

5种生物碱胃癌多药耐药逆转剂的筛选及机制研究

顾政一¹, 张裴², 聂勇战³, 吴琼³, 孙玉华¹, 窦维佳³

1. 新疆维吾尔自治区药物研究所, 新疆 乌鲁木齐 830004

2. 新疆医科大学药学院, 新疆 乌鲁木齐 830011

3. 第四军医大学 肿瘤生物学国家重点实验室, 陕西 西安 710032

摘要: 目的 研究骆驼蓬碱、去氢骆驼蓬碱、贝母素甲、贝母素乙和氧化苦参碱对肿瘤细胞多药耐药性(MDR)的逆转作用及机制。方法 以胃癌亲本细胞系 SGC-7901 和 MDR 细胞系 SGC-7901/VCR 为细胞模型, 采用 MTT 法检测上述 5 种生物碱的细胞毒活性及对 MDR 的逆转效果; 用流式细胞仪检测 MDR 逆转效果最好的贝母素乙对肿瘤细胞内阿霉素(ADR)蓄积的影响; Western blotting 法检测 P-糖蛋白(P-gp)的表达; Hoechst 荧光染色和细胞免疫荧光法检测贝母素乙诱导 SGC-7901/VCR 细胞凋亡情况。结果 骆驼蓬碱、去氢骆驼蓬碱、贝母素甲、贝母素乙和氧化苦参碱均能不同程度地抑制 SGC-7901 和 SGC-7901/VCR 细胞的增殖, 在非毒剂量下贝母素乙能够显著提高 SGC-7901/VCR 细胞对 ADR 的敏感性及细胞内 ADR 的浓度, 降低 P-gp 表达。贝母素乙联合 5-氟尿嘧啶(5-FU)给药可诱导 SGC-7901/VCR 细胞凋亡, 凋亡细胞 cleaved caspase-3 呈高表达。结论 贝母素乙具有作为胃癌 MDR 逆转剂的潜力, 其逆转耐药的机制可能与下调 P-gp 表达和诱导细胞凋亡有关。

关键词: 骆驼蓬碱; 去氢骆驼蓬碱; 贝母素甲; 贝母素乙; 氧化苦参碱; 多药耐药逆转; P-gp; 细胞凋亡

中图分类号: R282.710.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2012)06-1151-06

Screening for five alkaloids as reversal agents against gastric cancer multiple drug resistance and study on their mechanism

GU Zheng-yi¹, ZHANG Pei², NIE Yong-zhan³, WU Qiong³, SUN Yu-hua¹, DOU Wei-jia³

1. Xinjiang Institute of Materia Medica, Urumqi 830004, China

2. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

3. State Key Laboratory of Cancer Biology, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract: Objective To investigate five compounds, such as harmine (HM), harmaline (HMI), peimine (PM), peiminine (PMI), and oxymatrine (OMT), for their reversal effect on multiple drug resistance (MDR) in SGC-7901 and SGC-7901/VCR cell lines and their relevant mechanism. **Methods** Taking SGC-7901 and SGC-7901/VCR cells as the models, the cytotoxicity and the reversal effects of the five compounds on MDR were examined by MTT assay. The effect of PMI on intracellular Adriamycin (ADR) accumulation and the expression of P-glycoprotein (P-gp) were respectively detected by flow cytometry and Western blotting. MDR cell apoptosis induced by PMI was analyzed by Hoechst fluorescence staining and immunofluorescence method. **Results** HM, HMI, PM, PMI, and OMT could inhibit the cell growth of SGC-7901 and SGC-7901/VCR. Furthermore, PMI could enhance the sensitivity of ADR, increase the intracellular ADR concentration, and decrease the expression of P-gp with nontoxic dosage in SGC-7901/VCR cell line. Fluorescence microscope and Hoechst assay suggested that PMI combined with 5-fluorouracil (5-FU) could induce SGC-7901/VCR cell apoptosis, and cleaved caspase-3 could be highly expressed in apoptotic cells. **Conclusion** PMI has the potential to be a promising as anti-MDR agent in gastric cancer by lowering P-gp expression and affecting cell apoptosis as well.

Key words: alkaloids; harmine (HM); harmaline (HMI); peimine (PM); peiminine (PMI); oxymatrine (OMT); reversal of multiple drug resistance (MDR); P-glycoprotein (P-gp); apoptosis

肿瘤细胞的多药耐药性(MDR)是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物产生抗药性的同时, 对其他结构和作用机制不同的抗肿瘤药物也产生耐药的一种交

叉抗药性, 是导致恶性肿瘤化疗失败的重要原因之一^[1]。美国癌症协会统计, 90%以上肿瘤患者的死亡都不同程度地与MDR有关^[2]。目前调节MDR的

收稿日期: 2012-02-13

作者简介: 顾政一(1961—), 男, 研究员, 研究方向为药物新制剂的开发与研究。Tel: (0991)2828537 E-mail: zhengyi087@126.com

途径主要有两种,一种是利用分子生物学技术,上调或下调某些耐药相关分子的表达,以改变其耐药表型;另一种则是通过开发新的不具有耐药性的抗肿瘤药物,从而提高化疗效果^[2]。因此开发高效、低毒的 MDR 逆转剂是解决肿瘤 MDR、提高抗肿瘤药物疗效的有效途径^[3]。

许多中药单味药及复方制剂具有很好的 MDR 逆转效果,其特点是多部位、多环节、多靶点地整体调节,可针对 MDR 机制复杂的特点抑制肿瘤生长及转移^[4-7]。生物碱类化合物是许多中药及药用植物的有效成分,具有广泛的生理活性,在植物体内具有良好分布和较强输导能力,因此从中药及药用植物中寻找生物碱类肿瘤 MDR 逆转剂已成为抗肿瘤研究的热点。本实验以人胃癌亲本细胞系 SGC-7901 和 MDR 细胞系 SGC-7901/VCR 为细胞模型,选择骆驼蓬碱、去氢骆驼蓬碱、贝母素甲、贝母素乙和氧化苦参碱 5 种生物碱为研究对象,体外筛选 MDR 逆转剂,研究其 MDR 逆转活性及作用机制,探讨其应用前景。

1 材料

1.1 药品与试剂

骆驼蓬碱、去氢骆驼蓬碱、贝母素甲、贝母素乙、氧化苦参碱,均由新疆维吾尔自治区药物研究所提取(质量分数>95%)。注射用硫酸长春新碱(VCR)和阿霉素(ADR),浙江海正股份有限公司。胎牛血清,杭州四季青生物制品有限公司;改良型 RPMI 1640 培养液, Hyclone 公司; MTT、 β -actin, Sigma-Aldrich 公司; P-糖蛋白(P-gp), Santa 公司; 辣根过氧化物酶二抗, 博奥森公司; cleaved caspase-3 试剂盒, Thermo 公司。5-氟尿嘧啶(5-FU), 上海旭东海普药业。

1.2 仪器

Varioskan Tlash 型全波长扫描读数仪, 凝胶电泳仪, 转膜、显影系统, Thermo 公司; FACS Calibur 型流式细胞仪, Becton Dickinson 公司; 激光共聚焦显微镜, Thermo 公司。

1.3 细胞

人胃癌亲本细胞株 SGC-7901 和 MDR 细胞株 SGC-7901/VCR, 来自第四军医大学肿瘤生物学国家重点实验室。

2 方法

2.1 细胞培养

SGC-7901、SGC-7901/VCR 细胞用含 10%胎牛

血清的 RPMI 1640 培养液在 37 °C、5% CO₂、恒温培养箱中培养,其中 SGC-7901/VCR 细胞加 1 μ g/mL 的 VCR 维持耐药。

2.2 MTT 法筛选药物非毒性质量浓度

收集对数生长期 SGC-7901 和 SGC-7901/VCR 细胞,计数后以每孔 200 μ L (含 5 000 个细胞)接种于 96 孔板中,细胞贴壁后加入不同质量浓度骆驼蓬碱(2.0~200.0 μ g/mL)、去氢骆驼蓬碱(2.0~30.0 μ g/mL)、贝母素甲(20.0~120.0 μ g/mL)、贝母素乙(20.0~200.0 μ g/mL)、氧化苦参碱(120.0~180.0 μ g/mL)作用 72 h,每个质量浓度设 3 个平行孔。MTT 比色法测各孔 490 nm 吸光度(A)值。计算细胞存活率。

$$\text{存活率} = \frac{\text{实验组 } A_{490}}{\text{对照组 } A_{490}}$$

以药物质量浓度为横坐标,以细胞存活率为纵坐标,绘制生长曲线,在生长曲线中选取细胞存活率均>90%的药物质量浓度作为该药物对 2 种细胞株的非毒性质量浓度。

2.3 对 SGC-7901/VCR 细胞 ADR 敏感性的影响

取对数生长期 SGC-7901/VCR 细胞,以每孔 5 000 个接种于 96 孔板中,参照 ADR 的血浆峰浓度,对照组加入不同质量浓度的 ADR (0.05、0.5、5.0、50.0 μ g/mL),MDR 逆转组同时加入非毒性质量浓度的 5 种生物碱(骆驼蓬碱、去氢骆驼蓬碱、贝母素甲、贝母素乙、氧化苦参碱的质量浓度分别 2.0、2.0、20.0、20.0、120.0 μ g/mL)与 ADR,各组培养 72 h 后加入 MTT 20 μ L (5.0 g/L)作用 4 h,加入 150 μ L DMSO,轻振 10 min,测各孔 $A_{490\text{nm}}$,分别计算对照组和联合用药组 ADR 的 IC₅₀值,并计算逆转倍数(RI),以检测非毒性质量浓度药物与 ADR 联合应用对 SGC-7901/VCR 细胞生长的影响。

$$\text{RI} = \frac{\text{对照组 ADR IC}_{50} \text{ 值}}{\text{联合用药组 ADR IC}_{50} \text{ 值}}$$

2.4 流式细胞仪检测贝母素乙对肿瘤细胞内 ADR 蓄积的影响

取对数生长期 SGC-7901 和 SGC-7901/VCR 细胞,以 7.0×10^5 /孔接种于 12 孔板中,常规培养 24 h,对照组分别向 SGC-7901 细胞和 SGC-7901/VCR 细胞中加入 ADR (5.0 μ g/mL),联合用药组向 SGC-7901/VCR 细胞中加入 ADR (5.0 μ g/mL)与不同质量浓度(10.0、15.0、20.0 μ g/mL)贝母素乙,培养 1 h,收集细胞,流式细胞仪检测细胞内 ADR 的蓄积量。由于 ADR 有荧光显色性质,检测中使用激发波长为 488 nm,接收波长为 575 nm。

2.5 Western blotting 法检测 P-gp 表达

取经 ADR (5.0 μg/mL)、ADR (5.0 μg/mL) + 贝母素乙 (20 μg/mL) 处理的 SGC-7901 和 SGC-7901/VCR 细胞, 提取总蛋白并用考马斯亮蓝 G250-蛋白质定量法测定蛋白的量。取等量总蛋白样品, 8% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白, 用半干法将凝胶中的蛋白转移到 NC 膜上, 10% 脱脂牛奶封闭 2 h 后, 加 P-gp (1 : 200) 和 β-actin (1 : 3 000) 一抗于 4 °C 孵育过夜, 加标记辣根过氧化物酶的二抗 (1 : 2 000) 室温孵育 1 h, 增强化学发光 (ECL) 试剂盒显色后采用凝胶成像系统成像。

2.6 贝母素乙与 5-FU 联合用药对细胞凋亡的影响

收集“2.4”项下经不同给药方式 (以 5-FU 替代 ADR) 处理的 SGC-7901/VCR 细胞以及以贝母素乙 20.0 μg/mL 处理的细胞, 爬片, 按照 cleaved caspase-3 试剂盒说明操作, 激光共聚焦显微镜检测 Hoechst 和 cleaved caspase-3 着色情况。

2.7 统计学分析

采用 SPSS15.0 软件进行统计学处理, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 药物非毒性质量浓度筛选

5 种生物碱不同程度地抑制 SGC-7901 细胞和 SGC-7901/VCR 细胞生长, 药物非毒性质量浓度筛选结果为: 骆驼蓬碱 2.0 μg/mL、去氢骆驼蓬碱 2.0 μg/mL、贝母素甲 20.0 μg/mL、贝母素乙 20.0 μg/mL、氧化苦参碱 120.0 μg/mL。结果见图 1。

3.2 对 SGC-7901/VCR 细胞 ADR 敏感性的影响

贝母素乙能够显著提高 SGC-7901/VCR 细胞对 ADR 的敏感性, 使 ADR 对 MDR 细胞的 IC₅₀ 值明显降低, 与 ADR 单用组相比, RI 为 6.47 ($P < 0.01$); 而骆驼蓬碱、去氢骆驼蓬碱、贝母素甲、氧化苦参碱无明显 MDR 逆转作用。结果见表 1。

3.3 对肿瘤细胞内 ADR 蓄积的影响

2 种肿瘤细胞加入 ADR 培养 1 h 后, SGC-7901/VCR 细胞中 ADR 的平均荧光强度较 SGC-7901 细胞显著降低; 同时加入不同质量浓度 (10.0、15.0、20.0 μg/mL) 的贝母素乙与 ADR (5.0 μg/mL) 后, SGC-7901/VCR 细胞中 ADR 荧光强度逐渐增加, 较单用 ADR 组分别增加了 94%、138%、223%, 呈明显的质量浓度相关性。结果见表 2。

3.4 对 P-gp 表达的影响

Western blotting 检测结果显示, SGC-7901 细胞中 P-gp 在 1.3×10^5 处有少量表达, 耐药的 SGC-7901/VCR 细胞中 P-gp 在 1.7×10^5 处表达, 表达量明显高于亲本 SGC-7901 细胞。用 ADR 干预 SGC-7901/VCR 细胞后, P-gp 表达无明显变化, 贝母素乙单独处理或与 ADR 联合给药时, P-gp 的表达量明显下降, 结果见图 2。

3.5 贝母素乙与 5-FU 联合给药对细胞凋亡的影响

用不同给药方式处理 SGC-7901/VCR 细胞 48 h 后, 5-FU 单独给药组和贝母素乙单独给药组 SGC-7901/VCR 细胞 Hoechst 染色显示, 细胞核染色为低强度的蓝色荧光, 弥散均匀, 无凋亡现象, cleaved

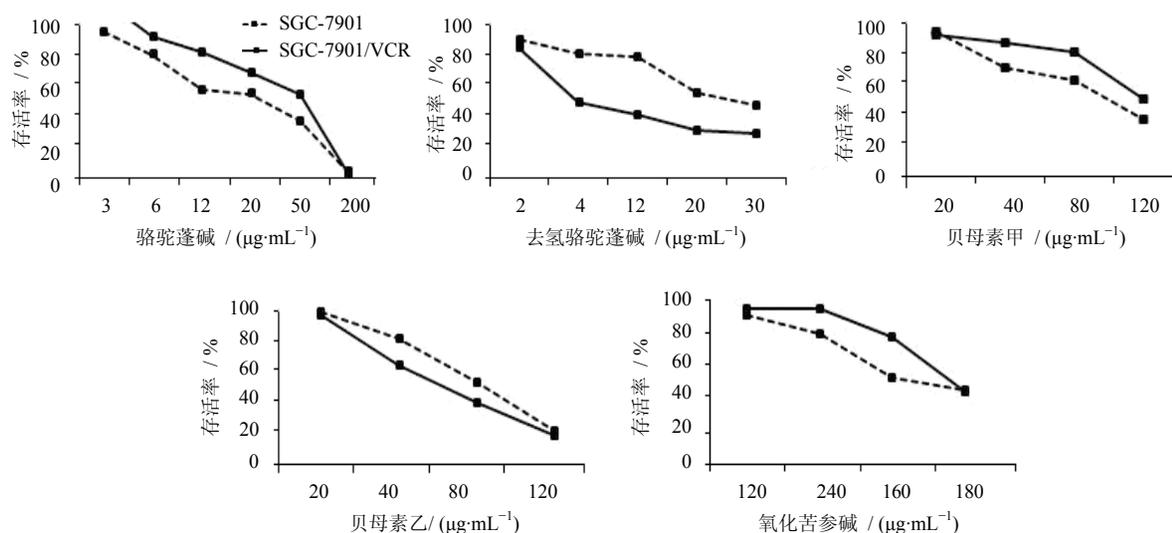


图 1 5 种生物碱对 SGC-7901 和 SGC-7901/VCR 细胞增殖的影响

Fig. 1 Effect of five alkaloids on proliferation of SGC-7901 and SGC-7901/VCR cells

表 1 5 种生物碱对 SGC-7901/VCR 细胞 MDR 的逆转作用
($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Reversal effect of five alkaloids on MDR in SGC-7901/VCR cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组 别	ADR IC ₅₀	RI
ADR	4.79 ± 1.01	—
骆驼蓬碱 (2.0 μg·mL ⁻¹)+ADR	4.40 ± 1.27	1.09
去氢骆驼蓬碱 (2.0 μg·mL ⁻¹)+ADR	4.12 ± 0.69	1.16
贝母素甲 (20.0 μg·mL ⁻¹)+ADR	3.89 ± 0.77	1.23
贝母素乙 (20.0 μg·mL ⁻¹)+ADR	0.74 ± 0.16**	6.47
氧化苦参碱 (120.0 μg·mL ⁻¹)+ADR	3.68 ± 0.05	1.30

与 ADR 组比较: **P<0.01

**P<0.01 vs ADR group

caspase-3 无表达。5-FU 与贝母素乙联合给药, SGC-7901/VCR 细胞 Hoechst 染色显示, 细胞呈现明显的凋亡特征, 大量的细胞核呈致密的固缩状或颗粒状, 细胞核聚集或碎裂比较明显, 且凋亡细胞 cleaved caspase-3 高表达, 表明 5-FU 与贝母素乙合用可诱导 MDR 细胞凋亡, 其机制与激活 caspase-3 通路、产生 caspase-3 的剪切体 cleaved caspase-3 有关。结果见图 3。

表 2 贝母素乙对胃癌细胞内 ADR 积蓄的影响
($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Effect of PMI on accumulation of ADR in gastric cancer cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组 别	ρ / (μg·mL ⁻¹)	ADR 积蓄量 / %	
		SGC-7901 细胞	SGC-7901/VCR 细胞
ADR	5.0	99.73 ± 0.11	16.43 ± 0.90
贝母素乙+	10.0+5.0	—	31.93 ± 1.96*
ADR	15.0+5.0	—	39.07 ± 1.56*
	20.0+5.0	—	53.07 ± 6.66**

与 ADR 组比较: *P<0.05 **P<0.01

*P<0.05 **P<0.01 vs ADR group

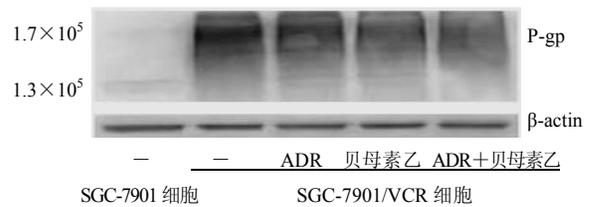


图 2 贝母素乙对胃癌细胞 P-gp 表达的影响

Fig. 2 Effect of PMI on expression of P-gp in gastric cancer cells

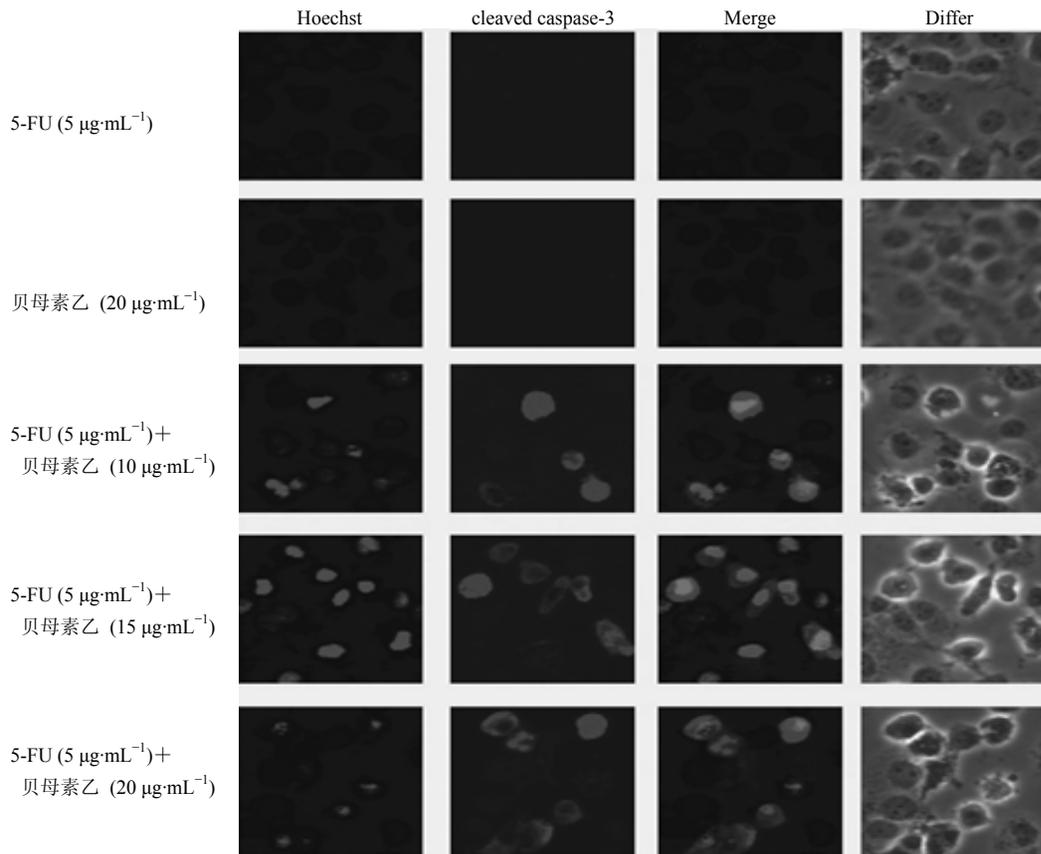


图 3 贝母素乙与 5-FU 联合用药对 SGC-7901/VCR 细胞凋亡的影响

Fig. 3 Effect of PMI combined with 5-FU on SGC-7901/VCR apoptosis

4 讨论

开发中药 MDR 逆转剂较化学逆转剂(如维拉帕米)有更大的优越性:中药可多机制、多靶点地显著提高抗肿瘤药物对肿瘤细胞的细胞毒作用,逆转 MDR^[8]。生物碱类化合物是广泛存在于自然界中的一类含氮碱性有机化合物,有显著的生物活性,是中药中一类重要的有效成分。有研究表明,骆驼蓬碱、去氢骆驼蓬碱能够明显抑制白血病和多种消化道肿瘤细胞的增殖,浙贝母碱能够逆转白血病细胞的 MDR,氧化苦参碱能够抑制胃癌 SGC-7901 和 MGC-803 细胞的增殖^[9-12]。然而这些化合物与胃癌耐药之间的关系鲜见报道。

本实验选取骆驼蓬碱、去氢骆驼蓬碱、贝母素甲、贝母素乙和氧化苦参碱 5 个具有明显抗肿瘤作用的生物碱类单体化合物,以耐药 SGC-7901/VCR 细胞为模型,筛选胃癌细胞 MDR 逆转剂。结果表明,在药物的非毒性质量浓度下,贝母素乙能够明显提高 SGC-7901/VCR 细胞对化疗药物的敏感性,提示贝母素乙不仅能抑制胃癌细胞增殖,还可能具有胃癌多药耐药逆转作用。增加药物外排,降低细胞内的药物蓄积是导致 MDR 的主要原因之一。ADR 具有自发荧光特性^[13],本实验采用流式细胞仪检测肿瘤细胞内 ADR 的平均荧光强度,以确定细胞内 ADR 的浓度。结果显示,SGC-7901/VCR 细胞株对 ADR 摄取和蓄积的能力明显低于 SGC-7901 细胞株;而贝母素乙(20 μg/mL)与 ADR 合用后,SGC-7901/VCR 细胞内的平均荧光强度比单用 ADR 组增加了 2.23 倍,表明贝母素乙使 MDR 细胞株对 ADR 摄取和蓄积能力明显恢复。

P-gp 作为经典的耐药相关蛋白是逆转肿瘤 MDR 的主要靶点,属 ATP 结合盒式跨膜蛋白超家族的一种,其能直接与化疗药物相结合,将细胞内药物逆浓度梯度转运到细胞外,减少化疗药物在细胞内的有效浓度,削弱对肿瘤细胞的杀伤作用^[14-15]。本实验结果显示,贝母素乙单用或与 ADR 合用均能使高表达 P-gp 的 SGC-7901/VCR 细胞中 P-gp 蛋白表达下调。P-gp 是 MDR1 编码基因的下游蛋白产物,MDR1 基因启动子的低甲基化状态可影响 P-gp 表达增加;一些抑癌基因包括细胞周期调控基因、促凋亡基因、DNA 修复相关基因、药物转运基因启动子甲基化影响基因表达封闭,也可以导致肿瘤细胞耐药性的产生^[16]。因此,贝母素乙逆转 MDR 的机制与基因去甲基化是否有关,还需要进一步的研究。

减弱肿瘤细胞的抗凋亡能力也是逆转 MDR 的另一重要途径^[17-18]。Caspase 家族在凋亡诱导信号传递、caspase 级联反应、下游效应因子作用这一细胞凋亡过程中起关键作用。在细胞中,caspase 家族蛋白酶以酶原形式存在,但在凋亡过程中可以被激活,激活后的 caspase-3 可介导胞内结构蛋白与功能蛋白降解^[19-20]。本实验表明,贝母素乙与 5-Fu 联合用药可以诱导 MDR 细胞凋亡,其机制与激活 caspase-3 通路、产生 caspase-3 的剪切体 cleaved caspase-3 有关。

综上所述,贝母素乙通过提高 SGC-7901/VCR 细胞对抗肿瘤药物的敏感性,降低 P-gp 的表达,减少细胞内药物外排及诱导细胞凋亡等途径对肿瘤细胞 MDR 产生明显的逆转作用。贝母素乙作为传统中药贝母的有效成分,药源丰富、药理作用明显,具有良好的应用和开发前景。

参考文献

- [1] Lopes E C, Scolnik M, Alvarez E, *et al.* Modulator activity of psc833 and cycloporin-A in vincristine and doxoubicin-selected multidrug resistant murine leukemic cells [J]. *Leuk Res*, 2001, 25(1): 85-93.
- [2] 黄海茵. 克服肺癌耐药性的研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2002, 29(5): 422-424.
- [3] Goldman B. Multidrug resistance: Can new drugs help chemotherapy score against cancer? [J] *Natl Cancer Ins*, 2003, 95(4): 255-257.
- [4] Naito M, Matsuba Y, Sato S, *et al.* MS-209, a quinoline-type reversal agent potentiates antitumor efficacy of docetaxel in multidrug-resistant solid tumor xenograft models [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(2): 582-588.
- [5] 徐晓军, 石淑文, 汤永民, 等. 人参皂苷 Rh₂ 抗白血病多药耐药细胞 K562/VCR 作用研究 [J]. *中草药*, 2010, 41(7): 1131-1135.
- [6] 曹林娟, 韩艳秋, 孟学民. 单味中药及其有效成分逆转白血病多药耐药性的研究进展 [J]. *中草药*, 2008, 39(1): 144-148.
- [7] 李森, 雷宇, 林霖, 等. 中药逆转肿瘤多药耐药的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2010, 13(5): 251-253.
- [8] 姚丽华, 张洁, 金仲品. 中药制剂逆转肿瘤多药耐药的研究概况 [J]. *中国实用医药*, 2010, 33(4): 228-232.
- [9] 潘文, 王宏, 何安光. 骆驼蓬碱抗肿瘤作用的体外研究 [J]. *中国医科大学学报*, 1993, 22(3): 182-183.
- [10] 宋震亚, 刘济仁, 陆新良, 等. 去氢骆驼蓬碱诱导人胃癌 SGC-7901 细胞凋亡 [J]. *中药材*, 2006, 29(6): 571-573.

- [11] 胡凯文, 郑洪霞, 齐 静, 等. 浙贝母碱逆转白血病细胞多药耐药的研究 [J]. 中华血液杂志, 1999, 20(12): 650-651.
- [12] 孙 宁, 徐玉芳, 刘粉霞, 等. 氧化苦参碱对人胃癌 MGC-803 细胞裸鼠皮下移植瘤形态学影响的作用 [J]. 中医学报, 2010, 11(6): 1041-1043.
- [13] Gariboldi M B, Ravizza R, Riganti L, *et al.* Molecular determinants of intrinsic resistance to doxorubicin in human cancer cell lines [J]. *Int J Oncol*, 2003, 22(5): 1057-1064.
- [14] Larsen A K, Escargueil A E, Skladanowski A, *et al.* Resistance mechanisms associated with altered intracellular distribution of anticancer agents [J]. *Pharmacol Ther*, 2000, 85(3): 217-229.
- [15] Du J, Pan Y, Shi Y, *et al.* Overexpression and significance of prion protein in gastric cancer and multidrug-resistant gastric carcinoma cell line SGC7901/ADR [J]. *Int J Cancer*, 2005, 113(2): 213-220.
- [16] 徐 萍, 李焕德. 多药耐药基因 MDR1 多态性的研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 22(6): 464-467.
- [17] Igney F H, Krammer P H. Death and anti-death: Tumor resistance to apoptosis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(4): 277-288.
- [18] Schmitt C A. Senescence, apoptosis and therapy-cutting the lifelines of cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3: 286-295.
- [19] Brown J M, Attardi L D. The role of apoptosis in cancer development and treatment response [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(3): 231-234.
- [20] Chen J C, Lu K W, Lee J H, *et al.* Gypenosides induced apoptosis in pathways and activation of Caspase3 [J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(6B): 4313-4326.

天津中草药杂志社售过刊信息

天津中草药杂志社是经国家新闻出版总署批准于 2009 年 8 月在天津滨海新区注册成立。编辑出版《中草药》、*Chinese Herbal Medicines*、《现代药物与临床》(2009 年由《国外医药·植物药分册》改刊)、《药物评价研究》(2009 年由《中文科技资料目录·中草药》改刊)。欢迎投稿, 欢迎订阅。

《中草药》杂志合订本: 1974—1975 年、1976 年、1979 年、1988—1993 年 (80 元/年), 1996、1997 年 (110 元/年), 1998 年 (120 元/年), 1999 年 (135 元/年), 2000 年 (180 元/年), 2001—2003 年 (200 元/年), 2004 年 (220 元/年), 2005 年 (260 元/年), 2006—2008 年 (280 元/年), 2009 年 (400 元/年), 2010 年 (400 元/年), 2011 年 (550 元/年)。

《中草药》增刊: 1996 年 (50 元), 1997 年 (45 元), 1998 年 (55 元), 1999 年 (70 元), 2000、2001 年 (70 元), 2002—2007 年 (65 元/年), 2008、2009 年 (55 元/年)。凡订阅《中草药》杂志且提供订阅凭证者, 购买增刊 7 折优惠, 款到寄刊。

***Chinese Herbal Medicines* 合订本:** 2010 年 (150 元/年), 2011 年 (150 元/年)。

《现代药物与临床》合订本: 2009 年 (120 元/年), 2010 年 (120 元/年), 2011 年 (120 元/年)。

《国外医药·植物药分册》合订本: 1996—2008 年 (80 元/年), 2006—2008 年 (90 元/年)。

《药物评价研究》 2009 年单行本每册 15 元, 2010 年合订本 (120 元/年), 2011 年 (120 元/年)。

《中文科技资料目录·中草药》: 1993—2006 年合订本 (全套 2040 元), 2007—2008 年单行本, 每册定价 30 元, 全年订价 210 元 (6 期十年索引)。

天津中草药杂志社

地 址: 天津市南开区鞍山西道 308 号

邮 编: 300193

电 话: (022) 27474913 23006821

传 真: (022) 23006821

电子信箱: zcy@tiprpress.com

网 址: www.中草药杂志社.中国

www.tiprpress.com (在线投稿)

开户银行: 兴业银行天津南开支行

账 号: 44114010010081504

户 名: 天津中草药杂志社