

evaluation of variable bipolar configurations during radiofrequency ablation for treatment of ventricular arrhythmias [J]. Heart Rhythm, 2016,13(11):2161-2171.

7 Zhu X, Li Q, Li Y, et al. Analysis of Bipolar Radiofrequency Ablation in Treatment of Atrial Fibrillation Associated with Rheumatic Heart Disease[J]. PLoS One, 2016,11(3):0151248.

[收稿日期 2017-02-13][本文编辑 吕文娟]

新进展综述

穿心莲内酯抗肿瘤的作用及其机制研究进展

陈博艺, 屈丽丽(综述), 刘建生(审校)

作者单位: 030001 太原,山西医科大学第一医院普外科
作者简介: 陈博艺(1990-),男,在读研究生,研究方向:普外科肝胆疾病的研究。E-mail:pwkcb@163.com
通讯作者: 刘建生(1959-),男,医学博士,教授,博士生导师,研究方向:肝胆胰疾病研究。E-mail:syyyljs@126.com

[摘要] 穿心莲内酯是自穿心莲中提取得到的二萜内酯类化合物,是穿心莲的主要活性成分之一。最近的研究表明,穿心莲内酯在抗肿瘤方面有巨大潜力,包括抑制肿瘤细胞活性,诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞周期进展、癌细胞转移和侵袭特性、生长因子信号传导调节,抑制细胞迁移和血管生成等,是一种新型抗肿瘤药物。该文就穿心莲内酯对不同癌症的作用及其机制的研究进展作一综述。

[关键词] 穿心莲内酯; 癌症; 凋亡; 周期停滞; 治疗

[中图分类号] R 730 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)07-0695-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.07.33

Research progress of andrographolide on anticarcinogenic action and its mechanism CHEN Bo-yi, QU Li-li, LIU Jian-sheng. Department of General Surgery, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

[Abstract] Andrographolide is a bioactive diterpenoid extracted from a traditional herbal medicine named andrographis paniculata. Previous studies show that andrographolide has antitumor activity. Its antitumor mechanisms include cell apoptosis, cell cycle arrestment, growth factor signaling modulation, suppressing cellular migration and angiogenesis. Andrographolide is a potentially novel natural antitumor medicine. The research progress of andrographolide on anticarcinogenic action and its mechanisms is reviewed in this paper.

[Key words] Andrographolide; Cancer; Apoptosis; Cell cycle arrestment; Treatment

穿心莲内酯系自爵床科植物穿心莲中提取得到的二萜内酯类化合物,分子式 C₂₀H₃₀O,是我国传统中药穿心莲的主要有效成分之一。现代研究表明,穿心莲内酯具有消炎抗菌、抗病毒感染、抗心血管疾病、抗肿瘤、免疫刺激、保肝利胆等多种功能。近年的研究表明,穿心莲内脂在肝癌、肺癌、乳腺癌、结肠癌、白血病、黑色素瘤、白血病中表现出显著抗癌作用,穿心莲内脂在抗肿瘤方向具有巨大潜力^[1],为癌症治疗提供了新的治疗方向,本文就穿心莲内脂抗肿瘤作用及机制综述如下。

1 诱导肿瘤细胞凋亡

凋亡是细胞程序性死亡的过程,其在正常组织

更新过程中发生。其机制主要包括线粒体介导的内在凋亡途径和凋亡受体激活诱导的外在凋亡机制。线粒体是通过不同的凋亡刺激引发的,作为一个中央的凋亡信号的放大机制,是抗癌药物发挥作用的靶细胞器。研究表明穿心莲内酯可以直接作用于肿瘤细胞,诱导细胞的线粒体介导的凋亡,穿心莲内酯通过影响 p53、Bcl-2 家族、NF-κB、p38、p21 和 caspase 家族的表达诱导不同癌细胞的凋亡。p53 基因是重要的肿瘤抑制基因,其对细胞生长、凋亡和 DNA 修复具有重要的调控作用,p53 基因的失活对肿瘤形成起重要作用,研究表明,穿心莲内酯可以通过调整 p53 基因的表达,促进癌细胞的凋亡。在人口腔鳞

癌中,穿心莲内酯可以通过 JNK1/2 通路调节 p53 的表达,并通过抑制 Akt 和 p38 蛋白的表达诱导癌细胞的凋亡和自噬^[2];在神经胶质瘤中,穿心莲内酯可以通过 Erk-p53-caspase7-PARP 途径诱导神经胶质瘤的凋亡^[3]。研究表明穿心莲内酯可以增加 p53 的磷酸化,导致外在凋亡受体 DR4 转录激活作用的增加,最终通过肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体诱导细胞凋亡^[4]。Caspase 家族是一类半胱氨酸蛋白酶的统称,是执行细胞凋亡的关键蛋白,并参与发育、坏死、炎症等许多重要的生理过程。研究表明穿心莲内酯可以通过调节 Caspase9、Caspase3、Caspase8、Caspase7 等一系列级联反应,参与线粒体介导的凋亡通路,抑制神经胶质瘤、肝癌、卵巢癌、肝内胆管癌^[3,5-7]。同时穿心莲内酯可以通过各种途径抑制细胞内还原型谷胱甘肽(reduced glutathione tablets, GSH),影响 GSH 稳态通过线粒体途径介导癌细胞凋亡^[8,9]。在胆管癌细胞中,穿心莲内酯可以通过降低抑癌基因 Bcl-2 的表达,增加 Bax 表达,通过调控 Bcl-2 家族蛋白表达,调控胆管癌细胞的线粒体凋亡途径^[7]。NF- κ B 家族的转录因子是促进细胞增殖和防止细胞凋亡的关键。研究表明穿心莲内酯可以通过 PI3K/AKT 和其他激酶途径抑制 NF- κ B 的表达,诱导细胞凋亡并抑制癌细胞的生长^[10];穿心莲内酯同时可以抑制异常 NF- κ B 活化和调控 NF- κ B 的表达促进乳腺癌细胞的凋亡并抑制其活性^[11]。

2 抑制癌细胞转移和侵袭特性

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)几乎能降解细胞外基质中的各种蛋白成分,破坏肿瘤细胞周围的组织学屏障,在肿瘤上皮间质转变中起关键性作用。穿心莲内酯可以通过调控 NF- κ B 依赖的 MMP-9 表达^[11],抑制乳腺癌细胞迁移和侵袭,并有效抵抗乳腺癌的骨转移。研究表明穿心莲内酯可通过抑制 PI3K/Akt 的信号传导途径,抑制 MMP-7 的表达,降低非小细胞肺癌的侵袭性^[12];通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,并抑制缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)表达,抑制非小细胞肺癌的细胞迁移和侵袭性^[13]。其可以通过激活蛋白-1(transcription activator-1, AP-1)的失活,降低 MMP-7 的蛋白水平和活性^[14],降低 MMP-2^[15]的活性,从而降低结肠癌细胞的迁移和侵袭性。同时穿心莲内酯可以通过抑制转移相关基因 TM4SF3 的表达,限制食管癌细胞的侵袭性^[16]。

3 抑制肿瘤细胞周期进展

癌细胞的增殖和细胞周期特性对于癌细胞的发展

生、发展具有重要意义,细胞周期蛋白在调节细胞细胞周期的不同阶段发挥重要作用。研究表明,穿心莲内酯可以通过影响不同的细胞周期蛋白的表达来影响癌细胞细胞周期的进展。在前列腺癌中穿心莲内酯可以通过调节各种周期蛋白的水平,在不同的前列腺细胞系中发挥作用,导致不同阶段的细胞周期停滞^[17]。研究表明穿心莲内酯通过调节细胞周期蛋白 D1 的表达,诱导肝内胆管癌细胞的 G0/G1 和 G2/M 期的周期停滞^[7]。穿心莲内酯可以通过诱导 p53 和 p21 和 p16 基因表达,抑制细胞周期蛋白 D1/CDK4 和细胞周期蛋白 A/CDK2 的表达和活性,抑制 Rb 蛋白的磷酸化并诱导 Rb/E2F 复合体的解离,抑制结肠癌细胞的生长并导致 G1/S 期阻滞^[18],在胶质瘤细胞中穿心莲内酯可以诱导肿瘤细胞的 G2/M 期的阻滞^[19],在乳腺癌细胞中导致 G2/M 期细胞周期阻滞^[20]。

4 抑制肿瘤血管生成

肿瘤血管生成对肿瘤的生长和转移密切相关,研究表明,穿心莲内酯可通过抑制血管内皮细胞的生长,抑制瘤体血管形成,激活 NADPH 氧化酶和诱导血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)和谷氨酸半胱氨酸连接酶(glutamate-cysteine ligase, GCLM)的表达,通过抑制 PI3K/Akt 通路降低 TNF α 诱导的细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)表达,抑制血管内皮细胞生成^[21]。研究表明穿心莲内酯可通过神经酰胺的 p47phox-ROS 信号通路诱导血管平滑肌细胞凋亡^[22],通过阻断 VEGF/VEGFR2-MAPKs 信号通路抑制肿瘤血管生成并可通过抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,阻碍体内外的血管生成反应^[23]。研究证实穿心莲内酯同时可降低内皮细胞 E-选择素的表达,抑制胃癌中血管内皮的生长^[24]。

5 提高淋巴细胞抗肿瘤活性

穿心莲内酯作用于外周血单个核细胞能显著诱导干扰素- α (interferon- α , IFN- α)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)产生。IFN- α 及 IFN- γ 具有抗病毒、抗肿瘤和调节免疫的作用;TNF- α 可以诱导细胞凋亡及许多细胞因子如 IL-1、IL-6、IL-12 的分泌,并且可以激活 T 细胞、自然杀伤细胞并能诱导细胞因子如 IFN- γ 的产生。研究发现穿心莲内酯可以通过抑制 ERK 1/2 信号通路而诱导 TNF- α 的产生,激活单核巨噬细胞及自然杀伤细胞,提高淋巴细胞的抗肿瘤

活性^[1,25]。

6 与化疗药物的协同作用

穿心莲内酯联合化疗药物可以大大增强化疗药物对肿瘤细胞的杀灭作用,穿心莲内酯可以通过增强肿瘤细胞的凋亡途径增强顺铂对大肠癌细胞^[26,27]和卵巢癌^[28]细胞的敏感性和细胞毒性。穿心莲内酯可以提高环磷酰胺对肿瘤细胞的毒性,提高其化疗效果。

7 结语

近年来穿心莲内酯对于肿瘤的作用被发现与研究,其在诱导细胞凋亡、限制细胞周期、降低细胞侵袭能力等方面发挥重要作用,为多种癌症的治疗提供了新的手段,在癌症的治疗中具有巨大潜力,具有极大的临床价值及研究意义,更多的研究还需要我们去探索和解决。

参考文献

- Qi CL, Wang LJ, Zhou XL. Advances in study on anti-tumor mechanism of andrographolide[J]. Zhong guo Zhong Yao Za Zhi, 2007,32(20):2095-2097.
- Hsieh MJ, Lin CW, Chiou HL, et al. Dehydroandrographolide, an iNOS inhibitor, extracted from *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees, induces autophagy in human oral cancer cells[J]. Oncotarget, 2015,6(31):30831-30849.
- Yang SH, Wang SM, Syu JP, et al. Andrographolide induces apoptosis of C6 glioma cells via the ERK-p53-caspase 7-PARP pathway[J]. Biomed Res Int, 2014,2014:312847.
- Zhou J, Lu GD, Ong CS, et al. Andrographolide sensitizes cancer cells to TRAIL-induced apoptosis via p53-mediated death receptor 4 up-regulation[J]. Mol Cancer Ther, 2008,7(7):2170-2180.
- Zou Y, Xiong H, Xiong H, et al. A polysaccharide from *Andrographis paniculata* induces mitochondrial-mediated apoptosis in human hepatoma cell line(HepG2)[J]. Tumour Biol, 2015,36(7):5179-5186.
- Zhang C, Qiu X. Andrographolide radiosensitizes human ovarian cancer SKOV3 xenografts due to an enhanced apoptosis and autophagy[J]. Tumour Biol, 2015,36(11):8359-8365.
- Suriyo T, Pholphana N, Rangkadilok N, et al. *Andrographis paniculata* extracts and major constituent diterpenoids inhibit growth of intrahepatic cholangiocarcinoma cells by inducing cell cycle arrest and apoptosis[J]. Planta Med, 2014,80(7):533-543.
- Ji L, Shen K, Jiang P, et al. Critical roles of cellular glutathione homeostasis and jnk activation in andrographolide-mediated apoptotic cell death in human hepatoma cells[J]. Mol Carcinog, 2011,50(8):580-591.
- Yang S, Evens AM, Prachand S, et al. Mitochondrial-mediated apoptosis in lymphoma cells by the diterpenoid lactone andrographolide, the active component of *Andrographis paniculata* [J]. Clin Cancer Res, 2010,16(19):4755-4768.
- Mishra SK, Tripathi S, Shukla A, et al. Andrographolide and ana-

- logues in cancer prevention[J]. Front Biosci(Elite Ed), 2015,7:255-266.
- Zhai Z, Qu X, Li H, et al. Inhibition of MDA-MB-231 breast cancer cell migration and invasion activity by andrographolide via suppression of nuclear factor- κ B-dependent matrix metalloproteinase-9 expression[J]. Mol Med Rep, 2015,11(2):1139-1145.
- Lee YC, Lin HH, Hsu CH, et al. Inhibitory effects of andrographolide on migration and invasion in human non-small cell lung cancer A549 cells via down-regulation of PI3K/Akt signaling pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2010,632(1-3):23-32.
- Sheeja K, Kuttan G. Andrographolide down-regulates hypoxia-inducible factor-1 α in human non-small cell lung cancer A549 cells[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2010,11(3):723-729.
- Shi MD, Lin HH, Chiang TA, et al. Andrographolide could inhibit human colorectal carcinoma Lovo cells migration and invasion via down-regulation of MMP-7 expression [J]. Chem Biol Interact, 2009,180(3):344-352.
- Chao HP, Kuo CD, Chiu JH, et al. Andrographolide exhibits anti-invasive activity against colon cancer cells via inhibition of MMP2 activity[J]. Planta Med, 2010,76(16):1827-1833.
- Yue GG, Lee JK, Li L, et al. *Andrographis paniculata* elicits anti-invasion activities by suppressing TM4SF3 gene expression and by anoikis-sensitization in esophageal cancer cells[J]. Am J Cancer Res, 2015,5(12):3570-3587.
- Mir H, Kapur N, Singh R, et al. Andrographolide inhibits prostate cancer by targeting cell cycle regulators, CXCR3 and CXCR7 chemokine receptors[J]. Cell Cycle, 2016,15(6):819-826.
- Shi MD, Lin HH, Lee YC, et al. Inhibition of cell-cycle progression in human colorectal carcinoma Lovo cells by andrographolide [J]. Chem Biol Interact, 2008,174(3):201-210.
- Li Y, Zhang P, Qiu F, et al. Inactivation of PI3K/Akt signaling mediates proliferation inhibition and G2/M phase arrest induced by andrographolide in human glioblastoma cells[J]. Life Sci, 2012,90(25-26):962-967.
- Kumar S, Patil HS, Sharma P, et al. Andrographolide inhibits osteopontin expression and breast tumor growth through down regulation of PI3 kinase/Akt signaling pathway[J]. Curr Mol Med, 2012,12(8):952-966.
- Lu CY, Yang YC, Li CC, et al. Andrographolide inhibits TNF α -induced ICAM-1 expression via suppression of NADPH oxidase activation and induction of HO-1 and GCLM expression through the PI3K/Akt/Nrf2 and PI3K/Akt/AP-1 pathways in human endothelial cells [J]. Biochem Pharmacol, 2014,91(1):40-50.
- Chen YY, Hsu MJ, Sheu JR, et al. Andrographolide, a Novel NF- κ B Inhibitor, Induces Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis via a Ceramide-p47phox-ROS Signaling Cascade[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013,2013:821813.
- Shen K, Ji L, Lu B, et al. Andrographolide inhibits tumor angiogenesis via blocking VEGFA/VEGFR2-MAPKs signaling cascade [J]. Chem Biol Interact, 2014,218:99-106.
- Jiang CG, Li JB, Liu FR, et al. Andrographolide inhibits the adhesion of gastric cancer cells to endothelial cells by blocking E-selectin

- expression[J]. Anticancer Res, 2007,27(4B):2439-2447.
- 25 Sheeja K, Kuttan G. Andrographis paniculata downregulates proinflammatory cytokine production and augments cell mediated immune response in metastatic tumor-bearing mice[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2010,11(3):723-729.
- 26 Lin HH1, Shi MD, Tseng HC, et al. Andrographolide sensitizes the cytotoxicity of human colorectal carcinoma cells toward cisplatin via enhancing apoptosis pathways in vitro and in vivo[J]. Toxicol Sci, 2014,139(1):108-120.
- 27 Sheeja K, Kuttan G. Ameliorating effects of Andrographispaniculata extract against cyclophosphamide-induced toxicity in mice[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2006,7(4):609-614.
- 28 Yunos NM1, Mutalip SS, Jauri MH, et al. Anti-proliferative and pro-apoptotic effects from sequenced combinations of andrographolide and cisplatin on ovarian cancer cell lines[J]. Anticancer Res, 2013,33(10):4365-4371.
- [收稿日期 2016-12-28][本文编辑 谭毅 黄晓红]

新进展综述

牙本质粘结系统相关性能的研究进展

罗攀(综述), 施春梅(审校)

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号:Z2016615)

作者单位: 530021 南宁,广西医科大学研究生院(罗攀); 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院口腔科(施春梅)

作者简介: 罗攀(1988-),男,在读研究生,研究方向:儿童口腔常见疾病的防治。E-mail:575692977@qq.com

通讯作者: 施春梅(1973-),女,医学硕士,主任医师,硕士生导师,研究方向:儿童口腔常见疾病的防治。E-mail:1191662597@qq.com

【摘要】随着技术的进步,牙本质粘结系统向着操作简便化、功能多样化的方向发展。虽然相关性能得到不断提高,但仍然面临着一些难以克服的缺点和不足。该文就当代牙本质粘结系统相关性能的研究进展作一综述。

【关键词】牙本质粘结系统; 粘结强度; 渗漏; 细胞毒性

【中图分类号】R 783.1 【文献标识码】A 【文章编号】1674-3806(2017)07-0698-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.07.34

Research progress on the properties of dentin adhesive system LUO Pan, SHI Chun-mei. Graduate School, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

【Abstract】Along with the progress of technology, dentin adhesive system tends to be clinical steps simplified and multi-functional. Although the related performances of dentin adhesive system have been improved, a number of shortcomings and deficiencies still need to be solved. The research progress on the properties of the contemporary dentin adhesive system is reviewed in this paper.

【Key words】Dentin adhesive system; Bond strength; Leakage; Cytotoxicity

粘结剂(bonding agent)是介导两种固体表面结合的媒介物。1955年Buonocore^[1]首次发现使用85%的磷酸蚀牙釉质后,可以提高修复材料与牙釉质之间的粘结力,从而开创了现代口腔粘结技术。由于牙本质的结构与牙釉质有很大的不同,Buonocore虽然在牙釉质的粘结取得了成功,但是在对牙本质的粘结方面却不甚理想。如今,随着新技术的不断运用,牙本质粘结系统的性能得到不断改良,但仍然面临着一些难以克服的缺点和不足。本文从牙本质

粘结系统相关性能的研究进展作一综述。

1 粘结强度

粘结强度是评价牙本质粘结系统性能的重要指标之一,而微拉伸粘结强度和抗剪切强度则被认为是评价粘结剂粘结性能的有效指标。由于临床实验所需时间较长,现多采用体外实验的方法对牙本质粘结剂微拉伸粘结强度或抗剪切强度来进行测量,从而为临床提供参考。许多研究表明,全酸蚀的粘结效果好于自酸蚀粘结系统。陈怀丽等^[2]比较了