

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.10.001

文章编号: 1005-8982(2017)10-0001-05

基础研究·论著

灯盏花素对肝癌细胞 HepG2 和结肠癌细胞 Caco2 的体外抗肿瘤活性筛选*

曹昌娥, 赖泳, 杜一民

(大理大学药学与化学学院 药理学教研室, 云南 大理 671000)

摘要:目的 观察灯盏花素对人肝癌细胞(HepG2)和人结肠癌细胞(Caco2)的体外增殖抑制影响。**方法** 以不同浓度的灯盏花素分别处理 HepG2 和 Caco2 细胞 24、48 和 72 h 后采用 MTT 法检测灯盏花素对 2 种细胞活力的影响,以半数抑制浓度(IC₅₀)及治疗指数(TI)作为评价其抗肿瘤活性及安全性指标。**结果** 灯盏花素对 HepG2 表现高浓度抑制作用,浓度为 20 000 μmol/L 时,对 HepG2 细胞 24、48 和 72 h 的抑制率分别为 37%、63%和 69%;对 Caco2 细胞呈浓度依赖性,浓度为 5 000 μmol/L 时,对 Caco2 细胞 24、48 和 72 h 的抑制率分别为 72%、95%和 92%。灯盏花素对 HepG2 24 h 的 IC₅₀ 值为 24 320.5 μmol/L;48 h 的 IC₅₀ 值为 30 667.7 μmol/L;72 h 的 IC₅₀ 值为 15 586.1 μmol/L。对 Caco2 细胞 24 h 的 IC₅₀ 值为 11 417.0 μmol/L;48 h 的 IC₅₀ 值为 832.2 μmol/L;72 h 的 IC₅₀ 值为 1 369.2 μmol/L。**结论** 灯盏花素对 HepG2 和 Caco2 细胞均有不同程度的抑制作用,对 Caco2 的抑制效果更明显。

关键词: 灯盏花素;HepG2 细胞;Caco2 细胞;MTT 法;抗肿瘤活性

中图分类号: R735.7;R735.3

文献标识码: A

Screening of *in vitro* anti-tumor activity of breviscapine on HepG2 and Caco2 cell lines*

Chang-e Cao, Yong Lai, Yi-min Du

(Department of Pharmacology, College of Pharmacy and Chemistry,
Dali University, Dali, Yunnan 671000, China)

Abstract: Objective To investigate the inhibitory effects of breviscapine on *in vitro* proliferation of human hepatocellular carcinoma cell line HepG2 and colon cancer cell line Caco2. **Methods** Both HepG2 and Caco2 cell lines were treated with breviscapine at different concentrations for 24, 48 and 72 h, and the inhibitory rate was analyzed by MTT assay. The 50% inhibitory concentration (IC₅₀) and the therapeutic index (TI) were used as indicators to assess their anti-tumor activity and safety. **Results** Breviscapine at high concentration displayed inhibitory effect on HepG2; when the concentration was 20,000 μmol, its inhibitory rate to HepG2 cells after 24, 48 and 72 h was 37%, 63% and 69% respectively. As to Caco2 cells breviscapine showed concentration dependency; when the concentration was 5,000 μmol, its inhibitory rate after 24, 48 and 72 h was 72%, 95% and 92% respectively. The IC₅₀ of breviscapine on HepG2 cells after 24, 48 and 72 h was 24,320.5 μmol, 30,667.7 μmol and 15,586.1 μmol respectively; while that on Caco2 cells after 24, 48 and 72 h was 11,417.0 μmol, 832.2 μmol and 1,369.2 μmol respectively. **Conclusions** Breviscapine exhibits different degree of inhibitory effect on HepG2 and Caco2 cells, the effect is more significant on Caco2 cells.

Keywords: breviscapine; HepG2 cell; Caco2 cell; MTT assay; anti-tumor activity

收稿日期:2016-10-16

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81241139);国家自然科学基金(No:81360511)

[通信作者] 赖泳, E-mail: lai Yong8879@163.com; Tel:0872-2257412

灯盏花素(Breviscapine)是菊科飞蓬属植物短亭飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant.)Hand-Mazz(*Aster breviscapus* Vant)灯盏花中的一类总黄酮,主要活性成分是灯盏乙素^[1]。据《中华人民共和国药典》记载,灯盏花素是治疗心血管疾病的常用药物,具散寒解表、祛风除湿、活血化痰等功效^[2]。近年来对灯盏花素的药理作用研究发现,灯盏花素具有抗心肌缺血再灌注损伤、舒张血管、抑制血管平滑肌细胞增殖、对脑缺血再灌注损伤的保护、对脑梗死的改善、保护神经、抗凝血、降低血脂、改善微循环、保护肝肾等药理作用^[3-6]。由于其疗效好及副作用小,目前,临床上广泛用于心脑血管系统疾病的治疗。吴先闯^[7]通过对灯盏花素抗纤维化和抗肿瘤进行研究,结果表明灯盏花素是转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)的抑制剂,灯盏花素通过抑制 TGF- β_1 途径,从而解除肿瘤的免疫逃逸并促进肿瘤细胞的凋亡,同时减轻肿瘤放疗和化疗所引起的毒副作用。目前灯盏花素抗肿瘤方面的研究主要为肝癌、胃癌及口腔癌,对结肠癌的研究尚未报道。本文采用 MTT^[8-9]法检测灯盏花素对 HepG2 和 Caco2 细胞的体外增殖抑制作用,为进一步研究灯盏花素抗癌活性提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株 人肝癌细胞株 HepG2、人结肠癌细胞 Caco2 均购自中国科学院昆明动物研究所细胞库。

1.1.2 药物与试剂 灯盏花素(云南植物药业有限公司,批号:HB201201,经云南植物药业有限公司鉴定其纯度为 94.6%),0.25%胰蛋白酶和青链霉素抗生素-10 000 u/ml 的青霉素,10 000 μ g/ml 的链霉素(均购自美国 Millipore 公司),DMEM 培养基和胎牛血清(FBS)(均购自美国 Gibco 公司),噻唑蓝(MTT)、Hepes、PBS(均购自北京索莱宝科技有限公司),DMSO(购自美国 Sigma 公司),碳酸氢钠(天津市风船化学试剂科技有限公司)。

1.2 仪器与设备

二氧化碳 CO₂ 培养箱(美国 Thermo Scientific 公司),Purifier Logic+ 二级生物安全柜(美国 Lab-conco 公司),CKX41 倒置显微镜(日本 Olympus 公司),Synergy HT 多功能酶标仪(美国 BioTek 公司),离心机(珠海黑马医学仪器有限公司),移液枪(美国 Thermo Fisher Scientific),15 ml 离心管、培养瓶、96

孔培养板(香港 Nest 公司),QL-861 型旋涡混合器(江苏省海门市其林贝尔仪器制造有限公司),ME204 电子分析天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司),HWS-12 电热恒温水浴锅(上海一恒科学仪器有限公司),SK5200HP 超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司),ES-315 型高压灭菌锅(日本 Tomy Digital Biology 公司)。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养与传代 HepG2 和 Caco2 细胞均为贴壁细胞,选用贴壁生长的培养瓶,用含 10%FBS、1%青链霉素抗生素的 DMEM 完全培养基,37℃、5%的 CO₂ 饱和湿度培养箱中培养,待细胞融合率达 85%左右,用 0.25%的胰蛋白酶消化传代。

1.3.2 灯盏花素的配制 灯盏花素供试品现配现用,精确称取 0.0555 g 灯盏花素溶解于 6 ml 的 DMEM 培养基中,混匀,超声 30 min(频率为 100%、温度 25℃),用 0.22 μ mol/L 无菌微孔滤头过滤,配成最大浓度为 20 mg/ml 的母液。按 4 倍比稀释成 9 个给药浓度,分别为:20 000、5 000、1 250、312.5、78.1、19.5、4.9、1.2、0.3 μ mol/L。

1.3.3 MTT 法检测灯盏花素对 HepG2 和 Caco2 细胞的影响 选取对数生长期状态良好的细胞,用 0.25%的胰酶消化制成单细胞悬液,细胞计数调整细胞密度为 1×10^5 个/ml 接种于 96 孔板中,并设计好空白对照组、阴性对照组及加药组,每个样本设 3 个复孔,加药组及阴性对照组加入细胞悬液 100 μ l,空白对照组加入完全培养基 100 μ l,边缘孔加入 100 μ l 的 PBS 缓冲液防止边缘效应,将接种好的 96 孔板置于 37℃、5%的 CO₂ 培养箱中培养 24 h,待细胞融合率达 45%左右时给药处理。加药组分别加入不同浓度的灯盏花素样品,终体积 100 μ l,空白对照组和阴性对照组加入 100 μ l 完全培养基,置 37℃、5%的 CO₂ 培养箱中继续培养 24、48 和 72 h 后,在倒置显微镜下观察细胞形态,然后弃旧培养基,每孔用 100 μ l PBS 清洗 2 遍,每孔加入浓度为 5 mg/ml 的 MTT 20 μ l,置 37℃、5%的 CO₂ 培养箱中继续培养 4 h 后,每孔分别加入 150 μ l 的 DMSO,振荡混匀,用多功能酶标仪检测其 490 nm 波长处的吸光度值(A)。

1.3.4 计算细胞生长抑制率和细胞存活率 灯盏花素对 2 种细胞的抑制作用采用下述公式计算,细胞存活率 = $[(OD_{\text{药物组}} - OD_{\text{空白组}}) / (OD_{\text{对照组}} - OD_{\text{空白组}})] \times 100\%$; 细胞抑制率 = $[1 - (OD_{\text{药物组}} - OD_{\text{空白组}}) / (OD_{\text{对照组}} - OD_{\text{空白组}})] \times 100\%$ 。以细胞生长抑制率 -

药物浓度绘制生长曲线,求出半数抑制浓度(IC50)及治疗指数(TI)。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 17.0 统计软件处理,多组间比较采用单因素方差分析,数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞形态学观察

灯盏花素处理不同时间结束后,倒置显微镜下放大 20 倍观察细胞的形态特征,加药前细胞状态良好,紧贴板底,细胞边缘痕迹清晰;高浓度的灯盏花素药物处理不同时间后细胞回缩变圆并脱离板底,细胞边缘模糊,部分细胞膜消失并裂解死亡,细胞数明显减少。20 000 $\mu\text{mol/L}$ 的浓度处理 48 h 后 2 种细胞形态特征见图 1、2。

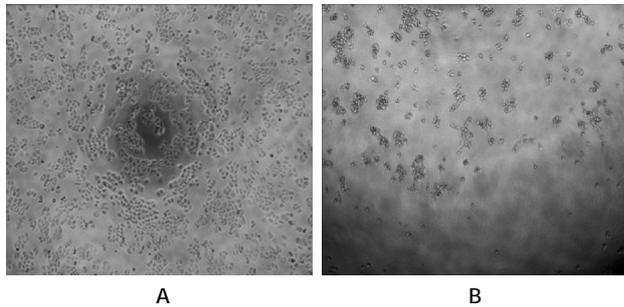
2.2 灯盏花素对 HepG2 细胞的生长抑制影响

不同浓度的灯盏花素与 HepG2 作用 24、48 和 72 h 后,结果表明浓度为 20 000 $\mu\text{mol/L}$ 时对

HepG2 的抑制作用最为明显,抑制率分别为 37%、63%和 69%,而其他浓度抑制作用不明显。其半数抑制率如下:24 h 的 IC50 值为 24 320.5 $\mu\text{mol/L}$;48 h 的 IC50 值为 30 667.7 $\mu\text{mol/L}$;72 h 的 IC50 值为 15 586.1 $\mu\text{mol/L}$ 。结果见表 1,图 3、4。

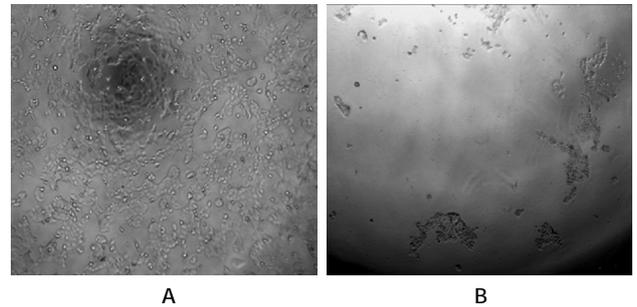
2.3 灯盏花素对 Caco2 细胞的生长抑制影响

不同浓度的灯盏花素与 Caco2 细胞作用 24、48 和 72 h 后,结果显示不同浓度的灯盏花素对 Caco2 细胞作用不同时间后均有不同程度的抑制作用,且呈浓度依赖性,但没有时间依赖性。灯盏花素浓度为 20 000、5 000 和 1 250 $\mu\text{mol/L}$ 时处理 24 h 后,抑制率为 57%、72%和 30%;处理 48 h 后,抑制率为 89%、95%和 92%;处理 72 h 后,抑制率为 77%、92%和 97%。其中不同浓度的灯盏花素处理 48 h 后抑制作用到达最大,处理 72 h 后,浓度在 0.3 ~ 321.5 $\mu\text{mol/L}$ 范围内时出现轻微的促进作用。其半数抑制率如下:24 h 的 IC50 值为 11 417.0 $\mu\text{mol/L}$;48 h 的 IC50 值为 832.2 $\mu\text{mol/L}$;72 h 的 IC50 值为 1 369.2 $\mu\text{mol/L}$ 。结果见表 2,图 5、6。



A: 给药前;B: 给药 48 h 后

图 1 HepG2 细胞形态及数量图 (倒置显微镜 × 20)



A: 给药前;B: 给药 48 h 后

图 2 Caco2 细胞形态及数量图 (倒置显微镜 × 20)

表 1 不同浓度不同时间灯盏花素对 HepG2 细胞抑制作用的影响 (n=3)

| 组别 | 24 h | | | 48 h | | | 72 h | | |
|------------------------------|---------------------------|---------|-------|---------------------------|---------|-------|---------------------------|---------|-------|
| | A 值 / ($\bar{x} \pm s$) | 抑制率 / % | TI | A 值 / ($\bar{x} \pm s$) | 抑制率 / % | TI | A 值 / ($\bar{x} \pm s$) | 抑制率 / % | TI |
| 空白对照组 | 0.16 ± 0.00 | 0.00 | | 0.12 ± 0.01 | 0.00 | | 0.13 ± 0.00 | 0.00 | |
| 阴性对照组 | 0.39 ± 0.05 | 0.00 | 0.00 | 0.62 ± 0.01 | 0.00 | 0.00 | 0.59 ± 0.01 | 0.00 | 0.00 |
| 加药组 | | | | | | | | | |
| 20 000/($\mu\text{mol/L}$) | 0.26 ± 0.00 [†] | 0.37 | 0.58 | 0.30 ± 0.01 [†] | 0.63 | 1.72 | 0.28 ± 0.02 [†] | 0.69 | 2.20 |
| 5 000/($\mu\text{mol/L}$) | 0.30 ± 0.02 | 0.17 | 0.20 | 0.64 ± 0.10 | -0.05 | -0.05 | 0.57 ± 0.04 | 0.04 | 0.05 |
| 1 250/($\mu\text{mol/L}$) | 0.33 ± 0.01 | -0.05 | -0.04 | 1.12 ± 0.09 | -1.02 | -0.50 | 0.96 ± 0.03 | -0.79 | -0.44 |
| 313.5/($\mu\text{mol/L}$) | 0.33 ± 0.01 | -0.04 | -0.04 | 1.27 ± 0.13 | -1.32 | -0.57 | 1.32 ± 0.04 | -1.59 | -0.61 |
| 78.2/($\mu\text{mol/L}$) | 0.33 ± 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.66 ± 0.02 | -0.08 | -0.08 | 0.98 ± 0.04 | -0.84 | -0.46 |
| 19.5/($\mu\text{mol/L}$) | 0.33 ± 0.01 | -0.03 | -0.03 | 0.44 ± 0.03 [†] | 0.35 | 0.55 | 0.56 ± 0.01 | 0.08 | 0.08 |
| 4.88/($\mu\text{mol/L}$) | 0.34 ± 0.01 | -0.08 | -0.07 | 0.44 ± 0.01 [†] | 0.35 | 0.53 | 0.54 ± 0.02 [†] | 0.12 | 0.14 |
| 1.22/($\mu\text{mol/L}$) | 0.33 ± 0.00 | -0.03 | -0.02 | 0.47 ± 0.01 [†] | 0.28 | 0.39 | 0.55 ± 0.01 | 0.09 | 0.09 |
| 0.3/($\mu\text{mol/L}$) | 0.32 ± 0.01 | 0.04 | 0.04 | 0.45 ± 0.01 [†] | 0.34 | 0.51 | 0.54 ± 0.02 [†] | 0.11 | 0.12 |

注:† 与阴性对照组比较, $P < 0.05$

表 2 不同浓度不同时间灯盏花素对 Caco2 细胞抑制作用的影响 (n=3)

| 组别 | 24 h | | | 48 h | | | 72 h | | |
|------------------------------|--------------------------|-------|------|--------------------------|-------|-------|--------------------------|-------|-------|
| | A 值($\bar{x} \pm s$) | 抑制率/% | TI | A 值($\bar{x} \pm s$) | 抑制率/% | TI | A 值($\bar{x} \pm s$) | 抑制率/% | TI |
| 空白对照组 | 0.10 ± 0.00 | 0.00 | | 0.14 ± 0.00 | 0.00 | | 0.15 ± 0.00 | 0.00 | |
| 阴性对照组 | 0.39 ± 0.02 | 0.00 | 0.00 | 0.57 ± 0.13 | 0.00 | 0.00 | 0.48 ± 0.06 | 0.00 | 0.00 |
| 加药组 | | | | | | | | | |
| 20 000/($\mu\text{mol/L}$) | 0.22 ± 0.03 [†] | 0.57 | 1.34 | 0.18 ± 0.00 [†] | 0.89 | 8.24 | 0.23 ± 0.01 [†] | 0.77 | 3.41 |
| 5 000/($\mu\text{mol/L}$) | 0.18 ± 0.02 [†] | 0.72 | 2056 | 0.16 ± 0.00 [†] | 0.95 | 20.60 | 0.18 ± 0.01 [†] | 0.92 | 10.96 |
| 1 250/($\mu\text{mol/L}$) | 0.30 ± 0.05 [†] | 0.30 | 0.43 | 0.17 ± 0.02 [†] | 0.92 | 12.24 | 0.16 ± 0.20 [†] | 0.97 | 2.60 |
| 312.5/($\mu\text{mol/L}$) | 0.37 ± 0.02 | 0.04 | 0.05 | 0.40 ± 0.03 [†] | 0.40 | 0.67 | 0.38 ± 0.15 [†] | 0.33 | 0.36 |
| 78.12/($\mu\text{mol/L}$) | 0.34 ± 0.01 [†] | 0.17 | 0.21 | 0.41 ± 0.01 [†] | 0.38 | 0.62 | 0.41 ± 0.17 [†] | 0.23 | 0.22 |
| 19.53/($\mu\text{mol/L}$) | 0.33 ± 0.01 [†] | 0.21 | 0.27 | 0.39 ± 0.01 [†] | 0.42 | 0.72 | 0.42 ± 0.13 [†] | 0.21 | 0.21 |
| 4.88/($\mu\text{mol/L}$) | 0.29 ± 0.02 [†] | 0.34 | 0.51 | 0.37 ± 0.02 [†] | 0.46 | 0.86 | 0.51 ± 0.05 | -0.08 | -0.08 |
| 1.22/($\mu\text{mol/L}$) | 0.31 ± 0.02 [†] | 0.28 | 0.38 | 0.40 ± 0.01 [†] | 0.39 | 0.61 | 0.58 ± 0.01 | -0.28 | -0.22 |
| 0.30/($\mu\text{mol/L}$) | 0.31 ± 0.02 [†] | 0.29 | 0.40 | 0.41 ± 0.02 [†] | 0.37 | 0.57 | 0.58 ± 0.03 | -0.27 | -0.21 |

注:† 与阴性对照组比较, P<0.05

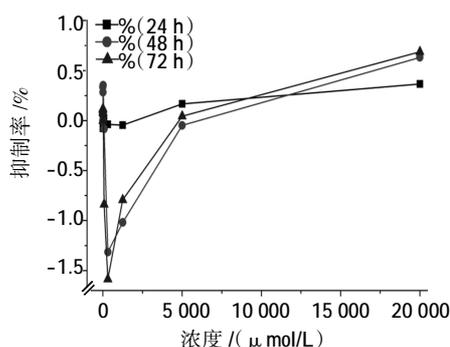


图 3 不同浓度灯盏花素对 HepG2 细胞抑制率的影响

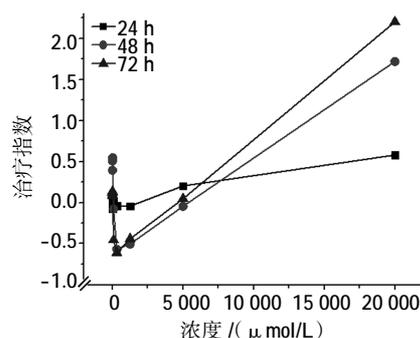


图 4 不同浓度灯盏花素对 HepG2 细胞治疗指数的影响

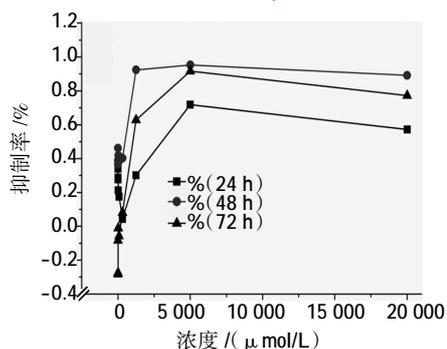


图 5 不同浓度灯盏花素对 Caco2 细胞抑制率的影响

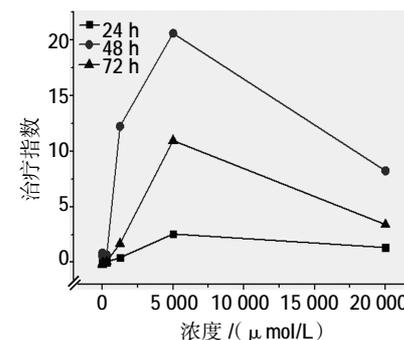


图 6 不同浓度灯盏花素对 Caco2 细胞治疗指数的影响

3 讨论

对肿瘤的治疗临床上主要采取化疗、放疗及外科手术等治疗方式,其中药物化疗由于药物特异性差,毒性大等优点导致临床抗肿瘤的失败。近年来随着生物科技的发展及人们对肿瘤致病机制的不断深入,对抗肿瘤药物的研究有了重大的突破,如靶向制剂、单克隆抗体等药物以其独特的作用机制、特异性及高效性等特点,为抗肿瘤的治疗提出一些新出路。

但还存在很多缺陷,如何抑制肿瘤细胞的同时又保护正常细胞,即寻找一些增效减毒的药物依然是当前抗肿瘤药物研究的重大课题。

本研究结果表明,灯盏花素对 HepG2 和 Caco2 两种细胞均有不同程度的抑制作用。其中,对 HepG2 表现为高浓度抑制作用,灯盏花素浓度为 20 000 $\mu\text{mol/L}$ 时,48 和 72 h 的抑制率分别为 63% 和 69%。而在 0.3 ~ 20 000 $\mu\text{mol/L}$ 浓度范围内,对

Caco2 均有不同程度的抑制作用,其中处理 48 h 后抑制作用到达最大,浓度为 5 000 μ mol/L 时,处理 48 h 后抑制率达 95%。本实验结果表明灯盏花素对结肠癌 Caco2 细胞的抑制作用比对肝癌 HepG2 细胞的抑制效果更加明显,而近年来抗癌作用的研究主要集中在肝癌方面,肠癌方面的研究很少,本研究将为结肠癌药物的研发提供一定的理论依据。

灯盏花素作为云南一种特色中药灯盏花的活性成分,由于特有的药理作用,近年来对其进行了多方面的研究,其中抗肿瘤的研究包括以下几方面:WU 等^[10]发现灯盏花素诱导人肝癌细胞 HepG2 细胞凋亡,研究结果表明灯盏花素在体外能抑制 HepG2 的活性,并初步认为其抑制作用与改变 Bcl-2、Bax 和 Caspase-3 的表达水平有关。李焯等^[11]采用 MTT 法检测不同浓度灯盏花素对胃癌细胞株的体外抑制作用,结果表明灯盏花素对胃癌细胞 SGC-7901 有抑制作用;梁福贵等^[12]用 MTT 法、Hoechst 33258 荧光法及流式细胞术观察不同浓度灯盏花素对人肝癌细胞 HepG2 及人正常肝细胞 LO-2 体外增殖的影响,结果表明灯盏花素体外可选择性地抑制肝癌细胞的增殖,对正常细胞无影响。姬利延等^[13]将 Lewis 肺癌细胞接种于 C57BL/6 小鼠皮下和肺,成瘤后采用灯盏花素联合放疗治疗小鼠,结果表明灯盏花素能保护放疗对机体的损害,与放疗有协同治疗肿瘤的作用。章文华等^[14]通过临床观察灯盏花素对中晚期消化系统恶性肿瘤凝血功能的影响,结果表明灯盏花素与肿瘤患者外周血 FIB、DD 降低及抗凝血有关。LOU 等^[15]将灯盏花素和顺铂联合应用观察灯盏花素对顺铂所致小鼠肾毒性的保护作用,结果表明灯盏花素能降低顺铂诱导的肾毒性,主要通过抑制肾小管上皮细胞脂质过氧化来降低顺铂的肾毒性。WEI 等^[16]通过灯盏花素和丹酚酸 B 联合应用对 7,12-二甲苯并蒽(DMBA)所致仓鼠口腔癌的作用机制进行研究,结果表明灯盏花素和丹酚酸 B 通过降低炎症和肿瘤血管生成来减少癌症的发生。

综上所述,灯盏花素不仅对肿瘤有不同程度的抑制作用,同时还具有保护正常组织细胞的作用,保护肿瘤治疗过程中对机体的损害,降低抗肿瘤药物的毒性以及增强抗肿瘤疗效等作用。灯盏花素作为临床主要治疗心脑血管疾病的常用药物,虽然没有直接用于抗肿瘤的治疗,但由于灯盏花素能抑制肿

瘤细胞、保护正常组织器官及抑制 TGF- β_1 等特点,因此该药在抗肿瘤辅助用药中有一定地位,但其具体的作用机制以及作用效果有待进一步研究。

参 考 文 献:

- [1] 张人伟,张元玲,张杰生,等.灯盏花黄酮类成分的分离鉴定[J].中草药,1988,19(2):199-201.
- [2] 中华人民共和国药典[S].北京:人民卫生出版社,1977:245.
- [3] 王峥,曲玮,梁敬钰.灯盏花的研究进展[J].海峡药学,2012,6(24):1-8.
- [4] WANG M, ZHANG W B, ZHU J H, et al. Breviscapine ameliorates cardiac dysfunction and regulates themyocardial Ca(2+)-cycling proteins in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Acta Diabetol, 2010, 1(47): 209-218.
- [5] LIN L L, LIU A J, LIU J G, et al. Protective effects of scutellarin and breviscapine on brain and heart ischemia in rats [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2007, 3(50): 327-332.
- [6] LUO L, YANG X F, SUN Z L. Protective effect of breviscapine on human hepatocytes under hypoxia/re-oxygenation and its possible mechanism[J]. National Medical Journal of China, 2012, 25(92): 1774-1777.
- [7] 吴先闯.灯盏花素抗纤维化和抗肿瘤作用研究 [D].郑州:河南大学,2010.
- [8] CHEN H, SUN B, JIANG H, et al. Dihydroartemisinin inhibits growth of pan-creatic cancer cell in vitro and in vivo [J]. Anti-cancerDrugs, 2009, 20(2): 131-140.
- [9] 司徒镇强,吴正军.细胞培养[M].西安:世界图书出版社西安公司,1996:186-191.
- [10] WU Y, FAN Q, LU N, et al.Breviscapine-induced apoptosis of human hepatocellular carc inoma cell line HepG2 was involved in its antitu-mor activity[J]. Phytother Res, 2010, 24(8): 1188-1194.
- [11] 李焯,李春艳,赖泳,等.灯盏乙素对胃癌细胞株的体外抑制作用[J].大理学院学报,2011,6(10):14-16.
- [12] 梁福贵,罗军强,梁汉昌.灯盏花素对肝癌细胞 HepG2 和正常肝细胞 LO-2 的体外增殖抑制作用[J].安徽医药,2012,16(10):1423-1425.
- [13] 姬利延,林海红,吴先闯,等.灯盏花素对小鼠 Lewis 肺癌放射治疗致机体损害的保护作用[J].河南大学学报,2009,3(28):178-181.
- [14] 章文华,陈鉴.灯盏花素对中晚期消化系统恶性肿瘤 58 例凝血功能的影响[J].中国乡村医药,2013,8(20):58-59.
- [15] LOU X Y, CHENG J L, ZHANG B. Therapeutic effect and mechanism of breviscapine on cisplatin-induced nephrotoxicity in mice[J]. Asian Pac J Trop Med, 2015, 8(10): 873-877.
- [16] WEI J, XIE G M, GE S, et al.Metabolic transformation of DM-BA-induced carcinogenesis andinhibitory effect of salviaolic acid b and breviscapinetreatment[J]. J Proteome Res, 2012, 2(11): 1302-1316.

(张蕾 编辑)