

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X·2008·04·003

· 研究快报 ·

苹果酸舒尼替尼诱导高表达三磷酸腺苷结合转运蛋白 G 超家族成员 2 的耐药鼻咽癌细胞高表达 NKG2D 配体

黄宇贤¹, 郭坤元^{1*}, 王 杨¹, 陈锦章², 宋朝阳¹(1. 南方医科大学珠江医院血液科, 广州 510282, 2. 南方医科大学南方医院肿瘤中心, 广州 510515)

编者点评 《苹果酸舒尼替尼诱导高表达三磷酸腺苷结合转运蛋白 G 超家族成员 2 的人耐药鼻咽癌细胞高表达 NKG2D 配体》一文以高表达 ABCG2 的耐药鼻咽癌细胞为研究对象, 探讨了最新的多靶点酪氨酸激酶受体抑制剂——苹果酸舒尼替尼作用靶细胞后对 NKG2D 配体表达的诱导作用及 NK 细胞对靶细胞杀伤活性的变化, 阐述了舒尼替尼、肿瘤细胞 NKG2D 配体表达和 NK 细胞杀伤活性三者间的关系。该研究首次发现舒尼替尼可以诱导耐药鼻咽癌 ABCG2^{high}CNE2/DDP 细胞 NKG2D 配体高表达, 激活 NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤活性; 该论文将目前肿瘤生物治疗领域中研究热点分子靶向治疗和过继性细胞免疫治疗联合起来, 揭示了分子靶向药物不仅对肿瘤细胞有直接的作用, 而且对免疫效应细胞活性也有间接的诱导作用; 该研究为耐药复发的鼻咽癌治疗提供了一条新的治疗思路。该论文是一篇具有创新意义的优秀文章。

[摘要] 目的: 探讨苹果酸舒尼替尼(sunitinib malate, SU11248)对高表达三磷酸腺苷结合转运蛋白 G 超家族成员 2(ATP-binding cassette superfamily G member 2, ABCG2)耐药鼻咽癌细胞 CNE2/DDP(ABCG2^{high}CNE2/DDP)表达 NKG2D 配体的诱导作用。方法: 利用免疫磁珠技术分离 ABCG2^{high}CNE2/DDP 细胞及同种异体反应性自然杀伤细胞(allo-reactive natural kill cell, Allo-NK), 流式细胞技术检测分离后细胞的纯度及苹果酸舒尼替尼处理前后 ABCG2^{high}CNE2/DDP 细胞 NKG2D 配体表达率, LDH 释放测定法检测苹果酸舒尼替尼处理前后 ABCG2^{high}CNE2/DDP 细胞对 Allo-NK 细胞的杀伤敏感性。结果: ABCG2^{high}CNE2/DDP 细胞分离后 ABCG2 的表达率为(91.40 ± 2.32)%, Allo-NK 细胞分选后 CD3⁻CD16⁺CD56⁺细胞的纯度达 90% 以上。经苹果酸舒尼替尼处理后, ABCG2^{high}CNE2/DDP 细胞的 NKG2D 配体 MICA、MICB、ULBP1、ULBP2、ULBP3 的表达率由药物处理之前的(2.92 ± 0.33)%(4.27 ± 0.33)%(5.80 ± 0.62)%(11.10 ± 3.15)%(7.75 ± 1.14)% 分别上升到(89.12 ± 4.56)%(66.10 ± 2.22)%(67.56 ± 4.19)%(69.37 ± 8.83)%(63.28 ± 3.31)%。在效靶比为 10:1、20:1 时, 苹果酸舒尼替尼处理前后 Allo-NK 细胞对 ABCG2^{high}CNE2/DDP 细胞的杀伤率分别为(15.32 ± 13.86)%(27.26 ± 6.81)% 及(41.12 ± 4.12)%(57.25 ± 2.37)%, 处理后的杀伤率有明显的提高($F = 15.58, P = 0.000$)。结论: 苹果酸舒尼替尼通过诱导高表达 NKG2D 配体(MICA/B、ULBP1-3), 使 ABCG2^{high}CNE2/DDP 细胞对 Allo-NK 细胞的杀伤敏感性明显增强。

[关键词] 苹果酸舒尼替尼; 三磷酸腺苷结合转运蛋白 G 超家族成员 2; 鼻咽癌细胞; 自然杀伤细胞; NKG2D

[中图分类号] R730.54; R739.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2008)04-0311-05

Sunitinib malate-induced high expression of NKG2D ligands in nasopharyngeal carcinoma cell ABCG2^{high} CNE2/DDP

HUANG Yu-xian¹, GUO Kun-yuan^{1*}, WANG Yang¹, CHEN Jin-zhang², SONG Chao-yang¹(1. Department of Hematology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China; 2. Department of Oncology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the inducing effects of sunitinib malate on expression of NKG2D ligands in nasopharyngeal carcinoma cell ABCG2^{high}CNE2/DDP. **Methods:** ABCG2^{high}CNE2/DDP cells and Allo-NK cells were isolated by magnetic activated cell sorting (MACS). Flow cytometry was used to evaluate the purity of isolated cells and the expression of NKG2D-ligands on target cells before and after incubation with sunitinib malate. Then the cytotoxic sensitivity

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30471663). Supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 30471663)

[作者简介] 黄宇贤(1980-), 男, 广东省揭阳市人, 博士生, 主要从事肿瘤生物治疗方面的研究, E-mail: hyx6610@163.com

* Corresponding author. E-mail: gzyuan@pub.guangzhou.gd.cn

of treated and un-treated ABCG2^{high} CNE2/DDP cells to Allo-NK cells were measured by LDH releasing assay. **Results:** The positive rate of ABCG2 in ABCG2^{high} CNE2/DDP cells was (91.40 ± 2.32)%. More than 90% of isolated Allo-NK cells were proven to be CD3⁻CD16⁺CD56⁺ cells. The expression of MICA, MICB, ULBP1, ULBP2 and ULBP3 on ABCG2^{high} CNE2/DDP cells incubated with sunitinib malate increased from (2.92 ± 0.33)%, (4.27 ± 0.33)%, (5.80 ± 0.62)%, (11.10 ± 3.15)%, and (7.75 ± 1.14)% to (89.12 ± 4.56)%, (66.10 ± 2.22)%, (67.56 ± 4.19)%, (69.37 ± 8.83)%, and (63.28 ± 3.31)%, respectively. At the E:T ratios of 10:1 and 20:1, the cytotoxic sensitivities of ABCG2^{high} CNE2/DDP cells to Allo-NK cells increased from (15.32 ± 13.86)% and (27.26 ± 6.81)% to (41.12 ± 4.12)% and (57.25 ± 2.37)%, respectively, after treatment with sunitinib malate, with significantly difference found in the cytotoxic sensitivities of target cells in each group before and after sunitinib malate treatment ($F = 15.58, P = 0.000$). **Conclusion:** Sunitinib malate can up-regulate expression of NKG2D-ligands (MICA/B, ULBP1-3) in ABCG2^{high} nasopharyngeal carcinoma cells, which results in higher cytotoxic sensitivity to Allo-NK cells.

[**Key words**] sunitinib malate; ATP-binding cassette superfamily G member 2(ABCG2); nasopharyngeal neoplasms cells; natural killer cell(NK); NKG2D

[Chin J Cancer Biother, 2008, 15(4): 311-315]

苹果酸舒尼替尼(sunitinib malate, SU11248, Sutent)是一种口服的高选择性多靶点小分子蛋白激酶抑制剂,能抑制多种信号通路,同时具有抗血管生成和抗肿瘤增殖的活性。在表达酪氨酸激酶的肿瘤表达体系中,苹果酸舒尼替尼能够抑制多种酪氨酸激酶的磷酸化过程。在非小细胞肺癌、黑色素瘤、肾癌、鳞状上皮细胞癌模型中,苹果酸舒尼替尼有抑制肿瘤细胞生长、退化、转移的作用^[1-3]。研究资料^[4-5]显示,分子靶向药物(bortezomib、cetuximab等)还可以诱导肿瘤细胞表达免疫效应细胞活化性配体,增强免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤敏感性,但其确切的机制尚不清楚。本研究以高表达多药耐蛋白ABCG2(ATP-binding cassette superfamily G member 2)的耐药鼻咽癌细胞株 ABCG2^{high} CNE2/DDP 为靶细胞,通过苹果酸舒尼替尼处理靶细胞,观察同种异体反应性自然杀伤细胞(allo-reactive natural kill cell, Allo-NK)对其杀伤活性及 NKG2D 配体表达的变化情况,探讨苹果酸舒尼替尼对 ABCG2^{high} 耐药鼻咽癌细胞表达 NKG2D 的诱导作用及其对 NK 细胞杀伤敏感性的影响,为分子靶向药物联合 Allo-NK 细胞治疗提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要实验材料

苹果酸舒尼替尼购自辉瑞公司。抗 NKG2D 配体抗体(anti-MICA/B 单抗、anti-ULBP1-3 单抗)购自 BD 公司,PE 标记羊抗鼠 IgG1 购自 eBioscience 公司,PE 标记的鼠抗人 ABCG2 单抗购自 eBioscience 公司,抗 CD56 免疫磁珠、抗 PE 免疫磁珠购自 Miltenyi Biotec 公司,杀伤活性检测试剂盒购自 Promega 公司。胎牛血清购自杭州四季青公司,RPMI 1640 购自 Gibco 公司。

人鼻咽癌耐顺铂细胞株 ABCG2^{high} CNE2/DDP 购于军事医学科学院。细胞培养条件:含有 10% 胎

牛血清、100 U/ml 青霉素、100 μg/ml 链霉素、3 μmol/L DDP 的 RPMI 1640 培养基,37 °C、5% CO₂ 常规培养。实验中所用细胞均处于对数生长期。

1.2 ABCG2^{high} CNE2/DDP 细胞和 Allo-NK 细胞的分离纯化

收集 CNE2/DDP 细胞,PBS 洗涤 2 次,计数细胞,重悬于 PBS 中。按 1 × 10⁶/ml 细胞加 0.5 μg PE 标记的鼠抗人 ABCG2 单抗,4 °C 孵育 30 min。离心,弃上清,重悬,按 1 × 10⁷/ml 加入 20 μl anti-PE 免疫磁珠,进行细胞阳性分选,流式细胞仪分析 ABCG2^{high} CNE2/DDP 纯度(高表达 ABCG2 的 CNE2/DDP 细胞记为 ABCG2^{high} CNE2/DDP)。

采用密度梯度离心法分离健康人外周血单个核细胞,PBS 洗涤 2 次,计数细胞,CD56 MicroBeads 进行细胞阳性分选,获得 CD3⁻CD56⁺ 细胞,流式细胞仪检测 CD3⁻CD16⁺CD56⁺ 细胞的纯度。

1.3 流式细胞术分析经苹果酸舒尼替尼处理前后 ABCG2^{high} CNE2/DDP 细胞 NKG2D 配体的表达

分别收集苹果酸舒尼替尼(1 μmol/L)处于前后 ABCG2^{high} CNE2/DDP 细胞,PBS 洗涤 2 次,计数细胞,按 1 × 10⁶/100 μl 各加入 2 μg 鼠抗人 NKG2D 配体(MICA、MICB、ULBP1、ULBP2、ULBP3)单抗,4 °C 孵育 30 min,PBS 洗涤 2 次,加入 PE 标记羊抗鼠单抗,同型 IgG1(Pharmingen 公司)作为阴性对照抗体,4 °C 孵育 20 min,PBS 洗涤,用流式细胞仪分析 1 × 10⁴ 个靶细胞中阳性细胞数,计算荧光标记阳性细胞百分率,实验重复 3 次。

1.4 LDH 释放测定实验检测 Allo-NK 细胞对于 ABCG2^{high} CNE2/DDP 细胞的杀伤活性

收集 ABCG2^{high} CNE2/DDP 细胞,分 3 组:处理组为经苹果酸舒尼替尼 1 μmol/L 共孵育 4 h 的 ABCG2^{high} CNE2/DDP 细胞;未处理组为未经苹果酸舒尼替尼处理的 ABCG2^{high} CNE2/DDP 细胞;对照组为 K562 细胞。用含 5% 胎牛血清 RPMI 1640 完全

培养液调整细胞密度为 $1 \times 10^5/\text{ml}$, 加于 96 孔板中, 每孔 $50 \mu\text{l}$ 。以新鲜分离 Allo-NK 细胞为效应细胞, 按不同效靶比(10:1、20:1)分别加入不同量的效应细胞各 $50 \mu\text{l}$ 。各组均设 3 个复孔。置 37°C 、5% CO_2 条件下共孵育 4 h 后, 离心, 吸取 $50 \mu\text{l}$ 上清, 加入 96 孔平底酶标板中, 加入 $50 \mu\text{l}$ LDH 底物反应液, 室温放置 30 min, 每孔加 $50 \mu\text{l}$ 反应终止液。酶标仪上波长 490 nm 处以空白组为基准测 D 值, 计算 NK 细胞杀伤活性。NK 细胞杀伤活性(%) = (实验组 D 值 - 靶细胞自然释放组 D 值 - 效应细胞自然释放组 D 值) / (靶细胞最大释放组 D 值 - 靶细胞自然释放组 D 值) $\times 100\%$ 。

1.5 统计学处理

用 SPSS13.0 软件进行数据处理, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 药物处理前后靶细胞 NKG2D 配体表达率采用配对 t 检验, 靶细胞对 Allo-NK 细胞杀伤敏感性比较采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 ABCG2^{high} CNE2/DDP 细胞、Allo-NK 细胞分离的纯度

流式细胞仪检测结果显示, 经免疫磁珠分选后, ABCG2^{high} CNE2/DDP 细胞的 ABCG2 表达率为(91.40 \pm 2.32)% (图 1), 分选前 CNE2/DDP 细胞 ABCG2 表达率为(43.40 \pm 3.50)%。分选后 Allo-NK 细胞 CD3⁻CD16⁺CD56⁺ 细胞的纯度达 90% 以上(图 2)。结果说明该两种细胞分离纯度符合实验要求。

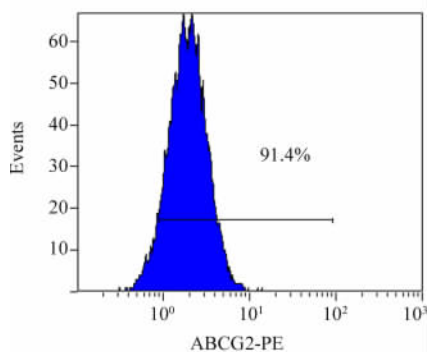


图 1 ABCG2^{high} CNE2/DDP 细胞中 ABCG2 的表达

Fig.1 The positive rate of ABCG2 in ABCG2^{high} CNE2/DDP cells

2.2 苹果酸舒尼替尼处理前后 ABCG2^{high} CNE2/DDP 细胞 NKG2D 配体表达的变化

流式细胞术分析结果(图 3)显示: 未经苹果酸舒尼替尼处理的 ABCG2^{high} CNE2/DDP 细胞 NKG2D

配体 MICA、MICB、ULBP1、ULBP2、ULBP3 的表达率分别为(2.92 \pm 0.33)%、(4.27 \pm 0.33)%、(5.80 \pm 0.62)%、(11.10 \pm 3.15)% 和(7.75 \pm 1.14)%; 经苹果酸舒尼替尼处理后, NKG2D 配体的 MICA、MICB、ULBP1、ULBP2、ULBP3 表达率分别升高为(89.12 \pm 4.56)%、(66.10 \pm 2.22)%、(67.56 \pm 4.19)%、(69.37 \pm 8.83)%、(63.28 \pm 3.31)%。处理前后靶细胞 NKG2D 配体表达率进行 t 检验均有统计学意义($t = 34.22, P = 0.001$; $t = 45.39, P = 0.000$; $t = 28.03, P = 0.001$; $t = 11.97, P = 0.007$; $t = 27.11, P = 0.001$) (图 3)。

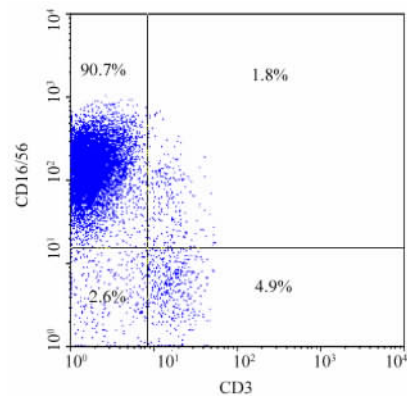


图 2 分选后 Allo-NK 细胞的纯度

Fig.2 Purity analysis for different Allo-NK cells by FCM

2.3 Allo-NK 细胞对苹果酸舒尼替尼处理前后的 ABCG2^{high} CNE2/DDP 细胞的杀伤活性

LDH 释放测定法结果(图 4)显示: Allo-NK 细胞对 ABCG2^{high} CNE2/DDP 细胞及 K562 细胞的杀伤活性随着效靶比升高而增强, 效靶比由 10:1 增至 20:1 时, 杀伤率分别由(15.32 \pm 13.86)%、(36.41 \pm 4.01)% 上升至(27.26 \pm 6.81)%、(52.33 \pm 5.49)%。说明 Allo-NK 细胞具有正常杀伤能力。靶细胞经苹果酸舒尼替尼处理后, 在效靶比为 10:1、20:1 时, 杀伤率由处理前的(15.32 \pm 13.86)%、(27.26 \pm 6.81)% 上升到(41.12 \pm 4.12)%、(57.25 \pm 2.37)%。另外, 靶细胞处理后, 对 Allo-NK 细胞杀伤敏感性超过 K562 对照细胞, 两种效靶比时各组靶细胞的杀伤敏感性都有明显增强($F = 15.58, P = 0.000$)。

3 讨论

鼻咽癌是我国南方常见的恶性肿瘤。在鼻咽癌的治疗中, 多数晚期患者最终因化疗失败而死亡, 而化疗失败的主要原因是肿瘤干细胞的存在和癌细胞产生多药耐药性(multidrug resistance MDR)。近年发

现,除了 p-gp、MRP、bcl-2、MGMT 是介导肿瘤多药耐药的主要蛋白之外,ABCG2(ATP-binding cassette superfamily G member 2)也是介导肿瘤细胞多药耐药的主要跨膜蛋白。ABCG2 介导的多药耐药是非典型的 MDR,对米托蒽醌、佐柔比星、拓扑替康、SN-38、依利替康等药物交叉耐药,而对 P-gp、MRP 介导的 MDR 作用底物顺铂、长春新碱、紫衫醇不产生交叉耐药^[6]。

另外,有部分学者^[7]认为 ABCG2 专一表达于 SP(side population) 细胞,可能是干细胞的潜在标志。对于这一类多药耐药肿瘤细胞,传统的治疗方法未能取得满意的疗效,这可能与肿瘤耐药发生机制的复杂性有关。因此,对高表达 ABCG2 耐药鼻咽癌的辅助治疗需要联合其他治疗方法。

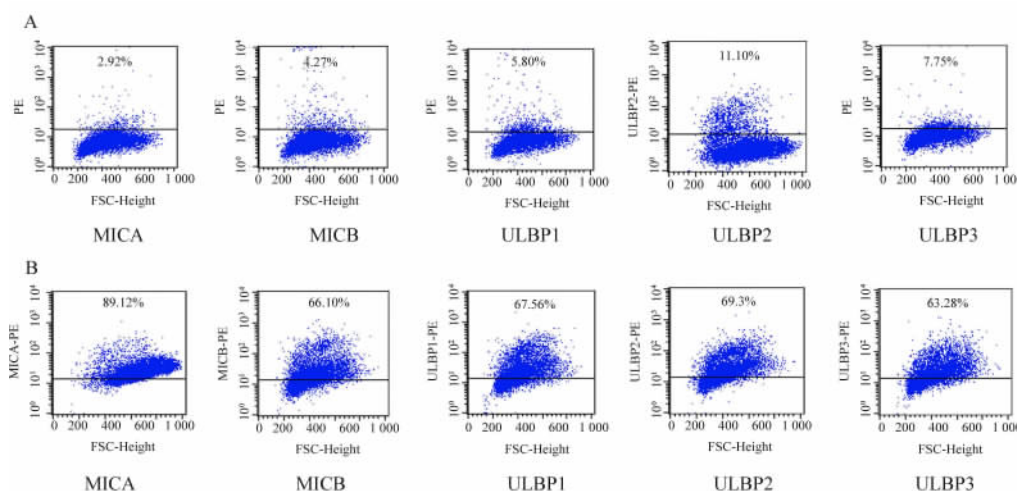


图 3 苹果酸舒尼替尼处理前后 ABCG2^{high}CNE2/DDP 细胞 NKG2D 配体的表达

Fig. 3 Expression of NKG2D ligands in ABCG2^{high} CNE2/DDP cells before and after treatment with sunitinib malate

A: Untreated groups; B: Treated with sunitinib malate

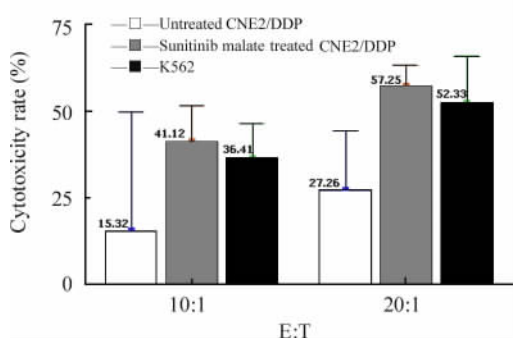


图 4 苹果酸舒尼替尼处理前后不同效靶比时 Allo-NK 细胞对 ABCG2^{high}CNE2/DDP 及 K562 细胞的杀伤活性

Fig. 4 Cytotoxicity of Allo-NK cells against K562 and ABCG2^{high}CNE2/DDP cells before and after treatment with sunitinib malate at different E: T ratios

NK 细胞具有广泛的抗肿瘤作用,不仅在体外对多种肿瘤细胞系有杀伤活性,且在动物移植瘤模型中表现出良好的抑瘤活性^[8-9]。NK 细胞发挥其杀伤功能主要依赖细胞表面受体与多种表达 MHC 或非 MHC 类配体的细胞结合,传递抑制性或活化性信号,调节 NK 细胞的活性;而 NK 细胞活化性信号通路(NKG2D-DAP-10)介导杀伤活性强于杀伤细

胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR)与 MHC- I 类结合后形成的抑制性信号^[10-11]。另外,体外干预因素如细胞因子(IL-2、IL-12、IL-15、IL-18)、分子靶向药物(bortezomib、cetuximab)等能调节 NK 细胞与靶细胞活化性配受体的表达,从而提高 NK 细胞杀伤活性或提高肿瘤细胞对 NK 细胞的杀伤敏感性^[4-5,12-13]。

本研究中,靶细胞未经苹果酸舒尼替尼处理前,5 种 NKG2D 配体都呈弱表达,其杀伤敏感性也较低。经苹果酸舒尼替尼处理后,ABCG2^{high} CNE2/DDP 细胞的 NKG2D 配体 MICA、MICB、ULBP1、ULBP2、ULBP3 表达率从药物处理前的(2.92 ± 0.33)%、(4.27 ± 0.33)%、(5.80 ± 0.62)%、(11.10 ± 3.15)%、(7.75 ± 1.14)% 分别上升到(89.12 ± 4.56)%、(66.10 ± 2.22)%、(67.56 ± 4.19)%、(69.37 ± 8.83)%、(63.28 ± 3.31)%,表明苹果酸舒尼替尼能诱导 NKG2D 配体的表达;随着 NKG2D 配体表达率的升高,Allo-NK 细胞对靶细胞的杀伤率相应地由药物处理之前的(15.32 ± 13.86)%、(27.26 ± 6.81)% 分别上升到(41.12 ± 4.12)%、(57.25 ± 2.37)%。本实验用舒尼替尼预

处理靶细胞时用 1 $\mu\text{mol/L}$ 剂量, 主要因为在这个剂量下药物对靶细胞无杀伤作用, 而是一种刺激剂量^[14-15]。在分析 Allo-NK 细胞对靶细胞的杀伤活性时, 学者们习惯用 K562 细胞作为对照细胞, 主要是因为它是 NK 细胞杀伤的敏感细胞株, 不表达抑制性信号, 而高表达 NK 细胞活化性信号的 NKG2D 配体^[16]。本研究同样利用 K562 细胞作为对照细胞。

苹果酸舒尼替尼能抑制体内多种受体酪氨酸激酶的磷酸化作用, 特别是对与肿瘤相关的受体酪氨酸激酶 PDGFR、RET、KIT 等, 以及 PDGFR β -和 VEGFR2-依赖的肿瘤血管生长因子显示很强的抑制作用, 对于肿瘤生长、肿瘤细胞表达和肿瘤转移显示抑制作用^[1-3]。在放化疗同时加用舒尼替尼有助于增强放化疗的抗肿瘤效应^[17]。同样, 其他类型的分子靶向药物, 如硼替佐米、西妥昔单抗等也对肿瘤放化疗和免疫治疗有增敏作用; 而上述分子靶向药物能提高肿瘤细胞对 Allo-NK 细胞的杀伤敏感性主要是通过选择性诱导 NK 细胞 NKG2D 配体的表达。本实验结果也表明, 苹果酸舒尼替尼能通过诱导肿瘤细胞高表达 NKG2D 配体, 从而提高肿瘤细胞对 NK 细胞的杀伤敏感性。单靶点或多靶点小分子靶向药物诱导肿瘤细胞 NKG2D 配体的表达, 主要是因为低剂量靶向药物处理靶细胞后激活 DNA 损伤修复系统中的信号转导分子, 如运动失调性毛细血管扩张症基因突变体 (ataxia telangiectasia mutated, ATM)、运动失调性毛细血管扩张症基因突变体和 Rad3 相关基因 (ATM-and Rad3-related gene, ATR), 在 ATM、ATR 存在的情况下, 促进 NKG2D 配体 mRNA 合成并翻译成蛋白^[4]。另有文献^[18]报道, 低剂量靶向药物处理靶细胞后, 能抑制 NF- κ B 的活性和激活 GSK-3 (glycogen synthase kinase-3) 的活性, 从而促进 NKG2D 配体中 MICA/B 的表达升高。

综上所述, NK 细胞对耐药肿瘤细胞杀伤主要取决于靶细胞表达 NK 细胞活化性配体 (MICA/B、ULBPS) 量的高低。苹果酸舒尼替尼可以通过诱导 ABCG2^{high} 耐药鼻咽癌细胞高表达 NK 细胞活化性配体, 从而提高肿瘤细胞对 NK 细胞的杀伤敏感性。但是, 苹果酸舒尼替尼如何提高 NKG2D 配体表达的机制仍待进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] Le Tourneau C, Raymond E, Faivre S. Sunitinib: a novel tyrosine inhibitor. A brief review of its therapeutic potential in the treatment of renal carcinoma and gastrointestinal stromal (GIST) [J]. Ther Clin Risk Manag, 2007, 3(2): 341-348.

- [2] Le Tourneau C, Faivre S, Raymond E. New developments in multitargeted therapy for patients with solid tumours [J]. Cancer Treat Rev, 2008, 34(1): 37-48.
- [3] Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(7): 884-896.
- [4] Valés-Gómez M, Chisholm SE, Cassady-Cain RL, et al. Selective induction of expression of a ligand for the NKG2D receptor by proteasome inhibitors [J]. Cancer Res, 2008, 68(5): 1546-1554.
- [5] Roda JM, Joshi T, Butchar JP, et al. The activation of natural killer cell effector functions by cetuximab-coated, epidermal growth factor receptor positive tumor cells is enhanced by cytokines [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(21): 6420-6428.
- [6] 徐 珊, 徐昌芬. 肿瘤多药耐药性发生机制及中药逆转作用的研究进展 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2006, 13(6): 404-410.
- [7] Robey RW, Polgar O, Deeken J, et al. ABCG2: determining its relevance in clinical drug resistance [J]. Cancer Metastasis Rev, 2007, 26(1): 39-57.
- [8] Yan Y, Steinherz P, Klingemann HG, et al. Antileukemia activity of a natural killer cell line against human leukemia [J]. Clin Cancer Res, 1998, 4(11): 2859-2868.
- [9] Tam YK, Miyagawa B, Ho VC, et al. Immunotherapy of malignant melanoma in a SCID mouse model using the highly cytotoxic natural killer cell line NK292 [J]. J Hematother, 1999, 8(3): 281-290.
- [10] Wu J, Song Y, Bakker AB, et al. An activating immunoreceptor complex formed by NKG2D and DAP10 [J]. Science, 1999, 285(5428): 730-732.
- [11] Smyth MJ, Godfrey DI, Trapani JA, et al. A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy [J]. Nat Immunol, 2001; 2(4): 293-299.
- [12] Chrul S, Polakowska E, Szadkowska A, et al. Influence of interleukin IL-2 and IL-12 + IL-18 on surface expression of immunoglobulin-like receptors KIR2DL1, KIR2DL2, and KIR3DL2 in natural killer cells [J]. Mediators Inflamm, 2006(4): 469-57.
- [13] Chen XM, Xu XQ, Sun K, et al. NKG2D ligands expression and NKG2D-mediated cytotoxicity in human laryngeal squamous carcinoma cells [J]. Scand J Immunol, 2008, 67(5): 441-447.
- [14] Liu L, Cao YC, Chen CL, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5 [J]. Cancer Res, 2006, 66(24): 11851-11858.
- [15] Kancha RK, Grundler R, Peschel C, et al. Sensitivity toward sorafenib and sunitinib varies between different activating and drug-resistant FLT3-ITD mutations [J]. Exp Hematol, 2007, 35(10): 1522-1526.
- [16] Yan Y, Steinherz P, Klingemann HG, et al. Antileukemia activity of a natural killer cell line against human leukemia [J]. Clin Cancer Res, 1998, 4(11): 2859-2868.
- [17] 董肖椿, 周福生, 闻 韧. 抗肿瘤药物苹果酸舒尼替尼的合成 [J]. 中国药物化学杂志, 2008, 18(1): 28-31.
- [18] Skov S, Pedersen MT, Andresen L, et al. Cancer cells become susceptible to natural killer cell killing after exposure to histone deacetylase inhibitors due to glycogen synthase kinase-3-dependent expression of MHC class I-related chain A and B [J]. Cancer Res, 2005, 65(23): 136-145.

[收稿日期] 2008 - 07 - 15

[修回日期] 2008 - 08 - 05

[本文编辑] 韩 丹