

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00879

## 丹参酮 II A 诱导人鼻咽癌 CNE1 细胞凋亡

赵 坚<sup>1,2</sup>, 许 青<sup>3\*</sup>, 孙 健<sup>4</sup>, 徐晓春<sup>3</sup>

1. 上海中医药大学附属普陀医院耳鼻喉科, 上海 200062
2. 同济大学医学院, 上海 200092
3. 同济大学附属第十人民医院肿瘤及放射治疗科, 上海 200072
4. 上海中医药大学附属普陀医院中心实验室, 上海 200062

**[摘要]** **目的** 研究丹参酮 II A(Tanshinone II A, Tan II A)对人鼻咽癌 CNE1 细胞诱导凋亡及肿瘤相关基因 Bcl-2 和 COX-2 启动子表达的影响。**方法** 不同浓度的 Tan II A 体外干预 CNE1 细胞,用 MTT 比色法检测 Tan II A 对 CNE1 细胞增殖的抑制作用,流式细胞术检测 CNE1 细胞凋亡、细胞周期及抗凋亡基因 Bcl-2 的表达,双荧光素酶法检测 CNE1 细胞 COX-2 启动子的活性。**结果** 经 Tan II A 干预后,CNE1 细胞生长出现抑制,抑制率与 Tan II A 浓度及作用时间呈依赖效应,差异有统计学意义( $P<0.01$ );Tan II A 组细胞凋亡率较对照组升高( $P<0.01$ ),凋亡率随 Tan II A 浓度的增加而上升;细胞周期被阻滞于 G<sub>2</sub>/M 期。Bcl-2 蛋白表达在短时间(6 h)内被 Tan II A 抑制,且随 Tan II A 浓度的增加而上升,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Tan II A 处理 24 h 后,Bcl-2 蛋白表达随着 Tan II A 浓度的增加先升高后抑制,差异有统计学意义( $P<0.05$ );COX-2 启动子活性随 Tan II A 浓度增加而下降,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。**结论** Tan II A 对 CNE1 细胞具有抑制生长、促进凋亡的作用,Bcl-2 蛋白的表达下调和 COX-2 基因启动子活性下降可能是 Tan II A 诱导 CNE1 细胞凋亡作用的机制之一。

**[关键词]** 鼻咽肿瘤;丹参酮 II A;细胞凋亡;细胞周期;环氧合酶 2; Bcl-2

**[中图分类号]** R 739.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)08-0879-05

## Tanshinone II A induces apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma CNE1 cells

ZHAO Jian<sup>1,3</sup>, XU Qing<sup>3\*</sup>, SUN Jian<sup>4</sup>, XU Xiao-chun<sup>3</sup>

1. Department of Otorhinolaryngology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China
2. School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200092, China
3. Department of Chemoradiotherapy, The Tenth People's Hospital of Shanghai, Tongji University, Shanghai 200072, China
4. Central Laboratory, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the effect of anshinone II A (Tan II A) on induction of apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma CNE1 cells and on expression of Bcl-2 gene and COX-2 promoter. **Methods** CNE1 cells were cultured *in vitro* and treated with various concentrations of Tan II A. The cytotoxicity effect of Tan II A against CNE1 cells was evaluated by MTT assay. The cell cycle distribution, apoptotic rate and Bcl-2 expression were investigated by flow cytometry. COX-2 promoter activity was detected by the dual luciferase assay. **Results** Tan II A treatment inhibited CNE1 cell proliferation in a concentration- and time-dependent manner ( $P<0.01$ ). Compared with the control group, Tan II A groups had significantly higher apoptosis rates( $P<0.01$ ), and the apoptosis rates increased with the increase of Tan II A concentration; the cells were blocked in the G<sub>2</sub>/M phase. Tan II A inhibited Bcl-2 protein expression in a concentration-dependent manner within 6 h after treatment ( $P<0.05$ ). Bcl-2 expression was initially increased and then decreased with the increase of Tan II A concentrations ( $P<0.05$ ) 24 h after treatment. Activity of COX-2 promoter decreased with the increase of Tan II A concentration ( $P<0.01$ ). **Conclusion** Tan II A can inhibit the growth and promote the apoptosis of CNE1 cells; inhibition of Bcl-2 expression and COX-2 activity might be one of the mechanisms for the Tan II A-induced CNE1 cell apoptosis.

**[Key words]** nasopharyngeal neoplasms; tanshinone; apoptosis; cell cycle; cyclooxygenase 2; Bcl-2

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(8): 879-883]

我国南方是鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)的高发区<sup>[1]</sup>。目前,鼻咽癌的治疗以放射治疗

**[收稿日期]** 2011-04-25 **[接受日期]** 2011-07-07

**[作者简介]** 赵 坚, 硕士生, 主治医师, E-mail: jian-zhao@live.cn

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-66313384, E-mail: xuqingmd@yahoo.com.cn

为主,但中晚期患者5年生存率较低<sup>[2]</sup>。因此,寻找有效的治疗手段和药物是鼻咽癌研究的热点<sup>[3]</sup>。丹参酮ⅡA (tanshinone ⅡA, Tan ⅡA)是从丹参根部提取的有效中药单体,具有明显的抗肿瘤作用,其抗癌机制涉及抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、抑制血管新生、诱导肿瘤细胞分化等<sup>[4-8]</sup>。本研究拟采用不同浓度 Tan ⅡA 体外干预鼻咽癌 CNE1 细胞,观察其对鼻咽癌细胞增殖、凋亡及肿瘤相关基因 Bcl-2 和 COX-2 启动子表达的影响,探索鼻咽癌治疗的新途径。

## 1 材料和方法

1.1 药物与试剂 Tan ⅡA 购自西安冠宇生物技术有限公司(批号:20070621);RPMI 1640 培养液购自 Gibco 公司;FITC 荧光标记 Bcl-2 蛋白抗体购自 Invitrogen 公司;双荧光素酶载体质粒 pGL3-Basic、内参质粒 pRL-SV40 由华东理工大学药学院药理学研究室刘建文教授馈赠;COX-2 启动子荧光素酶报告基因重组质粒 pGL3-Basic-COX-2-promoter 由上海中医药大学附属普陀医院中心实验室构建;转染脂质体 lipofectamine 2000 购自美国 Invitrogen 公司;双荧光素酶检测试剂盒(dual luciferase assay system)购自美国 Promega 公司。

1.2 细胞培养 人鼻咽癌 CNE1 细胞株购自中国科学院上海细胞库,常规培养于含 10% 灭活小牛血清、100 U/ml 青霉素和 100 μg/ml 链霉素的 RPMI 1640 培养液中,37℃ 恒温、5% CO<sub>2</sub> 密闭传代培养。

1.3 药物处理 Tan ⅡA 溶解于 DMSO, DMSO 终浓度为 0.01%。

1.4 MTT 比色法检测 CNE1 细胞的增殖 取对数生长期细胞接种于 96 孔细胞培养板,生长 24 h 后,分为 7 个作用组,分别加入终浓度为 0、2、4、6、8、10、20 μmol/L 的 Tan ⅡA 培养液,每组设 6 个复孔;分别作用 24、48、72 h 后每孔加入 MTT 储存液及 DMSO 溶解细胞内结晶,酶标仪 570 nm 处测定光密度(D)值。抑制率(%)=(对照孔  $D_{570}$  - 实验孔  $D_{570}$ )/对照孔  $D_{570}$  × 100%,绘制抑制率曲线并计算半数抑制浓度 IC<sub>50</sub> 值。

以 MTT 法检测结果 48 h 时相的 IC<sub>50</sub> 值为参照,设 0 μmol/L 浓度为对照组,1/2 IC<sub>50</sub>、IC<sub>50</sub> 和 3/2 IC<sub>50</sub> Tan ⅡA 作用浓度为治疗组处理 CNE1 细胞进行后续实验。

1.5 流式细胞术检测 CNE1 细胞凋亡及细胞周期 取对数生长期的 CNE1 细胞接种于 24 孔培养板内,分为 4 组,分别加入 0(空白对照)、2.5、5、7.5 μmol/L Tan ⅡA,每组各 6 孔细胞。药物处理细胞

48 h 后,采用 BD 公司 Annexin V-FITC 凋亡检测试剂盒检测细胞凋亡(实验方法参考相关说明书);用 FACScalibur 流式细胞仪(美国 BD 公司)对样品进行分析,并用 CellQuest 软件计算凋亡率;用流式细胞仪检测 DNA 含量,ModFit LT 2.0 软件分析细胞周期。

### 1.6 流式细胞术检测 CNE1 细胞 Bcl-2 蛋白表达

分别用 0(空白对照)、1、2.5、5、7.5 μmol/L Tan ⅡA 作用于 CNE1 细胞,每组设 3 个复孔,继续于 5% CO<sub>2</sub>、37℃ 培养箱中培养 6 h 和 24 h。采用 FACScalibur 流式细胞仪直接免疫荧光法检测,每次计数 10 000 个细胞,用 CellQuest 软件检测荧光强度计数值,相同条件下重复实验 3 次,取均值为平均荧光强度(MFI)。

1.7 双荧光素酶法检测 CNE1 细胞 COX-2 启动子活性 按  $0.5 \times 10^5$  个细胞/孔在 96 孔培养板中接种 CNE1 细胞,在 37℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中过夜培养,细胞融合达 80% 以上时分别加入 0(空白对照)、1、2.5、5、7.5 μmol/L Tan ⅡA,每组设 3 个复孔。在 EP 管中配制重组质粒 pGL3-Basic-COX-2-promoter、内参载体质粒 pRL-SV40、转染脂质体 lipofectamine 2000 复合物,并接种到 96 孔板中的培养液(每孔质粒 DNA 总量 0.8 μg,脂质体总量 2 μl)。Tan ⅡA 处理 48 h 后收集样品,进行双荧光素酶活性检测,GloMix 20/20 化学发光测定仪(美国 Promega 公司)快速测读萤火虫荧光素酶发光值(firefly/COX-2,单位为 RLU)和海参荧光素酶发光值(renilla/SV40,单位为 RLU),两数据作归一化处理,所得比值(RLU<sub>firefly</sub>/RLU<sub>renilla</sub>)即可反映 COX-2 基因启动子的转录活性。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件包对数据进行统计分析,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,多样本比较用单因素方差分析;各组两两比较采用 Student-Newman-Keuls(SNK)检验,两组间比较用  $t$  检验,检验水平( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 Tan ⅡA 干预前后 CNE1 细胞增殖情况 倒置显微镜下(CKX41/U-RFLT50,日本 OLYMPUS 公司)可见未经 Tan ⅡA 处理的 CNE1 细胞呈上皮型贴壁生长,细胞轮廓清楚,细胞排列均匀,细胞间结构紧密,细胞生长旺盛。不同浓度 Tan ⅡA 作用后,CNE1 细胞数减少,细胞排列稀疏,部分变圆,呈不同程度的萎缩、变形;随作用时间延长、药物浓度的增加,细胞数明显减少;浓度在 4 μmol/L 以上、作用时间 48 h 以上时,可见大部分细胞失去正常细胞结

构, 镜下可见较多的细胞碎片, 细胞悬浮, 细胞存活较少(图 1)。

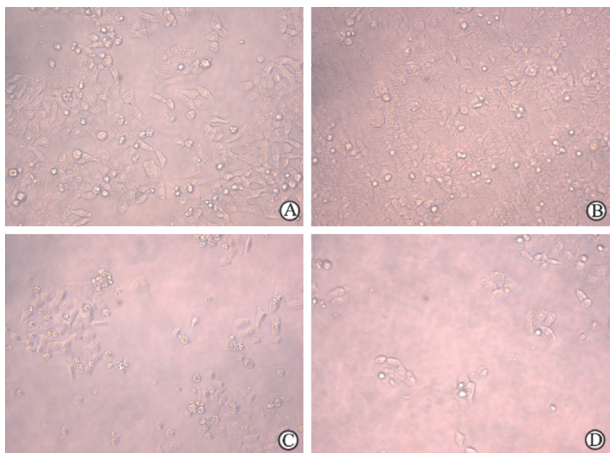


图 1 Tan II A 作用后 CNE1 细胞形态变化

Fig 1 Morphological changes of CNE1 cells after Tan II A treatment

Tan II A: Tanshinone II A. A: Before treatment(0  $\mu\text{mol/L}$ ); B: 24 h (4  $\mu\text{mol/L}$ ); C: 48 h(4  $\mu\text{mol/L}$ ); D: 72 h(4  $\mu\text{mol/L}$ ). Original magnification:  $\times 100$

2.2 Tan II A 对 CNE1 细胞增殖的影响 不同浓度的 Tan II A 作用 CNE1 细胞后, 细胞生长受到不同程度的抑制, 且抑制率与 Tan II A 浓度及作用时间呈明显的依赖效应, 组间两两比较差异均有统计

学意义 ( $P < 0.01$ , 图 2)。Tan II A 对 CNE1 细胞的  $\text{IC}_{50}$  值在 24、48、72 h 分别为 12.5、4.8 和 3  $\mu\text{mol/L}$ 。

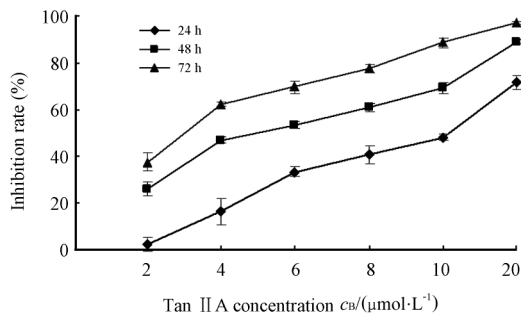


图 2 Tan II A 对 CNE1 细胞的生长抑制作用

Fig 2 Inhibitory effect of Tan II A against CNE1 cells

Tan II A: Tanshinone II A.  $P < 0.01$  between different concentrations.  $n = 6$ ,  $\bar{x} \pm s$

2.3 Tan II A 对 CNE1 细胞凋亡的影响 Tan II A 作用 48 h 后, CNE1 细胞出现凋亡。经流式细胞术检测(图 3), 对照组(0  $\mu\text{mol/L}$ ) 和 2.5、5、7.5  $\mu\text{mol/L}$  Tan II A 治疗组 CNE1 细胞凋亡率分别为(1.09  $\pm$  0.33)%、(4.57  $\pm$  0.34)%、(10.55  $\pm$  0.25)% 和 (12.18  $\pm$  0.65)%。

结果表明, Tan II A 组细胞凋亡率较对照组升高, 凋亡率随着 Tan II A 浓度的增加而上升, 组间两两比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

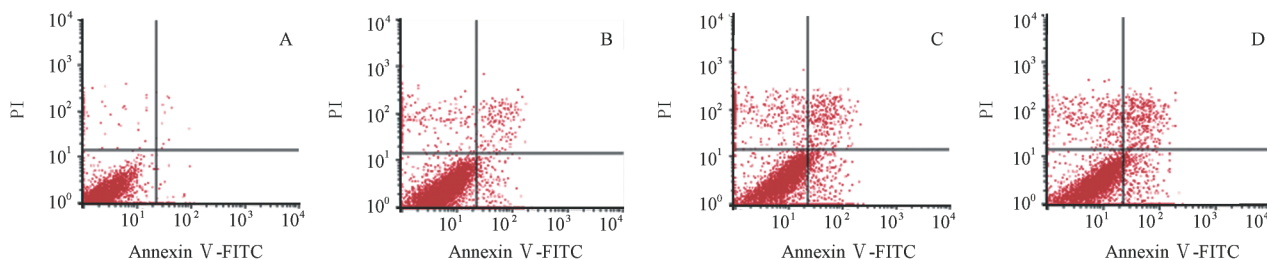


图 3 Tan II A 对 CNE1 细胞凋亡的影响

Fig 3 Effect of Tan II A on apoptosis of CNE1 cells

Tan II A: Tanshinone II A. A: 0  $\mu\text{mol/L}$ ; B: 2.5  $\mu\text{mol/L}$ ; C: 5  $\mu\text{mol/L}$ ; D: 7.5  $\mu\text{mol/L}$

2.4 Tan II A 对 CNE1 细胞周期的影响 不同浓度的 Tan II A 作用 CNE1 细胞后, 细胞生长周期发生改变。经流式细胞术检测(图 4), 对照组和 2.5、5、7.5  $\mu\text{mol/L}$  Tan II A 治疗组  $G_2/M$  期细胞比例分别为(5.38  $\pm$  1.06)%、(17.65  $\pm$  1.43)%、(29.71  $\pm$  2.05)% 和(32.05  $\pm$  0.9)%, 治疗组  $G_2/M$  期细胞比例较对照组增多 ( $P < 0.01$ ), 随着 Tan II A 浓度的增加, 这一现象愈发明显。

2.5 Tan II A 对 CNE1 细胞凋亡抑制基因 Bcl-2 蛋白表达的影响 结果表明, Tan II A 处理 CNE1 细

胞 6 h 后, 对照组 (0  $\mu\text{mol/L}$ ) 和 1、2.5、5、7.5  $\mu\text{mol/L}$  治疗组 Bcl-2 的 MFI 分别为 (846.1  $\pm$  22.2)、(820.07  $\pm$  31.4)、(761.38  $\pm$  18.2)、(669.6  $\pm$  13.8) 和 (649.6  $\pm$  16.7), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。Tan II A 处理 CNE1 细胞 24 h 后, 对照组和 1、2.5、5、7.5  $\mu\text{mol/L}$  治疗组 Bcl-2 的 MFI 分别为 (800.4  $\pm$  32.9)、(1 153.9  $\pm$  36.3)、(872.6  $\pm$  23.6)、(826.3  $\pm$  15.8) 和 (778.2  $\pm$  21.8), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

2.6 Tan II A 对 CNE1 细胞 COX-2 启动子活性的

影响 结果表明,对照组(0  $\mu\text{mol/L}$ )和 1、2.5、5、7.5  $\mu\text{mol/L}$  治疗组 COX-2/SV40 荧光素比值分别为 0.066  $\pm$  0.003、0.026  $\pm$  0.001、0.022  $\pm$  0.002、

0.018  $\pm$  0.002 和 0.018  $\pm$  0.002, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 随着 Tan II A 浓度增加 COX-2/SV40 荧光素比值呈下降趋势。

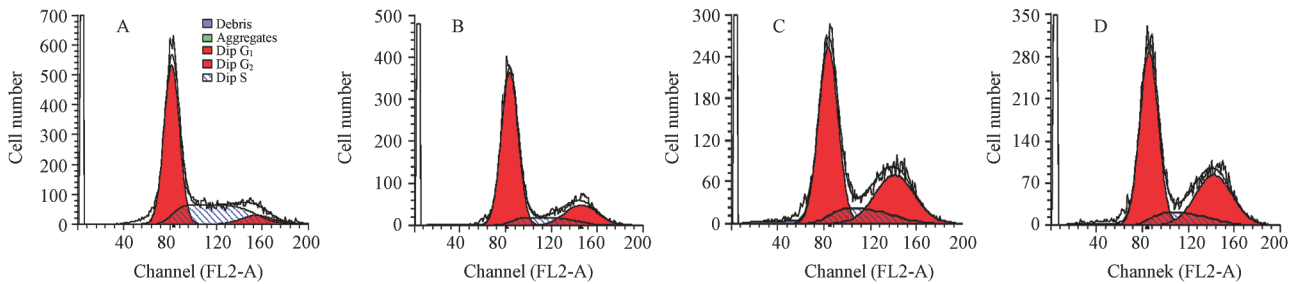


图 4 Tan II A 对 CNE1 细胞周期的影响

Fig 4 Effect of Tan II A on CNE1 cell cycles

Tan II A: Tanshinone II A. A: 0  $\mu\text{mol/L}$ ; B: 2.5  $\mu\text{mol/L}$ ; C: 5  $\mu\text{mol/L}$ ; D: 7.5  $\mu\text{mol/L}$

### 3 讨论

肿瘤的发生发展归因于细胞的过度增殖以及细胞凋亡通路受到抑制<sup>[9]</sup>, 抗癌治疗的思路在于寻找出安全而有效的诱导肿瘤细胞凋亡的方法。Tan II A 是从活血化瘀中药丹参中提取的有效成分, 在一些研究中已显现出其较强的抗癌活性。最近, 已有学者将其开发为纳米制剂以增加其药物效率, 在针对肝癌的小鼠实验中延长小鼠生存期, 提高肿瘤凋亡率<sup>[10]</sup>。本研究也发现, Tan II A 对体外培养的人鼻咽癌 CNE1 细胞的生长有明显的抑制作用, 能够诱导 CNE1 细胞凋亡, 且呈时间和剂量依赖性。

正常细胞在 G<sub>1</sub> 期至 M 期的过程中受各检查点 (checkpoint) 的监控。这些检查点如: DNA 损伤检查点 (G<sub>1</sub>/S)、DNA 复制检查点 (S/G<sub>2</sub>)、纺锤体组装检查点 (G<sub>2</sub>/M) 共同形成一个对细胞周期的监测机制, 以保证细胞复制的忠实性。在复制过程中, 若发现复制的 DNA 监测异常, 细胞周期则被阻滞于相应之处, 通过磷酸化激活内切酶等修补后再继续前进; 若 DNA 损害严重, 不能被修补, 则在基因调控下进入凋亡程序, 将该细胞从细胞周期中删除。肿瘤的过度增殖与细胞周期调控因子紊乱有关, 各类癌基因、抑癌基因均可导致检查点功能丧失, 使细胞失去复制的忠实性, 突变基因的积累使正常细胞进化为肿瘤。本研究通过流式细胞术测定细胞周期分布显示, Tan II A 干预后的 CNE1 细胞周期较对照组 G<sub>2</sub>/M 期细胞数量增多, 而 S 期细胞数量减少, 表示 Tan II A 可将细胞阻滞于 G<sub>2</sub>/M 期, 使其难以分裂, 从而抑制细胞增殖。

Bcl-2 基因 (即 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因) 是一种原癌基因, 它具有抑制凋亡的作用。研究表明,

Bcl-2 的高表达与鼻咽癌的发生密切相关<sup>[11-12]</sup>。Tan II A 可以抑制肿瘤细胞 Bcl-2 的表达, 促进细胞凋亡。本研究表明, 在短时间内 (6 h) Tan II A 可以抑制 CNE1 细胞 Bcl-2 的表达, 且呈剂量依赖性; 但 24 h 以后, 低剂量 Tan II A 处理组却发生了 Bcl-2 的高表达, 但随着 Tan II A 浓度的升高, Bcl-2 的表达逐步降低, 仍具剂量依赖。为何会出现 Bcl-2 反常的高表达, 需进一步研究。

COX-2 是花生四烯酸代谢过程中的限速酶, 在人类的许多肿瘤组织中有表达, 如结直肠癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、食管癌、鼻咽癌等<sup>[13-17]</sup>。目前研究证实, COX-2 在肿瘤的发生、发展过程中起了十分重要的作用, 它的激活是肿瘤发生的早期事件, 且与肿瘤的分级有关, 有促进肿瘤侵袭和转移的潜能<sup>[18]</sup>, 而抑制或阻断 COX-2 的表达, 有助于抑制肿瘤生长, 减弱其侵袭力, 从而降低肿瘤的发病率<sup>[19]</sup>。有实验表明 Tan II A 可以抑制肿瘤细胞 COX-2 的表达<sup>[5-6]</sup>, 本研究也证实 Tan II A 对鼻咽癌 CNE1 细胞 COX-2 的表达有较强的抑制作用。

综上所述, Tan II A 对人鼻咽癌 CNE1 细胞的生长有明显抑制作用和凋亡诱导作用, 这为 Tan II A 作为抗肿瘤药物用于临床治疗提供了一定的实验依据。

### [参考文献]

[1] 杨万水, 杨 驰, 郑家伟, 高 静, 张 薇, 张志愿, 等. 上海市区鼻咽癌发病率趋势分析[J]. 中华流行病学杂志, 2009, 30: 1171-1174.  
 [2] Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan A T, Onat H, Chua D T, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1 753 patients[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,

- 2006,64:47-56.
- [3] Lee A W, Tung S Y, Chua D T, Ngan R K, Chappell R, Tung R, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102:1188-1198.
- [4] 郑燕彬, 王国红, 洪琛, 梁盈, 李祺福. 丹参酮 II A 对人成骨肉瘤 MG-63 细胞增殖的抑制作用[J]. *厦门大学学报: 自然科学版*, 2006, 45:1-5.
- [5] 徐俊丽, 和水祥, 陈静宏, 符寒, 赵刚, 王艳丽, 等. 丹参酮 II A 对肝癌 SMMC-7721 细胞 COX-2 表达的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14:1352-1356.
- [6] 周利红, 刘宣, 王炎, 范忠泽, 孙珏, 李琦. 丹参酮 II A 对小鼠肠癌皮下移植瘤血管新生的抑制作用[J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17:3203-3209.
- [7] 梁勇, 羊裔明, 袁淑兰, 孟文彤, 刘霆, 贾永前. 丹参酮 II A 诱导早幼粒细胞白血病细胞分化及其分子机制研究[J]. *中华血液学杂志*, 2000, 21:23-26.
- [8] 陈坚, 钟良, 钱立平, 蒋蔚茹, 黄剑平, 邱冬妮. 丹参酮 II A 磺酸钠对 MKN-45 胃癌裸鼠移植瘤增殖及血管生成的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2008, 16:2507-2511.
- [9] Kepp O, Galluzzi L, Lipinski M, Yuan J, Kroemer G. Cell death assays for drug discovery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10:221-237.
- [10] 李琦, 王炎, 范忠泽, 冯年平, 高虹, 南艺蕾, 等. 丹参酮 II A 及其纳米粒诱导肝癌细胞凋亡及对 p38 MAPK、TGF $\beta$ -1 信号蛋白表达的影响[J]. *肿瘤*, 2008, 28:8-12.
- [11] Chen M K, Lai J C, Chang C C, Chang J H, Chang Y J, Chen H C. Prognostic impact of bcl-2 expression on advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Head Neck*, 2008, 30:1052-1057.
- [12] Lee J W, Hsiao W T, Lee K F, Sheu L F, Hsu H Y, Hsu L P, et al. Widespread expression of prostate apoptosis response-4 in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Head Neck*, 2010, 32:877-885.
- [13] Patsos H A, Greenhough A, Hicks D J, Al Kharusi M, Collard T J, Lane J D, et al. The endogenous cannabinoid, anandamide, induces COX-2-dependent cell death in apoptosis-resistant colon cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2010, 37:187-193.
- [14] Thill M, Fischer D, Becker S, Cordes T, Dittmer C, Diedrich K, et al. Prostaglandin metabolizing enzymes in correlation with vitamin D receptor in benign and malignant breast cell lines[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29:3619-3625.
- [15] Bi N, Yang M, Zhang L, Chen X, Ji W, Ou G, et al. Cyclooxygenase-2 genetic variants are associated with survival in unresectable locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16:2383-2390.
- [16] Fareed K R, Kaye P, Soomro I N, Ilyas M, Martin S, Parsons S L, et al. Biomarkers of response to therapy in oesophago-gastric cancer[J]. *Gut*, 2009, 58:127-143.
- [17] Loong S L, Hwang J S, Li H H, Wee J T, Yap S P, Chua M L, et al. Weak expression of cyclooxygenase-2 is associated with poorer outcome in endemic nasopharyngeal carcinoma: analysis of data from randomized trial between radiation alone versus concurrent chemo-radiation (SQNP-01) [J]. *Radiat Oncol*, 2009, 4:23.
- [18] 罗伟仁, 李丽霞, 黎思怡, 姜汉国, 陈小毅. 塞来昔布对人高转移性鼻咽癌 CNE-2Z 细胞侵袭力的影响[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 45:941-945.
- [19] 张必翔, 陈孝平, 张万广, 余红平, 朱虹, 罗顺峰, 等. 选择性 COX-2 抑制剂 Nimesulide 对肝肿瘤细胞 HepG2 增殖与凋亡的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2004, 21:430-432.

[本文编辑] 商素芳

## · 书 讯 ·

## 《核与辐射突发事件知识百问》已出版

《核与辐射突发事件知识百问》由蔡建明、李雨主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-5481-0116-1,定价 28.00 元。

核与辐射突发事件是一种意外发生的涉及核与辐射,对社会的稳定与公众的健康和安全、对环境、对国家和私人财产等具有重大危害的大事件。公众如果缺乏对核与辐射突发事件处置常识的了解,一旦发生核与辐射突发事件,即使该事件未造成人员伤亡,也会造成重大社会恐慌,演变成重大社会事件。日本福岛核电站事故表明,对公众进行必要的核辐射突发事件与辐射恐怖事件应对宣传是必要的。

《核与辐射突发事件知识百问》从原子与辐射、辐射的生物效应及其对健康的影响、核恐怖活动与核武器、辐射防护与核意外急救等几个方面向公众宣传相关知识,以提高公众有关的防范意识和应对能力。

本书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大书店均有销售。

通讯地址:上海市翔殷路 800 号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.com>