

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.01.019

scFv-sTRAIL 融合蛋白靶向诱导肿瘤细胞凋亡的研究进展

scFv-sTRAIL fusion protein targetedly induces apoptosis of tumor cells: An update

倪长伟¹, 王梁华^{2△}, 尹剑³ (1. 大连医科大学 附属第二医院 神经内科, 辽宁 大连 116027; 2. 第二军医大学 生物化学与分子生物学教研室, 上海 200433; 3. 大连医科大学 附属第二医院 神经外科, 辽宁 大连 116027)

[摘要] 随着分子生物学技术的进步和在分子水平上对恶性肿瘤发病机制认识的不断加深,以细胞受体、表面抗原、关键基因和细胞内调控分子为靶点的分子靶向治疗已成为辅助传统治疗的合理选择。抗体导向治疗是一种新颖的分子靶向治疗手段。目前已研发多种抗体导向类抗癌药物,这类药物由特异性识别肿瘤细胞的靶向部分和杀伤肿瘤的效应部分组成,因而具有较强的靶向杀伤肿瘤细胞作用,同时可有效降低药物对局部正常组织和全身的系统性毒性作用。利用基因工程技术将人类血清可溶性肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(serum-soluble TNF-related apoptosis-inducing ligand, sTRAIL)与抗肿瘤单链抗体(single chain antibody fragment, scFv)融合,构建 scFv-sTRAIL 融合蛋白,是一种理想的抗体导向治疗策略。通过 scFv 与肿瘤细胞所特有的细胞表面抗原的特异结合,加强 sTRAIL 在肿瘤病灶的富集,靶向诱导肿瘤细胞凋亡,从而获得增强抗体的疗效和更高的药物安全性。

[关键词] 单链抗体,肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体,融合蛋白,凋亡

[中图分类号] R730.5; R730.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)01-0110-05

随着在分子水平上对恶性肿瘤发病机制的认识不断加深,以细胞受体、表面抗原、关键基因和调控分子为靶点的分子靶向治疗成为辅助传统治疗的合理选择。抗体导向治疗被临床证明是一种有效的分子靶向治疗手段。以抗体为载体,通过与肿瘤细胞所特有的受体或抗原特异结合,将药物靶向递送至肿瘤病灶,能提高药物的疗效,并降低毒性作用。单链抗体(single chain antibody fragment, scFv)是通过基因重组技术获得的新型小分子抗体,具有分子量小、穿透力强、半衰期短、特异性好和免疫原性低等优点,在抗体导向治疗中应用广泛。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand, TRAIL)以其选择性凋亡诱导活性,成为抗体导向治疗的理想效应分子。将肿瘤选择性 scFv 与血清可溶性 TRAIL(serum-soluble TRAIL, sTRAIL)融合得到 scFv-sTRAIL 融合蛋白,能够靶向诱导肿瘤细胞发生凋亡,有望成为治疗肿瘤的新型候选药物。

1 单链抗体:具有亲代抗体抗原特异性的小分子抗体

既往 10 年里,抗体被广泛应用于肿瘤的诊断和治疗领域^[1-2]。其中,scFv 发挥了尤其重要的作用。scFv 是通过基因工程技术获得的新型小分子抗体片段,是具有亲代抗体全部抗原特异性结合能力的最小功能结构单位。在结构上,scFv 由完整抗体分

子的重链可变区(heavy-chain variable region, VH)和轻链可变区(light-chain variable region, VL)通过一条长 15~20 个氨基酸残基的短肽(Linker)相连。目前最常用的 Linker 是由 4 个甘氨酸和 1 个丝氨酸重复 3 次排列组合形成的 15 肽序列(Gly4Ser)₃。VH 与 VL 的连接方向可为 VH-linker-VL 或 VL-linker-VH。在 scFv 折叠过程中,Linker 使 VH 与 VL 自由折叠,从而维持二者的空间构象。VH 与 VL 配对结合形成一个抗原结合部位,与一个抗原决定簇特异性结合。与完整抗体分子相比,scFv 具有诸多优点^[3-4]:scFv 分子质量小,仅为完整抗体的 1/6;用于肿瘤治疗时,对肿瘤组织穿透能力强,易于进入实体瘤内部;scFv 构建方便,易于基因操作,能在原核表达系统大量生产;此外,scFv 无 Fc 段,所以作为异种蛋白的免疫原性小。但是,由于 scFv 只包含完整

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30571906);国家新药创制科技重大专项资助项目(No. 2009ZX09102-234, No. 2009ZX09103-689)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30571906), and the Science and Technology Foundation for Key New Drug Creation of China (No. 009ZX09102-234, No. 2009ZX09103-689)

[作者简介] 倪长伟(1981-),男,博士,主要从事中枢神经系统恶性肿瘤分子靶向治疗的研究。E-mail: nichangwei040420@163.com

[通信作者] 尹剑(Yin Jian, corresponding author), E-mail: dr. yin@139.com; 王梁华(Wang Lianghua, co-corresponding author), E-mail: wsh928@hotmail.com。△共同通信作者

抗体分子的抗原结合部位而缺乏效应区,其生物学活性明显不如天然完整抗体。因此,利用基因工程技术将 scFv 与其他抗肿瘤效应分子融合,构建融合蛋白,即所谓双功能抗体,已成为 scFv 应用的一个发展趋势^[4,6]。通过基因工程技术获得的抗肿瘤相关抗原或受体的 scFv 可以与多种效应分子融合,如细胞因子、毒素、放射性核素等。这些分子在 scFv 结合靶抗原后可靶向杀伤肿瘤细胞,同时降低了药物对正常组织的毒性作用^[7](图 1)。



图 1 scFv 靶向的融合蛋白分子结构

2 TRAIL:选择性诱导肿瘤细胞发生凋亡

TRAIL 又称凋亡素-2 配体(apoptosis 2 ligand, APO-2L),是 1995 年由 Wiley 等首次发现的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)超家族成员。人类 TRAIL 基因定位于 3 号染色体长臂 2 区 6 带(3q26),编码 281 个氨基酸,相对分子质量为 32 500。天然 TRAIL 为 II 型跨膜蛋白,主要表达于天然杀伤细胞等免疫效应细胞,其胞质区由 14 个氨基酸组成,N 端 15~40 位氨基酸为疏水区域并形成跨膜结构域,C 端胞外区的 114~281 位氨基酸为受体结合结构域,以同源三聚体的活性形式存在。TRAIL 胞外区含有蛋白酶作用位点,可以从细胞膜上被剪切下来,形成 sTRAIL。sTRAIL 有寡聚化倾向,形成同源三聚体,因此仍然保留天然 TRAIL 的生物活性^[8]。

TRAIL 主要通过外源性途径,即死亡受体途径诱导细胞凋亡^[9]。当 TRAIL 与 TRAIL-R1 和/或 TRAIL-R2 结合后,受体发生三聚体化,通过死亡结构域区蛋白(death domain, DD)和调节蛋白(Fas-associated death domain, FADD)相互作用,形成死亡信号诱导复合物(death-inducing signaling complex, DISC)。起始 caspase 如 caspase-8、caspase-10 的前体蛋白被募集到 DISC 上而激活,通过 caspase 级联反应相继激活下游效应 caspase,如 caspase-3、caspase-6、caspase-7,最终通过裂解细胞骨架蛋白以及核内促进细胞存活的关键蛋白如 DNA 修复酶、DNA 裂解因子(DNA fragmentation factor, DFF),介导程序性细胞死亡。此外,caspase-8 还可进一步激

活线粒体途径,从而将内、外源性凋亡途径联系起来^[10]。

介导细胞凋亡效应的 TNF 超家族成员主要为 TNF- α 、CD95、TRAIL。体内外研究^[11-13]均证明,其中只有 TRAIL 能够选择性诱导肿瘤细胞发生凋亡,而对正常细胞没有毒性。在体内,TRAIL 的生物学作用主要为特异性诱导肿瘤细胞和病毒感染细胞发生凋亡^[14-16]。迄今为止,TRAIL 已经被应用于超过 40% 人类肿瘤细胞系的凋亡研究中,包括造血干细胞来源的肿瘤和实体瘤^[17]。此外,TRAIL 在小鼠异种移植肿瘤模型的研究^[17]中也表现出显著的抗肿瘤活性。与天然 TRAIL 相同,sTRAIL 可选择性诱导多种肿瘤细胞凋亡,对正常细胞无毒性,是一种很有前景的抗癌药物^[18-19]。

3 scFv-sTRAIL 融合蛋白:靶向诱导肿瘤细胞发生凋亡

迄今为止,已研发出多种形式的人类重组 sTRAIL,包括含 FLAG、HIS 标签以及不含标签的重组 sTRAIL,对多种人类肿瘤细胞系均呈现出显著的凋亡诱导效应。现阶段,sTRAIL 已进入 I 期临床试验并取得较大进展。初步研究^[20-24]表明,人体对 sTRAIL 耐受性较好,未发现毒性作用。一项小规模临床试验^[22, 25]结果更加鼓舞人心,4 例慢性 B 淋巴细胞白血病患者在联合应用 sTRAIL 和利妥昔单抗后,其中 2 例患者对药物完全反应,1 例部分反应。另外,近期一项大规模临床试验^[24]报道,71 例晚期肿瘤患者在给予人类重组 sTRAIL 治疗 6 个月后,46% 患者病情得到稳定控制或改善,且未观察到毒性反应。

然而,sTRAIL 用于治疗肿瘤也存在诸多问题。首先,在人体正常组织器官广泛分布的 TRAIL 受体会起到分子筛的作用,降低到达肿瘤部位的 sTRAIL 浓度;其次,研究^[26]发现,与天然膜 TRAIL 相比,sTRAIL 并不能有效激活 TRAIL-R2 受体,而在绝大多数人类肿瘤中 TRAIL-R2 的表达水平高于 TRAIL-R1,因此在介导 TRAIL 的凋亡信号中处于主导地位。此外,sTRAIL 在体内的半衰期不足 30 min,严重限制了 sTRAIL 在肿瘤部位的富集^[20],这些均限制了 sTRAIL 的临床疗效。近年,将人类 sTRAIL 与肿瘤选择性 scFv 融合,构建 scFv-sTRAIL 融合蛋白,迄今为止,国外相继报道了多种 scFv-sTRAIL 形式的融合蛋白(表 1)。其有效地克服了 sTRAIL 应用于肿瘤治疗上的诸多问题。

scFv-sTRAIL 作为融合蛋白,可显著提高对肿瘤

细胞的杀伤效率,其机制主要包括以下几个方面:首先,融合蛋白相对分子质量约为 150 000,相比 sTRAIL 从肾脏排泄时间显著延长,从而增加了药物在体内的作用时间,有效克服 sTRAIL 体内作用时间上的不足^[27];其次,通过 scFv 与肿瘤细胞所特有的表面抗原的靶向结合,将 sTRAIL 靶向递送至肿瘤细胞膜表面,以“自分泌”或“旁分泌”的方式富集于肿瘤病灶,增加病灶部位的 sTRAIL 浓度,从而获得增强的疗效,并减少了 sTRAIL 的药物剂量^[28-31];不仅如此,对于靶点分子阴性表达的肿瘤细胞,scFv-sTRAIL 融合蛋白仍然可以通过与靶点分子阳性表达的肿瘤细胞结合,诱导邻近靶点分子阴性表达的肿瘤细胞凋亡,即所谓“旁观者”效应(图 2)。这对于细胞间存在高度异质性的恶性肿瘤,如多形性成胶质细胞瘤(glioblastomas, GBM)尤为重要^[29, 32];最为关键的是,scFv-sTRAIL 融合蛋白将

sTRAIL 由可溶性形式转变为天然 TRAIL 的膜结合形式,不仅能够激活 TRAIL-R1,而且恢复了 sTRAIL 对 TRAIL-R2 的激活作用,显著提高 sTRAIL 对肿瘤细胞的凋亡诱导活性^[33-34]。

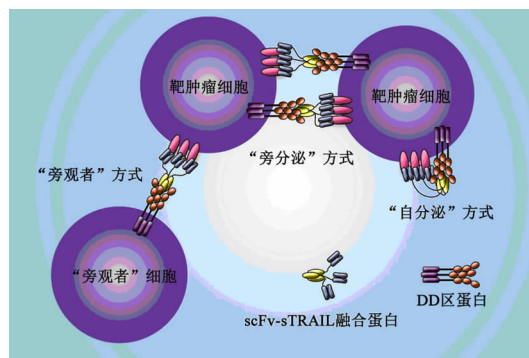


图 2 scFv-sTRAIL 融合蛋白诱导肿瘤细胞凋亡的方式

表 1 scFv-sTRAIL 融合蛋白

| scFv-sTRAIL 融合蛋白 | 靶抗原 | 靶向肿瘤 |
|--------------------------------------|----------|----------------------|
| scFvC54-sTRAIL ^[33-34] | 表皮细胞粘附分子 | 肿瘤 |
| scFv425-sTRAIL ^[36] | 表皮生长因子受体 | 成胶质细胞瘤, 卵巢癌, 结肠癌, 肺癌 |
| scFv425-sTRAIL-mR1-5 ^[28] | 表皮生长因子受体 | 成胶质细胞瘤, 卵巢癌, 结肠癌, 肺癌 |
| scFvCD7-sTRAIL ^[29] | CD7 | T 细胞白血病 |
| scFvCD19-sTRAIL ^[30] | CD19 | B 细胞白血病 |
| scFvCD33-sTRAIL ^[35] | CD33 | 急性骨髓性白血病 |
| scFv528-sTRAIL ^[37] | 表皮生长因子受体 | 成胶质细胞瘤, 卵巢癌, 结肠癌, 肺癌 |
| scFv62-sTRAIL ^[38] | KV10.1 | 前列腺癌 |

scFv-sTRAIL 融合蛋白分别针对不同肿瘤细胞特异性表面抗原或受体分子,如肿瘤间质标志成纤维激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP),癌相关细胞表面抗原(epithelial cell adhesion molecule, EGP2),表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR),肿瘤特异性电压门控性钾通道(KV10.1),以及多种白血病细胞抗原 CD7、CD19、CD33 等,对人类多种肿瘤发挥靶向凋亡诱导作用,疗效均显著优于单一 sTRAIL^[28-30, 33, 35-36]。将 scFv-sTRAIL 与易瑞沙等其他化疗药物联合应用,也取得了显著的协同效果^[36]。此外,研究^[27]还发现,scFv-sTRAIL 融合蛋白仅当 scFv 结合至肿瘤细胞靶抗原之后才获得凋亡诱导活性,且非靶向结合的融合蛋白对正常组织细胞没有毒性作用。因此,scFv-sTRAIL 融合蛋白作为免疫毒素类药物,应用于肿瘤

治疗具有更高的安全性。

4 结 语

综上所述,TRAIL 以其选择性凋亡诱导活性,成为抗体导向治疗的理想药物。将 sTRAIL 与多种肿瘤选择性 scFv 融合,得到 scFv-sTRAIL 融合蛋白,使 sTRAIL 能够靶向识别并杀伤肿瘤细胞。对两种 TRAIL 受体的激活增强了 sTRAIL 的凋亡诱导活性,对正常组织细胞无毒性作用。

scFv-sTRAIL 融合蛋白更合理的应用可能在于术后辅助治疗或预防肿瘤复发。多种肿瘤的恶化与所谓“癌干细胞”(cancer stem cell, CSC)密切相关。这类细胞是肿瘤组织中的一小亚群,呈现干细胞样表型,并对传统治疗相当耐药。因此,CSC 与肿瘤的恶化与复发密切相关,靶向杀伤 CSC 对于根除肿瘤

显得至关重要。研究^[39]发现,TRAIL 能够有效抑制 CD3⁺ 急性淋巴细胞白血病 CSC,而对 CD3⁺ 正常细胞没有影响。类似地,结肠癌 CSC 对 TRAIL 诱导的凋亡亦十分敏感^[40]。此外,CSC 常表现为肿瘤特异性抗原 EGP2 高水平表达^[41]。因此,抗体导向的 sTRAIL 是靶向诱导 CSC 凋亡的理想选择。

总之,单链抗体导向的 scFv-sTRAIL 融合蛋白在临床前研究中已经取得了令人满意的抗肿瘤疗效,值得进一步开展临床试验,其优越的靶向性和可靠的安全性使其有望成为治疗肿瘤的新型候选药物。

参考文献

- [1] Kaur S, Venkaraman G, Jain M, et al. Recent trends in antibody-based oncologic imaging [J]. *Cancer Lett*, 2012, 315(2): 97-111.
- [2] Manjappa AS, Chaudhari KR, Venkataraju MP, et al. Antibody derivatization and conjugation strategies: Application in preparation of stealth immunoliposome to target chemotherapeutics to tumor [J]. *J Control Release*, 2011, 150(1): 2-22.
- [3] Stamova S, Feldmann A, Cartellieri M, et al. Generation of single-chain bispecific green fluorescent protein fusion antibodies for imaging of antibody-induced T cell synapses [J]. *Anal Biochem*, 2012, 423(2): 261-268.
- [4] de Marco A. Biotechnological applications of recombinant single-domain antibody fragments [J]. *Microb Cell Fact*, 2011, 10(8): 44-57.
- [5] Thakur A, Lum LG. Cancer therapy with bispecific antibodies: Clinical experience [J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2010, 12(3): 340-349.
- [6] Mabry R, Snavely M. Therapeutic bispecific antibodies: The selection of stable single-chain fragments to overcome engineering obstacles [J]. *IDrugs*, 2010, 13(8): 543-549.
- [7] Sheng W, Shang Y, Miao Q, et al. Antitumor efficacy of the scFv-based fusion protein and its enediyne-energized analogue directed against epidermal growth factor receptor [J]. *Anticancer Drugs*, 2012, 23(4): 406-416.
- [8] Mohr A, Albarenque SM, Deedigan L, et al. Targeting of XIAP combined with systemic mesenchymal stem cell-mediated delivery of sTRAIL ligand inhibits metastatic growth of pancreatic carcinoma cells [J]. *Stem Cells*, 2010, 28(11): 2109-2120.
- [9] Sayers TJ. Targeting the extrinsic apoptosis signaling pathway for cancer therapy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(8): 1173-1180.
- [10] Li SS, Tang QL, Wang SH, et al. Simultaneously targeting Bcl-2 and Akt pathways reverses resistance of nasopharyngeal carcinoma to TRAIL synergistically [J]. *Tumori*, 2011, 97(6): 762-770.
- [11] Shirley S, Morizot A, Micheau O. Regulating TRAIL receptor-induced cell death at the membrane: A deadly discussion [J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2011, 6(3): 311-323.
- [12] Abdulghani J, El-Deiry WS. TRAIL receptor signaling and therapeutics [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(10): 1091-1108.
- [13] Mocellin S. Targeting death receptors to fight cancer: From biological rationale to clinical implementation [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(25): 2713-2728.
- [14] Bouralexis S, Findlay DM, Evdokiou A. Death to the bad guys: Targeting cancer via Apo2L/TRAIL [J]. *Apoptosis*, 2005, 10(1): 35-51.
- [15] Hayakawa Y, Screpanti V, Yagita H, et al. NK cell TRAIL eliminates immature dendritic cells *in vivo* and limits dendritic cell vaccination efficacy [J]. *J Immunol*, 2004, 172(1): 123-129.
- [16] Janssen EM, Droin NM, Lemmens EE, et al. CD4⁺ T-cell help controls CD8⁺ T-cell memory via TRAIL mediated activation-induced cell death [J]. *Nature*, 2005, 434(7029): 88-93.
- [17] Ashkenazi A, Herbst RS. To kill a tumor cell: The potential of proapoptotic receptor agonists [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(6): 1979-1990.
- [18] Gonzalez F, Ashkenazi A. New insights into apoptosis signaling by Apo2L/TRAIL [J]. *Oncogene*, 2010, 29(34): 4752-4765.
- [19] Yang S, Wu X. Identification and functional characterization of a human sTRAIL homolog, CasTRAIL, in an invertebrate oyster *Crassostrea ariakensis* [J]. *Dev Comp Immunol*, 2010, 34(5): 538-545.
- [20] Ashkenazi A, Holland P, Eckhardt SG. Ligand-based targeting of apoptosis in cancer: The potential of recombinant human apoptosis ligand 2/tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (rhApo2L/TRAIL) [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3621-3630.
- [21] Hotte SJ, Hirte HW, Chen EX, et al. A phase I study of mapatumumab (fully human monoclonal antibody to TRAIL-R1) in patients with advanced solid malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(11): 3450-3455.
- [22] Ashkenazi A. Targeting the extrinsic apoptosis pathway in cancer [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2008, 19(34): 325-331.
- [23] Soria JC, Smit E, Khayat D, et al. Phase I b study of dulanermin (recombinant human Apo2L/TRAIL) in combination with paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(9): 1527-1533.
- [24] Herbst RS, Eckhardt SG, Kurzrock R, et al. Phase I dose-escalation study of recombinant human Apo2L/TRAIL, a dual proapoptotic receptor agonist, in patients with advanced cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(17): 2839-2846.
- [25] Ashkenazi A, Herbst RS. To kill a tumor cell: The potential of proapoptotic receptor agonists [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(6): 1979-1990.
- [26] Mühlenbeck F, Schneider P, Bodmer JL, et al. The tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptors TRAIL-R1 and TRAIL-R2 have distinct cross-linking requirements for initiation of apoptosis and are non-redundant in JNK activation [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(41): 32208-32213.
- [27] de Bruyn M, Bremer E, Helfrich W. Antibody-based fusion proteins to target death receptors in cancer [J]. *Cancer Lett*, 2011,

- [Epub ahead of print].
- [28] Bremer E, de Bruyn M, Samplonius DF, et al. Targeted delivery of a designed sTRAIL mutant results in superior apoptotic activity towards EGFR-positive tumor cells [J]. *J Mol Med*, 2008, 86 (8): 909-924.
- [29] Bremer E, Samplonius DF, Peipp M, et al. Target cell-restricted apoptosis induction of acute leukemic T cells by a recombinant tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand fusion protein with specificity for human CD7 [J]. *Cancer Res*, 2005, 65 (8): 3380-3388.
- [30] Stieglmaier J, Bremer E, Kellner C, et al. Selective induction of apoptosis in leukemic B-lymphoid cells by a CD19-specific TRAIL fusion protein [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57(2): 233-246.
- [31] Bremer E, van Dam GM, de Bruyn M, et al. Potent systemic anti-cancer activity of adenovirally expressed EGFR-selective TRAIL fusion protein [J]. *Mol Ther*, 2008, 16(12): 1919-1926.
- [32] Bremer E, Samplonius D, Kroesen BJ, et al. Exceptionally potent anti-tumor bystander activity of an scFv: sTRAIL fusion protein with specificity for EGP2 toward target antigen-negative tumor cells [J]. *Neoplasia*, 2004, 6(5): 636-645.
- [33] Wajant H, Moosmayer D, Wüest T, et al. Differential activation of TRAIL-R1 and -2 by soluble and membrane TRAIL allows selective surface antigen-directed activation of TRAIL-R2 by a soluble TRAIL derivative [J]. *Oncogene*, 2001, 20(30): 4101-4106.
- [34] Bremer E, Kuijlen J, Samplonius D, et al. Target cell-restricted and -enhanced apoptosis induction by a scFv: sTRAIL fusion protein with specificity for the pancarcinoma associated antigen EGP2 [J]. *Int J Cancer*, 2004, 109(2): 281-290.
- [35] ten Cate B, Bremer E, de Bruyn M, et al. A novel AML-selective TRAIL fusion protein that is superior to gemtuzumab ozogamicin in terms of *in vitro* selectivity, activity and stability [J]. *Leukemia*, 2009, 23(8): 1389-1397.
- [36] Bremer E, Samplonius DF, van Genne L, et al. Simultaneous inhibition of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling and enhanced activation of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) receptor-mediated apoptosis induction by an scFv: sTRAIL fusion protein with specificity for human EGFR [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(11): 10025-10033.
- [37] Badran A, Asano R, Nakayama M, et al. Target cell-restricted apoptosis induction by 528scFv-TRAIL fusion protein specific for human EGFR and expressed in *Escherichia coli* [J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(5): 1229-1234.
- [38] Hartung F, Stühmer W, Pardo LA. Tumor cell-selective apoptosis induction through targeting of K(V)10.1 *via* bifunctional TRAIL antibody [J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 109-123.
- [39] Tazzari PL, Tabellini G, Ricci F, et al. Synergistic proapoptotic activity of recombinant TRAIL plus the Akt inhibitor Perifosine in acute myelogenous leukemia cells [J]. *Cancer Res*, 2008, 68 (22): 9394-9403.
- [40] Sussman RT, Ricci MS, Hart LS, et al. Chemotherapy-resistant side-population of colon cancer cells has a higher sensitivity to TRAIL than the non-SP, a higher expression of c-Myc and TRAIL-receptor DR4 [J]. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6(9): 1490-1495.
- [41] Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: Accumulating evidence and unresolved questions [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(10): 755-768.
- [收稿日期] 2012 - 10 - 17 [修回日期] 2012 - 12 - 24
[本文编辑] 周玲琳

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中计量单位使用的要求

本刊严格执行国务院颁发的《中华人民共和国法定计量单位》，全面贯彻国家标准 GB3100-3102-1993《量和单位》的规定，正确使用量和单位的名称和符号。(1)量符号以斜体拉丁和希腊字母表示 (pH 用正体除外)，例如 *m* (质量)、*t* (时间)、*c* (浓度)、*V* (体积)、*p* (压力)、*F* (力) 等。(2)单位符号一律以正体拉丁或希腊字母表示，例如 kg (千克)、m (米)、h (小时)、mol/L (摩尔每升) 等。(3)表示人体检验指标的量浓度或质量浓度时，一般使用 L (升) 作为检验组成含量单位的分母。(4)表示用药剂量单位时，不能写成 mg/kg/d 的形式，应写成 mg/(kg · d) 或 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 的形式。(5)单位符号常见书写错误：长度单位符号 A° (埃) 已不用，应写作 0.1 nm；时间单位“小时”符号为 h (不是 hr)、“秒”符号为 s (不是 sec)；转速单位符号为 r/min (不是 rpm)；量浓度单位符号为 mol/L (不是 M、N，也不是 mol/mm³)；力的单位“牛顿”符号为 N [不是 dyn (达因)、kgf (千克力)，换算 1 dyn = 10⁻⁵ N]；热量单位“焦耳”符号为 J [不是 cal (卡)、kcal (千卡)，换算 1 cal = 4.187 J]；放射性活度单位符号为 Bq [不是 Ci (居里)，换算 1 Ci = 3.7 × 10¹⁰ Bq]。

(本刊编辑部)