

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.01.007

· 基础研究 ·

## TRAIL 联合紫杉醇对人脑胶质瘤 U87 细胞的抑制效应及其可能的机制

仇波, 吴鹏飞, 王勇, 陶钧, 欧绍武<sup>△</sup>, 王运杰( 中国医科大学附属第一医院 神经外科, 辽宁 沈阳, 110001 )

**[摘要]** **目的:** 研究肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体( tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL )联合紫杉醇处理对人脑胶质瘤 U87 细胞的抑制效应及其可能的机制。 **方法:** MTT 法检测紫杉醇组、TRAIL 组和 TRAIL/紫杉醇组对 U87 细胞增殖的抑制率; 流式细胞术检测不同给药方案对 U87 细胞凋亡的影响; Western blotting 检测不同处理后 U87 细胞 TRAIL 死亡受体( death receptor, DR )4、DR5 以及 caspase-8 和 caspase-3 的表达水平。 **结果:** MTT 结果显示, 单独应用 TRAIL 或紫杉醇可有效抑制 U87 细胞的增殖, 并呈浓度依赖性。 TRAIL( 500 ng/ml )/紫杉醇( 0.5 μmol/L )联合给药组可协同抑制 U87 细胞的增殖, 相互作用指数( coefficient of drug interaction, CDI )为 0.59; 且联合用药组对 U87 细胞增殖的抑制率明显高于 TRAIL 和紫杉醇单独用药组 [ ( 70.24 ± 3.68 )% vs ( 27.01 ± 2.36 )% , ( 21.31 ± 4.85 )% ,  $P < 0.01$  ]; TRAIL/紫杉醇联合用药组 U87 细胞凋亡率明显高于对照组、TRAIL 组及紫杉醇组 [ ( 67.67 ± 2.46 )% vs ( 1.80 ± 1.13 )% , ( 22.13 ± 2.18 )% , ( 35.90 ± 2.53 )% ,  $P < 0.01$  ]。 TRAI 与紫杉醇联合用药组 U87 细胞中 DR4、caspase-8 及 caspase-3 的表达比 TRAIL 组或紫杉醇组显著增加(  $P < 0.05$  ), 而 DR5 表达则无明显变化(  $P > 0.05$  )。 **结论:** TRAIL 联合紫杉醇处理通过上调 DR4、caspase-8 及 caspase-3 的表达, 抑制 U87 细胞的增殖, 诱导 U87 细胞凋亡。

**[关键词]** 脑胶质瘤; U87 细胞; 肿瘤坏死因子相关凋亡配体; 紫杉醇; 凋亡

**[中图分类号]** R739.4; R730.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2013)01-0043-05

## Inhibitory effects of paclitaxel combined with TRAIL on human glioma U87 cells and the possible mechanism

Qiu Bo, Wu Pengfei, Wang Yong, Tao Jun, Ou Shaowu<sup>△</sup>, Wang Yunjie ( Department of Neurosurgery, First Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China )

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the inhibitory effects of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand ( TRAIL ) combined with paclitaxel treatment on human glioma U87 cells and the possible mechanism. **Methods:** MTT assay was used to detect the proliferation inhibitory rates of U87 cells in the paclitaxel group, TRAIL group, and TRAIL/paclitaxel combination group, and flow cytometry was used to detect the effects of different treatments on apoptosis of U87 cells. The expression levels of TRAIL death receptor ( DR )4, DR5, caspase-8 and caspase-3 in U87 cells after different treatments were measured by Western blotting. **Results:** MTT results showed the TRAIL or paclitaxel used alone demonstrated a favorable inhibitory effect on proliferation of U87 cells in a concentration-dependent manner. Combined application of TRAIL ( 500 ng/ml ) and paclitaxel ( 0.5 μmol/L ) showed a synergistic inhibitory effect on the proliferation of U87 cells with the coefficient of drug interaction ( CDI ) being 0.59. The proliferation inhibitory rate of U87 cells in the combination group was significantly higher than that in the TRAIL or paclitaxel used alone groups ( [ 70.24 ± 3.68 ]% vs [ 27.01 ± 2.36 ]% , [ 21.31 ± 4.85 ]% ,  $P < 0.01$  ). The apoptotic rate of U87 cells in the TRAIL/paclitaxel combination group was significantly higher than that in the control group, TRAIL group, or paclitaxel group ( [ 67.67 ± 2.46 ]% vs [ 1.80 ± 1.13 ]% , [ 22.13 ± 2.18 ]% , [ 35.90 ± 2.53 ]% ,  $P < 0.01$  ). The up-regulation expressions DR4,

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助( No. 81000565 )。 Project supported by the National Natural Science Foundation of China ( No. 81000565 )

**[作者简介]** 仇波( 1975 - ), 黑龙江省东宁县人, 博士, 副教授, 副主任医师, 主要从事脑胶质瘤及脑胶质瘤干细胞方面的研究。 E-mail: fhx-ue2002@yahoo.com

**[通信作者]** 王运杰( Wang Yunjie, corresponding author ), E-mail: wyj024@vip.sina.com; 欧绍武( Ou Shaowu, co-corresponding author ), E-mail: cmu\_oushaowu@msn.com。 △为共同通信作者

**[网络出版]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20130116.0826.001.html>

caspase-8 and caspase-3 in U87 cells was more obvious in TRAIL/paclitaxel combination treatment group than that in the TRAIL or paclitaxel groups ( $P < 0.05$ ). However, no obvious change in DR5 expression was observed ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** TRAIL combined with paclitaxel treatment can up-regulate DR4, caspase-8 and caspase-3 expressions, thereby inhibiting the proliferation and inducing the apoptosis of U87 cells.

[ **Key words** ] glioma; U87 cell; TRAIL; paclitaxel; apoptosis

[ Chin J Cancer Biother, 2013, 20(1): 43-47 ]

恶性脑胶质瘤如多形性成胶质细胞瘤或间变性星形细胞瘤等,是常见的原发颅内肿瘤,即使经过手术、放疗和化疗等各种治疗,肿瘤患者仍然预后不良,易产生耐药性,且复发率较高<sup>[1-2]</sup>。胶质瘤化疗已经被广泛应用于临床上,然而单一用药常出现肿瘤耐药现象,因此联合用药成为一种必然的选择<sup>[3-4]</sup>。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)家族的成员之一,能通过结合 TRAIL 死亡受体(death receptor, DR)4 或 DR5,诱导多种肿瘤细胞凋亡<sup>[5]</sup>。然而有学者<sup>[6-7]</sup>发现,脑胶质瘤极易对 TRAIL 治疗产生耐药性。目前有较多研究<sup>[6, 8-10]</sup>证实,化疗药物紫杉醇可增强肿瘤细胞对 TRAIL 的敏感性,提示二者可能具有协同作用。目前 TRAIL/紫杉醇联合应用治疗脑胶质瘤的研究较少,本研究检测 TRAIL/紫杉醇联合应用对人脑胶质瘤 U87 细胞株的诱导凋亡作用,并探索其可能的机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂

优级胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购自美国 Bioscience 公司,改良 Eagle(Dulbecco's modified Eagle's medium, DMEM)/F12 培养基购自美国 Gibco 公司,紫杉醇购自美国百时美-施贵宝公司,重组人可溶性 TRAIL 蛋白购自美国 PeproTech 公司,Annexin V-FITC 细胞凋亡试剂盒购自美国 BD 公司,MTT 试剂、二甲基亚砜(dimethyl-sulfoxide, DMSO)、二喹啉甲酸(bicinchoninic acid, BCA)蛋白定量试剂盒和鼠抗人 DR4、DR5 单抗购自美国 Santa Cruz 公司,鼠抗人 caspase-3、caspase-8 单抗购自美国 R&D 公司,辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠 IgG 购自美国 Promega 公司。超敏化学发光(enhanced chemiluminescence, ECL)-PLUS 试剂盒购自瑞典 Amersham 公司,聚偏氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)尼龙膜购自瑞士 Roche 公司。流式细胞仪为美国 BD

FACS Aria 公司产品,自动酶标仪及 GS-700 凝胶图像光密度仪购自美国 Bio-Rad 公司。其他常用试剂均为国产分析纯。

### 1.2 人脑胶质瘤 U87 细胞的培养

人脑胶质瘤 U87 细胞株用含有 10% FBS、12 U/ml 庆大霉素的 DMEM/F12 培养基,置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 饱和湿度的培养箱中培养。0.1% 胰蛋白酶消化传代,2~3 d 传代一次,取对数生长期细胞进行实验。

### 1.3 MTT 法检测 U87 细胞增殖

U87 细胞分为空白对照组、TRAIL 组、紫杉醇组和 TRAIL/紫杉醇联合给药组。取对数生长期 U87 细胞加入 96 孔板中,每孔 100 μl,含 5 × 10<sup>4</sup> 个细胞。培养 24 h 后,按不同分组分别加入含不同浓度药物的培养基,每孔 100 μl,每种浓度设 3 个复孔。继续培养 24 h 后,每孔加入 10 μl MTT 溶液(质量浓度为 5 mg/ml),37 °C 继续培养 4 h 后,吸出上清液,每孔加入 100 μl 的 DMSO,振荡摇匀。酶标仪测定 570 nm 波长光密度值(D 值)。增殖抑制率(%) = (1 - D<sub>实验组</sub>/D<sub>对照组</sub>) × 100%。实验重复 3 次,取平均值。采用相互作用指数(coefficient of drug interaction, CDI)<sup>[11]</sup>分析药物联合作用效果。公式如下: CDI = AB/(A × B)。AB 为联合用药组与对照组 D 值的比值;A、B 是单独用药组与对照组 D 值的比值。CDI ≤ 0.85 提示存在协同作用,CDI ≤ 0.75 时提示协同作用非常显著。

### 1.4 流式细胞术检测 U87 细胞凋亡

U87 细胞分组方法同上。细胞在上述含不同浓度药物的培养基中培养 24 h 后,以 0.1% 胰蛋白酶消化,制成悬液。将细胞密度调整至 1 × 10<sup>6</sup>/ml,以 Annexin V-FITC/PI 孵育标记 15 min,标记后 1 h 内用流式细胞仪检测细胞凋亡。实验重复 3 次,取平均值。

### 1.5 Western blotting 检测 DR4、DR5、caspase-3 和 caspase-8 蛋白的表达

分别收集对照组、TRAIL 组、紫杉醇组和 TRAIL/紫杉醇联合给药组 U87 细胞 1 × 10<sup>7</sup> 个,

裂解于 200  $\mu$ l 含有蛋白酶抑制剂的细胞组织快速裂解液中,4  $^{\circ}$ C 裂解 40 min,10 000  $\times g$  离心 20 min,取上清,BCA 法进行总蛋白定量。每组取 50  $\mu$ g 蛋白,用 10% 的 SDS-PAGE 分离蛋白,然后转印至 PVDF 膜上。5% 脱脂牛奶封闭 2 h 后,按预染标志物标记的分子量剪裁转印膜,分别加入 DR4、DR5、caspase-3、caspase-8 及内参  $\beta$ -actin 等的一抗,4  $^{\circ}$ C 过夜。再以 PBS 清洗后加入二抗,室温下孵育 30 min, ECL 法显色。GS-700 凝胶图像分析系统照相并分析结果。

### 1.6 统计学处理

采用 Sigmaplot 11.1 软件,实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,各组间比较采用  $t$  检验, $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 TRAIL 联合紫杉醇抑制 U87 细胞的增殖

MTT 实验结果显示,TRAIL 质量浓度达到 100 ng/ml 时对 U87 细胞增殖的抑制率为(9.77  $\pm$  2.86)%,随着 TRAIL 浓度增加,增殖抑制作用随之增强,呈浓度依赖性( $r = 0.9974$ ,  $P < 0.01$ ,图 1)。但当 TRAIL 质量浓度达到 1 000 ng/ml 时,其增殖抑制作用与浓度为 2 000 ng/ml 时的差异无统计学意义[(38.24  $\pm$  3.08)% vs (43.06  $\pm$  3.23)%,  $P > 0.05$ ]。紫杉醇在体外实验中对 U87 细胞增殖的抑制作用与 TRAIL 类似,浓度为 0.02  $\mu$ mol/L 时,对 U87 细胞增殖的抑制率为(9.41  $\pm$  0.87)%,其抑制率亦随紫杉醇浓度的增加而增高( $r = 0.9572$ ,  $P < 0.01$ );当浓度从 2.5  $\mu$ mol/L 提高到 12.5  $\mu$ mol/L 时,对 U87 细胞增殖的抑制率提高尤为显著[(71.86  $\pm$  2.94)% vs (41.96  $\pm$  3.22)%,  $P < 0.01$ ,图 2]。

联合用药实验结果(图 3)显示,TRAIL 与紫杉醇的质量浓度分别为 200 ng/ml 和 0.5  $\mu$ mol/L 时,对 U87 细胞增殖的抑制率为(58.63  $\pm$  3.45)%,出现协同作用(CDI = 0.83);两者的浓度分别为 500 ng/ml 和 0.5  $\mu$ mol/L 时,对细胞的抑制率为(70.24  $\pm$  3.68)%,有明显协同作用(CDI = 0.59);联合用药组对 U87 细胞增殖的抑制率较 TRAIL 单独用药组[(70.24  $\pm$  3.68)% vs (27.01  $\pm$  2.36)%,  $P < 0.01$ ]或紫杉醇单独用药组显著增加[(70.24  $\pm$  3.68)% vs (21.31  $\pm$  4.85)%,  $P < 0.01$ ]。但继续分别增加 TRAIL 或紫杉醇浓度,并不能增加 CDI 值。

### 2.2 紫杉醇联合 TRAIL 诱导 U87 细胞凋亡

流式细胞术分析结果显示 500 ng/ml TRAIL 与 0.5  $\mu$ mol/L 紫杉醇联合处理 U87 细胞,产生明显的协同作用,细胞凋亡率显著高于 TRAIL 组[(67.67  $\pm$  2.46)% vs (22.13  $\pm$  2.18)%,  $P < 0.01$ ]或紫杉醇组[(67.67  $\pm$  2.46)% vs (35.90  $\pm$  2.53)%,  $P < 0.01$ ]。

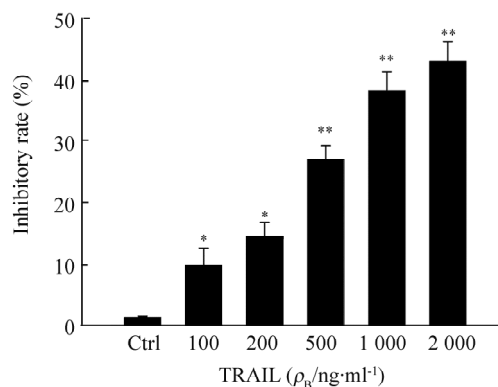


图 1 不同浓度 TRAIL 处理 24 h 对 U87 细胞增殖的影响

Fig.1 Effect of TRAIL at different concentrations on U87 cell proliferation after treatment for 24 h

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs Ctrl group

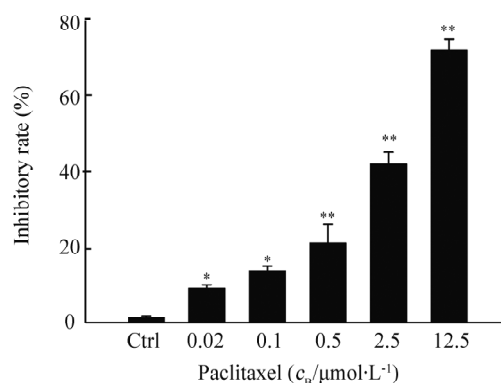


图 2 不同浓度紫杉醇处理 24 h 对 U87 细胞增殖的影响

Fig.2 Effect of paclitaxel at different concentrations on U87 cell proliferation after treatment for 24 h

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs Ctrl group

### 2.3 TRAIL 联合紫杉醇上调 DR4、caspase-8、caspase-3 在 U87 细胞中的表达

Western blotting 结果(图 4)显示,联合应用 TRAIL/紫杉醇 24 h 后 U87 细胞中 DR4 的表达水平高于单独应用 TRAIL 组[(1.41  $\pm$  0.04) vs (1.2  $\pm$  0.02)%,  $P < 0.05$ ],但 DR5 表达水平增加不明显( $P > 0.05$ )。

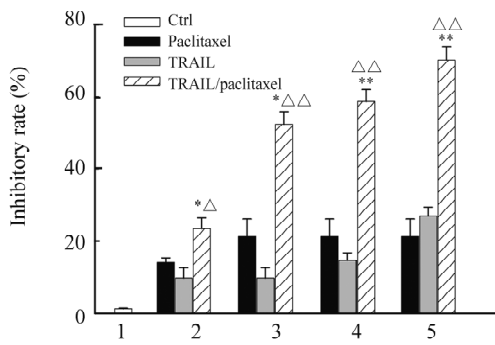


图3 TRAIL/紫杉醇联合处理对U87细胞的增殖抑制作用

Fig. 3 Inhibitory effect of TRAIL and paclitaxel combination treatment on U87 cell proliferation

1: Ctrl; 2: 0.1 μmol/L paclitaxel, 100 ng/ml TRAIL; 3: 0.5 μmol/L paclitaxel, 100 ng/ml TRAIL; 4: 0.5 μmol/L paclitaxel, 200 ng/ml TRAIL; 5: 0.5 μmol/L paclitaxel, 500 ng/ml TRAIL

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs paclitaxel group

△  $P < 0.05$ , △△  $P < 0.01$  vs TRAIL group

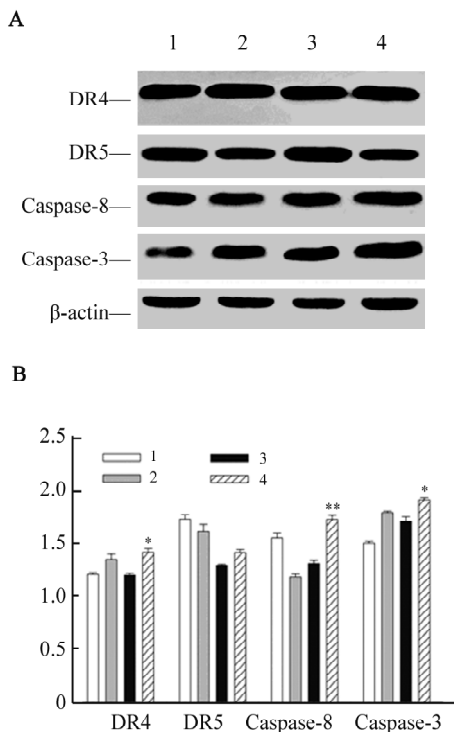


图4 TRAIL/紫杉醇联合用药24 h后U87细胞凋亡相关蛋白的表达

Fig. 4 Expressions of apoptosis-related proteins in U87 cells after TRAIL and paclitaxel combination treatment for 24 h

A: Western blotting; B: Relative expression level

1: Ctrl; 2: Paclitaxel; 3: TRAIL; 4: TRAIL/paclitaxel

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs paclitaxel or TRAIL groups

进一步检测凋亡信号通路的下游产物表达, 可发现联合用药 24 h 后, U87 细胞中 caspase-8 表达水平显著高于单独应用 TRAIL 组或紫杉醇组 [ ( 1.72 ± 0.04 ) vs ( 1.31 ± 0.03 ) ], ( 1.18 ± 0.03 ),  $P < 0.01$  ]; caspase-3 在联合用药组的表达水平也明显高于单独应用 TRAIL 组或紫杉醇组 [ ( 1.91 ± 0.02 ) vs ( 1.70 ± 0.05 ) ], ( 1.78 ± 0.02 ),  $P < 0.05$  ]。

### 3 讨论

TRAIL 是 TNF 超家族成员, 为 II 型跨膜糖蛋白; TRAIL 与死亡受体 DR4、DR5 结合后, 通过激活非线粒体依赖型途径(外源性途径)和线粒体依赖型途径(内源性途径)诱导细胞凋亡<sup>[5]</sup>。TRAIL 对肿瘤细胞具有选择性的细胞毒作用, 对正常细胞无影响, 因此具有良好的临床应用前景<sup>[12]</sup>。然而较多研究<sup>[13-14]</sup>发现, 脑胶质瘤极易对 TRAIL 产生耐药性, 其原因可能与死亡受体 DR4、DR5 表达下调、诱骗受体表达增高、Akt 信号通路及 NF-κB 激活、抗凋亡因子过表达或 caspase 通路缺陷等有关。因此, 增强脑胶质瘤细胞对 TRAIL 的敏感性十分必要。目前有文献<sup>[8, 13]</sup>报道, 某些化疗药物可以致敏肿瘤细胞, 与 TRAIL 联合应用后能提高化疗药物对肿瘤细胞凋亡的诱导效果。作为一种细胞毒性药物, 紫杉醇已经在其他系统肿瘤的治疗中与 TRAIL 联合应用, 并表现出增加肿瘤细胞对 TRAIL 杀伤敏感性的协同作用<sup>[15-16]</sup>。虽然在 I 期和 II 期临床试验中单独应用紫杉醇对脑胶质瘤的作用有限<sup>[17-18]</sup>, 但联合应用 TRAIL 与紫杉醇可能会增强胶质瘤细胞对紫杉醇的敏感性, 从而提高化疗效果。

本研究采用恶性脑胶质瘤 U87 细胞检测 TRAIL 与紫杉醇单独或联合应用对肿瘤细胞的作用。虽然单独应用任何一种药物均表现出对肿瘤细胞增殖的抑制作用, 且随着药物浓度升高对增殖的抑制率增强, 但过高的化疗药物浓度在临床上产生毒性作用。此外, TRAIL 的浓度超过 1 000 ng/ml 后, 抑制作用无明显增加, 其原因可能是 TRAIL 达一定浓度后, TRAIL 受体已完全饱和, 因此不能诱导更多的肿瘤细胞凋亡。与预期结果相符, 本研究发现 TRAIL/紫杉醇联合应用具有良好的协同作用, 能显著抑制 U87 细胞的增殖。500 ng/ml TRAIL 和 0.5 μmol/L 紫杉醇单独应用时, 对 U87 细胞增殖的抑制率均低于 30%(图 1、图 2); 而以同样浓度的两种药物联合应用后, 对 U87 细胞增殖的抑制率达到 70% 以上(图 3)。流式细胞术检测 U87 细胞的凋亡

率同样可以证实,单独应用上述浓度的 TRAIL 或紫杉醇后 U87 细胞凋亡率分别为( 22. 13 ± 2. 18 )% 和 ( 35. 90 ± 2. 53 )% ;而联合应用组 U87 细胞凋亡率升高至( 67. 33 ± 2. 52 )%(  $P < 0. 01$  )。

尽管已经发现多种化疗药物和 TRAIL 具有协同作用,并对其机制进行了一定研究,但这种协同机制十分复杂,目前还不完全清楚<sup>[15-16]</sup>。本研究对与 U87 细胞凋亡相关的几种蛋白进行了检测,结果显示,紫杉醇作用 U87 细胞 24 h,明显上调了 DR4 蛋白的表达;紫杉醇和 TRAIL 联合作用 24 h,使 DR4 蛋白的表达进一步上调(图 4)。因此紫杉醇联合 TRAIL 可能通过上调 DR4 蛋白的表达诱导脑胶质瘤 U87 细胞凋亡,这很可能是紫杉醇和 TRAIL 协同作用的机制之一。然而,DR5 的表达却无明显变化,提示其与紫杉醇的增敏作用无明确相关性。进一步研究外源性凋亡途径的下游因子 caspase-8 与 caspase-3 的表达,发现这两种蛋白的表达水平在 TRAIL/紫杉醇联合应用 24 h 后明显增高,提示 DR4 表达上调可进一步激活外源性凋亡途径,增强 U87 细胞对 TRAIL 的敏感性。

总之,本研究证实紫杉醇联合 TRAIL 可能通过上调 DR4 蛋白的表达,并进一步激活下游信号分子 caspase-8 和 caspase-3 的表达,从而诱导脑胶质瘤 U87 细胞的凋亡。TRAIL/紫杉醇联合应用具有协同作用,能够减轻脑胶质瘤 U87 细胞对 TRAIL 的耐药,这为 TRAIL 的临床应用提供了一定的实验依据。当然,TRAIL/紫杉醇联合应用的协同作用可能不仅限于上述这几个信号分子的变化,其具体机制还有待于进一步的研究。

## [ 参 考 文 献 ]

[ 1 ] Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, et al. Brain tumor epidemiology: Consensus from the brain tumor epidemiology consortium [ J ]. *Cancer*, 2008, 113( Suppl 7 ): 1953-1968.

[ 2 ] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [ J ]. *N Engl J Med*, 2005, 352( 10 ): 987-996.

[ 3 ] Duesberg P, Li R, Sachs R, et al. Cancer drug resistance: The central role of the karyotype [ J ]. *Drug Resist Updat*, 2007, 10( 1/2 ): 51-58.

[ 4 ] Stupp R, Hegi ME, Gilbert MR, et al. Chemoradiotherapy in malignant glioma: Standard of care and future directions [ J ]. *J Clin Oncol*, 2007, 25( 26 ): 4127-4136.

[ 5 ] Suliman A, Lam A, Datta R, et al. Intracellular mechanisms of

TRAIL: Apoptosis through mitochondrial-dependent and -independent pathways [ J ]. *Oncogene*, 2001, 20( 17 ): 2122-2133.

- [ 6 ] Kuijlen JM, Bremer E, Mooij JJ, et al. Review: On TRAIL for malignant glioma therapy [ J ]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2010, 36( 3 ): 168-182.
- [ 7 ] Mora R, Abschuetz A, Kees T, et al. TNF- $\alpha$ - and TRAIL-resistant glioma cells undergo autophagy-dependent cell death induced by activated microglia [ J ]. *Glia*, 2009, 57( 5 ): 561-581.
- [ 8 ] Baritaki S, Huerta-Yepez S, Sakai T, et al. Chemotherapeutic drugs sensitize cancer cells to TRAIL-mediated apoptosis: Up-regulation of DR5 and inhibition of Yin Yang 1 [ J ]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6( 4 ): 1387-1399.
- [ 9 ] 徐玲,曲秀娟,刘云鹏,等. 紫杉醇提高胃癌 MGC803 细胞对 TRAIL 的敏感性 [ J ]. *现代肿瘤医学*, 2011, 19( 4 ): 650-653.
- [ 10 ] 张传涛,史业辉,佟仲生. 紫杉醇联合肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体诱导 MCF-7 乳腺癌细胞系凋亡机制的研究 [ J ]. *中华乳腺癌杂志:电子版*, 2008, 2( 6 ): 661-669.
- [ 11 ] Cao SS, Zhen YS. Potentiation of antimetabolite antitumor activity *in vivo* by dipyridamole and amphotericin B [ J ]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1989, 24( 3 ): 181-186.
- [ 12 ] Smyth MJ, Takeda K, Hayakawa Y, et al. Nature's TRAIL—On a path to cancer immunotherapy [ J ]. *Immunity*, 2003, 18( 1 ): 1-6.
- [ 13 ] Zhang L, Fang B. Mechanisms of resistance to TRAIL-induced apoptosis in cancer [ J ]. *Cancer Gene Ther*, 2005, 12( 3 ): 228-237.
- [ 14 ] Shankar S, Srivastava RK. Enhancement of therapeutic potential of TRAIL by cancer chemotherapy and irradiation: Mechanisms and clinical implications [ J ]. *Drug Resist Updat*, 2004, 7( 2 ): 139-156.
- [ 15 ] Yoshida T, Zhang Y, Rivera RL, et al. Repeated treatment with subtoxic doses of TRAIL induces resistance to apoptosis through its death receptors in MDA-MB-231 breast cancer cells [ J ]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7( 11 ): 1835-1844.
- [ 16 ] Singh TR, Shankar S, Chen X, et al. Synergistic interactions of chemotherapeutic drugs and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand/Apo-2 ligand on apoptosis and on regression of breast carcinoma *in vivo* [ J ]. *Cancer Res*, 2003, 63( 17 ): 5390-5400.
- [ 17 ] Chang SM, Kuhn JG, Robins HI, et al. A Phase II study of paclitaxel in patients with recurrent malignant glioma using different doses depending upon the concomitant use of anticonvulsants: A North American Brain Tumor Consortium report [ J ]. *Cancer*, 2001, 91( 2 ): 417-422.
- [ 18 ] Postma TJ, Heimans JJ, Luykx SA, et al. A phase II study of paclitaxel in chemo-naïve patients with recurrent high-grade glioma [ J ]. *Ann Oncol*, 2000, 11( 4 ): 409-413.

[ 收稿日期 ] 2012 - 09 - 07 [ 修回日期 ] 2012 - 12 - 28

[ 本文编辑 ] 周玲琳