

铁离子增强青蒿琥酯抗癌作用及改变癌细胞死亡方式研究

苗立云¹, 张祖貽²

(1. 南京大学医学院附属鼓楼医院 呼吸科, 江苏 南京 210008; 2. 东南大学附属中大医院 呼吸科, 江苏 南京 210009)

摘要:目的 研究青蒿琥酯的抗肺腺癌细胞的作用与全铁转运蛋白的关系以及青蒿琥酯诱导细胞死亡的方式。方法 利用 MTT 比色法观察不同质量浓度青蒿琥酯对培养的肺腺癌细胞在应用或不用全铁转运蛋白预处理的情况下 48 h 后的抑制率和 IC_{50} ; 并通过细胞形态学观察、DNA 电泳、流式细胞仪分析肺腺癌细胞的死亡方式。结果 48 h 单纯青蒿琥酯组对肺腺癌的 IC_{50} 为 53.21 $\mu\text{g/mL}$, 用全铁转运蛋白处理后的 IC_{50} 为 12.41 $\mu\text{g/mL}$; 单纯青蒿琥酯组, 48 h 后细胞体积缩小, 新月体形成, DNA 电泳呈梯形, 流式细胞仪分析显示亚 G_1 峰; 用全铁转运蛋白处理后, 24 h 细胞体积增大肿胀, 染色质分散、边集, DNA 电泳仅在 1 000 bp 和 2 000 bp 见条带, 流式细胞仪分析无亚 G_1 峰, 与对照类似。结论 全铁转运蛋白可增强青蒿琥酯的抗肺腺癌细胞的作用, 加快癌细胞的死亡速度, 两者联合可诱导癌细胞以胀亡的方式死亡。

关键词:全铁转运蛋白; 铁离子; 青蒿琥酯; 肺癌; 凋亡; 胀亡

中图分类号:R286.91 **文献标识码:**A **文章编号:**0253-2670(2008)10-1528-05

青蒿素 (artemisinin) 是我国首次从菊科蒿属 (艾属) 黄花蒿中分离、鉴定出的抗疟药物^[1]。近年来, 国内外研究^[2,3]均显示青蒿素类药物具有抗癌作用, 但 Efferth 等^[4]发现, 55 个细胞系中, 最不敏感的是非小细胞肺癌。早期研究表明, 青蒿素类的抗疟机制与疟原虫体内铁离子有关^[1,5], 而癌细胞的生长、增殖甚至耐药^[6]均与高表达转铁蛋白受体有关, 研究初步表明转铁蛋白对青蒿琥酯体外抗肿瘤活性具有增效作用^[7]。为此设计本试验, 原本是为证实青蒿素类药物的抗癌作用与胞内铁离子浓度有关, 但在试验中发现, 癌细胞的形态变化与预先认定的有出入, 故而增加试验内容, 试图探讨原因。结果显示青蒿琥酯的抗癌作用与胞内铁离子浓度有关, 当增加癌细胞内铁离子后, 可加快癌细胞的死亡速度, 改变其死亡方式。本实验提供了一种新的抗癌的思路, 若青蒿素类药可用来抗肿瘤, 对于中晚期贫血的肿瘤患者, 可给予铁剂纠正, 同时联合青蒿素类药物加速癌细胞死亡。

1 材料与与方法

1.1 细胞系和培养条件: 人肺腺癌细胞系 LTP-a-1 由东南大学医学院呼吸科实验室提供; 接种于含 10% 小牛血清的 RPMI-1640 培养液, 置于 37℃、5% CO_2 培养箱中培养, 2~3 d 传代 1 次。

1.2 主要试剂及仪器: 青蒿琥酯 (质量分数 99.99%, 广西桂林第二制药厂, 批号 010901) 临用前溶于 5% 的 $NaHCO_3$ 溶液中, 后用 RPMI-1640

培养液稀释; 全铁转运蛋白 (为铁离子进入细胞的载体, Sigma 公司); 四氮唑蓝 (MTT, Gibco 公司); 二甲基亚砜 (DMSO, Sigma 公司), 倒置显微镜 (XSZ-D 型, 重庆光学仪器厂); SCR-300 电泳仪 (上海万达生物工程公司); 透射电子显微镜 (Philip 公司, 型号 EW-400); 流式细胞仪 (FACSCalibur 型, B-D 公司)。

1.3 肺腺癌细胞经全铁转运蛋白预处理后, 青蒿琥酯对其增殖的影响: 细胞分组为 (1) 单纯青蒿琥酯组, 青蒿琥酯的干预终质量浓度为 200、100、50、25、12.5、6.125、0 $\mu\text{g/mL}$ (0 $\mu\text{g/mL}$ 为该组的空白对照); (2) 全铁转运蛋白组, 全铁转运蛋白质量浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$, 青蒿琥酯质量浓度同 (1) 组。取对数生长期的人肺腺癌细胞系 LTP-a-1, 计数后接种于 96 孔培养板, 使其终浓度为 $1 \times 10^5/\text{mL}$, 培养 12 h, (1) 组重新换液加入 10% FCS 的 RPMI-1640 培养液; (2) 组换液加入含全铁转运蛋白的 10% FCS 的 RPMI-1640 培养液, 各组继续培养 3 h, (1)、(2) 组分别换液加入含上述质量浓度的青蒿琥酯的 10% FCS 的 RPMI-1640 培养液, 每组细胞每个质量浓度均设 5 个平行对照孔, 继续培养; 于 48 h 向每孔细胞加入 MTT 20 μL (5 mg/mL), 继续培养 4 h, 弃上清, 加入 DMSO 150 μg , 放在平板振荡器上振荡 10 min, 将培养板置 ELISA 酶标仪于 570 nm 波长处测每孔的吸光度 (A) 值, 并记录。计算抑制率, 并利用何尔恩法^[8]计算半数抑制浓度 (IC_{50})。

收稿日期: 2008-01-10

作者简介: 苗立云 (1972—), 男, 河南新乡人, 硕士, 主治医师, 主要从事肺癌和肺纤维的基础和临床研究。

E-mail: liyunmiao462@yahoo.com.cn

抑制率 = (1 - 实验组 A 值 / 对照组 A 值) × 100%

1.4 肺腺癌细胞经全铁转运蛋白预处理后,青蒿琥酯对其死亡方式的影响

1.4.1 形态学观察:在上述结果的基础上,依照上述干预条件,重新在 50 mL 细胞培养瓶内培养细胞,每个质量浓度设 3 个平行对照,在 24 h 将(1)、(2)两组细胞置于倒置显微镜下观察、比较细胞形态是否有变化,若干预质量浓度 ≤ 50 μg/mL 的细胞形态变化不明显的组别将继续培养至 48 h。

干预质量浓度 ≤ 50 μg/mL 的细胞形态变化较明显的组,选取干预质量浓度为 50 μg/mL 的细胞在倒置显微镜下选取不同视野进行拍照比较;拍照后选取 50 μg/mL 的任意 1 瓶细胞,经 0.25% 胰酶消化,制成单细胞悬液,离心沉淀后,2.5% 戊二醛固定,经磷酸缓冲液冲洗后,1% 的铬酸固定 30~60 min 后,再经 50%、70%、90%、100% 的梯度乙醇脱水,后环氧树脂包埋,超薄切片,铅铀染色后,置透射电镜下观察并拍照。

另外一组细胞培养 48 h 后,以上述同样的处理进行形态学观察、拍照片比较。

1.4.2 琼脂糖凝胶电泳^[9]:在倒置显微镜形态学观察的基础上,于 24、48 h 分别对两组细胞进行处理:各质量浓度的细胞任选 1 瓶,胰酶消化,经磷酸缓冲液冲洗离心,加细胞裂解液 1 mL、150 μg 蛋白酶 K,50 ℃ 水浴 3 h、4 000 r/min 离心 10 min,取上清加入酚、氯仿、异戊醛混合液,13 000 r/min 离心 10 min,取上清加入氯仿、异戊醛,13 000 r/min 离心 10 min,取上清加无水乙醇和乙酸钠,13 500 r/min 离心 15 min,弃上清加 70% 乙醇,14 000 r/min 离心 15 min,弃上清干燥,加 TE 缓冲液,加样于琼脂糖凝胶上电泳 3~4 h,紫外灯下观察、拍照。

1.4.3 流式细胞仪检测^[9]:在倒置显微镜形态学观察的基础上,于 24、48 h 分别将各质量浓度的细胞制成单细胞悬液,离心,沉淀加 70% 乙醇 3 mL 固定,经磷酸缓冲液冲洗离心除去固定液,加 RNase 酶 37 ℃ 水浴 30 min,再加碘化丙啶染色,4 ℃ 避光 30 min,经流式细胞仪测试,记录激发波长 488 nm 处的红色荧光,判断结果。

1.5 统计方法:数据资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间采用 *t* 检验进行显著性分析。

2 结果

2.1 肺腺癌细胞经全铁转运蛋白预处理后,青蒿琥酯对其增殖的影响:肺腺癌细胞在经 100 μg/mL 全铁转运蛋白预处理,48 h 后 0 μg/mL 的青蒿琥酯对

两组肺腺癌细胞增殖的影响为:单纯青蒿琥酯组其平均 A 值为 1.203 ± 0.084,全铁转运蛋白组为 2.220 ± 0.024,这说明全铁转运蛋白促进肺腺癌细胞生长增殖。其他质量浓度的青蒿琥酯对肺腺癌细胞的生长抑制的影响见表 1。该结果提示全铁转运蛋白可以增强青蒿琥酯对肺腺癌细胞的抑制作用。

表 1 青蒿琥酯单用或与全铁转运蛋白合用对肺腺癌细胞生长的抑制作用 ($\bar{x} \pm s$, *n* = 5)

Table 1 Inhibition of artesunate with or without holotransferrin pretreating on growth of adenocarcinoma cells ($\bar{x} \pm s$, *n* = 5)

组别	<i>p</i> /(μg · mL ⁻¹)	抑制率/%	IC ₅₀ /(μg · mL ⁻¹)
青蒿琥酯	6.125	10.21 ± 1.36	53.21
	12.5	24.03 ± 0.34	
	25	36.56 ± 0.26	
	50	50.43 ± 0.27	
	100	61.29 ± 0.28	
全铁转运蛋白 + 青蒿琥酯	200	74.30 ± 0.32	12.41**
	6.125	43.72 ± 0.49	
	12.5	54.22 ± 0.67	
	25	63.42 ± 0.09	
	50	76.69 ± 0.81	
	100	86.13 ± 0.09	
	200	96.12 ± 0.43	

与青蒿琥酯组比较: ** *P* < 0.01

** *P* < 0.01 vs artesunate group

2.2 肺腺癌细胞经全铁转运蛋白预处理后,青蒿琥酯对其死亡方式的影响

2.2.1 细胞形态学变化:(1)组青蒿琥酯干预质量浓度为 0 μg/mL 的细胞,24 h 细胞贴壁生长良好,视野中可见少数漂浮的自然死亡的细胞及碎片(图 1-A, × 40)。干预质量浓度为 50 μg/mL 的细胞 24 h 倒置显微镜下观察,与干预质量浓度为 0 μg/mL 的细胞比较,细胞形态学肉眼观察无明显变化(图 1-B, × 40),48 h 后,干预质量浓度为 0 μg/mL 的细胞数目明显增多,细胞间无明显空间(图 1-C, × 40)。48 h 后,干预质量浓度为 50 μg/mL 的细胞,与 0 μg/mL 的细胞比较可见较多的细胞体积缩小,细胞间空隙明显增大,胞核清晰且浓缩,少数细胞可见出芽样改变——凋亡小体出现(图 1-D, × 40);(2)组干预质量浓度为 0 μg/mL 的细胞与(1)组 0 μg/mL 的细胞 24 h 相比较,形态学无明显变化,照片中细胞数有增多(图 1-E, × 40);干预质量浓度为 50 μg/mL 的细胞,24 h 倒置显微镜下观察到许多形态变成圆形,体积增大,胞质和胞核肿胀,与(1)组 24、48 h 相应质量浓度的细胞形态明显不同(图 1-F, × 40)。(1)组 48 h,50 μg/mL 组透射电镜下细胞体积不胀大,细胞核染色质凝聚,可见新月体形成

(图2-A, $\times 1\,000$); (2)组干预24 h, $50\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 组, 透射电镜观察到细胞质空泡形成, 核内染色质分散, 凝集在核膜、核仁周围(图2-B, $\times 1\,000$)。从以上结果可以看出, 在没有全铁转运蛋白的加入时, 48 h

大多数肺腺癌细胞出现形态改变, 以凋亡的方式死亡; 但当全铁转运蛋白加入后, 24 h 细胞就出现形态改变, 细胞死亡速度加快, 形态学观察细胞是以非凋亡的方式死亡。

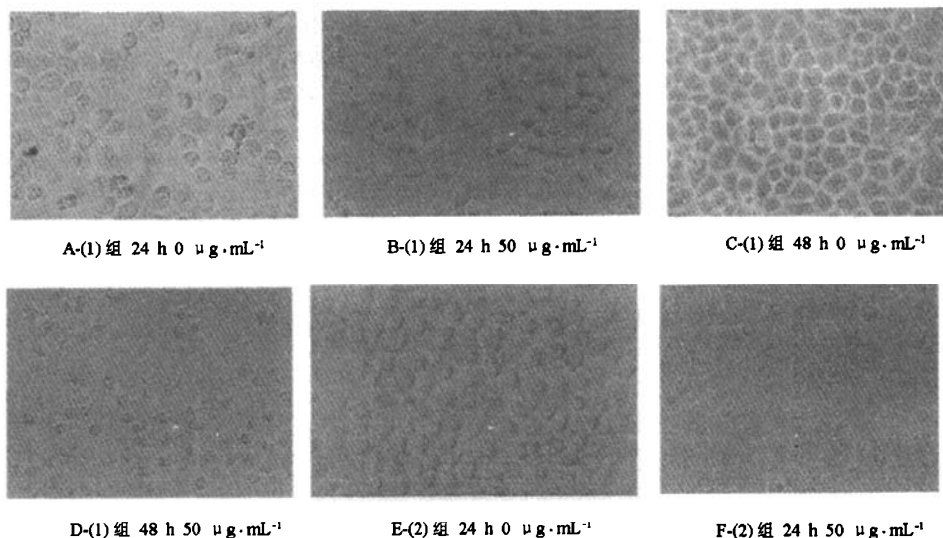


图1 倒置显微镜观察人肺腺癌细胞形态学变化

Fig. 1 Morphological changes of human lung adenocarcinoma cells observed under invert microscope

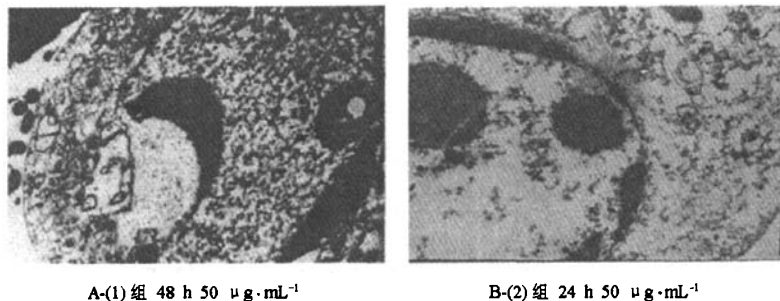


图2 电镜观察人肺腺癌细胞形态学变化

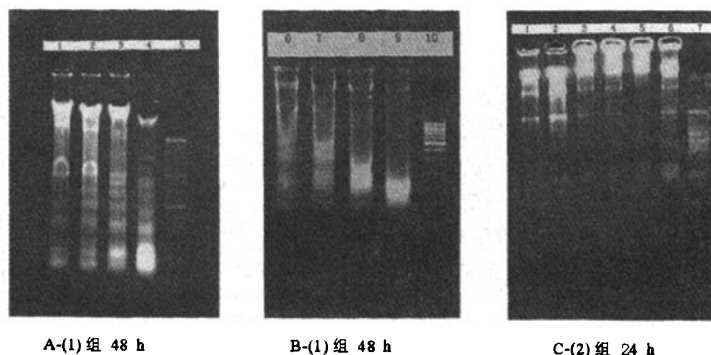
Fig. 2 Morphological changes of human lung adenocarcinoma cells observed under electron microscope

2.2.2 DNA 琼脂糖凝胶电泳: (1)组细胞48 h 琼脂糖凝胶电泳显示典型的“梯状”带(图3-A、B), 随着质量浓度增加, 泳道远端小片段的DNA浓度越高。(2)组细胞24 h 琼脂糖凝胶电泳显示除在加样孔附近有基因组DNA外, 在约1 000 bp和2 000 bp分别可见一条亮带, 其余没有明显条带(图3-C)。该结果显示, (1)组细胞48 h形态改变时, 是以凋亡的方式死亡, 与形态学观察的结果相一致, (2)组细胞24 h形态改变时, 其死亡方式为非凋亡途径。

2.2.3 流式细胞仪结果分析: (1)组细胞48 h 流式细胞仪结果分析显示青蒿琥酯干预质量浓度为200、100、50、25、12.5、6.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的凋亡率分别

为0、11.19%、22.51%、18.69%、10.21%、7.51%。

图4-A显示50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的青蒿琥酯干预细胞48 h 流式细胞仪结果分析显示凋亡细胞特有的亚 G_1 峰。(2)组经50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的青蒿琥酯干预的细胞24 h 流式细胞仪结果分析(图4-B), 与无药物干预的空白对照几乎相同, 无亚 G_1 峰出现(图4-C)。流式细胞仪结果分析显示: (1)组细胞凋亡明显, 凋亡率以50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的青蒿琥酯为最高, 干预质量浓度越高, 凋亡率反而下降, 可能与细胞凋亡后细胞继发性坏死有关。而(2)组细胞在细胞形态改变时, 流式细胞仪分析没有显示有亚 G_1 峰出现, 说明细胞以非凋亡的方式死亡。



A 中 1~4-青蒿琥酯 6.125、12.5、25、50 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 5-Marker B 中 6~9-青蒿琥酯 25、50、100、200 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 10-Marker C 中 1~6-青蒿琥酯 200、100、50、25、6.125、12.5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 7-Marker
A 1~4-artesunate 6.125, 12.5, 25, and 50 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 5-Marker B 6~9-artesunate 25, 50, 100, and 200 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 10-Marker C 1~6-artesunate 200, 100, 50, 25, 6.125, and 12.5 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 7-Marker

图3 人肺腺癌细胞 DNA 凝胶电泳图谱

Fig. 3 Gel electrophoretogram of DNA of human lung adenocarcinoma cells

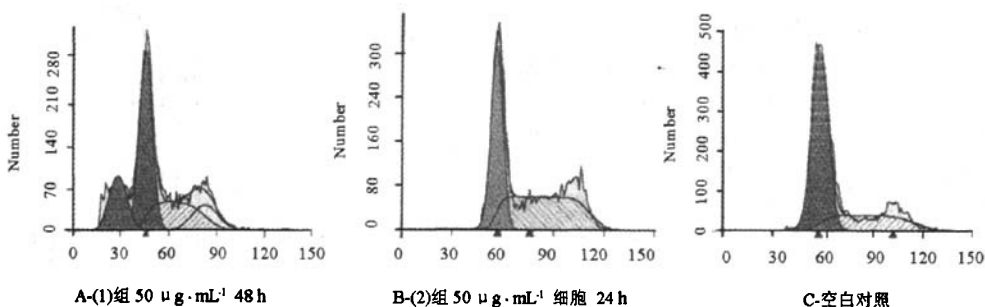


图4 人肺腺癌细胞流式细胞仪检测结果

Fig. 4 FCM Results of human lung adenocarcinoma cells

3 讨论

青蒿素及其衍生物在世界上广泛应用于抗疟治疗,对抢救和治疗脑型和恶性疟疾具有重要作用,尤其是对多药耐药的难治性疟疾以其快速而显著的疗效和独特机制而为世界所关注。其机制^[5]在于利用疟原虫细胞内存在的铁离子催化裂解其分子结构中的过氧桥,产生含碳自由基,该自由基烷基化细胞内的蛋白,使其丧失功能,从而达到杀灭疟原虫的目的。

铁离子参与了机体遗传物质的合成,能量代谢,氧化运输等重要过程,因此它对于人的生命过程来说非常重要。细胞对于铁代谢的调节影响了细胞的增殖和分化,因肿瘤细胞具有无限增殖的特点,所以肿瘤细胞的生长更容易受铁离子的影响^[10]。

对于细胞来说,细胞外铁要进入细胞内,细胞外铁必须与转铁蛋白相结合,通过转铁蛋白与细胞表面表达的转铁蛋白受体结合后并通过其介导,才能进入细胞发挥作用^[11]。本试验所用的全铁转运蛋白是

通过生物方式使转铁蛋白所携带的铁离子达到饱和的转铁蛋白。在试验中,在给(2)组癌细胞加入全铁转运蛋白后,其空白对照细胞的A值明显高于(1)组的空白对照,说明在此试验中,全铁转运蛋白不抑制癌细胞的增殖,相反可以增强肺腺癌细胞的生长、增殖。而青蒿琥酯对两组细胞的影响是抑制而不是促进生长。在未加转铁蛋白时,青蒿琥酯的抑制作用较弱,其最高质量浓度(200 $\mu\text{g}/\text{mL}$)的抑制作用也不超过80%,其 IC_{50} 为53 $\mu\text{g}/\text{mL}$;但在增加细胞内铁离子浓度后,其相应的抑制率增加了近20%,试验中所设的最小质量浓度的抑制率也超过了40%, (2)组细胞的 IC_{50} 为12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($P < 0.01$)。由此可以看出当全铁转运蛋白增加肺腺癌细胞内铁离子以后,可以明显增强青蒿琥酯的抗肺腺癌细胞的作用,间接说明青蒿琥酯的抗肺腺癌细胞的作用与细胞内铁离子浓度相关。

关于细胞的死亡方式,1995年Majno和

Joris^[12]首次提出胀亡 (oncosis) 的概念,将其和凋亡 (apoptosis) 相对应,代表细胞受损伤后不可逆的死亡过程,是细胞死亡过程的功能性定义。在同一刺激因素下细胞采取何种方式死亡——胀亡或是凋亡与刺激强度,作用时间以及细胞内 ATP 水平有关。强度较弱或作用时间较短时,存在一定水平的 ATP,以凋亡为主;反之,刺激强度大,作用时间长,细胞损伤相对严重时,能量不能满足,凋亡无法完成其程序,细胞以胀亡的方式死亡。

本实验结果显示在未用转铁蛋白增加肺腺癌细胞内铁离子浓度时,青蒿琥酯在 24 h 并不引起多数细胞有明显形态学改变,48 h 后,细胞无论从形态上还是 DNA 电泳、流式细胞仪检测均出现典型的凋亡样死亡的改变,与国内学者报道的相一致^[2];当细胞内铁离子浓度增加后,青蒿琥酯在 24 h 时,就可引起细胞肿胀,细胞质空泡化,DNA 电泳出现不同于凋亡时的“梯状”条带,而是仅仅在 1 000 bp 及 2 000 bp 左右出现条带,这点与 Ohno M 等^[13]报道的细胞胀亡样死亡时电泳的条带相一致。该结果显示全铁转运蛋白/铁离子增强了青蒿琥酯抗肺腺癌细胞的作用,加速了其死亡的速度。其原因可能为细胞内铁离子浓度的增加,增强了青蒿琥酯裂解的速度,增加了细胞内自由基浓度,从而加速细胞的死亡。

参考文献:

- [1] Balint G A. Artemisinin and its derivatives: An important new class of antimalaria agents [J]. *Pharmacol Ther*, 2001, 90: 261-265.
- [2] 张 星, 杨小平, 潘启超. 青蒿酯钠抗人肝癌 (BEL-7402) 与诱导凋亡 [J]. 中草药, 1998, 29(7): 467-469.
- [3] Beekman A C, Wierenja P K, Woerdenbag H J, et al. Artemisinin-derived sesquiterpene lactones as potential antitumour compounds: cytotoxic action against bone marrow and tumour cells [J]. *Planta Med*, 1998, 64: 615-619.
- [4] Efferth T, Dunstan H, Sauerbrey A, et al. The anti-malarial artesunate is also active against cancer [J]. *Int J Oncol*, 2001, 18: 767-773.
- [5] Dhingra V, Vishweshwar Rao K, Lakshmi Narasu M. Current status of artemisinin and its derivatives as antimalaria drugs [J]. *Life Sci*, 2000, 66: 279-30.
- [6] 苗立云, 张祖貽. 青蒿琥酯选择性抗肺腺癌细胞的作用及其机制 [J]. 现代医学, 2006, 34(1): 15-17.
- [7] 郑 青, 郭建红, 周仲楼, 等. 转铁蛋白对青蒿琥酯体外抗肿瘤活性的增效作用研究 [J]. 中草药, 2008, 39(6): 887-889.
- [8] 周立国. 药物毒理学 [M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2001.
- [9] 彭黎明, 王曾礼. 细胞凋亡的基础与临床 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000.
- [10] Lieu P T, Heiskala Marua, Peterson P A, et al. The roles of iron in health and disease [J]. *Mol Aspects Med*, 2001, 22: 1-87.
- [11] Richardson D R, Ponka P. The molecular mechanisms of the metabolism and transport of iron in normal and neoplastic cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1997, 1331: 1-40.
- [12] Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death [J]. *Am J Pathol*, 1995, 146: 3-15.
- [13] Ohno M, Takemura G, Ohno A, et al. "Apoptotic" myocytes in infarct area in rabbit hearts may be oncotic myocytes with DNA fragmentation: analysis by immunogold electron microscopy combined with in situ nick end-labeling [J]. *Circulation*, 1998, 98: 1422-1430.

水杨梅和水团花提取物体外抑菌活性的实验研究

白 雪¹, 林 晨^{1*}, 李药兰², 岑颖洲², 沈伟哉³

(1. 暨南大学医学院 微生物学与免疫学教研室, 广东 广州 510632; 2. 暨南大学生命科学院 化学系, 广东 广州 510632; 3. 暨南大学 解剖学教研室, 广东 广州 510632)

摘 要:目的 比较水杨梅和水团花不同提取物的抑菌活性, 探寻该两种水团花属植物的有效抑菌成分。方法 用肉汤稀释法测量水杨梅和水团花的乙醇粗提物、石油醚、醋酸乙酯和正丁醇萃取部位, 余水部位以及水杨梅留体混合物、水团花单体化合物对 6 种实验菌株的最低抑菌浓度 (MIC)。结果 水杨梅各萃取部位及水团花醋酸乙酯萃取部位在实验质量浓度范围内分别对金黄色葡萄球菌、藤黄微球菌、铜绿假单胞杆菌、枯草芽孢杆菌或猪霍乱沙门氏菌显示出了不同程度的抑制活性; 从水团花醋酸乙酯萃取部位分离出的化合物中, 槲皮素-3-O-β-D-葡萄糖苷显示出了较好的抑菌作用。结论 水杨梅和水团花均含有抑制细菌的有效成分, 为水团花属抑菌药物的开发提供了理论依据。

关键词:水杨梅; 水团花; 抑菌; MIC

中图分类号:R282.71 R285.5

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)10-1532-04

收稿日期: 2008-01-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20472024, 20172020); 广东省自然科学基金资助项目 (04010479, 010401)

作者简介: 白 雪 (1980—), 女, 吉林长春人, 硕士研究生, 研究方向为感染免疫学。E-mail: bx10181018@163.com

* 通讯作者 林 晨 Tel: (020) 85220257 E-mail: tlinc@jnu.edu.cn

铁离子增强青蒿琥酯抗癌作用及改变癌细胞死亡方式研究

作者：[苗立云](#)，[张祖貽](#)
作者单位：[苗立云\(南京大学医学院附属鼓楼医院, 呼吸科, 江苏, 南京, 210008\)](#)，[张祖貽\(东南大学附属中大医院, 呼吸科, 江苏, 南京, 210009\)](#)
刊名：[中草药](#) **ISTIC** **PKU**
英文刊名：[CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年，卷(期)：2008, 39(10)

参考文献(13条)

1. [Balint G A](#) [Artemisinin and its derivatives:An important new class of antimalaria agents](#) 2001
2. [张星;杨小平;播启超](#) [青蒿酯钠抗人肝癌\(BEL-7402\)与诱导凋亡](#) 1998(07)
3. [Beekman A C;Wierenjs P K;Woerdenbag H J](#) [Artemisinin-derived sesquiterpene lactones as potential antitumour compounds:cytotoxic action against bone marrow and tumour cells](#)[外文期刊] 1998(7)
4. [Efferth T;Dunstan H;Sauerbrey A](#) [The anti-malarial artesunate is also active against cancer](#)[外文期刊] 2001(4)
5. [Dhingra V;Vishweshwar Rao K;Lakshmi Narasu M](#) [Current status of artemisinin and its derivatives as antimalaria drugs](#)[外文期刊] 2000(4)
6. [苗立云;张祖貽](#) [青蒿琥酯选择性抗肺腺癌细胞的作用及其机制](#)[期刊论文]-[现代医学](#) 2006(01)
7. [郑青;郭建红;周仲楼](#) [转铁蛋白对青蒿琥酯体外抗肿瘤活性的增效作用研究](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2008(06)
8. [周立国](#) [药物毒理学](#) 2001
9. [彭黎明;王曾礼](#) [细胞凋亡的基础与临床](#) 2000
10. [Lieu P T;Heiskala Marua;Peterson P A](#) [The roles of iron in health and disease](#)[外文期刊] 2001(1-2)
11. [Richardson D R;Ponka P](#) [The molecular mechanisms of the metabolism and transport of iron in normal and neoplastic cells](#) 1997
12. [Majno G;Joris I](#) [Apoptosis,oncosis,and necrosis.An overview of cell death](#)[外文期刊] 1995(1)
13. [Ohno M;Takemura G;Ohno A](#) ["Apoptotic"myocytes in infarct area in rabbit hearts may be oncotic myocytes with DNA fragmentation:analysis by immunogold electron microscopy combined with in situ nick end-labeling](#)[外文期刊] 1998(14)

本文链接：http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200810027.aspx