

# 紫杉醇诱导凋亡的信号传导通路及与凋亡相关的基因和蛋白

刘丹\*, 康宏\*, 孙传真, 肖野, 赵凯

黑龙江大学生命科学学院 微生物黑龙江省高校重点实验室 农业微生物技术教育部工程研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150080

刘丹, 康宏, 孙传真, 等. 紫杉醇诱导凋亡的信号传导通路及与凋亡相关的基因和蛋白. 生物工程学报, 2013, 29(2): 153-160.

Liu D, Kang H, Sun CZ, et al. Paclitaxel induced apoptotic genes and pathways alterations: a review. Chin J Biotech, 2013, 29(2): 153-160.

**摘要:** 紫杉醇对临床多种恶性肿瘤都有疗效, 并具广阔的市场应用前景, 其抗癌机制是致使肿瘤细胞发生细胞周期阻滞而凋亡。作者结合课题组多年来的研究, 对紫杉醇诱导凋亡过程中的信号通路、相关基因及蛋白进行介绍, 包括微生物发酵生产紫杉醇的基因、细胞周期蛋白、端粒酶等。

**关键词:** 紫杉醇, 细胞凋亡, 信号传导, 凋亡基因, 相关蛋白

**Received:** October 10, 2012; **Accepted:** November 30, 2012

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China (No. 30970090), Ministry of Education Program for New Century Excellent Talents, Chinese Postdoctoral Science Foundation (No. 20090450136), Science and Technology Innovation Talent Research Special Funds of Harbin (No. 2010RFQXS043), New Century Excellent Talents of Heilongjiang Provincial University (No. 1251-NCET-005), the Education Department of Heilongjiang Province Science and Technology Research Projects (No. 11551377).

\*These authors contributed equally to this study.

**Corresponding author:** Kai Zhao. Tel/Fax: +86-451-86609016; E-mail: zk395@yahoo.com.cn

国家自然科学基金 (No. 30970090), 教育部新世纪优秀人才支持计划, 中国博士后科学基金项目 (No. 20090450136), 哈尔滨市科技创新人才研究专项资金项目 (No. 2010RFQXS043), 黑龙江省普通高等学校新世纪优秀人才培养计划 (No. 1251-NCET-005), 黑龙江省教育厅科学技术研究项目 (No. 11551377) 资助。

# Paclitaxel induced apoptotic genes and pathways alterations: a review

Dan Liu\*, Hong Kang\*, Chuanzhen Sun, Ye Xiao, and Kai Zhao

Laboratory of Microbiology, College of Life Science, Engineering Research Center of Agricultural Microbiology Technology, Ministry of Education, Heilongjiang University, Harbin 150080, Heilongjiang, China

**Abstract:** Taxol has clinical efficacy on many malignant tumors, thus having a good market prospects. The anti-cancer mechanism of taxol is to arrest the cell cycle of tumor cells, leading to apoptosis. Based on our research over the years, we reviewed the latest developments in signaling pathways, the effects of related genes and proteins on apoptosis during paclitaxel-induced apoptosis process, including the paclitaxel-producing gene in microbial fermentation process, cyclin, telomerase of apoptosis.

**Keywords:** paclitaxel, apoptosis, signaling transduction, apoptosis gene, associated protein

紫杉醇 (Taxol, 商品名 Paclitaxel) 是一种复杂的具有抗癌活性的三环二萜类化合物, 最早是由美国的 Wani 等<sup>[1]</sup>分离自短叶红豆杉 *Taxus brevifolia*。在临床上, 用于治疗乳腺癌、卵巢癌、子宫癌等多种恶性肿瘤。随着紫杉醇临床用途的不断拓宽, 市场需求的稳定增长, 利用目前的生产技术, 即从红豆杉中提取紫杉醇或其中间体的方法, 对资源损耗太大, 不能满足市场需求, 亟待解决原料短缺的问题。微生物发酵法是可以无限生产、大量获取紫杉醇的很有前景的方法。

紫杉醇因其独特的作用机理及对各种癌症和其他疾病的特殊疗效, 自问世以来一直受到相关领域研究者的重视。近年研究表明, 紫杉醇对卡伯肉瘤细胞有显著的细胞毒作用, 对 p338、p1534、白血病有很高的活性, 能抑制 w256 肉瘤、s180 和肺癌的生长。许多实体瘤细胞激素可选择性抑制紫杉醇诱导的细胞凋亡, 但不影响紫杉醇诱导的微管聚合和阻滞细胞周期能力, 表明紫杉醇诱导细胞凋亡有其独立于阻滞细胞分

裂的新途径, 可能有其他的信号传导通路参与紫杉醇诱导的细胞凋亡<sup>[2]</sup>。紫杉醇可诱导肿瘤细胞发生凋亡, 该过程涉及多种信号传导通路、凋亡相关基因及蛋白, 因此紫杉醇诱导细胞凋亡的机制尚未完全清楚。

## 1 紫杉醇生产方法及生物合成相关基因

目前, 紫杉醇主要是从红豆杉属植物中提取、分离和纯化, 而红豆杉树各个部位的紫杉醇含量均甚微, 且红豆杉树又是生长缓慢、散生、濒危的珍稀保护植物, 因此, 单纯依靠从红豆杉属植物中提取来解决紫杉醇的药源问题, 几乎不可能<sup>[2]</sup>。化学全合成路线复杂, 反应条件难以控制, 试剂繁多, 制备成本昂贵, 只能停留在实验室阶段, 不能进行工业化生产; 半合成方法中的前体物质仍然是从红豆杉中提取的; 植物细胞培养及植物愈伤组织诱导培养制备紫杉醇, 其产量低, 费用高; 能合成紫杉醇的红豆杉内生真菌的发现, 是紫杉醇资源研究的重要进展, 利用微生物

物生产紫杉醇具有如下优点：生长速率较高，生产周期短；培养基构成简单，培养条件容易达到，易于降低成本；规模化发酵生产技术比较成熟<sup>[3-4]</sup>。

产紫杉醇内生真菌的研究已取得了较大进展，除了短叶红豆杉、西藏红豆杉外，云南红豆杉、南方红豆杉、中国红豆杉、东北红豆杉等红豆杉属植物内生真菌产紫杉醇的研究均有报道。另外，在一些非红豆杉属植物中也分离到了产紫杉醇的内生真菌。本课题组从 1993 年至今，先后从东北红豆杉树中分离出 6 株可产紫杉醇的内生真菌，并选育到了 2 株高产紫杉醇菌株<sup>[5-6]</sup>。

近年来，关于红豆杉细胞生物合成紫杉醇途径的研究取得了突破性进展，一些关键酶基因已被分离、鉴定及克隆。但是，由于红豆杉细胞培养与内生真菌生物发酵合成紫杉醇的途径可能相差甚远，基因序列差异可能也较大，迄今为止，国内外内生真菌紫杉醇生物合成相关基因还鲜有报道。赵凯等<sup>[7]</sup>采用抑制性消减杂交 (SSH) 技术构建了菌株 HDF-68 在紫杉醇合成期消减非合成期的 cDNA 消减文库，得到了近 2 000 条 EST 片段，为进一步分离紫杉醇产生菌生物合成紫杉醇相关基因，阐明紫杉醇产生菌产紫杉醇的生物合成途径提供了理论依据，为构建高产紫杉醇的基因工程菌株奠定了坚实的理论基础。

## 2 紫杉醇诱导凋亡的相关信号传导通路及信号分子

### 2.1 Ras/Raf/MAPK 通路

丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 是细胞内的一类丝氨

酸/苏氨酸蛋白激酶。MAPKs 信号转导通路包括细胞外信号调节激酶 ERK 氨基末端激酶/应激激活蛋白激酶 JNK/SAPK、P38 MAPK<sup>[8-9]</sup>。MAPKs 信号转导通路存在于大多数细胞内，将细胞外刺激信号转导至细胞及其核内，引起细胞增殖、分化、转化及凋亡等细胞生物学反应。Raf-1 是细胞生长繁殖信号转换的主要介质也是紫杉醇诱导细胞凋亡的重要介质，与上游酪氨酸激酶和下游丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶相联系。翁婉雯等<sup>[10]</sup>研究发现，紫杉醇能增加肿瘤细胞的放射敏感性，肿瘤细胞经药物和射线诱导后出现 G<sub>2</sub>/M 期细胞比例明显增高，并出现大量的多核细胞，并且多核细胞最终以崩解死亡为结局。Meshkini 等<sup>[11]</sup>报道，紫杉醇在慢性粒细胞性白血病细胞凋亡中能够诱导细胞内产生氧化应激和 JNK 活化途径。

### 2.2 PI3K/Akt/mTOR 通路

磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 是 T 淋巴细胞内重要的信号传导分子，具有促进细胞增殖、抑制细胞凋亡、促进骨架蛋白重排、参与细胞胞吐与分泌颗粒、促进细胞间粘附等过程。近年来研究表明 PI3K 可通过激活 Akt (PKB)、Rac 和 Ca<sup>2+</sup> 等信号途径参与 T 淋巴细胞的活化和细胞毒效应<sup>[12]</sup>。Akt (PKB) 可介导细胞存活通路具有抗凋亡效应，可使促进凋亡的 BAD 磷酸化，也可催化凋亡执行蛋白 Caspase-9 磷酸化，阻止 Caspase-9 与 Apaf-1 结合及活化。mTOR 是 PI3K/Akt 信号通路的下游效应分子，可介导细胞增殖及凋亡。Kuo 等<sup>[13]</sup>研究发现，黄连素 (BBR) 通过干扰细胞周期蛋白 D1 和 E 的表达，诱导线粒体/半胱天冬酶途径产生，使细胞在周期 G<sub>1</sub> 期

阻滞而死亡,且 BBR 通过下调的 HER2/PI3K/Akt 信号转导通路,抑制细胞生长,促进细胞凋亡。同时表明紫杉醇和 BBR 的组合可以显著地减慢 HER2-过表达乳腺癌细胞的生长率。

### 2.3 核因子 NF- $\kappa$ B/I- $\kappa$ B- $\alpha$ /Bcl-2 信号转导通路

NF- $\kappa$ B 作为一种核转录因子,在多数细胞中与其抑制蛋白 I- $\kappa$ B 结合成复合物的形式存在于胞质中。在细胞受到各种刺激后,NF- $\kappa$ B 和 I- $\kappa$ B 则会解离并进入细胞核中,诱导不同的靶基因表达。Muntané等<sup>[14]</sup>报道,在肿瘤细胞中,TNF- $\alpha$  诱导细胞凋亡是通过加强抑制 NF- $\kappa$ B 的活性及其抑制剂 I- $\kappa$ B 的过度表达,或选择 NF- $\kappa$ B 的抑制剂来实现的。

## 3 紫杉醇诱导细胞凋亡相关基因

### 3.1 *bcl-2* 基因

Bcl-2 蛋白家族在细胞凋亡中起调节作用<sup>[15]</sup>,其由 *bcl-2* 基因表达产生,分为抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白,主要是通过影响线粒体渗透性抑制 *cytC* 释放而发挥作用。在哺乳动物细胞中发现了至少 20 种 Bcl-2 家族成员,其中抑制凋亡成员包括 Bcl-2 和 Bcl-xL 等,包含 3~4 个 BH 域,称为 Bcl-2 样蛋白。促进凋亡成员分为 2 个亚类:第一亚类包括 Bax、Bak、Bcl-xS 等,由 2~3 个 BH 域组成,称为 Bax/Bak 样蛋白;第二类包括 Bad、Bik/Nbk、Blk、Bid 等,仅有一个 BH3 域<sup>[16]</sup>。Bcl-2 家族成员的功能也包括它们形成同二聚体或异二聚体的能力,当肿瘤细胞受到凋亡诱导因子的刺激后是否存活取决于 *bcl-2/bax* 的比率,当 *bax* 增加时,形成 *bax-bax* 同二聚体,加速细胞凋亡。当 Bcl-2 表达增加时,形成 *bcl-2-bax* 异二聚体,

抑制 *bax-bax* 同二聚体诱导的细胞凋亡。高水平 Bcl-2 可阻止紫杉醇诱导的凋亡,而紫杉醇诱导的细胞凋亡往往伴随着 Bcl-2 磷酸化而使其失活。故 Bcl-2 的磷酸化是调节细胞凋亡的关键。其上游包括 c-Raf-1 和 PKA,下游还有 Caspase-3、PARP 等都可能参与诱导凋亡的过程。

Pan 等<sup>[17]</sup>研究表明,内质网钙库提供紫杉醇运行的直接靶目标,且与诱导细胞凋亡、Bcl-2 所处状态相关。Zhou 等<sup>[18]</sup>合成的 Bcl-2/Bcl-xL 相关化合物 14 和 15 与多个小肺癌细胞株在低摩尔浓度抑制细胞生长,诱导癌细胞凋亡强劲浓度低至 10 nmol 的同时也能够实现在人类癌症的动物模型中有较强的抗肿瘤活性。

### 3.2 抑癌基因 *p53* 与细胞凋亡

*p53* 基因 (20 kb) 是位于 17 号染色体短臂上一个单拷贝基因,包含 11 个外显子和 10 个内含子,编码一个含有 393 个氨基酸的蛋白质,分子量为 53 kDa<sup>[19]</sup>。*p53* 基因在细胞生长周期中属于负调节因子,与周期调控、分化、凋亡等重要的生物学功能有关,在抑制癌细胞生长过程中起重要作用<sup>[20]</sup>。目前,对于 *p53* 基因与紫杉醇诱导凋亡关系的观点并不统一,早在 2001 年有人发现在人类乳腺癌 MCF-7 细胞中,紫杉醇可以在凋亡发生之前强烈地激活 ERK 和 P38 MAPK,但并不依赖 P53 途径<sup>[21]</sup>。同年,也证实了在肺癌细胞中野生型 *p53* 存在与否与紫杉醇诱导的凋亡无直接关系。但 Creane 等<sup>[22]</sup>报道,多西紫杉醇的增敏效应可能与 *p53* 基因的表达量增加有密切关系,低剂量的紫杉醇可通过 *p53* 激活 *p21* 的启动子,延长紫杉醇处理 MCF-7 细胞的时间至 48 h 会导致 *p21* 和 PCNA 的结合引起 G<sub>2</sub>/M 阻滞。Choi 等<sup>[23]</sup>报道,在人类乳腺癌细胞中,紫杉醇能够诱

导 G<sub>2</sub>/M 期阻滞和凋亡,并通过雌激素受体 (ER) 和 p53 介导 p21 基因表达。本课题组通过流式细胞仪检测证实了微生物生物发酵合成的紫杉醇可引起 HeLa、HO8910、MCF-7 细胞发生 G<sub>2</sub>/M 期阻滞,并伴有明显的凋亡峰出现。

### 3.3 microRNA-155

microRNA-155 (MiR-155) 是一类进化上保守的非编码单链小 RNA,能在转录后降解靶基因 mRNA 或抑制基因的翻译,具有多种生物学功能。虽然 miR-155 并不是基因,但其可在多种肿瘤细胞中过表达,癌基因的 microRNA-155 显著升高,调节多种基因与肿瘤细胞增殖、凋亡和侵袭<sup>[24]</sup>。Meng 等<sup>[25]</sup>报道,在多形性胶质母瘤细胞中,miR-155 的阻塞增加了紫杉醇化疗敏感性,从而可通过抑制 EAG1 表达来控制细胞增生。

## 4 紫杉醇诱导细胞凋亡相关蛋白

### 4.1 Caspase 蛋白家族

Caspase 蛋白家族在细胞凋亡的信号调控和启动死亡的过程中发挥关键作用。在 Caspase 蛋白的 N 末端含有 IAP 结合基序 (IAP binding motif, IBM), IAP 蛋白中 BIR 结构域能与活化的 Caspase 蛋白中 IBM 结合,并由此抑制 Caspase 活性,进而抑制细胞凋亡发生<sup>[26]</sup>。现已确定至少存在 11 种 Caspase,其中 Caspase-1、Caspase-11、可能还有 Caspase-4 主要参与白介素前体的活化,不直接参与凋亡信号的转导;Caspase-2、Caspase-8、Caspase-9 和 Caspase-10 参与细胞凋亡的起始;而 Caspase-3、Caspase-6 和 Caspase-7 则参与细胞凋亡的执行。许惠溢等<sup>[27]</sup>报道,多西紫杉醇和斑蝥酸钠诱导细胞凋亡可能与促进 Caspases-8 表达有关。本课题组研究结果表明,

微生物生物发酵合成的紫杉醇诱导的凋亡过程涉及 Caspase-3 的表达,0.01~1.0 μg/mL 内生真菌紫杉醇作用 24~48 h,抑制 HeLa、HO8910、MCF-7 细胞生长及诱导凋亡的效果很好,与从树木中提取的紫杉醇作用效果很相似 ( $P>0.05$ )。

### 4.2 细胞周期蛋白/周期素

细胞周期的 4 个阶段是由 3 类因子进行精密调控,分别为周期素依赖性激酶 (Cyclin-dependent kinases, CDKs)、周期素 (Cyclins) 和周期素依赖性激酶抑制因子 (Cyclin-dependent kinases inhibitors, CKIs),其中 CDKs 处于调控中心地位,cyclins 起正调节作用,CKIs 发挥负调节作用。CDKs (CDK1~7) 是一组依赖于细胞周期蛋白,可与相应的 cyclins 结合,并以之为调节亚基进而表现出蛋白激酶活性,磷酸化一系列底物,调控细胞周期运转的蛋白激酶,其活性也随周期而变化。在肿瘤细胞中,细胞周期的蛋白即周期素常过度表达,而减缓细胞分裂的 CKIs 蛋白却常常失活<sup>[28]</sup>。

Yuan 等<sup>[29]</sup>用带有靶向 Cyclin-B1 的短发卡结构 RNA 的质粒转染 HeLa 细胞,减少了 Cyclin-B1 的表达从而引起 G<sub>2</sub> 期阻滞抑制了癌细胞的增殖并可引起细胞凋亡。同时,他还证实了减少 Cyclin-B1 表达的 HeLa 细胞对紫杉醇的敏感性增强,说明紫杉醇诱导的凋亡可能与 Cyclin-B1 有关。

### 4.3 抗凋亡蛋白细胞 FLICE 抑制蛋白 (C-FLIP)

C-FLIP 的失调已被证实与大多数人类癌症的发生和进展有关,并且它可抑制 Caspase-8 酶原激活,从而阻滞 Fas、肿瘤坏死因子受体 (Tumor necrosis factor receptor, TNFR)、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体 (TNF-related

apoptosis inducing ligand, TRAILR)、死亡受体 3 (Death receptor 3, DR3) 等介导的凋亡途径<sup>[30]</sup>。Chen 等<sup>[31]</sup>报道, 通过 miR-512-3p 下调 C-FLIP 可促使紫杉醇诱导细胞凋亡。

#### 4.4 Fas (Factor associated suicide, 又称 Cluster of differentiation 95, CD95)

CD95 是存在于细胞膜上的一种跨膜蛋白, 可在不同组织细胞中表达, 调节细胞凋亡。Heikaus 等<sup>[32]</sup>研究发现, 同时上调 CD95 受体和配体可显著提高上皮样肉瘤 (ES) 对抗癌药物的反应。Chen 等<sup>[33]</sup>得出结论, CD95 介导的致癌性涉及 JNK 和 c-Jun 的途径, CD95 起着促进肿瘤生长的作用。

#### 4.5 组织蛋白酶 B

半胱氨酸蛋白酶 B (Cathepsin B) 是木瓜蛋白酶家族中的半胱氨酸蛋白水解酶, 广泛分布于多种组织细胞的溶酶体中, 参与降解各种组织蛋白。涂龙霞等<sup>[34]</sup>通过体外实验观察紫杉醇单独染毒组和紫杉醇+CA-074 (Me) 联合染毒组的表达水平的研究显示: 随着紫杉醇染毒浓度的升高和染毒时间的延长, 细胞凋亡率和 Cathepsin B 表达水平呈上升趋势。

#### 4.6 紫杉类药物对端粒酶的影响

徐秀莲等<sup>[35]</sup>报道, 转染人端粒酶逆转录酶基因反义寡核苷酸并联合应用紫杉醇具有协同抗肿瘤效应, 而且能增加 T 细胞淋巴瘤细胞株 Hut78 对紫杉醇的敏感性, 促进紫杉醇诱导 Hut78 凋亡。此外, Bcl-2 过度表达使端粒酶活性增高, 表达水平下调时端粒酶活性受抑制, 两者呈正相关, 而抑癌基因 p53 的表达水平与端粒酶活性呈负相关<sup>[36]</sup>。

## 5 展望

产紫杉醇内生真菌的发现对于解决紫杉醇的来源及其在临床的广泛应用具有重大的科学价值和广阔的市场前景, 微生物生物发酵合成紫杉醇将是今后紫杉醇研究的主要方向。目前, 对于紫杉醇诱导细胞凋亡的机制尚不十分清楚, 研究重点仍是关于凋亡过程涉及的各种信号传导通路及相关基因; 另外, 与以往只研究单个细胞的凋亡过程不同, 关于细胞间的凋亡信号传递及正常细胞群体对个别凋亡细胞的“复苏信号”传递的研究正悄然升起。由此可以发展到应用领域, 在高效抑制肿瘤生长、准确确定化疗灵敏度方面都将发挥重要的作用<sup>[37-38]</sup>, 随之而来的医药学前景也将非常可观。

## REFERENCES

- [1] Wani MC, Taylor HL, Wall ME, et al. Plant antitumor agents. VI. isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc*, 1971, 93(9): 2325-2327.
- [2] Zhao K, Ping WX, Zhou DP. Recent advance and prospect on taxol production by endophytic fungus fermentation-a review. *Acta Microbiol Sin*, 2008, 48(3): 403-407 (in Chinese).  
赵凯, 平文祥, 周东坡. 内生真菌发酵生产紫杉醇的研究现状与展望. *微生物学报*, 2008, 48(3): 403-407.
- [3] Zhang XX, Wu HG, Xi LM, et al. Recent research and prospect on microbial producing taxol. *Chem Ind Eng Prog*, 2012, 31(2): 392-396 (in Chinese).  
张昕欣, 吴翰桂, 奚立民, 等. 微生物发酵法生产紫杉醇的研究进展. *化工进展*, 2012, 31(2): 392-396.
- [4] Ji Y, Bi JN, Yan B, et al. Taxol-producing fungi: a new approach to industrial production of taxol. *Chin J Biotech*, 2006, 22(1): 1-6 (in Chinese).

- 纪元, 毕建男, 严冰, 等. 产紫杉醇真菌的研究概况与紫杉醇工业生产的一个新思路. 生物工程学报, 2006, 22(1): 1-6.
- [5] Zhao K, Ping WX, Zhang LN, et al. Screening and breeding of high taxol producing fungi by genome shuffling. *Sci China C: Life Sci*, 2008, 51(3): 222-231.
- [6] Zhao K, Sun LX, Ma X, et al. Improved taxol production in *Nodulisporium sylviforme* derived from inactivated protoplast fusion. *Afr J Biotechnol*, 2011, 10(20): 4175-4182.
- [7] Zhao K, Wang X, Li XL, et al. Cloning of taxadiene synthase cDNA from *Taxus cuspidata* and its southern hybridization with the genome DNA of taxol-producing fungus. *J Nat Sci Heilongjiang Uni*, 2010, 27(6): 748-753 (in Chinese).
- 赵凯, 王歆, 李秀凉, 等. 东北红豆杉紫杉二烯合成酶 cDNA 克隆及其与紫杉醇产生菌基因组 DNA 的 Southern 杂交. 黑龙江大学自然科学学报, 2010, 27(6): 748-753.
- [8] Johnson GL. Defining MAPK Interactomes. *ACS Chem Biol*, 2011, 6(1): 18-20.
- [9] Zhao YN, Li JM, An CW, et al. Effect of Buyanghuanwu recipe on p38MAPK/neuronal apoptosis signal pathway and learning-memory function after forebrain ischemia-reperfusion injury in gerbils. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2010, 26(2): 6-9 (in Chinese).
- 赵雅宁, 李建民, 安朝旺, 等. 补阳还五汤对前脑缺血再灌注损伤沙鼠 p38MAPK/神经细胞凋亡通路的影响. 中药药理与临床, 2010, 26(2): 6-9.
- [10] Weng WW, Xu YJ, Wan JM, et al. Molecular mechanism of radiosensitizing effect of paclitaxel. *Chin J Cancer*, 2009, 28(8): 844-850 (in Chinese).
- 翁婉雯, 许玉杰, 万建美, 等. 紫杉醇放射增敏作用的分子机制. 癌症, 2009, 28(8): 844-850.
- [11] Meshkini A, Yazdanparast R. Involvement of oxidative stress in taxol-induced apoptosis in chronic myelogenous leukemia K562 cells. *Exp Toxicol Pathol*, 2012, 64(4): 357-365.
- [12] Sutherland DP, Bao L, Berry M, et al. Discovery of a potent, selective, and orally available class I phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase inhibitor (GDC-0980) for the treatment of cancer. *J Med Chem*, 2011, 54(21): 7579-7587.
- [13] Kuo HP, Chuang TC, Yeh MH, et al. Growth suppression of HER2-overexpressing breast cancer cells by berberine via modulation of the HER2/PI3K/Akt signaling pathway. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(15): 8216-8224.
- [14] Muntané J. Harnessing tumor necrosis factor receptors to enhance antitumor activities of drugs. *Chem Res Toxicol*, 2011, 24(10): 1610-1616.
- [15] London N, Gullá S, Keating AE, et al. *In silico* and *in vitro* elucidation of BH3 binding specificity toward Bcl-2. *Biochemistry*, 2012, 51(29): 5841-5850.
- [16] Wei J, Ketada S, Stebbins JL, et al. Synthesis and biological evaluation of apogossypolone derivatives as pan-active inhibitors of antiapoptotic B-cell lymphoma/Leukemia-2 (Bcl-2) family proteins. *J Med Chem*, 2010, 53(22): 8000-8011.
- [17] Pan Z, Gollahon L. Taxol directly induces endoplasmic reticulum-associated calcium changes that promote apoptosis in breast cancer cells. *Breast J*, 2011, 17(1): 56-70.
- [18] Zhou HB, Aguilar A, Chen JF, et al. Structure-based design of potent Bcl-2/Bcl-xL inhibitors with strong *in vivo* antitumor activity. *J Med Chem*, 2012, 55(13): 6149-6161.
- [19] Yan YX, Zhang SP, Hua J. Advances in research on *p53* gene. *J Beijing Uni Agric*, 2009, 24(2): 74-77 (in Chinese).
- 闫毓秀, 张淑萍, 滑静. *p53* 基因研究进展. 北京农学院学报, 2009, 24(2): 74-77.
- [20] Partridge M, Costea DE, Huang X, et al. The changing face of *p53* in head and neck cancer. *Int J Oral Max Surg*, 2007, 36(12): 1123-1138.
- [21] Bacus SS, Gudkov AV, Lowe M, et al. Taxol-induced apoptosis depends on MAP kinase pathways (ERK and P38) and is independent of *p53*. *Oncogene*, 2001, 20(2): 147-155.
- [22] Panno ML, Giordano F, Mastroianni F, et al. Evidence that low doses of taxol enhance the

- functional transactivatory properties of *p53* on *p21* waf promoter in MCF-7 breast cancer cells. FEBS Lett, 2006, 580(9): 2371–2380.
- [23] Choi YH, Yoo YH. Taxol-induced growth arrest and apoptosis is associated with the upregulation of the Cdk inhibitor, *p21*/WAF1/CIP1, in human breast cancer cells. Oncol Rep, 2012, 28(6): 2163–2169.
- [24] Li J, Hu WX. The progress of microRNA-155 research. Chin Bull Life Sci, 2010, 22(2): 139–142 (in Chinese).  
李江, 胡维新. microRNA-155 研究进展. 生命科学, 2010, 22(2): 139–142.
- [25] Meng W, Jiang L, Lu L, et al. Anti-miR-155 oligonucleotide enhances chemosensitivity of U251 cell to taxol by inducing apoptosis. Cell Biol Int, 2012, 36(7): 653–659.
- [26] Su ZY, Tung YC, Hwang LS, et al. Blazeispirol a from *Agaricus blazei* fermentation product induces cell death in human hepatoma Hep 3B cells through caspase-dependent and caspase-independent pathways. J Agric Food Chem, 2011, 59(9): 5109–5116.
- [27] Xu HY, Xi Y, Zhong YS, et al. Research on the combined effect of sodium cantharidinate and docetaxel on adenocarcinoma cell apoptosis and the activities of caspase-8. Chin J Mod Appl Pharm, 2012, 29(7): 586–590 (in Chinese).  
许惠溢, 奚燕, 钟以胜, 等. 斑蝥酸钠联合多西紫杉醇诱导 A<sub>549</sub> 细胞凋亡及对 Caspase-8 表达的影响. 中国现代应用药学, 2012, 29(7): 586–590.
- [28] Malumbres M, Pevarello P, Barbacid M, et al. CDK inhibitors in cancer therapy: what is next? Trends Pharmacol Sci, 2008, 29(1): 16–21.
- [29] Yuan J, Kramer A, Matthess Y, et al. Stable gene silencing of cyclin B1 in tumor cells increases susceptibility to taxol and leads to growth arrest *in vivo*. Oncogene, 2006, 25(12): 1753–1762.
- [30] Sun XF, Pei YT, Yang GT, et al. Inhibitory effect of c-FLIP-ASODN on lung cancer cell *in vivo*. Chin J Public Health, 2011, 27(4): 466–468 (in Chinese).  
孙雪飞, 裴艳涛, 杨国涛, 等. c-FLIP 反义寡核苷酸对肺癌 A549 细胞裸鼠移植瘤抑制作用. 中国公共卫生, 2011, 27(4): 466–468.
- [31] Chen F, Zhu HH, Zhou LF, et al. Inhibition of c-FLIP expression by miR-512-3p contributes to taxol-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma cells. Oncol Rep, 2010, 23(5): 1457–1462.
- [32] Heikaus S, Matuszek KS, Suschek CV, et al. Paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>)-induced apoptosis in human epithelioid sarcoma cell lines is enhanced by upregulation of CD95 ligand (FasL/Apo-1L). J Cancer Res Clin Oncol, 2008, 134(6): 689–695.
- [33] Chen L, Park SM, Tumanov AV, et al. CD95 promotes tumour growth. Nature, 2010, 465(7297): 492–496.
- [34] Tu LX, Zhang LJ, Wu YO, et al. Cathepsin B and paclitaxel-induced apoptosis in gastric cancer BGC-823 cells. J Environ Health, 2011, 28(5): 387–390 (in Chinese).  
涂龙霞, 张林杰, 吴亚欧, 等. 组织蛋白酶 B 与紫杉醇诱导胃癌 BGC-823 细胞凋亡的体外实验研究. 环境与健康杂志, 2011, 28(5): 387–390.
- [35] Xu XL, Chen H, Liu Y, et al. Telomerase antisense oligodeoxynucleotide sensitizes Hut78 cells to paclitaxel-mediated apoptosis. Chin J Pathophysiol, 2008, 24(1): 192–194, 197 (in Chinese).  
徐秀莲, 陈浩, 刘毅, 等. hTERT 反义寡核苷酸促进紫杉醇诱导 Hut78 细胞凋亡. 中国病理生理杂志, 2008, 24(1): 192–194, 197.
- [36] Salazar AM, Miller HL, McNeely SC, et al. Suppression of *p53* and *p21*<sup>CIP1/WAF1</sup> reduces arsenite-induced aneuploidy. Chem Res Toxicol, 2010, 23(2): 357–364.
- [37] Yang WS, Shimada K, Delva D, et al. Identification of simple compounds with microtubule-binding activity that inhibit cancer cell growth with high potency. ACS Med Chem Lett, 2012, 3(1): 35–38.
- [38] Trabulo S, Cardoso AM, Santos-Ferreira T, et al. Survivin silencing as a promising strategy to enhance the sensitivity of cancer cells to chemotherapeutic agents. Mol Pharm, 2011, 8(4): 1120–1131.

(本文责编 陈宏宇)