

三氧化二砷与传统及新型药物协同抑制皮肤T细胞淋巴瘤细胞系增殖*

李婵娟 郭姍琦 夏冰 晋鑫 李晓武 屈福莲 张翼鸢

摘要 目的:探讨三氧化二砷(arsenic trioxide, As_2O_3)与传统药物地塞米松(Dexamethasone, DXM)、依托泊苷(Etoposide, VP-16)、甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)和新型药物硼替佐米(Bortezomib, BTZ)、组蛋白去乙酰化酶抑制剂-辛二酰苯胺异羟肟酸(suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA)联合对皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)细胞系Hut-78、Hut-102细胞的增殖抑制作用。方法:不同浓度的 As_2O_3 单药或与DXM/VP-16/MTX/BTZ/SAHA联合作用于Hut-78、Hut-102细胞48 h后,采用MTT法检测细胞增殖抑制率,应用联合指数分析两药是否具有协同效应。结果: As_2O_3 、DXM、VP-16、MTX、BTZ、SAHA单药对Hut-78、Hut-102细胞的增殖均具有显著的抑制作用,呈剂量依赖性,培养48h的半数抑制浓度分别为5 $\mu\text{mol/L}$ 、500 $\mu\text{g/L}$ 、2.5 $\mu\text{g/L}$ 、1 $\mu\text{g/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 、2.5 $\mu\text{mol/L}$ 。 As_2O_3 与DXM/VP-16/MTX/BTZ/SAHA联合时具有协同效应,抗肿瘤作用更为显著。结论: As_2O_3 单药及其与DXM/VP-16/MTX/BTZ/SAHA联合在体外可有效抑制CTCL细胞增殖。 As_2O_3 是一种很有前景的治疗CTCL的药物, As_2O_3 与DXM/VP-16/MTX/BTZ/SAHA等传统或新型药物联合可为CTCL临床的治疗提供实验依据。

关键词 皮肤T细胞淋巴瘤细胞系 三氧化二砷 化疗药物 硼替佐米 组蛋白去乙酰化酶抑制剂-辛二酰苯胺异羟肟酸 药物协同作用

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20140429

In vitro synergistic effect of arsenic trioxide with conventional or new drugs on the proliferation of cutaneous T cell lymphoma cells Hut-78 and Hut-102

Chanjuan LI, Shanqi GUO, Bing XIA, Xin JIN, Xiaowu LI, Fulian QU, Yizhuo ZHANG

Correspondence to: Yizhuo ZHANG; E-mail: yizhuozhang111@163.com

Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin, Tianjin 300060, China

This work was supported by the Application Basis and Frontier Technology Research Plan of Tianjin City (No.13JCYBJC22800) and The Tianjin Education Commission Young Creative Talents Training Plan (No.1101109D)

Abstract **Objective:** To investigate the *in vitro* effect of arsenic trioxide (As_2O_3) alone and in combination with dexamethasone (DXM), etoposide (VP-16), methotrexate (MTX), bortezomib (BTZ), and suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) on the growth of human cutaneous T cell lymphoma (CTCL) cells Hut-78 and Hut-102. **Methods:** Hut-78 and Hut-102 cells were cultured with different concentrations of As_2O_3 , DXM, VP-16, MTX, BTZ, and SAHA alone and As_2O_3 in combination with DXM, VP-16, MTX, BTZ, or SAHA for 48 h. The effects of the different samples on Hut-78 and Hut-102 cell proliferation were determined by MTT assay. Analyses using CalcuSyn software were performed to determine whether the combination of As_2O_3 with DXM, VP-16, MTX, BTZ, or SAHA induced synergistic cytotoxicity. **Results:** As_2O_3 , DXM, VP-16, MTX, BTZ, and SAHA alone significantly inhibited the growth of Hut-78 and Hut-102 cells in a dose-dependent manner, with a 50% inhibiting concentration of 5 $\mu\text{mol/L}$, 500 $\mu\text{g/mL}$, 2.5 $\mu\text{g/mL}$, 1 $\mu\text{g/mL}$, 10 $\mu\text{mol/L}$, and 2.5 $\mu\text{mol/L}$ individually after 48 h of culture. As_2O_3 with DXM, VP-16, MTX, BTZ, or SAHA showed remarkable antitumor efficacy compared with that of individual applications. **Conclusion:** As_2O_3 alone or combined with DXM, VP-16, MTX, BTZ, or SAHA significantly inhibited Hut-78 and Hut-102 cell growth *in vitro*. This study demonstrated that As_2O_3 with DXM, VP-16, MTX, BTZ, or SAHA presents synergistic antitumor effects on CTCL cells and may be an optimal regimen in clinical trials of CTCL.

Keywords: cutaneous T cell lymphoma cells, As_2O_3 , conventional drugs, Bortezomib, suberoylanilide hydroxamic acid drug synergism

皮肤T细胞淋巴瘤(cutaneous T cell lymphoma, CTCL)是一组淋巴细胞异常增殖性疾病,以皮肤损害

为初发和典型症状,其特征是皮肤异型淋巴细胞聚集,蕈样肉芽肿(MF)和Sézary综合征(SS)是其中最

作者单位:天津医科大学肿瘤医院血液科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室(天津市300060)

*本文课题受天津市应用基础与前沿技术计划(编号:13JCYBJC22800)和天津市教委创新人才中青年培养计划(编号:1101109D)资助

通信作者:张翼鸢 yizhuozhang111@163.com

常见的类型。近年来,其发病率和死亡率呈现上升趋势,严重威胁人类健康,这类疾病大多恶性程度较低,病情进展缓慢。但晚期由于全身免疫系统异常,继发感染及罹患第二种肿瘤的概率明显增加^[1]。

CTCL异质性明显,病理亚型多样,国内外对该类疾病的治疗经验较少,联合化疗主要借鉴B细胞淋巴瘤。在既往的传统治疗中,CTCL与侵袭性B细胞淋巴瘤的一线化疗方案相同,多采用CHOP或CHOP样方案,但目前已知CHOP或CHOP样方案对多数CTCL的疗效并不理想^[2]。晚期MF/SS的不良预后,也迫使研究者寻求新的有效治疗方法和治疗药物。三氧化二砷(As_2O_3)是中药砒霜的主要有效成分,对急性早幼粒细胞性白血病具有显著的疗效^[3-4]。进一步研究发现, As_2O_3 可通过抑制肿瘤新生血管的生成及细胞增殖,诱导肿瘤细胞分化、凋亡,下调端粒酶活性等机制抑制肿瘤细胞的生长^[5-7]。Tun-Kyi等^[8]研究发现 As_2O_3 体外可促进CTCL细胞凋亡,体内可使小鼠肿瘤体积明显缩小甚至消失。张学美等^[9]研究证实 As_2O_3 对CTCL细胞系Hut-78细胞的增殖抑制呈时间剂量依耐性。钱正子等^[10]研究表明硼替佐米与吡喃阿霉素联合对Hut-78细胞具有协同抑制作用,提示联合治疗可能成为CTCL治疗新选择, As_2O_3 与某些抗肿瘤药物联合应用具有协同作用^[11]。本研究旨在探讨 As_2O_3 对CTCL细胞系Hut-78、Hut-102细胞的体外抗肿瘤效应,观察 As_2O_3 与化疗药物地塞米松(DXM),依托泊苷(VP-16),甲氨蝶呤(MTX)和新型药物硼替佐米(BTZ),组蛋白去乙酰化酶抑制剂-辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)是否可协同抑制CTCL细胞系Hut-78、Hut-102细胞的增殖。

1 材料与方法

1.1 材料

As_2O_3 购于哈尔滨伊达药业有限公司,溶于0.01 mol/L磷酸盐缓冲液(pH7.4),配制成100mmol/L的储存液待用;DXM购于上海通用药业股份有限公司(5 mg/mL);VP-16购于江苏恒瑞医药股份有限公司(5 mL:100 mg);MTX购于上海医药有限公司华联制药厂(5 mg/支);BTZ购于西安杨森制药有限公司,溶于PBS中配制成浓度为10 μ g/mL,4℃避光保存备用;SAHA购于美国International Laboratory,溶于生理盐水配成4 μ g/mL储存液,-20℃避光保存;RPMI 1640和胎牛血清购自美国Hyclone公司,二甲基亚砜(DMSO)、四甲基偶氮唑蓝(MTT)均购自美国Sigma公司。人皮肤T细胞淋巴瘤细胞系Hut-78、Hut-102细胞,购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 选用人皮肤T细胞淋巴瘤细胞系Hut-78、Hut-102细胞,于含有10%热灭活胎牛血清的RPMI 1640培养液中培养,在37℃、5%CO₂饱和湿度条件下传代,取对数生长期细胞用于实验。

1.2.2 实验分组 Hut-78、Hut-102细胞系处理:1)空白对照组:未加任何药物处理;2)各单药组: As_2O_3 组:在5、4、3、2、1 μ mol/L As_2O_3 作用下培养48 h;DXM组:在500、400、300、200、100 μ g/mL DXM作用下培养48 h;VP-16组:在2.5、2、1.5、1、0.5 μ g/mL VP-16作用下培养48h;MTX组:在1、0.8、0.6、0.4、0.2 μ g/mL MTX作用下培养48 h;BTZ组:在10、8、6、4、2 μ mol/L BTZ作用下培养48 h;SAHA组:在2.5、2、1.5、1、0.5 μ mol/L SAHA作用下培养48 h。3)联合用药组: As_2O_3 +DXM组:5、4、3、2、1 μ mol/L As_2O_3 分别与500、400、300、200、100 μ g/mL DXM作用下培养48 h; As_2O_3 +VP-16组:上述浓度的 As_2O_3 分别与2.5、2、1.5、1、0.5 μ g/mL VP-16作用下培养48h; As_2O_3 +MTX组:上述浓度的 As_2O_3 分别与1、0.8、0.6、0.4、0.2 μ g/mL MTX作用下培养48h; As_2O_3 +BTZ组:上述浓度的 As_2O_3 分别与10、8、6、4、2 μ mol/L BTZ作用下培养48h; As_2O_3 +SAHA组:上述浓度的 As_2O_3 分别与2.5、2、1.5、1、0.5 μ mol/L SAHA作用下培养48 h。每组设3个复孔,实验重复3次,取平均值为最终结果。

1.2.3 MTT法检测细胞增殖能力 采用MTT法测定 As_2O_3 、DXM、VP-16、MTX、BTZ、SAHA单药及 As_2O_3 与上述各药物联合对Hut-78、Hut-102细胞增殖的抑制效应。将对数生长期的肿瘤细胞以 1×10^5 个/孔接种于96孔培养板中,每孔总体积0.2 mL,在不同浓度的 As_2O_3 (1~5 μ mol/L)、DXM (100~500 μ g/mL)、VP-16 (0.5~2.5 μ g/mL)、MTX (0.2~1 μ g/mL)、BTZ (2~10 μ mol/L)、SAHA (0.5~2.5 μ mol/L)作用下培养48 h,然后每孔加入新鲜配置的MTT工作液20 μ L (终浓度0.5 mg/mL)继续培养4h,小心吸弃上清,每孔加入DMSO 0.2 mL,振荡混匀。用酶标仪测定570 nm波长处的吸光度(A)值,按下列公式计算细胞增殖抑制率=[(阴性对照组A值-空白组A值)-(实验组A值-空白组A值)]/(阴性对照组A值-空白组A值) $\times 100\%$ 。

1.2.4 联合指数测定 应用CalcuSyn software (Bio-soft, Ferguson, MO, 美国)软件分析协同指数(Combination index, CI)^[12-13],结果分别以CI<1代表具有协同作用, ≈ 1 为相加作用,>1为拮抗作用。

1.3 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析,所有体外实验重复3次,实验数据计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两样本均数的比较采用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 As₂O₃、DXM、VP-16、MTX、BTZ、SAHA 单药对 Hut-78、Hut-102 细胞增殖的影响

Hut-78、Hut-102 细胞经不同浓度 As₂O₃、DXM、VP-16、MTX、BTZ、SAHA 单药处理 48h 后,除 MTX、BTZ 外,其余 4 种药物细胞增殖抑制率均随药物浓度的增加而显著增强 ($P<0.05$)。表明 As₂O₃、DXM、VP-16、MTX、BTZ、SAHA 单药对 Hut-78、Hut-102 细胞的增殖抑制作用呈剂量依赖性,48 h 的半数抑制浓度分别为 5 $\mu\text{mol/L}$ 、500 $\mu\text{g/L}$ 、2.5 $\mu\text{g/L}$ 、1 $\mu\text{g/L}$ 、10 $\mu\text{mol/L}$ 、2.5 $\mu\text{mol/L}$ (图 1A)。

2.2 As₂O₃与 DXM 的协同作用

As₂O₃与 DXM 联合时,对 Hut-78、Hut-102 细胞的增殖抑制作用均强于各单药组 ($P<0.05$,图 1A)。当 fa(细胞增殖抑制率) $>30\%$,CI 值随着 fa 的增大而减小,表明协同效应更加显著(图 1B)。

2.3 As₂O₃与 VP-16 的协同作用

As₂O₃与 VP-16 联合时,对 Hut-78、Hut-102 细胞的增殖抑制作用强于各单药组 ($P<0.05$,图 1A)。当

fa $>50\%$ 时,CI >1 ,此时两药具有拮抗效应。提示 As₂O₃与 VP-16 联合用药,仅在细胞增殖抑制率较低(fa $<50\%$)时发挥协同作用(图 1C)。

2.4 As₂O₃与 MTX 的协同作用

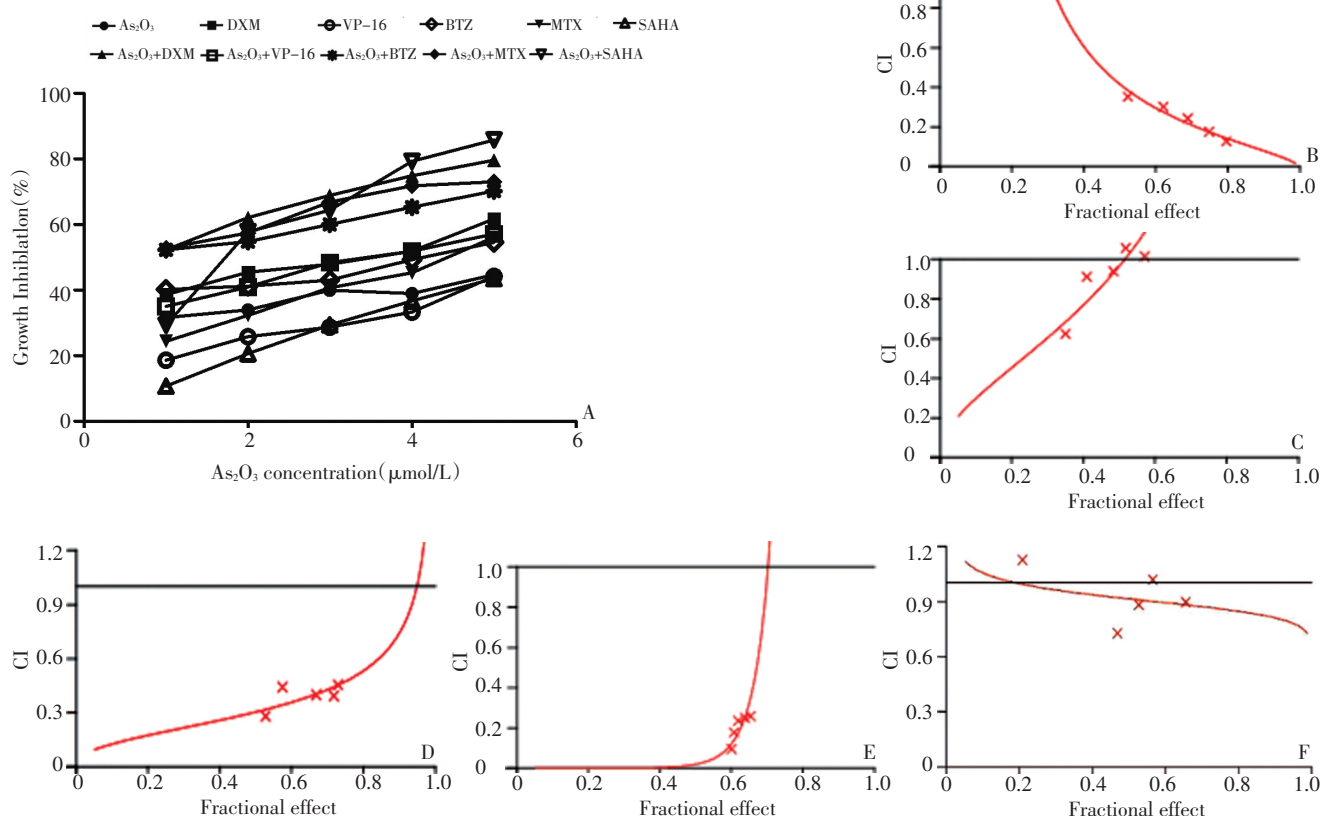
As₂O₃与 MTX 联合时,对 Hut-78、Hut-102 细胞的增殖抑制作用强于各单药组 ($P<0.05$,图 1A)。CI 随 fa 的增大而增大,当 fa $>80\%$ 时,CI >1 ,此时两药具有拮抗效应(图 1D)。

2.5 As₂O₃与 BTZ 的协同作用

As₂O₃与 BTZ 联合时,对 Hut-78、Hut-102 细胞的增殖抑制作用均强于各单药组 ($P<0.05$)(图 1A)。对于 Hut-78 细胞系,当 fa $>70\%$ 时,CI >1 ,此时两药具有拮抗效应;而对于 Hut-102,fa $>20\%$ 均有协同效应,fa 在 60%左右,CI 值最小,此时协同效应最显著(图 1E)。

2.6 As₂O₃与 SAHA 的协同作用

As₂O₃与 SAHA 联合时,对 Hut-78 细胞的增殖抑制作用均强于各单药组 ($P<0.01$,图 1A)。当 fa $>20\%$ 时,CI 随着 fa 的增大而减小,表明随着药物浓度的增大,协同作用越显著(图 1F)。



► A: Growth inhibition curves of Hut-78 cultured in different concentrations of As₂O₃, DXM, VP-16, MTX, BTZ, or SAHA; B: Combination index (CI) for Hut-78 cultured in As₂O₃ with DXM; C: CI for Hut-78 cultured in As₂O₃ with VP-16; D: CI for Hut-78 cultured in As₂O₃ with MTX; E: CI for Hut-78 cultured in As₂O₃ with BTZ; F: CI for Hut-78 cultured in As₂O₃ with SAHA

图1 As₂O₃与DXM、VP-16、MTX、BTZ、SAHA单药及联合作用于Hut-78的抑制曲线及CI图

Figure 1 Growth inhibition curves of Hut-78 cells cultured in As₂O₃, DXM, VP-16, MTX, BTZ, SAHA, and As₂O₃ with DXM, VP-16, MTX, BTZ, or SAHA. The CIs of As₂O₃ with other drugs were analyzed

3 讨论

CTCL是一组淋巴细胞异常增殖性疾病,由于其异质性明显,故缺乏标准化的治疗方案。早期患者多以局部治疗为主,晚期患者则需要接受全身系统治疗,包括全身化疗、分子靶向治疗及造血干细胞移植等。随着组蛋白去乙酰化酶抑制剂(如Vorinostat^[14]、Romidepsin^[15])及单克隆抗体(如Brentuximab^[16])等应用于晚期CTCL的治疗,患者的近期疗效稍有提高,但远期疗效及预后并未得到明显改善,中位生存期仅1.4~4.7年。晚期CTCL的不良预后迫使我们寻求新的有效治疗方法和治疗药物。

As₂O₃治疗各类恶性肿瘤是近几年肿瘤研究的热点,有关As₂O₃的研究不仅在血液病方面屡见不鲜,如将其应用于淋巴瘤、多发性骨髓瘤的治疗等,其在实体瘤方面的研究也多见报道,例如作用于胃癌^[17]、卵巢癌^[18]等。虽然各实验中As₂O₃的有效药物浓度有较大差异,但都显示出较好的临床应用前景。本实验与Tun-Kyi等^[8]结论一致,不同浓度的As₂O₃作用于Hut-78、Hut102细胞,均可见明显的细胞增殖抑制作用,其IC₅₀为5 μmol/L,且随药物浓度增加,抑制作用增强。

传统化疗药物包括DXM、VP-16、MTX等用于治疗CTCL已有较长的历史。CTCL早期常使用糖皮质激素治疗,而单用此类药物治疗缓解期较短。Hussein等^[19]及Hayashi^[20]等报道As₂O₃与DXM合用,对MM(多发性骨髓瘤)细胞有协同促凋亡作用。本实验中As₂O₃与DXM联合有协同抑制细胞增殖作用,且随着药物浓度增高,协同效应越显著。As₂O₃与DXM联合应用有望在CTCL治疗中发挥作用。VP-16是治疗血液系统恶性肿瘤的重要药物,本实验中As₂O₃与VP-16联合时,对Hut-78、Hut-102细胞的增殖抑制作用强于各单药组($P<0.05$)。当fa>50%时,CI>1,此时两药具有拮抗效应。提示As₂O₃与VP-16联合用药,仅在细胞增殖抑制率较低(fa<50%)时发挥协同作用,其联合使用价值有待进一步证实。MTX对红皮病型CTCL比较有效,本实验中As₂O₃、MTX单药均可抑制CTCL细胞增殖,联合使用时,对细胞的增殖抑制作用显著增强。CI值随fa的增大而增大,当fa>80%时,CI>1,此时两药具有拮抗效应。此两药有望联合使用,但其最佳联合浓度及剂量有待进一步摸索。

硼替佐米是一种新型抗肿瘤靶向治疗药物,Zinzani等^[21]报道了一项BTZ单药治疗复发或难治性CTCL的Ⅱ期临床试验,该项研究表明BTZ耐受良好,单药治疗CTCL显示出良好的效果。本实验As₂O₃与BTZ联合时,对Hut-78、Hut-102细胞的增殖抑制作用均强于各单药组($P<0.05$);fa在60%左右,CI值最

小,此时协同效应最显著。对于Hut-78细胞系,当fa>70%时,CI>1,此时两药具有拮抗效应。提示两者可联合使用,但关键在于探索有效剂量和浓度。

SAHA(Vorinostat)是第一个被FDA批准的组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylases inhibitor, HDACi)类药物^[22]。其通过抑制HDAC活性,诱导靶细胞中组蛋白高度乙酰化,从而改变组蛋白与DNA链间结合状态,有利于转录因子与DNA链结合,启动特异性基因表达,从而达到阻断肿瘤细胞生长的作用^[23]。基于Madeleine等^[24]研究,FDA在2006年10月6日批准SAHA用于治疗经过两种化疗方案治疗病情仍持续恶化或复发的CTCL。SAHA在体外能有效抑制肿瘤细胞的增殖,在体内可以抑制实体瘤的生长,并能有效抑制肿瘤血管的形成^[25]。本实验SAHA单药对Hut-78及Hut-102细胞系均有显著抑制作用,呈浓度依赖性。As₂O₃与SAHA联合时,对Hut-78细胞的增殖抑制作用显著增强,且随着药物浓度的增大,协同作用越显著。As₂O₃与SAHA联合有望在CTCL治疗中发挥积极作用。

综上所述,As₂O₃与DXM/BTZ/VP-16/MTX/SAHA联合作用效果优于单药作用,低浓度(fa<50%)时,As₂O₃与BTZ协同效果最佳;高浓度(fa>50%)时,其与DXM协同效果最显著。As₂O₃与上述药物在一定浓度范围内有协同作用,其协同作用的具体作用机制有待于进一步研究。此联合用药有望为CTCL的治疗提供新选择,但两种药物联合时最佳剂量的选择和理想治疗时间的确定还需要进一步的研究,以期获得最大的治疗效果和最小的毒副作用,为CTCL的临床治疗提供新思路 and 实验依据。

参考文献

- 1 Li XW, Zhang YZ. The latest progress in primary cutaneous T-cell lymphoma[J]. ShanDong Medical Journal, 2012, 52(20): 91-94.[李晓武,张翼莺.原发性皮肤T细胞淋巴瘤治疗的最新进展[J]. 山东医药,2012,52(20):91-94.]
- 2 Vose JM. The international PTCL Project, international peripheral T-cell lymphoma(PTCL)clinical and pathologic review project: poor outcome by prognostic indices and lack of efficacy with anthracyclines[J]. Blood, 2005, 106(11):611-613.
- 3 Lengfelder E, Hofmann WK, Nowak D. Impact of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia[J]. Leukemia, 2012, 26(3):433-442.
- 4 Keyhani M. Use of arsenic trioxide as a first-line single agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(2):217-222.
- 5 Hoffman E, Mielicki WP. Arsenic trioxide: impact on the growth and differentiation of cancer cells and possible use in cancer therapy [J]. Postepy Hig Med Dosw(Online),2013, 67:817-827.
- 6 Emadi A, Gore SD. Arsenic trioxide, an old drug rediscovered[J]. Blood Rev, 2010, 24(4-5):191-199.

- 7 Gao YH, Zhang HP, Yang SM, Inactivation of Akt by arsenic trioxide induces cell death via mitochondrial-mediated apoptotic signaling in SGC-7901 human gastric cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(4):1645-1652.
- 8 Tun-Kyi A, Qin JZ, Oberholzer PA, et al. Arsenic trioxide down-regulates antiapoptotic genes and induces cell death in mycosis fungoides tumors in a mouse model[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(8): 1488-1494.
- 9 Zhang XM, Wang T, Li XJ, et al. Effect of arsenic trioxide on proliferation of T cell lymphoma cell line Hut-78[J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2011, 15(23): 4325-4329.[张学美,王 婷,李晓进,等.一定浓度下三氧化二砷对T细胞淋巴瘤Hut-78细胞株增殖的影响[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15(23):4325-4329.]
- 10 Qian ZZ, Wang HQ, Fu K, et al. In vitro synergistic effect of bortezomib and pirarubicin on proliferation and apoptosis of T cell lymphoma cell line Hut-78[J]. *Chin J Hematol*, 2011, 32(1):47-51.[钱正子,王华庆,付 凯,等.硼替佐米与吡喃阿霉素联合对T细胞淋巴瘤细胞系Hut-78细胞增殖和凋亡的影响[J].中华血液学杂志,2011, 32(1):47-51.]
- 11 Nakaoka T, Ota A, Ono T, et al. Combined arsenic trioxide-cisplatin treatment enhances apoptosis in oral squamous cell carcinoma cells[J]. *Cell Oncol(Dordr)*, 2014, 37(2):119-129.
- 12 Hideshima T, Catley L, Yasui H, et al. Perifosine, an oral bioactive novel alkylphospholipid, inhibits Akt and induces in vitro and vivo cytotoxicity in human multiple myeloma cells[J]. *Blood*, 2006, 107(10):4053-4062.
- 13 Hayashi T, Hideshima T, Akiyama M, et al. Arsenic trioxide inhibits growth of human multiple myeloma cells in the bone marrow microenvironment[J]. *Mol Cancer Ther*, 2002, 1(10):851-860.
- 14 Duvic M, Olsen EA, Breneman D, et al. Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2009, 9(6):412-416.
- 15 Frye R, Myers M, Axelrod KC, et al. Romidepsin: a new drug for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2012, 16(2):195-204.
- 16 Duvic M, Tetzlaff H, Gangar P, et al. Phase II trial of brentuximab vedotin(SGN-35) for CD30 + cutaneous T-cell lymphomas and lymphoproliferative disorders[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133:S180.
- 17 Jia Y, Liu D, Xiao D, et al. Expression of AFP and STAT3 is involved in arsenic trioxide-induced apoptosis and inhibition of proliferation in AFP-producing gastric cancer cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e54774.
- 18 Kodigepalli KM, Dutta PS, Bauckman KA, et al. SnoN/SkiL expression is modulated via arsenic trioxide-induced activation of the PI3K/AKT pathway in ovarian cancer cells[J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(1):5-16.
- 19 Hussein MA. Nontraditional cytotoxic therapies for relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Oncologist*, 2002, 7(Suppl 1):20-29.
- 20 Hayashi T, Hideshima T, Akiyama M, et al. Arsenic trioxide inhibits growth of human multiple myeloma cells in the bone marrow microenvironment[J]. *Mol Cancer Ther*, 2002, 1(10):851-860.
- 21 Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(27):4293-4297.
- 22 Marks PA, Discovery and development of SAHA as an anticancer agent[J]. *Oncogene*, 2007, 26(9):1351-1356.
- 23 Zhou Q, Dalgard CL, Wynder C, et al. Histone deacetylase inhibitors SAHA and sodium butyrate block G1-to-S cell cycle progression in neurosphere formation by adult subventricular cells[J]. *BMC Neurosci*, 2011, 12(1):50-62.
- 24 Madeleine D, Youn HK, Timothy MK, et al. Vorinostat (Suberoylanilide Hydroxamic Acid, SAHA) Provides Prolonged Clinical Benefit to Advanced Cutaneous T-Cell Lymphoma Patients: Updated Results of the Phase II b Multicenter Clinical Trial 1[J]. *Blood(ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2006, 108:Abstract 399.
- 25 Tong A, Zhang H, Li z, et al. Proteomic analysis of liver cancer cells treated with suberoylanilide hydroxamic acid[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 61(5):791-802.

(2014-03-17 收稿)

(2014-05-21 修回)

(本文编辑:郑莉)

作者简介



李婵娟 专业方向为肿瘤血液病的基础与临床研究。

E-mail: lcj880924@163.com