

马蔺子素联合化疗药对肿瘤细胞增殖和凋亡的影响

谭 瑾¹, 张博凯², 李雅静³, 蔡 英⁴, 张 飞³, 杨 奕⁴, 王 赧⁴, 王璐瑶¹, 赵秀梅^{1*}, 张富赓^{4*}

1. 天津市医药科学研究所, 天津 300020

2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

3. 天津市肿瘤医院, 天津 300060

4. 天津市环湖医院, 天津 300350

摘要: **目的** 研究马蔺子素联合化疗药对肿瘤细胞增殖和凋亡的影响。**方法** 采用MTT法测定马蔺子素及其联合顺铂、多柔比星、5-氟尿嘧啶对人肝癌细胞SMMC-7721、人结肠癌细胞LOVO、人肺癌细胞A549、人胃癌细胞BGC-823和人乳腺癌细胞MCF-7的抑制作用。流式细胞仪检测马蔺子素(0.5 µg/mL)组、顺铂(5 µg/mL)组、多柔比星(0.5 µg/mL)组、5-氟尿嘧啶(500 µg/mL)组、联合用药组(0.5 µg/mL马蔺子素+5 µg/mL顺铂组、0.5 µg/mL马蔺子素+0.5 µg/mL多柔比星组、0.5 µg/mL马蔺子素+500 µg/mL 5-氟尿嘧啶组)对A549细胞凋亡和周期变化情况的影响。**结果** 马蔺子素对肿瘤细胞的生长具有明显的抑制作用, IC₅₀值分别为10.43、1.94、8.73、3.37、4.89 µg/mL。马蔺子素与顺铂、多柔比星、5-氟尿嘧啶联合作用后, 均能明显增加后者对A549细胞增殖的抑制作用, 二者有明显的协同作用。单用5-氟尿嘧啶、顺铂和多柔比星, A549细胞比例分别在G₀/G₁、S和G₂/M期均显著增加, 且与马蔺子素合用后A549细胞比例在相应周期均显著增加($P<0.05$)。合用组肿瘤细胞凋亡率也显著升高($P<0.05$)。与对照组比较, 顺铂、多柔比星和5-氟尿嘧啶单用及与马蔺子素合用均可显著升高细胞的凋亡率($P<0.05$), 且马蔺子素与顺铂或多柔比星联合用药时, 细胞凋亡率显著高于单独使用相应的化疗药($P<0.05$)。**结论** 马蔺子素联合化疗药能明显抑制肿瘤细胞的增殖, 其机制与影响细胞周期调控和诱导细胞凋亡有关。

关键词: 马蔺子素; 化疗药物; 肿瘤细胞; 细胞凋亡; 细胞周期

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)04-0949-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.014

Effects of irisquinone combined with chemotherapeutic drugs on proliferation and apoptosis of tumor cells

TAN Cheng¹, ZHANG Bo-kai², LI Ya-jing³, CAI Ying⁴, ZHANG Fei³, YANG Yi⁴, WANG Qiao⁴, WANG Lu-yao¹, ZHAO Xiu-mei¹, ZHANG Fu-geng⁴

1. Tianjin Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Tianjin 300020, China

2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

3. Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, Tianjin 300060, China

4. Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China

Abstract: **Objective** To investigate the influence of irisquinone combined with chemotherapeutic drugs on proliferation and apoptosis of tumor cells. **Methods** MTT assay was used to determine the inhibitory effect of irisquinone and its combination with cisplatin, doxorubicin, and 5-fluorouracil on SMMC-7721 cells, LOVO cells, A549 cells, BGC-823 cells, and MCF-7 cells. The effects of irisquinone (0.5 µg/mL) group, cisplatin (5 µg/mL) group, doxorubicin (0.5 µg/mL) group, 5-fluorouracil (500 µg/mL) group, and combined medication group (irisquinone 0.5 µg/mL + cisplatin 5 µg/mL, irisquinone 0.5 µg/mL + doxorubicin 0.5 µg/mL, irisquinone 0.5 µg/mL + 5-fluorouracil 500 µg/mL) on apoptosis and cycle changes of A549 cells were detected by flow cytometry.

收稿日期: 2018-09-04

基金项目: 天津市卫计委科技基金项目(2015KZ051)

作者简介: 谭瑾(1988—), 女, 研究实习生, 本科, 研究方向为肿瘤药理。E-mail: 1126687636@qq.com

*通信作者 赵秀梅, 女, 副研究员, 硕士, 研究方向为肿瘤药理。E-mail: zxmmlg@eyou.com

张富赓, 男, 副主任药师, 博士, 研究方向为临床药学。E-mail: clare2006@163.com

Results Irisquinone could significantly inhibit the growth of tumor cells with IC_{50} of 10.43, 1.94, 8.73, 3.37, and 4.89 $\mu\text{g/mL}$, respectively. The combination of irisquinone with cisplatin, doxorubicin, and 5-fluorouracil could significantly increase the inhibitory effect of the latter on the proliferation of A549 cells, and the synergistic effects of irisquinone with cisplatin, doxorubicin, and 5-fluorouracil were obvious. When the 5-fluorouracil, cisplatin, and doxorubicin were used alone, the proportion of A549 cells was significantly increased in G_0/G_1 , S, and G_2/M phases, respectively, and the proportion of A549 cells was significantly increased in the corresponding cycles after the combination with irisquinone ($P < 0.05$). Compared with the control group, cisplatin, doxorubicin, and 5-fluorouracil used alone or combined with irisquinone were significantly increased the apoptotic rates ($P < 0.05$), and the apoptotic rates of irisquinone combined with cisplatin or doxorubicin were significantly higher than those of chemotherapy alone. **Conclusion** Irisquinone combined with chemotherapeutic drugs can significantly inhibit the proliferation of tumor cells, and the mechanism is related to the influence of cell cycle regulation, and the induction of apoptosis.

Key words: irisquinone; chemotherapeutic drugs; tumor cells; cell apoptosis; cell cycle

肺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌、结直肠癌是我国最常见的癌症，发病率约占所有癌症发病率的 50%^[1]。化疗在肿瘤治疗中占有重要的地位，顺铂、多柔比星和 5-氟尿嘧啶是临床应用最广泛的化疗药物。顺铂为铂类抗癌药，是治疗多种实体瘤的一线用药，用于肺癌、鼻咽癌、头颈部鳞癌、甲状腺癌和成骨肉瘤等的治疗；多柔比星属于抗癌抗生素类药物，具有强烈的细胞毒作用，其抗癌谱广，适用于急性白血病、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、胃癌、肝癌等的治疗；5-氟尿嘧啶是抗代谢药的典型药物，单独或与其他药物联合应用于肺癌、乳腺癌和胃肠道肿瘤等手术辅助治疗，也用于一些非手术恶性肿瘤的姑息治疗，在肿瘤内科治疗药物中占有重要地位^[2-5]。化疗药物毒副作用大，选择性差，且易产生耐药性，限制了其治疗效果和临床应用，因此肿瘤化疗常采用联合用药，以提高疗效，减少给药剂量，降低患者毒副反应，延缓肿瘤耐药，达到减毒增效的目的。马蔺子素是从鸢尾科植物马蔺 *Iris lactea* Pall. var. *chinensis* (Fisch.) Koidz. 干燥成熟种子的种皮中提取的活性成分^[6]，具有较强的抗癌增敏作用，为我国自行研发、应用于临床的放射增敏剂^[7]。马蔺子素联合放疗可使肿瘤完全缓解率提高 20% 以上，并显著提高肿瘤患者 1~5 年的生存率^[8-9]。为了进一步研究马蔺子素对于肿瘤治疗的增敏作用，本实验对马蔺子素与顺铂、多柔比星和 5-氟尿嘧啶联用用于人肝癌细胞 (SMMC-7721)、人结肠癌细胞 (LOVO)、人肺癌细胞 (A549)、人胃癌细胞 (BGC-823)、人乳腺癌细胞 (MCF-7) 的体外生长抑制作用进行了研究，并对协同作用最强的细胞株进一步进行肿瘤细胞凋亡和周期的检测，探讨其作用机制，以期为马蔺子素的临床合理使用提供实验支持。

1 材料

1.1 试剂

马蔺子素 (山东新华制药股份有限公司，质量分数 95%)；顺铂注射液 (江苏豪森药业股份有限公司，规格 6 mL : 30 mg，批号 180103)；盐酸多柔比星注射液 (浙江海正药业股份有限公司，规格 5 mL : 10 mg，批号 2QL0051)；氟尿嘧啶注射液 (天津金耀药业有限公司，规格 10 mL : 0.25 g，批号 1801091)；RPMI-1640 培养液 (Gibco 公司，批号 8117203)；无支原体新生牛血清 (浙江天杭生物科技有限公司，批号 150207)；四甲基偶氮唑蓝 (MTT，北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司，货号 JT343)；二甲基亚砜 (DMSO，天津市化学试剂批发公司，批号 20180408)；碘化丙啶 (PI，索莱宝科技有限公司，1 mg/mL，批号 20170518)；RNase A (索莱宝科技有限公司，10 mg/mL，批号 20170504)；Annexin V-FITC 凋亡试剂盒 (天津优抗生物技术有限公司，货号 UAFP050)。

1.2 仪器

CO_2 孵育箱 (Thermo Scientific 公司)；Infinite M200 型酶联免疫检测仪 (瑞士 Tecan 公司)；IM 倒置显微镜 (日本 Olympus 公司)；LD4-2 台式离心机 (北京医用离心机厂)；S3e 流式细胞分选仪 (Bio-Rad Laboratories 公司)；BD FACSCanto II 流式细胞仪 (BD 公司)。

1.3 细胞株

SMMC-7721 人肝癌细胞、LOVO 人结肠癌细胞、A549 人肺癌细胞、BGC-823 人胃癌细胞和 MCF-7 人乳腺癌细胞由天津市医药科学研究所肿瘤药物研发中心提供，常规培养于含 10% 小牛血清的 RPMI-1640 培养液中，37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱和饱和湿度条件下培养，3~4 d 传代 1 次。

2 方法

2.1 马蔺子素对肿瘤细胞生长影响

取对数生长期的 SMMC-7721、LOVO、A549、BGC-823、MCF-7 细胞,经 0.25%胰蛋白酶液消化后,吹打成单细胞悬液,以含 10%小牛血清的 RPMI-1640 培养液分别调整细胞浓度,并接种于 96 孔培养板中,培养 24 h 待细胞贴壁后,每孔加入 100 μL 不同浓度的马蔺子素溶液,使终浓度分别为 0.78、1.56、3.13、6.25、12.5、25、50 $\mu\text{g/mL}$,每个浓度设 4 个复孔,并设细胞对照组。在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中培养 72 h 后,每孔加入 5 mg/mL MTT 溶液 10 μL ,再培养 4 h,弃去上清,每孔加入 180 μL DMSO,在酶标仪 570 nm 处测定吸光度 (A) 值,计算细胞生长抑制率 (IR),采用对数回归拟合法计算半数抑制浓度 (IC_{50})。

$$\text{IR} = 1 - \text{实验组 } A \text{ 值} / \text{对照组 } A \text{ 值}$$

2.2 马蔺子素与化疗药合用对肿瘤细胞生长影响

按 2.1 项下方法制备单细胞悬液,并接种于 96 孔培养板中,每孔 100 μL ,培养 24 h 待细胞贴壁。对照组加入 100 μL 含与给药组等浓度 DMSO 的 RPMI-1640 培养液;马蔺子素组加入 RPMI-1640 培养液和终浓度为 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 的马蔺子素溶液各 50 μL ;合用组加入不同浓度的顺铂、多柔比星或 5-氟尿嘧啶(终浓度见表 1)和终浓度为 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 的马蔺子素溶液各 50 μL 。观察联合用药对不同肿瘤细胞增殖的抑制作用,计算抑制率 (IR)。采用金氏公式计算药物联用效果增效系数 (q) 值。 $q = E(\text{AB}) / [\text{EA} + (1 - \text{EA}) \times \text{EB}]$,其中 $E(\text{AB})$ 为两药合用的抑制率,EA、EB 分别为单独用药的抑制率,若 q 值在 0.85~1.15 表示两药作用效果相加, $q > 1.15$ 表明两药作用协同, $q < 0.85$ 表明两药合用时有拮抗作用^[10-12]。

表 1 化疗药物对不同肿瘤细胞株作用的终浓度

Table 1 Final concentration of chemotherapeutic drug on different tumor cell lines

组别		终浓度/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$				
		SMMC-7721	LOVO	A549	BGC-823	MCF-7
顺铂	组 1	1.56	0.63	0.78	0.31	3.13
	组 2	3.13	1.25	1.56	0.62	6.25
	组 3	6.25	2.5	3.13	1.25	12.5
	组 4	12.5	5	6.25	2.5	25
多柔比星	组 1	0.31	0.31	0.16	0.16	0.31
	组 2	0.62	0.62	0.31	0.31	0.62
	组 3	1.25	1.25	0.62	0.62	1.25
	组 4	2.5	2.5	1.25	1.25	2.5
5-氟尿嘧啶	组 1	25	12.5	156.25	31.25	25
	组 2	50	25	312.5	62.5	50
	组 3	100	50	625	125	100
	组 4	200	100	1250	250	200

2.3 细胞周期的检测

细胞常规培养 24 h,待细胞贴壁后,将细胞随机分为对照组(与给药组含等浓度 DMSO 的 RPMI-1640 培养液),马蔺子素 (0.5 $\mu\text{g/mL}$) 组、顺铂 (5 $\mu\text{g/mL}$) 组、多柔比星 (0.5 $\mu\text{g/mL}$) 组、5-氟尿嘧啶 (500 $\mu\text{g/mL}$) 组、联合用药组 (0.5 $\mu\text{g/mL}$ 马蔺子素+5 $\mu\text{g/mL}$ 顺铂组、0.5 $\mu\text{g/mL}$ 马蔺子素+0.5 $\mu\text{g/mL}$ 多柔比星组、0.5 $\mu\text{g/mL}$ 马蔺子素+500 $\mu\text{g/mL}$ 5-氟尿嘧啶组)。作用 72 h 后,将各组细胞分

别收集至 EP 管中,2 500 r/min 离心 5 min,弃去上清,加入 PBS 缓冲液将细胞吹悬,2 500 r/min 离心 5 min,弃去上清,重复一次。加入 1 mL 75% 乙醇于 4 $^{\circ}\text{C}$ 下固定过夜,1 000 r/min 离心 5 min,弃去固定液。用 PBS 缓冲液 1 mL 洗涤 1 次,1 000 r/min 离心 5 min,弃去上清液。用 500 μL PBS (含有 50 $\mu\text{g/mL}$ PI, 100 $\mu\text{g/mL}$ RNase A, 0.2% TritonX-100) 4 $^{\circ}\text{C}$ 下避光染色 30 min,然后上流式细胞仪检测细胞周期。

2.4 细胞凋亡的检测

收集 2.3 项下作用 72 h 的细胞,加 PBS 缓冲液将细胞吹悬,2 500 r/min 离心 5 min,弃去上清,重复一次。细胞加入 100 μL 1 $\times$ Binding Buffer 吹悬,再加入 5 μL Annexin V-FITC 后于室温避光孵育 10 min,然后加入 5 μL PI 孵育 5 min。各样品中补加 300 μL 1 $\times$ Binding Buffer,然后上流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

2.5 统计学分析

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用方差分析。

3 结果

3.1 马薊子素对肿瘤细胞的生长抑制作用

在测试浓度范围内,马薊子素对 SMMC-7721、LOVO、A549、BGC-823、MCF-7 细胞的生长具有

明显的抑制作用,量效关系明确,其 IC_{50} 分别为 10.43、1.94、8.73、3.37、4.89 $\mu\text{g/mL}$,见图 1。

3.2 马薊子素联合化疗药对肿瘤细胞生长的影响

马薊子素与 3 种化疗药联合作用后,均能明显增加后者对 A549 细胞的增殖抑制作用,二者有明显的协同作用。马薊子素与低剂量顺铂联合使用对于 SMMC-7721 细胞的生长表现为拮抗作用;对 LOVO 细胞的生长表现为明确的拮抗作用;而马薊子素与多柔比星或 5-氟尿嘧啶合用对这两种细胞表现为拮抗或相加作用。马薊子素与顺铂或 5-氟尿嘧啶合用时,对于 BGC-823、MCF-7 细胞在低剂量时表现为拮抗作用,在较高剂量时则表现为相加或协同作用;而马薊子素与多柔比星合用时,能进一步抑制 MCF-7 的增殖,但对 BGC-823 细胞生长影响作用表现不一,结果见表 2。

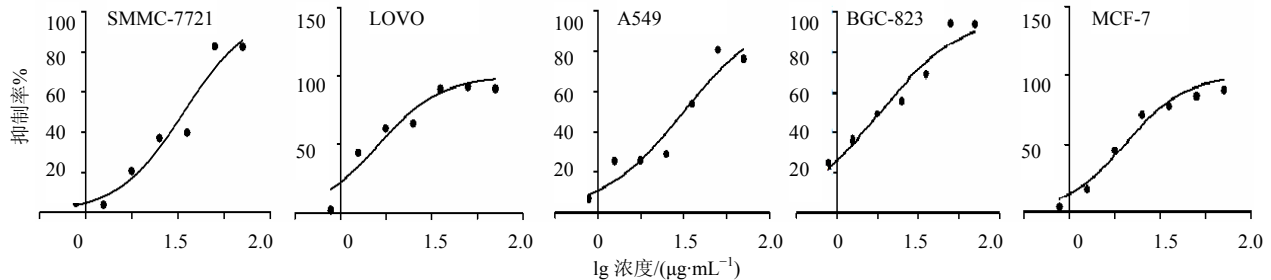


图 1 马薊子素对不同肿瘤细胞生长的影响

Fig. 1 Effects of irisquinone on growth of different tumor cells

表 2 马薊子素与不同化疗药联用的 q 值

Table 2 Value q of irisquinone combined with different chemotherapy drugs

组别		q值				
		SMMC-7721	LOVO	A549	BGC-823	MCF-7
顺铂	组1	0.04	0.55	2.02	0.62	0.00
	组2	0.50	0.48	1.60	0.76	0.69
	组3	0.89	0.55	1.28	0.87	0.92
	组4	0.98	0.75	1.16	0.91	1.01
多柔比星	组1	0.67	1.11	1.21	0.69	1.44
	组2	0.92	0.97	1.70	0.89	1.26
	组3	0.98	1.03	1.25	0.46	1.05
	组4	0.97	1.00	1.04	1.12	1.02
5-氟尿嘧啶	组1	0.90	3.03	0.98	0.76	0.48
	组2	1.10	0.97	1.03	0.99	0.92
	组3	0.99	0.97	1.04	1.00	1.18
	组4	0.99	1.01	1.01	1.03	0.94

3.3 马蔺子素与化疗药物单用及联合对 A549 细胞周期的影响

与对照组比较, 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 马蔺子素可使 A549 细胞 G_0/G_1 期细胞比例显著增加, G_2/M 期细胞显著减少 ($P<0.05$)。顺铂单用时, S 期细胞比例明显增加, G_2/M 期细胞显著减少 ($P<0.05$), 说明 A549 细胞被阻滞在 S 期; 但与马蔺子素合用后, S 期细胞有增加的趋势, 对 A549 细胞周期没有显著影响。多柔比星单用以及马蔺子素联合使用时均使 G_2/M 期细胞比例显著增加 ($P<0.05$), 且合用组优于多柔比星组, 细胞被阻滞在 G_2/M 期。5-氟尿嘧啶

单用以及马蔺子素联合用药时, G_0/G_1 期细胞比例显著增加 ($P<0.05$), 说明马蔺子素、5-氟尿嘧啶单用时均可使细胞阻滞在 G_0/G_1 期, 且二者合用还能进一步增加这一作用, 结果见图 2、表 3。

3.4 马蔺子素与化疗药物单用和联合对 A549 细胞凋亡的影响

与对照组比较, 3 种化疗药单用以及马蔺子素合用均可显著升高细胞的凋亡率 ($P<0.05$), 且马蔺子素与顺铂或多柔比星联合用药时细胞凋亡率显著高于单独使用相应的化疗药 ($P<0.05$), 结果见表 3、图 3。

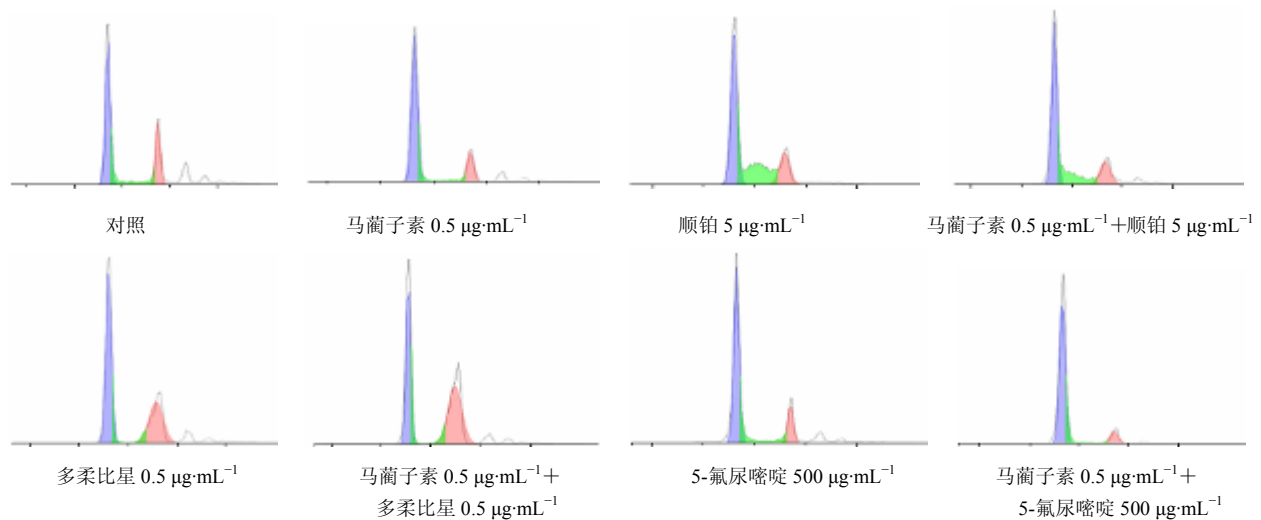


图 2 马蔺子素与化疗药物单用及联合对 A549 细胞周期分布的影响

Fig. 2 Effects of single use and combination of irisinquinone and chemotherapeutic drugs on the cell cycle of A549 cells

表 3 马蔺子素与化疗药物单用及联合对 A549 细胞周期和细胞凋亡率的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 3 Effects of single use and combination of irisinquinone and chemotherapeutic drugs on the cell cycle and apoptosis rate of A549 cells ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

组别	剂量/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	细胞周期分布比例/%			细胞凋亡率/%
		G_0/G_1	S	G_2/M	
对照	—	56.5 ± 1.9	20.0 ± 1.4	23.5 ± 0.5	3.9 ± 0.3
马蔺子素	0.5	$68.8 \pm 0.3^*$	15.1 ± 0.3	$16.2 \pm 0.1^*$	5.4 ± 0.6
顺铂	5	51.9 ± 1.5	$33.1 \pm 1.4^*$	$15.0 \pm 0.4^*$	$23.2 \pm 1.6^*$
马蔺子素+顺铂	0.5+5	$57.4 \pm 0.7^{**}$	28.7 ± 3.1	13.9 ± 3.8	$54.0 \pm 3.4^{**\Delta}$
多柔比星	0.5	57.5 ± 0.1	$10.8 \pm 1.0^*$	$31.7 \pm 1.0^*$	$46.3 \pm 1.5^*$
马蔺子素+多柔比星	0.5+0.5	$44.8 \pm 2.3^{**}$	$11.5 \pm 0.3^{**}$	$43.7 \pm 1.9^{**\Delta}$	$70.0 \pm 3.1^{**\Delta}$
5-氟尿嘧啶	500	$64.4 \pm 1.8^*$	20.4 ± 2.9	$15.2 \pm 1.1^*$	$58.2 \pm 1.1^*$
马蔺子素+5-氟尿嘧啶	0.5+500	$76.8 \pm 1.5^{**\Delta}$	15.1 ± 0.7	$8.1 \pm 0.9^{**\Delta}$	$65.9 \pm 1.6^{**\Delta}$

与对照组比较: $^*P<0.05$; 与马蔺子素组比较: $^{**}P<0.05$; 与相应浓度化疗药组比较: $^{\Delta}P<0.05$

$^*P<0.05$ vs control group; $^{**}P<0.05$ vs irisinquinone group; $^{\Delta}P<0.05$ vs chemotherapeutic drugs group with the corresponding concentration

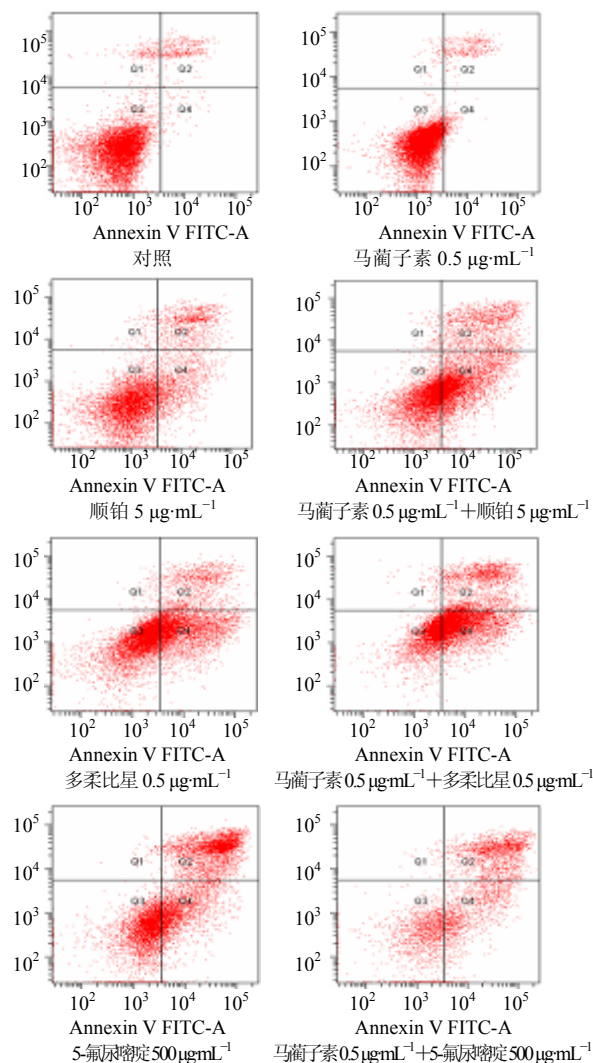


图 3 马蔺子素与化疗药物单用和联用对 A549 细胞凋亡的影响
Fig. 3 Effects of single use and combination of irisinquinone and chemotherapeutic drugs on apoptosis of A549 cells

4 讨论

本研究以我国高发肿瘤肝癌、结直肠癌、肺癌、胃癌、乳腺癌为对象,研究了马蔺子素对顺铂、多柔比星和 5-氟尿嘧啶的抗肿瘤增敏作用。肿瘤细胞生长试验结果显示,马蔺子素对体外培养的 SMMC-7721、LOVO、A549、BGC-823、MCF-7 细胞 IC_{50} 在 $1.93 \sim 10.43 \mu\text{g}/\text{mL}$, 具有明确的细胞毒活性,自身抗肿瘤活性较强。在该实验的基础上,确定马蔺子素在 $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时为不具备细胞毒活性的剂量。进一步研究了 $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 马蔺子素对顺铂、多柔比星、5-氟尿嘧啶的化疗增敏作用。马蔺子素与多柔比星和 5-氟尿嘧啶联合作用后,对上述细胞增殖抑制显示了协同增效作用。在测试的细胞中,以 A549

细胞对联合用药最为敏感, q 值均超过 0.85, 说明马蔺子素与这些化疗药合用对 A549 细胞具有显著的增效作用。实验探讨了马蔺子素对顺铂、多柔比星、5-氟尿嘧啶抗 A549 细胞的化疗增敏作用机制,主要是将 A549 细胞阻滞在 G_0/G_1 期,与文献报道一致^[6]。当马蔺子素与其他化疗药联合应用时,则增加相应化疗药本身对细胞周期的影响作用。单用 5-氟尿嘧啶、顺铂和多柔比星, A549 被分别阻滞在 G_0/G_1 、S、 G_2/M 期,与马蔺子素合用以后相应周期的阻滞作用显著增加,同时合用组肿瘤细胞凋亡率显著升高 ($P < 0.05$)。

本实验结果表明,马蔺子素对化疗药物增效作用是通过影响细胞周期、促进细胞凋亡来实现的。马蔺子素不仅可以作为放疗增敏剂与放疗合用,而且还有望作为化疗增敏剂与化疗合用于肿瘤治疗。

参考文献

- [1] 赵林. 中美癌症现状: 控烟与筛查存异同 [J]. 中国医院院长, 2018(7): 88-89.
- [2] 郭青龙. 肿瘤药理学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2008: 142-143.
- [3] 石磊. 肺癌术中局部化疗的临床观察 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(22): 5-6.
- [4] 寇小格, 路平, 李小瑞. 顺铂加 5-氟尿嘧啶联合同步放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌临床研究 [J]. 实用肿瘤杂志, 2009, 24(5): 476-478.
- [5] 谭世兴. 晚期非小细胞肺癌 96 例联合灌注化疗的临床观察 [J]. 当代医学, 2010, 16(18): 83-84.
- [6] 张富庚, 李德华, 齐静, 等. 马蔺子素体外抗癌及其诱导白血病细胞 K562 凋亡的作用 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(22): 1716-1719.
- [7] 张永昇. 马蔺子的生态生物性特征与生药鉴定 [J]. 中草药, 1986(1): 28-30.
- [8] 李德华, 郝小阁, 张淑坤, 等. 马蔺子素的抗癌作用和毒性 [J]. 中国药理学报, 1981, 2(2): 131-133.
- [9] 张力, 毛志达, 张恩黑, 等. 马蔺子素胶囊放射增敏的临床研究 [J]. 癌症, 1999, 18(1): 52-54.
- [10] Shao Z M, Wu J, Shen Z Z, et al. Genistein exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(21): 4851-4857.
- [11] Jin Z J. About the evaluation of drug combination [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(2): 146-147.
- [12] 金正均. 合并用药中的相加 [J]. 中国药理学报, 1980, 1(2): 70-76.