

栗燕云,赵卫华. 紫杉醇在白血病治疗中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(9): 146-150.
Su YY, Zhao WH. Research progress of paclitaxel in the treatment of leukemia [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(9): 146-150.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021. 09. 023

紫杉醇在白血病治疗中的研究进展

栗燕云,赵卫华*

(广西医科大学第一附属医院血液内科,南宁 530000)

【摘要】 白血病是一类典型的、以白血病细胞无限增殖为主要特征的血液系统恶性肿瘤,具有较高的致死率。紫杉醇是一种天然抗癌药物,因其具有独特的抗癌效应已被广泛用于多种恶性肿瘤的化疗。但是,有关紫杉醇在白血病中应用的实验研究相对较少。本文现就紫杉醇治疗白血病的实验研究展开综述。
【关键词】 紫杉醇;白血病;治疗
【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 09-0146-05

Research progress of paclitaxel in the treatment of leukemia

SU Yanyun, ZHAO Weihua*

(Department of hematology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530000, China)

【Abstract】 Leukemia is a kind of hematological malignance characterized by the clonal expansion of leukemic cells and has a high lethality. Paclitaxel is a natural anticancer drug that has been widely used in chemotherapy against multiple malignancies because of its unique anticancer effects. However, there are relatively few studies of paclitaxel use in the treatment of leukemia. This paper reviewed the researchs of paclitaxel in the treatment of leukemia.
【Keywords】 paclitaxel; leukemia; treatment

白血病 (leukemia, AL) 是一类起源于造血系统、具有高度异质性的恶性克隆性疾病,其主要特点为原始白细胞在骨髓、外周血及其他器官组织中的克隆性增殖,严重影响人体的骨髓及淋巴系统导致高致死率。白血病的发病率在全国肿瘤中位列前十,是 0~14 岁儿童最为常见的恶性肿瘤之一,约占 28%^[1]。据统计,2015 年白血病在我国肿瘤新发病例数中占 1.75%,死亡率占 1.89%,在 0~35 岁成年男性与女性恶性肿瘤中均占首位^[2]。目前对于白血病的治疗主要包括传统的化疗以及造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT),此外还有放疗、分子靶向治疗等。众所周知,紫杉醇是一种具有独特抗癌特性的化疗药物,被认为是目前最成功的天然抗癌药物之一^[3]。紫杉醇属于微管蛋白聚合剂,不仅能稳定微管阻止癌细胞生长,抑制细胞有丝分裂将细胞长期阻滞在 G2/M 期,还能调控 Bcl-2、caspase-3 等凋亡相关因子诱导癌细胞凋亡,而且还可作用于多种免疫细胞直接杀死癌细胞,如自然杀伤 (NK) 细胞和巨噬细胞^[4]等。早在 1971 年, Wani 等^[5]就利用白血病移植瘤小鼠模型,初步验证紫杉醇具有抑制白血病效应。随后,更多国内外学者开展了关于紫杉醇抗白血病的研究并取得了杰出成果。本文将对紫杉醇在白血病治疗中的应用及其作用机制做一综述。

【作者简介】栗燕云 (1993—),女,硕士研究生,研究方向:内科学。Email: 1394400362@qq.com
【通信作者】赵卫华 (1973—),女,博士,主任医师,教授,研究方向:急性白血病。Email: zhaowh21@163.com

1 紫杉醇的抗白血病作用机制

紫杉醇对白血病具有一定的抑制作用,对不同的白血病细胞类型,其作用机制有所不同,包括阻滞细胞周期、促进细胞凋亡以及诱导细胞坏死^[6]等,其中又以诱导细胞凋亡研究地较为深入。目前认为,紫杉醇主要通过以下几种途径促进白血病细胞凋亡进而达到其抗癌效果:(1)抑制死亡结构域沉默子(SODD)及抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,激活凋亡相关蛋白 caspase-3^[7]。此外,利用 RNA 干扰技术下调 SODD 基因的表达还可提高白血病细胞对紫杉醇的敏感性^[7]。除了 Bcl-2,紫杉醇诱导白血病细胞凋亡还与 Bcl-2 家族的新成员 Bcl-2l12 的表达下调有关^[8]。(2)诱导细胞产生活性氧(ROS)激活 JNK 信号通路,活化的 JNK 信号通路既可促进 Bcl-2 的磷酸化,增强 caspase-3、caspase-9 的活性,又可促进细胞色素 C 的释放以及 caspase-3 酶原和 PARP 的裂解^[9-11]。而另一项研究报道称,紫杉醇诱导白血病细胞凋亡与 JNK 信号通路的激活无关^[12]。研究表明,紫杉醇对 JNK 信号通路的活化具有细胞特异性。(3)抑制核转录因子 NF- κ B 的激活,一方面可以减少 γ -GCS 的表达,降低细胞内 GSH 的水平,据报道,耐药相关蛋白如 MRP1、MRP2 只有在 GSH 存在的情况下才能将化疗药物泵出细胞外。另一方面还可改变 Bax/Bcl-2 的比值,激活 caspase-3、caspase-9^[13-14]。(4)促进微管不稳定蛋白 Stathmin1 发生磷酸化失活,抑制其与微管的结合,促进微管稳定从而诱导凋亡^[15]。值得一提的是,紫杉醇和 Stathmin1 对微管的作用是相互拮抗的,所以白血病细胞中 Stathmin1 的异常高表达会在一定程度上影响细胞对紫杉醇的敏感性,甚至产生耐药^[16]。鉴于此,可考虑采用靶向干扰 Stathmin1 的表达与紫杉醇联合方案以提高其化疗敏感性,该联合方案已在肺癌等多种癌细胞系中开展,结果令人满意^[17]。除了上述机制,Perkins 等^[18]研究表明,Apaf-1 过表达可增强紫杉醇诱导白血病细胞凋亡的作用,Apaf-1 可通过促进细胞色素 c 释放、降低线粒体膜电位($\Delta\Psi_m$),增加活性氧(OS)的产量进而激活 caspase-3、caspase-9 诱导凋亡,是紫杉醇诱导凋亡作用强弱的重要决定分子。综上所述,紫杉醇诱导白血病细胞凋亡与抗凋亡蛋白 Bcl-2、凋亡相关蛋白 caspase,尤其是 caspase-3 密不可分。

2 紫杉醇与其他药物协同抗癌

由于紫杉醇具有较强的联合效应,常将紫杉醇与其他药物联合使用以克服其单独用药时出现的耐药问题,增强紫杉醇的抗肿瘤作用^[19]。(1)紫杉醇联合姜黄素类似物:姜黄素(Curcumin)及其类似物被认为是一种化疗增敏剂及放疗增敏剂,既可抑制 NF- κ B、STAT3、COX、Akt 等基因的表达发挥其抗肿瘤活性^[20],又可通过抑制 P-gp 的表达或 P-gp 的功能显著增强 K562/Adr 细胞对紫杉醇的敏感性,逆转细胞的多重耐药^[21]。(2)紫杉醇联合 AG1024:AG1024 是一种酪氨酸激酶抑制剂,紫杉醇与 AG1024 联合使用既可抑制癌基因 Bcr-Abl 的表达,还可抑制 PI3K/AKT 信号通路进而增强紫杉醇的抗白血病作用,逆转细胞耐药^[22]。(3)紫杉醇联合 ABT-737:ABT-737 是一种 BH3 模拟物,后者通过模拟 BH3-only 蛋白上重要的氨基酸残基,占据 Bcl-2 家族抗凋亡蛋白的功能区—BH3 沟槽,直接抑制 Bcl-2、Bcl-xL 等的活性,将促凋亡蛋白 t-Bid、Bad 及 Bim 释放出来,从而发挥其抗癌活性。ABT-737 与紫杉醇联合使用不仅能抑制抗凋亡蛋白 MCL-1 的活性,促进 Bim 释放,还能通过 JNK/Bim 信号通路最大程度的提高细胞内 Bim 的水平增强紫杉醇的抗白血病效应^[23]。然而,最新的一项研究发现,BH3 的另一模拟物 ABT-199 与紫杉醇联合作用于白血病细胞呈现出的是拮抗效应而非协同效应,可能是由于紫杉醇诱导的 Bcl-2 磷酸化阻碍了 ABT-199 将 Bax 及 Bim 从磷酸化的 Bcl-2 中释放出来^[24]。值得一提的是,Bcl-2 磷酸化与慢性髓系白血病细胞对 BH3 模拟物产生耐药密切相关^[25]。(4)紫杉醇联合 Thiamet-G:Thiamet-G 是一种 OGA 糖苷酶抑制剂,它能够通过扰乱微管的动态平衡,与紫杉醇产生协同作用,增强白血病细胞对紫杉醇的敏感性,两者联合使用能够发挥更大的细胞毒性^[26]。(5)紫杉醇联合二甲双胍:二甲双胍是一种被广泛用于治疗 2 型糖尿病的口服降糖药^[27]。近年来,大量的流行病学及临床研究表明,二甲双胍可通过抑制癌细胞增殖、诱导癌细胞凋亡等途径抑制多种恶性肿瘤细胞的增殖与生长,包括白血病^[28-29],具有明显的抗肿瘤效应^[30-32]。此外,二甲双胍还能增强耐药细胞的化疗敏感性。例如,二甲双胍与传统化疗药物阿糖胞苷联合能够显著抑制白血病细胞的增殖并诱导其凋亡,增强耐药细胞对

阿糖胞苷的敏感性,其机制可能与 mTORC1/P70S6K 信号通路受抑以及细胞周期阻滞有关^[33]。紫杉醇与二甲双胍亦具有较强的协同效应,两者联合调控多种信号转导通路相关分子的表达,如细胞周期、细胞凋亡相关分子以及 NF- κ B、MAP/ MAPK 通路相关分子等,从而促进白血病细胞凋亡,并诱导细胞分化^[34]。(6)其他:苔藓抑素 1 (bryostatin 1) 可通过上调肿瘤坏死因子 TNF- α 的表达增强紫杉醇诱导凋亡的作用,两者联合能够显著促进细胞色素 c 及 Smac/DIABLO 从线粒体释放,促进与凋亡相关的半胱氨酸蛋白酶 caspase 的激活、促凋亡蛋白 Bid 的裂解以及诱导白血病细胞凋亡^[35];三氧化二砷是治疗急性早幼粒细胞白血病的一线临床用药,与紫杉醇一样,三氧化二砷的作用靶点也是微管蛋白,故可增强白血病细胞对紫杉醇的敏感性。两者联合能够激活 CDK1,增强纺锤体检查点,明显阻滞细胞周期,抑制细胞活性及诱导细胞凋亡^[36]。此外,国内学者赖洵等^[37]研究发现,紫杉醇与 INF α -2b 联合对 K562 细胞的诱导凋亡作用明显增强,可能与 INF α -2b 明显抑制细胞中 Bcr-Abl 的表达有关。去甲斑蝥素(NCTD)是提取自斑蝥属昆虫的抗肿瘤药物,主要通过诱导 G2/M 期阻滞以及细胞凋亡发挥其抗肿瘤效应。潘敏等^[38]报道称,NCTD 可通过线粒体途径凋亡信号,即上调促凋亡分子 Bax、Bim 的表达并抑制 Bcl-2 的表达,增强紫杉醇诱导 K562 细胞凋亡的效应。

3 紫杉醇联合物理因素及其制剂类型

除了与其他药物联合使用,将紫杉醇与电磁辐射线、低能离子束、超声波等物理因素结合也能增强其抗肿瘤活性。据报道,8.8 mT 静磁场(SMF)结合紫杉醇对 K562 细胞的细胞毒性效应显著大于单独使用静磁场或紫杉醇的细胞毒性效应,其机制可能与 DNA 损伤及其导致的细胞周期阻滞有关^[39]。而低水平超声能够增加细胞膜的通透性,提高细胞内紫杉醇的水平从而增强紫杉醇对慢性粒细胞性白血病细胞的抗肿瘤效应^[40]。基于紫杉醇的溶解度低、组织选择性较差以至于毒副作用也较大等特点,改变紫杉醇的制剂类型也能在一定程度上增强其抗肿瘤作用。例如,紫杉醇纳米胶束显著提高促凋亡蛋白 Bax、caspase-3、caspase-9、PARP 的表达水平,增强其对白血病细胞的促凋亡作用的同时,还能减少临床用药量、减轻或消除毒副作用^[41]。但

是,纳米胶束或纳米颗粒的肿瘤靶向特异性较差,而转铁蛋白修饰的携载紫杉醇脂质纳米颗粒(TPLN)则可靶向性地将紫杉醇递送到白血病细胞中,提高细胞内的药物浓度,与非靶向性的紫杉醇纳米颗粒(PLN)相比,TPLN 呈现更强的细胞毒性,并能显著提高细胞凋亡的水平,其毒副作用也相对减轻^[42]。

4 紫杉醇治疗白血病的局限性

尽管已有诸多的实验研究证明紫杉醇具有一定的、明确的抗白血病效应,但是将紫杉醇用于治疗白血病患者的 I、II 期临床试验结果却发现,与其他抗白血病药物相比,紫杉醇的抗白血病作用较弱^[43]。Colburn 等^[44]开展的临床试验研究也表明,紫杉醇对于难治/复发的急性淋巴细胞性白血病患者(ALL)的作用是有限的。限制紫杉醇对白血病治疗效果及其临床应用的可能原因有:(1)多药耐药蛋白—P-糖蛋白仅在 CD34⁺ 的 AML 细胞中异常表达,故与 CD34⁻ 的 AML 细胞相比,紫杉醇对 CD34⁺ 的 AML 细胞的抑制作用较弱^[43];(2) CML 中的 Bcr-Abl 融合基因突变可激活其下游因子 PKC ϵ ,后者诱导紫杉醇反式激活转录因子 NF- κ B,而 NF- κ B 可激活多种抗凋亡蛋白如 Bcl-XL、IEX-1 L 等基因的转录,最终导致白血病细胞对紫杉醇产生耐药^[45];(3)对健康组织的剂量限制性毒副作用,尤其是骨髓抑制。临床研究显示紫杉醇的抗白血病有效剂量为 250~290 mg/m²,然而在此剂量范围内,骨髓抑制表现明显,限制了加大紫杉醇剂量治疗白血病的应用^[37]。此外,多项研究表明^[46-48],继发性白血病与紫杉醇治疗两者间存在一定关系,这可能也是限制紫杉醇应用于白血病治疗的原因之一。

5 结语

白血病是一组具有高度异质性的血液系统恶性肿瘤,传统的标准化疗仍是目前白血病治疗的主要方法。而紫杉醇作为一种抗肿瘤药物,已被广泛用于肺癌、乳腺癌等实体瘤的常规化疗。目前,国内外关于将紫杉醇用于白血病治疗的研究相对较少,且多数实验研究仅局限于细胞水平,相关机制研究也主要集中于诱导细胞凋亡,而早期少有的临床试验结果也不甚令人满意。但是开发一种新药并将之用于临床并非易事,即使应用于临床价格往往较为昂贵且可能供不应求,而紫杉醇价格便宜,

也能满足普通病人的需求。此外,近年来,分子靶向药物与紫杉醇等化疗药物联合使用以克服耐药问题,增强药物抗肿瘤性的治疗策略备受青睐,仅从这一角度上讲,将紫杉醇用于白血病的治疗仍有很大的研究空间,可进行更为深入广泛的体外、体内实验,寻找更优的治疗方案,克服紫杉醇治疗白血病的局限性。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Zhu L, Chen L. Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy [J]. Cell Mol Biol Lett, 2019, 24: 40.
- [4] Vassileva V, Allen CJ, Piquette-Miller M. Effects of sustained and intermittent paclitaxel therapy on tumor repopulation in ovarian cancer [J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(3): 630-637.
- [5] Wani MC, Taylor HL, Wall ME, et al. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia* [J]. J Am Chem Soc, 1971, 93(9): 2325-2327.
- [6] Xia RL, Lu Y, Zhu LN, et al. Different regulatory pathways are involved in the proliferative inhibition of two types of leukemia cell lines induced by paclitaxel [J]. Oncol Rep, 2013, 30(4): 1853-1859.
- [7] 陶红芳, 方建林, 刘元生, 等. 紫杉醇下调死亡结构域沉默子表达促进白血病细胞凋亡新机制研究 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(11): 862-865.
- [8] Thomadaki H, Floros KV, Scorilas A. Molecular response of HL-60 cells to mitotic inhibitors vincristine and taxol visualized with apoptosis-related gene expressions, including the new member BCL2L12 [J]. Ann N Y Acad Sci, 2009, 1171(1): 276-283.
- [9] Shiah SG, Chuang SE, Kuo ML. Involvement of Asp-Glu-Val-Asp-directed, caspase-mediated mitogen-activated protein kinase kinase 1 Cleavage, c-Jun N-terminal kinase activation, and subsequent Bcl-2 phosphorylation for paclitaxel-induced apoptosis in HL-60 cells [J]. Mol Pharmacol, 2001, 59(2): 254-262.
- [10] Meshkini A, Yazdanparast R. Involvement of oxidative stress in taxol-induced apoptosis in chronic myelogenous leukemia K562 cells [J]. Exp Toxicol Pathol, 2012, 64(4): 357-365.
- [11] Peng ZG, Liu DC, Yao YB, et al. Paclitaxel induces apoptosis in leukemia cells through a JNK activation-dependent pathway [J]. Genet Mol Res, 2016, 15(1): 15013904.
- [12] Stadheim TA, Xiao H, Eastman A. Inhibition of extracellular signal-regulated kinase (ERK) mediates cell cycle phase independent apoptosis in vinblastine-treated ML-1 cells [J]. Cancer Res, 2001, 61(4): 1533-1540.
- [13] Santos-Silva MC, Freitas MS, Assreuy J. Involvement of NF-kappaB and glutathione in cytotoxic effects of nitric oxide and

- taxol on human leukemia cells [J]. Leuk Res, 2006, 30(2): 145-152.
- [14] Borst P, Evers R, Kool M, et al. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins [J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(16): 1295-1302.
- [15] Machado-Neto JA, Rodrigues Alves APN, Fernandes JC, et al. Paclitaxel induces Stathmin 1 phosphorylation, microtubule stability and apoptosis in acute lymphoblastic leukemia cells [J]. Heliyon, 2017, 3(9): e00405.
- [16] Bai T, Yokobori T, Altan B, et al. High STMN1 level is associated with chemo-resistance and poor prognosis in gastric cancer patients [J]. Br J Cancer, 2017, 116(9): 1177-1185.
- [17] Long D, Yu T, Chen X, et al. RNAi targeting STMN alleviates the resistance to taxol and collectively contributes to down regulate the malignancy of NSCLC cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Cell Biol Toxicol, 2018, 34(1): 7-21.
- [18] Perkins C, Kim CN, Fang G, et al. Overexpression of Apaf-1 promotes apoptosis of untreated and paclitaxel-or etoposide-treated HL-60 cells [J]. Cancer Res, 1998, 58(20): 4561-4566.
- [19] Li F, Zhao C, Wang L. Molecular-targeted agents combination therapy for cancer: developments and potentials [J]. Int J Cancer, 2014, 134(6): 1257-1269.
- [20] Goel A, Aggarwal BB. Curcumin, the golden spice from Indian saffron, is a chemosensitizer and radiosensitizer for tumors and chemoprotector and radioprotector for normal organs [J]. Nutr Cancer, 2010, 62(7): 919-930.
- [21] Mapoung S, Pitchakarn P, Yodkeeree S, et al. Chemosensitizing effects of synthetic curcumin analogs on human multi-drug resistance leukemic cells [J]. Chem Biol Interact, 2016, 244: 140-148.
- [22] Cheng HY, Ko FH. Studying the enhancement of programmed cell death by combined AG1024 and paclitaxel in a model of chronic myelogenous leukemia [J]. Life Sci, 2014, 102(2): 118-126.
- [23] Song T, Chai G, Liu Y, et al. Mechanism of synergy of BH3 mimetics and paclitaxel in chronic myeloid leukemia cells: Mcl-1 inhibition [J]. Eur J Pharm Sci, 2015, 70: 64-71.
- [24] Song T, Zhang M, Liu P, et al. Identification of JNK1 as a predicting biomarker for ABT-199 and paclitaxel combination treatment [J]. Biochem Pharmacol, 2018, 155: 102-109.
- [25] Song T, Chai G, Liu Y, et al. Bcl-2 phosphorylation confers resistance on chronic lymphocytic leukaemia cells to the BH3 mimetics ABT-737, ABT-263 and ABT-199 by impeding direct binding [J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(3): 471-483.
- [26] Ding N, Ping L, Shi Y, et al. Thiamet-G-mediated inhibition of O-GlcNAcase sensitizes human leukemia cells to microtubule-stabilizing agent paclitaxel [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 453(3): 392-397.
- [27] Ferrannini E. The Target of metformin in type 2 diabetes [J]. New England Journal of Medicine, 2014, 371(16): 1547-1548.
- [28] Ikhlās S, Ahmad M. Metformin: Insights into its anticancer

- potential with special reference to AMPK dependent and independent pathways [J]. *Life Sci*, 2017, 185: 53–62.
- [29] Rosilio C, Ben-Sahra I, Bost F, et al. Metformin: a metabolic disruptor and anti-diabetic drug to target human leukemia [J]. *Cancer Lett*, 2014, 346(2): 188–196.
- [30] He K, Hu H, Ye S, et al. The effect of metformin therapy on incidence and prognosis in prostate cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2218.
- [31] Pollak MN. Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of the beginning [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(9): 778–790.
- [32] Deng J, Peng M, Wang Z, et al. Novel application of metformin combined with targeted drugs on anticancer treatment [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(1): 23–30.
- [33] Yuan F, Cheng C, Xiao F, et al. Inhibition of mTORC1/P70S6K pathway by Metformin synergistically sensitizes Acute Myeloid Leukemia to Ara-C [J]. *Life Sci*, 2020, 243: 117276.
- [34] Asik A, Kayabasi C, Ozmen Yelken B, et al. Antileukemic effect of paclitaxel in combination with metformin in HL-60 cell line [J]. *Gene*, 2018, 647: 213–220.
- [35] Wang S, Wang Z, Dent P, et al. Induction of tumor necrosis factor by bryostatin 1 is involved in synergistic interactions with paclitaxel in human myeloid leukemia cells [J]. *Blood*, 2003, 101(9): 3648–3657.
- [36] Duan XF, Wu YL, Xu HZ, et al. Synergistic mitosis-arresting effects of arsenic trioxide and paclitaxel on human malignant lymphocytes [J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 183(1): 222–230.
- [37] 赖洵, 闻艳, 华映坤, 等. 紫杉醇联合 IFN α -2b 明显增强对 K652 细胞的诱导凋亡作用 [J]. *医学研究杂志*, 2006, 35(2): 35, 48.
- [38] 潘敏, 赵轶, 蒲丹, 等. 去甲斑蝥素和紫杉醇联合诱导白血病细胞 K562 凋亡 [J]. *武警医学*, 2012, 23(10): 845–847.
- [39] Sun RG, Chen WF, Qi H, et al. Biologic effects of SMF and paclitaxel on K562 human leukemia cells [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2012, 31(1): 1–10.
- [40] Yang S, Wang P, Wang X, et al. Efficacy of combined therapy with paclitaxel and low-level ultrasound in human chronic myelogenous leukemia cell line K562 [J]. *J Drug Target*, 2013, 21(9): 874–884.
- [41] Wang Y, Zhou L, Xiao M, et al. Nanomedicine-based paclitaxel induced apoptotic signaling pathways in A562 leukemia cancer cells [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 149: 16–22.
- [42] Dai Y, Huang J, Xiang B, et al. Antiproliferative and apoptosis triggering potential of paclitaxel-based targeted-lipid nanoparticles with enhanced cellular internalization by transferrin receptors-a study in leukemia cells [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2018, 13(1): 271.
- [43] Al-almi O, Sammons J, Martin JH, et al. Divergent effect of taxol on proliferation, apoptosis and nitric oxide production in MHH225 CD34 positive and U937 CD34 negative human leukaemia cells [J]. *Leuk Res*, 1998, 22(10): 939–945.
- [44] Colburn DE, Thomas DA, Giles FJ. Phase II study of single agent paclitaxel in adult patients with relapsed acute lymphocytic leukemia [J]. *Invest New Drugs*, 2003, 21(1): 109–111.
- [45] Lu Y, Jamieson L, Brasier AR, et al. NF-kappaB/RelA transactivation is required for atypical protein kinase C iota-mediated cell survival [J]. *Oncogene*, 2001, 20(35): 4777–4792.
- [46] See HT, Thomas DA, Bueso-Ramos C, et al. Secondary leukemia after treatment with paclitaxel and carboplatin in a patient with recurrent ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(1): 236–240.
- [47] Seymour JF, Juneja SK, Campbell LJ, et al. Secondary acute myeloid leukemia with inv(16): report of two cases following paclitaxel-containing chemotherapy and review of the role of intensified ara-C therapy [J]. *Leukemia*, 1999, 13(11): 1735–1740.
- [48] Yeasmin S, Nakayama K, Ishibashi M, et al. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia following paclitaxel- and carboplatin-based chemotherapy in an ovarian cancer patient: a case report and literature review [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(6): 1371–1376.

〔收稿日期〕2020–10–21