

藤黄酸抗肿瘤机制的研究进展

侯毅, 竺平, 陈邑岐, 朱秉宜, 谷云飞

■背景资料

藤黄是藤黄科植物藤黄提取的树脂。近年来研究发现该药可通过多种机制起到抗肿瘤效果, 是一种多靶点的抗肿瘤天然药物。但鉴于生药藤黄毒性巨大, 临床应用受到限制, 故寻找和筛选藤黄中类似的活性单体是解决上述问题的途径之一。研究发现藤黄酸是其抗肿瘤的活性成分之一。其抗肿瘤机制较为复杂, 目前大部分研究基于体外实验, 动物实验及临床试验研究尚少。

侯毅, 竺平, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市 210029

陈邑岐, 朱秉宜, 谷云飞, 南京中医药大学附属医院 江苏省南京市 210029

侯毅, 博士生, 主要从事中医外科学肛肠病学研究。

江苏省自然科学基金资助项目, No. BK2008457

作者贡献分布: 本综述由谷云飞与朱秉宜设计; 文献搜集由侯毅、竺平及陈邑岐完成; 论文写作由侯毅与竺平完成; 谷云飞负责审核。

通讯作者: 谷云飞, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市汉中 路155号, 南京中医药大学附属医院。guyunfei127@126.com
电话: 02586617141-71116

收稿日期: 2013-05-27 修回日期: 2013-07-08

接受日期: 2013-07-18 在线出版日期: 2013-08-28

Progress in understanding mechanisms behind anti-tumor effects of gambogic acid

Yi Hou, Ping Zhu, Yi-Qi Chen, Bing-Yi Zhu, Yun-Fei Gu

Yi Hou, Ping Zhu, the First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Yi-Qi Chen, Bing-Yi Zhu, Yun-Fei Gu, Department of Colorectal Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Jiangsu Province, No. BK2008457

Correspondence to: Yun-Fei Gu, Professor, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, 155 Hanzhong Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. guyunfei127@126.com

Received: 2013-05-27 Revised: 2013-07-08

Accepted: 2013-07-18 Published online: 2013-08-28

Abstract

Gambogic acid, a major active component of gamboge resin extracted from *Garcinia hanburyi* tree, has potent anti-tumor activities. Based on domestic and foreign literature, we speculate that the anti-tumor activities of gambogic acid might be mediated via different mechanisms, including inducing cell apoptosis and cell cycle arrest, inhibiting the activity of telomerase or topoisomerase, reducing tumor cell invasion, adhesion and migration, and reversal of tumor multidrug resistance (MDR). In this paper, we review the mechanisms behind the anti-tumor effects of gambogic acid, with an aim to provide

some new clues to the development of anti-tumor drugs.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Gambogic acid; Anti-tumor mechanisms; Review

Hou Y, Zhu P, Chen YQ, Zhu BY, Gu YF. Progress in understanding mechanisms behind anti-tumor effects of gambogic acid. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(24): 2412-2417 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2412.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i24.2412>

摘要

藤黄酸是中药藤黄树脂的有效成分之一。本文查阅国内外相关文献, 大量实验研究显示该药物通过不同机制发挥抗肿瘤作用, 包括诱导细胞凋亡, 诱导细胞周期停滞, 抑制端粒酶末端转移酶活性, 抑制拓扑异构酶活性, 抑制血管生成, 逆转肿瘤耐药, 抑制通道蛋白表达等, 对多种肿瘤细胞有潜在抗肿瘤活性, 提示藤黄酸作为一种新型化疗药物进入临床前景广阔。本文就该药抑制肿瘤机制研究作综述, 为深入研究藤黄酸提供理论依据, 也为开发新的化疗药物提供思路。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 藤黄酸; 抗肿瘤机制; 研究进展

核心提示: 藤黄酸是藤黄抗肿瘤的活性成分之一, 可能通过不同机制发挥抗肿瘤作用, 但具体分子机制不明。其在有效剂量范围内毒副作用较小。提示藤黄酸有望成为一种新型高效低毒抗肿瘤药物, 值得深入研究。

侯毅, 竺平, 陈邑岐, 朱秉宜, 谷云飞. 藤黄酸抗肿瘤机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(24): 2412-2417 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2412.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i24.2412>

0 引言

藤黄是藤黄科植物藤黄提取的树脂, 呈圆柱状

■同行评议者

沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院

或不规则状, 橙黄色或棕黄色, 质地脆. 主要产于柬埔寨、泰国、越南, 在我国南方也有同属科植物分布生长. 传统中医认为, 藤黄味酸, 涩, 性凉, 大毒, 有解毒消肿, 杀虫止血的功效, 主治痈疽、肿毒、顽癣、恶疮、跌打损伤等^[1,2]. 近年来研究发现该药可通过多种机制起到抗肿瘤效果, 是一种多靶点的抗肿瘤天然药物. 但鉴于生药藤黄毒性巨大, 临床应用受到限制, 故寻找和筛选藤黄中类似的活性单体是解决上述问题的途径之一. 研究发现藤黄酸是其抗肿瘤的活性成分之一, 本文对藤黄酸的抗肿瘤机制的研究进展作一综述.

1 诱导细胞凋亡

细胞凋亡受阻是肿瘤发生的重要机制之一. 细胞内多种基因控制细胞凋亡. 正常细胞中存在促癌基因, 其在生理状态下参与细胞的正常生长、分化和代谢. 而抑癌基因是一种可以抑制细胞生长, 并能潜在抑制癌变的基因. 两者参与肿瘤的发生、发展. 促癌基因增强细胞增殖, 导致肿瘤发生, 而抑癌基因诱导凋亡清除癌细胞. 两者广泛用于肿瘤的基因治疗^[3].

1.1 Bcl-2基因家族 Bcl-2基因家族包括Bcl-xs、Bax、Bak等促凋亡基因和Bcl-xl、Bcl-2、Mcl-1等抑凋亡基因. 研究发现, 在多数肿瘤中, Bax表达水平下降, 而Bcl-2表达水平升高.

藤黄酸可以使肝癌SMMC-7721^[4]、人胃癌MGC-803^[5]、BGC-823^[6]、SGC-7901^[7]、胰腺癌PC-3^[8]、恶性黑色素瘤A375^[9]等细胞株凋亡程序启动, 同时, Bcl-2表达量下降, Bax表达量增加, Bcl-2/Bax降低, 提示藤黄酸的抗肿瘤作用与Bcl-2/Bax的改变有一定关系. Tao等^[10]研究发现藤黄酸衍生物NG-18可诱导人白血病HL-60细胞的凋亡, NG-18通过上调凋亡前Bcl-2家族成员Bax表达、下调抗凋亡蛋白Bcl-2表达从而诱导肿瘤细胞凋亡.

1.2 类固醇激素受体共活化因子-3 类固醇激素受体共活化因子-3(steroid receptor coactivator-3, SRC-3)基因作为一种新发现的促癌基因, 在许多激素敏感性肿瘤例如前列腺癌^[11]、乳腺癌^[12]等中过度表达, 也与很多非激素敏感性肿瘤的发生、发展密切相关, 例如胃癌^[13]、肝癌^[14]、胰腺癌^[15]等. 李睿等^[16]研究表明, SRC-3基因过度表达可以影响转录核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)以及IGF-P13K-Akt等信号通路, 这些信号通路异常与相关肿瘤的发病率密切相关, 以

此, 下调SRC-3的表达, 可以抑制肿瘤生长. 藤黄酸能够通过下调慢性粒细胞白血病急变株K562细胞和多发性骨髓瘤RPMI-8226细胞中SRC-3的高表达, 抑制NF- κ B通路或Akt通路活性, 介导恶性血液病细胞凋亡, 抑制侵袭. Li等^[17]评价了藤黄酸对非小细胞癌细胞株A549的影响, 其能显著抑制A549细胞的增殖, 并可通过下调SRC-3 mRNA和蛋白表达的数量诱导A549细胞凋亡.

1.3 转铁蛋白受体 转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)在所有细胞表面表达, 其介导细胞内铁的摄入. 在血液中, 铁与转铁蛋白(transferrin, TRF)结合成复合物后得到运输, 复合物与细胞膜表面的特异性转铁蛋白受体结合, 铁通过细胞的内吞作用进入细胞^[18]. 同时, 转铁蛋白受体作为肿瘤细胞表面的抗原成分引起了研究人员的广泛关注. 研究证实, 在肿瘤细胞中, 转铁蛋白受体显著增加, 明显高于正常组织, 可以作为肿瘤抗原标志物和导向诊疗的靶标^[19]. 研究表明^[20,21], 藤黄酸与Jurkat、Mes、Mes ADR以及293T等肿瘤细胞上的转铁蛋白结合位点是独立TRF和TfR结合位点的. 藤黄酸与TfR非竞争性结合, 抑制了后者的内吞作用, 从而不能满足肿瘤细胞快速分裂时对铁的需求, 抑制NF- κ B信号通路, 最终通过caspase9通路迅速诱导细胞凋亡. 细胞内转铁蛋白水平下调会影响藤黄酸诱导的细胞凋亡的敏感性, 这进一步验证了上述结论. 这个靶点的发现可能有利于促进产生一种新型的抗癌药物.

2 抑制端粒末端转移酶活性

端粒酶是由RNA和蛋白质构成的核糖核蛋白酶, 通过识别结合于富含G的端粒末端, 以自身的RNA为模板, 通过逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)催化, 合成端粒, 以维持染色体末端稳定. 细胞分化会使端粒酶活性和hTERT水平降低. 其在正常成年体细胞中没有活性^[22]. 近年来, 人们在大多数肿瘤组织中检测到活化的端粒酶, 由此, 人们普遍认为活化的端粒酶与恶性肿瘤的发生和发展密切相关^[23]. 研究发现原癌基因c-myc是hTERT基因的反式作用因子, 其在多种肿瘤细胞中表达, 编码蛋白质c-myc. 后者通过激活生长促进基因, 促进细胞增殖和转化. c-myc和hTERT启动子有多个结合位点. 许多实验表明, 抑制端粒酶活性, 是一种用于治疗肿瘤的有效手段. 中国本土的很多医药成分和化合物能够抑制或者拮抗肿瘤细胞的端粒酶. 新近发现, 藤黄酸也有同样的效果. 其

■研发前沿

近年来研究表明, 藤黄酸可能通过不同机制发挥抗肿瘤作用, 但至今其具体抗肿瘤分子机制不明, 疗效也不如化疗药物明显, 因此藤黄酸值得研究者继续深入开展动物实验及临床试验研究, 为肿瘤患者设计出个体化减毒增效用药方法, 明确使用群体, 充分利用藤黄酸的优势, 为综合治疗肿瘤提供参考. 其众多的可能作用机制也为开发新的化疗药物提供思路.

■相关报道

藤黄酸在有效剂量范围内对实验动物的造血及免疫功能无明显抑制作用,但有明显的抑癌作用。

不仅能消减*c-myc*基因的表达,并能与这些结合位点相结合,降低hTERT的合成。同时,hTERT转录后,蛋白激酶B(protein kinase B, PKB或AKT)调控其活性。藤黄酸在473位丝氨酸残基处抑制AKT磷酸化,从而抑制824位丝氨酸残基磷酸化,以此使端粒酶失去活性^[24-26]。

3 抑制拓扑异构酶活性

人拓扑异构酶II(human topoisomerase II α , Topo II α)是一种核酶,参与染色体复制、分离和重组等几个细胞分裂的关键步骤^[27]。目前还不清楚染色体断裂的机理,有假说支持在染色体有丝分裂前,Topo II α 能控制解链检查点,使姐妹染色体分开^[28,29]。目前Topo II α 已经成为许多肿瘤化疗药物的靶酶。有研究发现,藤黄酸能直接交联Topo II α 的ATP酶区,与ATP竞争共享交联位点,以此抑制Topo II α 的催化活性,抑制其介导的DNA断裂^[30]。这为藤黄酸抗肿瘤机制研究及临床评价提供了新思路,值得进一步探讨。

4 诱导细胞周期停滞

细胞有丝分裂依赖于细胞周期蛋白(cyclin)-细胞周期蛋白激酶抑制因子(cyclin-dependent kinase inhibitor, CDKI)和细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)的综合调控。Cyclin和CDKs结合后被激活,其可磷酸化细胞周期进程相关蛋白的Ser/Thr等残基。细胞分裂素2/p34(cell division cycle 2/p34, CDC2/p34)与细胞周期蛋白B一起控制着G₂/M期进程, CDC2/p34激酶活性低则细胞停滞在G₂/M期,反之则细胞分裂。其中CDC2/p34在Thr161残基磷酸化,在Tyr15和Thr14残基去磷酸化后,才有激酶活性。CDK7可使前者磷酸化,使后者去磷酸化,促进细胞通过G₂/M期^[31]。Yu等^[32]对胃癌BGC-823细胞株模型的研究表明,藤黄酸使细胞阻滞于G₂/M期,其机制可能与CDK7 mRNA水平和蛋白水平表达下降有关。两者表达下降能够灭活CDC2/p34酶,最终导致细胞周期停滞,细胞死亡。而Zhang等^[33]认为藤黄酸诱导肿瘤细胞凋亡不是因为阻滞细胞周期。在他们的实验中,对照组阻滞人类乳腺癌系T47D于G₁期。藤黄酸治疗组的大多数细胞含有亚二倍体DNA,呈现细胞凋亡,而紫杉醇处理组的绝大多数细胞处于G₂期,部分细胞呈亚二倍体DNA。这提示藤黄酸诱导细胞凋亡并不是使细胞周期停滞于某个特定的阶段。这种差异可能与各种肿瘤本身的细胞生物学特性和藤黄酸的浓度不同有关。

5 抑制血管生成

肿瘤细胞能分泌大量的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),其能够刺激内皮细胞分裂和迁移,并改变他们的基因表达模式,促进新血管形成,抑制细胞衰老和凋亡。因此,肿瘤能形成新的血管并迅速生长,肿瘤细胞得到增殖^[34]。VEGFR-2(KDR/Flk-1)介导VEGF的大多数生理、病理效应。VEGFR-2是酪氨酸激酶受体,其与VEGF结合后二聚体化并自动磷酸化。活化的VEGFR-2(KDR/Flk-1)激活p38促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK),促进细胞迁移,开启AKT信号通路,促进细胞增殖^[35]。Lu等^[36]研究发现,藤黄酸能够抑制VEGF诱导的脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)的增殖和迁移,其机制可能与抑制血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)的磷酸化而使ATK、ERK和P38磷酸化水平下降有关。Yi等^[37]研究发现,中草药单体藤黄酸能抑制血管生成,以此来抑制肿瘤生长。作用机制可能是其直接作用于VEGFR2,引起细胞内AKT、c-Src和粘着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)不能磷酸化,抑制下游的信号通路,最终抑制血管新生,从而“饿死”肿瘤。

6 逆转肿瘤耐药

癌细胞多次接触化疗药物后会对其产生多药耐药性(multidrug resistance, MDR)。这是肿瘤化疗过程中的棘手问题之一。研究发现肿瘤细胞产生耐药性后,存活素survivin转录量显著增加。Survivin具有调节细胞凋亡和细胞周期的双重功能,其过度表达在多种肿瘤的发生、发展和预后中起重要作用^[38]。特异性阻断肿瘤细胞survivin基因表达可增强肿瘤细胞对某些化疗药的敏感性,提示存活素与肿瘤细胞耐药性的产生有密切关系^[39]。Wang等^[40]研究证实,低剂量藤黄酸处理抗多西紫杉醇的胃癌BGC-823/Doc细胞和无耐药性BGC-823细胞,可逆转前者耐药性,使其对西紫杉醇具有与非耐药细胞相当的敏感性。推测低浓度的藤黄酸能抑制survivin基因的表达,促进细胞凋亡,提高耐药细胞的敏感性。与一般化疗药物相比,这是藤黄酸具有的优势。应用大量化疗药物后,通过联合使用该药,增强化疗药物疗效,提示藤黄酸有成为新的化疗增敏剂的可能。

7 抑制通道蛋白表达

通道蛋白存在于所有细胞中, 参与细胞的生理功能, 其功能失调也与肿瘤的发生相关. hERG钾通道蛋白和核孔蛋白作为藤黄酸的新靶点, 发挥着不可替代的抗癌作用.

7.1 抑制离子通道蛋白表达 近来, 研究者将钾通道蛋白的表达与已知的肿瘤基因活性相联系, 认为肿瘤的发生发展与某些钾离子通道蛋白关系密切^[41,42]. *hERG*基因编码的hERG钾通道蛋白是一种特殊类型的电压门控性离子通道, 其选择性的表达于多种组织来源的肿瘤细胞中, 但在正常细胞中不表达. 此外, hERG蛋白与肿瘤细胞的增殖、凋亡、分化及侵袭等的生物学行为密切相关, 影响广泛^[43-45]. 因此, hERG钾通道将在特异性分析靶向药物筛选过程中发挥重要作用, 成为一个前景广阔的治疗靶点. 崔国惠等^[46]以*hERG*基因作为靶点, 观察藤黄酸对K562细胞hERG钾通道蛋白的调控作用. hERG钾通道蛋白和基因的表达水平经藤黄酸干预后均呈浓度依赖性下调. 说明藤黄酸对K562细胞的增殖抑制与细胞内hERG钾通道表达密切相关. 抑制癌细胞中的hERG钾通道蛋白表达可以抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡. 藤黄酸有望成为新一代的hERG钾离子通道蛋白抑制剂.

7.2 抑制核膜孔蛋白表达 核孔复合物是跨越核膜的疏水通道, 参与核质转运, 在信号传导、细胞周期和凋亡等生理过程中发挥重要作用^[47]. 一些核孔蛋白的异常表达, 直接影响原癌基因或抑癌基因产物, 并在信号传导分子等穿梭蛋白的核质转运中发挥作用. 核膜孔蛋白在癌组织中随肿瘤侵袭和转移倾向程度高表达, 但在正常组织中仅有弱表达^[48]. 舒文秀等^[49,50]研究发现, 核孔蛋白Nup88在白血病细胞的核浆之间弥漫分布, 以细胞浆和核膜为主, 藤黄酸干预后, mRNA和Nup88蛋白表达水平明显下降. 藤黄酸能显著抑制HL-60细胞和急性白血病U937细胞的增殖, 其抑制作用呈时间、剂量依赖性. 其还能诱导两者的凋亡, 作用机制可能与藤黄酸诱导核孔蛋白Nup88重新分布以及表达量下调有关.

8 结论

藤黄酸可能通过不同机制发挥抗肿瘤作用, 这说明藤黄酸在抗肿瘤领域前景广阔, 但至今其具体抗肿瘤分子机制不明. 大量实验研究证实其对多种肿瘤细胞有潜在抗肿瘤活性, 并在有

效剂量范围内不良反应比较小, 故提示藤黄酸有望成为一种新型的高效低毒抗肿瘤药物. 因此藤黄酸值得研究者继续深入开展动物实验及临床试验研究, 为肿瘤患者设计出个体化减毒增效用药方法, 明确使用群体, 充分利用藤黄酸低毒的优势, 为综合治疗肿瘤提供参考. 其众多的可能作用机制也为开发新的化疗药物提供思路.

9 参考文献

- 1 李时珍. 本草纲目. 第2册. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1977: 1344
- 2 赵学敏. 本草纲目拾遗. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1957: 204
- 3 El-Aneel A. Current strategies in cancer gene therapy. *Eur J Pharmacol* 2004; 498: 1-8 [PMID: 15363969 DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.06.054]
- 4 Guo QL, You QD, Wu ZQ, Yuan ST, Zhao L. General gambogic acids inhibited growth of human hepatoma SMMC-7721 cells in vitro and in nude mice. *Acta Pharmacol Sin* 2004; 25: 769-774 [PMID: 15169630]
- 5 Zhao L, Guo QL, You QD, Wu ZQ, Gu HY. Gambogic acid induces apoptosis and regulates expressions of Bax and Bcl-2 protein in human gastric carcinoma MGC-803 cells. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 998-1003 [PMID: 15256729 DOI: 10.1248/bpb.27.998]
- 6 Liu W, Guo QL, You QD, Zhao L, Gu HY, Yuan ST. Anticancer effect and apoptosis induction of gambogic acid in human gastric cancer line BGC-823. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3655-3659 [PMID: 15968715]
- 7 Yang Y, Yang L, You QD, Nie FF, Gu HY, Zhao L, Wang XT, Guo QL. Differential apoptotic induction of gambogic acid, a novel anticancer natural product, on hepatoma cells and normal hepatocytes. *Cancer Lett* 2007; 256: 259-266 [PMID: 17693016 DOI: 10.1016/j.canlet.2007.06.014]
- 8 刘静冰, 秦叔逵, 李进. 藤黄酸抗胰腺癌作用的实验研究. *临床肿瘤学杂志* 2005; 10: 274-277
- 9 Xu X, Liu Y, Wang L, He J, Zhang H, Chen X, Li Y, Yang J, Tao J. Gambogic acid induces apoptosis by regulating the expression of Bax and Bcl-2 and enhancing caspase-3 activity in human malignant melanoma A375 cells. *Int J Dermatol* 2009; 48: 186-192 [PMID: 19200201 DOI: 10.1111/j.1365-4632.2009.03946.x]
- 10 Tao Z, Zhou Y, Lu J, Duan W, Qin Y, He X, Lin L, Ding J. Caspase-8 preferentially senses the apoptosis-inducing action of NG-18, a Gambogic acid derivative, in human leukemia HL-60 cells. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 691-696 [PMID: 17426447 DOI: 10.4161/cbt.6.5.3960]
- 11 Ayala G, Yan J, Li R, Ding Y, Thompson TC, Mims MP, Hayes TG, MacDonnell V, Lynch RG, Frolov A, Miles BJ, Wheeler TM, Harper JW, Tsai MJ, Ittmann MM, Kadmon D. Bortezomib-mediated inhibition of steroid receptor coactivator-3 degradation leads to activated Akt. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7511-7518 [PMID: 19010869 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0839]
- 12 Karmakar S, Foster EA, Smith CL. Unique roles of p160 coactivators for regulation of breast cancer cell proliferation and estrogen receptor-alpha transcriptional activity. *Endocrinology* 2009; 150: 1588-1596

■创新盘点

本文从分子生物学角度出发, 综述了藤黄酸抑制恶性肿瘤细胞生长和促进其凋亡等方面的作用机制, 研究藤黄酸在恶性肿瘤防治中的作用, 为深入研究藤黄酸提供理论依据, 也为开发新的化疗药物提供思路.

■应用要点

前期研究已得出藤黄酸对胃癌、肝癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病等恶性肿瘤细胞有明显的诱导凋亡和抑制生长的作用,本文进一步探讨其诱导凋亡、抑制生长、抗转移等作用机制,为进一步在体及临床研究提高更为可靠的依据。

- [PMID: 19095746 DOI: 10.1210/en.2008-1001]
- 13 Sakakura C, Hagiwara A, Yasuoka R, Fujita Y, Nakanishi M, Masuda K, Kimura A, Nakamura Y, Inazawa J, Abe T, Yamagishi H. Amplification and over-expression of the AIB1 nuclear receptor co-activator gene in primary gastric cancers. *Int J Cancer* 2000; 89: 217-223 [PMID: 10861496 DOI: 10.1002/1097-0215(20000520)89:]
 - 14 Wang Y, Wu MC, Sham JS, Zhang W, Wu WQ, Guan XY. Prognostic significance of c-myc and AIB1 amplification in hepatocellular carcinoma. A broad survey using high-throughput tissue microarray. *Cancer* 2002; 95: 2346-2352 [PMID: 12436441 DOI: 10.1002/cncr.10963]
 - 15 Henke RT, Haddad BR, Kim SE, Rone JD, Mani A, Jessup JM, Wellstein A, Maitra A, Riegel AT. Overexpression of the nuclear receptor coactivator AIB1 (SRC-3) during progression of pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6134-6142 [PMID: 15448000 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0561]
 - 16 李睿, 陈燕. 类固醇激素受体共活化因子3(SRC-3)在天然药物治疗恶性血液病中的意义. 华中科技大学, 2009: 20-47
 - 17 Li R, Chen Y, Zhao F, Liu Y, Wen L, Zeng LL. [Effects of gambogic acid on the regulation of steroid receptor coactivator-3 in A549 cells]. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2009; 31: 810-814 [PMID: 20137343 DOI: 10.1007/s11670-009-0068-x]
 - 18 Gomme PT, McCann KB, Bertolini J. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. *Drug Discov Today* 2005; 10: 267-273 [PMID: 15708745 DOI: 10.1016/S1359-6446(04)03333-1]
 - 19 Trowbridge IS, Lopez F. Monoclonal antibody to transferrin receptor blocks transferrin binding and inhibits human tumor cell growth in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79: 1175-1179 [PMID: 6280171 DOI: 10.1073/pnas.79.4.1175]
 - 20 Kasibhatla S, Jessen KA, Maliartchouk S, Wang JY, English NM, Drewe J, Qiu L, Archer SP, Ponce AE, Sirisoma N, Jiang S, Zhang HZ, Gehlsen KR, Cai SX, Green DR, Tseng B. A role for transferrin receptor in triggering apoptosis when targeted with gambogic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 12095-12100 [PMID: 16103367 DOI: 10.1073/pnas.0406731102]
 - 21 Pandey MK, Sung B, Ahn KS, Kunnumakkara AB, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Gambogic acid, a novel ligand for transferrin receptor, potentiates TNF-induced apoptosis through modulation of the nuclear factor-kappaB signaling pathway. *Blood* 2007; 110: 3517-3525 [PMID: 17673602 DOI: 10.1182/blood-2007-03-079616]
 - 22 Counter CM, Meyerson M, Eaton EN, Ellisen LW, Caddle SD, Haber DA, Weinberg RA. Telomerase activity is restored in human cells by ectopic expression of hTERT (hEST2), the catalytic subunit of telomerase. *Oncogene* 1998; 16: 1217-1222 [PMID: 9528864 DOI: 10.1038/sj.onc.1201882]
 - 23 Shay JW, Wright WE. Role of telomeres and telomerase in cancer. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 349-353 [PMID: 22015685 DOI: 10.1016/j.semcancer.2011.10.001]
 - 24 Zhao Q, Yang Y, Yu J, You QD, Zeng S, Gu HY, Lu N, Qi Q, Liu W, Wang XT, Guo QL. Posttranscriptional regulation of the telomerase hTERT by gambogic acid in human gastric carcinoma 823 cells. *Cancer Lett* 2008; 262: 223-231 [PMID: 18226852 DOI: 10.1016/j.canlet.2007.08.015]
 - 25 Yu J, Guo QL, You QD, Lin SS, Li Z, Gu HY, Zhang HW, Tan Z, Wang X. Repression of telomerase reverse transcriptase mRNA and hTERT promoter by gambogic acid in human gastric carcinoma cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 58: 434-443 [PMID: 16470410 DOI: 10.1007/s00280-005-0177-2]
 - 26 Guo QL, Lin SS, You QD, Gu HY, Yu J, Zhao L, Qi Q, Liang F, Tan Z, Wang X. Inhibition of human telomerase reverse transcriptase gene expression by gambogic acid in human hepatoma SMMC-7721 cells. *Life Sci* 2006; 78: 1238-1245 [PMID: 16257012]
 - 27 Bates AD, Maxwell A. Energy coupling in type II topoisomerases: why do they hydrolyze ATP? *Biochemistry* 2007; 46: 7929-7941 [PMID: 17580973 DOI: 10.1021/bi700789g]
 - 28 Luo K, Yuan J, Chen J, Lou Z. Topoisomerase IIalpha controls the decatenation checkpoint. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 204-210 [PMID: 19098900 DOI: 10.1038/ncb1828]
 - 29 Terry SY, Riches AC, Bryant PE. Suppression of topoisomerase IIalpha expression and function in human cells decreases chromosomal radiosensitivity. *Mutat Res* 2009; 663: 40-45 [PMID: 19428368 DOI: 10.1016/j.mrfmmm]
 - 30 Qin Y, Meng L, Hu C, Duan W, Zuo Z, Lin L, Zhang X, Ding J. Gambogic acid inhibits the catalytic activity of human topoisomerase IIalpha by binding to its ATPase domain. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 2429-2440 [PMID: 17876042 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0147]
 - 31 胡以平. 医学细胞生物学. 第1版. 北京: 高等教育出版社, 2009: 228-241
 - 32 Yu J, Guo QL, You QD, Zhao L, Gu HY, Yang Y, Zhang HW, Tan Z, Wang X. Gambogic acid-induced G2/M phase cell-cycle arrest via disturbing CDK7-mediated phosphorylation of CDC2/p34 in human gastric carcinoma BGC-823 cells. *Carcinogenesis* 2007; 28: 632-638 [PMID: 17012222 DOI: 10.1093/carcin/bgl168]
 - 33 Zhang HZ, Kasibhatla S, Wang Y, Herich J, Guastella J, Tseng B, Drewe J, Cai SX. Discovery, characterization and SAR of gambogic acid as a potent apoptosis inducer by a HTS assay. *Bioorg Med Chem* 2004; 12: 309-317 [PMID: 14723951 DOI: 10.1016/j.bmc.2003.11.013]
 - 34 Shimanuki Y, Takahashi K, Cui R, Hori S, Takahashi F, Miyamoto H, Fukurchi Y. Role of serum vascular endothelial growth factor in the prediction of angiogenesis and prognosis for non-small cell lung cancer. *Lung* 2005; 183: 29-42 [PMID: 15793665 DOI: 10.1007/s00408-004-2521-4]
 - 35 Nesbit M. Abrogation of tumor vasculature using gene therapy. *Cancer Metastasis Rev* 2000; 19: 45-49 [PMID: 11191062 DOI: 10.1023/A:]
 - 36 Lu N, Yang Y, You QD, Ling Y, Gao Y, Gu HY, Zhao L, Wang XT, Guo QL. Gambogic acid inhibits angiogenesis through suppressing vascular endothelial growth factor-induced tyrosine phosphorylation of KDR/Flk-1. *Cancer Lett* 2007; 258: 80-89 [PMID: 17920764 DOI: 10.1016/j.canlet.2007.08.015]
 - 37 Yi T, Yi Z, Cho SG, Luo J, Pandey MK, Aggarwal BB, Liu M. Gambogic acid inhibits angiogenesis and prostate tumor growth by suppressing vascular endothelial growth factor receptor 2 signaling. *Cancer Res* 2008; 68: 1843-1850 [PMID: 18339865 DOI: 10.1158/0008-5472]

- 38 Altieri DC. Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer. *Oncogene* 2003; 22: 8581-8589 [PMID: 14634620 DOI: 10.1038/sj.onc.1207113]
- 39 黄恺飞, 陆云华, 何睿, 奚涛. 藤黄酸对胃癌BGC-803细胞凋亡的作用及对survivin基因表达的影响. *中国医科大学学报* 2008; 37: 474-478
- 40 Wang T, Wei J, Qian X, Ding Y, Yu L, Liu B. Gambogic acid, a potent inhibitor of survivin, reverses docetaxel resistance in gastric cancer cells. *Cancer Lett* 2008; 262: 214-222 [PMID: 18248784 DOI: 10.1016/j.canlet.2007.12.004]
- 41 Wang Z. Roles of K⁺ channels in regulating tumour cell proliferation and apoptosis. *Pflugers Arch* 2004; 448: 274-286 [PMID: 15048575 DOI: 10.1007/s00424-004-1258-5]
- 42 瓮占平, 王波. TASK-3钾离子通道的研究现状. *国际病理科学与临床杂志* 2006; 26: 225-231
- 43 Pillozzi S, Brizzi MF, Balzi M, Crociani O, Cherubini A, Guasti L, Bartolozzi B, Becchetti A, Wanke E, Bernabei PA, Olivotto M, Pegoraro L, Arcangeli A. HERG potassium channels are constitutively expressed in primary human acute myeloid leukemias and regulate cell proliferation of normal and leukemic hemopoietic progenitors. *Leukemia* 2002; 16: 1791-1798 [PMID: 12200695 DOI: 10.1038/sj.leu.2402572]
- 44 Lastraioli E, Guasti L, Crociani O, Polvani S, Hofmann G, Witchel H, Bencini L, Calistri M, Messerini L, Scatizzi M, Moretti R, Wanke E, Olivotto M, Mugnai G, Arcangeli A. herg1 gene and HERG1 protein are overexpressed in colorectal cancers and regulate cell invasion of tumor cells. *Cancer Res* 2004; 64: 606-611 [PMID: 14744775 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-2360]
- 45 Wang H, Zhang Y, Cao L, Han H, Wang J, Yang B, Nattel S, Wang Z. HERG K⁺ channel, a regulator of tumor cell apoptosis and proliferation. *Cancer Res* 2002; 62: 4843-4848 [PMID: 12208728]
- 46 崔国惠, 舒文秀, 吴青, 陈燕. 藤黄酸对K562细胞hERG钾通道蛋白的调控作用. *中草药* 2009; 40: 915-919
- 47 Allen TD, Cronshaw JM, Bagley S, Kiseleva E, Goldberg MW. The nuclear pore complex: mediator of translocation between nucleus and cytoplasm. *J Cell Sci* 2000; 113: 1651-1659 [PMID: 10769196]
- 48 Agudo D, Gómez-Esquer F, Martínez-Arribas F, Núñez-Villar MJ, Pollán M, Schneider J. Nup88 mRNA overexpression is associated with high aggressiveness of breast cancer. *Int J Cancer* 2004; 109: 717-720 [PMID: 14999780 DOI: 10.1002/ijc.20034]
- 49 舒文秀, 陈燕, 何静. 藤黄酸调节急性白血病细胞HL-60核孔蛋白Nup88的意义. *中华肿瘤杂志* 2008; 30: 484-486
- 50 舒文秀, 陈燕, 何静, 崔国惠. 藤黄酸对急性白血病细胞U937增殖和凋亡的影响及对核孔蛋白Nup88的调控作用. *中草药* 2008; 39: 74-78

■同行评价

本文结构层次清晰, 条理分明, 较全面的综述了藤黄酸的抗肿瘤作用的研究进展, 具有很好的学术价值。

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》于2012-12-26获得RCCSE中国权威学术期刊(A+)称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6 448种中文学术期刊参与评价, 计算出各刊的最终得分, 并将期刊最终得分按照从高到低依次排列, 按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。