

药用植物对肿瘤细胞分化诱导作用研究进展

梁 盈, 黄 萍, 李佳佳, 王 荣, 马酉初, 林亲录*

(中南林业科技大学 稻谷及副产物深加工国家工程实验室, 湖南 长沙 410004)

摘要: 肿瘤的诱导分化研究一直是肿瘤治疗研究领域行之有效的手段之一。自采用全反式维甲酸进行诱导分化,对急性早幼粒细胞白血病治疗取得了较好的疗效后,诱导分化就吸引了越来越多学者的注意。药用类植物不仅具有药用价值,还具有一定的食用价值和经济价值。目前越来越重视药用类植物的开发利用,药用植物来源的分化诱导剂因其副作用小、毒性低等优点被较广泛地应用于治疗肿瘤细胞研究中。本文综述了药用植物源活性成分在肿瘤细胞诱导分化治疗研究领域的现状及其相关作用机制。

关键词: 诱导分化;药用植物;肿瘤细胞

中图分类号: R-1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-1689(2017)08-0785-07

Advances on Medicinal Plants in Inducing Differentiation of Cancer Cells

LIANG Ying, HUANG Ping, LI Jiajia, WANG Rong, MA Youchu, LIN Qinlu*

(National Engineering Laboratory for Rice and By-product Deep Processing, Center South University of Forestry and Technology, Changsha 410004, China)

Abstract: Induction of cancer cell differentiation has been one of the means of effective cancer treatment research. All-trans retinoic acid induced differentiation of acute promyelocytic leukemia treatment achieved good results, so the induction of differentiation to attract more and more scholars' attention. Medicinal plants not only has medicinal value, but also have some food value and economic value. At present, attach importance to the development of the use of medicinal plants and more and more of the differentiation-inducing medicinal plant which because side effects, low toxicity are more widely used in the treatment of tumor cells in the study. This paper reviews the status of medicinal plants' active ingredient in tumor cell differentiation therapy research in the field and its related mechanism of action.

Keywords: differentiation, medicinal plants, cancer cel

收稿日期: 2016-07-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(31201348;31571874);2016 湖湘青年科技创新人才项目;粮油深加工与品质控制 2011 湖南省协同创新项目;中南林业科技大学研究生教材建设项目(2015JC03);湖南省研究生科研创新项目(CX2016B333)。

作者简介: 梁 盈(1986—),女,江西南昌人,理学博士,副教授,主要从事分子营养学方面的研究。E-mail:liangying498@163.com

* 通信作者: 林亲录(1966—),男,湖南邵阳人,工学博士,教授,主要从事食品科学方面的研究。E-mail:linql0403@126.com

引用本文: 梁盈,黄萍,李佳佳,等. 药用植物对肿瘤细胞分化诱导作用研究进展[J]. 食品与生物技术学报,2017,36(08):785-791.

恶性肿瘤是临床常见疾病,严重威胁着人们的寿命和生活质量。自 Pierce 等人^[1]在 1960 年首次发现小鼠睾丸畸胎瘤细胞可以自发分化成正常细胞,开创了诱导肿瘤细胞分化研究的先河后,越来越多的研究表明,在分化诱导剂的作用下,去分化的肿瘤细胞也可被诱导并且重新向正常细胞分化,生物学特性逐渐向正常细胞靠拢,甚至转变成正常细胞。我国“药食同源”文化源远流长,几千年来在发现既有营养价值又有药用价值的食物方面积累了宝贵经验,而药用植物资源丰富多样,越来越多植物来源的有效成分应用在恶性肿瘤治疗研究中。因此,寻找一类天然、高效、无毒副作用的药用植物来源的诱导分化剂,并将其作用于适当的靶位点,进而诱导肿瘤细胞分化转为正常细胞及其作用机制已成为今后的研究热点之一。到目前为止,恶性肿瘤诱导分化剂及其作用机制的研究虽有了一定的成果,但还处于研究的初级阶段,具体作用机制尚不明确。只有进一步弄明白它们的分子机制才能更好地进行恶性肿瘤的治疗。本文中对来源于药用植物的天然有效成分在肿瘤细胞诱导分化治疗研究领域的现状及其可能涉及到的作用机制进行了归纳总结。

1 肿瘤细胞的诱导分化

1.1 诱导分化

诱导分化是指利用分化诱导剂,不杀伤肿瘤细

胞,诱导其细胞形态、功能及生物学行为等综合指标向正常细胞靠拢,使恶性肿瘤细胞具有分化为正常或接近正常细胞的能力。刚开始大部分的肿瘤细胞诱导分化研究都集中在血液系统肿瘤,随着研究范围的扩大,在实体肿瘤的治疗方面也取得了不错的进展。

因诱导分化治疗研究的对象不同,可以分为白血病细胞的诱导分化、肝癌细胞的诱导分化、恶性胶质瘤^[2]的诱导分化、胃癌细胞^[3]的诱导分化、肺癌细胞^[4]及黑色素瘤细胞^[5]的诱导分化等等。例如 HN Canh^[6]等研究谷氨酰胺对丁酸盐诱导人慢性髓原白血病 K562 细胞分化的影响,发现谷氨酰胺的消耗能够增强 K562 细胞的分化效果。有学者发现细胞因子抑瘤素 M 可促进上皮细胞粘附因子阳性的肝癌干细胞分化,降低肝癌干细胞相关指标表达^[7]。

诱导分化研究手段可通过建立体外诱导模型,先在体外培养细胞然后用诱导药物进行处理,如白血病细胞分化诱导^[8]、实体瘤分化诱导^[9]。也可在体内建立诱导模型,如人实体瘤采用裸鼠移植和小鼠肾包膜下移植建立分化诱导模型,人白血病细胞分化诱导研究一般采用裸鼠皮下移植法及小鼠腹腔扩散法。

1.2 诱导分化的相关作用机制

细胞分化是多途径、多机制的结果,经过归纳总结发现,诱导分化的作用机制可能有以下几方面,见表 1。

表 1 诱导分化的相关机制
Table 1 Related mechanisms of induced differentiation

相关机制	具体表现	举例说明
影响细胞周期	通过调节细胞周期,增加 G ₀ /G ₁ 期比例,降低 G ₂ /M 期或 S 期比例,从而影响细胞增值和分化	许培权等人 ^[8] 用 DMSO 诱导 HL-60 细胞分化,发现 DMSO 使 HL-60 细胞的细胞周期发生阻滞,G ₀ /G ₁ 期比例上升,S 期水平下降。
影响端粒酶活性	端粒酶是肿瘤的特异性标志物,与恶性肿瘤密切相关。其在正常细胞中活性被抑制,在肿瘤中被激活并参与恶性转化。	张传山等 ^[9] 在抑制端粒酶活性的条件下研究 1,25-(OH) ₂ D ₃ 诱导肝癌细胞分化的情况,发现端粒酶活性下降之后,1,25-(OH) ₂ D ₃ 诱导肝癌细胞分化的作用显著增强。
影响细胞信号通路	通过影响信号通路上一些转录因子的水平或者通过调控信号通路的上下游因子来抑制肿瘤细胞的增值和诱导其分化。	盖东征等 ^[10] 通过全反式维 A 酸诱导分化 APL 细胞,结果显示 MEK-ERK 信号转导通路显著抑制 ATRA 诱导转录因子 PU.1/C/EBP β 和 C/EBP δ 蛋白的表达上调,从而诱导 APL 细胞分化。

2 常用的分化诱导剂

近年来,诱导分化治疗肿瘤细胞的方法吸引了大批学者的目光,他们在分化诱导剂探索方面取得了不菲的成绩,发现了不少诱导肿瘤细胞分化的候选药物。在恶性肿瘤诱导分化治疗研究中常用的诱

导剂经过归纳主要有以下几类:(1) 维甲酸类化合物:是诱导分化剂中较为重要,并且已经运用于临床上的一类化合物。梁盈^[11]用维甲酸诱导人神经母细胞瘤,实验结果表明给药组的抑癌基因 p53、p27 表达上调,而癌基因 c-myc、c-fos 表达下调,从而对人神经母瘤细胞产生显著的诱导分化效果;(2) 极

性化合物:正丁酸、二甲基亚砷、六亚甲基二乙酰胺以及三乙基糖等;(3)细胞因子:主要用于肿瘤细胞诱导分化治疗研究的细胞因子有粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、转化生长因子- β (TGF- β)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素(IFN)与神经生长因子等;(4)佛波酯类化合物:12-O-十四酯酰佛波-13-乙酸(12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate,TPA),研究者不断发现TPA能够诱导恶性肿瘤细胞分化^[12-13];(5)抗肿瘤类化疗药物:有研究表明,某些化疗药物在一定条件下对肿瘤细胞有诱导分化的作用,如蒽环类药物、5-氮胞嘧啶、6-巯基嘌呤等;(6)中草药:我国用中药治疗恶性肿瘤的历史由来已久,积累了不少方法和经验。中药的有效单体和复方制剂能在肿瘤细胞的诱导分化、增殖的方面产生积极影响。如人参皂苷、丹参酮、苦参碱、肉桂酸等;(7)其他:如硒化物亚硒酸钠、干扰素- α 、二十二碳六烯酸、环腺苷酸(cyclic AMP,cAMP)类似物等。

从天然产物中寻找新的诱导分化剂具有巨大潜力和广阔的前景。其中药用植物来源的有效成分因其具有毒性小、副作用弱、抗肿瘤活性等优点,被越来越多的运用在肿瘤的诱导分化治疗中。

3 药用植物对肿瘤细胞的诱导分化作用

3.1 黄酮类

白杨素(5,7-二羟基黄酮)提取自紫葳科植物木蝴蝶,是一种具有抗氧化、抗肿瘤性的黄酮类化合物。形态分化是观察细胞分化的一个客观指标。文洪波^[14]观察白杨素对人肝癌HepG2细胞的诱导作用时发现,白杨素以时间依赖性和浓度依赖性抑制肝癌细胞的增殖。与对照组相比,实验组的细胞形态从原来的多边形、卵圆形,堆叠状生长变成条形或长梭形。用白杨素处理HepG2细胞后,肝癌细胞重要标志物甲胎蛋白(alpha fetoprotein,AFP)的分泌量和肝癌标志酶 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)的活性明显降低,而分化标志物碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)和肝癌负相关标志酶酪氨酸 α -酮戊二酸转氨酶(TAT酶)的活性则显著升高($P<0.05$, $P<0.1$)。说明白杨素能够通过影响肝癌细胞内相关标志物的分泌及酶活性的大小来抑制人肝癌HepG2细胞增殖并诱导其向正常细胞分化的作用。H Isoda等^[15]用黄酮类物质芹

菜素作用于人慢性骨髓性白血病K562时发现,芹菜素诱导K562细胞分化是由于在其结构中存在C2-C3双键和羟基基团这些类黄酮官能团。

黄芩苷是从唇形科植物黄芩提取分离出来的一类黄酮类物质,是黄芩的主要有效成分之一。具有解热、降压、利胆、抗菌、抗肿瘤等药理作用。郭霞等^[16]用黄芩苷对人肝癌细胞Bel-7402细胞进行诱导分化研究为研究对象,电镜下观察发现黄芩苷处理组细胞核变小,皱缩,异染色质增多,线粒体数量增多,高尔基复合体体积增大、发育较完善。AFP是公认的肝细胞增殖和恶变的重要标志物。对肝癌细胞形态及超微结构的观察显示黄芩苷实验组AFP在胞质内均匀分布,黄芩苷作用后和对照组相比,黄芩苷组 γ -GT比活力明显降低,而ALP比活力明显增加,AFP分泌量明显降低,白蛋白(albumin,ALB)分泌量升高,细胞内环核苷酸(cAMP)含量增加。并且随剂量浓度和作用时间的增加,肝癌细胞的G₁/G₀期比例增加,S期细胞逐步减少。说明黄芩苷可作用于肝癌细胞并抑制其生长,进而使肝癌细胞诱导分化,其作用机制可能跟细胞周期调节密切相关。

3.2 生物碱类

小檗碱又叫黄连素,是从毛茛科黄连根状茎中提取的一种生物碱。小檗碱具有多种药理作用,如治疗腹泻、调节代谢紊乱、治疗肥胖等^[17]。研究表明^[18],盐酸小檗碱以浓度和时间依赖性抑制小鼠黑色素瘤B16细胞的体外生长;B16细胞经盐酸小檗碱作用5d后,形态发生明显改变,与对照组相比,细胞体积增大成梭状,多数具有树突结构,无重叠,生长缓慢;而且不同剂量浓度和作用时间的盐酸小檗碱作用于B16细胞后,细胞克隆率下降,黑色素含量增多,在C57/BL小鼠内成瘤能力降低,以上说明小檗碱对诱导B16细胞分化具有较好的效果。小檗碱可通过p38丝裂原激活蛋白激酶途径激活成骨特异性转录因子来促进成骨细胞分化^[19]。JH Kim等^[20]用小檗碱作用于人软骨肉瘤细胞HTB-94,发现小檗碱对HTB-94的抑制呈剂量和浓度依赖性,其分化机制是通过调控p38和ERK-1/-2通路。SH Eo等^[21]研究黄连素在人软骨肉瘤细胞HTB-94中对细胞增殖的影响,发现黄连素以浓度依赖性对细胞增殖产生影响,并且是通过p53和p21表达的上调和抑制细胞周期蛋白B1、细胞蛋白周期依赖性激酶1

(cdc2),cdc25 的启动使细胞周期阻滞于 G₂/M 期。

苦参碱是从豆科植物苦参中提取的一种生物碱类活性成分,具有抗炎、抗病毒、免疫调节、抗肿瘤等作用。王涌等^[22]用苦参碱作用于人肝癌细胞系 Bel-740, 结果显示 0.5~1.0 g/L 苦参碱作用于 Bel-7404 细胞后,明显抑制细胞增殖,细胞形态出现不同程度的分化改变,呈铺展状态,细胞由多边形或短梭形转变为长梭形或星形,细胞形态向正常转化。肝癌细胞 G₁ 期细胞增加,G₂ 和 S 期细胞明显降低。这表明一定浓度的苦参碱具有抑制 Bel-7404 细胞生长增殖和诱导分化的作用。W Dijiong 等^[23]用苦参碱联合全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病,发现联合治疗可以增加 cAMP 和蛋白激酶 A (protein kinase A,PKA) 的活性,降低端粒酶活性,并下调的拓扑异构酶 II 测试中 NB4-LR1 细胞蛋白的表达。但是目前苦参碱诱导分化的作用机制尚不是十分清楚,可能涉及到细胞生长周期、DNA 复制、细胞信号传导等方面。

3.3 萘醌类

紫草为多年生的草本科植物,分布于亚欧国家,其中我国主产于内蒙及东北,在当地该紫草又名硬紫草,活性成分为紫草素,而生长在新疆等地的紫草又名软紫草,活性成分为阿卡宁,该 2 种活性成分为同分异构体^[24]。从中医的观点来看,紫草性寒味苦,具有解毒、凉血、透疹、活血等功效,可用于对淋浊、热症、疮疡等因此被《中华人民共和国药典》记载为常用药^[25]。研究发现,紫草素作用于 HL-60 细胞后其细胞核内陷,呈马蹄形或肾形,使细胞具有成熟粒细胞学形态,细胞抑制率随着紫草素浓度的增加有增大的趋势;硝基蓝四氮唑(nitroblue tetrazolium,NBT)实验、流式细胞仪检测实验和 RT-PCR 实验表明经紫草素作用后细胞还原能力增高,细胞分化能力随之增大,依附于细胞膜表面的 CD14 和 CD11b 免疫表达增加,表明 HL-60 可被紫草素诱导分化成熟粒细胞,可激活细胞体内的氧化应激反应,其中 Nrf2/ARE 途径是其中作用途径之一^[26]。Bo Zhang 等^[27]研究紫草素对 HL-60 细胞的诱导分化作用,发现紫草素抑制细胞增殖,改变其细胞形态,增加细胞中 CD11b 和 CD14 的 mRNA 表达,是通过 Nrf-2/ARE 信号通路参与了分化作用。

3.4 多糖类

人参在我国有悠久的药用历史,其药用价值得

到广泛认可。人参含有多种化学成分,人参多糖是主要活性成分之一,具有多种生物活性,例如降血压、抗肿瘤、提高免疫、抗衰老等^[28]。何轩^[29]用基因芯片技术探究人参多糖诱导分化的分子机制,发现人参多糖注射液作用后,抑制 K562 细胞的增殖,部分被分化,该过程是由多基因一起协调、参与的,人参多糖可能通过抑制糖酵解途径关键酶的基因表达和抑制血管内皮生长因子来抑制细胞增殖,实验证明,Id 蛋白过度表达可以改变其他靶基因的活性,从而模拟致癌性激活,这个过程被称为致癌性拟态(oncogenicmimicry)^[30],人参多糖作用后 K562 细胞的 Id 基因的表达呈现下降趋势。黄芪多糖组分-A3 (astragalus polysaccharides -A3,APS-A3) 是黄芪多糖的主要成分之一。吴志燕等^[31]研究 APS-A3 对 HL60 白血病细胞的抑制增殖和诱导分化作用,APS-A3 剂量依赖性地抑制 HL60 细胞增殖,与对照组比较有显著差异($P<0.01$)细胞周期显示 APS-A3 剂量依赖性地将 HL60 细胞周期阻滞在 S 期($P<0.01$);形态学观察 APS-A3 处理 HL60 细胞体积变大,核浆比例减少,趋向成熟分化;细胞膜上 CD14 表面标记表达阳性。CD14 是存在于巨噬细胞、单核细胞等细胞表面的白细胞分化抗原,其表达率与白细胞的分化程度存在着一定的正相关^[32]。本课题组前期综述了南瓜多糖的提取方法和抗氧化活性,还有研究表明,南瓜多糖有降血糖的作用^[33],而课题组后期将会进一步研究南瓜多糖作为诱导分化剂的可能性。

3.5 有机酸类

肉桂皮是世界应用广泛的一种香辛料,肉桂酸是其有效成分之一。GH Wang^[34]探讨肉桂酸对人骨肉瘤 MG-63 细胞增殖和分化的影响时发现,随着药物处理时间的延长,增殖抑制的效果越来越明显,加入肉桂酸后 MG-63 细胞的胞体增大,形态较规则,细胞质较为铺展,核质比例降低,在光镜下看 MG-63 具有典型的肿瘤细胞的超微结构和恶性表型特征,加入肉桂酸后可有效地改变恶性表型结构,表现为正常细胞的表型结构。采用流式细胞仪测定细胞的生长周期结果显示肉桂酸具有抑制细胞的恶性增殖,S 期细胞减少,G₀/G₁ 期细胞比例升高,说明肉桂酸在 G₀/G₁ 期时抑制细胞增殖并阻滞细胞分化为正常细胞,加入肉桂酸后骨钙蛋白、I 型胶原、骨粘素表达明显提高,钙沉积能力加强,胞

内大量钙化糖原颗粒出现,具有典型的矿化骨结节,说明肉桂酸具有增强成骨细胞分化表达。卢娟等^[35]将1,25-二羟维生素D₃与肉桂酸联用来诱导人胃癌细胞的分化作用。结果发现联用药后,形态学发生改变,细胞增值受阻,细胞的G₀/G₁期的特征性动力学发生改变,端粒酶的活性抑制明显,细胞集落降低。

3.6 苷类

人参皂苷Rh₂是人参所含活性成分之一,具有较强的抗肿瘤活性。程春^[36]研究人参皂苷Rh₂对人肝癌细胞株SMMC-7721诱导分化作用,发现人参皂苷Rh₂在40 μg/mL诱导癌细胞SMMC-7721转化为正常细胞,这可能是通过改变细胞骨架从而使肿瘤细胞分化;并且细胞间通讯有所增强,核骨架纤维致密、较均匀、核骨架与残余核仁间连系密切,因此,该分化作用机制可能与核骨架-核纤层-中间系统、细胞骨架结构、细胞间隙通讯有关。石松林等^[37]用人参皂苷Rg1组合诱导人成骨瘤MG-63细胞分化,进而研究细胞分化过程中抑制素(prohibitin)的变化,蛋白组学分析结果表明人参皂苷Rg1组合处理后,抑制素在细胞核基质中表达下降。镜像结果表明抑制素与*c-Fos*、*c-Myc*、*p53*和*Rb*基因产物均

存在共定位关系,并在人参皂苷Rg1组合处理后共定位分布区域出现变化,实验表明RCT处理引起的抑制素的变化与人成骨肉瘤MG-63细胞的诱导分化与调控具有密切关系。

4 展望

肿瘤的分化诱导治疗相对于传统的放射治疗和化学药物治疗手段,是一种前景广阔的疗法,所以从天然产品中寻找低毒高效的分化诱导药物是研究者们的心。药用类植物不仅具有药用价值,可用于预防疾病、治疗疾病等,还具有一定的食用价值和药用价值,目前越来越重视对其开发利用,且药用植物活性来源的诱导剂安全性较高,具有较高的研究价值。本文中阐述了药用植物源分化诱导剂的应用现状,以期为肿瘤治疗研究提供新思路,同时为植物源抗肿瘤活性物质的深入开发提供理论基础。但是,由于肿瘤的复杂性与多样性等原因,诱导分化的相关机制尚且在研究中。目前大部分诱导剂都只是停留在体外试验上,而体外培养的细胞与体内肿瘤细胞存在差异,诱导剂在体内是否也会产生相应的效应仍然需要更深入的研究。相信随着研究的深入,更多合适的药物会逐渐应用在临床上。

参考文献:

- [1] PIERCE J N, STEIN S. Multiple diversity with nonindependent fading[J]. *Proceedings of the Ire*, 1960, 48(1): 89-104.
- [2] LIANG Ying, ZHANG Xiuyan, LI Qifu, et al. Differentiation of human neuroblastoma SK-N-SH cells and alteration of its nuclear matrix proteins induced by retinoic acid[J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2008, 24(10): 957-967. (in Chinese)
- [3] HAN M E, BAEK S J, KIM S Y, et al. ATOH1 can regulate the tumorigenicity of gastric cancer cells by inducing the differentiation of cancer stem cells[J]. *Plos One*, 2015, 10(5): 1-12.
- [4] LIU Kan, GE Zhijun, CHEN Liang, et al. Effects of trichostatin in inducing differentiation and apoptosis of small cell lung cancer NCI-H446 cell line[J]. *Jiangsu Med J*, 2012, 38(9): 1010-1013. (in Chinese)
- [5] HATA K, HORI K, MURATA J, et al. Remodeling of actin cytoskeleton in lupeol-induced B16 2F2 cell differentiation[J]. *Journal of Biochemistry*, 2005, 138(4): 467-472.
- [6] CANH H N, KINOHIRA S, FURUYAMA K, et al. Depletion of glutamine enhances sodium butyrate-induced erythroid differentiation of K562 cells[J]. *Journal of Biochemistry*, 2012, 152(6): 509-519.
- [7] YAMASHITA T, HONDA M, NIO K, et al. On costatin renders epithelial cell adhesion molecule-positive liver cancer stem cells sensitive to 5-Fluorouracil by inducing hepatocytic differentiation[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(11): 4687-4697.
- [8] XU Peiquan, GUO Wei, GONG Jianping. Phase of the differentiation of HL-60 cells initiated by dimethylsulph oxide in cell cycle [J]. *Journal of Bengbu Medical College*, 2008, 33(6): 661-664. (in Chinese)
- [9] ZHANG Chuanshan, ZHANG Qin, HU Peizhen, et al. Effect of the down-regulating telomerase activity on the proliferation and differentiation of hepatocarcinoma cells induced by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ [J]. *Medical Journal of National Defending Forces in Northwest China*, 2011, 32(3): 161-163. (in Chinese)

- [10] GAI Dongzheng, WENG Xiangqin, SHENG Yan, et al. The role of MEK-ERK signaling pathway in all-trans retinoic acid induced differentiation of APL cells[J]. **Journal of Diagnostics Concepts & Practice**, 2015, 14(1):36-40. (in Chinese)
- [11] 梁盈. 维甲酸诱导人神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞分化过程中核基质蛋白的变化研究[D]. 厦门: 厦门大学, 2008.
- [12] JING W, LI L J, LAN X, et al. Induction of differentiation-specific miRNAs in TPA-induced myeloid leukemia cells through MEK/ERK activation[J]. **International Journal of Molecular Medicine**, 2013, 31(1):59-66.
- [13] SUM M, LU B, HU B, et al. Novel function of the chromosome 7 open reading frame 41 gene to promote leukemic megakaryocyte differentiation by modulating TPA-induced signaling[J]. **Blood Cancer Journal**, 2014, 4(1):198-198.
- [14] WEN Hongbo, CAO Yunchang, YU Jia, et al. Differentiation of HePG2 cell induced by chrysin [J]. **Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics**, 2014, 34(2):33-36. (in Chinese)
- [15] ISODA H, MOTOJIMA H, ONAGA S, et al. Analysis of the erythroid differentiation effect of flavonoid apigenin on K562 human chronic leukemia cells[J]. **Chemico-Biological Interactions**, 2014, 220:269-277.
- [16] GUO Xia, GUO Yu. Effect of baicalin on differentiation of human hepatocellular carcinoma cell line BEL-7402 in vitro[J]. **World Chinese Journal of Digestology**, 2008, 10(16):1119-1123. (in Chinese)
- [17] ZHANG Z, ZHANG H, LI B, et al. Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue [J]. **Nature Communications**, 2014, 5(5):5493-5493.
- [18] YANG Jing, LIN Jing. Differentiation of B16 melanoma induced by berberine hydrochloride [J]. **Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy**, 2010, 10(27):874-877. (in Chinese)
- [19] LEE H W, SUH J H, KIM H N, et al. Berberine promotes osteoblast differentiation by Runx2 activation with p38 MAPK [J]. **J Bone Miner Res**, 2008, 23(8):1227-1237.
- [20] KIM J H, KIM S J. Berberine causes differentiation via the p38 and ERK-1/-2 pathway in human chondrosarcoma cell line, HTB-94 cells[J]. **Journal of Convergence Information Technology**, 2013, 14(8):483-489.
- [21] EO S H, KIM J H, KIM S J. Induction of G2/M arrest by berberine via activation of PI3K/Akt and p38 in human chondrosarcoma cell line[J]. **Oncology Research Featuring Preclinical & Clinical Cancer Therapeutics**, 2015, 22(3):147-157.
- [22] WANG Yong, WU Yulian, LIU Yingbin, et al. Differentiation mechanism of matrine in human hepatoma cell line Bel-7404 in vitro[J]. **China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy**, 2009, 24(7):955-958. (in Chinese)
- [23] WU D J, SHAO K D, SUN J, et al. Matrine cooperates with all-trans retinoic acid on differentiation induction of all-trans retinoic acid-resistant acute promyelocytic leukemia cells(NB4-LR1): possible mechanisms[J]. **Planta Medica**, 2014, 80(5):399-408.
- [24] ZHOU W, JIANG H G, PENG Y, et al. Comparative study on enantiomeric excess of main akannin / shikonin derivatives isolated from the roots of three endemic Boraginaceae plants in China[J]. **Biomed Chromatogr**, 2011, 25(10):1076-1075.
- [25] Chinese Pharmacopoeia Committee. Pharmacopoeia of People's Republic of China [S]. Part 1. Beijing: China Medical Science Press, 2010: Appendix 320.
- [26] ZHANG Hongying, WANG Xiaoqin, MA Xiaoru, et al. Positive role of Nrf2 in regulating shikonin- induced HL- 60 cell differentiation[J]. **Chin J New Drugs Clin Rem**, 2015, 34(3):215-221. (in Chinese)
- [27] ZHANG B, CHEN N, CHEN H M, et al. The critical role of redox homeostasis in shikonin-induced HL-60 cell differentiation via unique modulation of the Nrf2/ARE pathway[J]. **Oxidative Medicine & Cellular Longevity**, 2012(5):1-12.
- [28] LI Shanshan, JIN Yinping, YAO Chunlin, et al. Progress in structure and activity of ginseng polysaccharides [J]. **China Journal of Chinese Materia Medica**, 2014, 39(24):4709-4714. (in Chinese)
- [29] 何轩. 人參多糖注射液体外诱导人白血病细胞株(K562)的基因表达谱研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2011.
- [30] PERK J, IAVARONE A, BENEZRA R, et al. Id family of helix-loop-helix proteins in cancer [J]. **Nat Rev Cancer**, 2005, 5(8):603-614.
- [31] WU Zhiyan, JIA Yanlong, ZHAO Fanrong, et al. Inhibiting differentiation and proliferation of HL60 leukemia cell by astragalus polysaccharide-A3[J]. **Lishizhen Medicine and Materia Medica Research**, 2012, 23(9):2173-2175. (in Chinese)
- [32] CHOI J J, KWON O K, OH S R, et al. The effect of isolancifolide on the apoptosis in HL-60 cells through caspase-8-dependent and independent pathways[J]. **Arch Pharm Res**, 2012, 35(1):137.
- [33] ZHANG Yongjun, MENG Xianghe, LJia, et al. Study of the hypoglycemic effect of the pumpkin polysaccharide on experiment diabetic mice[J]. **Journal of Food Science and Biotechnology**, 2009, 28(4):492-495. (in Chinese)

- [34] WANG G H, GUO Z Y, SHI S L, et al. Effect of cinnamic acid on proliferation and differentiation of human osteosarcoma MG-63 cells[J]. **Chinese Pharmacological Bulletin**, 2012, 28(9): 1262-1266.
- [35] LU Juan, LI Qiang, ZHU Yufen, et al. Effect of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 combined with cinnamic acid on differentiation of MCG-803 cells[J]. **Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine**, 2010, 19(28): 3568-3570. (in Chinese)
- [36] 程春. 人参皂苷 Rh2 对人肝癌细胞株 SMMC-7721 诱导分化实验性研究[D]. 江苏: 南通大学, 2010.
- [37] SHI Songlin, LI Qifu, LIU Qingrong, et al. Differentiation induced by ginsenoside Rg1 combined formula involved the alteration of prohibitin localization and expression in human osteosarcoma MG-63 cells [J]. **Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology**, 2008, 24(2): 180-187. (in Chinese)

会 议 消 息

会议名称(中文): 第一届材料基因组工程高层论坛

所属学科: 遗传与发育生物学, 生物技术与生物工程, 材料科学基础学科

开始日期: 2017-11-21 结束日期: 2017-11-23

所在城市: 广东省 广州市

主办单位: 中国工程院化工、冶金与材料工程学部、工业和信息化部产业发展促进中心、中国材料研究学会

承办单位: 华南理工大学

会议主席: 谢建新、张统一、王迎军、王伟

联系人: 贡颖

联系电话: 15902020452

E-MAIL: yinggong@scut.edu.cn

会议网站: http://www.cae.cn/cae/html/main/col76/2017-04/26/20170426155002584914943_1.html

会议背景介绍: 为了促进材料基因组工程基础理论、前沿技术和关键装备的发展, 加强国际交流, 加速我国新材料的研发和应用, 由中国工程院化工、冶金与材料工程学部、工业和信息化部产业发展促进中心、中国材料研究学会发起并主办, 华南理工大学承办的第一届材料基因组工程高层论坛将于 2017 年 11 月 21-23 日在广东广州召开。