

证中药功效,实现中药生产管理规范、提高中药工业整体水平、实施中药材质量管理规范、带动中药农业现代化、推进中药走向世界,都具有非常重要的现实意义。中药指纹图谱质控技术的应用,将迎来整个中药产业的现代化。

目前中药的指纹图谱的研究基本上反映的都是化学信息,而不是药效信息,存在指纹图谱与药效脱节的现象,也是指纹图谱最有争议的地方。指纹图谱的变化必然引起药理作用的变化,今后应加强指纹图谱与药效相关性研究,以期达

到控制了指纹图谱就保证了药物疗效的目的。对药材而言,除了少数情况以外,指纹图谱主要起鉴别作用;对制剂而言,指纹图谱主要反映原料、制备工艺的稳定性,但不能完全反映制剂的质量,只有建立了与药效相关的指纹图谱,才能真正反映药品质量优劣。总之,中药指纹图谱还是可行的。

参考文献:

- [1] 易延逸,陈志良,杨永华. 中药“全指纹图谱系”的探讨[J]. 中草药, 2007, 38(7): 1105-1107.
- [2] 中国药典[S]. 2005.

植物活性成分对表观遗传调节的研究概况

吕芳,苏幼红,张富春,李江伟*

(新疆大学生命科学与技术学院,新疆生物资源基因工程重点实验室,新疆 乌鲁木齐 830046)

摘要:表观遗传学是以不改变基因DNA序列编码的方式来改变遗传基因表达的一种遗传方式,主要涉及DNA甲基化作用的改变、RNA沉默、染色质组蛋白的修饰作用、基因印记。长期以来人们一直认为基因突变参与肿瘤的形成,近年来越来越多的证据表明,肿瘤的形成会受到遗传学修饰和表观遗传修饰的影响,因此表观遗传修饰在肿瘤进展中同样具有非常重要的作用。DNA甲基转移酶(DNMT)抑制剂和组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂可通过对表观遗传学进行调节达到治疗癌症的目的,然而这些药物因骨髓抑制作用及其他副作用在临床应用受到限制。植物活性成分的遗传毒性不明显,在抗癌、抗突变方面有独特的优势和广阔的应用前景。对有关具有表观遗传调节作用的植物活性成分的研究进行综述,并概述了植物活性成分与肿瘤表观遗传学修饰机制关系的近期研究情况。

关键词:表观遗传机制;植物活性成分;抗肿瘤作用

中图分类号:R282.71 **文献标识码:**A **文章编号:**0253-2670(2008)10-1580-04

Survey on active components in plant with antitumor activity by epigenetic modulation

LÜ Fang, SU You-hong, ZHANG Fu-chun, LI Jiang-wei

(National Key Laboratory of Xinjiang Biology Resources and Genetic Engineering, College of Life Science and Technology, Xinjiang University, Urumqi 830046, China)

Key words: epigenetic mechanism; plant active components; antitumor activity

表观遗传学(epigenetics)是1939年由Waddington提出的,是指在生物的减数分裂和有丝分裂中可以遗传的基因表达改变,但这种改变不是由基因的DNA编码序列来决定的遗传方式。表观遗传学调控是通过影响基因转录活性进而影响表型但不涉及DNA序列改变来达到调控基因表达的方式,主要包括改变基因的DNA甲基化状况、组蛋白修饰和染色质重塑及小RNA分子干扰等,通过DNA自身化学修饰方式从转录水平影响基因的表达,调控DNA功能。表观遗传学调控在肿瘤的形成过程中越来越受到重视,其中对DNA甲基化和组蛋白修饰研究较为深入^[1]。

1 以表观遗传为靶点的抗肿瘤药物

目前已发现许多药物具有改变DNA甲基化模式或对组蛋白进行修饰的作用,且部分药物正在进行临床实验,如

DNA甲基转移酶(DNMT)抑制剂5-氮胞苷(5-aza-CR)和5-氮-2'脱氧核苷(5-aza-CdR),在细胞培养中可以介导细胞分化和沉默基因表达^[1]。目前,临床上已经开始使用的甲基化酶抑制药物还有zebularine^[2]、azanucleosides、procainamide^[3]等,这些可以在癌细胞系中有效抑制DNMT活性,恢复甲基化沉默的肿瘤相关基因表达,抑制肿瘤细胞生长。滴菌素(trichostatin A)、suberoylanilide hydroxamic acid(SAHA)、苯基丁酸(phenylbutyric acid)、MS-27-275(或MS-275)和apicidin、depsipetide(FK228)、5-fluoro-2-deoxy-cytidine(FCDR)、丙戊酸(valproic Acid)等组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂都能通过结合HDAC,促进组蛋白乙酰化,在体外诱导细胞周期休止、分化或凋亡,具有抗肿瘤活性^[4,5]。但是传统的DNMT抑制剂和HDAC抑制剂的骨髓抑制作用和

收稿日期:2008-05-13

基金项目:科技部共建新疆生物资源基因工程重点实验室开放基金(XJDX0201-2006-04)

作者简介:吕芳(1983—),女,新疆伊犁人,硕士。E-mail:lvfang2008@yahoo.cn

*通讯作者 李江伟 Tel:(0991)8583259 Fax:(0991)8583517 E-mail:jiangwei_lee@163.com

不同程度的致突变遗传毒性制约了其应用,因此寻找核苷类似物的替代品势在必行,以期获得更好的治疗效果。

通过化学合成药物寻找抗癌药物的难度远远超过了从天然植物中寻找新药,因此使用植物活性成分来抗癌,寻找抗癌植物的有效成分并对其进行化学、药理及临床研究,成为国内外药物研究工作的热点之一。不同于传统的表观遗传治疗药物,植物活性成分的遗传毒性不明显,其诱导肿瘤细胞分化的基本特点在于不但能杀伤肿瘤细胞,而且能诱导肿瘤细胞分化为正常细胞或接近正常细胞甚至抗肿瘤细胞,这表明植物活性成分在抗癌、抗突变方面有独特的优势和广阔的应用前景。

2 目前已知通过表观遗传机制抗肿瘤的植物活性成分

大量研究表明许多植物活性成分都具有抗肿瘤作用。近年来,研究者发现茶多酚、黄酮类化合物及其他植物活性成分可通过调节表观遗传机制来发挥抗肿瘤作用。近期,本实验室先后对多种中药活性成分干预DNMT活性的现象进行了研究,得到了一些有意义的结果。

2.1 黄酮及黄酮类化合物

2.1.1 茶多酚:Fang等^[6]对从绿茶中提取的表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)在抗突变、抗肿瘤机制方面的研究显示:用不同浓度EGCG作用于人食管癌细胞KYSE510,其表观沉默的基因p16^{INK4a}、视黄酸受体(RAR β)、O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(MGMT)和人类错配修复基因1(hMLH1)都可使其DNA链上鸟嘌呤前的胞嘧啶(CpG岛)产生不同程度的去甲基化,抑制DNMT活性,使这些基因在癌细胞中恢复表达。EGCG能够显著抑制癌细胞增殖,对人食管癌系KYSE 510细胞的IC₅₀是20 μ mol/L,而且在此浓度它能够很好抑制DNMT活性,恢复表观沉默基因表达。另有研究证实EGCG还能够显著抑制HeLa细胞增殖。此外,EGCG对人食管癌系KYSE150、人结肠癌HT-29及人前列腺癌PC3细胞的表现沉默基因恢复表达程度呈剂量和时间依赖性。EGCG在不同细胞系中对不同的沉默基因恢复表达的情况也不同,对HT-29细胞的p16基因和KYSE150及PC3细胞的RAR β 基因表达调节较为明显,这与不同癌细胞系具有不同的表观沉默基因有关。同时在小鼠和人体实验已经证实EGCG与HDAC抑制剂丁酸盐(butyrate)联合作用能够有效治疗结肠癌^[7]。此外,EGCG作为一种植物活性组分,毒性很低,来源广泛,在自然界中普遍存在,尤其是可食用植物,口服EGCG可以降低亚硝基胍衍生物诱发小鼠十二指肠肠癌的机率,并对UVB导致的AP-1活性有明显的抑制作用^[8]。这些都为儿茶酚靶向表观遗传学治疗癌症,诱导细胞凋亡提供理论依据。

2.1.2 黄酮类化合物:大豆异黄酮可通过一系列机制显著下调bcl-2表达,而上调bax的表达,诱导细胞凋亡,同时还可以调节其表观沉默基因:如p21、p53的表达^[9]。研究表明大豆异黄酮可抑制细胞周期蛋白B(cyclinB)及细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶2(CDC)的表达,阻止cyclinB/CDC复合物形成,从而使细胞不能从G₂期过渡到M期,而停滞在G₂

期,抑制癌细胞增殖^[10]。

染料木素(genistein)是从大豆中得到的最主要的异黄酮,Fang^[11]研究发现从大豆中提取的染料木素是一种甲基转移酶抑制剂,能够使KYSE510细胞抑癌基因p16、MGMT基因、RAR β 等表观沉默基因恢复表达,并且随着作用时间延长和浓度升高,表观沉默基因表达量逐渐增多。其在体外可诱导KYSE150、前列腺癌LNCaP、PC3细胞凋亡,并且在2~20 μ mol/L内,随着浓度升高其抑制作用也逐渐增强;在2~6 d内,同一浓度染料木素随着作用时间的延长,其抑制肿瘤生长作用也越明显,以20 μ mol/L作用6 d的抑制作用效果最好。同时染料木素对不同细胞系的表现沉默基因恢复表达情况也不一样,对KYSE150、LNCaP、PC3的RAR β 基因表达上调较为明显。染料木素还具有HDAC抑制作用,在5~20 μ mol/L浓度内对DNMT抑制率为13%~17%,能在一定程度上激活组蛋白表达,发挥抗肿瘤作用。染料木素抑制DNMT的酶动力学研究证实染料木素没有药物副作用和细胞毒作用,是以底物和甲基供体依赖的方式来抑制DNMT活性。当染料木素与HDAC或DNMT抑制剂联合使用时能更好地激活表观沉默基因表达,尤其是显著上调p16和MGMT基因表达。此外,用染料木素作用KYSE510细胞2 d后,停止作用,继续培养细胞,发现细胞增殖仍然受到抑制,这是因为激活了抑癌基因p16,从而持续发挥对癌细胞的抑制作用^[12]。

南美桉黄酮能够激活相关抑癌基因p16、p21和TRAIL在白血病细胞中的表达,同时诱导癌细胞凋亡。南美桉黄酮在体外作用不同的癌细胞系的研究证实其能选择性杀伤癌细胞,能够有效抵抗实体瘤和血液瘤,抑制癌细胞增殖的同时还能够调节细胞周期和诱导细胞凋亡,同时对CD34⁺原始骨髓细胞没有影响。南美桉黄酮影响HDAC酶动力学研究显示其具有抑制HDAC的作用,可显著提高组蛋白和非组蛋白乙酰化水平,为南美桉黄酮作为HDAC抑制剂从表观遗传学治疗癌症提供理论依据^[13]。

2.2 叶酸:叶酸^[14]是水溶性B族维生素的一种,在一碳单位代谢中,它是合成5,10-四氢叶酸的前体物质,最终生成S-腺苷蛋氨酸(SAM),而后者是胞嘧啶甲基化主要的甲基供体,当叶酸摄入不足时直接影响SAM的生成,导致DNA低甲基化^[15]。当鼠的饮食中严重缺乏甲基供体时,会出现DNA低甲基化,这可能与一些重要的癌基因,如c-los、c-Ha、rGS表达上调有关,从而促进肿瘤的产生^[16]。荷兰的一项研究表明,叶酸摄入过低可导致甲基化状态紊乱,这种变化可被过量饮酒所加剧。用甲基化特异性PCR的方法研究了122例散发性结直肠癌相关基因的启动子,这些基因有APO-1A、p14、p16、hMLH1、MGMT、RASSF1A,在低叶酸、高酒精摄入组至少有一个基因启动子甲基化的发生频率高于高叶酸、低酒精摄入组。这表明叶酸、酒精的摄入量与散发性结直肠癌中抑癌基因或DNA修复基因的启动子高甲基化相关^[17]。Nagothu等^[18]发现叶酸及其代谢中间产物5-MTF通过增强DNA甲基化作用,显著抑制结肠癌细胞表皮生长因子受体

(epidermal growth factor receptor, EGFR)启动子的活性。

2.3 苹果多酚:盛产于意大利南部的阿奴卡(annurca)苹果富含能够抗癌的苹果多酚^[19]。对苹果多酚萃取液的研究证实其能够抑制结肠癌SW48和SW480细胞增殖、分化,诱导细胞凋亡,影响细胞周期,同时结肠癌SW48和SW480细胞的hMLH1、p14、p16基因启动子甲基化程度显著减少,激活了这些表观沉默基因重新表达。经过纯化的苹果多酚萃取液虽然也能够引起细胞凋亡,但对细胞周期和分化没有影响,说明粗提物中还可能含有其他对细胞周期和细胞分化起作用的有效成分。苹果多酚粗提液与HDAC抑制剂SAHA和MS275相比毒性较低,对癌细胞具有选择杀伤性。与5-aza-cdR比较,苹果多酚能在不影响DNMTmRNA表达的前提下显著减少DNMT蛋白量,其机制需要进一步研究。苹果多酚抑制DNMT-1、-3b活性的酶动力学显示,其可能是通过占据Zn²⁺结合位点和水解作用实现对HDAC的抑制^[20],为苹果多酚靶向表观遗传治疗癌症提供了理论依据。

2.4 Lunasin多肽:Lunasin(一种包含43种氨基酸的相对分子质量为4.8×10³多肽,最先从大豆中提取得到)能增强前列腺细胞中123种不同基因的活性,还能抑制癌细胞生长、启动受损DNA修复、促进受损细胞凋亡。当组蛋白去乙酰化作用是由抑制基因的沉默引起时,Lunasin能通过修饰染色体以表观遗传机制来破坏组蛋白乙酰化和去乙酰化的动态平衡,选择性杀死癌细胞,抑制肿瘤形成^[21]。从亚洲东北部龙葵和5种茄科植物中提取的lunasin能够作用于组蛋白H3和H4,使眼癌蛋白(Rb)磷酸化,同时激活组蛋白乙酰化转移酶(histone acetyltransferase, HAT)表达^[22]。Jeong等^[23,24]研究发现从大麦和小麦中提取的lunasin能够抑制HDAC活性,用富含lunasin的大麦饲养小鼠后,从小鼠肝脏和血液中提取的lunasin同样具有组蛋白去乙酰化作用。人工合成和天然植物中提取的lunasin都可剂量依赖性地抑制组蛋白去乙酰化作用,这为lunasin多肽表观遗传治疗癌症提供理论依据^[24]。

3 结语与展望

当前对肿瘤的非手术治疗深受化疗不良反应的困扰,因此研究无创性、无不良反应的天然植物来源的抗肿瘤药物已成为当今国际医药研究的重点方向。在癌症中常表现多个基因的甲基化,植物活性成分可能对多个靶点均有作用^[1]。因为甲基化CpG岛随着年龄的增加而增多,这可能导致除癌症以外的多种慢性疾病,植物活性成分的应用会减慢甲基化对基因的沉默速度,可能会对慢性疾病的治疗有益。

国内针对植物活性成分对相关癌基因和抑癌基因调节抗肿瘤的研究很多,但是从表观遗传靶点研究抗肿瘤的研究却很少,因此有待这方面相关研究的进一步深入。

植物活性成分通过调节表观遗传作用治疗癌症的机制是优先在肿瘤细胞中抑制细胞增殖和诱发细胞程序性死亡,进而调节细胞周期进程与细胞凋亡来调节基因表达。此外,这些活性成分只作用于癌细胞发挥抗肿瘤作用,对正常细胞不起作用。对肿瘤表观遗传学的进一步深入研究,将有利于

新的癌基因和抑癌基因的发现,有利于从临床的角度促进以表观遗传为靶点的抗肿瘤新药的研制和开发。

参考文献:

- [1] Duenas-Gonzalez A, Lizano M, Candelaria M, et al. Epigenetics of cervical cancer. An overview and therapeutic perspectives [J]. *Mol Cancer*, 2005, 4(38): 4576-4598.
- [2] Yoo C B, Cheng J C, Jones P A. Zebularine: a new drug for epigenetic therapy [J]. *Biochem Soc Trans*, 2004, 32(6): 910-912.
- [3] Lee B H, Yegnashubramanian S, Lin X H, et al. Procainamide is a specific inhibitor of DNA methyltransferase1 [J]. *Biol Chem*, 2005, 280(49): 40749-40756.
- [4] Egger G, Liang G N, Aparicio A, et al. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy [J]. *Nature*, 2004, 429(5): 457-463.
- [5] Jones P A, Baylin S B. The epigenomics of cancer [J]. *Cell*, 2007, 128(2): 683-692.
- [6] Fang M Z, Wang Y, Ni Ai, et al. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell line [J]. *Cancer Res*, 2003, 11(15): 7563-7570.
- [7] Tsubaki J, Choi W K, Ingermann A R, et al. Effects of sodium butyrate on expression of members of the IGF-binding protein superfamily in human mammary epithelial cells [J]. *J Endocrinol*, 2001, 169(1): 97-110.
- [8] Bode A M, Ph D, Dong Z G, et al. Molecular and cellular targets [J]. *Mol Carcinog*, 2006, 45(6): 422-430.
- [9] Zhou R J. Anti-tumor effects and mechanisms of soy isoflavone [J]. *Int J Oncol*, 2007, 34(7): 490-493.
- [10] Singh R P, Agarwal R. Natural flavonoids targeting deregulated cell cycle progression in cancer cells [J]. *Curr Drug Targets*, 2006, 7(3): 345-354.
- [11] Fang M Z, Chen D P, Yi Sun, et al. Reversal of hypermethylation and reactivation of p16^{INK4a}, RAR β , and MGMT genes by genistein and other isoflavones from soy [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 10(15): 7033-7041.
- [12] Myzak M C, Karplus P A, Chung F L, et al. A novel mechanism of chemoprotection by sulforaphane: inhibition of histone deacetylase [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(16): 5767-5774.
- [13] Bontempo P, Mita L, Miceli M, et al. Feijoa sellowiana derived natural flavone exerts anti-cancer action displaying HDAC inhibitory activities [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(10): 1902-1914.
- [14] 滕丽娟, 李克. 营养与肿瘤表观遗传学关系的研究进展——组蛋白修饰机制 [J]. *癌症*, 2007, 28(9): 1034-1038.
- [15] Li G M, Presnell S R, Gu L Y. Folate deficiency, mismatch repair dependent apoptosis, and human disease [J]. *Nutr Biochem*, 2003, 14(10): 568-575.
- [16] Wainfan E, Poirier L A. Methyl groups in carcinogenesis; effects on DNA methylation and gene expression [J]. *Cancer Res*, 1992, 52(7): 2071-2077.
- [17] van Engeland M, Weijnenberg M P, Rcmem G M, et al. Effects of dietary folate and alcohol in take on promoter methylation in sporadic colorectal cancer the Netherlands cohort study on diet and cancer [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(12): 3133-3137.
- [18] Nagothu K K, Rishi A K, Jaszewski R, et al. Folic acid mediated inhibition of serum-induced activation of EGFR promoter in colon cancer cells [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 287(3): 541-546.
- [19] Fini L, Selgrad M, Fogliano V, et al. Annurca apple polyphenols have potent demethylating activity and can reactivate silence tumor suppressor genes in colorectal cancer cells [J]. *Nutrition*, 2007, 137(12): 2622-2628.
- [20] Wang D F, Helquist P, Wiech N L, et al. Toward selective histone deacetylase inhibitor design: Homology modeling, docking studies, and molecular dynamics simulations of human class I histone deacetylases [J]. *Med Chem*, 2006, 48(22): 6936-6947.
- [21] de Lumen B O. Lunasin: a cancer preventive soy peptide [J]. *Nutr Rev*, 2005, 63(1): 16-21.
- [22] Jeong J B, Jeong H J, Park J H, et al. Cancer-preventive

peptide lunasin from *Solanum nigrum* L. inhibits acetylation of core histones H3 and H4 and phosphorylation of retinoblastoma protein (Rb) [J]. *Agric Food Chem*, 2007, 55(26): 10707-10713.

[23] Jeong H J, Jeong J B, Kim D S, *et al*. Inhibition of core

histone acetylation by the cancer preventive peptide lunasin [J]. *Agric Food Chem*, 2007, 55(3): 632-637.

[24] Jeong H J, Jeong J B, Kim D S, *et al*. The cancer preventive peptide lunasin from wheat inhibits core histone acetylation [J]. *Cancer Lett*, 2007, 255(1): 42-48.

薄膜包衣在中药防潮中的应用

李小娜, 郭红霞*, 时银萍

(山东大学药学院药物制剂研究所, 山东 济南 250012)

摘 要: 中药制剂易受潮严重影响药品的稳定性。简要介绍了中药制剂吸湿性原理、薄膜包衣的优点及应用现状, 重点从薄膜包衣的成膜原理、处方组成、影响包衣制剂的工艺参数等方面综述薄膜包衣在中药防潮中的应用。综合国内外薄膜包衣分析技术并探讨其在中药防潮分析上的应用。近几年, 虽然薄膜包衣已广泛应用于药物制剂, 但由于中药成分的复杂性, 薄膜包衣在中药防潮方面的研究和应用还不够深入。随着对新型薄膜包衣材料及在线分析技术的研究, 薄膜包衣在中药方面的应用将得到进一步的关注, 并将在中药现代化发展进程中发挥较大的潜力。

关键词: 薄膜包衣; 中药; 防潮

中图分类号: R283.3

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)10-1583-04

Application of film coating in moisture prevention of Chinese materia medica

LI Xiao-na, GUO Hong-xia, SHI Yin-ping

(Pharmaceutical Institute of Pharmacy College, Shandong University, Jinan 250012, China)

Key words: film coating; Chinese materia medica (CMM); moisture prevention

中药所含化学成分复杂, 无论是生物活性成分如生物碱类、苷类、挥发油、氨基酸等, 还是非生物活性成分如糖类、蛋白质、色素、树脂、无机盐等, 大都具有很强的吸湿性。吸湿主要是指物质暴露在高湿度环境中, 空气中的少量水分结合其表面并克服传质阻力进入药物内部, 与制剂中的空有湿位发生物理键合直至平衡的过程^[1]。药物的吸湿程度和速度主要取决于药物的化学结构和环境的湿度, 这些结构中常含有亲水基团, 当药物分子与空气中水分子的极性羟基形成氢键或产生其他分子间力时, 就呈现吸湿现象。药物吸湿后不仅外观发生变化, 颜色加深、变软、结块, 甚至导致成分改变, 稳定性、安全性及疗效都会受到一定程度的影响, 因此中药制剂的吸湿问题一直是制药生产中需首要考虑的问题。

20世纪70年代以前主要采用包糖衣达到中药防潮的目的, 然而这一技术存在诸多问题, 如包衣过程复杂、工作量大、耗费时间长, 约占总质量30%~50%的蔗糖和滑石粉等辅料会对人体健康造成威胁, 尤其是糖尿病患者及老年患者; 糖衣片的稳定性也较差。随着高分子材料的发展及其在药学领域的应用, 薄膜包衣技术在药物制剂领域得到逐步推广应用, 并经历了从有机溶剂包衣到水系包衣的发展过程。薄膜包衣是高分子化合物在适当的溶媒及温和的加工条件

下, 通过喷雾方法均匀地喷于物芯表面, 形成数微米厚的塑性高分子材料薄膜层。薄膜包衣技术广泛地应用于片剂、颗粒剂、丸剂、浸膏剂、药物粉末、胶囊剂等固体及半固体制剂, 除具有包衣时间短、增重小、毒性小、能达到缓控释要求外, 还具有很好的防潮效果, 因此将薄膜包衣技术用于中药制剂的防潮具有很好的发展前景。

1 薄膜包衣防潮技术

1.1 包衣薄膜形成的原理: 薄膜包衣包括有机溶剂包衣和水系包衣。在包衣的过程中, 当物芯在包衣设备中转动时, 包衣液同时以细小的液滴被喷出, 到达物芯表面, 通过接触、铺展、液滴间的相互接合, 溶剂挥发, 高分子成膜材料形成致密衣膜。在此过程中, 既存在溶剂向物芯的渗透, 也有溶剂的蒸发, 当溶剂的蒸发量恒定, 且与喷入量相等时, 包衣过程达到平衡^[2]。

水系包衣的形成主要有水溶液、水混悬液和水分散体。溶液型包衣主要通过聚合物分子链脱溶剂化、交联堆积排列成膜。水分散体包衣较溶液型包衣复杂, 聚合物以分散的胶态粒子形成存在, 膜愈合时需有一个热处理的过程, 使聚合物粒子进一步融合形成连续均匀的衣膜^[3]。

1.2 薄膜包衣的处方组成: 薄膜包衣的处方组成对包衣的

收稿日期: 2008-05-16

基金项目: 教育部留学回国人员启动基金资助项目(新型水系包衣材料的研究)

作者简介: 李小娜(1986-), 女, 河南省南阳市人, 硕士研究生, 主要从事新型水系包衣材料的研究。 Tel: (0531)88382007

E-mail: lxny2006@126.com

* 通讯作者 郭红霞 Tel: (0531)88382007 E-mail: hongxiaguo@sdu.edu.cn

植物活性成分对表观遗传调节的研究概况

作者：[吕芳](#)，[苏幼红](#)，[张富春](#)，[李江伟](#)，[L\(U\) Fang](#)，[SU You-hong](#)，[ZHANG Fu-chun](#)，[LI Jiang-wei](#)
作者单位：[新疆大学生命科学与技术学院, 新疆生物资源基因工程重点实验室, 新疆, 乌鲁木齐, 830046](#)
刊名：[中草药](#) [ISTIC](#) [PKU](#)
英文刊名：[CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年，卷(期)：2008, 39(10)

参考文献(24条)

1. [Duenas.Gonzalez A;Lizano M;Candelaria M](#) [Epige-netics of cervical cancer.An overview and therapeutic perspectives](#) 2005(38)
2. [Yoo C B;Cheng J C;Jones P A](#) [Zebularine:a new drug for epigenetic therapy](#)[外文期刊] 2004(06)
3. [Lee B H;Yegnabramanian S;Lin x H](#) [Procain-amide is a specific inhibitor of DNA methyltransferasel](#) [外文期刊] 2005(49)
4. [Egger G;Liang G N;Aparicio A](#) [Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy](#)[外 文期刊] 2004(05)
5. [Jones P A;Baylin S B](#) [The epigenomics of cancer](#)[外文期刊] 2007(02)
6. [Fang M Z;Wang Y;Ni Ai](#) [Tea polyphenol\(一\)-epigaIlocatechin-3-gallate inhibits DNA methytransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell line](#)[外文期刊] 2003(15)
7. [Tsubaki J;Choi W K;Ingermann A R](#) [Effects of sodium butyrate on expression of members of the IGF-binding protein superfamily in human mammary epithelial cells](#)[外文期刊] 2001(01)
8. [Bode A M;Dong Z G](#) [Molecular and cellular targets](#)[外文期刊] 2006(06)
9. [Zhou R J](#) [Anti-tumor effects and mechanisms of soy isofla-vone](#) 2007(07)
10. [Singh R P;Agarwal R](#) [Natural flavonoids targeting dere-gulated cell cycle progression in cancer cells](#)[外文期刊] 2006(03)
11. [Fang M Z;Chen D P;Yi Sun](#) [Reversal of hyper-methylation and reactivation of p16 INK4s,RAR β, and MGMT genes by genistein and other isoflavones from soy](#) 2005(15)
12. [Myzak M C;Karplus P A;Chung F L](#) [A hovel mechanism of chemoprotection by sulforaphane:inhibition of histone deacetylase](#)[外文期刊] 2004(16)
13. [Bontempo P;Mita L;Miceli M](#) [Feijoa sellowiana derived natural flavone exerts anti-cancer action displaying HDAC inhibitory activities](#)[外文期刊] 2007(10)
14. [腾丽娟;李克](#) [营养与肿瘤表观遗传学关系的研究进展—组蛋白修饰机制](#)[期刊论文]-[癌症](#) 2007(09)
15. [Li G M;Presnell S R;Gu L Y](#) [Folate deficiency,mismatch repair dependent apoptosis.and human disease](#) 2003(10)
16. [Wainfan E;Poirier L A](#) [Methyl groups in carcinogenesis:effects on DNA methylation and gene expression](#) 1992(07)
17. [van Engeland M;Weijnenberg M P;Rcemen G M](#) [Effects of dietary folate and alcohol in take on promoter methylation in sporadic colorectal cancer the Netherlands cohort study on diet and cancer](#) [外文期刊] 2003(12)
18. [Nagothu K K;Rishi A K;Jaszewski R](#) [Folic acid mediated inhibition of serum-induced activation of](#)

[EGFR promoter in colon cancer cells](#)[外文期刊] 2004(03)

19. [Fini L;Selgrad M;Fogliano V](#) [Annurea apple poly-phenols have potent demethylating activity and can reactivate silence tumor suppressor genes in colorectal cancer cells](#) 2007(12)

20. [Wang D F;Helquist P;Wiech N L](#) [Toward selective histone deacetylase inhibitor design:Homology modeling,docking studies,and molecular dynamics simulations of human class I histone deacetylases](#)[外文期刊] 2006(22)

21. [de Lumen B O](#) [Lunasin:a cancer preventive soy peptide](#)[外文期刊] 2005(01)

22. [Jeong J B;Jeong H J;Park J H](#) [Cancer-preventive peptide lunasin from Solanum nigrum L. inhibits acetylation of core histones H3 and H4 and phosphorylation of retinoblastoma protein\(Rb\)](#) 2007(26)

23. [Jeong H J;Jeong J B;Kim D S](#) [Inhibition of core histone acetylation by the cancer preventive peptide lunasin](#)[外文期刊] 2007(03)

24. [Jeong H J;Jeong J B;Kim D S](#) [The cancer preventive peptide lunasin from wheat inhibits core histone acetylation](#)[外文期刊] 2007(01)

本文读者也读过(10条)

1. [陈小强. 王春国. 李秀兰. 宋文芹. 陈瑞阳. Xiao-Qiang Chen. Chun-Guo Wang. Xiu-Lan Li. Wen-Qin Song. Rui-Yang Chen](#) [植物DNA甲基化及其表观遗传作用](#)[期刊论文]-[细胞生物学杂志](#)2007, 29(4)

2. [王迪. 傅彬英. 张立军. Wang Di. Fu Binying. Zhang Lijun](#) [植物表观遗传变化与环境压力研究进展](#)[期刊论文]-[分子植物育种](#)2008, 6(3)

3. [张今今. 褚会娟. 张逸. 武艳](#) [植物DNA甲基化及在禾本科作物中的研究进展](#)[期刊论文]-[陕西农业科学](#)2010, 56(4)

4. [魏华丽. 杨文华. 韩素英. 齐力旺. WEI Hua-li. YANG Wen-hua. HAN Su-ying. QI Li-wang](#) [表观遗传学在木本植物中的研究策略及应用](#)[期刊论文]-[中国农业科技导报](#)2009, 11(2)

5. [李新玲. 徐香玲. Li Xinling. Xu Xiangling](#) [植物DNA甲基化与表观遗传](#)[期刊论文]-[中国农学通报](#)2008, 24(1)

6. [聂丽娟. 王子成. NIE Li-juan. WANG Zi-cheng](#) [DNA甲基化抑制剂作用机理及其在植物发育生物学研究中的应用](#)[期刊论文]-[核农学报](#)2007, 21(4)

7. [赵磊](#) [丹参三倍体优势形成过程中基因组DNA甲基化变化的研究](#)[学位论文]2007

8. [李双龙. 吴代坤. 韩梅. Li Shuanglong. Wu Daikun. Han Mei](#) [植物DNA甲基化的表观遗传作用研究进展](#)[期刊论文]-[湖北林业科技](#)2009(3)

9. [黄利民](#) [水稻组蛋白去乙酰化酶基因的分离和功能鉴定](#)[学位论文]2008

10. [王霞. 亓宝. 胡兰娟. Wang Xia. Qi Bao. Hu Lanjuan](#) [植物表观遗传学相关研究进展](#)[期刊论文]-[生物技术通报](#)2008(6)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200810045.aspx