



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.015
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.015
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(11):1608–1614.

· 基础研究 ·

紫杉醇联合曲妥珠单抗对人乳腺癌 SKBR-3 细胞移植裸鼠的治疗作用

高宇哲, 倪青, 贾琦, 宿世琼, 胡诗航

(贵州省人民医院 乳腺外科, 贵州 贵阳 550002)

摘要

目的: 观察紫杉醇联合曲妥珠单抗对人乳腺癌 SKBR-3 细胞移植裸鼠的治疗效果以及对瘤组织局部凋亡诱导因子程序性细胞死亡蛋白 5 (PDCD5) 与凋亡抑制因子 X- 连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP) 表达的影响。

方法: 用高表达 Her-2 的人乳腺癌 SKBR-3 细胞制备裸鼠皮下移植瘤模型, 成瘤后, 将荷瘤小鼠随机分组分别给予紫杉醇联合曲妥珠单抗 (联合治疗组)、紫杉醇单药 (紫杉醇组)、曲妥珠单抗单药 (曲妥珠单抗组)、生理盐水 (对照组) 治疗。每周用药 1 次, 6 次后处死小鼠, 取移植瘤称重后, 分别用 qPCR 与 Western bolt 检测瘤组织 PDCD5 和 XIAP 基因与表达。

结果: 与对照组比较, 各治疗组移植瘤质量均明显减小, 瘤组织 PDCD5 mRNA 与蛋白表达量均明显升高, XIAP mRNA 与蛋白表达量均明显降低, 且联合治疗组以上变化较 2 个单药组更为明显 (均 $P < 0.05$)。单药组间比较, 紫杉醇组降低 XIAP mRNA 与蛋白表达的作用强于曲妥珠单抗单组 (均 $P < 0.05$), 其他指标无统计学差异 (均 $P > 0.05$)。

结论: 紫杉醇联合曲妥珠单抗化疗能有效抑制 Her-2 阳性乳腺癌移植瘤在裸鼠体内的生长, 其作用可能与促进肿瘤 PDCD5 表达、同时降低 XIAP 表达有关。

关键词

乳腺肿瘤; 抗肿瘤联合化疗方案; 抗有丝分裂剂; 受体, 表皮生长因子
中图分类号: R737.9

Therapeutic efficacy of paclitaxel plus trastuzumab chemotherapy in nude mice transplanted with human breast cancer SKBR-3 cells

GAO Yuzhe, NI Qing, JIA Qi, SU Shiqiong, HU Shihang

(Department of Breast Surgery, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China)

Abstract

Objective: To observe the therapeutic effect of paclitaxel plus trastuzumab chemotherapy on nude mice transplanted with human breast cancer SKBR-3 cells and its influence on the expressions of apoptosis-inducing factor programmed cell death 5 (PDCD5) and anti-apoptosis factor X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) in the tumor.

Methods: The subcutaneous xenograft model in nude mice was established by using Her-2-overexpression

基金项目: 贵州省科学技术基金资助项目 (黔科合 J 字 [2009] 2200 号)。

收稿日期: 2016-08-02; 修订日期: 2016-10-15。

作者简介: 高宇哲, 贵州省人民医院副主任医师, 主要从事乳腺癌的早期诊断治疗方面的研究。

通信作者: 倪青, Email: gzninqin@163.com

human breast cancer SKBR-3 cells. After tumor formation, the mice were randomly grouped and treated with paclitaxel plus trastuzumab (combined treatment group), paclitaxel alone (paclitaxel group), trastuzumab alone (trastuzumab group), and normal saline (control group), respectively. The drugs were administered once weekly and after 6 times of administration, the mice were sacrificed, their tumors were harvested and weighed, and the gene and protein expressions of PDCD5 and XIAP in the tumors were determined by qPCR and Western blot analysis respectively.

Results: In each treatment group compared with control group, the tumor weight was significantly reduced, the relative expression levels of both PDCD5 mRNA and protein were significantly increased, and the relative expression levels of both XIAP mRNA and protein were significantly decreased, moreover, all above changes were more evident in combined treatment group than those in either single drug treatment group (all $P < 0.05$). Comparison between the two single drug treatment groups showed that the reducing effects of XIAP mRNA and protein were greater in paclitaxel group than those in trastuzumab group (both $P < 0.05$), but no significant difference was noted in other parameters (all $P > 0.05$).

Conclusion: Paclitaxel plus trastuzumab chemotherapy can effectively inhibit the growth of Her-2-positive human breast cancer in nude mice, and this action may be associated with its up-regulating PDCD5 expression and meanwhile down-regulating XIAP expression.

Key words

Breast Neoplasms; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols; Antimitotic Agents; Receptor, Epidermal Growth Factor

CLC number: R737.9

乳腺癌是中国女性最常见恶性肿瘤,近年来发病率持续升高,根据国家癌症中心2015年公布最新数据显示,我国登记地区女性乳腺癌发病率为37.86/10万,每年正以3%的速度递增,每年新增约21万病例,中国已成为乳腺癌发病率增长最快的国家之一^[1]。乳腺癌并非一种单一的疾病,在所有乳腺癌患者中,有20%~25%左右的乳腺癌患者为人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)阳性表达^[2]。乳腺癌细胞Her-2蛋白阳性表达与肿瘤侵袭性相关,其复发率和病死率均显著高于Her-2阴性患者^[3]。Her-2蛋白与表皮生长因子受体结构高度相似,其肿瘤细胞恶性程度高,容易复发和远处转移,对于常规放疗和化疗均不敏感,如果只是接受传统化疗,这类患者的生存期仅为Her-2阴性患者的一半^[4]。曲妥珠单抗是美国FDA批准上市的第一种抗Her-2分子靶向治疗药物,通过与乳腺癌细胞Her-2受体结合,阻断人体表皮生长因子与Her-2受体附着,从而抑制肿瘤细胞生长^[5]。同时,相较于传统化疗药物,曲妥珠单抗作用部位精确,对非靶向细胞无明显杀伤,副作用显著降低。Her-2阳性晚期复发转移乳腺癌首选含曲妥珠单抗克隆抗体为基础的治疗,曲妥珠单抗克隆抗体与化疗药物

联用效果优于单纯化疗,患者无病生存率和总生存率均大幅提高^[6]。紫杉醇是乳腺癌化疗一线药物,属于红豆杉属植物中的一种复杂的次生代谢产物,可促进微管聚合和稳定已聚合微管。同位素示踪表明,细胞接触紫杉醇后会在细胞内积累大量的微管,这些微管的积累干扰了细胞的各种功能,特别是使细胞分裂停止于对放疗敏感的G₂和M期,从而阻断了细胞的正常分裂^[7]。基于前期多项随机对照前瞻性临床研究结果,2013版《乳腺癌诊治指南与规范》^[8]已将紫杉类药物联合曲妥珠单抗克隆抗体作为Her-2阳性晚期乳腺癌一线治疗。

肿瘤的发生不仅与细胞的异常增殖和分化有关,更与细胞凋亡的异常直接相关,化疗对肿瘤产生的效果不仅仅依赖于与特异的生化靶分子的相互作用,也依赖于诱导肿瘤细胞凋亡。程序性细胞死亡蛋白5(programmed cell death protein 5, PDCD5)和凋亡抑制因子X-连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) PDCD5和XIAP是已经证实的细胞凋亡关键分子之一,紫杉醇联合曲妥珠单抗化疗方案在晚期转移性乳腺癌中的治疗应用与细胞凋亡因子PDCD5和XIAP表达水平是否相关?笔者从本实验中观察对比经紫杉醇联合曲妥珠单抗化疗方案治疗后Her-2

阳性乳腺癌裸鼠移植瘤重量变化情况,同时检测荷瘤裸鼠乳腺癌组织中局部凋亡诱导因子PDCD5和凋亡抑制因子XIAP表达水平,为临床应用紫杉醇联合曲妥珠单抗化疗方案治疗Her-2表达阳性的乳腺癌提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

紫杉醇(泰素),100 mg/支,购自百时美施贵宝公司;曲妥珠单抗(赫赛汀),440 mg/支,购自上海罗氏制药有限公司;1640培养基、PBS缓冲液、0.25%胰蛋白酶、二甲基亚砷(DMSO)、双抗购自美国Gibco公司;胎牛血清购自加拿大Stemcell公司;鼠抗人单克隆PDCD5抗体、鼠抗人单克隆XIAP抗体均购自美国Acom公司;TRIzol试剂购自美国Invitrogen公司;cDNA合成试剂盒购于Fermentas公司;PCR引物及探针合成由上海吉凯基因有限公司提供。18只雌性裸鼠,4~6周龄,体质量约15~20 g,购自上海中科院实验动物中心。

1.2 实验方法

1.2.1 SKBR-3人乳腺癌细胞培养 人乳腺癌细胞SKBR-3购自上海基免实业有限公司,最早从白人女性乳腺癌患者的胸腔积液中分离得到的,该细胞过表达Her-2基因产物。培养基组成:1640培养基90%+胎牛血清10%+1%双抗。细胞培养于37℃含5%CO₂的培养箱中,待培养细胞贴壁生长至培养瓶的90%时,使用0.25%胰蛋白酶/EDTA消化传代,该细胞株活性强,增殖旺盛,2~3 d即可传代1次。

1.2.2 裸鼠乳腺癌细胞模型构建 将对数期生长的人乳腺癌细胞SKBR-3用以0.25%胰蛋白酶进行消化处理后调整细胞浓度,用PBS缓冲液对细胞进行洗涤。离心后将细胞混匀于无血清的1640培养基中。将制备的细胞悬液注射于裸鼠背部皮下,每只注射0.2 mL,细胞总数约 1×10^7 个,每天记录肿瘤大小情况,瘤块大小用长径(a)×短径(b)表示。

1.2.3 实验分组 接种2周成瘤后,将荷瘤小鼠随机分组分别给予紫杉醇联合曲妥珠单抗(联合治疗组)、紫杉醇单药(紫杉醇组)、曲妥珠单抗单药(曲妥珠单抗组)、生理盐水(对照组)治疗,每组4只,联合治疗组、紫杉醇组、曲妥珠单抗组分别予以联合用药或者单药腹腔给药,其中紫杉醇

35 mg/kg,曲妥珠单抗4 mg/kg,每周1次,共6次;生理盐水组予以腹腔注射等体积生理盐水,每周1次,共6次。实验期间所有裸鼠均自由采食、饮水。**1.2.4 化疗后移植瘤大小观察** 末次给药1 d后处死裸鼠,无菌条件下迅速完整剥离出肿瘤组织,并称量进行统计分析。

1.2.5 HE染色 将部分肿瘤组织置于4%多聚甲醛溶液中固定,石蜡包埋,切片,HE染色,光学显微镜下观察(×200)组织病理学。

1.2.6 qPCR检测PDCD5/XIAP基因表达 称取0.5~1.0 g冻存标本置于液氮冷却的研钵中,向标本中加入1 mL TRIzol试剂研磨,提取RNA行qPCR,将PDCD5和XIAP的引物和探针稀释为所需的浓度,并配成1×的工作液。将所测标本放入ABI PRISM7500 PCR反应仪中,按下列条件反应:预变性95℃15 s,PCR反应95℃15 s,60℃60 s,共40个循环。反应结束后可用ABI PRISM7500 PCR的数据处理软件自动进行结果检测,扩增结果以对内参基因GAPDH的相对表达单位表示,相对表达量(RQ)= $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 。引物序列如下:PDCD5上游5'-CGC ACC ACG ATA ACC AAA GCC C-3',下游5'-CCC ACG CTG ATA CTT CTT GGC AAG-3';XIAP上游5'-ACA AAA TTC TCC TAA AAC TCT CTT-3',下游5'-AGA TGT ACG AAA TTC TAC AAG TAG TT-3';内参GAPDH:上游5'-TAG CGG GTC GTT ATT ATT GGG-3',下游5'-TCG CTA AGA GTG GCC TGT GAT-3'。

1.2.7 Western blot检测PDCD5/XIAP蛋白表达 将各组部分肿瘤组织裂解液用按BCA试剂盒说明书的方法测定裂解液中肿瘤组织的总蛋白浓度,用牛血清白蛋白(BSA)作为标准。取等量30 μL总蛋白,加入5×上样缓冲液变性后,上样进行15%SDS-PAGE电泳。然后利用Mini PROTEAN 3系统(Bio-Rad公司)将凝胶蛋白带转膜至PVDF膜,5%脱脂奶粉室温封闭1 h,加入小鼠抗人PDCD5单克隆抗体(1:500)置于4℃过夜,次日洗膜后用抗鼠二抗(1:1000)避光37℃孵育45 min,洗膜后用Odyssey成像系统(LI-COR Biosciences公司)分析结果。

1.3 统计学处理

实验数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据利用SPSS软件进行单因素多样本方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 细胞培养及裸鼠移植瘤生长情况观察

SKBR-3 人乳腺癌细胞贴壁生长, 呈梭形或椭圆形外观, 增殖能力强, 2~3 d 即可传代 (图 1A)。SKBR-3 人乳腺癌细胞接种裸鼠背部皮下 2 周后, 肉眼见裸鼠背部隆起大小约 1.5 cm × 1.0 cm 肿物 (图 1B),

裸鼠活动良好, 进食正常, 生存状态未受明显影响。低倍镜下 HE 染色观察 (图 1C), 裸鼠皮下种植肿瘤细胞无规则排列, 细胞排列紧密, 高倍镜下 HE 染色观察发现 (图 1D), 肿瘤组织内部以圆形或椭圆形细胞为主, 异型明显, 大小不一, 核染色质深, 胞核较大, 核分裂相多, 上述形态证实为乳腺癌组织种植成功。

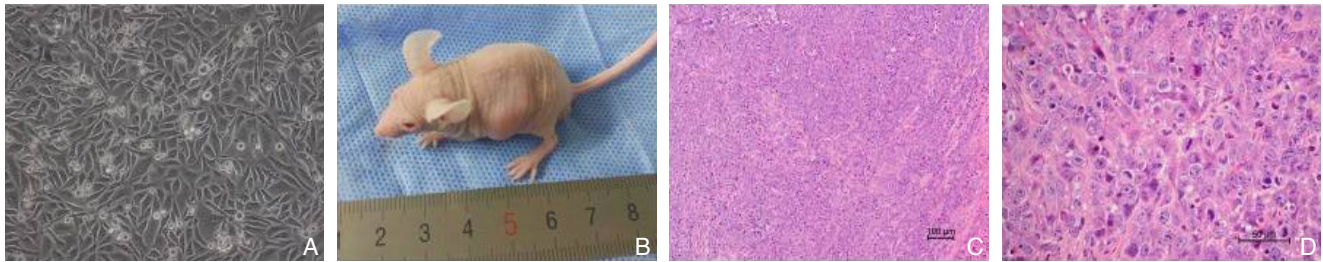


图 1 细胞形态观察与裸鼠移植瘤模型建立 A: 人乳腺癌 SKBR-3 细胞; B: 肿瘤形成; C: HE 染色 (×100); D: HE 染色 (×400)

Figure 1 Observation of the tumor cells and establishment of xenograft model in nude mice A: Human breast cancer SKBR-3 cells; B: Tumor formation; C: HE staining (×100); D: HE staining (×400)

2.2 各组移植瘤质量比较

联合治疗组、紫杉醇组、曲妥珠单抗组、对照组移植瘤质量分别为 (6.1 ± 2.27) g、(8.8 ± 1.27) g、(10.2 ± 1.59) g、(18.1 ± 3.16) g, 组间差异有统计学意义 (P < 0.001), 各治疗组移

植瘤质量均明显小于对照组, 而联合治疗组的移植瘤质量最小, 明显小于 2 个单药治疗组 (均 P < 0.05), 而 2 个单药组间差异无统计学意义 (P > 0.05) (图 2)。

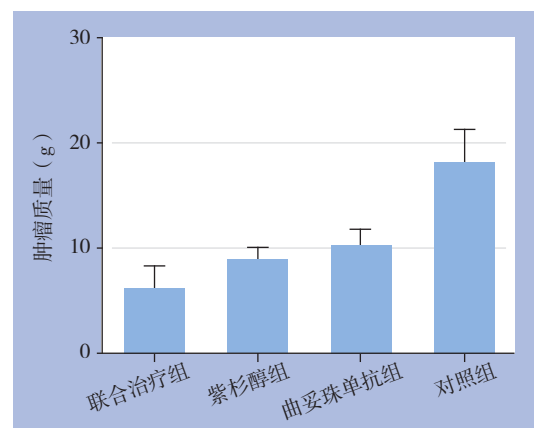
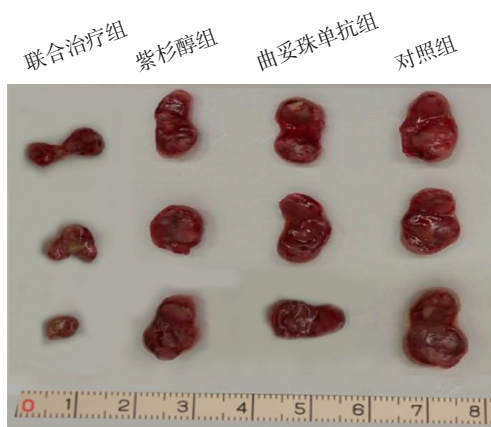


图 2 各组移植瘤大小比较

Figure 2 Comparison of the tumor sizes among groups

2.3 qPCR 检验给药后 PDCD5/XIAP mRNA 水平表达

qPCR 检测 PDCD5/XIAP mRNA 水平表达情况, 结果表明, 联合治疗组、紫杉醇组、曲妥珠单抗组、对照肿瘤组织中 PDCD5 mRNA 的

相对表达量分别为 17.13 ± 3.58、8.81 ± 2.57、9.02 ± 1.71、1.34 ± 0.31, 组间差异有统计学意义 (P < 0.001), 其中联合治疗组 PDCD5 mRNA 表达最高, 明显高于 2 个单药组 (均 P < 0.05), 而 2 个单药组间差异无统计学意义 (P > 0.05)。

联合治疗组、紫杉醇组、曲妥珠单抗组、对照组肿瘤组织中 XIAP mRNA 的相对表达量分别为 0.99 ± 0.26 、 1.97 ± 0.42 、 3.59 ± 0.83 、 4.06 ± 1.28 ，组间差异有统计学意义 ($P < 0.001$)；

各治疗组的 XIAP mRNA 相对表达量均明显低于对照组，其中 PDCD5 mRNA 在联合治疗组表达最低，明显低于两个单药组，而紫杉醇组低于曲妥珠单抗组 (均 $P < 0.05$) (图 3)。

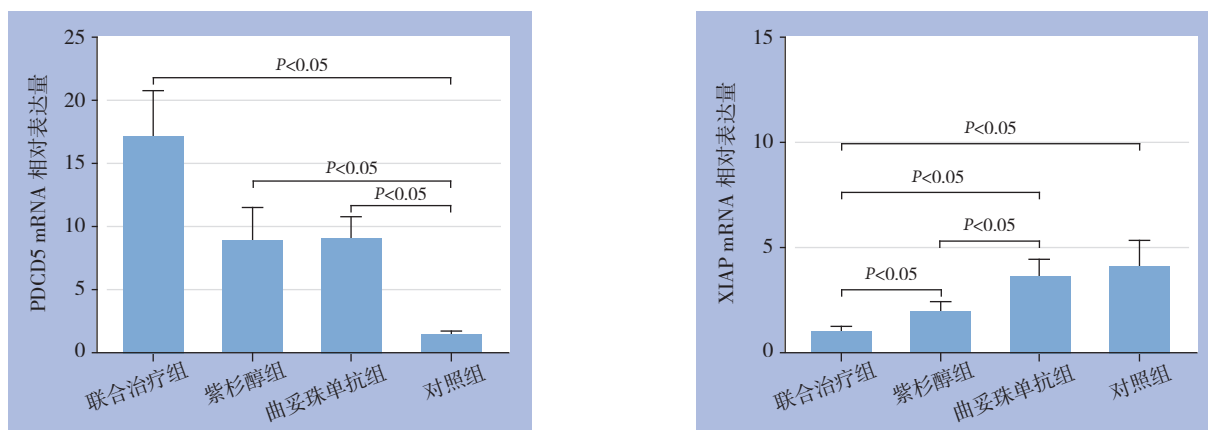


图 3 qPCR 检测 PDCD5 与 XIAP mRNA

Figure 3 The relative expressions of PDCD5 and XIAP mRNA detected by qPCR

2.4 PDCD5/XIAP 基因的蛋白表达分析

Western blot 检测各组肿瘤组织中 PDCD5/XIAP 蛋白表达情况，结果显示：与对照组比较，联合治疗组、紫杉醇组、曲妥珠单抗组肿瘤组织中 PDCD5 蛋白水平的表达均明显升高，其中联合组表达水平最高，明显高于 2 个单药组 (均 $P < 0.05$)，而 2 个单药组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组比较，联合治疗组、紫杉醇组、曲妥珠单抗组肿瘤组织中 XIAP 蛋白水平的表达均明显降低，其中以紫杉醇联合曲妥珠单抗组表达水平最低，明显低于 2 个单药组 (均 $P < 0.05$)，且紫杉醇组低于曲妥珠单抗组 (均 $P < 0.05$) (图 4)。

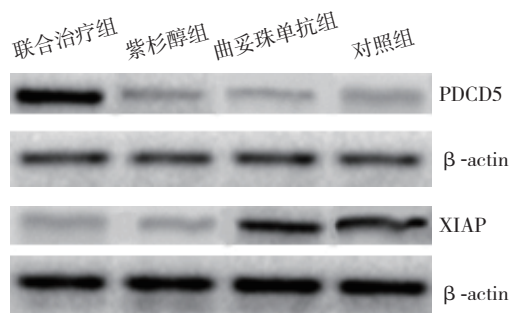


图 4 Western blot 检测 PDCD5 与 XIAP 蛋白表达

Figure 4 Western blot analysis for PDCD5 and XIAP protein expressions

3 讨论

乳腺癌患者予以术前新辅助化疗和术后化疗，一方面能直接杀伤肿瘤细胞，早期消灭全身的微小转移灶，缩小肿瘤体积，使原发肿瘤降期，从而提高根治性手术率；另一方面能清除术后可能存在的残留微小转移病灶，降低乳腺癌术后局部复发率和远处转移率，提高患者总体生存率和改善生活质量^[9]。传统化疗药物具有细胞毒性大，生物杀伤力强的优势，但药物作用靶点选择性低，副作用明显。对于 Her-2 阳性表达的乳腺癌细胞来说，分子靶向药物曲妥珠单抗可以高选择性作用于 Her-2 受体，精准地抑制乳腺癌细胞增殖，而非靶向细胞生长不受影响。因此，将传统化疗药物与分子靶向治疗联合应用于 Her-2 阳性乳腺癌治疗，能够减少传统化疗药物使用剂量，减轻副作用，同时起着协同增效的作用^[10]。早前，Gasparini 等^[11]进行的一项紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗 Her-2 阳性乳腺癌 II 期随机对照临床研究结果表明，与紫杉醇单药治疗相比，联合用药总体有效率显著提高 ($84.5\% \text{ vs. } 47.5\%$, $P = 0.0005$)，中位进展时间明显延后 ($301 \text{ d vs. } 183 \text{ d}$, $P = 0.008$)，从而证实联合用药可使患者显著受益。有关目前紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗乳腺癌

的临床研究已有若干报道,相关结果也已经写入多个临床指南并推荐作为Her-2阳性乳腺癌一线治疗,然而关于其联合用药相关分子机制及肿瘤基础研究国内外均不多见。

肿瘤发生发展过程均伴随着癌细胞凋亡异常,主要表现为细胞生理性凋亡过程显著减少或停滞,肿瘤细胞永生,能无限制繁殖生长^[12]。研究^[13]证实,肿瘤细胞凋亡率与淋巴转移、组织学分级和临床分期均存在显著相关性。因此,针对肿瘤细胞凋亡失衡,对肿瘤细胞凋亡过程进行干预将成为肿瘤治疗的有效手段,目前的大多数化疗药物杀伤肿瘤细胞的主要作用机制便是通过诱导肿瘤细胞自身凋亡,从而清除肿瘤细胞,延缓肿瘤进展,甚至消除肿瘤。XIAP是凋亡抑制蛋白家族中作用最强的凋亡抑制因子,可通过抑制凋亡关键蛋白(如半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶)激活而阻断细胞凋亡的发生,与肿瘤的发生发展密切相关^[14]。与正常乳腺组织相比,XIAP在乳腺癌细胞中高度表达,对于乳腺癌细胞生长和凋亡起着关键调节作用^[15]。Ren等^[16]利用microRNA技术下调乳腺癌细胞XIAP基因表达,在体内体外实验均观察到乳腺癌细胞的增殖能力、迁移和侵袭性均显著降低,并发生明显的细胞凋亡现象。PDCD5蛋白是我国学者率先报道的一种重要的促细胞凋亡相关因子,在细胞凋亡过程中发挥重要正调控效应^[17]。已有研究^[18-19]表明PDCD5在肿瘤组织中表达减少,通过与p53信号通路作用促进肿瘤细胞凋亡进程,有可能作为相关肿瘤诊断与治疗靶点。有学者^[20]将紫杉醇作用MDA-MB-231乳腺癌细胞12 h后检测到乳腺癌细胞PDCD5表达显著上调,同时将重组PDCD5基因导入乳腺癌细胞中可使癌细胞发生明显细胞凋亡,这表明PDCD5表达与乳腺癌细胞凋亡密切相关,可作为紫杉醇作用靶点。同时,也有研究^[21]证实,PDCD5蛋白与多种疾病发生密切相关,如通过增加表达量而导致CD4⁺CD25⁺调节性T细胞凋亡增多,免疫功能失调,从而诱发系统性红斑狼疮、自身免疫性脑脊髓炎等自身免疫性疾病。

SKBR-3人乳腺癌细胞是一种Her-2阳性表达的乳腺癌细胞株,本研究首先予以SKBR-3人乳腺癌细胞接种裸鼠背部皮下以构建裸鼠荷瘤模型,这种肿瘤模型构建方法已相当成熟并被广泛采

用。然后,各分组荷瘤裸鼠分别予以紫杉醇及曲妥珠单抗单药或者联合腹腔给药,生理盐水给药及空白观察,通过实时荧光定量PCR(qPCR)检测各分组细胞凋亡因子PDCD5和XIAP基因表达情况,Western bolt分析各分组组织匀浆中PDCD5和XIAP蛋白表达水平。实验结果表明,与单独用药相比,紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗荷瘤乳腺癌小鼠后,无论在基因分子水平还是蛋白水平,紫杉醇联合曲妥珠单抗给药后乳腺癌局部组织中细胞凋亡诱导分子PDCD5表达最高,凋亡抑制分子XIAP表达最低,这表明经过紫杉醇联合曲妥珠单抗处理后肿瘤内乳腺癌细胞发生了显著凋亡过程。同时,对比经药物治疗后移植瘤重量大小,较空白组和生理盐水组显著减小,这为紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗乳腺癌提供了实验依据,这对于理解紫杉醇联合曲妥珠单抗治疗Her-2阳性乳腺癌分子生物学机制,继续优化相关治疗方案具有重要临床意义。

综上,本实验证实,与单药相比,紫杉醇联合曲妥珠单抗化疗能使Her-2阳性乳腺癌裸鼠移植瘤显著缩小,显著增加小鼠乳腺癌组织内凋亡诱导因子PDCD5表达,同时也明显降低凋亡抑制因子XIAP表达,但其相关分子机制需要进一步研究予以阐明。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [2] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in Her-2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 365(4):1273-1283.
- [3] Hurvitz SA, Andre F, Jiang Z, et al. Combination of everolimus with trastuzumab plus paclitaxel as first-line treatment for patients with Her-2-positive advanced breast cancer (BOLERO-1): a phase 3, randomised, double-blind, multicentre trial[J]. Lancet Oncology, 2015, 16(7):816-829.
- [4] 武海军,周瀛,石印青.新辅助化疗联合保乳手术在中晚期乳腺癌中临床疗效的分析[J].中国普通外科杂志,2013,22(11):1388-1392.
- Wu GJ, Zhou Y, Shi YQ. Clinical efficacy of neoadjuvant chemotherapy plus breast-conserving surgery in middle-advanced breast cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2013, 22(11):1388-1392.

- [5] Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(1):39-51.
- [6] Lehmann T, Solimando DA Jr, Waddell JA. Paclitaxel and trastuzumab for breast cancer[J]. *Hosp Pharm*, 2014, 49(4):338-344.
- [7] Xie S, Ogden A, Aneja R, et al. Microtubule-Binding Proteins as Promising Biomarkers of Paclitaxel Sensitivity in Cancer Chemotherapy[J]. *Med Res Rev*, 2016, 36(2):300-312.
- [8] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013版)[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(8):637-693. Chinese Anti-Cancer Association, Committee of Breast Cancer Society. Guidelines and directive for diagnosis and treatment of breast cancer (2013 edition)[J]. *China Oncology*, 2013, 23(8):637-693.
- [9] Tanaka S, Iwamoto M, Kimura K, et al. Phase II Study of Neoadjuvant Anthracycline-Based Regimens Combined With Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel and Trastuzumab for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2015, 15(3):191-196.
- [10] Yu AF, Manrique C, Pun S, et al. Cardiac Safety of Paclitaxel Plus Trastuzumab and Pertuzumab in Patients With Her-2-Positive Metastatic Breast Cancer[J]. *Oncologist*, 2016, 21(4):418-424.
- [11] Gasparini G, Gion M, Mariani L, et al. Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 101(3):355-365.
- [12] 李辰生, 王吉文. Livin抑制凋亡的作用机制及其与肿瘤治疗的关系的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(1):104-108. Li CS, Wang JW. Anti-apoptotic mechanism of Livin and its relations with cancer therapy: literature review of recent advances[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2013, 22(1):104-108.
- [13] Ulukus EC, Kargi HA, Sis B, et al. Survivin expression in non-small-cell lung carcinomas: correlation with apoptosis and other apoptosis-related proteins, clinicopathologic prognostic factors and prognosis[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2007, 15(1):31-37.
- [14] Chaudhary AK, Yadav N, Bhat TA, et al. A potential role of X-linked inhibitor of apoptosis protein in mitochondrial membrane permeabilization and its implication in cancer therapy[J]. *Drug Discovery Today*, 2015, 21(1):38-47.
- [15] Xu YC, Liu Q, Dai JQ, et al. Tissue microarray analysis of X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) expression in breast cancer patients[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(3):764.
- [16] Ren Y, Han X, Yu K, et al. microRNA-200c downregulates XIAP expression to suppress proliferation and promote apoptosis of triple-negative breast cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(1):315-321.
- [17] Li G, Ma D, Chen Y. Cellular functions of programmed cell death 5[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(4):572-580.
- [18] Zhang S, Li G, Fu X, et al. PDCD5 protects against cardiac remodeling by regulating autophagy and apoptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 461(2):321-328.
- [19] Zhuge C, Sun X, Chen Y, et al. PDCD5 functions as a regulator of p53 dynamics in the DNA damage response[J]. *J Theor Biol*, 2016, 388:1-10. doi: 10.1016/j.jtbi.2015.09.025
- [20] Wang L, Wang C, Su B, et al. Recombinant human PDCD5 protein enhances chemosensitivity of breast cancer in vitro and in vivo[J]. *Biochem Cell Biol*, 2013, 91(6):526-531.
- [21] Xiao J, Liu C, Li G, et al. PDCD5 negatively regulates autoimmunity by upregulating FOXP3 + regulatory T cells and suppressing Th17 and Th1 responses[J]. *J Autoimmun*, 2013, 47:34-44. doi: 10.1016/j.jaut.2013.08.002.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 高宇哲, 倪青, 贾琦, 等. 紫杉醇联合曲妥珠单抗对人乳腺癌SKBR-3细胞移植裸鼠的治疗作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(11):1608-1614. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.015

Cite this article as: Gao YZ, Ni Q, Jia Q, et al. Therapeutic efficacy of paclitaxel plus trastuzumab chemotherapy in nude mice transplanted with human breast cancer SKBR-3 cells[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(11):1608-1614. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.015