯组分,其中许多都被发现有不同程度的体内或体外抗癌活性。随着生物化学、分子生物学等学科的发展,人们逐渐弄清了它们的部分抗癌机制,归纳为三条:(1)抑制肿瘤组织内的血管增生以及肿瘤细胞之间的粘附,称为解离素(disintegrin);(2)直接作用于癌细胞膜,有溶胞作用,称为细胞毒素(cytotoxin);(3)诱导细胞凋亡。值得一提的是,这三种机制并不是完全彼此孤立的,有时某一组分同时从两个方面来达到抗癌作用,例如,Masuda等人从

大响尾蛇(*Crotalus atrox*)的蛇毒中提取的两种物质VAP₁和VAP₂,既属于disintegrin家族,又具有L-氨基酸氧化酶活性,能诱导细胞凋亡^[2];而有的细胞毒素也有诱导凋亡作用^[3]。

1 解离素(disintegrin)

解离素是从蛇毒中提取的一类同源性很高的多肽,含有精-甘-天冬氨酸(RGD)序列,或赖-甘-天冬氨酸(KGD)序列,半胱氨酸含量丰富,分子量为5~9 ku^[4]。细胞周围的基质蛋白,包括纤维结合蛋白(fibronectin)、玻璃体结合蛋白(vitronectin)、胶原蛋白(collagen)和层粘连蛋白(laminin)等也含有RGD序列,细胞表面有一种称为整合素(integrin)的受体,它可以识别基质蛋白中的RGD序列并与之结合,解离素就可以竞争性抑制这个

* 通讯作者;

第一作者介绍 章良,女,28岁,博士研究生;从事蛇毒抗肿瘤有效成分的研究;E-mail: zzhangliang@sohu.com。

收稿日期:2002-12-31,修回日期:2003-07-10

过程^[5],癌细胞的高粘附特性遭到破坏,而这种性质直接与其高转移性有关,所以解离素可以防治癌细胞的转移^[6],除此以外,它还可以阻断血管内皮细胞的整合素 $\alpha_5\beta_3$ 和胞外基质(ECM)的作用,抑制血管的形成,并且对肿瘤组织内的血管具有选择性,对正常生长的细胞无效^[7]。这就是解离素主要的两条抗癌途径:(1)抑制肿瘤细胞的转移;(2)抑制肿瘤组织的血管增生。

目前人们已经从各种蛇毒中提取出了数十种解离素,其中有些具有明显的体内或体外抗癌活性,但这些解离素的抑癌谱通常都局限在消化道肿瘤和女性生殖系统肿瘤,而对血液循环系统的疾病——白血病甚少有效,这一点与细胞毒素不同,造成这种差异的原因是因为它们不同的抑癌机制。解离素因为可以抑制血小板的粘附、聚集,达到抗血栓的作用,但白血病的产生不存在细胞的粘附作用,也不存在肿瘤组织的增生,因而对其没有疗效。现介绍近期发现的几种有抗癌活性的解离素。

1.1 Triflavin 从竹叶青蛇(*Trimeresurus flavoviridis*)毒中提取出的 Triflavin,具有典型的解离素结构特征:有 RGD 序列,分子量为 7.5 ku,富含半胱氨酸。深入研究,发现它可以抑制肿瘤细胞周围的血管增生,而且可以明显抑制由玻璃体结合蛋白和纤维素结合蛋白介导的细胞转移和扩散^[8]。至今已发现 Triflavin 可以呈剂量依赖性抑制宫颈癌细胞(Hela)、肝癌细胞 J-5 和 B16-F10 黑色素瘤细胞与周围基质的粘连。

在抑制作用方面,Triflavin 比单纯的 Gly-Arg-Gly-Asp-Ser(GRGDS 序列)效果要强 800 ~ 1 000 倍^[9]。这说明解离素分子中其它氨基酸序列形成的空间构象,尤其是 RGD 附近的序列,对解离素和受体的结合影响很大。这也提醒我们,要将解离素开发成药物,就必须研究它的构效关系,针对性的进行结构改造,既能发挥其最佳疗效,又可以减少副作用。

1.2 Contortrostatin 美国南加州大学的 Francis S. Markland 研究小组^[10,11]从铜头蛇(*Agkistrodon contortrix contortrix*)毒中提取了一种称为 Contortrostatin 的二聚体蛋白质,分子量为 13.5 ku,发现它可以抑制黑色素瘤细胞、乳腺癌细胞、卵巢癌细胞的增生。

研究显示,Contortrostatin 可以抑制黑色素瘤细胞和胶原蛋白、玻璃体结合蛋白以及纤维素结合蛋白的粘附,半数抑制浓度分别为 20、75 和 20 nmol/L。体内试验有明显的抑癌作用而体外没有。选用正位异种移植的裸鼠模型,每天在乳腺癌处局部注射 5 μ g Contortrostatin,有抑癌作用,抑癌率达 74%。它还可以抑制乳腺癌的肺部转移,抑制率达 68%,另外又可以抑制乳腺癌组织的

血管增生,这是它抑癌的途径之一^[10]。它可与癌细胞膜上的 $\alpha_5\beta_3$ 整合素亚型结合,激活 Src,Src 再使 FAK 和 CAS 中的酪氨酸磷酸化,这可能是它抑制癌转移的机理之一^[12]。若将 Contortrostatin 和 CG-TNF- α 混合使用,可更有效地抑制神经胶质瘤细胞的扩散,对恶性肿瘤胶质瘤的治疗更有利。Contortrostatin 是目前研究较为透彻的一个解离素,有可能成功开发成临床抗癌用药。

1.3 Jararhagin Jararhagin 是从美洲矛头蝮(*Bothrops jararaca*)蛇毒中提取出来的,分子中有一金属蛋白酶区域和 disintegrin 区域(富含半胱氨酸)相邻,该蛋白较为特别的一点是它的 disintegrin 区不含 RGD 或 KGD 序列,而是 Glu-Cys-Asp 序列在起作用。它有局部出血毒作用,因为它对毛细血管的基底膜有蛋白消化作用^[13]。目前已发现 Jararhagin 对许多肿瘤都有抑制作用,但它的抑癌机制中不仅有 disintegrin 作用,还有细胞毒作用。目前已经发现它对 Ehrlich 腹水癌和黑色素瘤细胞都有抑制作用。

无论是在体内实验还是体外实验, Jararhagin 对 Ehrlich 腹水癌都显示有抑制作用。体外实验中对腹水癌细胞有剂量依赖性的抑制作用;体内实验抑制癌的生长,延长小鼠存活时间,减少死亡率,在早期肿瘤阶段可以选择性增加多核形癌细胞的数量^[14]。Jararhagin 对黑色素瘤细胞的抑制情况与此类似^[15]。

Jararhagin 的出血毒作用也是许多解离素常见的副作用,这也是限制解离素药用的一个重要因素。怎样解决这点是药物研发者必须考虑的问题。

1.4 Eristostatin Eristostatin 是从 *Eristocophis macmahoni* 蛇毒中提取出来的,和 Echistatin 在结构上同源性很高,但功能上有差异,这是由它们在 RGD 的功能环上氨基酸序列的差异造成的^[16]。Eristostatin 在抑制由癌细胞引起的血小板聚集方面的作用比 echistatin、albolabrin 的都强,但对细胞与胞外基质的粘附作用的抑制是最弱的。它能与整合素亚型—— $\alpha_5\beta_1$ 结合,而这种整合素对癌细胞的转移非常重要,所以可以抑制鼠黑色素瘤细胞 B16-F10 的实验性肺转移^[17]。

1.5 其它 目前发现的解离素报道有数十种,其中相当数量的都有抗癌作用。人类对其的研究已不仅仅局限于表观的抗癌活性,在对其机制有了一定程度的了解后又深入到构效关系。从 *Calloselasma rhodostoma* 蛇毒中分离出的解离素 rhodostomin,可以阻断内皮细胞 $\alpha_5\beta_3$ 整合素而抑制肿瘤血管增生^[18]。它的 RGD 序列位置为 Arg49-Gly50-Asp51,在 RGD 功能环上的其它位置插入少量丙氨酸,对活性影响并不大,但如果在 Pro53 附近插入 1 ~ 2 个其它氨基酸则活性基本丧失,这说明

Pro53 非常重要^[19]。许多解离素与整合素的结合能力都比 GRGDSP 强数百倍,这说明二级结构对解离素的生物学活性非常重要。目前还没有一个解离素被成功开发成临床用药,如果能在弄清构效关系的基础上改造结构,那么解离素的应用前景非常广阔。

2 细胞毒素

细胞毒素是蛇毒中一类强碱性、高毒性的多肽。由于其具有多种多样复杂的生物学效应,不同实验室纯化手段的差异,以及研究的侧重点各不相同,从而导致了认识上有一定程度的混乱与争论。这类毒素曾被命以多种名称,如心脏毒素、直接溶血因子、去极化因子、膜毒素、眼镜蛇胺、毒素 γ 、膜活性多肽等。蛇毒细胞毒素是由 60~63 个氨基酸残基组成的含大量疏水性残基的强碱性多肽,由四个二硫键交叉连接的单链组成,相对分子量 6 000~7 000。

细胞毒素的抑癌机制与 disintegrin 完全不同,它们往往在细胞水平显示抗癌作用,而解离素在个体水平有抑癌作用。细胞毒素抗肿瘤的确切机制至今未明,现在有几种观点:Zaheer A 比较了三种蛇毒多肽的结构及它们对正常细胞和癌细胞的功能,发现它们结合于膜上不同的受体,而这种选择性是由它们所带的电荷以及蛋白质结构决定的,但不存在单一的功能区,多肽链上的许多位点都和其活性有关^[20]。有学者认为细胞毒素可引起癌细胞内的 NO 脂质过氧化物含量显著增加,使膜流动性下降和通透性增加,胞浆游离钙升高,激活磷脂酶 A_2 ,膜磷脂降解增加,使细胞膜受损,而且细胞毒素还可以使膜电位下降,对某些离子的通透性发生变化^[21]。邹青通过流式细胞术 DNA 分析,发现细胞毒素不只损伤癌细胞膜,还干扰破坏癌细胞的 DNA 代谢过程,对 G0/G1 期的细胞有杀伤作用,同时阻滞 S 期细胞进入 G2/M 期造成 S 期细胞堆积^[22]。有些学者发现缺钙介质中细胞毒素对体外肿瘤细胞有很强的杀伤作用,而生理钙浓度下这种杀伤作用被显著抑制,这也许可以解释为什么细胞毒素体内抗癌效果不理想^[23]。近年来又发现有些细胞毒素会诱导肿瘤细胞凋亡^[24]。

2.1 对肝癌的抑制 龚海云从眼镜蛇毒提取一种细胞毒素,对体外培养的肝癌细胞株 H7402 有剂量依赖性杀伤作用^[24],管锦霞通过体内实验,发现蛇毒组分 C 对小鼠实验性肝癌有明显抑制作用,而且在体外实验中具有剂量依赖性抑制作用^[25]。邹青用蛇毒复合酶对人肝癌细胞 BEL-7402 进行抑癌研究,发现其具有体外抑癌作用^[22]。

2.2 对白血病的抑制 王锡峰通过 Sephadex G100 和 CM sepharose FF 柱从眼镜蛇毒中分离出细胞毒素,对 K562(人红细胞白血病细胞)和 U937(人粒细胞白血病细胞)具有量效关系的抑癌作用^[26]。谭获研究了蛇毒组分 C 对白血病的作用,发现眼镜蛇毒的抗癌谱广,对白血病细胞的杀伤作用最强^[27]。陈勇研究了银环蛇毒素对白血病 K562 细胞株的毒性作用,发现它在体外有时间和剂量依赖性的杀伤作用,而且并不引起细胞凋亡^[28]。

2.3 对黑色素瘤细胞的抑制 Chaim 等^[29]研究了蛇粗毒及细胞毒素 P4 在体内外对 B16-F10 黑色素瘤和软骨肉瘤的细胞毒性,结果发现有很强、不可逆转的毒性作用,并且对肿瘤细胞有选择性。以色列的 Borkow 发现来源于 *Naja nigricollis nigricollis* 的蛇毒对 B16-F10 黑色素瘤细胞具有强细胞毒性,而且这种作用也具有肿瘤细胞选择性,进一步的研究发现它对病毒感染的细胞有选择性^[30]。

2.4 其它应用 细胞毒素还可以对肺癌、腹水癌、软骨肉瘤等肿瘤有效。但到目前为止还没有成功开发成临床用药的。究其原因,是因为这些细胞毒素的体内抗癌作用往往不如体外细胞水平,细胞毒素的毒性作用限制了它在体内的使用剂量,它对肿瘤细胞的选择性还没有达到抗肿瘤药物的标准,而且也正如机制中讨论的,在体内生理钙浓度下可能会限制它的毒性作用。目前国内临床上试用的蛇毒抗肿瘤制剂多为蛇粗毒,但这不符合国际通用标准,是得不到国际上认可的,要将其开发成一个符合现代药物标准的新药,从分离纯化手段到它的理化性质、药理作用、抑癌机制的研究,都需要我们去做大量工作。

目前的研究提示细胞毒素在肿瘤的导向治疗中是一条很有希望的途径^[31]。由于蛇毒中的细胞毒素可以和癌细胞表面的特异受体结合,因此将它们与药物偶连后可以特异性作用于癌细胞,增强选择性,减少副作用。李钦章从中华眼镜蛇粗毒中分离纯化出一细胞毒素,与鼠抗人鼻咽癌细胞(CNE2)的单克隆抗体(BAC5)偶连制备成免疫毒素 BAC5-MT,结果对 CNE2 细胞有很好的选择性杀伤作用。

3 诱导凋亡的组分

随着对蛇毒研究的深入,人们发现它还具有诱导细胞凋亡的作用。蛇毒中起细胞凋亡的活性成分主要为:作用于神经系统的 α -BTX、 β -BTX 和 NGF 及作用于血液系统的具有 L-氨基酸氧化酶(LAO)活性的蛋白成分^[32]。目前对蛇毒诱导细胞凋亡具体机制的研究并不

多,有人认为是 LAO 的作用氧化 L-亮氨酸,产生 H_2O_2 , 诱导细胞凋亡^[2]。还有人认为与对整合素的颞颥作用有关, $\alpha_5\beta_3$ 与配体结合后引起的信号传导可促发细胞自救,如果解离素与其结合就会阻断它的信号传导而诱导凋亡^[2]。所以有的整合素也有诱导凋亡作用。

谭获等从中华眼镜蛇毒中提取组分 C,发现它可以诱导白血病细胞 HL-60 的凋亡,用 RT-PCR 检测发现组分 C 可使 HL-60 细胞的 Bcl-2 基因的表达下调,而 Bax 变化不明显^[3]。而苗俊英等人的研究显示,蛇毒诱导的血管内皮细胞凋亡中 Bcl-2 基因的 mRNA 已被剪接成两条,说明 Bcl-2 蛋白结构发生变化,其功能也可能变化,由抑制凋亡转换为触发凋亡^[33]。

4 存在的问题

蛇毒中的三类抗癌组分分离素、细胞毒素、致细胞凋亡组分彼此间在机制上是否存在关联?如发现解离素 accutin 有致凋亡作用^[2],细胞毒素也有诱导凋亡作用^[3],而解离素有的也具有细胞毒作用,如 jararhagin,那么这三种机制彼此间是否有内在联系?这些都需要进一步地研究并加以利用。

目前各国科学工作者正在对蛇毒进行广泛而深入的研究,应该说,蛇毒在抗肿瘤治疗方面的应用前景是相当广阔的,但要将其真正开发成具有临床价值的用药,仍有许多困难需要克服。首先,具有细胞毒性的蛇毒往往选择性不够强,对正常细胞也有杀伤作用,达不到抗肿瘤药物要求的选择性。其次,蛇毒组分经常具有其它毒性,如神经毒性、肌肉毒性等,因此控制其安全剂量非常重要,或者在开发靶向用药方面做工作,保证其在局部范围内起作用。另外,蛇毒蛋白对人体而言是异源蛋白,是否会引起过敏反应也是一个不容忽视的问题,必要时可能要对蛋白进行修饰。

综上所述,围绕着蛇毒还需要做大量的研究工作。世界各国的科学工作者都在对本国特产的蛇毒进行深入研究,许多国家都设有专门的蛇毒研究所,我国华南地区、台湾地区产蛇丰富,对蛇的各种研究开发工作也进行得非常广泛。蛇毒的应用前景还是非常乐观的。

参 考 文 献

[1] 王锡峰,曹宜生,陈焕勇.蛇毒的研究及应用进展.中国生物制品学杂志,2000,13(3):190~191.
[2] Yeh C H,Eng H C,Huang T F. Accutin, as new disintegrin, inhibits angiogenesis *in vivo* and *in vitro* by acting integrin $\alpha V \beta 3$ and inducing apoptosis. *Blood*, 1998, 92(9): 3 268 ~ 3 276.

[3] 谭获,郝玉书,应红光等.中华眼镜蛇毒组分 C 诱导白血病细胞凋亡作用的研究.中国中西医结合杂志,2000, 20(4):272~275.
[4] Gould R J,Polokoff M A,Friedman P A, et al. Disintegrins: a family of integrin inhibitory proteins from viper venoms. *Prod Soc Exp Biol Med*, 1990, 195:168~171.
[5] Perutelli P. Disintegrins: potent inhibitors of platelet aggregation. *Recenti Prog Med*, 1995, 86(4):168~174.
[6] 孙婧瑜,周信达,贺建宇等.蛇毒防治肝癌转移复发作用的实验研究.中国肿瘤临床,2001,28(4):290~294.
[7] Kang I C, Lee I D. A novel disintegrin salmosin inhibits tumor angiogenesis. *Cancer Res*, 1999, 59(15):3 754 ~ 3 760.
[8] Shey J R,Yen M H,Kan Y C, et al. Inhibition of angiogenesis *in vitro* and *in vivo*. comparison of the relative activities of triflavin, an Arg-Gly-Asp-containing peptide and anti- $\alpha V \beta 3$ integrin monoclonal antibody. *Biochem Biophys Acta*, 1997, 1 336(3):446~454.
[9] Sheu J R,Lin C H, Peng H C, et al. Triflavin, an Arg-Gly-Asp-containing peptide, inhibits human cervical carcinoma (Hela) cell-substratum adhesion through an RGD-dependent mechanism. *Peptides*, 1994, 15(8):1 391~1 398.
[10] Zhou Q, Sherwin R P, Parrish C, et al. Contortrostatin, a dimeric disintegrin from *Aghistrodon contortrix contortrix*, inhibits breast cancer progression. *Breast Cancer Res Treat*, 2000, 61(3):249~260.
[11] Francis S. Snake venom protein paralyzes cancer cells. *J Natl Cancer Ins*, 2001, 93(4):261~262.
[12] Ritter M R, Zhou Q, Markland F S, et al. Contortrostatin, a snake venom disintegrin, induce $\alpha 5 \beta 3$ mediated tyrosine phosphorylation of CAS and FAK in tumor cells. *Cell Biochem*, 2000, 79(1):28~37.
[13] Souza D H, Selistre-de-Araujo H S, Moura-da-Silva A M, et al. Crystallization and preliminary X-ray analysis of jararhagin, a metalloproteinase/disintegrin from *Bothrops jararaca* snake venom. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2001, 57(Pt 8):1 135~1 137.
[14] da Sliva R J, da Silva M G, Vilela L G, et al. Antitumor effect of *Bothrops jararaca* venom. *Mediators Inflamm*, 2002, 11(2): 99~104.
[15] Correa M C, Jr, Maaria D A, Moura-da-Silva A M, et al. Inhibition of melanoma cells tumorigenicity by the snake venom toxin jararhagin. *Toxicon*, 2002, 40(6):739~748.
[16] Melane M A, Vijay-Kumar S, Marcinkiewicz C, et al. Importance of the structure of the RGD-containing and eristostain for recognition of $\alpha II b \beta 3$ and $\alpha V \beta 3$ integrins. *FEBS Lett*, 1996, 391(1~2):139~143.
[17] Danen E H, Marcinkiewicz C, Cornelissen L M, et al. The

- disintegrin eristostatin interferes with integrin alpha 4 beta 1 function and with experimental metastasis of human melanoma cells. *Exp Cell Res*, 1998, **238**(1):188 ~ 196.
- [18] Yeh C H, Peng K C, Yang R S, *et al.* Rhodostomin, A snake venom disintegrin, inhibits angiogenesis elicited by basic fibroblast growth factor and suppresses tumor growth by a selective alpha 5 beta 3 blockade of endothelia cells. *Mol Pharmacol*, 2001, **59**(5):1 333 ~ 1 342.
- [19] Chang C P, Chang J C, Chang H H, *et al.* Positional importance of Pro53 adjacent to the Arg49-Gly50-Asp51 sequence of rhodostomin in binding to integrin alpha II b beta 3. *Biochem J*, 2001, **357**(Pt 1):57 ~ 64.
- [20] Stevens-Truss R, Hinman C L. Activities of cobra venom cytotoxins toward heart and leukemic Y-cells depend on localized amino acid differences. *Toxicon*, 1997, **35**(5):659 ~ 669.
- [21] 龚海云, 乐毅, 余清声等. 中华眼镜蛇毒心脏毒素对人肝癌细胞株细胞膜的影响. 中国应用生理学杂志, 1999, **15**(4):354 ~ 357.
- [22] 邹青, 张丽英. 蛇毒复合酶对人肝癌细胞 BEL-7402 的抑瘤研究. 辽宁中医杂志, 2000, **27**(9):424 ~ 425.
- [23] 张恩, 秦妮, 高荣等. 眼镜蛇 (*Naja naja atra*) 毒膜毒素 MT-1 的生物学效应研究. 武汉大学学报(自然科学版), 1999, **45**(2):195 ~ 199.
- [24] 龚海云, 乐毅, 余清声等. 眼镜蛇毒直接溶解因子对人肝癌细胞株细胞内游离钙动态变化的影响. 细胞生物学杂志, 1999, **20**(3):137 ~ 140.
- [25] 管锦霞, 罗肖萍, 曾湛文等. 广东产眼镜蛇毒及其组分 C 对小鼠的抑瘤作用研究. 广州医学院学报, 1998, **26**(1):10 ~ 13.
- [26] 王锡峰, 曹宜生, 刘一平等. 眼镜蛇毒细胞毒素的分离、纯化及其抗癌活性. 中国生化药物杂志, 1999, **20**(3):131 ~ 133.
- [27] 谭获, 管锦霞. 眼镜蛇毒抗肿瘤作用的研究进展. 广州医学院学报, 2000, **28**(1):1 ~ 6.
- [28] 陈勇, 刘洁生. 银环蛇毒对白血病 K562 细胞株的毒性作用研究. 肿瘤, 2002, **22**(5):357 ~ 359.
- [29] Chaim-Matyas A, Borkow G, Ovadia M. Isolation and characterization of a cytotoxin P4 from the venom of *Naja nigricollis nigricollis* preferentially active on tumor cells. *Biochem Int*, 1991, **24**:415 ~ 421.
- [30] Borkow G, Ovadia M. Selective lysis of virus-infected cells by cobra snake cytotoxins: a sendai virus, human erythrocytes, and cytotoxin model. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **264**(1):63 ~ 68.
- [31] 李钦章, 黄沿中, 杨冠群. 眼镜蛇膜毒素与单克隆抗体偶连物对鼻咽癌细胞的特异性杀伤作用. 暨南大学学报, 1998, **19**(3):94 ~ 99.
- [32] 陈勇, 刘洁生, 刑少琛. 蛇毒与细胞凋亡. 动物学杂志, 2001, **36**(3):62 ~ 65.
- [33] 苗俊英, 荒木彦彦, 张尚立等. Bcl-2 基因在蛇毒诱导的血管内皮细胞凋亡中表达增加. 科学通报, 2000, **45**(3):293 ~ 297.