

Smac 与肿瘤放射治疗

郭艳婷 张鹏飞 刘强

【摘要】 放射治疗是肿瘤治疗的一个重要手段, 肿瘤的辐射敏感性与凋亡蛋白抑制家族(IAPs)和促凋亡蛋白第二线粒体来源的 Caspase 激活因子(Smac)密切相关。IAPs 能够通过结合 Caspase-3、7、9 抑制凋亡, IAPs 的高表达是肿瘤细胞出现辐射抵抗的重要机制之一。当细胞接收到凋亡刺激信号后, Smac 即从线粒体释放至胞质内与 IAPs 结合从而释放 Caspase, 发挥其促凋亡活性。以 IAPs 为靶点的治疗可能会为肿瘤细胞克服辐射抵抗打开新的视角。临床前的体内体外研究证明, 这种联合治疗值得更进一步的临床研究。使用 IAPs 拮抗剂联合放射治疗可能会为更有效的放射治疗肿瘤患者铺平道路。

【关键词】 细胞凋亡; 肿瘤; Smac; 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶; 凋亡抑制蛋白类; 辐射耐受性

Effects of Smac on tumor radiotherapy GUO Yan-ting, ZHANG Peng-fei, LIU Qiang, Tianjin Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

Corresponding author: LIU Qiang, Email: liuqiang@irm-cams.ac.cn

【Abstract】 Radiotherapy is one of the main methods of tumor therapy. The radiosensitivity of tumor is closely related to inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) and the second mitochondria-derived activator of Caspase (Smac). IAPs can inhibit apoptosis by binding and inhibiting Caspase-3, 7, 9. High expression of IAPs has been shown to interfere with the efficacy of radiotherapy. Smac, upon apoptotic stimuli, is released into the cytoplasm to inhibit the caspase-binding activity of IAPs. Therapies targeting of IAP proteins may show new perspectives to overcome radioresistance. In vitro and in vivo preclinical studies have demonstrated that the combination approach warranted further clinical investigation. Thus, combination protocols using IAPs antagonists together with radiotherapy may pave the avenue to more effective radiation-based treatment options for tumor patients.

【Key words】 Apoptosis; Neoplasms; Smac; Caspase; Inhibitor of apoptosis proteins; Radiation tolerance

细胞凋亡又称程序性细胞死亡, 是生理性细胞死亡过程, 对机体的发生、发展以及自身稳定起着关键性作用^[1]。细胞的凋亡失控会导致细胞过早死亡, 细胞不能正常的凋亡不仅会导致一系列的疾病, 而且还会导致肿瘤细胞对化疗药物以及放疗的抵抗。凋亡蛋白抑制家族(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs) 的过表达以及第二个线粒体来源的 Caspase 激活因子(the second mitochondrial-derived

activator of Caspase, Smac)的低表达与细胞凋亡失控及肿瘤的放疗抵抗密切相关^[2]。因此, 通过过表达促凋亡蛋白 Smac 或者应用其模拟物抑制 IAPs 有可能成为一种新的增加辐射敏感性的治疗方法。

1 IAPs

细胞凋亡存在线粒体介导的通路、死亡受体介导的通路和内质网应激诱导通路。参与这些通路的半胱氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶分别为: 线粒体途径——天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 9(cysteine containing aspartate specific protease 9, Caspase-9), 死亡受体途径——Caspase-8 或者 Caspase-10, 内质网应激诱导的途径——Caspase-4^[3]。Caspase-2、8、

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2013.05.014

基金项目: 国家自然科学基金(31200634, 31170804, 31240052); 天津市自然科学基金(12JCYBJC15300, 13JCYBJC23500)

作者单位: 300192 天津, 北京协和医学院中国医学科学院放射医学研究所, 天津市分子核医学重点实验室

通信作者: 刘强(Email: liuqiang@irm-cams.ac.cn)

9、10、11、12 是起始 Caspase, 这些起始 Caspase 激活下游的效应 Caspase-3、6、7, 从而切割下游蛋白, 执行细胞程序性死亡^[4]。

IAPs 包括 8 个成员, 特别是细胞凋亡抑制蛋白 1 (cellular IAP-1, cIAP-1) 和细胞凋亡抑制蛋白 2 可间接抑制 Caspase 活性, X 连锁的凋亡抑制蛋白 (X chromosome-linked IAP, XIAP) 能够直接抑制起始 Caspase 和效应 Caspase。所有的 IAPs 至少有 3 个 baculoviral IAP repeat (BIR) 结构域, 每个结构域包括大约 70 个氨基酸, 在抑制细胞凋亡中起着关键作用^[5], IAPs 的主要作用是通过结合 Caspase-3、7、9 抑制其活性。IAPs 中最有效的当属 XIAP, XIAP 是 IAPs 中唯一直接抑制凋亡 Caspase 的蛋白。XIAP 有 3 个 BIR 重复序列区和一个 RING 结构域。XIAP 的第 3 个序列区 (BIR3) 能够选择性地结合 Caspase-9, BIR2 能够抑制 Caspase-3 与 Caspase-7。与 XIAP 有效的凋亡抑制作用相一致的是, XIAP 在很多人类肿瘤细胞系以及患者的肿瘤样本中高表达, 在肿瘤细胞的抗癌药物抵抗中发挥着重要作用^[6]。

2 Smac 的结构与功能

2000 年 7 月, Du 等^[7]首次报道从 HeLa 细胞中分离出一种新型线粒体蛋白质, 命名为 Smac。几乎与此同时, Verhagen 等^[8]从 293T 细胞中分离出一种蛋白质, 并命名为低等电位点的凋亡抑制蛋白直接结合蛋白 (direct IAP binding protein with low p_i , DIABLO)。后经比对分析发现, 两者是同一种蛋白, 为了纪念这两位科学家的贡献, 将 Smac 和 DIABLO 合称为 Smac/DIABLO。Smac 基因在人类基因组中定位于 12 号染色体, 包括 7 个外显子, Smac 的 cDNA 长为 1.5 kb, 编码 239 个氨基酸, 形成相对分子质量为 27×10^3 的蛋白。未成熟的 Smac 定位于线粒体内膜上, 前 55 个氨基酸形成线粒体定位信号肽, 当 Smac 进入线粒体后即被切除, 形成成熟的 Smac^[7]。当凋亡发生时, 成熟的 Smac 与细胞色素 C、线粒体丝氨酸蛋白酶 (Omi)、腺苷酸激酶 2 一起从线粒体释放到细胞质中^[8]。Smac 有单体和二聚体两种形式, 二聚体的 Smac 是活化形式, 释放到细胞质中时才具有促凋亡作用。Smac 蛋白氨基末端的保守序列 Ala-Val-Pro-Lle (AVPI) 与 IAPs 的 BIRs 结合, 使其释放 Caspase,

促进细胞凋亡。例如 Smac 与 XIAP 的 BIR2 和 BIR3 结合阻断了 XIAP 对 Caspase-3、7、9 的抑制。Smac 单体仅仅与一个 BIR 结合, 而二聚体的 Smac 能同时结合两个 BIR^[9-10]。

3 Smac 的表达与肿瘤的关系

Smac 的表达水平决定了肿瘤细胞对凋亡的敏感性, 其可以作为一个肿瘤发生前兆及治疗效果的标志物, 肿瘤细胞常常表现为低水平的 Smac, 且抵制凋亡。一项有关肝癌患者的研究表明, 相比于正常的肝组织, Smac 在肿瘤组织中的 mRNA 和蛋白表达水平都降低了, 这种降低与肿瘤的进展直接相关^[11]。并且 Kempkensteffen 等^[12]在睾丸生殖细胞肿瘤的研究中发现, Smac 的 mRNA 水平在肿瘤的进展和恶化中明显下降。在鳞状细胞癌中, 肿瘤的复发与 Smac 的表达直接相关^[13]。恶性肿瘤中 Smac 水平的下降可能会提高肿瘤细胞凋亡阈值, 使肿瘤细胞对化疗和放疗产生抵抗^[14]。在一项对乳腺癌患者的研究中, 将 62 例乳腺癌患者与 11 例乳腺纤维瘤患者比较发现, Smac 的表达与临床和病理学数据一致, 尽管在这些样本中都有 Smac 的表达, 但 Smac 的中位表达量在乳腺癌中要比在乳腺纤维瘤中低很多。Smac 的表达还与乳腺癌的分期呈负相关^[15]。

Sekimura 等^[16]研究发现, Smac 可以作为早期肺癌患者检测的一个标志物。Smac 在肺癌中的表达水平较正常肺组织低很多, 而且在鳞状细胞癌中较腺癌中低, T2~4 期较 T1 期低, 吸烟者较不吸烟者低, Smac 水平较低的患者一般预后都较差^[16]。然而, 与此研究结果不同的是, 在另外一个有关非小细胞肺癌的研究中, Smac mRNA 和蛋白的表达水平比正常的肺组织样本高^[17]。在这两个研究中, 患者的选择标准、样本的测量方法是相似的, 但是产生这种矛盾的原因尚不清楚。因为 Smac 是促进细胞凋亡的, 在肿瘤组织中应该低表达。但是, 如果 Smac 在肿瘤中的表达增高, Smac 的一些正常功能可能发生了改变。当 Smac 不能从线粒体正常释放至细胞质时, 高表达的 Smac 也将会毫无作用。在最近的研究报道中, 高表达 Smac mRNA 的非小细胞肺癌患者接受或不接受辅助化疗的无疾病进展存活率及整体存活率都高很多^[18]。在一项对鼻窝内翻性乳头状瘤 (nonnasal inverted papilloma, NIP) 和正常鼻粘膜 (nasal cavity mucosae, NM) 组织的免

疫组化对比研究中, Smac在NIP组中的阳性表达程度弱于在NM组中的表达,在NIP不同病理分级中,阳性表达程度随病理分化程度的降低而降低。Smac与XIAP的表达呈负相关,XIAP与Caspase-3的表达呈负相关,Smac与Caspase-3的表达呈正相关,这一结果提示Smac、XIAP、Caspase与NIP的发病及恶变有关^[19]。

4 Smac与肿瘤放射增敏

在肿瘤的治疗中,放疗是最传统的方法之一,放疗的应用已近百年,占据着不可替代的重要地位。随着放疗技术和设备的改善和提高,放疗的效果有了一定程度的提高,但并没有显著改善,大多数肿瘤都存在一定的放射抗性。放射抗性的产生有一部分原因是细胞逃避凋亡。而细胞中IAPs通过高表达抑制Caspase活性在这一过程中起到了关键作用。因此,近年来,研究者对拮抗IAPs以使肿瘤细胞克服放射抵抗、增加放射敏感性产生了很大兴趣。

自Smac被发现以来,基于Smac的肿瘤治疗得以发展,这些基于Smac的治疗策略主要聚焦于两点:Smac基因的过表达和Smac模拟物。Smac的过表达能够诱导细胞凋亡,使这些细胞对化疗、放疗、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体敏感。McNeish等^[20]研究发现,用腺病毒载体将Smac转染进卵巢癌细胞系中,Smac既能提高卵巢癌对化疗和放疗的敏感性,还能增加Caspase-3和Caspase-9的活性。过表达Smac在很多肿瘤细胞中能有效地提高辐射诱导的细胞死亡,包括成神经细胞瘤、成胶质细胞瘤、胰腺癌和乳腺癌。全长Smac(包括有线粒体定位序列,定位于线粒体内膜,当受到凋亡信号刺激时,释放至细胞质)或者成熟形式的Smac(缺失线粒体定位序列,在细胞质中组成性表达)都能够显著地增强辐射诱导的细胞凋亡,降低克隆形成率。过表达这两种形式中任一种Smac都能提高 γ 射线诱导的Caspase瀑布式反应的激活——线粒体膜通透性增加,细胞色素C、Smac从线粒体释放,Caspase-3活性增加,Caspase依赖的细胞凋亡发生。但是,过表达Smac并没有影响最初的DNA损伤和细胞内应激反应,因为实验中对 γ 射线产生应答的磷酸化组蛋白H2AX(γ H2AX)、DNA双链断裂修复蛋白Rad51的荧光强度、细胞核因子 κ B(nuclear transcrip-

tion factor- κ B, NF- κ B)的活性和细胞周期阻滞都没有发生变化^[21-22]。

Smac模拟物治疗肿瘤的证据也在逐年增多。体内外实验的临床前证据也在为Smac模拟物进入I期临床做好铺垫。目前Smac模拟物主要包括3种:①肽类;②多核苷酸;③复合物。使用Smac模拟物的一个好处是他们能够克服肿瘤细胞对传统抗癌药的抵抗,从而协助传统抗癌药物更好地发挥作用,特别是当药物抵抗发生在NF- κ B-IAP通路时。Smac不只在单独应用时能诱导肿瘤细胞凋亡,在联合治疗时常表现为协同作用。然而,值得注意的是,不同的细胞类型的效应也是不同的,Smac模拟物并非对所有的细胞有效,其有效性可能主要受限于凋亡通路发生异常的肿瘤细胞中^[23]。

目前,Smac模拟物单独应用或者联合化疗应用治疗实体瘤、淋巴瘤、白血病已经进入临床I/II期试验阶段。但尚未有将Smac模拟物联合放疗的临床试验。

BV6是一种Smac模拟物,能够拮抗XIAP、cIAP1和cIAP2,在一些成神经纤维瘤细胞株中,BV6可显著增加 γ 射线诱导的细胞凋亡,在这一凋亡过程中,Caspase的活性是必需的,且并不依赖自分泌或旁分泌的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)。BV6不仅能增加普通神经胶质瘤细胞的辐射敏感性,还能增加引起神经胶质瘤的干细胞的辐射敏感性。因此,BV6具有很大的临床应用潜力^[24]。除了神经胶质瘤,BV6还能在非小细胞肺癌中明显地增强辐射诱导的细胞凋亡^[25]。

Smac模拟物LBW242能够与IAPs的BIR3结构域紧密结合,从而阻止他们与Caspase的结合,释放Caspase活性。LBW242还能穿透血脑屏障,在神经胶质瘤细胞中,特异性地阻断XIAP与Caspase-9的结合,从而促进细胞凋亡。LBW242既能增加辐射引起的细胞毒性,还能降低克隆形成率。并且,在原位神经胶质细胞移植模型中,LBW242与放疗、替莫唑胺联合应用,能够抑制肿瘤生长。这一发现为神经胶质瘤的治疗开拓了新的方法^[26]。

小分子复合物SM-164也是一种具有膜穿透能力的Smac模拟物,具有辐射增敏作用,这种作用在一项乳腺癌细胞的研究中是通过下调cIAP-1和结合有活性的Caspase-9实现的^[27];一项头颈部鳞癌细胞的研究结果显示,SM-164的辐射增敏作用与

NF- κ B 的激活和 TNF- α 的分泌以及随后 Caspase-8 和 Caspase-9 的活化所引起的凋亡作用加强有关。在此项研究的肿瘤异种移植实验中, SM-164 也表现为辐射增敏作用, 且对荷瘤鼠几乎无不良作用^[28]。

Smac 模拟物 SH-130 能提高前列腺癌细胞辐射诱导的 Caspase 的活性, 促进细胞凋亡。在前列腺癌异种移植的小鼠模型中, SH-130 联合放疗能达到 80% 的肿瘤受到抑制的效果^[29]。结直肠癌细胞常具有辐射抗性, 然而 Smac 模拟物 JP-1201 能够增强电离辐射的效应, 减弱照射后 DNA 双链损伤的修复能力, 降低结直肠癌细胞的存活率。在结直肠癌异种移植小鼠模型中, JP-1201 能够降低肿瘤负荷^[30]。在一项最新的研究中, 将 Tat 穿膜肽与 SmacN7 用脯氨酸连接形成 Tat-SmacN7, 从而使 SmacN7 具有穿膜能力, 这个融合肽能通过激活 Caspase 活性增强胃癌 EC109 细胞和肺癌 H460 细胞对辐射的敏感性^[31]。

还有很多具有或不具有膜通透性的 Smac 模拟物陆续被报道, 这些模拟物在多种癌细胞类型中都是有效的, 从血液系统肿瘤到实体瘤, 从体外实验到体内试验, 或单独用药, 或与化疗药物联合, 或与放疗联合, 且对正常组织几乎无不良作用。与放疗联合作用, 还能更好地杀伤具有辐射抗性的肿瘤干细胞。因此 Smac 模拟物在肿瘤治疗方面具有巨大的潜力。但是将 Smac 广泛地应用于临床还有很长的一段路要走, 需要有更多的基础实验和临床试验做铺垫。

5 结语

综上所述, IAPs 在很多癌细胞中高表达, 而 Smac 的低表达为以 IAPs 为靶点, 过表达 Smac 或应用 Smac 模拟物以提高癌细胞放疗后死亡率开拓了新的治疗方法。Smac 模拟物与放疗联合的协同作用在许多临床前肿瘤模型中已得到验证, 不仅可以增强普通肿瘤细胞的辐射敏感性, 还能增强肿瘤干细胞的辐射敏感性, 而且对正常组织的不良作用极小。这些都使得 Smac 模拟物对肿瘤的治疗提供了广阔的前景。但是, 哪种分子标志物可以用来筛选患者以达到治疗的最优化, 我们还知之甚少。目前, 部分 Smac 模拟物已在晚期实体瘤患者中应用于 I 期临床; 然而尚需有更多的临床试验探究这些 Smac 模拟物对患者的潜在的不良作用, 以及其与放疗的协同作用。

参 考 文 献

- [1] Spencer SL, Sorger PK. Measuring and modeling apoptosis in single cells. *Cell*, 2011, 144(6): 926-939.
- [2] O'Brien MA, Kirby R. Apoptosis: A review of pro-apoptotic and anti-apoptotic pathways and dysregulation in disease [DB/OL]. WILEY: *J Vet Emerg Crit Care*, 2008 [2013-03-14]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-4431.2008.00363.x/full>.
- [3] Greer RM, Peyton M, Larsen JE, et al. SMAC Mimetic (JP1201) sensitizes non-small cell lung cancers to multiple chemotherapy agents in an IAP-dependent but TNF- α -independent manner. *Cancer Res*, 2011, 71(24): 7640-7648.
- [4] Olsson M, Zhivotovsky B. Caspases and cancer. *Cell Death Differ*, 2011, 18(9): 1441-1449.
- [5] Hartman ML, Czyn M. Anti-apoptotic proteins on guard of melanoma cell survival. *Cancer Lett*, 2013, 331(1): 24-34.
- [6] Qin S, Yang C, Li S, et al. Smac: Its role in apoptosis induction and use in lung cancer diagnosis and treatment. *Cancer Lett*, 2012, 318(1): 9-13.
- [7] Du C, Fang M, Li Y, et al. Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. *Cell*, 2000, 102(1): 33-42.
- [8] Verhagen AM, Ekert PG, Pakusch M, et al. Identification of DIABLO, a mammalian protein that promotes apoptosis by binding to and antagonizing IAP proteins. *Cell*, 2000, 102(1): 43-53.
- [9] Huang Y, Park YC, Rich RL, et al. Structural basis of caspase inhibition by XIAP: differential roles of the linker versus the BIR domain. *Cell*, 2001, 104(5): 781-790.
- [10] Riedl SJ, Renatus M, Schwarzenbacher R, et al. Structural basis for the inhibition of caspase-3 by XIAP. *Cell*, 2001, 104(5): 791-800.
- [11] Bao ST, Gui SQ, Lin MS. Relationship between expression of Smac and Survivin and apoptosis of primary hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2006, 5(4): 580-583.
- [12] Kempkensteffen C, Jäger T, Bub J, et al. The equilibrium of XIAP and Smac/DIABLO expression is gradually deranged during the development and progression of testicular germ cell tumours. *Int J Androl*, 2007, 30(5): 476-483.
- [13] Kempkensteffen C, Hinz S, Christoph F, et al. Expression levels of the mitochondrial IAP antagonists Smac/DIABLO and Omi/HtrA2 in clear-cell renal cell carcinomas and their prognostic value. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134(5): 543-550.
- [14] Martinez-Ruiz G, Maldonado V, Ceballos-Cancino G, et al. Role of Smac/DIABLO in cancer progression. *J Exper Clin Cancer Res*, 2008, 27(1): 48.
- [15] Pluta P, Cebula-Obrzut B, Ehemann V, et al. Correlation of Smac/DIABLO protein expression with the clinico-pathological features of breast cancer patients. *Neoplasma*, 2011, 58(5): 430-435.
- [16] Sekimura A, Konishi A, Mizuno K, et al. Expression of Smac/DIA-

- BLO is a novel prognostic marker in lung cancer. *Oncol Rep*, 2004, 11(4): 797-802.
- [17] 陈晓, 杨春鹿, 赵君, 等. 非小细胞肺癌组织 Livin 和 Smac 蛋白表达及其临床意义的研究. *中华肿瘤防治杂志*, 2008(12): 144-149.
- [18] Dai CH, Li J, Shi SB, et al. Survivin and Smac gene expressions but not livin are predictors of prognosis in non-small cell lung cancer patients treated with adjuvant chemotherapy following surgery. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40(4): 327-335.
- [19] 杨莉晖, 单春光, 黄红梅, 等. Smac 和 survivin 在鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤中的表达. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27(8): 407-410.
- [20] McNeish IA, Bell S, McKay T, et al. Expression of Smac/DIABLO in ovarian carcinoma cells induces apoptosis via a caspase-9-mediated pathway. *Exper Cell Res*, 2003, 286(2): 186-198.
- [21] Giagkousiklidis S, Vogler M, Westhoff MA, et al. Sensitization for gamma-irradiation-induced apoptosis by second mitochondria-derived activator of caspase. *Cancer Res*, 2005, 65(22): 10502-10513.
- [22] Fandy TE, Shankar S, Srivastava RK. Smac/DIABLO enhances the therapeutic potential of chemotherapeutic drugs and irradiation, and sensitizes TRAIL-resistant breast cancer cells. *Mol Cancer*, 2008, 7(1): 60.
- [23] Chen DJ, Huerta S. Smac mimetics as new cancer therapeutics. *Anticancer Drugs*, 2009, 20(8): 646-658.
- [24] Berger R, Jennewein C, Marschall V, et al. NF- κ B is required for Smac mimetic-mediated sensitization of glioblastoma cells for γ -irradiation-induced apoptosis. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(10): 1867-1875.
- [25] Li W, Li B, Giacalone NJ, et al. BV6, an IAP antagonist, activates apoptosis and enhances radiosensitization of non-small cell lung carcinoma in vitro. *J Thoracic Oncol*, 2011, 6(11): 1801-1809.
- [26] Ziegler DS, Keating J, Kesari S, et al. A small-molecule IAP inhibitor overcomes resistance to cytotoxic therapies in malignant gliomas in vitro and in vivo. *Neuro Oncology*, 2011, 13(8): 820-829.
- [27] Yang D, Zhao Y, Li A Y, et al. Smac-mimetic compound SM-164 induces radiosensitization in breast cancer cells through activation of caspases and induction of apoptosis. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 133(1): 189-199.
- [28] Zhang S, Li G, Zhao Y, et al. Smac mimetic SM-164 potentiates APO2L/TRAIL-and doxorubicin-mediated anticancer activity in human hepatocellular carcinoma cells[J/OL]. San Francisco: PLoS One, 2012[2013-03-14]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23240027>.
- [29] Dai Y, Liu M, Tang W, et al. Molecularly targeted radiosensitization of human prostate cancer by modulating inhibitor of apoptosis. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(23): 7701-7710.
- [30] Huerta S, Gao X, Livingston EH, et al. In vitro and in vivo radiosensitization of colorectal cancer HT-29 cells by the smac mimetic JP-1201. *Surgery*, 2010, 148(2): 346-353.
- [31] Chen F, Xu C, Du L, et al. Tat-SmacN7 induces radiosensitization in cancer cells through the activation of caspases and induction of apoptosis. *Int J Oncol*, 2013, 42(3): 985.

(收稿日期:2013-03-15)

(上接第 308 页)

- [9] Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int*, 2010, 78(10): 1016-1023.
- [10] Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(8): 1310-1315.
- [11] Takahashi N, Ghazale AH, Smyrk TC, et al. Possible association between IgG4-associated systemic disease with or without autoimmune pancreatitis and non-Hodgkin lymphoma. *Pancreas*, 2009, 38(5): 523-526.
- [12] Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol*, 2010, 45(5): 471-477.
- [13] Matsubayashi H, Furukawa H, Maeda A, et al. Usefulness of positron emission tomography in the evaluation of distribution and activity of systemic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreatol*, 2009, 9(5): 694-699.
- [14] Tanaka A, Moriyama M, Nakashima H, et al. Th2 and regulatory immune reactions contribute to IgG4 production and the initiation of Mikulicz disease. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(1): 254-263.
- [15] Suga K, Kawakami Y, Hiyama A, et al. F-18 FDG PET-CT findings in Mikulicz disease and systemic involvement of IgG4-related lesions. *Clin Nucl Med*, 2009, 34(3):164-167.
- [16] Radu CG, Shu CJ, Nair-Gill E, et al. Molecular imaging of lymphoid organs and immune activation by positron emission tomography with a new [18 F]-labeled 2'-deoxycytidine analog. *Nat Med*, 2008, 14(7): 783-788.

(收稿日期: 2012-10-07)