

· 综 述 ·

中药有效成分诱导恶性血液肿瘤细胞凋亡的分子机制

唐宇宏¹ 综述 沈 群² 审核

细胞凋亡 (apoptosis) 是细胞在生理或病理条件下, 由基因控制的细胞自主性死亡方式, 与细胞的分化、增殖等一起维系机体的生长、发育、内环境稳态以及免疫调节。凋亡失调是恶性血液病发生、发展的主要因素之一。因此, 研究靶向细胞凋亡的分子机制对恶性血液肿瘤的治疗及转归意义重大。近十年来, 包括传统中药在内的靶向凋亡通路相关蛋白或酶的表达或功能调控成为该领域的研究热点, 本文就相关进展综述如下。

1 细胞凋亡相关分子

1.1 半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶 (cysteine aspartic acid specific protease, Caspase) 家族 Caspase 属于半胱氨酸蛋白酶, 一旦被各种信号途径激活, 就能将细胞内的蛋白质降解, 使细胞走向死亡, 是细胞凋亡的关键酶。Caspase 家族成员分为两类: 一类为执行子, 如 Caspase 3、6、7 等, 可直接降解胞内的结构蛋白和功能蛋白, 引起凋亡, 但不能通过自身催化或剪接的方式激活; 另一类为启动子, 如 Caspase 8、9 等, 在接受相关信号后, 通过剪接而激活, 继而触发 Caspase 级联反应, 如 Caspase 8 可依次激活 Caspase 3、6、7 等^[1]。

1.2 B-细胞淋巴瘤/白血病-2 原癌基因 (B-cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2) 家族 Bcl-2 基因家族成员在细胞凋亡过程中起着至关重要的作用。它们同源性较高, 有 Bcl-2 同源结构域-1 (Bcl-2 homology domain 1, BH1)、BH2、BH3、BH4 等保守结构域。Bcl-2 家族根据功能不同也大致分为两类: 一类抗凋亡, 主要有 Bcl-2、Bcl-XL、髓系白血病-1 基因 (myeloid cell leukemia-1, Mcl-1) 等; 另一类促凋亡, 主要包括 Bax、Bak、Bcl-XS、Bad、Bik、Bid 等^[2]。

1.3 凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing factor, AIF) AIF 是一种蛋白酶, 具有氧化还原酶活性, 位于

线粒体膜上, 广泛分布于多种组织中。在死亡信号或细胞应激的刺激下, 线粒体渗透孔 (permeability transition pore, PTP) 开放, AIF 被释放到细胞质中, 具有核定位信号序列的 AIF 再进入核内, 引起染色质的初步凝集和 DNA 大量片段化, 引发不依赖于 Caspase 的细胞凋亡; 还可改变线粒体外膜的通透性, 促进更多的 AIF 释放, 作用于更多线粒体, 正反馈促进细胞凋亡^[3]。AIF 同时还能促进细胞色素 C (cytochrome C, Cyto C) 和凋亡蛋白酶促进因子 (apoptosis protease activating factor-1, Apaf-1) 的释放, 两者相结合可以激活 Caspase 9 前体, 形成 Cyto C/Apaf-1/Caspase 9 复合体, 进而活化 Caspase 3, 触发细胞凋亡^[4]。

1.4 凋亡抑制分子 (inhibitor of apoptosis protein, IAP) IAP 属凋亡抑制蛋白家族, 主要包括生存素 (survivin)、X 相关性凋亡抑制分子 (XIAP) 和死亡结构域同源物白介素-1 β 转化酶样抑制蛋白 FLIPs (FLICE-inhibitory proteins) 等。IAP 家族通过与末端效应子 Caspase 3、7 结合, 干扰 Caspase 8 的活性抑制凋亡。其中 survivin 是近年发现的新的凋亡抑制基因, 具有抑制凋亡和调节细胞分裂的双重作用, 在一些常见的恶性肿瘤中高表达。survivin 可抑制由 Fas、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、Caspase 和 Bax 等介导的凋亡。FLIPs 可与死亡结构域 Fas 相关蛋白 (FADD) 和 Caspase 8、10 结合, 拮抗它们之间的相互作用, 从而抑制 Caspase 8、10 活化并募集到死亡受体复合体, 抑制 Fas/TNFR 介导的细胞凋亡^[5]。

2 细胞凋亡途径

2.1 死亡受体途径 Fas (又称 Apo-1 或 CD95) 与 Bcl-2 在凋亡中扮演的角色截然相反。它属于肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor, TNFR) 家族成员, 表达于多种细胞表面, 基因产物为一跨膜糖蛋白。死亡配体与相应受体的结合, 促使表达死亡受体 (death receptor, DR) 的细胞胞内段死亡域结构结合衔接蛋白, 并募集 Caspase 8、10 前体, 形成死亡诱导信号复合物 (DISC), 活化 Caspase 启动子, 继而激活 Caspase 3、6、7 等执行子, 诱导细胞凋亡, 即经典 Fas/FasL 途径^[6]。有人认为 Fas 缺陷的淋巴瘤细胞转染野生型 Fas 后, 随着 Fas 表达水平的上升, 细胞凋亡越

基金项目: 江苏省卫生厅“科教兴卫工程”医学重点人才课题 (RC2007068)

作者单位: 1. 南京中医药大学 (南京 210046); 2. 南京中医药大学第一附属医院血液科

通讯作者: 沈 群, Tel: 025-86059194, E-mail: shenq@medmail.com.cn

发显著,说明 Fas 缺陷是该类淋巴瘤耐药、逃避凋亡调控的可能机制^[7]。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis inducing ligand, TRAIL)途径也有相似的功能^[8]。

2.2 线粒体途径 DNA 损伤、外来刺激、化疗药物等均可诱导线粒体释放 Cyto C、线粒体来源的 Caspase 第二激活蛋白(second mitochondria-derived activator of Caspase, Smac)等促凋亡多肽进入细胞质。Cyto C 与 Apaf-1 结合,募集 Caspase 9 前体形成凋亡小体(apoptosome),产生具有活性的 Caspase 9,继而活化 Caspase 3,启动 Caspase 凋亡级联反应。线粒体途径凋亡相关的凋亡诱导蛋白(AIP),热休克蛋白 60(heat shock protein 60, HSP60)等也参与凋亡级联反应的调节。大多学者认为 Cyto C 从线粒体释放是凋亡发生的核心环节。Bcl-2 家族蛋白对线粒体 PTP 的开闭起关键性调节作用。Bax 调控 Cyto C 等分子穿过线粒体膜,介导 PTP 开放,引起细胞凋亡;Bcl-2、Bcl-XL 等则通过与 Bax 竞争或直接阻止 Bax 与相关线粒体膜蛋白的结合发挥抗凋亡效应^[9]。

3 凋亡相关信号分子的调控

凋亡相关基因的转录、蛋白的表达往往受控于某些上游信号系统。因此,特异性靶向上游信号分子,间接调控凋亡相关分子的表达,是促进细胞凋亡的又一重要环节。

3.1 磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)系统 PI3K 可催化磷脂酰肌醇 D-3 磷酸化,将 4-磷酸磷脂酰肌醇转化为二磷酸磷脂酰肌醇(PI3)。Akt 激酶的下游靶分子包括促凋亡蛋白 Bad 和 Caspase 9、核因子 κ B(NF- κ B)和细胞周期依赖性激酶抑制分子 p21 等,活化的 Akt 可使 Bad 和 Caspase 9 磷酸化而失活。因此,PI3K/Akt 通路中信号转导分子的活性异常可直接导致下游凋亡通路受阻,或细胞周期进程加快,使正常细胞向肿瘤细胞转化。

3.2 核因子 κ B(NF- κ B)系统 NF- κ B 持续异常活化与肿瘤细胞增殖、凋亡及转归关系密切。I κ B 是一种抑制蛋白,主要调控 NF- κ B 的活化。当细胞受到 TNF- α 、细胞因子、紫外线、药物等刺激后,I κ Ba 的 32 和 36 位的丝氨酸残基发生磷酸化,并泛素化,随后 NF- κ B 进入细胞核内,与靶基因启动子区域结合,启动下游基因的转录。活化 NF- κ B 可以调控包括抗凋亡基因(IAPs、XIAP、Bcl-2 和 Bcl-XL 等)、细胞增殖基因(c-Myc、环氧化物酶 COX-2 和细胞周期素 cyclinD1 等)和肿瘤转移基因(COX-2、金属基质酶 MMP-9 和

血管内皮生长因子 VEGF 等)在内的多种靶基因的表

3.3 MAPK 系统 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)主要包括 3 个家族:ERK、JNK 和 p38MAPK。MAPK 将细胞外信号转导至胞内或核内,引起诸如细胞增殖、分化、转化及凋亡等生物学事件。其中 ERK 通路通常被认为在生长因子介导的细胞增殖和分化过程中发挥重要作用,并可阻止细胞凋亡。JNK 位于胞质,可被应激和 TNF- α 激活,亦称为应激活化蛋白激酶(stress activated protein kinase, SAPK)。JNK/SAPK 信号途径与 ERK、p38MAPK 等信号转导途径有密切关系:JNK 使 FasL 表达增强,促进凋亡;通过 Bcl-2 和 Bcl-xL 磷酸化,促进线粒体释放 Cyto C。p38MAPK 通过增强 c-myc 表达,p53 磷酸化,参与 Fas/FasL 介导的凋亡、激活 c-Jun 和 c-Fos、诱导 Bax 转位等调控凋亡。此外,p38MAPK 亦可增强 TNF- α 表达,促进细胞凋亡^[10]。

4 中药有效成分诱导恶性血液肿瘤细胞凋亡

中药单味或复方治疗恶性血液病历来已久。近 10 年来中药有效成分诱导恶性血液肿瘤细胞凋亡分子机制的研究取得重大突破,特别是特异染色体异常及融合基因白血病分子靶点的研究结果令人振奋。

4.1 砷类化合物 中药砒霜治疗顽疾、痼疾由来已久。三氧化二砷(arsenic trioxide, ATO)为砒霜的主要成分。上世纪 70 年代我国学者应用“癌灵 1 号”(ATO)成功治疗白血病^[11],90 年代上海血液病研究所发表了 ATO 诱导急性早幼粒细胞白血病(APL)细胞分化/凋亡的相关基础及临床研究成果,成为继维甲酸以后白血病治疗领域又一新的里程碑。大量研究证明 ATO 对 APL 细胞具有双向调节作用,即低浓度诱导细胞分化,高浓度诱导细胞凋亡。ATO 可恢复糖皮质激素耐药的急性淋巴细胞白血病细胞的化疗敏感性,这与 ATO 下调 Akt 靶基因(如 Bad、Bcl-2 和 XIAP 等)表达有关^[12]。有人发现亚致死剂量的 ATO 可以提高 TRAIL 诱导的细胞凋亡,增强细胞表面 DR5 的表达,抑制 Akt 丝氨酸磷酸激酶的活性,下调 FLIP;在 TRAIL 致敏的白血病细胞株中,ATO 抑制 PI3K 活性的同时伴有 DR5 等表达增加,提示 ATO 促进白血病细胞凋亡的作用部分通过抑制 PI3K/Akt 途径而实现^[13]。对骨髓增生异常综合征患者,ATO 可抑制 NF- κ B 活性,下调 NF- κ B 依赖的凋亡相关蛋白 Bcl-XL、Bcl-2、XIAP 和 FLIP 的表达^[14]。也有研究发现 1 μ mol/L 的 ATO 和 32 nmol/L 的砷替佐米联合诱导 Bcr/Abl 融合基因阳性的慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia,

CML) 红白血病细胞株 K-562 细胞凋亡, 并证明在此过程中 ATO 加速线粒体损伤, 促进 Cyto C 和 AIF 释放, 激活 caspase 3 和下调 bcr/abl 融合蛋白, 同时还增加 MAPK/JNK 和 p38 的活性, 诱导蛋白酶 C 蛋白水解^[15]。而 ATO 诱导 U266 等多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 细胞株凋亡的相关研究发现, 尽管 ATO 并未使 IL-6 下降, 也无细胞周期阻滞, 但却存在线粒体跨膜电位的减低和 c-jun 氨基末端激酶 (JNK) 的持续活化^[16]。

20 世纪 80 年代黄世林教授在辨证和辨病相结合的基础上, 以驱邪扶正, 清热解毒, 益气活血为治则, 设计了由雄黄、青黛、丹参、太子参组成的复方黄黛片。近期陈赛娟课题组又在分子水平阐明复方黄黛片治疗白血病多成分多靶点作用机制, 证明中药方剂君、臣、佐、使的配伍原则不仅科学, 而且具有强大的生命力^[17], 和砒霜一样, 雄黄作为含砷类化合物也被用于治疗部分难治性急、慢性粒细胞白血病的联合治疗。

4.2 萜类化合物

4.2.1 雷公藤甲素 (triptolide, TPL)

雷公藤为卫矛科植物雷公藤根, 味苦, 性辛、凉清, 大毒。中医理论认为其具祛风除湿、活血通络、消肿止痛、杀虫解毒之效。TPL 是由雷公藤提取的三萜类有效成分。研究发现 TPL 可诱导白血病细胞凋亡, 伴有 XIAP 水平的显著下降和 Mcl-1 (myeloid cell leukemia 1) 表达的减低, 降低线粒体跨膜电位并释放 Cyto C; 细胞敲除 Caspase 9 则对 TPL 发生耐受, 但 Caspase 8 缺陷细胞仍然对 TPL 敏感, 说明 TPL 主要通过线粒体途径诱导细胞凋亡^[18]。也有实验显示, TPL 可以明显提高急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 细胞株 OCI-AML3 的 DR5 表达水平, 而在 p53 敲除或 p53 突变的白血病细胞株中 DR5 却表达甚少, 表明 TPL 可上调 p53 介导的 DR5 表达。另外, TPL 对耐 TRAIL 的 AML 细胞具有协同效应, 促进细胞凋亡^[19]。雷公藤甲素亦可在 mRNA 和蛋白水平显著下调 CML 患者 bcr/abl 的表达; 同时下调 survivin、Mcl-1 和 Akt 表达而致敏耐伊马替尼 CML 细胞对化疗的反应^[20]。Yang 等^[21]发现 TPL 对地塞米松敏感和耐药的 MM 细胞株均有诱导凋亡的功效, 这主要与细胞上游的 PI3K/Akt/NF- κ B 和 MAPK 信号通路密切相关, TPL 不仅启动线粒体凋亡通路、激活 Caspase 相关酶及 Bcl-2 家族成员, 而且可以增强细胞中地塞米松和硼替佐米的活性。

4.2.2 冬凌草甲素 (oridonin, ORI)

冬凌草系唇形科香茶菜属植物, 味甘苦, 性微寒, 具有清热解毒、

消炎止痛、健胃活血等功效。ORI 是从中提取的二萜类化合物, 可诱导包括前列腺癌、乳腺癌、小细胞肺癌、急性白血病、多形性恶性胶质瘤以及人黑色素瘤在内的多种癌细胞发生凋亡。体外研究证明 ORI 通过 Fas/FasL 信号分子调控 Cyto C 释放, 启动线粒体途径增强 U937 细胞 (AML-5 细胞株) 凋亡^[22]; 通过下调 Bcl-XL 和 Mcl-1, 促进 U266, RPMI8226 (MM 细胞株)、MT-1 (成人 T-细胞淋巴白血病细胞株) 细胞凋亡; 通过抑制 NF- κ B 持续活化诱导 Jurkat 细胞 (急性 T-淋巴细胞白血病细胞株) 凋亡^[23]。近期上海血液病研究所有关 ORI 体内、外靶向作用于 t(8;21) 白血病的 AML1-ETO 融合蛋白的研究成果是中医药在白血病治疗领域的又一新突破。该研究证明 ORI 抑制 t(8;21) 白血病细胞生长并诱导其凋亡, 使线粒体跨膜电位衰减、Caspase3 活化以及 Bcl-2 下调; 诱导 AE-D188 肿瘤蛋白降解, 而 D188 可能是 Caspase 3 的切割位点; 而 Caspase 抑制剂可有效阻断 ORI 靶向的 AE 切割点, 说明 ORI 极可能是靶向位于 D188 残基 AE 癌蛋白的抗肿瘤药物, 而且 ORI 延长荷有截短型 AE 表达的 t(8;21) AML 细胞株 Kasumi-1 细胞的 C57 小鼠的寿命, 并不伴有骨髓抑制和荷瘤鼠体重的下降, 与阿糖胞苷发挥协同作用^[24]。

4.3 黄酮类

4.3.1 槲皮素 (quercetin)

槲皮素属黄酮类化合物, 存在于许多植物的花、叶、果实中, 多以甙的形式存在, 如芸香甙、槲皮甙、金丝桃甙等, 经酸水解得到槲皮素, 具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒、等作用。有研究发现槲皮素在 mRNA 和蛋白水平抑制 HL-60 (AML-2 细胞株) 细胞 Bcl-2 的表达, 诱导细胞凋亡^[25]; 槲皮素可发挥 IP3 抑制剂的作用, 其处理 K-562 细胞后, 使得胞内本来高表达 IP3 浓度大大下降, 继而 c-myc、ras 基因也表达下降, 从而有效促进 K-562 细胞的凋亡^[26]。

4.3.2 染料木黄酮 (genistein, GEN)

GEN 在豆类中含量丰富, 是一类具有抗氧化作用的植物雌激素, 同时也是有效的蛋白酪氨酸激酶抑制剂。研究表明 GEN 通过下调 NF- κ B 水平促进弥漫大 B 细胞淋巴瘤细胞凋亡, 并证明 30 nmol/L GEN 即可显著抑制淋巴瘤细胞的增殖, 提高 Bax/Bcl-2 的比率, 减弱 NF- κ B 的 DNA 结合力, 促进细胞凋亡; 体内研究还发现 GEN 能有效协同化疗药物杀伤恶性淋巴瘤细胞^[27]。

4.3.3 葛根总黄酮及葛根素 (puerarin)

葛根为豆科植物野葛或葛藤的干燥根, 主要功效为解表退热、生津透疹等, 其中活性成分是以葛根素为主的黄酮类物质。Peng 等^[28]观察到低剂量葛根素能诱导 HL-60

细胞分化,而大剂量葛根素则诱导其凋亡。也有文献报道葛根总黄酮提取物及葛根素、大豆苷元单体均能诱导 HL-60 细胞凋亡,且可能是 Fas 死亡受体和/或线粒体途径所介导的^[29]。刘佳等^[30]报道不同浓度葛根提取物能有效诱导 K562 细胞凋亡,其分子机制可能通过在 mRNA 和蛋白水平下调 Bcr/abl 基因,上调 p53 基因表达而实现的,而与 Fas/FasL 途径无明显相关。沈群课题组^[31]近年发现葛根总黄酮、葛根素、大豆甙元分别通过不同的信号分子诱导 K-562 和 HL-60 细胞凋亡;较低浓度葛根总黄酮、葛根素诱导 HL-60 细胞定向分化。葛根总黄酮在一定浓度范围内还可有效抑制 NB4 细胞(AML-3 细胞株)的增殖,阻止细胞的周期进程于 S 期,从而有效促进细胞的凋亡。这些都揭示了葛根主要成分潜在的抗白血病作用。

4.4 生物碱类 北京中医药大学附属东直门医院肿瘤血液科在研究中药对抗白血病多药耐药(multi-drug resistance, MDR)基础与应用时首次发现,浙贝母的有效活性成分——生物碱类的贝母甲素(PM1)和贝母乙素(PM2)在安全剂量下,体外细胞培养呈现明显 MDR 逆转活性,促进白血病细胞凋亡。选用多药耐药蛋白表达异常升高的白血病细胞株 HL-60/ADR 为研究对象,发现 PM1 与 PM2 对 HL-60/ADR 的逆转倍数分别为 5.7 和 6.1^[32,33],其主要机制与逆转 P 糖蛋白、多药耐药蛋白、肺耐药蛋白高表达有关,增加了阿霉素(ADM)在耐药白血病细胞内的药物浓度,抑制 P 糖蛋白的表达,部分逆转耐药,最终有效促进细胞凋亡。该研究小组还以浙贝母为君药,川芎为臣药的复方浙贝颗粒进行相关的临床及基础研究,取得了较为理想的结果。浙贝颗粒联合大剂量、常规剂量、小剂量、极低剂量 ADM 的肿瘤抑制率分别为 64.97%、60.40%、57.92%、56.69%,均高于单用 ADM 组(28.75%)及浙贝颗粒组(51.99%),且并不增加对骨髓的抑制效应^[33]。

恶性血液肿瘤严重危害人类的健康,其发生、发展和转归与细胞分化及凋亡失控密切相关。通过干预、调节与细胞凋亡相关因子的表达,广泛开展中医药靶向阻碍或活化细胞凋亡相关通路的研究,用现代研究手段探究传统医学奥秘,从中医药宝藏中发现分子靶向治疗药物前景广阔。

参 考 文 献

[1] Fan TJ, Han LH, Cong RS, et al. Caspase family protease and apoptosis. [J] Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai), 2005, 37(11):719-727.

[2] Neuzil J, Wang XF, Dong LF, et al. Molecular mechanism of mitocan-induced apoptosis in cancer cells epitomizes the multiple roles of reactive oxygen species and Bcl-2 family proteins. [J] FEBS Lett, 2006, 580(22):5125-5129.

[3] Susin SA, Lorenao HK, Zamzami N, et al. Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor [J]. Nature, 1999, 67(18):441-446.

[4] Zou H, Li Y, Liu X, et al. An APAF-1, cytochrome C multimeric complex is a functional apoptosome that activates procaspase-9 [J]. J Biol Chem, 1999, 274(17):11549-11556.

[5] Dutton A, Young LS, Murray PG. The role of cellular FLICE inhibitory protein (c-FLIP) in the pathogenesis and treatment of cancer [J]. Expert Opin Ther Targets, 2006, 10(1):27-35.

[6] MacEwan DJ. TNF receptor subtype signaling: differences and cellular consequences [J]. Cell Signal, 2002, 14(6):477-492.

[7] Wu J, Nihal M, Siddiqui J, et al. Low FAS/CD95 expression by CTCL correlates with reduced sensitivity to apoptosis that can be restored by FAS upregulation [J]. J Invest Dermatol, 2009, 129(5):1165-1173.

[8] Wajant H, Gerspach J, Pfizenmaier K, et al. Tumor therapeutics by design: targeting and activation of death receptors [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2005, 16(1):55-76.

[9] Behrens TW, Mueller DL. Bcl-XL and the regulation of survival in the immune system [J]. Immunol Res, 1997, 16(2):149-160.

[10] Varghese J, Chattopadhyaya S, Sarin A, et al. Inhibition of p38 kinase reveals a TNF- α mediated caspase-dependent, apoptotic death pathway in a human myelomonocyte cell line [J]. J Immunol, 2001, 166(11):6570-6577.

[11] Chen GQ, Zhu J, Shi XG, et al. *In vitro* studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia; As₂O₃ induces NB4 cell apoptosis with down regulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR α /PML proteins [J]. Blood, 1996, 88(3):1052-1061.

[12] Bornhauser BC, Bonapace L, Lindholm D, et al. Low-dose arsenic trioxide sensitizes glucocorticoid-resistant acute lymphoblastic leukemia cells to dexamethasone via an Akt-dependent pathway [J]. Blood, 2007, 110(6):2084-2091.

[13] Szegezdi E, Cahill S, Meyer M, et al. TRAIL sensitisation by arsenic trioxide is caspase 8 dependent and involves modulation of death receptor components and Akt [J]. Br J Cancer, 2006, 94(3):398-406.

- [14] Kerbaux DM, Lesnikov V, Abbasi N, et al. NF-kappa B and FLIP in arsenic trioxide (ATO)-induced apoptosis in myelodysplastic syndromes (MDSs) [J]. *Blood*, 2005, 106(12): 3917-3925.
- [15] Yan H, Wang YC, Li D, et al. Arsenic trioxide and proteasome inhibitor bortezomib synergistically induce apoptosis in leukemic cells: the role of protein kinase Cdelta [J]. *Leukemia*, 2007, 21(7): 1488-1495.
- [16] Kajiguchi T, Yamamoto K, Iida S, et al. Sustained activation of c-jun-N-terminal kinase plays a critical role in arsenic trioxide-induced cell apoptosis in multiple myeloma cell lines [J]. *Cancer Sci*, 2006, 97(6): 540-545.
- [17] Wang L, Zhou GB, Liu P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(12): 4826-4831.
- [18] Carter BZ, Mak DH, Schober WD, et al. Triptolide induces caspase-dependent cell death mediated via the mitochondrial pathway in leukemic cells [J]. *Blood*, 2006, 108(2): 630-637.
- [19] Carter BZ, Mak DH, Schober WD, et al. Triptolide sensitizes AML cells to TRAIL-induced apoptosis via decrease of XIAP and p53-mediated increase of DR5 [J]. *Blood*, 2008, 111(7): 3742-3750.
- [20] Shi X, Jin Y, Cheng C, et al. Triptolide inhibits Bcr-Abl transcription and induces apoptosis in STI571-resistant chronic myelogenous leukemia cells harboring T315I mutation [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(5): 1686-1697.
- [21] Yang M, Huang J, Pan HZ, et al. Triptolide overcomes dexamethasone resistance and enhanced PS-341-induced apoptosis via PI3k/Akt/NF-kappaB pathways in human multiple myeloma cells [J]. *Int J Mol Med*, 2008, 22(4): 489-496.
- [22] Liu YQ, Mu ZQ, You S, et al. Fas/FasL signaling allows extracellular-signal regulated kinase to regulate cytochrome C release in oridonin-induced apoptotic U937 cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(9): 1873-1879.
- [23] Ikezoe T, Yang Y, Bandobashi K, et al. Oridonin, a diterpenoid purified from *Rabdosia rubescens*, inhibits the proliferation of cells from lymphoid malignancies in association with blockade of the NF-kB signal pathways [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(4): 578-586.
- [24] Zhou GB, Kang H, Wang L, et al. Oridonin, a diterpenoid extracted from medicinal herbs, targets AML1-ETO fusion protein and shows potent antitumor activity with low adverse effects on t(8;21) leukemia *in vitro* and *in vivo* [J]. *Blood*, 2007, 109(8): 3441-3450.
- [25] Xiao D, Gu ZL, Zhu SP. Quercetin down regulated bel-2 gene expression in human leukemia HL 60 cells [J]. *Acta Pharm Sin*, 1998, 19(6): 551-555.
- [26] Csokay B, Prajda N, Weber G, et al. Molecular mechanisms in the antiproliferative action of quercetin [J]. *Life Sci*, 1997, 64(24): 2157-2163.
- [27] Mohammad RM, Al-Katib A, Aboukameel A, et al. Genistein sensitizes diffuse large cell lymphoma to CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) chemotherapy [J]. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2(12): 1361-1368.
- [28] Peng XY, Qi ZH, Chen HP, et al. Study on the differentiation and apoptosis of HL-60 cell line induced by puerarin [J]. *Ball Hunan Univ*, 2001, 26(2): 126-128.
- [29] 袁怀波, 糜漫天, 陈宗道, 等. 葛根黄酮提取物诱导 HL-60 细胞凋亡调控研究 [J]. *合肥工业大学学报自然科学版*, 2005, 128(11): 86-88.
- Yuan HB, Mi MT, Chen ZD, et al. Apoptosis regulation of HL-60 cells induced by pueraria flavonoids extract [J]. *J Hefei Univ Technol (Nat Sci)*, 2005, 128(11): 86-88.
- [30] 刘佳, 沈群, 朱光荣, 等. 葛根提取物诱导 K-562 细胞凋亡 [J]. *江苏医药*, 2009, 35(2): 129-131.
- Liu J, Shen Q, Zhu GR, et al. Apoptosis of K-562 cells induced by pueraria lobata [J]. *Jiangsu Med J*, 2009, 35(2): 129-131.
- [31] 朱红青, 唐宇宏, 沈群, 等. 葛根总黄酮体外诱导人早幼粒细胞白血病细胞株 NB4 凋亡的实验研究 [J]. *南方医科大学学报*, 2009, 29(12): 2547-2549.
- Zhu HQ, Tang YH, Shen Q, et al. The research of apoptotic effects of pueraria flavonoids on human acute promyelocytic leukemia NB4 cell lines [J]. *J South Med Univ*, 2009, 29(12): 2547-2549.
- [32] 胡凯文, 郑洪霞, 齐静, 等. 浙贝母碱逆转白血病细胞多药耐药的研究 [J]. *中华血液学杂志*, 1999, 12(11): 650-651.
- Hu KW, Zheng HX, Qi J, et al. The study on the reversal of multidrug resistance of leukemia cell by peimine [J]. *Chin J Hematol*, 1999, 12(11): 650-651.
- [33] 陈菊, 姜苗, 田邵丹, 等. 复方浙贝颗粒对阿霉素导致 P388 模型小鼠外周血象影响研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2009, 16(9): 3006-3010.
- Chen J, Jiang M, Tian SD, et al. Research on impact of compound Zhe-bei Granules on P388 mice' peripheral blood caused by adriamycin [J]. *Progr Modern Biomed*, 2009, 16(9): 3006-3010.

(收稿: 2009-07-08 修回: 2010-03-18)