

# 丹参酮类化合物对SPC-A-1细胞的生长抑制及其构效关系探讨

石华月 张青 李慧 储婷 金辉 毛声俊

**【摘要】**背景与目的 大量研究表明丹参酮类化合物具有体外抗肿瘤作用,但很少有人综合研究丹参酮类化合物对同一种肿瘤细胞的作用情况。本文旨在比较4种丹参酮类化合物对SPC-A-1细胞的增殖抑制作用,并探讨其结构与细胞毒性之间的关联性。方法 采用改良MTT法测定不同浓度的丹参酮类化合物与细胞共培养预定时间(24 h、48 h和72 h)后对SPC-A-1细胞的增殖抑制作用;倒置显微镜下观察不同药物处理对于SPC-A-1细胞的形态学影响。结果 丹参酮类化合物均能有效抑制SPC-A-1细胞增殖,其抑制作用呈明显的时间和剂量依赖性。二氢丹参酮I、丹参酮I、丹参酮IIA、隐丹参酮作用24 h的 $IC_{50}$ 值分别为2.77  $\mu\text{g/mL}$ 、6.01  $\mu\text{g/mL}$ 、 $>10 \mu\text{g/mL}$ 和 $>10 \mu\text{g/mL}$ ;作用48 h的 $IC_{50}$ 值分别为1.80  $\mu\text{g/mL}$ 、4.04  $\mu\text{g/mL}$ 、8.12  $\mu\text{g/mL}$ 、8.71  $\mu\text{g/mL}$ ;作用72 h的 $IC_{50}$ 值分别为1.36  $\mu\text{g/mL}$ 、1.69  $\mu\text{g/mL}$ 、3.81  $\mu\text{g/mL}$ 、7.35  $\mu\text{g/mL}$ 。结论 4种丹参酮类化合物均对SPC-A-1细胞具有明显的增殖抑制作用,作用强度大小依次为二氢丹参酮I、丹参酮I、丹参酮IIA、隐丹参酮,提示A环为芳环时可增强细胞毒性,C环的呋喃环结构可能影响其细胞毒性,其具体作用机理尚有待探讨。

**【关键词】**丹参酮类化合物;肺肿瘤;构效关系;

**【中图分类号】**R734.2

## Growth Inhibition of Tanshinones on SPC-A-1 Cell Line and their Structure-activity Relationship

Huayue SHI<sup>1</sup>, Qing ZHANG<sup>1</sup>, Hui LI<sup>2</sup>, Ting CHU<sup>1</sup>, Hui JIN<sup>1</sup>, Shengjun MAO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

<sup>2</sup>Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

Corresponding author: Shengjun MAO, E-mail: xinba789@yahoo.com.cn

**【Abstract】** **Background and objective** Numerous studies have shown that Tanshinones have anti-tumor effects *in vitro*, but few studies were focusing on the anti-tumor activity of Tanshinones against one special cancer cell line. The aim of this study is to investigate the growth inhibition effect of four Tanshinones on SPC-A-1 cell line and the relationship between their structures and cytotoxicity. **Methods** The modified MTT assay was adopted to measure the inhibition effect of Tanshinones on SPC-A-1 cells at different concentrations at 24 h, 48 h and 72 h, and the changes of cell morphology were observed by inverted phase contrast microscope. **Results** Tanshinones could inhibit the proliferation of SPC-A-1 cells effectively, and their cytotoxicities on SPC-A-1 cells are all in concentration-dependent and time-dependent manners. The  $IC_{50}$  of dihydro-Tanshinone I, Tanshinone I, Tanshinone IIA and Cryptotanshinone at 24 h were 2.77  $\mu\text{g/mL}$ , 6.01  $\mu\text{g/mL}$ , over 10  $\mu\text{g/mL}$  and over 10  $\mu\text{g/mL}$ , at 48 h were 1.80  $\mu\text{g/mL}$ , 4.04  $\mu\text{g/mL}$ , 8.12  $\mu\text{g/mL}$ , 8.71  $\mu\text{g/mL}$ , at 72 h were 1.36  $\mu\text{g/mL}$ , 1.69  $\mu\text{g/mL}$ , 3.81  $\mu\text{g/mL}$ , 7.35  $\mu\text{g/mL}$ , respectively. **Conclusion** All of the four Tanshinones have proliferation inhibitory effects on SPC-A-1 cell line, among which the Dihydro-Tanshinone I is the most active one, followed by Tanshinone I, Tanshinone IIA and Cryptotanshinone subsequently. The results showed that the structure of aromatic ring A could enhance the cytotoxicity and the structure of furan ring C would influence the cytotoxicity, but the mechanism is still remained to be further investigated.

**【Key words】** Tanshinone; Lung neoplasms; Structure-activity relationship

This study was supported by a grant from the Doctoral Programs Foundation of Ministry of Education of China (Shengjun MAO)(No.20070610050).

本研究受教育部博士点基金新教师项目(No.20070610050)资助

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西药学院(石华月, 张青, 储婷, 金辉, 毛声俊); 610072 成都, 四川省医学科学院, 四川省人民医院(李慧)(通讯作者: 毛声俊, E-mail: xinba789@yahoo.com.cn)

肺癌在我国已占据恶性肿瘤发病率及死亡率的第1位, 调查数据显示, 我国肺癌的发病率和死亡率一直呈上升趋势。尽管近20年来肺癌的治疗有了很大的进展, 但肺癌患者的预后却无明显提高, 5年生存

率仅10%-15%，而其它肿瘤的平均5年生存率能达到62%-97%<sup>[1,2]</sup>。肺癌的流行及其严重危害已使其治疗药物成为临床不可缺少且地位极其重要的一大类药物。因此，寻找新的抗癌药物对肺癌的治疗具有重大意义。

丹参为唇形科鼠尾草属植物 (*Salvia miltiorrhiza bunge*) 的干燥根部，具有祛瘀止痛、活血调经、养心除烦等功效，入药历史悠久。丹参酮 (Tanshinone, Tan) 作为丹参根部的乙醚或乙醇提取物，是丹参的主要有效部位。按其不同的化学结构可分为丹参酮I、丹参酮IIA、丹参酮IIB、隐丹参酮、二氢丹参酮I等15种成分 (图1)。近年来大量研究<sup>[3-6]</sup>证实，丹参酮类化合物具有广泛的抗肿瘤活性，是一种有前途的抗癌药物。本研究以人肺腺癌细胞株SPC-A-1为研究对象，考察丹参酮类化合物 (丹参酮I、丹参酮IIA、隐丹参酮、二氢丹参酮I) 对其生长抑制作用，并比较四者对SPC-A-1细胞株的药效学差异，为探讨丹参酮类化合物细胞毒性与其结构之间的关系以及开发用于治疗肺癌的丹参酮制剂提供实验依据。

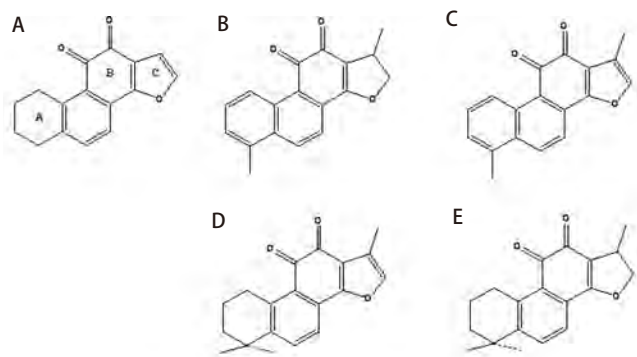


图1 丹参酮类化合物化学结构。A：丹参酮类化合物基本结构；B：二氢丹参酮I；C：丹参酮I；D：丹参酮IIA；E：隐丹参酮。

Fig 1 Chemical structures of Tanshinones. A: basic structure of Tanshinones; B: Dihydro-tanshinone I; C: Tanshinone I; D: Tanshinone IIA; E: Cryptotanshinone.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

**1.1.1 试剂与药品** RPMI-1640培养基为美国Gibco公司产品；标准新生牛血清为郑州伯安生物工程有限公司产品；四甲基偶氮唑蓝 (MTT) 为BIOSHARP公司产品；二甲基亚砜 (DMSO) 分析纯为天津市博迪化工有限公司产品；十二烷基硫酸钠 (SDS) 分析纯为广东光华化

学厂有限公司产品；亚砷酸注射液 ( $H_3AsO_3$ ) 为哈尔滨伊达药业有限公司产品，实验前用RPMI-1640培养液稀释成2  $\mu\text{g/mL}$  的药液；丹参酮IIA为西安天丰生物科技有限公司产品，由本实验室精制，纯度达99.2% (HPLC)；丹参酮I、二氢丹参酮I、隐丹参酮均为成都曼思特生物科技有限公司产品；丹参酮类化合物均用DMSO溶解 (DMSO终浓度为0.03%，一般认为DMSO $\leq$ 0.1%时，不引起细胞生物学形态改变)，配制成1.7  $\text{mg/mL}$  的储备液，过滤除菌，于4  $^\circ\text{C}$  条件下避光保存备用。

**1.1.2 细胞株** 人肺腺癌SPC-A-1细胞株由生物治疗国家重点实验室提供，用含10%灭活标准新生牛血清、100 U/mL青霉素、100  $\mu\text{g/mL}$  链霉素的RPMI-1640培养液，于37  $^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 、饱和湿度的培养箱中培养，每2-3天传代1次。实验用对数生长期细胞。

### 1.2 方法

**1.2.1 MTT法检测细胞生长抑制率** 取对数生长期的SPC-A-1细胞，消化制成单细胞悬液后计数，调整其密度为 $2 \times 10^4$  个/mL，接种于96孔板中，每孔100  $\mu\text{L}$ ；接种细胞后，于37  $^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 、饱和湿度的培养箱中培养4 h后给药。以等体积的亚砷酸 (2  $\mu\text{g/mL}$ ) 作为参比药物组，不加药的细胞组作为空白对照组，RPMI-1640培养液组作为空白组用以调零。给药组分别加入不同浓度的丹参酮IIA、丹参酮I、二氢丹参酮I和隐丹参酮，给药浓度分别为2.0  $\mu\text{g/mL}$ 、4.0  $\mu\text{g/mL}$ 、6.0  $\mu\text{g/mL}$ 、8.0  $\mu\text{g/mL}$ 、10.0  $\mu\text{g/mL}$ ，每个浓度设6个复孔，每孔20  $\mu\text{L}$ 。分别于培养24 h、48 h、72 h后，加入5  $\text{mg/mL}$  MTT液 (每孔20  $\mu\text{L}$ )，于37  $^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  孵育过夜至甲瓩全部溶解，微孔板恒温震荡仪震荡10 min，使完全混匀。酶标仪570 nm (参比波长630 nm) 处测各孔光密度 (optical density, OD) 值，以该复孔的平均值作为该组细胞的OD值，实验重复3遍，结果取其平均值，并按公式计算细胞生长抑制率。细胞增殖抑制率计算公式为：

$$\text{抑制率} = (1 - \text{实验组平均OD值} / \text{空白对照组平均OD值}) \times 100\%$$

**1.2.2 倒置显微镜观察细胞形态生长情况** 在加药实验过程中，分别于24 h、48 h和72 h观察丹参酮化合物组 (4.0  $\mu\text{g/mL}$ )、参比药物组 (2  $\mu\text{g/mL}$ ) 以及空白对照组细胞的生长情况。

**1.2.3 统计学处理** 采用SPSS 17.0软件进行统计分析，数

据以Mean±SD表示, 组间比较采用One way ANOVA检验, P<0.05为有统计学差异。

## 2 结果

**2.1 丹参酮类化合物对SPC-A-1细胞的增殖抑制作用** SPC-A-1细胞经4种药物处理后, 与空白对照组相比, 其OD值均有不同程度的下降, 且随着药物浓度的增加及作用时间的延长, OD值下降趋势明显(表1-表4)。其中, 二氢丹参酮I组、丹参酮I组中细胞的OD值下降较明显, 2.0 μg/mL处理24 h后, 其OD值与对照组相比有统计学差异; 二氢丹参酮I组、丹参酮I组和丹参酮IIA在2.0 μg/mL处理24 h后表现出增殖抑制作用。隐丹参酮组起效较慢, 6.0 μg/mL作用24 h才表现出增殖抑制作用, 且2.0 μg/mL隐丹参酮分别作用48 h和72 h时抑制作用均不明显, OD值与对照组相比均无统计学差异。与参比药物组相比, 4种药物对细胞的增殖抑制作用均与亚砷酸作用趋势一致, 且4.0 μg/mL二氢丹参酮I、4.0 μg/mL丹参酮I、8.0 μg/mL丹参酮IIA、10.0 μg/mL隐丹参酮作用72 h后的抑制率(分别为83.40%、72.57%、62.37%、69.96%)与2 μg/mL亚砷酸作用72 h(65.22%)的抑制率相当或更高。4种药物(二氢丹参酮I、丹参酮I、丹参酮IIA、隐丹参酮)作用24 h后IC<sub>50</sub>值分别为2.77 μg/mL、6.01 μg/mL、>10.00 μg/mL和>10.00 μg/mL; 作用48 h的IC<sub>50</sub>值分别为1.80 μg/mL、4.04 μg/mL、8.12 μg/mL、8.71 μg/mL; 作用72 h的IC<sub>50</sub>值分别为1.36 μg/mL、1.69 μg/mL、3.81 μg/mL、7.35 μg/mL, 可见4种药物中二氢丹参酮I起效浓度最低, 其次为丹参酮I、丹参酮IIA和隐丹参酮, 且其抑制率均呈明显的时间正相关性(表5)。

**2.2 倒置相差显微镜观察细胞生长形态** SPC-A-1细胞培养48 h后, 空白对照组可见贴壁生长、细胞清晰, 胞质饱

满, 核膜、核仁轮廓明显, 相邻细胞生长融合成片(图2A); 2 μg/mL亚砷酸组(图2B)可见视野中大部分细胞失去贴壁特性, 细胞逐渐由贴壁而脱落, 细胞皱缩、体积变小、变形, 呈现出明显的增殖抑制作用与细胞凋亡特征; 二氢丹参酮I组(图2C)和丹参酮I组(图2D)中的细胞形态与亚砷酸组相似, 多数细胞由贴壁而脱落, 出现细胞变小、皱缩和变形现象, 且与空白对照组相比视野中细胞数明显减少; 丹参酮IIA组(图2E)和隐丹参酮组(图2F)中, 可见部分细胞由贴壁而脱落, 呈现细胞皱缩、变小和变形的状态, 与空白对照组相比视野中细胞数明显减少, 但较二氢丹参酮I组(图2C)和丹参酮I组(图2D)视野中细胞数较多。该结果表明, 四种丹参酮类化合物均能抑制SPC-A-1细胞生长, 诱导其凋亡, 其中二氢丹参酮I作用强度最强, 丹参酮I和丹参酮IIA次之, 隐丹参酮的作用强度则相对较弱, 与MTT检测的结果一致。

## 3 讨论

丹参酮是中药丹参的主要脂溶性成分, 目前已有大量报道其在体外能对抗多种肿瘤细胞, 作用机制主要涉及抑制肿瘤细胞增殖<sup>[8]</sup>、诱导细胞凋亡与分化、抑制细胞侵袭及转移<sup>[9]</sup>等方面。2008年, Lee<sup>[10]</sup>观察研究了二氢丹参酮I、丹参酮I、丹参酮IIA及隐丹参酮对HepG2细胞的毒性作用与GSH/GSSG(还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽)比例变化之间的关系, 结果表明二氢丹参酮I及丹参酮I诱导的细胞毒性作用与GSH/GSSG比例变化呈明显的正相关性, 而丹参酮IIA及隐丹参酮则无此相关性; Wayne<sup>[11]</sup>用此4种丹参酮化合物处理p53基因表型不同的3株肝癌细胞系以及Pgp过表达的R-HepG2细胞, 结果发现二氢丹参酮I及丹参酮I对4种肝癌细胞均有较好的增

表1 不同浓度二氢丹参酮I在不同时间点对SPC-A-1细胞的生长抑制作用 (Mean±SD)

Tab 1 Growth inhibition effect of Dihydrotanshinone I over a range of concentrations on SPC-A-1 cell line at different times (Mean±SD)

Concentration (μg/mL)	24 h		48 h		72 h	
	OD	Inhibitory rate (%)	OD	Inhibitory rate (%)	OD	Inhibitory rate (%)
Control	0.275±0.011	—	0.458±0.010	—	0.565±0.003	—
2.0	0.143±0.010*	48.09	0.231±0.034*	49.54	0.229±0.044*	59.47
4.0	0.125±0.010*	54.64	0.086±0.009*	81.20	0.094±0.023*	83.40
6.0	0.124±0.018*	55.01	0.056±0.003*	87.71	0.033±0.005*	94.12
8.0	0.119±0.016*	56.56	0.039±0.006*	91.53	0.026±0.005*	95.40
10.0	0.078±0.013*	71.49	0.031±0.004*	93.34	0.012±0.004*	97.92

OD: optical density. \*P<0.05, compared with the control group.

表 2 不同浓度丹参酮I在不同时间点对SPC-A-1细胞的生长抑制作用 (Mean±SD)

Tab 2 Growth inhibition effect of Tanshinone I over a range of concentrations on SPC-A-1 cell line at different times (Mean±SD)

Concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )	24 h		48 h		72 h	
	OD	Inhibitory rate (%)	OD	Inhibitory rate (%)	OD	Inhibitory rate (%)
Control	0.275±0.011	—	0.458±0.010	—	0.565±0.003	—
2.0	0.241±0.022*	12.20	0.385±0.039*	15.95	0.285±0.050*	49.60
4.0	0.167±0.017*	39.44	0.146±0.009*	68.21	0.155±0.007*	72.57
6.0	0.125±0.004*	54.55	0.130±0.004*	71.76	0.144±0.011*	74.50
8.0	0.122±0.013*	55.65	0.129±0.006*	71.82	0.135±0.003*	76.06
10.0	0.084±0.012*	69.49	0.114±0.011*	75.20	0.118±0.016*	79.07

\* $P<0.05$ , compared with the control group.

表 3 不同浓度丹参酮IIA在不同时间点对SPC-A-1细胞的生长抑制作用 (Mean±SD)

Tab 3 Growth inhibition effect of Tanshinone IIA over a range of concentrations on SPC-A-1 cell line at different times (Mean±SD)

Concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )	24 h		48 h		72 h	
	OD	Inhibitory rate (%)	OD	Inhibitory rate (%)	OD	Inhibitory rate (%)
Control	0.290±0.009	—	0.460±0.06	—	0.473±0.012	—
2.0	0.259±0.020	10.54	0.314±0.028*	31.72	0.310±0.029*	34.46
4.0	0.225±0.028*	22.45	0.286±0.049*	37.81	0.211±0.034*	55.44
6.0	0.220±0.030*	24.01	0.245±0.017*	46.71	0.204±0.044*	56.98
8.0	0.209±0.018*	27.81	0.238±0.020*	48.23	0.178±0.020*	62.37
10.0	0.1940±0.023*	33.07	0.209±0.087*	54.54	0.113±0.007*	76.22

\* $P<0.05$ , compared with the control group.

表 4 不同浓度隐丹参酮在不同时间点对SPC-A-1细胞的生长抑制作用 (Mean±SD)

Tab 4 Growth inhibition effect of Cryptotanshinone over a range of concentrations on SPC-A-1 cell line at different times (Mean±SD)

Concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )	24 h		48 h		72 h	
	OD	Inhibitory rate (%)	OD	Inhibitory rate (%)	OD	Inhibitory rate (%)
Control	0.290±0.009	—	0.458±0.010	—	0.467±0.027	—
2.0	0.319±0.012*	—	0.454±0.036	0.76	0.425±0.030	7.80
4.0	0.292±0.011	—	0.358±0.018*	21.90	0.353±0.028*	23.43
6.0	0.221±0.016*	23.58	0.322±0.026*	29.60	0.309±0.156*	32.92
8.0	0.216±0.007*	25.56	0.234±0.024*	48.83	0.215±0.031*	53.36
10.0	0.199±0.006*	31.43	0.199±0.024*	56.47	0.139±0.034*	69.96

\* $P<0.05$ , compared with the control group.

表 5 丹参酮类化合物对SPC-A-1的 $\text{IC}_{50}$ 值 (24 h、48 h和72 h)

Tab 5  $\text{IC}_{50}$  of Tanshinones on SPC-A-1 cells at 24 h, 48 h and 72 h

Drug	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )		
	24 h	48 h	72 h
Dihydratanshinone I	2.77	1.80	1.36
Tanshinone I	6.01	4.04	1.69
Tanshinone IIA	>10	8.12	3.81
Cryptotanshinone	>10	8.71	7.35



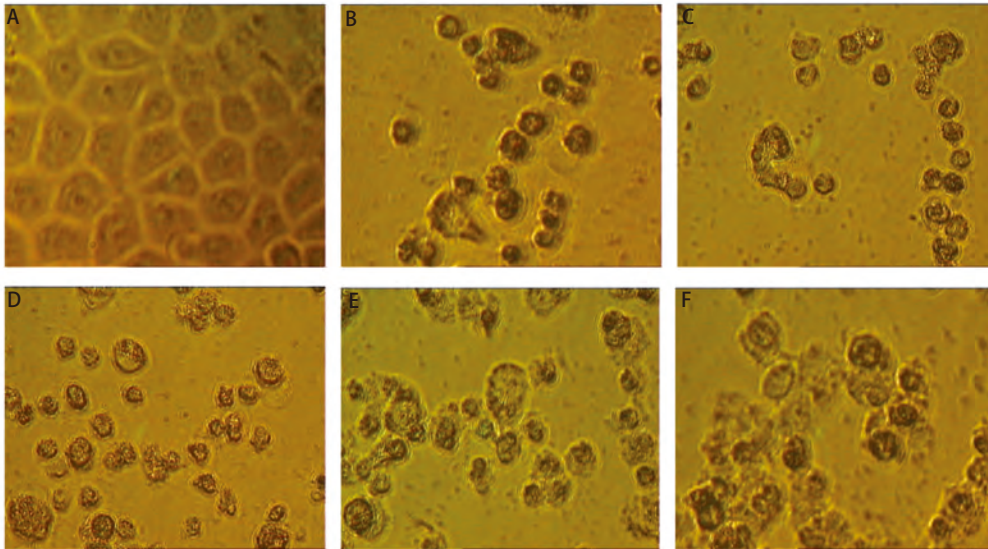


图2 SPC-A-1细胞培养48 h的倒置显微镜图。A: 未经药物处理的细胞; B: 2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 亚砷酸组; C: 4.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 二氢丹参酮I组; D: 4.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 丹参酮I组; E: 4.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 丹参酮IIA组; F: 4.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 隐丹参酮组。

Fig 2 Cell morphology observed by inverted phase contrast microscope after incubated for 48 h. A: no treatment; B: treated with 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  arsenious acid; C: treated with 4.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  dihydrotanshinone I; D: treated with 4.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  tanshinone I; E: treated with 4.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  tanshinone IIA; F: treated with 4.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  cryptotanshinone.

殖抑制作用, 而隐丹参酮和丹参酮IIA则对Pgp过表达的R-HepG2更有效, 其中隐丹参酮能有效抑制Pgp介导的药物外排, 丹参酮IIA与阿霉素联用则表现出最强的药物协同作用。这些研究结果表明不同的丹参酮化合物的抗肿瘤活性存在分子机制上的差异, 提示这可能与其化学结构不同有关。

本研究以人肺腺癌细胞株SPC-A-1作为细胞模型, 研究比较了丹参酮类4种化合物(丹参酮I、丹参酮IIA、隐丹参酮、二氢丹参酮I)的细胞毒性作用, 结果表明4种化合物均能有效抑制细胞生长, 且抑制作用呈明显的时间、浓度依赖性。通过比较4种化合物作用24 h、48 h、72 h后的 $\text{IC}_{50}$ 值可发现, 4种化合物的细胞增殖抑制作用强度依次为二氢丹参酮I、丹参酮I、丹参酮IIA、隐丹参酮, 此结果与叶因涛等<sup>[12]</sup>在宫颈癌HeLa细胞研究方面实验结论基本一致, 而在肺癌研究领域还无相关报道, 本研究对于开发用于治疗肺癌的丹参酮制剂有重要意义。丹参酮I、丹参酮IIA、隐丹参酮及二氢丹参酮I均为丹参二萜醌类化合物, 其结构差异主要表现在A环与C环的不同(图1)。本实验结果表明, A环为芳环的化合物(二氢丹参酮I和丹参酮I)的细胞毒性明显强于A环为脂环的化合物(丹参酮IIA和隐丹参酮), 其原因可能是当A环为芳环时, 可影响整个分子的三维图像, 表现为使B、C两个环平面之间的两面夹角减小, 从而增强化合物细胞毒性<sup>[13]</sup>。对于呋喃环和醌类产生细胞毒性的作用机制, 长期以来的观点是其能产生自由基而引起DNA损伤。2008年, Zhang<sup>[14,15]</sup>否认了这一假设, 其研究结果显示丹参酮IIA的呋喃氧并不产生自由基, 而是通过与DNA双螺

旋中腺嘌呤上的N形成氢键, 改变DNA构型, 导致RNA-Pol II磷酸化并降解, 激活p53基因, 从而产生诱导细胞凋亡的作用; 并进一步认为, 当C环为二氢呋喃环时, 由于氧原子上的孤对电子不参与共轭, 其电负性更强, 更易形成氢键, 因此细胞毒性应强于C环为呋喃环的化合物。这一结论虽可用于解释二氢丹参酮I的细胞毒性强于丹参酮I, 但却与丹参酮IIA细胞毒性强于隐丹参酮这一实验结果相悖, 说明这其中还存在有其它的因素, 如呋喃氧发挥细胞毒性作用是否仅为与DNA小沟结合, A环为脂环时对呋喃氧及二氢呋喃氧的成键是否存在影响等。因此, 对于丹参酮类化合物的细胞毒性与其结构之间的关系有待更深入的研究与探讨, 方能更全面地阐释其细胞毒性的分子机理, 为对其进行结构改造和修饰, 进而研制开发有效的创新抗癌药物提供理论与实验基础。

#### 参考文献

- 1 Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007, 57(1): 43-66.
- 2 Borczuk AC, Kim HK, Yegen HA, et al. Lung adenocarcinoma global profiling identifies type II transforming growth factor-beta receptor as a repressor of invasiveness. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(6): 729-737.
- 3 Chiu TL, Su CC. Tanshinone IIA induces apoptosis in human lung cancer A549 cells through the induction of reactive oxygen species and decreasing the mitochondrial membrane potential. *Int J Mol Med*, 2010, 25(2): 231-236.
- 4 Ji YL, He JT, Zhou QH, et al. The inhibiting effect and its molecular mechanism of Tanshinone on human lung cancer cell line *in vitro*. *Chin J Lung Cancer*, 2008, 11(2): 202-205. [姬郁林, 何金涛, 周清华, 等. 丹参酮对人

- 肺癌细胞株的抑制作用及其分子机理凋亡及其分子机理. 中国肺癌杂志, 2008, 11(2): 202-205.]
- 5 Shi HY, Chu T, Li H, *et al.* Inhibition effect of Tanshinone IIA and sodium Tanshinone IIA sulfonate on human hepatoma carcinoma HepG2 cells. *West Chin J Pharm Sci*, 2010, 25(2): 153-155. [石华月, 储婷, 李慧, 等. 丹参酮IIA与丹参酮IIA磺酸钠对HepG2细胞的抑制作用. 华西药理学杂志, 2010, 25(2): 153-155.]
  - 6 Lee CY, Sher HF, Chen HW, *et al.* Anticancer effects of tanshinone I in human non-small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(11): 3527-3538.
  - 7 An FY, Liao CH, Bian HF. Assay of proliferation effect on HepG-2 cell line by modified MTT. *J Toxicol*, 2006, 20(3): 186-188. [安飞云, 廖春华, 边寰峰. 改良MTT法检测HepG-2细胞增殖的研究. 毒理学杂志, 2006, 20(3): 186-188.]
  - 8 Tang C, Xue HL, Huang HB, *et al.* Tanshinone IIA inhibits constitutive STAT3 activation, suppresses proliferation, and induces apoptosis in rat C6 glioma cells. *Neurosci Lett*, 2010, 470(2): 126-129.
  - 9 Xu YX, Tian F, Li R, *et al.* Tanshinone II-A inhibits invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma cells *in vitro* and *in vivo*. *Tumori*, 2009, 95(6): 789-795.
  - 10 Lee WY, Chiu LC, Yeung JH. Cytotoxicity of major tanshinones isolated from Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on HepG2 cells in relation to glutathione perturbation. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(1): 328-338.
  - 11 Lee WY, Cheung CC, Liu KW, *et al.* Cytotoxic effects of tanshinones from *Salvia miltiorrhiza* on doxorubicin-resistant human liver cancer cells. *J Nat Prod*, 2010, 73(5): 854-859.
  - 12 Ye YT, Yang FJ, Xu WQ. Inhibition and structure-activity relation of tanshinones on growth of HeLa cell line. *Herald Med*, 2009, 28(10): 1261-1264. [叶因涛, 杨福军, 徐文清. 丹参酮化合物对HeLa细胞抑制作用与构效关系探讨. 医药导报, 2009, 28(10): 1261-1264.]
  - 13 Luo HW, Wei BY, Liu QH, *et al.* Structure-cytotoxic activity relationships of diterpenoid tanshinones from *salvias*. *J Chin Pharm Univer*, 2002, 33(1): 6-13. [罗厚蔚, 韦苞洋, 刘全海, 等. 丹参二萜醌的细胞毒活性及构效关系研究. 中国药科大学学报, 2002, 33(1): 6-13.]
  - 14 Zhang Z, Zhang J, Jin L, *et al.* Tanshinone IIA interacts with DNA by minor groove-binding. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(12): 2342-2345.
  - 15 Zhang Z, Gao J, Wang Y, *et al.* Tanshinone IIA triggers p53 responses and apoptosis by RNA polymerase II upon DNA minor groove binding. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(10): 1316-1322.

(收稿: 2010-09-16 修回: 2010-10-08)

(本文编辑 丁燕)

## · 消息 ·

## 《中国肺癌杂志》所刊载王金万等作者论文被遴选为“2009年中国百篇最具影响国内学术论文”

2010年11月26日中国科学技术信息研究所向外界发布了2010年度中国科技论文统计结果, 同时公布了“2009年中国百篇最具影响国际和国内论文”。中国医学科学院肿瘤医院王金万、孙燕等联合25家临床科研机构在《中国肺癌杂志》所刊发题为“重组人血管内皮抑素联合NP方案治疗晚期NSCLC随机、双盲、对照、多中心III期临床研究”一文 [王金万, 孙燕, 刘永煜, 等. 重组人血管内皮抑素联合NP方案治疗晚期NSCLC随机、双盲、对照、多中心III期临床研究. 中国肺癌杂志, 2005, 8(8): 283-290.] 被遴选为2009年中国百篇最具影响国内学术论文之一。

该结果是由科技部直属的中国科学技术信息研究所公布的, 代表了我国科技论文发展的最高水平。2007年中国科学技术信息研究所首次发布我国百篇最具影响的优秀学术论文, 受到学术界的广泛关注, 2008年该所重新修订了论文评定指标, 力求做到客观、公平、公正、准确、可靠。论文学术影响的主要文献计量指标为: 论文的创新性; 发表论文的期刊水平; 是否处于研究前沿, 是否属于研究热点; 论文的合作强度; 论文的文献类型; 论文的完整性; 论文的参考文献情况; 论文他引量。

《中国肺癌杂志》编辑部

2010年12月