

phys Res Commun, 2005, 334(4):1351-1358.

[20] Barbashina V, Salazar P, Holland EC, et al. Allelic losses at 1p36 and 19q13 in gliomas: correlation with histologic classification, definition of a 150-kb minimal deleted region on 1p36, and evaluation of CAMTA1 as a candidate tumor suppressor gene. Clin Cancer Res, 2005, 11(13):1119-11128.

[21] Lodygin D, Tarasov V, Epanchintsev A, et al. Inactivation of miR-34a by aberrant CpG methylation in multiple types of cancer. Cell Cycle, 2008, 7(16):2591-2600.

[22] Li Y, Guessous F, DiPierro C, et al. Interactions between PTEN and the c-Met pathway in glioblastoma and implications for therapy. Mol Cancer Ther, 2009, 8(2):376-385.

[23] Han Z, Hong L, Han Y, et al. Phospho Akt mediates multi drug resistance of gastric cancer cells through regulation of P-gp, Bcl-2 and Bax. J Exp Clin Cancer Res, 2007, 26(2):261-268.

[24] Cole KA, Attiyeh EF, Mosse YP, et al. A functional screen identifies miR-34a as a candidate neuroblastoma tumor suppressor gene. Mol Cancer Res, 2008, 6(5):735-742.

[25] Tazawa H, Tsuchiya N, Izumiya M, et al. Tumor suppressive miR-34a induces senescence-like growth arrest through modulation of the E2F pathway in human colon cancer cells. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(39):15472-15477.

[26] Akao Y, Noguchi S, Lio A, et al. Dysregulation of microRNA-34a expression causes drug-resistance to 5-FU in human colon cancer DLD-1 cells. Cancer Lett, 2011, 300(2):197-204.

[27] Zenz T, Mohr J, Eldering E, et al. MiR-34a as part of the chemotherapy resistance network in chronic lymphocytic leukemia. Blood, 2009, 113(16):3801-3808.

## 逆转肿瘤细胞对 TRAIL 耐药的研究进展

陈剑<sup>1</sup> 孙彦春<sup>1</sup> 综述 李新钢<sup>2</sup> 审校

1 山东省济宁市第一人民医院神经外二科, 山东 济宁 272111

2 山东大学齐鲁医院神经外科, 山东 济南 250012

**摘要:**肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)为近年来发现的 TNF 超家族新成员,因其特异性诱导肿瘤细胞凋亡,而对正常细胞无毒性,近年来成为在诱导肿瘤细胞凋亡研究的热点。但随着研究的深入,发现 TRAIL 对肝细胞的损害及部分肿瘤细胞对 TRAIL 的耐药限制了其进一步的临床应用。本文将就近年来在逆转肿瘤细胞对 TRAIL 耐药的策略上做一综述。

**关键词:**肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体;抗药性;肿瘤耐药

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand, TRAIL)的发现为人类治疗肿瘤开辟了一条新的途径,其选择性诱导肿瘤细胞凋亡,且对正常组织细胞没有明显毒副作用的特性越来越受到人们的关注。化疗是恶性肿瘤辅助治疗的一个主要手段,然而化疗药物的毒副作用往往使治疗陷入困境,而且不断出现的肿瘤耐药性也给继续有效化疗带来新的挑战。因此寻找一种可以有效杀伤肿瘤细胞,又不会产生严重毒副作用,且在治疗过程中很少产生耐药,或者

即使产生耐药也能够很好克服的治疗方案是肿瘤治疗努力的方向之一。

### 1 TRAIL 及其受体的分子特点

TRAIL 为近年来发现的 TNF 超家族新成员,1995 年 Wiley 等<sup>[1]</sup>从人心肌 cDNA 文库中克隆出与细胞凋亡配体 1(Apo1L)具有较高同源性的 TNF 超家族成员,命名为 Apo2L(Apoptosis-2 Ligand),即 TNF 相关的凋亡配体 TRAIL。广泛分布于人体多种组织,如胎肝、胎肺、胎肾以及成人脾、胸腺、前列腺、卵巢、小肠、结肠、外周血淋巴细胞、心脏、胎

收稿日期:2011-02-16;修回日期:2011-04-26

作者简介:陈剑,男,(1969-),山东人,医学博士,副主任医师,副教授,硕士生导师,主要从事胶质瘤的基础及临床研究。

李新钢,男,(1959-),医学博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事胶质瘤的基础及临床研究。

盘、骨骼肌、肾脏等。在突变的细胞如退行性淋巴系 K299, 扁桃体 T 细胞中含量也特别高, 但脑、肝、睾丸中不转录此因子。多种刺激因子可诱导 TRAIL 表达, 如丝裂原 [ 刀豆球蛋白 A ( conA ) 、佛波脂 ( PMA ) 、多聚胞苷酸 ( Ic ) 、离子霉素等 ] ; CD3 单克隆抗体 ( CD3 McAb ) 和细胞因子如白细胞介素 ( Interleukin, IL ) 及干扰素 ( interferon, INF ) 。此外还有炎症性的细胞毒素如葡萄球菌肠毒素, 脂多糖等。

目前已知的 TRAIL 受体共有 5 种, 根据功能不同分为: ① 死亡受体 ( death receptor, DR ), 包括 TRAIL2-R1 ( DR4 ) 和 TRAIL2-R2 ( DR5 ), 均含有胞内死亡结构域和依赖胱天蛋白酶 ( caspase ) 途径的凋亡信号的识别结构, 与 TRAIL 结合后能将 TRAIL 的死亡信息传递至胞质, 激活胱天蛋白酶系统, 最终引起细胞凋亡。② 诱骗受体 ( decoy receptor, DcR ), 包括 TRAIL2-R3 ( DcR1 ) 和 TRAIL2-R4 ( DcR2 ) 。DcR1 和 DcR2 的胞外区均由 2 个与 DR4、DR5 高度同源的富含半胱氨酸的重复序列, DcR1 缺少含有死亡结构域的胞质区, 故虽能与 TRAIL 结合而不能诱导细胞凋亡; DcR2 细胞内的死亡结构域不完整, 缺少氨基端的部分, 因而缺乏诱导凋亡的能力。③ 可溶性受体 ( osteoprotegerin, OPG ), 是一种分泌型糖蛋白, 是 TNFR 超家族的新成员, 由于没有跨膜区及胞内区, 缺乏完整的 DD, 与 TRAIL 结合不能转导凋亡信号, 在体内具有抑制破骨细胞发生、增加骨骼密度的作用。除 OPG 定位于 8q23-24 外, 其余 4 种受体均定位于染色体 8p21-22 区域, TRAIL 受体的多样性提示了 TRAIL 介导的生物学功能的复杂性。

## 2 TRAIL 诱导凋亡的信号传导途径

TRAIL 与靶细胞表面的死亡受体 ( death receptor, DR ) DR4、DR5 特异结合, 通过形成 “ TRAIL-DR4 · DR5 · FADD pro-Caspase-8 ”, 即死亡信号诱导复合物 ( death inducing signal complex, DISC ), 活化 Caspase-8, 进而启动线粒体依赖和线粒体非依赖两种途径诱导细胞凋亡。Caspase-8 又名 FLICE ( FADD like interleukin-1 B converting enzyme ), 因含有两个死亡效应结构域 ( death effector domain, DED ) 而具备强大的死亡效应启动和传递功能, 成为死亡受体凋亡诱导途径的关键分子。

### 2.1 线粒体依赖的细胞凋亡途径

Caspase-8 活化后剪切胞浆中的 Bcl-2 家族促

凋亡蛋白 Bid, 形成有活性的 tBid ( truncated Bid ) 。tBid 转移至线粒体膜, 引起 Bax 和 Bak 与线粒体膜上的电压依赖型阴离子通道蛋白结合, 使线粒体通透性转换子 L 开放, 导致线粒体跨膜电位  $\Delta m$  下降, 并释放出细胞色素 c、凋亡蛋白激活因子-1 ( Apaf-1 ) 、细胞凋亡诱导因子 ( AIF ) 等促凋亡因子。细胞色素 C 与 Apaf-1 及 pro-Caspase-9 结合形成凋亡蛋白酶体 ( apoptosome ), 活化 Caspase-9、Caspase-3, 从而诱导细胞凋亡。

### 2.2 线粒体非依赖的细胞凋亡途径

Caspase-8 活化后引发 Caspase 瀑布式蛋白酶解级联反应, 激活细胞凋亡执行阶段的效应型 Caspase-6、Caspase-7、Caspase-3 等, 从而介导细胞凋亡。

TRAIL 诱导凋亡的另一条路径是通过核转录因子 NF- $\kappa$ B ( nuclear factor-kappaB ) 来实现的, 它是一种独立于 FADD、caspases 的凋亡途径。正常情况下, NF- $\kappa$ B 与 I- $\kappa$ B ( inhibitor of NF- $\kappa$ B ) 结合形成复合物, 以无活性的形式存在于胞浆中; 当 TRAIL 与死亡受体结合后可活化 NF- $\kappa$ B 诱导激酶 ( NIK ), 激活 I- $\kappa$ B 蛋白激酶 ( I- $\kappa$ B kinase, I- $\kappa$ K ), 使 I- $\kappa$ B 发生磷酸化, 导致 NF- $\kappa$ B 与 I- $\kappa$ B 分离而被活化, 活化的 NF- $\kappa$ B 由胞浆进入胞核并与一些特异性的调控序列结合而促使相关基因的表达。但是更多的研究发现, 活化的 NF- $\kappa$ B 可以通过三条途径抑制凋亡: 诱导凋亡抑制家族 ( Inhibitory of apoptosis, IAP ) 中 c-IAP1 和 c-IAP2 的表达, 从而抑制 caspase-6、caspase-7 等的活性; 上调 Bcl-2 家族中的抗凋亡成员 Bcl-2、Bcl-xl 基因的转录表达, 稳定线粒体膜, 阻止细胞色素 C、Apaf-1 等促凋亡作用因子的释放; 诱导 cFLIP ( cellular FLICE-inhibitory protein ) 的转录表达, 阻断 FADD 和 caspase-8 之间信号的传递等, 从而产生抑制凋亡的作用<sup>[2-3]</sup>。另一个核转录因子是 PPAR- $\gamma$  ( peroxisome proliferators activated receptor ), 它与 NF- $\kappa$ B 的作用相反, 激活的 PPAR- $\gamma$  可以促进 TRAIL 诱导肿瘤细胞发生凋亡<sup>[4]</sup>。周保国等<sup>[5]</sup> 研究发现, 通过靶向抑制 XIAP ( X 连锁凋亡抑制蛋白 ) 基因能够恢复和增强结肠癌细胞对 TRAIL 的敏感性。

### 3 肿瘤细胞抵抗 TRAIL 诱导凋亡的机制

目前对于肿瘤细胞耐受 TRAIL 诱导凋亡的确切机制还不是很清楚, 早期认为, 细胞对 TRAIL 敏感还是耐受, 与细胞表面 TRAIL 受体的表达和分布

有关。近期研究表明,细胞内凋亡分子与抗凋亡分子的作用可能发挥了更重要的作用,如:c-FLIP、Bax、Bak、NF- $\kappa$ B、MAPK等。Choi等<sup>[6]</sup>分别研究TRAIL敏感和耐受的肿瘤细胞系后认为,与对TRAIL敏感的肿瘤相比,对TRAIL耐受的肿瘤中死亡受体DR4表达明显降低;Lane等<sup>[7]</sup>在研究卵巢癌耐受TRAIL的细胞系时发现,caspase-3表达和活性降低是产生耐受的原因。Tafuku等<sup>[8]</sup>在观察Burkitt'S淋巴瘤时证实,NF- $\kappa$ B活性增加是耐药的机制之一。Fandy等人<sup>[9]</sup>应用曲古抑菌素A下调BCL-2的表达,逆转了骨髓瘤细胞系对TRAIL的耐药。浦践一等<sup>[10]</sup>发现TRAIL可通过DR5受体诱导的凋亡途径诱导人多发性骨髓瘤细胞株RPMI8226细胞凋亡,而U266细胞则可通过DcR1受体干扰凋亡信号传导,从而对TRAIL耐药。由于各个学者在研究肿瘤耐受TRAIL实验中所选择的肿瘤细胞系和实验目的各不相同,使得研究的结果也不尽相同,但是有一点是可以肯定的,所有这些机制都涉及了TRAIL诱导凋亡通路中的某个或某些相关因子。

## 4 逆转肿瘤细胞对TRAIL耐药的策略

### 4.1 联合治疗

联合某些化疗药物、放射线、糖皮质激素、细胞诱导分化剂等,通过其增加TRAIL诱导细胞凋亡的敏感性,并使抗TRAIL诱导的肿瘤细胞株变得对TRAIL诱导的凋亡敏感。

其中研究得比较多的集中在TRAIL与化疗药物联合应用,其机制有:①TRAIL和受体结合后能活化caspase-8,使化疗药诱导肿瘤细胞凋亡的阈值降低;②通过促进肿瘤细胞表达TRAIL及其相关受体,使TRAIL与死亡受体结合增多,导致凋亡;③化疗药物可以下调bcl-2的表达,降低TRAIL诱导凋亡的阈值;④化疗药物导致DNA损伤后,诱导p53生成增加,p53直接调控DR5的表达,通过DR5诱导的凋亡途径调节凋亡等。

吕国悦等<sup>[11]</sup>检测了TRAIL单独用药对HepG2的生长影响不大,但小剂量顺铂(2.5mg/L)预先处理后却能逆转HepG2细胞对TRAIL的耐受。他们随后探讨了顺铂增加TRAIL诱导细胞凋亡能力的机制,发现它是通过下调c-FLIP及RIP的表达,解除Caspase-8受抑,恢复凋亡信号的传导来实现的,死亡受体DR5的表达上调也可能参与了这一变化过程。陈儒新等<sup>[12]</sup>检测体外培养的A2780细

胞在卡铂和TRAIL共同作用下的细胞增殖抑制效应以及细胞凋亡程度,结果A2780细胞对TRAIL敏感,TRAIL与卡铂联合用药对细胞的增殖抑制呈现高效协同作用,与单独用药组比较有显著性差异( $P < 0.05$ );流式细胞术分析协同性杀伤作用主要由于TRAIL和CBP联合诱导细胞凋亡引起;RT-PCR法检测结果显示A2780细胞在TRAIL与卡铂联合用药后均表现死亡受体DR4、DR5表达水平上调和诱骗受体DcR1、DcR2表达水平下调。Ray等<sup>[13]</sup>研究发现小剂量伊立替康可通过诱导磷脂酰丝氨酸分泌、激活caspase蛋白,延长细胞S期,增强TRAIL诱导的凋亡。Liu等<sup>[14]</sup>研究发现p53基因能够调控DcR2的表达,而DcR2的表达水平与化疗药物敏感性呈负相关。Lillehammer<sup>[15]</sup>等发现恶性黑色素瘤对单独使用细胞毒性抗癌药氮烯咪胺的反应性很低,联合应用TRAIL和氮烯咪胺可以产生协同细胞毒效应,联合应用于SKMEL-28细胞时可以观察到最高的细胞毒作用。

另外,电离辐射也可以通过选择性上调DR4,提高肿瘤细胞对TRAIL的敏感性<sup>[16]</sup>。Wendt等<sup>[17]</sup>研究证实,在细胞株DU145和HCT116中,离子射线和TRAIL有交叉致敏作用,且这种作用依赖Bax基因的表达,而与Bak的表达无关。Hamasu等<sup>[18]</sup>研究发现离子射线可能是通过上调DR4或DR5的表达从而提高了肿瘤细胞对TRAIL的敏感性。Nagane等<sup>[19]</sup>在研究恶性胶质瘤的实验中发现放射线能够显著增强TRAIL诱导的细胞死亡,其机制可能在于上调了DR5的表达,进而激活了caspase的级联反应。Altucci等<sup>[20]</sup>的研究提示,诱导分化剂维甲酸不仅能诱导DR4、DR5在NB4白血病细胞的表达,并能使被诱导的NB4白血病细胞选择性旁分泌TRAIL,使肿瘤细胞凋亡增加。

### 4.2 基因靶向治疗

尽管很多研究显示某些化疗药物干预能够在一定程度上克服肿瘤细胞对TRAIL的耐受,但是在全身用药的同时也不可避免地对正常细胞产生一定的毒性,尤其是对肝细胞的毒性。因而如何避免在解决TRAIL耐药问题后出现的对正常组织的损害作用,成为今后一个重要的研究方向。基于此,有关TRAIL基因的靶向治疗方面的研究正在广泛的开展。李红梅等<sup>[21]</sup>通过基础实验发现hTERT基因核心启动子在卵巢癌细胞中可特异性地调控其下游TRAIL基因的表达,并发挥其促凋亡作用。

Wang 等<sup>[22]</sup>也发现转染的细胞在蛋白及 mRNA 水平上均可检测到 TRAIL 的表达, AAV-hTERT-TRAIL 发挥了肿瘤特异性细胞毒作用及诱导肿瘤细胞凋亡。而且, 在动物实验中, 瘤内给药显著抑制了转移瘤的生长。可见构建由 hTERT 基因核心启动子调控的表达载体, 可能是一种新型和有希望的肿瘤治疗的途径。

#### 4.3 抗死亡受体的单克隆抗体

利用 DR4、DR5 的激动抗体来代替 TRAIL 启动肿瘤细胞的死亡信号方面的研究也在广泛的开展。有报道<sup>[23]</sup>, 全长人 TRAIL 可引起小鼠严重的肝炎, 而一种新的抗人 DIL5 单克隆抗体 TAR-8 既没有对人正常肝细胞的毒性, 也不会引起小鼠的肝炎, 同时还保留了强大的杀伤肿瘤细胞的作用。白慧玲等<sup>[24]</sup>利用人 DR5 蛋白免疫 BALB/c 小鼠, 制备出抗 DR5 的单克隆抗体, 命名为 YM366EC, 并研究发现该抗体交联后对 Jurkat 细胞的增殖有明显的抑制作用, 可以明显诱导 TRAIL 敏感的血病细胞 Jurkat 细胞凋亡, 进一步以 Jurkat 细胞株为靶细胞, 探讨了抗 DR5 抗体 YM366EC 的抗肿瘤效应机制。另外, 上述研究表明 TRAIL 与临床常用化疗药物对肿瘤细胞具有协同杀伤作用, 推测 TRAIL 死亡受体 (DR4、DR5) 的功能性单抗可能亦增强化疗药物杀伤肿瘤细胞作用。李淑莲等<sup>[25]</sup>利用重组人 DR5 蛋白免疫 BALB/c 小鼠, 制备了一个功能性抗 DR5 单克隆抗体, 命名为 Mdra-6。本文研究 mDRA-6 对白血病细胞 HL-60 的诱导凋亡作用及与化疗药物顺铂联用对 HL-60 的协同杀伤作用, 为 mDRA-6 的临床肿瘤治疗提供实验依据。

#### 5 展望

TRAIL 选择性诱导肿瘤细胞凋亡的特性使其成为目前肿瘤研究领域的热点, 但是不断出现的耐药性又不禁使人们怀疑它的应用价值。只要我们能够合理地联合化疗、放疗、生物治疗等措施, 逆转耐药性、提高 TRAIL 杀伤肿瘤细胞的活性是可能的, 而且目前对于靶向基因治疗和抗死亡受体的单克隆抗体的研究也给 TRAIL 联合用药治疗肿瘤开辟了一条崭新的途径。通过对 TRAIL 诱导肿瘤凋亡途径的深入了解和研究, 会发现仍有许多问题摆在我们面前: 怎样避免其对正常组织细胞产生毒副作用; 进一步明确 TRAIL 及其受体功能及其信号传导途径 TRAIL 的抵抗机制; 深入对 TRAIL 的死亡受体单克隆抗体的研究及其人源化的改造; TRAIL 的

基因治疗等, 都是我们下一步将要解决的问题。

#### 参 考 文 献

- [1] Wiley SR, Schooley K, Smolak P J, et al. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. *Immunity*, 1995, 3 (6): 673-682.
- [2] Yamaguchi Y, Shiraki K, Fuke H, et al. Targeting of X-linked inhibitor of apoptosis protein or survivin by short interfering RNAs sensitize hepatoma cells to TNF-related apoptosis-inducing ligand and chemotherapeutic agent-induced cell death. *Oncol Rep*, 2005, 14 (5): 1311-1316.
- [3] Zender L, Hutker S, Mundt B, et al. NF kappa B-mediated upregulation of bcl-xl restrains TRAIL-mediated apoptosis in murine viral hepatitis. *Hepatology*, 2005, 41 (2): 280-288.
- [4] Zou W, Liu X, Yue P, et al. PPAR gamma ligands enhance TRAIL-induced apoptosis through DR5 upregulation and C-FLIP down regulation in human lung cancer cells. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6 (1): 99-106.
- [5] 周保国, 魏征, 宋志等. 靶向抑制 XIAP 基因后结肠癌细胞对凋亡诱导配体耐药性的变化. *中华实验外科杂志*, 2010, 27 (8): 1029-1031.
- [6] Choi E, Kim Y, Kim K. The combination of TRAIL treatment and cancer cells elective expression of TRAIL-death receptor DR4 induces cell death in TRAIL-resistant cancer cells. *Yonsei Med J*, 2006, 47 (1): 55-62.
- [7] Lane D, Cote M, Grondin R, et al. Acquired resistance to TRAIL-induced apoptosis in human ovarian cancer cells is conferred by increased turnover of mature caspase-3. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5 (3): 509-521.
- [8] Tafuku S, Matsuda T, Kawakami H, et al. Potential mechanism of resistance to TRAIL-induced apoptosis in Burkitt's lymphoma. *Eur J Haematol*, 2006, 76 (1): 64-74.
- [9] Fandy TE, Srivastava RK. Trichostatin A sensitizes TRAIL-resistant myeloma cells by downregulation of the antiapoptotic Bcl-2 proteins. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006, 58 (4): 471-477.
- [10] 浦践一, 魏晓璇, 沈扬. 人多发性骨髓瘤细胞株 RPMI8226 和 U266 对 TRAIL 耐药的机制探讨. *山东医药*, 2010, 50 (31): 63-64.
- [11] 吕国悦, 王广义, 刘亚辉等. TRAIL 联合顺铂诱导肝癌细胞 HepG2 凋亡的研究. *中华实验外科杂志*, 2007, 24 (12): 1505-1507.
- [12] 陈儒新, 尹福波, 闫莉等. TRAIL 与卡铂联合诱导卵巢癌细胞凋亡的研究. *实用癌症杂志*, 2005, 20 (3): 259-266.
- [13] Ray S, Shyam S, Fraizer GC, et al. S-phase checkpoints regulate Apo2 ligand/TRAIL and CPT-11-induced apoptosis

of prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6 ( 4 ) : 1368-1378.

[ 14 ] Liu X, Yue P, Khuri FR, et al. Decoy receptor 2 ( DcR2 ) is a p53 target gene and regulates chemosensitivity. *Cancer Res*, 2005, 65 ( 20 ) : 9169-9175.

[ 15 ] Lillehammer T, Engesaeter BO, Prasmickaite L, et al. Combined treatment with Ad-hTRAIL and DTIC or SAHA is associated with increased mitochondrial-mediated apoptosis in human melanoma cell lines. *J Gene Med*, 2007, 9 ( 6 ) : 440-451.

[ 16 ] Shankar S, Singh TR, Chen X, et al. The sequential treatment with ionizing radiation followed by TRAIL/Apo-2L induces tumor growth and induces apoptosis of breast tumor xenografts in nude mice. *Int J Oncol*, 2004, 24 ( 5 ) : 1133-1104.

[ 17 ] Wendt J, von Haefen C, Hemmati P, et al. TRAIL sensitizes for ionizing irradiation-induced apoptosis through an entirely Bax-dependent mitochondrial cell death pathway. *Oncogene*, 2005, 24 ( 25 ) : 4052-4064.

[ 18 ] Hamasu T, Inanami O, Asanuma T, et al. Enhanced induction of apoptosis by combined treatment of human carcinoma cells with X-rays and death receptor agonists. *J Radiat Res ( Tokyo )*, 2005, 46 ( 1 ) : 103-110.

[ 19 ] Nagane M, Cavenee WK, Shiokawa Y. Synergistic cytotoxicity through the activation of multiple apoptosis pathways in human glioma cells induced by combined treatment with ionizing radiation and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. *J Neurosurg*, 2007, 106 ( 3 ) : 407-416.

[ 20 ] Altucci L, Rossin A, Raffelsberger W, et al. Retinoic acid-induced apoptosis in leukemia cells is mediated by paracrine action of tumor-selective death ligand TRAIL. *Nat Med*, 2001, 7 ( 6 ) : 680-686.

[ 21 ] 李红梅, 宋天保, 于月成等. hTERT 基因核心启动子调控的 TRAIL 基因表达载体的构建及对卵巢癌细胞凋亡的影响. *细胞与分子免疫学杂志*, 2006, 22 ( 2 ) : 246-243.

[ 22 ] Wang Y, Huang F, Cai H, et al. Potent antitumor effect of TRAIL mediated by a novel adeno-associated viral vector targeting to telomerase activity for human hepatocellular carcinoma. *J Gene Med*, 2008, 10 : 518-526.

[ 23 ] Takeda K, Yamaguchi N, Akiba H, et al. Induction of tumor-specific T cell immunity by anti-DR5 antibody therapy. *J Exp Med*, 2004, 199 ( 4 ) : 437-448.

[ 24 ] 白慧玲, 杜耀武, 王雪垠等. 交联抗人 DR5 单抗诱导的 Jurkat 细胞凋亡的信号传导. *中国免疫学杂志*, 2007, 23 ( 9 ) : 789-797.

[ 25 ] 李淑莲, 马远方, 刘广超等. 抗人 DR5 单克隆抗体-mDRA-6 与顺铂协同杀伤白血病细胞 HL260 作用研究. *中国免疫学杂志*, 2007, 23 ( 2 ) : 118-122.

## 影响颅内动脉瘤夹闭术后脑血管痉挛的相关因素研究进展

张海涛 综述 王永和 审校

潍坊市人民医院脑科医院神经外一科, 山东 潍坊 266100

**摘要:**影响颅内动脉瘤预后的因素颇多,脑血管痉挛是影响患者预后的主要因素之一。通过复习文献,总结发现颅内动脉瘤开颅夹闭术后发生脑血管痉挛的相关危险因素包括:术前遗传因素、年龄、Hunt-Hess 分级、改良的 Fisher 分级、手术时机、术中动脉瘤病灶特点、脑血管和脑组织的损伤、暂时阻断载瘤动脉、动脉瘤术中破裂、血肿清除、术中用药、术后蛛网膜下腔积血等。通过了解上述因素的作用特点,充分评估术前合并症,加强围手术期的监测和处理,以便更好地预防和减少动脉瘤夹闭术后脑血管痉挛的发生。

**关键词:**颅内动脉瘤;夹闭术;蛛网膜下腔出血;脑血管痉挛;预后

脑血管痉挛 ( cerebral vasospasm, CVS ) 是神经外科的常见临床问题,其基础和临床研究是目前国

内外神经外科领域内的热点问题之一,特别是动脉瘤性蛛网膜下腔出血 ( aneurysmal subarachnoid hemor-

收稿日期:2011-02-26;修回日期:2011-04-14

作者简介:张海涛(1986-),男,硕士研究生,主要从事脑血管病的研究。

通讯作者:王永和,男,主任医师,教授,硕士研究生导师,主要从事脑血管病和颅底肿瘤方面的研究。