

TRAIL 在肿瘤临床研究中的应用进展

李金钱¹, 王加茹¹, 徐宛婷¹, 李皖豫¹, 罗英花², 朴仙姬³, 张翼¹,
王浩¹, 金成浩¹

(1. 黑龙江八一农垦大学生命科学技术学院, 黑龙江 大庆 163319; 2. 黑龙江八一农垦大学动物科学技术学院, 黑龙江 大庆 163319; 3. 哈尔滨医科大学附属第五医院, 黑龙江 大庆 163316)

摘要: TRAIL 是肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 超家族成员之一, 可作为抗肿瘤因子选择性诱导肿瘤细胞发生凋亡。由于 TRAIL 在诱导肿瘤细胞凋亡的同时对正常细胞无明显毒副作用, 所以临床上 TRAIL 被用于多种癌症的治疗且已取得显著的成果。但 TRAIL 的临床治疗效果渐受到体内半衰期短、靶向性差等因素的限制, 导致一些癌细胞对 TRAIL 产生抗性, 进而限制其在临床上的应用。因此, 人们对 TRAIL 与递送载体和敏化剂的联合应用进行研究, 以此增强其敏感性和靶向杀伤癌细胞的能力。全文对临床治疗中 TRAIL 与其递送载体及敏化剂联合应用的进展进行综述。

关键词: TRAIL; 递送载体; 敏化剂

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)10-0904-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.10.B011

Application of TRAIL in Clinical Cancer Research

LI Jin-qian¹, WANG Jia-ru¹, XU Wan-ting¹, LI Wan-yu¹, LUO Ying-hua², PIAO Xian-ji³,
ZHANG Yi¹, WANG Hao¹, JIN Cheng-hao¹

(1. College of Life Science & Biotechnology, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing 163319, China; 2. College of Animal Science & Veterinary Medicine, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing 163319, China; 3. The Fifth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Daqing 163319, China)

Abstract: TRAIL is a member of the tumor necrosis factor (TNF) superfamily, and it can be used as an anti-tumor factor to selectively induce tumor cell apoptosis. Since it has no obvious toxic side effects on normal cells, TRAIL has been clinically used for treatment of various cancers and has achieved promising results. However, the short half-life in vivo, poor targeting, and resistance of some cancer cells limit its clinical application. Therefore, the combination of TRAIL with delivery carrier and sensitizers has been studied to enhance its sensitivity and targeting ability to cancer cells. This article reviews the advances of TRAIL combined with delivery vehicles and sensitizers in clinical application.

Subject words: TRAIL; delivery vehicle; sensitizer

目前, 癌症传统治疗方法包括手术治疗、化学治疗和放射治疗, 但这些方法在杀死肿瘤细胞的同时对正常细胞均具有较强的毒副作用^[1]。因此, 寻找一种高效、安全且低毒的治疗方式尤为重要。新型抗癌剂 TRAIL 作为传统化疗药物的替代品可以诱导绝

大多数肿瘤细胞发生凋亡, 并对正常细胞毒性作用较小^[2]。一些具有生物活性的重组人 TRAIL 和针对 TRAIL-R1 及 TRAIL-R2 的抗体制剂已被开发, 并应用于临床 I、II 期治疗^[3]。但是随着 TRAIL 制剂的深入研究, 发现一些可溶性 TRAIL 的临床试验效果却不理想, 主要受到其半衰期短、药效低及靶向性差等因素的限制, 使得一些肿瘤细胞的凋亡过程受到抑制, 并产生抗性^[4]。因此, 一些 TRAIL 衍生物 (如 z-TRAIL、TNC-TRAIL 及 PEG-TRAILi) 和 TRAIL-R1、TRAIL-R2 单克隆抗体的拮抗剂 (mapatumumab) 被

基金项目: 黑龙江省科学基金项目 (LC2015036); 黑龙江省大学生创新创业训练计划项目 (201710223001)

通信作者: 金成浩, 教授, 博士生导师, 博士; 黑龙江八一农垦大学生命科学技术学院分子病理和药效学实验室, 黑龙江省大庆市高新区新阳路 2 号 (163319); E-mail: jinchenghao3727@qq.com

收稿日期: 2018-03-31; 修回日期: 2018-07-11

发现,以延长半衰期和增强稳定性^[5]。此外,为了进一步改善 rTRAIL 衍生物单药的治疗效果,提高其治疗的靶向性和杀伤活性,对于 TRAIL 的联合疗法进行了深入研究。最新研究发现,TRAIL 与其递送载体及敏化剂联合应用后对肿瘤的治疗具有较好的成效。接下来,本文将对 TRAIL 与递送载体(可以装载目的物并把目的物转运到靶细胞或宿主细胞的一种介质)及 TRAIL 与敏化剂(某一物质加入可以使机体更有效的吸收 TRAIL)在临床治疗中的应用进行阐述。

1 TRAIL 的结构与功能

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TNF related apoptosis inducing ligand, TRAIL) 又称凋亡素 2 配体 (Apo2 ligand, Apo-2L),是由胞浆区、跨膜区和胞膜外区构成的 II 型跨膜蛋白,隶属于 TNF 细胞因子超家族。TRAIL 非共价同源三聚体的结合受体包括死亡受体 4(DR4)、死亡受体 5(DR5)、诱骗受体 1(DcR1)、诱骗受体 2(DcR2)及可溶性受体骨保护素(OPG)。配体三聚化是 TNFSF 成员发出的信号,在血清低浓度的条件下三聚体会发生解离,导致 TRAIL 降解。因此,三聚体的稳定化是 TRAIL 发挥作用的前提^[6]。研究显示,TRAIL 对肿瘤细胞的作用是双向的,当其在胞膜外与死亡受体(DR)结合后可诱导肿瘤细胞发生凋亡;而 TRAIL 与含无功能死亡结构域或没有死亡结构域的 DcR 和 OPG 结合时,不仅无法诱导肿瘤细胞凋亡,还会抑制肿瘤细胞的凋亡作用^[7]。

2 TRAIL 在临床治疗中的应用

2.1 TRAIL 与递送载体在临床治疗中的应用

对于开发有效的基因治疗载体来说,病毒是一个很好的选择。过去利用慢病毒和腺病毒等在宿主中的高度表达转基因作为递送 TRAIL 的载体,如:可溶性 TRAIL(sTRAIL)和 Bcl-2 shRNA 同时转染到慢病毒载体后通过表达 TRAIL 和下调 Bcl-2 来诱导淋巴瘤细胞凋亡达到治疗淋巴瘤^[8];sTRAIL 与生物荧光蛋白载体转染造血干细胞后可用于追踪并治疗胶质母细胞瘤^[9];慢病毒介导的 RNAi 技术对

TRAIL 诱导受体基因进行沉默后可提高 TRAIL 的诱导凋亡能力^[10]。腺伴随病毒(AAV)相比慢病毒和腺病毒可以更稳定地整合到未分裂或已分裂的细胞中,且免疫原性较低。当 TRAIL 与 AAV 融合时,可用于治疗非小细胞肺癌、肾细胞癌及胶质母细胞瘤等恶性肿瘤^[11]。此外,口服或腹膜内给予 rAAV-TRAIL,可以有效抑制肿瘤生长,而对正常肝细胞无明显毒副作用,说明 rAAV2-sTRAIL 在肝、肺和结肠癌的治疗中具有较大的潜力^[12]。综合以上研究结果发现,病毒载体递送是一种可以有效表达 sTRAIL 的方法,对肿瘤的治疗也具有重要的意义。但病毒在人体大量复制且免疫原性较强,因此,需要确保病毒系统进行转化的安全性,避免其它并发症。

随着基因治疗载体的逐渐成熟,人们将研究方向转为细胞治疗载体。研究发现,许多类型的干细胞对肿瘤均具有靶向性,在修饰状态下的成体干细胞可以抑制肿瘤生长,这些特征使得干细胞成为治疗癌症和向特殊肿瘤递送药物的候选者^[13]。将表达 sTRAIL 的干细胞植入到人工合成的细胞支架中,可延长干细胞活性,利用干细胞的靶向性对肿瘤细胞进行局部定位,从而发挥抑制肿瘤生长或诱导肿瘤细胞凋亡的作用。为了进一步验证,以小鼠的神经胶质瘤、淋巴瘤及肺部肿瘤转移模型为研究对象,采用相同方法进行实验,发现肿瘤细胞的生长受到明显抑制^[14]。此外,TRAIL 干细胞胶囊也可延迟恶性肿瘤和侵入性脑部肿瘤的再生长,显著提高宿主的存活率。这些结果表明,利用可表达 TRAIL 的干细胞作为载体,对转移性肿瘤的治疗具有潜在的临床意义。

纳米粒子可以靶向药物递送、控制药物释放且能改善药物稳定性,研究者将 TRAIL 与纳米级递送系统[通常是纳米颗粒(NP)]进行联合应用^[15],其中,纳米颗粒包括胶束、脂质体、纳米凝胶和纳米球,它能够主动或被动地递送活性化合物,将 NPs 设计为特定的物理性质,如超顺磁性、发射光对时变电磁场或电场的谐振响应等,使得它们易于被外部刺激所激发,进而成为智能纳米平台。纳米粒子还具有信号灵敏度更高,空间分辨率好的优点,可以有效、迅速地目标位置递送药物,控制它们的载药、释放和肿瘤靶向特征,在癌症的诊断和治疗中扮演着重要的角色。Thao 等^[16]利用人血清白蛋白(HSA)以纳米颗粒的形式递送多柔比星和 TRAIL,在实现与化疗

药物联合的同时,拥有纳米药物稳定性好、生物利用度高、靶向性强及穿透力强的特点,在结肠癌的体内、体外研究中此纳米颗粒(TrAIL/Dox HSA-NPs)均表现协同诱导结肠癌细胞凋亡的良好效果。其他体内、体外研究结果显示,使用与磁性氧化铁纳米颗粒结合的TrAIL较单一药物TrAIL相比,通过增加caspase-3/8和PARP的表达量对胶质瘤细胞和胶质瘤干细胞表现出更好的抗肿瘤活性^[17]。近几年研究发现了一种刺激敏感型的纳米载体—智能脂质体,可以利用其特定位点的靶向配体,在靶向组织或细胞区室内特异性释放其内容物。如二甲双胍的新型脂质体载体(DOBP)可以将TrAIL质粒包裹在脂质鱼精蛋白-DNA(LPD)的纳米颗粒(NPs)中(即DOBP-LPD-TrAIL NPs)进行系统基因传递,二甲双胍和TrAIL可以发挥协同作用,进而诱导非小细胞肺癌发生凋亡。此外,DOBP-LPD-TrAIL NPs缩短了TrAIL到达肿瘤部位的时间,表现出更好地延迟肿瘤进展的优势^[18]。TrAIL和递送载体的联合使用研究^[19-25]见附录表1。

通过研究发现,将TrAIL与纳米级递送系统联合应用,不仅可以延长TrAIL在体内的滞留时间、增加表达量,还可控制药物的释放速度及增强靶向性,从而促进TrAIL的释放,更好地形成DISC、募集半胱天冬酶-8和活化半胱天冬酶-3,最终诱导肿瘤细胞发生凋亡。在TrAIL促凋亡的固有属性基础上,进一步增强其稳定性和靶向性,以获得理想的诊断特性和治疗效果。

2.2 TrAIL与敏化剂在临床治疗中的应用

由于癌细胞对TrAIL的治疗逐渐产生抗性,因此,研发一种既能有效增强癌细胞对TrAIL的敏感性,又能靶向诱导癌细胞凋亡的双重靶向联合药物十分重要。研究显示,一些敏化剂与TrAIL联合应用时,可有效提高癌细胞的凋亡率。生长抑制因子(ING4)和TrAIL基因都具有独特的抗肿瘤机制,对二者联合疗法和单一疗法处理溶瘤腺病毒(OAd)时肿瘤细胞的活性和安全性进行评估,发现ING4和TrAIL的联合疗法对人肝癌原位小鼠模型的诱导凋亡作用明显强于其单药治疗,且不引起明显的毒性,表明两种抑制剂的联合应用可以更有效地克服癌症抗性,为治疗多基因、高耐药的癌症(如HCC)提供更有意义的治疗策略^[26]。此外,一些研究表明,在肿

瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子(TWEAK(Fn14的特异性配体))的作用下,可溶性TrAIL分子可与成纤维细胞生长因子诱导型14(Fn14)分子组合成融合蛋白(Fn14-TrAIL)。当TWEAK和Fn14-TrAIL在一起孵育时可迅速形成稳定的复合物,如TrAIL活性的高级寡聚体,相较于单体TrAIL可以更有效、快速地诱导造血恶性细胞的凋亡^[27]。

除了一些协同TrAIL诱导癌细胞凋亡的正调控致敏剂以外,一些抑制TrAIL诱导细胞凋亡的负调节剂也相继被报道,如HSP90 α 抑制剂。HSP90 α 可以通过招募细胞型Fas相关死亡域样蛋白1- β 转换酶抑制蛋白(c-FLIP)来增强肿瘤细胞对TrAIL的抗性。因此,合适的HSP90 α 抑制剂可被认为是TrAIL的实际敏化剂。研究发现,使用17-AAG作为HSP90抑制剂与TrAIL组合用于治疗癌症,这个组合可以通过抑制磷脂酰肌醇-3-激酶和蛋白激酶B(PI3K/Akt)或核因子 κ B(NF- κ B)通路来增强TrAIL杀伤癌细胞的能力^[28];利用全基因分析表明miRNA在GBM细胞中负调节TrAIL敏感性中起重要作用,是通过抑制关键功能蛋白的表达来削弱TrAIL依赖性细胞凋亡,证明miR-7是GBM细胞中TrAIL敏感性的天然敏化剂^[29-30]。另外,表观遗传修饰在肿瘤细胞抵抗TrAIL诱导的细胞凋亡中发挥着重要作用,在某些髓系细胞系中失调的死亡受体可以被一些表观遗传修饰剂逆转^[31]。Zhou等^[32]发现,辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)可以通过下调抗凋亡介质来增强TrAIL信号传导,进而杀伤肿瘤细胞。当TrAIL和表观遗传调节剂(如组蛋白脱乙酰酶和组蛋白乙酰转移酶)联合应用时,也可以改善TrAIL在肿瘤复发中的治疗作用。Woo等^[33]研究发现,组织蛋白酶G抑制剂I(Cat GI)与TrAIL联合应用,可通过5-LOX介导的ROS下调癌细胞中存活蛋白的表达,升高癌细胞对TrAIL的敏感性,促进人肾癌(Caki,ACHN和A498)、肺癌(A549)和宫颈癌(Hela)细胞发生凋亡,并对正常细胞[系膜细胞(MC)和人皮肤成纤维细胞(HSF)]的生长无明显影响。TrAIL和敏化剂的联合使用研究^[34-42]见附录表2。

以上研究表明,敏化剂与TrAIL联合用药发挥协同作用可能的分子机制是选择性地诱导ER应激,通过PERK/ATF4/CHOP途径上调DR5,下调STAT3和存活蛋白如Bcl-2、cFLIP和Mcl-1等抗凋

亡蛋白的表达,激活细胞信号转导通路中 AMPK、caspase-3 和 JNK 途径,从而增强 TRAIL 介导的细胞凋亡敏感性。这些研究结果提示增强 TRAIL 抗性细胞的敏化程度或与敏化剂协同发挥 TRAIL 活性,对改善总体抗癌反应,克服耐药性,达到治疗肿瘤的目的具有重要意义。因此,鉴定有效的敏化剂可作为降低癌细胞对 TRAIL 抗性的一种有效方法,而且敏化剂和 TRAIL 的联合应用可作为一种新的治疗策略应用于临床。

3 小结与展望

综上所述,TRAIL 及其衍生物是一种可以特异性杀伤恶性细胞,而对正常细胞无毒副作用的生物制剂。目前,一些致敏剂、抑制剂和有效的递送载体与其联合应用后,不仅可以增强 TRAIL 的靶向性和致敏性,还可降低癌细胞对其产生的抗性,未来可能对肿瘤的临床治疗发挥重要作用。但 TRAIL 的半衰期短、靶向性差等问题尚未完全解决,其具体的抗肿瘤机制也未完全明确。因此,还需要从动物、细胞及分子水平上对 TRAIL 信号通路的激活、抑制和耐药机制进行更多、更深层次的研究,为开发协同或促进 TRAIL 生物活性的小分子蛋白奠定基础,为肿瘤治疗提供新的路径。

参考文献:

- [1] Guo XY, Liu F, Han XD, et al. Progress of molecular imaging-guided tumor immunotherapy[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2018, 45 (1): 47–51. [郭晓轶, 刘菲, 韩雪迪, 等. 分子影像引导肿瘤免疫治疗新进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2018, 45(1): 47–51.]
- [2] Miguel DD, Lemke J, Anel A, et al. Onto better TRAILs for cancer treatment [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(5): 733–747.
- [3] Mielczarekpalacz A, Sikora J, Kondraanasz Z. Assessment of concentrations of sTRAIL ligand and its receptors sTRAIL-R1 and sTRAIL-R2-markers monitoring the course of the extrinsic pathway of apoptosis induction: potential application in ovarian cancer diagnostics [J]. *Arch Med Sci*, 2017, 13(3): 624–628.
- [4] Nazim UM, Md R, Lee Y J, et al. Enhancement of TRAIL-induced apoptosis by 5-fluorouracil requires activating Bax and p53 pathways in TRAIL-resistant lung cancers[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(11): 18095–18105.
- [5] Chen L, Qiu Y, Hao Z, et al. A novel humanized anti tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand R2 monoclonal antibody induces apoptotic and autophagic cell death[J]. *Iubmb Life*, 2017, 69(9): 735–744.
- [6] Vanamee ES, Faustman DL. Structural principles of tumor necrosis factor superfamily signaling[J]. *Sci Signal*, 2018, 11(2): e4910–e4921.
- [7] Dawson S, Lawrie A. From bones to blood pressure, developing novel biologic approaches targeting the osteoprotegerin pathway for pulmonary vascular disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 169: 78–82.
- [8] Zhang X, Zhao L, Chen C, et al. The effect of lentivirus-mediated expression of tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand and shRNA against Bcl-2 on the growth of lymphoma cells [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(4): 710–717.
- [9] Wang XJ. Gene therapy using TRAIL-secreting menstrual blood derived mesenchymal stem cells against glioma [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2017. [王小军. 分泌可溶性 TRAIL 的宫血干细胞靶向胶质瘤的基因治疗研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2017.]
- [10] Qin CQ, Huang DS, Zhang C, et al. Lentivirus-mediated short hairpin RNA interference targeting TNF-alpha in macrophages inhibits particle-induced inflammation and osteolysis in vitro and in vivo[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1): 431–440.
- [11] Ren MX, Wang KX, Fang YF, et al. Progress in Molecular Biology of glioblastoma [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2017, 23(10): 863–867. [任铭新, 王可心, 方一帆, 等. 胶质母细胞瘤的分子生物学研究进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2017, 23(10): 863–867.]
- [12] Ru Q, Li W, Wang X, et al. Preclinical study of rAAV2-sTRAIL: pharmaceutical efficacy, biodistribution and safety in animals[J]. *Cancer Gene Ther*, 2017, 24(6): 251–258.
- [13] Marks PW, Witten CM, Califf RM. Clarifying stem-cell therapy's benefits and risks [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(11): 1007–1009.
- [14] Cafforio P, Viggiano L, Mannavola F, et al. pIL6-TRAIL-engineered umbilical cord mesenchymal/stromal stem cells are highly cytotoxic for myeloma cells both in vitro and in vivo[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 206–218.
- [15] Wu X, Wang S, Li M, et al. Nanocarriers for TRAIL delivery: driving TRAIL back on track for cancer therapy [J]. *Nanoscale*, 2017, 9(37): 13879–13904.
- [16] Thao le Q, Byeon HJ, Lee C, et al. Doxorubicin-bound albumin nanoparticles containing a TRAIL protein for targeted treatment of colon cancer [J]. *Pharm Res*, 2016, 33(3): 615–626.
- [17] Perlstein B, Finniss S A, Miller C, et al. TRAIL conjugated

- to nanoparticles exhibits increased anti-tumor activities in glioma cells and glioma stem cells in vitro and in vivo[J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(1):29–40.
- [18] Luo C, Miao L, Zhao Y, et al. A novel cationic lipid with intrinsic antitumor activity to facilitate gene therapy of TRAIL DNA[J]. *Biomaterials*, 2016, 102:239–248.
 - [19] Ren XW, Liang M, Meng X, et al. A tumor-specific conditionally replicative adenovirus vector expressing TRAIL for gene therapy of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Gene Ther*, 2006, 13(2):159–168.
 - [20] Zakaria AB, Picaud F, Rattier T, et al. Nanovectorization of TRAIL with single wall carbon nanotubes enhances tumor cell killing[J]. *Nano Letters*, 2015, 15(2):891–895.
 - [21] Wang Y, Santos A, Kaur G, et al. Structurally engineered anodic alumina nanotubes as nano-carriers for delivery of anticancer therapeutics [J]. *Biomaterials*, 2014, 35 (21): 5517–5526.
 - [22] Kaur G, Willsmore T, Gulati K, et al. Titanium wire implants with nanotube arrays: A study model for localized cancer treatment[J]. *Biomaterials*, 2016, 101:176–188.
 - [23] Mitchell MJ, Wayne E, Rana K, et al. TRAIL-coated leukocytes that kill cancer cells in the circulation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(3):930–935.
 - [24] Chandrasekaran S, Chan M F, Li J, et al. Super natural killer cells that target metastases in the tumor draining lymph nodes[J]. *Biomaterials*, 2016, 77:66–76.
 - [25] Xiang Y, Zhu X, Huang Q, et al. Real-time monitoring of mycobacterium genomic DNA with target-primed rolling circle amplification by a Au nanoparticle-embedded SPR biosensor[J]. *Biosens Bioelectron*, 2015, 66:512–519.
 - [26] Elshemi AG, Ashshi AM, Oh E, et al. Efficacy of combining ING4 and TRAIL genes in cancer-targeting gene virotherapy strategy: First evidence in preclinical hepatocellular carcinoma[J]. *Gene Ther*, 2018, 25(1):54–65.
 - [27] Prigozhina T B, Szafer F, Aronin A, et al. Fn14 TRAIL fusion protein is oligomerized by TWEAK into a superefficient TRAIL analog[J]. *Cancer Lett*, 2017, 400:99–109.
 - [28] Booth L, Roberts JL, Poklepovic A, et al. PDE5 inhibitors enhance the lethality of pemetrexed through inhibition of multiple chaperone proteins and via the actions of cyclic GMP and nitric oxide [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (1):1449–1468.
 - [29] Zhang X, Zhang X, Hu S, et al. Identification of miRNA-7 by genome-wide analysis as a critical sensitizer for TRAIL-induced apoptosis in glioblastomacells [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(10):5930–5944.
 - [30] Xiao Zhang, et al. MicroRNA-7: a critical sensitizer for TRAIL sensitivity in glioblastomacells[J]. *RNA Dis*, 2017, 4: e1620–e1623.
 - [31] Naimi A, Movassaghpour AA, Hagh MF, et al. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) as the potential therapeutic target in hematological malignancies [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98:566–576.
 - [32] Zhou W, Feng X, Han H, et al. Synergistic effects of combined treatment with histone deacetylase inhibitor suberoylanilidehydroxamic acid and TRAIL on human breast cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:28004–28019.
 - [33] Woo SM, Min KJ, Seo SU, et al. Up-regulation of 5-lipoxygenase by inhibition of cathepsin G enhances TRAIL-induced apoptosis through down-regulation of survivin [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(63):106672–106684.
 - [34] Min AH, Dong HL, Woo SM, et al. Galangin sensitizes TRAIL-induced apoptosis through down-regulation of anti-apoptotic proteins in renal carcinoma Caki cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:18642–18651.
 - [35] Na YJ, Lee DH, Kim JL, et al. Cyclopamine sensitizes TRAIL-resistant gastric cancer cells to TRAIL-induced apoptosis via endoplasmic reticulum stress-mediated increase of death receptor 5 and surviving degradation [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 89:147–156.
 - [36] Ke R, Vishnoi K, Viswakarma N, et al. Involvement of AMP-activated protein kinase and death receptor 5 in TRAIL-Berberine-induced apoptosis of cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):5521–5531.
 - [37] Zhixuan S, Liwei Z. Digitoxin increases sensitivity of glioma stem cells to TRAIL-mediated apoptosis [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 653:19–24.
 - [38] Kim EO, Kang SE, Im C R, et al. Tanshinone II A induces TRAIL sensitization of human lung cancer cells through selective ER stress induction[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(5): 2205–2212.
 - [39] Min KJ, Han MA, Kim S, et al. Osthole enhances TRAIL-mediated apoptosis through downregulation of c-FLIP expression in renal carcinoma Caki cells [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(4):2348–2354.
 - [40] Park D, Ha IJ, Park SY, et al. Morusin induces TRAIL sensitization by regulating EGFR and DR5 in human glioblastoma cells[J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(2):317–323.
 - [41] Min KJ, Um HJ, Seo SU, et al. Angelicin potentiates TRAIL-induced apoptosis in renal carcinoma Caki cells through activation of caspase 3 and down-regulation of c-FLIP expression[J]. *Drug Dev Res*, 2018, 79(1):3–10.
 - [42] Yoon JY, Cho HS, Lee JJ, et al. Novel TRAIL sensitizer taraxacum officinale F.H. Wigg enhances TRAIL-induced apoptosis in Huh7 cells [J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(4): 387–396.

表 1 TRAIL 和递送载体联合使用在肿瘤治疗中相关研究

载体	研究设计及作用机制	肿瘤	文献
病毒载体			
腺病毒	通过修饰的 AFP 启动子的控制下表达 E1A 以介导病毒复制和以增强 TRAIL, 表明来自病毒载体的 TRAIL 表达激活了 Caspase-3 酶能力, 并且 HCC 细胞对 TRAIL 敏感。	肝细胞癌	19
慢病毒	溶性 TRAIL (sTRAIL) 和 Bcl-2 shRNA 同时转染到慢病毒载体后通过表达 TRAIL 和下调 Bcl-2 来诱导淋巴瘤细胞凋亡达到治疗淋巴瘤。	淋巴瘤	8
无机纳米载体			
碳纳米管	合成基于 SWCNT 通过非共价 1-芘丁酸-N·氢琥珀酰亚胺酯(PSE) 与 TRAIL 官能新颖纳米载体,增加 TRAIL 效应并增强 TRAIL-R1 和 TRAIL-R2 诱导的细胞凋亡。	非小细胞肺癌	20
阳极氧化铝纳米管	AANTs 作为纳米载体递送 Apo2L/TRAIL, 提高 Apo2L/TRAIL 负载和生物相容性,通过乳腺癌细胞系 MDA-MB231-TXSA 和 RAW 264.7 巨噬细胞评估 AANT 的细胞毒性和细胞摄取特性及诱导细胞凋亡的能力。	乳腺癌	21
二氧化钛纳米管	3D 钛线基植入物与二氧化钛(TiO ₂)纳米管阵列(Ti-TNT)以 TRAIL 作为 Ti-TNT 治疗递送的模型药物, 通过体外 2D 和 3D 细胞培养研究表明, 与装载 TRAIL 的 Ti-TNT 植入物(TRAIL-TNT)孵育后乳腺癌细胞活力显著降低。具有较大负载和递送抗癌剂的能力,从而保持其对癌症治疗的功效。	乳腺癌、前列腺癌	22
细胞和细胞膜载体			
白细胞	与 TRAIL 和 E-选择蛋白结合的脂质体可以在剪切下附着于白细胞表面,并且在人体血液样品和体内小鼠血液循环中有效杀死癌细胞。	前列腺癌	23
自然杀伤细胞	具有与 TRAIL 和抗体-NK 缀合的脂质体的自然杀伤细胞增强了它们在肿瘤引流淋巴结内的保留时间并有效地防止原发性肿瘤的淋巴扩散。	结直肠癌	24
DNA 纳米结构载体	为了实现 TRAIL 的质膜靶向递送,有开发了一种可转化的基于 DNA 纳米结构的核-壳系统,通过滚环扩增(RCA)制备编码正向或反向 DNA 序列的两个互补 DNA NC。通过 Ni ²⁺ 与 TRAIL 上融合的 His 标签之间的亲和力将 TRAIL 加载到 DNA NC 上,促进 TRAIL 与 DR 的结合和下游凋亡信号传导的激活。	结直肠癌	25

表 2 TRAIL 和敏化剂的联合应用相关研究

敏化剂	研究设计及作用机制	肿瘤	文献
高良姜素	高良姜素通过下调抗凋亡蛋白(Bcl-2、cFLIP 和 Mcl-1)表达来使 TRAIL 诱导的细胞凋亡敏感。	肾癌 Caki 细胞	34
环巴胺	环巴胺选择性地诱导 ER 应激 PERK/ATF4/CHOP 途径, 导致 DR5 的显著诱导并调节存活蛋白的降解,使胃癌细胞对 TRAIL 诱导的细胞凋亡敏感。	胃癌	35
小檗碱	用 DR4 或 DR5 特异性 siRNA 设计的敲减研究表明, 用 TRAIL 和 AMPK 激动剂 BBR 诱导的细胞凋亡主要由 DR5 介导。	肝癌	36
洋地黄毒苷	洋地黄毒苷(DT)与 TRAIL 发挥协同作用诱导胶质瘤干细胞凋亡, 是通过上调 DR5 表达和下调存活蛋白表达介导的,以增强 TRAIL 介导的细胞凋亡的敏感性。	恶性神经胶质瘤干细胞	37
丹参酮 II A	丹参酮 II A 选择性地诱导 ER 应激,通过 PERK/ATF4/CHOP 途径上调 DR5,下调 STAT3 和存活蛋白的表达,增强 TRAIL 诱导的细胞死亡,克服 TRAIL 抗性。	人非小细胞肺癌	38
蛇床子素	蛇床子素和 TRAIL 联合治疗诱导细胞 c-FLIP 表达的下调,显著降低线粒体膜电位水平,并增加细胞内细胞色素 c 释放,增加 caspase-3 的活性,进而诱导细胞凋亡。	肾癌和乳腺癌	39
桑辛素	桑辛素通过下调 EGFR 和 PDGFR 增加死亡受体 DR5 并抑制 STAT3 途径, 介导 survivin 和 XIAP 的下调,导致胶质母细胞瘤细胞对 TRAIL 敏感。	人胶质母细胞瘤	40
当归素	当归素通过激活 caspase-3 和下调 c-FLIP 表达增强 TRAIL 诱导的肾癌细胞凋亡。	肾癌	41
蒲公英	Huh7 细胞与 TRAIL 和 TO 的组合处理导致 TRAIL 诱导的细胞凋亡。细胞凋亡是通过抑制 MKh7-TIPRL 相互作用和随后在 Huh7 细胞中激活 MKK7-JNK 来介导的。	肝癌 Huh7 细胞	42