丙戊酸抗胶质瘤的作用机制研究进展Δ

张淑贤*，朱　坤，刘双萍#（大连大学医学院，辽宁 大连　116622）

中图分类号　R96；R739.4　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）10-1276-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.10.24

摘　要　胶质瘤是中枢神经系统常见的原发性肿瘤。常规治疗方法是手术切除结合放化疗，但常常预后不良。因此，迫切需要在胶质瘤中识别新的潜在靶点并开发更有效的治疗药物。丙戊酸具有组蛋白去乙酰化酶抑制剂性质，已被证实对多种肿瘤有抑制作用。现有研究证实，丙戊酸可通过调控细胞外信号调节激酶/蛋白激酶B（Akt）信号通路、Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白等信号通路，以及调节回复引导半胱氨酸丰富蛋白Kazal基元、*O*⁶-甲基鸟嘌呤DNA甲基转移酶、核转录因子红系2相关因子2、对氧磷酶2、Smad4、糖原合成酶激酶-3β等蛋白表达水平，进而诱导胶质瘤细胞凋亡和细胞周期阻滞，降低胶质瘤细胞侵袭转移能力，增加胶质瘤细胞放化疗敏感性等多种途径发挥抗肿瘤作用。此外，丙戊酸还可通过抑制胶质瘤干细胞的生长和诱导胶质瘤干细胞的分化提高抗癌药物效果。总之，丙戊酸可通过多靶点作用方式抑制胶质瘤，有可能成为治疗胶质瘤的新型靶向药物。

关键词　丙戊酸；胶质瘤；细胞凋亡；组蛋白去乙酰化酶抑制剂

Research progress on the mechanism of valproic acid against glioma

ZHANG Shuxian，ZHU Kun，LIU Shuangping（School of Medicine，Dalian University，Liaoning Dalian 116622，China）

ABSTRACT　Gliomas are commonly central nervous system tumors. The conventional treatment is surgical resection combined with chemoradiotherapy，but glioma patients often have a poor prognosis. Therefore，there is an urgent need to identify new potential targets in gliomas and develop more effective treatments. Valproic acid has the properties of histone deacetylase inhibitor，which has been proven to have inhibitory effects on various tumors. It is confirmed that valproic acid could promote apoptosis and cell arrest of glioma cells，inhibit cell invasion and glioma stem cells，increase the sensitivity of glioma cells to radiotherapy and chemotherapy by regulating ERK/Akt signaling pathway，Akt/mTOR signaling pathway，and regulating expression levels of RECK，MGMT，Nrf2，PON2，Smad4，GSK3β and other proteins. In addition，valproic acid can also enhance the effectiveness of anticancer drugs by inhibiting the growth of glioma stem cells and inducing their differentiation. In conclusion，valproic acid can inhibit glioma through multiple targeted actions，and may become a new targeted drug for the treatment of glioma.

KEYWORDS　valproic acid；glioma；cell apoptosis；histone deacetylase inhibitor

胶质瘤起源于神经上皮，是成人常见的原发性脑肿瘤，约占中枢神经系统肿瘤的25%[1]。胶质瘤的预后一般较差，尤其以胶质母细胞瘤（glioblastoma，GBM）预后最差[2]。在过去的几十年里，临床常采用肿瘤切除、放射治疗和化疗相结合的多模式治疗GBM，但由于其浸润性生长和抵抗治疗的特性，GBM患者常常预后不良，中位生存期不到15个月[3]。治疗胶质瘤最常用的一线治疗药物替莫唑胺也只能延长GBM患者2.5个月的中位总生存期[4]。丙戊酸是一种短支链脂肪酸，可用于控制脑肿瘤患者的癫痫发作[5]，还可以用于治疗双相情感障碍和偏头痛[6]。现有研究表明，丙戊酸具有组蛋白去乙酰化酶抑制剂（histone deactylases inhibitor，HDACI）性质，在表观遗传调控中起着关键作用，可以引起组蛋白和非组蛋白的乙酰化，从而直接抑制包括胶质瘤在内的多种肿瘤生长或通过增加抗肿瘤基础药物的敏感性来发挥作用[7-9]。与大多数HDACI相比，丙戊酸能透过血脑屏障，可以长期服用并具有较小的毒性[10]，在一些研究中已被证明对胶质瘤有抑制作用[11-12]。基于此，笔者在Web of Science、中国知网、GeenMedical等文献数据库中检索丙戊酸治疗胶质瘤的相关文献并对其作用机制进行综述，以期为丙戊酸治疗胶质瘤的后续研究及应用提供参考。

1　丙戊酸治疗胶质瘤的作用基础

真核细胞染色质由DNA、组蛋白及非组蛋白组成，其基本组成单位是核小体，由DNA环绕在组蛋白八聚

Δ **基金项目**　辽宁省高等学校创新人才基金（No.辽教函〔2020〕389号）

＊ **第一作者**　硕士研究生。研究方向：肿瘤代谢。E-mail：1982808075@qq.com

通信作者　教授，博士。研究方向：癌症药物机制。电话：0411-87402351。E-mail：liushuangping@dlu.edu.cn

体周围构成。染色质修饰酶对核心组蛋白N端的共价修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化等。组蛋白及非组蛋白乙酰化状态的失衡与否与肿瘤的发生、发展密切相关，被认为是肿瘤治疗的新靶点[13]。组蛋白乙酰化状态由组蛋白乙酰化酶与组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase，HDAC）相互拮抗，共同调控[14]。组蛋白乙酰化酶可将乙酰辅酶A的乙酰基转移到组蛋白氨基末端特定的赖氨酸残基上，阻止组蛋白与DNA结合，激活基因转录及表达；而HDAC可使组蛋白去乙酰化，促进组蛋白与DNA结合，染色质致密卷曲，从而使基因的转录受到抑制[15-16]。在肿瘤细胞中，HDAC过度表达，组蛋白去乙酰化作用增强，抑制抑癌基因表达。丙戊酸作为HDACI，能抑制HDAC活性，使染色质松弛，解除HDAC对抑癌基因转录的抑制，促进抑癌基因表达，进而抑制肿瘤细胞增殖，促进其凋亡[17]。丙戊酸对肿瘤细胞组蛋白乙酰化的影响过程如图1所示。

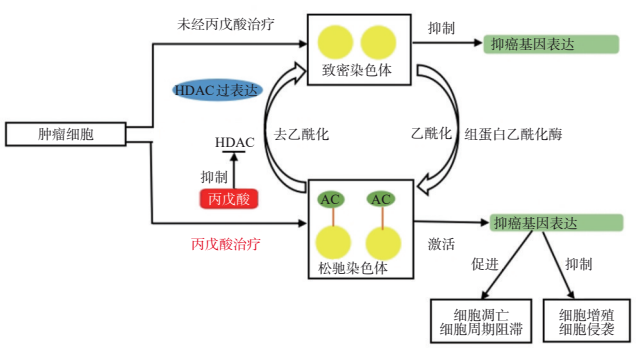


图1　丙戊酸对肿瘤细胞组蛋白乙酰化的影响过程

2　丙戊酸诱导胶质瘤细胞凋亡

丙戊酸诱导细胞凋亡涉及多种机制。Zhang等[18]用不同浓度丙戊酸处理胶质瘤U87细胞后发现，丙戊酸可以剂量依赖性的方式诱导U87细胞凋亡。进一步研究显示，丙戊酸可通过激活胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）/蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）通路来抑制糖原合成酶激酶-3β（glycogen synthase kinase-3β，GSK3β）活性，导致促凋亡分子B细胞淋巴瘤2相关X蛋白（B-cell lymphoma 2 related X protein，Bax）表达和胱天蛋白酶（caspase）-3/9活性片段增加，抗凋亡分子B细胞淋巴瘤2（B cell lymphoma 2，Bcl-2）表达减少，线粒体释放细胞色素C增加，凋亡诱导因子和多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly（ADP-ribose）polymerase，PARP]表达上调，说明丙戊酸可以通过触发线粒体途径来诱导U87细胞凋亡。Han等[19]用丙戊酸处理U251和SNB19两种胶质瘤细胞系后发现，丙戊酸也可通过激活线粒体依赖性途径来促进U251和SNB19细胞凋亡；此外，该研究还发现，丙戊酸处理后，细胞中的p62的表达水平下调，微管相关蛋白1轻链3Ⅱ（microtubule associated protein 1 light chain 3 Ⅱ，LC3Ⅱ）表达上调，磷酸化Akt/Akt和磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）/mTOR水平降低，说明丙戊酸可通过抑制Akt/mTOR信号通路促进胶质瘤细胞自噬，从而促进细胞凋亡。

丙戊酸还可通过增加GBM细胞的氧化应激促进细胞凋亡。对氧磷酶2（paraoxonase 2，PON2）是一种抗氧化蛋白，可减少各种类型细胞的细胞内氧化应激[20]。Tseng等[21]观察到，经丙戊酸处理后，U87、GBM8401、DBTRG-05MG 3种GBM细胞中活性氧（reactive oxygen species，ROS）的水平增加。进一步研究其机制发现，丙戊酸可通过下调GBM细胞中PON2的表达，进而显著增加ROS的产生，从而抑制GBM细胞生长。

3　丙戊酸抑制胶质瘤细胞侵袭

肿瘤细胞侵袭转移是通过肿瘤细胞与细胞外基质和周围细胞的相互作用，以及肿瘤细胞分泌基质降解蛋白酶来进入正常组织的。侵袭过程涉及严格调控的、复杂的蛋白酶系统，包括基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs）及组织金属蛋白酶抑制剂（tissue inhibitor of matrix metalloproteinases，TIMPs）系统[22]。MMPs可降解细胞外基质成分，是肿瘤侵袭和转移的关键因子，而TIMPs能抑制MMPs。Chen等[23]用丙戊酸处理胶质瘤T98G细胞发现，细胞活性降低，细胞迁移减少；进一步发现丙戊酸可通过上调T98G细胞回复引导半胱氨酸丰富蛋白Kazal基元（reversion inducing cysteine rich protein with Kazal motifs，RECK）的表达，抑制MMP2活性，从而降低肿瘤侵袭性。Papi等[24]的研究显示，丙戊酸可同时使U87MG细胞中的MMP2和MMP9的活性和表达水平下调，TIMP1表达水平上调，导致U87MG细胞侵袭能力降低。

上皮-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）是组织中表皮细胞向间皮细胞转化的病理生理过程，在此过程中，表皮细胞失去细胞极性和细胞间连接，获得间皮细胞的特征，使肿瘤细胞具有强大的侵袭和转移能力[25]。Yang等[26]用丙戊酸处理U87和SHG44两种胶质瘤细胞后发现，胶质瘤细胞的侵袭能力呈剂量依赖性降低；进一步发现丙戊酸可通过下调Smad4蛋白表达水平，进而使EMT相关标记蛋白中波形蛋白和E-钙黏蛋白表达减少，N-钙黏蛋白表达增多，从而抑制胶质瘤细胞的EMT过程，降低胶质瘤细胞的侵袭和转移能力。

4　丙戊酸抑制胶质瘤干细胞生长

有证据表明，GBM含有一小群具有干细胞样特性的肿瘤细胞，称为胶质瘤干细胞（glioma stem cells，GSCs）。研究表明，GBM治疗失败可归因于GSCs——在初始治疗后，GSCs可迅速重新填充肿瘤；而丙戊酸可以通过降低GSCs的侵袭性以及促进GSCs的凋亡来提高胶质瘤的疗效[27]。Riva等[28]研究发现，在GBM2和G144两种GSCs中，丙戊酸通过降低GBM2细胞和G144细胞中EMT转录因子Snail1的表达以及减少E-钙黏蛋白的表达，抑制EMT过程，从而使GSCs的侵袭转移能力下降。胡军等[29]将A172细胞来源的GSCs进行分离和培养后用丙戊酸处理，结果发现，GSCs的细胞活力以丙戊酸剂量依赖性方式降低，克隆形成能力降低，细胞凋亡增加。

丙戊酸还可以通过诱导GSCs的分化来提高抗癌药物对胶质瘤的药效。紫杉醇能通过与微管中微管蛋白的亚单位结合，导致细胞有丝分裂停止和凋亡，是一种可以促进细胞死亡的标准抗增殖药物[30]。Riva等[31]发现，丙戊酸可能通过诱导GSCs的分化来提高紫杉醇促GSCs凋亡的作用。经丙戊酸处理后，G179、G144、GBM2、GBM7、GliNS2 5种GSCs都表现出分化潜能；而丙戊酸和紫杉醇联合用药对上述5种细胞系的细胞活力呈现出协同抑制作用，表明丙戊酸可以作为增敏剂提高GSCs对紫杉醇的敏感性。

5　丙戊酸增强胶质瘤细胞对化疗药物的敏感性

GBM是最致命的脑肿瘤，化疗耐药性是有效治疗GBM的主要障碍[32]。替莫唑胺是临床治疗GBM的一线化疗药物，其通过诱导肿瘤细胞DNA烷基化损伤来促进细胞周期阻滞和凋亡[33]。研究表明，丙戊酸可通过促进细胞凋亡提高胶质瘤细胞对替莫唑胺的敏感性[34]，二者联用对GBM的治疗具有协同作用。O^6-甲基鸟嘌呤DNA甲基转移酶（O^6-methylguanine-DNA methyltransferase，MGMT）是一种DNA修复酶，其可通过去除鸟嘌呤*O*-6位置的烷基化病变来实现对替莫唑胺损伤的DNA修复作用[35]。Ryu等[36]采用不同浓度的丙戊酸处理T98和U138两种替莫唑胺耐药胶质瘤细胞后发现，丙戊酸可以剂量依赖性的方式下调MGMT的表达水平，导致MGMT对替莫唑胺引起的DNA烷基化损伤的修复能力降低，从而增强了T98和U138细胞对替莫唑胺的敏感性。进一步研究发现，丙戊酸与替莫唑胺联用，可增加Bcl-2同源拮抗剂抗体、caspase-3和LC3Ⅱ表达，降低Bcl-2表达，从而通过细胞凋亡和自噬途径增强替莫唑胺的抑制作用。Li等[37]用替莫唑胺或尼莫司汀联合丙戊酸处理胶质瘤细胞群后发现，丙戊酸可通过促进MGMT启动子甲基化，下调MGMT表达水平，进而增强GSCs对替莫唑胺和尼莫司汀的敏感性，促进GSCs凋亡，抑制细胞增殖。Tsai等[38]采用替莫唑胺与丙戊酸处理不同*p53*状态的GBM细胞系后发现，与仅用替莫唑胺处理的细胞组比较，替莫唑胺联合丙戊酸可增强替莫唑胺对*p53*野生型GBM细胞U87和DBTRG-05MG的生长抑制作用，促进细胞凋亡。在敲除U87和DBTRG-05MG细胞系中的*p53*基因后，细胞中的caspase-3/9活性降低、*PUMA*基因表达下降，显著抑制了凋亡途径的激活。所以丙戊酸对GBM癌细胞的增殖影响可能依赖于*p53*，其通过促进*p53*下游促凋亡基因*PUMA*的表达，增强了替莫唑胺的诱导凋亡作用。因此，筛查*p53*突变可能有助于预测哪些GBM患者将受益于丙戊酸和替莫唑胺联合治疗。

核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）是一种抗氧化应激的重要转录因子，可增强癌细胞对化疗的耐药性[39]。Pan等[32]发现，丙戊酸可降低耐替莫唑胺的U251人GBM细胞的存活率，提高细胞凋亡率，恢复U251细胞对替莫唑胺的敏感性。进一步研究发现，丙戊酸可通过抑制胰岛素样生长因子-1受体/Akt/mTOR信号通路来降低U251细胞中Nrf2蛋白的表达水平和Nrf2抗氧化反应元件信号通路下游蛋白表达水平，增加ROS生成相关受体蛋白表达水平，使ROS含量增多，细胞内氧化还原失衡，进而诱导细胞凋亡。

6　丙戊酸增强胶质瘤细胞对放射治疗的敏感性

辐射产生的DNA双链断裂（DNA double-strand breaks，DSB）可能是细胞最致命的损伤形式[40]，因此放射治疗是胶质瘤治疗的重要方法，放射增敏剂可选择性地增加癌细胞对辐射的敏感性，增强放射治疗的生物学效应[41]。Thotala等[42]研究指出，丙戊酸在体外和体内均可通过降低DSB的修复能力来增强胶质瘤的放射治疗效果。体内研究表明，丙戊酸联合放疗可以抑制GL261和D54小鼠肿瘤模型中的肿瘤生长，减少颅内肿瘤的生长，提高生存率。近年来，纳米技术在胶质瘤药物设计中的应用越来越多。Zhang等[41]开发了一种双功能介孔二氧化硅纳米颗粒，可通过释放丙戊酸抑制HDAC，激活凋亡信号级联促进辐射诱导的细胞死亡。用上述方法将丙戊酸与纳米颗粒的复合物预处理后，进行X射线联合治疗，能进一步增强C6和U87细胞凋亡。进一步发现，该复合物预处理可增强caspase-3、p53、Bax和PARP表达水平，下调Bcl-2表达水平，激活X射线照射下的凋亡信号，提高放疗疗效。虽然在多项研究中证实丙戊酸单独使用或和化疗药物合用均能增强胶质瘤细

胞放疗敏感性，但是丙戊酸作为放疗增敏剂的有效性还需要更多临床试验来证明。

7 结语

丙戊酸作为HDACI可以抑制组蛋白去乙酰化，通过调节与胶质瘤生长相关的基因和蛋白的表达，来诱导胶质瘤细胞凋亡、降低胶质瘤细胞的侵袭转移能力。在丙戊酸诱导凋亡的过程中，其机制包括通过调节胶质瘤细胞中ERK/Akt信号通路、Akt/mTOR信号通路，下调PON2的表达来促进细胞凋亡；丙戊酸降低胶质瘤细胞的侵袭性主要是通过上调胶质瘤细胞中RECK的蛋白表达来抑制MMP2活性，以及下调Smad4表达，从而抑制EMT过程来实现的。丙戊酸也可以作为胶质瘤治疗的放疗增敏剂，逆转胶质瘤的抵抗治疗特性。丙戊酸可通过降低胶质瘤细胞内的MGMT和Nrf2表达、促进*p53*下游促凋亡基因*PUMA*的表达等途径来提高胶质瘤细胞对胶质瘤一线化疗药物替莫唑胺的敏感性，或与理想的纳米载体结合来提高胶质瘤对放疗的敏感性。此外，丙戊酸还可通过抑制GSCs的生长和诱导GSCs的分化提高抗癌药物效果。总之，丙戊酸可通过多靶点作用方式抑制胶质瘤，有可能成为治疗胶质瘤的新型靶向药物。

参考文献

[1] OSTROM Q T，CIOFFI G，WAITE K，et al. CBTRUS statistical report：primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014-2018 [J]. Neuro Oncol，2021，23(12 Suppl 2)：iii1-iii105.

[2] Brain tumor registry of Japan，2005-2008[J]. Neurol Med Chir(Tokyo)，2017，57(Suppl 1)：9-102.

[3] POFF A，KOUTNIK A P，EGAN K M，et al. Targeting the Warburg effect for cancer treatment：ketogenic diets for management of glioma[J]. Semin Cancer Biol，2019，56：135-148.

[4] LINZ U. Commentary on Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase Ⅲ study：5-year analysis of the EORTC-NCIC trial (Lancet Oncol. 2009；10：459-466)[J]. Cancer，2010，116(8)：1844-1846.

[5] BARKER C A，BISHOP A J，CHANG M，et al. Valproic acid use during radiation therapy for glioblastoma associated with improved survival[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys，2013，86(3)：504-509.

[6] LEE H J，DREYFUS C，DICICCO-BLOOM E. Valproic acid stimulates proliferation of glial precursors during cortical gliogenesis in developing rat[J]. Dev Neurobiol，2016，76(7)：780-798.

[7] KIWELER N，WÜNSCH D，WIRTH M，et al. Histone deacetylase inhibitors dysregulate DNA repair proteins and antagonize metastasis-associated processes[J]. J Cancer Res Clin Oncol，2020，146(2)：343-356.

[8] OI S，NATSUME A，ITO M，et al. Synergistic induction of NY-ESO-1 antigen expression by a novel histone deacetylase inhibitor，valproic acid，with 5-aza-2′-deoxycytidine in glioma cells[J]. J Neurooncol，2009，92(1)：15-22.

[9] SANAEI M，KAVOOSI F. Histone deacetylases and histone deacetylase inhibitors：molecular mechanisms of action in various cancers[J]. Adv Biomed Res，2019，8：63.

[10] WEDEL S，HUDAK L，SEIBEL J M，et al. Inhibitory effects of the HDAC inhibitor valproic acid on prostate cancer growth are enhanced by simultaneous application of the mTOR inhibitor RAD001[J]. Life Sci，2011，88(9/10)：418-424.

[11] OSUKA S，TAKANO S，WATANABE S，et al. Valproic acid inhibits angiogenesis *in vitro* and glioma angiogenesis *in vivo* in the brain[J]. Neurol Med Chir(Tokyo)，2012，52(4)：186-193.

[12] PERLA A，FRATINI L，CARDOSO P S，et al. Histone deacetylase inhibitors in pediatric brain cancers：biological activities and therapeutic potential[J]. Front Cell Dev Biol，2020，8：546.

[13] 陈恒屹，何勇. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂与肿瘤治疗研究进展[J]. 重庆医学，2017，46(30)：4280-4282.

[14] 谷华伟，刘艳，桑军侠，等. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂的研究进展[J]. 中国当代医药，2015，22(16)：15-21.

[15] KOUZARIDES T. Chromatin modifications and their function[J]. Cell，2007，128(4)：693-705.

[16] ROTH S Y，DENU J M，ALLIS C D. Histone acetyltransferases[J]. Annu Rev Biochem，2001，70：81-120.

[17] KIM E，BISSON W H，LÖHR C V，et al. Histone and non-histone targets of dietary deacetylase inhibitors[J]. Curr Top Med Chem，2016，16(7)：714-731.

[18] ZHANG C，LIU S L，YUAN X R，et al. Valproic acid promotes human glioma U87 cells apoptosis and inhibits glycogen synthase kinase-3β through ERK/Akt signaling[J]. Cell Physiol Biochem，2016，39(6)：2173-2185.

[19] HAN W，YU F，CAO J C，et al. Valproic acid enhanced apoptosis by promoting autophagy via Akt/mTOR signaling in glioma[J]. Cell Transplant，2020，29：963689720981878.

[20] NG C J，WADLEIGH D J，GANGOPADHYAY A，et al. Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cell-

mediated oxidative modification of low density lipoprotein [J]. J Biol Chem，2001，276(48)：44444-44449.

[21] TSENG J H，CHEN C Y，CHEN P C，et al. Valproic acid inhibits glioblastoma multiforme cell growth via paraoxonase 2 expression[J]. Oncotarget，2017，8(9)：14666-14679.

[22] CHINTALA S K，TONN J C，RAO J S. Matrix metalloproteinases and their biological function in human gliomas [J]. Int J Dev Neurosci，1999，17(5/6)：495-502.

[23] CHEN Y，TSAI Y H，TSENG S H. Valproic acid affected the survival and invasiveness of human glioma cells through diverse mechanisms[J]. J Neurooncol，2012，109(1)：23-33.

[24] PAPI A，FERRERI A M，ROCCHI P，et al. Epigenetic modifiers as anticancer drugs：effectiveness of valproic acid in neural crest-derived tumor cells[J]. Anticancer Res，2010，30(2)：535-540.

[25] LAMOUILLE S，XU J，DERYNCK R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition[J]. Nat Rev Mol Cell Biol，2014，15(3)：178-196.

[26] YANG Z Y，WANG X H. Valproic acid inhibits glioma and its mechanisms[J]. J Healthc Eng，2022，2022：4985781.

[27] YI Y，HSIEH I Y，HUANG X J，et al. Glioblastoma stem-like cells：characteristics，microenvironment，and therapy [J]. Front Pharmacol，2016，7：477.

[28] RIVA G，CILIBRASI C，BAZZONI R，et al. Valproic acid inhibits proliferation and reduces invasiveness in glioma stem cells through Wnt/β catenin signalling activation[J]. Genes(Basel)，2018，9(11)：522.

[29] 胡军，程妮，钟占强，等. 丙戊酸钠通过EGFR下调CD44表达抑制胶质瘤细胞生长[J]. 现代肿瘤医学，2020，28(3)：370-374.

[30] JORDAN M A，WENDELL K，GARDINER S，et al. Mitotic block induced in HeLa cells by low concentrations of paclitaxel (Taxol) results in abnormal mitotic exit and apoptotic cell death[J]. Cancer Res，1996，56(4)：816-825.

[31] RIVA G，BARONCHELLI S，PAOLETTA L，et al. *In vitro* anticancer drug test：a new method emerges from the model of glioma stem cells[J]. Toxicol Rep，2014，1：188-199.

[32] PAN H，WANG H D，JIA Y，et al. VPA and MEL induce apoptosis by inhibiting the Nrf2-ARE signaling pathway in TMZ-resistant U251 cells[J]. Mol Med Rep，2017，16(1)：908-914.

[33] CHEN J C，LEE I N，HUANG C，et al. Valproic acid-induced amphiregulin secretion confers resistance to temozolomide treatment in human glioma cells[J]. BMC Cancer，2019，19(1)：756.

[34] CHEN C H，CHANG Y J，KU M S，et al. Enhancement of temozolomide-induced apoptosis by valproic acid in human glioma cell lines through redox regulation[J]. J Mol Med(Berl)，2011，89(3)：303-315.

[35] FRIEDMAN H S，KERBY T，CALVERT H. Temozolomide and treatment of malignant glioma[J]. Clin Cancer Res，2000，6(7)：2585-2597.

[36] RYU C H，YOON W S，PARK K Y，et al. Valproic acid downregulates the expression of MGMT and sensitizes temozolomide-resistant glioma cells[J]. J Biomed Biotechnol，2012，2012：987495.

[37] LI Z Y，XIA Y，BU X Y，et al. Effects of valproic acid on the susceptibility of human glioma stem cells for TMZ and ACNU[J]. Oncol Lett，2018，15(6)：9877-9883.

[38] TSAI H C，WEI K C，CHEN P Y，et al. Valproic acid enhanced temozolomide-induced anticancer activity in human glioma through the p53-PUMA apoptosis pathway[J]. Front Oncol，2021，11：722754.

[39] KWEON M H，ADHAMI V M，LEE J S，et al. Constitutive overexpression of Nrf2-dependent heme oxygenase-1 in A549 cells contributes to resistance to apoptosis induced by epigallocatechin 3-gallate[J]. J Biol Chem，2006，281(44)：33761-33772.

[40] YANG E S，NOWSHEEN S，WANG T，et al. Glycogen synthase kinase 3beta inhibition enhances repair of DNA double-strand breaks in irradiated hippocampal neurons [J]. Neuro Oncol，2011，13(5)：459-470.

[41] ZHANG H L，ZHANG W，ZHOU Y，et al. Dual functional mesoporous silicon nanoparticles enhance the radiosensitivity of VPA in glioblastoma[J]. Transl Oncol，2017，10(2)：229-240.

[42] THOTALA D，KARVAS R M，ENGELBACH J A，et al. Valproic acid enhances the efficacy of radiation therapy by protecting normal hippocampal neurons and sensitizing malignant glioblastoma cells[J]. Oncotarget，2015，6(33)：35004-35022.

（收稿日期：2022-10-05　修回日期：2023-03-16）

（编辑：孙　冰）