

RNA 干扰沉默 DcR3 对人胰腺癌细胞裸鼠移植瘤放疗增敏的实验研究

肖华平^{1,2}, 谢 辉¹, 罗春阳¹, 李 庆¹, 方玉江²

(1. 湘南学院附属医院肿瘤防治中心, 湖南 郴州 423000; 2. 密苏里大学医学院 Ellis Fischel 肿瘤中心, 美国密苏里 哥伦比亚 65212)

摘 要: [目的] 探讨 RNA 干扰沉默 DcR3 对人胰腺癌细胞裸鼠移植瘤放疗敏感性的影响及其可能机制。[方法] 取对数生长期的 AsPC-1 细胞 $1 \times 10^7/\text{ml}$, 接种于 6 周龄裸鼠左后肢腹股沟, 当皮下肿瘤直径为 8mm 左右时, 随机分为 4 组 ($n=15$): PBS 组、DcR3siRNA 组、放疗组 (RT) 和 DcR3siRNA+放疗组 (DcR3siRNA+RT), 观察 DcR3siRNA 联合放疗对人胰腺癌 AsPC-1 细胞裸鼠移植瘤的治疗效果; 应用 ELISA 和 Western blot 检测各组 DcR3 的蛋白表达变化; 免疫组织化学和 Western blot 分析各组 Caspase-8 和 Caspase-3 蛋白表达的变化; TUNEL 检测各组肿瘤细胞凋亡情况。[结果] DcR3siRNA+RT 组较其他各组更能抑制移植瘤的生长, DcR3-siRNA+RT 对肿瘤的抑制率明显高于单纯 RT 组, 与 RT 组相比, DcR3siRNA+RT 组的抑瘤率为 $80.86\% \pm 4.17\%$; DcR3siRNA+RT 组的 DcR3 蛋白量和蛋白相对表达均明显低于 RT 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); DcR3siRNA+RT 组的 Caspase-8 和 Caspase-3 蛋白表达均明显高于单独 RT 组; DcR3siRNA 组、RT 组以及 DcR3-siRNA+RT 组肿瘤组织内均可观察到凋亡细胞, 而 DcR3siRNA+RT 组肿瘤细胞凋亡数目明显高于 RT 组或 DcR3siRNA 组。[结论] RNA 干扰沉默 DcR3 基因可以增加人胰腺癌细胞裸鼠移植瘤对放疗的敏感性, 该作用可能与沉默 DcR3 可激活 Caspase-8/Caspase-3 凋亡途径和促进肿瘤细胞凋亡有关。

关键词: 胰腺肿瘤; 诱骗受体 3; RNA 干扰; 放疗敏感性; 凋亡

中图分类号: R735.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)12-01079-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.12.B007

Effect of Interference RNA Silencing DcR3 on Radiotherapy of Human Pancreatic Cancer Cell Xenografts in Nude Mice

XIAO Hua-ping^{1,2}, XIE Hui¹, LUO Chun-yang¹, et al.

(1. Cancer Center, The Affiliated Hospital of Xiangnan University, Chenzhou 423000, China;

2. Ellis Fischel Cancer Center, University of Missouri School of Medicine, Columbia 65212, USA)

Abstract: [Objective] To investigate the effect of RNA interference silencing DcR3 on radiotherapy sensitivity of human pancreatic cancer cell xenografts and its possible mechanism. [Methods] $1 \times 10^7/\text{mL}$ of AsPC-1 cells in the logarithmic growth phase were inoculated into the left hind limb groin of nude mice. When the diameter of subcutaneous tumor was about 8mm, the tumor bearing nude mice were randomly divided into four groups ($n=15$ for each): PBS, DcR3siRNA, radiotherapy and DcR3siRNA + radiotherapy. The therapeutic effect of DcR3siRNA combined with radiotherapy was observed in nude mice transplanted with human pancreatic cancer AsPC-1. The protein expression of DcR3 was detected by ELISA and Western blot. The expression of Caspase-8 and Caspase-3 protein was detected by Western blot and immunohistochemistry. TUNEL was used to detect the apoptosis of tumor cells. [Results] The inhibition rate of DcR3siRNA+RT was significantly higher than that of DcR3siRNA and RT alone ($94.53 \pm 3.17\%$, $46.87 \pm 3.58\%$ and $70.68 \pm 4.36\%$, respectively, $\chi^2 = 9.136$, $P = 0.011$). DcR3 protein expression in DcR3siRNA+RT group was significantly lower than that in RT group ($P < 0.01$). The expressions of Caspase-8 and Caspase-3 in DcR3siRNA+RT group were significantly higher than those in RT group ($P < 0.01$). The number of apoptotic cells in DcR3siRNA+RT group was significantly higher than that in RT group or DcR3siRNA group. Conclusion: RNA interference silencing DcR3 can increase the sensitivity of pancreatic cancer to radiotherapy, which may be related to activation of Caspase-8/Caspase-3 apoptosis pathway and promoting tumor cell apoptosis.

Subject words: pancreatic cancer; decoy receptor 3; RNA interference; radiosensitivity; apoptosis

基金项目: 湖南省自然科学基金 (14JJ3136); 郴州市科技局基金 (CZ2013096)

通讯作者: 李 庆, 副院长, 教授, 主任医师, 硕士; 湘南学院附属医院
肿瘤防治中心, 湖南省郴州市北湖区人民西路 25 号
(423000), E-mail: liqing0685@163.com

收稿日期: 2017-03-14; **修回日期:** 2017-05-15

胰腺癌是一种恶性程度极高的消化系统肿瘤,近年来其发病率和死亡率逐渐上升,是预后最差的恶性肿瘤之一。由于胰腺癌早期症状隐匿,明确诊断时往往已是晚期,手术切除率低,且术后存活率极低,放疗是其重要治疗方法,然而单纯放疗并没有给患者带来明显的生存获益,究其原因可能是胰腺癌细胞对放疗不敏感^[1,2]。因此,探索如何增加胰腺癌细胞的放射敏感性有重要的临床意义。

DcR3 (decoy receptor 3) 又称为诱骗受体,是一种表面受体,也是一种特殊的细胞凋亡抑制剂,能和肿瘤坏死因子超家族成员 Fas 配体、LIGHT 以及 TL1A 相结合,对他们介导的细胞凋亡起负调控作用^[3,4]。大量研究发现 DcR3 在胰腺癌中呈高表达,与胰腺癌细胞凋亡密切相关^[5-7]。细胞凋亡的失活状态在肿瘤发展中起着关键作用,并且细胞凋亡与肿瘤细胞的放射敏感性有关,诱导肿瘤细胞凋亡是放疗和化疗的主要目的之一,凋亡指数(AI)低的细胞对放射拮抗性大,放射效果差。因此诱导肿瘤凋亡是提高恶性肿瘤放射敏感性的重要方法。

本研究用 RNA 小干扰技术沉默 DcR3,旨在观察 DcR3siRNA 对人胰腺癌 AsPC-1 细胞裸鼠移植瘤放射增敏的效果,并探讨其增敏机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂及细胞株

ELISA 检测试剂盒购自美国 Bio-Techne 公司; Caspase-8、Caspase-3、 β -action 和 DcR3 抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司; Alkaline phosphatase Conjugated anti-rabbit/mouse IgG 二抗购自 Sigma 公司; 核蛋白提取试剂盒购自美国 Pierce 公司; TUNEL 凋亡检测试剂盒购自 Promega 公司。人胰腺癌细胞株 AsPC-1 由美国密苏里大学 Ellis Fischel 肿瘤中心方玉江教授惠赠。

1.2 DcR3siRNA 的构建

应用筛选 siRNA 的软件,选取 DcR3 靶序列是 5'-CGCUGCAGCCUCUUGAU GGAGAUGUCC-3',由上海生工合成 DcR3 特异性 siRNA 序列:sense sequence: 5'-ACACCCACCUACCCCUGGCdTdT-3'; antisense sequence: 5'-GCCAGGGGUAGG UGGGUGUdTdT-3'。

1.3 实验动物

6 周龄 BALB/c nu/nu 雄性裸小鼠,体质量 18~

22g,共 60 只,均购自中南大学动物学部[动物合格证号:SCXK(湘)2015-0006]。

1.4 人胰腺癌裸鼠移植瘤动物模型的建立及动物实验

将 AsPC-1 细胞按 $1 \times 10^7/\text{ml}$ 每只分别接种于 6 周龄裸鼠左后肢腹股沟。接种后第 7d 当裸鼠皮下肿瘤平均长径为 8mm 左右时。将移植瘤裸鼠随机分为 4 组($n=15$)。第 1 组 PBS 组,1 周后裸鼠皮下瘤内多点注射剂量 150 μl 的 PBS; 第 2 组 DcR3siRNA 组,脂质体与 DcR3siRNA 质粒的合成比例为 3.5:1,1 周后裸鼠皮下瘤内多点注射含有 150 μl DcR3siRNA 的脂质体混合物,每天 1 次,连续 7d; 第 3 组放疗组(RT),用 1%戊巴比妥钠麻醉裸鼠后,仰卧位固定,充分暴露左后肢腹股沟处的肿瘤,肿瘤表面覆盖 5mm 组织补偿胶体,正常组织覆盖铅安全屏障,直线加速器(西门子 Primus-M 型加速器),6MeV 电子线照射,源皮距(SSD)=100cm,剂量率为 2Gy/min,射野 3cm $\times$ 3cm,每天 2Gy,连续 5d; 第 4 组 DcR3siRNA+放疗组,即 1 周后裸鼠皮下瘤内多点注射含有 150 μl DcR3siRNA 的脂质体混合物,每天 1 次,连续 7d,并予 6MeV 电子线照射,放射治疗的方法同第 3 组。开始治疗后,每间隔 4d 测量并计算肿瘤体积,以每次肿瘤体积的均数绘制生长曲线,肿瘤体积的计算公式为 $VT(\text{mm}^3) = ab^2/2$, a 和 b 分别为长径和短径。荷瘤 24d 后脱颈处死裸鼠,剥离肿瘤,称重。并计算抑瘤率(inhibitory rate, IR),抑瘤率(IR)(%) = $[(VA-VB)/VA] \times 100\%$, A 和 B 分别为对照组和实验组。

1.5 ELISA 检测实验各组移植瘤中 DcR3 的蛋白量

应用 Pierce 公司试剂盒提取细胞蛋白,进行 ELISA 实验。首先用浓度 100 $\mu\text{l}/\text{孔}$ 的抗 DcR3 mAb 包被 ELISA 板,置 37 $^{\circ}\text{C}$, 4h; 再用 5%小牛血清置 37 $^{\circ}\text{C}$ 封闭 40min,封闭时将封闭液加满各反应孔,封闭结束后用洗涤液满孔洗涤 3 遍,每遍 3min; 将稀释好 DcR3 纯标品和待测样品加入酶标反应孔中,每样品至少加双孔,每孔 100 μl ,置于 37 $^{\circ}\text{C}$, 40~60min,用洗涤液满孔洗涤 3 遍,每遍 3min; 最后将生物素标记的抗 DcR3 抗体加入板中,室温孵育 1h,每孔加入底物 TMB 100 μl 的置 37 $^{\circ}\text{C}$ 避光放置 10min,加入终止液显色,492 下读数。

1.6 Western Blot 检测各组 DcR3、Caspase-8 和 Caspase-3 的蛋白表达

肿瘤组织加入细胞裂解 RIPA 缓冲液裂解细

胞,提取总蛋白。测定浓度后各取 100 μ g 蛋白样本进行电泳,通过电转印法将蛋白从聚丙烯酰胺凝胶上转移至硝酸纤维素滤膜(PVDF)上,5%脱脂奶常温封闭 1h,加入一抗(DcR3, β -action:1:500;Caspase-8 和 Caspase-3:1:1000),于 4 $^{\circ}$ C 过夜,TBST 洗膜后加入相应的二抗(1:1000)常温孵育 1h,最后 NBT/BCIP 显色,将胶片扫描,用凝胶图像处理系统 Quantity One 分析目的条带灰度值,相对蛋白的表达量=目的蛋白灰度值/ β -action 灰度值。

1.7 免疫组织化学方法分析 Caspase-8 和 Caspase-3 的表达

移植肿瘤组织经中性甲醇固定,用 PBS 洗 5min $\times$ 2 次,然后浸在含有 3% H_2O_2 PBS 中室温中封闭 10min 以消除内源性过氧化物;然后用 PBS 洗 2 次,浸在含有 5% 正常马血清 (NSH)+1% 正常山羊血清 (NGS)的 PBS 溶液 20min 阻断非特异性结合后,滴加 Caspase-8 和 Caspase-3 一抗 (1:400)37 $^{\circ}$ C 静置孵育 1h,用 PBS 冲洗 3 次,滴加辣根过氧化物酶标记的二抗(1:500)室温 60min;PBS 洗 3 次,在 DAB 显色 2~5min,用 Gill's 苏木素衬染、脱水封片,光镜观察。根据阳性细胞染色强度判断:细胞无染色记 0 分(-),细胞染成浅棕色为弱阳性计 1 分(+),细胞染成棕黄且无背景着色或细胞染成深棕黄并有浅棕色背景为中度阳性计 2 分(++),染成棕褐色且无背景着色为强阳性计 3 分(+++);根据阳性细胞表达数计分:未见染色细胞计 0 分(-),染色细胞表达数 $\leq$ 25%计 1 分(+),染色细胞表达数计 26%~50%计 2 分(++),染色细胞表达数 $>$ 50%计 3 分(+++)。两者积分 0~2 分判定为阴性, $>$ 2 分为阳性。

1.8 TUNEL 检测实验各组肿瘤细胞的凋亡

将肿瘤组织连续切片,置 45~50 $^{\circ}$ C 孵育箱内 48h,用 4%多聚甲醛固定细胞 40min 后 PBS 冲洗 1 次。加入含 0.1% Triton X-100 的 PBS,冰浴孵育 3min,PBS 冲洗 1 次。然后用 100 μ l 20 μ g/ml Proteinase K 溶液在室温下处理 20min,增加细胞膜的通透性后,用 PBS 冲洗 3 次;制备 50 μ l 的 TUNEL 反应混合液:用 2 μ l TdT 酶+48 μ l 生物素标记的 Biotin-dUPT。加 50 μ l TUNEL 反应混合液于玻片上,在暗湿盒中反应 37 $^{\circ}$ C $\times$ 1h。PBS 冲洗 3 次,用抗荧光淬灭封片液封片后荧光显微镜下观察。使用的激光波长范围为 450nm,发射波长范围为 515nm(绿色荧光)。阳性细胞的细胞核发绿光,观察 10 个 100 倍镜下视

野,每个视野计数 200 个细胞,计数其中阳性细胞数,取其平均数为凋亡指数。

1.9 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计学软件对实验所得数据进行分析,用 two-tailed student t-test 统计评估肿瘤体积大小和肿瘤重量;所有计量资料均用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 胰腺癌 AsPC-1 细胞裸鼠移植瘤的生长以及抑制率的分析

动物实验结果显示:与 PBS 组相比,DcR3siRNA 组、RT 组、DcR3siRNA+RT 组均能抑制肿瘤生长,3 种治疗方法的抑瘤率平均值分别为:46.87% $\pm$ 3.58%、70.68% $\pm$ 4.36%和 94.53% $\pm$ 3.17%,DcR3siRNA+RT 组对肿瘤的抑制率明显高于单独 RT 组($\chi^2=9.136$, $P=0.011$);与 RT 组相比,DcR3siRNA+RT 组的抑瘤率为 87.86% $\pm$ 5.17%(Figure 1A)。处死裸鼠后 PBS 组、DcR3siRNA 组、RT 组和 DcR3siRNA+RT 组肿瘤重量分别为 0.95 $\pm$ 0.03g、0.65 $\pm$ 0.03g、0.46 $\pm$ 0.02g 和 0.17 $\pm$ 0.06g,DcR3siRNA+RT 组瘤重明显轻于 RT 组和 DcR3siRNA 组,与 RT 组相比,差异有统计学意义($t=27.551$, $P<0.001$)(Figure 1B)。

2.2 DcR3 在胰腺癌 AsPC-1 细胞裸鼠移植瘤中的表达

采用 ELISA 检测 DcR3 蛋白量,结果显示:DcR3siRNA 组和 DcR3siRNA+RT 组 DcR3 蛋白量明显少于其他两组,其中 DcR3siRNA+RT 组 DcR3 蛋白量为 192.4 $\pm$ 35.8pg/ml 明显少于 RT 组的 916.2 $\pm$ 53.1pg/ml,两者之间有显著性差异($t=21.158$, $P<0.001$)(Figure 2A);应用 Western blot 检测各组 DcR3 蛋白的表达进一步证实了注射 DcR3siRNA 后可以明显沉默 DcR3 蛋白的表达,其沉默效应与 ELISA 检测检测结果一致(Figure 2B、C)。

2.3 各组胰腺癌裸鼠移植瘤中 Caspase-8 和 Caspase-3 蛋白表达的变化

免疫组化结果显示:PBS 组、RT 组、DcR3siRNA 组、DcR3siRNA+RT 组的 Caspase-8 和 Caspase-3 阳性表达率分别为 10%和 12%、21%和 19%、34%和 37%、56%和 61%。DcR3siRNA+RT 组的 Caspase-8

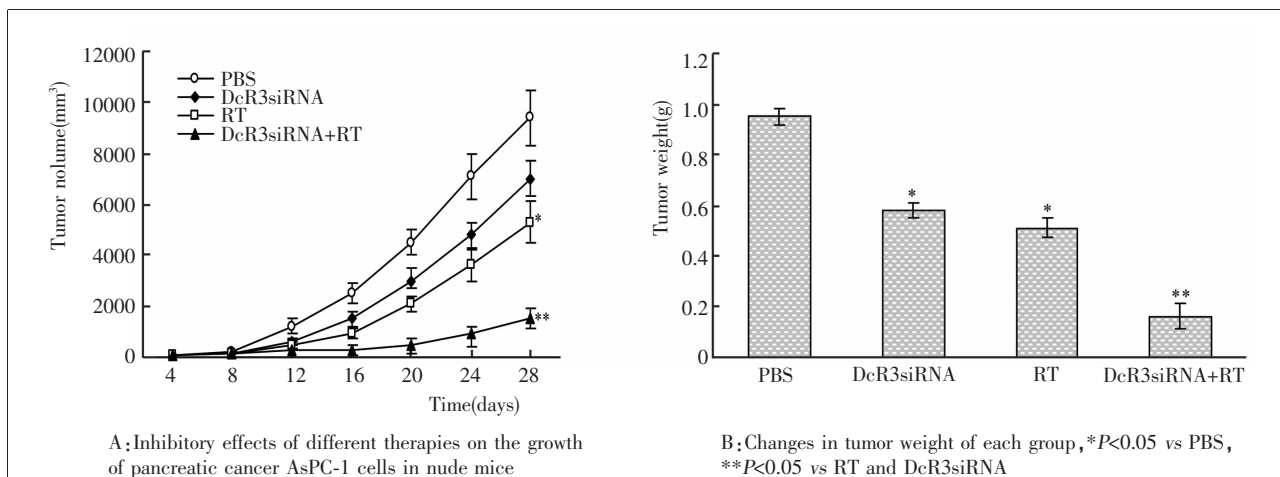


Figure 1 Therapeutic effect of DcR3siRNA combined with radiotherapy on subcutaneous transplantation of AsPC-1 cells in nude mice

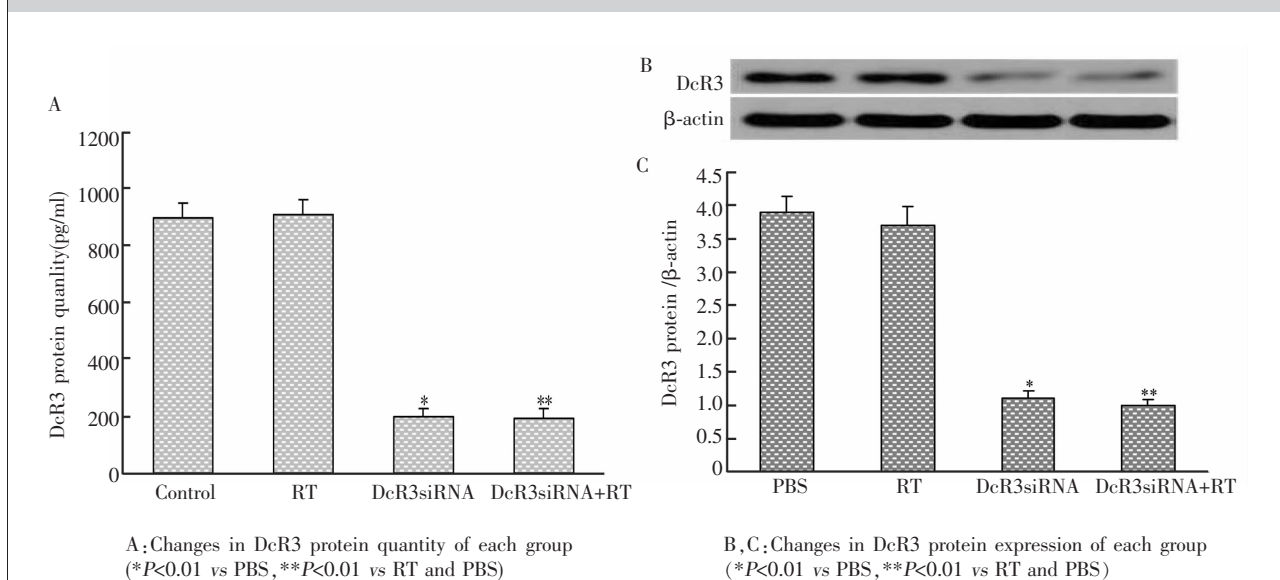


Figure 2 Expression of DcR3 protein in nude mice transplanted tumor of each group

和 Caspase-3 蛋白表达较其他组明显上升,与 RT 组相比,两者之间有显著性差异 ($\chi^2_{\text{caspase-8}}=11.541, P=0.007; \chi^2_{\text{caspase-3}}=13.244, P=0.002$) (Figure 3A、B)。Western blot 检测各组 Caspase-8 和 Caspase-3 的蛋白表达,结果显示:DcR3siRNA+RT 组中 Caspase-8 和 Caspase-3 的蛋白表达水平高于其他各组的表达,其中 DcR3siRNA+RT 组 Caspase-8 和 Caspase-3 的蛋白相对表达水平分别是 RT 组的 2.5 倍和 3.2 倍,两组之间 Caspase-8 和 Caspase-3 的蛋白表达水平有显著性差异(Figure 3C、D)。Western blot 结果进一步证实注射 DcR3siRNA 后可以上调 Caspase-8 和

Caspase-3 的表达,其上调的效应与免疫组化结果一致。

2.4 各组裸鼠移植瘤组织肿瘤细胞凋亡的变化

TUNEL 检测显示 PBS 组、RT 组、DcR3siRNA 组、DcR3siRNA +RT 组凋亡指数分别为 $4.7\% \pm 1.15\%$ 、 $15.3\% \pm 3.41\%$ 、 $24.8\% \pm 2.72\%$ 和 $47.8\% \pm 1.52\%$, DcR3siRNA 组、RT 组以及 DcR3siRNA+RT 组均可见凋亡细胞,其中 DcR3siRNA+RT 组肿瘤细胞凋亡数显著多于单独 RT 组,两者之间有显著性差异 ($\chi^2=15.627, P<0.001$),并且也高于 RT 和 DcR3siRNA 两组之和 (Figure 4)。

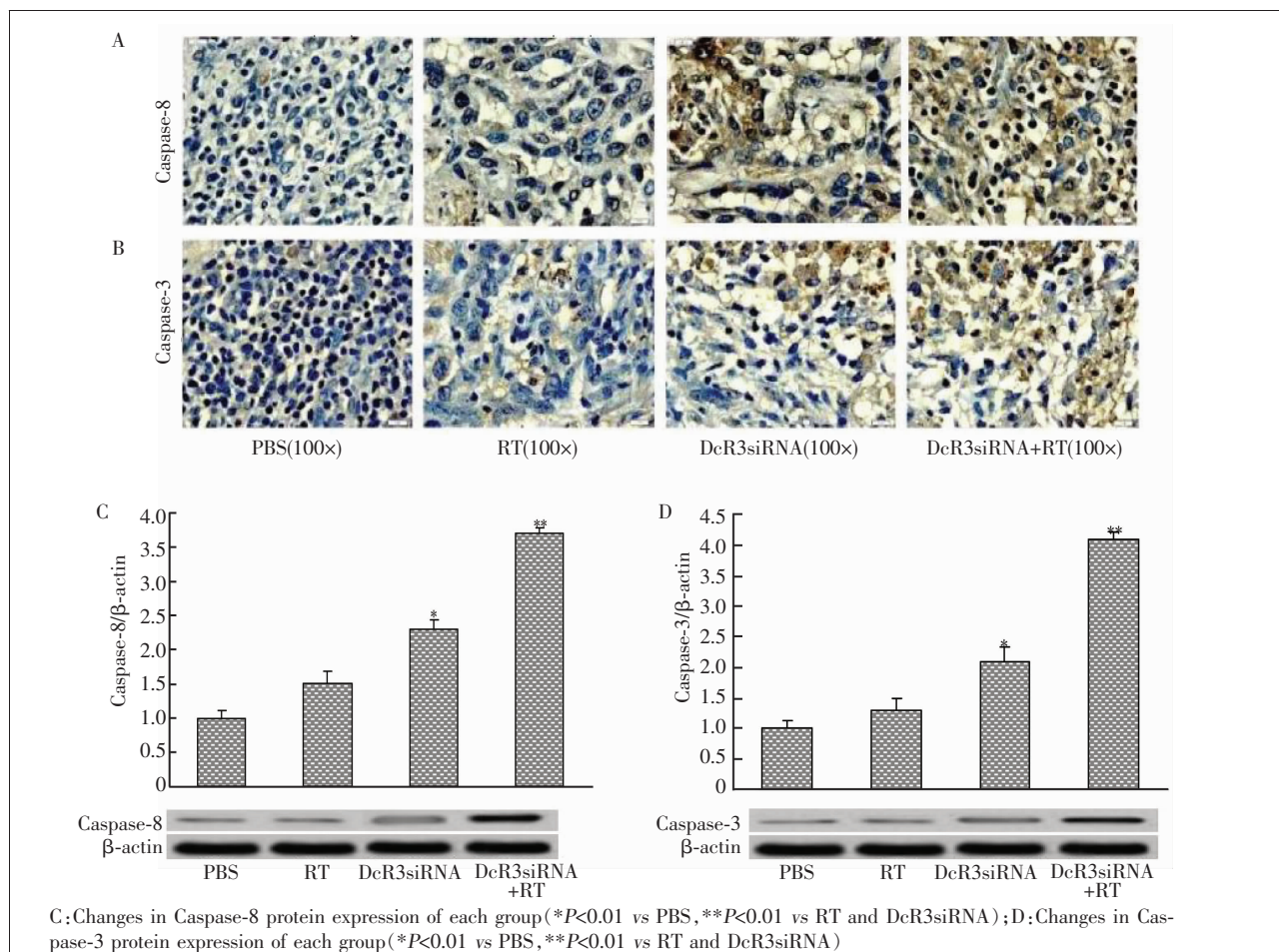


Figure 3 Expression of Caspase-8 and Caspase-3 proteins in transplanted tumor tissues

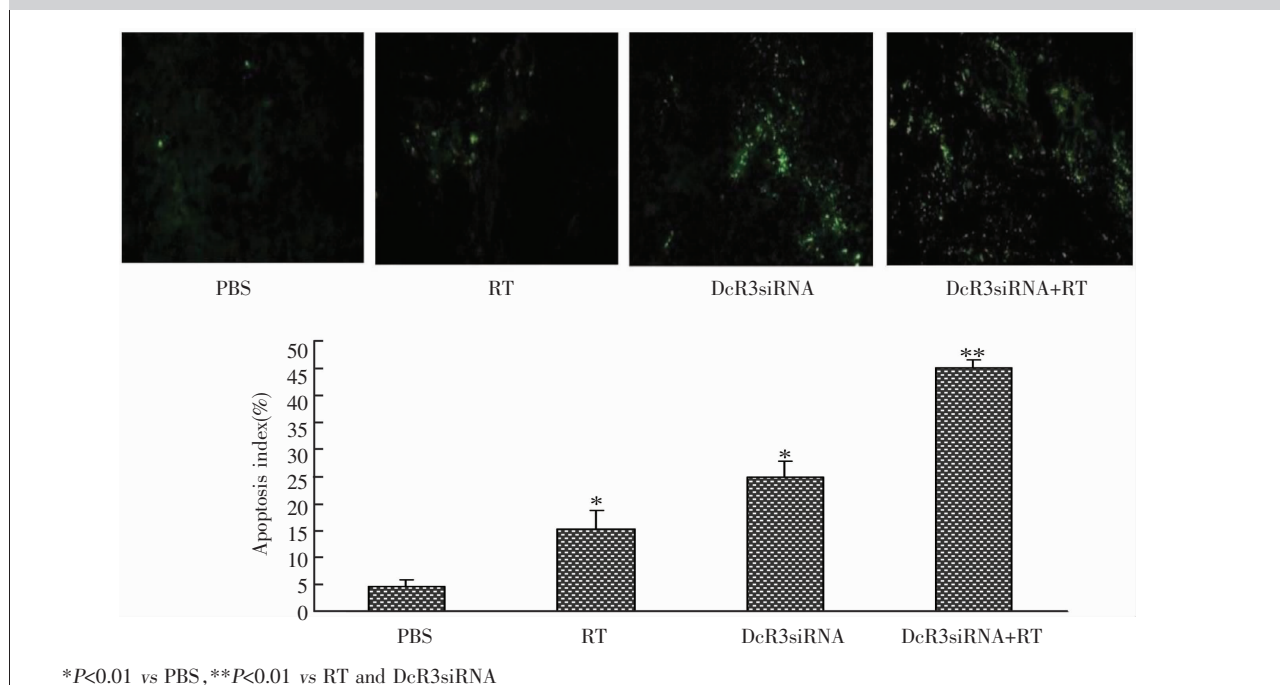


Figure 4 Changes of tumor cell apoptosis in transplanted tumor

3 讨论

DcR3 作为一种新发现的具有免疫抑制作用的分子,大量的研究证明 DcR3 能够阻断 Fas、LIGHT 以及 TL1A 配体诱导产生的细胞凋亡,从而具有强大的抗凋亡效应^[8]。因此,敲除 *DcR3* 基因促进细胞的凋亡成为增加肿瘤放化疗敏感性新的研究热点。Sung 等^[9]对肺癌细胞研究发现,DcR3 的高表达,增强了肿瘤细胞对放射的抵抗,当敲除 DcR3 后,可以明显增加肿瘤细胞凋亡,从而增加肺癌细胞的放射敏感性。Liang 等^[10]研究提示沉默肝癌细胞 DcR3 的高表达,可以增加 TRAIL 诱导的肿瘤凋亡细胞,从而肝癌细胞对放化疗的敏感性。

本实验将 DcR3siRNA 注射瘤内,体内实验发现 DcR3siRNA 联合放疗组肿瘤的体积和体重都明显低于其他各组,表现出良好放疗效果。放疗后 DcR3 低表达组凋亡率明显大于 DcR3 高表达组的凋亡率。说明沉默 DcR3 后可以促进放射诱导的凋亡,从而增加人胰腺癌 AsPC-1 细胞对放射的敏感性。

DcR3 调节细胞的凋亡是通过与 FasL、LIGHT 以及 TL1A 竞争性的结合而阻断凋亡信息传导来实现的^[11]。凋亡信号传导与 Caspase 的激活密切相关,所有的 Caspase 均以无活性的酶原形式存在,一经激活将产生 Caspase 级联反应,最终导致细胞凋亡。其中 Caspase-3 被认为是细胞凋亡中的关键蛋白酶,激活的 Caspase-3 能促进细胞凋亡^[12]。本实验发现注射 DcR3siRNA 后移植瘤中的 Caspases-8 和 Caspases-3 都存在明显的上调现象。Caspases-8 是凋亡通路的启动基因,其下游就是 Caspases-3, Caspases-3 被认为是线粒体凋亡途径的最终执行者^[13]。我们的实验结果提示 DcR3siRNA 诱导细胞凋亡增加细胞放射敏感性可能是通过激活 Caspases-8/Caspases-3 途径来实现的。

本研究表明 RNA 干扰沉默 DcR3 可以增加人胰腺癌细胞裸鼠移植的放疗敏感性,其机制可能为沉默 *DcR3* 基因可激活 Caspases-8/Caspases-3 凋亡途径,促进细胞凋亡所致。提示 DcR3→Caspases-8→Caspases-3 通路在人胰腺癌放疗敏感性中起着重要的作用,有望成为人胰腺癌细胞基因治疗新的靶点之一。

参考文献:

[1] Wang P, Huang Z, Cui Y. Early diagnosis of pancreatic

cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2015, 21 (10): 795-798. [王平, 黄镇, 崔彦. 胰腺癌的早期诊断[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(10): 795-798.]

- [2] Xiang JF, Shi S, Liang DK, et al. Recent advances in basic research, clinical diagnosis and treatment of pancreatic cancer in 2015 [J]. China Oncology, 2016, 26(4): 281-289. [项金峰, 施恩, 梁丁孔, 等. 2015 年胰腺癌研究及诊疗前沿进展[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(4): 281-289.]
- [3] Xiu Z, Shen H, Tian Y, et al. Serum and synovial fluid levels of tumor necrosis factor-like ligand 1A and decoy receptor 3 in rheumatoid arthritis [J]. Cytokine, 2015, 72 (2): 185-189.
- [4] Liu W, Zhan C, Cheng H, et al. Mechanistic basis for functional promiscuity in the TNF and TNF receptor superfamilies: structure of the LIGHT: DcR3 assembly [J]. Structure, 2014, 22(9): 1252-1262.
- [5] Zhang Y, Li D, Zhao X, et al. Decoy receptor 3 suppresses FasL-induced apoptosis via ERK1/2 activation in pancreatic cancer cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 463(9): 1144-1151.
- [6] Zhou J, Song S, Li D, et al. Decoy receptor 3 (DcR3) overexpression predicts the prognosis and pN2 in pancreatic head carcinoma [J]. World J Surg Oncol, 2014, 12: 52.
- [7] Wang W, Zhang M, Sun W, et al. Reduction of decoy receptor 3 enhances TRAIL-mediated apoptosis in pancreatic cancer [J]. PLoS One, 2013, 8(10): e74272.
- [8] Pitti RM, Marsters SA, Lawrence DA, et al. Genomic amplification of a decoy receptor for Fas ligand in lung and colon cancer [J]. Nature, 1998, 396(6712): 699-703.
- [9] Sung HY, Wu HG, Ahn JH, et al. DcR3 inhibit p53-dependent apoptosis in gamma-irradiated lung cancer cells [J]. Int J Radiat Biol Cancer, 2010, 86(9): 780-790.
- [10] Liang C, Xu Y, Li G, et al. Down regulation of DcR3 sensitizes hepatocellular carcinoma cells to TRAIL-induced apoptosis [J]. Oncol Targets Ther, 2017, 10(2): 417-428.
- [11] Guang F, Gong PS, Wang ZC, et al. The role of tumor necrosis factor-related apoptotic ligands in tumor radiotherapy [J]. Chin J Radiol Med Prot, 2014, 34 (3): 231-234. [关锋, 龚平生, 王志成, 等. 肿瘤坏死因子相关凋亡配体在肿瘤放射治疗中的作用[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2014, 34(3): 231-234.]
- [12] Yuan J, Najafov A, Py BF. Roles of Caspases in necrotic cell death [J]. Cell, 2016, 167(7): 1693-1704.
- [13] Zhang HB, Xin Y, Zhang LZ. The in vitro experimental study of influence on change of MMP, Caspase-3 activity and apoptosis with low dose radiation in leukemia K562 [J]. Journal of Chinese Oncology, 2015, 21 (12): 1004-1009. [张海兵, 辛勇, 章龙珍. 低剂量照射对 K562 细胞凋亡、MMP 及 Caspase-3 活性影响的实验研究[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(12): 1004-1009.]