

# 参麦及顺铂对人胃癌 SGC-7901 细胞生长的协同抑制作用

赵玉琴 陈剑群

**【摘要】 目的** 探讨参麦及顺铂对人胃癌 SGC-7901 细胞生长的协同作用及其可能机制。**方法** 体外培养人胃癌 SGC-7901 细胞, MTT 法测定细胞增殖情况; Hoechst33258 染色观察细胞凋亡形态学变化; RT-PCR 检测 VEGF、Bcl-2 和 Caspase-3 mRNA 的表达。**结果** MTT 法显示参麦及顺铂能抑制胃癌 SGC-7901 细胞增殖, 其作用具有时间及浓度依赖性, 单用顺铂组, 有效浓度为 1.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 起效时间为 72 h, 其抑制率为  $(8.70 \pm 0.57)\%$ , 联合用药组, 有效浓度为顺铂 0.625  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 起效时间为 48 h, 其抑制率为  $(8.87 \pm 0.10)\%$ 。行 Hoechst33258 染色可见细胞核出现固缩、边集, 形成凋亡小体等凋亡现象; RT-PCR 检测显示: 与对照组相比, 药物作用后 Bcl-2、VEGF 的 mRNA 表达降低, Caspase-3 mRNA 表达升高。**结论** 参麦与顺铂联合对胃癌细胞的抑制具有协同作用, 与单用顺铂相比, 参麦与顺铂联合可有效减少顺铂的用药剂量, 促进凋亡, 其作用与协同促进 Caspase-3 的高表达及 Bcl-2、VEGF 的低表达有关。

**【关键词】** 顺铂; 细胞凋亡; SGC-7901 细胞; 参麦

## The synergistic effect of shenmai and cisplatin on the growth of the human gastric cancer cell SGC-7901

ZHAO Yu-qin, CHEN Jian-qun. Xuzhou Medical College, Xuzhou 221000, China

Corresponding author: CHEN Jian-qun, Email: xyfyzk@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the synergistic effect of shenmai plus cisplatin (DDP) on the human gastric carcinoma cell SGC-7901 and underly the mechanisms involved in. **Methods** SGC-7901 gastric cancer cells were cultured with DDP alone or in combination with shenmai *in vitro*. Drug inhibitory effect on proliferation of cells were measured by MTT assay. Morphological changes of cells were observed by Hoechst 33258 staining. The expression of Bcl-2, Caspase-3 and VEGF were detected by reverse-transcription PCR (RT-PCR). **Results** The proliferation of SGC-7901 was inhibited significantly by DDP in combination with shenmai in concentration - and time-dependent manner by MTT assay. In DDP alone group, the effective concentration was 1.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , and the onset time was 72 h, while its inhibition ratio was  $(8.70 \pm 0.57)\%$ , however, in shenmai plus DDP group, the effective concentration was 0.625  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , and the onset time was 48 h, inhibitory ratio in the group was  $(8.85 \pm 0.1)\%$ . Apoptotic features such as nuclear pyknosis, chromatin margination, and apoptotic bodies were observed by Hoechst33258 staining. Compared with the control group, the mRNA expression of Bcl-2, VEGF were decreased while that of Caspase-3 was increased in the group of DDP alone or in combination with shenmai. **Conclusions** Shenmai and DDP have synergistic effect on the inhibition of gastric carcinoma cells. The therapeutic dose of DDP in combined treatment group was less than that in DDP group. Besides, the apoptosis was promoted by combined treatment. The synergetic effect associated with the up-regulation of Caspase-3 and down-regulation of Bcl-2 and VEGF.

**【Key words】** Cisplatin; Apoptosis; SGC-7901 cell; SHENMAI

顺铂 (Cisplatin, DDP)<sup>[1-2]</sup> 是周期非特异性抗肿瘤药, 其作为一线抗癌药物, 从 1978 年开始正式应用于临床以来, 取得了良好的疗效, 其抗肿瘤作用主要是诱导细胞凋亡。DDP 常见诱导细胞凋亡机制如下: (1) 与

DNA 单链内两点或双链发生交叉联结, 抑制癌细胞 DNA 的复制过程, 使之发生细胞凋亡; (2) 通过与富含 G 的 RAN 位点结合, 阻止其逆转录的完成而发挥药物对细胞端粒酶活性的抑制作用<sup>[3]</sup>, 可降低细胞 Bcl-2 和 PCNA 的表达, 并诱导 p53 的表达, 从而诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[4]</sup>。顺铂抗肿瘤作用持久, 其有较强的广谱抗癌作用, 但有强烈的剂量限制性毒性, 因此寻找有效的增效减毒作用药物, 具有重要的现实意义。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.15.029

作者单位: 221000 江苏省, 徐州医学院在读硕士研究生 (赵玉琴); 徐州医学院附属医院消化科 (陈剑群)

通讯作者: 陈剑群, Email: xyfyzk@163.com

参麦注射液是由人参、麦冬组成的中药制剂,具有益气固脱、养阴生津的功效<sup>[5-6]</sup>,根据以往的研究发现参麦可能从三个方面起到抗肿瘤作用:减轻肿瘤治疗中的副作用、提高机体免疫功能以及抗肿瘤血管生成<sup>[7]</sup>。参麦对化疗具有良好的增效减毒作用<sup>[8-10]</sup>,参麦可提高肿瘤细胞对化疗的敏感性,延迟肿瘤细胞对化疗药物的耐受性,同时提高正常组织对化疗药物的耐受性<sup>[11]</sup>,但其与化疗药物联合应用后的作用机制尚不明确,本实验主要探讨参麦联合顺铂体外对胃癌细胞的作用机制。

## 材料与方 法

### 一、材料

人胃癌 SGC-7901 细胞购自中国科学院上海细胞生物研究所,顺铂(30 mg/6 ml)由江苏省豪森药业股份有限公司生产,参麦注射液(20 ml)为云南个旧生物药业有限公司生产。

### 二、方法

1. SGC-7901 细胞培养:SGC-7901 细胞培养于含 10% 胎牛血清的 1640 培养基中,置于 37 ℃、含 5% CO<sub>2</sub> 的饱和湿度的培养箱中培养并传代。

2. MTT 法检测细胞增殖抑制率:取对数生长期的 SGC-7901 细胞悬液以  $1 \times 10^5$ /ml 种于 96 孔板上,细胞贴壁后更换药物培养基(200  $\mu$ l),分对照组、DDP 作用组(0.625、1.25、2.5、5.0  $\mu$ g/ml)、参麦联合顺铂组(0.3125  $\mu$ g/ml + 20  $\mu$ l/ml、0.625  $\mu$ g/ml + 20  $\mu$ l/ml、1.25  $\mu$ g/ml + 20  $\mu$ l/ml、2.5  $\mu$ g/ml + 20  $\mu$ l/ml)、参麦组(20  $\mu$ l/ml)。每组设 5 个复孔。培养箱中培养 24 h、48 h、72 h,在 492 nm 波长下检测其 OD 值,计算细胞的生长抑制率[生长抑制率 = (对照组平均 OD - 实验组平均 OD 值)/对照组平均 OD  $\times$  100%]。采用金正均法判断两药合用是否具有协同作用,公式: $q = (E_{a+b}) / [(E_a + E_b) - E_a \times E_b]$ 。公式中  $E_a$  为 DDP 组的抑制率, $E_b$  为参麦组的抑制率, $E_{a+b}$  为联合用药组的抑制率。 $q$  值  $> 1.15$  表示两药有协同作用, $q$  值  $< 0.85$  表示两药有拮抗作用, $q$  值在 0.85 ~ 1.15 表示两药有单纯相加作用。

3. Hoechst33258 染色检测细胞凋亡荧光显微镜观察:取对数生长期的 SGC-7901 细胞,种于六孔板,药物作用 48 h 后,根据 Hoechst33258 染色试剂盒说明书对细胞进行染色,将细胞置于荧光显微镜下观察细胞凋亡情况:细胞核呈致密的块状浓染为凋亡阳性细胞。

4. RT-PCR 检测 Bcl-2、Caspase-3、VEGF 在 SGC-7901 细胞中的表达:(1)总 RNA 的提取及逆转录:将药物作用 48 h 后的细胞按 Trizol 试剂盒(TIANGEN)说明

书提取细胞总 RNA,按照逆转录试剂盒(TIANGEN)说明逆转录成 cDNA。

(2)基因扩增:取得的 cDNA 行 25 ml PCR 反应。以  $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)为内参,其基因扩增产物为 130 bp;Bcl-2 产物为 436 bp;Caspase-3 产物为 252 bp;VEGF 产物为 233 bp;退火温度依次为:61 ℃、55 ℃、55 ℃、59 ℃。

(3)电泳及凝胶成像:扩增产物应用凝胶电泳检测,在紫外灯下观察,并对条带进行光密度扫描分析。用 Adobe Photoshop CS 软件来处理,进行各实验组条带与对照组条带灰度值分析,目的条带与内参照条带的比值代表目的蛋白产物的表达水平。

### 三、统计学分析

应用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,结果以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组之间的比较采用  $t$  检验,多组药物之间差异性分析采用单因素方差分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. MTT 法测细胞增殖抑制率:SGC-7901 细胞与不同浓度的 DDP 共同培养,细胞生长受到不同程度的抑制,并随时间的延长抑制率逐渐升高,24 h 时,DDP 组 DDP 浓度为 5.0  $\mu$ g/ml 时、联合用药组 DDP 浓度为 1.25  $\mu$ g/ml 及以上时,抑制率与对照组相比,差别有统计学意义( $P < 0.05$ );48 h 时,DDP 组 DDP 浓度为 2.5  $\mu$ g/ml 及以上、联合用药组 DDP 浓度为 0.625  $\mu$ g/ml 及以上时,与对照组相比差别有统计学意义( $P < 0.05$ );72 h 时,DDP 组 DDP 浓度为 1.25  $\mu$ g/ml 及以上时、联合用药各浓度组,与对照组相比差别有统计学意义( $P < 0.05$ )。单用药物组与联合用药组比较,DDP 组与 DDP 浓度减半联合组相比,差别无统计学意义( $P > 0.05$ )。金正均法检测显示在 48 h DDP 0.625  $\mu$ g/ml + 参麦 20  $\mu$ l/ml 组及 72 h DDP 0.3125  $\mu$ g/ml + 参麦 20  $\mu$ l/ml 组  $q$  值均  $> 1.15$ ,说明两药对 SGC-7901 细胞的抑制具有协同促进作用(表 1)。

2. Hoechst33258 染色检测细胞凋亡荧光显微镜观察:SGC-7901 细胞与不同药物作用后 48 h 行 Hoechst33258 染色,结果见图 1。阴性对照组细胞细胞核呈卵圆形,染色均匀。顺铂组及联合用药组可见部分细胞核荧光增强,胞核缩小呈浓缩现象,细胞核的染色质高度凝聚,荧光显著增强,并有部分细胞核边缘化,甚至裂解为碎块,产生凋亡小体。

3. RT-PCR 检测细胞中 Bcl-2、Caspase-3、VEGF mRNA 的表达:Bcl-2、Caspase-3、VEGF mRNA 表达变化 RT-PCR 结果见图 2,表 2,DDP 1.25  $\mu$ g/ml 组与参麦

表1 不同浓度 DDP 单用及与参麦联合作用 24 h、48 h、72 h 对 SGC-7901 细胞抑制作用( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

组别	24 h		48 h		72 h	
	OD 值	抑制率 (%)	OD 值	抑制率 (%)	OD 值	抑制率 (%)
A	1.036 ± 0.004	/	1.049 ± 0.002	/	1.057 ± 0.024	/
B	1.030 ± 0.001	0.58 ± 0.12	1.041 ± 0.002	0.76 ± 0.19	1.042 ± 0.002	1.42 ± 0.19
C	1.028 ± 0.001	0.77 ± 0.12	1.037 ± 0.000	1.14 ± 0.00	0.965 ± 0.006 <sup>a</sup>	8.70 ± 0.57
D	1.011 ± 0.002	2.41 ± 0.21	0.837 ± 0.004 <sup>a</sup>	20.21 ± 0.38	0.802 ± 0.011 <sup>a</sup>	24.12 ± 1.04
E	0.899 ± 0.003 <sup>a</sup>	13.22 ± 0.28	0.768 ± 0.004 <sup>a</sup>	26.79 ± 0.38	0.754 ± 0.006 <sup>a</sup>	28.67 ± 0.57
F	1.029 ± 0.001	0.68 ± 0.11	1.039 ± 0.002	0.95 ± 0.19	0.976 ± 0.008 <sup>a</sup>	7.66 ± 0.76
G	1.025 ± 0.002	1.06 ± 0.21	0.956 ± 0.001 <sup>a</sup>	8.87 ± 0.10	0.862 ± 0.007 <sup>a</sup>	18.45 ± 0.66
H	0.976 ± 0.006 <sup>a</sup>	5.79 ± 0.54	0.815 ± 0.008 <sup>a</sup>	22.31 ± 0.76	0.797 ± 0.008 <sup>a</sup>	24.60 ± 0.76
I	0.860 ± 0.010 <sup>a</sup>	16.99 ± 0.99	0.760 ± 0.005 <sup>a</sup>	27.55 ± 0.48	0.744 ± 0.004 <sup>a</sup>	29.61 ± 0.38
J	1.033 ± 0.002	0.29 ± 0.06	1.038 ± 0.001	1.05 ± 0.10	1.020 ± 0.001 <sup>a</sup>	3.50 ± 0.10

注:与阴性对照组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。A:阴性对照组;B:DDP 0.625 μg/ml 组;C:DDP 1.25 μg/ml 组;D:DDP 2.5 μg/ml 组;E:DDP 5.0 μg/ml 组;F:DDP 0.3125 + 参麦 20 μl/ml 组;G:DDP 0.625 μg/ml + 参麦 20 μl/ml 组;H:DDP 1.25 μg/ml + 参麦 20 μl/ml 组;I:DDP 2.5 μg/ml + 参麦 20 μl/ml 组;J:参麦 20 μl/ml

表2 药物作用 48 h 后 Bcl-2、Caspase-3、VEGF 灰度值( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	灰度值		
	Bcl-2	Caspase-3	VEGF
A	94.70 ± 5.22	57.61 ± 1.53	95.86 ± 7.63
B	91.77 ± 1.53	60.63 ± 0.95	94.32 ± 2.21
C	85.18 ± 2.95 <sup>a</sup>	77.33 ± 2.16 <sup>a</sup>	71.83 ± 2.92 <sup>a</sup>
D	25.74 ± 0.10 <sup>a</sup>	92.55 ± 1.81 <sup>a</sup>	44.88 ± 2.05 <sup>a</sup>
E	22.43 ± 1.00 <sup>a</sup>	92.92 ± 0.78 <sup>a</sup>	44.43 ± 1.70 <sup>a</sup>
F	87.74 ± 1.83	55.45 ± 2.01	73.23 ± 2.22 <sup>a</sup>

注:与阴性对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。A:阴性对照组;B:DDP 1.25 μg/ml 组;C:DDP 0.625 μg/ml + 参麦 20 μl/ml 组;D:DDP 2.5 μg/ml 组;E:DDP 1.25 μg/ml + 参麦 20 μl/ml 组;F:参麦 20 μl/ml 组

20 μl/ml 组与对照组差别无统计学意义,随着药物浓度升高及联合用药作用后 Bcl-2、VEGF mRNA 表达降低,Caspase-3 mRNA 表达升高,其差别与对照组相比有统计学意义( $P < 0.05$ )。DDP 单用组与减半联合用药组相比,差别无统计学意义。

### 讨 论

本研究 MTT 实验结果证明,SGC-7901 细胞与不同浓度的 DDP 共同培养,在培养 24 h 时,仅 DDP 浓度为 5.0 μg/ml 时,与对照组相比,差别有统计学意义( $P < 0.05$ ),随着培养时间延长及药物剂量的增大,细胞的生长受到不同程度的抑制。与 DDP 组及对照组相比,参麦联合 DDP 共同培养组,DDP 浓度为 1.25 μg/ml 时,细胞的生长即受到显著抑制,说明参麦联合 DDP 对 SGC-7901 细胞的生长抑制作用更强,参麦有助于增强 DDP 抑制细胞生长,而且这种抑制呈现时间和剂量依

耐性的趋势,且金正均法判断参麦与 DDP 联合对细胞生长有协同抑制作用,与上述结果一致。Hoechst33258 染色后荧光显微镜检测 DDP 组及联合用药组可见部分细胞核荧光增强,胞核缩小呈浓缩现象,并有部分细胞核边缘化,甚至裂解为碎块,产生凋亡小体,说明 SGC-7901 细胞出现了凋亡的迹象,且这种细胞凋亡现象在 DDP 联合参麦组最为明显。上述两个实验可以说明 DDP 对细胞生长的抑制可能是通过诱导细胞凋亡途径实现,参麦有增强 DDP 诱导 SGC-7901 细胞凋亡的作用。

细胞凋亡<sup>[12]</sup>作为细胞死亡的方式之一,是通过一系列死亡信号分子活化而导致的主动性死亡过程。其过程受多种基因调控,Bcl-2 是第一个被发现的细胞凋亡抑制基因<sup>[13-15]</sup>,其主要生物学功能是延长细胞的寿命,增加细胞对各种凋亡刺激因素的抵抗力<sup>[16]</sup>,可以通过抑制线粒体 PT 通道的开放即线粒体膜电位下降<sup>[17-18]</sup>,阻止线粒体细胞色素 C 的释放从而抑制 Caspase-3 的激活;同时 Bcl-2 亦能直接抑制线粒体细胞色素 C 的释放减少 Caspase-3 激活,而 Caspase 家族在细胞死亡信号传导过程中起核心作用<sup>[19]</sup>,其中 Caspase-3 是最关键的蛋白酶,是凋亡的关键执行者<sup>[20]</sup>,也是凋亡途径中的主要效应因子,且 Bax/Bcl-2 表达的不平衡可导致线粒体功能障碍,亦可引起 Caspase-3 的活化<sup>[21]</sup>,导致细胞凋亡<sup>[22]</sup>。本实验免疫组化及 RT-PCR 结果显示,随着药物浓度升高,Bcl-2 表达降低,Bax、Caspase-3 表达增加,出现 Bax/Bcl-2 表达失衡,且 DDP 减半联合组作用与单用 DDP 组作用相当,因此我们推断参麦联合 DDP 协同促进了 Bcl-2 的低表达及 Bax、Caspase-3 的高表达,从而导致细胞凋亡是其体外抗肿

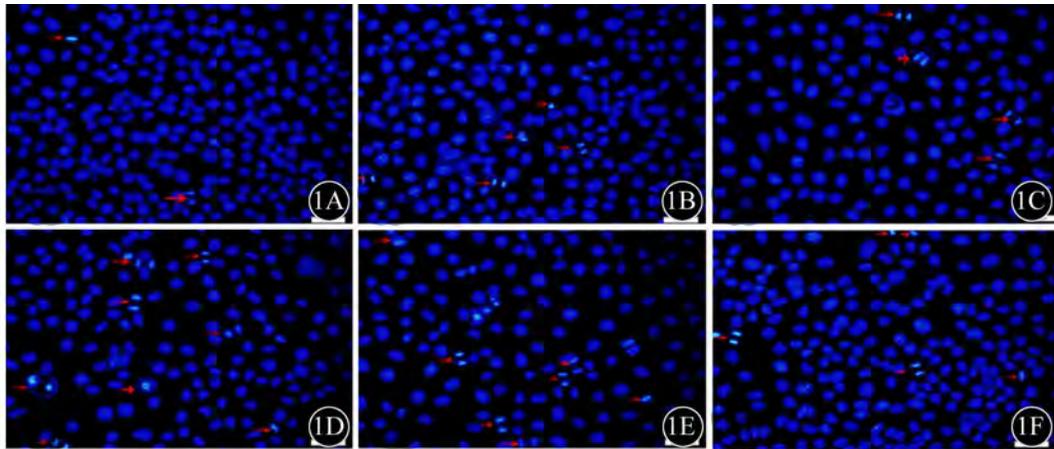


图1 不同浓度药物作用SGC7901细胞48 h后Hoechst33258荧光染色结果。箭头所指为凋亡小体。1A: 阴性对照组(×40); 1B: 顺铂1.25 µg/ml(×40); 1C: 顺铂2.5 µg/ml(×40); 1D: 顺铂0.625 µg/ml、参麦20 µl/ml(×400); 1E: 顺铂1.25 µg/ml、参麦20 µl/ml(×400); 1F: 参麦20 µl/ml(×400)

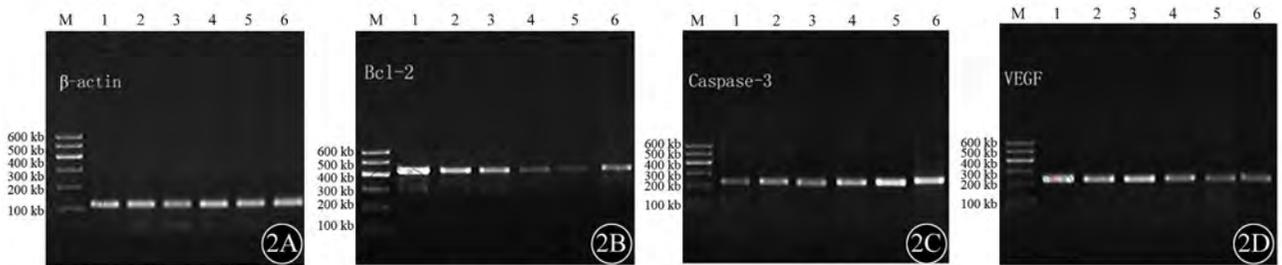


图2 不同浓度药物作用后β-actin、Bcl-2、Caspase-3、VEGF mRNA表达变化。M为marker; 1为阴性对照组; 2为顺铂1.25 µg/ml组; 3为顺铂0.625 µg/ml、参麦20 µl/ml组; 4为顺铂2.5 µg/ml组; 5为顺铂1.25 µg/ml、参麦20 µl/ml组; 6为参麦20 µl/ml组

瘤作用的机制之一。

肿瘤生长是血管依赖性的,血管生长涉及肿瘤从形成到转移的全过程<sup>[23]</sup>,在该过程中,一系列促血管生成因子,尤其是 VEGF 起到了诱导和促进血管生成的关键作用<sup>[24]</sup>。VEGF 是一种特异作用于血管内皮细胞的丝裂原<sup>[25]</sup>,在肿瘤血管形成中,被认为是最关键的驱动因子<sup>[26]</sup>。参麦具有抗肿瘤血管生成的作用<sup>[27-29]</sup>,能直接干预肿瘤血管生成过程的“第一步”,减少肿瘤细胞分泌促血管生成因子<sup>[30]</sup>,从而减少肿瘤中核增殖抗原(PCNA)、VEGF 和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)基因的水平,达到抑制肿瘤生长的目的。本实验发现参麦可降低 VEGF mRNA 的生成,且参麦联合 DDP 可协同促进 VEGF 的降低,减少了肿瘤细胞对 VEGF 的分泌,而 VEGF 对血管生成至关重要,血管生成对肿瘤生长至关重要,因此参麦联合 DDP 减少肿瘤细胞 VEGF 的合成和分泌,可能是其抗肿瘤作用的机制之一。

综上所述,参麦联合 DDP 对胃癌细胞的影响,在细胞水平表现为抑制细胞增殖,促进凋亡,在分子水平上其可能的机制为协同促进 Caspase-3 的高表达及 Bcl-2、VEGF 的低表达,从而发挥协同抗肿瘤作用。且有文献

报道<sup>[31-32]</sup>,参麦注射液可逆转白血病细胞、人成骨肉瘤等肿瘤的多药耐药(multidrug resistance, MDR)的作用<sup>[33]</sup>,至于参麦是否可逆转消化道肿瘤的化疗耐药问题,有待进一步研究。

### 参 考 文 献

- [1] Piccart MJ, Lamb H, Vermorken JB. Current and future potential roles of the platinum drugs in the treatment of ovarian cancer. *Ann Oncol*, 2001, 12: 1195-1203.
- [2] Kelland LR, Sharp SY, O'Neill CF, et al. Discovery and development of platinum complexes designed to circumvent cisplatin resistance. *J Inorg Biochem*, 1999, 77: 111-115.
- [3] Burger AM, Double JA, Newell DR. Inhibition of telomerase activity by Cisplatin in human testicular cancer cells. *Eur J Cancer*, 1997, 33: 638-644.
- [4] Pang R, Liu C, Pan X, et al. A study on effects of cisplatin and its mechanisms on human lung adenocarcinoma SLC-89 cells. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2003, 6: 469-472.
- [5] 邢秀丽. 参麦注射液在恶性肿瘤化疗中的减毒增效作用. *吉林中医药*, 2005, 25: 30.
- [6] 陈会林, 何旭锋, 沈彬. 参麦注射液在恶性肿瘤化疗中的作用. *中国中西医结合外科杂志*, 2007, 13: 491-492.
- [7] 胡静, 钱晓萍, 刘宝瑞, 等. 参麦注射液联合热疗抑制血管生成作用的体内外实验研究. *现代肿瘤医学*, 2007, 15: 165-168.
- [8] Cao Y, Li P, Tan KJ. Clinical observation on shenmai injection in preventing and treating adverse reaction of chemotherapy on advanced non-small cell lung cancer. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*,

- 2006,26:550-552.
- [9] Chen Z, Wang P, Huang WX, et al. Experimental study on effects of shengmai injection; enhancing 5-FU anti-tumor efficacy and reducing its toxicity. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 2005, 3:476-479.
- [10] Zhu WR, Zheng L, Guo YB, et al. Clinical research of intraperitoneal chemotherapy plus Shenmai Injection in treating advanced colorectal cancer. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 2005, 3:266-269.
- [11] 卫娟, 苏逢锡, 陈积圣. 乳腺癌哨兵淋巴结活检 126 例的临床研究. *中华普通外科杂志*, 2003, 18:133-135.
- [12] Sun W, Wang W, Kim J, et al. Anti-cancer effect of resveratrol is associated with induction of apoptosis via a mitochondrial pathway alignment. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 614:179-186.
- [13] Itoh T, Itoh A, Pleasure D, et al. Bcl-2-related protein family gene expression during oligodendroglial differentiation. *J Neurochem*, 2003, 85:1500-1512.
- [14] Chipuk JE, Moldoveanu T, Llambi F, et al. The BCL-2 family reunion. *Mol Cell*, 2010, 37:299-310.
- [15] Cleland MM, Norris KL, Karbowski M, et al. Bcl-2 family interaction with the mitochondrial morphogenesis machinery. *Cell Death Differ*, 2011, 18:235-247.
- [16] Bansal N, Marchion DC, Bicaku E, et al. BCL2 antagonist of cell death kinases, phosphatases, and ovarian cancer sensitivity to cisplatin. *J Gynecol Oncol*, 2012, 23:35-42.
- [17] Tan G, Wang ZY, Wang XG, et al. Immunotherapeutic effects of beta-elemene combined with interleukin-23 gene-modified dendritic cells on murine pancreatic carcinoma. *Ai Zheng*, 2006, 25:1082-1086.
- [18] 王士勇, 杨振君, 于环, 等.  $\beta$ -榄香烯脂质体体内外对消化系统肿瘤的抑制作用. *世界华人消化杂志*, 2008, 16:1059-1063.
- [19] 金海峰, 吕宾, 陈喆, 等. 温郁金醚提取物中二萜类化合物 C 对胃癌细胞 SGC-7901 增殖的抑制及对其 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响. *中华中医药学刊*, 2011, 29:2570-2573.
- [20] 王锴, 郁云龙, 刘阳阳, 等. 蟾蜍毒素对人胃癌细胞凋亡的诱导机制. *世界华人消化杂志*, 2011, 19:116-120.
- [21] Qin HB, Wei L, Zhang JW, et al. Study on functions and mechanism of curcumin in inducing gastric carcinoma BGC apoptosis. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2011, 27:1227-1230.
- [22] Xu J, Ji LD, Xu LH. Lead-induced apoptosis in PC 12 cells; involvement of p53, Bcl-2 family and caspase-3. *Toxicol Lett*, 2006, 166:160-167.
- [23] Shimizu K, Asai T, Oku N. Antineovascular therapy, a novel antiangiogenic approach. *Expert Opin Ther Targets*, 2005, 9:63-76.
- [24] Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*, 2005, 438:932-936.
- [25] Ferrava N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 161:851-858.
- [26] Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 2000, 407:249-257.
- [27] Fan YG, Zhao CQ. Effects of Shengmai Chenggu capsule on proliferation and vascular endothelial growth factor secretion of vascular endothelial cells. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2005, 25:1228-1231.
- [28] 刘萍, 沈培强, 吴东方. 参麦注射液联合羟基喜树碱抑制肿瘤血管生成的作用机制. *中国医院药学杂志*, 2011, 31:213-217.
- [29] 汤秀红. 中药制剂抗肿瘤血管形成的基础研究现状与进展. *吉林中医药*, 2010, 30:825-828.
- [30] 徐莉, 丁志山, 魏颖慧, 等. 参麦注射液对胃癌中 bFGF、PCNA 基因表达的影响. *中成药*, 2006, 28:530-532.
- [31] 谢勇, 王建宾. 参麦注射液对白血病细胞多药抗药性逆转作用的实验研究. *大同医学专科学校学报*, 2005, 25:3-5.
- [32] 石宇雄, 黄永明, 许少健, 等. 参麦注射液对人成骨肉瘤多药耐药细胞株 R20S2732 逆转作用. *广东医学*, 2006, 27:1200-1201.
- [33] Takara K, Sakaeda T, Okumura K. An update on overcoming MDR1-mediated multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Curr Pharm Des*, 2006, 12:273-286.

(收稿日期:2012-03-15)

(本文编辑:马超)

赵玉琴, 陈剑群. 参麦及顺铂对人胃癌 SGC-7901 细胞生长的协同抑制作用[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2012, 6(15):4300-4304.

中藥醫學會