

柴胡皂苷抗肿瘤作用机制的研究进展

刘丹, 王佳贺*

中国医科大学附属盛京医院 老年病科, 辽宁 沈阳 110004

摘要: 柴胡皂苷是传统中药柴胡的主要生物活性成分, 具有抗肿瘤、抗氧化损伤、抗纤维化和免疫调节等作用。目前已有大量文献报道了有关柴胡皂苷抗肿瘤作用的研究成果, 其抗肿瘤的作用机制主要包括诱导肿瘤细胞凋亡与分化、抑制肿瘤血管生长、抑制肿瘤侵袭转移、逆转肿瘤细胞多药耐药、免疫调节作用、联合放化疗减毒增敏效应、调控肿瘤细胞自噬以及抑制环氧合酶等, 其中诱导肿瘤细胞凋亡是通过抑制肿瘤细胞增殖、影响肿瘤基因表达、抑制肿瘤细胞分裂以及细胞毒作用实现的。通过查阅国内外研究文献, 对柴胡皂苷的抗肿瘤作用进行综述。

关键词: 柴胡皂苷; 柴胡皂苷 A; 柴胡皂苷 D; 抗肿瘤; 作用机制

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2018)01 - 0203 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.01.045

Research progress on antitumor mechanisms of saikosaponin

LIU Dan, WANG Jia-he

Department of Geriatrics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Abstract: Saikosaponins are the main bioactive ingredients of traditional Chinese medicine *Radix Bupleuri*, and have the effects of antitumor, anti-oxidative damage, anti-fibrosis, and immune regulation. At present, a large number of literatures have reported the research results of the antitumor effect of saikosaponin, and the mechanism of action mainly includes induction of apoptosis and differentiation of tumor cells, inhibition of tumor vascular growth, inhibition of tumor invasion and metastasis, reversal of multidrug resistance in tumor cells, immunomodulatory effect, hypersensitivity and sensitization effect of combined radiotherapy and chemotherapy, regulation of autophagy in tumor cells, and inhibition of cyclooxygenase, etc. Apoptosis is induced by inhibiting tumor cell proliferation, affecting tumor gene expression, inhibiting cell division, and cytotoxicity. This study gives a brief review on the antitumor effect of saikosaponins by consulting references at home and abroad.

Key words: saikosaponins; saikosaponin A; saikosaponin D; antitumor; mechanism of action

肿瘤是目前严重威胁人类健康甚至危及人类生命的重要疾病之一, 具有发病率高、死亡率高、易复发、预后差等特点^[1]。临床上对于肿瘤的治疗手段较多, 主要包括手术切除、放疗、化疗、生物治疗、基因靶向治疗等^[2-4]。然而, 由于多数患者不能及早明确诊断, 或由于肿瘤生长部位、分期分型的限制以及患者自身身体状况不能耐受手术治疗等原因, 导致肿瘤的治疗效果欠佳, 临床医生经常对其束手无策^[5]。因而, 寻求有效的新疗法对改善肿瘤患者预后至关重要, 抗肿瘤药物的研究已经成为目前药物研究领域的热门话题。近年来多项研究证明我国传统的中医药在治疗恶性肿瘤方面通过多途径、多靶点协同发挥作

用, 具有来源广泛, 不良反应小, 疗效确切、机体耐受好等独特优势, 具有良好的发展前景^[6]。

柴胡为伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinensis* DC.或狭叶柴胡 *B. scorzonerifolium* Willd.的干燥根, 是常用的大宗药材, 有着悠久的历史, 具有抗肿瘤、保肝、抗菌、解热等作用^[7]。柴胡皂苷是从中药柴胡中提取的具有多种药理特征的提取物^[8], 根据其化学结构不同又将柴胡皂苷分为柴胡皂苷 A、B、C、D、M、N、P 和 T 等, 其中柴胡皂苷 A 和柴胡皂苷 D 为其有效活性成分, 化学结构见图 1。尤其以柴胡皂苷 D 药理活性最强。目前已有大量文献报道了有关柴胡皂苷抗肿瘤作用的研究成果, 表

收稿日期: 2017-10-30

作者简介: 刘丹, 女, 研究方向为中药有效成分诱导肿瘤细胞凋亡。E-mail: liud199205@163.com

*通信作者 王佳贺 (1973—), 女, 教授, 主任医师, 博士生导师。E-mail: wangjihemusj@163.com

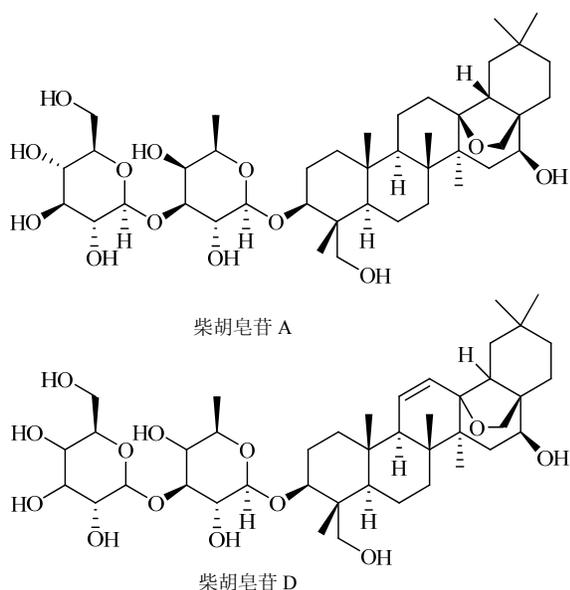


图 1 柴胡皂苷 A 和 D 的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of saikosaponins A and D

明柴胡皂苷主要通过以下机制发挥抗肿瘤作用。

1 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是机体为了维持内环境的稳定,在多种基因控制下细胞自主有序的死亡过程^[9]。肿瘤的生长与细胞凋亡过程被抑制从而延长已转化的细胞生存期限有关。通过利用药物改变肿瘤细胞或其生存环境,在体内诱导肿瘤细胞凋亡,从而控制肿瘤细胞的生长速度,可以达到治疗肿瘤的目的^[10-11],是目前抗肿瘤治疗最理想的途径之一。研究证实柴胡皂苷可以通过以下途径诱导肿瘤细胞凋亡。

1.1 抑制肿瘤细胞增殖

研究表明,3 $\mu\text{mol/L}$ 柴胡皂苷 D 可明显促进引起细胞凋亡的受体 Fas 和 FasL 的表达,引起 G_1 期细胞的堆积,并呈剂量相关性^[12-13]。在对柴胡皂苷 D 诱导人肝癌细胞株凋亡的研究中,Hsu 等^[14]通过 MTT 法检测细胞增殖,结果发现 20 $\mu\text{mol/L}$ 柴胡皂苷 D 可使 A549 肺癌细胞的存活率降低 73.9%;何云霞等^[15]通过 MTT 法检测柴胡皂苷 D 对肝癌 HepG2 细胞增殖的抑制作用,结果表明 50 ng/L 柴胡皂苷 B 可以抑制 HepG2 细胞的增殖,且其作用呈剂量相关性。刘志华等^[16]通过 CCK-8 法对柴胡皂苷 D 诱导宫颈癌 HeLa 细胞的增殖影响研究结果表明超过 10 $\mu\text{mol/L}$ 柴胡皂苷 D 诱导 HeLa 细胞 48 h 后,细胞的增殖显著被抑制,并且呈剂量相关性。

1.2 影响肿瘤基因表达

肿瘤细胞的凋亡基因有多种,主要包括 Caspase

家族、Bcl-2 家族、p53 家族以及 c-myc 等,这些基因被激活后,通过启动凋亡相关程序来合成细胞凋亡所需的相关物质诱导细胞凋亡^[17-18]。柴胡皂苷可以通过多种途径调节这些凋亡相关基因的表达,从而调控细胞凋亡。何云霞等^[15]通过利用 Western blotting 法检测细胞内 Bax、Bcl-2 及肿瘤坏死因子(TNF- α)的表达情况,结果显示 50 ng/L 柴胡皂苷 B 处理 48 h 后,HepG2 细胞 Bcl-2 蛋白表达降低,Bax 蛋白的表达增加,Bcl-2/Bax 比值降低,同时 TNF- α 的表达降低。Hsu 等^[14]研究发现 10 $\mu\text{mol/L}$ 柴胡皂苷 D 可以通过调节 NF- κB 、p53 及 Fas/FasL 水平来抑制肺癌细胞增殖及诱导细胞凋亡。党双锁等^[19]通过免疫组织化学方法研究发现柴胡皂苷 D 1.5、2.0 mg/kg 干预大鼠可使大鼠肝癌组织的增殖细胞核抗原 PCNA 和 C-myc 基因表达显著下降,从而发挥抗肿瘤作用。刘志华等^[16]研究结果表明 10 $\mu\text{mol/L}$ 柴胡皂苷 D 通过增加 Bax 基因的表达和降低 Bcl-2 基因的表达来诱导 HeLa 细胞凋亡作用明显。

1.3 抑制肿瘤细胞分裂

柴胡皂苷可以通过阻滞细胞的分裂周期,起到诱导肿瘤细胞凋亡的作用^[20]。吴文安等^[21]通过流式细胞仪检测细胞周期发现 5 ng/L 柴胡皂苷 D 可将 A549 细胞阻滞于 G_2/M 期,导致 G_2/M 期细胞比例明显增高,S 期细胞数明显减少。Hsu 等^[14]研究发现经 10 $\mu\text{mol/L}$ 柴胡皂苷 D 处理的肺癌细胞中, G_1 期细胞含量显著增加,而 S 期细胞则显著减少。刘志华等^[16]研究发现随着柴胡皂苷 D 浓度增加(0、1、5、10 $\mu\text{mol/L}$), G_1 期细胞比例逐渐增加,同时 S 期细胞比例逐渐减少,且差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

1.4 细胞毒作用

柴胡皂苷 D 对多种肿瘤细胞都具有细胞毒作用,有研究表明 10 $\mu\text{mol/L}$ 柴胡皂苷 D 对人 HepG2 肝癌细胞的细胞毒作用是通过激活了 caspase-3 和 caspase-7,导致多聚二磷酸腺苷-核糖聚合酶的分裂来诱导细胞凋亡^[22]。

2 诱导肿瘤细胞分化

恶性肿瘤细胞由于未分化或分化异常,导致其具有较强的增殖能力。诱导肿瘤细胞分化是指在体内外分化诱导剂的作用下,使肿瘤细胞向正常细胞分化的过程,其基本特点不是杀死肿瘤细胞,而是诱导其分化为正常细胞^[23-24],是治疗肿瘤的新途径,目前在临床上已取得广泛关注。中药组分作为重要

的外源性分化诱导剂,对逆转肿瘤细胞的恶性表型从而诱导分化具有重要意义。我国到目前为止已经发现几十种中药提取物都有诱导肿瘤细胞分化的作用, Tsai 等^[25]研究发现 10 mg/mL 柴胡皂苷 A 和柴胡皂苷 D 均可抑制大鼠 C6 胶质瘤细胞的增殖,同时均可增加大鼠 C6 胶质瘤细胞谷氨酰胺合成酶的活性, 5~10 g/L 柴胡皂苷 A 还可增加 2,3-环核苷酸磷酸二酯酶的活性,表明柴胡皂苷 A 能诱导 C6 胶质瘤细胞分化成星形胶质细胞,而柴胡皂苷 A 可诱导 C6 胶质瘤细胞分化成星形胶质细胞和/或少突胶质细胞。亦有研究发现 20 μ g/mL 柴胡皂苷 D 可诱导肝癌 SMMC-7721 细胞和 HL-60 细胞分化^[26-27],因此,柴胡皂苷作为非细胞毒性的分化诱导剂对于肿瘤的治疗具有重要意义。

3 抑制肿瘤血管生长

1971 年 Folkman 首次提出肿瘤生长依赖血管生成的观点,认为肿瘤的生长与肿瘤内血管生成有关,通过阻止肿瘤血管的生成可以抑制肿瘤的生长^[28]。肿瘤所在部位的血液供应情况与肿瘤细胞的生长状况密切相关,肿瘤血管可以为肿瘤的生长提供所需的营养物质,还能为肿瘤的转移提供转移途径,直接影响肿瘤的生长、转移、浸润及复发,肿瘤实质内新生血管的不断生成是保证肿瘤快速增长的基础^[29]。通过抑制肿瘤血管的生成可以抑制肿瘤的生长,目前抑制肿瘤血管生长已经成为抗肿瘤治疗的有效途径之一,并且临床上已经开发出了针对肿瘤血管生成的靶向治疗药物。肿瘤血管的生成受血管生成刺激因子和抑制因子共同作用,血管内皮生成因子(VEGF)、血管生成素及其受体(Ang/Tie2)是参与肿瘤血管生成的重要因子,均可调控肿瘤血管的生成^[30-31]。和水祥等^[32]通过观察柴胡皂苷 D 对肝癌 SMMC-7721 细胞 VEGF 和 Ang-2 表达的影响,发现 10 mg/L 柴胡皂苷 D 可使肝癌细胞 VEGF 蛋白表达率、Ang-2 蛋白表达率、mRNA 表达水平以及培养上清中 VEGF 含量显著降低,并且对培养上清中 VEGF 含量降低的影响呈现一定的剂量相关性,说明柴胡皂苷 D 通过影响 VEGF 和 Ang-2 的表达来抑制肝癌血管的生成,从而发挥其抗肿瘤作用。

4 抑制肿瘤侵袭转移

肿瘤的转移是一个多步骤、多基因调控的过程,是指肿瘤细胞从原发生长部位脱落,通过血管、淋巴、体腔等途径转移至其他部位继续生长,形成与原发瘤性质相同的肿瘤,是肿瘤复发的主要原因之

一,影响肿瘤的治疗及预后^[33]。中药成分可以通过抑制肿瘤细胞的黏附和迁移、抑制蛋白酶对细胞外基质的降解、抑制肿瘤血管的生成以及调节相关基因的表达等方面来抑制肿瘤的侵袭转移^[34-35]。研究显示柴胡皂苷 D 可下调基质金属蛋白酶(MMP)的表达,从而抑制肿瘤细胞的侵袭转移^[36]。此外,肿瘤的侵袭转移与新生血管的生成密切相关,柴胡皂苷可通过下调 VEGF 和 Ang/Tie2 的表达,抑制肿瘤血管的生成,减少肿瘤的侵袭转移。

5 逆转肿瘤细胞多药耐药

肿瘤细胞的多药耐药是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物产生耐药后,对其他结构、作用机制以及作用靶点都不相同的抗肿瘤药物也产生交叉耐药现象,是临床上导致肿瘤患者化疗失败的重要原因之一。研究显示,通过抑制细胞转运泵,阻断多药耐药产生的途径可以逆转多药耐药,目前中药成分因其疗效确切,不良反应少以及作用靶点多等特点已受到广泛关注^[37-40]。盖晓东等^[41]通过研究柴胡皂苷对白血病细胞株 K562/ADM 细胞多药耐药的逆转作用,发现用非细胞毒性浓度 5 mg/L 的柴胡皂苷与阿奇霉素联用,可使逆转倍数达到 21.5 倍,且细胞凋亡率较单用阿奇霉素增加。流式细胞术检测细胞周期结果显示经 1.25、2.5、5 mg/L 柴胡皂苷处理后, K562/ADM 细胞被阻滞在 G₀/G₁ 期, S 期细胞明显减少,提示柴胡皂苷可以将 K562/ADM 细胞阻滞于 G₀/G₁ 期而发挥作用。结果表明柴胡皂苷对白血病耐药细胞株 K562/ADM 有增殖抑制和逆转 MDR 的作用,其逆转机制与使细胞阻滞在 G₀/G₁ 期、增加细胞内化疗药物的蓄积以及诱导细胞凋亡有关。

6 免疫调节作用

肿瘤的发生与机体免疫功能息息相关,大多数肿瘤患者普遍存在免疫力低下,通过各种途径提高机体免疫力可达到控制或抑制肿瘤细胞生长的目的^[42]。机体的免疫系统包括特异性免疫和非特异性免疫,而在肿瘤免疫中起重要作用的是非特异性免疫中的 NK 细胞和巨噬细胞。NK 细胞既可在机体内直接杀伤肿瘤细胞,又可在机体防御和肿瘤监视中发挥作用,对维持机体免疫稳态具有重要意义。巨噬细胞在抗肿瘤方面亦发挥重要作用。有研究显示,柴胡皂苷具有独特的免疫调节功能,通过诱发巨噬细胞聚集、游走、吞噬,并且可以刺激 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞发挥免疫调节作用^[43-44]。柴胡皂苷 D 在体液免疫和细胞免疫中通过调节巨噬细胞和淋巴细胞

的功能发挥免疫调节作用。柴胡皂苷 D 的代谢产物柴胡皂苷元 D 亦可提高非特异性免疫功能。柴胡皂苷 D 还可通过提高巨噬细胞的扩散能力和酸性磷酸酶的活性, 增强体内免疫细胞的功能发挥免疫调节作用。同时, 柴胡皂苷 D 还可促进白细胞介素 2 的产生及其受体的表达。然而, 有研究显示 50 $\mu\text{mol/L}$ 柴胡皂苷 A 可抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶信号通路 (PI3K/AKT), 从而抑制 T 淋巴细胞的增殖与活化, 抑制 T 细胞发挥免疫功能^[45], 亦有研究表明柴胡皂苷对动物的胸腺有一定的抑制作用, 可使机体的免疫功能下降^[46]。

7 联合放化疗减毒增敏效应

肿瘤的化疗是指通过化学药物杀死肿瘤细胞, 并抑制肿瘤细胞生长的方法。临床常用的化疗药物常缺乏特异性, 在杀死肿瘤细胞的同时亦会将正常细胞杀死, 不良反应大, 患者不易耐受。肿瘤的放疗是指通过利用放射线的电离辐射作用杀死肿瘤细胞的方法, 虽然是作用于局部组织, 亦会杀死肿瘤周围正常组织。中药成分一方面可以提高放化疗治疗的敏感性, 另一方面又可降低放化疗带来的不良反应, 发挥减毒增敏效应。肿瘤细胞对放疗最敏感的时相是 G_2/M 期, 最不敏感的时相是 S 期, 研究显示, 柴胡皂苷 D 诱导肿瘤细胞凋亡可将肿瘤细胞阻滞于 G_2/M 期, 可将对放疗不敏感的肿瘤细胞转变为相对敏感时相的细胞, 提高了射线对细胞的杀伤作用, 从而对放疗药物起到增敏作用^[47]。吴文安等^[21]通过放射敏感性试验研究柴胡皂苷 D 对肺癌 A549 细胞的放射增敏作用及其机制, 发现 5 ng/L 柴胡皂苷 D 可以显著提高 A549 肺癌细胞的放射敏感性, 增敏效应明显, 放射增敏比为 1.33, 推测其机制可能与阻滞肿瘤细胞周期, 诱导肿瘤细胞凋亡有关。

8 调控肿瘤细胞自噬

细胞自噬是指通过蛋白质的再循环使细胞维持正常稳态, 同时通过受损的细胞器和周转蛋白质来维持细胞的能量。如果将肿瘤细胞自噬持续激活将导致必需蛋白质和细胞器的过度消耗, 从而引起非 caspase 依赖的细胞自噬性死亡, 从而诱导肿瘤细胞死亡。有研究显示, 柴胡皂苷 D 可以调控肿瘤细胞的自噬作用, 通过直接抑制肌浆/内质网 Ca^{2+} 泵, 从而增加细胞质内 Ca^{2+} 浓度, 激活 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性激酶 AMP 活化蛋白激酶, 诱导细胞自噬。柴胡皂苷 D 作为一种新型自噬诱导剂, 通过破坏肿瘤

细胞内的 Ca^{2+} 稳态, 诱导内质网应激, 打开未折叠蛋白反应通路, 导致肿瘤细胞死亡^[48]。

9 抑制环氧合酶

目前关于柴胡皂苷抑制环氧合酶的作用尚存在争议。环氧合酶-2 (COX-2) 催化花生四烯酸产生的中间产物前列腺素 E2 在多种肿瘤的表达中明显增高, 证明前列腺素 E2 与肿瘤的发生密切相关, 而 COX-2 作为前列腺素合成的关键酶, 对前列腺素的生物合成和在肿瘤细胞中的表达具有重要意义。有研究显示柴胡皂苷 A 通过抑制花生四烯酸生成血小板血栓素发挥作用^[49], 从而推测柴胡皂苷的抗肿瘤作用与抑制 COX-2 有关。柴胡皂苷 D 通过下调肿瘤细胞 COX-2 的表达来抑制前列腺素 E2 的生成, 从而抑制肿瘤细胞的增殖^[50-51]。侯和磊等^[52]在研究柴胡皂苷 D 对人肝癌 SMMC-7721 细胞 HIF-1 α /COX-2 信号通路的调节作用中发现, 5 g/L 柴胡皂苷 D 在抑制肝癌 SMMC-7721 细胞增殖和诱导细胞凋亡的同时, 可明显下调 COX-2 的 mRNA 及蛋白表达水平, 降低 COX-2 活性, 抑制前列腺素 E2 的释放, 说明柴胡皂苷 D 可通过抑制 COX-2 的表达来发挥抗肿瘤作用, 并且这一作用是通过调节肝癌细胞 HIF-1 α /COX-2、STAT3/COX-2 信号通路实现的。此外, 有研究表明, COX-2 通过影响 VEGF 和 Ang-2 的表达水平或直接作用于内皮细胞, 通过诱导 Ang-2 的表达刺激肿瘤血管的生成, 而选择性 COX-2 抑制剂可抑制肿瘤血管的生成^[53]。与此同时, 亦有学者认为柴胡皂苷对 COX 的活性没有直接抑制作用, 而柴胡皂苷是前列腺素 E2 的激活剂, 与上述观点完全相反。

10 结语

中药治疗肿瘤具有多靶点、多效应、多途径的特点, 以及来源广泛、毒副作用小、疗效确切等优势, 受到了国内外医药界专家学者的广泛关注。然而, 要大量推广应用于临床必须要对其药理作用机制进行系统研究, 目前对柴胡皂苷治疗肿瘤的研究大部分还处于初级阶段, 很多作用机制尚未完全阐明, 深入研究柴胡皂苷的抗肿瘤机制对我国传统中药的发展以及肿瘤的治疗均具有重要意义。

参考文献

- [1] Peters N A, Javed A A, He J, *et al.* Association of socioeconomic, surgical therapy, and survival of early stage hepatocellular carcinoma [J]. *J Surg Res*, 2017, 210: 253-260.

- [2] Gurawalia J, Dev K, Nayak S P, *et al.* Less than 12 lymph nodes in the surgical specimen after neoadjuvant chemo-radiotherapy: an indicator of tumor regression in locally advanced rectal cancer? [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2016, 7(6): 946-957.
- [3] Adusumilli P, Konatam M L, Gundeti S, *et al.* Treatment challenges and survival analysis of human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer in real world [J]. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 2017, 38(1): 22-27.
- [4] Sekiguchi K, Ogita M, Akahane K, *et al.* Randomized, prospective assessment of moisturizer efficacy for the treatment of radiation dermatitis following radiotherapy after breast-conserving surgery [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 45(12): 1146-1153.
- [5] Liu Z, Sanders A J, Liang G, *et al.* Hey factors at the crossroad of tumorigenesis and clinical therapeutic modulation of hey for anticancer treatment [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(5): 775-786.
- [6] Xia L, Plachynta M, Liu T, *et al.* Pro-inflammatory effect of a traditional Chinese medicine formula with potent anti-cancer activity *in vitro* impedes tumor inhibitory potential *in vivo* [J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 5(6): 717-723.
- [7] Hu S C, Lee I T, Yen M H, *et al.* Anti-melanoma activity of *Bupleurum chinense*, *Bupleurum kanoi* and nanoparticle formulation of their major bioactive compound saikosaponin-d [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 179: 432-442.
- [8] 于蓓蓓, 王亮, 尹利顺, 等. 基于 HPLC-DAD-MSn 的柴胡皂苷 A 的体外生物转化研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(2): 333-338.
- [9] Yao C, Cao X, Fu Z, *et al.* *Boschniakia rossica* polysaccharide triggers laryngeal carcinoma cell apoptosis by regulating expression of Bcl-2, Caspase-3, and P53 [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 2059-2064.
- [10] Lin M, Li H, Zhao Y, *et al.* 2-Naphthoic acid ergosterol ester, an ergosterol derivative, exhibits anti-tumor activity by promoting apoptosis and inhibiting angiogenesis [J]. *Steroids*, 2017, 122: 9-15.
- [11] Li Y, Qi H, Li X, *et al.* A novel dithiocarbamate derivative induces cell apoptosis through p53-dependent intrinsic pathway and suppresses the expression of the E6 oncogene of human papillomavirus 18 in HeLa cells [J]. *Apoptosis*, 2015, 20(6): 787-795.
- [12] Wang B F, Dai Z J, Wang X J, *et al.* Saikosaponin-d increases the radiosensitivity of smmc-7721 hepatocellular carcinoma cells by adjusting the g0/g1 and g2/m checkpoints of the cell cycle [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13: 263.
- [13] Yao M, Yang J, Cao L, *et al.* Saikosaponin-d inhibits proliferation of DU145 human prostate cancer cells by inducing apoptosis and arresting the cell cycle at G0/G1 phase [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(1): 365-372.
- [14] Hsu Y L, Kuo P L, Lin C C. The proliferative inhibition and apoptotic mechanism of Saikosaponin D in human non-small cell lung cancer A549 cells [J]. *Life Sci*, 2004, 75(10): 1231-1242.
- [15] 何云霞, 姬广全, 李军, 等. 柴胡皂苷 B 对肝癌 HepG2 细胞增殖和凋亡的影响 [C]. 2013 医学前沿论坛暨第十三届全国肿瘤药理与化疗学术会议论文集. 洛阳: 河南省药理学会, 2013: 123.
- [16] 刘志华, 王刚, 沈建飞. 柴胡皂苷-D 抑制宫颈癌 HeLa 细胞的分子机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(12): 2931-2934.
- [17] Du X Y, Liu X, Wang Z J, *et al.* SLPI promotes the gastric cancer growth and metastasis by regulating the expression of P53, Bcl-2 and Caspase-8 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(7): 1495-1501.
- [18] Mosadegh M, Hasanzadeh S, Razi M. Nicotine-induced damages in testicular tissue of rats; evidences for bcl-2, p53 and caspase-3 expression [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20(2): 199-208.
- [19] 党双锁, 崔翔, 和水祥, 等. 柴胡皂苷 d 对实验性大鼠肝癌 C-myc 和 PCNA 蛋白表达的影响 [J]. *中国药物与临床*, 2009, 9(7): 557-559.
- [20] Jang M J, Kim Y S, Bae E Y, *et al.* Saikosaponin D isolated from *Bupleurum falcatum* inhibits selectin-mediated cell adhesion [J]. *Molecules*, 2014, 19(12): 20340-20349.
- [21] 吴文安, 赵金, 睢岩, 等. 柴胡皂甙 D 对肺癌 A549 细胞放射敏感性的影响及机制 [J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(2): 290-291.
- [22] Zhang Z, Zhang H, Chen S, *et al.* Dihydromyricetin induces mitochondria-mediated apoptosis in HepG2 cells through down-regulation of the Akt/Bad pathway [J]. *Nutr Res*, 2017, 38: 27-33.
- [23] Nan Y, Chang R, Jiang H, *et al.* Downregulation of P38 phosphorylation correlates with low-grade differentiation and proliferation of lung squamous cell carcinoma [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(4): 1922-1933.
- [24] Cenciarelli C, Marei H E, Zonfrillo M, *et al.* The interference of Notch1 target Hes1 affects cell growth, differentiation and invasiveness of glioblastoma stem cells through modulation of multiple oncogenic targets [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(11): 17873-17886.
- [25] Tsai Y J, Chen I L, Horng L Y, *et al.* Induction of differentiation in rat C6 glioma cells with saikosaponins [J]. *Phytother Res*, 2002, 16(2): 117-121.
- [26] 杜垚森. 小柴胡汤及组分对体外培养 HL-60 细胞增殖抑制和诱导分化研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
- [27] 张丰华, 黄秀深. 柴胡皂甙 D 对肝癌细胞体外分化的影响 [J]. *广东医学*, 2009, 30(12): 1775-1777.
- [28] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implicatins [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.

- [29] Poyet C, Thomas L, Benoit T M, *et al.* Implication of vascular endothelial growth factor A and C in revealing diagnostic lymphangiogenic markers in node-positive bladder cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 21871-21883.
- [30] Ding C, Luo J, Fan X, *et al.* Elevated Gab2 induces tumor growth and angiogenesis in colorectal cancer through upregulating VEGF levels [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 56.
- [31] Lee S, Kang H G, Choi J E, *et al.* The different effect of VEGF polymorphisms on the prognosis of non-small cell lung cancer according to tumor histology [J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(11): 1735-1741.
- [32] 和水祥, 朱占芳, 卢新兰, 等. 柴胡皂甙 d 对肝癌细胞 VEGF 和 Ang-2 表达的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(12): 1233-1236.
- [33] Lenzi R, Marchetti M, Muscatello L. Incidental nodal metastasis of differentiated thyroid carcinoma in neck dissection specimens from head and neck cancer patients [J]. *J Laryngol Otol*, 2017, 131(4): 368-371.
- [34] Dai X, Liu D, Liu M, *et al.* Anti-metastatic efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) ginsenoside conjugated to a VEGFR-3 antibody on human gastric cancer in an orthotopic mouse model [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(3): 979-986.
- [35] Chen X, Li Q, Kan X X, *et al.* Extract of *Caulis Spatholobi*, a novel blocker targeting tumor cell-induced platelet aggregation, inhibits breast cancer metastasis [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(6): 3215-3224.
- [36] Jia X, Dang S, Cheng Y, *et al.* Effects of saikosaponin-d on syndecan-2, matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases-2 in rats with hepatocellular carcinoma [J]. *J Tradit Chin Med*, 2012, 32(3): 415-422.
- [37] Lyu L, Liu F, Wang X, *et al.* Stimulus-responsive short peptide nanogels for controlled intracellular drug release and overcome tumor resistance [J]. *Chem Asian J*, 2017, 12(7): 744-752.
- [38] Zhang Y F, Li X H, Shi Y Q, *et al.* CIAPIN1 confers multidrug resistance through up-regulation of MDR-1 and Bcl-L in LoVo/Adr cells and is independent of p53 [J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(4): 1091-1098.
- [39] Wang J, Wu L, Kou L, *et al.* Novel nanostructured enoxaparin sodium-PLGA hybrid carriers overcome tumor multidrug resistance of doxorubicin hydrochloride [J]. *Int J Pharm*, 2016, 513(1/2): 218-226.
- [40] Deng X, Qiu Q, Ma K, *et al.* Aliphatic acid-conjugated antimicrobial peptides-potential agents with anti-tumor, multidrug resistance-reversing activity and enhanced stability [J]. *Org Biomol Chem*, 2015, 13(28): 7673-7680.
- [41] 盖晓东, 厉春, 李倩, 等. 柴胡皂苷在体外对人白血病细胞株 K562/ADM 多药耐药性的逆转作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(1): 76-80.
- [42] Grivas P, Koshkin V S, Pal S K. Cancer vaccines at the age of immune checkpoint inhibitors: reasonable approach as combination therapy in advanced urothelial carcinoma? [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(4): 680-682.
- [43] Nielsen S R, Schmid M C. Macrophages as key drivers of cancer progression and metastasis [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 9624760.
- [44] Wang S, Hu Z, Wang X, *et al.* 5-Aminolevulinic acid-mediated sonodynamic therapy reverses macrophage and dendritic cell passivity in murine melanoma xenografts [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40(9): 2125-2133.
- [45] He D, Wang H, Xu L, *et al.* Saikosaponin-a attenuates oxidized LDL uptake and prompts cholesterol efflux in THP-1 cells [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(6): 510-518.
- [46] Zhang F, Chen L, Jin H, *et al.* Activation of Fas death receptor pathway and Bid in hepatocytes is involved in saikosaponin D induction of hepatotoxicity [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 41: 8-13.
- [47] Wang B F, Dai Z J, Wang X J, *et al.* Saikosaponin-d increases the radiosensitivity of smmc-7721 hepatocellular carcinoma cells by adjusting the g0/g1 and g2/m checkpoints of the cell cycle [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13: 263.
- [48] Wong V K, Li T, Law B Y, *et al.* Saikosaponin-d, a novel SERCA inhibitor, induces autophagic cell death in apoptosis-defective cells [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e720.
- [49] Ma Y, Bao Y, Wang S, *et al.* Anti-inflammation effects and potential mechanism of saikosaponins by regulating nicotinate and nicotinamide metabolism and arachidonic acid metabolism [J]. *Inflammation*, 2016, 39(4): 1453-1461.
- [50] Fu Y, Hu X, Cao Y, *et al.* Saikosaponin a inhibits lipopolysaccharide-oxidative stress and inflammation in Human umbilical vein endothelial cells via preventing TLR4 translocation into lipid rafts [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89: 777-785.
- [51] Lu C N, Yuan Z G, Zhang X L, *et al.* Saikosaponin a and its epimer saikosaponin d exhibit anti-inflammatory activity by suppressing activation of NF- κ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(1): 121-126.
- [52] 侯和磊, 和水祥, 朱占芳, 等. 柴胡皂苷 d 对人肝癌细胞 HIF-1 α /COX-2 信号通路的调节作用 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2011, 32(1): 80-84.
- [53] Chen X, Wang Q, Zhan L, *et al.* Effects and mechanisms of docosahexaenoic acid on the generation of angiopoietin-2 by rat brain microvascular endothelial cells under an oxygen- and glucose-deprivation environment [J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1518.

《现代药物与临床》投稿须知

《现代药物与临床》是由天津药物研究院、中国药学会主办的药学类科技期刊，月刊，国内外公开发行。本刊为中国科技核心期刊（中国科技论文统计源期刊），由中国学术期刊（网络版）独家全文收录。被中国学术期刊（网络版）、万方数据库、中文科技期刊全文数据库（维普）等国内检索系统收录，2011、2013年本刊被评为天津市一级期刊，入选天津市医药卫生期刊目录（2012）核心期刊，2012—2017年连续入选中国科技核心期刊（中国科技论文统计源期刊），2015年被武汉大学图书馆、武汉大学中国科学评价研究中心评为RCCSE中国核心学术期刊。同时也被美国《化学文摘》（CA）、美国《国际药文摘》（IPA）、美国《剑桥科学文摘》（CSA）、美国《乌利希期刊指南》、WHO西太区医学索引（WPRIM）、波兰《哥白尼索引》（IC）和英国农业与生物科学研究中心的《国际农业与生物科学研究中心文摘》（CAB）及《公共卫生数据库》（GH）收录。

本刊以报道国内外药物研究的新进展与新技术，以及药物在临床应用方面的最新动态为主要内容，为新药研发、生产人员，以及临床医生与药剂师合理用药提供有益的参考。报道内容涵盖了药物的基础研究和临床研究各学科，设置“实验研究”、“临床研究”、“临床基础”、“医院药学”、“未来药物”、“综述”等栏目。读者对象主要针对大专院校、科研院所、制药企业、医院、药品监督管理部门从事药物生产、研究、应用与管理的各级人员，以及各级医师、药师等。

本刊实行网上投稿，请登录投稿系统 www.tiprpress.com 进行在线投稿，不接受纸质和邮箱投稿。

1 文稿撰写要求

1.1 题名

稿件要求提供中英文题名。中文题名一般不超过20个汉字，应简明确切地反映论文的特定内容。题名中不使用非公知公用的缩写词、字符、代号等。英文题名首字母大写，其他均小写，力求与中文题名含义一致。

1.2 作者署名和工作单位

作者署名应限于参加研究工作并能解答有关问题及对文稿内容负责的主要科技人员，通信作者用“*”标出。作者如隶属多个单位，在署名右上角加阿拉伯序号注明。姓氏的汉语拼音字母全部大写，复姓应连写；名的首字母大写，双名中间加连字符。姓在前，名在后。外国作者的姓名写法遵从国际惯例。

工作单位名称使用全称，后写出所在省、地级市、邮政编码，并附单位的英文名称，应与中文单位名称对应。英文

摘要中的作者工作单位还应在城市名称及邮政编码之后加列国名，其间以“,”分隔。

1.3 摘要、关键词

所有论文均需要同时提供中、英文摘要。中文摘要简明确切地概括论文正文的主要内容。英文摘要与中文摘要内容原则上对应，但考虑到国外读者的习惯，在可以较好掌控语言的情况下，酌情提供更详尽的信息。研究性论文的摘要均采用四要素结构式摘要格式书写，即目的（Objective）、方法（Methods）、结果（Results）和结论（Conclusion）。综述性论文提供指示性摘要。中文摘要在200~300字即可。

关键词应选取反映文章内容的3~8个，中、英文关键词需要一一对应，英文关键词全部小写（人名、缩写词等除外），多个关键词之间用“;”分隔。

中图分类号和DOI（Digital Object Unique Identifier，数字对象唯一标识符）均由编辑部填写。

1.4 脚注

置于页底，包括收稿日期、基金项目和第一作者、通信作者介绍。基金项目应注明项目的名称和合同编号，合同电子扫描件首页需发到编辑部进行复核。第一作者和通信作者介绍应提供姓名、性别、民族、籍贯、职称、学位、学习和工作经历、科研方向以及可以公开的联系方式（如固定电话、手机号、E-mail等）。

1.5 前言

概述本研究的理论依据、思路、实验研究基础及国内外现状，并明确提出本研究的目的、意义和特点。

1.6 实验材料

主要仪器设备应注明名称、型号、规格和生产厂商。药品和化学试剂有关名词以《中国药典》（2015年版）、《药学名词》、《化学名词》为准，应符合《中国药品通用名称》、《国际非专有药名》（International Nonproprietary Names, INN），不用代号。临床使用的药品的名称、规格必须使用国家批准的信息，参考“国家食品药品监督管理局--数据查询”数据库。植物、中药材及饮片名称应以《中国药典》（2015年版）、《中国植物志》为准。

药品和化学试剂应注明必要的剂量、规格、单位、纯度、产品批号、货号等。临床研究使用的药品需要提供代表性的产品批号，非“国药准字”（药品批准文号）。

动植物、微生物实验材料必须注明正确的拉丁学名、标本的存放地点，并提供鉴定人及其单位。实验动物应提供品种、品系及亚系的确切名称；性别、年龄、数量、体质量；

质量等级及合格证书编号；饲养环境和实验环境（如饲料类型、营养水平、照明方式、温度、湿度要求）。

进行药物人体临床试验时，需要符合机构责任委员会的伦理标准或赫尔辛基宣言（1975年制订，1983年修订），研究对象或其亲属应知情同意或者签署知情同意书。观察对象为患者时，需要提供患者的收治时间、病例数、来源医疗机构，以及性别组成、年龄、病情等一般资料。必须提供患者疾病的诊断标准以及患者纳入标准，必要时提供排除标准。将所有患者随机分为对照组和治疗组时，患者在性别、年龄、病程、病情等一般情况差异无统计学意义，具有可比性。

1.7 实验方法

尽量简洁明了，凡文献已有记述的方法，一般可引用文献，对新的或有实质性改进的方法要写明改进处。如是自己创新的方法，则宜详述，以便他人重复。理论计算中采用的计算程序、来源、计算机型号、语言等应注明。

1.8 计量单位和符号

计量单位一律采用国际单位制为基础的中华人民共和国法定计量单位，并以单位的国际符号表示，距数字空1个自然间空。组合单位中的斜线不能多于一条，不宜将斜线、负指数幂或汉字混用表示相除。

1.9 国际代号和缩写

尽可能采用国际代号和缩写，如果不是常用缩略词，应在第1次出现时给出定义。文中首次出现的中文、外文缩写应先写出全称（中、外文全名），然后才能直接应用。国际代号不用于无数字的文句中，如每天不写每d，但每天6mg可写成6mg/d。

1.10 字母大小写和上下角标

英文大小写、上下角标、希文及斜体字均请在文中书写清晰。量符号，如 p （压力）、 V （体积）；生物学中属以下（含属）的拉丁学名；化学中表示旋光性、构型、构象、取代基位置等的符号，如 d （右旋）、 dl （外消旋）、 o （邻位）、 p （对位）、 m （间位）、 iso （异位）；含双键化合物的空间结构，如 Z （顺式）、 E （反式）；手性化合物空间结构，如 R （顺时针）、 S （逆时针）；氨基酸、肽类、糖类等： D （取代基在右侧）、 L （取代基在左侧）；取代位的元素，如 N 、 O 、 P 、 S ；常数 k ；一些统计学符号，如样本数 n 、均数 \bar{x} 、标准差 s 、 F 检验、 t 检验和概率 P ；拉丁文字，如 $in vivo$ 、 $in vitro$ 、 vs 、 po 、 $et al$ 等均为斜体。

放射性核素或元素符号均应用正体且首字母大写。核子数应标在元素符号的左上角，如 $^{14}\text{CO}_2$ 、 ^{131}I -albumin等，当有必要标明受激态时，可将受激态符号标在其右上角，如 NO^* 表示电子受激态，而 $^{110}\text{Ag}^*$ 或 ^{110}Agm 则表示核受激态等。元素、离子或基团的化合价应标在右上角，且应数字在前，

表示正负化合价或阴阳离子的“+”或“-”在后，如 Mg^{2+} 、 PO_4^{3-} 等。

1.11 数字

以国家标准《出版物上数字用法的规定》（GB/T15835—1995）为准。（1）凡是可以使用阿拉伯数字且得体的地方，均应使用阿拉伯数字。（2）公历世纪、年代、年、月、日和时刻用阿拉伯数字。年份不能简写，如1999年不能写成99年。（3）数值的增加可用倍数表示，减少只能用分数或百分数表示，如增加1倍，减少1/4或减少25%。（4）任何一个数值只允许最后1位有误差，因此在一组数据 $\bar{x} \pm s$ 中，通常以 s 的1/3来定位数，如 (7.324 ± 0.270) mm，0.270的1/3=0.09 mm，达到小数点后第2位，故平均数也应写到小数点后第2位，即 (7.32 ± 0.27) mm。

数值的修约应执行国家标准《有关量、单位和符号的一般原则》（GB 3101—93）附录B的规定，有效位数以后的数字修约数小于5则舍，大于5则进，如等于5，则前一位数逢奇则进、逢偶则舍，其简明口诀为“4舍6入5看齐，奇进偶不进”。数字修约只可一次完成。

1.12 表和图

文字已能说明则尽量不用图表，既有图又有表，则去图留表。图表分单栏（8 cm宽）和双栏（10~17 cm宽）放置，通栏的图和表最好置于页面的最上方或最下方。表和图应有自明性，要有序号，只有1个表或1个图，仍用“表1”或“图1”表示。表格采用三线表，栏目项不应该有空缺。栏头左上角不用斜线。上下行的数字要个位或小数点对齐。

图中的量、单位表示方式应量符号在前，单位符号在后，如时间 t/min 。如有图注者应写在稿内图位的框线下，图题之上标明，如1、2、3或A、B、C等。照片用灰度片，必须反差鲜明，清晰易辨，并提供长度标尺或者放大倍数。如果照片内需要标注较多的文字、数字或者符号，建议以图注形式表示。

1.13 药学临床研究论文的要求

患者治疗方法需要写明给药方式、剂量、频次、时间和疗程。若随访则时间应该写清楚。治疗的临床疗效判定标准分级需要提供文献、指南等依据，略述显效、有效、无效等的内容，并规定总有效率、发生率等疗效比较指标。临床症状的观察指标需要提供详细的观察时间、方式等。对于血清、组织中因子水平的测定则需要提供仪器、试剂盒以及具体的操作等内容。观察并记录患者在治疗过程中出现的药物不良反应情况，进行安全性评价。

1.14 统计学方法处理

用适当的统计学方法对实验结果进行分析，如参数检验法（ t 检验、 u 检验、 F 检验等）、非参数检验（拟合优度检

验、成对资料的符号检验、秩和检验等)、方差分析、相关与回归分析等。同组数据以均值±标准差($x\pm s$)表示,并注明实验观察的例数(n)。ED₅₀(LD₅₀、IC₅₀等)应计算其95%置信区间,并作Probit分析(Bliss或Finney分析)。统计处理结果统一以* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ 表示。

1.15 结果

结果的叙述应该实事求是、简洁明了、数据准确、条理清楚、层次分明、逻辑严谨,不应与讨论内容相混淆。凡用文字已能说明的问题,尽量不用表和图。如用表和图,则文中不需重复其数据,只需强调或摘述其主要发现。同一内容既有图又有表,则二者取其一,能合并者尽量合并。

1.16 讨论

讨论部分应简明扼要,突出重点,主要阐述论文的新发现和对结果的分析、实验的不足,不重复结果中已叙述的内容,避免不成熟的论断。讨论部分不允许有实验结果的内容,不应有表示结果数据的图表。

2 参考文献

作者亲自阅读过的、可公开获取的文献。参考文献按照在正文中出现的先后次序列于正文后;均使用原语种表示。

据国家标准《文后参考文献著录规则》(GB/T 7714—2005)的规定,以单字母标识参考文献类型。常规文献类型标识有:期刊(J)、图书(M)、学位论文(D)、专利(P)、标准(S)、报告(R)、报纸(N)、论文集(C)等。电子文献类型标识有:电子公告(EB)、数据库(DB)等。载体类型标识有:联机网络(OL)、光盘(CD)等。另外[M/CD]、[DB/OL]、[EB/OL]分别表示光盘图书、网上数据库、网上期刊和网上电子公告。

参考文献作者为3人以下,全部列出;3人以上,只列出前3名,其后加“等”或“*et al*”;姓在前,名缩写在后,作者之间用“,”分开。外文期刊名称采用缩写,并斜体表示,缩写名称参照Chemical Abstract Service Source Index(CASSI)。医学和生物学文献的来源信息参考美国国立生物技术信息中心网站(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)。

著录格式:

(1) 期刊

[序号] 主要责任人. 文献题名 [文献类型标志代码]. 刊名, 年, 卷(期): 起止页码.

[1] 刘 扬, 李振武, 张 亮, 等. 泊沙康唑主环的单晶制备及其结构表征 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12): 2291-2295.

[2] De Witte P. Metabolism and pharmacokinetics of anthranoids [J]. *Pharmacology*, 1993, 47(Suppl 1): 86-97.

(2) 图书、论文集

[序号] 主要责任人. 文献题名 [文献类型标志代码]. 出版

地: 出版者, 出版年: 析出文献的起止页码.

[3] 陈新谦, 金有豫, 汤 光, 等. 新编药理学 [M]. 第17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 416-425.

[4] 方文培, 张泽荣. 中国植物志 [M]. 第52卷第2册. 北京: 科学出版社, 1983: 130-135.

[5] K 霍姆博格, B 琼森, B 科隆博格, 等. 水溶液中的表面活性剂和聚合物 [M]. 第2版. 韩丙勇, 张学军, 译. 北京: 化学工业出版社, 2005: 554-557.

[6] Kakkar A K. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice* [M]. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006: 1361-1367.

[7] 苏 强, 李 浪, 文伟明, 等. 负荷剂量阿托伐他汀与瑞舒伐他汀对不稳定型心绞痛患者 PCI 围术期炎症因子的影响 [C]. 中华医学会第十五次全国心血管病学大会论文集. 天津: 中华医学会, 2013: 354-355.

[8] Pongrod K, Chavasiri W. Chemical constituents of the leaves of *Hibiscus tiliaceus* Linn and their biological activities [C]. 26th Congress on Science & Technology of Thailand. Bangkok: National Research Council of Thailand, 2000: 150.

(3) 专利

[序号] 专利申请者或所有者. 专利题名 [文献类型标志代码]. 专利国别: 专利号, 公告日期或公开日期.

[9] 孙华君, 黄 璐, 杨 波, 等. 一种二氢吡啶类化合物的制备方法 [P]. 中国: 101638379, 2009-08-21.

[10] Erdman D T, Flamme C M, Nelson J D. Preparation of 2-(pyridin-2-ylamino)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ones [P]. WO: 2008032157, 2007-08-27.

(4) 学位论文、报告

[序号] 主要责任人. 文献题名 [文献类型标志代码]. 出版地: 出版者, 出版年

[11] 刘倩倩. 早发型重度子痫前期合并多器官功能障碍综合征的临床分析 [D]. 长春: 吉林大学, 2017.

[12] 吴 翰. 2010—2011 年度中国药品零售市场发展报告 [R]. 三亚: 2011 年中国药品零售业态信息发布会, 2011.

[13] World Health Organization. The selection and use of essential medicines: report of the WHO expert committee (including the 14th model list of essential medicines) [R]. Geneva: World Health Organization, 2006.

(5) 国际、国家(技术)标准

[序号] 标准名称 [S]. 出版时间.

[14] 中国药典 [S]. 四部. 2015: 73.

[15] 粮油检验磷脂含量的测定 [S]. GB/T 5537—2008. 2009.

(6) 报纸

[序号] 主要责任人. 文献题名 [文献类型标志代码]. 报纸名, 出版日期(版次).

[16] 杜乐勋. 革除以药补医, 最终还是政府补医 [N]. 医药经济报, 2012-02-22(11).

(7) 电子文献

[序号] 主要责任人. 题名: 其他题名信息 [文献类型标志/文献载体标志]. 出版地: 出版者, 出版年(更新或修改日期) [引用日期]. 获取或访问路径.

[17] Hobbs C. Hawthorn for the heart [OL]. [2007-10-29]. <http://www.healthy.net/scr/Article.asp?Id=898>.

[18] 长春花萃取物能抗乳腺癌 [J/OL]. 中医药国际参考, <http://www.cutech.edu.cn/cn/kjjj/gwkj/2007/01/1180236652313524.htm>

[19] Christine M. Plant physiology: plant biology in the Genome Era [J/OL]. *Science*, 1998, 281: 331-332 [1998-09-23]. <http://www.Sciencemag.org/cgi/anatmorp>.

[20] Fuji T, Fujita S, Tachibana S, *et al*. A dose-ranging study evaluating the oral factor Xa inhibitor edoxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total knee arthroplasty [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04021.x.

[21] 蔡德山. 丙戊酸钠在国内抗癫痫药物市场的地位. 医药观察家报 [N/OL]. 2010-06-05(F4). <http://www.51emo.com/265-f4.Asp?PPNewsID=4139>.

[22] 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2007-07-10) [2008-06-20]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.

[23] FDA. New molecular entities approved in 2010 by CDER [DB/OL]. (2011-02-17) [2011-02-21]. [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Development Approval Process/ How Drugs are Developed and Approved/ Drug and Biologic Approval Reports/ UCM242677.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Development%20Approval%20Process/How%20Drugs%20are%20Developed%20and%20Approved/Drug%20and%20Biologic%20Approval%20Reports/UCM242677.pdf).

3 注意事项

3.1 严禁一稿多投和研究内容恶意造假, 一经发现, 将被本刊列入黑名单, 并不再接收相关作者的稿件。稿件修改意见发出后, 两个月未收到修改稿或解释说明, 则视为作者自动撤稿。

3.2 编辑部对稿件有修改权, 修订稿将会发给作者审核、校对并确认后, 本刊才可以发表。除特殊声明外, 所有文章

不代表本刊的观点。

3.3 稿件录用后, 作者需要签署版权转让协议书, 作者签字、单位盖章后纸质版原件寄回, 编辑部得到授权后方安排论文的编辑出版。

3.4 录用稿件定稿后收取版面费, 该费用由作者单位支付。版面费的收取标准为 500~600 元/版。文章录用后如需要加急发表, 则再另收取一定的加急费。

3.5 稿件刊登后酌付作者稿酬, 通过邮局汇款支付, 并赠送样刊 2 本。期刊封面、目次、论文的电子版请作者从我刊网站上自行下载。

4 声明

为适应我国信息化建设需要, 扩大学术交流渠道, 本刊已加入“中国知网”。如作者不同意将文章编入光盘及网络数据库, 请在来稿时声明, 本刊将作适当处理。本刊所付稿酬包含刊物内容编入数据库服务报酬, 不再另付。

针对一些作者反映有人冒充本刊收取论文审稿费的事情, 特此申明: (1) 本刊投稿方式为在线投稿系统 www.tiprpress.com 进行投稿和查询, 其他途径均无效。(2) 本刊不收审稿费! (3) 稿件修改符合我刊刊登要求后, 即将系统中稿件状态改为“录用”, 并通过邮箱发送版权转让协议。收到版权转让协议的纸质原件后, 编辑部才安排论文的编辑出版工作。(4) 稿件经过编辑部排版审核后, 将定稿通过邮箱发给作者校对。(5) 作者同意发表后, 我刊发送收取版面费的通知单, 收取刊用文章的出版费用。版面费勿汇个人收, 否则本刊不承担任何法律责任。

版面费缴纳方式

1 邮局汇款

地址: 天津市南开区鞍山西道 308 号 邮编: 300193

收款人: 现代药物与临床编辑部

2 银行转账

开户银行: 兴业银行天津南开支行

帐号: 441140100100081504

收款单位: 天津中草药杂志社有限公司

用途栏请注明: 现代药物与临床版面费

《现代药物与临床》编辑部

地址: 天津市南开区鞍山西道 308 号 邮编: 300193

电话: (022) 23006823 电子信箱: dc@tiprpress.com

网址: www.tiprpress.com