

# 通莲汤对胃癌 MGC803 细胞周期及 NF- $\kappa$ Bs 信号通路的影响

王亚<sup>1</sup>, 贾永森<sup>1</sup>, 喇孝瑾<sup>1</sup>, 田炜<sup>2</sup>, 韩炳生<sup>3\*</sup>, 李继安<sup>1\*</sup>, 郝小惠<sup>3</sup>, Hegyi Gabriella<sup>4</sup>

(1. 河北联合大学中医学院, 河北 唐山 063000; 2. 深圳市中医院外科, 广东 深圳 518020;  
3. 河北联合大学医学实验研究中心, 河北 唐山 063000; 4. 佩奇大学, 匈牙利 H7622)

**[摘要]** **目的:** 研究通莲汤对胃癌 MGC803 细胞形态、生长周期的调节作用及细胞核转录因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) 信号通路的影响, 以探讨该方抑制胃癌细胞增殖的机制。**方法:** 将 MGC803 细胞以  $1 \times 10^4$  个细胞/孔的密度接种于 96 孔细胞培养板, 以含 5% 胎牛血清 DMEM 培养液培养, 37  $^{\circ}$ C, 5% 饱和湿度的 CO<sub>2</sub> 培养箱孵育, 细胞贴壁 24 h, 分别加入浓度为 25 ~ 800 mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup> 倍比梯度的通莲汤提取液, 以 10 ~ 160 mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup> 倍比浓度的氟脲嘧啶为阳性对照组, 孵育 48 h 后, 倒置显微镜下观察细胞形态, MTT 比色法检测细胞增殖变化, 曲线拟合法计算通莲汤和氟脲嘧啶 50% 抑制浓度 (IC<sub>50</sub>); 以两者 48 h IC<sub>50</sub> 浓度处理细胞 48 h, 流式细胞技术 (FCM) 测定细胞周期, Western blot 法测定细胞 I $\kappa$ B 激酶  $\beta$  (IKK $\beta$ ), NF- $\kappa$ B, phosph-NF- $\kappa$ B 蛋白水平。**结果:** 通莲汤和氟脲嘧啶 48 h IC<sub>50</sub> 值分别为 192.74 mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup>, 23.61 mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup>; 与空白对照组相比, 通莲汤显著影响 MGC803 细胞周期中 G<sub>2</sub> 期, 氟脲嘧啶显著影响 MGC803 细胞周期中 G<sub>1</sub> 期 ( $P < 0.05$ ); 通莲汤和氟脲嘧啶均能显著抑制 IKK $\beta$  与 NF- $\kappa$ B 的蛋白表达。**结论:** 通莲汤抑制 MGC803 细胞生长与抑制细胞于 G<sub>2</sub> 期, 下调 NF- $\kappa$ B 通路中 IKK $\beta$ , NF- $\kappa$ B 蛋白的表达有关。

**[关键词]** 胃癌; MGC803 细胞; 通莲汤; 氟脲嘧啶; 细胞周期; I $\kappa$ B 激酶  $\beta$ ; 核转录因子  $\kappa$ B

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)22-0213-05

**[doi]** 10.11653/syfy2013220213

## Effects of Tonglian Decoction on Cell Cycle and NF- $\kappa$ B Signalling Pathway in Gastric Carcinoma Cell Line MGC803

WANG Ya<sup>1</sup>, JIA Yong-sen<sup>1</sup>, LA Xiao-jin<sup>1</sup>, TIAN Wei<sup>2</sup>, HAN Bing-sheng<sup>3\*</sup>, LI Ji-an<sup>1\*</sup>,  
HAO Xiao-hui<sup>3</sup>, Hegyi Gabriello<sup>4</sup>

(1. Traditional Chinese Medicine (TCM) College of Hebei United University, Tangshan 063000, China;  
2. TCM Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518020, China;  
3. Medical Experimental Research Center of Hebei United University, Tangshan 063000, China;  
4. University of Pécs, Pécs H7622, Hungary)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effects of Tonglian decoction (TD) of morphology, the growth cycle and nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) signaling pathway, and to discuss the inhibiting mechanisms on gastric cancer cell proliferation in gastric carcinoma cell line MGC803. **Method:** MGC803 cell line was seeded in 96-well micro-plate with  $1 \times 10^4$  cells in each well, and cultured with DMEM containing 5% fetal bovine serum (FBS), and maintained in the incubator at 37  $^{\circ}$ C with 5% CO<sub>2</sub> in humidified atmosphere. After cell adherence for 24 h, TD of different concentrations was administrated from 25-800 mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup> with common ration of two, while Fluorouracil from 10-160 mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup> as positive control group. 48 hours' administration was followed by observation on cell morphology by inverted microscope, and cell proliferation determined by MTT assay. The half maximum inhibition

**[收稿日期]** 20130625(001)

**[基金项目]** 深圳市科技研发资金计划 - 国际科技合作研发项目 (ZYA201007060089A)

**[第一作者]** 王亚, 在读硕士研究生, 从事中医内科学临床与基础研究, Tel:0315-3726330, E-mail:wang-shuyu@qq.com

**[通讯作者]** \* 李继安, 教授, 医学博士, 硕士研究生导师, Tel:0315-3726292, E-mail:lnyy@vip.sina.com

韩炳生, 主任医师, Tel:0755-88359666, E-mail:hbsaa@sina.com

rates ( $IC_{50}$ ) of TD and fluorouracil were calculated by curve fitting method. After 48 hours' administration of TD and Fluorouracil at 48 h  $IC_{50}$  concentration, flow cytometry (FCM) was employed for cell cycle determination, and western blot for protein expression of inhibitor kappa B kinase  $\beta$  (IKK $\beta$ ), NF- $\kappa$ B and phosph-NF- $\kappa$ B. **Result:** 48 h  $IC_{50}$  of TD is  $192.74 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , and that of Fluorouracil is  $23.61 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ . Compared with control group, TD can significantly affect  $G_2$  phase of cell cycle in cell line MGC803, and Fluorouracil  $G_1$  phase ( $P < 0.05$ ); TD and fluorouracil could significantly decrease protein expression of IKK $\beta$  and NF- $\kappa$ B. **Conclusion:** TD has inhibition effect on cell line MGC803, which is related to inhibiting cells in  $G_2$  phase, and down-regulating protein expression of IKK $\beta$  and NF- $\kappa$ B.

[**Key words**] gastric carcinoma; cell line MGC803; Tonglian decoction; fluorouracil; cell cycle; IKK $\beta$ ; NF- $\kappa$ B

胃癌 (gastric carcinoma) 是指发生于胃上皮组织的恶性肿瘤,其致死率居肿瘤致死率第二位,是危害人类健康的主要恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。胃癌属中医“胃脘痛”、“反胃”、“积聚”等范畴,多由长期饮食不节、情志抑郁等,导致脾胃失调、肝胃不和,进而久病入络、瘀血热毒内结,最终导致胃脘积聚的发生<sup>[2]</sup>。根据该病基本病理机制,笔者在“通幽汤”(《脾胃论》)基础上,结合现代中药药理研究成果,组方“通莲汤”以化瘀理气、解毒散结、养血润燥,临床应用具有一定疗效,可延长生存期及提高生存质量。为了探讨该方对胃癌细胞的抑制作用及初步的作用机制,开展了该方对 MGC803 细胞凋亡影响的体外实验。

## 1 材料

**1.1 药物** 通莲汤:生地黄 1.5 g,当归 3 g,升麻 3 g,槟榔 1.5 g,炙甘草 3 g,桃仁 3 g,红花 3 g,通关藤 3 g,半枝莲 3 g,白花蛇舌草 3 g,薏苡仁 3 g,莪术 2 g,各单味药物均购于北京同仁堂唐山连锁药店有限公司,由河北联合大学药学院劳凤云教授鉴定为正品;氟脲嘧啶注射液(天津金耀氨基酸有限公司;国药准字 H12020959)。

**1.2 试剂** DMEM 培养基(Hyclone 公司);胎牛血清(GIBCO 公司);双抗(青霉素及链霉素溶液)(友康生物科技有限公司);胰蛋白酶(华美公司);MTT (Amresco 公司);DMSO (Amresco 公司);RNase A (Sigma 公司);碘化丙啶(PI, Sigma 公司);PVDF 膜(美国 Millipore 公司);从 Cell Signaling 公司购入以下产品:兔抗人抑制  $\kappa$ B 激酶  $\beta$  (IKK $\beta$ );核转录因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 及其磷酸化(磷酸化位点 Ser536);从碧云天生物公司购入以下产品:Western 及 IP 细胞裂解液;PMSF ( $100 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ );BCA 蛋白浓度测定试剂盒(增强型);SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒;预染标准蛋白 Marker;GAPDH 小鼠单克隆第一抗体;辣根

过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗小鼠二抗;HRP 标记的山羊抗兔二抗。

**1.3 细胞** 人胃癌 MGC803 细胞株(购自中国医学科学院基础医学研究所细胞中心)。

**1.4 仪器** 1100 型无菌超净台,3336 CO<sub>2</sub> 培养箱(美国 Forman 公司);TMD-2 倒置式显微镜(日本 Nikon 公司);制冰机(德国 Zigera, 2BE-70-25);Facsclibur 流式细胞仪(美国 Brady 公司);VCX750 细胞超声破碎仪(美国 Sonics 公司);3MK 型低温高速离心机(美国 Sigma 公司);Infinite F50 酶标仪(瑞士 Tecan 集团公司);多功能电泳仪(北京六一仪器厂);水平摇床(美国 GFL);暗盒、X 射线感光胶片(日本 Kodak 公司)。

## 2 方法

**2.1 细胞培养** 以含 5% 胎牛血清 DMEM 培养液 10 mL,接种 MGC803 细胞于  $\Phi 35 \text{ mm}$  培养皿中,置于 37  $^{\circ}\text{C}$ ,5% 饱和湿度的 CO<sub>2</sub> 培养箱孵育。

**2.2 方药配制** 通莲汤以纱布过滤掉药物杂质,并加入 30 倍体积超纯水,浸泡 30 min,100  $^{\circ}\text{C}$  温浸 6 h,4 层医用纱布过滤,收集药液,入烧杯中浓缩至 200 mL,冷却至室温,4  $^{\circ}\text{C}$  12 000  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1} \times 15 \text{ min}$ ,离心 2 次,吸取药液上清,0.22  $\mu\text{m}$  滤器滤过后,加热浓缩收膏,计算通莲汤提取物质量浓度 ( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ),以 DMEM 培养液配制至  $10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,1.5 mL 离心管分装,-20  $^{\circ}\text{C}$  保存备用。氟脲嘧啶注射液  $10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  (规格为 10 mL:0.25 g),1.5 mL 离心管分装,-20  $^{\circ}\text{C}$  保存备用。

**2.3 对肿瘤细胞增殖的影响** 以  $1 \times 10^4$  个细胞/孔的密度接种于 96 孔细胞培养板,含 5% 胎牛血清培养液使细胞贴壁 24 h,通莲汤处理组加入含通莲汤提取物的培养液,设置 6 个梯度药物质量浓度为 25,50,100,200,400,800  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ;氟脲嘧啶处理组加入含氟脲嘧啶注射液的培养液,设置 5 个梯度药

物质质量浓度为 10, 20, 40, 80, 160 mg·L<sup>-1</sup>;另设空白对照组加入含 5% 胎牛血清培养基。每组 3 个复孔,继续培养 48 h。MTT 染色 4 h 后加入 DMSO,在酶标仪上以 490 nm 测定吸光度(A)。实验重复 3 次。按照公式<sup>[3]</sup>计算各浓度药物组对肿瘤细胞增殖的抑制率,求出各方半数有效量(IC<sub>50</sub>)。

细胞增殖抑制率 = (1 - 实验组 A/对照组 A) × 100%

计算通莲汤及氟脲嘧啶对 MGC803 细胞生长的抑制率;SPSS 13.0 软件 *F* 检验,绘制量效关系曲线图,作拟合曲线,求出该方的 48 h IC<sub>50</sub>。

**2.4 细胞形态观察** 将 MGC803 细胞以 2.5 × 10<sup>5</sup> 个/皿密度接种于 Φ35 mm 培养皿中,贴壁 24 h,将 MTT 实验测定的通莲汤、氟脲嘧啶相应 48 h IC<sub>50</sub> 值浓度提取液加入实验组,对照组加含 5% 胎牛血清培养基,48 h 后于倒置显微镜 200, 400 倍下观察细胞形态变化,并采集相应图片。

**2.5 对细胞周期的影响** 以 5 × 10<sup>5</sup> 细胞密度接种 MGC803 细胞于 Φ100 mm 培养皿中,贴壁 24 h,加入含有通莲汤、氟脲嘧啶 48 h IC<sub>50</sub> 的药物提取液,继续培养 48 h,收集入 15 mL 离心管中,PBS 2 mL 重悬细胞,加入 70% 乙醇固定细胞,4 °C 过夜。弃掉乙醇,并在 3 mL 预冷的 PBS 中重悬细胞,再离心,弃掉 PBS,依次加入 PBS 850 μL, 10 g·L<sup>-1</sup> RNase A 10 μL, 1% Triton X-100 100 μL, 1 g·L<sup>-1</sup> PI 40 μL, 37 °C 下避光孵育 5 min。400 目筛网过滤细胞,上流式细胞仪分析细胞周期,并用 Modifit LT 软件分析结果,得出不同组别细胞在各细胞周期的比率。

**2.6 对细胞 IKK $\beta$ , NF- $\kappa$ B, p-NF- $\kappa$ B 蛋白表达的影响** 通莲汤、氟脲嘧啶处理组细胞加入 48 h IC<sub>50</sub> 浓度的药物提取液,培养 48 h,加入 450 μL Western 及 IP 细胞裂解液(加入 4.5 μL PMSF)裂解,BCA 法测定组织蛋白浓度。上样 100 μg 蛋白,10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳,将蛋白转移至 PVDF 膜上。孵育兔来源 IKK $\beta$ , NF- $\kappa$ B 与 p-NF- $\kappa$ B 第一抗体或者小鼠来源 GAPDH 第一抗体,4 °C 过夜。孵育 HRP 标记的山羊抗兔或山羊抗小鼠第二抗体,室温 2 h。ECL 染色,胶片曝光、显影、定影。胶片扫描后,使用 Image J 图像分析软件(由 National Institutes of Health 开发)分析 IKK $\beta$ , NF- $\kappa$ B 与 p-NF- $\kappa$ B 和 GAPDH 灰度(像素),IKK $\beta$ , NF- $\kappa$ B 蛋白表达水平用 IKK $\beta$ , NF- $\kappa$ B 与 p-NF- $\kappa$ B 和 GAPDH 灰度比值表示。

**2.7 统计学处理** 通莲汤、氟脲嘧啶 48 h IC<sub>50</sub> 求值使用 SPSS 13.0 软件, *F* 检验,曲线拟合方程;48 h IC<sub>50</sub> 药物浓度干预 48 h 后,细胞周期分布率、NF- $\kappa$ B

信号通路中相关信号分子蛋白表达的比较均采用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 对 MGC803 细胞 48 h 生长的 IC<sub>50</sub>** 通莲汤细胞抑制率随药物浓度呈正比增高,具有明显剂量依赖关系。应用 *F* 检验,拟合曲线方程得出通莲汤 48 h IC<sub>50</sub> 192.74 mg·L<sup>-1</sup>, 氟脲嘧啶 48 h IC<sub>50</sub> 23.61 mg·L<sup>-1</sup>。见表 1。

表 1 通莲汤对 MGC803 细胞抑制作用量效关系

组别	质量浓度/mg·L <sup>-1</sup>	抑制率/%
空白对照	-	-
通莲汤	25	0.85
	50	23.93
	100	37.40
	200	58.96 <sup>1)</sup>
	400	71.32 <sup>1)</sup>
氟脲嘧啶	800	73.14 <sup>1)</sup>
	10	49.76
	20	65.98 <sup>1)</sup>
	40	91.95 <sup>1)</sup>
	80	98.51 <sup>1)</sup>
	160	99.33 <sup>1)</sup>

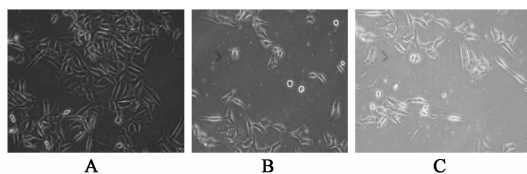
注:药物有效率<sup>1)</sup> > 50%。

曲线拟合方程式:

通莲汤处理组:  $Y = -3.120 + 0.498X - 0.001X^2 + 6.928 \times 10^{-7} X^3$  ( $R^2 = 0.984$ ,  $F = 60.675$ ); 氟脲嘧啶处理组:  $Y = 24.568 + 2.73 X - 0.31 X^2$  ( $R^2 = 0.998$ ,  $F = 145.939$ )。

**3.2 对 MGC803 细胞形态的影响** 倒置显微镜下观察结果显示,空白对照组细胞生长旺盛,细胞单层排列,贴壁效果好,多为长梭形或多边形,细胞轮廓较规则,细胞核清晰,可观察到核仁,胞质中细胞器丰富,提示细胞代谢旺盛,生长较好;通莲汤及氟脲嘧啶处理组细胞增长缓慢,细胞集落变小,汇合率低,细胞形态和数目有较大差异;细胞疏松分散,细胞体积偏小、皱缩,细胞表面迂曲,胞内充满大量颗粒状或空泡样物质(图 1)。

**3.3 对 MGC803 细胞生长周期的影响** 与空白对照组比较,通莲汤处理组 G<sub>2</sub> 期细胞的数量显著增加 ( $P < 0.05$ ) (空白对照组 G<sub>2</sub> 期约 12.88%, 通莲汤处理组 G<sub>2</sub> 期约 69.56%), 氟脲嘧啶处理组 G<sub>1</sub> 期细胞的数量显著增加 ( $P < 0.05$ ) (空白对照组 G<sub>1</sub> 期约 62.74%, 氟脲嘧啶处理组 G<sub>2</sub> 期约 74.01%)。表



A. 空白对照组; B. 通莲汤 192.74 mg·L<sup>-1</sup> 处理组;  
C. 氟脲嘧啶 23.61 mg·L<sup>-1</sup> 处理组(图 2~3 同)

图 1 通莲汤 IC<sub>50</sub> 药物浓度干预 48 h 后  
对 MGC803 细胞生长形态的影响(倒置显微镜, ×200)

2 显示通莲汤对 MGC803 细胞周期中 G<sub>2</sub> 期有明显

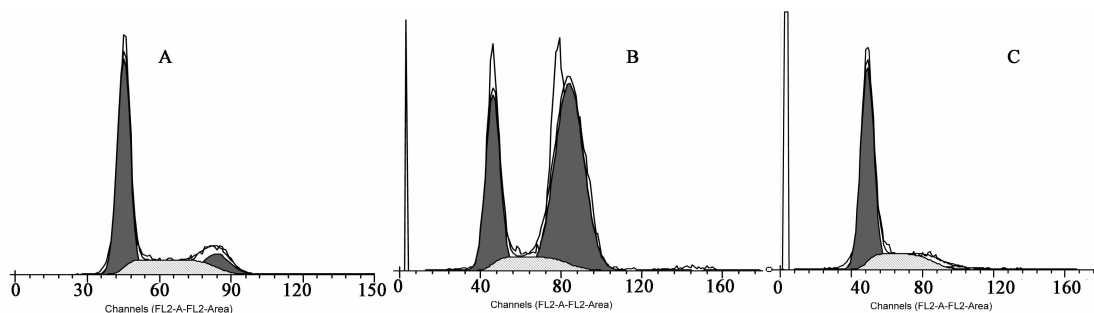


图 2 通莲汤 IC<sub>50</sub> 药物浓度干预 48 h 后对 MGC803 细胞生长周期的影响

表 2 48 h IC<sub>50</sub> 浓度对 MGC803 细胞 IKKβ, NF-κB, p-NF-κB 蛋白相对表达的影响(蛋白灰度值)( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	剂量 mg·L <sup>-1</sup>	IKKβ/GAPDH	NF-κB/GAPDH	p-NF-κB/NF-κB
空白对照	-	1.082 ± 0.026	4.687 ± 0.584	0.334 ± 0.076
通莲汤处理	192.74	0.710 ± 0.015 <sup>1)</sup>	3.060 ± 0.115 <sup>1)</sup>	0.321 ± 0.082
氟脲嘧啶处理	23.61	0.256 ± 0.027 <sup>1)</sup>	1.902 ± 0.031 <sup>1)</sup>	0.238 ± 0.064 <sup>1)</sup>

注:与空白对照组相比<sup>1)</sup> P < 0.01。

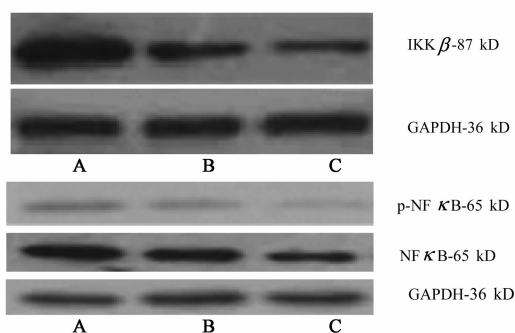


图 3 通莲汤 IC<sub>50</sub> 药物浓度干预 48 h 后

对 MGC803 细胞 IKKβ, NF-κB, p-NF-κB 蛋白表达的影响

#### 4 讨论

通莲汤由通幽汤加味化裁而来,专为胃癌瘀血阻滯、热毒内结而设。方中通幽汤乃李东垣《脾胃论》滋阴润燥、破血行瘀之名方<sup>[4]</sup>。在该方基础上,根据现代药理研究及临床实践加味化裁而成通莲汤,方中桃仁、红花、莪术活血化瘀,生地黄、当归养血润燥,半支莲、白花蛇舌草、通关藤、薏苡仁清热解

抑制作用。见图 2。

**3.4 对 MGC803 细胞 IKKβ, NF-κB, p-NF-κB 蛋白表达的影响** 与空白对照组比较,通莲汤处理组 MGC803 细胞 IKKβ(约为空白对照组 58.47%),NF-κB 蛋白表达显著降低(约为空白对照组 65.29%) (P < 0.05),但 NF-κB 磷酸化水平无明显变化;氟脲嘧啶处理组 MGC803 细胞 IKKβ(约为空白对照组 23.62%),NF-κB 蛋白表达显著降低(约为空白对照组 40.57%) (P < 0.05),NF-κB 磷酸化水平明显降低。见图 3、表 2。

毒,炙甘草、升麻,和胃升清,槟榔破滯而降浊,一升一降,胃气乃通。综观全方,祛邪扶正兼备,既重活血解毒,又不忘滋阴养血润燥、和降胃气。此外,现代药理表明半支莲、白花蛇舌草、通关藤、薏苡仁等具有显著地抗癌作用<sup>[5-8]</sup>。为了探讨该方作用机制,笔者观察了其对 MGC803 细胞的抑制作用及对 MGC803 细胞 IKKβ, NF-κB 蛋白表达的影响。

细胞周期是指一次细胞分裂结束到下一次细胞分裂结束所经历的过程,依次分为 G<sub>1</sub> 期, S 期, G<sub>2</sub> 期和 M 期。若细胞周期进程被阻断,则导致细胞有丝分裂异常或停滞,致使细胞无法继续分裂,进而生长受到抑制<sup>[9]</sup>。用 48 h IC<sub>50</sub> 通莲汤和氟脲嘧啶作用于 MGC803 细胞后经流式细胞仪检测,发现其细胞周期分布发生改变。通莲汤处理组 MGC803 细胞处于 G<sub>2</sub> 期的细胞比率明显增加;氟脲嘧啶处理组处于 G<sub>1</sub> 期的细胞数比例明显增加,提示二者对 MGC803 细胞周期的阻滞阶段不同。

NF- $\kappa$ B 作为机体内广泛存在的核转录因子,其调节障碍与许多疾病相关。研究发现胃肠道的多种肿瘤均存在 NF- $\kappa$ B 组成性激活现象<sup>[10]</sup>,NF- $\kappa$ B 主要从刺激细胞增殖和抑制细胞凋亡两方面促进肿瘤的发生。在绝大多数静息细胞中,NF- $\kappa$ B 与 I $\kappa$ B 形成复合体,以非活性形式存在于胞浆中,当细胞受细胞外信号刺激后,I $\kappa$ B 激酶复合体 (IKK) 活化将 I $\kappa$ B 磷酸化,使之泛素化降解,最终激活 NF- $\kappa$ B。NF- $\kappa$ B 抗细胞凋亡是一个涉及多个信号通路的复杂过程,但其主要方式是通过诱导或上调抗凋亡基因的表达实现的。研究表明在肿瘤化疗和放疗的同时,使用 NF- $\kappa$ B 的抑制剂可提高化疗和放疗的灵敏度,降低肿瘤细胞的抗药性<sup>[10]</sup>。本次实验结果显示通连汤能够降低 MGC803 细胞 IKK $\beta$  和 NF- $\kappa$ B 的蛋白表达,但不同于氟脲嘧啶,后者能够更加显著地降低上述蛋白的表达,且抑制 NF- $\kappa$ B 的磷酸化水平,进一步提示二者的作用机制不同。

综上所述,通连汤体外干预 MGC803 细胞,对其生长有抑制作用,该作用机制与阻滞于细胞有丝分裂的 G<sub>2</sub> 期、下调细胞内 IKK $\beta$  和 NF- $\kappa$ B 的蛋白表达有密切关系。

#### [参考文献]

- [1] Hotta K, Oyama T, Akamatsu T, et al. A comparison of outcomes of endoscopic submucosal dissection (ESD) for early gastric neoplasms between high-volume and

low-volume centers: multicenter retrospective questionnaire study conducted by the Nagano ESD Study Group [J]. Intern Med,2010,49(4):253.

- [2] 刘亚娟. 中西医结合肿瘤病学[M]. 北京:中国中医药出版社,2005:286.
- [3] 贾永森,李继安,韩炳生,等. 通连 I 号方及其拆方对食管癌 Eca109 细胞增殖及细胞周期的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(12):191.
- [4] 李东垣(金),靳国印(校注). 脾胃论[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011:89.
- [5] 张跃,张科,赵琦,等. 半枝莲抑制胃癌 SGC-7901 细胞浸润转移作用及机理[J]. 时珍国医国药,2012,23(11):2692.
- [6] 胡玲,罗晓韵,唐纯志,等. 白花蛇舌草对 H22 肝癌细胞荷瘤组织 bcl-2 和 bax 蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2011,19(6):378.
- [7] 王中奇,王妙新. 消癌平注射液治疗中晚期肿瘤临床研究 meta 分析[J]. 药学与临床研究,2012,20(6):531.
- [8] 王敏,姜藻. 薏苡仁酯抑制胃癌 BGC-823 细胞黏附、侵袭及迁移能力的研究[J]. 实用肿瘤杂志,2010,25(3):284.
- [9] Israels E D, Israels L G. The cell cycle [J]. Stem cells (Dayton, Ohio),2001,19(1):88.
- [10] 黄文林,朱孝峰. 信号转导与疾病[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:464.

[责任编辑 聂淑琴]

## 《中国当代医药》杂志 欢迎投稿 欢迎订阅

《中国当代医药》杂志是国家卫生和计划生育委员会主管,中国保健协会、当代创新(北京)-医药科学研究院主办的医药卫生专业期刊,本刊已被万方数据数字化期刊群、中国核心期刊(遴选)数据库、中国知网、中国学术期刊网络出版总库、中文科技期刊数据库全文收录,系中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊。现为旬刊,国内刊号:CN11-5786/R,国际刊号:ISSN 1674-4721,邮发代号:2-515,定价:每期 20 元,通过本刊发行部订阅全年 36 期杂志优惠价为 540 元。

主要栏目:研究进展、论著、短篇论著、临床研究、药理与毒理、药品鉴定、药物与临床、麻醉与镇痛、医学检验、影像与介入、中医中药、护理研究、工作探讨、医护论坛等 50 多个栏目。根据全国继续医学教育委员会的《继续医学教育学分授予与管理办法》学分授予标准,在本刊发表的论文可获得国家级继续教育学分。本刊出版周期短,来稿无论录用与否均在短期内告知作者。对省、部级以上部门立项的科研论文以及本刊订户的论文予以优先刊登。本刊订户凭订阅单复印件投稿,同等条件优先录用。欢迎各医药单位、院校、厂家刊登广告。

社址:北京市朝阳区通惠家园惠润园(壹线国际)5-3-602 邮编:100025

投稿热线:010-59679076 59679077 发行热线:010-59679533 传真:010-59679056

投稿邮箱:ddy@vip.163.com 网址:www.dangdaiyiyao.com(网站改版中)