

白藜芦醇联合姜黄素对 SMMC-7721 肝癌细胞作用

杜琴, 胡兵*, 沈克平, 邓珊

(上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科中医肿瘤研究所, 上海 200032)

[摘要] 目的: 观察白藜芦醇联合姜黄素对体外人肝癌细胞 SMMC-7721 增殖和凋亡的影响及相关信号通路。方法: 不同浓度白藜芦醇、姜黄素及两药联合干预 SMMC-7721 细胞, MTT 法检测细胞增殖, 流式细胞术检测细胞凋亡、Hoechst 33258 染色检测细胞凋亡形态变化, 比色法检测半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)-3, caspase-8, caspase-9 酶活性, Western blot 法检测半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶切割底物(PARP)。结果: 与对照组相比, 白藜芦醇、姜黄素单独或联合作用 SMMC-7721 细胞均可抑制 SMMC-7721 细胞增殖, 两药联合后抑制作用更显著。白藜芦醇、姜黄素联合较单独用药可增强 SMMC-7721 细胞凋亡, 呈现凋亡形态改变, 白藜芦醇、姜黄素及联合组细胞凋亡率分别为 $(17.39 \pm 1.41)\%$, $(14.96 \pm 2.23)\%$, $(25.36 \pm 2.68)\%$; 同时提高 SMMC-7721 细胞 caspase-3, caspase-8 及 caspase-9 活性, 促使 PARP 蛋白剪辑。结论: 白藜芦醇、姜黄素联合使用可增强对人肝癌细胞 SMMC-7721 的抗癌作用, 并可能与 caspase-8, caspase-9/caspase-3/PARP 信号通路介导细胞凋亡相关。

[关键词] 肝癌; 白藜芦醇; 姜黄素; 细胞凋亡; 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶; 切割底物

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)09-0262-05

[DOI] CNKI:11-3495/R.20120224.1734.005 **[网络出版时间]** 2012-02-24 17:34

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120224.1734.005.html>

Combination of Resveratrol and Curcumin Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis in Human Hepatocarcinoma SMMC-7721 Cells

DU Qin, HU Bing*, SHEN Ke-ping, DENG Shan

(Department of Oncology, Institute of Traditional Chinese Medicine (TCM) in Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the combinational effects of resveratrol and curcumin on cell proliferation, apoptosis and the possible mechanisms in human hepatocarcinoma SMMC-7721 cells *in vitro*. **Method:** SMMC-7721 cells were treated with resveratrol or curcumin or both. Cell proliferation was detected by MTT assay. Cell apoptosis was detected by flow cytometry, apoptotic morphology was visualized by hoechst 33258 staining. Caspase-3, caspase-8 and caspase-9 activities were detected by colorimetric assay, and cleaved poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) was detected by Western blot. **Result:** Compared with the control, resveratrol and curcumin significantly inhibited the proliferation of SMMC-7721 cells. The combination of resveratrol and curcumin was found to be more effective in inhibiting growth ($P < 0.01$), and inducing apoptosis in SMMC-7721 as indicated by apoptotic morphological change and PI/Annexin V-FITC staining. The apoptosis rate of resveratrol, curcumin and combination group was $(17.39 \pm 1.41)\%$, $(14.96 \pm 2.23)\%$, and $(25.36 \pm 2.68)\%$ respectively. In addition, caspase-3, caspase-8 and caspase-9 were significantly activated by combinational treatment of resveratrol and curcumin, accompanied by increased PARP cleavage, and compared with either agent

[收稿日期] 20111031(009)

[基金项目] 上海市基础研究重点项目(09JC1413600); 龙华医院国家中医临床研究基地“龙医团队、龙医学者”项目(LYTD-04)

[第一作者] 杜琴, 硕士, 从事中西医结合肿瘤基础与临床研究, Tel: 021-64385700, E-mail: lsduqin123@126.com

[通讯作者] * 胡兵, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 从事肿瘤生物学、功能基因组与抗癌中药作用及配伍研究, Tel: 021-64385700, E-mail: beearhu@hotmail.com

alone. **Conclusion:** Combination of resveratrol and curcumin may elicit synergistic anti-cancer effects in human hepatocarcinoma SMMC-7721 cells, and associated with caspase-8, -9/caspase-3/PARP mediated apoptosis.

[**Key words**] hepatocarcinoma; resveratrol; curcumin; apoptosis; caspases; PARP

白藜芦醇(resveratrol, Res)为萘醌蒽类化合物,来源于虎杖等中药,具有防癌及抗肿瘤作用^[1-3];姜黄素(curcumin, Cur)来源于姜科植物郁金、姜黄、莪术等根茎提取物,在肿瘤的起始、进展过程中均有一定的预防和治疗作用^[4-5];但未见白藜芦醇联合姜黄素对肝癌细胞作用的研究报道。在中药配伍理论指导下^[6],本研究在人肝癌 SMMC-7721 细胞模型中,观察了白藜芦醇联合姜黄素对 SMMC-7721 肝癌细胞的抗癌作用及可能机制。

1 材料

1.1 细胞株及细胞培养 人肝癌 SMMC-7721 细胞购自中国科学院细胞库,培养于含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基(含青、链霉素各 $100 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$)中, $37 \text{ }^\circ\text{C}$, 5% CO_2 饱和湿度环境的条件下连续培养。取对数生长期细胞用于以下实验。

1.2 试剂 RPMI 1640 培养基和胰蛋白酶由 Gibco 公司提供,胎牛血清为 SAFC Biosciences 产品,二甲亚砜(DMSO)为国产分析纯。白藜芦醇(纯度 $\geq 99\%$)及姜黄素(纯度 $\geq 94\%$)购于 Sigma 公司,均用 DMSO 溶解、稀释,各组 DMSO 体积一致;MTT 为 Amresco 公司产品,Annexin V-FITC 凋亡检测试剂盒及细胞凋亡荧光 Hoechst 33258 检测试剂盒购于凯基生物, caspase-3, caspase-8 和 caspase-9 酶活性检测试剂盒均购于碧云天生物技术研究,兔抗鼠 PARP 抗体、 β -actin 抗体购自 Cell Signaling Technology 公司。

1.3 仪器 美国 NAPCO-5410 型二氧化碳培养箱,酶标仪(美国 Thermo Varioskan 公司);DXM1200 型倒置显微镜(日本 Nikon);流式细胞仪(美国 BD calibur 公司),电泳和转膜装置(美国 BIO-RAD 公司),Odyssey 双色红外荧光成像系统扫描仪(美国 LI-COR)。

2 方法

2.1 细胞增殖检测 取对数生长期 SMMC-7721 细胞,常规胰酶消化,调整细胞密度,按 4 000 个/孔接种细胞于 96 孔板中,贴壁 24 h 后加入不同浓度白藜芦醇和姜黄素,对照组加入等体积 DMSO,空白组不做处理,每组 3 个复孔。继续培养 48 h 后,每孔加入新鲜配制的质量浓度为 $5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 MTT 溶液 20 μL ,孵育 4 h 后弃培养基,每孔加 DMSO 150 μL ,轻

振荡 10 min,用酶标仪于 490 nm 处检测各孔吸光度(A)值,按公式计算细胞存活率细胞实验重复 3 次。

$$\text{存活率} = (A_{\text{实验}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}}) \times 100\%$$

2.2 Hoechst 33258 染色 对数生长期 SMMC-7721 细胞常规胰酶消化,调整细胞密度,以 2×10^4 个/孔细胞密度接种于 24 孔板中,24 h 后实验组分别加入终浓度 $40 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 白藜芦醇、 $10 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 姜黄素及两药联合加入组,对照组加入等体积 DMSO,继续培养 48 h 后弃培养基,PBS 洗涤 2 次,加入 Hoechst 33258 室温染色 5 min,荧光显微镜观察并拍照。

2.3 流式细胞仪检测 收集各组药物干预 48 h 后 SMMC-7721 细胞,PBS 洗涤 3 次,调整细胞密度至 $4 \times 10^5/\text{mL}$,离心 $2\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 5 min,加入 500 μL 结合缓冲液重悬细胞,依次加入 5 μL Annexin V 混匀,再加入 5 μL PI 充分混匀,避光 15 min,流式细胞仪检测各组细胞凋亡率。

2.4 Caspases 活性检测 常规胰酶消化 SMMC-7721 细胞,以 1×10^6 个/孔接种于 60 mm 培养皿中,24 h 后实验组分别加入终浓度 $40 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 白藜芦醇、 $10 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 姜黄素及两药联合加入,对照组加入等体积 DMSO,每组设 3 个平行孔,收集药物作用 48 h 后 SMMC-7721 细胞,常规裂解,离心去除 DNA,提取细胞蛋白,采用比色法测定 caspase-3, caspase-8 及 caspase-9 活性,具体操作参考试剂盒说明书进行。实验重复 3 次。

2.5 Western blot 收集药物作用后 SMMC-7721 细胞,加入含蛋白酶抑制剂的细胞裂解液($10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ PBS, 1% NP-40, 1 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ EDTA, 0.5% 脱氧胆酸钠, 0.1% SDS)裂解, $4 \text{ }^\circ\text{C}$, $16\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min,将上清液移至新的 EP 管中,蛋白检测试剂盒定量。按比例加入蛋白上样缓冲液 $100 \text{ }^\circ\text{C}$ 变性 15 min,在 8% 的 SDS 聚丙烯酰胺凝胶中电泳,湿式电转法将蛋白质转移至硝酸纤维膜,5% 脱脂奶粉封闭 1 h 后,与 PARP 或 β -actin 抗体 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 孵育过夜, PBST 洗涤 3 次后与荧光标记二抗 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 反应 1 h,再次洗膜 3~4 次后,Odyssey 双色红外荧光成像系统扫描并保存图片。

2.6 统计学处理 所得实验数据采用 SPSS 16.0

统计软件进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

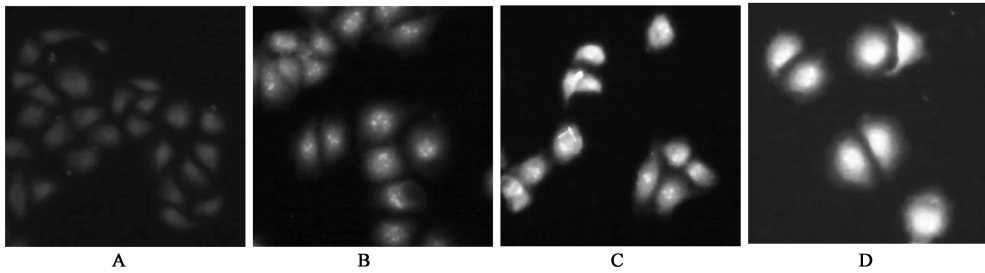
3 结果

3.1 白藜芦醇和姜黄素对 SMMC-7721 细胞增殖影响 MTT 实验结果显示, 药物干预 48 h 后, 与对照组比较, 不同浓度白藜芦醇及姜黄素实验组

表 1 不同浓度白藜芦醇及姜黄素对 SMMC-7721 细胞增殖的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Res / $\times 10^{-6}$ mol·L ⁻¹	存活率 /%	Cur / $\times 10^{-6}$ mol·L ⁻¹	存活率 /%
0	100 ± 0.42	0	100 ± 0.40
10	94.87 ± 1.53 ¹⁾	2	96.42 ± 1.99
20	73.26 ± 2.21 ²⁾	5	90.07 ± 1.14 ²⁾
40	63.69 ± 0.61 ²⁾	10	75.43 ± 2.19 ²⁾
80	54.55 ± 0.26 ²⁾	20	52.21 ± 0.65 ²⁾
160	32.03 ± 0.16 ²⁾	40	30.58 ± 1.04 ²⁾

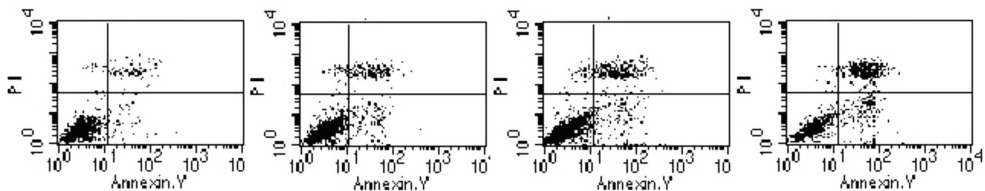
注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。



A. 对照组; B. Car 40×10^{-6} mol·L⁻¹; C. Res 10×10^{-6} mol·L⁻¹; D. Res-Car

图 1 白藜芦醇和姜黄素对细胞凋亡形态的影响 ($\times 100$)

3.3 白藜芦醇和姜黄素对 SMMC-7721 细胞凋亡率的影响 根据以上结果, 进一步采用 Annexin V-FITC/PI 双标法观察了白藜芦醇和姜黄素对 SMMC-7721 细胞凋亡率的影响, 白藜芦醇、姜黄素作用 48 h 后, 可促使 SMMC-7721 细胞凋亡, 两者联合作用后细胞凋亡率较单独用药明显增加, 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3, 图 2。



A. 对照组; B. Car 10×10^{-6} mol·L⁻¹; C. Res 40×10^{-6} mol·L⁻¹; D. Res-Car

图 2 白藜芦醇和姜黄素对 SMMC-7721 细胞凋亡影响

3.4 白藜芦醇和姜黄素对 SMMC-7721 细胞 caspases 活性影响 白藜芦醇、姜黄素作用 SMMC-

SMMC-7721 细胞增殖不同程度被抑制, 见表 1; 白藜芦醇、姜黄素联合作用组较单用白藜芦醇或姜黄素抑制作用更明显 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 白藜芦醇联合姜黄素对 SMMC-7721

增殖的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	浓度/ 10^{-6} mol·L ⁻¹	存活率/%
对照	0	100 ± 2.14
Cur	10	71.63 ± 3.89 ¹⁾
Res	40	61.79 ± 0.66 ¹⁾
Res-Cur	40 + 10	49.51 ± 3.54 ^{1,2)}

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与 Cur 或 Res 比较²⁾ $P < 0.01$ 。

3.2 白藜芦醇和姜黄素对 SMMC-7721 细胞凋亡形态影响 Hoechst 33258 荧光染色结果显示, 对照组 SMMC-7721 细胞呈弱荧光染色, 未见明显细胞核形态改变; 白藜芦醇和姜黄素作用 48 h 后, SMMC-7721 细胞吸收 Hoechst 33258 发出较强烈的蓝色荧光, 细胞核或细胞质内可见浓染致密的蓝色荧光颗粒, 见图 1。

表 3 白藜芦醇联合姜黄素对 SMMC-7721

凋亡率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	浓度/ 10^{-6} mol·L ⁻¹	凋亡率/%
对照	0	4.2 ± 0.25
Cur	10	14.96 ± 2.23 ¹⁾
Res	40	17.39 ± 1.41 ¹⁾
Res-Cur	40 + 10	25.36 ± 2.68 ^{1,2)}

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与 Cur 或 Res 比较²⁾ $P < 0.05$ 。

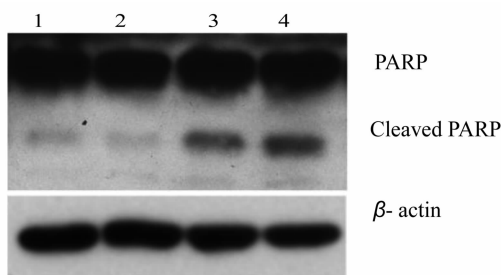
7721 细胞 48 h, 细胞中 caspase-3, caspase-8 及 caspase-9 活性显著增强, 与对照组比较有明显统计

学差异 ($P < 0.01$);白藜芦醇与姜黄素合用组 caspase-3, caspase-8 及 caspase-9 活性提高较白藜芦醇或姜黄素单用差异有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 4。

表 4 白藜芦醇和姜黄素对 SMMC-7721 细胞 caspase-3/9/8 活性影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	浓度/ $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	酶活性/U		
		caspase-3	caspase-8	caspase-9
对照	0	0.79 ± 0.06	3.51 ± 1.36	0.68 ± 0.32
Cur	10	$23.46 \pm 0.14^{1)}$	$22.45 \pm 2.27^{1)}$	$16.01 \pm 1.26^{1)}$
Res	40	$27.54 \pm 2.781^{1)}$	$39.23 \pm 0.84^{1)}$	$17.1 \pm 2.26^{1)}$
Res-Cur	40 + 10	$77.42 \pm 4.12^{1,2)}$	$68.87 \pm 3.26^{1,2)}$	$26.43 \pm 3.09^{1,2)}$

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$;与 Cur 或 Res 比较²⁾ $P < 0.01$ 。



1. 对照组;2. 姜黄素 $10 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组;
3. 白藜芦醇 $40 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组;4. 白藜芦醇联合姜黄素组

图 3 白藜芦醇和姜黄素对 SMMC-7721 细胞 PARP 剪辑影响

4 讨论

肝癌是常见恶性肿瘤之一,在全球男性和女性中的发病率分别为第 5 位和第 7 位,肝癌在我国具有较高发病率及死亡率,并呈上升趋势^[7];联合用药对提高中晚期肝癌疗效具有重要意义。本研究结果亦显示白藜芦醇、姜黄素均可抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞的增殖,白藜芦醇与姜黄素合用可显著增强对 SMMC-7721 细胞增殖的抑制,提示白藜芦醇联合姜黄素具有一定协同或增强抗肝癌作用。

细胞凋亡,即程序性细胞死亡(programmed cell death),是细胞在一定的生理或病理条件下,受内在基因调控的自动结束生命的过程,是药物治疗肿瘤的主要机制之一。凋亡细胞呈特殊性形态学改变,如染色质浓缩、凝聚,细胞核碎裂,产生凋亡小体等^[8-9]。本研究发现白藜芦醇及姜黄素作用后细胞出现明显凋亡形态改变,SMMC-7721 细胞吸收 Hoechst 33258,发出强烈的蓝色荧光,细胞核或细胞质内可见浓染致密的蓝色荧光颗粒及明显核形态变化;同时 Annexin V-FITC/PI 染色结合流式细胞仪检测结果显示,白藜芦醇联合姜黄素可将凋亡率由对照组 4.2% 提高到 25.36%,提示白藜芦醇联合姜黄

素可显著促使 SMMC-7721 细胞凋亡,参与抗肝癌作用。

目前研究证实,细胞凋亡主要有内源性(intrinsic pathway)和外源性(extrinsic pathway)两种通路,caspase-3 是内外源通路细胞凋亡共同执行蛋白酶,在正常细胞中 caspase-3 以酶原形式存在于胞浆,细胞凋亡早期阶段,caspase-3 被上游信号激活:外源性通路中,胞外配体(如 FasL/TRAIL 等)结合死亡受体(如 FAS/TRAIL-R 等)发生寡聚化,活化 FAS 相关死亡域蛋白(FADD),通过募集 caspase-8 形成死亡信号诱导复合物,活化 caspase-8 可激活下游 caspase-3 等凋亡执行蛋白;内源性通路中,caspase-9 是其重要的始动因子,caspase-9 前体与细胞色素 C(cytoC)、凋亡蛋白酶激活因子 1(Apaf1)形成凋亡复合体并发生自我活化,活化后激活 caspase-3^[8-9]。活化 caspase-3 进而裂解下游蛋白底物如 PARP,将 PARP 剪切为 89×10^3 和 24×10^3 2 个片段,失去 DNA 修复功能,诱发细胞凋亡^[10-12]。本实验结果显示,白藜芦醇联合姜黄素可活化 SMMC-7721 细胞 caspase-3, caspase-9, caspase-8,导致 PARP 剪切,提示白藜芦醇联合姜黄素可通过内外源通路促使 SMMC-7721 细胞凋亡。

研究结果显示白藜芦醇、姜黄素可一定程度抑制 SMMC-7721 细胞增殖,诱导细胞凋亡;白藜芦醇与姜黄素合用较单独用药可显著抑制 SMMC-7721 细胞增殖,诱导细胞凋亡,可能与活化 caspase-8, caspase-9, caspase-3 活性及 PARA 相关。

[参考文献]

[1] 刘小丽,张伟,符毅文. 虎杖中白藜芦醇的超声提取及其抗氧化性研究[J]. 中成药, 2011, 33(1):150.
[2] 李宇翔,王丽,唐书明,等. 虎杖 HPLC 指纹图谱研

体重对糖尿病肾病大鼠尿蛋白检测的影响分析

周淑红^{1,2}, 吕宏军¹, 施秉银^{1*}, 崔波¹, 徐利¹

(1. 西安交通大学医学院第一附属医院内分泌科, 西安 710061;
2. 甘肃省人民医院内分泌科, 兰州 730000)

[摘要] 目的:探讨体重对实验性糖尿病肾病大鼠尿蛋白检测的影响。方法:清洁级健康雄性SD大鼠72只,随机分为糖尿病组(DM组, $n=45$)和对照组(NC组, $n=27$),糖尿病组大鼠一次性腹腔注射STZ $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。两组大鼠分别在第4, 8, 12, 16周留取24 h尿液,用放免法检测尿白蛋白,监测体重(BW),同时检测肾脏功能和形态。结果:尿白蛋白/肌酐(UACR)在两组间无差异;尿白蛋白(UTP),尿白蛋白排泄率(UAER), UTP/BW , UAER/BW , UACR/BW 在4个时间点DM组高于NC组($P < 0.05$);5种尿蛋白不同评价指标与肾脏功能形态指标无相关性。结论:体重对糖尿病大鼠UACR的指标评价影响最明显。5种尿蛋白的评价指标在糖尿病肾病早期不能动态完全反映肾脏病理损害变化。

[关键词] 体重;尿蛋白指标;糖尿病;动物模型

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)09-0266-04

Influence of Body Weight on Urine Albumin Levels Detected in Experimental Diabetic Nephropathy Rats

ZHOU Shu-hong^{1,2}, LV Hong-jun¹, SHI Bing-yin^{1*}, CUI Bo¹, XU Li¹

(1. Department of Endocrinology, First Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;
2. Department of Endocrinology, People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, China)

[收稿日期] 20111204(009)

[第一作者] 周淑红,副主任医师,博士研究生,从事糖尿病肾病,E-mail:zshlz1973@126.com

[通讯作者] *施秉银,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:shibingy@126.com

- 究与应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5):78.
- [3] Fulda S. Resveratrol and derivatives for the prevention and treatment of cancer[J]. Drug Discov Today, 2010, 15(17/18):757.
- [4] 李林,殷放宙,陆兔林,等. 莪术与三棱配伍前后姜黄素煎出率变化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13):28.
- [5] God A, Kunnumakkara A B, Aggarwal B B. Curcumin as 'Curecumin': from kitchen to clinic [J]. Biochemical Pharmacology, 2008, 5(4):787.
- [6] 杜琴,胡兵,沈克平. 抗癌中药配伍研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13):232.
- [7] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69.
- [8] Brown J M, Attardi L D. The role of apoptosis in cancer development and treatment response [J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(3): 231.
- [9] Indran I R, Tufo G, Pervaiz S, et al. Recent advances in apoptosis, mitochondria and drug resistance in cancer cells [J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1807(6):735.
- [10] Zhang C Z, Zhang H T, Chen G G, et al. Trichostatin A sensitizes HBx-expressing liver cancer cells to etoposide treatment [J]. Apoptosis, 2011, 16(7):683.
- [11] Selvendiran K, Ahmed S, Dayton A, et al. HO-3867, a curcumin analog, sensitizes cisplatin-resistant ovarian carcinoma, leading to therapeutic synergy through STAT3 inhibition [J]. Cancer Biol Ther, 2011, 12(9):837.
- [12] 陈旭,王娟,蒋晓山,等. 莪术醇对肺癌A549细胞凋亡诱导因子-聚ADP核糖聚合酶及Caspase-3表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 17(19):157.

[责任编辑 邹晓翠]