

抗肿瘤中药对 DNA 去甲基化作用的研究进展

张敏, 朱卫丰, 嵇琴, 孙振, 周莹, 章明, 彭淑红*

(江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室,
中医基础理论分化发展研究中心, 生命科学学院, 南昌 330004)

[摘要] DNA 的高甲基化与肿瘤的发生密不可分。逆转肿瘤细胞 DNA 异常高甲基化、恢复抑癌基因或 DNA 修复基因的表达成为抗肿瘤新药开发和研究的新热点。相对于化学药物靶点的单一性及耐药性, 中药具有全方位、多靶点治疗等优势。但关于中药对 DNA 去甲基化作用的文献报道有限, 且鲜有此方面的综述。本文把相关 DNA 去甲基化的抗肿瘤中药及中药成分进行了梳理, 根据中药功效将其分成清热类、活血化瘀类、祛风除湿类及其他类, 叙述这些中药对不同肿瘤的不同靶基因的去甲基化作用, 并对其研究前景进行展望。包括癌症在内的许多疾病与 DNA 的高甲基化有关, 开发去甲基化的药物是治疗疾病的一条可行途径。中药的资源丰富, 其包含的化学成分更是复杂多样, 这为研究开发去甲基化的药物提供了重要的资源。

[关键词] DNA 去甲基化; 中药; 抗肿瘤; 清热类

[中图分类号] R283.6; R945; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)23-0224-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2015230224

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20151022.1415.040.html>

[网络出版时间] 2015-10-22 14:15

Research Progress of DNA Demethylation of Anti-tumor Traditional Chinese Medicines ZHANG Min, ZHU Wei-feng, JI Qin, SUN Zhen, ZHOU Ying, ZHANG Ming, PENG Shu-hong* (*Key Laboratory of Modern Preparation of Tradition Chinese Medicine (TCM), Ministry of Education, Research Center for Differentiation and Development of Basic Theory of TCM, College of Life Sciences, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China*)

[Abstract] High methylation of DNA is closely related to occurrence of tumor. Reversing aberrant methylation of DNA of tumor cells, restoring expression of tumor suppressor gene or DNA repair gene become new hot spots in development and research of anti-tumor drugs. Compared to single target point and resistance of chemical drugs, traditional Chinese medicine (TCM) has advantages of comprehensive and multiple targets for treatment. However, there are few reports on effect of TCM on DNA demethylation. In this paper, anti-tumor TCM and composition in TCM on DNA demethylation are combed. All these TCM were classified into four types based on their efficacy, including heat-clearing, activating blood circulation to remove stasis, anti-rheumatism and others. Demethylation effects of these Chinese herbs on different target genes in different tumors were described, and prospects of this study were also discussed.

[Key words] DNA demethylation; traditional Chinese medicine; anti-tumor; heat-clearing category

恶性肿瘤是危害人类健康的重大疾病,其发病机制复杂, DNA 的异常甲基化与肿瘤的发生与发展关系密切,是目前肿瘤研究的热点之一。而一些重要基因如抑癌基因, DNA

修复基因启动子区 CpG 岛发生 DNA 高甲基化会导致其功能的丧失,从而导致正常细胞的生长分化调控失常及 DNA 损伤不能被及时修复,这与多种肿瘤形成密切相关。如抑癌

[收稿日期] 20150626(013)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81260648, 81260524); 江西省卫生厅中医药科研项目(2011A141); 江西省卫生厅科技计划项目(20122030); 江西中医药大学校级课题(2012ZR006, JZYC15S06)

[第一作者] 张敏, 硕士, 从事中药药性和药剂学研究, Tel: 0791-87142858; E-mail: 529301460@qq.com

[通讯作者] * 彭淑红, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事生物化学与分子生物学研究, Tel: 0791-87142858; E-mail: yaomoon@126.com

基因 p16 启动子的高甲基化与头颈鳞状细胞癌^[1]、子宫内膜癌^[2]、肝癌^[3]、直肠癌^[4]等的发生密切相关。抑癌基因 RASSF1A 的高甲基化与胃癌^[5]、肺癌^[6]、卵巢癌^[7]、前列腺癌^[8]、子宫内膜癌^[9]、膀胱癌^[10]、乳腺癌^[11]等发生有很高的相关性。又如参与 DNA 碱基修复的 Nei 核酸内切酶 VIII 样蛋白 1 (Nei endonuclease VIII-like 1, NEIL1) 在非小细胞肺癌^[12]和头颈鳞状细胞癌^[13]中存在高甲基化,且伴随该基因表达量的降低。

DNA 甲基化是应答机体内外环境条件变化而进行的一种表观遗传修饰方式,这种修饰方式可逆^[14],为治疗多基因复杂疾病提供了一条可能途径。于是逆转肿瘤细胞 DNA 异常高甲基化、恢复抑癌基因或 DNA 修复基因的表达成为抗肿瘤新药开发和研究的新热点。基于 DNA 去甲基化策略开发的治疗肿瘤的中药有较多报导^[15-16]。而关于中药对 DNA 的去甲基化作用报导较少,也鲜见有相关综述。与西药相比,中药作用于多个靶点,不容易产生耐药性,且副作用小。认识中药对肿瘤相关基因 DNA 的去甲基化作用,对于研究与开发中药类的抗肿瘤药物具有重要意义。本文对具有去甲基化作用的中药的研究概况进行综述,将目前报导的具有去甲基化作用的中药根据其功效进行分类,分别为清热药、活血化瘀药、祛风除湿药,另外就不能明确其功效分类的药物(包括复方)列为其他类进行介绍,同时对其研究前景进行展望,为基于 DNA 去甲基化角度研究与开发抗肿瘤中药提供借鉴。

1 清热类中药的 DNA 去甲基化作用

天花粉为清热泻火类药物,主要用于治疗热病口渴、黄疸、肺燥咳血、痈肿等,蛋白为其有效成分。近年来发现天花粉蛋白(trichosanthin, TCS)可通过逆转一些基因的甲基化而发挥疗效。其对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的脾酪氨酸激酶(spleentirosinekinase, syk)基因有明显的去甲基化作用^[17],并且对人宫颈癌细胞 HeLa 和 Caski 的 APC (adenomatous polyposis coli) 和 TSLC1 (tumor suppressor in lung cancer 1) 基因也有去甲基化作用^[18]。另外,重组天花粉蛋白也表现出类似的功效,对人宫颈癌 HeLa 细胞的 p27 基因及宫颈癌 Caski 细胞的 p73 基因有明显的去甲基化作用,且这种去甲基化作用可能是通过抑制 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1) 的表达来实现^[19-20]。

清热药苦参主要的化学成分为苦参碱,有文献报导苦参碱具有抗癌活性。郑海涛^[21]研究发现苦参碱处理人白血病 K562 细胞后, RIZ1 (retinoblastoma protein-interacting zinc finger gene 1) 启动子发生去甲基化从而导致其 mRNA 水平明显升高。Qin 等^[22]对苦参碱进行体外研究发现,苦参碱能通过上调或下调肿瘤相关蛋白的表达来抑制 HepG2 细胞增殖。但娄诚^[23]研究发现苦参尽管能显著抑制 HepG2 的增殖,显著增加抑癌基因 p16 和 p53 基因的表达,但是这 2 个基因的甲基化状态并未改变。关于苦参对 DNA 去甲基化作用的研究报导很少,究竟其是否具有明确的 DNA 去甲基化作用,尚需大量研究进行证实。

2 活血化瘀中药的去甲基化作用

丹参具有抗氧化、抗病毒、抗肿瘤等活性,在临床上可用于治疗心脑血管疾病、癌症及各种炎症。近年来研究发现丹参酮 II_A 可通过下调肝癌细胞 DNMT1, DNMT3a, DNMT3b 的表达来逆转抑癌基因的甲基化状态,其抑制肝癌细胞生长和促进细胞凋亡的机制与激活 NF-E2 相关因子 2 (Nrf2) 的信号转导通路、诱导 Nrf2 基因 CpG 岛的去甲基化有关^[24]。

姜黄色素是从姜黄、莪术和郁金等姜黄属药用植物中提取出来的酚性色素成分,主要含有姜黄素(姜黄素-1), 脱甲氧基姜黄素(姜黄素-2) 和双脱甲氧基姜黄素(姜黄素-3)。姜黄素在许多肿瘤细胞中具有去甲基化的作用,可促进相关基因表达的升高,能使子宫颈癌细胞(SiHa)细胞的 RAR β ^[25], FANCF (fanconi anemia complementation group F) 基因^[26]发生去甲基化;能使乳腺癌细胞 RASSF1A (Ras association domain family 1A) 发生去甲基化^[27];也能促进成胶质细胞瘤 NF- κ B 受体激活因子 receptor activator of NF- κ B (RANK) 的基因去甲基化^[28];另外,在急性髓细胞样白血病细胞中,它介导了 DNMT1 表达的下调,伴随 p15 基因启动子的低甲基化^[29];在囊性纤维化上皮细胞中,它促进了 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor-2, TLR2) 的去甲基化^[30];在人结肠腺癌细胞 (HT29 细胞) 中降低 DLEC1 (deleted in lung and esophageal cancer 1) 启动子的 CpG 甲基化^[31];在 Raji 细胞系中降低 DNMT1 表达,从而使 p15 发生去甲基化^[32];在 N2a 细胞中促进脑啡肽酶 (neprilysin, NEP) 基因发生去甲基化^[33];还有报导指出,在肝纤维化细胞中,姜黄素会使 PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10) 基因甲基化水平降低,从而上调该基因的表达,这种去甲基化作用的发生可能与 MiR-29b 结合至 DNA 甲基化转移酶 3b (DNA methyltransferase 3b, DNMT3b), 从而使 DNMT3b 的表达降低有关^[34]。除此之外,姜黄素的一些衍生物也具有 DNA 去甲基化的作用,如二去甲氧基姜黄素能有效使肺癌细胞的 Wnt 抑制因子 1 (Wnt inhibitory factor-1, WIF-1) 基因发生去甲基化^[35]。

水蛭是我国传统的特种药用水生动物,其干制品炮制后中医入药。主要用来治疗血栓病、血管病、瘀血不通、无名肿毒、淋巴结核等。近年来,有用活水蛭与纯蜂蜜加工制成外用药物和注射液来治疗角膜斑翳和老年白内障。也有人以水蛭配其他活血、解毒药,用于治疗肿瘤,发现水蛭素有可能作为临床抗癌和抑癌治疗的潜在辅助用药^[36]。用水蛭提取物处理肝癌 HepG2 细胞, DNMT1 和 DNMT3a 表达水平明显下降^[37]。因此可以推测 DNA 去甲基化作用可能是水蛭抗肿瘤的机制之一。

1963 年美国化学家瓦尼和沃尔首次分离到了紫杉醇的粗提物。1971 年,他们得到了该活性成分的化学结构并将其命名为紫杉醇。临床研究发现紫杉醇对卵巢癌、乳腺癌、肺癌、大肠癌、黑色素瘤、头颈部癌、淋巴瘤、脑瘤都有一定疗效,目前已成为肿瘤一线用药。陈于法等^[38]对紫杉醇诱导人乳腺癌细胞凋亡过程 DNA 甲基化水平进行检测发现,紫

杉醇处理 Bcap37 细胞后, DNA 甲基化水平随着紫杉醇处理时间的延长呈现先降低、再上升、再降低的变化。5-杂氮-2'-脱氧胞苷是很好的 DNA 甲基转移酶抑制剂, 对肿瘤有很好的疗效, 但毒性大。Shervington 等^[39-40]发现紫杉醇在脑胶质瘤的治疗中能替代 5-杂氮-2'-脱氧胞苷。

当归是我国传统的中药材, 主要功效是补血活血、调经止痛、润肠通便。Su 等^[41]研究发现, 当归及当归的主要活性成分 Z-蒿本内酯能使前列腺肿瘤中 Nr2 启动子 CpG 去甲基化, 从而再激活 Nr2 基因和 Nr2 目的基因表达。当归对肝癌细胞、白血病 KG1 α 细胞系等^[42-43]癌细胞都有抑制作用, 但是否跟去甲基化有关还有待进一步研究。

3 祛风湿类中药的去甲基化作用

雷公藤为卫矛科植物雷公藤的根, 主要用于治疗类风湿性关节炎、风湿性关节炎、肾病综合征、红斑狼疮等。傅海英等^[44]通过甲基化敏感的限制性内切酶聚合酶链式反应技术 (PCR) 检测了雷公藤内酯醇 (triptolide, TP) 处理前后急性 T 淋巴细胞白血病 Molt4 细胞系 p15 基因甲基化水平, 认为雷公藤内酯醇治疗急性淋巴细胞白血病的机制可能是通过诱导 Molt4 细胞异常甲基化的 p15 基因去甲基化, 从而使该基因恢复表达。另外, TP 对急性 T 淋巴细胞白血病 Jurkat 细胞系中的抑癌基因 antioncogene (apc) 也具有去甲基化作用, 其作用机制可通过甲基转移酶或直接作用 apc 基因而实现的^[45]。然而, 杨盛波等^[46]应用逆转录-PCR 对纤维肉瘤 HT-1080 细胞甲基转移酶 1, 3A, 3B mRNA 表达水平进行检测, 发现 TP 能诱导 DNMT1 和 DNMT3A 的表达, 并且 TP 能上调 HT-1080 细胞基质金属蛋白 9 (MMP-9) 基因甲基化水平。而 MMP-9 是基质金属蛋白家族的成员之一, 该家族能促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[47]。故推测 TP 对于肿瘤的抑制作用, 一方面表现出对肿瘤抑制因子的去甲基化, 另一方面表现出对促肿瘤因子的甲基化而发挥作用。

4 其他类中药的去甲基化作用

CDP 是一种中药成分, 能抑制乳腺癌细胞 T47D 的生长及逆转 p16 基因甲基化^[48], 而且这种逆转作用呈现一定的剂量依赖性^[49]。除此之外, CDP 还能逆转高甲基化状态的谷胱苷肽转硫酶 GSTP1 基因启动子区的低转录活性且呈剂量依赖关系^[50]。表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin gallate, EGCG) 是绿茶主要的活性和水溶性成分, 是儿茶素中含量最高的组分, 具有抗癌、防治心血管病和抗衰老、降血脂等功能。有研究发现 EGCG 能下调 Jurkat 细胞中 UHRF1 (ubiquitin-like protein containing PHD and RING domain 1) 和 DNMT1 的表达, 之后可引起抑癌基因 p73 和 p16 表达上调^[51]; 还能够抑制 HeLa 细胞中 DNMT3B 的表达从而抑制一些肿瘤抑制因子的甲基化^[52], 并且用 EGCG 预处理人耐药肺腺癌 A549/DDP 的细胞后, 生长停滞特异基因 1 (GAS1), 基质金属蛋白酶抑制剂-4 (TIMP4), 细胞间粘附分子 1 (ICAM1) 和 Wnt-1 诱导分泌蛋白 2 (WISP2) 的甲基化降低^[53]。另外, EGCG 和曲古霉素 A (trichostatin A, TSA) 共同处理 CA46 细胞 (人淋巴瘤细胞), 也会使 p16 基因的甲

基化降低^[54]。

三氧化二砷 (As₂O₃) 是中药砒霜的主要成分, 最初用于治疗急性早幼粒细胞白血病并取得良好疗效。大量研究发现砷剂能通过逆转某些抑癌基因的高甲基化状态来对白血病细胞株及实体肿瘤细胞产生广泛的抑制作用, 诱导其凋亡^[55-57]。研究表明 As₂O₃ 可下调 DNMT1, DNMT3b mRNA 的表达。As₂O₃ 对慢性骨髓性白血病的治疗作用和抑制 DNMT 的表达与逆转 TMS1 基因的高甲基化状态有关^[58]。不仅如此, As₂O₃ 能通过 DNA 去甲基化作用促进 miR-155 和 miR-491 的表达^[59-60]。除此之外, 柚皮苷, 香叶木苷和橙皮苷在 DU145 前列腺癌细胞系中具有去甲基化作用^[61]。

关于中药复方发挥 DNA 去甲基化作用的实验报导较少, 主要有复方肠胃清和消痰散结方。中药复方肠胃清临床上用于治疗慢性胃炎、胃溃疡, 由陈皮、豆蔻、丁香、灵兰、乌药、猴头菇、麝香等组成。赵成根等^[62]对肠胃清抗肿瘤机制进行进一步研究发现, 其能较好地逆转胃癌细胞系 BGC-823 的 DNA 异常甲基化, 并有效地激活因高甲基化所致 RASSF1A 基因沉默的再转录, 诱导 RASSF1A 基因的表达, 从而抑制胃癌细胞系 BGC-823 的细胞增殖。而消痰散结方由半夏、天南星、茯苓、白芥子、陈皮、全蝎、鸡内金、炙甘草等组成, 对于晚期胃癌有很好的疗效。郭晓冬等^[63]发现消痰散结方可通过抑制胃癌组织中增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 蛋白和表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 表达, 干扰肿瘤细胞 DNA 的合成。郭维^[64]对消痰散结方对胃癌细胞系的抗癌作用机制进行研究, 发现其可以逆转 p16 基因甲基化。

5 展望

包括癌症在内的许多疾病与 DNA 的高甲基化有关。因此开发去甲基化的药物是治疗疾病的一条可行途径。中药的资源丰富, 其包含的化学成分更是复杂多样, 这为研究开发去甲基化的药物提供了重要的资源。但目前关于中药对 DNA 去甲基化作用的研究还存在着一些不足。①关于具有 DNA 去甲基化作用的中药报导不多, 在有限的报导中, 报导其单一化学成分的占多数 (如姜黄素研究较多), 报导其组分群的占极少数; ②关于复方的去甲基化作用研究的比较少, 而复方在治疗一些疑难杂病上发挥着很大的优势; ③中药去甲基化作用的机制研究仍不深入, 目前的研究主要集中在探讨其干预 DNA 甲基化转移酶 (DNMTs) 的变化, 这些中药通过怎样的途径干预了 DNMTs 仍需进一步探讨; ④中药对于 DNA 去甲基化酶的作用研究较少, 可能是由于 DNA 去甲基化酶较 DNA 甲基化酶的发现较迟的缘故; 因此, 针对目前研究的不足, 未来研究中药去甲基化作用的道路还很长, 包括经验方的 DNA 去甲基化作用、筛选有效且可靠的具有去甲基化作用的中药成分或有效组分群、中药干预 DNA 去甲基化的作用机制、兼有 DNA 甲基化与去甲基化作用的中药开发等问题都值得研究者去思考和探索。

[参考文献]

- [1] Shi H, Chen X, Lu C, et al. Association between P16^{INK4a} promoter methylation and HNSCC: A meta-analysis of 21 published studies [J]. PLoS One, 2015, 10 (4): e0122302.
- [2] Hu Z Y, Tang L D, Zhou Q, et al. Aberrant promoter hypermethylation of p16 gene in endometrial carcinoma [J]. Tumor Biol, 2015, 36(3): 1487-1491.
- [3] Zang J J, Xie F, Xu J F, et al. P16 gene hypermethylation and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. World J Gastroentero, 2011, 17(25): 3043-3048.
- [4] Yang W J, Wang X F, Li X W, et al. The specific methylation characteristics of cancer related genes in Chinese colorectal cancer patients [J]. Tumor Biol, 2014, 35(8): 8267-8279.
- [5] Shi D T, Han M, Gao N, et al. Association of RASSF1A promoter methylation with gastric cancer risk: A meta-analysis [J]. Tumor Biol, 2014, 35(2): 943-948.
- [6] Huang Y Z, Wu W, Wu K, et al. Association of RASSF1A promoter methylation with lung cancer risk: A meta-analysis [J]. Asian Pac J Cancer P, 2014, 15(23): 10325-10328.
- [7] Shi H, Li Y, Wang X Z, et al. Association between RASSF1A promoter methylation and ovarian cancer: A meta-analysis [J]. PLoS One, 2013, 8(10): e76787.
- [8] Pan J C, Chen J X, Zhang B, et al. Association between RASSF1A promoter methylation and prostate cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e75283.
- [9] Fiolka R, Zubor P, Janusicova V, et al. Promoter hypermethylation of the tumor-suppressor genes RASSF1A, GSTP1 and CDH1 in endometrial cancer [J]. Oncol Rep, 2013, 30(6): 2878-2886.
- [10] Gao T Y, Wang S K, He B S, et al. The association of RAS association domain family protein1A (RASSF1A) methylation states and bladder cancer risk: A systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2012, 7(11): e48300.
- [11] Jiang Y, Cui L, Chen W D, et al. The prognostic role of RASSF1A promoter methylation in breast cancer: A meta-analysis of published data [J]. PLoS One, 2012, 7(5): e36780.
- [12] Do H D, Wong N C, Murone C, et al. A critical re-assessment of DNA repair gene promoter methylation in non-small cell lung carcinoma [J]. Sci Rep, 2014, doi: 10.1038/srep04186.
- [13] Chaisaingmongkol J, Popanda O, Warta R, et al. Epigenetic screen of human DNA repair genes identifies aberrant promoter methylation of NEIL1 in head and neck squamous cell carcinoma [J]. Oncogene, 2012, 31(49): 5108-5116.
- [14] Das P M, Singal R. DNA methylation and cancer [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(22): 4632-4642.
- [15] 陈淑瑜, 马旭东, 游育红. DNA 去甲基化药物研究现状 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2013, 34(4): 559-561.
- [16] 何苗, 龙春燕, 宋银宏. 去甲基化药物治疗肿瘤的研究进展 [J]. 中国药房, 2012, 23(29): 2764-2767.
- [17] 华芳, 单保恩, 赵连梅, 等. 天花粉蛋白抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞生长及逆转 syk 基因甲基化的研究 [J]. 肿瘤, 2009, 29(10): 944-949.
- [18] Huang Y, Song H, Hu H, et al. Trichosanthin inhibits DNA methyltransferase and restores methylation-silenced gene expression in human cervical cancer cells [J]. Mol Med Re, 2012, 6(4): 872-878.
- [19] 尤程程, 黄利鸣, 韩钰, 等. 重组天花粉蛋白体外诱导宫颈癌 HeLa 细胞 p27 基因去甲基化的研究 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 245-249.
- [20] 彭平平, 黄利鸣, 韩钰, 等. 重组天花粉蛋白高表达对宫颈癌 Caski 细胞 p73 基因甲基化影响的机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(9): 1290-1293.
- [21] 郑海涛. 苦参碱对大白血病 K562 细胞表观遗传因素影响的机制研究 [D]. 汕头: 汕头大学, 2008.
- [22] Qin X G, Hua Z, Shuang W, et al. Effects of matrine on HepG2 cell proliferation and expression of tumor relevant proteins *in vitro* [J]. Pharm Biol, 2010, 48(3): 275-281.
- [23] 娄诚. 肝细胞癌 DNA 甲基化谱实验研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2008.
- [24] Wang L, Zhang C Y, Guo Y, et al. Blocking of JB6 cell transformation by tanshinone II_A: Epigenetic reactivation of Nrf2 antioxidative stress pathway [J]. AAPS J, 2014, 16(6): 1214-1225.
- [25] Jha A K, Nikbakht M, Parashar G, et al. Reversal of hypermethylation and reactivation of the RAR β 2 gene by natural compounds in cervical cancer cell lines [J]. Folia Biol, 2010, 56(5): 195-200.
- [26] Parashar G, Parashar N C, Capalash N. Curcumin causes promoter hypomethylation and increased expression of FANCF gene in SiHa cell line [J]. Mol and Cell Biochem, 2012, 365(1/2): 29-35.
- [27] Du L P, Xie Z L, Wu L C, et al. Reactivation of RASSF1A in breast cancer cells by curcumin [J]. Nutr Cancer, 2012, 64(8): 1228-1235.
- [28] Wu B, Yao X, Nie X, et al. Epigenetic reactivation of RANK in glioblastoma cells by curcumin: Involvement of

- STAT3 inhibition[J]. *DNA Cell Biol*, 2013, 32(6):292-297.
- [29] Yu J H, Peng Y, Wu L C, et al. Curcumin down-regulates DNA methyltransferase 1 and plays an anti-leukemic role in acute myeloid leukemia [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e55934.
- [30] Shuto T. Regulation of expression, function, and inflammatory responses of innate immune receptor Toll-like receptor-2 (TLR2) during inflammatory responses against infection[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2013, 133(12):1401-1409.
- [31] Guo Y, Shu L M, Zhang C Y, et al. Curcumin inhibits anchorage-independent growth of HT29 human colon cancer cells by targeting epigenetic restoration of the tumor suppressor gene DLEC1[J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 94(2):69-78.
- [32] Sharma V, Jha A K, Kumar A, et al. Curcumin-mediated reversal of p15 gene promoter methylation; Implication in anti-neoplastic action against acute lymphoid leukaemia cell line[J]. *Folia Biol*, 2015, 61(2):81-89.
- [33] Deng Y S, Lu X, Wang L, et al. Curcumin inhibits the AKT/NF- κ B signaling via CpG demethylation of the promoter and restoration of NEP in the N2a cell line [J]. *AAPS J*, 2014, 16(4):649-657.
- [34] Zheng J J, Wu C Z, Lin Z, et al. Curcumin up-regulates phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 through microRNA-mediated control of DNA methylation—a novel mechanism suppressing liver fibrosis[J]. *FEBS J*, 2014, 281(1):88-103.
- [35] Liu Y L, Yang H P, Zhou X D, et al. The hypomethylation agent bisdemethoxycurcumin acts on the WIF-1 promoter, inhibits the canonical Wnt pathway and induces apoptosis in human non-small-cell lung cancer [J]. *Curr Cancer Drug Tar*, 2011, 11(9):1098-1110.
- [36] 黄晓丽, 蔡捷, 苏承武, 等. 水蛭素联合阿霉素对人卵巢癌细胞株耐药性的实验观察[J]. *蛇志*, 2013, 25(4):365-366.
- [37] 田雪飞, 孙婧, 方圆, 等. 水蛭提取物对肝癌 HepG2 细胞 DNA 去甲基化作用研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2011, 31(9):8-11.
- [38] 陈于法, 郑树, 陈丽荣, 等. 紫杉醇诱导人乳腺癌细胞凋亡过程 DNA 甲基化水平检测[J]. *肿瘤*, 1999, 19(22):65-68.
- [39] Shervington A, Patel R. Silencing DNA methyltransferase (DNMT) enhances glioma chemosensitivity [J]. *Oligonucleotides*, 2008, 18(4):365-374.
- [40] Patel R, Shervington L, Lea R, et al. Epigenetic silencing of telomerase and a non-alkylating agent as a novel therapeutic approach for glioma [J]. *Brain Res*, 2008, 1188:173-181.
- [41] Su Z Y, Khor T O, Shu L M, et al. Epigenetic reactivation of Nrf2 in murine prostate cancer TRAMP C1 cells by natural phytochemicals Z-ligustilide and Radix Angelica Sinensis via promoter CpG demethylation [J]. *Chem Res Toxicol*, 2013, 26(3):477-485.
- [42] Hsu C M, Tsai F J, Tsai Y. Inhibitory effect of *Angelica sinensis* extract in the presence of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 114:115-122.
- [43] 徐春燕, 耿珊, 刘俊, 等. 当归多糖联合阿糖胞苷诱导人白血病 KG1 α 细胞株衰老的实验研究[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(7):1260-1264.
- [44] 傅海英, 沈建箴. 雷公藤内酯醇对急性淋巴细胞白血病 Molt4 细胞系 p15 基因表达的影响[J]. *中华内科杂志*, 2005, 44(4):301-302.
- [45] 吴雪梅, 沈建箴, 沈松菲, 等. 雷公藤内酯醇逆转 Jurkat 细胞 apc 基因甲基化及其机制的初步研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2010, 18(4):866-872.
- [46] 杨盛波, 文海泉, 张桂英, 等. 雷公藤内酯醇上调纤维肉瘤 HT-1080 细胞基质金属蛋白酶-9 基因甲基化水平[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(5):611-614.
- [47] 陈晓锋, 顾振纶, 梁中琴, 等. 基质金属蛋白酶与肿瘤侵袭和转移研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2001, 17(3):253-256.
- [48] 栾菊, 覃扬, 徐丹, 等. 中药成分 CDP 抑制肿瘤细胞生长及其去甲基化作用的研究[J]. *四川大学学报:医学版*, 2005, 36(6):834-838.
- [49] 柴新娟, 栾菊, 杨文理, 等. 中药成分 CDP 对乳腺癌细胞 P16, E-CADHERIN 去甲基化作用的研究[J]. *四川大学学报:医学版*, 2009, 40(5):798-802.
- [50] 张军哲, 王锦红, 覃扬, 等. 中药成分 CDP 逆转高甲基化状态的 GSTP1 基因启动子低转录活性的研究[J]. *四川大学学报:医学版*, 2007, 38(5):761-765.
- [51] Achour M, Mousli M, Alhosin M, et al. Epigallocatechin-3-gallate up-regulates tumor suppressor gene expression via a reactive oxygen species-dependent down-regulation of UHRF1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 430(1):208-212.
- [52] Khan M A, Hussain A, Sundaram M K, et al. Epigallocatechin-3-gallate reverses the expression of various tumor-suppressor genes by inhibiting DNA methyltransferases and histone deacetylases in human cervical cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(4):1976-1984.
- [53] Zhang Y, Wang X, Han L, et al. Green tea polyphenol EGCG reverse cisplatin resistance of A549/DDP cell line through candidate genes demethylation [J]. *Biomed*

- Pharmacother, 2015, 69: 285-290.
- [54] Wu D S, Shen J Z, Yu A F, et al. Epigallocatechin-3-gallate and trichostatin A synergistically inhibit human lymphoma cell proliferation through epigenetic modification of p16 (INK4a) [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30 (6): 2969-2975.
- [55] Cui X, Wakai T, Shirai Y, et al. Arsenic trioxide inhibits DNA methyltransferase and restores methylation-silenced genes in human liver cancer cells [J]. *Hum Pathol*, 2006, 37(3): 298-311.
- [56] 李新, 常利军, 张华俊, 等. 砷染毒对神经细胞凋亡及 calpain 1, calpain 2 和 cdk5/p25 基因和蛋白表达的影响 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2014, 32(3): 202-206.
- [57] Yu Y, Yang Y, Wang J. Anti-apoptotic and apoptotic pathway analysis of arsenic trioxide-induced apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(3): 973-978.
- [58] Li H, Wang Y, Xu W, et al. Arsenic trioxide inhibits DNA methyltransferase and restores TMS1 gene expression in K562 cells [J]. *Acta Haematol*, 2015, 133 (1): 18-25.
- [59] Ji H, Li Y, Jiang F, et al. Inhibition of transforming growth factor β /SMAD signal by MiR-155 is involved in arsenic trioxide-induced anti-angiogenesis in prostate cancer [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(12): 1541-1549.
- [60] Jiang F, Wang X X, Liu Q Q, et al. Inhibition of TGF-beta/SMAD3/NF-kappa B signaling by microRNA-491 is involved in arsenic trioxide-induced anti-angiogenesis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Toxicol Lett*, 2014, 231(1): 55-61.
- [61] Lewinska A, Siwak J, Rzeszutek I, et al. Diosmin induces genotoxicity and apoptosis in DU145 prostate cancer cell line [J]. *Toxicol In Vitro*, 2015, 29(3): 417-425.
- [62] 赵成根, 范忠泽, 王金玉, 等. 中药肠胃清对胃癌细胞系 RASSF1A 基因去甲基化的转录调节作用 [C]. 天津: 国际中医药肿瘤大会, 2009.
- [63] 郭晓冬, 魏品康. 消痰散结方对人胃癌 MKN-45 裸鼠移植瘤生长及细胞增殖相关蛋白表达的影响 [J]. *中西医结合学报*, 2007, 5(4): 432-436.
- [64] 郭维. 消痰散结方对胃癌 P16 基因甲基化的影响 [D]. 上海: 第二军医大学, 2010.

[责任编辑 刘德文]

屠呦呦研究员简介

屠呦呦研究员, 1955 年分配在卫生部中医研究院(现中国中医科学院)中药研究所工作, 中国中医科学院终身研究员兼首席研究员, 现任我所青蒿素研究开发中心主任, 长期致力于青蒿素的研究工作。2011 年获拉斯克临床医学奖, 2015 年获得诺贝尔生理学或医学奖。

Profile of Youyou Tu

Researcher Youyou Tu started to work for the Institute of Chinese Materia Medica, the Academy of Traditional Chinese Medicine (present China Academy of Chinese Medical Sciences, CACMS) under the Ministry of Health in 1955. She is the lifetime researcher and chief researcher at the CACMS; She presently acts as the Director of the Artemisinin Research Center of the Institute, and has been dedicated to the research of artemisinin for a long time. She received the 2011 Lasker Award in clinical medicine and the 2015 Nobel Prize in Physiology or Medicine.