

基于实时细胞分析技术检测前列腺癌细胞 药物敏感性

靳亚西, 孙彩显, 高虹, 张连峰, 张丽

(中国医学科学院, 北京协和医学院, 医学实验动物研究所, 卫生部人类疾病比较医学重点实验室, 北京 100021)

【摘要】 目的 基于实时细胞分析技术发展, 以更加简便稳定的方法进行药物敏感性评估, 为前列腺癌临床治疗提供参考。**方法** 选取 VCaP、DU145、PC-3、PC-3M-2B4 和 PC-3M-IE8 五株人前列腺癌细胞, 选用多西他赛、卡巴他赛和醋酸阿比特龙三种前列腺癌治疗药物, 分别梯度浓度给药, 利用 RTCA 检测给药前后的细胞生长情况, 确定药物对前列腺癌细胞的半抑制浓度 (IC₅₀)。**结果** 多西他赛对 VCaP、DU145、PC-3、PC-3M-2B4、PC-3M-IE8 五种细胞系 24 h 的 IC₅₀ 分别为 8.81 nmol/L、11.61 nmol/L、1.78 nmol/L、1.44 nmol/L、8.69 nmol/L。卡巴他赛 24 h 的 IC₅₀ 依次为 3.73 nmol/L、3.96 nmol/L、10.41 nmol/L、5.43 nmol/L、7.37 nmol/L。醋酸阿比特龙 24 h 的 IC₅₀ 依次为 8.34 μmol/L、8.60 μmol/L、24.20 μmol/L、8.59 μmol/L、13.21 μmol/L。**结论** PC-3M-2B4 及 DU145、VCaP 及 PC-3 可作为多西他赛、卡巴他赛及醋酸阿比特龙的对照, 建立体外筛选药物的细胞模型, 为临床推广提供参考。

【关键词】 前列腺癌; 化疗药物; 实时细胞分析; 药物敏感性

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016) 04-0046-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2016.04.008

Assessment of drug sensitivity of the prostate cancer cells based on real-time cell analysis system

JIN Ya-xi, SUN Cai-xian, GAO Hong, ZHANG Lian-feng, ZHANG Li

(Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Ministry of Health, Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

【Abstract】 Objective To develop a more convenient and stable method for assessment of drug sensitivity of prostate cancer based on real-time cell analysis system as a reference for clinical treatment. **Methods** Human prostate cancer VCaP, DU145, PC-3, PC-3M-2B4 and PC-3M-IE8 cells were chosen to detect the sensitivity to three drugs, docetaxel, cabazitaxel and abiraterone acetate. Serial dilutions of the three drugs were used to treat the cell culture for 24 hours. The drug-induced effects on the cell lines after an incubation of 24 hours were recorded by the real-time cell analysis system to determine the half maximal inhibitory concentration (IC₅₀). **Results** Docetaxel showed IC₅₀ of 8.81 nmol/L, 11.61 nmol/L, 1.78 nmol/L, 1.44 nmol/L, 8.69 nmol/L for VCaP, DU145, PC-3, PC-3M-2B4, PC-3M-IE8 cells, respectively. Cabazitaxel showed IC₅₀ of 3.73 nmol/L, 3.96 nmol/L, 10.41 nmol/L, 5.43 nmol/L, and 7.37 nmol/L, respectively, for the five cell lines. Abiraterone acetate showed IC₅₀ of 8.34 μmol/L, 8.60 μmol/L, 24.20 μmol/L, 8.59 μmol/L, and 13.21 μmol/L for the five cell lines. **Conclusions** PC-3M-2B4 and DU145, VCaP and PC-3 cells

[基金项目] 卫生行业科研专项 (201402001)。

[作者简介] 靳亚西, 女, 硕士生, 研究方向: 比较医学。E-mail: Jinyaxi@yeah.net。

[通讯作者] 张丽 (1981-), 女, 助理研究员, 研究方向: 比较医学。E-mail: zhangli@cnilas.org。

can be used as control for docetaxel, cabazitaxel and abiraterone acetate to establish cell models for the drug screening in vitro and to provide reference for clinical applications.

【Key words】 Prostate cancer; Chemotherapy drugs; Real-time cell analysis system; Drug sensitivity

前列腺癌是指发生在前列腺的上皮性恶性肿瘤,是一种常见的影响男性健康的疾病^[1]。前列腺癌常见的治疗方法包括内分泌治疗、前列腺癌根治术、放射治疗及化学药物治疗等。手术治疗只适用于癌症早期患者,激素治疗初期效果较好,然而在经过 18~24 月的治疗后,大部分患者会发展成为去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC)^[2,3]。CRPC 患者的特征包括前列腺特异性抗原水平升高、血清睾酮的水平在去势范围内 ($<50\text{ ng/dL}$)^[4]。一旦发展为 CRPC,中位生存期大约为 16~18 个月^[5]。

因此,化疗仍然是治疗 CRPC 的最重要的手段,对化疗药物的正确选择将直接影响疗效。不同病人对不同药物敏感性不同,治疗前对药物敏感性进行评估,可以为临床治疗提供参考,提高治疗效果,而发展简便稳定的评估方法是对临床患者药物敏感性评估的关键。

由于分子生物学、细胞生物学技术的不断发展,现已发展出体内和体外两大系列 10 多种药敏试验方法。目前肿瘤药敏实验有单细胞体外培养法、人肿瘤细胞原代裸鼠移植瘤模型法、胶原凝胶包埋培养法、微组织块培养法等方法^[6]。然而,体内肿瘤药敏试验大多周期长,费用高,成功率低,不易在临床药敏试验中推广。体外肿瘤药敏试验目前最常用的 MTT 法虽然简便,并可同时进行多种化疗药物的敏感性检测^[7],但是细胞用量大,且只能观察实验终点^[8]。而近年发展起来的实时细胞分析系统 (real-time cell analysis system, RTCA) 是一种通过检测培养环境中阻抗的变化而动态监测细胞生长情况的技术,与传统方法相比,有耗时短、细胞用量少、高通量和操作简单便捷等优点^[9]。因此,RTCA 能更加快速简便且实时动态地观察到细胞对药物的反应,制作药物应答依赖性曲线,更加真实反应药物对肿瘤细胞生长与活性的影响。

1 材料和方法

1.1 细胞培养

VCaP 人前列腺癌腰椎转移细胞、DU145 人前列腺癌脑转移细胞、PC-3 人前列腺癌骨转移细胞、PC-3M-2B4 和 PC-3M-IE8 人前列腺癌上皮细胞,均

购自中国医学科学院基础医学研究所基础医学细胞中心,采用含 10% 胎牛血清和 1% 青霉素/链霉素的 RPMI-1640 培养基,于 5% CO_2 , 37℃ 细胞培养箱内常规培养。实验前 1 d 进行细胞传代,细胞满度在 60%~80% 之间,收集细胞制备细胞悬液,浓度为 $5 \times 10^5\text{ cells/mL}$,接种在 E-plate 16 检测板上进行细胞生长和药物敏感性分析。

1.2 药物

多西他赛 (Selleckchem 公司) 溶于 DMSO 中,并稀释一万倍于 RPMI-1640 中成为 $1\text{ }\mu\text{mol/L}$ 的储液;卡巴他赛 (西安天丰生物科技有限公司) 溶于乙醇中,并稀释一万倍于 RPMI-1640 中成为 500 nmol/L 的储液;醋酸阿比特龙 (武汉贝尔卡生物医药有限公司) 溶于乙醇中并稀释 10 倍于 RPMI-1640 中成为 1 mmol/L 的储液;分装存于 -20°C 备用。

1.3 RTCA 实时细胞分析

实时细胞分析系统采用 xCELLigence 细胞功能分析仪 DP 系统,购自艾森生物 (杭州) 有限公司,用于细胞增殖分析。检测板 E-Plate 16 的底部整合有微金电子传感器芯片,当贴壁生长在微电极表面的细胞引起电极界面阻抗的改变时,该阻抗值的变化直接反映细胞的生物学状态。其主要分析参数为细胞指数 (cell index),与细胞覆盖面积成正比。

检测板每孔加入 $50\text{ }\mu\text{L}$ 培养基,放入 RTCA Station (艾森生物) 中测定基线,保证每孔接触正常并且细胞指数在正常值之内。取制备好的前列腺癌细胞悬液,分别以每孔 1×10^3 个、 2.5×10^3 个、 5×10^3 个、 1×10^4 个接种于检测板 E-Plate 16 中,在超净台中静置 30 min 后,置于培养箱中的 RTCA 工作站中,每隔 15 min 记录细胞指数,总时长 96 h ^[10]。

1.4 RTCA 药物敏感性评价

取对数生长期的前列腺癌细胞,分别以每孔 5×10^3 个 (VCaP、PC-3、PC-3M-2B4) 和每孔 1×10^4 个 (DU145、PC-3M-IE8) 接种于检测板 E-Plate 16 中,放到培养箱中的 RTCA Station 中培养并检测,24 h 后添加药物。使实验组药物终浓度为:多西他赛:0.1、0.5、1、10、50、100 (nmol/L),卡巴他赛:0.5、1、2、5、10、50 (nmol/L),醋酸阿比特龙:5、10、25 ($\mu\text{mol/L}$);对照组中加入无药物的溶解液,空白组

中加入 RPMI-1640 培养基。给药后继续在 RTCA Station 中进行培养并检测。药物作用 24 h 后,分析药物半数抑制浓度^[11]。

1.5 统计学方法

使用 RTCA Software 2.0 系统软件和 Student's *t*-tests 分析处理数据,实验数据以平均数 ± 标准差表示, $n=6$, * $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

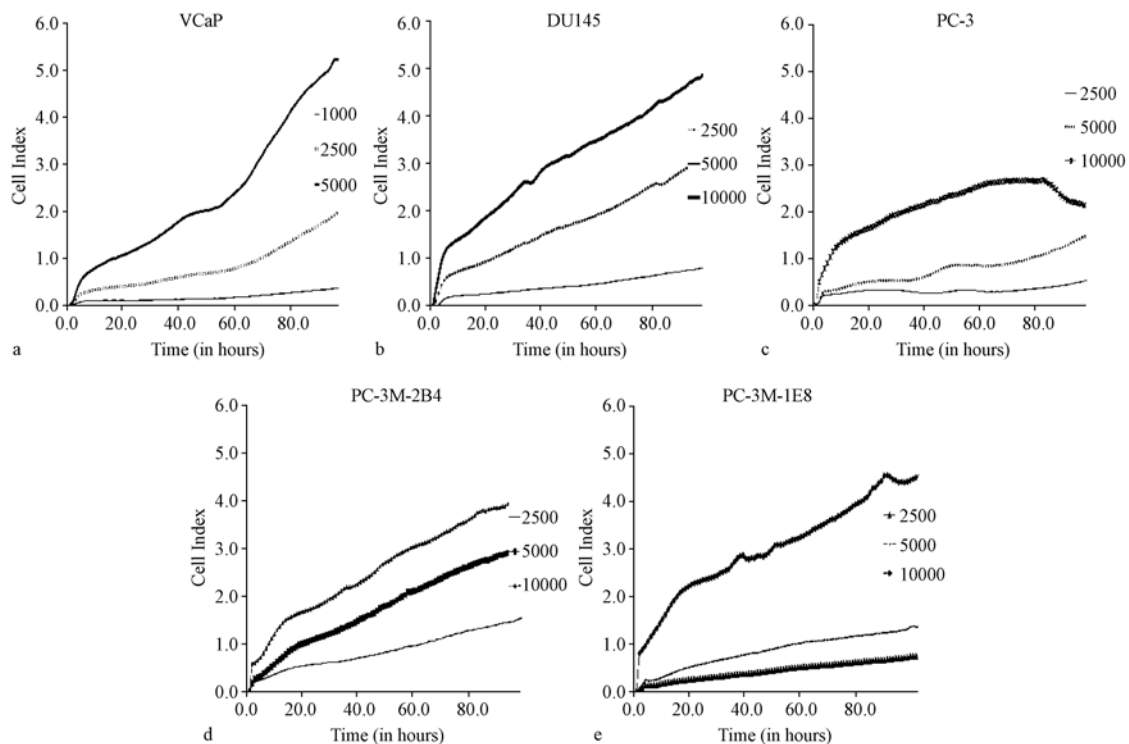
2.1 细胞最佳接种量确定

五株前列腺癌细胞,均制备细胞悬液,梯度稀释,采用每孔 1×10^3 个、 2.5×10^3 个、 5×10^3 个、 1×10^4 个不同接种量,接种于检测板 E-plate 16 中,检测 96 h 内细胞指数变化,观察细胞的生长增殖过

程。如图 1 所示,以 96 h 内形成最佳 S 型增值曲线为标准,VCaP 最佳接种量为每孔 5×10^3 个,DU145 最佳接种量为每孔 1×10^4 个,PC-3 最佳接种量为每孔 5×10^3 个,PC-3M-2B4 最佳接种量为每孔 5×10^3 个,PC-3M-IE8 最佳接种量为每孔 1×10^4 个。

2.2 前列腺癌细胞对多西他赛敏感性对比分析

取对数生长期的前列腺癌细胞,按上述实验确定的最佳接种浓度,VCaP、PC-3、PC-3M-2B4 以 5×10^3 个细胞/孔,DU145、PC-3M-IE8 以 1×10^4 个细胞/孔接种于检测板 E-Plate 16 中,培养 24 h 后给药,RTCA 分析细胞增殖曲线。多西他赛药物终浓度分别为 0.1 nmol/L、0.5 nmol/L、1 nmol/L、10 nmol/L、50 nmol/L、100 nmol/L。另设药物溶剂对照和空白对照。给药后继续培养并检测 CI 变化(图



注:五种前列腺癌细胞分别接种于检测板中,观察细胞的生长曲线,细胞指数(Cell index, CI 值)与细胞数量成正比,细胞量越多,CI 值越高。由于细胞增殖的特点,当在孔中细胞数目达到一定数量,即细胞增殖即进入平台期,CI 值也不再增加,因此细胞增殖曲线会成 S 型变化。a, VCaP 增值曲线;b, DU145 增值曲线;c, PC-3 增值曲线;d, PC-3M-2B4 增值曲线;e, PC-3M-IE8 增值曲线。

图 1 前列腺癌 5 种细胞系 96 h 增殖曲线

Note. Cells of the five cell lines are seeded in the E-plate16 wells. The CI (cell index) values reflecting the cell activities are recorded by the RTCA. The CI value is proportional to the cell number, the more amount of cells, the higher the CI value is. Because of the characteristics of cell proliferation, when the number of cells in the hole reaches a certain amount, there is a platform period, the CI value no longer increases any more, so the cell proliferation curve may be changed into "S". a: the cell proliferation curve of VCaP cells; b: the cell proliferation curve of DU145 cells; c: the cell proliferation curve of PC-3 cells; d: the cell proliferation curve of PC-3M-2B4 cells; e: the cell proliferation curve of PC-3M-IE8 cells.

Fig. 1 The cell proliferation curves of the five prostate cancer cell lines cultured for 96 hours

2a-e)。结果表明多西他赛对 VCaP、DU145、PC-3、PC-3M-2B4、PC-3M-IE8 五种细胞系 24 h 的 IC₅₀ 分别为 (8.81 ± 0.06) nmol/L, (11.61 ± 1.67) nmol/L, (1.78 ± 0.13) nmol/L, (1.44 ± 0.10) nmol/L, (8.69 ± 0.22) nmol/L。其中 PC-3 和 PC-3M-2B4 对多西他赛最敏感,而 DU145 最不敏感,VCaP 和 PC-3M-IE8 中度敏感。

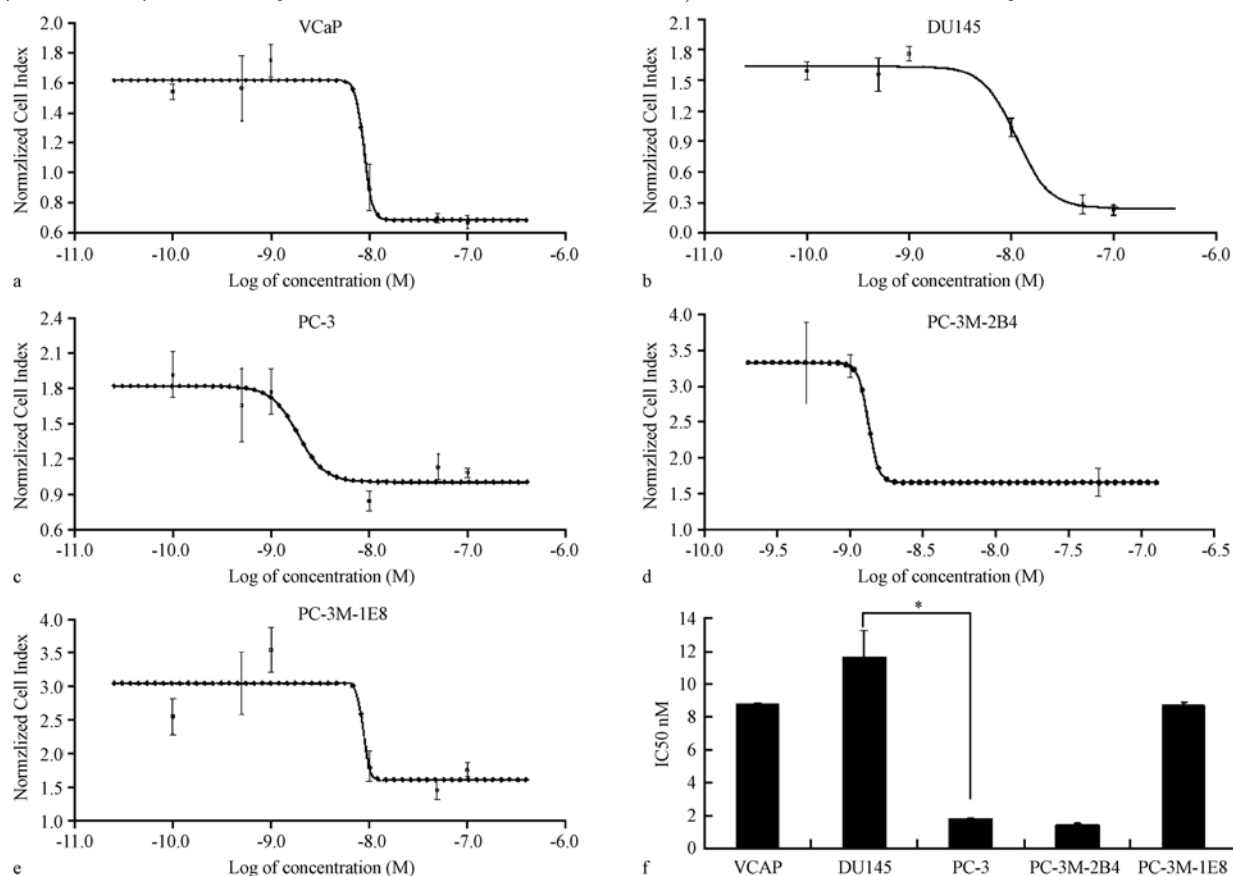
2.3 前列腺癌细胞对卡巴他赛敏感性对比分析

取对数生长期的前列腺癌细胞,按上述实验确定的最佳接种浓度,VCaP、PC-3、PC-3M-2B4 以 5×10^3 个细胞/孔,DU145、PC-3M-IE8 以 1×10^4 个细胞/孔接种于检测板 E-Plate 16 中,培养 24 h 后给药,RTCA 分析细胞增殖曲线。卡巴他赛药物终浓度分别为 0.5 nmol/L、1 nmol/L、2 nmol/L、5 nmol/L、10 nmol/L、50 nmol/L。另设药物溶剂对照和空

白对照。给药后继续培养并检测 CI 变化(图 3a-e)。结果表明卡巴他赛对 VCaP、DU145、PC-3、PC-3M-2B4、PC-3M-IE8 五种细胞系 24 h 的 IC₅₀ 分别为 (3.73 ± 0.25) nmol/L, (3.96 ± 0.13) nmol/L, (10.41 ± 0.35) nmol/L, (5.43 ± 0.21) nmol/L, (7.37 ± 0.06) nmol/L。其中 VCaP 和 DU145 对卡巴他赛最敏感,而 PC-3 最不敏感,PC-3M-2B4 和 PC-3M-IE8 中度敏感。

2.4 前列腺癌细胞对醋酸阿比特龙敏感性对比分析

取对数生长期的前列腺癌细胞,按上述实验确定的最佳接种浓度,VCaP、PC-3、PC-3M-2B4 以 5×10^3 个细胞/孔,DU145、PC-3M-IE8 以 1×10^4 个细胞/孔接种于检测板 E-Plate 16 中,培养 24 h 后给药,RTCA 分析细胞增殖曲线。醋酸阿比特龙药物

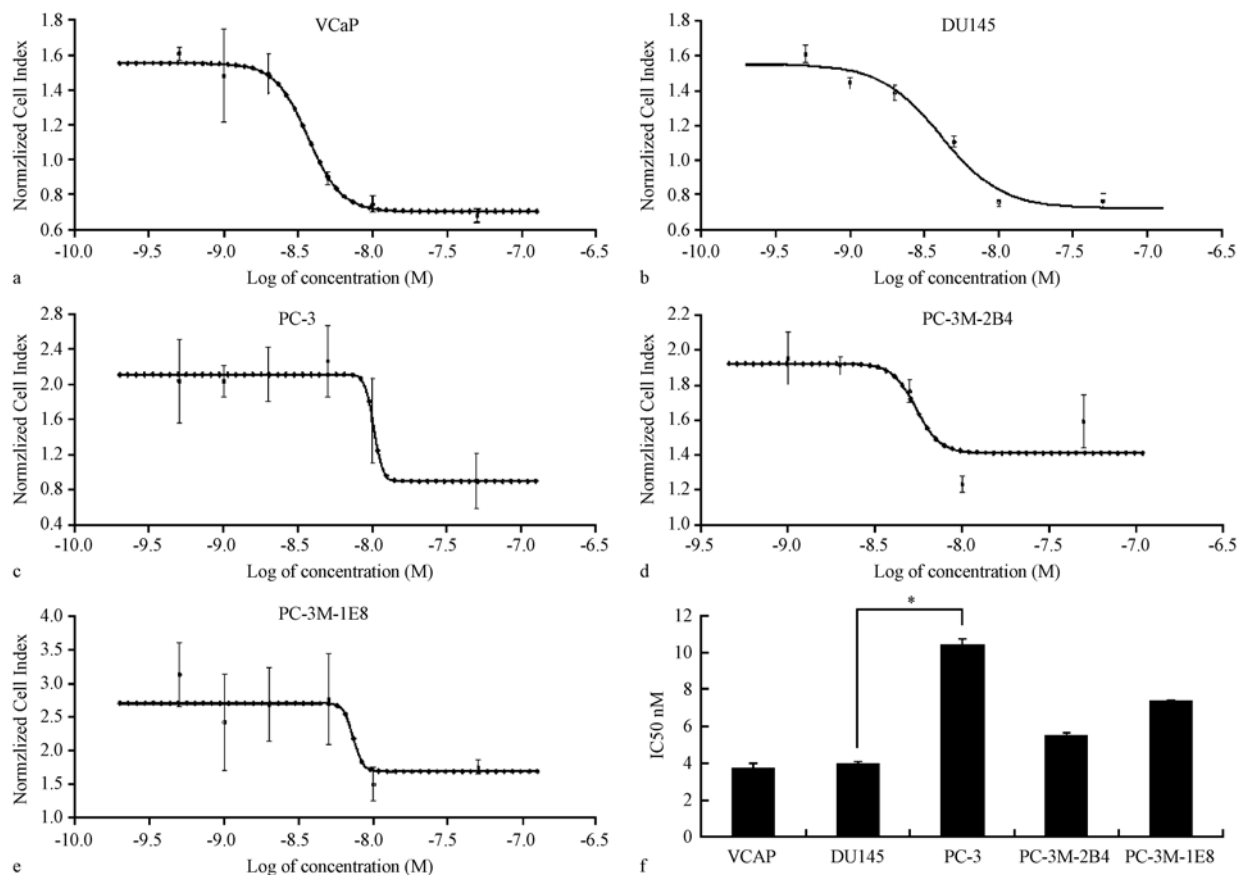


注:a,多西他赛对 VCaP 的 IC₅₀ 为 8.81 nmol/L;b,多西他赛对 DU145 的 IC₅₀ 为 11.61 nmol/L;c,多西他赛对 PC-3 的 IC₅₀ 为 1.78 nmol/L;d,多西他赛对 PC-3M-2B4 的 IC₅₀ 为 1.44 nmol/L;e,多西他赛对 PC-3M-IE8 的 IC₅₀ 为 8.69 nmol/L; f, 多西他赛对五株细胞的 IC₅₀ 统计学比较。N = 6, * P < 0.05。

图 2 前列腺癌 5 种细胞对多西他赛剂量反应曲线(变斜率)

Note. a: Docetaxel showed IC₅₀ of 8.81 nmol/L for VCaP cells; b: Docetaxel showed IC₅₀ of 11.61 nmol/L for DU145 cells; c: Docetaxel showed IC₅₀ of 1.78 nmol/L for PC-3 cells; d: Docetaxel showed IC₅₀ of 1.44 nmol/L for PC-3M-2B4 cells; e: Docetaxel showed IC₅₀ of 8.69 nmol/L for PC-3M-IE8 cells; f: Statistical comparison of IC₅₀ of docetaxel for the five cell lines. N = 6, * P < 0.05.

Fig. 2 Sigmoidal dose-response (variable slope) curve of docetaxel for the 5 prostate cancer cell lines



注:a,卡巴他赛对 VCaP 的 IC₅₀ 为 3.73nmol/L;b,卡巴他赛对 DU145 的 IC₅₀ 为 3.96 nmol/L;c,卡巴他赛对 PC-3 的 IC₅₀ 为 10.41 nmol/L;d,卡巴他赛对 PC-3M-2B4 的 IC₅₀ 为 5.43 nmol/L;e,卡巴他赛对 PC-3M-IE8 的 IC₅₀ 为 7.37 nmol/L。* $P < 0.05$ 。f,卡巴他赛对五株细胞的 IC₅₀ 统计学比较。n = 6, * $P < 0.05$ 。

图3 前列腺癌 5 种细胞对卡巴他赛剂量反应曲线(变斜率)

Note. a; Cabazitaxel showed IC₅₀ of 3.73 nmol/L for VCaP cells; b; Cabazitaxel showed IC₅₀ of 3.96 nmol/L for DU145 cells; c; Cabazitaxel showed IC₅₀ of 10.41 nmol/L for PC-3 cells; d; Cabazitaxel showed IC₅₀ of 5.43 nmol/L for PC-3M-2B4 cells; e; Cabazitaxel showed IC₅₀ of 7.37 nmol/L for PC-3M-IE8 cells; f; Statistical comparison of IC₅₀ of cabazitaxel for the five cell lines. n = 6, * $P < 0.05$.

Fig. 3 Sigmoidal dose-response (variable slope) curve of cabazitaxel for the 5 prostate cancer cell lines

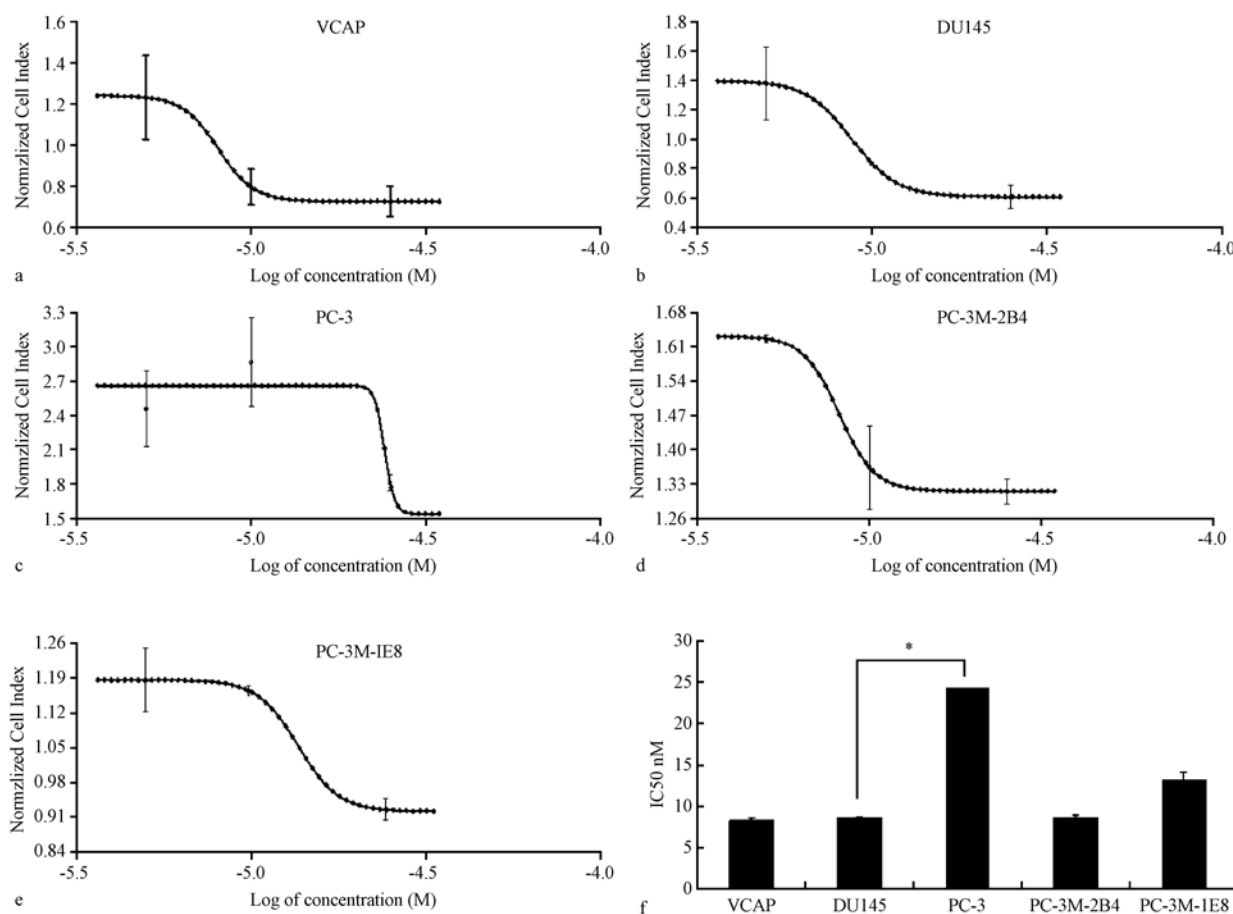
终浓度分别为 5、10、25 ($\mu\text{mol/L}$)。另设药物溶剂对照和空白对照。给药后继续培养并检测 CI 变化(图 4a-e)。结果表明醋酸阿比特龙对 VCaP、DU145、PC-3、PC-3M-2B4、PC-3M-IE8 五种细胞系 24 h 的 IC₅₀ 分别为 (8.34 ± 0.24) $\mu\text{mol/L}$ 、(8.60 ± 0.15) $\mu\text{mol/L}$ 、(24.20 ± 0.09) $\mu\text{mol/L}$ 、(8.59 ± 0.32) $\mu\text{mol/L}$ 、(13.21 ± 0.95) $\mu\text{mol/L}$ 。其中 VCaP、DU145 和 PC-3M-B4 对醋酸阿比特龙最敏感,而 PC-3 最不敏感,PC-3M-IE8 中度敏感。

3 讨论

实时细胞分析系统是实现实时监测、高信息量、高灵敏度和高准确性细胞分析的新技术。通过嵌在检测板 E-plate 16 上孔底的微电子感应器阻抗

变化感受细胞的有无以及贴壁、黏附和生长程度的改变。在细胞毒性检测中,可实时、直观的反映细胞增殖、存活、凋亡、形态变化等细胞生物学变化^[6]。基于实时细胞分析系统优势,该技术在基础生命科学领域具有广泛的应用,如细胞质量控制、细胞毒性检测、细胞粘附和细胞伸展以及临床药物开发、高通量药物筛选等^[12]。本研究将实时细胞分析系统应用于前列腺癌细胞药物敏感性实验当中,选用 3 种前列腺癌化疗药物,对 5 种前列腺癌细胞系的药物敏感性进行对比分析,证明该方法真实有效且更加简单灵敏,可以应用于临床患者药物敏感性评价。

化学治疗是治疗肿瘤的一种重要手段。但由于遗传背景的差异,患者对化疗的反应各不相同,



注:a,醋酸阿比特龙对 VCaP 的 IC₅₀ 为 8.34 $\mu\text{mol/L}$;b,醋酸阿比特龙对 DU145 的 IC₅₀ 为 8.60 $\mu\text{mol/L}$;c,醋酸阿比特龙对 PC-3 的 IC₅₀ 为 24.20 $\mu\text{mol/L}$;d,醋酸阿比特龙对 PC-3M-2B4 的 IC₅₀ 为 8.59 $\mu\text{mol/L}$;e,醋酸阿比特龙对 PC-3M-IE8 的 IC₅₀ 为 13.21 $\mu\text{mol/L}$ 。f,醋酸阿比特龙对五株细胞的 IC₅₀ 统计学比较。n=6, * $P < 0.05$ 。

图 4 前列腺癌 5 种细胞对醋酸阿比特龙剂量反应曲线 (变斜率)

Note. a: Abiraterone acetate showed IC₅₀ of 8.34 $\mu\text{mol/L}$ for VCaP cells; b: Abiraterone acetate showed IC₅₀ of 8.60 $\mu\text{mol/L}$ for DU145 cells; c: Abiraterone acetate showed IC₅₀ of 24.20 $\mu\text{mol/L}$ for PC-3 cells; d: Abiraterone acetate showed IC₅₀ of 8.59 $\mu\text{mol/L}$ for PC-3M-2B4 cells; e: Abiraterone acetate showed IC₅₀ of 13.21 $\mu\text{mol/L}$ for PC-3M-IE8 cells; f: statistical comparison of IC₅₀ of Abiraterone Acetate for five cell lines. n=6, * $P < 0.05$.

Fig. 4 Sigmoidal dose-response (variable slope) curve of abiraterone acetate for the 5 prostate cancer cell lines

有的患者经化疗后可达到完全缓解,有的却表现为无效甚至病情进展^[13-15]。不同种类的肿瘤,对抗癌药物的敏感性不同,即使同一种类型的肿瘤,甚至其临床分期、病理类型、患者基本状态也相同,不同的患者对药物的敏感性及预后也不相同,这就决定了必须化疗药物个体化^[16]。在治疗前或治疗过程中进行肿瘤药敏试验对于化疗药物的选择和制订化疗的策略有着十分重要的意义,为实现化疗药物的个体化提供依据^[17-20]。

目前治疗前列腺癌的主要药物是多西他赛,主要作用于细胞微管,通过阻碍细胞有丝分裂,而引起细胞凋亡,是治疗 CRPC 患者的一线用药^[21];卡巴他赛是第二代紫杉醇类抗肿瘤药,同样具有抑

制微管的作用,并且对多西他赛耐药患者有良好疗效^[22];醋酸阿比特龙是一种细胞色素氧化酶 CYP17 的高选择性不可逆强效抑制剂,能显著降低 CRPC 患者体内的睾丸酮水平。III 期随机对照研究证实对于多西他赛失败的 CRPC,醋酸阿比特龙联合泼尼松可以显著提高 PSA 缓解率,肿瘤客观缓解率,延长肿瘤进展时间和总生存时间,为多西他赛失败的 CRPC 提供了新的治疗方法,且安全性好^[23]。

本实验采用实时细胞分析技术检测了 3 种常用化疗药物对 5 种前列腺癌细胞的体外抑制率。结果证明,PC-3M-2B4 对多西他赛敏感性最强,而 DU145 敏感性最差;VCaP 对卡巴他赛敏感性最强,而 PC-3 敏感性最差;VCaP 对醋酸阿比特龙敏感性最强,而

PC-3 敏感性最差。可将 PC-3M-2B4 作为高度敏感对照, DU145 作为不敏感对照, 建立对多西他赛的体外药物筛选体系; 可将 VCaP 作为高度敏感对照, PC-3 作为不敏感对照, 建立对卡巴他赛及醋酸阿比特龙的体外药物筛选体系, 具有向临床推广, 进行个体化药物敏感性实验的价值。且本实验结果与已有研究具有一致性^[24]。另有其他多项研究证明, RTCA 在药物敏感性实验中具有可靠性, 与传统的 MTT 等方法测定的结果吻合^[25-29]。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma [J]. N Engl J Med, 1989, 321(7): 419-424.
- [3] Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer [J]. N Engl J Med, 1998, 339(15): 1036-1042.
- [4] Suzman DL, Antonarakis ES. Castration-resistant prostate cancer: latest evidence and therapeutic implications [J]. Ther Adv Med Oncol, 2014, 6(4): 167-179.
- [5] Pienta KJ, Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(6): 1665-1671.
- [6] 沈续松. 肿瘤药敏试验方法的研究进展 [J]. 肿瘤研究与临床, 2012, 1: 64-66.
- [7] 杨善民, 郑耘, 颜江华, 等. MTT 法检测裸鼠实体瘤药物敏感试验研究 [J]. 中国实验动物学报, 1996, 1: 21-26.
- [8] 米彦军, 张传钊, 符立梧. 肿瘤药敏试验指导个体化治疗的研究进展 [J]. 药学报 Acta Pharmaceut Sin, 2009, 44(11): 1187-1192.
- [9] Marlina S, Shu MH, AbuBakar S, et al. Development of a real-time cell analysing (RTCA) method as a fast and accurate screen for the selection of chikungunya virus replication inhibitors [J]. Parasit Vectors, 2015, 8: 579.
- [10] 唐莉莉, 曾祥斌, 卢国栋, 等. 番茄红素对人前列腺癌细胞 (DU145) 生长抑制的离体和整体水平研究 [J]. 毒理学杂志, 2001, 1: 1-4.
- [11] Pawar VK, Gupta S, Singh Y, et al. Pluronic F-127 stabilised docetaxel nanocrystals improve apoptosis by mitochondrial depolarization in breast cancer cells: Pharmacokinetics and toxicity assessment [J]. J Biomed Nanotechnol. 2015, 11(10): 1747-1763.
- [12] Xi Z, Khare S, Cheung A, et al. Mode of action classification of chemicals using multi-concentration time-dependent cellular response profiles [J]. Comput Biol Chem, 2014, 49: 23-35.
- [13] Topol EJ. Individualized medicine from prewomb to tomb [J]. Cell, 2014, 157(1): 241-253.
- [14] Shastry BS. Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine [J]. Pharmacogenomics J, 2006, 6(1): 16-21.
- [15] Ogino S, Galon J, Fuchs CS, et al. Cancer immunology—analysis of host and tumor factors for personalized medicine [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2011, 8(12): 711-719.
- [16] Samson DJ, Seidenfeld J, Ziegler K, et al. Chemotherapy sensitivity and resistance assays: a systematic review [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(17): 3618-3630.
- [17] Michalski CW, Erkan M, Sauliunaite D, et al. Ex vivo chemosensitivity testing and gene expression profiling predict response towards adjuvant gemcitabine treatment in pancreatic cancer [J]. Br J Cancer, 2008, 99(5): 760-767.
- [18] Singh B, Li R, Xu L, et al. Prediction of survival in patients with head and neck cancer using the histoculture drug response assay [J]. Head Neck, 2002, 24(5): 437-442.
- [19] Hudson TJ. Genome variation and personalized cancer medicine [J]. J Intern Med, 2013, 274(5): 440-450.
- [20] Ogino S, Fuchs CS, Giovannucci E. How many molecular subtypes? Implications of the unique tumor principle in personalized medicine [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2012, 12(6): 621-628.
- [21] Galsky MD, Vogelzang NJ. Docetaxel-based combination therapy for castration-resistant prostate cancer [J]. Ann Oncol, 2010, 21(11): 2135-2144.
- [22] Hwang C. Overcoming docetaxel resistance in prostate cancer: a perspective review [J]. Ther Adv Med Oncol, 2012, 4(6): 329-340.
- [23] Gartrell BA, Saad F. Abiraterone in the management of castration-resistant prostate cancer prior to chemotherapy [J]. Ther Adv Urol, 2015, 7(4): 194-202.
- [24] Ting HJ, Hsu J, Bao BY, et al. Docetaxel-induced growth inhibition and apoptosis in androgen independent prostate cancer cells are enhanced by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ [J]. Cancer Lett, 2007, 247(1): 122-129.
- [25] Quereda JJ, Martínez-Alarcón L, Mendoça L, et al. Validation of xCELLigence real-time cell analyzer to assess compatibility in xenotransplantation with pig-to-baboon model [J]. Transplant Proc, 2010, 42(8): 3239-3243.
- [26] Dürr S, Lyer S, Mann J, et al. Real-time cell analysis of human cancer cell lines after chemotherapy with functionalized magnetic nanoparticles [J]. Anticancer Res, 2012, 32(5): 1983-1989.
- [27] Xing JZ, Zhu L, Jackson JA, et al. Dynamic monitoring of cytotoxicity on microelectronic sensors [J]. Chem Res Toxicol, 2005, 18(2): 154-161.
- [28] Atienzar FA, Tilmant K, Gerets HH, et al. The use of real-time cell analyzer technology in drug discovery: defining optimal cell culture conditions and assay reproducibility with different adherent cellular models [J]. J Biomol Screen, 2011, 16(6): 575-587.
- [29] Cheah SC, Appleton DR, Lee ST, et al. Panduratin A inhibits the growth of A549 cells through induction of apoptosis and inhibition of NF-kappaB translocation [J]. Molecules, 2011, 16(3): 2583-2598.

[修回日期]2016-02-19