

四硫化四砷对人胃癌细胞SGC7901增殖的抑制作用^Δ

郭兴罡^{1*}, 张纪妍², 陈杰^{2#}(1.哈尔滨医科大学附属第四医院肿瘤科, 哈尔滨 150001; 2.哈尔滨医科大学附属肿瘤医院妇三科, 哈尔滨 150040)

中图分类号 R979.1; Q279 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)01-0013-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.01.05

摘要 目的: 研究四硫化四砷(As_4S_4)对人胃癌细胞SGC7901增殖的抑制作用及其作用机制。方法: 体外培养SGC7901, 取对数生长期的细胞分为空白对照组(不加药物)和20、40、60、80 $\mu\text{mol/L}$ As_4S_4 处理组, 分别作用24、48、72 h。采用MTT法检测细胞增殖的抑制率, 透射电镜观察细胞的形态, 流式细胞仪分析细胞的周期分布, 逆转录-聚合酶链式反应法和蛋白质印迹法检测作用48 h后细胞中凋亡相关基因Bcl-2、Bax mRNA和蛋白的表达。结果: 与空白对照组比较, 20(作用48、72 h)、40、60、80 $\mu\text{mol/L}$ As_4S_4 处理组细胞增殖的抑制率明显升高($P < 0.01$), 与浓度和时间呈正相关; 从40 $\mu\text{mol/L}$ As_4S_4 处理组细胞开始出现凋亡, 60 $\mu\text{mol/L}$ As_4S_4 处理组细胞开始出现大量凋亡, 细胞周期阻滞于S期; 与空白对照组比较, As_4S_4 处理组细胞中Bcl-2 mRNA和蛋白表达随 As_4S_4 浓度的增加而减弱, Bax mRNA和蛋白表达随 As_4S_4 浓度的增加而增强。结论: As_4S_4 具有抑制SGC7901细胞增殖的作用, 其机制可能与诱导细胞凋亡、下调Bcl-2表达、上调Bax表达有关。

关键词 四硫化四砷; 人胃癌细胞SGC7901; 增殖抑制率; 凋亡基因

Inhibitory Effects of As_4S_4 on the Proliferation of Human Gastric Cancer SGC7901 Cells

GUO Xing-gang¹, ZHANG Ji-yan², CHEN Jie² (1. Dept. of Oncology, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 2. Third Dept. of Gynecology, The Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150040, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the inhibitory effect of As_4S_4 on the proliferation of human gastric cancer SGC7901 cells and its mechanism. METHODS: SGC7901 cells were treated *in vitro*, and those at logarithmic growth phase were divided into blank control group (untreated) and 20, 40, 60 and 80 $\mu\text{mol/L}$ As_4S_4 treatment group (treated for 24, 48 and 72 h). MTT method was used to examine the inhibitory rate of As_4S_4 on SGC7901 cells. TEM was used to observe morphologic change of cells, and FCM assay was performed to measure cell cycle. RT-PCR method and Western blot were used to detect the mRNA and protein expression of Bcl-2 and Bax. RESULTS: Compared with blank control group, the inhibitory rates to cell proliferation were increased significantly in 20 (treated for 48, 72 h), 40, 60 and 80 $\mu\text{mol/L}$ As_4S_4 treatment group ($P < 0.01$), positively associating with concentration and time. The apoptosis of SGC7901 cells appeared in 40 $\mu\text{mol/L}$ As_4S_4 treatment group; and a great many of apoptotic cells appeared in 60 $\mu\text{mol/L}$ As_4S_4 treatment group and the cell cycle was arrested in S phase. Compared with blank control group, mRNA and protein expression of Bcl-2 in As_4S_4 treatment group decreased as the increase of As_4S_4 concentration; the mRNA and protein expression of Bax increased as the increase of As_4S_4 concentration. CONCLUSIONS: As_4S_4 is effective to inhibit the proliferation of SGC7901 cells, and the mechanism might be relevant to induction of cell apoptosis, down-regulation of Bcl-2 expression and up-regulation of Bax expression.

KEYWORDS As_4S_4 ; Human gastric cancer SGC7901 cells; Inhibitory rate of proliferation; Apoptotic gene

四硫化四砷(As_4S_4)俗称雄黄, 具有抗菌、抗病毒、抗炎作用, 同时具有抑制血液系统肿瘤细胞增殖及诱导肿瘤细胞凋亡的作用^[1]。国内医者将含雄黄的复方制剂或单方用于治疗血液系统疾病、恶性淋巴系统疾病甚至肝实体瘤, 取得了明显的治疗效果^[2-4], 但目前其对胃癌的作用及机制尚不清楚。笔者通过观察 As_4S_4 对人胃癌细胞SGC7901增殖的抑制作用及凋亡相关基因Bcl-2、Bax的表达的影响, 进一步探讨 As_4S_4 对胃癌的作用及其机制, 为 As_4S_4 作为辅助治疗胃癌的药物应用于临床提供一定的理论参考。

^Δ 基金项目: 黑龙江省青年科学基金项目(No. QC2011C072)

* 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 博士。研究方向: 消化道肿瘤。E-mail: GXG2365255@126.com

通信作者: 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 博士。研究方向: 妇科肿瘤分子生物学。电话: 0451-86298933。E-mail: cj4570@163.com

1 材料

1.1 仪器

超净工作台(苏州净化设备一厂); HF90/HF240 CO_2 细胞培养箱(力康生物医疗科技控股集团); 自动酶标仪(美国Molecular Devices公司); FACS Calibur 流式细胞仪(美国BD公司); 1220型透射电镜(日本电子公司); 半干转印仪(美国Bio-Rad公司)。

1.2 药品、试剂盒与培养基

As_4S_4 (由北京大学血液病研究所陆道培院士惠赠, 来源于湖南省石门县雄黄矿提供的晶体雄黄, 在陆道培院士监督下进行纯化, 经中国地质大学矿物研究室测定其纯度为99.99%); 胎牛血清(上海赛达生物工程公司); 二甲亚砜(DMSO, 美国Mpbio公司); 鼠抗人Bcl-2(批号: sc-130308)、Bax(批号: sc-6236)单克隆抗体均由美国Santa Cruz公司提供; 细胞凋亡试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司); RPMI 1640培养基(美国Hyclone公司); 辣根过氧化物酶偶联的羊抗兔

二抗(深圳华拓科技有限公司)。

1.3 细胞

人胃癌细胞系SGC7901由哈尔滨医科大学附属肿瘤医院惠赠。

2 方法

2.1 溶液的制备

取As₂S₃,用RPMI 1640培养液配制成200 mmol/L溶液,于-20℃下分装贮存。

2.2 细胞培养

SGC7901采用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基,置于37℃、5%CO₂细胞培养箱中培养,加2.5 g/L胰蛋白酶和0.2 g/L乙二胺四乙酸(EDTA)消化、传代。

2.3 细胞增殖抑制试验

根据Qi J等^[9]报道的方法,取对数生长期的SGC7901,用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液制成1×10⁸ L⁻¹的细胞悬液,接种于96孔培养皿内,24 h后按空白对照组(不加药物)和20、40、60、80 μmol/L As₂S₃处理组,加入相应的药物进行培养。加药后作用24、48、72 h,各孔加入含5 g/L MTT的培养基,继续培养4 h;倾去培养液,加入DMSO,振荡至紫色结晶完全溶解。用酶标仪测定每孔在选择波长570 nm、参比波长620 nm下的光密度(OD),各组设4个平行孔,试验重复3次。计算细胞增殖抑制率=(空白对照组OD值-As₂S₃处理组OD值)/空白对照组OD值×100%。

2.4 细胞形态学变化

收集“2.3”项下空白对照组和20、40、60 μmol/L As₂S₃处理组加药作用48 h后的细胞,4%戊二醛固定过夜,1%四氧化钼固定3 h,脱水,包埋,切片,干燥后染色,采用透射电镜观察各组细胞的形态变化。

2.5 细胞周期分布

收集“2.3”项下空白对照组和40、60 μmol/L As₂S₃处理组加药作用48 h后的细胞,用70%预冷乙醇固定,磷酸盐缓冲液(PBS)洗2次,加10 mg/L RNA酶,37℃温育30 min,用20 mg/L碘化丙锭(PI)4℃避光染色30 min,通过流式细胞仪进行检测,数据用Multicycle分析软件处理,观察各组细胞周期分布。

2.6 细胞中Bcl-2、Bax mRNA的表达

收集“2.3”项下各组加药作用48 h后的细胞,提取总RNA后逆转录成cDNA,进行逆转录-聚合酶链式反应(RP-PCR)法,以β-肌动蛋白(β-actin)为内参检测各组细胞中Bcl-2、Bax mRNA表达。Bax和β-actin扩增条件相同,PCR参数为预变性:94℃ 6 min,1个循环;变性:94℃ 30 s;退火:56℃ 30 s;延伸:72℃ 30 s,共25个循环;延伸:72℃ 7 min,4℃终止。Bcl-2扩增条件的PCR参数为预变性:97℃ 5 min,1个循环;变性:97℃ 30 s;退火:68℃ 2.5 min;延伸:72℃ 30 s,共25个循环;延伸:72℃ 7 min,4℃终止。取7 μl PCR产物,于1%琼脂糖凝胶电泳。引物序列与长度见表1。

表1 引物序列与长度

Tab 1 Primer sequence and length

基因	项目	引物序列	长度, bp
β-actin	编码链	5'-GTGGGGCGCCCCAGGCACCA-3'	541
	反义链	5'-TCTCCTTAATGTCACGCACGATTTTC-3'	
Bax	编码链	5'-CCAGCTCTGAGCAGATCAT-3'	508
	反义链	5'-TATCAGCCCATCTTCTTCC-3'	
Bcl-2	编码链	5'-GTGGAGGAGCTCTCAGGGA-3'	304
	反义链	5'-AGGCACCCAGGGTGATGCA-3'	

2.7 细胞中Bcl-2、Bax蛋白的表达

收集“2.3”项下各组加药作用48 h后的细胞,提取蛋白质

后,加入20 μl上样缓冲液,煮沸5 min,进行十二烷基苯磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)(12%分离胶,4%浓缩胶),每孔加入20 μl样品,电泳至分离胶底部,转移到NC膜上,封闭2 h,分别加入1:300稀释鼠抗人Bcl-2和Bax单克隆抗体,摇床上振荡2 h, TBST缓冲液洗涤3次,每次15 min,再加入1:5 000稀释的辣根过氧化物酶偶联的二抗,摇床上振荡2 h, TBST缓冲液洗涤3次,增强化学发光(ECL)试剂显色、曝光,以磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)为内参观察各组细胞中Bcl-2、Bax蛋白的表达情况。

2.8 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 17.0软件进行统计,多样本比较采用单因素方差分析,组间比较采用t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 细胞增殖抑制率

与空白对照组比较,20(作用48、72 h)、40、60、80 μmol/L As₂S₃处理组细胞的OD值均明显减小($P < 0.01$),提示As₂S₃在20 μmol/L浓度时作用48、72 h,40、60、80 μmol/L浓度时作用24、48、72 h均对SGC7901的增殖有明显的抑制作用。作用48、72 h,不同浓度As₂S₃处理组间抑制率差异有统计学意义($P < 0.01$);同一浓度,随作用时间延长,抑制率升高。提示As₂S₃对SGC7901的增殖抑制作用与浓度和作用时间呈正相关。各组细胞的OD值和增殖抑制率结果见表2。

表2 各组细胞的OD值和增殖抑制率结果($\bar{x} \pm s, n=4$)

Tab 2 OD and inhibitory rate of cell proliferation in each group($\bar{x} \pm s, n=4$)

组别	24 h		48 h		72 h		F
	OD	抑制率, %	OD	抑制率, %	OD	抑制率, %	
空白对照组	2.597 1 ± 0.144 6	0	1.096 8 ± 0.058 2	0	2.903 9 ± 0.036 4	0	430.118
20 μmol/L As ₂ S ₃ 处理组	2.557 3 ± 0.246 9	1.53	0.850 2 ± 0.063 8*	23.20*	2.013 7 ± 0.142 7*	30.66*	106.732
40 μmol/L As ₂ S ₃ 处理组	1.688 8 ± 0.223 8*	34.97*	0.652 6 ± 0.021 6*	41.06*	1.601 5 ± 0.101 2*	44.85*	66.198
60 μmol/L As ₂ S ₃ 处理组	1.277 2 ± 0.049 0*	50.74*	0.451 6 ± 0.112 2*	54.20*	1.180 0 ± 0.137 2*	59.37*	73.001
80 μmol/L As ₂ S ₃ 处理组	0.821 6 ± 0.042 0*	68.60*	0.313 9 ± 0.029 3*	71.64*	0.653 8 ± 0.087 9*	77.49*	76.871
F	90.132		93.213		232.112		

与空白对照组比较: * $P < 0.01$

vs. blank control group: * $P < 0.01$

3.2 细胞形态学变化

空白对照组细胞形态不规则,细胞表面伸出长的伪足,可见大量的微绒毛结构,核膜表面可见明显的切迹,核仁明显。20 μmol/L As₂S₃处理组细胞表面微绒毛消失,形成球状质膜叶片,高倍镜下线粒体空泡变性的数量增多,游离核蛋白体解聚明显,部分细胞内膜结构形成高密度球状物。40 μmol/L As₂S₃处理组可见凋亡细胞出现,细胞核固缩,核膜结构清晰,细胞内膜结构尚好,细胞表面光滑。60 μmol/L As₂S₃处理组大部分细胞核内染色质凝聚,染色质边集于核膜下或散在核内形成凋亡细胞的形态改变,出现凋亡小体。各组细胞的透射电镜图见图1。

3.3 细胞周期分布

与空白对照组比较,40、60 μmol/L As₂S₃处理组SGC7901 G₀/G₁期细胞比例明显降低,S期细胞比例上升,提示As₂S₃通过

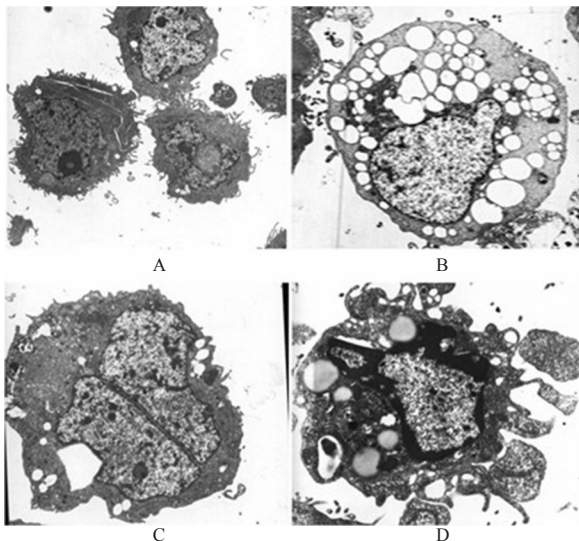


图1 各组细胞的透射电镜图(×800)

A.空白对照组;B.20 μmol/L As₂S₃处理组;C.40 μmol/L As₂S₃处理组;
D.60 μmol/L As₂S₃处理组

Fig 1 TEM of cells in each group(×800)

A.blank control group;B.20 μmol/L As₂S₃ treatment group;C.40 μmol/L
As₂S₃ treatment group;D.60 μmol/L As₂S₃ treatment group

抑制细胞DNA合成,将细胞周期阻滞于S期,从而降低SGC7901的增殖能力,且随着As₂S₃浓度的增加,出现细胞凋亡峰。

3.4 细胞中Bcl-2、Bax mRNA表达情况

20、40、60、80 μmol/L As₂S₃处理组作用48 h后细胞中Bcl-2、Bax mRNA表达均呈阳性,且Bcl-2 mRNA表达水平与As₂S₃浓度呈反相关,Bax mRNA表达水平与As₂S₃浓度呈正相关。表明As₂S₃可通过下调Bcl-2的表达和上调Bax的表达来诱导SGC7901发生凋亡。各组细胞中Bcl-2、Bax mRNA表达的电泳图见图2(图中,M:marker;1:空白对照组;2:20 μmol/L As₂S₃处理组;3:40 μmol/L As₂S₃处理组;4:60 μmol/L As₂S₃处理组;5:80 μmol/L As₂S₃处理组)。

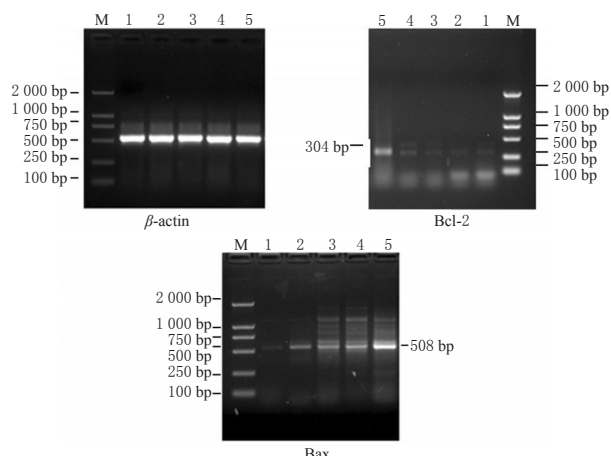


图2 各组细胞中Bcl-2、Bax mRNA表达的电泳图

Fig 2 Electrophoretogram of mRNA expression of Bcl-2 and Bax in each group

3.5 细胞中Bcl-2、Bax蛋白表达情况

与空白对照组比较,20、40、60、80 μmol/L As₂S₃处理组作用48 h后细胞中Bcl-2蛋白表达逐渐降低,Bax蛋白表达逐渐增强,且与浓度呈正相关。各组细胞中Bcl-2、Bax蛋白表达的

电泳图见图3(图中,1~5分别表示空白对照组、20 μmol/L As₂S₃处理组、40 μmol/L As₂S₃处理组、60 μmol/L As₂S₃处理组、80 μmol/L As₂S₃处理组)。

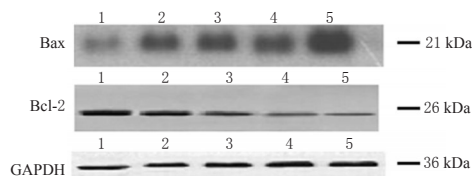


图3 各组细胞中Bcl-2、Bax蛋白表达的电泳图

Fig 3 Electrophoretogram of protein expression of Bcl-2 and Bax in each group

4 讨论

胃癌是由胃黏膜上皮细胞发生的恶性肿瘤,其发病率逐年上升。近年来,胃癌在北美、西欧各国的发病率有上升趋势,占全部癌症死亡原因的第2位。在我国,由于人们生活习惯、饮食等原因,该病发病率明显升高^[2,6]。

As₂S₃作为抗癌新药,在血液系统疾病中已有应用。陆道培院士以高纯度的As₂S₃治疗110例14岁以上的急性早幼粒细胞白血病(APL)患者,完全缓解(CR)率为100%,且As₂S₃的纯度越高,药品不良反应越小^[7]。所有新诊断的患者和血液学复发者在使用As₂S₃治疗[50 mg/(kg·d)]后均达血液学完全缓解(HCR)^[3-4,8]。本研究中As₂S₃在20、40、60、80 μmol/L浓度范围作用24、48、72 h对SGC7901增殖有明显的抑制作用。

癌症的发病机制主要是细胞周期调节失控导致细胞无限生长。细胞凋亡是外界环境与细胞自身综合作用的结果,由基因编码调控细胞的主动自杀过程^[9]。Bcl-2和Bax在肿瘤细胞凋亡中具有重要的调控作用。多数Bcl-2家族成员之间可形成同源或异源二聚体,构成基因网络,各成员间的相对比例决定细胞的命运。Bax为凋亡促进基因,产生的蛋白能抑制Bcl-2的功能,从而促进细胞凋亡的发生^[10-12]。本研究证明,在As₂S₃作用于胃癌细胞后,细胞中Bax的转录和蛋白表达上调,但Bcl-2基因的转录和蛋白表达下调,这使Bcl-2与Bax的比值下降,Bax/Bax同二聚体和Bax/Bcl-2的异二聚体增多,而Bcl-2/Bcl-2下降,从而促进细胞凋亡的发生。

本研究结果表明,As₂S₃能明显抑制胃癌细胞增殖,诱导凋亡,且呈明显的量效关系和时间依赖性,其可能与As₂S₃处理后调节Bcl-2与Bax的表达有关。本结果可为研究As₂S₃对胃癌的治疗作用、进一步开发雄黄的药用价值提供一定依据。

参考文献

- [1] Mao JH, Sun XY, Liu JX, *et al.* As₂S₃ targets RING-type E3 ligase c-CBL to induce degradation of BCR-ABL in chronic myelogenous leukemia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(50): 21 683.
- [2] 马志斌,徐洪雨,姜森,等.三氧化二砷对人体胃肠癌细胞凋亡及p53、survivin表达的影响[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2011, 20(1): 47.
- [3] Wang X, Zhang X, Xu ZL, *et al.* Reversal effect of arsenic sensitivity in human leukemia cell line K562 and K562/ADM using realgar transforming solution[J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(4): 641.
- [4] 张纪妍,陈杰,郭兴罡.四硫化四砷对裸鼠卵巢癌皮下移植瘤生长的影响[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17(4): 297.
- [5] Qi J, He PC, Chen W, *et al.* Comparative proteome study of apoptosis induced by As₂S₃ in retinoid acid resistant hu-

磺胺嘧啶铈乳膏经大鼠阴道和皮肤给药后体内铈离子分布研究

张令春^{1,2*}, 李晓天^{2#}, 曹凤秋¹(1.河南省人民医院/郑州大学附属省人民医院, 郑州 450003; 2.郑州大学药学院, 郑州 450001)

中图分类号 R722.14²; R944.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)01-0016-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.01.06

摘要 目的:研究磺胺嘧啶铈乳膏经大鼠阴道和皮肤给药后器官组织中铈离子的分布情况。方法:取大鼠随机分为实验组及正常对照组,每组9只,实验组经大鼠阴道给予磺胺嘧啶铈乳膏0.036 g/kg,连续给药6 d;另取大鼠随机分为实验组及正常对照组,每组9只,实验组大鼠皮肤烫伤创面涂抹磺胺嘧啶铈乳膏0.036 g/kg,连续给药6 d。采用火焰原子吸收法测定各组大鼠末次给药后8、24、72 h时心、肝、脾、肺、肾、子宫、阴道黏膜/皮肤中的铈含量。结果:与正常对照组比较,实验组大鼠给药8 h时各器官组织均检出铈,分别为(0.013±0.006)~(0.137±0.039) μg/g,24 h时仅肾、脾、子宫、阴道黏膜/皮肤中检出铈,分别为(0.012±0.011)~(0.085±0.037) μg/g,72 h时各组织器官均未检出铈。结论:磺胺嘧啶铈乳膏经阴道和皮肤给药后均能进入血液循环,主要分布于阴道/皮肤、脾、肾、子宫中,但很快被代谢,不会长期蓄积。

关键词 磺胺嘧啶铈乳膏;大鼠;阴道给药;皮肤给药;组织分布

Distribution of Cerium Ion in Rats after Vaginal and Dermal Delivery of Sulfadiazine Cerium Cream

ZHANG Ling-chun^{1,2}, LI Xiao-tian², CAO Feng-qiu¹(1.Henan Provincial People's Hospital/The Provincial People's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China; 2.School of Pharmacy, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the distribution of cerium ion in rat's tissues and organs after vaginal and dermal delivery of Sulfadiazine cerium cream. METHODS: Rats were randomly divided into trial group and normal control group with 9 rats in each group; trial group was given Sulfadiazine cerium cream 0.036 g/kg via vagina for consecutive 6 days. Other rats were randomly divided into trial group and normal control group with 9 rats in each group; trial group was given Sulfadiazine cerium cream 0.036 g/kg on skin wound for consecutive 6 days. The contents of cerium ion were measured 8, 24, 72 h after vaginal by FAAS, including heart, liver, spleen, lungs, renal, uterus, vaginal mucosa and skin. RESULTS: Compared with normal control group, cerium found in various organs 8 h after administration were (0.013±0.006)-(0.137±0.039) μg/g 8 h after vaginal and dermal delivery; the contents of cerium in renal, spleen, uterus and vaginal mucosa/skin were (0.012±0.011)-(0.085±0.037) μg/g 24 h after administration. After 72 h, no cerium could be detected. CONCLUSIONS: After vaginal and dermal delivery, Sulfadiazine cerium cream could be absorbed to blood circulation system and mainly distributed in vaginal mucosa, spleen, lung and uterus. As time going on, cerium could soon be metabolized basically, and would not accumulate in the body in long term.

KEYWORDS Sulfadiazine cerium cream; Rats; Vaginal delivery; Dermal delivery; Tissue distribution

man acute promyelocytic leukemia NB4-R1 cells[J]. *Leuk Res*, 2010, 34(11): 1 506.

[6] Lu DP, Wang Q, Liu YF, et al. Advance in the treatment of acute promyelocytic leukemia in China[J]. *J Peking Univ: Health Sci*, 2002, 34(5): 427.

[7] 陈杰,董新舒,郭兴罡.白藜芦醇抑制Is174t细胞生长及其在裸鼠皮下移植瘤中的作用机制[J]. *中华肿瘤杂志*, 2009, 31(1): 15.

[8] Zhao Y, Wen G, Qiao Z, et al. Effects of tetra-arsenic tetra-sulfide on BXSb lupus-prone mice: a pilot study[J]. *Lupus*, 2013, 22(5): 469.

[9] Hoshyar R, Bathaie SZ, Sadeghizadeh M. Crocin triggers

the apoptosis through increasing the Bax/Bcl-2 ratio and caspase activation in human gastric adenocarcinoma, AGS, cells[J]. *DNA Cell Biol*, 2013, 32(2): 50.

[10] Li YJ, Sun LC, He Y. The anti-tumor properties of two tumstatin peptide fragments in human gastric carcinoma [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(9): 1 307.

[11] Li J, Sun GZ, Lin HS, et al. The herb medicine formula "Yang Wei Kang Liu" improves the survival of late stage gastric cancer patients and induces the apoptosis of human gastric cancer cell line through Fas/Fas ligand and Bax/Bcl-2 pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(9): 1 196.

[12] 张磊,孟祥林,李茂,等.维A酸注射液对人肝癌细胞SMMC-7721及其裸小鼠移植瘤的抑制作用[J]. *中国药房*, 2012, 23(25): 2 316.

(收稿日期:2013-03-28 修回日期:2013-07-17)

* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0371-65597522。E-mail: yueding200631@126.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 药理学。电话: 0371-67781889。E-mail: lixt@zzu.edu.cn