

芒果甙抗肿瘤作用机制研究进展

刘晓春(综述), 焦伟(审校)

基金项目: 广西自然科学基金资助项目(编号:桂科青 0447018)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院临检中心

作者简介: 刘晓春(1975-), 男, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 鼻咽癌治疗分子机制研究。E-mail: tonyliu75@126.com

[摘要] 芒果甙是一种黄酮类化合物, 具有多种生理和药理作用, 近期的研究报道芒果甙具有抗肿瘤作用。芒果甙抗肿瘤作用主要包括抑制肿瘤细胞增殖生长、阻断细胞周期、诱导细胞凋亡、抑制 NF- κ B 信号途径激活、影响 E-cad 介导的细胞黏附及信号转导、干预线粒体通透性转换及与化疗药物发挥联合作用等。

[关键词] 芒果甙; 抗肿瘤机制

[中图分类号] R 73 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2012)10-0977-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2012.10.32

Research progress on mangiferin anti-tumor mechanism LIU Xiao-chun, JIAO Wei. Guangxi Center for Clinical Laboratory, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Mangiferin is a flavonoid compound and has a variety of physiological and pharmacological effects. Recent studies have reported that mangiferin has anti-tumor effect. Mangiferin anti-tumor mechanism includes inhibition of tumor cell proliferation and growth, blocking the cell cycle, induction of apoptosis, inhibition of NF- κ B signaling pathway activation, interference in E-cadherin-mediated cell adhesion and signal transduction, intervention of mitochondrial permeability transition and the combined effects of chemotherapy drugs.

[Key words] Mangiferin; Anti-tumor mechanism

芒果甙(亦称芒果苷, mangiferin)是一种黄酮类化合物, 化学名为氧杂蒽酮 C-葡萄糖甙, 系统名为 2-C-D-吡喃葡萄糖-1, 3, 6, 7-四羟基氧杂蒽酮, 存在于芒果树叶、扁桃叶、石苇、龙胆、知母等多种植物中^[1]。国内外研究报道芒果甙具有多种生理和药理作用, 如抗氧化、抗炎、抗病毒、抗菌、抗糖尿病等^[2-5]。近年来的研究发现芒果甙具有抗肿瘤作用, 现就其抗肿瘤作用机制的研究进展进行综述。

1 抑制肿瘤细胞增殖生长

1.1 抑制鼻咽癌细胞增殖生长 刘晓春^[6]、杨小丽^[7]等研究芒果甙对鼻咽癌细胞株 CNE2 与 CNE3 的生长抑制作用。对 CNE2 与 CNE3 分别给予浓度 25、50、100、150 $\mu\text{mol/L}$ 的芒果甙作用 24、48、72、96 和 120 h。芒果甙作用 24 h 后, CNE3 细胞呈现细胞间隙增大, 胞浆颗粒增大增多, 细胞萎缩, 轮廓改变, 呈现细长或不规则形, 直至出现细胞死亡, 随着药物浓度的增大与作用时间的增长, 细胞形态变化更加明显。在 MTT 试验中发现不同浓度的芒果甙在不同时间内对 CNE2 与 CNE3 细胞有明显的抑制作

用, 且随着芒果甙浓度的升高和作用时间的延长而增高, 其中 100 $\mu\text{mol/L}$ 芒果甙作用 72 h 后 CNE2 与 CNE3 的生长抑制率均达到 40.27%。研究结果提示, 芒果甙对鼻咽癌细胞具有较强的生长抑制作用。

1.2 抑制肝癌细胞增殖生长 黄华艺等^[8]研究芒果甙对人肝癌细胞株 BEL-7404 的毒性作用。给予浓度 10、20、50、80、100、200 $\mu\text{mol/L}$ 芒果甙处理 BEL-7404 细胞, 分别观察 1、6、12、24、48、72 和 96 h。研究发现, 在加入不同浓度芒果甙 6 h 后, 光学显微镜即可观察到细胞形态学变化, 细胞间隙轻微增大; 12 h 开始出现生长缓慢, 胞浆颗粒增粗, 细胞透明度减低; 24 h 出现细胞萎缩, 轮廓改变, 如变细变长或不规则形等; 48 h 以后一些细胞逐渐发生碎裂而死亡。浓度越高则细胞形态的改变越快且明显, 当浓度达到 200 $\mu\text{mol/L}$ 时, 细胞很容易发生生长停止和死亡。在毒性试验中发现, 随着芒果甙浓度的增大, 细胞毒性作用也随之增加, 在光学显微镜下表现为细胞间隙逐渐增宽, 细胞生长停止, 胞质颗粒增粗, 细胞变圆或收缩细长, 然后破碎溶解而死亡。生

长抑制实验提示,不同浓度的芒果甙作用不同时间后,对 BEL-7404 细胞的增殖产生了抑制作用,浓度越高抑制作用越强。

1.3 抑制白血病细胞增殖生长 彭志刚等^[9]采用台盼蓝拒染法、MTT 法及集落形成试验,观察芒果甙在体外对慢粒白血病细胞系 K562 细胞生长的影响,上述三种方法的研究结果均显示芒果甙对 K562 细胞的增殖具有明显的抑制作用。研究发现,不同浓度芒果甙均能抑制白血病 K562 细胞增殖,且其抑制作用随药物浓度增加而增强。MTT 法示,25、50、100、150 和 200 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的芒果甙作用 K562 细胞 72 h 后,其抑制率分别为 31.99%、50.74%、60.24%、62.65% 和 70.41%;200 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的芒果甙分别作用 K562 细胞 24、48、72、96 h 后,其抑制率分别为 30.04%、50.94%、70.41%、80.5%。集落形成试验显示,不同浓度芒果甙作用 K562 细胞不同时间后,均能不同程度抑制 K562 细胞株 CFU 的克隆增殖,提示芒果甙对具有增殖能力的肿瘤细胞有明显的杀伤作用。分析 K562 细胞生长曲线,观察不同浓度的芒果甙对 K562 细胞抑制作用的动态变化,发现芒果甙对 K562 细胞的抑制作用与药物浓度有明显的量效和时效关系,随着浓度的增高,作用时间的延长,芒果甙对细胞的抑制作用增强。

1.4 抑制淋巴瘤 Raji 细胞增殖和侵袭 丁丁等^[10]研究发现,不同浓度的芒果苷作用 Raji 细胞 72 h 后,芒果苷可显著抑制 Raji 细胞增殖。Transwell 侵袭实验发现,不同药物浓度的芒果苷作用 Raji 细胞 24 h 后,可抑制 Raji 细胞穿透 Transwell 小室,随着药物浓度的增加其穿透滤膜的细胞数明显减少。不同浓度的芒果苷作用 Raji 细胞 24 h 后,Tiaml 的 mRNA 表达量明显减少。研究结果提示芒果苷能抑制人淋巴瘤 Raji 细胞的增殖和侵袭,其抑制侵袭作用可能与下调 Tiaml mRNA 的表达有关。

2 阻断细胞周期

正常细胞周期由 G1 (细胞开始生长)、S (DNA 合成、染色体复制)、G2 (第二生长期) 和 M 期 (细胞有丝分裂) 组成,其中 G1-S 相和 G2-M 相转换处各有一个检测点 (checkpoint),如果影响这几个检测点就会导致细胞周期进展的改变。刘晓春^[6]、杨小丽^[7]等研究发现,随着芒果甙浓度增加,CNE2 细胞出现 S 期阻滞,并呈剂量依赖性;当芒果甙浓度达到 100、150 $\mu\text{mol/L}$ 时,出现 G2/M 期阻滞。CNE3 细胞在芒果甙作用 72 h 后,随芒果甙浓度的增加,各药物浓度组与空白对照组相比,S 期与 G2/M 期细

胞比例明显增多,出现 S 期与 G2/M 期阻滞,其中 S 期阻滞呈现剂量依赖性。黄华艺等^[8]研究发现,BEL-7404 细胞经 20 $\mu\text{mol/L}$ 芒果甙分别处理 1、6、12、24、48、72 和 96 h 后,细胞增殖受抑,G2/M 期细胞含量也随时间延长而增高,至 48 h 时达 35.28%,提示 20 $\mu\text{mol/L}$ 的芒果甙可使细胞周期阻滞于 G2/M 期。彭志刚等^[11、12]研究发现,K562 细胞经浓度为 25、50、100、150、200 $\mu\text{mol/L}$ 的芒果甙作用 24 h 后,K562 细胞 G2/M 期细胞百分比依次增加,分别为 11.5%、15.5%、24.4%、25.8%、26.9% (对照组 5%)。进一步的研究发现,芒果甙可明显上调 K562 细胞 CyclinA 和 CyclinB1 的 mRNA 表达水平,芒果甙可抑制 K562 细胞端粒酶活性。上述研究结果提示,芒果甙可将鼻咽癌、肝癌与白血病细胞周期阻断于 G2/M 期和 S 期,芒果甙可通过上调 CyclinA 和 CyclinB1 的表达,抑制端粒酶活性等分子机制来发挥其细胞周期阻断作用。由于细胞周期的演进受到多种因素的调控,芒果甙针对不同肿瘤细胞的细胞周期阻断及其分子机制还需进一步研究。

3 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡 (apoptosis) 是由基因控制的细胞自主性死亡方式,是生物体维持自身稳定和平衡的一个重要机制,诱导肿瘤细胞凋亡在肿瘤治疗中具有重要作用。细胞凋亡有两条主要的途径:一条为由细胞死亡受体 (TNFR 或 Fas) 介导,通过 FADD (Fas-associated death domain protein) 和 FLASH (FLICE associated huge) 激活 Caspase-8。另一条途径由发育信号或生长因子撤除所诱发,引发细胞色素 C 从线粒体中释放,使 Apaf1 (apoptotic protease activating factor-1) 多聚化和 Caspase-9 被激活,此途径可被 B 细胞淋巴瘤/白血病基因 2 (Bcl-2) 家族蛋白所调控。两条途径最终均激活 Caspase-3,从而再活化 Caspase 激活的脱氧核糖核酸酶 (CAD),引起染色体 DNA 断裂,最终使细胞凋亡。刘晓春等^[13、14]研究发现,不同浓度的芒果甙作用 24、48 和 72 h 后,CNE2 与 CNE3 细胞凋亡率呈现逐渐增高的趋势,其作用具有剂量及时间效应。研究还发现,不同浓度芒果甙作用 24、48 和 72 h 后,CNE2 与 CNE3 细胞内 IECa^{2+} 含量显著增高,表明芒果甙作用后可导致 CNE2 与 CNE3 细胞内 Ca^{2+} 浓度显著升高,其作用具有剂量及时间效应。说明芒果甙诱导细胞凋亡与芒果甙引起的 CNE2 与 CNE3 细胞内 Ca^{2+} 浓度的增高有着直接关系,提示 CNE2 与 CNE3 细胞内 IECa^{2+} 含量的变化在芒果甙诱导 CNE2 与 CNE3 细

胞凋亡中起到重要作用。黄华艺等^[8]研究发现,用 20 $\mu\text{mol/L}$ 的芒果甙作用于 BEL-7404 细胞 1、6、12、24、48、72 和 96 h 后,随着时间的延长,至 72 h 时凋亡细胞数增加达 37.42%。彭志刚等^[15]研究发现,100 $\mu\text{mol/L}$ 的芒果甙作用 K562 细胞 24 h 后,经 Wright-Giemsa 染色,光学显微镜下可见染色质浓聚,核裂解及典型的凋亡小体;在透射电镜下可见细胞核变小,核染色质浓缩并凝结成块,形成半月形沿核膜内侧排列。K562 细胞经 25 ~ 200 $\mu\text{mol/L}$ 芒果甙作用 48 h 后,DNA 电泳检测可见典型的“DNA 梯形条带”,并随芒果甙作用浓度的递增而趋明显。流式细胞术检测细胞凋亡率亦随芒果甙浓度及作用时间增加而增高,呈现明显的时间依赖性和浓度依赖性,200 $\mu\text{mol/L}$ 芒果甙作用 96 h 后,细胞凋亡率为 21.36%~61.77%。不同浓度芒果甙(25 ~ 200 $\mu\text{mol/L}$)能降低 K562 细胞 Bcr/ab1 融合基因的转录表达,Bcr/abl 融合基因 mRNA 水平随芒果甙浓度的增大而逐渐下降。Bcr/abl 融合基因是慢性髓细胞性白血病(CML)发病标志性基因之一,基因表达产物 p210 等具有很强的酪氨酸激酶活性,持续激活其下游一系列信号途径,导致造血干细胞增殖失控、诱导凋亡和黏附功能缺陷。提示芒果甙诱导 K562 凋亡作用可能是通过下调 Bcr/abl 融合基因而实现。程鹏等^[16]研究发现,不同浓度芒果甙作用不同时间后,K562 细胞 Fas 蛋白表达率上调,并随着药物浓度的增加及作用时间的延长逐渐增高,呈剂量-时间依赖性。Fas 是一种细胞凋亡信号受体,与 FasL 或其单克隆抗体结合后可诱导 Fas 蛋白所在的细胞凋亡。提示芒果甙上调 Fas 蛋白表达可能是其诱导 K562 细胞凋亡的分子机制之一。Shoji 等^[17]的研究发现,芒果甙可诱导急性早幼粒白血病细胞系 HL-60 细胞凋亡,HL-60 细胞经 100 $\mu\text{g/ml}$ 芒果甙作用 2 d 后,HL-60 细胞核 DNA 碎裂,琼脂糖凝胶电泳检测可见典型的“梯形条带”。研究同时发现,HL-60 细胞经 100 $\mu\text{g/ml}$ 芒果甙作用 2 d 后,caspase-3 活性显著增加,进而诱导细胞凋亡。通过诱导肿瘤细胞凋亡以及研究凋亡调控机制已成为寻找治疗恶性肿瘤方法和药物的一个重要途径,由于细胞凋亡是一个复杂的过程,凋亡调控涉及众多信号传导途径且信号传导途径之间彼此联系,构成一个复杂的网络,芒果甙诱导肿瘤细胞凋亡的具体机制目前尚不明确。

4 影响肿瘤细胞信号传导

细胞外各种刺激通过生长因子、细胞因子等介

质与相应受体结合后诱发细胞内一系列级联反应,包括受体活化、蛋白激酶和磷酸酶活化、蛋白分子间特异性结合及转录因子活化等,使细胞发生凋亡、分裂或细胞周期停滞等反应,由此构成细胞信号传导系统。恶性肿瘤最显著的生物学特征就是细胞增殖失控和细胞凋亡紊乱,而更深层的机制往往是细胞内或细胞间信号传导途径被异常激活或阻断。肿瘤细胞的恶性转化、增殖与凋亡调控失衡、细胞基质及黏附分子结构表达异常、血管及淋巴管转移等均涉及多条细胞信号传导通路的异常。研究发现,芒果甙可通过干预肿瘤细胞黏附和影响细胞信息传导等方式发挥其抗肿瘤作用。

4.1 芒果甙影响 E-cad 介导的细胞黏附及信号传导 研究表明,恶性肿瘤患者治疗前血清中 E-cad 水平明显升高,治疗后下降,因此可作为疗效和判断预后的指标^[18~20]。正常上皮细胞中 β -catenin 和 p120ctn 通过与 E-cad 的胞内肽段结合而形成黏附复合体,此复合体对维持细胞的正常黏附和信号传导功能很重要。研究报道,肝细胞在癌变发生后 β -catenin 和 p120ctn 表达发生异常,促使癌细胞不受约束而易向周围组织侵袭和扩散,发生远处转移^[21,22]。黄华艺^[23]、农朝赞^[24]等用 walker256 肝癌细胞和 wistar 大鼠建立大鼠肝癌模型,分别给予低浓度 15 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和高浓度 30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的芒果甙处理。研究发现,芒果甙可明显降低肝癌大鼠血清 E-cad 水平,且低剂量组效果比高剂量组更好。正常上皮细胞中 β -catenin 和 p120ctn 在细胞膜和膜下呈现出强而均匀的表达,胞质中不表达。肝癌动物组肝上皮细胞中 β -catenin 和 p120ctn 表达明显减弱或不连续,且出现胞质表达,提示肝癌发生时这些细胞黏附和信号传导分子发生明显转位,这可促使癌细胞不受约束而易向周围组织侵袭和扩散、发生远处转移。芒果甙有助于稳定这些细胞黏附和信号分子的正常表达和功能,此作用在低浓度组更明显。农少云等^[25]报道肝癌细胞经表皮生长因子刺激后,连环蛋白家族成员 p120ctn 发生酪氨酸磷酸化,细胞黏附能力降低而迁移能力增强;而芒果甙在一定程度上能使这些恶性表现得到逆转,表现为 p120ctn 酪氨酸磷酸化程度较轻,细胞恶性形态有所改善,伪足减少。芒果甙通过干预 E-cad 介导的细胞黏附和细胞信号传导途径抑制肿瘤侵袭、转移,影响肝癌发生、发展。

4.2 芒果甙抑制 NF- κ B 信号途径激活 NF- κ B 信号途径可以调控一些细胞凋亡相关基因转录表达,

从而增强肿瘤细胞的抗凋亡能力,对于肿瘤治疗有重大影响^[26]。基础静止时,NF-κB 主要与抑制核因子 κB(I-κB)结合以三聚体形式存在于细胞中。刺激状态下,抑制核因子 κB 激酶 (IKKs)作用于 I-κB 上的丝氨酸残基并使其发生磷酸化,使得 I-κB 与 NF-κB 分离而导致 NF-κB 的活化。Sarkar 等^[27]报道芒果甙可抑制 IKK 激活,由此阻断 IB 的磷酸化和降解。阻断肿瘤坏死因子诱导的 NF-κB 活化及 NF-κB 依赖基因如 ICAM1、COX2 等表达。细胞内谷胱苷肽水平可调控 NF-κB 水平,研究发现芒果甙可以显著提高谷胱苷肽水平,降低还原型谷胱苷肽浓度,增强过氧化氢酶活性。提示芒果甙具备抗氧化、抗炎作用,有可能在与化疗药物联用时增强化疗药物杀伤肿瘤细胞的效果。Shoji 等^[17]研究发现,芒果甙可抑制 HL-60 细胞 NF-κB p65 信号及 BclxL 和 XIAP 的表达,这一作用呈现时间剂量效应。芒果甙可促进 I-κBα 的表达,研究未发现芒果甙对 I-κBα mRNA 表达的影响,推测芒果甙可能是通过抑制 I-κBα 的降解实现这一作用。

4.3 芒果甙干预线粒体通透性转换 线粒体通透性转换 (mitochondrial permeability transition, MPT) 与凋亡细胞死亡有关,可被多种因素特别是活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 诱导,而肿瘤细胞常常过度产生 ROS。Andreu 等^[28]研究发现 Ca²⁺ 可提高线粒体产生的 ROS 水平,后者与芒果甙产生的醌型衍生物反应,再与线粒体巯基作用,激发 MPT,促进细胞凋亡/死亡。

5 芒果甙与化疗药物的联合作用

运晨霞等^[29]研究发现,芒果苷联合 CTX 应用能拮抗 CTX 降低的荷瘤小鼠血清中细胞因子 IL-2,提高 TNF-α 的水平,降低脾淋巴细胞内 cAMP 水平,从而调节脾 T 淋巴细胞的生长分化、激活巨噬细胞,在抗肿瘤免疫中起着重要的调节作用。芒果苷在联合应用 CTX 抑制肿瘤生长作用的同时能提高荷瘤机体的特异性和非特异性免疫功能,从药理学的角度支持其在联合应用 CTX 后抗肿瘤的作用。芒果苷可拮抗 CTX 对机体的毒副作用,维持机体的免疫,联合使用可增强化疗药物的抗肿瘤效果。du Plessis-Stoman 等^[30]研究芒果甙与奥沙利铂联合应用时发现,10 μg/ml 芒果甙作用于肿瘤细胞第 He-La、HT29 和 MCF7 细胞后,可降低奥沙利铂的半数抑制剂量 (IC50),同时伴随着 caspase-3 活性的增高、DNA 断裂和细胞周期的 S 期阻滞。研究还发现,芒果甙可抑制 HT29 细胞内 NF-κB 激活,而

NF-κB 的激活可导致肿瘤细胞耐受奥沙利铂。研究表明,芒果甙与奥沙利铂联合应用,有利于促进肿瘤细胞凋亡,从而提高了奥沙利铂在体外的功效。此外,芒果甙与化疗药物的联合应用,可消减肿瘤细胞对化疗药物的抵抗效应。

从以上的研究我们可以看出,芒果甙可通过阻断细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡、干预肿瘤细胞黏附和影响细胞信息传导、干预线粒体通透性转换等途径发挥其抗肿瘤作用。由于细胞内与细胞周期、细胞凋亡及细胞信号传导途径有关的调控因素众多,其相互之间有着错综复杂的网络联系,深入研究细胞信号传导途径的调节及与其它途径之间的交联,将有助于寻找芒果甙抗肿瘤作用的治疗靶点。广西有大量芒果叶资源,原料易得,价格低廉,芒果叶的主要有效成分是芒果甙。广西是世界上鼻咽癌的高发区,如果能够找到芒果甙在鼻咽癌药物治疗上的抗肿瘤作用靶点,明确芒果甙抗癌作用机理,那么将大大促进广西本地中草药资源在肿瘤治疗中的应用和发展。

参考文献

- 1 Barreto JC, Trevisan MT, Hull WE, et al. Characterization and quantitation of polyphenolic compounds in bark, kernel, leaves, and peel of mango (*Mangifera indica* L.) [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56 (14): 5599 - 5610.
- 2 Singh SK, Kumar Y, Kumar SS, et al. Antimicrobial evaluation of mangiferin analogues [J]. *Indian J Pharm Sci*, 2009, 71 (3): 328 - 331.
- 3 Darvesh AS, Carroll RT, Bishayee A, et al. Oxidative stress and Alzheimer's disease: dietary polyphenols as potential therapeutic agents [J]. *Expert Rev Neurother*, 2010, 10 (5): 729 - 745.
- 4 Prabhu S, Narayan S, Devi CS. Mechanism of protective action of mangiferin on suppression of inflammatory response and lysosomal instability in rat model of myocardial infarction [J]. *Phytother Res*, 2009, 23 (6): 756 - 760.
- 5 Li X, Cui X, Sun X, et al. Mangiferin prevents diabetic nephropathy progression in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Phytother Res*, 2010, 24 (6): 893 - 899.
- 6 刘晓春,农朝赞,蓝 娇,等. 芒果甙对鼻咽癌细胞系 CNE3 生长抑制与细胞周期阻滞的研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2009, 24 (6): 10 - 12.
- 7 杨小丽,刘晓春,蓝 娇,等. 芒果甙对鼻咽癌细胞系 CNE2 细胞增殖、凋亡及周期的影响 [J]. *山东医药*, 2009, 49 (39): 23 - 24.
- 8 黄华艺,农朝赞,郭凌霄,等. 芒果甙对肝癌细胞增殖的抑制和凋亡的诱导 [J]. *中华消化杂志*, 2002, 22 (6): 341 - 343.
- 9 彭志刚,罗 军,夏凌辉,等. 芒果甙对白血病 K562 细胞增殖抑制作用的研究 [J]. *广西医科大学学报*, 2004, 21 (2): 168 - 170.
- 10 丁 丁,彭志刚,刘振芳,等. 芒果苷对淋巴瘤 Raji 细胞增殖、侵

- 袭及相关基因 Tiam1 表达的影响[J]. 广西医科大学学报, 2010, 27(6):852-855.
- 11 彭志刚, 罗军, 赖永榕, 等. 芒果苷对白血病 K562 细胞周期分布及细胞周期素 A、细胞周期素 B1 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(8):510-513.
 - 12 彭志刚, 罗军, 赖永榕, 等. 芒果苷对 K562 细胞端粒酶活性和细胞周期的影响[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(1):13-15.
 - 13 刘晓春, 蓝娇, 农朝赞, 等. 芒果苷诱导鼻咽癌 CNE3 细胞凋亡及其对细胞内钙含量的影响[J]. 中国临床新医学, 2010, 3(9):805-807.
 - 14 刘晓春, 蓝娇, 潘莉莉, 等. 芒果苷诱导鼻咽癌 CNE2 细胞凋亡及其对细胞内钙含量的影响[J]. 广西医学, 2009, 31(5):616-617.
 - 15 彭志刚, 罗军, 夏凌辉, 等. 芒果苷诱导慢性髓系白血病 K562 细胞凋亡[J]. 中国实验血液学杂志, 2004, 12(5):590-594.
 - 16 程鹏, 彭志刚, 杨杰, 等. 芒果苷对白血病 K562 细胞端粒酶活性和凋亡的影响[J]. 中药材, 2007, 30(3):306-309.
 - 17 Shoji K, Tsubaki M, Yamazoe Y, et al. Mangiferin induces apoptosis by suppressing Bcl-xL and XIAP expressions and nuclear entry of NF- κ B in HL-60 cells[J]. Arch Pharm Res, 2011, 34(3):469-475.
 - 18 曾绍文, 沈金辉, 吴璇. E-cad 和 β -cat 在乳腺癌中的表达研究[J]. 实用医技杂志, 2005, 12(15):2150-2151.
 - 19 查之燕. 卵巢癌患者手术前后血清 IGF-I、E-cad 及 VEGF 水平的变化[J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(5):396-398.
 - 20 罗金明, 陈少贤. E-钙粘蛋白与肺癌侵袭转移[J]. 国际内科学杂志, 2007, 34(8):441-444.
 - 21 Valizadeh A, Karayiannakis AJ, el-Hariry I, et al. Expression of E-cadherin-associated molecules (α -, β -, and γ -catenins and p120) in colorectal polyps[J]. Am J Pathol, 1997, 150(6):1977-1984.
 - 22 Mo YY, Reynolds AB. Identification of murine p120 isoforms and heterogeneous expression of p120cas isoforms in human tumor cell lines[J]. Cancer Res, 1996, 56(11):2633-2640.
 - 23 黄华艺, 赵世元, 农朝赞, 等. 芒果苷对肝癌可溶性 E-上皮钙黏蛋白及癌胚抗原和单胺氧化酶的影响[J]. 中华消化杂志, 2001, 21(8):508-509.
 - 24 农朝赞, 郭凌霄, 黄华艺. 芒果苷对肝癌大鼠肝组织 β -catenin 和 p120ctn 表达的影响[J]. 右江民族医学院学报, 2003, 25(2):143-146.
 - 25 农少云, 农朝赞, 潘莉莉, 等. 芒果苷对连环蛋白 P120 磷酸化及肝癌细胞生物学行为的影响[J]. 广西医科大学学报, 2005, 22(4):495-497.
 - 26 向静, 王宁, 阿布力克木·吐尔地. 核因子- κ B 信号通路的研究进展[J]. 新疆医科大学学报, 2011, 34(1):15-17.
 - 27 Sarkar A, Sreenivasan Y, Ramesh GT, et al. beta-D-Glucoside suppresses tumor necrosis factor-induced activation of nuclear transcription factor kappaB but potentiates apoptosis[J]. J Biol Chem, 2004, 279(32):33768-33781.
 - 28 Andreu GL, Delgado R, Velho JA, et al. Mangiferin, a natural occurring glucosyl xanthone, increases susceptibility of rat liver mitochondria to calcium-induced permeability transition[J]. Arch Biochem Biophys, 2005, 439(2):184-193.
 - 29 运晨霞, 邓家刚, 王坤, 等. 芒果苷对化疗荷瘤小鼠细胞因子及 T 细胞内第二信使水平的影响[J]. 广西医科大学学报, 2010, 27(6):829-832.
 - 30 du Plessis-Stoman D, du Preez J, van de Venter M. Combination treatment with oxaliplatin and mangiferin causes increased apoptosis and downregulation of NF κ B in cancer cell lines[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2011, 8(2):177-184.

[收稿日期 2012-03-23][本文编辑 谭毅 黄晓红]

《中国临床新医学》杂志征集广告启事

《中国临床新医学》杂志是经中华人民共和国新闻出版总署批准出版、由中华人民共和国卫生部主管、由中国医师协会和广西壮族自治区人民医院共同主办的国家级医学学术性科技期刊(国内统一连续出版物号为 CN45—1365/R, 国际标准刊号为 ISSN1674—3806, 邮发代号为 48—173, 月刊, 国内外公开发行)。办刊宗旨为:报道国内外医学科学的最新研究成果, 传播医学科学的最新理论和信息, 交流医学科学的最新经验, 介绍医学科学的最新技术。主要读者对象为广大的医疗卫生业务技术人员和医院管理工作。

本刊征集承接各种、各类宣传广告, 包括医疗机构介绍, 医药卫生产品、药品、医疗器械、医疗耗材、保健食(药)品及保健酒(茶)类等。热情欢迎广大医疗机构、厂家、商家、销售代表和代理商来人、来电、来函联系商谈广告业务; 欢迎有关公司(个人)承包代理广告业务; 欢迎广大医务人员协助推介联系广告业务。本刊将按照广告费用情况, 实行多种、多方式的优惠、提成、酬劳、佣金、奖励等制度。

本刊地址:广西南宁市桃源路6号广西壮族自治区人民医院内, 邮编:530021, 联系电话:0771-2186013, E-mail: zgl-cxyzz@163.com。

广告刊发需刊登广告方提供以下相关材料:医疗机构需要提供加盖单位公章的营业执照复印件、广告审批文件复印件; 医药卫生产品、药品、医疗器械、医疗耗材、保健食(药)品、保健酒(茶)类等, 需提供加盖公司公章的“广告委托书、生产许可证、产品合格证、销售许可证、广告审批文件”等相关证明材料的复印件。