

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.28.005

新型 N-取代吡咯类化合物的体外抗肿瘤活性研究*

殷昌青 詹晓平 兰 岚 覃维曦 刘增路 毛振民[△]

(上海交通大学药学院 上海 200240)

摘要 目的:研究 37 个新型 N-取代吡咯类化合物的体外抗肿瘤活性,并探讨这些化合物的结构-活性关系。**方法:**运用 MTT 法来测试 37 个化合物对 5 种肿瘤细胞和 1 种正常细胞的体外细胞增殖抑制活性。**结果:**化合物 3f 活性最高,其对 MGC80-3 的 IC_{50} 值为 61.29 μM 。同时成功地总结了新型 N-取代吡咯化合物的构效关系:(1)对于吡咯母核的 3 位,取代苯环上对位氯取代和对位叔丁基取代化合物的抗肿瘤活性差不多,并且没有明显的规律性。(2)对于吡咯母核的 4 位,取代基团的电子云密度对抗肿瘤活性的影响也没有明显的规律。(3)对于吡咯母核的 1 位,当 3 位为对叔丁基苯基取代时,其整体活性顺序为:(苄基,溴乙基)>(甲基,乙基,丙基,丁基)>乙烯基;当 3 位为对氯苯基取代时,其整体活性顺序为:(乙烯基,苄基)>(甲基,乙基,丙基,丁基)。**结论:**为了得到更好的抗肿瘤活性化合物,吡咯母核的 1 号位置上应该接入苄基等大空间位阻基团、容易形成氢键的基团或者不接入任何取代基,从而为吡咯类化合物的进一步结构修饰以开发更高活性的抗肿瘤化合物提供指导。

关键词:N-取代吡咯;肿瘤细胞;构效关系;MTT 法

中图分类号:R73-35;R914.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)28-5419-05

The Anti-tumor Activity Research of Novel N-substituted Pyrrole Compounds in Vitro*

YIN Chang-qing, ZHAN Xiao-ping, LAN Lan, QIN Wei-xi, LIU Zeng-lu, MAO Zhen-min[△]

(School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200240, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the anti-tumor activity of 37 novel N-substituted pyrrole compounds in vitro and explore the structure-activity relationships of these compounds. **Methods:** Five kinds of tumor cells and one normal cell line are selected to explore cell proliferation inhibitory activity in vitro by using MTT assay. **Results:** Compound 3f is found to be the most potent antitumor agent and its IC_{50} value for MGC80-3 is 61.29 μM . The structure-activity relationships reveal as follows: (1) For the position-3 of pyrrole nucleus, the anti-tumor activity of p-chlorophenyl and p-tertbutylphenyl substituted compounds is similar and there is no obvious regularity. (2) For the position-4 of pyrrole nucleus, the electron density of substitutes also has no regularity. (3) When the substitute is p-tertbutylphenyl in the position-3, the order of substituents' overall activity in position-1 of pyrrole nucleus is (benzyl, bromine ethyl) > (methyl, ethyl, propyl, butyl) > vinyl. When the substitute is p-chlorophenyl in the position-3, the order of substituents' overall activity in position-1 of pyrrole nucleus is (vinyl, benzyl) > (methyl, ethyl, propyl, butyl). **Conclusion:** Therefore, to get compounds with better activity, substitutes with large steric hindrance such as benzyl, easily form hydrogen bond or no substituents should be linked in position-1 of pyrrole nucleus. And it provides a guidance for further structural modification to find better antitumor compounds.

Key words: N-substituted pyrrole compounds; Tumor cells; Structure-activity relationships; MTT assay

Chinese Library Classification (CLC): R73-35; R 914.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)28-5419-05

前言

癌症是世界上最主要的健康难题之一,每年有 700 多万人死于癌症,并且这一数值仍将继续上升,每年仅仅在美国就有超过 100 万个新病例出现^[1]。目前,我国癌症死亡的首位原因是肺癌^[2]。并且有些癌症例如原发性肝癌的死亡率非常高^[3]。与正常细胞相比,肿瘤细胞的特殊能力之一是能够快速产生新细胞。其中最关键的过程称之为转移,即肿瘤细胞能够超越其通

常生长边界和通过循环系统或淋巴系统等侵入周围正常组织^[4,5]。由于对肿瘤生物学有了更深入的认识以及肿瘤预防和治疗的进步,癌症的死亡率在近些年有所下降。然而,癌症患者的数量却在持续的增长^[6,7]。目前癌症的治疗方法主要包括外科手术、放射治疗和化疗药物。外科手术治疗有时无法彻底清除病灶,而残留的肿瘤细胞会通过转移至周围正常组织,从而复发并危及患者生命^[8,9]。化疗药物在杀灭肿瘤细胞的同时会经常杀死健康细胞,尤其是骨髓造血细胞和胃肠道黏膜上皮细

* 基金项目:国家科技重大新药创制专项(2010ZX09401-404)

作者简介:殷昌青(1989-),男,硕士,主要研究方向:抗肿瘤化合物的合成及活性研究,

电话:18818213513, E-mail:1159137758@qq.com

[△] 通讯作者:毛振民,男,博士生导师,教授, E-mail:zmmao@sjtu.edu.cn

(收稿日期:2013-12-12 接受日期:2014-01-10)

胞^[10]。而且化疗药物往往具有耐药性,是治疗如卵巢癌等癌症的又一大难题^[11]。因此,虽然癌症的治疗已经有了较大的提高,但是人类仍然迫切需要寻找具有更高疗效、更低毒性和更强特异性的新型抗肿瘤药物。

吡咯类化合物作为杂环化合物的一个重要组成部分,往往具有良好的生物学活性,其中有些化合物已经成功上市。例如,辉瑞公司开发的舒尼替尼(图 1a)是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂。该药在 2006 年被 FDA 批准用于治疗肾细胞癌和胃肠道间质肿瘤,是第一个能够选择性地针对多个酪氨酸受体的拮抗剂^[12,13]。利克飞龙(图 1b)是环氧合酶(COX)和 5- 脂肪氧合酶

(5-LOX)的双重抑制剂,具有良好的抗炎和镇痛作用^[14]。

本课题组的前期研究结果表明,大量的 3,4- 取代吡咯化合物具有较高的抗肿瘤活性,而且对正常细胞几乎没有抑制作用^[15]。然而针对吡咯 N 上的具有不同电子性质或空间位阻的取代基对化合物活性的影响并没有进行系统的研究。因此,本文合成出了 37 个全新的 N- 取代吡咯化合物(图 2),并且进行抗肿瘤活性的研究,从而可以初步得出这类化合物的构效关系,这将对开发具有更高疗效、更低毒性和更强特异性的新型抗肿瘤药物提供指导。

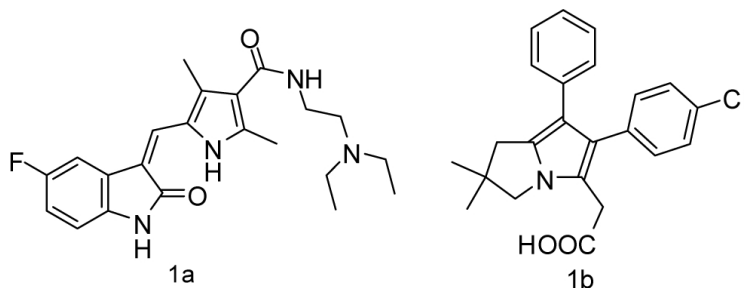
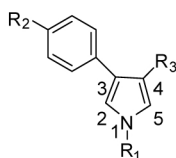


图 1 上市的吡咯类药物

Fig.1 Pyrrole Drugs



- | | |
|--|---|
| 1a $R_1=CH_3$, $R_2=Cl$, $R_3=CO-m-Cl-C_6H_5$ | 4b $R_1=CH_2CH_3$, $R_2=C(CH_3)_3$, $R_3=CO-m-Cl-C_6H_5$ |
| 1b $R_1=CH_2CH_3$, $R_2=Cl$, $R_3=CO-m-Cl-C_6H_5$ | 4c $R_1=CH_2CH_2CH_3$, $R_2=C(CH_3)_3$, $R_3=CO-m-Cl-C_6H_5$ |
| 1c $R_1=CH_2CH_2CH_3$, $R_2=Cl$, $R_3=CO-m-Cl-C_6H_5$ | 4d $R_1=CH_2CH_2CH_2CH_3$, $R_2=C(CH_3)_3$, $R_3=CO-m-Cl-C_6H_5$ |
| 1d $R_1=CH_2CH_2CH_2CH_3$, $R_2=Cl$, $R_3=CO-m-Cl-C_6H_5$ | 4e $R_1=CH_2C_6H_5$, $R_2=C(CH_3)_3$, $R_3=CO-m-Cl-C_6H_5$ |
| 1e $R_1=CH_2C_6H_5$, $R_2=Cl$, $R_3=CO-m-Cl-C_6H_5$ | 4f $R_1=CH=CH_2$, $R_2=C(CH_3)_3$, $R_3=CO-m-Cl-C_6H_5$ |
| 1f $R_1=CH=CH_2$, $R_2=Cl$, $R_3=CO-m-Cl-C_6H_5$ | 4g $R_1=CH_2CH_2Br$, $R_2=C(CH_3)_3$, $R_3=CO-m-Cl-C_6H_5$ |
| 2a $R_1=CH_3$, $R_2=Cl$, $R_3=CO-p-OCH_3-C_6H_5$ | 5a $R_1=CH_3$, $R_2=C(CH_3)_3$, $R_3=CO-p-OCH_3-C_6H_5$ |
| 2b $R_1=CH_2CH_3$, $R_2=Cl$, $R_3=CO-p-OCH_3-C_6H_5$ | 5b $R_1=CH_2CH_3$, $R_2=C(CH_3)_3$, $R_3=CO-p-OCH_3-C_6H_5$ |
| 2c $R_1=CH_2CH_2CH_3$, $R_2=Cl$, $R_3=CO-p-OCH_3-C_6H_5$ | 5c $R_1=CH_2CH_2CH_3$, $R_2=C(CH_3)_3$, $R_3=CO-p-OCH_3-C_6H_5$ |
| 2d $R_1=CH_2CH_2CH_2CH_3$, $R_2=Cl$, $R_3=CO-p-OCH_3-C_6H_5$ | 5d $R_1=CH_2CH_2CH_2CH_3$, $R_2=C(CH_3)_3$, $R_3=CO-p-OCH_3-C_6H_5$ |
| 2e $R_1=CH_2C_6H_5$, $R_2=Cl$, $R_3=CO-p-OCH_3-C_6H_5$ | 5e $R_1=CH_2C_6H_5$, $R_2=C(CH_3)_3$, $R_3=CO-p-OCH_3-C_6H_5$ |
| 2f $R_1=CH=CH_2$, $R_2=Cl$, $R_3=CO-p-OCH_3-C_6H_5$ | 5f $R_1=CH=CH_2$, $R_2=C(CH_3)_3$, $R_3=CO-p-OCH_3-C_6H_5$ |
| 3a $R_1=CH_3$, $R_2=Cl$, $R_3=NO_2$ | 6a $R_1=CH_3$, $R_2=C(CH_3)_3$, $R_3=NO_2$ |
| 3b $R_1=CH_2CH_3$, $R_2=Cl$, $R_3=NO_2$ | 6b $R_1=CH_2CH_3$, $R_2=C(CH_3)_3$, $R_3=NO_2$ |
| 3c $R_1=CH_2CH_2CH_3$, $R_2=Cl$, $R_3=NO_2$ | 6c $R_1=CH_2CH_2CH_3$, $R_2=C(CH_3)_3$, $R_3=NO_2$ |
| 3d $R_1=CH_2CH_2CH_2CH_3$, $R_2=Cl$, $R_3=NO_2$ | 6d $R_1=CH_2CH_2CH_2CH_3$, $R_2=C(CH_3)_3$, $R_3=NO_2$ |
| 3e $R_1=CH_2C_6H_5$, $R_2=Cl$, $R_3=NO_2$ | 6e $R_1=CH_2C_6H_5$, $R_2=C(CH_3)_3$, $R_3=NO_2$ |
| 3f $R_1=CH=CH_2$, $R_2=Cl$, $R_3=NO_2$ | 6f $R_1=CH=CH_2$, $R_2=C(CH_3)_3$, $R_3=NO_2$ |
| 4a $R_1=CH_3$, $R_2=C(CH_3)_3$, $R_3=CO-m-Cl-C_6H_5$ | |

图 2 37 个新型 N- 取代吡咯化合物的结构

Fig.2 The Structure of 37 Novel N-substituted Pyrrole Compounds

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株 人前列腺癌细胞 (DU145)、人乳腺癌细胞 (MCF-7)、人胃癌细胞 (MGC80-3) 和人脐静脉内皮细胞 (VEC) 贴壁培养于含体积比为 10% 的胎牛血清、体积比为 1% 的抗体 (青霉素及链霉素) 的 RPMI1640 培养基,并置于含有 5% CO_2 培养箱中 37℃ 培养。中国仓鼠卵巢细胞 (CHO-S) 和人非小肺

癌细胞 (A549) 贴壁培养于含体积比为 10% 的胎牛血清、体积比为 1% 的抗体 (青霉素及链霉素) 的高糖 DMEM 培养基,并置于含有 5% CO_2 培养箱中 37℃ 培养。待细胞生长至 80%-90% 融合后传代培养,取 3-6 代处于指数生长期的细胞进行实验。

1.1.2 试剂和仪器 RPMI1640 培养基 (美国 Hyclone 公司), 高糖 DMEM 培养基 (美国 Hyclone 公司), 胎牛血清 (美国 Hyclone 公司), 0.25% 的胰蛋白酶 (美国 Hyclone 公司), 双抗 (青霉素及链霉素; 法国 Biowest 公司), 非必需氨基酸 (美国

表 1 新型吡咯化合物的生物活性结果(IC_{50} , μM)Table 1 The results of biological activities of novel pyrroles(IC_{50} , μM)

Entry	Compounds	A549	CHO-S	DU145	MCF-7	VEC	MGC80-3
1	1a	>1000a	123.63	>1000	>1000	>1000	530.56
2	1b	>1000	>1000	>1000	>1000	239.04	587.19
3	1c	>1000	>1000	>1000	>1000	458.12	>1000
4	1d	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
5	1e	>1000	638.99	>1000	725.97	>1000	>1000
6	1f	>1000	>1000	>1000	>1000	481.24	135.19
7	2a	498.87	917.44	>1000	>1000	>1000	>1000
8	2b	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
9	2c	>1000	>1000	871.34	>1000	>1000	>1000
10	2d	673.71	>1000	134.41	>1000	>1000	>1000
11	2e	>1000	>1000	>1000	>1000	880.23	>1000
12	2f	657.88	>1000	>1000	>1000	>1000	966.28
13	3a	289.63	>1000	>1000	>1000	>1000	558.63
14	3b	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	121.28
15	3c	563.14	>1000	>1000	>1000	>1000	756.66
16	3d	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
17	3e	>1000	>1000	634.95	>1000	>1000	875.93
18	3f	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	61.29
19	4a	>1000	>1000	>1000	447.34	>1000	>1000
20	4b	>1000	>1000	>1000	250.48	>1000	226.93
21	4c	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	338.15
22	4d	>1000	>1000	733.74	270.13	>1000	>1000
23	4e	704.69	>1000	>1000	969.03	>1000	452.04
24	4f	944.75	>1000	>1000	>1000	711.67	605.62
25	4g	959.82	>1000	>1000	>1000	186.33	925.25
26	5a	>1000	>1000	>1000	797.75	>1000	>1000
27	5b	>1000	>1000	>1000	>1000	754.93	>1000
28	5c	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	281.18
29	5d	>1000	>1000	797.19	>1000	>1000	194.79
30	5e	>1000	469.64	326.4	>1000	493.23	144.65
31	5f	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
32	6a	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
33	6b	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
34	6c	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
35	6d	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
36	6e	>1000	630.73	420.8	>1000	>1000	>1000
37	6f	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
38	paclitaxel	18.62	25.48	2.54	11.36	36.88	8.29

注:^a IC_{50} 值大于 1000 $\mu mol/L$ 的不做计算,标记为 >1000。Note:^aDo not calculate IC_{50} value which is bigger than 1000 $\mu mol/L$, indicates >1000.

Hyclone 公司), 磷酸盐缓冲盐水(PBS; 美国 Hyclone 公司), MTT(美国 Sigma 化学公司), DMSO(上海钰森生物技术有限公司), CO₂ 培养箱(美国 Thermo 公司), 酶联免疫检测仪(美国 Thermo 公司), 倒置相差荧光显微镜(日本 Nikon 公司), 超净台(上海新苗医疗器械制造有限公司)。

1.2 方法

MTT 检测细胞增殖抑制活性 MTT: 全称为 3-(4,5- 二甲基噻唑 -2)-2,5- 二苯基四氮唑溴盐, 其商品名为噻唑蓝。MTT 法是由 Mosmann^[16]最早开发的, 经 Edmondson 等人^[17]修改后成为一个测量体外细胞增殖抑制活性的有效方法。其检测原理为活细胞线粒体中的琥珀酸脱氢酶能使外源性 MTT 还原为水不溶性的蓝紫色结晶甲瓞(Formazan)并沉积在细胞中, 而死细胞无此反应。在一定细胞数目范围之内, MTT 结晶形成的量与活细胞数是成正比的。因此, MTT 法已经被证明是测量细胞增殖抑制活性使用最频繁、速度最快和操作最简单的方法之一^[18-20]。

取处在指数生长期的 6 种细胞, 用培养液稀释得到浓度为 5×10^4 个/mL 细胞的悬浮液。取 90 μ L 细胞悬浮液接种到 96 孔板中, 放置在 37 $^{\circ}$ C, 含有 5% CO₂ 培养箱中培养 12 小时, 然后加入 10 μ L 的浓度分别为 100, 200, 500, 1000 μ g/mL 的测试化合物, 继续在 37 $^{\circ}$ C, 含有 5% CO₂ 培养箱中孵化 24 小时后, 在每孔中加入 20 μ L 5 μ g/mL MTT 的 PBS 溶液, 再放置在培养箱中培养 4 小时。轻轻的除去培养基, 用磷酸盐缓冲盐溶液轻轻洗涤培养物来终止 MTT 反应。然后每孔中加入 100 μ L 二甲基亚砜, 以溶解甲瓞沉淀。设定酶联免疫检测仪的测试波长 570 nm, 参考波长 690 nm。每个样品四个复孔, 取平均值作为最终结果^[21]。

1.3 统计学方法

使用 SPSS v19.0 统计软件进行分析, $P < 0.05$ 表示两组差别具有显著的统计学意义。MTT 实验每个样品 4 个复孔, 取其平均值。用 SPSS v19.0 统计软件进行非线性回归, 计算得到这些测试化合物的 IC₅₀ 值。

2 结果

37 个化合物溶解在 DMSO 和 RPMI-1640 或高糖 DMEM 的混合溶液中, 而 DMSO 的最终浓度不超过 0.1%。测试药物的终浓度分别为 10, 20, 50 和 100 μ g/mL。以未加测试药物作为阴性对照组, 以紫杉醇作为阳性对照组。阴性对照组和阳性对照组的处理方式是与测试组完全相同的。紫杉醇的终浓度分别为 2.5, 5, 12.5 和 25 μ g/mL。使用 SPSS 软件的非线性回归来计算这些测试化合物的 IC₅₀ 值。这些新型吡咯化合物的生物实验筛选结果显示在表 1。

3 讨论

综上所述, 本文使用 MTT 法探索了 37 个全新的 N- 取代吡咯化合物对 5 种肿瘤细胞和 1 种正常细胞的体外细胞增殖抑制活性。如表 1 所示, 这些目标化合物的整体活性较差, 但它仍然为吡咯类化合物的进一步结构修饰以期获得更高活性的抗肿瘤化合物提供指导。其中 3f 是整个目标化合物中活性最好的, 其抑制 MGC80-3 的 IC₅₀ 值为 61.29 μ mol/L。对表 1 的数据进行总结, 得到如下的构效关系:

(1) 对于吡咯母核的 3 位取代苯环上, 对位氯取代(化合物 1a 到 3f)和对位叔丁基取代(化合物 4a 到 6f)的化合物的抗肿瘤活性差不多, 不呈现明显的规律。由于氯原子为吸电子基团, 叔丁基为供电子基团, 这说明取代苯环的电子效应对化合物的活性影响不大。例如, 对于 A549 细胞, 当 4 位为间氯苯甲酰基取代时, 3 位的苯环上是对位叔丁基取代(化合物 4a 到 4g)比氯取代(化合物 1a 到 1f)的活性好; 当 4 位为对甲氧基苯甲酰基取代时, 3 位的苯环上是对位氯取代(化合物 2a 到 2f)的活性比叔丁基取代(化合物 5a 到 5f)的活性好。

(2) 对于吡咯母核的 4 位, 取代基团的电子云密度对抗肿瘤活性的影响没有明显的规律。

(3) 对于吡咯母核的 1 位, 研究发现, (a) 当 N 上是甲基、乙基、丙基和丁基取代时, 抗肿瘤活性没有明显的规律性。例如对于 A549 细胞, 甲基取代的整体活性较好(化合物 1a 到 6a); 对于 DU145 细胞, 丁基取代的整体活性较好(化合物 1d 到 6d); 此外, 他们的整体活性不如吡咯母核 1 号位置上苄基取代化合物。然而, 有一些化合物是例外的。例如, 化合物 1a(N 上甲基取代)对 CHO-S 细胞的抑制活性是最强的, 其 IC₅₀ 值为 123.63 μ M, 但是它对其余细胞株几乎没有抑制作用, 这说明它具有良好的特异性和潜在的成药性。化合物 2d(N 上丁基取代)对 DU145 细胞的抑制活性最好, 其 IC₅₀ 值为 134.41 μ M。(b) 当 N 上是苄基取代时, 化合物虽然对于特定细胞没有显示最强的活性, 但其整体抗肿瘤活性比较好。例如, 当 3 位为对叔丁基苯基取代时, N 上苄基取代的化合物(化合物 4e 到 6e)的活性普遍较好并且往往是最好的; 而 3 位为对氯苯基取代(化合物 1e 到 3e)时, 其取代活性一般。这可能是由于苄基为大链状基团, 具有大的空间位阻效应。这提示了吡咯母核 1 位接入大空间位阻基团对活性有促进作用。(c) 当 N 上是乙烯基取代时, 若 3 位为对叔丁基苯基取代(化合物 4f 到 6f), 活性为乙烯基 < (甲基、乙基、丙基和丁基); 若 3 位为对氯苯基取代(化合物 1f 到 3f), 活性为乙烯基 > (甲基、乙基、丙基和丁基), 其中化合物 3f 对 MGC80-3 细胞的抑制活性是所有化合物中最强的, 其 IC₅₀ 值为 61.29 μ M。(d) 当 N 上是溴乙烷基取代时, 为化合物 4g, 其活性一般, 但其对 VEC 细胞的抑制活性是所有化合物中最强的, 其 IC₅₀ 值为 186.33 μ M, 这表明其毒性大, 不适合成药。

(4) 综上所述, 当 3 位为对叔丁基苯基取代时, 对于吡咯母核的 1 位(化合物 4a 到 6f), 其取代基的活性顺序为: (苄基, 溴乙基) > (甲基, 乙基, 丙基, 丁基) > 乙烯基; 当 3 位为对氯苯基取代时, 对于吡咯母核的 1 位(化合物 1a 到 3f), 其活性顺序为: (乙烯基, 苄基) > (甲基, 乙基, 丙基, 丁基)。

虽然目标化合物的整体活性是比较低的, 但是它仍然为吡咯类化合物的进一步结构修饰以获得更高活性的抗肿瘤化合物提供指导。与本课题组前期研究的吡咯母核的 1 号位置上未取代的化合物相比^[15], N- 取代吡咯化合物的整体活性是降低的。这充分说明吡咯母核的 1 号位置是非常重要的活性位点。这有可能是由于未取代吡咯 N 上的氢原子可以与作用靶点形成氢键, 提高了化合物与靶点的结合能力。所以, 吡咯母核的 1 号位置上可以接入一些容易形成氢键的基团等。而且从本文的构效关系可以看出, 吡咯母核的 1 号位置上接入苄基等大空间位阻基团对活性是有利的。这也提示了可以在吡咯母核的 1 号

位置上接入苄基等大空间位阻基团。因此,为了得到更好的抗肿瘤活性化合物,吡咯母核的1号位置上接入苄基等大空间位阻的基团,容易形成氢键的基团或者不接入任何取代基。

参考文献(References)

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(2):71-96
- [2] 李标, 林伟民, 李富, 等. 系统性纵隔淋巴结清扫对非小细胞肺癌患者预后的影响[J]. 现代生物医学进展, 2013, 29(13):5729-5731
Li Biao, Lin Wei-min, Li Fu, et al. The effect of systematic mediastinal lymphadenectomy on the prognosis of patients with non-small cell lung cancer[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 29(13): 5729-5731
- [3] 赵丹懿, 张阳, 李曼奇, 等. 化疗联合冷循环射频消融术治疗原发性肝癌的效果分析[J]. 现代生物医学进展, 2013, 29(13):5700-5703
Zhao Dan-yi, Zhang Yang, Li Man-qi, et al. Clinical Study of Chemotherapy Combined with Cool-tip Radiofrequency ablation in treating primary liver cancer [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 29(13):5700-5703
- [4] Gkika D, Prevarskaya N. Molecular mechanism of TRP regulation in tumor growth and metastasis[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2009, 1793(6): 953-958
- [5] Thakur RK, Yadav VK, Kumar P, et al. Mechanisms of non-metastatic 2 (NME2)-mediated control of metastasis across tumor types[J]. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2011, 384(4): 397-406
- [6] Melissa M, Miho O, Moon SC, et al. Cancer incidence, mortality, and associated risk factors among asian americans of chinese, filipino, vietnamese, korean, and japanese ethnicities [J]. Cancer J Clin, 2007, 57(4):190-205
- [7] Anchoori RK, Kortenhorst MSQ, Hidalgo M, et al. Novel microtubule-interacting phenoxy pyridine and phenyl sulfanyl pyridine analogues for cancer therapy[J]. J. Med. Chem, 2008, 51(19): 5953-5957
- [8] Gouy S, Morice P, Narducci F, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(24):3026-3033
- [9] Smith B, Cohn DE, Clements A, et al. Is the progression free survival advantage of concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin in patients with advanced cervical cancer worth the additional cost a cost-effectiveness analysis [J]. Gynecol Oncol, 2013, 130(3):416-420
- [10] Dan P, Jeffrey MK, Seungpyo H, et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy[J]. Nat. Nanotech, 2007, 2: 751-760
- [11] 魏林珍, 王海琳. miRNA 与卵巢癌耐药的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2013, 26(13):5165-5167
Wei Lin-zhen, Wang Hai-lin. The research progress of microRNAs and drug resistance in ovarian cancer [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 26(13):5165-5167
- [12] Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. JAMA, 2006, 295(21):2516-2524
- [13] Molina AM, Jia XY, Feldman DR, et al. Long-term response to sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma [J]. Clinical Genitourinary Cancer, 2013, 11(3): 297-302
- [14] Kumar P, Kalonia H, Kumar A. Role of LOX/COX pathways in 3-nitropropionic acid-induced huntington's disease-like symptoms in rats: protective effect of licofelone [J]. British Journal of Pharmacology, 2011, 164(2): 644-654
- [15] 毛振民, 兰天, 詹晓平. 1,3,4-三取代吡咯类化合物及其制备方法和应用[P]. 中国, CN102516149 A. 2012-06-27
Mao Zhen-min, Lan Tian, Zhan Xiao-ping. The preparation and application of 1,3,4-trisubstituted pyrroles [P]. CN 102516149 A, 2012-06-27
- [16] Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays [J]. Journal of Immunological Methods, 1983, 65(1): 55-63
- [17] Edmondson JM, Armstrong LS, Martinez AO. A rapid and simple MTT-based spectrophotometric assay for determining drug sensitivity in monolayer cultures [J]. J Tissue Cult Method, 1988, 11(1): 15-17
- [18] Hongo T, Fujii Y, Igarashi Y. An in vitro chemosensitivity test for the screening of anti-cancer drugs in childhood leukemia [J]. Cancer, 1990, 65(6):1263-1272
- [19] Wang X, Xia Y, Liu LK, et al. Comparison of MTT assay, flow cytometry, and RT-PCR in the evaluation of cytotoxicity of five prosthodontic materials [J]. Journal of biomedical materials research B: applied biomaterials, 2010, 95(2): 357-364
- [20] Heo DS, Park JG, Hata K, et al. Evaluation of Tetrazolium-based Semiautomatic Colorimetric Assay for Measurement of Human Antitumor Cytotoxicity[J]. Cancer Res, 1990, 50(1):3681-3690
- [21] Stockert JC, Blázquez-Castro A, Canete M, et al. MTT assay for cell viability: intracellular localization of the formazan product is in lipid droplets [J]. Acta Histochemica, 2012, 114(8): 785-796