

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.33.050

组蛋白去乙酰化酶抑制剂作为放射增敏剂抗肿瘤作用机制研究进展*

李华栋 杨杰 申忱 刘怀垒 吴佳宁 吴兆利 王春雷 刘耀华 张豫滨[△] 赵世光[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院神经外科 黑龙江哈尔滨 150001)

摘要:放射治疗是很多类型的恶性实体肿瘤的标准治疗方法之一,但是放射治疗除了存在一些严重的副作用以外很多恶性肿瘤细胞还具有抵抗放射线的功能,这就导致放射线治疗的局限性以及疗效的减弱。组蛋白超乙酰化作用可以使紧缩的核小体变得松弛,调控细胞凋亡及分化相关基因(Bim and Bmf)的表达,诱导细胞凋亡及分化,增强恶性肿瘤细胞对于放射线的敏感性。组蛋白去乙酰化酶抑制剂可以诱导组蛋白超乙酰化,用于恶性肿瘤的治疗,同时组蛋白去乙酰化酶抑制剂作为放射增敏剂有明显的抗肿瘤作用,并减少放射线治疗的剂量级照射时间,明显减轻放射线引起的副作用。组蛋白去乙酰化酶抑制剂很有可能成为肿瘤分子治疗的新靶点。检索近年来的SCI文章,国内外的学者主要是在蛋白质层面阐述组蛋白去乙酰化酶抑制剂作为放射增敏剂抗肿瘤作用机制,本文首次提出组蛋白去乙酰化酶抑制剂增强放射线促进恶性肿瘤细胞凋亡的特定基因(Bim and Bmf)并结合最新的组蛋白去乙酰化酶抑制剂分类进行综述。

关键词:组蛋白去乙酰化酶抑制剂;组蛋白超乙酰化;放射增敏;细胞凋亡

中图分类号:R730.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)33-6586-03

HDAC Inhibitors as Radiosensitizers*

LI Hua-dong, YANG Jie, SHEN Chen, LIU Huai-lei, WU Jia-ning, WU Zhao-li, WANG Chun-lei, LIU Yao-hua,

ZHANG Yu-bin[△], ZHAO Shi-guang[△]

(Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Radiotherapy is a standard treatment for various malignant tumors cell. However, there are considerable numbers of radioresistant carcinoma cells and severe adverse effects occasionally occur after radiation therapy. Histone hyperacetylation regulate apoptosis and differentiation-related gene(Bim and Bmf) and protein expression and stability, induce apoptosis and differentiation. Histone deacetylase inhibitors can be used for the treatment of malignant tumors, at the same time it is also a radiation sensitizer, can be combined with radiation therapy to improve the efficacy. Histone deacetylase inhibitor as radiation- sensitizers have significant anti-tumor effect, and is likely to become a new target of molecular cancer therapeutics.

Key words: HDACis; Histone acetylation; Radiosensitivity; Apoptosis

Chinese Library Classification(CLC): R730.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)33-6586-03

前言

放射治疗法是治疗肿瘤的主要方法之一。然而,放射治疗的疗效对于有些类型的肿瘤患者还不是很有效。肿瘤患者体内存在着很大数量的抵抗放射线的肿瘤细胞,这些肿瘤细胞有效地、快速地进行DNA自我修复被认为是抵抗放射线治疗的重要原因;另外,很多患者进行放射治疗后会产生一些严重的副作用。因此,基于上述几种原因,为了更好的提高放射治疗的疗效,科研人员做了很多的尝试发明出放射增敏剂。近年来,组蛋白的超乙酰化作用可能成为一个潜在的放射增敏治疗新靶点而受到科研人员的关注。组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACis)是修改组蛋白乙酰化状态的主要工具,HDACis可以引起组蛋白的超乙酰化作用。这篇文章综述组蛋白去乙酰化酶抑制剂的分类以及它们作为放射增敏剂潜在的抗肿瘤细胞的分子机制。

放射线(IR)可以强烈诱导多种肿瘤细胞生长、分裂停滞和/或细胞凋亡^[1,2]。然而,不同类型的肿瘤细胞对于放射线的敏感性和反应有着显著不同;更重要的是,大多数的恶性肿瘤细胞

在经放射线照射后不会立即发生显著的细胞凋亡,甚至有的肿瘤细胞经过放射治疗48小时之后,几乎都检测不到任何形式的细胞凋亡,经过更长时间的照射才出现微弱的细胞凋亡^[3,4]。因此,放射治疗对于这些抗辐射的癌细胞几乎是无效的。迄今为止,科研人员已作出许多探索使放射治疗在晚期局部恶性肿瘤发挥更好的作用,其中一个主导思想就是在现代分子放射生物学的研究基础上来提高肿瘤放射敏感性。可以提高放射治疗有效性的药物被称之为放射增敏剂,它能使肿瘤细胞在放射治疗后比瘤周正常的细胞更容易死亡,这样的一些化合物可以用于实体恶性肿瘤的治疗^[5,6]。

组蛋白乙酰化修饰是提高放射敏感性的非常有效的方法之一,因为组蛋白乙酰化对染色体的结构修饰和基因表达调控发挥着重要作用,有利于DNA与组蛋白八聚体的解离,核小体结构疏松,便于启动一些凋亡基因的转录,这可以增加DNA损伤的易感性^[7,8]。由于组蛋白乙酰化水平决定于组蛋白乙酰化酶(HATs)和组蛋白去乙酰化酶(HDACs)的活动之间的平衡,HATs的活性受到抑制或是HDACs的活性过强可以导致肿瘤的生

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81172388;30901533;30973078)

作者简介:李华栋(1987-),男,硕士研究生,主要从事脑胶质瘤的研究工作,电话:0451-85555254, E-mail: lhdking88@sina.com

△ 通讯作者:张豫滨,男,博士,教授,主任医师,硕士生导师,主要从事脑胶质瘤临床和基础的研究工作,电话:0451-85555847,

E-mail: zhangyubin123@hotmail.com;赵世光,男,博士,教授,主任医师,博士生导师,主要从事脑胶质瘤临床和基础的研究工作,

电话:0451-85555847, E-mail: Guangsz@hotmail.com

(收稿日期:2014-03-05 接受日期:2014-03-27)

发,抑制所以抑制 HDACs 的活性,可提高放射治疗的敏感性^[9]。广泛的临床前期研究已经发现,许多 HDACis 具有抗肿瘤活性特别是有抗恶性肿瘤作用,HDACis 能够强烈诱导肿瘤细胞自身的凋亡。最近的研究发现,一些 HDACis 能显著提高放射治疗的敏感性。重要的是,针对各种类型的恶性肿瘤细胞,结构多样化的 HDACis 有相似的放射增敏作用。因此,HDACis 不仅可以单独用作或是与其他化疗药物结合应用来治疗恶性肿瘤患者,还可以用作放射增敏剂,通过多种途径促进恶性肿瘤细胞凋亡和干扰恶性肿瘤细胞的 DNA 损伤修复过程。我们现在讨论 HDACis 的分类以及其作为放射增敏剂抗肿瘤的生物学机制。

1 HDAC 抑制剂的分类

结构不同的 HDACis 可以是天然来源也可以是人工合成的化合物。根据结构来分这些化合物可分为六组。HDACis 包括:短链脂肪酸;羧酸衍生物;环四肽;吡啶合成氨基甲酸酯衍生物;合成苯甲酰胺类;酮类^[10,11]。

分类(Classification)

Group	Compounds
Short-chain fatty acids	Valproic acid (VA)
	Phenyl butyrate (PB)
	Phenyl acetate (PA)
	Sodium butyrate (SB)
Hydroxamic acid-derived compounds	Trichostatin (TSA)
	Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA)
	M-carboxycinnamic acid bis-hydroxamide (CBHA)
	Azelaic bis-hydroxamic acid (ABHA)
	NVP-LAQ824
	LBH589
	Oxamflatin
	PXD101
	Scriptaid
	Pyroxamide
Cyclic tetrapeptides	Depsipeptide (FK228, FR901228)
	Apicidine
	Trapoxin
	HC-toxin
	Chlamydocin
Synthetic pyridyl carbamate derivative	Depudesin
	CHAPS
	AN-9 (Pivanex)
Synthetic benzamides	MS-275, CI-994 (N-acetyldinaline)
Ketones	Trifluoromethyl ketone
	α -ketomides

单独应用这些复合物的抗癌作用是非特异性而且是微弱的,而且这些化合物在体内很难形成一个有效地抗癌浓度^[11]。VPA 是目前被批准在医药市场上销售的一种抗癫痫和抗偏头痛的药。最近科研人员发现 VPA 在体内可以达到一个适宜的临床抑制 HDAC 活性的浓度^[12],但是临床试验证实 VPA 对急性髓细胞白血病患者只有一个很弱的抗癌效果。因此我们仍然需要更多的研究来提高它们的临床疗效^[13]。

2 HDAC 抑制剂放射增敏作用的分子机制

我们已经发现一些 HDACis 对很多种类的癌细胞有放射敏感性^[14-17]。许多抗癌药物如 5-氟尿嘧啶(5-FU)和顺铂(CDDP)具有遗传毒性和干扰 DNA 合成的作用^[18],HDACis 可以诱导组蛋白超乙酰化并能激活一些相关的转录因子但它并不影响 DNA 自身的结构^[17-19],这些研究证明了 HDACis 不会增加放射治疗后继发二次恶变的可能。在此背景下,发展新型 HDACis 介导的增强放射治疗具有重要意义。为了建立一个有效的联合治疗方法,需要明确 HDACis 联合放射治疗精确的抗肿瘤活性分子机制(主要是针对放射线照射后肿瘤细胞分子调控的反应)。虽然确切的机制仍然不明确,我们总结几种主要的解释如下所述:

2.1 HDACis 可以减少恶性肿瘤细胞对放射线引起的 DNA 双链破坏(DSBs)的自我修复功能

经过放射线照射后恶性肿瘤细胞的 DNA 双链结构会遭到破坏,产生 DNA 碎片(DSBs),然而恶性肿瘤细胞会启动快速有效的自我修复功能,HDACis 可以通过多个途径有效地减少恶性肿瘤细胞的这种修复作用。K.Camphausen 等人^[19]发现 MS-275 对人类两种癌症细胞株放射敏感性的影响机制:MS-275 介导的增强放射敏感性是与组蛋白超乙酰化和延长磷酸化的 H2AX(γ -H2AX)组蛋白有关。这说明了肿瘤细胞自身减少了对放射引起的 DNA 双链破坏(DSBs)的修复。另外,A.Munshi 等人^[20],报告了 NaB 和 TSA 对两种黑色素瘤细胞株有放射增敏的性质,A375 和 MeWo,其放射增敏机制是与宿主肿瘤细胞 DNA 修复障碍有关的。此外,在食管癌细胞中 Valproic acid(VPA)和 SAHA 显著地减少与修复相关基因 Ku80、Ku86 的表达水平;Valproic acid (VPA)可以显著减少 ESCC 细胞中 DSB 修复蛋白 Rad50、Rad51 的表达水平;NaB 可以在 mRNA 水平上减少依赖 DNA 的蛋白质激酶(DNA-PKcs)修复有关催化亚基的表达^[21]。在非小细胞肺癌 A549 细胞中,MS-275 和 TSA 能够增强放射线诱导的通过上调 P21waf1/cip1 的表达,使细胞停滞在 G2/M 期而对放射线更加敏感。TSA 联合放射线治疗明显伴随着 P21waf1/cip1 裂解到 15 kDa 蛋白,致使肿瘤细胞凋亡^[22,23]。这些实验有力地表明 HDACis 可以通过多个途径抑制 DNA 的修复活动,对放射诱导的 DNA 双链断裂产生协同作用,能提高放射治疗的抗肿瘤效果。

2.2 HDACis 能通过改变恶性肿瘤细胞的染色体、线粒体等结构增加放射线引起的损伤

HDACs 在很多类型的恶性肿瘤中都过表达致使组蛋白去乙酰化,过度的组蛋白去乙酰化致使染色体凝聚在一起称之为异染色质,异染色质不但阻碍一些凋亡有关的调控基因的表达,还对放射线有很强的抵抗作用。HDACis 能使组蛋白超乙酰化从而使紧凑在一起的 DNA 双链松解,致使 DNA 变得更加容易被放射线破坏^[15]。HDACis 可以通过调控 DNA 破坏反应蛋白:53BP1 的表达水平而影响 HDACs 的活性^[24],增加肿瘤细胞对放射线的敏感性。CBHA 可以使前列腺癌细胞经过放射线照射之后可以很快、很显著地检测到 γ -H2AX 的表达增加^[22]。另一个 HDACis,FK228,鳞癌肿瘤细胞经过一个小时的 IR 后同样可以加强 IR 诱导的 γ -H2AX 的表达,有趣的是,增高的 γ -H2AX 的作用最初是使 γ -H2AX 减少的而后在放射线照射治疗的 12 小时后增加。Scriptaid,SAHA 也有同样的作用,在 SQ-20B 细胞和神经系统 GBM 细胞中增加放射引起的 γ -H2AX 的表达。HDACis 联合放射线治疗还可能通过线粒体途径,增加线粒

体跨膜电位耗散(MMP)和从线粒体释放细胞色素 c 到细胞质中,促进线粒体凋亡^[25,26]。HDACis 联合放射治疗可以抑制肿瘤的血管生成、加强肿瘤新生血管的破坏和诱导自我吞噬^[25]。这些数据说明了 HDACis 可以加强放射线引起的 DNA、线粒体、肿瘤新生血管破坏。

2.3 HDACis 联合放射线治疗能增加凋亡相关特定基因(Bim 和 Bmf)的转录活性促进恶性肿瘤细胞的凋亡

迄今,科研人员已经鉴定出来许多与细胞凋亡有关的基因是 HDACis 介导信号通路的靶基因。HDACis 可以调控凋亡相关基因和蛋白的表达活化凋亡信号转导通路细胞凋亡;可以通过降解癌蛋白或抗凋亡蛋白阻断抗凋亡信号转导通路促进放射线引起的细胞凋亡。HDACis 能够诱导细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21WAF1 和凝溶胶,它们的表达水平对于增殖活动或抑制肿瘤进展是非常重要的^[27,28]。HDACis 也可以通过乙酰化的 Ku70 激活 BAX 的凋亡活动,这样可以取消它们的相互作用并允许 BAX 的线粒体定位^[29]。Zhang 等人发现一些 HDACis 增加促凋亡 BH3 特异蛋白 Bim^[30]和它的相关分子 Bmf^[30]的表达,这说明它们在其凋亡的活性至关重要的作用。重要的是,敲除 Bmf 的表达强烈地抑制射线诱导的细胞凋亡^[31]。JoAnn M. Gensert 等人发现 HDACis 可以激活被压抑 CD81 基因的表达,CD81 可以导致肿瘤细胞生长抑制或者凋亡^[32,33]。HDACis 联合放射治疗通过裂解更多的 PARP 和抑制 X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)的表达,激活 Caspase-3 过程也显著增加,从而促进肿瘤细胞凋亡^[34]。有趣的是,有些恶性肿瘤细胞的凋亡水平是与放射线照射前还是后给予 HDACis 有关系的。从这些积累的数据可以说明 HDACis 可以使染色体的结构改变并且增加特定相关促凋亡基因的转录活性。

3 HDACis 作为放射增敏剂在肿瘤治疗领域的展望

我们坚信 HDACis 是一个有前景的放射增敏剂:HDACis 没有遗传毒性也不会放射治疗后诱导二次恶变的发生,这种治疗组合的优点是使用低剂量的射线就能诱导癌细胞的死亡,可以有效地较少放射治疗引起的副作用;HDACis 可以保护癌周正常的细胞免受放射线照射诱导的损伤,杀伤肿瘤细胞具有很强的特异性。然而,我们现有的知识是很有限的,不同 HDACis 针对各种肿瘤细胞的适合剂量和使用的疗程等确切问题有待我们进一步去研究,而且现在联合治疗的功效多数只是在临床前期的实验中论证。科研的道路曲折漫长,需要我们努力去探索,伴随对抗肿瘤细胞的分子机制的逐步揭示,这些积累的基础与临床研究经验及信息可以帮助我们发展出一些更有效、更安全的 HDACis 联合放射治疗的方法。

参考文献(References)

- [1] Miglena Koprinarova, Peter Botev, George Russev. Histone deacetylase inhibitor sodium butyrate enhances cellular radiosensitivity. by inhibiting both DNA nonhomologous end joining and homologous recombination[J]. DNA Repair, 2011, 10 (2011): 970-977
- [2] M. Rainey, M. Charlton, R. Stanton, et al. Transient inhibition of ATM kinase is sufficient to enhance cellular sensitivity to ionizing radiation [J]. Cancer Res, 2008, 68 (2008): 7466-7474
- [3] Pajonk F, Vlashi E, McBride WH. Radiation resistance of cancer stem cells: the 4 R's of radiobiology revisited[J]. Stem Cells, 2010, 28: 639-648
- [4] Muschel RJ, Soto DE, McKenna WG, et al. Radiosensitization and apoptosis[J]. Oncogene, 1998, 17: 3359-3363
- [5] Adimoolam S, Sirisawad M, Chen J, Thiemann P, et al. HDAC

- inhibitor PCI-24781 decreases RAD51 expression and inhibits homologous recombination [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 19482-19487
- [6] Lawrence TS. Radiation sensitizers and targeted therapies [J]. Oncology (Williston Park), 2003, 17: 23-28
- [7] Blattmann C, Oertel S, Ehemann V, et al. Enhancement of radiation response in osteosarcoma and rhabdomyosarcoma cell lines by histone deacetylase inhibition [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78: 237-245
- [8] JoAnn M. Gensert, Oxana V. Baranova, David E. Weinstein, et al. CD81, a cell cycle regulator, is a novel target for histone deacetylase inhibition in glioma cells[J]. Neurobiology of Disease, 2007, 26: 671-680
- [9] M. Koprinarova, G. Russev. Histone H4 acetylation during UV light induced G1 and S phase arrest of cell cycle [J]. Cell Cycle, 2008, 7: 1496-1498
- [10] Hess-Stumpp H. Histone deacetylase inhibitors and cancer: from cell biology to the clinic[J]. Euro J Cell Bio, 2005, 84: 109-121
- [11] Kawano T, Akiyama M, Agawa-Ohta M, et al. Histone deacetylase inhibitors valproic acid and depsipeptide sensitize retinoblastoma cells to radiotherapy by increasing H2AX phosphorylation and p53 acetylation-phosphorylation[J]. Int J Oncol, 2010, 37: 787-795
- [12] Chen X, Wong P, Radany E, et al. HDAC inhibitor, valproic acid, induces p53-dependent radiosensitization of colon cancer cells [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2009, 24: 689-699
- [13] Myzak MC, Dashwood RH. Histone deacetylases as targets for dietary cancer preventive agents: lessons learned with butyrate, diallyl disulfide, and sulforaphane[J]. Curr Drug Targets, 2006, 7: 443-452
- [14] Garcia-Manero G, Kantarjian HM, Sanchez-Gonzalez B, et al. Phase 1/2 study of the combination of 5-aza-2'-deoxycytidine with valproic acid in patients with leukemia[J]. Blood., 2006, 108: 3271-3279
- [15] Zhang Y, Adachi M, Zhao X, et al. Histone deacetylase inhibitors FK228, N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-yl-methoxy carbonyl) amino-methyl] benzamide and m-carboxycinnamic acid bis-hydroxamide augment radiation-induced cell death in gastrointestinal adenocarcinoma cells[J]. Int J Cancer, 2004, 110: 301-308
- [16] Ree AH, Dueland S, Folkvord S, et al. Vorinostat, a histone deacetylase inhibitor, combined with pelvic palliative radiotherapy for gastrointestinal carcinoma: the Pelvic Radiation and Vorinostat (PRAVO) phase 1 study[J]. Lancet Oncol, 2010, 11: 459-464
- [17] Purrrucker JC, Fricke A, Ong MF, et al. HDAC inhibition radiosensitizes human normal tissue cells and reduces DNA Double-Strand Break repair capacity[J]. Oncol Rep, 2010, 23: 263-269
- [18] Morota M, Gomi K, Kozuka T, et al. Late toxicity after definitive concurrent chemoradiotherapy for thoracic esophageal carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 75: 122-128
- [19] Camphausen K, Burgan W, Cerra M, et al. Enhanced radiation-induced cell killing and prolongation of gammaH2AX foci expression by the histone deacetylase inhibitor MS-275[J]. Cancer Res, 2004, 64: 316-321
- [20] Munshi A, Kurland JF, Nishikawa T, et al. Histone deacetylase inhibitors radiosensitize human melanoma cells by suppressing DNA repair activity[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11: 4912-4922
- [21] Masatoshi Shoji, Itasu Ninomiya, Isamu Makino. Valproic acid, a histone deacetylase inhibitor, enhances radiosensitivity in esophageal squamous cell carcinoma[J]. International Journal of Oncology, 2012, 40: 2140-2146

(下转第 6600 页)

- [J]. Brit. Med. J., 2009, 339: b5213
- [9] Hay A., Gregory V., Douglas A., et al. The evolution of human influenza viruses. *Philos[J]. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 2001, 356(1416): 1861-70
- [10] Taubenberger J.K., Morens D.M. 1918 Influenza: the Mother of All Pandemics[J]. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(1): 15-22
- [11] Taubenberger, J.K., Redi, A.H., Krafft, A.E., et al. Initial genetic characterization of the 1918 'Spanish' influenza virus. *Science*, 1997, 275: 1793-1796
- [12] Trifonov, Vladimir; Khiabani, Hossein; Rabadan, Raul. Geographic Dependence, Surveillance, and Origins of the 2009 Influenza A (H1N1) Virus. *N. Eng[J]. Med*, 2009, 361(2): 115-119
- [13] Leonardi G.P., Mitrache I., Pigal A., et al. Public hospital-based laboratory experience during an outbreak of pandemic influenza A (H1N1) virus infections[J]. *Clin. Microbiol*, 2010, 48: 1189-1194
- [14] Cheng P.K., Wong K.K., Mak G.C. Performance of laboratory diagnostics for the detection of influenza A (H1N1) virus as correlated with the time after symptom onset and viral load [J]. *Clin. Virol*, 2010, 47: 182-185
- [15] Ginocchio C.C., Zhang F., Manji R. Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak[J]. *Clin. Virol*, 2009, 45: 191-195
- [16] Ebrahimi M., Tebianian M., Toghyani H. Cloning, expression and purification of the influenza A (H9N2) virus M2e antigen and truncated Mycobacterium tuberculosis HSP70 as a fusion protein in *Pichia pastoris*[J]. *Pro. Exp. & Puri*, 2010, 70: 7-12
- [17] Skehel J.J., Wiley D.C. Receptor binding and membrane fusion in virus entry: the influenza hemagglutinin [J]. *Annu. Rev. Biochem*, 2000, 69: 531-569
- [18] Goodeve A.C., Jennings R., Potter C.W. The use of the single radial haemolysis test for assessing antibody response and protective antibody levels in an influenza B vaccine study[J]. *Biol. Stand*, 1983, 11(4): 289-296
- [19] Hammond G.W., Smith S.J., Noble G.R. Sensitivity and specificity of enzyme immunoassay for serodiagnosis of influenza A virus infections [J]. *Infect. Dis*, 1983, 141(5): 644-651
- [20] Prabakaran M., Ho H.T., Prabhu N. Development of epitope-blocking ELISA for universal detection of antibodies to human H5N1 influenza viruses[J]. *PLoS One*, 2009, 4(2): e4566
- [21] El-Madhoun A.S., Cox R.J., Haaheim L.R. The effect of age and natural priming on the IgG and IgA subclass responses after parenteral influenza vaccination[J]. *Infect. Dis*, 1999, 180(4): 1356-1360
- [22] Jie H, Michael EB., Eric TB. Rapid multiplex reverse transcription-PCR typing of influenza A and B virus, and subtyping of influenza A virus into H1, 2, 3, 5, 7, 9, N1(Human), N1 (Animal), N2, and N7, including typing of novel swine origin influenza A (H1N1) virus, during the 2009 outbreak in Milwaukee, Wisconsin [J]. *Clin. Microbiol*, 2009, 47: 2772-2778
- [23] Kate ET, Sitha AS., Matthias FCB. Rapid and sensitive method using multiplex realtime PCR for diagnosis of infections by influenza A and influenza B viruses, respiratory syncytial virus, and parainfluenza viruses 1, 2, 3, and 4[J]. *Clin. Microbiol.*, 2004, 42: 1564-1569
- [24] Lau L. T., Banks J., Ahern R. Nucleic acid sequence based amplification methods to detect avian influenza virus [J]. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 2009, 313(2): 336-342
- [25] Lau L.T., Fung Y.W., Yu A.C. Detection of animal viruses using nucleic acid sequence based amplification (NASBA)[J]. *Dev. Biol.*, 2006, 126: 7-15
- [26] Li J, Chen S, Evans DH. Typing and subtyping influenza virus using DNA microarrays and multiple reverse transcriptase PCR [J]. *Clin Microbiol*, 2001, 39(2): 696-704
- [27] Townsend M.B, Dawson E.D, Mehlmann M. Experimental evaluation of the FluChip diagnostic microarray for influenza virus surveillance[J]. *Clin Microbiol*, 2006, 44: 2863-2871
- [28] Notom T, Okayama H, Masubuchi H, et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA [J]. *Nucleic Acid Research*, 2000, 28(12): 63

(上接第 6588 页)

- [22] Zhang Y, Adachi M, Zou H, et al. Histone deacetylase inhibitors enhance phosphorylation of histone H2AX after ionizing radiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65: 859-866
- [23] Feng Zhang, Tao Zhang, Zeng-hui Teng. Sensitization to γ -irradiation-induced cell cycle arrest and apoptosis by the histone deacetylase inhibitor trichostatin A in non-small cell lung cancer (NSCLC) cells [J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2009, 9: 823-831
- [24] Jacob E. Shabason, Philip J. Tofilon Kevin Camphausen. Grand rounds at the National Institutes of Health: HDAC inhibitors as radiation modifiers, from bench to clinic [J]. *J. Cell. Mol. Med*, 2011, 15(12): 2735-2744
- [25] M. Løbrich, A. Shibara, A. Beucher. H2AX foci analysis for monitoring DNA double-strand break repair[J]. *Cell Cycle*, 2010, 9: 662-669
- [26] Liu Y, Zhang X, Liang Y, et al. Targeting XBP1 to regulate the sensitivity of glioma cells to oxidative stress [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2011, 37(4): 395-405
- [27] Richon VM, Sandhoff TW, Rifkind RA, et al. Histone deacetylase inhibitor selectively induces p21WAF1 expression and gene-associated histone acetylation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 10014-10019
- [28] Kim JH, Choi YK, Kwon HJ, et al. Downregulation of gelsolin and retinoic acid receptor beta expression in gastric cancer tissues through histone deacetylase 1[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19: 218-224
- [29] Cohen HY, Lavu S, Bitterman KJ, et al. Acetylation of the C terminus of Ku70 by CBP and PCAF controls Bax-mediated apoptosis [J]. *Mol Cell*, 2004, 3: 627-638
- [30] Zhang Y, Adachi M, Kawamura R, et al. Bmf is a possible mediator in histone deacetylase inhibitors FK228 and CBHA-induced apoptosis [J]. *Cell Death Diff*, 2006, 13: 129-140
- [31] Zhang Y, Adachi M, Kawamura R, et al. Bmf contributes to histone deacetylase inhibitor-mediated enhancing effects on apoptosis after ionizing radiation[J]. *Apoptosis*, 2006, 11: 1349-1357
- [32] JoAnn M, Gensert, Oxana V, et al. CD81, a cell cycle regulator, is a novel target for histone deacetylase inhibition in glioma cells [J]. *Neurobiology of Disease*, 2007, 26: 671-680
- [33] Miglena Koprinarova, Peter Botev, George Russev. Histone deacetylase inhibitor sodium butyrate enhances cellular radiosensitivity by inhibiting both DNA nonhomologous end joining and homologous recombination[J]. *DNA Repair*, 2011, 10: 970-977
- [34] Takeshi Kuribayashi, Maki Ohara. Scriptaid, a novel histone deacetylase inhibitor, enhances the response of human tumor cells to radiation[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2010, 25: 25-29