

# 亚细胞毒性剂量As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>增加胃癌细胞对rhTRAIL的敏感性及其机制

仲飞, 朱兆华, 张世能

仲飞, 朱兆华, 张世能, 中山大学附属第二医院消化科 广东省广州市 510120  
仲飞, 中山大学2004级在读博士, 主要从事消化系统肿瘤的基础与临床研究.  
通讯作者: 朱兆华, 510120, 广东省广州市沿江西路107号, 中山大学附属第二医院消化科. zhuzhaohua@163.com  
电话: 020-81332490  
收稿日期: 2006-06-28 接受日期: 2006-08-10

## Subcytotoxic concentration of arsenic trioxide enhances the sensitivity of SGC7901 cells to rhTRAIL and its mechanism

Fei Zhong, Zhao-Hua Zhu, Shi-Neng Zhang

Fei Zhong, Zhao-Hua Zhu, Shi-Neng Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China  
Correspondence to: Zhao-Hua Zhu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China. zhuzhaohua@163.com  
Received: 2006-06-28 Accepted: 2006-08-10

## Abstract

**AIM:** To investigate the effects of subcytotoxic concentration of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) on the rhTRAIL-induced apoptosis in SGC7901 cells and its related mechanism.

**METHODS:** The human gastric cancer cell line SGC7901 was treated with As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1 μmol/L), rhTRAIL (500 μg/L), respectively, or in combination. The cell apoptosis was detected by flow cytometry (AnnexinV-FITC-PI assay); the expression of TRAIL R<sub>1</sub>/DR<sub>4</sub> and TRAIL R<sub>2</sub>/DR<sub>5</sub> on the cell surface were determined by indirect fluorescence staining and flow cytometry; the expression of TRAIL R<sub>1</sub>/DR<sub>4</sub> and TRAIL R<sub>2</sub>/DR<sub>5</sub> mRNA was determined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR).

**RESULTS:** Used alone or in combination with As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, rhTRAIL induced apoptosis of SGC7901 cells in a time-dependent manner (12-72 h). After

being exposed to rhTRAIL in combination with As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> for 24, 48 and 72 h, the apoptosis rates of SGC7901 cells were significantly higher than those of cells treated with the same concentration of rhTRAIL alone (36.49% ± 7.12%, 47.13% ± 3.44%, 55.63% ± 7.16% vs 29.78% ± 3.18%, 38.56% ± 1.89%, 43.12% ± 6.23%, respectively,  $P < 0.05$ ). As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, used alone or in combination with rhTRAIL (500 μg/L) for 24 h, increased the expression of TRAIL R<sub>1</sub>/DR<sub>4</sub> and TRAIL R<sub>2</sub>/DR<sub>5</sub> on the cell surface significantly (R<sub>1</sub>/DR<sub>4</sub>: 29.44 ± 4.29, 26.14 ± 3.40 vs 13.45 ± 3.81,  $P < 0.05$ ; R<sub>2</sub>/DR<sub>5</sub>: 28.04 ± 0.79, 31.47 ± 4.56 vs 16.45 ± 5.07,  $P < 0.05$ ), and at the same time, increased the mRNA levels of the two receptors.

**CONCLUSION:** Subcytotoxic concentration of As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> can sensitize SGC7901 cells to rhTRAIL through up-regulation of TRAIL R<sub>1</sub>/DR<sub>4</sub> and TRAIL R<sub>2</sub>/DR<sub>5</sub> on cell surface and their mRNA levels. Combination of rhTRAIL and As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> can be used in the therapy of gastric cancer.

**Key Words:** Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand; Arsenic trioxide; Gastric carcinoma; Apoptosis

Zhong F, Zhu ZH, Zhang SN. Subcytotoxic concentration of arsenic trioxide enhances the sensitivity of SGC7901 cells to rhTRAIL and its mechanism. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(27):2679-2683

## 摘要

**目的:** 研究亚细胞毒性剂量As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>对rhTRAIL诱导胃癌细胞凋亡的影响及其机制。

**方法:** 人胃腺癌细胞株SGC7901以As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(1 μmol/L), rhTRAIL(500 μg/L)及两者联用处理; 采用AnnexinV-FITC和PI双染色流式细胞仪检测细胞凋亡; 用间接免疫荧光染色结合流式细胞技术检测细胞表面TRAIL R<sub>1</sub>/DR<sub>4</sub>和TRAIL R<sub>2</sub>/DR<sub>5</sub>分子表达; RT-PCR方法检测TRAIL R<sub>1</sub>/DR<sub>4</sub>和TRAIL R<sub>2</sub>/DR<sub>5</sub> mRNA表达。

## ■背景资料

TRAIL作为肿瘤坏死因子家族新成员, 对多种肿瘤细胞有一定的凋亡诱导效应和生长抑制效应, 被认为是有望应用于临床的细胞因子药物。但TRAIL仍然面临着抗肿瘤药物普遍存在的耐药性难题和非特异性细胞毒作用带来的副作用。越来越多的报道显示, 低于常规剂量的化疗药物可以增加肿瘤细胞对TRAIL的敏感性, 在不增加毒性作用的前提下提高疗效。因而, 细胞因子生物治疗联合化疗成为近年国内外肿瘤研究的一个重要方向。

## ■相关报道

Yair Gazitt *et al* 研究发现,  $As_2O_3$  可上调部分多发性骨髓瘤细胞表面 TRAIL 死亡受体表达, 从而和 TRAIL 在诱导细胞凋亡方面形成协同效应。

结果: rhTRAIL 在单用或与  $As_2O_3$  联用时均可以诱导胃癌 SGC7901 细胞凋亡, 并且随着作用时间延长(12-72 h), 细胞凋亡率逐渐增高。  $As_2O_3$  与 rhTRAIL 联用 24, 48, 72 h 后, SGC7901 细胞凋亡率分别显著高于单用 rhTRAIL 处理相同时间细胞 ( $36.49\% \pm 7.12\%$ ,  $47.13\% \pm 3.44\%$ ,  $55.63\% \pm 7.16\%$  vs  $29.78\% \pm 3.18\%$ ,  $38.56\% \pm 1.89\%$ ,  $43.12\% \pm 6.23\%$ ,  $P < 0.05$ );  $As_2O_3$  单用或联用 rhTRAIL 处理 SGC7901 细胞 24 h 后, 细胞表面 TRAIL  $R_1/DR_4$  和 TRAIL  $R_2/DR_5$  分子的平均荧光密度(MFI)较对照组细胞显著增加( $R_1/DR_4$ :  $29.44 \pm 4.29$ ,  $26.14 \pm 3.40$  vs  $13.45 \pm 3.81$ ,  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ;  $R_2/DR_5$ :  $28.04 \pm 0.79$ ,  $31.47 \pm 4.56$  vs  $16.45 \pm 5.07$ ,  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 与此同时, TRAIL  $R_1/DR_4$  和 TRAIL  $R_2/DR_5$  mRNA 表达水平增高。

结论: 亚细胞毒性剂量  $As_2O_3$  可能通过增加 TRAIL  $R_1/DR_4$  和 TRAIL  $R_2/DR_5$  基因表达、上调细胞表面 TRAIL 死亡受体从而增加胃癌细胞 SGC7901 对 rhTRAIL 的敏感性, 两药可能联合用于治疗胃癌。

关键词: 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体; 三氧化二砷; 胃癌; 凋亡

仲飞, 朱兆华, 张世能. 亚细胞毒性剂量  $As_2O_3$  增加胃癌细胞对 rhTRAIL 的敏感性及其机制. 世界华人消化杂志 2006;14(27):2679-2683

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2679.asp>

## 0 引言

胃癌是常规化疗效果较差的恶性肿瘤, 探索新的药物治疗方案非常重要。肿瘤坏死因子相关细胞凋亡诱导配体(TRAIL)是近年发现的肿瘤坏死因子家族新成员, 对包括胃癌细胞在内的多种肿瘤细胞有一定的凋亡诱导效应, 而对大多数正常细胞无影响, 有希望用于肿瘤治疗。本实验研究了亚细胞毒性剂量  $As_2O_3$  对 TRAIL 诱导胃癌细胞凋亡的影响及其机制, 旨在探索低毒高效的胃癌治疗新方案。

## 1 材料和方法

1.1 材料 SGC7901 人胃腺癌细胞系购自中山大学医学院动物实验中心细胞库, 在  $37^\circ\text{C}$ 、饱和湿度下于 5 mL/L  $CO_2$  培养箱中培养, 培养基为含 100 mL/L 胎牛血清(杭州四季青公司)的 RPMI1640(Gibco BRL 公司)培养液, 待其贴壁生长至 70%-80% 融合时, 用 2.5 g/L 胰酶(Amresco 公司)消化传代培养。人重组可溶性 TRAIL 蛋白

(rhTRAIL) 购自 R&D 公司(375-TL);  $As_2O_3$  注射液购自 Sigma 公司; 兔抗人 TRAIL  $R_1/DR_4$  和 TRAIL  $R_2/DR_5$  单克隆抗体分别购自 Santa Cruz 公司(sc-7863)和 Imgenex 公司(IMG-120A); FITC 标记的羊抗兔 IgG 均为 Chemicon 公司产品(API32F); AnnexinV-FITC/PI 凋亡检测试剂盒(Boehringer Mannheim 公司); 流式细胞仪(美国 BD 公司); PCR 引物由上海生工合成; RNA 提取试剂盒 TRIzol 和 AMV 反转录酶试剂盒购自 Invotrgen 公司; 酶标仪(Bio RAD550 型)。

### 1.2 方法

1.2.1 流式细胞仪检测细胞凋亡 实验设对照组(未加任何处理因素);  $As_2O_3$  ( $1 \mu\text{mol/L}$ , 预试验确定)组、rhTRAIL ( $500 \mu\text{g/L}$ ) 组与同浓度 rhTRAIL 加  $1 \mu\text{mol/L}$   $As_2O_3$  的联合用药组, 细胞在加药 12, 24, 48 及 72 h 后, 每份收集  $1 \times 10^6$  个细胞。含 20 g/L 牛血清白蛋白的 PBS 溶液洗涤 2 次, 分别加入 FITC 标记的 AnnexinV 和 PI(操作按说明书进行), 避光放置 1 h, 流式细胞仪检测, 每次读取 10 000 个细胞, Cell Quest 软件进行数据分析。AnnexinV 阳性的细胞认为是凋亡细胞, 而 PI 阳性且 AnnexinV 阴性的细胞认为是坏死细胞, 计算细胞凋亡率。凋亡率(%) = (AnnexinV<sup>+</sup>PI<sup>+</sup>细胞数 + AnnexinV<sup>+</sup>PI<sup>-</sup>细胞数) / 10 000  $\times$  100%。

1.2.2 流式细胞仪检测细胞表面 TRAIL 死亡受体 取对照组、 $As_2O_3$  组、rhTRAIL 组与联合用药组(分组同上)在药物作用 12, 24, 48, 72 h 后, 每组取  $1 \times 10^6$  细胞, 以兔抗人抗  $DR_4$  或  $DR_5$  的 mAb 为一抗, 以 FITC 标记羊抗兔 IgG 为二抗, 进行间接免疫荧光染色。同样方法以非特异性兔 IgG 为一抗制备标本, 做为阴性对照。用流式细胞仪分析  $DR_4$  和  $DR_5$  分子的表达, 结果用平均荧光强度(mean fluorescence intensity, MFI)表示。

1.2.3 RT-PCR 检测 TRAIL 死亡受体的基因表达 取对照组、 $As_2O_3$  组和联合用药组, 在加药 24 h 后收集细胞。用 RNA 提取试剂盒 TRIzol 提取总 RNA, 用 AMV 反转录酶试剂盒合成 cDNA。PCR 扩增所用引物根据 GenBank 数据库中  $DR_4$  和  $DR_5$  的 cDNA 序列设计。  $DR_4$  基因的上游引物为 5'-agcatgtcagtgcaaccag, 下游引物为 5'-tcctcctctgagacccttca, 扩增产物为 490 bp;  $DR_5$  基因的上游引物为 5'-gagctaagtcctgcaccac, 下游引物为 5'-tcctggacttcatttctg, 扩增产物为 420 bp。  $\beta$ -actin 为内参照物, 扩增产物为 200 bp。PCR 反应条件为  $94^\circ\text{C}$  1 min,  $57^\circ\text{C}$  30 s,  $72^\circ\text{C}$  1 min, 循环 30 次。产物在 10 g/L 琼脂糖凝胶上电泳, 所产生的

表 1 各处理组SGC7901细胞的生长凋亡率 (mean ± SD, %)

分组	处理时间 (h)			
	12	24	48	72
对照	3.02 ± 1.22	2.23 ± 0.09	3.84 ± 0.93	4.56 ± 1.05
As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	3.12 ± 0.89	3.34 ± 0.97	2.03 ± 0.11	4.73 ± 1.95
TRAIL	21.88 ± 2.28 <sup>b</sup>	29.78 ± 3.18 <sup>b</sup>	38.56 ± 1.89 <sup>b</sup>	43.12 ± 6.23 <sup>b</sup>
As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> +TRAIL	23.78 ± 4.21 <sup>b</sup>	36.49 ± 7.12 <sup>ab</sup>	47.13 ± 3.44 <sup>ab</sup>	55.63 ± 7.16 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 处理时间相同时单用TRAIL组; <sup>b</sup>P<0.01 vs 处理时间相同时对照组。

表 2 各处理组SGC7901细胞表面TRAIL R<sub>1</sub>/DR<sub>4</sub>表达(mean ± SD, MFI)

分组	处理时间 (h)			
	12	24	48	72
对照	11.12 ± 2.76	13.45 ± 3.81	13.93 ± 1.80	15.23 ± 4.08
As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	14.44 ± 0.29	29.44 ± 4.29 <sup>a</sup>	35.11 ± 6.34 <sup>b</sup>	37.65 ± 6.08 <sup>b</sup>
TRAIL	10.89 ± 0.06	9.60 ± 2.88	14.71 ± 0.92	12.48 ± 0.97
As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> +TRAIL	13.02 ± 0.76	26.14 ± 3.40 <sup>a</sup>	36.06 ± 7.22 <sup>b</sup>	39.09 ± 5.16 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01 vs 处理时间相同时对照组。

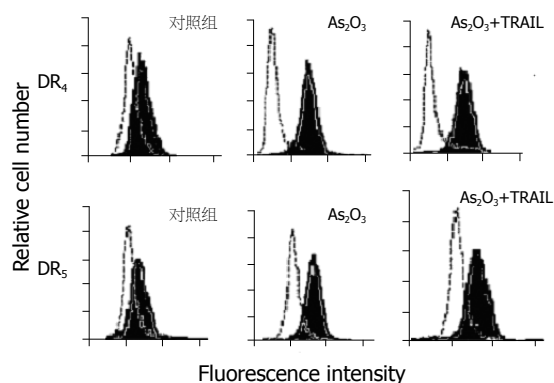


图 1 各组细胞处理24 h时流式细胞仪检测细胞表面TRAIL死亡受体表达。图中阴影部分为特异性荧光, 虚线下空白区为阴性对照荧光。

条带经扫描成像后进行分析。

**统计学处理** 所有实验至少重复3次, 结果以mean ± SD表示。采用t检验进行统计学分析。

## 2 结果

**2.1 SGC7901细胞凋亡** 各处理组细胞不同时间凋亡率见表1。1 μmol/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>不能明显诱导SGC7901细胞凋亡; 而单用500 μg/L rhTRAIL以及上述浓度rhTRAIL联合1 μmol/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>时可以明显诱导SGC7901细胞凋亡, 与对照组有显著统计学差异; 而且, 单用rhTRAIL或其与As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>联用时, SGC7901细胞凋亡率随作用时间延长逐渐增高; 另外, 1 μmol/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>虽然不能诱导SGC7901细胞凋亡, 但在作用24 h后却明显增强rhTRAIL诱导SGC7901细胞凋亡的能力, 值得指出的是两药联用12 h时细胞的凋亡率虽比单用

## ■创新盘点

本研究首次证实亚细胞毒性剂量As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>增强TRAIL诱导胃癌细胞SGC7901凋亡的效应, 并从TRAIL死亡受体表达的角度阐述了其中的机制。

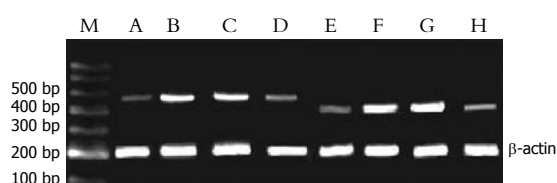


图 2 各组细胞处理24 h后RT-PCR检测TRAIL死亡受体mRNA表达。A, E: 对照; B, F: As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; C, G: As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+TRAIL; D, H: TRAIL; A-D: R<sub>1</sub>/DR<sub>4</sub>; E-H: R<sub>2</sub>/DR<sub>5</sub>。

同等浓度TRAIL高, 但统计学分析差异并无显著性。

**2.2 SGC7901细胞表面TRAIL死亡受体表达** 各组细胞表面死亡受体TRAIL R<sub>1</sub>/DR<sub>4</sub>和TRAIL R<sub>2</sub>/DR<sub>5</sub>表达的流式细胞仪检测结果见表2-3及图1。结果显示SGC7901细胞表面存在TRAIL R<sub>1</sub>/DR<sub>4</sub>和TRAIL R<sub>2</sub>/DR<sub>5</sub>的表达, 并且在As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>单独或联合rhTRAIL作用24 h后, 两种受体在细胞表面的表达均明显上调; 而两药联用组与单用As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>组相比, 死亡受体的表达无显著差异, 说明rhTRAIL并不影响As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>上调SGC7901细胞表面死亡受体表达的效应。

**2.3 SGC7901细胞TRAIL死亡受体基因的表达** SGC7901细胞存在TRAIL R<sub>1</sub>/DR<sub>4</sub>和TRAIL R<sub>2</sub>/DR<sub>5</sub> mRNA的表达, 并且在As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>单独或联合rhTRAIL作用24 h后, 两种受体mRNA水平表达均明显上调。而单用rhTRAIL作用24 h后, 上述两种死亡受体的mRNA水平未明显上调(图2)。

## 3 讨论

到目前为止, 已经发现了5种TRAIL受体, 分别是死亡受体(TRAIL R<sub>1</sub>/DR<sub>4</sub>和TRAIL R<sub>2</sub>/DR<sub>5</sub>)、诱

## ■应用要点

作为两种低毒的新型治疗药物, TRAIL和As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>具有良好的临床应用前景, 本研究为两药联用于胃癌治疗提供了一定的实验基础。

表 3 各处理组SGC7901细胞表面和TRAIL R<sub>2</sub>/DR<sub>5</sub>表达(mean ± SD, MFI)

分组	处理时间 (h)			
	12	24	48	72
对照	15.48 ± 1.88	16.45 ± 5.07	13.24 ± 5.08	15.23 ± 2.25
As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	14.72 ± 4.29	28.04 ± 0.79 <sup>a</sup>	32.11 ± 3.32 <sup>b</sup>	30.75 ± 0.12 <sup>a</sup>
TRAIL	12.25 ± 3.06	14.60 ± 4.48	16.07 ± 1.22	18.98 ± 0.77
As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> +TRAIL	19.29 ± 7.97	31.47 ± 4.56 <sup>a</sup>	33.60 ± 4.34 <sup>b</sup>	36.89 ± 7.26 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01 vs 处理时间相同时对照组。

骗受体(TRAIL R<sub>3</sub>/DcR<sub>1</sub>和TRAIL R<sub>4</sub>/DcR<sub>2</sub>)和可溶性受体OPG。死亡受体多表达于肿瘤细胞表面, TRAIL与之结合后能诱导细胞凋亡; 而诱骗受体主要表达于正常细胞表面, 由于缺乏胞质段, 不能传递凋亡信号, TRAIL与之结合不能诱导细胞凋亡。因此, TRAIL对肿瘤细胞的杀伤作用具有一定的选择性, 这意味着其用于临床的可能性远高于FasL, TNF等其他细胞因子类药物, 后者由于非选择性细胞毒作用而未能广泛用于临床<sup>[1]</sup>。但目前TRAIL进入临床实验的障碍主要有两个: 一方面, TRAIL仍然面临着化疗药物普遍存在的耐药性难题<sup>[2]</sup>; 另一方面, 当TRAIL超过一定浓度后, 将丧失对肿瘤细胞的选择性杀伤作用, 诱导正常细胞凋亡而带来副作用<sup>[3]</sup>。与此同时, 越来越多的报道显示, 低于常规剂量的化疗药物可以增加肿瘤细胞对TRAIL的敏感性, 在不增加毒性作用的前提下提高疗效。因此, 探索低毒高效的TRAIL配伍使用方案具有重要的意义<sup>[4]</sup>。

As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>有广泛而独特的抗癌机制, 对包括胃癌细胞在内的多种肿瘤细胞有诱导凋亡和抑制生长的作用<sup>[5]</sup>。但在治疗实体肿瘤的临床实验中却并未取得满意的结果, 原因之一是实体瘤内部血供不均匀, As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>对于部分肿瘤细胞未能达到有效浓度<sup>[6]</sup>。因此, 研究低浓度As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>对实体瘤细胞的生物学效应有重要意义。国内邢茂<sup>et al</sup><sup>[7]</sup>的研究表明, 浓度为1 μmol/L的As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>不影响SGC7901细胞活力, 也不诱导其凋亡, 因而是亚细胞毒性剂量。本实验将该浓度As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>和rhTRAIL配伍使用, 观察As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>在亚细胞毒性剂量下对rhTRAIL诱导肿瘤细胞凋亡作用的影响并探讨了其中的机制。结果显示1 μmol/L As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>虽然对SGC7901细胞不具备明显的凋亡诱导作用, 但和500 μg/L rhTRAIL联合使用24 h后SGC7901细胞凋亡率明显高于单用同浓度的rhTRAIL, 显示亚细胞毒性剂量As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>对SGC7901细胞有增敏作用, 提示两药可能配伍使

用治疗胃癌。

肿瘤细胞对TRAIL是否敏感是多种机制决定的, 其中的一个重要的因素是细胞表面死亡受体表达的强度<sup>[8]</sup>。本研究采用间接免疫荧光染色方法标记细胞表面的死亡受体, 流式细胞仪检测荧光量直接反映死亡受体在细胞表面的表达情况。结果发现, As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>单独或联合rhTRAIL时均可以上调SGC7901细胞表面死亡受体(TRAIL R<sub>1</sub>/DR<sub>4</sub>和TRAIL R<sub>2</sub>/DR<sub>5</sub>)。我们认为, 这至少部分的解释了As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>对SGC7901细胞增敏作用的机制。值得指出的是: 药物作用12 h时的检测并未发现As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>明显上调SGC7901细胞表面死亡受体以及对SGC7901细胞有增敏作用, 两者都是发生在药物作用24 h后。这提示两者的作用是同步的, 前者可能是后者的原因。

为进一步研究As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>上调SGC7901细胞表面死亡受体的机制, 我们用RT-PCR方法检测了两种死亡受体mRNA在处理前后的表达水平。结果显示药物处理24 h后死亡受体mRNA表达增强, 与细胞表面死亡受体上调同步。这与部分增敏剂在不增加死亡受体基因转录和翻译的前提下, 加强死亡受体蛋白向细胞表面转运是不同的<sup>[9]</sup>。

As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>和TRAIL与传统化疗药相比, 毒性较小, 是未来很有希望的抗肿瘤药物。本研究证实低浓度As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>可以增加TRAIL死亡受体(TRAIL R<sub>1</sub>/DR<sub>4</sub>和TRAIL R<sub>2</sub>/DR<sub>5</sub>)的基因转录、上调细胞表面TRAIL死亡受体表达, 从而使胃癌细胞SGC7901增加对TRAIL敏感性, 提示两药伍用可能成为治疗胃癌低毒高效的新方案。

## 4 参考文献

- 1 Bouralexis S, Findlay DM, Evdokiou A. Death to the bad guys: targeting cancer via Apo2L/TRAIL. *Apoptosis* 2005; 10: 35-51
- 2 Hopkins-Donaldson S, Ziegler A, Kurtz S, Bigosch C, Kandioler D, Ludwig C, Zangemeister-Wittke U, Stahl R. Silencing of death receptor and caspase-8 expression in small cell lung carcinoma cell lines and tumors by DNA methylation. *Cell Death Differ*

- 2003; 10: 356-364
- 3 Nitsch R, Bechmann I, Deisz RA, Haas D, Lehmann TN, Wendling U, Zipp F. Human brain-cell death induced by tumour-necrosis-factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL). *Lancet* 2000; 356: 827-828
- 4 Shankar S, Srivastava RK. Enhancement of therapeutic potential of TRAIL by cancer chemotherapy and irradiation: mechanisms and clinical implications. *Drug Resist Updat* 2004; 7: 139-156
- 5 Zhang TC, Cao EH, Qin JF. Opposite biological effects of arsenic trioxide and arsanetin involve a different regulation of signaling in human gastric cancer MGC-803 cells. *Pharmacology* 2002; 64: 160-168
- 6 Douer D, Tallman MS. Arsenic trioxide: new clinical experience with an old medication in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2396-2410
- 7 邢茂, 张恩娟. 三氧化二砷诱导人胃腺癌细胞SGC7901凋亡机制的研究. *中国药房* 2001; 12: 333-334
- 8 Drosopoulos KG, Roberts ML, Cermak L, Sasazuki T, Shirasawa S, Andera L, Pintzas A. Transformation by oncogenic RAS sensitizes human colon cells to TRAIL-induced apoptosis by up-regulating death receptor 4 and death receptor 5 through a MEK-dependent pathway. *J Biol Chem* 2005; 280: 22856-22867
- 9 Jin Z, McDonald ER 3rd, Dicker DT, El-Deiry WS. Deficient tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) death receptor transport to the cell surface in human colon cancer cells selected for resistance to TRAIL-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2004; 279: 35829-35839

#### ■同行评价

本课题旨在分析As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>对rhTRAIL诱导胃癌细胞凋亡的影响及其机制, 探索两者联用于胃癌治疗的可行性。立题较好, 也有一定新意。研究方法虽相对较单一, 但也可说明一定的问题。

电编 李琪 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

#### ● 消息 ●

### 第六届西太平洋幽门螺旋杆菌会议通知

本刊讯 由泰国Chulalongkorn医院承办的第六届西太平洋幽门螺旋杆菌会议将于2006-11-12/14在泰国曼谷举行, 欢迎各国研究幽门螺旋杆菌的学者报名参加。

#### 1 地址

General Secretariat, GI Unit, Department of Medicine, 1873 Prompun Building 1st Floor. Chulalongkorn Hospital, Rama 4 Road, Patumwan, Bangkok 10330 Thailand

#### 2 联系方式

电话: +662-256-4265; 传真: +662-253-8272, +662-652-4219; Email: wphc\_2006@mail.com; 网址: www.wphc2006.com; 联系人: Dr. Duangporn Thong-Ngam