

肿瘤坏死因子相关诱导凋亡配体与肿瘤治疗的关系进展

张明 周梁^Δ

(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻喉科 上海 200031)

【摘要】 肿瘤坏死因子相关诱导凋亡配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)能选择性诱导肿瘤细胞和转化细胞凋亡,对机体正常组织细胞无毒副作用,有望成为新型的抗肿瘤制剂。探讨 TRAIL 的生物学特点及其对肿瘤的治疗策略,能够为其临床应用于肿瘤治疗提供理论基础。

【关键词】 肿瘤坏死因子相关诱导凋亡配体; 肿瘤; 细胞凋亡

【中图分类号】 R 730.2 **【文献标识码】** B

The investigation of the relationship between tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and tumor therapy

ZHANG Ming, ZHOU Liang^Δ

(Department of Otolaryngology, Eye, Ear, Nose and Throat Hospital,
Fudan University, Shanghai 200031, China)

【Abstract】 Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) could induce apoptosis in various tumor cell lines and transformed cells. It had no toxicity to normal cells, which makes it be a potential anticancer therapeutic agent. To investigate its biological characteristics and the tumor therapeutic strategy with TRAIL would help us to provide the theoretic basement for the clinical application of TRAIL.

【Key words】 tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL); tumor; cell apoptosis

肿瘤坏死因子相关诱导凋亡配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)是由 Wilcy 等^[1]于 1995 年克隆成功的 TNF 超家族的又一成员,通过与受体的特异性结合而诱导肿瘤细胞和转化细胞凋亡,对机体正常组织细胞无毒副作用,由于其对肿瘤细胞的选择性杀伤作用而有望成为新型的抗肿瘤制剂,有良好的临床应用前景。因此,了解 TRAIL 的生物学特点及其与肿瘤治疗的关系,有助于为 TRAIL 的临床应用提供理论基础,由于不同类型的肿瘤细胞对 TRAIL 诱导凋亡的敏感性不同,因此研究利用 TRAIL 用于肿瘤治疗的新方法不断出现,本文着重就这些肿瘤治疗的不同策略作一综述。

TRAIL 及其受体的主要生物学特点 人类 TRAIL 广泛存在于体内的正常组织,其基因定位于染色体 3q26,基因编码 281 个氨基酸,属于 II 型跨膜蛋白,C 末端胞外区与 TNF 家族的其他成员间有较高的同源性,其胞外区与 Fas/Apo1/CD95 配体、TNF- α 、LT- α 和 LT- β 的同源性分别为 28%、23%、23%和 22%。C 端能形成几个 β 折叠,再形成典型的 β 夹心,进而形成同源三聚体的亚结构;N 端没有信号

肽序列,第 15 - 40 位氨基酸残基为疏水区,可形成跨膜结构^[1,2]。TRAIL 的活性形式为三聚体,受体激活时也呈三聚体,体外实验表明,全长形式或可溶形式的 TRAIL 形成的三聚体均可诱导肿瘤细胞凋亡。TRAIL 是 TNF 家族中唯一具有一个 Cys 残基的成员,而 Cys230 和三聚体形式中结合的 Zn²⁺ 对于维持 TRAIL 的结构稳定性和生物活性具有重要意义^[3]。与 TNF- α 及 FasL 一样,TRAIL 与受体的特异性结合通过细胞内信号传导而诱导转化细胞和肿瘤细胞凋亡,但 TRAIL 不同于 TNF- α 和 FasL 的毒性作用(TNF 可引起致死性炎症反应,FasL 可导致严重的肝损害,使其无法进入临床应用^[4,5]),它对机体的正常细胞没有毒副作用,因而可望成为肿瘤生物学治疗的新制剂。

TRAIL 的 5 个受体于 1997 年相继被分离克隆,包括两个“死亡”受体:DR4/TRAIL-R1 和 DR5/TRAIL-R2,两者间有 55% 的同源性,均由信号肽、胞外区、跨膜区和胞内区四部分组成,可传递凋亡信号;两个“诱骗”受体:DeR1/TRAIL-R3 和 DeR2/TRAIL-R4,DeR1 缺乏胞内区,DeR2 胞内区只有 1/3 的死亡结构域,均不能传递凋亡信号,但可以与死亡

^ΔCorresponding author E-mail: zhlwc@online.sh.cn

受体竞争性结合 TRAIL 以抑制 DR4、DR5 的作用;OPG (osteoopogrin):属于可溶性 TNF 受体,与 TRAIL 的亲合力较低,在体内可以抑制破骨细胞、增加骨密度,新近的研究证实 OPG 也是一种诱骗受体,如对激素不敏感的前列腺癌细胞 PC3、Du145 和对激素敏感的前列腺癌细胞 LNCaP 均可产生 OPG 而发挥抗凋亡作用^[6]。

TRAIL 诱导细胞凋亡的机制 TRAIL 主要通过两条信号途径诱导细胞凋亡,分别称为“内源性”途径和“外源性”途径,都是通过活化半胱-天冬氨酸蛋白酶(caspase)系列分子启动凋亡过程,其中 caspase-8 发挥了重要作用。TRAIL 与细胞表面的死亡受体特异性结合后首先引起胞内蛋白质分子的募集,形成诱导死亡信号复合体(DISC, death-inducing signaling complex)并结合 caspase-8 前体,caspase-8 前体一旦与其结合便可通过蛋白水解作用而自身激活。在“外源性”途径中,活化的 caspase-8 可直接激活 caspase-3 而诱导细胞凋亡;在“内源性”途径中,活化的 caspase-8 裂解胞浆中的 Bid 而使其活化为 tBid,tBid 转位并嵌合于线粒体膜内,引起细胞色素 C 释放至胞浆,细胞色素 C 进而与凋亡蛋白酶活化因子 1(apoptotic protease activating factor 1, Apaf 1)及无活性的 caspase-9 构成复合物,即凋亡小体,该复合物然后通过水解 ATP 而激活 caspase-9,最终活化后的 caspase-9 激活 caspase-3,6,7 而引起细胞凋亡^[7],活化的 caspase-3,9 可通过反馈作用进一步激活 caspase-8。

caspase-10 也是一重要的启动 caspase 分子,与 caspase-8 结构上有高度的同源性,目前对 caspase-10 在 TRAIL 信号途径中的作用有不同的观点。一是认为 TRAIL 与死亡受体结合后,caspase-10 前体与 DISC 结合并自身通过蛋白水解作用而激活,活化的 caspase-10 进而激活 caspase-3 而诱导细胞凋亡。Xiao 等^[8]在胶质瘤细胞中研究已证实,抑制 caspase-8 的活性后不影响 caspase-10 的活化和细胞凋亡,表明 caspase-10 是独立于 caspase-8 信号途径以外的。二是认为 TRAIL 诱导的凋亡中没有 caspase-10 的参与,对大多数肿瘤细胞的研究支持该观点^[9]。这说明 caspase-10 是否参与 TRAIL 诱导凋亡的信号途径是有细胞特异性的。

在上述凋亡途径中,TRAIL 与 DR4 或 DR5 结合均可单独诱导细胞凋亡,在 DR4 和 DR5 均有高表达的细胞,受体间可形成异源复合物,进而发挥作用。

TRAIL 与肿瘤之间的关系及治疗策略 现有的研究证实,不同肿瘤细胞对 TRAIL 诱导凋亡的敏感性不同,约有 60% 的肿瘤细胞对 TRAIL 诱导的凋亡不敏感^[10],诱导凋亡的机制也有差异,但 TRAIL 与放射线、化疗药物联合应用对大多数肿瘤细胞表现出协同杀伤效应,并且能提高肿瘤细胞对 TRAIL 的敏感性。随着研究的深入,发现 TRAIL 有选择性抗肿瘤作用,重组可溶性 TRAIL 对来源于白血病、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤的转化细胞,来源于结肠、肺、乳腺、前列腺、胰腺、肾、甲状腺及中枢神经系统等部位的肿瘤细胞均有诱导凋亡的作用,并且对荷瘤小鼠和灵长类动物(猴、黑猩猩)系统给药时对正常组织未见明显毒性作用^[11]。某些化疗药物或放射性和 TRAIL 联合应用对卵巢癌、乳腺癌、肾癌、胰腺癌、膀胱癌、恶性间皮瘤、神经胶质瘤、前列腺癌、结肠癌等均可得协同效应,并且对某些对 TRAIL 抵抗或对

化疗药物抵抗的肿瘤有效^[12~16]。由于化疗药物、放射线和 TRAIL 作用位点的不同,因此在联合应用时可作用于不同的凋亡途径,从而引起不同凋亡途径均被激活,更有效地杀伤肿瘤细胞,这种协同效应有细胞和化疗药物类型的特异性,其分子机制不尽相同。

化疗药物参与肿瘤细胞对 TRAIL 敏感性的调节机制不十分明确,随化疗药物、肿瘤类型而异,可影响 TRAIL 诱导细胞凋亡途径中的任何一步,如:增加肿瘤细胞表面 DR4 和/或 DR5 的表达,活化 DISC 而导致 caspase-8 表达增强,提高 caspase-9 的表达并通过环状反馈激活 caspase-8,下调抗凋亡蛋白的表达等,但大都与 TRAIL 表现出协同作用,并且不增加对正常细胞的毒性。Shinobu 等^[17]研究发现阿霉素可提高 MRT 细胞表面 TRAIL 受体的表达,其中 DR4、DcR2 略有上调,DR5 明显上调,DcR1 表达量无变化,与 TRAIL 共同处理细胞时能显著提高细胞对 TRAIL 的敏感性。Siervo-Sassi 等^[18]研究发现顺铂与 TRAIL 的联合应用可以下调抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-xL 的表达,增高 caspase-3、8、10 的活性,从而提高卵巢癌细胞对 TRAIL 的敏感性。Nguyen 等^[19]对胸部肿瘤细胞(包括非小细胞肺癌、食管癌、恶性胸膜间皮瘤)体外研究发现,所有的肿瘤细胞均高表达 DR4 和/或 DR5,低表达 DcR1、DcR2,经化疗药物(顺铂和紫杉醇)处理后,细胞表面 TRAIL 受体的表达量未见显著变化,但明显增强了细胞对 TRAIL 的敏感性,而正常细胞敏感性未见变化。进一步的研究证实,尽管顺铂和紫杉醇杀伤肿瘤细胞的方式不同,但都通过激活细胞凋亡的内源性途径的 caspase-9,进而通过环状反馈作用激活了 caspase-8,提高了细胞对 TRAIL 的敏感性,起到了协同杀伤作用。Ganten 等^[10]对 TRAIL 敏感性不同的人肝癌细胞体外研究发现,经 5-FU 处理后,不同细胞表面的 DR5 均显著增加,DR4 也有增加,DcRs 未见明显变化,但细胞表面 TRAIL 受体表达量的变化并不是提高肿瘤细胞对 TRAIL 敏感性的决定因素。在 5-FU 的作用下,肿瘤细胞内 caspase-8 活性增加,cFLIP 表达量下调,并且利用 RNA 干扰技术使 cFLIP 表达下降后细胞对 TRAIL 的敏感性增强,因此,肿瘤细胞内 caspase-8 对 cFLIP 比率上升而增强了 DISC 处 caspase-8 的募集和活性,从而决定性提高了对 TRAIL 的敏感性。槲皮素能够增强前列腺腺癌细胞 DU-145、LNCaP 对 TRAIL 诱导凋亡的敏感性,作用机制在于抑制 Akt 活性,从而阻止了前凋亡分子的磷酸化,促进了 caspase 分子的活化,而与 TRAIL 受体表达量及抗凋亡蛋白活性无关^[20]。Jin 等^[21]研究发现胃癌细胞 AGS 对 TRAIL 及化疗药物 genistein 诱导的凋亡均不敏感,但二者联合用药组则有协同杀伤效应,原因在于提高了 TRAIL 受体 DR5 的活性和 Caspase-3 的表达。

放射线与 TRAIL 的协同作用也在某些肿瘤细胞系得到证实,如 Kim 等^[22]研究认为放射线能够增强对 TRAIL 抵抗的 Jurkat 亚克隆细胞系的敏感性,放射线并不影响死亡受体 DR4、DR5,抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bax 的表达,但增强 caspase-8、caspase-9、caspase-3 及 Bid 的活性。Marini 等^[23]对乳腺癌(MDA MB231)、肺癌(NCI H460)、结肠癌(Colo 205、HCT-15)、头颈部癌(FaDu、SCC-4)体外研究时也证实了放射线与 TRAIL 有协同杀伤效应。

另外,有的学者正在研发增强 TRAIL 敏感性的药物,并取得了令人鼓舞的效果。如 Hyer 等^[24]利用三萜化合物 CDDO(2-cyano-3,12-dioxoolcana-1,9-dien-28-oic acid)及其衍生物 CDDO-Im(I-[2-cyno-3,12-dioxooleana-1,9-dien-28-oyl]imidazole)作用于对 TRAIL 抵抗的乳腺癌细胞系 T47D、MDA-MB-468 和正常的乳腺上皮细胞,发现其能够下调肿瘤细胞抗凋亡蛋白 c-FLIP_L 的活性,增强肿瘤细胞表面死亡受体 DR4、DR5 的表达,从而提高了 T47D 和 MDA-MB-468 细胞对 TRAIL 的敏感性,且对正常乳腺上皮细胞无毒性作用。并且对 MDA-MB-468 细胞荷瘤鼠研究证实 CDDO 及其衍生物 CDDO-Im 与 TRAIL 联合应用能够显著抑制肿瘤,对小鼠无明显毒副作用,因此是安全有效的。Gross-Wilde 等^[25]对上皮源性肿瘤研究发现 TRAIL 受体是肿瘤转移抑制剂,TRAIL 受体缺陷能促进肿瘤的淋巴结转移,对原发瘤进展无影响,因此受体激动剂单用或与其他药物联用可望用于肿瘤临床治疗。Wu 等^[26]研究发现 TRAIL-R2 抗体 lexatumumab 与多柔比星(doxorubicin)对肾癌、前列腺癌、肺癌等实体瘤均有协同杀伤效应,并能显著降低化疗药物的应用剂量,极有临床应用价值。

除了传统的治疗方式,基因治疗是很有前景的治疗手段,可以特异性的杀伤肿瘤细胞。Guo 等^[27]将溶瘤腺病毒 $\delta 24$ 和 TRAIL 基因联合应用于乳腺癌的治疗,在体外实验及体内动物模型中均取得了令人鼓舞的结果,显示了较好的抑瘤效果,抑制了肿瘤转移,明显的优于单剂应用,并且对治疗后荷瘤鼠肝、肾、脾血清学及组织学检查未见毒副作用,因此,溶瘤腺病毒介导的 TRAIL 基因治疗可能成为一种有效的肿瘤治疗策略。

问题及展望 由于 TRAIL 对体内转化细胞和肿瘤细胞的选择性杀伤作用,使其有望成为高效的新型抗癌药物。TRAIL 与传统的化疗药物及放射治疗联合应用时均表现出强大的协同作用,可使对 TRAIL、放、化疗不敏感的肿瘤变为敏感以减少化疗药物和放射治疗的剂量,从而降低对机体正常组织的毒副作用,并且利用 TRAIL 对肿瘤的基因治疗也有初步成果。尽管 TRAIL 诱导细胞凋亡的信号途径已基本阐明,但 TRAIL 信号途径的调节机制极为复杂,TRAIL 与放化疗联合用药的作用机制也有细胞特异性,现有研究还有待深入。通过进一步检测不同肿瘤细胞对 TRAIL 的敏感性及其凋亡途径,深入了解影响 TRAIL 信号途径的因素及其与放化疗联合应用后协同效应的作用机制,探讨 TRAIL 临床应用新的治疗方式及其安全性,可望使 TRAIL 成为肿瘤治疗的新制剂,为肿瘤治疗带来革命性的改进。

参 考 文 献

- [1] Wiley SR, Schooley K, Smolak PJ, *et al.* Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis[J]. *Immunity*, 1995, 3(6): 673 - 682.
- [2] Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) and its receptors in tumor surveillance and cancer therapy[J]. *Apoptosis*, 2002, 7(5): 449 - 459.
- [3] Trabuzi D, Famulski KS, Ahmad M. Functional analysis of tumor necrosis factor-alpha-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL): cysteine-230 plays a critical role in the homotrimerization and biological activity of this novel tumoricidal cytokine[J]. *Biochem J*, 2000, 350 (Pt2): 505 - 510.
- [4] Ishida Y, Kondo T, Tsuneyama K, *et al.* The pathogenic roles of tumor necrosis factor receptor p55 in acetaminophen induced liver injury in mice[J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 75(1): 59 - 67.
- [5] Lomhard C, Mc Kallip RJ, Hylemon PB, *et al.* Fas ligand-dependent and-independent mechanisms of toxicity induced by T cell lymphomas in lymphoid organs and in the liver[J]. *Clin Immunol*, 2003, 109(2): 144 - 153.
- [6] Holen I, Croucher PI, Hamdy EC, *et al.* Osteoprotegerin (OPG) is a survival factor for human prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(6): 1 619 - 1 623.
- [7] Hill MM, Adrain C, Martin SJ. Portrait of a killer: the mitochondrial apoptosome emerges from the shadows[J]. *Mol Interv*, 2003, 3(1): 19 - 26.
- [8] Xiao C, Yang BF, Asadi N, *et al.* Tumor necrosis factor-related apoptosis-induced death-inducing signaling complex and its modulation by c-FLIP and PED/PEA-15 in glioma cells[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(28): 25 020 - 25 025.
- [9] Mitsiades N, Mitsiades C, Poulaki U, *et al.* Intracellular regulation of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in human multiple myeloma cells[J]. *Blood*, 2002, 99(6): 2 162 - 2 171.
- [10] Ganten TM, Haas TL, Sykora J, *et al.* Enhanced caspase-8 recruitment to and activation at the DISC is critical for sensitisation of human hepatocellular carcinoma cells to TRAIL-induced apoptosis by chemotherapeutic drugs[J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11(Suppl 1): S86 - S96.
- [11] Ashkenazi A. Targeting death and decoy receptors of the tumour-necrosis factor superfamily[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(6): 420 - 430.
- [12] Singh TR, Shankar S, Chen X, *et al.* Synergistic interactions of chemotherapeutic drugs and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand on apoptosis and on regression of breast carcinoma *in vivo*[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(17): 5 390 - 5 400.
- [13] Mizutani Y, Nakao M, Ogawa O, *et al.* Enhanced sensitivity of bladder cancer cells to tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand mediated apoptosis by cisplatin and carboplatin[J]. *J Urol*, 2001, 165(1): 263 - 270.
- [14] Cuello M, Ettenberg SA, Nau MM, *et al.* Synergistic induction of apoptosis by the combination of trail and chemotherapy in chemoresistant ovarian cancer cells[J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 81(3): 380 - 390.
- [15] Yamanaka T, Shiraki K, Sugimoto K, *et al.* Chemotherapeutic agents augment TRAIL-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cell lines[J]. *Hepatology*, 2000, 32(3): 482 - 490.
- [16] Liu W, Bodle E, Chen JY, *et al.* Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and chemotherapy cooperate

- to induce apoptosis in mesothelioma cell lines[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001, 25(1): 111 - 118.
- [17] Shinobu Y, Tsutomu N, Shigeki K, *et al.* TRAIL/Apo2L ligands induce apoptosis in malignant rhabdoid tumor cell lines [J]. *Pediatr Res*, 2003, 54(5): 709 - 717.
- [18] Siervo-Sassi RR, Marrangoni AM, Feng X, *et al.* Physiological and molecular effects of Apo2L/TRAIL and cisplatin in ovarian carcinoma cell lines[J]. *Cancer Lett*, 2003, 190(1): 61 - 72.
- [19] Nguyen DM, Yeow WS, Ziauddin MF, *et al.* The essential role of the mitochondria-dependent death-signaling cascade in chemotherapy-induced potentiation of Apo2L/TRAIL cytotoxicity in cultured thoracic cancer cells: amplified caspase 8 is indispensable for combination-mediated massive cell death [J]. *Cancer J*, 2006, 12(4): 257 - 273.
- [20] Kim YH, Lee YJ. TRAIL apoptosis is enhanced by quercetin through Akt dephosphorylation[J]. *J Cell Biochem*, 2007, 100(4): 998 - 1009.
- [21] Jin CY, Park C, Cheong J, *et al.* Genistein sensitizes TRAIL-resistant human gastric adenocarcinoma AGS cells through activation of caspase-3[J]. *Cancer Lett*, 2007, 257(1): 56 - 64.
- [22] Kim MR, Lee JY, Park MT, *et al.* Ionizing radiation can overcome resistance to TRAIL in TRAIL-resistant cancer cells[J]. *FEBS Lett*, 2001, 505(1): 179 - 184.
- [23] Marini P, Schmid A, Jendrossek V, *et al.* Irradiation specifically sensitizes solid tumor cell lines to TRAIL mediated apoptosis[J]. *BMC Cancer*, 2005, 5: 5 (doi: 10. 1186/1471 - 2407 - 5 - 5).
- [24] Hyer ML, Croxton R, Krajewska M, *et al.* Synthetic triterpenoids cooperate with tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand to induce apoptosis of breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(11): 4799 - 4808.
- [25] Grosse-Wilde A, Voloshanencko O, Bailey SL, *et al.* TRAIL-R deficiency in mice enhances lymph node metastasis without affecting primary tumor development[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(1): 100 - 110.
- [26] Wu XX, Jin XH, Zeng Y, *et al.* Low concentrations of doxorubicin sensitizes human solid cancer cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-receptor (R) 2-mediated apoptosis by inducing TRAIL-R2 expression[J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(12): 1969 - 1976.
- [27] Guo W, Zhu H, Zhang L, *et al.* Combination effect of oncolytic adenovirotherapy and TRAIL gene therapy in syngeneic murine breast cancer models[J]. *Cancer Gene Therapy*, 2006, 13(1): 82 - 90.

(收稿日期: 2007-12-10; 编辑: 张秀峰)

(上接第 781 页)

- [13] Kim CH. Migration and function of FoxP3⁺ regulatory T cells in the hemolymphoid system [J]. *Experimental Hematology*, 2006, 34: 1033 - 1040.
- [14] Katayoun R, Stephan M, Moigan A, *et al.* High donor FOXP3-positive regulatory T-cell (Treg) content is associated with a low risk of GVHD following HLA-matched allogeneic SCT [J]. *Blood*, 2006, 108: 1291 - 1297.
- [15] Matte CC, Cormier J, Anderson BE, *et al.* Graft-versus-leukemia in a retrovirally induced murine CML model: mechanisms of T-cell killing [J]. *Blood*, 2004, 103: 4353 - 4361.
- [16] Yang YG, Qi J, Wang MG, *et al.* Donor-derived interferon separates graft-versus-leukemia effects and graft-versus-host disease induced by donor CD8 T cells [J]. *Blood*, 2002, 99: 4207 - 4215.
- [17] Liang Y, Liu C, Djcu JY, *et al.* β 2 integrins separate graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia effects [J]. *Blood*, 2008, 111: 954 - 962.
- [18] Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, *et al.* Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants [J]. *Science*, 2002, 295: 2097 - 2100.
- [19] Takchiko M, Takashi N, Yasuo I, *et al.* Involvement of Fas-mediated apoptosis in the hematopoietic progenitor cells of graft-versus-host reaction-associated myelosuppression [J]. *Blood*, 1998, 92: 101 - 107.
- [20] Schmaltz C, Alpdogan O, Horndasch KJ, *et al.* Differential use of Fas ligand and perforin cytotoxic pathways by donor T cells in graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia effect [J]. *Blood*, 2001, 97: 2886 - 2895.
- [21] Matte CC, Cormier J, Anderson BE, *et al.* Graft-versus-leukemia in a retrovirally induced murine CML model: mechanisms of T-cell killing [J]. *Blood*, 2004, 103: 4353 - 4361.

(收稿日期: 2008-03-25; 编辑: 王蔚)