

凋亡途径与肿瘤治疗

汤睿, 朱正纲

汤睿, 朱正纲, 上海第二医科大学附属瑞金医院 上海消化外科研究所 上海市 200025
上海市卫生局重点学科建设科研课题, No. 05 III 005
通讯作者: 朱正纲, 200025, 上海市瑞金二路197号, 上海第二医科大学附属瑞金医院, 上海消化外科研究所. zzg1954@hotmail.com
电话: 021-64370045-611003 传真: 021-64373909
收稿日期: 2005-07-25 接受日期: 2005-08-10

摘要

经典的凋亡途径是指死亡受体途径和线粒体途径, 其调控可通过死亡受体、线粒体、凋亡抑制蛋白和Caspase酶等多个水平实现, 也受相关传导通路信号的调节. 凋亡与肿瘤的发生、发展和治疗密切相关, 利用有关的凋亡诱导和调控机制诱导肿瘤细胞凋亡已经成为治疗肿瘤的一个重要途径, 我们即对该方面的研究进展进行综述.

汤睿, 朱正纲. 凋亡途径与肿瘤治疗. 世界华人消化杂志 2005;13(20): 2469-2472
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2469.asp>

0 引言

细胞凋亡是由于内外环境变化或死亡信号触发, 在相关基因调控下引起的细胞主动死亡过程. 在生理状态下能消除机体内老化细胞及潜在性异常生长细胞, 对于保持机体稳态发挥重要作用. 凋亡调控失调可引起人体多种疾病, 也是肿瘤发生的重要原因之一, 近年研究也发现化疗等多种抗肿瘤治疗的部分机制与诱导凋亡有关. 因此, 探明凋亡的相关机制以及利用凋亡机制对肿瘤进行治疗具有重要意义. 本文概要回顾了主要的凋亡机制及调节手段, 并对利用凋亡机制治疗肿瘤方面的研究进展作一简要综述.

1 主要凋亡途径和相关调控机制

尽管有关凋亡机制的研究在近十多年得到了很大的进展, 但能够确切详尽解释细胞凋亡, 尤其是哺乳动物细胞凋亡的机制并不多, 目前为广大学者普遍接受的经典途径有以下两条: (1)死亡受体途径:即通过死亡配体与相应的位于细胞表面的死亡受体, 主要是TNFR家族受体(包括TNFR1、TNFR2、Fas、DR4、DR5等)结合, 配体受体结合后死亡受体胞内段的死亡域吸引衔接蛋白(如FADD、TRADD)并募集Caspase 8, 10的前体, 形成死亡诱导信号复合物(DISC), 产生有活性的启动Caspase, 再激活Caspase 3, 6, 7等效应Caspase, 从而诱导细胞凋亡. (2)线粒体途径: 各种凋亡信号, 如DNA损伤、外来刺激、生长因

子去除以及部分化疗药物可以诱导线粒体释放细胞色素C(cytochrome C, Cyto C)、Smac/Diablo等促凋亡多肽进入细胞质, Cyto C与凋亡蛋白酶激活因子(Apaf-1)结合, 募集Caspase 9前体形成凋亡小体(apoptosome), 产生具有活性的Caspase 9, 再激活下游的效应Caspase诱导凋亡.

细胞凋亡受到严格而复杂的调控, 其调控手段可通过死亡受体、线粒体、凋亡抑制蛋白和Caspase酶等多个水平实现, 也受到相关信号转导通路信号的调节. 比如, 通过细胞表面死亡受体的表达变化, 自分泌、旁分泌途径或外来死亡受体配体的种类和量的变化调节死亡受体途径; 通过Bcl-2家族成员在细胞内定位的改变, 促凋亡和抗凋亡Bcl-2家族蛋白含量比例的变化调节线粒体途径; 凋亡诱导过程中Caspase激活和已活化Caspase受到凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)的抑制; 某些内源或外源信号可以激活p53, p53可通过校验点功能、调节促凋亡和抗凋亡Bcl-2家族蛋白含量比例以及促进活性氧的产生抑制凋亡; NF- κ B信号通路的激活可以上调多种抑制凋亡的有关蛋白, 从而抑制凋亡等等. 当然, 通过以上调控, 细胞是否最终发生凋亡取决于促凋亡和抗凋亡因素的对比.

2 诱导凋亡的肿瘤治疗

肿瘤细胞通常具有一定的凋亡抵抗机制, 利用细胞凋亡机制针对肿瘤的治疗也就是在凋亡调节的各个水平上使促凋亡和抗凋亡的平衡发生改变, 诱导肿瘤细胞凋亡. 从近年的研究来看, 主要针对以下几个环节.

2.1 针对死亡受体 死亡受体是一大类家族, 目前研究比较详细的是TNF受体家族, 目前发现的包括TNFR1、TNFR2、Fas、DR4、DR5等十几个成员, 不同受体与其相应的死亡配体结合启动凋亡的下游途径, 竞争性抗体也可激活下游途径, 目前主要的研究方向是利用相应配体和竞争性抗体作为治疗手段.

2.1.1 肿瘤坏死因子 α (TNF α) TNF α 被引入肿瘤治疗已经有很长的历史, 从诱导凋亡角度主要是通过TNFR1, 体外研究中TNF α 具有强大的诱导凋亡作用, 但其实际临床疗效欠佳, 且副作用大, 只有大剂量的局部肢体灌注可能用于临床^[1].

2.1.2 针对Fas-FasL系统 对凋亡机制的研究发现激活Fas具有强大的诱导凋亡作用, 因此针对Fas的凋亡治疗得以开展. 对于不表达或低表达Fas的肿瘤, 可通过上调Fas的表达诱导肿瘤细胞凋亡, 如安息香酸衍生物TAC-101诱导

结肠癌细胞凋亡^[2]、化疗药物DOX^[3]对Lewis肺癌抗肿瘤作用的部分机制就是通过上调Fas表达实现的. 对于高表达Fas的肿瘤, 则可应用抗Fas抗体诱导凋亡, 然而抗Fas抗体的全身应用却可导致实验动物的肝功能衰竭乃至死亡, 不可能应用于临床^[4]. 尽管如此, 由于大部分人类肿瘤存在p53的缺失或失活, 而针对死亡受体的凋亡诱导并不依赖于p53, 所以此种方式仍具有吸引力^[5], 要改善的是细胞选择性. 此外, 通过基因治疗手段体外转染使肝癌细胞表达FasL也可增加其凋亡率^[6].

2.1.3 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 近年来, 应用TRAIL诱导肿瘤细胞凋亡的治疗受到学者的广泛关注, TRAIL与细胞表面的DR4、DR5受体特异性结合, 通过死亡结构域激发和传导凋亡信号诱导细胞凋亡^[1]. 相对于TNF α 、FasL, TRAIL安全性好, 更具有临床应用前景. 灵长类动物静脉注射实验表明即使高剂量也无明显毒副作用^[7]. 主要原因是正常细胞能表达不具备诱导凋亡下游效应的诱骗受体(DcR1、DcR2), 而诱骗受体在肿瘤细胞不表达, 因此TRAIL治疗具有肿瘤特异性^[5,7]. 从目前研究来看, 重组的可溶性TRAIL对包括大肠癌、肺癌、乳癌、肾癌、脑肿瘤、黑色素瘤、肝癌、胰腺癌、前列腺癌、甲状腺癌、尤文氏瘤、骨肉瘤、成神经细胞瘤、白血病、淋巴瘤等多种肿瘤细胞系具有广谱的诱导凋亡作用^[7,8], 对大肠癌、乳癌、神经胶质瘤、多发性骨髓瘤等多种异位移植瘤具有抑制作用^[1,7,8]. 此外, 针对DR4、DR5受体的单抗对肿瘤细胞系和肿瘤种植模型也具有抗肿瘤作用^[9,10]. 尽管如此, 某些肿瘤对TRAIL治疗仍有抵抗作用, 但一些报道表明TRAIL联合化疗和放疗时, 能增加肝癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌等肿瘤细胞对TRAIL的敏感性, 获得对多种实体肿瘤的抗肿瘤活性, 联合应用具有协同作用^[7,11-16]. 其机制可能是: 竞争性TRAIL受体R1和R2的转录活性上升; 化疗药物引起抗凋亡蛋白如Bcl-2、Bcl-X_L或FLIP的下调; 上调促凋亡分子, 包括Caspase、FADD等^[16-18]. 由于上述原因, TRAIL结合临床常规的放化疗可能是最有前途的.

2.2 针对Bcl-2蛋白家族 Bcl-2家族在调节线粒体途径中发挥了至关重要的作用. 家族中的抗凋亡蛋白成员包括Bcl-2、Bcl-X_L和Mcl-1等, 促凋亡蛋白包括Bax、Bik、Bad和仅有BH3结构域的Bid、Bim、PUMA等BH3蛋白, 这些蛋白多定位于细胞内的膜结构上, 尤其是线粒体膜上. 凋亡诱导过程中, Bax等促凋亡蛋白从细胞质转移至线粒体外膜, 改变线粒体膜的通透性, 使Cyto C释放入细胞质; BH3蛋白也可通过Bid蛋白剪切、Bad蛋白磷酸化和Bim蛋白从微管复合物上解离等促进凋亡发生. 而抗凋亡蛋白Bcl-2或Bcl-X_L能阻止Bax或Bak激活并移位至线粒体外膜, 或直接作用于线粒体膜通路从而阻止Cyto C释放, 并可至少部分阻断BH3蛋白的作用. Bcl-2家族蛋白的

突变和表达变化能极大地改变细胞对药物的反应性. 治疗角度, 目前主要是通过拮抗Bcl-2家族抗凋亡蛋白或降低其水平来达到促进肿瘤细胞凋亡的目的. 研究表明, 反义寡核苷酸治疗具有良好的耐受性^[19], 能增加许多细胞毒性药物的抗癌作用. 多项对淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤等血源性肿瘤的各期临床研究表明反义治疗有效^[20], 在胃癌、胰腺癌、肝癌、胆管癌等消化道肿瘤的体外和动物移植瘤实验中反义治疗能够诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤生长^[21-25]. 此外, 三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病的提示下调Bcl-2是诱导肿瘤细胞凋亡的机制之一^[26]. Bcl-2、Bcl-X_L的竞争物正在研究中, 设计的竞争物模拟BH3蛋白, 用于治疗Bcl-2水平增高的肿瘤, 结合传统化疗可增加凋亡率^[27-30].

2.3 针对IAPs IAPs是凋亡调控的另一类重要蛋白, 目前在人体中已发现的成员包括XIAP、NAIP、c-IAP1、c-IAP2、Survivin、BRUCE和ML-IAP. 其抑制凋亡作用主要是通过直接抑制Caspase蛋白酶的活性实现. 许多人类肿瘤存在XIAP和Survivin等IAPs的高表达^[31], 因此, 用药理措施干预IAPs的表达以恢复肿瘤细胞对凋亡信号的敏感性也引起了学者的兴趣. 应用反义治疗下调IAPs水平可增加细胞对死亡受体刺激的敏感性, 有报道下调XIAP能诱导胃癌细胞凋亡并增加细胞对化疗药物的敏感性^[32]. 同时, IAPs也可被线粒体释放的Smac/Diablo蛋白所抑制, 这种负性调节作用主要通过Smac/Diablo与IAPs竞争Caspase结合位点、消除IAPs对Caspase活性的抑制作用实现的^[33]. 对恶性胶质瘤^[34]和非小细胞肺癌^[35]的体内外实验证实, 应用Smac激动剂能够增加原先对TRAIL和细胞毒性药物耐受肿瘤的治疗敏感性, 因此也具有临床应用前景.

2.4 针对NF- κ B 许多肿瘤细胞存在NF- κ B的组成性激活, NF- κ B的下游基因与肿瘤的发生、发展等多个环节有关, 其中也包括多种抗凋亡蛋白, 如Bcl-2、Bcl-X_L、Bfl-1、cIAP1、cIAP2、TRAF1、TRAF2等, NF- κ B通过诱导或上调这些抗凋亡蛋白抑制凋亡^[36], 同时也有报道NF- κ B能促进Fas、FasL、DR4和DR5的表达, 在某些特定的情况下促进凋亡^[37], 但总体而言, NF- κ B的组成性激活有助于肿瘤细胞逃脱凋亡. 同时, NF- κ B也可被外来刺激如细胞因子、化疗药物等激活, 这也是肿瘤细胞对化疗药物产生耐受的原因之一^[36]. 由于以上发现, 使NF- κ B可能成为肿瘤治疗的新靶标. 通过抑制NF- κ B的活性增加肿瘤细胞对放化疗的敏感性, 可能成为新的放化疗辅助措施. 目前可应用的方法和药物包括: 转染I κ B- α 突变体阻断NF- κ B活化; 针对NF- κ B亚基设计的反义寡核苷酸治疗直接封闭NF- κ B的转录; 抗氧化剂PDTTC、calpain抑制剂抑制NF- κ B活化; 蛋白酶抑制剂PSI、PS-341等阻止I κ B- α 磷酸化等; 一些传统药物如糖皮质激素、水杨酸类、砷剂和全反式维甲酸等经证实也是NF- κ B抑制剂, 可能更适合应用于临床^[36,38,39].

2.5 针对Caspase 启动Caspase在诱导凋亡的起始阶段起了关键作用, 而效应Caspase则是诱导细胞凋亡的最终执行者, 因此抗肿瘤药物对Caspase的激活能力也决定了药物诱导凋亡的能力. 各种化疗药物在诱导肿瘤细胞凋亡过程中常伴有各种Caspase活性的增高. 同时, 部分肿瘤细胞存在Caspase的表达缺失而影响Caspase激活, 此种表达缺失可由于基因表达突变或促进子的过度甲基化引起, 转染Caspase 3^[40,41]、Caspase 8^[42,43]和去甲基化治疗^[44]能够增加死亡受体诱导或放化疗诱导凋亡的敏感性.

总之, 随着对凋亡机制的深入研究, 我们对肿瘤的抵抗凋亡能力、各种治疗诱导肿瘤细胞凋亡、肿瘤细胞对药物诱导凋亡的耐受性等有关机制都有了更多的了解, 这为我们利用凋亡机制治疗肿瘤提供了更多的手段. 如上所述, 砷剂、NF- κ B抑制剂中的传统药物已经应用于临床, TRAIL及其与放化疗的结合、各种反义治疗正处于临床试验阶段, 并很有希望在不久的将来应用于临床, 而针对不同靶点的基因治疗尚处于探索阶段, 在体外有效的方法是否能应用于体内需要继续研究探讨. 然而由于不同肿瘤的特点各不相同, 这些治疗手段和相应的治疗方案也并不完善, 因此还需要更多进一步的实验和临床研究进行筛选和完善.

3 参考文献

- 1 Wajant H, Gerspach J, Pfizenmaier K. Tumor therapeutics by design: targeting and activation of death receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 55-76
- 2 Sako T, Nakayama Y, Minagawa N, Inoue Y, Onitsuka K, Katsuki T, Tsurudome Y, Shibao K, Hirata K, Nagata N, Ohie S, Kohno K, Itoh H. 4-[3,5-Bis(trimethylsilyl)benzamido] benzoic acid (TAC-101) induces apoptosis in colon cancer partially through the induction of Fas expression. *In Vivo* 2005; 19: 125-132
- 3 Yoshimoto Y, Kawada M, Ikeda D, Ishizuka M. Involvement of doxorubicin-induced Fas expression in the antitumor effect of doxorubicin on Lewis lung carcinoma in vivo. *Int Immunopharmacol* 2005; 5: 281-288
- 4 Kakinuma C, Takagaki K, Yatomi T, Nakamura N, Nagata S, Uemura A, Shibutani Y. Acute toxicity of an anti-Fas antibody in mice. *Toxicol Pathol* 1999; 27: 412-420
- 5 El-Deiry WS. Insights into cancer therapeutic design based on p53 and TRAIL receptor signaling. *Cell Death Differ* 2001; 8: 1066-1075
- 6 Chen J, Su XS, Jiang YF, Gong GZ, Zheng YH, Li GY. Transfection of apoptosis related gene Fas ligand in human hepatocellular carcinoma cells and its significance in apoptosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2653-2655
- 7 Ashkenazi A, Pai RC, Fong S, Leung S, Lawrence DA, Marsters SA, Blackie C, Chang L, McMurtrey AE, Hebert A, DeForge L, Koumenis IL, Lewis D, Harris L, Bussiere J, Koeppen H, Shahroksh Z, Schwall RH. Safety and antitumor activity of recombinant soluble Apo2 ligand. *J Clin Invest* 1999; 104: 155-162
- 8 LeBlanc HN, Ashkenazi A. Apo2L/TRAIL and its death and decoy receptors. *Cell Death Differ* 2003; 10: 66-75
- 9 Chuntharapai A, Dodge K, Grimmer K, Schroeder K, Marsters SA, Koeppen H, Ashkenazi A, Kim KJ. Isotype-dependent inhibition of tumor growth in vivo by monoclonal antibodies to death receptor 4. *J Immunol* 2001; 166: 4891-4898
- 10 Ichikawa K, Liu W, Zhao L, Wang Z, Liu D, Ohtsuka T, Zhang H, Mountz JD, Koopman WJ, Kimberly RP, Zhou T. Tumoricidal activity of a novel anti-human DR5 monoclonal antibody without hepatocyte cytotoxicity. *Nat Med* 2001; 7: 954-960
- 11 Yamamoto T, Nagano H, Sakon M, Wada H, Eguchi H, Kondo M, Damdinsuren B, Ota H, Nakamura M, Wada H, Marubashi S, Miyamoto A, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Yagita H, Monden M. Partial contribution of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)/TRAIL receptor pathway to antitumor effects of interferon-alpha/5-fluorouracil against hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 7884-7895
- 12 Ganten TM, Haas TL, Sykora J, Stahl H, Sprick MR, Fas SC, Krueger A, Weigand MA, Grosse-Wilde A, Stremmel W, Krammer PH, Walczak H. Enhanced caspase-8 recruitment to and activation at the DISC is critical for sensitization of human hepatocellular carcinoma cells to TRAIL-induced apoptosis by chemotherapeutic drugs. *Cell Death Differ* 2004; 11: S86-S96
- 13 Chen XP, He SQ, Wang HP, Zhao YZ, Zhang WG. Expression of TNF-related apoptosis-inducing ligand receptors and anti-tumor effects of TNF-related apoptosis-inducing ligand in human hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2433-2440
- 14 Zhu H, Zhang L, Huang X, Davis JJ, Jacob DA, Teraishi F, Chiao P, Fang B. Overcoming acquired resistance to TRAIL by chemotherapeutic agents and calpain inhibitor I through distinct mechanisms. *Mol Ther* 2004; 9: 666-673
- 15 Xu ZW, Kleeff J, Friess H, Buchler MW, Solioz M. Synergistic cytotoxic effect of TRAIL and gemcitabine in pancreatic cancer cells. *Anticancer Res* 2003; 23: 251-258
- 16 Shankar S, Chen X, Srivastava RK. Effects of sequential treatments with chemotherapeutic drugs followed by TRAIL on prostate cancer *in vitro* and *in vivo*. *Prostate* 2005; 62: 165-186
- 17 Han J, Goldstein LA, Gastman BR, Rabinovitz A, Wang GQ, Fang B, Rabinowich H. Differential involvement of Bax and Bak in TRAIL-mediated apoptosis of leukemic T cells. *Leukemia* 2004; 18: 1671-1680
- 18 Olsson A, Diaz T, Aguilar-Santelises M, Osterborg A, Celsing F, Jondal M, Osorio LM. Sensitization to TRAIL-induced apoptosis and modulation of FLICE-inhibitory protein in B chronic lymphocytic leukemia by actinomycin D. *Leukemia* 2001; 15: 1868-1877
- 19 Morris MJ, Tong WP, Cordon-Cardo C, Drobnjak M, Kelly WK, Slovin SF, Terry KL, Siedlecki K, Swanson P, Rafi M, DiPaola RS, Rosen N, Scher HI. Phase I trial of BCL-2 antisense oligonucleotide (G3139) administered by continuous intravenous infusion in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 679-683
- 20 Chanan-Khan A. Bcl-2 antisense therapy in hematologic malignancies. *Curr Opin Oncol* 2004; 16: 581-585
- 21 Kim R, Emi M, Tanabe K, Toge T. Preclinical evaluation of antisense bcl-2 as a chemosensitizer for patients with gastric carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 2177-2186
- 22 Wacheck V, Heere-Ress E, Halaschek-Wiener J, Lucas T, Meyer H, Eichler HG, Jansen B. Bcl-2 antisense oligonucleotides chemosensitize human gastric cancer in a SCID mouse xenotransplantation model. *J Mol Med* 2001; 79: 587-593
- 23 Xu Z, Friess H, Solioz M, Aebi S, Korc M, Kleeff J, Buchler MW. Bcl-x(L) antisense oligonucleotides induce apoptosis and increase sensitivity of pancreatic cancer cells to gemcitabine. *Int J Cancer* 2001; 94: 268-274
- 24 Baba M, Iishi H, Tatsuta M. *In vivo* electroporetic transfer of bcl-2 antisense oligonucleotide inhibits the development of hepatocellular carcinoma in rats. *Int J Cancer* 2000; 85: 260-266
- 25 Kim JH, Liu L, Lee SO, Kim YT, You KR, Kim DG. Susceptibility of cholangiocarcinoma cells to parthenolide-induced apoptosis. *Cancer Res* 2005; 65: 6312-6320
- 26 Chen GQ, Zhu J, Shi XG, Ni JH, Zhong HJ, Si GY, Jin XL, Tang W, Li XS, Xiong SM, Shen ZX, Sun GL, Ma J, Zhang P, Zhang TD, Gazin C, Naoe T, Chen SJ, Wang ZY, Chen Z. *In vitro* studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia:

- As2O3 induces NB4 cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR alpha/PML proteins. *Blood* 1996; 88: 1052-1061
- 27 Oltersdorf T, Elmore SW, Shoemaker AR, Armstrong RC, Augeri DJ, Belli BA, Bruncko M, Deckwerth TL, Dinges J, Hajduk PJ, Joseph MK, Kitada S, Korsmeyer SJ, Kunzer AR, Letai A, Li C, Mitten MJ, Nettesheim DG, Ng S, Nimmer PM, O'Connor JM, Oleksijew A, Petros AM, Reed JC, Shen W, Tahir SK, Thompson CB, Tomaselli KJ, Wang B, Wendt MD, Zhang H, Fesik SW, Rosenberg SH. An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumours. *Nature* 2005; 435: 677-681
- 28 Wang S, Yang D, Lippman ME. Targeting Bcl-2 and Bcl-XL with nonpeptidic small-molecule antagonists. *Semin Oncol* 2003; 30: 133-142
- 29 Baell JB, Huang DC. Prospects for targeting the Bcl-2 family of proteins to develop novel cytotoxic drugs. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 851-863
- 30 Kutzki O, Park HS, Ernst JT, Orner BP, Yin H, Hamilton AD. Development of a potent Bcl-x(L) antagonist based on alpha-helix mimicry. *J Am Chem Soc* 2002; 124: 11838-11839
- 31 Tamm I, Kornblau SM, Segall H, Krajewski S, Welsh K, Kitada S, Scudiero DA, Tudor G, Qui YH, Monks A, Andreeff M, Reed JC. Expression and prognostic significance of IAP-family genes in human cancers and myeloid leukemias. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1796-1803
- 32 Tong QS, Zheng LD, Wang L, Zeng FQ, Chen FM, Dong JH, Lu GC. Downregulation of XIAP expression induces apoptosis and enhances chemotherapeutic sensitivity in human gastric cancer cells. *Cancer Gene Ther* 2005; 12: 509-514
- 33 Verhagen AM, Vaux DL. Cell death regulation by the mammalian IAP antagonist Diablo/Smac. *Apoptosis* 2002; 7: 163-166
- 34 Fulda S, Wick W, Weller M, Debatin KM. Smac agonists sensitize for Apo2L/TRAIL- or anticancer drug-induced apoptosis and induce regression of malignant glioma *in vivo*. *Nat Med* 2002; 8: 808-815
- 35 Yang L, Mashima T, Sato S, Mochizuki M, Sakamoto H, Yamori T, Oh-Hara T, Tsuruo T. Predominant suppression of apoptosis by inhibitor of apoptosis protein in non-small cell lung cancer H460 cells: therapeutic effect of a novel polyarginine-conjugated Smac peptide. *Cancer Res* 2003; 63: 831-837
- 36 Bharti AC, Aggarwal BB. Nuclear factor-kappa B and cancer: its role in prevention and therapy. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 883-888
- 37 Mayo MW, Baldwin AS. The transcription factor NF-kappaB: control of oncogenesis and cancer therapy resistance. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1470: M55-M62
- 38 Orlowski RZ, Baldwin AS Jr. NF-kappaB as a therapeutic target in cancer. *Trends Mol Med* 2002; 8: 385-389
- 39 Muerkoster S, Arlt A, Witt M, Gehrz A, Haye S, March C, Grohmann F, Wegehenkel K, Kalthoff H, Folsch UR, Schafer H. Usage of the NF-kappaB inhibitor sulfasalazine as sensitizing agent in combined chemotherapy of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2003; 104: 469-476
- 40 Yang XH, Sladek TL, Liu X, Butler BR, Froelich CJ, Thor AD. Reconstitution of caspase 3 sensitizes MCF-7 breast cancer cells to doxorubicin- and etoposide-induced apoptosis. *Cancer Res* 2001; 61: 348-354
- 41 Yang XH, Edgerton S, Thor AD. Reconstitution of caspase-3 sensitizes MCF-7 breast cancer cells to radiation therapy. *Int J Oncol* 2005; 26: 1675-1680
- 42 Gui JH, Xu YM, Yu CJ, Zhao J, Jia LT, Wang CJ, Yang AG, Qiu DH, Yu WZ, He J. Pro-apoptotic efficiencies of three reconstructed human caspase-8 on cervical cancer cell line HeLa. *AiZheng* 2005; 24: 160-165
- 43 Casciano I, Banelli B, Croce M, De Ambrosio A, di Vinci A, Gelvi I, Pagnan G, Brignole C, Allemanni G, Ferrini S, Ponzoni M, Romani M. Caspase-8 gene expression in neuroblastoma. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1028: 157-167
- 44 Fulda S, Kufer MU, Meyer E, van Valen F, Dockhorn-Dwornczak B, Debatin KM. Sensitization for death receptor- or drug-induced apoptosis by re-expression of caspase-8 through demethylation or gene transfer. *Oncogene* 2001; 20: 5865-5877

电编 张敏 编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

欢迎订阅2006年《世界华人消化杂志》

本刊讯《世界华人消化杂志》为中国科技核心期刊、2003年百种中国杰出学术期刊、《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊，《世界华人消化杂志》发表的英文摘要被美国《化学文摘(Chemical Abstracts)》，荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica)》，俄罗斯《文摘杂志(Abstracts Journals)》收录。

本刊主要报道食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌、病毒性肝炎、幽门螺杆菌、中医中药、中西医结合等胃肠病学和肝病学的最新进展及原创性等基础或临床研究的文章。

《世界华人消化杂志》2006年由北京报刊发行局发行，国际标准刊号 ISSN 1009-3079，国内统一刊号CN 14-1260/R，邮发代号82-262，出版日期8，18，28日，页码160，月价72.00，年价864元。欢迎广大消化科医务工作者及科教人员、各大图书馆订阅。联系地址：100023 北京市2345信箱，世界胃肠病学杂志社。联系电话：010-85381901-1020；传真：010-85381893；E-mail: wcjd@wjgnet.com；网址：www.wjgnet.com。