

(ingenol 衍生物) 呈现出明显构效关系, 即 C-13, C-20 位有长链酰基的 I 对小鼠病毒感染肺指数抑制率最大, C-13 位有长链酰基的 II 次之, 而这两个位点无长链酰基的 III 对小鼠病毒感染肺指数仅有很小的抑制作用。随剂量增加, I 对小鼠病毒感染肺指数抑制率逐渐减小, 70 mg/(kg·d) 时, 不表现出体内抗病毒活性。这说明 C-13, C-20 位长链酰基的存在提高体内抗病毒活性的同时, 也增加了毒性。

流感病毒进入肺部, 首先感染肺部支气管黏膜和肺泡壁上皮细胞, 触发机体细胞免疫, 引发 T 淋巴细胞和 NK 细胞增殖反应。其中细胞毒淋巴细胞 (CTL) 在外来抗原和被抗原激活的 CD⁺ 4 T 细胞分泌的细胞因子作用下开始增殖与分化, 并对感染病毒的细胞进行杀伤, NK 细胞分泌的细胞因子如 IFN- γ 能有效地增强巨噬细胞增殖和提高其对病毒感染细胞吞噬能力^[10]。实验结果表明 4 种化合物在适当浓度下, 对 Con A 诱导的 T 淋巴细胞增殖有十分显著的增强作用, 增强的幅度是对照组的 1~2 倍。推测 4 种化合物对小鼠病毒性肺炎的防治作用可能主要是通过提升机体细胞免疫来实现的。

References

- [1] Wu T S, Lin Y M, Haruna M, *et al*. Antitumor agents, 119 Kansuiphorins A and B, two novel antileukemic diterpen esters from *Euphorbia kansui* [J]. *J Nat Prod*, 1991, 54 (3): 823-829.
- [2] Uemura D, Hirata Y. The structure of Kansuine A, a new multi-oxygenated diterpene from *Euphorbia kansui* [J]. *Tetrahedron Letters*, 1975, (21): 1697-1700.
- [3] Uemura D, Katayama C, Uno E, *et al*. Kansuine B, a novel multi-oxygenated diterpene from *Euphorbia kansui* Liu [J]. *Tetrahedron Letters*, 1975, (21): 1703-1706.
- [4] Pan D J, Hu C Q, Chang J J, *et al*. Kansuiphorin-C and kansuiphorin-D, cytotoxic diterpenes from *Euphorbia kansui* [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30(3): 1018-1020.
- [5] Zhao J Y. A new antiviral agent with plant origin [J]. *World Phytomed* (国外医药·植物药分册), 1996, 11, 138.
- [6] Zheng W F, Cui Z, Zhu Q. Cytotoxicity and antiviral activity of the compounds from *Euphorbia kansui* [J]. *Planta Med*, 1998, 64(8): 754-756.
- [7] Ott H H, Hecker, E. Highly irritant ingenane type diterpene esters from *Euphorbia kansui* Liu [J]. *Experientia*, 1981, 37: 88-91.
- [8] Matsumoto T, Cyong J C, Yamada H. Stimulatory effects of ingenols from *Euphorbia kansui* on the expression of macrophage Fc receptor [J]. *Planta Med*, 1992, 58: 255-258.
- [9] Chen Q. *Methodology in Pharmacology Study on Chinese Materia Medica* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1993.
- [10] Paglia P, Chiodoni C, Rodolfo M, *et al*. Murine dendritic cells loaded *in vitro* with soluble protein prime cytotoxic T lymphocytes against tumor antigen *in vivo* [J]. *J Exp Med*, 1996, 83: 317-322.

西红花酸对过氧化氢诱发心肌细胞 [Ca²⁺]_i 改变的作用

余卫平^{1,2}, 钱之玉^{1*}, 绪广林³, 沈成兴^{4*}

(1. 中国药科大学 药理教研室, 江苏 南京 210009; 2. 东南大学医学院 病理生理教研室, 江苏 南京 210009; 3. 南京师范大学生命科学院, 江苏 南京 210097; 4. 东南大学附属中大医院 心血管内科, 江苏 南京 210009)

摘要: 目的 观察西红花酸对 H₂O₂ 诱发培养心肌细胞 [Ca²⁺]_i 改变的效应, 并探讨其机制。方法 应用 Fluo-3/AM 荧光标记技术和激光扫描共聚焦显微镜 (LSCM) 检测不同因素处理的单个培养心肌细胞 [Ca²⁺]_i。结果 H₂O₂ 呈浓度依赖性使单个培养心肌细胞 [Ca²⁺]_i 增加, 并不受细胞外环境是否存在 Ca²⁺ 的影响, L-型 Ca²⁺ 通道阻滞剂维拉帕米也不能完全中止 [Ca²⁺]_i 的增加; 不同剂量的西红花酸则能减低 H₂O₂ 引发的单个培养心肌细胞 [Ca²⁺]_i 增高的幅度。结论 西红花酸能明显抑制 H₂O₂ 诱发培养心肌细胞 [Ca²⁺]_i 增加的作用, 可能与调整胞内钙库 Ca²⁺ 的释放和摄取, Ca²⁺ 内流等机制有关。

关键词: 西红花酸; 过氧化氢; 心肌细胞; 钙离子

中图分类号: R286.2

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2004)01-0068-04

Effects of crocetin on [Ca²⁺]_i change in myocardium cell induced by H₂O₂

YU Weiping^{1,2}, QIAN Zhiyu¹, XU Guanglin³, SHEN Chengxing⁴

(1. Department of Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. Department of Pathophysiology, Medical School of Southeast University, Nanjing 210009, China; 3. School of Life Science, Nanjing Normal University, Nanjing 210097, China; 4. Department of Cardiovascular Disease Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing 210009, China)

* 收稿日期: 2003-06-19

基金项目: 江苏省基础研究计划 (自然科学基金) 项目 (BJ198124)

作者简介: 余卫平 (1960—), 男, 蒙古族, 江苏省镇江人, 东南大学医学院副教授, 药理学博士, 1997 年赴美国哥伦比亚大学研究, 研究方向为生化药理学。

* 通讯作者 Tel: (025) 3271322 E-mail: wpy@jonline.com

Key words: crocetin; hydrogen peroxide; myocardium cells; calcium ion

西红花酸 (crocetin) 是鸢尾科番红花属植物西红花 *Crocus sativus* L. 提取物的有效成分^[1]。本研究应用 Fluo-3/AM 荧光标记技术和激光扫描共聚焦显微镜 (LSCM) 观察了 H₂O₂ 对单个心肌细胞 [Ca²⁺]_i 的影响以及西红花酸对 H₂O₂ 诱发心肌细胞 [Ca²⁺]_i 改变的效应, 并探讨其机制。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂: 西红花酸由本实验室制备 (纯度 > 98%, HPLC 法)。维拉帕米 (Verapamil) 为江苏连云港制药厂生产, 批号 980518。Fluo-3/AM 购自美国 Bio-rad 公司。RPM F1640 培养基、胰蛋白酶 (1:250) 为美国 Gibco 公司产品。小牛血清购自杭州四季青有限公司。其余试剂均为国产分析纯。

1.2 心肌细胞培养: 选取出生 48 h 以内乳鼠的心室肌组织, 无菌条件下剪碎, 加入 0.6 g/L 胰蛋白酶溶液反复消化、沉淀, 每次 10 min, 弃去第一次消化后上清液, 收集后几次消化上清液, 加入等量冷的含 150 mL/L 小牛血清的 RPM F1640 培养液终止消化, 1 000 r/min 离心, 弃上清液, 再用培养液悬浮分散沉淀细胞, 制成单细胞悬液, 接种到 100 mL 培养瓶中, 放入 CO₂ 培养箱 (5% CO₂, 37 ℃) 孵育 2 h, 差速贴壁法去除非心肌细胞, 收集细胞悬液并计数, 根据实验分组需要接种于带有玻片的 24 孔培养板内, 使每孔培养液中约含 1 × 10⁶/mL 细胞, 继续在 CO₂ 培养箱中培养。

1.3 实验分组: 实验随机分为正常对照组、H₂O₂ 组、维拉帕米组和西红花酸组, 施加因素分别为生理盐水、H₂O₂、维拉帕米 + H₂O₂ 和西红花酸 + H₂O₂。每组心肌细胞负载及 [Ca²⁺]_i 检测时用含 Ca²⁺ Hanks 液 (NaCl 8.0 g; KCl 0.4 g; KH₂PO₄ 0.06 g; MgSO₄·7H₂O 0.20 g; CaCl₂ 0.14 g; Na₂HPO₄·12H₂O 0.12 g; Glucose 1.0 g; 酚红 0.01 g) 处理, 并根据该结果, 选择性观察 H₂O₂ 组和西红花酸组用无 Ca²⁺ Hanks 液 (上述配方不加 CaCl₂) 处理后的情况。

1.4 Fluo-3/AM 负载心肌细胞: 以二甲基亚砜溶解 Fluo-3/AM, 再用含 Ca²⁺ Hanks 液或无 Ca²⁺ Hanks 液稀释, 配制成 Fluo-3/AM 荧光染液。将贴附生长着心肌细胞的玻片从 24 孔培养板内取出, 置于自制的浴槽中, 各组心肌细胞均用温浴过的含 Ca²⁺ Hanks 液洗涤 3 次, 加入含 Ca²⁺ Hanks 液及其配制的 Fluo-3/AM 液 (终浓度均至 5 × 10⁻⁶ mol/L), 于 37 ℃ 避光孵育 40 min, 用温浴过的含

Ca²⁺ Hanks 液轻洗 3 次, 加入含 Ca²⁺ Hanks 液进行细胞检测。同时, 按上述步骤使用无 Ca²⁺ Hanks 液及其配制的 Fluo-3/AM 液对 H₂O₂ 组与西红花酸组的心肌细胞进行处理并加以检测。

1.5 [Ca²⁺]_i 变化的观察: 应用 MRC-600 型 LSCM (Bio-rad, Glattbrugg, Switzerland) 对负载后的心肌细胞进行扫描测定。通过氩离子激光激发 Fluo-3/AM, 观察 [Ca²⁺]_i 荧光强度。参数设置如下: 激发波长 (λ_{ex}) 488 nm, 发射波长 (λ_{em}) 550 nm, 使用 Time course 程序监测 [Ca²⁺]_i 变化, 扫描间隔时间为 2 s, 每个样本总扫描时间为 10 min。选择负载良好的单个心肌细胞, 根据分组设计施加因素, 连续观察施加因素前后 [Ca²⁺]_i 荧光强度变化, 并由 LSCM 图像分析系统自动绘制 [Ca²⁺]_i 荧光强度变化曲线图。[Ca²⁺]_i 变化通过施加因素后 [Ca²⁺]_i 荧光强度变化表示, 按下式计算。

$$[\text{Ca}^{2+}]_i \text{ 荧光强度增加率} = (F_{\text{max}} - F_0) / F_0 \times 100\%$$

式中 F_{max} 表示施加因素后 [Ca²⁺]_i 变化最大时的荧光强度, F₀ 表示施加因素前 [Ca²⁺]_i 荧光强度

1.6 统计学处理: 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验进行组间比较。

2 结果

2.1 H₂O₂ 对心肌细胞 [Ca²⁺]_i 的影响: 选择负载良好的单个心肌细胞, 当其 [Ca²⁺]_i 荧光强度变化曲线稳定后 (图 1-A), 在 H₂O₂ 组的测定细胞中分别加入 3 种不同浓度的 H₂O₂ (终浓度分别为 1 × 10⁻⁵, 1 × 10⁻⁴, 1 × 10⁻³ mol/L), 而正常对照组仅加生理盐水不加 H₂O₂。每组观察 5 个样本。可见 H₂O₂ 组施加因素后即刻出现荧光强度增加 (图 1-B)。无论是在含 Ca²⁺ Hanks 液或无 Ca²⁺ Hanks 液中检测, 3 种浓度 H₂O₂ 诱发的 [Ca²⁺]_i 荧光强度增加率均与 H₂O₂ 浓度呈正相关, 正常对照组荧光强度没有变化 (荧光强度增加率为 0), 见表 1。

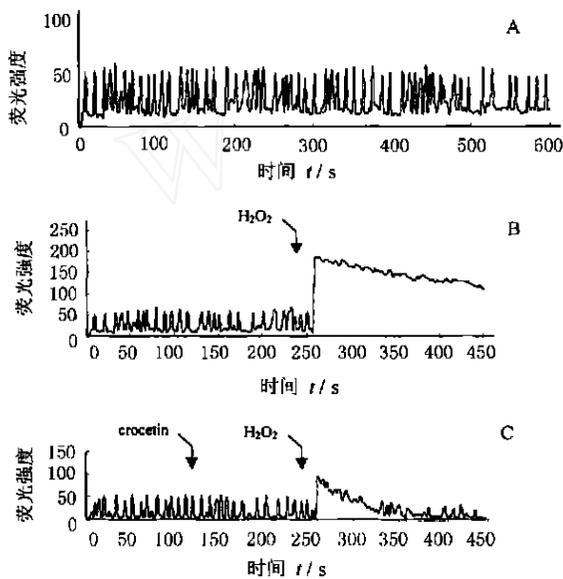
2.2 西红花酸对 H₂O₂ 诱发心肌细胞 [Ca²⁺]_i 改变的效应: 根据 H₂O₂ 组检测结果, 受检心肌细胞加入维拉帕米 (终浓度分别为 1 × 10⁻⁶, 5 × 10⁻⁶ mol/L) 或西红花酸 (终浓度分别为 5 × 10⁻⁷, 5 × 10⁻⁶, 5 × 10⁻⁵ mol/L), 间隔 2 min 再加 H₂O₂ (终浓度 1 × 10⁻⁴ mol/L), 则 H₂O₂ 诱发的荧光强度增加幅度均减小, 见表 1。此外, 无论是在含 Ca²⁺ Hanks 液或无 Ca²⁺ Hanks 液中检测, H₂O₂ 诱发的 [Ca²⁺]_i 荧光强度增加率均与西红花酸剂量大小呈反比关系, 尤以

表 1 西红花酸对 H₂O₂ 在含 Ca²⁺ 或无 Ca²⁺ 介质中诱发心肌细胞 [Ca²⁺]_i 变化的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 1 Effect of crocetin on [Ca²⁺]_i change in myocardium cell induced by H₂O₂ in medium with Ca²⁺ or without Ca²⁺ ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	终浓度/(mol·L ⁻¹)		荧光强度增加率/%	
	药物	H ₂ O ₂	含 Ca ²⁺ Hanks 液	无 Ca ²⁺ Hanks 液
对照	0	0	0	0
H ₂ O ₂	0	1 × 10 ⁻⁵	87 ± 11	69 ± 9
	0	1 × 10 ⁻⁴	213 ± 38	184 ± 14 #
	0	1 × 10 ⁻³	350 ± 42	211 ± 16 ##
维拉帕米	1 × 10 ⁻⁶	1 × 10 ⁻⁴	187 ± 29	-
	5 × 10 ⁻⁶	1 × 10 ⁻⁴	180 ± 22	-
西红花酸	5 × 10 ⁻⁷	1 × 10 ⁻⁴	171 ± 21	149 ± 10 #
	5 × 10 ⁻⁶	1 × 10 ⁻⁴	93 ± 17	80 ± 9
	5 × 10 ⁻⁵	1 × 10 ⁻⁴	53 ± 12	47 ± 5

与 1 × 10⁻⁵ mol/L H₂O₂ 组比较: P < 0.01; 与 1 × 10⁻⁴ mol/L H₂O₂ 组比较: P < 0.05, P < 0.01; 与 5 × 10⁻⁷ mol/L 西红花酸组比较: P < 0.01; 与 5 × 10⁻⁶ mol/L 西红花酸组比较: P < 0.01; 与同组相应浓度含 Ca²⁺ 介质比较: # P < 0.05 ## P < 0.01
 P < 0.01 vs 1 × 10⁻⁵ mol/L H₂O₂ group; P < 0.05, P < 0.01 vs 1 × 10⁻⁴ mol/L H₂O₂ group; P < 0.01 vs 5 × 10⁻⁷ mol/L crocetin group; P < 0.01 vs 5 × 10⁻⁶ mol/L crocetin group; # P < 0.05 ## P < 0.01 vs corresponding concentration tested in medium containing Ca²⁺ in same group



A-基础 [Ca²⁺]_i 及其时相变化; B-使用 1 × 10⁻⁴ mol/L H₂O₂ 后 [Ca²⁺]_i 的改变; C-先给予 5 × 10⁻⁵ mol/L 西红花酸再使用 1 × 10⁻⁴ mol/L H₂O₂ [Ca²⁺]_i 的改变
 A-basal [Ca²⁺]_i and its time course change
 B-change of [Ca²⁺]_i induced by 1 × 10⁻⁴ mol/L H₂O₂
 C-change of [Ca²⁺]_i induced by 1 × 10⁻⁴ mol/L H₂O₂ following application of 5 × 10⁻⁵ mol/L crocetin

图 1 西红花酸对 H₂O₂ 诱发的心肌细胞 [Ca²⁺]_i 增高的影响

Fig 1 Effect of crocetin on [Ca²⁺]_i elevation in myocardium cell induced by H₂O₂

5 × 10⁻⁵ mol/L 西红花酸浓度作用最明显 (图 1-C, 表 1), 各测定值与单一加入 H₂O₂ (终浓度 1 × 10⁻⁴ mol/L) 时比较, 差异均非常显著 (P < 0.01), 但较高浓度的西红花酸 (终浓度分别为 5 × 10⁻⁶,

5 × 10⁻⁵ mol/L) 使培养心肌细胞在含 Ca²⁺ Hanks 液与无 Ca²⁺ Hanks 液中受 H₂O₂ 诱发的荧光强度增加率降低后更趋接近 (P > 0.05)。

3 讨论

本研究应用 Fluo-3/AM 荧光标记技术和 LSCM 检测心肌细胞 [Ca²⁺]_i, Fluo-3/AM 在负载心肌细胞内被酯酶水解形成 Fluo-3, 后者与细胞内 Ca²⁺ 结合后荧光强度增强, 因此, 荧光强度的变化可相应地反映 [Ca²⁺]_i 的改变^[2], 能够通过 LSCM 扫描测定。活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 是心脏疾病时诱导心肌细胞死亡的重要因素之一^[3]。H₂O₂ 属于 ROS, 在体内为氧化代谢的中间产物。研究发现, 在本实验使用的浓度范围内, H₂O₂ 可浓度依赖性地引起培养心肌细胞 [Ca²⁺]_i 荧光强度增加, 即诱发了 [Ca²⁺]_i 增高。

Ca²⁺ 作为偶联胞外刺激和胞内反应的第二信使在细胞生理调控和病理过程中具有重要作用。动脉粥样硬化^[4]、心肌缺血缺氧^[5]和心脏再灌注损伤^[6]等心血管病变均存在 [Ca²⁺]_i 异常变化。已知心肌细胞 [Ca²⁺]_i 增加与胞外 Ca²⁺ 内流和胞内钙库如肌浆网等释放 Ca²⁺ 有关。本研究可见, 无论细胞外环境是否存在 Ca²⁺, H₂O₂ 均会引起心肌细胞 [Ca²⁺]_i 增加, 虽然在细胞外环境有 Ca²⁺ 的条件下, 预先使用细胞膜上 L-型 Ca²⁺ 通道阻滞剂维拉帕米可降低 [Ca²⁺]_i 增加幅度, 但并不能完全中止 H₂O₂ 诱发的 [Ca²⁺]_i 增高反应, 这证明了 H₂O₂ 引起 [Ca²⁺]_i 增加的机制除了影响到 Ca²⁺ 内流外, 还直接造成了胞内钙库释放和摄取 Ca²⁺ 发生改变^[7]。至于在有 Ca²⁺

的细胞外环境中, 较高浓度(本实验为 $1 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$) 的 H_2O_2 引起的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 荧光强度增加率会比无 Ca^{2+} 时加大, 可能涉及到 L -型 Ca^{2+} 通道之外的膜通透性增加机制造成胞外 Ca^{2+} 大量内流。

西红花酸具有广泛的药理活性^[8]。目前认为, 西红花酸的各种药理作用可能与其较强的抗氧化作用有关^[8,9]。我们在研究中观察到西红花酸可减轻 H_2O_2 对培养心肌细胞造成的损伤, 推测相关的机制是: 西红花酸具有亲脂性能与细胞膜紧密结合或亲脂部分进入细胞内, 抵抗 H_2O_2 对细胞的攻击; 能与细胞氧化应激中产生的 $\cdot\text{OH}$ 、膜脂质过氧化自由基 ($\text{LOO}\cdot$) 或脂质自由基 ($\text{L}\cdot$) 结合形成较稳定的复合物, 中断膜脂质过氧化反应的连锁和放大, 减轻 $\cdot\text{OH}$ 对膜性细胞器的损伤作用。本研究表明, 无论细胞外环境是否存在 Ca^{2+} , 采用西红花酸均能显著降低 H_2O_2 诱发的培养心肌细胞 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上升的幅度, 由此可以断定西红花酸能够有效地调整胞内钙库释放和摄取 Ca^{2+} 、减少 Ca^{2+} 内流, 与我们上述关于西红花酸在细胞膜或细胞内发挥抗氧化作用的推测是相符的。显然, 西红花酸能够抑制 H_2O_2 诱发的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 增高是其抗氧化应激性损害机制之一。

References

- [1] Gao W Y, Zhu D Y. Advances in chemical and pharmacological studies on Crocus (*Crocus L.*) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1999, 30(5): 389-391.
- [2] Lakowicz J R, Szmacinski H, Johnson M L. Calcium imaging using fluorescence lifetimes and long-wavelength calcium probes [J]. *J Fluorescence*, 1992, 2(1): 47-62.
- [3] Ferrari G, Agnoletti L, Comini L, et al. Oxidative stress during myocardial ischemia and heart failure [J]. *Eur Heart J*, 1998, 19(Suppl 1B): B2-B11.
- [4] Yuan X M. Apoptotic macrophage-derived foam cells of human atheromas are rich in iron and ferritin, suggesting iron-catalysed reactions to be involved in apoptosis [J]. *Free Radic Res*, 1999, 30(3): 221-231.
- [5] Silverman H S, Stern M D. Ionic basis of ischemic cardiac injury: insights from cellular studies [J]. *Cardiovasc Res*, 1994, 28(5): 581-597.
- [6] Dhalla N S, Gollman L, Takeda S, et al. Evidence for the role of oxidative stress in acute ischemic heart disease: a brief review [J]. *Can J Cardiol*, 1999, 15(5): 587-593.
- [7] Boraso A, Williams A J. Modification of the gating of the cardiac sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -release channel by H_2O_2 and dithiothreitol [J]. *Am J Physiol*, 1994, 267: H1010-H1016.
- [8] Gong G Q, Liu T Z, Li L W, et al. Antioxidative activity of crocetin *in vitro* [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2001, 32(4): 306-309.
- [9] Liu T Z, Lu Y, Bao C Y, et al. Effect of crocetin on protecting DNA against oxidative damages induced by free radical generation system [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2002, 33(6): 505-509.

槲皮素对乳腺癌细胞 MCF-7 增殖及凋亡的影响

罗玲, 吴凯南, 吴晓健*

(重庆医科大学附属第一医院 普外科, 重庆 400015)

槲皮素具有广泛的生理及药理活性^[1], 因其扩张冠脉、调血脂、降低血管通透性被作为心血管药物而在临床广泛应用。已有文献报道槲皮素在体外对肿瘤的化学预防和治疗作用及其机制^[2,3]。此前, 已对槲皮素抑制 DMBA (二甲基苯并蒽) 诱导的 SD 大鼠乳腺癌的发生及增殖进行了研究并探讨机制^[4,5]。本实验采用 ER (雌激素受体) 阳性的乳腺癌细胞株 MCF-7, 初步观察槲皮素在体外对该细胞增殖、凋亡及细胞周期的影响, 为进一步探讨其作用机制及其应用于临床治疗乳腺癌提供部分依据。

1 材料与与方法

1.1 药物与细胞系: Quercetin (槲皮素, Q 0125,

FW: 338.3) 购于美国 Sigma 公司, 用 DM SO (二甲基亚砜) 配成储液, -20℃ 冰箱保存。试验时用 1640 培养基稀释, DM SO 的终浓度小于 0.9%。MCF-7 细胞购自武汉大学典型动物保藏中心。

1.2 MTT 法检测槲皮素对乳腺癌细胞生长的影响: 实验分为 7 组: 细胞对照组、溶剂对照组 (0.9% DM SO)、槲皮素 1, 10, 25, 50, 100 $\mu\text{mol/L}$ 组。MTT 法分别测定槲皮素作用 24, 48, 72 h 后的吸光度 (A_{600}) 值, 并计算出槲皮素对乳腺癌细胞的抑制率, 每组实验均重复 3 次。用回归方程求出槲皮素的半数抑药浓度 (IC_{50})。

增殖抑制率 = $(1 - A_{\text{药物}}/A_{\text{细胞对照}}) \times 100\%$

* 收稿日期: 2003-06-14

基金项目: 重庆市卫生局科研基金面上项目 (99-2021#)

作者简介: 罗玲 (1969—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为槲皮素对肿瘤血管生成因子 VEGF mRNA 及 MTP53, Ras 蛋白表达的影响。Tel: (023) 66908378, 89012715 E-mail: www.11mb.sohu.com.