

文章编号:1000-582X(2004)08-0047-05

三氧化二砷与肿瘤细胞凋亡机制的研究进展*

郭莉霞,王远亮,辛娟

(重庆大学生物工程学院生物力学与组织工程教育部重点实验室,重庆 400030)

摘要:综述了细胞凋亡的相关概念及其三氧化二砷(As_2O_3)诱导凋亡可能机制的研究进展。查阅近几年国内外有关的文献资料,进行分析、整理和归纳得出,细胞凋亡是细胞与生俱来的一种机制,是最常见的细胞生理性死亡形式,它的异常在肿瘤的发病上具有重要作用。三氧化二砷能够诱导多种肿瘤细胞凋亡,现已用于治疗血液系统肿瘤和实体瘤。其诱导凋亡的机制正在逐渐成为研究的热点,但还远未被研究透彻,随着研究的不断深入,相信不久的将来三氧化二砷很可能为研究肿瘤治疗新策略提供参考。

关键词:三氧化二砷;肿瘤;凋亡;作用机制

中图分类号:Q255

文献标识码:A

三氧化二砷系中药砒霜的主要成分,其药用历史悠久。长期以来,砷制剂无论在东西方都被认为属于剧毒物质,并有致癌、致畸及致突变作用。作为“以毒攻毒”的典型代表药物,我国自古就有应用砒霜等砷类中药治疗包括肿瘤在内的多种恶性疾患的记载。而且现在许多实验证明,微量砷能抑制癌细胞生长,诱导其凋亡,对于癌症的治疗有很好的疗效。

细胞凋亡也叫做生理性细胞死亡(physiological cell death)或程序性细胞死亡(programmed cell death),它是所有多细胞动物的一个共有的、进化上的保留特性,执行着组织重塑和受损组织的清除以防止其对机体其它正常组织的损害这两种功能,是生命活动中不可缺少的过程和环节。在显微镜下,凋亡的形态学变化包括:1)细胞间失去连接。从相邻的细胞或细胞外基质脱落,丧失细胞膜的特殊结构——微绒毛。2)细胞核的染色质呈现固缩。染色质在核膜上结成均质的致密小块,形成典型的结节状、串珠状或半月形轮廓。3)核膜破裂,细胞膜形成膜泡,细胞核分裂成碎片。4)膜泡形成凋亡小体,包裹染色质碎片和细胞器,并通过特异性识别被周围细胞或巨噬细胞吞噬。凋亡的生化变化是细胞内发生一系列的信号传递过程,激活凋亡蛋白酶类及内源性核酸内切酶,且染

色质 DNA 被核酸内切酶降解,产生若干大小不一的多聚核苷酸片段,在琼脂糖凝胶电泳中呈现阶梯状 DNA 区带图谱(DNA Ladder)^[1]。

在正常成年组织中,细胞增殖、凋亡和分化处于平衡状态,由此维持健康细胞的稳态水平。而在肿瘤细胞中,细胞增殖速度增高,这与细胞死亡速度降低有关。20世纪90年代中期研究表明,细胞凋亡减少或受到抑制是许多肿瘤重要的发病机理^[2]。因此,通过物理、化学和生物等手段诱导肿瘤细胞的凋亡将成为肿瘤治疗及预防的重要途径和策略。

自20世纪70年代初哈尔滨医科大学第一附属医院开始尝试用砷剂治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)取得了很好的疗效以来,拉开了世界范围内的大量相关系列的研究^[3-4],并为治疗其它实体瘤带来了希望的曙光。以下就 As_2O_3 对肿瘤细胞凋亡机理作一简要概述。

1 延迟细胞周期

闻勤生等^[5]指出 As_2O_3 作用肝癌细胞 HepG₂ 48 h 后,其细胞周期发生明显变化, G_0/G_1 期细胞从58.4%

* 收稿日期:2004-04-10

基金项目:国家自然科学基金资助项目(3027039,19872080);教育部基金资助项目

作者简介:郭莉霞(1979-),女,山西交口人,重庆大学硕士研究生,从事抗肿瘤药物的药理性研究。

下降到 34.0%, 而 G_2/M 期从 15.1% 上升至 36.8%, 说明 As_2O_3 使该细胞生长阻滞于 G_2/M 期。另据报道^[6], As_2O_3 可明显阻滞 SGC-7901 细胞分裂周期于 G_2/M 期, 且阻滞在 12 h 内就很明显, 而此时, 无论是 FCM 检测还是 TUNEL 标记, 都仅有极少量的细胞发生凋亡。表明了细胞周期阻滞先于细胞凋亡的发生, 推测这种细胞周期的阻滞抑制了细胞的生长, 从而最终引起细胞凋亡。目前, 关于细胞周期的延迟在哪一期被捕获仍存在争论, 有人认为凋亡与细胞周期的关系, 不同药物不同细胞株有不同特征^[7]。马丹等^[8]研究 As_2O_3 对人结肠癌细胞 LS-174T 的作用发现, As_2O_3 能明显降低 LS-174T 细胞的细胞周期中 S 期和 G_2/M 期细胞, 并导致 G_1 期细胞百分率升高, 以致肿瘤细胞的增殖。陈勇^[9]研究 As_2O_3 对喉癌 Hep-2 细胞增殖和凋亡的影响时发现, As_2O_3 在低浓度时, 主要是阻滞 S 期细胞的通过, 造成 S 期细胞的增多; 高浓度时, 凋亡率升高, 而 S 期下降, 同时伴有 G_0/G_1 期细胞增多, 说明 As_2O_3 主要诱导 S 期细胞凋亡, 从而发挥抗肿瘤作用。

2 影响凋亡的相关基因

凋亡是在基因的控制下, 主动发生的细胞死亡。现在已发现了与细胞凋亡相关的 30 多种基因, 主要包括 Fas 家族、bcl-2 家族和 p53 等, 由于有的基因的表达具有细胞类型特异性, 所以不同类型的细胞凋亡相关基因也不完全相同。

在 As_2O_3 体外诱导人鼻咽癌 CNE-2Z 细胞凋亡的研究中陈扬超等^[10]指出, As_2O_3 处理 CNE-2Z 细胞后未检测到 bcl-2 表达的明显变化, Bax 表达则被显著上调, 提示 As_2O_3 可能通过上调 Bax 表达而诱导 CNE-2Z 细胞凋亡。徐洪雨等^[11]在对 As_2O_3 抑制人肝癌细胞株增殖和诱导凋亡作用时指出, 1, 2 $\mu\text{mol/L}$ As_2O_3 诱导细胞凋亡是通过改变 bcl-2、Bax 的表达以及二者之间的比例来实现的。Oltval 等^[12]研究也表明, 在相同实验时间内, Bax 蛋白占优势时的细胞凋亡数目远高于 bcl-2 蛋白占优势时的细胞发生凋亡数目。关于 bcl-2 和 Bax 的作用还有人指出当 bcl-2 蛋白表达上升, 越来越多的 Bax 二聚体分开, 与 bcl-2 形成更稳定的异源二聚体, 便可抑制凋亡。王岩等^[13]在研究 As_2O_3 诱导膀胱癌 BIU-87 细胞凋亡作用时通过免疫组化法测定出 18.8 $\mu\text{g/mL}$ 和 37.6 $\mu\text{g/mL}$ As_2O_3 组 bcl-2 和 Bax 蛋白表达率均升高, 提示 As_2O_3 诱导 BIU-87 细胞凋亡可能主要是通过上调 Bax 蛋白的表达形成同源二聚体来实现的。

涂水平等^[14]选择 p53 状态不同的两株胃癌细胞株来探讨 p53 与细胞凋亡的关系, 研究结果显示, As_2O_3 对 SGC-7901 细胞的突变型 p53 蛋白和 mRNA 的表达无影响, 而能促进 MKN-45 细胞野生型 p53 蛋白和 mRNA 的表达, 而且发现 As_2O_3 诱导 MKN-45 细胞凋亡率高于 SGC-7901 的凋亡率, 从而进一步证明了 As_2O_3 诱导胃癌细胞凋亡的敏感性与细胞的 p53 的表达状态有关。

此外, 对于原癌基因 N-myc 的影响许勤等^[15]对比了 As_2O_3 和高三尖杉 (HHT) 诱导神经母细胞瘤 NB 细胞凋亡与 N-myc 表达的关系, 结果显示 As_2O_3 和 HHT 均能诱导细胞凋亡。 As_2O_3 处理后 N-myc mRNA 和蛋白均先有上调然后回落。HHT 处理后有 N-myc 蛋白水平下降, 提出启动 N-myc 的机制可能不同。现已知诱导分化和/或诱导凋亡剂可以引起某些 NB 细胞中 N-myc 表达的明显降低; N-myc 反义 RNA 抑制 N-myc 表达后, 能降低增殖和/或诱导分化。然而也有一些研究发现^[16], N-myc 的过度表达能增加细胞对诱导凋亡药物的敏感性, 是细胞更易于凋亡。所有这些结果提示, N-myc 表达的降低和 N-myc 过度表达都在细胞凋亡中起作用。

3 巯基氧化或者交联

日益增加的研究结果表明, 巯基氧化或者交联是诱导细胞凋亡的重要因素。Squibb 等^[17]体外研究显示, 亚砷酸盐可与谷胱甘肽 (GSH) 的巯基形成复合物, 并且它与临近含巯基或双巯基功能基团的蛋白的结合能力远远高于单巯基者。因此推测含二巯基基团的蛋白可能是 As_2O_3 作用的主要靶分子。其主要机制在于 As_2O_3 与腺苷酸转运蛋白的结合, 使腺苷酸转运蛋白分子中的两个相邻巯基形成二硫键, 诱导线粒体膜通透性转运孔的开放, 进而导致 $\Delta\Psi_m$ 下降和促进凋亡因子 (如细胞色素 C 与凋亡诱导因子) 自线粒体释放到胞浆, 并激活一些凋亡效应分子如半胱氨酸蛋白酶家族成员 (caspase) 凋亡激活因子 (Apaf-1) 和调节因子 (原凋亡蛋白 BAX、抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Smac/DIABLO), 使 DNA 片段化, 最终导致细胞凋亡 (见图 1 右)。

王展翔等^[18]通过对 HL-60 细胞的研究发现, 自由基清除剂超氧化物歧化酶 (SOD), 过氧化氢酶 (CAT), 维生素 C (V-C) 和巯基化合物乙酰半胱氨酸 (CYS) 可拮抗氧化砷诱导的细胞凋亡, 从而推测氧化砷与细胞内含巯基的抗氧化剂和抗氧化酶结合, 细胞清除和拮抗氧化能力降低, 打破细胞内抗氧化的动态

平衡, H_2O_2 等超氧化物相对增多导致细胞凋亡。曾经研究发现, BSO (γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶抑制剂) 可显著加强 As_2O_3 诱导的恶性淋巴细胞和 APL 细胞的 $\Delta\Psi_m$ 破坏和凋亡; 而 DTT (二硫苏糖醇) 则完全拮抗, 周宇红等^[19] 对 As_2O_3 诱导的骨髓瘤细胞 (MM) 凋亡的结果显示, 1 mmol/L BSO (GSH 耗竭剂) 明显增加 As_2O_3 诱导 MM 细胞凋亡; 0.2 mmol/L DTT (巯基还原剂) 虽然不能完全拮抗, 但它依然部分阻断 As_2O_3 诱导的 $\Delta\Psi_m$ 破坏和凋亡, 提出巯基可能是 As_2O_3 诱导细胞凋亡的重要靶分子。高飞等^[20] 通过直接的方式, 以 DHR123 作为 ROS (固有活性氧) 捕获剂, 利用流式细胞仪首次对静息状态下的 ROS 总体水平进行检测, 结果表明 As_2O_3 能明显促进消化道细胞 SGC7901/ 和 EC/CUHK1 中 ROS 水平的升高, 并出现了明显的细胞凋亡, 说明 As_2O_3 诱导消化道肿瘤细胞凋亡的机制与 ROS 产生有关。邢茂等^[21] 研究结果显示, 5 $\mu\text{mol/L}$ 和 10 $\mu\text{mol/L}$ As_2O_3 处理的 SGC7901 细胞, 24 ~ 72 h Rh123⁻/PI⁻ 细胞群显著高于对照组, 并呈时间和浓度依赖性, 提示细胞 $\Delta\Psi_m$ 下降可能是 As_2O_3 诱导 SGC7901 细胞凋亡的重要机制。同样, 在 As_2O_3 诱导人卵巢癌细胞凋亡机制的研究中, 黄守国等^[22] 也发现 Rh123⁻/PI⁻ 细胞增加的幅度与凋亡细胞率增加幅度成正相关。这些证据进一步支持了巯基介导 $\Delta\Psi_m$ 破坏是 As_2O_3 诱导细胞凋亡的普遍和共同机制。Jong 等^[23] 在探讨诱导幼单核 U937 细胞系凋亡时指出, 4 $\mu\text{mol/L}$ As_2O_3 能明显促进 Caspase-3 蛋白酶活性增强, 而其抑制剂 Z-VAD-fmk 却能阻滞这种增强, 进一步实验证实 U937 细胞凋亡发生在 bcl-2 蛋白磷酸化和 Caspase-3 激活以后, 提示激活凋亡效应因子 Caspase-3 是诱导细胞凋亡的关键步骤。

Caspase 是细胞凋亡级联反应中的关键性成分。但是 Jaza 等^[24] 提出, 在细胞凋亡的过程中 caspases 并不是必需的。他们指出, 细胞凋亡还有一个可选途径, 细胞凋亡诱导因子 (AIF apoptosis-inducing factor) 作为线粒体的定位因子, 能够在哺乳动物的细胞中不依赖 caspases 而诱导 PCD 发生, 而它在老鼠的早期发育中也证明是必需的 (见图 1 左)。介于细胞凋亡在肿瘤治疗中的重要意义, 深入研究细胞的凋亡机制, 阐明凋亡与相关基因的关系及影响因素, 将为人类早日攻克肿瘤提供重要的理论依据和创造新的希望。

4 影响端粒酶活性

端粒是真核细胞染色体末端含重复序列的特殊结

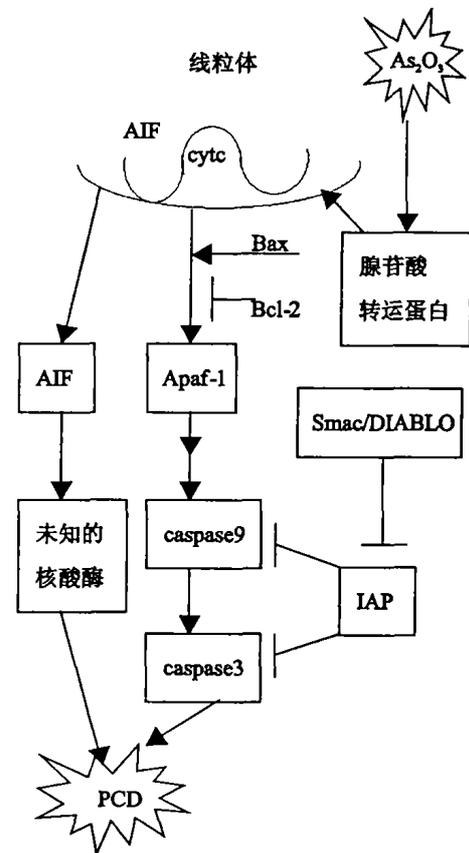


图 1 As_2O_3 通过巯基作用线粒体的凋亡信号途径

构, 起稳定染色体的作用。在人类和脊椎动物是由富含嘌呤的核苷酸重复串联 (5' - TTAGGG - 3')ⁿ 组成。它在维持染色体结构和功能, 调控细胞寿命、生长及分化等方面举足轻重。端粒酶是一种特殊的核糖核蛋白多聚酶, 能以自身的核糖核酸 (RNA) 作为模板合成端粒, 以弥补复制造成的端粒缩短。端粒的长度与细胞的寿命和细胞的癌变密切相关, 癌细胞常显示染色体的不稳定性, 同时因无端粒缩短的限制而具有永生性的特点。

端粒酶是迄今为止发现的一个最为广泛的肿瘤标志物, 它在细胞的永生化和肿瘤发生发展过程中起重要作用。Holt 等^[25] 认为端粒酶活性与端粒长度的稳定可以增加细胞抗凋亡的能力。Fu 等^[26] 发现, 体外诱导细胞凋亡时, 端粒酶活性下降先于半胱天冬酶活性和线粒体功能失调, 提示端粒酶在抑制凋亡的信号传导中可能起一定作用。通过 As_2O_3 对鼠移植性肝癌端粒酶活性影响的研究, 樊华^[27] 发现 As_2O_3 3.5 mg/kg 组端粒酶活性呈完全抑制, 同传统化疗药 5-FU 相比, As_2O_3 能高效、低毒地抑制肝癌荷瘤小鼠皮下肿瘤组织的生长, 而毒副作用明显较 5-FU 为小。但也有作者报道^[28] As_2O_3 诱导的凋亡和端粒酶活性的调控是两条不同的路径。杨仕明等^[29] 认为 As_2O_3 对 SGC-7901 细胞的抑制作用可能是通过两条途径实现的: 一

个是诱导细胞凋亡,另一个是通过下调人类端粒酶逆转录酶(hTERT)的表达来下调端粒酶活性,其机制可能与c-myc和Bcl-2基因的减少及Bax基因的增加有关。

由于端粒、端粒酶在肿瘤发生发展中的关键作用,各国学者都致力于研究特异性的抑制肿瘤细胞端粒酶的活性,达到抑制肿瘤细胞无限增殖,甚至自行消退的治疗目标。这使端粒酶可能成为诊治恶性肿瘤的新靶点。

综上所述,As₂O₃通过阻滞细胞周期,抑制细胞生长;通过影响凋亡相关基因,与细胞中巯基化合物的氧化或交联来激活caspase酶家族,使DNA片段化;通过影响端粒酶的活性,缩短端粒的长度,破坏癌细胞的永生性,而最终达到诱导细胞凋亡的作用。

5 结束语

As₂O₃诱导细胞凋亡已经成为当前一种新的肿瘤治疗策略。文献[30-31]研究了As₂O₃治疗APL复发的效果显示,As₂O₃15 mg/d静滴,CR后继续用该药维持。10个月内最多用6个疗程,每个疗程25 d,结果12例复发APL中11例完全缓解。再予2个疗程的治疗后,8例PML-RARa融合基因转阴性。国内外学者一致认为,As₂O₃治疗APL具有CR率和长期生存率高,复发率低,不良反应轻,与ATRA和其他化疗药物无交叉耐药的优点,因而适合各种类型和不同阶段APL的治疗。近年来,随着细胞凋亡与肿瘤发生发展关系的进一步阐明以及细胞凋亡分子调控机制研究的不断深入,相信As₂O₃在血液肿瘤细胞及其它实体瘤的实验与临床治疗中将发挥不可估量的作用。

参考文献:

- [1] COHEN J J. Overview: mechanisms of apoptosis[J]. Immunol Today, 1993, 14: 126.
- [2] FISHER D E. Apoptosis in cancer therapy: crossing the threshold[J]. Cell, 1994, 78: 539.
- [3] SHEN Z Y, SHEN J, CAI W J, et al. The alteration of mitochondrion is an early event of arsenic trioxide induced apoptosis in esophageal carcinoma cells[J]. Int J Mol Med, 2000, 5(2): 155-158.
- [4] CHEN H, QIN S, PAN Q. Antitumor effect of arsenic trioxide on mice experimental liver cancer[J]. Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih, 2000, 8(1): 27-29.
- [5] 闻勤生, 罗俊卿, 焦成松. 三氧化二砷诱导肝癌细胞HepG2凋亡作用[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(8): 913-914.
- [6] 娄青林, 冷静, 彭韬, 等. 三氧化二砷体外诱导人胃癌SGC-7901细胞凋亡的研究[J]. 南京医科大学学报, 2001, 21(4): 299-302.
- [7] LOOK A T. Arsenic and apoptosis in the treatment of acute promyelocytic leukemia[J]. J Natl Cancer Inst, 1998, 90(2): 86.
- [8] 马丹, 葛海燕. 三氧化二砷对人结肠癌细胞增殖及凋亡的影响[J]. 重庆医学, 2003, 32(1): 55-56.
- [9] 陈勇, 王天铎, 陈明, 等. 三氧化二砷诱导喉癌Hep-2耐药细胞凋亡的研究[J]. 山东医科大学基础医学院学报, 2002, 16(3): 139-141.
- [10] 陈扬超, 张月飞, 周克元. 三氧化二砷诱导鼻咽癌CNE-2Z细胞的凋亡及其作用机制的初步研究[J]. 癌症, 2001, 20(10): 1061-1064.
- [11] 徐洪雨, 高媛媛, 武俏丽, 等. 三氧化二砷抑制人肝癌细胞株增殖和诱导凋亡作用[J]. 世界华人杂志, 2000, 8(11): 1233-1237.
- [12] OLTVAL Z N, MILLIMEN C L, KORSMEYER S J. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death[J]. Cell, 1993, 74: 609-617.
- [13] 王岩, 宋云飞, 顾冰, 等. 三氧化二砷诱导膀胱癌BIU-87细胞凋亡作用的研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2002, 36(4): 287-289.
- [14] 涂水平, 江石湖, 谭继宏, 等. 三氧化二砷诱导胃癌细胞凋亡及相关基因表达的影响[J]. 肿瘤, 2001, 21(5): 327-330.
- [15] 许勤, 汤静燕, 伍刚, 等. 三氧化二砷和高三尖杉诱导神经母细胞瘤细胞凋亡与N-myc表达的关系[J]. 癌症, 2001, 20(3): 239-244.
- [16] LUTZ W, FULDA S, JEREMIAS I, et al. MycN and IFN gamma cooperate in apoptosis of human neuroblastoma cells[J]. Oncogene, 1998, 17(3): 339-346.
- [17] SQUIBB K S, FOWLER B A. The toxicity of arsenic and compounds[A]. FOWLER B A, eds. Biological and Environmental Effects of Arsenic. 3rd ed [C]. Amsterdam: Elsevier, 1983. 236-269.
- [18] 王展翔, 廖军鲜, 许勇刚, 等. 抗氧化剂对三氧化二砷诱导HL-60细胞凋亡作用的影响[J]. 白血病, 2000, 9(3): 153-155.
- [19] 周宇红, 黄晓, 蔡循, 等. 三氧化二砷诱导骨髓瘤细胞凋亡机制研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2001, 23(3): 181-183.
- [20] 高飞, 易静, 史桂英, 等. 食管癌、胃癌细胞对氧化砷促凋亡的敏感性与其固有活性氧水平有关[J]. 中华消化杂志, 2002, 22(2): 70-72.
- [21] 邢茂, 张恩娟. 三氧化二砷诱导人胃腺癌细胞SGC-7901凋亡机制的研究[J]. 中国药房, 2001, 12(6): 333-334.

- [22] 黄守国, 孔北华, 马玉燕, 等. 三氧化二砷诱导人卵巢癌细胞凋亡机制的研究[J]. 肿瘤防治杂志, 2002, 9(2): 154 - 156.
- [23] JONG-WOOK PARK, YUN-JUNG CHOI, MIN AH JANG, et al. Arsenic trioxide induces G₂/M growth arrest and apoptosis after caspase-3 activation and Bcl-2 phosphorylation in promonocytic U937 cells[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2001, 286:726 - 734.
- [24] JAZA N. Essential role of the mitochondrial apoptosis - inducing factor in programmed cell death[J]. Nature, 2001, 410:549.
- [25] HOLT S E, GLINSKY V V, IVANOVA A B, et al. Resistance to apoptosis in human cells conferred by telomerase function and telomere stability[J]. Mol Carcing, 1999, 25: 241 - 248.
- [26] FU W, BEGLEY J H, KILLEN M W, et al. Anti - apoptotic role of telomerase in pheochromocytoma cells[J]. J Biol Chem, 1999, 274: 7 264 - 7 271.
- [27] 樊华, 俞军. 三氧化二砷对鼠移植性肝癌端粒酶活性的影响[J]. 中国临床医学, 2002, 9(2): 121 - 123.
- [28] 廖世兵, 金宝翠, 刘悦芳, 等. 三氧化二砷诱导 NB4 细胞凋亡的端粒酶活性研究[J]. 中华血液学杂志, 2002, 23(1): 40 - 42.
- [29] 杨仕明, 房殿春, 罗元辉, 等. As₂O₃ 对胃癌细胞周期及端粒酶活性的影响[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(9): 1 030 - 1 033.
- [30] YOCHUM L A, FOLSOM A R, KUSHI L H. Intake of antioxidant vitamins and risk of death from stroke in postmenopausal women[J]. Am J Clin Nutr, 2000, 72: 4 76 - 483.
- [31] YOKOYAMA T, DATE C, KOKUBO Y. Serum vitamin C concentration was inversely associated with subsequent 20-year incidence of stroke in a Japanese rural community[J]. The Shibata Study Stroke, 2000, 31: 2 287 - 2 294.

Reserarch advance on mechanism of arsenic trioxide on tumor

GUO Li-xia, WANG Yuan-liang, XIN Juan

(Key Laboratory for Biomechanics and Tissue Engineering Under the State Ministry of Education, College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400030, China)

Abstract: The article demonstrates the relative concepts of apoptosis and summarizes the effect of arsenic trioxide to the carcinoma, its possible principle included. Recent development of the reports about arsenic trioxide-induced apoptosis is referred and reviewed. Apoptosis is a natural mechanism and a common physiological death of cell, and its abnormality has great effect on cancer. Arsenic trioxide can induce apoptosis in APL cell and other cancer cells, and has been used in treating the patient with other kinds of malignant cancers. The mechanisms of arsenic trioxide - induced apoptosis are gradually becoming a hotspot, but still not lucid. With intensive study of arsenic trioxide, it can be a useful ways in treating cancer patients in the future.

Key words: arsenic trioxide; tumor; apoptosis; mechanism

(编辑 李胜春)