

· 基础研究 ·

榄香烯联合中频交变微电流抑制
胶质瘤 U251 细胞增殖毛 昀¹ 谢 青^{1△} 张北山² 路晓光¹ 梁 衡^{1,3} 陈 辰^{1,3} 唐劲天² 李利亚³

摘要 目的 探索榄香烯联合中频交变微电流对胶质瘤 U251 细胞活力、凋亡和周期的影响。**方法** 中频交变微电流作用胶质瘤 U251 细胞,筛选最佳作用参数;运用 CCK-8 法分析榄香烯不同药物浓度对 U251 细胞活力的影响;将 U251 细胞分为对照组、中频交变微电流组(50 kHz、150 mA、30 min)、榄香烯组(IC_{50} :235 μ mol/L)、中频交变微电流与榄香烯联合组,连续作用 3 天后,观察细胞形态,利用 CCK-8、流式细胞术分析中频交变微电流、榄香烯对胶质瘤 U251 细胞活力、凋亡和周期的影响。**结果** 中频交变微电流的最佳作用参数为:50 kHz、150 mA、30 min,榄香烯的 IC_{50} 为 235 μ mol/L;与对照组比较,中频交变微电流组、榄香烯组、联合组细胞存活率降低,分别为[(86.5 $\pm$ 0.3)%、(51.7 $\pm$ 2.3)%、(36.2 $\pm$ 1.0)% , $P<0.05$]。中频交变微电流组、榄香烯组、联合组的凋亡率分别为(17.2 $\pm$ 2.7)%、(47.5 $\pm$ 2.2)%、(68.5 $\pm$ 1.7)% ,均高于对照组[(4.4 $\pm$ 1.2)% , $P<0.05$] ;中频交变微电流组、联合组均将细胞阻滞于 G₂/M 期。**结论** 榄香烯联合中频交变微电流可抑制 U251 细胞的活力、促进细胞凋亡、改变细胞周期,能够协同抗肿瘤。

关键词 榄香烯;中频交变微电流;胶质瘤 U251 细胞;细胞周期;细胞凋亡

Elemene Combined with Alternating Current at Intermediate Frequency Inhibits Proliferation of Glioma U251 Cells MAO Yun¹, XIE Qing¹, ZHANG Bei-shan², LU Xiao-guang¹, LIANG Heng^{1,3}, CHEN Chen^{1,3}, TANG Jin-tian², and LI Li-ya³ 1 Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 2 Institute of Medical Physics and Engineering, Department of Engineering Physics, Tsinghua University, Beijing (100084); 3 Oncology Department of integrated traditional Chinese and Western Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing (100029)

ABSTRACT Objective To explore the effect of elemene combined with alternating current at intermediate frequency (ACIF) on the activity, apoptosis and cell cycle of glioma U251 cells. **Methods** ACIF interferes with glioma U251 cells, screening the best action parameters. CCK-8 method was applied to detect the effect of elemene concentration on the activity of U251 cells. U251 cells were exposed to the control group, ACIF group (50 kHz, 150 mA, 30 min), elemene group (IC_{50} :235 μ mol/L), ACIF and elemene combined group. After 3 days of continuous action, the cell morphology was observed. The effects of ACIF and elemene on survival rate, apoptosis and cell cycle of glioma U251 cells were analyzed by CCK-8 and flow cytometry. **Results** The optimum parameters of ACIF were 50 kHz, 150 mA and 30 min, and IC_{50} of elemene was 235 μ mol/L. The cell survival rates of ACIF group, the elemene group and the combined group were respectively (86.5 $\pm$ 0.3)%, (51.7 $\pm$ 2.3)% and (36.2 $\pm$ 1.0)%, which were statistically different from the control group ($P<0.05$). The apoptosis rate was (17.2 $\pm$ 2.7)%, (47.5 $\pm$ 2.2)% and (68.5 $\pm$ 1.7)%, respectively, in the ACIF group, elemene group and the combined group, which were

基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81372412)

作者单位:1. 北京中医药大学研究生院(北京 100029); 2. 清华大学工程物理系医学物理与工程研究所医疗新技术实验室(北京 100084); 3. 中日友好医院中西医结合肿瘤科(北京 100029)

通讯作者:李利亚, Tel: 010-84205733, E-mail: li.liya2007@163.com

△现在贵州医科大学附属医院中医科(贵阳 550001)

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20181023. 361

significantly higher than the control group $[(4.4 \pm 1.2)\%, P < 0.05]$. The cells of ACIF group and the combined group were arrested in the G_2/M phase. Conclusion Elemene combined with ACIF can inhibit the activity of U251 cells, promote cell apoptosis, and change cell cycle, which had synergistic effect in antitumor.

KEYWORDS elemene; alternating micro-current at intermediate frequency; glioma U251 cells; cell cycle; cell apoptosis

神经胶质瘤亦称胶质细胞瘤,简称为“胶质瘤”,发生于神经外胚层,是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤,占颅内原发性肿瘤的一半以上^[1]。手术、化疗和放疗是胶质瘤的常规治疗方式,但疗效仍不能令人满意;榄香烯注射液是我国自主研发的国家二类非细胞毒性抗肿瘤药物,从姜科植物温郁金(莪术)中提取,主要成分为 β -榄香烯,目前研究证明对胶质瘤、乳腺癌、肝癌等多种肿瘤细胞具有抑制作用,具有良好的临床疗效^[2]。

人类的生命活动存在有广泛的生物电效应,研究发现电流、电场具有良好的抗肿瘤效应,如肿瘤治疗电场已应用于胶质瘤的临床治疗^[3]。本课题组根据中频电流、电场的抗肿瘤效应,提出中频交变微电流(alternating current at intermediate frequency, ACIF)理论,研发出中频交变微电流治疗仪^[4]。本实验利用 ACIF 联合榄香烯作用胶质瘤 U251 细胞,初步探讨 ACIF 抑制肿瘤生长的机制和协同药物治疗胶质瘤的可能。

材料与方法

1 细胞株、药物与试剂 人胶质瘤 U251 细胞株(北京协和细胞库,批号:201706123577);榄香烯注射液(100 mg/20 mL,主要成分: β -榄香烯,大连华立金港药业有限公司,批号:1549252);CCK-8 试剂盒(碧云天生物技术有限公司,批号:093016170228);DMEM 培养基(美国 Gibco 公司,批号:31600034);胎牛血清(美国 Hyclone 公司,批号:SH31246);细胞 DNA 含量(细胞周期)即时检测试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司,批号:20170342);Annexin V-FITC/PI 双染细胞凋亡检测试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司,批号:KGA178)。

2 仪器设备 中频交变微电流治疗仪(清华大学医疗新技术实验室研发,专利号:2013105979038),主要参数:频率 0~500 kHz,电流 0~150 mA,正弦波。电极:铂金材质,L 状电极:铂金材质;多功能读数仪-酶标仪(美国 Thermo Scientific 公司,型号:Varioskan Flash);流式细胞分析仪(美国 BD 公司,型号:

FACS Calibur)。

3 细胞培养 将 U251 细胞培养于含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液,内含青霉素、链霉素(终浓度为 100 U/mL),放置于 37℃、5% CO_2 条件下常规培养,每 1~2 天更换新鲜培养基,当细胞贴壁生长达到 80% 左右时进行传代。进行实验时,将处于对数生长期的细胞用 PBS 洗 3 次,胰酶消化后,加入含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基终止消化,吹打混匀(避免气泡产生),吸入到离心管中离心,调整细胞数目至所需细胞浓度。

4 不同电流 ACIF 对 U251 细胞活力的影响 设置对照组:正常培养细胞;ACIF 组:作用参数为 50 kHz,30 min^[5],分为 6 组,分别予 50、70、90、110、130、150 mA 的电流刺激细胞,每组别设置 4 个复孔。取对数生长期的 U251 细胞,调整细胞浓度至 1×10^4 /mL,每孔 2 mL,接种于 24 孔板中,37℃、5% CO_2 的培养箱中培养 24 h 后,分别予中频交变微电流刺激 U251 细胞,每隔 24 h 刺激 1 次,共 3 次。刺激结束后,弃去培养基,每孔避光加入 0.5 mL 的 CCK-8 工作液,37℃、5% CO_2 的培养箱中避光孵育 2 h,用酶标仪检测 450 nm 波长处各孔的 OD 值,以对照组 OD 值为参数,计算各组细胞的存活率。细胞存活率(%) = 实验组 OD/对照组 OD $\times 100\%$ 。

5 不同榄香烯药物浓度对 U251 细胞活力的影响 设置对照组:正常培养细胞;榄香烯组:调整榄香烯的药物培养基浓度分别为:20、40、80、160、320、640 $\mu\text{mol/L}$ ^[6],每一浓度设置 4 个复孔。取对数生长期的 U251 细胞,调整细胞浓度至 1×10^4 /mL,每孔 2 mL,接种于 24 孔板中,37℃、5% CO_2 的培养箱中避光培养 24 h 后,换上含有上述榄香烯的药物培养基避光培养。培养 72 h 后,采用 CCK-8 法测定各组的 OD 值,方法同“4”项。

6 ACIF 联合榄香烯对 U251 细胞活力的影响及细胞形态学观察 设置对照组:正常培养细胞;ACIF 组:刺激参数为 50 kHz,150 mA,30 min;榄香烯组:物质的量浓度为 235 $\mu\text{mol/L}$ (IC_{50});联合组:ACIF +

榄香烯组。取对数生长期的 U251 细胞,调整细胞浓度至 $1.0 \times 10^4/\text{mL}$,每孔 2 mL,接种于 24 孔板中,每组 4 个复孔,37 ℃、5% CO_2 的培养箱中避光培养 24 h 后,榄香烯组与联合组分别换上 235 $\mu\text{mol/L}$ 的榄香烯药物培养基。每隔 24 h 分别予中频交变微电流作用于 ACIF 组与联合组 1 次,共 3 次。培养 72 h 后,用倒置显微镜观察细胞形态,采用 CCK-8 法测定各组的 OD 值,方法同“4”项。

7 流式细胞术检测 U251 细胞凋亡/死亡及细胞周期 分组方法同“6”项。取对数生长期的 U251 细胞,调整细胞浓度至 $1 \times 10^4/\text{mL}$,每孔 2 mL,接种于 24 孔板中,每组 8 个复孔,37 ℃、5% CO_2 的培养箱中避光培养 24 h 后,榄香烯组与联合组分别换上 235 $\mu\text{mol/L}$ 的榄香烯药物培养基。每隔 24 h 分别予中频交变微电流作用于 ACIF 组与联合组 1 次。

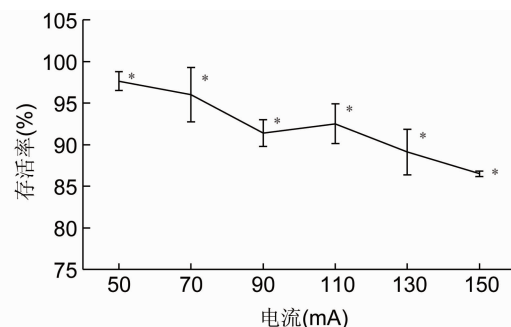
7.1 细胞凋亡/死亡 各组细胞用不含 EDTA 的胰酶消化搜集到离心管,于 2 000 r/min 离心 10 min,弃去上清液,用 PBS 洗涤 2 次,加入 500 μL 的 Binding Buffer 悬浮细胞,予 5 μL Annexin V-FITC 混匀后,再加入 5 μL Propidium Iodide 混匀,室温避光反应 10 min,流式细胞仪检测。

7.2 细胞周期 各组细胞用胰酶消化搜集到离心管,于 2 000 r/min 离心 10 min,弃去上清液,用 PBS 洗涤细胞 1 次,于 2 000 r/min 离心 5 min,搜集并调整细胞浓度为 $1 \times 10^6/\text{mL}$,取 1 mL 单细胞悬液离心,弃去上清液,在细胞中加入体积分数为 70% 的冷乙醇 500 μL 固定 2 h,4 ℃ 保存。2 000 r/min 离心 10 min,弃去上清液,加入 100 μL RNase A 37 ℃ 水浴 30 min,再加入 400 μL PI 染色混匀,4 ℃ 避光 30 min,流式细胞仪检测。

8 统计学方法 数据采用 SPSS 20.0 分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析进行多组间均数比较,采用 t 检验进行两组之间比较。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

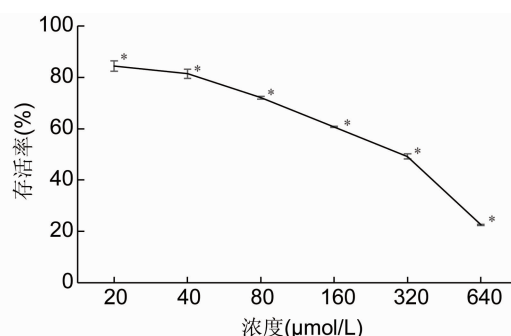
1 不同电流对 U251 细胞活力的影响(图 1) 随着电流的增大,细胞的活力呈下降的趋势,当 ACIF 的电流强度分别为 50、70、90、110、130、150 mA 时,U251 细胞的存活率分别为 $(97.7 \pm 1.1)\%$ 、 $(96.0 \pm 3.8)\%$ 、 $(91.4 \pm 1.6)\%$ 、 $(92.5 \pm 2.4)\%$ 、 $(89.1 \pm 2.7)\%$ 、 $(86.5 \pm 0.3)\%$,其中电流强度为 150 mA 时对 U251 细胞的抑制作用较明显,故选用 150 mA 作为实验参数。



注:对照组存活率 100%;与对照组比较,* $P < 0.05$

图 1 不同电流作用 U251 细胞存活率

2 不同榄香烯浓度抑制 U251 细胞的生长情况(图 2) 榄香烯对 U251 细胞的增殖具有明显的抑制作用,随着药物浓度的增大,榄香烯对 U251 的抑制作用逐渐增强,榄香烯抑制 U251 细胞的 IC_{50} 为 235 $\mu\text{mol/L}$,故本实验选用 235 $\mu\text{mol/L}$ 为工作浓度。



注:对照组存活率 100%;与对照组比较,* $P < 0.05$

图 2 不同浓度榄香烯作用 U251 细胞存活率

3 各组细胞增殖情况比较(图 3、4) 倒置显微镜下可见对照组细胞数目较多,大小均一、分布均匀,细胞贴壁生长状态,呈长梭形,细胞透亮度较大,折光性较好,增殖较快;ACIF 组细胞数目较对照组稍有减少,而榄香烯组、联合组可见细胞数目明显减少、细胞间连接减少,培养液中可见漂浮的细胞碎片,细胞形态呈皱缩、变小,其中联合组表现尤为明显;ACIF 联合榄香烯作用于 U251 细胞,细胞存活率为 $(36.2 \pm 1.0)\%$,相对于 ACIF 组、榄香烯组,U251 细胞存活率明显降低。

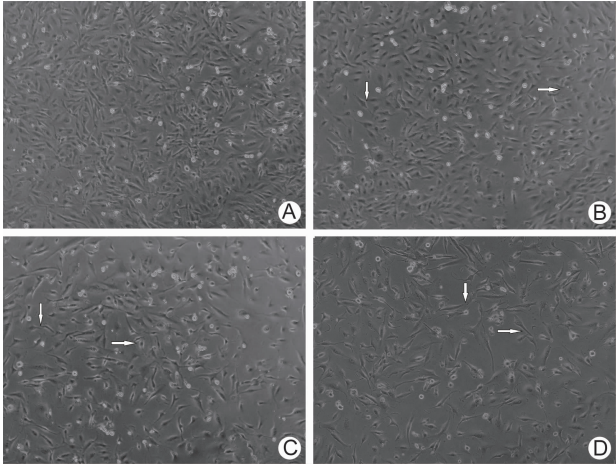
4 各组细胞凋亡/死亡比较(图 5,表 1) 与对照组比较,ACIF、榄香烯均能促进 U251 细胞凋亡($P < 0.05$);当 ACIF 联合榄香烯干预 U251 细胞后,U251 细胞凋亡率明显增加($P < 0.05$)。

5 各组细胞周期比较(表 2,图 6) 与对照组比较,ACIF 组 G_2/M 期细胞增多, G_0/G_1 期、S 期细胞减少,

表 1 各组细胞凋亡率比较 (%, $\bar{x} \pm s$)

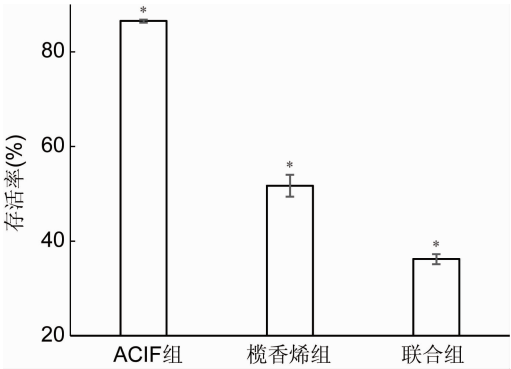
组别	n	活细胞	细胞碎片	早凋细胞	晚凋细胞	早凋 + 晚凋
对照	4	90.7 ± 1.1	5.0 ± 0.4	3.3 ± 1.3	1.1 ± 0.4	4.4 ± 1.2
ACIF	4	78.9 ± 0.5 *	4.0 ± 0.9 *	13.3 ± 1.4 *	3.9 ± 1.1 *	17.2 ± 2.7 *
榄香烯	4	50.1 ± 1.9 *	2.4 ± 0.7 *	32.1 ± 1.0 *	15.4 ± 1.5 *	47.5 ± 2.2 *
联合	4	29.4 ± 1.0 * [△] [▲]	2.2 ± 1.6 * [△] [▲]	48.1 ± 0.9 * [△] [▲]	20.4 ± 0.8 * [△] [▲]	68.5 ± 1.7 * [▲]

注:与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 ACIF 组比较, $^{\Delta}P < 0.05$; 与榄香烯组比较, $^{\blacktriangle}P < 0.05$



注:A 为对照组;B 为 ACIF 组;C 为榄香烯组;D 为联合组;
箭头表示实验组的细胞皱缩、变小,尤其联合组明显

图 3 各组细胞形态学观察结果 (×100)



注:与对照组比较, * $P < 0.05$

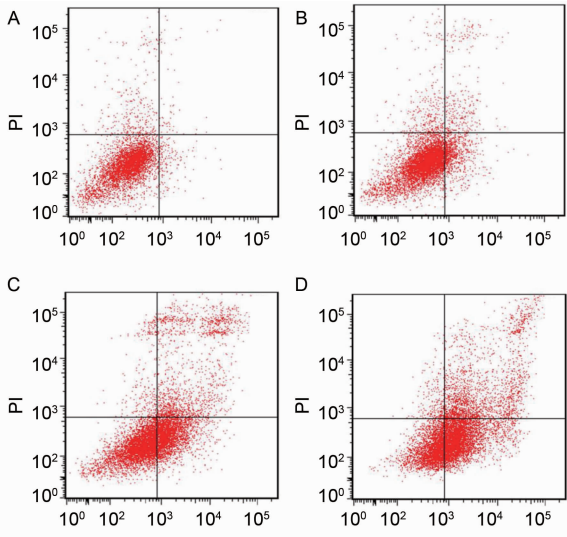
图 4 各组细胞存活率比较

将 U251 细胞阻滞于 G_2/M 期 ($P < 0.05$); 榄香烯组 G_0/G_1 期细胞明显减少, S 、 G_2/M 期细胞增多 ($P < 0.05$), 而联合组 G_0/G_1 期细胞减少, G_2/M 期细胞增加 ($P < 0.05$)。

表 2 各组细胞周期分布比较 (%, $\bar{x} \pm s$)

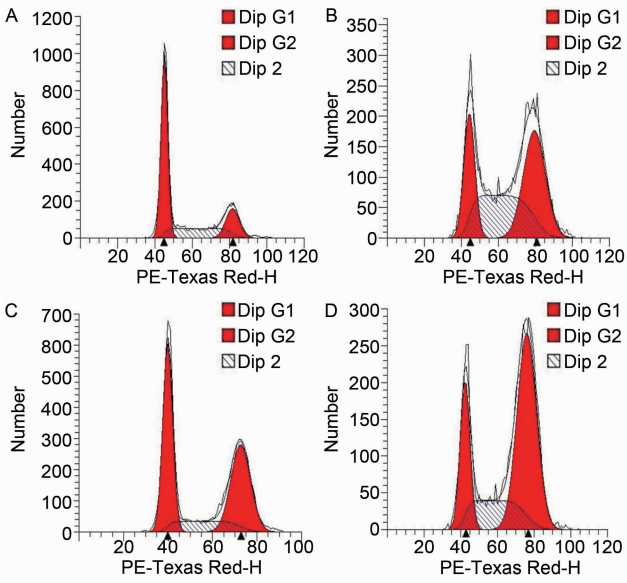
组别	n	G_0/G_1	S	G_2/M
对照	4	57.2 ± 2.7	23.1 ± 1.6	19.6 ± 1.6
ACIF	4	44.2 ± 2.0 *	15.4 ± 1.1 *	40.4 ± 1.0 *
榄香烯	4	22.9 ± 1.8 *	36.9 ± 1.3 *	40.1 ± 0.6 *
联合	4	21.2 ± 1.8 * [△]	20.9 ± 1.4 * [△] [▲]	57.1 ± 1.5 * [△] [▲]

注:与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 ACIF 组比较, $^{\Delta}P < 0.05$; 与榄香烯组比较, $^{\blacktriangle}P < 0.05$



注:A 为对照组;B 为 ACIF 组;C 为榄香烯组;D 为联合组;
左下方象限为正常 U251 细胞,左上方象限为细胞碎片,
右上方象限为晚期凋亡细胞,右下方象限为早期凋亡细胞,
早凋亡期加晚凋亡期细胞为总的凋亡率

图 5 各组 U251 细胞流式细胞图



注:A 为对照组;B 为 ACIF 组;C 为榄香烯组;D 为联合组

图 6 流式细胞仪检测各组 U251 细胞周期

讨 论

近年来,电流和电场作为无创、不良反应小的抗肿

瘤物理新技术,是肿瘤治疗的研究新热点。本实验室提出中频交变微电流的理论,已证实 ACIF 对肝癌 HepG2 细胞、胶质瘤 U251 细胞、乳腺癌 MCF-7 细胞等具有不同程度的抑制作用^[5,7]。ACIF 能够使肿瘤细胞产生脂囊泡、电穿孔等现象,从而影响膜蛋白功能;同时治疗仪电极片表面产生的氧化自由基、肿瘤细胞外的钙离子通过细胞膜上的电穿孔内流,造成细胞死亡^[8]。谢柳倩等^[9]用 ACIF 干预耐药株 MCF-7/Adr 后,结果显示 ACIF 能够降低耐药株 MCF-7/Adr 的 IC₅₀ 和耐药指数,并可以降低 P-gp 蛋白的表达水平,抑制肿瘤细胞内药物外排作用的发挥。榄香烯是中药莪术的提取物,具有化疗增敏、逆转肿瘤耐药和提高机体免疫功能的作用,已被广泛地应用于肿瘤疾病的临床治疗^[10]。Zhang H 等^[11]指出榄香烯下调胶质瘤细胞 Survivin 基因的表达水平,从而抑制细胞增殖、诱导凋亡,其机制亦与抑制 c-myc、hTERT 基因 mRNA 蛋白的表达相关^[12];榄香烯能够降低胶质瘤细胞外调节蛋白激酶的磷酸化水平并减低 Bcl-2 等蛋白的表达^[13]。宋颖等^[14]发现榄香烯阻断内皮祖细胞分化过程中的 Notch 信号通路,从而限制内皮祖细胞参与肿瘤血管的生成,另外榄香烯亦可降内皮祖细胞 VEGF 的表达水平。

本实验利用自主研发的中频交变微电流治疗仪干预 U251 细胞,在作用参数筛选方面,结果可以看出随着电流大小的增加,细胞活力呈下降趋势,说明 ACIF 能够抑制 U251 细胞的增殖,与既往实验结果符合^[5],故选择实验参数为:50 kHz、150 mA、30 min。细胞增殖及凋亡异常是恶性肿瘤的特征之一,肿瘤细胞常表现为过度增殖及凋亡减少,在胶质瘤等恶性肿瘤的发生、发展过程中,几乎都存在细胞凋亡异常^[15],而细胞凋亡异常涉及如 BCL-2 家族、凋亡蛋白抑制家族等一系列基因激活、细胞通路调控等^[16],因此榄香烯可以通过抑制 U251 细胞增殖和/或诱导凋亡而发挥临床疗效^[11]。本实验采用流式细胞术 Annexin V-FITC/PI 双染法检测 U251 细胞的凋亡情况,结果表明 ACIF 和榄香烯均可以通过诱导细胞凋亡来抑制 U251 细胞的生长,并且 ACIF 诱导 U251 细胞凋亡的程度较榄香烯弱。ACIF 与榄香烯联合干预 U251 细胞时,联合组凋亡率明显高于其他组别的凋亡率,表明 ACIF 能够协同榄香烯促进 U251 细胞的凋亡。

细胞周期的异常调控能够加速恶性肿瘤细胞的异常增殖,其原因主要是细胞周期限速点(G₁/S、G₂/M)的失效,因此阻断细胞周期中 DNA 合成及分裂可以抑制肿瘤细胞的恶性增殖。本实验表明 ACIF 将

U251 细胞阻滞于 G₂/M 期,说明 ACIF 能够改变 U251 的细胞周期,导致肿瘤细胞复制时间的延长,达到抑制 U251 细胞增殖的目的;榄香烯干预 U251 细胞后,S、G₂/M 期细胞数目明显增多,说明榄香烯能够改变 U251 细胞的周期,榄香烯阻断胶质瘤细胞周期与抑制 Bcl-2、hTERT/mRNA 的表达,并产生凋亡小体相关^[17];ACIF 与榄香烯联合应用时导致 U251 细胞发生 S 期和 G₂/M 阻滞,尤以 G₂/M 期阻滞明显,提示 ACIF 和榄香烯可能阻滞 U251 细胞在 G₂/M 期,抑制 U251 细胞的增殖并诱导其凋亡。

实验表明 ACIF 能够抑制胶质瘤 U251 细胞的增殖,与榄香烯联合应用时表现出协同抗肿瘤作用,其抑制胶质瘤生长的机制与诱导细胞凋亡、阻断细胞周期相关;ACIF 抗肿瘤的研究为胶质瘤的治疗提供了新的思路,但其作用机制尚需进一步深入探讨。

利益冲突: 本研究由国家自然科学基金项目(No. 81372412)资助,实验在清华大学工程物理系医学物理与工程研究所医疗新技术实验室开展,与其他基金项目和机构无利益冲突,作者之间、作者署名排序均无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Cheng LG, He W, Zhang HX, et al. Intraoperative contrast enhanced ultrasound evaluates the grade of glioma[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016 (2): 1-9.
- [2] Kyriakis JM, Avruch J. Mammalian MAPK signal transduction pathways activated by stress and inflammation: a 10-year update[J]. Physiol Rev, 2012, 92(2): 689-737.
- [3] Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 314 (23): 2535-2543.
- [4] 吴祖河, 武建安, 王亨, 等. 一种集成中频电流电场刺激设备[P]. 中国, 2013105979038. 2013-11-22.
- [5] 马骏. 中频交变电流对人乳腺癌(MCF-7)抑制作用的初步探究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [6] 冯海滨, 陈芙蓉, 王静, 等. 榄香烯联合替莫唑胺对胶质瘤细胞株杀伤作用的研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2015, 14(2): 122-125.
- [7] 谢青, 王晓文, 汪悦, 等. 中频交变电流联合紫杉醇抗乳腺癌 MCF-7 细胞作用的研究[J]. 中日友好医院学报, 2017, 31(1): 26-30.

- [8] Tong JQ, Liu RT, Zhao LY, et al. Inhibiting human breast cancer cells (MCF-7) with alternating micro-current at intermediate frequency (ACIF) *in vitro* and *in vivo* [C]. Beijing: IFMBE Proceedings, 2013: 1596 – 1599.
- [9] 谢柳倩, 马骏, 王晓文, 等. 中频交变微电流影响人乳腺癌细胞耐药性的初步研究[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(16): 2251 – 2255.
- [10] Li J, Jun Yu, Liu A, et al. Beta-Elementene against human lung cancer via up-regulation of P53 protein expression to promote the release of exosome[J]. Lung Cancer, 2014, 86 (2) : 144 – 150.
- [11] Zhang H, Xu F, Xie T, et al. β -elemene induces glioma cell apoptosis by downregulating survivin and its interaction with hepatitis B X-interacting protein [J]. Oncol Rep, 2012, 28(6): 2083 – 2090.
- [12] 俞雯雯, 张航, 葛卫红, 等. β -榄香烯诱导人脑胶质瘤 U251 细胞凋亡的机制研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2015, 38(4): 451 – 455.
- [13] Zhu TZ, Li XM, Luo LH, et al. β -elemene inhibits proliferation through crosstalk between glia maturation factor β and extracellular signal-regulated kinase 1/2 and impairs drug resistance to temozolomide in glioblastoma cells [J]. Mol Med Rep, 2014, 10 (2) : 1122 – 1128.
- [14] 宋颖, 孟晓, 刘云鹏, 等. β -榄香烯对肿瘤细胞上清液诱导的大鼠骨髓来源内皮祖细胞 VEGF 及 VEGFR-2 表达的影响[J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(10): 917 – 920.
- [15] Albesiano E, Han JE, Lim M. Mechanisms of local immunoresistance in glioma [J]. Neurosurg Clin N Am, 2010, 21(1): 17 – 29.
- [16] Delbridge AR, Strasser A. The BCL-2 protein family, BH3-mimetics and cancer therapy [J]. Cell Death Differ, 2015, 22(7): 1071 – 1080.
- [17] 陈春美, 杨卫忠, 王春华. 榄香烯诱导人脑胶质瘤 U251 细胞凋亡及对端粒酶活性和 hTERT 表达影响的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2006, 33(5): 280 – 283.

(收稿: 2017 – 12 – 29 在线: 2018 – 12 – 17)

责任编辑: 赵芳芳

2019 年第三十四届全国危重病急救医学学术交流会征文通知

2019 年第三十四届全国危重病急救医学学术交流会拟定于 2019 年 11 月在武汉召开,会议由中国中西医结合学会急救医学专业委员会主办,武汉市第一医院承办,现将征文事宜通知如下。

征文内容 中西医结合急救医学的基础、临床科研进展;脓毒症的国际、国内研究成果交流、回顾和展望;中西医结合急救医学治疗的新技术、新进展;急救医学领域的临床治疗成果;老年多脏器功能不全的诊断与治疗;急救护理。

征文范围 (1)中医、西医、中西医结合的内科、外科、妇科、儿科、神经科、五官科、麻醉、急诊、ICU、血液净化、医学检验、医学影像、窥镜、创伤、中毒、烧伤、微创治疗、护理、心理、干细胞移植医学等专业的临床、基础研究论文;(2)全身炎症反应综合症及脓毒症、多脏器功能不全综合症、危重病临床监测新技术、急救用药、急诊、ICU、干细胞移植医学质量控制标准、急救医疗行政管理和危重病急救医学领域的循证医学研究等方面的论文。

征文要求 (1)全文 3000 字以内,附 400 字中英文摘要(包括目的、方法、结果、结论),要求标点符号准确,著者顺序排列,自留底稿;(2)投稿以 word 文档格式,投稿邮箱:wdqklm@sina.com,注明“会议征文”;(3)截稿日期:2019 年 8 月 30 日(以发送电子邮件时间为准)。