

姜黄素衍生物EF24的抗肿瘤机制研究进展

刘海涛, 王遯遯, 刘连新

刘海涛, 王遯遯, 刘连新, 哈尔滨医科大学附属第一医院
肝脏外科 教育部肝脾外科重点实验室 黑龙江省哈尔滨市
150001

刘海涛, 硕士, 主要从事肝癌的发生发展机制研究.

作者贡献分布: 本综述由刘海涛撰写; 刘连新与王遯遯进行审校.

通讯作者: 刘连新, 教授, 主任医师, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区邮政街23号, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝脏外科.
liulianxin@medmail.com.cn

电话: 0451-8555049

收稿日期: 2012-03-14 修回日期: 2012-04-21

接受日期: 2012-06-28 在线出版日期: 2012-07-18

Advances in understanding mechanisms underlying the antitumor activity of curcumin analogue EF24

Hai-Tao Liu, Luo-Luo Wang, Lian-Xin Liu

Hai-Tao Liu, Luo-Luo Wang, Lian-Xin Liu, Department of Hepatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University; Key Laboratory of Hepatosplenic Surgery, Ministry of Education, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Lian-Xin Liu, Professor, Chief Physician, Department of Hepatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. liulianxin@medmail.com.cn

Received: 2012-03-14 Revised: 2012-04-21

Accepted: 2012-06-28 Published online: 2012-07-18

Abstract

Curcumin, a natural polyphenol which was first extracted by Vogel and Pelletier from rhizomes of the plant *Curcuma longa* L, has potent anticarcinogenic activity and low toxic side effects in a wide variety of tumor cells. It has been listed as a third-generation chemoprophylactic drug by the US National Cancer Institute. However, the therapeutic benefit is hampered by its low absorption after transdermal or oral application. Ames et al. have developed a series of novel synthetic curcumin analogs that are more potent and have better water solubility than curcumin. One of these leading compounds, EF24, exhibits about 10-fold greater cytotoxic activity against various cancer cell lines in relation to curcumin. This article will review the recent advances in understanding mechanisms underlying the antitumor activity of EF24.

Key Words: Curcumin; EF24; Antitumor mechanism

Liu HT, Wang LL, Liu LX. Advances in understanding mechanisms underlying the antitumor activity of curcumin analogue EF24. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(20): 1853-1857

摘要

姜黄素是最早由Vogel和Pelletier从草本植物姜黄的根茎中分离得到的一种酚性天然药物, 因其抗肿瘤谱广, 不良反应小, 美国国立肿瘤研究所已将其列为第3代肿瘤化学预防药物. 但是姜黄素的治疗效果却由于口服给药后吸收率低而受到阻碍, Ames等人已开发出一系列比姜黄素水溶性更好的衍生物, 其中一种叫3,5-(E)-二(2-氟亚苄基)哌啶-4-酮酸盐(EF24), 他在多种肿瘤细胞系中表现出比姜黄素更好的细胞毒性能.

关键词: 姜黄素; 3,5-(E)-二(2-氟亚苄基)哌啶-4-酮酸盐; 抗肿瘤机制

刘海涛, 王遯遯, 刘连新. 姜黄素衍生物EF24的抗肿瘤机制研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(20): 1853-1857

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1853.asp>

0 引言

姜黄素衍生物EF24和EF31均是抗肿瘤效能突出的两种姜黄素衍生物^[1,2], 其中以EF24研究最为广泛, 其不仅具有很好的稳定性和安全性, 还与二烯酮基未经修饰的姜黄素化合物具有相似的细胞活性. 近十年来, 人们对其抗肿瘤作用进行了广泛研究, 众多学者的研究证明EF24可以抑制肿瘤细胞增殖、生长以及肿瘤血管形成等, 并能通过抑制多条细胞信号通路达到抑制肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡的作用^[3-9]. 研究者还发现通过靶向治疗可以增强EF24的抗肿瘤作用. 本文就EF24抗肿瘤机制方面的研究作一综述.

1 EF24抗肿瘤作用机制

EF24在抑制肿瘤细胞的生长、增殖、促进凋亡和血管形成过程中有多个作用靶点, 对不同的

■背景资料

姜黄素是一种酚性天然药物, 因其抗肿瘤谱广, 不良反应小而受到关注, 但是姜黄素的治疗效果因口服吸收率低而受到阻碍. 研究发现, EF24在多种肿瘤细胞系中表现出比姜黄素更好的细胞毒性能.

■同行评议者

季加孚, 教授, 北京大学肿瘤医院

■ 研发前沿

目前对于EF24的研究显示其抗肿瘤效能十分突出,近年来受到国内外众多研究机构的重视,并深入探讨了其抗肿瘤的作用机制。

肿瘤细胞系, EF24具有不同的作用机制, 甚至展现出多条途径共同抑制肿瘤生长的特性。目前对EF24的抗肿瘤机制研究主要集中在诱导细胞凋亡, 诱导细胞周期停滞, 抑制真核转录因子活化和抑制血管生成等几个方面。

1.1 诱导细胞的凋亡 有证据表明EF24可以通过氧化还原依赖的反应机制诱导肿瘤细胞凋亡^[10,11], 通过膜联蛋白V/碘化丙啶检测发现EF24可以诱导肝癌研究领域常用的5种细胞(HepG2、SK-HEP-1、PLC/PRF/5、Huh 7和Hep3B)程序性细胞死亡, 并表现出一定的浓度时间依赖性, 这与姜黄素在治疗肝癌中的作用机制相似^[12]。在研究肝癌、结肠癌、胰腺癌等众多肿瘤的凋亡途径时, 通过细胞凋亡相关蛋白Bcl-2, Bax的表达水平来判断线粒体凋亡途径是否参与细胞的凋亡是一种有效的手段^[13-15]。经研究发现EF24处理过的肝癌细胞和对照组相比抗凋亡蛋白Bcl-2表达水平呈浓度依赖性下调, Bax呈现浓度依赖性表达增多, 提示线粒体凋亡途径参与其中, 从而激活Caspase-3, 导致多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)断裂。使用Caspase-3抑制剂Z-VAD-fmk能部分阻断EF24诱导的这些肝癌细胞凋亡, 证明了这些肝癌细胞的凋亡至少部分是Caspase介导的^[16,17]。在结肠癌和胃癌中也发现EF24可以同样通过Caspase介导结肠癌细胞系HTC-116、HT-29和胃腺癌细胞系AGS的编程性细胞死亡^[18]。以上研究表明EF24在多种肿瘤细胞系中都可以通过诱导肿瘤细胞凋亡来发挥其抗肿瘤作用。

1.2 诱导细胞周期阻滞 在细胞周期中, 肿瘤抑制蛋白P53的调节功能主要体现在G₁和G₂/M期校正点的监测, 与转录激活作用密切相关, 控制着细胞周期的生长和停滞^[19-22]。Mdm2是P53的主要调节因子, 他可以通过封闭p53的转录, 将核内P53蛋白转运到胞浆, 或者促进p53降解来调节P53蛋白的活性, PTEN可以抑制PI3K/Akt通路, 该通路是可以将Mdm2转运到核内的信号通路, 如果Mdm2一直存在于胞浆将逐渐被降解, PTEN的这个抑制Mdm2转运至核内的作用使得核内肿瘤抑制蛋白P53聚集, 从而诱导p21活化^[23,24], 诱导p21活化就会导致接下来的cyclin-cdk复合物结合, 使细胞周期停滞在G₁或G₂/M期^[25]。经过2 μmol/L的EF24处理后, 对顺铂耐受的人卵巢癌细胞, 其G₂/M细胞周期调节因子CycB1、CycA、CycD1、Cdc2和Cdc25C呈现出时间依赖的表达降低, 同时细胞周期调节

因子P53的一个负性调节器Mdm2也表现出时间依赖的表达降低^[26], 表明EF24可通过诱导细胞G₂/M期停滞, 抑制对顺铂耐受的人卵巢癌细胞增殖。应用流式细胞仪对药物处理后的细胞周期各阶段细胞数目进行统计, 与对照组(未用药组)相比, EF24同样可以通过诱导G₂/M期停滞, 抑制HepG2、SK-HEP-1、PLC/PRF/5、Huh 7和Hep3B 5种肝癌细胞的增殖^[16]。除此之外有研究发现EF24(1 μmol/L)作用24 h可以诱导结肠癌细胞HCT-116、HT-29和胃腺癌细胞AGS停滞在G₂/M期, 作用48 h会发现有G₀/G₁期停滞^[18]。通过以上研究可知, EF24可以在多种细胞甚至某些耐药的肿瘤细胞系中发挥其诱导细胞周期停滞的作用, 其作用时间的长短可能对所造成的停滞周期有影响。这些表明EF24可能是一种潜在的用以治疗耐药性较强肿瘤的有效药物。

1.3 抑制真核转录因子活化 基本的NF-κB信号通路中, NF-κB二聚体通过与细胞质中3个抑制因子(IκBα、IκBβ、IκBε)中的一个结合而以无活性的状态存在, 当细胞受到各种胞内外信号刺激后, IκB激酶被激活导致其磷酸化, 泛素化降解而将二聚体释放, 转移入细胞核后与目的基因结合促进目的基因的转录^[27-29]。Cyclin B1、COX-2和Bcl-2都是NF-κB可调节的基因产物, 研究发现许多肿瘤细胞系如人上皮细胞癌(HeLa)、乳腺癌(MDA-MB-231)、人前列腺癌(PC3)、结肠癌(HT29)、人肺癌(A549、A460、Calu-1)、肺小细胞癌(H157、H358)、卵巢癌(1A9)和肝癌(HepG2、SK-HEP-1、PLC/PRF/5、Huh 7、Hep3B), EF24都可以直接作用IκB激酶, 抑制NF-κB入核, 从而起到抑制肿瘤生长的作用^[16,30]。

1.4 EF24在范科尼贫血肿瘤通道上的抑制作用 范科尼贫血是一种由基因变异引发的遗传性贫血, 早期的骨髓障碍和基因组不稳定性会导致较高的癌症发病率^[31-34], 在分子水平, 范科尼贫血通路由至少10个轴心蛋白组成, 包括(FANCA, B, C, E, F, G, L, M, FAAP24和FAAP100), 由其作为E3泛素化连接酶起到泛素化和激活FANCD2和FANCI的作用^[35], 其下游蛋白如FANCD1/BRCA2、FANCI/BRIP1和FANCD2/PALB2会增加乳腺癌和卵巢癌的发生风险^[36]。因此通过抑制范科尼贫血通路中重要的一步FANCD2泛素化, 来达到降低癌症发生的风险是极有意义的。姜黄素目前已经被证实FANCD2泛素化过程中有微弱的抑制作用, Landais等^[37]以此为依据发

现EF24在抑制FANCD2泛素化过程中具有比姜黄素更好的活性和特异性, 使其成为范科尼贫血肿瘤通路抑制剂中新的一员。

1.5 其他抑制肿瘤增殖的途径 COX-2过表达在结肠癌的致癌过程中有增加其对程序性细胞死亡抵抗力的作用^[38], EF24可以有效降低结肠癌细胞内COX-2的表达, 恢复细胞对编程性细胞死亡的敏感性^[18]。IL-8的高表达被认为与炎症导致结直肠癌的发生风险增加有关。EF24同样也具有潜在的改善炎症应答所致肿瘤风险的作用^[39]。血管内皮生长因子在血管发生和促进肿瘤生长中具有重要作用, EF24抑制血管内皮生长因子表达的能力也许是其抑制结直肠癌的另一种分子机制^[18]。经过EF24处理的人结肠癌细胞HCT-116在表皮生长因子诱导的磷酸化ERK水平上也表现出有意义的剂量依赖性降低, 同时EF24体内试验还可以有效抑制AKT和ERK的磷酸化, 这些都证明EF24是肿瘤存活通路上的一种抑制剂, 通过抑制PI3激酶和ERK-MAPK途径发挥作用^[18]。EF24稳定细胞内微管也许会导致缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)的表达下降^[40], HIF-1是肿瘤血管发生和存活的重要调节因子, 降低HIF-1的表达水平或者抑制其活性是肿瘤化学药物治疗中比较常用的治疗方法^[41-45]。希佩尔林道(VHL)是目前已知的HIF-1负性调节蛋白, 在含氧正常情况下与蛋白酶体结合促进HIF-1的降解^[46], VHL蛋白表现非活性的肾细胞RCC2在经过EF24作用后发现HIF-1没有变化, 恢复VHL蛋白活性的肾细胞RCC2经过EF24作用后使其抑制HIF-1的活性又重新恢复, 表明EF24调节降解HIF-1需要VHL蛋白的功能。近期的研究表明VHL可以连接并稳定微管^[47], 这个发现可以解释EF24发挥抗HIF-1活性的作用为什么需要有功能的VHL, 很可能是因为EF24稳定细胞内微管是依赖VHL完成的, 而这会降低HIF-1的表达^[48]。

2 EF24的限制性及解决策略

目前EF24虽然具有比姜黄素更强的抗肿瘤作用效果, 但是EF24本身仍然不易溶于水, 这样会影响其生物利用度, Agashe等^[49]研制出一种更具亲水性的EF24脂质复合体, 将EF24包裹在一层脂质体内以增加EF24的水溶性。研究发现浓度为10 $\mu\text{mol/L}$ 时EF24脂质体在肺腺癌H441和前列腺癌PC-3细胞中的抗肿瘤增殖能力要超越单一使用EF24。体内实验时, 将EF24脂质体与荧光素Tc-99m连接, 以示踪注入小鼠体内的EF24脂质复合

体, 尸检组织发现EF24的清除大部分是由肝脾吸收来实现的。这些结果说明将EF24载入脂质体是一种可行的提高EF24生物利用度的有效方法。通过分子靶向作用将EF24与凝血因子VIIa结合靶向到有脉管系统凝血激酶表达的肿瘤, 通过减少肿瘤血管生成, 也可以抑制肿瘤的生长^[50]。

3 结论

EF24作为姜黄素众多衍生物中的一种, 表现出比姜黄素更强的抗肿瘤效能, 他不仅可以诱导肿瘤细胞凋亡、周期阻滞, 还可以通过影响细胞信号传导通路, 抑制血管生成等多方面发挥作用, 其抗肿瘤作用也在众多动物模型中得到证实。EF24在肿瘤的预防和治疗上表现出了极大的潜能, 但是要想使他成为一种高效低毒的新型药物进而得到广泛应用, 其作用机制仍需要更进一步研究和证实。相信在未来的抗肿瘤研究中, 无论在联合药物治疗, 联合基因治疗还是分子靶向治疗方面, EF24都将逐渐成为一种首选的抗肿瘤治疗药物, 并有可能应用到临床肿瘤治疗。

4 参考文献

- 1 Zhu S, Moore TW, Lin X, Morii N, Mancini A, Howard RB, Culver D, Arrendale RF, Reddy P, Evers TJ, Zhang H, Sica G, Chen ZG, Sun A, Fu H, Khuri FR, Shin DM, Snyder JP, Shoji M. Synthetic curcumin analog EF31 inhibits the growth of head and neck squamous cell carcinoma xenografts. *Integr Biol (Camb)* 2012; 4: 633-640
- 2 Olivera A, Moore TW, Hu F, Brown AP, Sun A, Liotta DC, Snyder JP, Yoon Y, Shim H, Marcus AI, Miller AH, Pace TW. Inhibition of the NF- κ B signaling pathway by the curcumin analog, 3,5-Bis(2-pyridinylmethylidene)-4-piperidone (EF31): anti-inflammatory and anti-cancer properties. *Int Immunopharmacol* 2012; 12: 368-377
- 3 Aggarwal BB, Sung B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30: 85-94
- 4 Odot J, Albert P, Carlier A, Tarpin M, Devy J, Madoulet C. In vitro and in vivo anti-tumoral effect of curcumin against melanoma cells. *Int J Cancer* 2004; 111: 381-387
- 5 Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med* 1998; 64: 353-356
- 6 Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm* 2007; 4: 807-818
- 7 Ames MA, Reid JM. 2004. Pharmacokinetic Studies of EF24 (NSCD-716993) in Mice. Rapid Access to the NCI-Discovery (RAND) program, Contract N01-CM07105, May 4
- 8 Adams BK, Ferstl EM, Davis MC, Herold M, Kurt-

■应用要点

EF24作为姜黄素众多衍生物中的一种, 表现出比姜黄素更强的抗肿瘤效能, 其抗肿瘤作用也在众多动物模型中得到证实。EF24在肿瘤的预防和治疗上表现出了极大的潜能。

■名词解释

范科尼贫血(Fanconi anemia): 一种罕见的常染色体隐性遗传性血液系统疾病, 属于先天性再障; 因缺少DNA螺旋的一个关键基因BRIP1, 因此许多与他相互作用的基因便不能发挥功能, 从而引发一系列伴随疾病或症状, 如BRCA1基因无法作用于DNA转录, 因此导致他经常与肿瘤伴发。

- 9 Mosley CA, Liotta DC, Snyder JP. Highly active anticancer curcumin analogues. *Adv Exp Med Biol* 2007; 595: 77-103
- 10 Adams BK, Cai J, Armstrong J, Herold M, Lu YJ, Sun A, Snyder JP, Liotta DC, Jones DP, Shoji M. EF24, a novel synthetic curcumin analog, induces apoptosis in cancer cells via a redox-dependent mechanism. *Anticancer Drugs* 2005; 16: 263-275
- 11 Sun A, Lu YJ, Hu H, Shoji M, Liotta DC, Snyder JP. Curcumin analog cytotoxicity against breast cancer cells: exploitation of a redox-dependent mechanism. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; 19: 6627-6631
- 12 Xiao Y, Yang FQ, Li SP, Hu G, Lee SM, Wang YT. Essential oil of Curcuma wenyujin induces apoptosis in human hepatoma cells. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4309-4318
- 13 Kapoor S. Triptolide and management of systemic malignancies besides pancreatic carcinomas. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1018-1019
- 14 Zhang HT, Luo H, Wu J, Lan LB, Fan DH, Zhu KD, Chen XY, Wen M, Liu HM. Galangin induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells via the mitochondrial pathway. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3377-3384
- 15 Zhang YL, Pang LQ, Wu Y, Wang XY, Wang CQ, Fan Y. Significance of Bcl-xL in human colon carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3069-3073
- 16 Liang Y, Yin D, Hou L, Zheng T, Wang J, Meng X, Lu Z, Song X, Pan S, Jiang H, Liu L. Diphenyl difluoroketone: a potent chemotherapy candidate for human hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2011; 6: e23908
- 17 Gao LL, Li FR, Jiao P, Yang MF, Zhou XJ, Si YH, Jiang WJ, Zheng TT. Paris chinensis dioscin induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4389-4395
- 18 Subramaniam D, May R, Sureban SM, Lee KB, George R, Kuppusamy P, Ramanujam RP, Hideg K, Dieckgraefe BK, Houchen CW, Anant S. Diphenyl difluoroketone: a curcumin derivative with potent in vivo anticancer activity. *Cancer Res* 2008; 68: 1962-1969
- 19 Agarwal ML, Agarwal A, Taylor WR, Stark GR. p53 controls both the G2/M and the G1 cell cycle checkpoints and mediates reversible growth arrest in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 8493-8497
- 20 Reinhardt HC, Schumacher B. The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in aging and cancer. *Trends Genet* 2012; 28: 128-136
- 21 Tanaka T. [Mechanisms of cellular senescence by tumor suppressor p53]. *Nihon Rinsho* 2011; 69: 1891-1900
- 22 Biegling KT, Attardi LD. Deconstructing p53 transcriptional networks in tumor suppression. *Trends Cell Biol* 2012; 22: 97-106
- 23 Mayo LD, Dixon JE, Durden DL, Tonks NK, Donner DB. PTEN protects p53 from Mdm2 and sensitizes cancer cells to chemotherapy. *J Biol Chem* 2002; 277: 5484-5489
- 24 el-Deiry WS, Tokino T, Velculescu VE, Levy DB, Parsons R, Trent JM, Lin D, Mercer WE, Kinzler KW, Vogelstein B. WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell* 1993; 75: 817-825
- 25 Coqueret O. New roles for p21 and p27 cell-cycle inhibitors: a function for each cell compartment? *Trends Cell Biol* 2003; 13: 65-70
- 26 Selvendiran K, Tong L, Vishwanath S, Bratasz A, Trigg NJ, Kutala VK, Hideg K, Kuppusamy P. EF24 induces G2/M arrest and apoptosis in cisplatin-resistant human ovarian cancer cells by increasing PTEN expression. *J Biol Chem* 2007; 282: 28609-28618
- 27 Perkins ND. The diverse and complex roles of NF- κ B subunits in cancer. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 121-132
- 28 Hayden MS, Ghosh S. NF- κ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions. *Genes Dev* 2012; 26: 203-234
- 29 Dang TP. Notch, apoptosis and cancer. *Adv Exp Med Biol* 2012; 727: 199-209
- 30 Kasinski AL, Du Y, Thomas SL, Zhao J, Sun SY, Khuri FR, Wang CY, Shoji M, Sun A, Snyder JP, Liotta D, Fu H. Inhibition of IkappaB kinase-nuclear factor-kappaB signaling pathway by 3,5-bis(2-fluorobenzylidene)piperidin-4-one (EF24), a novel monoketone analog of curcumin. *Mol Pharmacol* 2008; 74: 654-661
- 31 Kalb R, Neveling K, Nanda I, Schindler D, Hoehn H. Fanconi anemia: causes and consequences of genetic instability. *Genome Dyn* 2006; 1: 218-242
- 32 Soulier J. Fanconi anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 492-497
- 33 Valeri A, Martínez S, Casado JA, Bueren JA. Fanconi anaemia: from a monogenic disease to sporadic cancer. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 215-221
- 34 Garner E, Smogorzewska A. Ubiquitylation and the Fanconi anemia pathway. *FEBS Lett* 2011; 585: 2853-2860
- 35 Wang W. Emergence of a DNA-damage response network consisting of Fanconi anaemia and BRCA proteins. *Nat Rev Genet* 2007; 8: 735-748
- 36 Rahman N, Scott RH. Cancer genes associated with phenotypes in monoallelic and biallelic mutation carriers: new lessons from old players. *Hum Mol Genet* 2007; 16 Spec No 1: R60-R66
- 37 Landais I, Hiddingh S, McCarroll M, Yang C, Sun A, Turker MS, Snyder JP, Hoatlin ME. Monoketone analogs of curcumin, a new class of Fanconi anemia pathway inhibitors. *Mol Cancer* 2009; 8: 133
- 38 Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995; 83: 493-501
- 39 Landi S, Moreno V, Gioia-Patricola L, Guino E, Navarro M, de Oca J, Capella G, Canzian F. Association of common polymorphisms in inflammatory genes interleukin (IL)6, IL8, tumor necrosis factor alpha, NFKB1, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma with colorectal cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 3560-3566
- 40 Thomas SL, Zhong D, Zhou W, Malik S, Liotta D, Snyder JP, Hamel E, Giannakakou P. EF24, a novel curcumin analog, disrupts the microtubule cytoskeleton and inhibits HIF-1. *Cell Cycle* 2008; 7: 2409-2417
- 41 Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 721-732
- 42 González IR, Moreno-Manzano V, Rodríguez-Jiménez FJ, Sepúlveda P, Sánchez-Puelles JM. The biology of HIF α proteins in cell differentiation and disease. *Vitam Horm* 2011; 87: 367-379

- 43 Wang R, Zhou S, Li S. Cancer therapeutic agents targeting hypoxia-inducible factor-1. *Curr Med Chem* 2011; 18: 3168-3189
- 44 Wilczynski J, Duechler M, Czyz M. Targeting NF- κ B and HIF-1 pathways for the treatment of cancer: part I. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2011; 59: 289-299
- 45 Wilczynski J, Duechler M, Czyz M. Targeting NF- κ B and HIF-1 pathways for the treatment of cancer: part II. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2011; 59: 301-307
- 46 Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4991-5004
- 47 Hergovich A, Lisztwan J, Barry R, Ballschmieter P, Krek W. Regulation of microtubule stability by the von Hippel-Lindau tumour suppressor protein pVHL. *Nat Cell Biol* 2003; 5: 64-70
- 48 Arjumand W, Sultana S. Role of VHL gene mutation in human renal cell carcinoma. *Tumour Biol* 2012; 33: 9-16
- 49 Agashe H, Lagisetty P, Sahoo K, Bourne D, Grady B, Awasthi V. Liposome-encapsulated EF24-HP β CD inclusion complex: a preformulation study and bio-distribution in a rat model. *J Nanopart Res* 2011; 13: 2609-2623
- 50 Shoji M, Sun A, Kisiel W, Lu YJ, Shim H, McCarey BE, Nichols C, Parker ET, Pohl J, Mosley CA, Alizadeh AR, Liotta DC, Snyder JP. Targeting tissue factor-expressing tumor angiogenesis and tumors with EF24 conjugated to factor VIIa. *J Drug Target* 2008; 16: 185-197

■同行评价

本综述整体而言, 内容重点明确, 思路流畅, 讨论具有一定的新颖性, 参考文献引用合理, 且与临床应用前景相关, 具有较好的临床参考价值。

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益, 本刊对修回稿要求如下。

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理。

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录。