

论著 · 实验研究

Caspase-8 在 TRAIL 诱导神经母细胞瘤 细胞凋亡中的作用

佟海侠¹ 陆春伟² 王立维³ 王秋实¹ 张继红⁴

- (1. 中国医科大学附属盛京医院输血科, 辽宁 沈阳 110022 ;
- 2. 中国医科大学公共卫生学院卫生检验教研室, 辽宁 沈阳 110001;
- 3. 辽阳市辽化总医院检验科, 辽宁 辽阳 111003;
- 4. 中国医科大学附属盛京医院血液研究室, 辽宁 沈阳 110022)

[摘要] 目的 应用干扰素 (IFN γ) 诱导神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB) 细胞 caspase-8 的表达并观察其是否可以恢复 NB 细胞对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 的敏感性。**方法** 应用 RT-PCR 方法检测 IFN γ 作用前后 NB 细胞 caspase-8 mRNA 的表达;应用 Alamar Blue 法及流式细胞术检测 IFN γ 、TRAIL、IFN γ + TRAIL、IFN γ + caspase-8 抑制剂 zIETD-FMK + TRAIL 对 NB 细胞生长及凋亡的影响;应用比色法测定 NB 细胞 caspase-8 相对活性。**结果** 对 TRAIL 敏感的 CHP212 细胞表达 caspase-8, 且经 IFN γ 处理后 caspase-8 表达水平逐步增加;对 TRAIL 不敏感的 SY5Y 细胞不表达 caspase-8, IFN γ 作用后其 caspase-8 mRNA 表达明显增加。IFN γ 与 TRAIL 联用对 SY5Y 细胞有明显诱导凋亡作用。CHP212 细胞 caspase-8 相对活性随 TRAIL 作用时间的延长逐步升高;IFN γ 与 TRAIL 联合作用的 SY5Y 细胞 caspase-8 相对活性明显高于未加药物处理的对照组、IFN γ 组、TRAIL 组及抑制剂组。**结论** 表达 caspase-8 的 NB 细胞对 TRAIL 的诱导凋亡作用敏感, TRAIL 诱导 NB 细胞凋亡过程中伴随 caspase-8 活性的增加。
[中国当代儿科杂志, 2010, 12 (11): 902 - 907]

[关键词] 神经母细胞瘤; Caspase-8; TRAIL; 干扰素- γ ; 细胞株
[中图分类号] R - 33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008 - 8830 (2010) 11 - 0902 - 06

Role of caspase-8 in TRAIL-induced apoptosis of neuroblastoma cell lines

TONG Hai-Xia, LU Chun-Wei, WANG Li-Wei, WANG Qiu-Shi, ZHANG Ji-Hong. Department of Blood Transfusion, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110022, China (Email: tonghaixia18@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective The aim of this study was to investigate whether the induction of caspase-8 by γ -interferon (IFN γ) renders neuroblastoma (NB) cells sensitive to tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand (TRAIL). **Methods** Caspase-8 mRNA expression was determined by RT-PCR. The effects of IFN γ , TRAIL, IFN γ + TRAIL and caspase-8 inhibitor + TRAIL on the growth and apoptosis of NB cells were detected with the methods of reduction rate of Alamar Blue assay and flow cytometry. The relative caspase-8 activity was measured with colorimetric assay. **Results** Caspase-8 expression was detectable in CHP212 cells which were sensitive to TRAIL, with an increased expression after treatment with IFN γ . Caspase-8 was undetectable in SH-SY5Y (SY5Y) cells which were resistant to TRAIL, but an increased expression of caspase-8 mRNA was found after treatment with IFN γ . Moreover, TRAIL combined with IFN γ induced apoptosis in SY5Y cells. The relative caspase-8 activity of CHP212 cells increased with the prolonged TRAIL action time. The relative caspase-8 activity of SY5Y cells in the IFN γ + TRAIL group was significantly higher than those of the control, IFN γ , TRAIL and inhibitor groups. **Conclusions** NB cells expressing caspase-8 are sensitive to TRAIL. TRAIL induces apoptosis in NB cells with an increase of relative caspase-8 activity.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (11): 902 - 907]

Key words: Neuroblastoma; Caspase-8; TRAIL; γ -interferon; Cell line

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand, TRAIL) 是肿瘤坏死因子 (TNF) 超家族中的一员, 与 TNF、FASL (FAS 配体) 不同的是 TRAIL 只能诱导肿瘤起

[收稿日期] 2010 - 03 - 16; [修回日期] 2010 - 05 - 29
[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (30950021); 辽宁省科技厅科研资助项目 (2009225016)。
[作者简介] 佟海侠, 女, 博士, 副教授。

源或转化细胞凋亡,并不诱导人体正常细胞凋亡^[1]。TRAIL的抗肿瘤活性在体内应用于人乳腺癌、结肠癌和鼠神经胶质瘤异种移植当中,这些特性使TRAIL成为一种低毒而有前途的抗肿瘤药。大多数神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)细胞株因其半胱-天冬氨酸蛋白酶8(cysteine containing asparate specific protease, caspase-8)表达的缺失而对TRAIL诱导的凋亡不敏感,如何恢复NB细胞中caspase-8的表达及其对TRAIL的敏感性成为当前NB研究的一个热点问题。本研究中用 γ -干扰素(interferon γ , IFN γ)和TRAIL联合作用于NB细胞株CHP212和SH-SY5Y(SY5Y),探讨NB细胞对TRAIL抵抗的分子机制,以及IFN γ 与TRAIL联用是否可以克服肿瘤耐药性,为TRAIL的临床应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 人神经母细胞瘤细胞株CHP212、SY5Y由美国国立卫生研究院Carol J. Thiele教授提供。

1.1.2 主要试剂 重组人可溶性TRAIL、IFN γ 购自英国Pepro Tech公司。Caspase-8抑制剂zIETD-FMK和caspase-8活性检测试剂盒购自英国R&D公司。动物RNA OUT购自天泽基因工程有限公司,RT-PCR试剂盒、DNA聚合酶购自大连宝生物工程有限公司。Annexin-V-FITC试剂盒购自美国BioVision公司。Alamar Blue试剂为美国Trek Diagnostic公司产品。

1.2 方法

1.2.1 Caspase-8 mRNA 表达的检测 应用RT-PCR技术检测。收获100 μ g/L IFN γ 处理24、48、72 h的CHP212细胞;收获100 μ g/L IFN γ 处理6、12、24、48、72 h的SY5Y细胞;按动物RNA OUT使用手册提取细胞总RNA,按照TaKaRa逆转录试剂盒说明书合成cDNA,取cDNA 3 μ L进行PCR反应(β -actin为内参照),RT-PCR按照TaKaRa逆转录试剂盒说明书进行操作。Caspase-8引物序列为5'-GATATTGGGAACAACCTGGAC-3'(正义),5'-CATGTCATCATCCAGTTTGCA-3'(反义),扩增产物386 bp。内参照基因 β -actin序列为5'-GAGGGCGGC-CCCAGGCACCA-3'(正义),5'-CTCCTTATTGTCACGCACGATTTC-3'(反义),扩增产物690 bp。PCR产物电泳后,用Tanon2020型凝胶扫描成像分析系统扫描PCR产物强度,以caspase-8密度/ β -actin密度比值表示caspase-8 mRNA的相对含量。

1.2.2 细胞活力的测定 应用Alamar Blue还原率测定CHP212和SY5Y细胞活力。实验分组如下:1)对照组(细胞培养液中不加任何药物);2)CHP212细胞实验分3组:①不同浓度TRAIL(10、25、50、100、200 μ g/L)处理24 h;②100 μ g/L TRAIL作用不同时间(4 h、8 h、16 h、24 h);③caspase-8抑制剂组,即先加caspase-8抑制剂zIETD-FMK(5 μ mol/L)预处理1 h再加不同浓度TRAIL继续培养24 h或加100 μ g/L TRAIL作用不同时间。3)SY5Y细胞实验分组如下:①TRAIL组:用无IFN γ 的培养液培养48 h后,再用0、50、200 μ g/L TRAIL处理24 h;②IFN γ +TRAIL组:用100 μ g/L IFN γ 处理48 h后,再用0、50、200 μ g/L TRAIL处理24 h;③IFN γ +zIETD-FMK+TRAIL组:用100 μ g/L IFN γ 处理48 h后,先加caspase-8抑制剂zIETD-FMK(5 μ mol/L)预处理1 h再加不同浓度TRAIL继续培养24 h。按实验步骤结束加药后,在每个培养周期的最后4 h每孔加入10 μ L Alamar Blue,37℃、5% CO₂培养箱中继续孵育至结束,酶标仪540 nm、620 nm波长下分别测定各孔吸光度,并计算还原率。

还原率% = $(A_{540} - A_{620} \times R) \times 100$,其中 $R = (A_{A540} - A_{R540}) / (A_{A620} - A_{R620})$
A_{A540}:波长540 nm时Alamar Blue对照的吸光度;
A_{R540}:波长540 nm时RPMI 1640对照的吸光度;
A_{A620}:波长620 nm时Alamar Blue对照的吸光度;
A_{R620}:波长620 nm时RPMI 1640对照的吸光度;
A₅₄₀:波长540 nm时样品的吸光度;A₆₂₀:波长620 nm时样品的吸光度。

1.2.3 细胞凋亡检测 CHP212细胞分为10、50、200 μ g/L TRAIL处理24 h组及相应的caspase-8抑制剂组。SY5Y细胞分组:TRAIL(10、50、200 μ g/L)组,IFN γ (100 μ g/L)+TRAIL组及IFN γ +zIETD-FMK(5 μ mol/L)+TRAIL组。加药处理结束后收获细胞,PBS洗两遍后,用250 μ L结合缓冲液重新悬浮细胞,调节细胞浓度为10⁶/mL;取100 μ L细胞悬液于流式管中,加5 μ L Annexin-V和10 μ L PI,室温下闭光染色15 min后,再加400 μ L PBS,流式细胞仪检测各组细胞凋亡率。每组实验重复3次,取3次实验的平均值。

1.2.4 Caspase-8 相对活性的测定 CHP212细胞实验分3组:对照组(未用任何药处理),TRAIL组(100 μ g/L TRAIL处理4、8、16、24 h),抑制剂组(先加caspase-8抑制剂5 μ mol/L zIETD-FMK预处理1 h后再用100 μ g/L TRAIL处理4、8、16、24 h)。SY5Y细胞实验分5组:对照组(未用任何药处理);

IFN γ 组(100 μ g/L IFN γ 处理 48 h 后换正常培养液继续培养 24 h);TRAIL 组(用正常培养液培养 48 h 后,再用 200 μ g/L TRAIL 处理 24 h);IFN γ + TRAIL 组(用 100 μ g/L IFN γ 处理 48 h 后,再用 200 μ g/L TRAIL 处理 24 h);抑制剂组(用 100 μ g/L IFN γ 处理 48 h 后,先加 5 μ mol/L zIETD-FMK 预处理 1 h 再加 200 μ g/L TRAIL 继续培养 24 h)。实验步骤按试剂盒说明书进行。每一实验重复 3 次。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 11.5 统计软件进行统计分析。实验结果用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组间均数比较用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RT-PCR 检测 IFN γ 对 NB 细胞 caspase-8 表达的影响

CHP212 细胞表达 caspase-8 mRNA,100 μ g/L IFN γ 处理 24、48、72 h 后 caspase-8 mRNA 的表达水平逐步增加。对照组与 IFN γ 组 caspase-8 mRNA 的相对表达量分别为 0.486 ± 0.023 、 0.724 ± 0.032 、 1.383 ± 0.087 、 1.393 ± 0.033 ,各实验组与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$);作用 48 h、72 h 的 caspase-8 mRNA 水平明显高于 24 h 组($P < 0.01$)。见图 1。SY5Y 细胞对照组未检测到 caspase-8 mRNA 的表达;100 μ g/L IFN γ 作用 12 h 开始检测到 SY5Y 细胞 caspase-8 mRNA 的表达,并且随 IFN γ 作用时间的延长而增强($P < 0.01$)。IFN γ 作用 12、24、48、72 h 组 caspase-8 mRNA 的相对表达量分别为 0.467 ± 0.017 、 0.858 ± 0.023 、 1.698 ± 0.061 、 1.723 ± 0.048 ,作用 72 h 的 caspase-8 mRNA 水平与 48 h 比,差异无统计学意义($P > 0.05$),其余各组间比较差异均有统计学意义。见图 2。

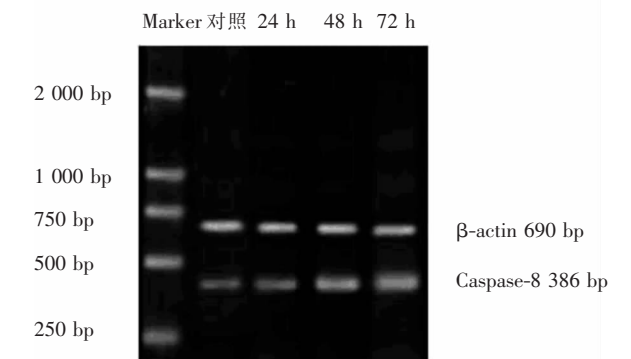


图 1 IFN γ 对 CHP212 细胞 caspase-8 表达的调节

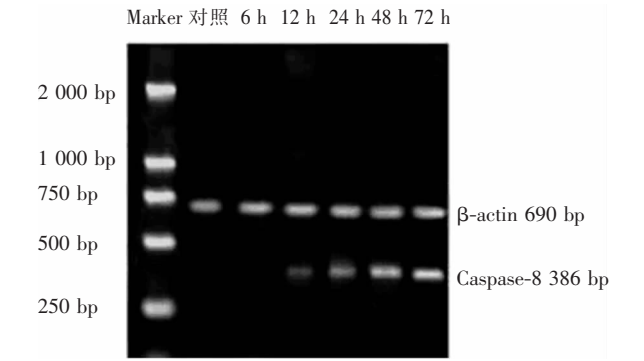


图 2 IFN γ 对 SY5Y 细胞 caspase-8 表达的调节

2.2 Alamar Blue 法测定细胞还原率

Alamar Blue 法测定细胞还原率的主要原理是 Alamar Blue 能被生长良好的细胞摄入,细胞内的还原环境将变为红色;而生长抑制的细胞维持的氧化环境则使其保持原有的蓝色。检测两个颜色波长吸光度则可计算出 Alamar Blue 的还原率,从而定量细胞的活力。CHP212 细胞对 TRAIL 敏感,具有时间和剂量依赖性。CHP212 细胞还原率随 TRAIL 浓度的增加和作用时间的延长而降低,各实验组与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。Caspase-8 抑制剂组细胞还原率高于相应浓度的 TRAIL 组,从 25 μ g/L TRAIL 开始差异有统计学意义($P < 0.05$);与相应作用时间的 TRAIL 组相比,从 8 h 开始差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 3~4。同时发现 SY5Y 细胞对 TRAIL 耐药,不同浓度 TRAIL 组细胞还原率与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);而 IFN γ + TRAIL 组的 SY5Y 细胞还原率与对照组、TRAIL 组及 IFN γ + TRAIL + caspase-8 抑制剂组比较,显著降低($P < 0.01$)。见图 5。表明 caspase-8 抑制剂 zIETD-FMK 可明显抑制 TRAIL 对表达 caspase-8 的 SY5Y 细胞的杀伤作用。

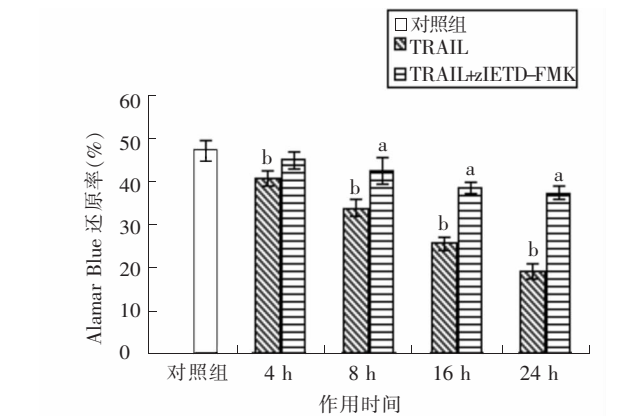


图 3 100 μ g/L TRAIL 作用不同时间对 CHP212 细胞的增殖抑制作用 a: 与 TRAIL 组比较, $P < 0.05$; b: 与对照组比较, $P < 0.05$

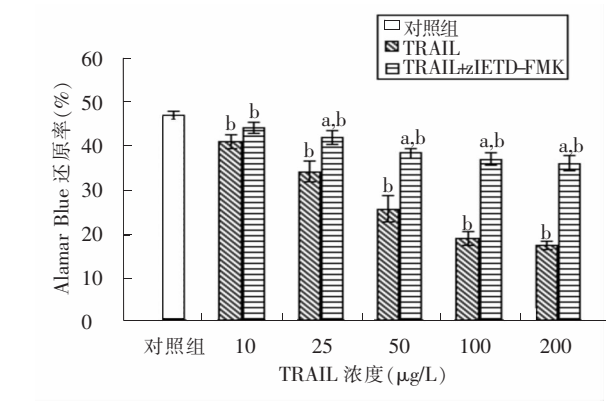


图4 不同浓度 TRAIL 对 CHP212 的细胞的增殖抑制作用 a: 与 TRAIL 组比较, $P<0.05$; b: 与对照组比较, $P<0.05$

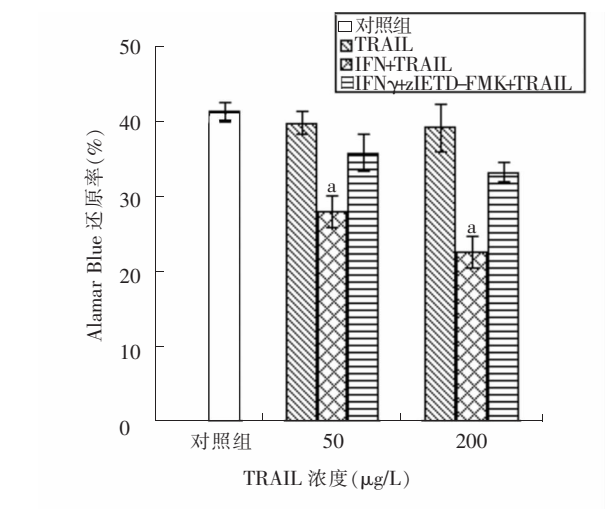


图5 TRAIL 联合 IFN γ 对 SY5Y 细胞的增殖抑制作用 a: 与对照组、TRAIL 及抑制剂组比较, $P<0.01$

2.3 流式细胞仪检测结果

CHP212 细胞对 TRAIL 非常敏感,10 $\mu\text{g/L}$ 、50 $\mu\text{g/L}$ 、200 $\mu\text{g/L}$ TRAIL 处理组细胞早期凋亡率分别为 $(10.27 \pm 1.35)\%$ 、 $(29.44 \pm 5.02)\%$ 、 $(40.12 \pm 3.98)\%$,各组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。表明 CHP212 细胞对 TRAIL 很敏感,且存在剂量依赖性。Caspase-8 抑制剂组早期凋亡率低于相应的 TRAIL 组($P<0.01$)。见图 6。10、50、200 $\mu\text{g/L}$ TRAIL 处理组 SY5Y 细胞早期凋亡率在各组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);IFN γ + TRAIL 组 SY5Y 细胞早期凋亡率高于相应浓度的 TRAIL 组及 caspase-8 抑制剂组,差异非常显著($P<0.01$);表明 SY5Y 细胞对 TRAIL 不敏感,而经 IFN γ 预处理表达 caspase-8 的 SY5Y 细胞对 TRAIL 的诱导凋亡作用很敏感;同时表明 caspase-8 抑制剂 zIETD-FMK 可明显抑制 TRAIL 对表达 caspase-8 的 NB 细胞的杀伤作用。见图 7。

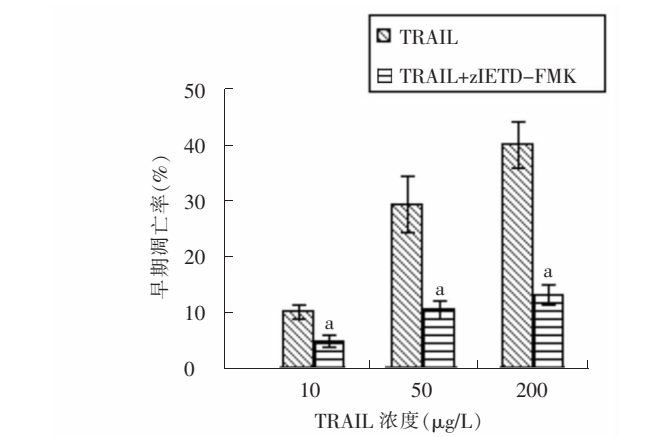


图6 流式细胞仪检测 TRAIL 对 CHP212 细胞的诱导凋亡作用 a: 与 TRAIL 组比较, $P<0.01$

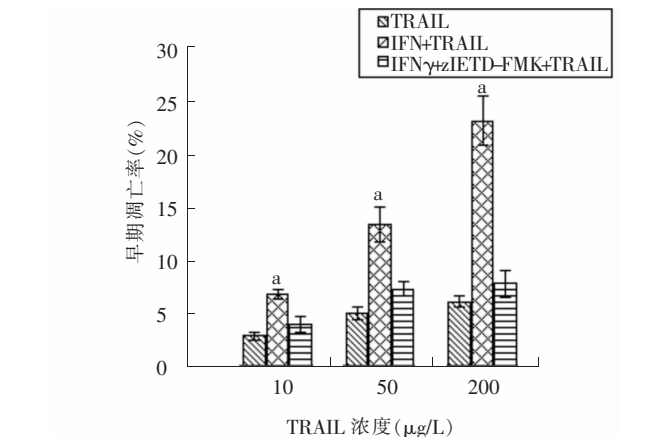


图7 流式细胞仪检测 IFN γ 、TRAIL 联用对 SY5Y 细胞的诱导凋亡作用 a: 与 TRAIL 组及抑制剂组比较, $P<0.01$

2.4 Caspase-8 相对活性的测定结果

随 TRAIL 作用时间的延长,CHP212 细胞 caspase-8 活性逐步升高,于作用 16 h 后达到高峰。各时间段间比较可见 4 h 与 16 h、24 h 比较差异均有统计学意义($P<0.01$);8 h 与 16 h 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。用 caspase-8 活性抑制剂 zIETD-FMK 后 caspase-8 活性明显下降,TRAIL 组与抑制剂组及对照组比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。对照组和抑制剂组 caspase-8 相对活性随时间的延长并未发生明显变化,各时间段间比较差异均不显著($P>0.05$)。对照组和抑制剂组 caspase-8 相对活性在各时间点差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 8。

对照组、IFN γ 组、TRAIL 组、IFN γ + TRAIL 组及抑制剂组 SY5Y 细胞 caspase-8 相对活性分别为 0.055 ± 0.007 、 0.059 ± 0.008 、 0.063 ± 0.008 、 0.193 ± 0.014 、 0.068 ± 0.009 ;IFN γ + TRAIL 组 caspase-8 相对活性明显高于对照组、IFN γ 组、TRAIL 组及抑制剂组 (IFN γ + TRAIL + zIETD-FMK) ($P<0.01$),

其他各组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见图9。

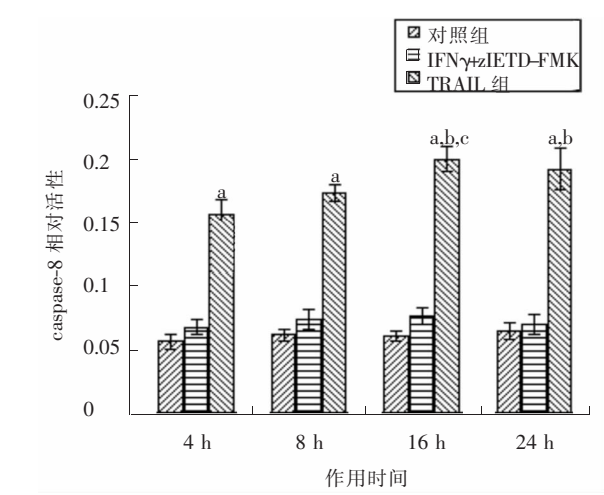


图8 TRAIL作用CHP212细胞不同时间caspase-8相对活性 a: 与对照组及抑制剂组比较, $P<0.01$; b: 与同组4 h比较, $P<0.01$; c: 与同组8 h比较, $P<0.05$

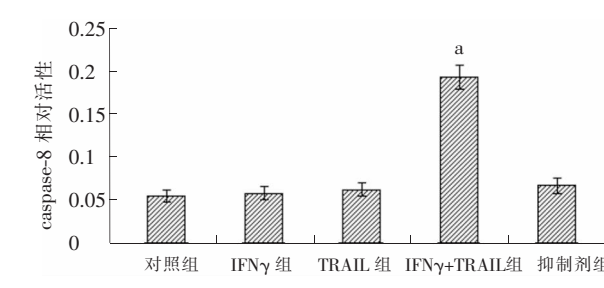


图9 各组SY5Y细胞caspase-8相对活性 a: 与对照组、IFN γ 、TRAIL及抑制剂组比较, $P<0.01$

3 讨论

NB是儿童最常见的颅外实体瘤,对传统化疗耐药和肿瘤转移扩散是临床面临的主要难题。因此采用联合用药法已被公认为是克服化疗耐药性的好办法。本研究证实表达caspase-8的NB细胞株CHP212细胞对TRAIL的诱导凋亡作用敏感,而SY5Y细胞对TRAIL耐药。SY5Y细胞对TRAIL耐药的主要原因是caspase-8表达的缺失,也可能是细胞表面存在诱捕型受体,与死亡受体竞争结合TRAIL却并不诱导凋亡。经IFN γ 预处理,SY5Y细胞表达caspase-8的同时也恢复了对TRAIL的敏感性。已有众多研究报道TRAIL与IFN γ 或细胞毒药物联用可明显提高各种耐药的肿瘤细胞对TRAIL的敏感性^[2-5]。

本实验观察到CHP212细胞经IFN γ 作用后

caspase-8 mRNA表达进一步提高,同时观察到SY5Y细胞不表达caspase-8,而IFN γ 可在短时间内在转录水平诱导SY5Y细胞caspase-8 mRNA表达。IFN γ 诱导caspase-8表达的机制尚不完全清楚, Yang等^[6]鉴定了一个功能性的caspase-8启动子,它与以前报道的甲基化区域不同,IFN γ 通过一种IFN γ 活化位点上调该启动子的活性从而诱导caspase-8表达。

本研究中,首次将Alamar Blue应用于TRAIL对NB细胞细胞毒作用的研究。Alamar Blue是近年发明的用来定量检测细胞活力的一种物质,可以用于检测多种化学物质的细胞毒性。由于它对活细胞几乎没有毒性,而且比传统应用的MTT更加敏感,得到越来越广泛的应用。经Alamar Blue还原试验及流式细胞术分析证实,TRAIL能够诱导表达caspase-8的NB细胞凋亡。本研究结果发现,加入caspase-8抑制剂后TRAIL对CHP212和SY5Y细胞的杀伤作用均显著减弱,证实caspase-8参与了TRAIL诱导NB细胞凋亡的调控,这说明TRAIL诱导NB细胞凋亡是以一种caspase-8依赖的方式。通过对NB细胞caspase-8相对活性的测定,证实TRAIL在诱导表达caspase-8的NB细胞凋亡的同时也伴随caspase-8活性的增加。用caspase-8活性抑制剂zIETD-FMK后caspase-8活性明显下降,可见zIETD-FMK能阻断caspase-8的活化而抑制TRAIL对NB细胞的诱导凋亡作用,起始caspase-caspase-8的活化对TRAIL介导的凋亡是必不可少的。

由于TRAIL选择性诱导肿瘤细胞凋亡的特性,目前关于TRAIL诱导肿瘤细胞凋亡的研究较多。Fulda等^[7]用相对低浓度的去甲基药和IFN γ 联合作用于NB细胞,恢复caspase-8表达,使耐药的NB细胞对TRAIL诱导凋亡作用敏感,这样就降低了去甲基药的毒副作用。Liedtke等^[8]报道IFN α 在肝细胞瘤中通过上调caspase-8的表达而增强其对TRAIL的敏感性。Yamaguchi等^[9]用腺病毒载体将caspase-8基因转染给肝癌细胞,使其对TRAIL及化疗药的诱导凋亡敏感。Kim等^[10]发现TRAIL与化疗药顺铂联合应用对肿瘤细胞的杀伤效应比单独用药效果显著。

本研究发现表达caspase-8的NB细胞对TRAIL的诱导凋亡作用敏感,并且这种诱导凋亡作用可被特异的caspase-8抑制剂阻断,证实了caspase-8在TRAIL信号传导途径中的重要地位。鉴于TRAIL具有选择性诱导肿瘤细胞凋亡的特性,而IFN γ 是一种调节机体免疫应答的毒性较低的细胞因子,提

示联合应用 IFN γ 与 TRAIL, 针对 NB 细胞凋亡途径的缺陷制定新的治疗策略, 对于化疗耐药的 NB 患儿具有重要临床意义。

[参 考 文 献]

[1] Griffith TS, Anderson RD, Davidson BL, Williams R, Ratliff TL. Adenoviral-mediated transfer of the TNF-related apoptosis-inducing ligand/Apo-2 ligand gene induces tumor cell apoptosis[J]. J Immunol, 2000, 165(5): 2886-2894.

[2] Johnsen J, Pettersen I, Ponthan F, Sveinbjornsson B, Flaegstad T, Kogner P. Synergistic induction of apoptosis in neuroblastoma cells using a combination of cytostatic drugs with interferon- γ and TRAIL[J]. Int J Oncol, 2004, 25(6): 1849-1857.

[3] Tong HX, Lu CW, Zhang JH, Ma L, Zhang JH. Combination of γ -interferon with TRAIL and cisplatin or etoposide induces apoptosis in neuroblastoma cell line SH-SY5Y[J]. Chin Med Sci J, 2007, 22(1): 38-43.

[4] Tong HX, Lu CW, Zhang JH, Zhang JH. Enhanced effect of IFN γ on the induced-apoptosis of neuroblastoma cells by cytotoxic drugs[J]. Pediatr Hemat Oncol, 2008, 25(6): 549-558.

[5] Tong HX, Lu CW, Yang YM, Zhang JH, Zhang JH. Role of caspase-8 as a determinant in TRAIL sensitivity of neuroblastoma

cell lines[J]. Pediatr Hemat Oncol, 2009, 26(8): 549-559.

[6] Yang X, Merchant MS, Romero ME, Tsokos M, Wexler LH, Kontny U, et al. Induction of caspase-8 by interferon gamma renders some neuroblastoma cells sensitive to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) but reveals that a lack of membrane TR1/ TR2 also contributes to TRAIL resistance in NB[J]. Cancer Res, 2003, 63(5): 1122-1129.

[7] Fulda S, Debatin KM. 5-Aza-2'-deoxycytidine and IFN-gamma cooperate to sensitize for TRAIL-induced apoptosis by upregulating caspase-8[J]. Oncogene, 2006, 25(37): 5125-5133.

[8] Liedtke C, Groger N, Manns MP, Trautwein C. Interferon-alpha enhances TRAIL-mediated apoptosis by up-regulating caspase-8 transcription in human hepatoma cells[J]. J Hepatol, 2006, 44(2): 342-349.

[9] Yamaguchi Y, Shiraki K, Fuke H, Inoue T, Miyashita K, Yamanaka Y, et al. Adenovirus-mediated transfection of caspase-8 sensitizes hepatocellular carcinoma to TRAIL-and chemotherapeutic agent-induced cell death[J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1763(8): 844-853.

[10] Kim YH, Lee YJ. Time sequence of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) and cisplatin treatment is responsible for a complex pattern of synergistic cytotoxicity[J]. J Cell Biochem, 2006, 98(5): 1284-1295.

(本文编辑: 俞 燕)

· 消息 ·

新生儿颅脑超声诊断学习班通知

为提高对围产期脑损伤及其他中枢神经系统疾病的诊断水平, 充分利用已有的医疗资源, 推广颅脑超声检查诊断技术, 北京大学第一医院儿科按计划于 2011 年 3 月下旬举办为期 5 天的新生儿颅脑超声学习班。本班属国家级教育项目, 授课教师为本科及北京市著名专家教授。学习结束授予 10 学分。主要授课内容包括: 中枢神经系统解剖; 新生儿不同颅脑疾病超声诊断; 新生儿颅脑疾病不同影像学检查方法比较与选择; 超声见习。招收学员对象: 儿科新生儿专业医师, 超声专业医师及技师。学费: 950 元。欲参加者请与我们联系: 北京大学第一医院儿科(邮编 100034) 王红梅, 周丛乐。电话: 010 - 83573461 或 83573213。E-mail: bdy2002@163.com。如果需要, 我们将寄去正式通知。

北京大学第一医院儿科