

EGb761对顺铂和足叶乙甙诱导的胃癌SGC-7901细胞凋亡的增敏作用

毛业波, 刘诗权, 谭林, 周巧, 黄杰安

■背景资料

我国是胃癌高发区, 早期胃癌诊断困难, 大部分患者就诊时已是晚期, 需采取化疗为主的综合治疗, 然而胃癌细胞易对化疗药产生耐药性, 严重制约了化疗药物的应用。因此, 寻找一种高效低毒的化疗方案是目前研究焦点。

毛业波, 刘诗权, 谭林, 周巧, 黄杰安, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

毛业波, 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤的发病机制和防治的研究。

广西自然科学基金资助项目, No. 2011GXNSFA018182

广西卫生厅基金资助项目, No. GZKZ10-107

广西研究生教育创新计划基金资助项目, No. YCSZ2012034

作者贡献分布: 此课题由刘诗权与黄杰安设计; 研究过程由毛业波、谭林及周巧操作完成; 研究所用试剂和分析工具由刘诗权提供; 数据分析由毛业波完成; 本论文由毛业波与刘诗权完成。

通讯作者: 刘诗权, 副教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院消化科。

poempower@163.com

电话: 0771-5356501

收稿日期: 2013-08-14 修回日期: 2013-09-18

接受日期: 2013-09-30 在线出版日期: 2013-11-08

EGb761 enhances cisplatin- and etoposide-induced apoptosis of human gastric cancer SGC-7901 cells

Ye-Bo Mao, Shi-Quan Liu, Lin Tan, Qiao Zhou, Jie-An Huang

Ye-Bo Mao, Shi-Quan Liu, Lin Tan, Qiao Zhou, Jie-An Huang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2011GXNSFA018182; and the Foundation of Health Department of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. GZKZ10-107; the Graduate Education Innovation Program of Guangxi, No. YCSZ2012034

Correspondence to: Shi-Quan Liu, Associate Professor, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. poempower@163.com

Received: 2013-08-14 Revised: 2013-09-18

Accepted: 2013-09-30 Published online: 2013-11-08

Abstract

AIM: To assess the effect of Ginkgo biloba extract (EGb761) combined with cisplatin or etoposide on cell proliferation and apoptosis in human gastric cancer cell line SGC-7901 and to explore the possible mechanisms involved.

METHODS: SGC-7901 cells were treated with

EGb761, cisplatin, etoposide, or EGb761 combined with cisplatin or etoposide. Cell viability was measured by MTT assay, and apoptosis was measured by flow cytometry. The colorimetric method was used to detect the activities of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and catalase (CAT) and the content of malondialdehyde (MDA) in cells. The protein expression of extracellular signal-regulated kinase1/2 (ERK1/2), p-ERK1/2 and nuclear transcription factor-kappa B (NF-κB) p65 was determined by Western blot.

RESULTS: Monotherapy with each of EGb761, cisplatin and etoposide significantly inhibited the growth of SGC-7901 cells in a dose- and time-dependent manner. EGb761 significantly enhanced the inhibitory effect of cisplatin and etoposide on cell growth. Cells treated with EGb761 combined either cisplatin or EGb761 showed a significantly higher level of apoptosis than those treated with cisplatin or etoposide alone. Compared to the control group, the activities of SOD, GSH-Px and CAT were notably elevated (SOD: 16.57 U/mg prot ± 3.20 U/mg prot vs 25.96 U/mg prot ± 3.57 U/mg prot; CAT: 2.51 U/mg prot ± 0.32 U/mg prot vs 3.79 U/mg prot ± 0.55 U/mg prot; GSH-Px: 22.18 μmol/(min•mg) prot ± 4.36 μmol/(min•mg) prot vs 33.49 μmol/(min•mg) prot ± 5.64 μmol/(min•mg) prot; all $P < 0.05$) and the content of MDA was significantly decreased (2.46 nmol/mg prot ± 0.38 nmol/mg prot vs 1.42 nmol/mg prot ± 0.26 nmol/mg prot, $P < 0.05$) in cells treated with EGb761. The expression of ERK1/2, p-ERK1/2 and NF-κBp65 was significantly induced by cisplatin or etoposide, while EGb761 suppressed the expression of ERK1/2, p-ERK1/2 and NF-κBp65 induced by cisplatin or etoposide. The expression levels of ERK1/2, p-ERK1/2 and NF-κBp65 in the control group, cisplatin group, EGb761+ cisplatin group, etoposide group and EGb761+ etoposide group were as follows: ERK1/2: 0.496 ± 0.078, 0.831 ± 0.091, 0.521 ± 0.082, 0.816 ± 0.101, 0.489 ± 0.072; p-ERK1/2: 0.289 ± 0.032, 0.521 ± 0.068, 0.276 ±

■同行评议者

程英升, 教授, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

0.049, 0.486 ± 0.087 , 0.298 ± 0.053 ; NF- κ Bp65: 0.268 ± 0.038 , 0.456 ± 0.08 , 0.276 ± 0.052 , 0.446 ± 0.076 , 0.229 ± 0.056).

CONCLUSION: EGb761 enhances cisplatin- and etoposide-induced apoptosis of SGC-7901 cells possibly by enhancing cellular antioxidant capacity and suppressing the up-regulation of ERK, p-ERK and NF- κ Bp65 protein expression.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: EGb761; Gastric cancer; Cisplatin; Etoposide; Apoptosis

Mao YB, Liu SQ, Tan L, Zhou Q, Huang JA. EGb761 enhances cisplatin- and etoposide-induced apoptosis of human gastric cancer SGC-7901 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(31): 3330-3337 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3330.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i31.3330>

摘要

目的: 探讨银杏叶提取物(ginkgo biloba extract, EGb761)对顺铂或足叶乙甙诱导的胃癌细胞SGC-7901的增殖和凋亡的影响及其机制。

方法: EGb761、顺铂和足叶乙甙单用或者顺铂、足叶乙甙联合应用EGb761处理人胃癌细胞株SGC-7901, 采用四甲基偶氮唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)法检测细胞的增殖活性, 流式细胞仪检测细胞的凋亡, 化学比色法检测细胞中过氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和过氧化氢酶(catalase, CAT)的活性及丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量, 免疫印迹法检测细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)、磷酸化细胞外信号调节激酶(phosphorylation of ERK, p-ERK)和核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)p65的表达。

结果: EGb761、顺铂、足叶乙甙对胃癌细胞的增殖均具有抑制作用, 呈时间剂量依赖性, 并明显诱导细胞的凋亡。EGb761可明显增强顺铂或足叶乙甙的细胞生长抑制作用并提高细胞的凋亡水平。EGb761能显著提高细胞中SOD、CAT和GSH-Px的活性[对照组和EGb761组SOD活性: $16.57 \text{ U/mg prot} \pm 3.20 \text{ U/mg prot}$ vs $25.96 \text{ U/mg prot} \pm 3.57 \text{ U/mg prot}$; CAT的活性: $2.51 \text{ U/mg prot} \pm 0.32 \text{ U/mg}$

prot vs $3.79 \text{ U/mg prot} \pm 0.55 \text{ U/mg prot}$; GSH-Px的活性: $22.18 \text{ } \mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{mg}) \text{ prot} \pm 4.36 \text{ } \mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{mg}) \text{ prot}$ vs $33.49 \text{ } \mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{mg}) \text{ prot} \pm 5.64 \text{ } \mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{mg}) \text{ prot}$; 均 $P < 0.05$], 降低MDA的含量(对照组和EGb761组MDA的含量 $2.46 \text{ nmol/mg prot} \pm 0.38 \text{ nmol/mg prot}$ vs $1.42 \text{ nmol/mg prot} \pm 0.26 \text{ nmol/mg prot}$, $P < 0.05$), 同时能明显抑制由顺铂和足叶乙甙诱导的ERK、p-ERK和NF- κ Bp65的表达(对照组、顺铂组、EGb761+顺铂组、足叶乙甙组和EGb761+足叶乙甙组ERK的表达: 0.496 ± 0.078 , 0.831 ± 0.091 , 0.521 ± 0.082 , 0.816 ± 0.101 , 0.489 ± 0.072 ; p-ERK的表达: 0.289 ± 0.032 , 0.521 ± 0.068 , 0.276 ± 0.049 , 0.486 ± 0.087 , 0.298 ± 0.053 ; NF- κ Bp65的表达: 0.268 ± 0.038 , 0.456 ± 0.08 , 0.276 ± 0.052 , 0.446 ± 0.076 , 0.229 ± 0.056)。

结论: EGb761可增强顺铂或足叶乙甙对胃癌细胞生长抑制作用并提高细胞的凋亡水平。EGb761可能是通过增强细胞抗氧化能力, 下调ERK、p-ERK和NF- κ Bp65的表达而发挥作用。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 银杏叶提取物; 胃癌; 顺铂; 足叶乙甙; 细胞凋亡

核心提示: 银杏叶提取物(Ginkgo biloba extract, EGb761)可增强顺铂或足叶乙甙对胃癌细胞生长抑制作用并提高细胞的凋亡水平。EGb761可能是通过增强细胞抗氧化能力, 下调细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase)、磷酸化细胞外信号调节激酶(phosphorylation of ERK)和核因子- κ B(nuclear factor kappa B)p65的表达而发挥作用。

毛业波, 刘诗权, 谭林, 周巧, 黄杰安. EGb761对顺铂和足叶乙甙诱导的胃癌SGC-7901细胞凋亡的增敏作用. *世界华人消化杂志* 2013; 21(31): 3330-3337 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3330.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i31.3330>

0 引言

化疗作为治疗肿瘤的手段之一在胃癌的综合治疗中有重要的地位, 但多药耐药现象的普遍存在使化疗治疗面临着极大的困难。所以降低化疗耐药发生率, 提高化疗效果成为了胃癌治疗中急需解决的问题。最近有研究显示银杏叶提取物(extract of Ginkgo biloba, EGb)可增强大鼠

■研究前沿

银杏叶提取物能清除氧自由基, 减轻脂质过氧化, 增加抗氧化酶活性, 是较强的自由基清除剂, 研究表明, 银杏叶提取物对胃癌、口腔癌、乳腺癌、神经胶质瘤、肝癌和结肠癌等多种癌症具有抑制作用。

■相关报道

NF- κ B和MAPK通路参与调节细胞的增殖、分化以及维持细胞形态、凋亡等多种生理功能。化疗药可诱导胃癌细胞MAPK/ERK和NF- κ B信号通路的异常激活而降低胃癌细胞的化疗敏感性。

的抗氧化能力,并阻止胃癌癌前病变的进展^[1],而且银杏叶类黄酮能明显抑制人胃癌细胞的增殖,并诱导细胞凋亡^[2]。然而,EGb对胃癌化疗敏感性的影响还不明了。本研究在体外观察EGb761对顺铂和足叶乙甙诱导的胃癌细胞增殖和凋亡的影响,同时检测EGb761对胃癌细胞抗氧化能力以及细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、磷酸化细胞外信号调节激酶(phosphorylation of ERK, p-ERK)和核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)p65表达的影响,探讨EGb761对胃癌细胞化疗敏感性的影响及其机制。

1 材料和方法

1.1 材料 EGb761购自威玛舒培博士药厂;人胃癌细胞株SGC-7901购自中国科学院上海细胞生物所;胎牛血清、DMEM(高糖型)均购自Hyclone公司;四氮唑蓝(MTT)购自北京索莱宝科技有限公司;膜联蛋白V-异硫氰酸荧光素(Annexin V-fluorescein isothiocyanate, Annexin V-FITC)细胞凋亡检测试剂盒购自Roche公司;兔抗人ERK1/2、p-ERK多克隆抗体购自Cell Signaling Technology公司;兔抗人NF- κ Bp65多克隆抗体、辣根过氧化物酶标记山羊抗兔均购自Santa Cruz公司;氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和过氧化氢酶(catalase, CAT)的活性及丙二醛(malondialdehyde, MDA)检测试剂盒购自南京建成公司。

1.2 方法

1.2.1 MTT法检测细胞的增殖:取对数生长期的SGC-7901细胞,以 5×10^4 个/mL接种于96孔板,每孔200 μ L,每孔设5个复孔,培养12 h后,单药处理:分别单独加入不同终浓度的EGb761、顺铂或足叶乙甙,EGb761浓度为80、160、320、640和1280 μ g/mL,顺铂浓度为0.5、1、2、4和8 μ g/mL,足叶乙甙浓度为5、10、20、40和80 μ g/mL,处理12、24和48 h,并设不加药物的空白对照。联合处理:经0.5、1、2、4、8 μ g/mL顺铂或者5、10、20、40、80 μ g/mL足叶乙甙联合320 μ g/mL的EGb761处理24 h。处理后加入20 μ L浓度为5 mg/mL的MTT,继续培养4 h,弃上清。每孔加入二甲基亚砷150 μ L,振荡10 min。在酶标仪490 nm波长处检测各孔的吸光值(A值),计算细胞生存率。细胞生存率 = 加药孔A值/对照空A值 $\times 100\%$ 。

1.2.2 细胞凋亡的检测:将SGC-7901细胞分为对照组、EGb761组(320 μ g/mL)、顺铂组(2 μ g/mL)、足叶乙甙组(10 μ g/mL)、EGb761+顺铂组(320 μ g/mL EGb761+2 μ g/mL顺铂)和EGb761+足叶乙甙组(320 μ g/mL EGb761+10 μ g/mL足叶乙甙),处理24 h,收集各组细胞调整细胞数为 1×10^6 个/mL,用冷PBS洗涤细胞2次。加入结合缓冲液100 μ L、FITC 2 μ L和Annexin-V 2 μ L,室温避光15 min,进行流式细胞仪分析。

1.2.3 检测细胞中SOD、CAT、GSH-Px的活性及MDA的含量:收集细胞,将细胞悬浮于PBS中,用玻璃匀浆管在冰水浴条件,手动匀浆,取破碎好的匀浆液进行测定并按照说明书进行操作。

1.2.4 Western blot法检测细胞中ERK、p-ERK和NF- κ Bp65蛋白的表达:收集细胞,提取总蛋白,行聚丙烯酰胺凝胶电泳并转膜,脱脂奶粉进行封闭,加一抗4 $^{\circ}$ C振荡孵育过夜,再用辣根过氧化物酶标记的二抗37 $^{\circ}$ C孵育1 h,采用增强化学发光盒检测杂交信号,X线医学胶片上曝光显影,成像系统拍照,图像分析软件测量A值,以磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde phosphate dehydrogenase, GAPDH)为内参,蛋白相对表达强度 = 目的蛋白A值/GAPDH A值。

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件进行数据分析。所有实验均重复3次,数据以mean \pm SD差表示。两个均数比较采用ANOVA检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 顺铂、足叶乙甙或EGb761对SGC-7901细胞的增殖抑制作用 EGb761、顺铂或足叶乙甙对胃癌SGC-7901细胞均具有抑制作用,并呈时间剂量依赖性(图1)。

2.2 EGb761显著增强顺铂和足叶乙甙对胃癌细胞生长抑制作用 采用320 μ g/mL EGb761与不同浓度的顺铂或足叶乙甙联合处理细胞24 h后,细胞生长抑制作用较顺铂或足叶乙甙单用时明显增强,与单独作用时差异具有统计学意义($P < 0.01$,图2)。由此可见,顺铂或者足叶乙甙联合应用EGb761能进一步抑制胃癌细胞的生长。

2.3 EGb761可显著增强顺铂或足叶乙甙诱导的胃癌细胞凋亡 与对照组比较,EGb761组、顺铂组和足叶乙甙组明显抑制细胞凋亡($P < 0.01$),而EGb761联合顺铂组和EGb761联合足叶乙甙组凋亡率均显著高于单用药组($P < 0.01$,图3)。

2.4 细胞中SOD、CAT、GSH-Px的活性及MDA

表 1 细胞中SOD、CAT、GSH-Px的活性及MDA含量的变化 (mean ± SD)

分组	SOD(U/mg prot)	CAT(U/mg prot)	GSH-Px[μmol/(min·mg) prot]	MDA(nmol/mg prot)
对照组	16.57 ± 3.20	2.51 ± 0.32	22.18 ± 4.36	2.46 ± 0.38
EGb761组	25.96 ± 3.57 ^a	3.79 ± 0.55 ^a	33.49 ± 5.64 ^a	1.42 ± 0.26 ^a
顺铂组	17.36 ± 3.13	2.56 ± 0.37	23.98 ± 3.35	2.27 ± 0.39
足叶乙甙组	16.23 ± 2.79	2.61 ± 0.48	22.87 ± 4.34	2.33 ± 0.45
EGb761+顺铂组	27.35 ± 4.84 ^{ac}	3.91 ± 0.59 ^{ac}	34.68 ± 6.56 ^{ac}	1.39 ± 0.25 ^{ac}
EGb761+足叶乙甙组	26.40 ± 4.27 ^{ae}	3.84 ± 0.62 ^{ae}	35.33 ± 5.90 ^{ae}	1.40 ± 0.23 ^{ae}

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 顺铂组; ^e $P < 0.05$ vs 足叶乙甙组. EGb761: 银杏叶提取物; SOD: 氧化物歧化酶; CAT: 过氧化氢酶; GSH-Px: 谷胱甘肽过氧化物酶; MDA: 丙二醛.

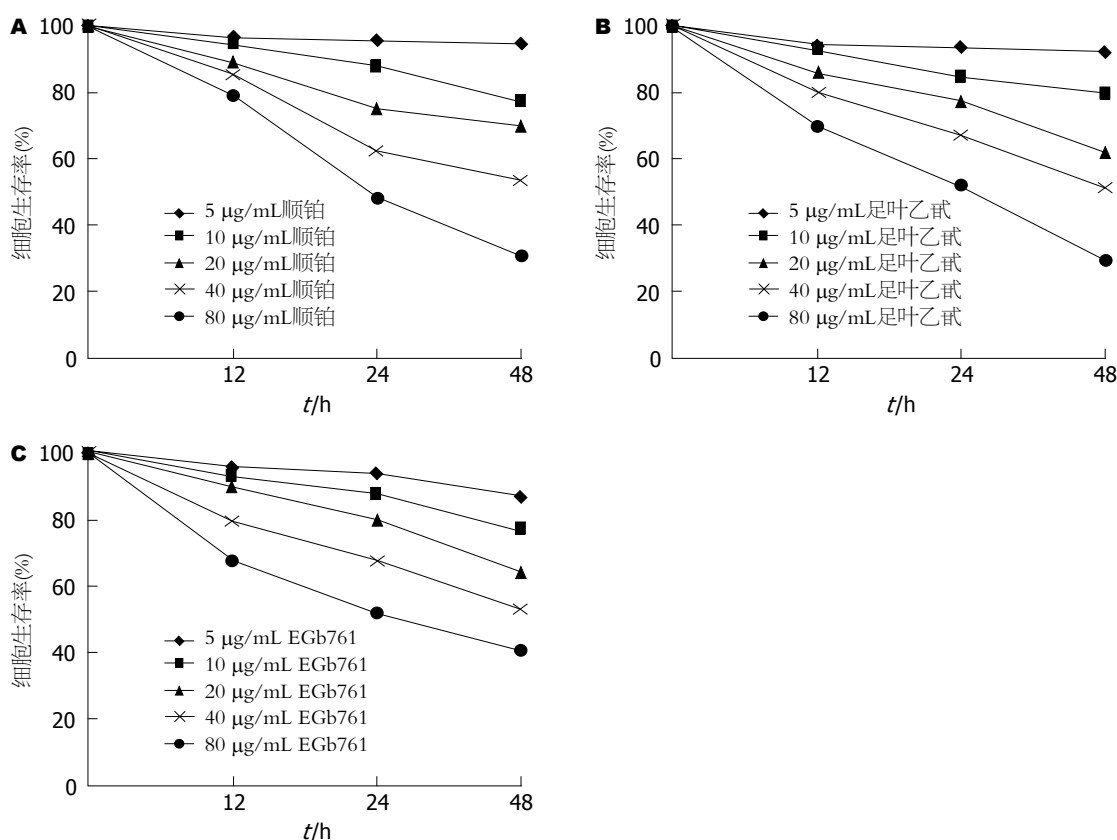


图 1 顺铂、足叶乙甙或EGb761对SGC-7901生存率的影响. A: 顺铂组; B: 足叶乙甙组; C: EGb761组. EGb761: 银杏叶提取物.

含量的变化 与对照组比较, 顺铂组和足叶乙甙组SOD、GSH-Px、CAT的活性和MDA含量改变无显著性, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 而EGb761组、EGb761+顺铂组、EGb761+足叶乙甙组SOD、GSH-Px和CAT的活性均明显升高, 而MDA的含量则显著减少, 差异有统计学意义($P < 0.05$). EGb761+顺铂组与单用顺铂组比较, EGb761+足叶乙甙组与单用足叶乙甙组比较, SOD、GSH-Px和CAT的活性均明显升高而MDA的含量显著减少, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 表1).

2.5 ERK、p-ERK以及NF-κBp65的表达 SGC-7901细胞中存在一定基础的ERK和磷酸化ERK和NF-κBp65蛋白表达, 顺铂或足叶乙甙作用后, ERK、p-ERK和NF-κBp65表达较对照组显著增强, 而EGb761联合顺铂或者足叶乙甙, 能够显著抑制ERK和磷酸化ERK以及NF-κBp65的表达($P < 0.05$, 图4).

3 讨论

我国是胃癌高发区, 早期胃癌诊断困难, 大部分患者就诊时已是晚期, 需采取化疗为主的综合

■创新点

本文从MAPK信号通路中ERK和p-ERK以及NF-κBp65的表达变化, 来观察EGb761对顺铂和足叶乙甙诱导的胃癌细胞增殖及凋亡的作用, 并探讨其可能的分子机制.

■应用要点

增强细胞抗氧化能力, 下调ERK、p-ERK和NF- κ Bp65的表达, 可能是EGb761对顺铂和足叶乙甙诱导的胃癌细胞凋亡的增敏作用的机制之一。本研究有助于了解EGb761对胃癌化疗效果的影响, 为提高胃癌化疗敏感性提供新思路。

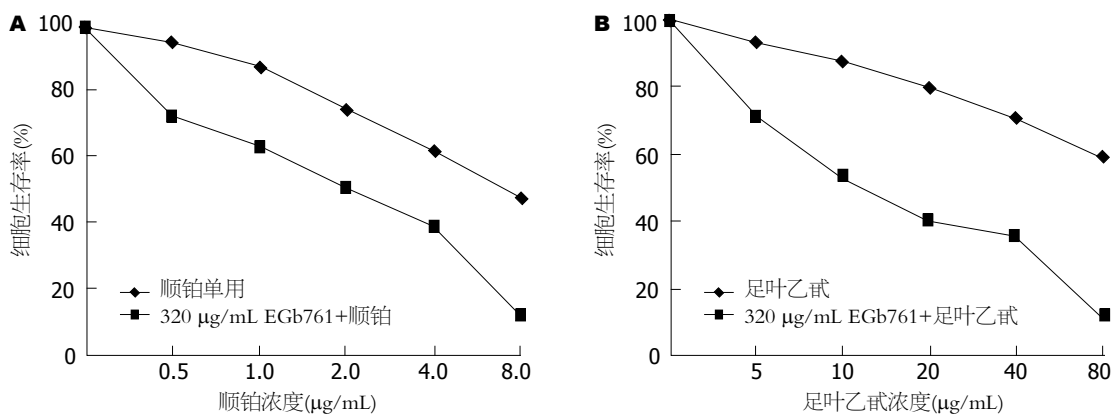


图2 EGb761联合顺铂或者足叶乙甙对SGC-7901生存率的影响. A: EGb761+顺铂组; B: EGb761+足叶乙甙组. EGb761: 银杏叶提取物.

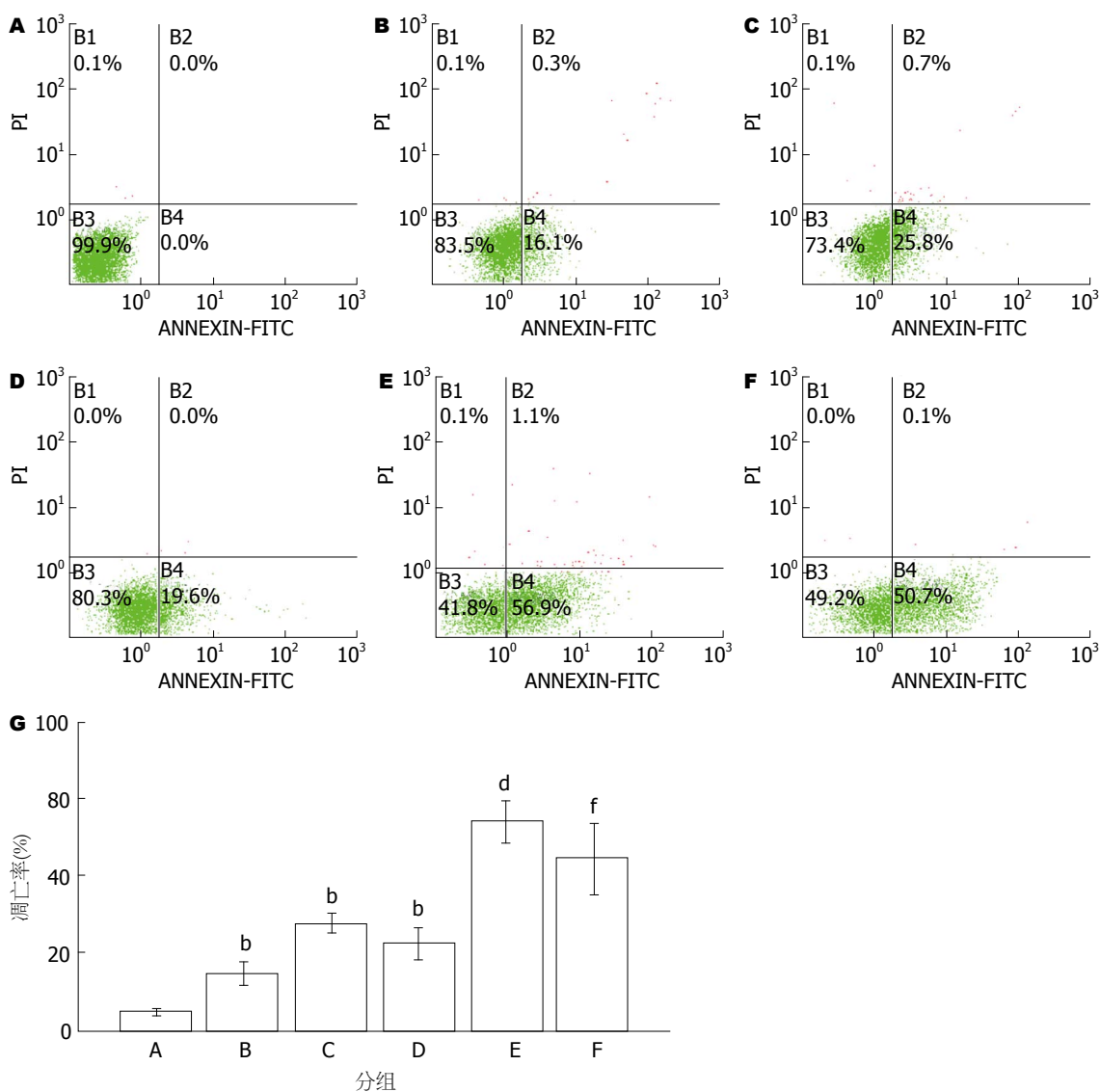


图3 流式细胞仪检测SGC-7901细胞的凋亡. A: 对照组; B: EGb761组; C: 顺铂组; D: 足叶乙甙组; E: EGb761+顺铂组; F: EGb761+足叶乙甙组. ^b $P < 0.01$ vs 对照组; ^d $P < 0.01$ vs 顺铂组; ^f $P < 0.01$ vs 足叶乙甙组. EGb761: 银杏叶提取物.

治疗, 然而胃癌细胞易对化疗药产生耐药性, 严重制约了化疗药物的应用. 因此, 寻找一种高效

低毒的化疗方案是目前研究的焦点^[3]. 银杏叶在我国用于入药已有数千年历史, EGb的主要成

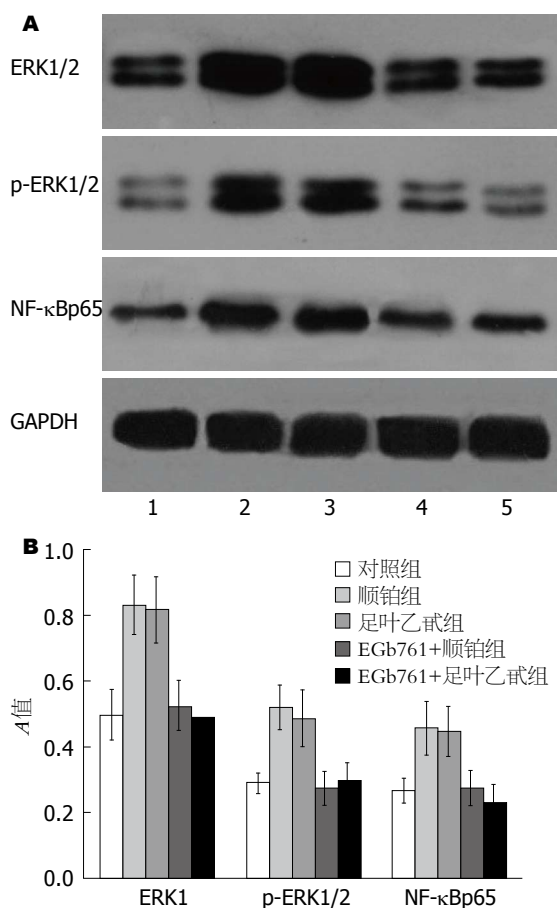


图4 ERK、p-ERK和NF-κB蛋白的表达情况. A: Western blot结果; B: 各蛋白A值. 1: 对照组; 2: 顺铂组; 3: 足叶乙甙组; 4: EGb761+顺铂组; 5: EGb761+足叶乙甙组. EGb761: 银杏叶提取物; NF-κBp65: 核因子-κBp65; ERK1/2: 细胞外信号调节激酶; p-ERK1/2: 磷酸化细胞外信号调节激酶; GAPDH: 磷酸甘油醛脱氢酶.

分是黄酮类化合物和萜烯. 目前国际上将银杏叶提取物标准品命名为EGb761, 其中银杏黄酮 $\geq 24\%$, 槲皮素与山奈酚峰比在0.8-1.5之间, 银杏总内酯 $\geq 6\%$, 银杏酸 < 5 ppm. EGb多用于治疗脑供血不足^[4]、老年人轻度认知障碍^[5]、Parkinson's病^[6]以及痴呆^[7]等多因素所致的疾病. 近年来的许多基础及临床研究发现EGb对多种肿瘤具有抑制作用, EGb761可以有效抑制白血病细胞的增殖活性^[8], 诱导口腔癌细胞^[9]、人乳腺癌细胞^[10,11]、神经胶质瘤和肝癌细胞的凋亡^[12,13], 能够诱导结肠癌周期G₀/G₁的停滞和细胞凋亡^[14], EGb可降低阿霉素的心脏不良反应, 可用于辅助化疗^[15]. 本研究结果提示, EGb761和顺铂或足叶乙甙联合应用时, 细胞生存率明显降低且凋亡率显著增高, 表明EGb761能增强胃癌细胞的化疗敏感性.

研究表明EGb761能清除氧自由基, 减轻脂

质过氧化, 增加抗氧化酶活性, 是较强的自由基清除剂^[16], 而由自由基引起的组织损伤和细胞结构的破坏在肿瘤的发生进程中起着重要作用^[17]. 氧自由基的活化能够引起胃非黏液性瘤癌变, 而极低的抗氧化能力可导致胃黏液腺瘤癌变^[18]. 实验结果显示EGb761能明显提高SOD、GSH-Px和CAT的活性并降低MDA的含量, 显示EGb761可能是通过抗氧化应激增强胃癌化疗敏感性.

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是机体正常代谢不断产生的产物, 正常情况下由于自由基清除酶的存在, 不会造成细胞损伤, 但许多癌细胞比正常细胞新陈代谢快, 这通常导致ROS数量显著增加, 可诱导DNA损伤^[19]. 氧自由基造成的DNA损伤被认为是肿瘤发生和发展的重要原因^[17]. ROS的产生超过细胞的防护系统, 一些信号蛋白激酶和转录调节因子被激活, 包括ERK^[20,21]和NF-κB^[22,23]. NF-κB和ERK虽然是不同的信号转导通路, 但Kefaloyianni等^[24]证实氧化应激是两条途径的交叉应答, ERK信号级联反应激活后由胞质转位入胞核, 作用于核转录因子NF-κB等调控基因表达. 我们以前研究表明NF-κB和MAPK通路参与调节细胞的增殖、分化以及维持细胞形态、凋亡等多种生理功能, 并且MAPK/ERK和NF-κB通路的活化与肿瘤的发生发展、肿瘤细胞的侵袭转移密切相关^[25,26]. 此外, 我们以前的研究也发现EGb不但可以阻断氧化应激, 还可以抑制NF-κB通路的活化^[27,28], 而化疗药可诱导胃癌细胞MAPK/ERK和NF-κB信号通路的异常激活而降低胃癌细胞的化疗敏感性^[29,30]. 本实验显示EGb761能增强胃癌细胞的抗氧化能力, 有效抑制ERK、p-ERK和NF-κB的表达. 表明EGb761可能是通过增强胃癌细胞的抗氧化能力, 进而抑制ERK和NF-κB通路的活化, 从而提高胃癌细胞化疗敏感性.

4 参考文献

- Jiang XY, Qian LP, Zheng XJ, Xia YY, Jiang YB, Sun da Y. Interventional effect of Ginkgo biloba extract on the progression of gastric precancerous lesions in rats. *J Dig Dis* 2009; 10: 293-299 [PMID: 19906108 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2009.00398.x]
- 张凤, 杨桂文, 张金凤, 安利国. 银杏叶类黄酮对人胃癌细胞BGC823体外的增殖抑制作用. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2627-2629
- Kasibhatla S, Tseng B. Why target apoptosis in cancer treatment? *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 573-580 [PMID: 12813137]
- Vilar JB, Leite KR, Chen Chen L. Antimutagenicity protection of Ginkgo biloba extract (Egb 761)

■同行评价

银杏叶提取物EGb可增强大鼠的抗氧化能力, 并阻止胃癌癌前病变的进展, 而且银杏叶类黄酮能明显抑制人胃癌细胞的增殖, 并诱导细胞凋亡. EGb761能增强胃癌细胞的抗氧化能力, 有效抑制ERK、p-ERK和NF-κB的表达. 表明EGb761可能是通过增强胃癌细胞的抗氧化能力, 进而抑制ERK和NF-κB通路的活化, 从而提高胃癌细胞化疗敏感性, 具有一定的指导意义.

- against mitomycin C and cyclophosphamide in mouse bone marrow. *Genet Mol Res* 2009; 8: 328-333 [PMID: 19440968]
- 5 MacLennan KM, Darlington CL, Smith PF. The CNS effects of Ginkgo biloba extracts and ginkgolide B. *Prog Neurobiol* 2002; 67: 235-257 [PMID: 12169298 DOI: S0301008202000151]
 - 6 El-Ghazaly MA, Sadik NA, Rashed ER, Abd El-Fattah AA. Neuroprotective effect of EGb761(R) and low-dose whole-body γ -irradiation in a rat model of Parkinson's disease. *Toxicol Ind Health* 2013 May 21. [Epub ahead of print] [PMID: 23696346 DOI: 10.1177/0748233713487251]
 - 7 Rainer M, Mucke H, Schlaefke S. Ginkgo biloba extract EGb 761 in the treatment of dementia: a pharmacoeconomic analysis of the Austrian setting. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125: 8-15 [PMID: 23292640 DOI: 10.1007/s00508-012-0307-x]
 - 8 Feng X, Zhang L, Zhu H. Comparative anticancer and antioxidant activities of different ingredients of Ginkgo biloba extract (EGb 761). *Planta Med* 2009; 75: 792-796 [PMID: 19288403 DOI: 10.1055/s-0029-1185451]
 - 9 Kang JW, Kim JH, Song K, Kim SH, Yoon JH, Kim KS. Kaempferol and quercetin, components of Ginkgo biloba extract (EGb 761), induce caspase-3-dependent apoptosis in oral cavity cancer cells. *Phytother Res* 2010; 24 Suppl 1: S77-S82 [PMID: 19585476 DOI: 10.1002/ptr.2913]
 - 10 Yi SY, Nan KJ, Chen SJ. [Effect of extract of Ginkgo biloba on doxorubicin-associated cardiotoxicity in patients with breast cancer]. *Zhongguo Zhongxi yi Jiehe Zazhi* 2008; 28: 68-70 [PMID: 18418975]
 - 11 Park YJ, Kim MJ, Kim HR, Yi MS, Chung KH, Oh SM. Chemopreventive effects of Ginkgo biloba extract in estrogen-negative human breast cancer cells. *Arch Pharm Res* 2013; 36: 102-108 [PMID: 23335025 DOI: 10.1007/s12272-013-0002-0]
 - 12 Pretner E, Amri H, Li W, Brown R, Lin CS, Makariou E, Defeudis FV, Drieu K, Papadopoulos V. Cancer-related overexpression of the peripheral-type benzodiazepine receptor and cytostatic anticancer effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761). *Anticancer Res* 2006; 26: 9-22 [PMID: 16475673]
 - 13 Li W, Pretner E, Shen L, Drieu K, Papadopoulos V. Common gene targets of Ginkgo biloba extract (EGb 761) in human tumor cells: relation to cell growth. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2002; 48: 655-662 [PMID: 12396076]
 - 14 Chen XH, Miao YX, Wang XJ, Yu Z, Geng MY, Han YT, Wang LX. Effects of Ginkgo biloba extract EGb761 on human colon adenocarcinoma cells. *Cell Physiol Biochem* 2011; 27: 227-232 [PMID: 21471711 DOI: 10.1159/000327948]
 - 15 Liu TJ, Yeh YC, Ting CT, Lee WL, Wang LC, Lee HW, Wang KY, Lai HC, Lai HC. Ginkgo biloba extract 761 reduces doxorubicin-induced apoptotic damage in rat hearts and neonatal cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* 2008; 80: 227-235 [PMID: 18632596 DOI: 10.1093/cvr/cvn192]
 - 16 Mahadevan S, Park Y. Multifaceted therapeutic benefits of Ginkgo biloba L.: chemistry, efficacy, safety, and uses. *J Food Sci* 2008; 73: R14-R19 [PMID: 18211362 DOI: 10.1111/j.1750-3841.2007.00597.x]
 - 17 Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem* 2004; 266: 37-56 [PMID: 15646026]
 - 18 Wang SH, Wang YZ, Zhang KY, Shen JH, Zhou HQ, Qiu XY. Effect of superoxide dismutase and malondialdehyde metabolic changes on carcinogenesis of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4305-4310 [PMID: 16038025]
 - 19 Scott TL, Rangaswamy S, Wicker CA, Izumi T. Repair of oxidative DNA damage and cancer: recent progress in DNA base excision repair. *Antioxid Redox Signal* 2013 Oct 15. [Epub ahead of print] [PMID: 23901781 DOI: 10.1089/ars.2013.5529]
 - 20 Xiao H, Wang J, Yuan L, Xiao C, Wang Y, Liu X. Chicoric acid induces apoptosis in 3T3-L1 preadipocytes through ROS-mediated PI3K/Akt and MAPK signaling pathways. *J Agric Food Chem* 2013; 61: 1509-1520 [PMID: 23363008 DOI: 10.1021/jf3050268]
 - 21 Conde de la Rosa L, Schoemaker MH, Vrenken TE, Buist-Homan M, Havinga R, Jansen PL, Moshage H. Superoxide anions and hydrogen peroxide induce hepatocyte death by different mechanisms: involvement of JNK and ERK MAP kinases. *J Hepatol* 2006; 44: 918-929 [PMID: 16310883 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.07.034]
 - 22 Sfikas A, Batsi C, Tselikou E, Vartholomatos G, Monokrousos N, Pappas P, Christoforidis S, Tzavaras T, Kanavaros P, Gorgoulis VG, Marcu KB, Kolettas E. The canonical NF- κ B pathway differentially protects normal and human tumor cells from ROS-induced DNA damage. *Cell Signal* 2012; 24: 2007-2023 [PMID: 22750558 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.06.010]
 - 23 Ji LL, Gomez-Cabrera MC, Vina J. Role of nuclear factor kappaB and mitogen-activated protein kinase signaling in exercise-induced antioxidant enzyme adaptation. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32: 930-935 [PMID: 18059618 DOI: 10.1139/H07-098]
 - 24 Kefaloyianni E, Gaitanaki C, Beis I. ERK1/2 and p38-MAPK signalling pathways, through MSK1, are involved in NF-kappaB transactivation during oxidative stress in skeletal myoblasts. *Cell Signal* 2006; 18: 2238-2251 [PMID: 16806820 DOI: 10.1016/j.cellsig.2006.05.004]
 - 25 Liu SQ, Huang JA, Qin MB, Su YJ, Lai MY, Jiang HX, Tang GD. Sphingosine kinase 1 enhances colon cancer cell proliferation and invasion by upregulating the production of MMP-2/9 and uPA via MAPK pathways. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 1569-1578 [PMID: 22684547 DOI: 10.1007/s00384-012-1510-y]
 - 26 刘诗权, 覃蒙斌, 钟月圆, 黄杰安, 唐国都, 姜海行. 鞘氨醇激酶-1调控ERK和NF- κ B通路促进HT-29细胞的增殖和侵袭. *中国现代医学杂志* 2011; 21: 1849-1853
 - 27 Liu SQ, Yu JP, Chen HL, Luo HS, Chen SM, Yu HG. Therapeutic effects and molecular mechanisms of Ginkgo biloba extract on liver fibrosis in rats. *Am J Chin Med* 2006; 34: 99-114 [PMID: 16437743 DOI: 10.1142/S0192415X06003679]
 - 28 刘诗权, 于皆平, 罗和生, 冉宗学. 银杏叶萃取物对大鼠纤维化肝脏NF- κ B的影响. *世界华人消化* 2002; 10: 992-926
 - 29 Liu SQ, Yu JP, Yu HG, Lv P, Chen HL. Activation of Akt and ERK signalling pathways induced by etoposide confer chemoresistance in gastric cancer cells. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 310-318 [PMID: 16527552 DOI: 10.1016/j.dld.2006.01.012]
 - 30 Manu KA, Shanmugam MK, Ramachandran L, Li F, Fong CW, Kumar AP, Tan P, Sethi G. First

evidence that γ -tocotrienol inhibits the growth of human gastric cancer and chemosensitizes it to capecitabine in a xenograft mouse model through

the modulation of NF- κ B pathway. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2220-2229 [PMID: 22351692 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2470]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



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》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology], 是一本由来自国内30个省、市、自治区、特别行政区的483位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。