

肠胃清颗粒协同卡铂对人结肠癌耐药细胞增殖及凋亡的影响

余文燕 王国娟 许建华 孙 珏 张瑞娟 范忠泽*

(上海中医药大学附属普陀医院, 上海市兰溪路 164 号, 200062)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81073105); 上海市科学技术委员会科研计划资助项目

(09dZ1975500, 10DZ1975500); 上海市普陀区科技创新项目

* 通讯作者: henrie09@163.com, (021)88456714

[摘要] 目的 探讨肠胃清颗粒药物血清协同卡铂对人结肠癌耐药细胞增殖及凋亡的影响。方法 采用 2.5%、5.0%、10.0%、20.0% 的肠胃清药物血清干预人结肠癌敏感细胞 HCT116 和耐药细胞 HCT116/L-OHP, 筛选肠胃清药物血清联用浓度; 并用不同浓度卡铂干预 HCT116 和 HCT116/L-OHP, 确定卡铂联用时间。采用 MTT 法检测肠胃清药物血清联用卡铂对 HCT116/L-OHP 细胞的生长抑制情况, 流式细胞仪碘化丙啶(PD)染色分析细胞周期分布及 AnnexinV-FITC 试剂盒检测对细胞凋亡的影响。结果 HCT116/L-OHP 细胞对卡铂的耐药指数为 3.17, 卡铂的半数抑制浓度(IC₅₀)为(325.97±29.26)mg/L; 筛选出 6% 的肠胃清药物血清联合卡铂作用于 HCT116/L-OHP 细胞 48h, 其 IC₅₀ 为(68.64±5.74)mg/L, 逆转指数为 4.75。联用组和卡铂组细胞凋亡率均高于空白组, 并且联用组细胞凋亡率亦高于卡铂组($P<0.05$), 各组细胞周期 G₁、G₂、S 期分布差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 肠胃清颗粒药物血清能有效地逆转人结肠癌耐药细胞株 HCT116/L-OHP 对卡铂的耐药, 诱导 HCT116/L-OHP 凋亡, 提高细胞在 G₂ 期的分布率, 降低在 S 期的分布率。

[关键词] 结肠癌; 肠胃清颗粒; 卡铂; 奥沙利铂; 耐药细胞; 细胞凋亡; 细胞增殖

Effect of Changweiqing Granules Combined with Carboplatin on the Proliferation and Apoptosis of Resistant Human Colon Cancer Cells

YU Wenyan, WANG Guojuan, XU Jianhua, SUN Jue, ZHANG Ruijuan, FAN Zhongze

(Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062)

ABSTRACT Objective To research the effect of Changweiqing Granules (TCM formula to clean up the stomach) containing serum combined with Carboplatin on the proliferation and apoptosis of resistant human colon cancer cells. **Methods** The sensitive human colon cancer cells HCT116 and resistant human colon cancer cells HCT116/L-OHP were intervened by 2.5%, 5.0%, 10.0% and 20.0% Changweiqing containing serum. The combination concentration of Changweiqing containing serum was selected. HCT116 and HCT116/L-OHP were intervened by different concentrations of Carboplatin. The combination time of Carboplatin was determined. The MTT assay was used to detect HCT116/L-OHP cell growth inhibited by Changweiqing containing serum combined with Carboplatin. The cell cycle distribution was analyzed with flow cytometry and propidium iodide (PI) staining. The apoptosis was detected with Annexin V-FITC kit. **Results** The resistance index of HCT116/L-OHP cells to Carboplatin was 3.17. The half inhibitory concentration (IC₅₀) of Carboplatin was (325.97±29.26) mg/L. There were 6% Changweiqing containing serum selected to act on HCT116/L-OHP cells with Carboplatin for 48 hours. The IC₅₀ of Changweiqing combined with Carboplatin was (68.64±5.74) mg/L and the resistance index was 4.75. The apoptosis rates in the combination group and Carboplatin group were higher than that in the blank group and the apoptosis rate in the combination group was higher than that in the Carboplatin group ($P<0.05$). There were significant differences between groups in the cell cycle distribution of G₁, G₂ and S phase ($P<0.05$). **Conclusion** Changweiqing Granules containing serum can effectively reverse the resistance of resistant human colon cancer cells HCT116/L-OHP to Carboplatin, induce the apoptosis of HCT116/L-OHP, increase the distribution rate of cells in G₂ phase and decreased the distribution rate of cells in S phase.

Keywords colon cancer; Changweiqing Granules; Carboplatin; resistant cells; apoptosis; cell proliferation

大肠癌是人类常见的消化系恶性肿瘤, 化疗是该病的主要治疗手段之一, 但大肠癌细胞对化疗药物的多药耐药性严重阻碍了该病的治疗进程, 如何防治大肠癌多药耐药已成为当今治疗大肠癌的一大

难题。自 1970 年 Biedler 发现肿瘤多药耐药现象以来, 已进行了许多该领域的机制探讨^[1]。肠胃清颗粒由黄芪、党参、麸炒白术、预知子、薏苡仁、野葡萄藤、红藤、猪苓组成。前期研究发现肠胃清制剂在体

内外对胃肠道恶性肿瘤具有一定的抑制作用,且未见毒副反应^[2-4]。为进一步阐明其在联合化疗药物治疗结、直肠癌方面的作用机制,我们采用体外细胞培养的方式,观察肠胃清药物血清联合卡铂对肿瘤细胞的抑制作用及凋亡的影响。

1 材料

1.1 动物与细胞株

清洁级 SD 大鼠 30 只,雄性,体重 200~250 g,购于上海西普尔-必凯实验动物有限公司,动物许可证号:SCXK(沪)2003-0002,饲养于上海中医药大学附属普陀医院动物实验室。结肠癌细胞株 HCT116,购于南京凯基生物公司;结肠癌耐奥沙利铂细胞株 HCT116/L-OHP 由本课题组前期研究成功构建。

1.2 药物及试剂

肠胃清颗粒组成:黄芪 30 g,党参 15 g,麸炒白术 15 g,预知子 24 g,薏苡仁 30 g,野葡萄藤 30 g,红藤 30 g,猪苓 24 g,生药共 198 g,200 目过滤,浓缩、风干、制粉,1 g 相当于生药 6.06 g,由上海中医药大学药学院制备^[5]。青霉素,山东鲁南医药股份有限公司,批号:B100505;链霉素,华北制药股份有限公司,批号:060501;四甲基偶氮唑盐(MTT),Sigma 公司,批号:M2128-1G;Annexin V-FITC/PI 双染法细胞凋亡检测试剂盒(Mbchem™,M3021),上海美季生物技术有限公司;卡铂,国药准字:H20020181,10 ml/支,齐鲁制药有限公司;奥沙利铂,国药准字:H20000686,50 mg/支,南京制药厂有限公司。

1.3 仪器

CO₂ 培养箱(英国 RS Biotech 公司,GALAXYS 型),流式细胞仪(美国 Becton Dickinson 公司,FACSCalibur 型),全自动酶标仪(美国 Bio-Rad 公司,680 型)。

2 方法

2.1 细胞培养

HCT116 及 HCT116/L-OHP 细胞均培养于含 10% 胎牛血清以及 100 U/ml 青霉素和 50 mg/ml 链霉素的 RPMI1640 培养基,置于 37℃、5%CO₂ 孵箱内,其中 HCT116/L-OHP 培养液中含 10 mg/L L-OHP 以维持耐药性。2~3 天换液,取对数生长期细胞进行实验,接种细胞密度为 1×10^5 /ml。

2.2 制备药物血清

30 只 SD 大鼠采用随机数字表法分为中药复方

药物血清组 20 只,空白组 10 只。中药复方药物血清组给予肠胃清颗粒 27.225 g/kg 灌胃,空白组灌服等体积生理盐水。连续给药 5 天,末次禁食 12 h 后给药,2 h 内腹主动脉采血,离心,分离血清,56℃ 水浴 30 min 灭活,使用 0.22 μm 微孔滤膜过滤除菌分装,-40℃ 保存备用^[6-7]。

2.3 肠胃清药物血清联用浓度筛选

取对数生长期的 HCT116 及 HCT116/L-OHP 细胞经胰酶消化制成单细胞悬液,调整密度至 1×10^5 /ml,接种于 96 孔板中,100 μl/孔。待 4~6 h 细胞贴壁后换成无血清的培养液饥饿 6 h,后换回含血清的培养液 100 μl,分别含浓度为 2.5%、5.0%、10.0%、20.0% 的肠胃清药物血清及空白血清,并设调零组,每个浓度设 5 个复孔,培养 48 h 后以 1:10 的体积加入 5 mg/ml 的 MTT 10 μl,继续培养 4 h,小心吸弃孔内液体,加入 DMSO 150 μl/孔溶解蓝色结晶,经微型混合振荡器低速振荡 10 min,用酶联免疫标记分析仪于 570 nm 波长测定各孔光吸收值(OD 值),计算细胞抑制率,抑制率 = $1 - (\text{肠胃清药物血清实验组 OD 值} - \text{调零组 OD 值}) / (\text{空白血清组 OD 值} - \text{调零组 OD 值}) \times 100\%$ 。采用 SPSS 16.0 统计软件以药物浓度为横轴,抑制率为纵轴绘制浓度效应曲线,确定最大无毒剂量,以此作为肠胃清药物血清联用浓度。

2.4 卡铂对 HCT116 及 HCT116/L-OHP 细胞敏感性检测

细胞培养方法同前,根据前期实验结果待细胞贴壁后分别加入浓度为 20、40、80、160、320 mg/L 的卡铂作用于 HCT116 细胞 24 h、48 h、72 h,以浓度 80、160、320、640、1280 mg/L 的卡铂作用于 HCT116/L-OHP 细胞 24 h、48 h、72 h,每种药物浓度均设 5 个复孔;处理方法同前,计算细胞抑制率,抑制率 = $1 - (\text{卡铂实验组 OD 值} - \text{调零组 OD 值}) / (\text{空白组 OD 值} - \text{调零组 OD 值}) \times 100\%$ 。采用 SPSS 16.0 统计软件以药物浓度为横轴,抑制率为纵轴绘制浓度效应曲线,确定半数抑制浓度(IC₅₀)。计算耐药指数 = HCT116/L-OHP 细胞 IC₅₀/HCT116 细胞 IC₅₀,确定卡铂联用肠胃清颗粒观察时间。

2.5 肠胃清药物血清联用卡铂对 HCT116/L-OHP 细胞增殖的影响

取对数生长期的 HCT116/L-OHP 细胞经胰酶消化制成单细胞悬液,调整密度至 1×10^5 /ml,接种

于 96 孔板中,100 μ l/孔,实验分为卡铂组和联用组,每组设 5 个复孔,并设立调零组与空白组。待 4~6 h 细胞贴壁后换成无血清的培养液饥饿 6 h,联用组换为筛选出的肠胃清药物血清的培养液 100 μ l,卡铂组和联用组分别加入浓度为 80、160、320、640、1 280 mg/L 的卡铂作用细胞 48 h,处理方法同前,计算细胞抑制率,抑制率 = $1 - (\text{实验组 OD 值} - \text{调零组 OD 值}) / (\text{空白组 OD 值} - \text{调零组 OD 值}) \times 100\%$ 。采用 SPSS16.0 统计软件以药物浓度为横轴,抑制率为纵轴绘制浓度效应曲线,确定 IC_{50} 。逆转指数 = 卡铂组 IC_{50} / 联用组 IC_{50} 。

2.6 肠胃清药物血清联用卡铂对 HCT116/L-OHP 细胞凋亡及周期分布的影响

细胞培养操作同前,细胞接种于 6 孔板内,2 ml/孔,实验分为空白组、卡铂组、联用组,每组均设 3 个复孔,选用卡铂对 HCT116/L-OHP 细胞 $1/3 IC_{50}$ 为用药浓度,采用上述确定的观察时间消化细胞,装于 1.5 ml EP 管内,4℃、2 000 r/min 离心 5 min,弃上清,每管用 500 μ l 含 5% FBS 的 PBS 轻柔混匀后等速离心,重复洗涤 2 次。予每管加细胞固定液(含 70% 预冷乙醇、5% FBS、25% PBS)200 μ l 固定 1 h 后等速离心,弃上清,继用 PBS 洗涤 2 次,方法同前,弃上清,避光条件下,每管加 100 μ l 碘化丙啶(PI),静置 30 min,加 300 μ l PBS 混匀,上流式细胞仪检测细胞周期。用 400 μ l Bidding Buffer 悬浮细胞,在悬液中加入 5 μ l Annexin V-FITC,轻轻混匀后于 2~8℃ 避光条件下孵育 15 min,后加入 10 μ l PI 同等条件下孵育 5 min,1 h 内上流式细胞仪检测细胞凋亡。

2.7 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计学软件进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,进行 Bartlett 检测方差齐性,各组间两两比较,方差齐采用 LSD 法,方差不齐则采用 Dunnett's T3 法。

3 结果

3.1 不同浓度肠胃清药物血清对 HCT116 及 HCT116/L-OHP 细胞的抑制率比较

表 1 示,不同浓度肠胃清药物血清对 HCT116 细胞生长均有不同程度的抑制,抑制率随肠胃清药物血清浓度的增加而增高($P < 0.05$)。10.0% 的肠胃清药物血清对 HCT116/L-OHP 的抑制率明显高于 2.5% ($P < 0.05$),20.0% 的肠胃清药物血清对 HCT116/L-OHP 的抑制率亦高于其他浓度($P < 0.05$)。经统计学软件得出,肠胃清药物血清对 HCT116 及 HCT116/L-OHP 细胞最大无毒剂量分别为(2.33 $\pm$ 0.21)% 和(5.88 $\pm$ 0.98)%,故以 6% 的肠胃清药物血清作为 HCT116/L-OHP 联用浓度。

表 1 不同浓度肠胃清药物血清对 HCT116 及 HCT116/L-OHP 细胞的抑制率比较(% , $\bar{x} \pm s$)

肠胃清药物血清浓度(%)	样本数	HCT116	HCT116/L-OHP
2.5	5	12.92 $\pm$ 1.27	3.63 $\pm$ 1.15
5.0	5	18.57 $\pm$ 0.28*	12.49 $\pm$ 6.43
10.0	5	31.22 $\pm$ 0.69* Δ	17.84 $\pm$ 6.59*
20.0	5	52.42 $\pm$ 0.49* Δ $\blacktriangle$	27.51 $\pm$ 3.26* Δ $\blacktriangle$

注:与 2.5% 比较,* $P < 0.05$;与 5.0% 比较, $\Delta P < 0.05$;与 10.0% 比较, $\blacktriangle P < 0.05$

3.2 不同浓度卡铂对 HCT116 及 HCT116/L-OHP 细胞抑制率的比较

表 2、表 3 示,不同浓度卡铂对 HCT116 及 HCT116/L-OHP 细胞抑制率随着浓度的增大而提高,随着时间的延长抑制率也提高,部分浓度之间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。表 4 示,卡铂处理 HCT116 和 HCT116/L-OHP 组内各时间段 IC_{50} 浓度间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),因 48 h 卡铂对 L-OHP 细胞耐药指数最高,故选取 48 h 作为后续联用肠胃清观察时间。

表 2 不同浓度卡铂对 HCT116 细胞抑制率的比较(% , $\bar{x} \pm s$)

卡铂浓度(mg/L)	样本数	24 h	48 h	72 h
20	5	-5.31 $\pm$ 2.77	3.39 $\pm$ 3.23	14.99 $\pm$ 6.25
40	5	-2.28 $\pm$ 2.40	17.88 $\pm$ 5.37*	27.81 $\pm$ 2.24
80	5	5.73 $\pm$ 0.58* Δ	36.45 $\pm$ 4.46* Δ	65.81 $\pm$ 8.82*
160	5	11.71 $\pm$ 3.11* Δ $\blacktriangle$	67.45 $\pm$ 1.75* Δ $\blacktriangle$	93.88 $\pm$ 1.13* Δ
320	5	30.32 $\pm$ 1.26* Δ $\blacktriangle$ $\#$	91.88 $\pm$ 1.54* Δ $\blacktriangle$ $\#$	99.65 $\pm$ 2.28* Δ

注:与 20 mg/L 比较,* $P < 0.05$;与 40 mg/L 比较, $\Delta P < 0.05$;与 80 mg/L 比较, $\blacktriangle P < 0.05$;与 160 mg/L 比较, $\# P < 0.05$

表 3 不同浓度卡铂对 HCT116/L-OHP 细胞抑制率的比较(%, $\bar{x}\pm s$)

卡铂浓度(mg/L)	样本数	24 h	48 h	72 h
80	5	-27.45±1.73	-3.92±10.74	43.95±3.21
160	5	-22.40±4.55	14.91±4.70*	66.89±4.44*
320	5	-9.05±2.22*	53.88±11.70*△	96.04±0.96*△
640	5	20.29±9.83*△	86.92±2.21*△▲	97.62±0.69*△
1280	5	50.44±9.39*△	92.26±1.26*△▲	97.17±1.27*△

注:与 80 mg/L 比较,* $P<0.05$;与 160 mg/L 比较,△ $P<0.05$;与 320 mg/L 比较,▲ $P<0.05$

3.3 肠胃清药物血清联用卡铂对 HCT116/L-OHP 细胞增殖的影响

表 5 示,48 h 不同浓度卡铂联用 6% 肠胃清药物血清后各浓度间两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$);同浓度的两组比较,抑制率差异均有统计学意义($P<0.05$),联用组明显高于卡铂组。经统计学软件得出联用组 IC_{50} 为(68.64±5.74)mg/L,逆转指数为 4.75,提示卡铂联用肠胃清药物血清后能不同程度的逆转 HCT116/L-OHP 对卡铂的耐药,从而增强细胞敏感性。

表 4 不同时间卡铂对 HCT116、HCT116/L-OHP IC_{50} 及耐药指数的比较($\bar{x}\pm s$)

时间(h)	样本数	IC_{50} (mg/L)		耐药指数
		HCT116	HCT116/L-OHP	
24	5	606.63±47.21	1096.47±88.63	1.81
48	5	102.67±6.26*	325.97±29.26*	3.17
72	5	52.51±1.91*△	76.81±6.59*△	1.46

注:与本细胞 24 h 比较,* $P<0.05$;与本细胞 48 h 比较,△ $P<0.05$

表 5 肠胃清药物血清联用不同浓度卡铂对 HCT116/L-OHP 细胞抑制率的比较(%)

卡铂浓度(mg/L)	样本数	卡铂组	联用组
80	5	-3.92±10.74	42.34±3.66○
160	5	14.91±4.70*	79.18±1.08*○
320	5	53.88±11.70*△	93.88±3.18*△○
640	5	86.92±2.21*△▲	95.06±2.37*△▲○
1280	5	92.26±1.26*△▲#	97.08±1.38*△▲#○

注:与 80 mg/L 比较,* $P<0.05$;与 160 mg/L 比较,△ $P<0.05$;与 320 mg/L 比较,▲ $P<0.05$;与 640 mg/L 比较,# $P<0.05$;与同浓度卡铂组比较,○ $P<0.05$

3.4 肠胃清药物血清联用卡铂对 HCT116/L-OHP 细胞凋亡和细胞周期的影响

表 6 示,联用组和卡铂组细胞凋亡率均高于空白组,并且联用组细胞凋亡率亦高于卡铂组($P<0.05$),说明卡铂联用肠胃清药物血清后能有效提高细胞凋亡率,促进细胞凋亡。各组细胞周期 G_1 、 G_2 、S 期分布差异均有统计学意义($P<0.05$),联用组能提高细胞在 G_2 期的分布率,降低在 S 期的分布率。

4 讨论

奥沙利铂是近年来被推荐的Ⅱ、Ⅲ期结、直肠癌的一线治疗药物,是继顺铂、卡铂后推出的第三代铂类抗癌药,它的特点是对顺铂、卡铂的耐药株均有显著的抑制作用^[8],但肿瘤细胞对奥沙利铂也会有原发或获得性耐药^[9],从而限制了该药的进一步运用,成为含铂化疗方案的重要障碍。

大肠癌在中医学中属“积聚”、“肠风”、“下痢”、“脏毒”等范畴,其发病多涉及两方面因素:内因为正气不足;外因为毒邪损伤肠络,痰瘀凝聚肠道所致,健脾化湿、解毒活血是治疗大肠癌的基本方法^[10]。范忠泽教授通过对多年的临床经验总结,根据临床发病特点及部分患者对放化疗不敏感的现象,对病理确诊的术后复发或未能手术以及晚期大肠癌患者,在化疗方案的基础(大肠癌采用以铂类为基础的化疗方案)上加用其自拟的具有健脾化湿解毒作用的中药复方肠胃清治疗,收效颇著。方中君药党参、黄芪健脾益气,臣药猪苓、白术、薏苡仁健脾祛湿,佐以预知子、红藤、野葡萄藤,共奏健脾理气、燥湿解毒之效。既往研究结果提示,与单纯化疗组对比,中药复方加化疗组生存质量明显提高,中位生存期明显

表 6 各组细胞凋亡率和细胞周期的比较(%, $\bar{x}\pm s$)

组别	样本数	凋亡率	细胞周期分布		
			G_1 期	G_2 期	S 期
空白组	3	6.36±1.14	37.77±0.61	22.26±0.87	41.38±1.20
卡铂组	3	11.59±1.21*	4.42±0.82*	43.26±1.72*	54.39±0.99*
联用组	3	32.06±0.54*△	11.40±0.50*△	54.28±1.18*△	36.26±0.91*△

注:与空白组比较,* $P<0.05$;与卡铂组比较,△ $P<0.05$

延长^[11]。

本实验选用课题组前期成功构建的人结肠癌耐奥沙利铂细胞株 HCT116/L-OHP, 经验证耐药性能稳定, 具有耐药细胞的基本生物学特性。通过体外细胞培养的方式, 探讨肠胃清药物血清协同卡铂对 HCT116/L-OHP 细胞增殖及凋亡的影响。结果发现, 卡铂作用于人结肠癌敏感细胞株 HCT116 和奥沙利铂诱导的人结肠癌耐药细胞 HCT116/L-OHP 48 h 的 IC_{50} 分别为 $(102.67 \pm 6.26) \text{ mg/L}$ 和 $(325.97 \pm 29.26) \text{ mg/L}$, HCT116/L-OHP 对卡铂的耐药指数为 3.17 倍, 联用 6% 肠胃清药物血清后 HCT116/L-OHP 的 IC_{50} 降至 $(68.64 \pm 5.74) \text{ mg/L}$, 逆转耐药 4.75 倍。卡铂组细胞周期停滞在 G_2 、S 期, 联用组细胞周期停滞在 G_2 期; 卡铂组和联用组细胞凋亡率分别为 $(11.59 \pm 1.21)\%$ 、 $(32.06 \pm 0.54)\%$ 。说明肠胃清药物血清能增强人结肠癌耐奥沙利铂细胞株 HCT116/L-OHP 对卡铂的敏感性, 逆转其对卡铂的耐药, 提高 HCT116/L-OHP 细胞凋亡率, 改变细胞周期分布, 为中药复方肠胃清治疗结肠癌提供了良好的实验依据。本实验结果仅限于细胞增殖及凋亡的初步研究, 其耐药分子机制有待于进一步探讨。

参考文献

- [1] 孔帅, 李乐平, 靖昌庆. 消化道恶性肿瘤多药耐药机制的研究进展[J]. 中国现代普通外科进展, 2009, 12(8): 706-709.
- [2] 孙绮文, 孙珏, 陈惠娟, 等. 肠胃清口服液根除幽门螺杆菌

的疗效观察和实验研究[J]. 上海中医药大学学报, 2001, 15(3): 22-23.

- [3] 许建华, 范忠泽, 孙珏, 等. 肠胃清口服液抑制结肠癌细胞 Ls-174T 侵袭转移的体外研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2005, 13(6): 357-359.
- [4] 张勇, 许建华, 孙珏, 等. 健脾解毒方联合 FOLFOX4 方案治疗晚期结直肠癌临床研究[J]. 环球中医药, 2010, 3(2): 117-120.
- [5] 金旻逸, 丁越, 张彤, 等. 肠胃清颗粒提取工艺研究[J]. 亚太传统医药, 2011, 7(2): 20-23.
- [6] 张军平, 张伯礼, 山本清高. 中药药物血清的制作方法探讨[J]. 天津中医药, 2004, 21(4): 274-276.
- [7] 黄继汉, 黄晓晖, 陈志扬, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9): 1069-1072.
- [8] Samimi G, Manorek G, Castel R, et al. cDNA microarray-based identification of genes and pathways associated with oxaliplatin resistance[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2005, 55(1): 1-11.
- [9] Tang H, Liu YJ, Liu M, et al. Establishment and gene analysis of an oxaliplatin-resistant colon cancer cell line THC8307/L-OHP[J]. Anticancer Drugs, 2007, 18(6): 633-639.
- [10] 刘静, 张军, 朱琦. 中医药治疗大肠癌辨证用药分析[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(9): 1166-1167.
- [11] 许建华, 范忠泽, 孙珏, 等. 肠胃清治疗晚期胃肠癌及对外周血 MDR1mRNA 的影响[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(5): 40-42.

(收稿日期: 2013-03-12; 修回日期: 2013-05-29)

[编辑: 邓 媛]

欢迎邮购《一选方治验实录》

在浩瀚的中医典籍中, 有方名的古方数以十万计。为了汰芜存菁, 借鉴古今医家的经验, 为现代临床服务, 作者在长期从事中医方药文献研究和临床诊疗工作的基础上, 在完成“中医古方筛选方案和利用研究”课题研究的基础上, 经过深入发掘, 编纂完成《一选方治验实录》(上下册)。本书以有验案资证作为筛选古方的重要条件, 结合古方其他价值特征, 从近 10 万首方剂中, 筛选出 583 首古方及其相关验案 5500 余则。这些优选出的古方, 既不乏传世名方, 也有相当一部分以往未被方剂学教材或方剂选本收录过的“新面孔”。从 10 万首方中最终优选出 500 余首方, 其比例约为 200 选 1; 又鉴于治验记录是本书的主要内容, 故名为《一选方治验实录》。

全书分上、下两册, 上册收录汉唐方(张仲景方、晋唐方), 下册收录宋元明清方(宋元方、明清方), 编次以方为纲, 医案为目, 每一方剂又分方源记载和治验实录(分为中医病证医案、西医病症医案)两部分。书末附有方名索引、中医病证索引、西医病症索引和引用书目, 方便读者检索。本书汇集古今文献, 资料丰富, 拥有本书, 就如同跟随古今名医侍诊, 通过品读古方所附的具体病例, 领悟出该方的适应证和用法秘诀, 可大大提高中医治病的疗效。本书是中医各科临床医生提高临床疗效必备的案头书, 又可为各中药生产厂家研发新药提供借鉴。

《一选方治验实录》(上下册), 为 16 开精装本, 1584 页, 已由人民卫生出版社于 2011 年 1 月出版。上册定价 99 元, 下册定价 108 元, 全套 207 元。邮购汇款地址: 北京市东直门南小街 16 号中医杂志社北京医海林音像书店; 邮政编码: 100700; 联系电话: (010)64013162, (010)64014411 转 3053。请在汇款附言中注明所购书名、上下册或全套及数量, 邮购单册需加邮费 10 元, 全套及 2 册以上免邮费。欢迎邮购。