

斑蝥素及其衍生物的研究现状与应用

魏方超^{1,2} 杜娟² 未宁宁³ 王岩⁴ 李尚伟^{2△}

(1 贵州大学生命科学学院 贵州 贵阳 550025 2 贵州大学昆虫研究所分子生物学实验室 贵州 贵阳 550025 ;

3 沈阳药科大学中药学院 辽宁 沈阳 110016 4 河南农业大学生命科学学院 河南 郑州 450002)

摘要 斑蝥素(Cantharidin)是一种可从昆虫斑蝥虫体提取或人工合成的具有抗肿瘤作用的药物,因其毒性强烈,受限于临床应用。人工合成的斑蝥素衍生物如去甲斑蝥素、斑蝥酸钠、去甲斑蝥酸钠、甲基斑蝥胺等,毒性低,疗效显著。本文对斑蝥素及其衍生物在抗肿瘤作用及分子机理方面的研究现状进行综述,为充分利用斑蝥素这一中药资源提供参考。

关键词 斑蝥素 衍生物 抗肿瘤 细胞凋亡

中图分类号 R285.5 R730.5 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)08-1586-04

Progress and Application of Cantharidin and Its Derivatives

WEI Fang-chao^{1,2}, DU Juan², WEI Ning-ning³, WANG Yan⁴, LI Shang-wei^{2△}

(1 College of Life Sciences, Guizhou University, Guiyang, 550025, China;

2 Laboratory of Molecular Biology, Institute of Entomology, Guizhou University, Guiyang, 550025, China;

3 College of Traditional Chinese Medicine, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, 110016, China ;

4 College of Life Sciences, Henan Agricultural University, Zhengzhou, 450002, China)

ABSTRACT: Cantharidin is an antineoplastic drug that can be extracted from cantharis or artificially synthesized. However, clinical application of cantharidin is limited because of its strong toxicity. Synthetic cantharidin derivatives such as norcantharidin, sodium cantharidate, sodium demethylcantharidate and methylcantharidinimide, have notable curative effects with low toxicity. In this paper, research progress on the antitumor activities and molecular mechanisms of cantharidin and its derivatives was summarized, in order to make full use of the traditional Chinese medicine resources.

Key words: Cantharidin ;Analogue ;Antitumor ;Apoptosis

Chinese Library Classification(CLC): R285.5, R730.5 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)08-1586-04

斑蝥是昆虫纲鞘翅目(Coleoptera)芫菁科(Meloidae)斑芫菁属(Mylabris)昆虫的俗称,药用斑蝥主要包括黄黑小斑蝥(Mylabris cichorii Linnaeus)和南方大斑蝥(Mylabris phalerata Pallas)的干燥全虫。斑蝥味辛,性温,有大毒,是我国首先发现的一种具有抗肿瘤作用的昆虫类药物^[1]。斑蝥抗肿瘤的药用成分是斑蝥素(Cantharidin, CA),它是一种倍半萜类衍生物,化学名称为六氢-3a,7a-二甲基-4,7-环氧异萜并呋喃-1,3-二酮,分子式为C₁₀H₁₂O₄,分子量为196.200。黄黑小斑蝥含斑蝥素约0.97%~1.3%,南方大斑蝥含斑蝥素约1%~1.2%^[2]。斑蝥素不溶于冷水,溶于热水,难溶于丙酮、氯仿、乙醚及乙酸乙酯,对肿瘤和多种疑难杂症都具有治疗效果。但是,斑蝥素有剧毒,对泌尿系统和消化系统有严重刺激性,因此,近年来人们陆续合成了毒副作用小的斑蝥素衍生物。去甲斑蝥素(Norcantharidin, NCTD)的化学名称为:外-1,2-顺-3,6-氧桥-六氢化邻苯二甲酸酐,分子式为C₈H₈O₄,分子量为168.15;斑蝥酸钠(Sodium Cantharidate, SCA)是斑蝥素经过氢氧化钠水解生成,分子式为C₁₀H₁₂NaO₅,分子量为258.1,它具有分子量小、易进入细胞、抗肿瘤作用强等特点^[3],去甲斑蝥酸钠(Sodium Demethylcantharidate, SDCA)化学名称为:1,2-顺-3,6-氧桥-六氢化邻苯二甲

酸钠盐,分子式为C₈H₈O₅Na₂,分子量为230.14。这些斑蝥素的衍生物保留了斑蝥素的抗肿瘤作用,但减轻了其毒副作用,为临床抗肿瘤治疗提供了安全可靠的药物。

1 斑蝥素的研究现状与应用

1.1 斑蝥素的研究现状

斑蝥在我国分布很广,从中部平原到西南高原均有其分布,主产于河南、安徽、江苏、广西、贵州等省区,因种类及分布区域的不同斑蝥素的含量差异很大。自然界中产斑蝥素的昆虫主要有芫菁科、蜡蝉科和拟天牛科,其中芫菁科昆虫含斑蝥素最为普遍。当芫菁科昆虫成虫受到惊扰时,关节处会分泌出黄色黏稠淋巴毒液用于防御,此淋巴液中斑蝥素的含量大约在1%~1.2%,毒性很大,它能够破坏高等动物的细胞组织,人体皮肤接触后很快会红肿、起水泡^[4]。不同年龄阶段的芫菁科昆虫体内斑蝥素含量不同,3龄期平均每头含110μg,5龄期含量达到最高,接近成虫期40mg/头,蛹期斑蝥素含量进一步增加^[5],雌雄个体均能产生斑蝥素,但含量不尽相同,经过约60~90d生长后,雌虫停止生成斑蝥素,雄虫体内斑蝥素含量会继续增加,可达17mg左右,约占总体重的10%^[6]。成虫的斑蝥素主要存储在生殖腺体和血淋巴中,通过交配,雌虫可以将雄虫合成的大部分斑蝥素获取,而后将斑蝥素聚集到卵上作为保护屏障。近年来,随着抗肿瘤中药的研究和开发,人们发现斑蝥素对于消化系统癌症和一些疑难杂症方面显示出其独特的疗效,尤其

作者简介:魏方超(1986-),男,硕士研究生,主要从事分子遗传学研究, E-mail: skywfc@163.com

△通讯作者:李尚伟, E-mail: swlii@163.com

(收稿日期:2011-06-22 接受日期:2011-07-15)

是对晚期癌症的治疗。由于斑蝥素有剧毒,微量就可使黏膜起水泡,对人的泌尿系统和消化系统有强烈的刺激作用,在应用上受到很大限制,而斑蝥素衍生物在临床治疗中因其毒性较小且作用更加明确而得到广泛应用。

1.2 斑蝥素对多种肿瘤细胞的作用

研究表明,斑蝥素对多种肿瘤细胞具有较强的杀伤和抑制作用,如胃癌、肺癌、食管癌、前列腺癌、宫颈癌和喉癌等。下面对斑蝥素作用于几种肿瘤的研究现状进行总结。

1.2.1 对胃癌和喉癌的作用 胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一,在我国发病率居各类肿瘤首位。李晓飞等^[7]将不同浓度的斑蝥素作用于体外培养的人胃癌 BGC-823 细胞和人喉癌 HEP-2 细胞,采用 MTT 法进行体外细胞抑制实验,测定斑蝥素对这 2 种癌细胞生长的抑制率与剂量效应,采用流式细胞术测定斑蝥素处理的人喉癌 HEP-2 细胞的细胞周期,采用 PI 染色流式细胞术法检测周期时相分布,并通过光学显微镜观察其细胞形态学改变,与对照组对比。斑蝥素对人喉癌细胞 HEP-2 的抑制 IC₅₀ 为 2.88 μmol/L,对人胃癌细胞 BGC-823 的抑制 IC₅₀ 为 54.85 μmol/L,表明斑蝥素对人胃癌 BGC-823 细胞和人喉癌 HEP-2 细胞均有抑制作用,但对人喉癌细胞 HEP-2 的抑制作用相对明显。

1.2.2 对胰腺癌的作用 胰腺癌是消化道常见的恶性肿瘤之一。通过在细胞水平的研究发现,斑蝥素对人胰腺癌 sw1990 细胞的生长有抑制作用并诱导其发生凋亡,在 mRNA、蛋白质水平均得以证实^[8]。周季兰等^[9]通过建立荷瘤鼠胰腺癌模型进行移植瘤抑制实验,采用 PCNA 蛋白作为评价胰腺癌增殖程度的指标,结果显示用药组移植瘤重量为(0.6421±0.2193)g,对照组为(0.9541±0.2122)g,用药组移植瘤组织中 PCNA 的表达显著小于对照组(P<0.05),得出斑蝥素对人胰腺癌裸鼠移植瘤细胞增殖存在明显抑制作用的结论。PCNA 是 DNA 复制时所必需的蛋白,其合成与表达能较客观反映细胞的增殖状态,是反映细胞增殖特征的良好指标。

1.2.3 对宫颈癌的作用 宫颈癌是常见多发的恶性妇科肿瘤之一。在全球范围内,每年约有 20 多万女性死于宫颈癌。王晓华等^[10]运用 MTT 法和流式细胞仪分析人宫颈癌 Hela 细胞周期及斑蝥素对人宫颈癌 Hela 细胞增殖和细胞周期的影响,发现斑蝥素对 Hela 细胞具有明显的抑制作用,是具有细胞周期相对特异性的药物,并且这种抑制作用呈明显的时间依赖性。这一结果与斑蝥素作用于其它肿瘤细胞的结论是一致的。

2 斑蝥素衍生物的研究现状及应用

2.1 去甲斑蝥素的抗肿瘤作用

去甲斑蝥素(Norcantharidin, NCTD)是一种新型抗肿瘤药物,与斑蝥素的作用相似,有阻碍细胞周期进程,抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡等功效。临床上主要用于治疗消化道肿瘤尤其常用于肝癌。经过研究表明 NCTD 对体外多种肿瘤细胞均有不同程度的抑制作用。

肝癌是我国常见恶性肿瘤之一,死亡率高,在恶性肿瘤中仅次于胃癌和食道癌。所以在科研领域对其治疗的研究也较多。经研究发现当 NCTD 作用于人体外肝癌细胞 SMMC-7721 时,能有效抑制其生长,促进其凋亡^[11]。同时 NCTD 对人胃癌细胞 SGC-7901 的生长也有一定的抑制作用,但是对肝癌细胞 SMMC-7721 的作用较为明显^[12]。孙震晓等研究了 NCTD 抑制

人肝癌 BEL-7402 细胞的生长机制,发现 NCTD 能明显诱导人肝癌细胞凋亡,该凋亡过程与癌基因蛋白 Bcl-2 表达下调相关^[13]。Wang 研究发现^[14],给荷肝癌小鼠周期性给予每次 18μg/0.5ml 的 NCTD,每天 2 次,连续 3 天,与对照组小鼠同时腹腔注射 40μg/0.5ml 的 3H-胸腺嘧啶核苷(3H-TdR),经放射自显影显微镜下观察, NCTD 对小鼠肝癌细胞 DNA 合成的抑制率为 88%,与对照组相比具有极显著的差异(P<0.001),表明 NCTD 能抑制癌细胞 DNA 的合成。NCTD 诱导肝癌细胞 HepG2 凋亡可能与细胞外信号调节激酶(ERK)、氨基末端激酶(JNK)的激活及下游转录因子激活蛋白-1(AP-1)的调节有关^[15]。

临床上 NCTD 除了用于治疗肝癌外,对其它肿瘤的作用也在探索研究。许欣等^[16]将 NCTD 作用于食管癌 Eca-109 细胞,利用 MTT 法检测其对细胞生长的抑制作用,透射电子显微镜观察细胞超微结构变化,琼脂糖凝胶电泳观察其对细胞凋亡的诱导作用,RT-PCR 法检测 Caspase8 和 Caspase3 的 mRNA 表达水平,Western 印迹法检测 Fas、细胞型含死亡域的 Fas 结合蛋白样白介素-1β 转换酶抑制蛋白(cellular FADD-like interleukin-1β converting enzyme inhibitory protein, c-FLIP)、Caspase-8 和 Caspase 3 蛋白的表达,经过分析和验证发现去甲斑蝥素对人食管癌 Eca-109 细胞具有生长抑制作用,并呈时效和量效依赖关系。戎煜等^[17-19]通过研究发现, NCTD 同样可促使人乳腺癌细胞、人胆囊癌细胞以及人宫颈癌细胞的凋亡。

2.2 斑蝥酸钠的抗肿瘤作用

斑蝥酸钠(Sodium Cantharidate, SCA)是斑蝥素的衍生物,较斑蝥素毒性明显降低,且药理作用更加明确。近年来 SCA 应用于治疗肿瘤已逐渐增多,高雪艳等^[20]对肝癌、肺癌、食管癌、大肠癌、乳腺癌、膀胱癌及癌性胸腔积液进行临床疗效总结之后认为,SCA 不仅具有抗肿瘤作用,更能改善放疗和化疗的毒副作用,提高肿瘤患者的机体免疫功能和生存质量。该药毒副作用小,可作为恶性肿瘤治疗的辅助药物,值得在临床推广。

斑蝥酸钠维生素 B6 是中药斑蝥的有效成分之一,近年来研究发现其对肝癌等多种肿瘤细胞具有显著的杀伤作用。赵航宇等^[21]经过体外试验研究发现,斑蝥酸钠维生素 B6 与 X 射线联合作用可以有效的抑制肝癌细胞 HepG2 的生长,其抗癌机制是诱导细胞凋亡。

2.3 其它衍生物的抗肿瘤作用

去甲斑蝥酸钠和甲基斑蝥胺这两种斑蝥素衍生物在临床应用上对中期肝癌有一定的疗效,对动物的实体瘤作用优于斑蝥素,对肝脏毒性小,但对肾脏仍有一定毒性。能干扰肝癌细胞的核酸和蛋白质合成,增强巨噬细胞的吞噬作用,抑制和杀伤肿瘤细胞。同时去甲斑蝥酸钠辅助治疗晚期肺癌效果也较为满意。斑蝥素的另一种衍生物羟基斑蝥胺在临床主要是以片剂和针剂形式使用,目前主要试用于原发性肝癌,能使患者症状减轻,改善生命体征。

3 斑蝥素及其衍生物促使肿瘤细胞凋亡的分子机理

目前,对于肿瘤治疗主要集中于细胞凋亡(Apoptosis)、肿瘤的靶向治疗和肽类细胞因子等方向,细胞凋亡是目前肿瘤治疗的热点之一。研究表明,斑蝥素能抑制肿瘤细胞的蛋白质合成,影响 DNA 和 RNA 的合成及细胞周期进程,促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖^[22]。通过分子肿瘤学的研究,发现了一些抑癌基因,如与乳腺癌发生有密切关系的 BRCA1、BRCA2,

与胰腺癌有关的 DPC4 ,与肾细胞癌有关的 VHL 等抑癌基因 ; 还有与肝癌有关的 M6P/IGF2r、p53 以及 Bcl-2 基因等 ,这些基因的主要功能就是调节细胞凋亡 ,影响肿瘤的发生与转移。

细胞内外的多种信号刺激均可以诱导细胞凋亡 ,这些信号的转导是多途径的 ,但细胞凋亡后期的共同途径已公认是天门冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(Caspase)的激活。Caspase 蛋白酶家族成员在细胞凋亡中起重要作用 ,主要是通过灭活阻止细胞凋亡的细胞物质 ,对细胞结构的直接酶解及对一些细胞骨架调节相关蛋白质的酶解而导致细胞凋亡。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路是生物体内重要的信号转导系统之一 ,参与介导细胞生长、发育、分化、死亡以及细胞间的功能同步等多种细胞过程^[23]。ERK 是最早发现的 MAPK 家族成员 ,ERK 途径调控多种重要的细胞生物学过程 ,包括细胞增殖、分化和凋亡等。ERK/MAPK 信号通路参与了恶性肿瘤的发生和发展 ,影响肿瘤细胞生长、增殖及凋亡^[24,25]。张卫东等^[26]研究了斑蝥素诱导肿瘤细胞凋亡的分子机制 ,发现斑蝥素可通过 MAPK 信号传导通路 ,降低 ERK 和 phos-ERK 的表达 ,相应地升高 Myt-1 激酶活性 ,增强对 p34^{cdc2} 的抑制 ,特异性地引起细胞周期 G₂/M 期阻滞 ,抑制细胞的增殖。

4 小结

斑蝥素及其衍生物如今已渗透到对人类各种肿瘤治疗的研究。其抗癌机理是可影响细胞周期的不同时期 ,使细胞增殖受阻 ,通过细胞内外的多种多途径的转导信号刺激诱导细胞凋亡。虽然斑蝥素及其衍生物用于临床抗肿瘤治疗已取得了一定的疗效 ,但仍是试验阶段 ,真正安全应用于临床治疗还存在诸多问题。斑蝥素衍生物虽然较斑蝥素毒性有所降低 ,但对人体各系统仍存在很大伤害。所以研发高效低毒衍生物 ,降低对组织器官的损伤是下一步研究的主要方向。随着现代分子生物学技术的发展 ,利用其从更深层次揭示肿瘤细胞凋亡疗法的研究与探索还在继续 ,研究细胞凋亡与肿瘤细胞发生、发展和靶向治疗之间的联系 ,对肿瘤治疗的研究和维护人类健康将会具有重大的现实意义。

参考文献(References)

- [1] 刘华钢,梁秋云,黄慧学.天然抗肿瘤药物的研究进展[J].时珍国医国药,2007,18(8):1971-1973
Liu HG, Liang QY, Hang HX. The development of researches on the natural antineoplastic[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2007, 18(8): 1971-1973
- [2] 张贵君.常用中药鉴定大全 [M]. 哈尔滨:黑龙江科学技术出版社,1993,798-799
Zhang GJ. Identification of commonly used traditional Chinese medicine[M]. Harbin: Heilongjiang Scientific and Technical Publisher,1993,798-799
- [3] 史健,魏素菊,单保恩.斑蝥酸钠注射液治疗癌性胸腔积液的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2005,25(5):451-453
Shi J, Wei SJ, Shan BE. Clinical observation on treatment of cancerous hydrothorax by Aiyishu injection [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2005, 25(5): 451-453
- [4] 胡龙成.剧毒的昆虫药材一斑蝥[J].大自然,2001,(2):39
Hu LC. Venomancer insect medicinal materials-canharides[J]. Chinese Journal of Nature, 2001, (2): 39
- [5] 汪会荣,王中康,陈阶,等.人工饲养条件下斑蝥不同发育阶段斑蝥素含量的变化[J].昆虫学报,2008,51(3):264-268
Wang HR, Wang ZK, Chen J, et al. Changes of cantharidin content in Mylabris cichorii Linnaeus (Coleoptera: Meloidae) at different developmental stages under laboratory conditions[J]. Acta Entomologica Sinica, 2008, 51(3):264-268
- [6] 李晓飞,陈祥盛,国兴明.昆虫斑蝥素的研究与利用[J].山地农业生物学报,2004,23(2):169-175
Li XF, Chen SX, Guo XM. A review of research and application of cantharidin [J]. Journal of Mountain Agriculture and Biology, 2004, 23(2): 169-175
- [7] 李晓飞,侯晓辉,陈祥盛.斑蝥素对喉癌细胞和胃癌细胞的抑制作用[J].昆虫学报,2009,52(9):946-951
Li XF, Hou XH, Chen SX. Inhibitory effect of cantharidin from meloids on laryngeal carcinoma cell lines and gastric carcinoma cell lines[J]. Acta Entomologica Sinica, 2009, 52(9): 946-951
- [8] 周季兰,姚玮艳,袁耀宗,等.斑蝥素诱导人胰腺癌细胞凋亡的实验研究[J].胰腺病学,2006,6(6):340-343
Zhou JL, Yao WY, Yuan YZ, et al. Cantharidin induces apoptosis of human pancreatic cancer cells: an experimental study [J]. Chin J Pancreatol, 2006, 6(6):340-343
- [9] 周季兰,金宇飏,董利军.斑蝥素抑制胰腺癌 sw1990 裸鼠移植瘤细胞增殖的研究[J].实用医学杂志,2008,24(4):526-528
Zhou JL, Jin YB, Dong LJ. Effects of cantharidin on the proliferation of xenografts of human pancreatic cancer cell sw1990 in nude mice [J]. The Journal of Practical Medicine, 24(4): 526-528
- [10] 王晓华,马萍,尹元琴,等.斑蝥素抑制人颈癌 Hela 细胞增殖的研究[J].中国医科大学学报,2007,36(2):201-202
Wang XH, Ma P, Yin YQ, et al. Inhibitory effect of cantharidin on human cervical carcinoma Hela cells[J]. Journal of China Medical University, 2007, 36(2): 201-202
- [11] 徐乃玉,张素萍,童建.去甲斑蝥素处理肝癌细胞 SMMC-7721 蛋白组的双向电泳分析[J].实用癌症杂志,2007,22(3):221-223
Xu NY, Zhang SP, Tong J. Proteome analysis of SMMC-7721 cells treated with norcantharidin by two dimensional gel electrophoresis[J]. The Practical Journal of Cancer, 2007, 22(3): 221-223
- [12] 赵聚山,陈璇.去甲斑蝥素对体外两种肿瘤细胞生长的影响[J].辽宁中医杂志,2004,31(2):157-158
Zhao JS, Chen X. The effect to two types tumor cell develop in vitro of Norcantharidin[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2004, 31(2): 157-158
- [13] 孙震晓,赵天德,魏育林,等.去甲斑蝥素诱导人肝癌 BEL-7402 细胞凋亡的研究[J].解剖学报,1999,30(1):65-68
Sun ZX, Zhao TD, Wei YL, et al. Study on apoptosis of human hepatoma cells (BEL-7402) induced by norcantharidin[J]. Acta Anatomica Sinica, 1999, 30(1):65-68
- [14] Wang GS. Medical uses of mylabris in ancient China and recent studies[J]. J Ethnopharmacol, 1989, 26(2): 147-162
- [15] Chen YN, Chen JC, Yin SC, et al. Effector mechanisms of norcantharidin-induced mitotic arrest and apoptosis in human hepatoma cells[J]. Int J Cancer, 2002, 100(2): 158-165
- [16] 许欣,彭林涛.去甲斑蝥素诱导人食管癌 Eca-109 细胞凋亡及其作用机制[J].肿瘤,2010,30(8):666-670
Xu X, Peng LT. Effect of norcantharidin on apoptosis of human esophageal cancer cell Eca-109 and its possible mechanism [J]. Tumor, 2010, 30(8): 666-670
- [17] 煜,梁福佑,陈莉,等.去甲斑蝥素对人乳腺癌细胞系的凋亡诱导作用及 bcl-2 基因的表达[J].癌症,2000,19(12):1077-1081
Rong Y, Liang FY, Chen L, et al. Norcantharidin induces apoptosis in

- human breast cancer cell line[J]. Chinese Journal of Cancer, 2000, 19(12): 1077-1081
- [18] 范跃祖,傅锦业,赵泽明,等. 去甲斑蝥素对原发性胆囊癌 GBC-SD 细胞系增殖和凋亡的影响[J]. 上海医学, 2003, 26(增刊): 1-4
Fan YZ, Fu JY, Zhao ZM, et al. Influence of norcantharidin on proliferative growth and apoptosis of GBC-SD cell lines of in human gallbladder carcinomas[J]. Shanghai Medical Journal, 2003, 26(supplement): 1-4
- [19] 安巍巍,王敏伟,龚显峰,等. 去甲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 WW, Wang MW, Gong XF, et al. Norcantharidin induces HeLa cells apoptosis through caspases pathway[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2005, 21(3):417-421
- [20] 高雪艳,江友琴. 斑蝥酸钠抗肿瘤作用的临床疗效评价[J]. 海峡药学, 2008, 20(5): 89-90
Gao XY, Jiang YQ. Sodium cantharidate evaluate the clinical effect in antitumor activity[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2008, 20(5), 89-90
- [21] 赵航宇, 梁健. 斑蝥酸钠维生素 B6 联合 X 射线诱导肝癌细胞 HepG2 凋亡[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(33): 3332-3336
Zhao YH, Liang J. Disodium Cantharidinate and Vitamin B6 injection in combination with radiotherapy induces apoptosis and inhibits proliferation in hepatocellular carcinoma cell line HepG2 [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2009, 17(33): 3332-3336
- [22] 施秀青, 徐瑞荣. 斑蝥素及其衍生物抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2007, 17(12): 792-793
Shi XQ, Xu RR. Research Progress on the Pharmacological Action of norcantharidin[J]. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2007, 17(12): 792-793
- [23] Roberts PJ, Der CJ. Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer [J]. Oncogene, 2007, 26(22): 3291-3310
- [24] McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1773(8): 1263-1284
- [25] Montagut C, Settleman J. Targeting the RAF-MEK-ERK pathway in cancer therapy[J]. Cancer Lett, 2009, 283(2): 125-134
- [26] 张卫东,赵惠儒,宗志红,等. 斑蝥素通过 MAPK 信号传导途径对 A549 细胞增殖抑制作用的研究 [J]. 肿瘤防治杂志, 2004, 11(11): 1151-1153, 1180
Zhang WD, Zhao HR, Zong ZH, et al. Study of proliferation inhibition effect of cantharidin on human lung carcinoma A549 cell through MAPK signal transduction pathway[J]. Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2004, 11(11): 1151-1153, 1180

• 重要信息 •

2012 年全国生物磁学会议第一轮通知(征稿通知)

各有关单位：

由中国生物医学工程学会、中国电子学会应用磁学分会主办, 山东省医学影像学研究所、山东超瑞施生物磁学工程技术研究中心承办的 2012 年全国生物磁学会议, 定于 2012 年 4 月 26-29 日(26 日报到)在山东省济南市召开。会议将邀请生物磁学研究领域的著名专家和大专院校、研究机构、生产企业和临床应用等单位的科研人员参加, 为从事生物磁学科研人员提供学术研讨和交流的平台, 探讨生物磁学研究的前沿方向和最新进展。同时为从事生物磁学应用的企业管理和技术人员提供学习和交流的机会, 加快科技成果的转化以及企业和科研机构的进一步合作。并讨论成立生物磁学学组, 促进加快生物磁学在中国的发展和应

用。会议在全国范围内征文, 欢迎投稿。所投论文经审稿合格后将相应收录在《2012 年全国生物磁学会议论文集》中。现将有关事项通知如下：

一、2012 年全国生物磁学会议征文内容：

- 1、生物组织的电磁结构和特性研究
- 2、人体电磁参数测量
- 3、电磁生物学效应研究
- 4、生命电磁基础特性研究
- 5、生命电磁检测
- 6、生命电磁干预措施
- 7、基于电磁生物学效应的生物医学工程技术

二、征文要求

- 1、所投论文应未在其他会议或刊物上公开发表, 要求论点明确、数据可靠、简明扼要、字迹清楚；
- 2、征文不能涉及保密内容；
- 3、收稿截止日期为 2012 年 4 月 10 日；
- 4、征文请用 Word 文档编排, 用 A4 纸严格按照标准格式打印, 每篇论文(包括图表及参考文献等)不超过 1 页, 具体格式要求附后。

2012 年全国生物磁学会议组委会
中国生物医学工程学会
中国电子学会应用磁学分会
2012 年 3 月 15 日