

• 药理与临床 •

苦参碱诱导肺腺癌 A549 细胞凋亡及对人端粒酶逆转录酶表达的影响

钟 梁, 刘北忠*, 郝 坡, 刘 畅, 王东生, 王春光

(重庆医科大学 临床检验诊断学教育部重点实验室, 重庆 400016)

摘 要:目的 观察苦参碱诱导肺腺癌 A549 细胞凋亡及对人端粒酶逆转录酶 (hTERT) 基因表达的影响。方法 以终质量浓度为 0.1、0.2、0.4、0.6 mg/mL 的苦参碱作用肺腺癌 A549 细胞 48 h 后, 通过台盼蓝拒染法计数细胞的生长抑制率; 以终质量浓度为 0.2 mg/mL 的苦参碱作用 A549 细胞 48、72、96 h 后, 经透射电镜和 DNA Ladder 实验了解到细胞凋亡的发生, PCR-TRAP 法检测端粒酶活性, 实时 RT-PCR 检测 hTERT 的 mRNA 表达水平。**结果** 各种质量浓度的苦参碱作用 A549 细胞 48 h 后, 均显著抑制细胞的增殖且呈浓度依赖性; 0.2 mg/mL 的苦参碱作用 A549 细胞不同时间后, 经透射电镜形态学检测和 DNA Ladder 实验, 均显示 A549 细胞发生了凋亡改变; 0.2 mg/mL 的苦参碱作用 A549 细胞 48 h 后, 端粒酶活性明显受抑, hTERT mRNA 表达显著降低。**结论** 苦参碱能抑制肺腺癌 A549 细胞的生长并诱导其凋亡, 其机制可能与下调 hTERT 基因表达, 抑制端粒酶活性, 破坏端粒稳定性有关。

关键词: 苦参碱; 肺腺癌 A549 细胞; 细胞凋亡; 人端粒酶逆转录酶 (hTERT)

中图分类号: R285.5; R733.7

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)10-1507-04

Effects of matrine on induction of cell apoptosis and expression of hTERT gene in lung adenocarcinoma cell line A549

ZHONG Liang, LIU Bei-zhong, HAO Po, LIU Chang, WANG Dong-sheng, WANG Chun-guang

(Key Laboratory of Laboratory Medical Diagnostics, Ministry of Education,

Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of matrine on the induction of apoptosis in lung adenocarcinoma cell line A549 and the expression of the human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene. **Methods** After the A549 lung adenocarcinoma cells were treated with matrine at 0.1, 0.2, 0.4, and 0.6 mg/mL final concentration, respectively, the number of viable cells was ascertained by trypan blue dye exclusion test. After A549 cells were treated with matrine of 0.2 mg/mL final concentration for 48, 72, and 96 h, respectively, morphological changes of apoptotic cells were observed by electronic microscopy and DNA ladder assay, the telomerase activity was analyzed by PCR-TRAP assay and hTERT mRNA expression was detected by real-time RT-PCR. **Results** The various concentration of matrine had a significant inhibition on the proliferation of A549 cells in a dose-dependent manner. The results from electron microscopy and DNA Ladder showed that apoptosis occurred in the A549 cells by treated with 0.2 mg/mL matrine at the different times. After A549 cells were treated with 0.2 mg/mL matrine for 48 h, the results of quantitative RT-PCR and PCR-TRAP revealed that the expression of hTERT mRNA was significantly inhibited by matrine and telomerase activity decreased. **Conclusion** Matrine could inhibit the growth and induce apoptosis of A549 cells, its mechanism may be related to the down-regulating expression of hTERT, suppression of telomerase, and destruction telomere.

Key words: matrine; lung adenocarcinoma A549 cell; cell apoptosis; human telomerase reverse transcriptase (hTERT)

肺癌是常见的恶性肿瘤之一, 严重危害人类健康。近年来, 随着城镇工业化进程和人口老龄化的加

剧, 以及人类生活环境的污染与破坏, 世界范围内肺癌发病率迅速上升, 但目前有关药物防治肺癌的效

收稿日期: 2007-12-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30300449); 国家中医药管理局资助项目 (02-03ZP52)

作者简介: 钟 梁 (1972—), 女, 重庆市人, 实验师, 硕士, 主要从事中药抗肿瘤的分子机制研究。

* 通讯作者 刘北忠 Tel: (023) 66645783 E-mail: liubeizhong@yahoo.com.cn

果并不理想。因此,开展中医药防治肺癌的研究工作具有重要意义。

苦参碱是传统抗炎、抗心律失常的中药。对白血病、肝癌等多种肿瘤具有抑制增殖及诱导凋亡作用^[1]。近年来,苦参碱潜在的肿瘤预防和治疗作用日益受到关注,其抑癌机制众说纷纭,并且目前国内外对苦参碱是否具有诱导肺癌细胞凋亡的作用及如何启动凋亡级联反应尚不甚清楚。为了证实苦参碱的抗癌效应及可能作用机制,本实验观察苦参碱诱导肺腺癌细胞 A549 凋亡及对人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)基因表达和端粒酶活性的影响,探讨其抑制 A549 细胞生长的可能机制。

1 材料与方法

1.1 药品、试剂与细胞:苦参碱(广州明兴制药厂,质量分数 99%);RPMI-1640 培养基(美国 Hyclone 公司);胎牛血清(杭州四季青公司);总 RNA 提取试剂(美国 invitrogen 公司);PCR 试剂(日本 TaKaRa 公司);端粒酶 TRAP-Hyb Kit(华美生物工程公司)。肺腺癌细胞 A549 细胞株购自上海细胞生物研究所。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及处理:细胞在含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养液,37℃、5% CO₂ 孵箱中常规培养。取对数生长期细胞,调浓度为 2×10^5 /mL,每个培养瓶接种 5 mL 进行试验。以终质量浓度为 0.1、0.2、0.4、0.6 mg/mL 的苦参碱加入各培养液中作为药物处理组,同时以不加药的细胞培养液为实验对照组,每组设 3 个复孔。

1.2.2 台盼蓝拒染试验:不同质量浓度苦参碱处理细胞 48 h 后,经 0.4% 台盼蓝染液染色后用血球计数仪于光镜下计数,死细胞被染成蓝色,活细胞则不被染色,计数活细胞,计算抑制率。

抑制率 = $(1 - \text{实验组活细胞数} / \text{对照组活细胞数}) \times 100\%$

1.2.3 电子显微镜观察:收集肺腺癌细胞 A549 细胞 1×10^6 个, PBS 洗涤 2 遍, 4℃ 冷戊二醛固定 2 h, 体积分数为 50%、70%、90%、100% 梯度丙酮脱水, 618 环树脂包埋, LKB-NOVA 切片, 厚度 0.05 μm , 醋酸铀、枸橼酸铅双染色法染色, 电镜下观察。

1.2.4 DNA 凋亡片断分析:参照 Hermanm 等^[2]的方法,将苦参碱处理组和对照组细胞分别收集于 1.5 mL 离心管中,加入 500 μL 细胞裂解液(10 mmol/L Tris、10 mmol/L EDTA、75 mmol/L

NaCl、0.5% SDS、150 $\mu\text{g/mL}$ 蛋白酶 K),置于 37℃ 水浴过夜至混合物变清亮;用苯酚-氯仿-异戊醇(25:24:1)抽提液提取 DNA,离心弃上清,TE 缓冲液溶解,2% 琼脂糖凝胶电泳,记录结果。

1.2.5 端粒酶活性检测:采用 PCR-TRAP 法检测端粒酶活性,培养细胞 1×10^6 个经 4 000 r/min 离心 10 min,沉淀加入裂解液,取上清 2 μL 做 TRAP 反应模板。在 PCR 反应管中各加入反应混合物 45 μL ,混匀,离心数秒,置 25℃ 水浴 30 min。PCR 仪扩增,各孔加入杂交反应液反应,洗板,加显色剂 A、B 各 1 滴,37℃ 避光显色 10 min,加终止液,在酶标仪上(450 nm/595 nm)测得吸光度(A)值,判断端粒酶活性。

1.2.6 实时荧光定量 PCR 检测 hTERT mRNA 表达:实时 PCR 反应体系 25 μL ,内含 $5 \times \text{real time PCR Buffer}$ 5 μL , 300 $\mu\text{mol/L}$ dNTP, 5 mmol/L MgCl₂, hTERT 上下游引物各 200 nmol/L,相应荧光探针 120 nmol/L, Taq 酶 1.25 U, cDNA 2 μL , 水补至 25 μL 。95℃、3 min 后,按下述条件进行循环:95℃、15 s, 65℃、25 s, 40 个循环,每个样本设 3 个平行反应。换取内参照 PO 基因(编码人酸性核糖体磷酸蛋白)的引物和探针,按前述同样条件进行 RT-PCR 检测。结果数据采用 Rotor-Gene Real-Time Analysis Software 进行定量分析。hTERT mRNA 表达半定量以 hTERT/PO 的相对值来确定,其中 hTERT 为端粒酶逆转录酶基因的拷贝数,PO 为内参照基因拷贝数。hTERT 基因的引物序列为上游引物:5'-TGACACCTCACCTCACCCAC-3',下游引物:5'-CACTGTCTTCCGCAAG-TTCAC-3', hTERT 基因的探针序列为:5'-ACCCTGGTCCGAGGTGTCCTGAG-3',扩增产物 95 bp;内参照 PO 基因的引物序列为上游引物:5'-GGCGACCTGGAAGTCCAAC-3',下游引物:5'-CCATCAGCACCACAGCCTTC-3',内参照 PO 基因的探针序列为:5'-ATCTGCTGCA-TCTGCTTGAGCCCA-3',扩增产物 149 bp。

1.2.7 统计学方法:计量资料采用两小样本均数 t 检验,完全随机设计资料方差分析,均采用 SPSS10.0 统计软件分析处理。

2 结果

2.1 苦参碱抑制肺腺癌 A549 细胞生长:台盼蓝拒染计数结果显示不同质量浓度苦参碱对 A549 细胞生长有抑制作用,其抑制率随剂量的增大而增加,呈质量浓度依赖性。0.1 mg/mL 苦参碱作用 A549 细

胞 48 h 后,对细胞的生长抑制率与对照组比较,差异有显著性 ($P<0.01$),结果见表 1。苦参碱作用 48 h 对 A549 细胞的 IC_{50} 约为 0.4 mg/mL。

表 1 苦参碱对 A549 细胞的生长抑制作用 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

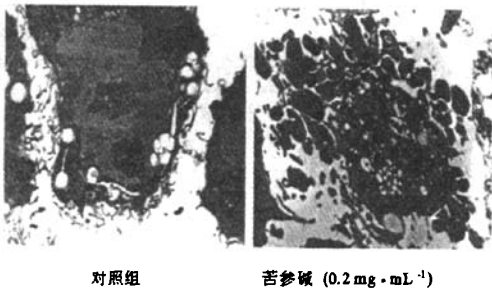
Table 1 Inhibition of matrine on growth of A549 cell ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)		
组别	$\rho/(\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1})$	抑制率/%
对照	—	0
苦参碱	0.1	$26.80\pm0.57^{**}$
	0.2	$38.60\pm0.49^{**}$
	0.4	$50.50\pm0.67^{**}$
	0.6	$67.90\pm0.52^{**}$

与对照组比较: $^{**}P<0.01$

$^{**}P<0.01$ vs control group

2.2 苦参碱诱导肺腺癌 A549 细胞凋亡:透射电镜下观察,对照组 A549 细胞染色质丰富,核规则或不规则,核仁大,细胞器少,表面有短小微绒毛,具有典型的癌细胞特征。而 A549 细胞经 0.2 mg/mL 苦参碱处理 48 h 后,细胞体积缩小、细胞表面纤毛丧失、细胞质固缩,核碎,可见凋亡小体形成。见图 1。

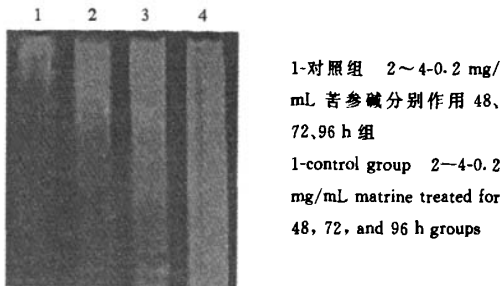
同时,经 0.2 mg/mL 苦参碱作用 48、72、96 h 后,肺腺癌 A549 细胞 DNA 琼脂糖凝胶电泳可见凋亡细胞典型的梯状条带;对照组未出现此变化,仅呈现正常细胞 DNA 条带。见图 2。



对照组 苦参碱 (0.2 mg·mL⁻¹)

图 1 肺腺癌 A549 细胞的电镜图

Fig. 1 Electronic microscopy of lung adenocarcinoma A549 cells



1-对照组 2~4-0.2 mg/mL 苦参碱分别作用 48、72、96 h 组
1-control group 2-4-0.2 mg/mL matrine treated for 48, 72, and 96 h groups

图 2 肺腺癌 A549 细胞 DNA 片断

Fig. 2 DNA Ladder of lung adenocarcinoma A549 cells

2.3 苦参碱对 A549 细胞端粒酶活性与 hTERT mRNA 表达水平的影响:与对照组相比,0.2 mg/mL 苦参碱作用肺腺癌 A549 细胞 48、72、96 h 后,反映其端粒酶活性大小的 A 值 (450 nm/595 nm) 与 hTERT mRNA 的表达水平均显著降低 ($P<0.01$),见表 2。

表 2 苦参碱对 A549 细胞端粒酶活性与 hTERT mRNA 的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

Table 2 Effect of matrine on telomerase activity and expression of hTERT mRNA in A549 cells ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)			
组别	作用时间/h	A 值/(450 nm/595 nm)	hTERT mRNA
对照	—	1.42 ± 0.11	52.50 ± 0.56
苦参碱	48	$0.59\pm0.08^{**}$	$23.80\pm3.57^{**}$
	72	$0.43\pm0.05^{**}$	$18.60\pm2.39^{**}$
	96	$0.28\pm0.04^{**}$	$12.50\pm1.67^{**}$

与对照组比较: $^{**}P<0.01$

$^{**}P<0.01$ vs control group

3 讨论

在正常人体细胞,端粒随细胞的分裂而进行性缩短,当达到一定程度,细胞就衰老死亡。端粒酶则是一种核糖核蛋白酶,由蛋白质和 RNA 组成,具有逆转录酶的功能,能以自身的 RNA 为模板合成端粒 DNA,从而维持端粒的长度。端粒酶激活可使端粒长度保持相对稳定,从而使细胞获得永生,进一步发生癌变,表明端粒酶的激活与恶性肿瘤的发生、发展密切相关。

而 hTERT 与肿瘤的关系更为密切^[3,4],在肿瘤发生的早期就有表达,并随着肿瘤的进展,hTERT 在单个肿瘤细胞中的表达量不断增加,且表达 hTERT 的肿瘤细胞数也相应增多,表明端粒酶在肿瘤发生早期就有激活,并随肿瘤的发展而增加。由于 hTERT 在正常肺组织细胞中不表达,而特异性地表达于肿瘤细胞中,且在肿瘤的发生、发展中起重要作用,因此 hTERT 有望成为新的肿瘤治疗靶点^[5]。

苦参碱类生物碱是从中药苦参的干燥根中提取的一类活性物质,主要包括苦参碱与氧化苦参碱等,有关苦参碱类抗肿瘤机制的研究目前已成为抗癌中药研究的一个热点。除增殖抑制与诱导分化外,苦参碱尚能诱导肿瘤细胞的凋亡。司维柯等^[6]用流式细胞仪检测肝癌 HepG2 细胞的凋亡情况,未用苦参碱前,细胞死亡率只有 1.4%,而用药后,细胞的死亡率大增并出现凋亡峰。钟声等^[7]的研究表明,苦参碱能诱导肺腺癌 A549 细胞凋亡及抑制细胞的增殖,此反应与苦参碱药物剂量呈量效关系。

目前,国内外尚无苦参碱与 hTERT 基因的相互关系报道。鉴于 hTERT 在肿瘤发生发展过程中的重要性,结合苦参碱对肺腺癌 A549 细胞具有诱导凋亡作用,研究 hTERT 在苦参碱诱导肺腺癌 A549 细胞凋亡中的表达情况,必将有助于探讨苦参碱抑制 A549 细胞生长的可能机制。

在本实验研究中,观察了苦参碱对肺腺癌 A549 细胞的生长抑制与促进凋亡作用,并研究了凋亡过程中端粒酶活性与 hTERT mRNA 表达量的变化,探讨其可能的抗肿瘤机制。结果显示,电镜下肺腺癌 A549 细胞经 0.2 mg/mL 苦参碱处理 48 h 后,细胞表现凋亡细胞的特征性形态变化,细胞体积缩小、细胞表面纤毛丧失、细胞质固缩,核碎裂,可见凋亡小体形成。同时,经 0.2 mg/mL 苦参碱作用后肺腺癌 A549 细胞 DNA 片断呈现典型的梯状条带,进一步证实了苦参碱可诱导 A549 细胞凋亡。端粒酶活性测定与 hTERT mRNA 表达量的改变,则提示苦参碱可能通过下调肺腺癌 A549 细胞 hTERT 基因表达,抑制端粒酶活性,破坏端粒酶稳定性而促进肺癌细胞凋亡。

本研究提示,苦参碱抗肺腺癌 A549 细胞的可

能机制是通过下调 hTERT 基因的表达,抑制端粒酶活性,破坏端粒稳定性而导致细胞凋亡的发生。抗端粒酶治疗已成为从分子水平上治疗肺癌的一种新手段,从天然中药库中筛选并制备有效的端粒酶抑制剂将可能为肺癌的临床治疗开辟新的途径。

参考文献:

- [1] Zhang L P, Jiang J K, Tam J W, *et al.* Effects of matrine on proliferation and differentiation in K-562 cells [J]. *Leuk Res*, 2001, 25(9): 793-800.
- [2] Herrmann M, Lorenz H M, Voll R, *et al.* A rapid and simple method for the isolation of apoptotic DNA fragments [J]. *Nucleic Acid Res*, 1994, 22(24): 5506-5507.
- [3] Kolquist K A, Ellisen L W, Counter C M, *et al.* Expression of TERT in early premalignant lesions and a subset of cells in normal tissues [J]. *Nat Genet*, 1998, 19(2): 182-186.
- [4] Paradis V, Bieche I, Dargere D, *et al.* hTERT expression in sporadic renal cell carcinomas [J]. *J Pathol*, 2001, 195(2): 209-217.
- [5] Pendino F, Tarkany I, Dudognon C, *et al.* Telomeres and telomerase: Pharmacological targets for new anticancer strategies? [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2006, 6(2): 147-180.
- [6] 司维柯, 罗朝学. 流式细胞术分析苦参碱诱导人肝癌细胞 HepG2 凋亡 [J]. *肿瘤*, 2001, 21(3): 213-221.
- [7] 钟 声, 徐永健, 张珍祥. CC10 在苦参碱诱导的肺腺癌细胞凋亡中的表达 [J]. *华中科技大学学报:医学版*, 2006, 35(1): 124-126.

小檗碱与梓醇及其配伍对胰岛素抵抗 3T3-L1 脂肪细胞葡萄糖转运子 4 蛋白及 C-Cb1 相关蛋白表达的影响

陈 立, 杨明炜*, 汪忠煜, 刘艳娟, 陆付耳, 黄光英

(华中科技大学同济医学院附属同济医院 中西医结合研究所, 湖北 武汉 430030)

摘 要:目的 观察梓醇与小檗碱及其配伍对胰岛素抵抗 3T3-L1 脂肪细胞葡萄糖消耗及这一过程中葡萄糖转运子 4 (Glut4) 和 C-Cb1 相关蛋白 (CAP) 表达的影响。方法 采用高糖联合高胰岛素诱导 3T3-L1 脂肪细胞产生胰岛素抵抗 (IR), 分别给予小檗碱、梓醇、小檗碱+梓醇、盐酸罗格列酮进行干预, 以葡萄糖氧化酶法检测培养液中葡萄糖消耗量, 以 Western Blotting 法检测 Glut4 和 CAP 蛋白的表达。结果 与模型组相比, 小檗碱能增加培养液中葡萄糖的消耗, 但对 Glut4 蛋白的表达无影响; 梓醇、小檗碱+梓醇均能显著增加培养液中葡萄糖的消耗, 并使细胞中 Glut4 蛋白的表达增强, 且小檗碱+梓醇组的效应优于梓醇组及小檗碱组; 与模型组相比, 小檗碱与梓醇及其配伍对 CAP 的表达没有显著性影响。结论 小檗碱、梓醇及其配伍能改善 IR 3T3-L1 脂肪细胞的胰岛素活性, 其作用机制与罗格列酮不同。

关键词:梓醇; 小檗碱; 3T3-L1; 葡萄糖转运子 4 (Glut4); C-Cb1 相关蛋白 (CAP)

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)10-1510-05

收稿日期: 2008-01-31

基金项目: 湖北省卫生厅 2004 年度中医药中西医结合课题

作者简介: 陈 立 (1980—), 男, 湖北襄樊人, 在读研究生, 研究方向为中西医结合内分泌专业。

Tel: (027) 83663304 Fax: (027) 83663237 E-mail: chenlimail@163.com

* 通讯作者 杨明炜 Tel: (027) 83663275 E-mail: mwyang@tjh.tjmu.edu.cn

苦参碱诱导肺腺癌A549细胞凋亡及对人端粒酶逆转录酶表达的影响

作者：[钟梁](#)，[刘北忠](#)，[郝坡](#)，[刘畅](#)，[王东生](#)，[王春光](#)，[ZHONG Liang](#)，[LIU Bei-zhong](#)，[HAO Po](#)，[LIU Chang](#)，[WANG Dong-sheng](#)，[WANG Chun-guang](#)
作者单位：[重庆医科大学, 临床检验诊断学教育部重点实验室, 重庆, 400016](#)
刊名：[中草药](#) **ISTIC** **PKU**
英文刊名：[CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年，卷(期)：2008, 39(10)
被引用次数：9次

参考文献(7条)

1. [Zhang L P;Jiang J K;Tam J W](#) Effects of matrine on proliferation and differentiation in K,562 cells [外文期刊] 2001(09)
2. [Herrmann M;Lorenz H M;Voll R A](#) rapid and simple method for the isolation of apoptotic DNA fragments [外文期刊] 1994(24)
3. [Kolquist K A;Ellisen L W;Counter C M](#) Expression of TERT in early premalignant lesions and a subset of cells in normal tissues [外文期刊] 1998(02)
4. [Paradis V;Bieche I;Dargere D](#) hTERT expression in sporadic renal cell carcinomas [外文期刊] 2001(02)
5. [Pendino F;Tarkanyi I;Dudognon C](#) Telomeres and telomerase:Pharmacological targets for new anticancer strategies? [外文期刊] 2006(02)
6. [司维柯;罗朝学](#) 流式细胞术分析苦参碱诱导人肝癌细胞HepG2凋亡 [期刊论文]-[肿瘤](#) 2001(03)
7. [钟声;徐永健;张珍样](#) CC10在苦参碱诱导的肺腺癌细胞凋亡中的表达 [期刊论文]-[华中科技大学学报\(医学版\)](#) 2006(01)

本文读者也读过(4条)

1. [陈伟忠;林勇;谢渭芬;张俊平;张新;程志红](#) 苦参碱对肝癌细胞端粒酶活性调控及细胞周期的影响 [期刊论文]-[第二军医大学学报](#)2002, 23(5)
2. [文卓夫;郭云蔚;李永伟;郑丰平;尉秀清;WEN Zhuo-fu;GUO Yun-wei;LI Yong-wei;ZHENG Feng-ping;WEI Xiu-qing](#) 苦参碱对大肠癌细胞增殖和表达增殖诱导配体的影响 [期刊论文]-[中华消化杂志](#)2008, 28(9)
3. [王铁军;李绍平;简家荣;王一涛](#) 苦参碱抗肿瘤作用研究进展 [期刊论文]-[中国实验方剂学杂志](#)2004, 10(4)
4. [殷飞;赵军艳;姚树坤;YIN Fei;ZHAO Jun-yan;YAO Shu-kun](#) 苦参碱对肝癌SMMC-7721细胞JAK-STAT信号通路的影响 [期刊论文]-[中草药](#)2008, 39(6)

引证文献(9条)

1. [豆卫;王俊梅;谭成虎;魏玉兵;王东辉](#) 苦参碱防治荒漠草地蝗虫试验研究 [期刊论文]-[草业科学](#) 2010(3)
2. [张鹏;王子明;纪宗正;种铁;黄辰;高彩霞](#) 苦参碱抑制人雄激素非依赖性PC-3细胞增殖和诱导凋亡的研究 [期刊论文]-[西安交通大学学报\(医学版\)](#) 2009(4)
3. [缪永杰;王君芬](#) 复方苦参注射液在晚期肿瘤患者联合化疗中的临床观察 [期刊论文]-[中草药](#) 2010(3)
4. [秦昆明;方前波;蔡皓;蔡宝昌](#) 苦参碱抗肿瘤作用机制研究进展 [期刊论文]-[深圳职业技术学院学报](#) 2009(3)
5. [桑新文](#) 益气养阴清肺汤联合NP方案治疗老年非小细胞肺癌的临床观察 [期刊论文]-[医学信息\(上旬刊\)](#) 2011(9)
6. [郭斌;申洪波;李智](#) 苦参碱对小鼠Lewis肺癌的影响 [期刊论文]-[中草药](#) 2010(12)
7. [钟文;刘晓岚](#) 岩舒注射液联合放疗在老年非小细胞肺癌患者中的应用 [期刊论文]-[中国老年学杂志](#) 2010(24)

8. [张靖](#), [杨柳](#), [高文远](#) [天然抗肿瘤药物研究进展](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2010(6)
9. [罗艳萍](#), [修连喜](#) [天然抗肿瘤药物的研究进展](#)[期刊论文]-[黑龙江医药](#) 2011(3)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200810022.aspx