

去甲斑蝥素对恶性肿瘤细胞凋亡机制的研究

陈丽丽 李晓辉 张剑白[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院儿科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 去甲斑蝥素(norcantharidin, NCTD)是从传统中药斑蝥中提取出的新型抗肿瘤药物,目前主要用于消化道肿瘤、肝癌、白细胞减少症等疾病的治疗。肿瘤的发生机制十分复杂,目前认为肿瘤不仅是增殖和分化异常的疾病,同时也是凋亡异常的疾病,所以诱导肿瘤细胞发生凋亡已成为目前肿瘤治疗的新的途径。NCTD 对肿瘤细胞抑制作用的机制尚未完全阐明,但现有的很多研究表明,NCTD 对许多肿瘤细胞起抑制作用主要体现在诱导肿瘤细胞凋亡方面,从而使恶性肿瘤达到临床缓解及治愈。本文就 NCTD 诱导恶性肿瘤细胞凋亡机制的研究做一简要综述。

关键词: 去甲斑蝥素(NCTD) 肿瘤细胞 凋亡 机制

中图分类号: R285.5, R730.231 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2012)06-1183-04

Norcantharidin on the Role of Tumor Cell Apoptosis

CHEN Li-li, LI Xiao-hui, ZHANG Jian-bai[△]

(Pediatrics, The First Affiliated Hospital Of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

ABSTRACT: Norcantharidin(NCTD), as a new anticancer drug, is extracted from traditional Chinese medicines. It's mainly applied to the treatment of diseases such as gastrointestinal cancer, liver cancer and leucopenia at present. The pathogenesis of tumor is very complex. It is not only the disease of abnormal proliferation and differentiation, but also the disease of abnormal apoptosis, and the method of the Induction of apoptosis has provided a new way for curing tumour disease at present. The inhibition mechanism of tumor cells have not yet fully understood, but many of the existing research shows that NCTD has inhibitory action for many tumor cells, mainly embodied in the aspect of the induction of apoptosis, so that to reach clinical remission and cure approach. This article gives an overview about the inhibition mechanism of NCTD on tumor cells apoptosis.

Key words: Norcantharidin (NCTD); Tumour cell; Apoptosis; Mechanism

Chinese Library Classification: R285.5, R730.231 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)06-1183-04

前言

恶性肿瘤的发病率呈逐年上升趋势,已成为严重威胁人类健康的首要疾病。随着肿瘤分子发病机制的阐明,发现肿瘤的发生是一个多阶段逐步演变的过程,包括肿瘤细胞的增殖、分化和凋亡等过程出现异常,而肿瘤的治疗方法除了手术外,主要是通过放疗、化疗来达到治愈或临床缓解。目前通过某种途径使肿瘤细胞重新获得凋亡能力,使肿瘤细胞恢复细胞凋亡与细胞增殖的平衡,已成为现代肿瘤治疗的新观点和出发点。去甲斑蝥素是一种从传统中药斑蝥中提取出的新型抗肿瘤药物,目前主要用于消化道肿瘤、肝癌、白血病减少症等疾病的治疗,其治疗恶性肿瘤的主要作用机制是诱导肿瘤细胞发生凋亡,从而抑制肿瘤生长。本文就去甲斑蝥素对诱导恶性肿瘤细胞发生凋亡机制的研究做一简要综述。

1 NCTD 的概述

斑蝥^[1]属昆虫纲,鞘翅目,为芫青科昆虫南方大斑蝥或黄黑

小斑蝥的干燥全虫。斑蝥在我国应用已有两千多年的历史,主要用于消化道肿瘤、肝炎及白细胞低下等疾病的治疗。研究证明斑蝥抗治疗作用的有效成分是 NCTD。NCTD^[2]是斑蝥素去 1,2 位甲基后由呋喃与马来酸酐按 Diels-Alder 加成反应后催化氢化制成的属于人工合成的一种新型抗癌药物。大量的体内外实验及临床应用证实,NCTD 对常见肿瘤,如原发性肝癌、食道癌、肺癌、贲门癌、肠癌、乳腺癌、卵巢癌有抑制作用,其抑制作用主要体现在诱导细胞凋亡方面,同时与斑蝥素相比,NCTD 在保留抗肿瘤作用的同时,对泌尿系统的刺激作用等不良反应明显减少,且具有升高白细胞、提高机体免疫功能的优点。

2 NCTD 的作用机制

2.1 NCTD 对免疫系统的影响和增加白细胞的作用

NCTD 是目前唯一具有升高白细胞作用的抗肿瘤药物。实验发现,NCTD 能促进小鼠骨髓造血干细胞的增殖,产生 IL-1 β 、TNF- α 和 CSA 等细胞因子,增加白细胞从骨髓释放入循环池^[3]。这种独特的升高白细胞作用,早期可能是加速骨髓成熟或释放所致,后期则可能是与促进造血干细胞的增值并向粒-单核细胞系祖细胞不断分化有关。

2.2 NCTD 在诱导肿瘤细胞凋亡中的作用机制

2.2.1 NCTD 影响细胞增殖周期、诱导细胞凋亡 NCTD 对多种肿瘤细胞的抑制作用主要是通过抑制蛋白磷酸酯 1(PP1)和蛋

作者简介 陈丽丽(1985-),女,硕士研究生,主要研究方向:小儿血液系统疾病, E-mail: prefer-sky@163.com

[△]通讯作者 张剑白(1956-),女,主任医师,硕士生导师,主要研究方向:小儿血液系统疾病。E-mail: zjbhmu@126.com

(收稿日期: 2011-09-06 接受日期: 2011-09-30)

白磷酸酯酶 2a(PP2A)的活性,进而调节磷酸化作用以及脱磷酸化作用,从而对细胞增值周期产生影响。Rolf Rauh^[4]等认为 NCTD 是蛋白磷酸酶 1 (PP1) 和蛋白磷酸酶 2A (PP2A) 的抑制剂,参与细胞凋亡,信号转导通路和细胞周期的进程等过程。NCTD 发挥作用可能是稳定 p53 的磷酸化蛋白,磷酸酶的抑制作用,从而增强 p53 的能力以发挥其作用。李先茜^[5]等对人肝癌 SMMC7721 细胞经 NCTD 作用的研究结果发现 NCTD 干扰了其细胞周期,使 G0/G1 期细胞减少, S 期细胞比例相对增多,提示癌细胞较多被阻滞于 S 期,并抑制了肿瘤细胞的增殖。曹秋菊^[6]等发现 NCTD 可能通过促进线粒体热休克蛋白及 p53 的表达来激活半胱氨酸蛋白酶 (caspase) -3 依赖的凋亡通路,并且在引发内质网胁迫之后,通过抑制胞外信号调节激酶(ERK)的活性影响 M 期阻滞,从而促进肿瘤细胞的凋亡。孙健^[7]等研究结果显示人鼻咽癌 CNE1 细胞在 NCTD 作用后生长有明显的抑制作用,并诱导 CNE1 细胞凋亡,使细胞周期阻滞于 G2 期,抑制细胞分裂,且呈时间和剂量依赖性。刘季芳^[8]等研究人肾癌 786-0 细胞发现 NCTD 作用后 S 期细胞明显降低, G2/M 期细胞明显升高,呈 G2/M 期阻滞现象。

2.2.2 NCTD 影响凋亡相关蛋白的表达 有研究 NCTD 作用于人食管癌 Eca109 细胞后 Fas、caspase8 和 caspase3 的蛋白表达水平以及 caspase8 和 caspase3 mRNA 的表达水平均增加, c-FLIP 的蛋白表达水平降低, 而且有比较明显的时效关系,表明 NCTD 抑制 Eca109 细胞的生长机制可能是启动细胞凋亡信号转导系统,凋亡信号通过细胞质信号蛋白传递至细胞凋亡的执行人 caspase,再由激活的 caspase 对其特异性底物进行降解,最终 caspase3 的活化导致细胞 DNA 的裂解,造成细胞凋亡^[9-11]。Yue-Zu Fan^[12]等研究结果表明,NCTD 能影响增殖相关的基因蛋白 PCNA 和 Ki-67 的表达及细胞周期调控相关基因蛋白 D1 和 P27,这可能是去甲斑蝥素抑制人胆囊癌 GBC-SD 细胞的增殖和生长的机制之一。Jinling Luan^[13]指出 NCTD 导致 A549 细胞 Bcl-2/Bax 的蛋白质的比例减少与向下调节抗凋亡蛋白 Bcl-2 和向上调促凋亡蛋白 Bax 的水平有关,且有比较明显的浓度依赖性。梁莉^[14]等研究发现经 NCTD 作用的 MCF-7^{ad} 细胞突变型 p53 蛋白、Bcl-2 蛋白表达水平降低,促进 MCF-7^{ad} 细胞的凋亡,抑制细胞的生长。安巍巍^[15]等通过研究 NCTD 作用于 HeLa 细胞发现 caspase-3、-8 的酶活力明显增高,提示细胞膜死亡受体相关的 caspase 信号转导与 NCTD 诱导 HeLa 细胞凋亡有关。傅锦业^[16]等实验证明, NCTD 可能是通过影响 GBC-SD 细胞增殖相关基因蛋白 PCNA 和 Ki-67 的表达来抑制人胆囊癌 PCNA 的细胞增殖。

2.2.3 NCTD 对肿瘤细胞线粒体呼吸控制率及酶活性的影响 李先茜^[17]等在 NCTD 诱导人肝癌 SMMC7721 细胞凋亡的过程中指出 NCTD 通过使线粒体释放入胞浆的细胞色素 c 明显增多, caspase3 酶原被剪切激活, AIF 被活化, 且其活化程度呈浓度依赖性, 并随 NCTD 的剂量增加, Bax 的表达水平上升, 而 Bcl2 的表达水平下降, 从而能显著抑 SMMC7721 细胞增殖, 并可通过内源性线粒体信号转导途径诱导细胞凋亡。沈海山^[18]等研究 T24 细胞,发现在 NCTD 后可以通过 Apo2L/TRAIL- Caspase-8 和 Fas/fasL- 线粒体 -Caspase-9 途径激活 Caspase 家族, 导致 T24 细胞凋亡。David^[19]等发现斑蝥素和 NCTD 降低了肝

白血病因子 (HLF) 的蛋白表达水平并且在急性髓系白血病细胞系 MV4-11 中通过调节一些控制生存通路的分子, 包括 HLF, SLUG, NFIL3 和 c-myc 的表达, 从而诱导 p-53 和线粒体半胱天冬酶级联, 最终诱导细胞凋亡。

2.2.4 NCTD 破坏肿瘤细胞超微结构, 抑制瘤细胞生长分裂 张泰松^[20]等总结 NCTD 可引起 K562 细胞出现典型的细胞凋亡形态, 表现为染色质不可逆性固缩, 破坏 M/G1 转换期染色质及核膜、核孔的重新组建。孙震晓^[21]等发现斑蝥素及 NCTD 可以诱导 K562 细胞发生凋亡, 细胞凋亡发生在有丝分裂期, 首先 M 期阻滞, 随后染色体断裂、多极或不对称分离, 继而染色质凝集成若干团块、胞浆浓缩, 最后胞膜内陷或以类似出芽的方式形成凋亡小体而消亡。许欣^[9]等用 NCTD 能够抑制食管癌 Eca109 细胞的增殖, 电子显微镜下观察发现细胞微绒毛卷缩, 高尔基体和线粒体等细胞器衰退, 出现典型的凋亡细胞; Yue-Zu Fan^[12]等研究发现 NCTD 作用某些 GBC-SD 细胞的染色质在光学显微镜下观察会出现细胞皱缩, 细胞质液泡膜出芽, 核碎裂, 染色体凝集, 微绒毛减少, 线粒体肿胀, 核收缩, 染色体凝集等典型的细胞凋亡的形态学改变。

2.2.5 NCTD 对 DNA 的影响 Yue-Zu Fan^[12]等提出 NCTD 抑制人胆囊癌 GBC-SD 细胞生长的机制可能是使 DNA 合成受阻, 影响细胞的新陈代谢最终导致细胞凋亡, 从而抑制肿瘤细胞增殖。研究证实 NCTD 可使 DNA 复制起始蛋白 Cdc6 出现断裂, 并呈剂量依赖性, 及抑制多种肿瘤细胞如 HL-60 细胞株、HeLa 细胞的 DNA 复制^[22,23], 也发现 NCTD 可使 L929 细胞、HepG2 细胞、Eca109 细胞的 DNA 出现明显的 " 梯子状 " 条带, 出现细胞凋亡, 抑制细胞生长^[9,24,25]。

2.3 NCTD 在白血病细胞凋亡中的作用

白血病 (leukemia) 是造血组织中某一血细胞系统过度增生, 浸润到各组织和器官, 从而引起一系列临床表现的恶性血液病。白血病发生机制尚未完全明了, 认为重要机制同样是细胞凋亡。表现为凋亡抑制基因表达增强或 (和) 凋亡活化基因受抑。细胞凋亡是在基因调控下的一种细胞的程序性死亡。各种白血病细胞系对药物的敏感性取决于在培养中产生自发凋亡的数目, 如细胞自发凋亡的比例较高, 对药物敏感, 反之则不敏感^[26]。这说明白血病的细胞增多不仅由于过度增殖, 同时也存在生存期的过度延长。细胞增生和细胞凋亡之间的平衡是多细胞生物体维持自身稳定的重要因素, 如细胞凋亡受阻或细胞增殖失控都可导致肿瘤形成。因此通过某种途径使白血病细胞重新获得凋亡能力, 恢复细胞凋亡与细胞增殖的平衡, 已成为白血病治疗的新出发点。诱导白血病细胞凋亡为目标的新的治疗模式开始形成, 许多研究以证明 NCTD 在白血病细胞凋亡中同样起作用。李金龙^[27]等在对 HL60 细胞研究中指出 NCTD 作用后的细胞, DNA 复制受到抑制, 细胞周期出现明显的 S 期累积, 并呈剂量依赖性趋势; 同时观察到 G2/M 的阻滞, 且调控 G2/M 周期进程的调节蛋白 Cdk1、Cyclin B1 及 Cdc 25C 蛋白表达下调。NCTD 可抑制 HL60 细胞 DNA 复制、下调周期调控蛋白从而干扰肿瘤细胞的周期进程。据郭建芬^[22]等报道, NCTD 对人早幼粒白血病 HL-60 细胞株 DNA 合成有明显的抑制作用, 且抑制作用随药物浓度的增加和作用时间的延长而增强。研究发现 NCTD 可抑制人白血病 HL-60 细胞增殖, 其机制与

其可抑制 DNA 复制、干扰细胞生长周期、影响细胞分裂周期蛋白 6(CDC6)的合成有关^[28,29]。同样,研究发现 NCTD 作用于慢性粒细胞白血病细胞株 K562 可调节白血病细胞相关癌基因和抑癌基因的表达,如 Bcl-2、E2F1 和 E2F3 基因表达显著降低, RB1 和 P53 表达显著增高,从而诱导白血病细胞发生凋亡^[30]。

3 展望

肿瘤细胞周期的阻滞和诱导肿瘤细胞的凋亡是化疗药物作用肿瘤细胞的重要机制之一,正常细胞与肿瘤细胞的增殖都有赖于细胞周期的运行,肿瘤治疗的中心环节就是干扰肿瘤细胞的细胞周期,从而使肿瘤细胞增殖速率减慢或诱导细胞走向死亡,许多药物抗肿瘤能力的强弱与其阻滞周期和诱导凋亡的作用相平行。目前用于肿瘤化疗、诱导细胞凋亡的药物主要包括拓扑异构酶抑制剂、烷化剂、抗代谢剂、分化诱导剂、植物类等药物。尽管化疗有效,但它们在杀伤恶性肿瘤细胞的同时对正常细胞也可造成不同程度的伤害。随着研究的深入,传统中药在恶性肿瘤治疗中的作用得到越来越多学者的认可。NCTD 是我国合成的一种新型低毒的抗肿瘤药物,它疗效显著,毒副作用小。并且由于其独特的升高白细胞、调节免疫等作用使其备受推崇。随着分子生物学技术的发展,其抗肿瘤作用的分子机制已逐步得到阐明。目前,临床上 NCTD 主要以片剂和注射剂为主。随着 NCTD 的基础研究的深入,作用机制的进一步阐明,对更多肿瘤细胞的抑制作用会进一步研究,其在多种肿瘤的治疗中将可能发挥越来越大的作用,同时,亦可能进一步用于白血病的治疗。

参考文献(References)

- [1] 安中原,王正,赵越.斑蝥素及其衍生物的抗肿瘤研究进展[J].亚太传统医药,2009,5(1):128-130
An Zhong-yuan, Wang Zheng, Zhao Yue. Progress of anti-tumor with cantharidin and its analogues [J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2009, 5(1): 128-130
- [2] 汤华清,毕容,刘小河.斑蝥及斑蝥制剂的临床应用现状[J].中国民族民间药,2010,(21):54-55
Tang Hua-qing, Bi rong, Liu Xiao-he. Clinical application of Cantharidin and Cantharidin preparations [J]. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy, 2010, (21): 54-55
- [3] 孙震晓,李家实.去甲基斑蝥素抗肿瘤研究热点[J].西北药学杂志,1998,13(5):227-228
Sun Zhen-xiao, Li Jia-shi. Research focus on the anti-tumor of norcantharidin [J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 1998, 13 (5): 227-228
- [4] Rolf Rauh, Stefan Kahl, Herbert Boechzelt, et al. Molecular biology of cantharidin in cancer cells[J]. Chinese Medicine, 2007, 2(8)
- [5] 李先茜,邵世和,傅桂莲,等.去甲基斑蝥素诱导人肝癌细胞凋亡的研究[J].山东医药,2010,50(25):9-11
Li Xian-qian, Shao Shi-he, Fu Gui-lian, et al. Research of norcantharidin induced apoptosis with human hepatoma carcinoma[J]. Shandong Medical Journal, 2010, 50(25): 9-11
- [6] 曹秋菊,田志华,孙晟等.人胃癌 BGC-823 细胞中去甲基斑蝥素抑癌作用机理的蛋白质组学研究 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2009, 36(9): 1114-1121

- Cao Qiu-ju, Tian Zhi-hua, Sun Sheng, et al. Determination of Norcantharidin-associated Proteins by Comparative Proteomic Analysis in BGC-823 Cells [J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2009, 36(9): 1114-1121
- [7] 孙健,王炎,王国娟,等.去甲基斑蝥素诱导人鼻咽癌细胞 CNE1 凋亡的实验研究[J].中国医药科学,2011,1(17):28-29
Sun Jian, Wang Yan, Wang Guo-juan, et al. Research of norcantharidin on apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma cell line CNE1[J]. China Medicine and Pharmacy, 2011, 1(17): 28-29
- [8] 李季芳,李文,潘东晓.去甲基斑蝥素诱导人肾癌 786-0 细胞凋亡的体外研究[J].中国现代医药杂志,2009,11(6):15-17
Liu Ji-fang, Li Wen, Pan Dong-xiao. Studies on norcantharidin-induced apoptosis on renal carcinoma 786-0 cell in vitro [J]. Modern Medicine Journal of China, 2009, 11(6): 15-17
- [9] 许欣,彭林涛.去甲基斑蝥素诱导人食管癌 Eca109 细胞凋亡及其作用机制[J].肿瘤,2010,30(8):666-670
Xu Xin, Peng Lin-tao. Induction of Norcantharidin on Esophageal carcinoma Eca109 cells apoptosis and its mechanism [J]. Tumor, 2010, 30(8): 666-670
- [10] 赵泽明,范跃祖,陈春球.去甲基斑蝥素对人胆囊癌侵袭转移的抑制作用及机制 [J]. 肿瘤, 2006, 26(8): 724-727
Zhao Ze-ming, Fan Yue-zhu, Chen Chun-qiu. Inhibitory effects of norcantharidin on invasion and metastasis of human gallbladder carcinomas in vivo and its mechanism [J]. Tumor, 2006, 26(8): 724-727
- [11] 李琦,范忠泽,孙珏,等.去甲基斑蝥素微球介入治疗对大鼠肝癌细胞凋亡和细胞增殖相关基因表达影响的研究[J].肿瘤,2006,26(8):708-712
Li Qi, Fan Zhong-ze, Sun Yu, et al. Effect of interventional therapy with norcantharidin microspheres on proliferation and apoptosis-related gene expression of rat hepatic carcinoma cells [J]. Tumor, 2006, 26 (8): 708-712
- [12] Yue-Zu Fan, Jin-Ye Fu, Ze-Ming Zhao, et al. Inhibitory effect of norcantharidin on the growth of human gallbladder carcinoma GBC-SD cells in vitro [J]. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International, 2007, 6(1): 72-80
- [13] Jinling Luan, Huiying Duan, Qian Liu, et al. Inhibitory effects of norcantharidin against human lung cancer cell growth and migration[J]. Cytotechnology, 2010, 62: 349-355
- [14] 梁莉,贾延珍,朱应葆,等.去甲基斑蝥素对乳腺癌细胞系 MCF-7adr 生长与凋亡的影响 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 12(7): 490-493
Liang Li, Jia Yan-zhen, Zhu Ying-bao, et al. Effects of norcantharidin on the growth and apoptosis of breast cancer cell line MCF-7adr[J]. Chinese Clinical Oncology, 2007, 12(7): 490-493
- [15] 安巍巍,王敏伟,龚显峰,等.去甲基斑蝥素通过半胱氨酸天冬氨酸酶诱导 HeLa 细胞凋亡[J].中国病理生理杂志,2005,21(3):417-421
An Wei-wei, Wang Min-wei, Gong Xian-feng, et al. Norcantharidin induces HeLa cells apoptosis through caspases pathway [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2005, 21(3): 417-421
- [16] 傅锦业,范跃祖,赵泽明,等.去甲基斑蝥素对人胆囊癌 GBC-SD 细胞系增殖相关基因蛋白 PCNA、K-i 67 的影响 [J]. 同济大学学报(医学版),2003,24(5):374-377
Fu Jin-ye, Fan Yue-zu, Zhao Ze-ming, et al. Influence of Norcantharidin on the Expression of Proliferation-related Gene Proteins: PCNA

- and Ki-67 of GBC-SD Cells in Human Gallbladder Carcinomas [J]. Journal of tongji university (medical science), 2003,24(5):374-377
- [17] 李西茜, 邵世和, 韩晓红, 等. 去甲斑蝥素通过线粒体信号转导途径诱导人肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡 [J]. 中国免疫学杂志, 2010, 26(7): 611-615
- Li Xian-qian, Shao Shi-he, Han Xiao-hong, et al. Norcantharidin induces apoptosis in SMMC-7721 cells through mitochondrial pathways[J]. Chinese Journal of Immunology, 2010, 26(7): 611-615
- [18] 沈海山, 刘利维, 韩瑞发. 去甲斑蝥素抑制人膀胱肿瘤 T24 细胞增殖的作用[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2008, 14(5): 456-459
- Shen Hais-han, Liu Li-wei, Han Rui-fa. Inhibitory Effect of Norcantharidin on Proliferation of Human Bladder Cancer Cell T24 [J]. Chinese Journal of Surgery of Integrated Traditional and Western Medicine, 2008, 14(5): 456-459
- [19] David C. Dom, Cynthia A. Kou, Kim J, et al. The effect of cantharidins on leukemic stem cells [J]. Int J Cancer, 2009, 124 (9): 2186-2199
- [20] 张泰松, 程树仓, 臧恒昌, 等. 去甲斑蝥素诱导细胞凋亡的研究进展[J]. 海峡药学, 2005, 17(3): 125-127
- Zhang Tai-song, Cheng Shu-chang, Zhang Heng-chang, et al. Research Progresses on tumour cells apoptosis induced by Norcantharidin[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2005, 17(3): 125-127
- [21] 孙震晓, 魏育林, 赵天德, 等. 斑蝥素及去甲斑蝥素诱导人红白血病 K562 细胞凋亡的细胞学研究[J]. 解剖学报, 2000, 31(1): 56-60
- Sun Zhen-xiao, Wei Yu-lin, Zhao Tian-de, et al. Studies on apoptotic ctology of K562 human myeloid leukemia cells induced by cantharidin and norcantharidin [J]. acta anatomica sinica, 2000, 31 (1): 56-60
- [22] 郭建芬, 李广元, 翁其亮, 等. 去甲斑蝥素在体外对白血病细胞核酸和蛋白质合成的影响 [J]. 西安医科大学学报, 1994, 15(3): 227-229
- Guo Jang-fen, Li Guang-yuan, Weng Qi-liang, et al. Effects of norcantharidin on nucleic acid and protein synthesis in leukemic cells in vitro[J]. Journal of Xi'an Medical University, 1994, 15(3): 227-229
- [23] 李金龙, 蔡于琛, 胡志明, 等. 去甲斑蝥素对肿瘤细胞 DNA 复制起始蛋白 Cdc6 的抑制作用 [J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(8): 1851-1853
- Li Jin-long, Cai Yu-chen, Hu Zhi-ming, et al. Norcantharidin inhibits DNA replication initiation protein Cdc6 in cancer cells [J]. J South Med Univ, 2010, 30(8): 1851-1853
- [24] 安巍巍, 薛莲, 王敏伟, 等. 去甲斑蝥素诱导小鼠肺纤维瘤 L929 细胞凋亡 [J]. 中国癌症杂志, 2005, 15(1): 22-25
- An Wei-wei, Xue Lian, Wang Min-wei, et al. W ei-w ei, Apoptosis of L929 cells induced by norcantharidin [J]. China Oncology, 2005, 15 (1): 22-25
- [25] 张金梅, 吴杰, 常城, 等. 去甲斑蝥素对肝癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国肿瘤生物治志, 2011, 18(1): 33-37
- Zhang Jin-mei, Wu Jie, Chang Cheng, et al. Effect of norcantharidin on proliferation and apoptosis of hepatoma HepG2 cells [J]. Chin J Cancer Biother, 2011, 18(1): 33-37
- [26] Smith BD, Bambach BJ, Vala MS, et al. Inhibited apoptosis and drug resistance in acute myeloid leukaemia [J]. Br J Haematol, 1998, 1102 (4): 1042-1049
- [27] 李金龙, 蔡于琛, 胡志明, 等. 去甲斑蝥素干扰 HL60 肿瘤细胞周期及其机制研究[J]. 中草药, 2010, 4(18): 1315-1318
- Li Jin-long, Cai Yu-chen, Hu Zhi-ming, et al. Interference of Norcantharidin on the cell cycle of HL60 cells and its mechanism[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2010, 4(18): 1315-1318
- [28] Liu Qian, Duan Hui-ying, Luan Jin-ling, et al. Effects of theanine on growth of human lung cancer and leukemia cells as well as migration and invasion of human lung cancer cells [J]. Cytotechnology, 2009, 59(3): 211-217
- [29] Chen Yi-chun, Chang Shi-chuan, Wu Ming-hsi, et al. Norcantharidin reduced cyclins and cytokines production in human peripheral blood mononuclear cells[J]. Life Sci, 2009, 84(7-8): 218-226
- [30] 李有杰, 张帅, 王萍玉, 等. 去甲斑蝥素致凋亡白血病细胞基因表达的变化[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(21): 1662-1664
- Li You-jie, Zhang Shuai, Wang Ping-yu, et al. Changes of Gene Expression in Apoptotic Leukemia Cells Induced by Demethylcantharidin [J]. J Appl Clin Pediatr, 2010, 25(21): 1662-1664