

·综述·

Toll 样受体 4 与肿瘤及其放射敏感性的研究进展

戚瑞祥 董娟聪 卢良杰 张海芹 金顺子

【摘要】 Toll 样受体 4 (TLR4) 是一类重要的模式识别受体, 不但广泛表达于免疫细胞, 也表达于各种肿瘤细胞。TLR4 通过不同的信号转导机制促进肿瘤的发生、发展、免疫逃逸、凋亡抵抗、转移和侵袭。激活的 TLR4 在肿瘤微环境中起着重要作用, 且高表达的 TLR4 影响着肿瘤细胞的放射敏感性, 进而严重影响肿瘤放疗的效果, 对这些机制的研究可以进一步明确放疗的作用靶点, 为恶性肿瘤的治疗提供新的手段。

【关键词】 Toll 样受体 4; 肿瘤; 辐射耐受性; 免疫逃逸

Advance in toll-like receptor 4 and tumor and its radiosensitivity QI Rui-xiang*, DONG Juan-cong, LU Liang-jie, ZHANG Hai-qin, JIN Shun-zi. *Key Laboratory of Radiobiology, Ministry of Health, School of Public Health, Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: JIN Shun-zi, Email: jinsz@jlu.edu.cn

【Abstract】 Toll-like receptor 4 (TLR4) is an important group of pattern recognition receptors, which is expressed not only on immune cells widely, but also on a variety of tumor cells. TLR4 can promote the development and progression, immune escape, apoptosis resistance, metastasis and invasion of tumors through different signal transduction mechanisms. Activated TLR4 plays an important role in the tumor microenvironment, and its influence on the radiosensitivity of tumor cells reduces the effect of radiation therapy severely. The study of these mechanisms can further identify the target for cancer radiotherapy, which will undoubtedly provide a new method for the treatment of malignant tumor.

【Key words】 Toll-like receptor 4; Neoplasms; Radiation tolerance; Immune escape

Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 是一类重要的模式识别受体, 主要表达于单核细胞、巨噬细胞、树突细胞等细胞膜上, 是与微生物识别有关的天然免疫受体家族^[1]。它可以识别不同的特异性配体, 如病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 及某些内源性配体, 从而引发信号转导, 导致固有免疫的激活和炎性介质的释放, 引起慢性炎症及人类多种免疫疾病^[2], 而慢性炎症与肿瘤的发展密切相关^[3]。TLRs 最初被认为是固有免疫和适应性免疫系统所特有的, 但最近很多学者发现, TLRs 也表达于肿瘤细胞^[4-5]。肿瘤细胞表面激活的 TLRs 信号可能在促进肿瘤的发生、发展、免疫逃逸、凋亡抵抗、转移和侵袭等

方面起着重要作用^[6]。其中, 以 TLR4 在肿瘤中的表达最为广泛且表达丰度较高, 它与多种肿瘤的生物行为密切相关, 在肿瘤发生、发展中的作用备受关注^[7], 因而成为当前肿瘤免疫领域的一个研究热点。

众所周知, 放射治疗是恶性肿瘤治疗的主要手段之一。但放疗后肿瘤的治愈率和局部控制率存在明显不同, 其主要原因在于肿瘤的放射敏感性存在很大的个体差异, 甚至一些肿瘤细胞对射线产生了耐受性。不同肿瘤或同一肿瘤的不同病理类型其放射敏感性存在差异, 主要与肿瘤细胞固有的内在敏感性及肿瘤细胞微环境有关。因此, 为改善肿瘤的放疗疗效, 提高肿瘤的控制率和长期存活率, 放射生物学家针对影响肿瘤放射敏感性的因素进行了广泛的研究。研究表明, TLR4 能够通过不同的途径影响肿瘤细胞的放射敏感性, 从而影响肿瘤的放疗疗效^[8]。本文将通过对 TLR4 与肿瘤微环境的关系及其如何介导肿瘤的免疫逃逸、影响放疗疗效等方面的阐述, 为临床肿瘤放疗提供更多

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2013.04.009

基金项目: 国家自然科学基金(30870584); 教育部高等学校博士学科点专项科研基金(20120061110063)

作者单位: 130021 长春, 吉林大学公共卫生学院卫生部放射生物学重点实验室(戚瑞祥, 董娟聪, 张海芹, 金顺子); 315040, 宁波市医疗中心李惠利医院骨科(卢良杰)

通信作者: 金顺子 (Email: jinsz@jlu.edu.cn)

的线索和思路。

1 TLR4 概述

1.1 TLR4 的结构和分布

TLR4 是 1997 年由 Medzhitov 等^[9]在人类中发现的第一个 TLRs 相关蛋白,它是重要的固有免疫分子,能够识别 PAMAs 和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)。PAMAs 是微生物进化过程中的一些保守结构,如脂多糖、细菌 DNA 等。而被损伤的正常细胞和肿瘤细胞则可释放 DAMPs,并能激活 TLR4 引起固有免疫反应。

TLR4 属于 I 型跨膜蛋白,由胞外区、跨膜区和胞内区 3 个部分组成。胞外区为一段富含亮氨酸的重复序列,可以与 CD14 结合,介导病原相关分子的识别。胞内区则是一段高度保守的序列,因其与白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)受体结构相似,故称为 Toll/IL-1 receptor(TIR)区。TIR 区是 TLR4 与其下游相关的信号转导分子,如髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)、IL-1 相关蛋白激酶、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 和蛋白激酶等相互作用的关键部位^[10]。

TLR4 几乎分布于所有的细胞系,不但表达于免疫系统细胞,如单核巨噬细胞、粒细胞、树突状细胞、淋巴细胞、内皮细胞和上皮细胞,以骨髓单核细胞的表达尤其多^[11];近年来 TLR4 在肿瘤细胞中的表达也引起了广泛的关注。Sato 等^[9]研究了人不同肿瘤组织中 TLRs 的表达情况,发现 TLR4 和其他类型的 TLRs 几乎表达于各种肿瘤组织中,如胃癌、结直肠癌、卵巢癌、宫颈癌、肺癌、前列腺癌、肝癌、喉癌、乳腺癌、黑色素瘤、胆囊癌、胰腺癌、人头颈部鳞状细胞癌等。

1.2 TLR4 配体及信号通路

目前发现的 TLR4 的固有配体有脂多糖、热休克蛋白(如热休克蛋白 60)、紫杉醇、透明质酸、呼吸道合胞体病毒蛋白 F 等^[5]。TLR4 还能识别多种 PAMPs,如肽聚糖、甘露糖、脂磷壁酸、RNA 病毒的双链 RNA 等,产生相应的特异性免疫效应。其中,脂多糖是 TLR4 最重要的特异性配体^[12],TLR4 识别脂多糖后,通过与胞浆内不同的受体接头蛋白结合进行信号转导。

TLR4 介导的信号转导途径,包括 MyD88 依赖性和非依赖性两条途径^[2]。在 MyD88 依赖性途径

中,主要激活核因子 κ B 和激活蛋白 1,募集肿瘤坏死因子受体相关因子 6,激活相关炎症因子转录,产生大量 IL-1、IL-8 等因子,诱导免疫反应,杀伤入侵病原体。在 MyD88 非依赖性途径中,TLR4 通过 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白相关接头蛋白分子将信息传递给 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白,从而进行信号转导,这个途径主要负责脂多糖诱导干扰素诱导蛋白 10、糖皮质激素衰减反应基因 16、干扰素调节基因 1 的表达和树突状细胞的成熟,最后诱导免疫应答的发生^[13]。

2 TLR4 与肿瘤

2.1 TLR4 与肿瘤微环境

越来越多的实验证明 TLR4 普遍表达于肿瘤细胞,其肿瘤生物学意义也开始引起人们的注意^[14]。肿瘤细胞上表达的 TLR4 能促进肿瘤的生长、转移和侵袭,但是 Andreani 等^[15]却发现,正常小鼠皮下接种经 TLR4 配体体外活化的肿瘤细胞,该肿瘤细胞在体内的生长反而受到抑制。Wolska 等^[16]的研究也发现了这一现象,这与以前其他学者的研究结果完全不同。他们猜测,正常组织的微环境可能具有抑制 TLR4 功能活化的作用,而肿瘤微环境中的某些物质则可激活 TLR4 信号通路,即肿瘤微环境中存在 TLR4 的内源性配体。另外,类似于前列腺炎这样的无菌性炎症,它们也与肿瘤的发生、发展密切相关^[17],这也从另一方面说明了肿瘤微环境中存在着某种物质能促进癌症的发生和发展。

Huang 等^[18]用 TLR4 的天然配体脂多糖刺激肿瘤细胞,发现脂多糖能够促进肿瘤细胞产生和分泌促炎性细胞因子,如一氧化氮、IL-6 和 IL-12 等。反之,若先用能抑制 TLR4 表达的药物如 S-腺苷甲硫氨酸或 TLR4 抑制肽处理肿瘤细胞,脂多糖诱导产生的促炎性细胞因子则受到抑制,从而抑制肿瘤细胞的增殖。Yang 等^[19]利用小干扰 RNA 沉默技术降低人类乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 细胞中 TLR4 的表达,发现乳腺癌细胞的增殖率和存活率均显著下降,并且炎症细胞因子的分泌受到抑制。Chochi 等^[20]发现幽门螺杆菌可通过脂多糖/TLR4 途径促进胃癌的发生和发展,而且其脂多糖可以降低人类单核细胞的抗肿瘤活性。这些证据都从侧面证明了肿瘤细胞的生长、增殖和免疫耐受与肿瘤微环境有着密不可分的联系,而且 TLR4 在其中起着至关重要

的作用。

目前, 已知的 TLR4 内源性配体有热休克蛋白、可溶性透明质酸、纤维蛋白原、纤连蛋白及高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box-1, HMGB-1)、硫酸肝素等^[5]。而纤维蛋白原、硫酸肝素、可溶性透明质酸这些内源性配体正好是肿瘤微环境中细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的主要组成部分, 细胞死亡时向外周的肿瘤微环境释放的 HMGB-1 也是 TLR4 的内源性配体^[21]。HMGB-1 是一个公认的与癌症相关的 TLR4 配体^[22], 许多研究结果也表明 HMGB-1 可以通过 TLR4 信号通路参与肿瘤的进展和转移^[23]。

在肿瘤的发生、发展过程中, TLR4 配体与表达在肿瘤细胞上的 TLR4 结合后可活化肿瘤细胞, 释放细胞因子和趋化因子, 这些因子是肿瘤微环境的重要组成部分, 它们对促进肿瘤进展与增殖、抑制免疫介导的免疫监视具有非常重要的作用。TLR4 在肿瘤血管生成中也起着重要的作用, 肿瘤微环境中的内皮细胞是肿瘤血管生成的基础, ECM 通过释放各种生长因子和相关蛋白酶促进肿瘤血管的形成。血管内皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是与肿瘤血管生成相关的重要因子, 也是与 TLR4 密切相关的异常分子模式^[24]。VEGF 与内皮细胞上的 VEGF 受体结合后, 激活促分裂素原活化蛋白激酶信号通路, 诱导内皮细胞的增殖和迁移, 从而促进肿瘤血管新生, 诱导肿瘤向其他脏器转移。Johnson 等^[25]研究证实, TLR4 信号通路与肿瘤 ECM 的完整性密切相关, ECM 完整时, TLR4 信号通路被抑制; 而一旦 ECM 被破坏, HMGB-1 释放到肿瘤微环境中, 其抑制效应便被解除。肿瘤细胞可以向外周微环境中释放蛋白酶, 破坏 ECM, 促进肿瘤的侵袭和转移, 而且被破坏的 ECM 向外周微环境中释放的 TLR4 的内源性配体可激活 TLR4 信号通路, 从而促进肿瘤的免疫逃逸。

2.2 TLR4 与肿瘤免疫逃逸

肿瘤细胞表达的 TLR4 能上调核因子 κ B 级联反应并产生抗凋亡蛋白, 从而促进肿瘤细胞的自我增殖, 并能调节肿瘤细胞释放细胞因子和趋化因子, 募集免疫细胞以增强肿瘤微环境中的免疫应答。这些浸润性免疫细胞被细胞因子活化后可以进一步释放更多的细胞因子, 从而破坏抗原提呈细胞和效应

T 细胞的抗肿瘤作用, 导致肿瘤的免疫耐受, 最终介导原发肿瘤发生远处转移, 产生免疫逃逸。

Kelly 等^[6]的研究证实, TLR4 激活后可以促进肿瘤生长, 抑制 TLR4 则能减缓肿瘤生长; TLR4 激活后促进肿瘤细胞分泌大量的炎症因子, 有助于肿瘤细胞逃避细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞的攻击, 促进免疫逃逸。Wang 等^[26]发现, 激活的 TLR4 能促进肿瘤细胞的增殖, 并且上调细胞因子如 IL-6、IL-10 和 VEGF 的分泌, 从而抑制 T 细胞的增殖及其活性, 诱导肿瘤的免疫逃逸。Apetoh 等^[27]研究证实, 死亡肿瘤细胞释放的 HMGB-1 和树突状细胞表达的 TLR4 的相互作用是肿瘤细胞免疫抗原交叉递呈所必需的, 也可以促进细胞毒性 T 淋巴细胞特有的反应, 进而促进免疫逃逸。

TLR4 是介导肿瘤细胞免疫逃逸、凋亡抵抗的一个重要作用靶点。Hua 等^[28]利用小干扰 RNA 沉默技术降低前列腺癌 PC3 细胞中 TLR4 的表达, 结果显示前列腺癌细胞的侵袭性、致瘤性及凋亡抵抗均受到抑制。Tang 和 Zhu^[29]发现 TLR4 激活后能通过 p38 促分裂素原活化蛋白激酶依赖的方式促进人结肠癌细胞分泌大量的免疫抑制因子, 如转化生长因子 β 、VEGF 和 IL-8; TLR4 的配体亦能诱导肿瘤细胞抵抗肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 TNF 相关的凋亡诱导配体诱导的凋亡, 且核因子 κ B 参与了这一过程。除了对 TNF- α 和 TNF 相关的凋亡诱导配体诱导的凋亡抵抗外, 研究还发现 TLR4 能促进肿瘤细胞抵抗化疗药物诱导的凋亡^[30]。Szajnik 等^[31]发现 TLR4 诱导 IL-1 相关蛋白激酶激活后, 使核因子 κ B 途径激活, 促进卵巢癌细胞分泌 IL-8、IL-6、VEGF 和单核细胞趋化蛋白 1, 并参与肿瘤细胞抵抗紫杉醇诱导的细胞凋亡。

2.3 TLR4 与肿瘤放射敏感性

众所周知, 电离辐射对肿瘤细胞具有杀伤作用, 因此, 现阶段临床多采用放疗的方法进行恶性肿瘤的治疗。然而, 最近研究表明, 表达于肿瘤细胞表面的 TLR4 可以通过不同的反应通路影响肿瘤放射敏感性, 从而降低放射治疗的效果^[32]。笔者采用细胞克隆形成实验法检测 TLR4 对小鼠肿瘤细胞系 Lewis(小鼠肺癌细胞)和 MFC(小鼠胃癌细胞)的放射敏感性的影响, 结果发现, 应用 TLR4 信号通路抑制剂 TAK-242(瑞沙托维)阻断 TLR4 后能明显

抑制受照肿瘤细胞的增殖,促进肿瘤细胞的凋亡,细胞克隆形成能力(即存活分数)明显降低;而用脂多糖刺激后能明显促进肿瘤细胞的增殖,并使其凋亡率受到明显抑制,受照肿瘤细胞的存活分数明显升高^[33]。而且由于 Lewis 和 MFC 受照后表达 TLR4 能力的不同,它们在抑制或激活 TLR4 后再接受电离辐射,存活分数的变化幅度也有很大的差异。这说明 TLR4 的表达与肿瘤细胞的放射敏感性有关。

TLR4 之所以会影响肿瘤放疗疗效,是因为 TLR4 还具有一定的辐射防护作用。研究表明,TLR4 可依赖 MyD88/TIRAP 通路(其中, TIRAP 为 TIR 结构域衔接蛋白)激活核因子 κ B,一方面抑制细胞凋亡,促进细胞增殖和分化,从而增强细胞及组织的辐射适应性^[34];另一方面可启动下游多种靶基因的转录和表达,合成多种具有抗辐射作用的蛋白,如细胞生长因子(IL-3、TNF- α 等)和细胞黏附分子(基质金属蛋白酶 9、血管细胞黏附分子 1 等),清除自由基,降低辐射对细胞及组织的损伤。

在肿瘤的放射治疗中,免疫细胞表面的 TLR4 信号诱导的炎症反应能影响宿主的免疫应答,产生抗肿瘤免疫,帮助机体识别并杀死肿瘤细胞^[35]。然而,肿瘤细胞在受到照射后可释放内源性配体,激活 TLR4 信号通路,刺激核因子 κ B 产生,从而促进各种细胞因子的释放,如 IL-6、VEGF 等,促进肿瘤细胞的增殖和转移,抑制凋亡,进而降低肿瘤的治疗效果。因此,我们可以以 TLR4 为作用靶点选择合适的药物,抑制其反应通路,降低肿瘤细胞的放射抵抗,也可以通过其他途径增强肿瘤细胞的放射敏感性,提高肿瘤放疗疗效。

3 小结

TLR4 表达于多种肿瘤细胞、肿瘤基质细胞和浸润性免疫细胞,炎症和放疗过程中激活的 TLR4 在周围微环境中起着重要的作用,它不但能促进肿瘤的发生、发展、免疫逃逸、凋亡抵抗、转移和侵袭,而且能够影响肿瘤细胞的放射敏感性,降低放疗疗效。显然,肿瘤的发生、发展和转移与 TLR4 及肿瘤微环境的相互作用密切相关,电离辐射在其中的影响亦不容忽视,但其具体机制尚未阐明。更好地解释 TLR4 在肿瘤微环境中的作用,及其如何影响肿瘤细胞的放射敏感性,无疑会为肿瘤的放射

治疗提供一个新的作用靶点。

参 考 文 献

- [1] Saïd-Sadier N, Ojcius DM. Alarmins, inflammasomes and immunity. *Biomed J*, 2012, 35(6): 437-449.
- [2] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*, 2010, 11(5): 373-384.
- [3] Candido J, Hagemann T. Cancer-related inflammation. *J Clin Immunol*, 2013, 33 Suppl 1: S79-84.
- [4] Woods DC, White YA, Dau C, et al. TLR4 activates NF- κ B in human ovarian granulosa tumor cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 409(4): 675-680.
- [5] Sato Y, Goto Y, Narita N, et al. Cancer cells expressing Toll-like receptors and the tumor microenvironment. *Cancer Microenviron*, 2009, 2 Suppl 1: S205-214.
- [6] Kelly MG, Alvero AB, Chen R, et al. TLR-4 signaling promotes tumor growth and paclitaxel chemoresistance in ovarian cancer. *Cancer Res*, 2006, 66(7): 3859-3868.
- [7] Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R. Toll-like receptors and cancer. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(1): 57-63.
- [8] Mittal D, Saccheri F, Vénéreau E, et al. TLR4-mediated skin carcinogenesis is dependent on immune and radioresistant cells. *EMBO J*, 2010, 29(13): 2242-2252.
- [9] Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*, 1997, 388(6640): 394-397.
- [10] Gurung P, Malireddi RK, Anand PK, et al. Toll or interleukin-1 receptor (TIR) domain-containing adaptor inducing interferon- β (TRIF)-mediated caspase-11 protease production integrates Toll-like receptor 4 (TLR4) protein- and Nlrp3 inflammasome-mediated host defense against enteropathogens. *J Biol Chem*, 2012, 287(41): 34474-34483.
- [11] Jin B, Sun T, Yu XH, et al. The effects of TLR activation on T-cell development and differentiation [J/OL]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: E1 [2013-05-15]. <http://www.hindawi.com/journals/cdi/2012/836485>. [published online ahead of print Jun 7, 2012].
- [12] Bauer S, Müller T, Hamm S. Pattern recognition by Toll-like receptors. *Adv Exp Med Biol*, 2009, 653(1): 15-34.
- [13] Kumar H, Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 388(4): 621-625.
- [14] Huang B, Zhao J, Unkeless JC, et al. TLR signaling by tumor and immune cells: a double-edged sword. *Oncogene*, 2008, 27(2): 218-224.
- [15] Andreani V, Gatti G, Simonella L, et al. Activation of Toll-like receptor 4 on tumor cells in vitro inhibits subsequent tumor growth

- in vivo. *Cancer Res*, 2007, 67(21): 10519-10527.
- [16] Wolska A, Lech-Marañda E, Robak T. Toll-like receptors and their role in carcinogenesis and anti-tumor treatment. *Cell Mol Biol Lett*, 2009, 14(2): 248-272.
- [17] Gambaro G, De Cesaris P, De Nunzio C, et al. Toll-like receptors in prostate infection and cancer between bench and bedside. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(6): 713-722.
- [18] Huang B, Zhao J, Li H, et al. Toll-like receptors on tumor cells facilitate evasion of immune surveillance. *Cancer Res*, 2005, 65(12): 5009-5014.
- [19] Yang H, Zhou H, Feng P, et al. Reduced expression of Toll-like receptor 4 inhibits human breast cancer cells proliferation and inflammatory cytokines secretion. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29: 92.
- [20] Chochi K, Ichikura T, Kinoshita M, et al. *Helicobacter pylori* augments growth of gastric cancers via the lipopolysaccharide-toll-like receptor 4 pathway whereas its lipopolysaccharide attenuates anti-tumor activities of human mononuclear cells. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(10): 2909-2917.
- [21] Wild CA, Bergmann C, Fritz G, et al. HMGB1 conveys immunosuppressive characteristics on regulatory and conventional T cells. *Int Immunol*, 2012, 24(8): 485-494.
- [22] Del Prete A, Allavena P, Santoro G, et al. Molecular pathways in cancer-related inflammation. *Biochem Med (Zagreb)*, 2011, 21(3): 264-275.
- [23] Luo Y, Chihara Y, Fujimoto K, et al. High mobility group box 1 released from necrotic cells enhances regrowth and metastasis of cancer cells that have survived chemotherapy. *Eur J Cancer*, 2013, 49(3): 741-751.
- [24] Riddell JR, Bshara W, Moser MT, et al. Peroxiredoxin 1 controls prostate cancer growth through Toll-like receptor 4-dependent regulation of tumor vasculature. *Cancer Res*, 2011, 71(5): 1637-1646.
- [25] Johnson GB, Brunn GJ, Platt JL. Cutting edge: an endogenous pathway to systemic inflammatory response syndrome (SIRS)-like reactions through Toll-like receptor 4. *J Immunol*, 2004, 172(1): 20-24.
- [26] Wang L, Zhao Y, Qian J, et al. Toll-like receptor-4 signaling in mantle cell lymphoma: effects on tumor growth and immune evasion. *Cancer*, 2013, 119(4): 782-791.
- [27] Apetoh L, Tesniere A, Ghiringhelli F, et al. Molecular interactions between dying tumor cells and the innate immune system determine the efficacy of conventional anticancer therapies. *Cancer Res*, 2008, 68(11): 4026-4030.
- [28] Hua D, Liu MY, Cheng ZD, et al. Small interfering RNA-directed targeting of Toll-like receptor 4 inhibits human prostate cancer cell invasion, survival and tumorigenicity. *Mol Immunol*, 2009, 46(15): 2876-2884.
- [29] Tang X, Zhu Y. TLR4 signaling promotes immune escape of human colon cancer cells by inducing immunosuppressive cytokines and apoptosis resistance. *Oncol Res*, 2012, 20(1): 15-24.
- [30] Sun Z, Luo Q, Ye D, et al. Role of toll-like receptor 4 on the immune escape of human oral squamous cell carcinoma and resistance of cisplatin-induced apoptosis. *Mol Cancer*, 2012, 11: 33.
- [31] Szajnik M, Szczepanski MJ, Czystowska M, et al. TLR4 signaling induced by lipopolysaccharide or paclitaxel regulates tumor survival and chemoresistance in ovarian cancer. *Oncogene*, 2009, 28(49): 4353-4363.
- [32] Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med*, 2007, 13(9): 1050-1059.
- [33] 卢良杰, 董娟聪, 张聪, 等. Toll 样受体 4 对肿瘤细胞放射敏感性的影响. *中华放射医学与防护杂志*, 2012, 32(6): 583-587.
- [34] Cao N, Li S, Wang Z, et al. NF- κ B-mediated HER2 overexpression in radiation-adaptive resistance. *Radiat Res*, 2009, 171(1): 9-21.
- [35] Multhoff G, Radons J. Radiation, inflammation, and immune responses in cancer [J/OL]. *Front Oncol*, 2012, 2: E1 [2013-05-15]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3366472>. [published online ahead of print Jun 4, 2012].
- [36] Galluzzi L, Vacchelli E, Eggermont A, et al. Trial Watch: Experimental Toll-like receptor agonists for cancer therapy. *Oncoimmunology*, 2012, 1(5): 699-716.

(收稿日期: 2013-05-15)