

物,因其含有黏蛋白而带有黏性,痰的黏稠度与其所分泌的黏蛋白含量直接相关,当痰液的黏稠度过高时,可导致分泌物黏附在气道黏膜上而难以咳出,造成呼吸困难或呼吸道堵塞等呼吸系统疾病^[5]。气道黏液高分泌是慢性呼吸系统疾病的重要特征,本质是黏蛋白的过度分泌,其分子基础是气道主要黏蛋白 MUC5AC 的产生和分泌增加^[6]。MUC5AC 由气道上皮杯状细胞产生,且呈诱导性表达,其含量可反映气道黏液分泌的强度。气道炎症总是伴随有气道黏液高分泌,因此本研究对在肺黏液高分泌中的两个细胞因子 TNF- α 和 IL-8 进行了测定。TNF- α 可以引起中性粒细胞在气道聚集,参与中性粒细胞诱导黏蛋白合成,并以浓度依赖性刺激黏蛋白的分泌^[7-8]; IL-8 能够趋化和激活中性粒细胞,抑制中性粒细胞凋亡,对气道炎症有引发、维持和加重作用^[9],还可以增加 MUC5AC 蛋白的表达^[10]。

本研究表明,苦杏仁、桔梗及各配伍均能显著增加大鼠痰液分泌量;显著减轻脂多糖致大鼠肺黏液高分泌模型的气道上皮损伤,减少肺间质内炎症细胞浸润,降低黏蛋白的分泌和下调 MUC5AC 黏蛋白的表达;显著抑制 BLAF 中 TNF- α 和 IL-8 升高。由于试验中各给药组的配伍比例较为接近,各配伍组与苦杏仁组或桔梗组比较差异无统计学意义,但各配伍组的各指标与苦杏仁组或桔梗组比较,均有进一步改

善趋势,且苦杏仁和桔梗以 1:2 配伍最佳。

参考文献:

- [1] 马辰,李春花. 苦杏仁中苦杏仁苷的含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2000, 6(2): 16-18.
- [2] 郭丽,张村,李丽,等. 中药桔梗的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(3): 181-183.
- [3] 褚福明,孙毅,程慎令,等. 复方远志合剂镇咳祛痰作用研究及安全性评价[J]. 中国实用医药, 2010, 5(22): 1-3.
- [4] 国家药典委员会. 中国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 401-1247.
- [5] 孙定人,张石革. 咳痰与祛痰药[J]. 中国药房, 2002, 13(3): 191-192.
- [6] 刘维佳,张湘燕,张程,等. 罗格列酮对内毒素诱导气道 MUC5AC 表达的调控[J]. 贵州医药, 2010, 34(1): 3-5.
- [7] 邓青南,周建龙,郭振辉,等. 清气化痰汤对慢性支气管炎大鼠气道黏液高分泌的影响[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(8): 1698-1700.
- [8] Fischer BM, Rochelle LG, Voynow JA, et al. Tumor necrosis factor- α stimulates mucin secretion and cyclic GMP production by guinea pig tracheal epithelial cells in vitro[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1999, 20(3): 413-422.
- [9] 陈旭东,王伟,王永彬,等. 辛伐他汀对 COPD 大鼠模型炎症的干预作用[J]. 山东大学学报(医学版), 2010, 48(4): 37-39.
- [10] Voynow JA, Gendler SJ, Rose MC. Regulation of mucin genes in chronic inflammatory airway diseases[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2006, 34(6): 661-665.

(编辑: 梁进权)

冬凌草甲素对骨肉瘤细胞增殖抑制和凋亡诱导效应的机制研究

唐新桥¹, 朱宝玉¹, 王万春²(1. 湘潭市中心医院骨科, 湖南 湘潭 411100; 2. 中南大学湘雅二医院骨科, 湖南长沙 410011)

摘要: **目的** 研究冬凌草甲素对人骨肉瘤细胞株 MG-63 细胞增殖抑制和凋亡诱导效应的分子机制。**方法** 以流式细胞仪检测细胞周期变化; Western 印迹检测 CyclinD₁、P21 以及凋亡相关蛋白 Survivin、Bcl-2 和 Bax 表达的变化; TRAP-PCR-ELISA 方法检测 MG-63 细胞端粒酶活性的变化; Z-IETD-fmk 阻断试验检测 Caspase-8 阻断前后,冬凌草甲素对 MG-63 细胞凋亡影响的变化。**结果** 冬凌草甲素增加 G₀/G₁ 期 MG-63 细胞百分率,降低 S 期 MG-63 细胞百分率;浓度依赖性抑制 MG-63 细胞的 CyclinD₁、Survivin 和 Bcl-2 蛋白表达,上调 P21 和 Bax 蛋白表达;浓度依赖性抑制 MG-63 细胞端粒酶活性;Z-IETD-fmk 阻断 Caspase-8 活性后,能部分逆转和减弱冬凌草甲素对 MG-63 细胞的凋亡诱导作用。**结论** 冬凌草甲素通过影响细胞周期调节蛋白、阻断细胞周期 G₁/S 期“稽查点”;抑制 Survivin、Bcl-2,上调 Bax;抑制端粒酶活性以及活化 Caspase-8 等途径抑制 MG-63 细胞增殖及诱导 MG-63 细胞凋亡。

关键词: 冬凌草甲素; MG-63 细胞; 增殖; 凋亡; 分子机制

收稿日期: 2012-05-09

作者简介: 唐新桥,男,博士,主任医师,主要从事骨科创伤、肿瘤的医疗与研究工作。Email: Zhubaoyu101@163.com。

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2013)01-0043-05

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.01.012

Molecular Mechanism of Oridonin in Inhibiting Proliferation and Inducing Apoptosis of Osteosarcoma Cell MG-63

TANG Xinqiao¹, ZHU Baoyu¹, WANG Wanchun² (1. Department of Orthopedics, Xiangtan Central Hospital, Xiangtan 411100 Hunan, China; 2. Department of Orthopedics, the Second Xiangya Hospital, Middle South University, Changsha 410011 Hunan, China)

Abstract: Objective To study the molecular mechanism of oridonin in the inhibiting the proliferation and inducing apoptosis of osteosarcoma cell MG-63. **Methods** The change of cell cycle was analyzed by flow cytometry, the protein expression of CyclinD₁, P21, and apoptosis-associated protein Survivin, Bcl-2 and Bax in MG-63 cells were detected by Western blotting method. TRAP-PCR-ELISA was applied for the detection of telomerase activities. After the activation of Caspase-8 was inhibited, the proliferation-inhibiting and apoptosis-inducing effects of Oridonin were detected by Z-IETD-fmk blocking test. **Results** Oridonin increased the percentage of G₀/G₁ phase and decreased S phase of MG-63 cells, down-regulated CyclinD₁, Survivin and Bcl-2, and up-regulated P21 and Bax protein in a concentration-dependent way in MG-63 cells. Oridonin down-regulated telomerase activities in a concentration-dependent way in MG-63 cells. The apoptosis-inducing effects of oridonin were partly suppressed after Z-IETD-fmk blocking the Caspase-8 activation of MG-63 cells. **Conclusion** Oridonin inhibits proliferation and induces apoptosis of MG-63 cells through regulating cell cycle protein, blocking checkpoint of G₁/S phase, down-regulating Survivin and Bcl-2, up-regulating Bax and activating Caspase-8.

Keywords: Oridonin, MG-63 cells; Proliferation; Apoptosis; Molecular mechanism

冬凌草甲素(Oridonin)是从唇形科(Labtea)香茶菜属(Rabdosia)植物中分离出的一种贝壳杉烯二萜类(Ent-kaurene diterpenoid)天然有机化合物,主要植物来源有香茶菜、显脉叶香茶菜、毛叶香茶菜、道孚香茶菜、冬凌草、碎米亚、延命草等。研究发现冬凌草甲素具有独特而明显的抗肿瘤活性,对多种肿瘤细胞均有显著的抑制或杀伤作用,且低毒,对人体重要脏器如骨髓、肝、肾等无明显损伤^[1]。为进一步明确其作用机制,本研究采用不同浓度的冬凌草甲素干预人骨肉瘤细胞株 MG-63 细胞,对周期相关蛋白 CyclinD₁、P21 以及凋亡相关蛋白 Survivin、Bcl-2 和 Bax 的表达进行了检测,从分子水平阐明冬凌草甲素抗 MG-63 细胞的作用机制。

1 材料与方法

1.1 药物及试剂 冬凌草甲素,中国科学院昆明植物研究所; MTT, 美国 Sigma 公司; PVDF 膜和 ECL (Enhanced chemiluminescence)试剂盒, Amersham 公司; 兔抗人 Caspase-8 抗体, StressGen 公司; 兔抗人 Bcl-2 抗体、兔抗人 Bax 抗体和兔抗人 β -actin 抗体, Cell Signaling 公司; 鼠抗人 CyclinD₁ 抗体和鼠抗人 Survivin 抗体, Santa Cruz 公司; 鼠抗人 P21,

Pharmlngen 公司; 小分子量蛋白质标志, Fermentas 公司; Trizol, Gibco 公司; 逆转录试剂盒和 DNA 分子量标准, Promega 公司, Z-IETD-fmk, Enzyme Systemsp Roducts 公司; Annexin V-FITC/PI 凋亡试剂盒购, Becton Dickinson 公司; 端粒酶 PCR-ELISA 检测试剂盒(Telo TAGGG Telomerase PCR ELISA^{PLUS}), 德国 Roche 公司。

1.2 细胞株 人骨肉瘤细胞株 MG-63 细胞, 中南大学湘雅二医院内分泌研究所。

1.3 仪器 HWO301 型二氧化碳培养箱, 美国 FOR-MA 公司; CK2 型倒置显微镜, Olympus 公司; BD FACSCalibur 型流式细胞仪, 美国 Becton Dickinson 公司; 3-18K 台式高速低温冷冻离心机, 德国 Sigma 公司; Microfuge Lite 离心机, 美国 Beckman 公司; Lamda-Bio10 型紫外分光光度计、PE2400 型 PCR 扩增仪, 美国 Perkin Elmer 公司; PAC200 型电泳转膜系统及 Mini-PROTEAN II 电泳槽, 美国 Bio-Rad 公司; 自动 X 光冲片机和胶片, 美国柯达公司; Gel Doc2000 型凝胶成像系统, 美国 Backman 公司。MultiSkam Ascent 酶标仪, 芬兰 Thermo 公司。

1.4 细胞培养 液氮内取出冻存的人骨肉瘤细胞株

MG-63 细胞, 复苏后贴壁生长、传代培养。取对数生长期的 MG-63 细胞, 制成细胞悬液, 备用。

1.5 流式细胞仪分析 MG-63 细胞周期 取对数生长期的 MG-63 细胞, 调整细胞数为 $3.0 \times 10^5/\text{mL}$, 接种于无菌 6 孔培养板中, 每孔 2 mL。各实验组加入等体积不同浓度的冬凌草甲素, 终浓度分别为 12.5, 25, 50 $\mu\text{mol/L}$, 对照组加入等体积的 DMSO。48 h 后, 离心、收集细胞, 上流式细胞仪检测细胞周期时相分布, 计算细胞增殖指数(PI)。PI(%) = $(S+G_2/M)/(G_0/G_1+S+G_2/M) \times 100\%$ 。

1.6 MG-63 细胞 P21、CyclinD₁、Survivin、Bcl-2 和 Bax 蛋白表达检测 取对数生长期的 MG-63 细胞, 调整细胞数为 $3.0 \times 10^5/\text{mL}$, 接种于无菌培养瓶中。各实验组加入等体积不同浓度的冬凌草甲素, 混匀, 使冬凌草甲素终浓度分别为 12.5, 25, 50 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对照组加等体积 DMSO。48 h 后, 收集细胞, 进行 Western 印迹分析, 以 β -actin 作为内参照。一抗的浓度分别为: P21 稀释倍数为 1 : 1000, CyclinD₁ 稀释倍数为 1 : 1000, Survivin 稀释倍数为 1 : 800, Bcl-2 稀释倍数为 1 : 1000, Bax 稀释倍数为 1 : 800, β -actin 稀释倍数为 1 : 1000。

1.7 端粒酶活性检测 取对数生长期的 MG-63 细胞, 调整细胞数为 $3.0 \times 10^5/\text{mL}$, 接种于无菌培养瓶中。各实验组加入等体积不同浓度的冬凌草甲素, 混匀, 使冬凌草甲素终浓度分别为 12.5, 25, 50 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对照组加等体积 DMSO。48 h 后, 收集细胞, 4 $^{\circ}\text{C}$ 裂解后离心, PCR 扩增、杂交, 加入偶联过氧化物酶的地高辛抗体标记、显色, 在酶标仪上测吸光度(A)值, 波长为 450 nm 和 630 nm, 吸光度差值 $\Delta A = A_{450} - A_{630}$, ΔA 值代表细胞端粒酶活性。

阳性对照由试剂盒提供, 为含 8 个端粒末端重复序列的 DNA 片段, 阴性对照为端粒酶提取物加入 1 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ RNaseA, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 20 min。重复实验 5 次。

1.8 Z-IETD-fmk 阻断试验 在以 25 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 冬凌草甲素干预 MG-63 细胞前 2 h, 给予浓度为 80 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 Caspase-8 特异性抑制剂 Z-IETD-fmk 处理, 作 Annexin V 分析和 Western 印迹检测 Caspase-8 蛋白的表达, 以此了解 Caspase-8 对冬凌草甲素诱导 MG-63 细胞凋亡过程中的影响。

1.9 统计学方法 不同药物浓度处理组与对照组的端粒酶活性比较采用 *t* 检验, 采用 SPSS11.5 for windows 统计软件。

2 结果

2.1 冬凌草甲素对 MG-63 细胞周期的影响 经不同浓度的冬凌草甲素干预 48 h 后, MG-63 细胞周期出现 G₀/G₁ 期细胞逐渐增多, S 期和 G₂/M 期细胞逐渐减少的趋势, 见图 1。

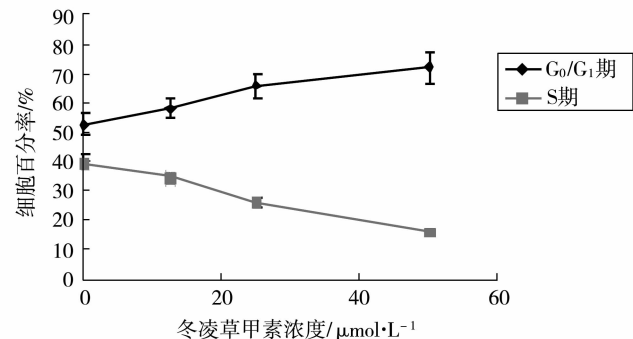
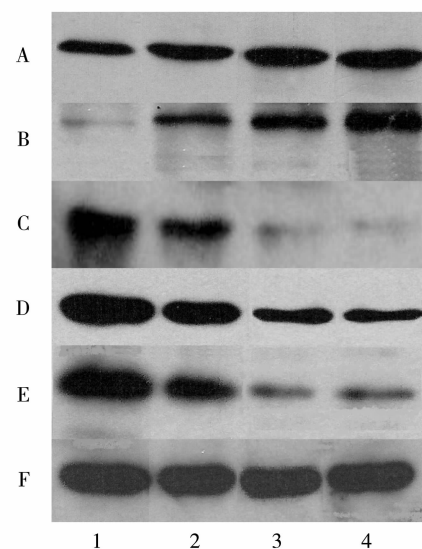


图1 冬凌草甲素对 MG-63 细胞周期影响的流式细胞仪分析
Figure 1 Flow cytometry analysis for the effect of Oridonin on MG-63 cells cycle

2.2 冬凌草甲素对 MG-63 细胞 P21、CyclinD₁、Survivin、Bcl-2 和 Bax 蛋白表达的影响 Western 印迹结果显示, MG-63 细胞的 CyclinD₁、Survivin、Bcl-2 的表达随着冬凌草甲素浓度增加而逐步下调; P21、Bax 随着冬凌草甲素浓度增加出现上调趋势, 见图 2。



注: 1, 2, 3, 4 分别为 0, 12.5, 25, 50 $\mu\text{mol/L}$ 的冬凌草甲素组; A、B、C、D、E、F 分别为 P21、Bax、Survivin、Bcl-2、CyclinD₁ 和 β -actin

图2 冬凌草甲素对 MG-63 细胞 P21、Bax、Survivin、Bcl-2 和 CyclinD₁ 蛋白表达的 Western 印迹结果

Figure 2 Effect of Oridonin on the protein expression of P21, Bax, Survivin, Bcl-2 and CyclinD₁ in MG-63 cells

2.3 冬凌草甲素对MG-63 细胞端粒酶活性的影响 用冬凌草甲素处理 MG-63 细胞 48 h 后, 端粒酶活性下降, 与阴性对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$), 且随着药物浓度的增加, 端粒酶的活性逐渐降低。在相同的药物浓度下, 冬凌草甲素各剂量组 48 h 的端粒酶活性均低于 24 h ($P < 0.05$), 冬凌草甲素对 MG-63 端粒酶活性的影响呈时间和浓度依赖性, 见表 1。

表 1 冬凌草甲素对 MG-63 细胞端粒酶活性影响($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

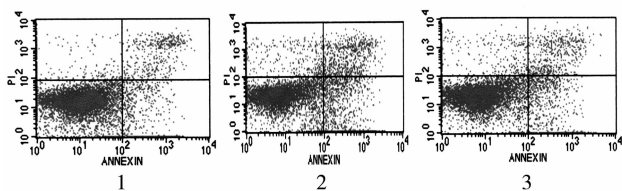
Table 1 Effect of Oridonin on the the telomerase activities of MG-63 cells

组别	浓度/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	MG-63 细胞端粒酶活性	
		24 h	48 h
阳性对照组		$1.07 \pm 0.04^*$	1.07 ± 0.04
阴性对照组	0	1.21 ± 0.11	1.18 ± 0.13
冬凌草甲素组	12.5	$1.17 \pm 0.12^*$	$0.84 \pm 0.08^{*\Delta}$
	25	$1.15 \pm 0.05^*$	$0.49 \pm 0.05^{**\Delta}$
	50	$1.01 \pm 0.07^*$	$0.19 \pm 0.04^{**\Delta}$

注: 与同时点阴性对照组比较, $^*P < 0.05$; $^{**}P < 0.01$; 与处理 24 h 相同浓度组比较, $^{\Delta}P < 0.05$ 。

2.4 Caspase-8 阻断试验检测冬凌草甲素对 MG-63 细胞凋亡的影响

2.4.1 Annexin V-FITC/PI 双标记法检测细胞早期凋亡 流式细胞仪检测 MG-63 细胞的早期凋亡率结果显示, 对照组 MG-63 细胞的早期凋亡率为(3.25 ± 0.76)%; 伴随着 Caspase-8 活性的阻断, 冬凌草甲素对 MG-63 细胞的凋亡诱导作用明显减弱, Annexin V 分析显示, Z-IETD-fmk 处理组 MG-63 细胞的早期凋亡率为(10.94 ± 1.52)%, 而未经 Z-IETD-fmk 处理组的早期凋亡率为(16.84 ± 3.01)%, 二者相比有统计学意义($P < 0.05$), 见图 3。



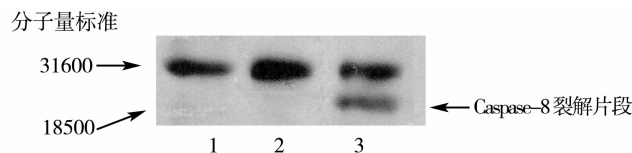
1. 对照组; 2. 25 $\mu\text{mol/L}$ 的冬凌草甲素干预组; 3. 80 $\mu\text{mol/L}$ Z-IETD-fmk 处理后再加 25 $\mu\text{mol/L}$ 的冬凌草甲素干预组

图3 Z-IETD-fmk 阻断 MG-63 细胞 Caspase-8 活性前后的 Annexin V 分析

Figure 3 Annexin V analysis for the activation of Caspase-8 of MG-63 cells before and after Z-IETD-fmk blocking

2.4.2 Western 印迹结果 对照组 Caspase-8 蛋白条带清晰, 未见裂解片段; 25 $\mu\text{mol/L}$ 的冬凌草甲素处理

的 MG-63 细胞可见 Caspase-8 表达上调, 其下方可见清晰的裂解片段; Caspase-8 活性被阻断后, 经 25 $\mu\text{mol/L}$ 的冬凌草甲素处理未见 Caspase-8 裂解激活, 见图 4。



1. 对照组; 2. 80 $\mu\text{mol/L}$ Z-IETD-fmk 处理后再加 25 $\mu\text{mol/L}$ 的冬凌草甲素组; 3. 25 $\mu\text{mol/L}$ 的冬凌草甲素组

图4 Z-IETD-fmk 阻断 MG-63 细胞 Caspase-8 活性的 Western 印迹结果

Figure 4 Western blot analysis for the activation of Caspase-8 of MG-63 cells after Z-IETD-fmk blocking

3 讨论

有研究表明^[2-3], 冬凌草甲素能抑制肿瘤细胞 DNA 的合成, 对于 DNA 合成期(S 期)的细胞具有杀伤作用, 并能延长细胞周期时间, 其中对 G_2 期的延缓更加明显, 引起细胞在 G_2 及 M 期的堆积。Ikezo 等^[4]研究发现, 对于雄激素受体阳性、表达野生型 p53 的前列腺癌细胞 LNCaP, 冬凌草甲素可引起 G_1 期阻滞; 而对于雄激素受体阴性、表达突变型 p53 的前列腺癌细胞 DU-145, 冬凌草甲素可引起 G_2/M 期阻滞。Ren 等^[5]发现冬凌草甲素可抑制鼠黑素瘤细胞(K1735M2)的生长, 并引起细胞 G_2/M 期阻滞。上述系列研究证明冬凌草甲素对不同肿瘤细胞周期阻滞的机制不同, 可能影响了不同的信号传导途径, 但最终结果都是延长肿瘤细胞周期, 阻滞肿瘤细胞的生长。

我们的研究结果显示, 经不同浓度的冬凌草甲素干预的 MG-63 细胞 G_1 期细胞增多, S 期和 G_2 期细胞出现减少的趋势; 冬凌草甲素能以浓度依赖性方式抑制 MG-63 细胞的 CyclinD₁ 的表达; CDK 抑制物 P21 则出现逐渐上调趋势, 提示细胞周期受阻于 G_1 期到 S 期。以上结果表明冬凌草甲素抑制 MG-63 细胞增殖与阻断细胞的 G_1/S “稽查点”有关。

近年来, 冬凌草甲素诱导肿瘤细胞凋亡的效应在许多肿瘤中被观察到, 但其诱导凋亡的分子机制尚不完全清楚。申家英等^[6]报道, 冬凌草甲素可诱导 HL-60 细胞凋亡, 其诱导 HL-60 细胞凋亡的作用机制与 Bcl-2 的表达水平下调有关。作者用 Caspase-8 阻断试验证明了 Caspase-8 在此凋亡诱导过程中所起的作用。研究中发现, MG-63 细胞 Bcl-2 的表达随着冬凌草甲素浓度增加而逐步下调, Bax 则出现逐渐上调

趋势。免疫印迹结果表明, 80 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 Z-IETD-fmk 能有效抑制冬凌草甲素裂解激活 Caspase-8。因此, 研究证明冬凌草甲素能够通过诱导人骨肉瘤 MG-63 细胞发生凋亡而发挥体外抗骨肉瘤作用; 上调 Bax 蛋白水平和下调 Bcl-2 蛋白水平以及活化 Caspase-8 可能是冬凌草甲素体外诱导人骨肉瘤 MG-63 细胞发生凋亡的重要作用机制。

Survivin 是迄今发现最强的凋亡抑制因子, 在抑制细胞凋亡和细胞周期调控中都起重要的作用。本研究结果显示, 用不同浓度的冬凌草甲素作用于 MG-63 细胞后, 细胞中 Survivin 表达明显下降, 且随着冬凌草甲素浓度增加而呈现逐步下降的趋势, 由此可以推断冬凌草甲素诱导人骨肉瘤细胞 MG-63 凋亡的过程有 Survivin 基因的参与, 可能是通过抑制 Survivin 的表达或阻断 Survivin 与微管的相互作用, 从而导致 Survivin 抗凋亡功能丧失, 但确切机制尚需进一步研究。

端粒酶是近年来发现的一种特殊的逆转录酶, 与肿瘤的发生、细胞永生、细胞凋亡存在密切关系, 可能参与了凋亡的调控^[7-9]。同时, 端粒酶的活性也和细胞周期密切相关^[10]。端粒酶活性被抑制后数天甚至数小时内肿瘤细胞即出现凋亡改变, 这并非仅是依靠端粒的缓慢缩短所导致, 可能还有多种促凋亡因子或抗凋亡因子参与这一调控过程。本研究结果显示, 冬凌草甲素作用于 MG-63 细胞 48 h 后可引起端粒酶活性的明显抑制。结合流式细胞仪分析及 Caspase-8 阻断试验结果, 提示冬凌草甲素对端粒酶活性的下调机制可能与抑制 Bcl-2 蛋白表达及减少 S 期细胞百分比率有关。

本实验的结果进一步解释了冬凌草甲素对 MG-63 细胞增殖抑制和诱导凋亡作用的分子机制, 对该药的

深入研究以及作为抗癌新药和化疗辅助药应用于临床提供了重要参考。

参考文献:

- [1] Li XT, Lin C, Li PY. Characteristics of the cytostatic effects of oridonin in vitro[J]. Acta Pharmacol Sin, 1986, 7: 361-363.
- [2] Saldanha SN, Andrews LG, Tollefsbol TO. Assessment of telomere length and factors that contribute to its stability[J]. Eur J Biochem, 2003, 270(3): 389-403.
- [3] Bianchi A, Smith S, Chong L, et al. TRF1 is a dimer and bends telomere DNA[J]. EMBOJ, 1997, 16(7): 1785-1794.
- [4] Ikezoe T, Chen SS, Tong XJ, et al. Oridonin induces growth inhibition and apoptosis of a variety of human cancer cells[J]. Int J Oncol, 2003, 23(4): 1187-1193.
- [5] Ren KK, Wang HZ, Xie LP, et al. The effects of Oridonin on cell growth, cell cycle, cell migration and differentiation in melanoma cells[J]. J Ethnopharmacol, 2006, 16(2): 176-180.
- [6] 申家英, 杨波. 冬凌草甲素对 HL-60 细胞的生长抑制作用及其对细胞端粒酶活性的调节[J]. 白血病·淋巴瘤, 2003, 12(4): 224-226.
- [7] Sato N, Mizumoto K, Nagai E, et al. Telomerase as a new target for pancreatic cancer treatment[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2002, 9(3): 322-327.
- [8] Jiang YA, Luo HS, Zhang YY, et al. Telomerase activity and cell apoptosis in colon cancer cell by human telomerase reverse transcriptase gene antisense oligodeoxynucleotide[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(9): 1981-1984.
- [9] Gabellini C, Antonelli A, Petrinelli P, et al. Telomerase activity, apoptosis and cell cycle progression in ataxia telangiectasia lymphocytes expressing TCL1[J]. Br J Cancer, 2003, 89(6): 1091-1095.
- [10] Zhu XL, Kumar R, Mandal M, et al. Cell cycle-dependent modulation of telomerase activity in tumor cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(7): 6091-6095.

(编辑: 梁进权)

姜酚对胶原诱导性关节炎的抗炎作用及其机制研究

马武开, 姚血明, 陆道敏, 龙小琴, 周 静, 唐 芳, 黄 颖(贵阳中医学院第二附属医院风湿免疫科, 贵州 贵阳 550003)

摘要: **目的** 探讨姜酚对牛 II 型胶原诱导性关节炎 (Collagen Induced Arthritis, CIA) 大鼠的抗炎作用及其机制。**方法** 将 6 周龄雌性 Wistar 大鼠随机分为空白对照组、模型组、姜酚组和雷公藤多苷组, 每组 10 只。制备 CIA 模型, 观察姜酚对 CIA 大鼠关节病理、关节炎指数的变化及对大鼠血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 (IL-1)、白介素-1 β (IL-1 β) 表达的影响。**结果** 姜酚能够抑制 CIA 大鼠踝关节肿胀, 降低关节炎指

收稿日期: 2012-06-12

作者简介: 马武开, 男, 博士, 教授, 研究方向: 中西医结合防治风湿免疫病。Email: walker55@163.com。

基金项目: 贵州省中医药管理局项目 (QZY2011-20); 贵州省中医药民族医药重点学科项目 (2011 年)。