

# 榄香烯对人晶状体上皮细胞增生及细胞周期的影响

胡艳红 黄秀榕 祁明信 侯补元 陈 胜 柯发杰 冯春燕

## The effects of elemene on proliferation and cell cycle of human lens epithelial cells

Hu Yanhong, Huang Xiurong, Qi Mingxin, Hou Buyuan, Chen Sheng, Ke Fajie, Feng Chunyan. Department of Ophthalmology, Affiliated Second Hospital of Fujian Traditional Chinese Medicine College, Fuzhou 350003, China

**Abstract Objective** To suppress the proliferation of lens epithelial cells (LECs) is a primary goal in prevention of after cataract. Recent study demonstrated an effective inhibition of elemene (Ele) on tumor cells. Present study was to investigate the effects of Ele on proliferation and cell cycle of human LECs B3 (HLE-B3). **Methods** Recombinant human basic fibroblast growth factor (rhbFGF) was utilized to induce proliferation of HLE-B3. Proliferative HLE-B3 was incubated with 80 mg/L Ele in CO<sub>2</sub> incubator for 24 hours. Then the inhibitory effects of Ele on proliferation of HLE-B3 was evaluated by methyl thiazolyl tetrazolium (MTT). The effect of Ele on HLE-B3 morphology was observed under the optical microscope. The effect of Ele on HLE-B3 cell cycle was analyzed by flow cytometer (FCM). **Results** MTT test showed that the optical density (OD) value of rhbFGF group was remarkably higher than that of control group (0.599 0 ± 0.053 1 versus 0.409 1 ± 0.042 2) ( $P < 0.01$ ), and that of Ele group (0.450 0 ± 0.061 4) was obviously declined in comparison to rhbFGF group ( $P < 0.01$ ). The inhibitory rate of Ele was 24.90%. In proliferation group, the number of HLE-B3 was increased with the normal cell structure and abundant cytoplasm under the optical microscope. However, in Ele group, the number of HLE-B3 was evidently decreased with less cytoplasm, undistinguished cell structure, condensed and aggregated nucleuses. The result of flow cytometer showed that the percentage of HLE-B3 in G<sub>1</sub> phase in rhbFGF group was 42.062% ± 1.270% and that in control group was 46.422% ± 3.765% with a significant difference ( $P < 0.05$ ). HLE-B3 in G<sub>1</sub> phase in Ele group (60.665% ± 2.069%) was evidently increased in comparison with rhbFGF group ( $P < 0.01$ ). HLE-B3 in S phase in rhbFGF group compared with control group was increased (51.647% ± 1.123% versus 31.842% ± 2.798%) ( $P < 0.01$ ), but that in S phase in Ele group (30.222% ± 3.429%) was lower than rhbFGF group ( $P < 0.01$ ). HLE-B3 in G<sub>2</sub> phase in rhbFGF group was decreased in comparison with control group (6.288% ± 0.966% versus 21.735% ± 3.806%,  $P < 0.01$ ), and that in G<sub>2</sub> phase in Ele group (9.112% ± 1.659%) compared with proliferation group was increased ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Ele could alter the cell cycle of HLE-B3 and effectively inhibit the HLE-B3 proliferation induced by rhbFGF. Ele may be a reliable and effective drug for prevention and treatment of after cataract.

**Key words** elemene; lens epithelial cells; after cataract; cell proliferation; cell cycle

**摘要 目的** 探讨中药单体榄香烯 (Ele) 对人晶状体上皮细胞株 (HLE-B3) 增生及细胞周期的影响。**方法** 利用重组人碱性成纤维细胞生长因子 (rhbFGF) 诱导 HLE-B3 增生, 将 80 mg/L 的 Ele 作用在处于增生状态下的 HLE-B3 24 h 后, 四甲基偶氮唑蓝法 (MTT) 检测 Ele 对 HLE-B3 增生的抑制作用; 苏木精 - 伊红染色观察 Ele 作用后 HLE-B3 细胞形态的改变; 流式细胞术 (FCM) 检测 Ele 对 HLE-B3 细胞周期的影响。**结果** MTT 检测显示: rhbFGF 组 HLE-B3 吸光度值 (0.599 0 ± 0.053 1) 较正常组 (0.409 1 ± 0.042 2) 显著升高, Ele 组 HLE-B3 吸光度值 (0.450 0 ± 0.061 4) 较 rhbFGF 组显著降低, 抑制率达 24.90% ( $P < 0.01$ )。苏木精 - 伊红染色后光学显微镜下观察到 rhbFGF 组较正常组细胞数量增多, 细胞形态清晰, 胞浆丰富, 胞核清晰, 交织呈网状结构; Ele 组细胞数量明显减少, 胞浆减少, 轮廓不清, 交织的网状结构减少, 甚至有的细胞变圆, 细胞核凝集, 见核固缩现象, 胞浆嗜酸性染色。FCM 检测细胞周期变化时发现: G<sub>1</sub> 期的细胞在

本课题为福建省卫生厅重点课题资助项目 (wzzb0605)、福建省科技厅青年人才基金项目 (2008F3050) 资助

作者单位: 350003 福州, 福建中医学院附属第二人民医院眼科 (胡艳红、祁明信、陈胜、柯发杰、冯春燕); 350003 福州, 福建中医学院病理生理研究中心 (黄秀榕、侯补元)

通讯作者: 黄秀榕 (Email: qihuang@netease.com)

rhbFGF 组 (42.062% ± 1.270%) 较正常组 (46.422% ± 3.765%) 减少 ( $P < 0.05$ ), Ele 组 (60.665% ± 2.069%) 较 rhbFGF 组明显增加 ( $P < 0.01$ ); S 期的细胞在 rhbFGF 组 (51.647% ± 1.123%) 较正常组 (31.842% ± 2.798%) 明显增加 ( $P < 0.01$ ), Ele 组 (30.222% ± 3.429%) 较 rhbFGF 组明显减少 ( $P < 0.01$ ); G<sub>2</sub> 期的细胞在 rhbFGF 组 (6.288% ± 0.966%) 较正常组 (21.735% ± 3.806%) 明显减少 ( $P < 0.01$ ), Ele 组 (9.112% ± 1.659%) 较 rhbFGF 组明显增加 ( $P < 0.01$ )。结论 Ele 能通过改变 HLE-B3 细胞形态及细胞周期的进程而有效抑制 rhbFGF 诱导的 HLE-B3 增生, 有望成为防治后发性白内障的理想药物。

**关键词** 榄香烯; 晶状体上皮细胞; 后发性白内障; 细胞增生; 细胞周期

**分类号** R 776 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)11-0969-04

后发性白内障又称后囊膜混浊 (posterior capsular opacification, PCO), 是现代白内障摘出术后主要的并发症之一。据统计, 白内障术后 3 年 PCO 的发生率为 30% ~ 50%; 65 ~ 80 岁的年龄相关性白内障 PCO 发生率为 22% ~ 26%; 年龄越轻发生率越高, 婴幼儿白内障术后几乎均出现 PCO 和纤维化<sup>[1-2]</sup>。PCO 发生的主要原因是术后残留的晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells, LECs) 增生并向后囊膜移行<sup>[3]</sup>, 因此, 有效地抑制 LECs 增生对 PCO 的防治有重要作用。榄香烯 (elemene, Ele) 是天然药物莪术的主要成分, 能抑制肿瘤细胞和其他细胞增生, 诱导细胞凋亡<sup>[4-6]</sup>。目前临床主要使用榄香烯乳治疗白血病、消化道肿瘤、宫颈癌、肺癌、乳腺癌等。我们前期的研究发现 Ele 能诱导牛 LECs 凋亡, 降低牛 LECs 内增生细胞核抗原蛋白表达<sup>[7-10]</sup>。本研究拟探讨 Ele 对人晶状体上皮细胞系 HLE-B3 (human lens epithelial cell B3) 增生的抑制作用及其对细胞形态及细胞周期进程的影响, 为防治 PCO 进一步提供实验依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材料

HLE-B3 (广州中山大学眼科研究中心提供); Ele 乳液, 纯度 99.0% (大连金港制药有限公司); 重组人碱性成纤维细胞生长因子 (recombinant human basic fibroblast growth factor, rhbFGF) (英国 PeproTech 公司); DMEM 培养基 (dulbecco's modified eagle's medium, DMEM) (美国 Gibco 公司)、胰蛋白酶 (美国 Amresco 公司) 和 乙二胺四乙酸 (ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) (美国 Augus 公司); 四甲基偶氮唑蓝 (methyl thiazolyl tetrazolium, MTT) 干粉、核糖核酸酶 A (ribonuclease A, RNase A)、碘化丙啶 (propidium iodide, PI) (美国 Sigma 公司); ELX808 自动酶标读数仪 (美国 BioTek 公司); 流式细胞仪 (美国 BD ELX808); 倒置研究显微镜 (日本 IMT-413); 光学显微镜 (日本 Olympus 公司); CO<sub>2</sub> 培养箱。

### 1.2 HLE-B3 培养及传代

取出保存冻存细胞的冻存管立即放入 37 ℃ 温水中, 将溶解的细胞悬液用 10 倍体积以上的培养液进行稀释, 离心, 弃上清, 反复洗涤 3 次。以  $5 \times 10^5$  个/mL 细胞接种于培养瓶中, 37 ℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱培养。待细胞生长融合后进行传代培养。

### 1.3 MTT 法检测 HLE-B3 活性

取细胞密度为  $5 \times 10^5$  个/mL 的 HLE-B3 悬液接种于 96 孔板, 每孔 100 μL; 待细胞铺满后用含 2.5% NCS 的 DMEM 培养液继续培养 24 h, 使细胞同步化; rhbFGF 组加入终质量浓度为 10 ng/mL rhbFGF, Ele 组加入终质量浓度为 10 ng/mL rhbFGF 和 80 mg/L Ele, 正常组以等体积的 DMEM 培养液代替; 与细胞共同孵育 24 h 后吸去上清; 用 PBS 缓冲液洗 1 次, 加入 100 μL MTT (终质量浓度为 0.5 mg/mL), 37 ℃、5% CO<sub>2</sub> 条件下避光孵育 4 h 后加入 100 μL/孔的二甲基亚砷溶液, 轻轻振动; 在酶标仪 490 nm 波长条件下测吸光度值; 按下列公式计算 Ele 组的细胞增生抑制率: 抑制率 (%) = (rhbFGF 组平均吸光度值 - 各药物组平均吸光度值) × 100% / rhbFGF 组平均吸光度值。

### 1.4 苏木精 - 伊红染色观察细胞形态

取细胞密度为  $1 \times 10^6$  个/mL 的 HLE-B3 悬液接种于预先放置了盖玻片的 6 孔板, 每孔 1 mL, 待细胞贴壁后用含 2.5% NCS 的 DMEM 培养液继续培养 24 h, 使细胞同步化, 按照实验分组分别加入含有 80 mg/L 的 Ele 的培养液, 对照组以等体积的 DMEM 培养液代替, 与细胞共同孵育 24 h 后取出盖玻片, PBS 中漂洗 2 min 后, 于 10% 甲醛溶液内 4 ℃ 固定 4 h 以上, 苏木素复染 20 min, 充分水洗, 0.5% 伊红染色 2 ~ 3 min, 脱水, 透明, 中性树胶封片, 镜下观察。

### 1.5 流式细胞术 (flow cytometry, FCM) 进行细胞周期分析

80 mg/L 的 Ele 作用 24 h 后取出 HLE-B3, 收集  $1 \times 10^6$  /mL ~  $2 \times 10^6$  /mL 细胞, 用 0.01 mol/L PBS pH 7.2 清洗, 1 000 r/min 离心 5 min, 共 2 次, 将预冷的 70% 乙醇沿壁缘滴入, 轻轻吹打细胞, 4 ℃ 固定 12 h 以上, 1 000 r/min 离心 5 min, 去除固定液, PBS 清洗 2

次,弃上清,加入 1 mg/mL RNase A 30  $\mu$ L,37  $^{\circ}$ C 恒温水浴 30 min,加入 PI 染色液 800  $\mu$ L,4  $^{\circ}$ C 避光 30 min,FCM 测定 DNA 含量,所有资料经 Modfit V3.0 软件分析。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 12.0 统计学软件进行数据处理,各测试指标的数据资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。对照组、rhbFGF 组和 Ele 组的 HLE-B3 增生(OD 值)的比较、3 个组各细胞周期 HLE-B3 百分数的比较采用单因素方差分析,组间各指标的两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MTT 法检测 Ele 对 rhEGF 诱导的 HLE-B3 增生抑制率的影响

rhbFGF 组 HLE-B3 吸光度值较正常组显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ) (表 1),表明 rhbFGF 组 HLE-B3 的细胞活性明显增高;Ele 组 HLE-B3 吸光度值较 rhbFGF 组显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),

表 1 MTT 法检测 Ele 对 HLE-B3 增生率的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Effect of Ele on HLE-B3 proliferation by MTT assay( $\bar{x} \pm s$ )

Group	<i>n</i>	OD value
Control	8	0.409 1 $\pm$ 0.042 2
rhbFGF	8	0.599 0 $\pm$ 0.053 1 <sup>c</sup>
Ele	8	0.450 0 $\pm$ 0.061 4 <sup>f</sup>
<i>F</i>		28.886
<i>P</i>		0.000

<sup>c</sup> $P < 0.01$  vs control group,<sup>f</sup> $P < 0.01$  vs rhbFGF group (One-way ANOVA,LSD-*t* test)

表明 Ele 作用后 HLE-B3 的细胞活性明显下降,且 Ele 能有效抑制 rhbFGF 诱导的 HLE-B3 增生,抑制率为 24.90%。

2.2 苏木精-伊红染色法观察 Ele 作用后 HLE-B3 形态变化

正常组细胞数量较多,细胞结构清晰、完整,胞体较大、呈多边形,胞核清晰,胞浆丰富、相互交织呈网状结构(图 1A);rhbFGF 组较正常组细胞数量增多,细胞形态清晰,胞浆丰富,胞核清晰,交织呈网状结构(图 1B);Ele 组细胞数目明显减少,细胞形态发生改变,胞浆减少,轮廓不清,网状结构减少,部分细胞变圆,细胞核凝集,见核固缩现象,胞浆嗜酸性染色(图 1C)。

2.3 Ele 对 HLE-B3 细胞周期的影响

rhbFGF 组 G<sub>1</sub> 期细胞较正常组减少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),Ele 组 G<sub>1</sub> 期细胞较 rhbFGF 组明显增加,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );rhbFGF 组 S 期细胞较正常组明显增加,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),

表 2 Ele 对 HLE-B3 细胞周期的影响( $\bar{x} \pm s, \%, n = 6$ )

Table 2 Effect of Ele on HLE-B3 cell cycle by flow cytometer ( $\bar{x} \pm s, \%, n = 6$ )

Group	Percentage of cells in different cycles		
	G <sub>1</sub> phase	S phase	G <sub>2</sub> phase
Control	46.422 $\pm$ 3.765	31.842 $\pm$ 2.798	21.735 $\pm$ 3.806
rhbFGF	42.062 $\pm$ 1.270 <sup>b</sup>	51.647 $\pm$ 1.123 <sup>c</sup>	6.288 $\pm$ 0.966 <sup>c</sup>
Ele	60.665 $\pm$ 2.069 <sup>f</sup>	30.222 $\pm$ 3.429 <sup>f</sup>	9.112 $\pm$ 1.659 <sup>f</sup>
<i>F</i>	84.920	122.872	67.019
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

<sup>b</sup> $P < 0.05, ^cP < 0.01$  vs respective control group;<sup>f</sup> $P < 0.01$  vs respective Ele group(One-way ANOVA,LSD-*t* test)

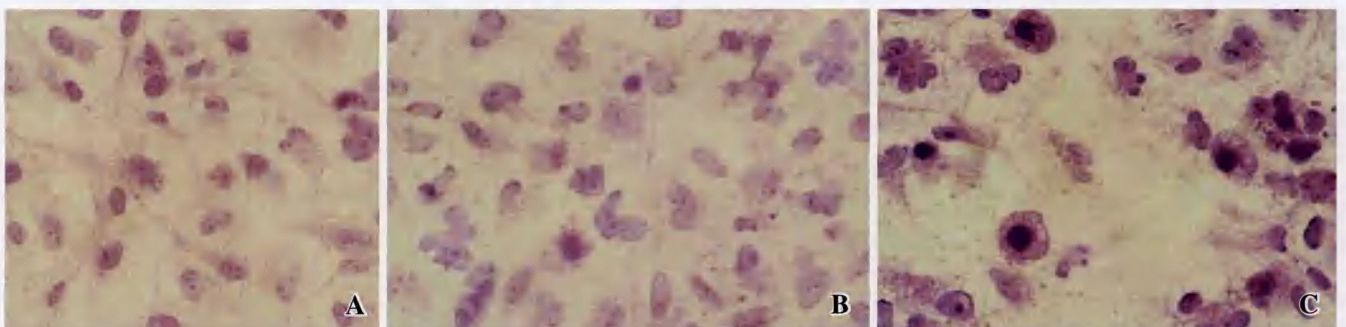


图 1 光学显微镜下 Ele 对 HLE-B3 形态的影响(HE  $\times$  400) A:正常组 HLE-B3 细胞数量较多,细胞结构清晰、完整,胞体较大、呈多边形,胞核清晰,胞浆丰富、相互交织呈网状结构 B:rhbFGF 组 HLE-B3 较空白对照组细胞数量增多,细胞形态清晰,胞浆丰富,胞核清晰,交织呈网状结构 C:Ele 组 HLE-B3 细胞数量减少,细胞形态发生改变,胞浆减少,轮廓不清,交织的网状结构减少,部分细胞变圆,细胞核凝集,见核固缩现象,胞浆嗜酸性染色

Fig.1 The effect of Ele on HLE-B3 morphology under the light microscope(HE  $\times$  400) A:In control group, the number of HLE-B3 is abundant, and the cell structure is clear and integrated with the large and polygonal cell body. The normal nucleuses and abundant cytoplasm are exhibited by hematoxylin-eosin staining under the optical microscope B:In proliferation group, the number of HLE-B3 increase, and the cell structure is more clear. The cytoplasm is more abundant than control group C:In Ele group, the number of HLE-B3 decrease. The cytoplasm is reduced, and the cell structure is unclear. Condensed and aggregated nucleus are seen, and the cytoplasm can be stained by eosin

Ele 组 S 期细胞较 rhbFGF 组明显减少, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); rhbFGF 组  $G_2$  期细胞较正常组明显减少, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), Ele 组  $G_2$  期细胞较 rhbFGF 组明显增加, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ) (表 2)。

### 3 讨论

LECs 的生长及增生受多种因子调控, 生长因子与多肽激素不同, 一般通过旁分泌或自分泌的方式起作用, 而不通过内分泌的方式起作用。在白内障囊外摘出术中, 手术的机械操作可造成 LECs 损伤, 手术后残留的 LECs 进行修复并释放表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、bFGF 等多种细胞因子。体外实验表明 EGF、bFGF 均能促进 LECs 增生<sup>[11-13]</sup>。本研究将 rhbFGF 加入 HLE-B3 中, 观察到 rhbFGF 可明显提高 HLE-B3 活性、促进 HLE-B3 生长, 与正常组相比差异有统计学意义, 而 Ele 使 HLE-B3 活性下降, 并对 rhbFGF 诱导的 HLE-B3 增生有抑制作用。

本研究通过组织学观察, 证实 rhbFGF 组较正常组细胞数量增多, 细胞形态清晰, 胞浆丰富, 胞核清晰, 交织呈网状; 而 Ele 组细胞数目明显减少, 细胞形态发生改变, 胞浆减少, 轮廓不清, 交织的网状结构减少, 甚至有的细胞变圆, 细胞核凝集, 见核固缩现象, 胞浆嗜酸性染色, 从形态学上证明了 Ele 能抑制由 rhbFGF 诱导的 HLE-B3 增生, 与 MTT 显示的结果一致。

细胞增生周期由  $G_1$ 、S、 $G_2$ 、M 期组成,  $G_1$  期是 DNA 合成前期, 在  $G_1$  初期主要进行 3 种 RNA 的合成、cAMP 和 cGMP 的合成、氨基酸及糖的转运, 并合成蛋白质与糖类。 $G_1$  后期合成与 DNA 合成有关的酶如 DNA 聚合酶。S 期为 DNA 合成期, 此期合成 DNA。 $G_2$  期是 DNA 合成后期, 加速合成 RNA 和有丝分裂相关的蛋白质。M 期为有丝分裂期。FCM 是 20 世纪 70 年代发展起来的集计算机、激光、流体力学、细胞化学、细胞免疫学为一体的高新科学技术, 具有高速度、高精度、高灵敏度、高分辨率、分选高纯度和可以多参数同时分析等优点而被广泛应用。FCM 可用来分析各细胞周期的细胞百分数, 从而检测细胞增生周期的改变。其主要原理是用荧光染料碘化丙啶使细胞核染色, 碘化丙啶在一定波长下发出荧光, 其强度与 DNA 含量成正比。通过测定荧光强度来检测细胞内 DNA 含量, 根据 DNA 含量随着细胞周期的不同而发生变化, 来确定和区别不同的细胞周期。

接传红等<sup>[14]</sup>研究表明 Ele 可抑制血管内皮生长

因子诱导的视网膜色素上皮细胞的 DNA 合成, 从而抑制细胞增生。马东礼等<sup>[15]</sup>研究发现, Ele 将 Hela 细胞阻滞在  $G_2$ /M 期, 降低肿瘤细胞分裂能力, 抑制肿瘤细胞增生, 并诱导 Hela 细胞凋亡, 对临床治疗宫颈癌具有重要意义。本研究发现, rhbFGF 作用于 HLE-B3 24 h 后,  $G_1$  和  $G_2$  期细胞明显减少, S 期细胞明显增加, 而 Ele 作用于增生的 HLE-B3 后,  $G_1$  期、 $G_2$  期细胞明显增加, S 期细胞明显减少。可见 Ele 可能是通过抑制 HLE-B3 DNA 的合成, 阻止细胞从  $G_1$  期向 S 期转化, 从而减慢细胞周期的进程, 抑制 HLE-B3 增生; 同时 Ele 还将细胞周期阻滞在  $G_2$  期, 降低细胞分裂能力, 抑制 HLE-B3 增生。

### 参考文献

- 1 Schaumberg DA, Dana MR, Christen WG, et al. A systematic overview of the incidence of posterior capsule opacification [J]. *Ophthalmology*, 1998, 105(7): 1213 - 1221
- 2 Karczewicz D, Pienkowska-Machoy E, Modrzejewska M, et al. Posterior capsule opacification as a complication of the posterior chamber intraocular lens implantation [J]. *Klin Oczna*, 2004, 106(1-2): 19 - 22
- 3 Marcantonio JM, Vrensen GF. Cell biology of posterior capsular opacification [J]. *Eye*, 1999, 13(Pt 3b): 484 - 488
- 4 刘跃明, 孙立群, 王义. 槐香烯诱导 Hep-2 细胞凋亡及其对细胞周期各时相的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2008, 28(5): 868 - 869
- 5 赵瑾瑶, 杨佩满, 邵淑娟. 槐香烯对多耐药人红白血病细胞株的影响 [J]. *大连医科大学学报*, 2006, 28(3): 184 - 186
- 6 史晓光, 高芸, 滕卫平.  $\beta$ -槐香烯抑制甲状腺腺癌细胞增殖及其作用机制体外实验研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2009, 29(6): 557 - 558
- 7 康可人, 黄秀榕, 祁明信. 槐香烯和姜黄素诱导晶状体上皮细胞凋亡的超微结构改变 [J]. *眼科研究*, 2006, 24(4): 382 - 384
- 8 黄秀榕, 祁明信, 胡艳红, 等. 槐香烯对晶状体上皮细胞增生的抑制作用 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2006, 11(9): 1048 - 1052
- 9 黄秀榕, 祁明信, 康可人. 槐香烯诱导晶状体上皮细胞凋亡及其细胞和分子机制 [J]. *中国病理生理杂志*, 2005, 21(5): 970 - 974
- 10 黄秀榕, 祁明信, 胡艳红, 等. 槐香烯抑制表皮生长因子诱导的晶状体上皮细胞增生的信号转导机制 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2007, 12(1): 43 - 46
- 11 Shentu X, Yao K, Sun C, et al. Expression and effect of basic fibroblast growth factor on human cataract lens epithelial cells [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2002, 115(2): 268 - 271
- 12 Le AC, Musil LS. FGF signaling in chick lens development [J]. *Dev Biol*, 2001, 233(2): 394 - 411
- 13 Wormstone IM, del Rio-Tsonis K, McMahon G, et al. FGF: an autocrine regulator of human lens cell growth independent of added stimuli [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(6): 1305 - 1311
- 14 接传红, 郭彤, 张惠蓉. 血管内皮生长因子对视网膜色素上皮细胞 DNA 合成的影响和槐香烯抗增生作用的研究 [J]. *中国中医眼科杂志*, 2001, 11(2): 75 - 77
- 15 马东礼, 肖家祁, 董善庆, 等. 槐香烯诱导 HeLa 细胞凋亡的实验研究 [J]. *上海第二医科大学学报*, 2000, 20(6): 484 - 487

(收稿: 2008-12-20 修回: 2009-09-18)

(本文编辑: 尹卫靖)