

· 基础研究 ·

消痔灵注射液对膀胱癌 EJ 细胞生长抑制作用研究

周 洁^{1,2} 李国浩^{1,2} 侯 菁^{1,2} 王祖梅^{3,4} 王浩明^{1,2} 高文喜^{1,2}

摘要 **目的** 研究消痔灵注射液对膀胱癌 EJ 细胞生长的抑制作用及其机制。**方法** 将膀胱癌 EJ 细胞用不同浓度消痔灵溶液(1、2、3、4、6、8、10 g/L)处理,另设对照组。采用 CCK-8 法检测消痔灵溶液作用不同时间(12、24、48 h)对 EJ 细胞增殖的抑制作用;采用流式细胞术观察 EJ 细胞生长抑制情况;吖啶橙/溴化乙锭(AO/EB)荧光染色进一步观察其凋亡诱导作用;采用 Western Blot 检测 Caspase-3、Bax 及 Bcl-2 蛋白表达。**结果** 消痔灵对 EJ 细胞生长有明显的抑制作用,且在消痔灵浓度低于 6 g/L 时随作用浓度增高抑制率显著增加($P<0.01$),作用时间延长对增殖抑制率也有一定影响($P<0.05$)。流式细胞分析显示细胞在消痔灵作用后被阻滞在 G_0/G_1 期,且随给药浓度增高细胞凋亡率明显增高($P<0.01$)。AO/EB 染色显示 EJ 细胞凋亡形态学特征与药物作用时间和浓度有明显的相关性。Western Blot 结果显示,与对照组比较,消痔灵组 Caspase-3 及 Bax 蛋白的表达水平增高($P<0.05$),Bcl-2 蛋白表达水平降低($P<0.05$)。**结论** 消痔灵注射液对膀胱癌细胞生长有显著的抑制作用,可能与其阻断细胞增殖周期及诱导癌细胞凋亡有关。

关键词 消痔灵注射液;膀胱癌;EJ 细胞;细胞凋亡

Inhibitory Effect of Xiaozhiling Injection on the Growth of EJ Bladder Cancer Cells ZHOU Jie^{1,2}, LI Guo-hao^{1,2}, HOU Jing^{1,2}, WANG Zu-mei^{3,4}, WANG Hao-ming^{1,2}, and GAO Wen-xi^{1,2} 1 Department of Urology, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan(430061); 2 Department of Urology, Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Wuhan(430074); 3 Preventive Treatment Center, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan(430061); 4 Preventive Treatment Center, Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Wuhan(430074)

ABSTRACT **Objective** To study the inhibitory effect of Xiaozhiling Injection on the growth of EJ bladder cancer cells and its mechanism. **Methods** EJ cells were treated with Xiaozhiling Injection of different concentrations(1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 g/L), and a control group was set up. The CCK-8 method was used to detect the inhibitory effect of Xiaozhiling Injection on the proliferation of EJ cells at different times(12, 24, 48 h). The growth inhibition of EJ cells was confirmed by flow cytometry analysis. Acridine orange/ethidium bromide(AO/EB) staining was used to assess apoptosis induction. Western Blot was used to detect the proteins expressions of Caspase-3, Bax and Bcl-2. **Results** Xiaozhiling Injection showed a significant inhibitory effect on EJ bladder cancer cells. When the Xiaozhiling Injection concentration was lower than 6 g/L, the inhibition rate was significantly increased as the concentration increased($P<0.01$). The treatment duration also increased the growth inhibition rate($P<0.05$). Flow cytometry analysis showed that EJ cells treated with Xiaozhiling Injection were arrested in G_0/G_1 phase, and the cell apoptosis rate was significantly increased with increasing Xiaozhiling Injection concentration($P<0.01$). AO/EB staining showed that the morphological characteristics of apoptosis in EJ cells treated with Xiaozhiling Injection were obviously related to the concentration and treatment duration. Compared with the control group, the Xiaozhiling Injection group exhibited markedly higher expression levels of the Caspase-3 and Bax proteins($P<0.05$), and a markedly lower expression level of Bcl-2($P<0.05$). **Conclusions** Xiaozhiling Injection

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(No. 2016CFB524)

作者单位:1. 湖北省中医院泌尿外科(武汉 430061); 2. 湖北省中医药研究院泌尿外科(武汉 430074); 3. 湖北省中医院治未病中心(武汉 430061); 4. 湖北省中医药研究院治未病中心(武汉 430074)

通讯作者:高文喜; Tel: 027-87748248, E-mail: gwx203@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200923. 185

tion showed a significant inhibitory effect on bladder cancer cell growth. The mechanisms might be related to blockade of the cell growth cycle and the induction of cancer cell apoptosis.

KEYWORDS Xiaozhiling Injection; bladder cancer; EJ cell; cell apoptosis

膀胱癌是常见的泌尿系肿瘤之一,在中国发病率持续升高^[1],严重威胁着国人的生命和健康。目前,针对早期膀胱癌,以腔内微创手术治疗为主,对于肌层浸润性的膀胱癌,则采用膀胱全切的手术方式,而部分晚期患者甚至失去了手术治疗的机会。另外,膀胱癌有易复发的特性,微创手术后一般需采取相应的腔内灌注化疗^[2,3]。然而目前的化疗药物预防复发的效果有限,而且经常合并有严重的不良反应^[4],开发新型的化疗药物具有重要意义。

消痔灵是我国自主研制的中药复方制剂,其主要成分为五倍子鞣酸和明矾,以往将其作为局部注射药物治疗痔疮、息肉,近年来其治疗范围不断扩展,已经被应用到血管瘤、囊肿等疾病^[5,6]。文献报道其对肝癌^[7]、胃癌^[8,9]等肿瘤的生长有抑制作用,多项研究证实了其预防膀胱癌术后复发的作用^[10-12]。有关消痔灵对膀胱癌细胞生长作用的基础研究较少,其作用机制仍不明。为进一步明确其作用机制,本实验以膀胱癌 EJ 细胞系为研究对象,探讨消痔灵对于膀胱癌细胞的作用机制。

材料与方法

1 细胞 膀胱癌 EJ 细胞系由武汉华联科生物科技有限公司提供(货号:HLK-20150130)。

2 药物、主要试剂及仪器 消痔灵注射液(40 g/L,按明矾浓度计算)购自吉林省集安益盛药业股份有限公司(批号:12041901);CCK-8 试剂盒购自北京白鲨生物科技有限公司(货号:BS350B);Annexin V-FITC/PI 双染细胞凋亡检测试剂盒(货号:40302ES60)、细胞周期检测试剂盒(货号:40301ES60)及核糖核酸酶 A (RNase A,货号:10406ES03)购自上海翊圣生物科技有限公司;吖啶橙/溴化乙锭(AO/EB)染色试剂盒(货号:CA1140)购自北京索莱宝公司;RIPA 裂解液(货号:W1689)、BCA 蛋白浓度测定试剂盒(货号:W1712)、Caspase-3、Bax、Bcl-2、GAPDH 一抗(货号分别为 PAB33236、PAB30040、PAB33274、PAB36269)及二抗(货号:SAB43714)购自武汉 Bioswamp 公司;胎牛血清(货号:SH30070.03E)和 RPMI-1640 培养基(货号:SH30809.01B)购自美国 Hyclone 公司。电泳仪(型号:mini protean 3 cell,美国 BIO-RAD 公司);分析天平(型号:MS105DU,德国 Mettler Toledo 公司);流式细胞仪(型号:FACSAria,美国 BD 公司),酶标仪(型号:GF-

M3000,山东高密彩虹分析仪器公司);荧光倒置显微镜(型号:DV-70,日本 Olympus 公司);全自动化学发光分析仪(型号:Tanon-5200,上海天能公司)。

3 细胞培养 细胞复苏后置于含青霉素和链霉素的无血清 RPMI-1640 培养基中,并于 37 ℃、5% CO₂ 的加湿细胞培养箱内培养。

4 检测指标及方法

4.1 CCK8 法测定细胞增殖抑制率 取对数生长期 EJ 细胞,胰蛋白酶消化后收集,血细胞计数板计数法调整细胞浓度为 1×10^5 /mL,接种于 96 孔板。细胞培养 24 h 后弃去培养液,消痔灵溶液用 RPMI-1640 培养液稀释成不同浓度(1、2、3、4、6、8、10 g/L),实验组加入以上各浓度消痔灵溶液,对照组加入 RPMI-1640 培养液,每浓度 3 个复孔,相同条件下分别培养 12、24、48 h 后,弃上清液。加入 CCK-8,震荡均匀,450 nm 波长处测 OD 值,计算细胞生长抑制率,细胞生长抑制率(%) = $(1 - OD_{\text{实验组}} / OD_{\text{对照组}}) \times 100\%$ 。每组实验至少重复 3 次,下同。

4.2 流式细胞仪分析细胞 周期取对数生长期 EJ 细胞,胰蛋白酶消化后收集,血细胞计数板计数法调整细胞浓度为 1×10^5 /mL,接种于 6 孔板。细胞培养 24 h 后弃去培养液,消痔灵溶液用 RPMI-1640 培养液稀释成不同浓度(2、4、10 g/L),实验组加入以上浓度消痔灵溶液,对照组加入 RPMI-1640 培养液。相同的条件下培养 24 h 后,胰蛋白酶消化收集细胞,1 000 r/min 置离心机中离心 5 min,PBS 洗 2 次,以预冷 70%乙醇固定,1 500 r/min 离心 5 min,PBS 洗 1 次,加入 PI 及 RNase A,4 ℃ 避光孵育 30 min。流式细胞仪检测细胞周期。

4.3 流式细胞仪分析细胞凋亡 细胞培养及加药分组同 4.2,胰蛋白酶消化收集细胞后,1 000 r/min 置离心机中离心 5 min,用 4 ℃ 的 PBS 洗 2 次,加入 AnnexinV-FITC 和 PI,室温避光孵育 15 min,流式细胞仪检测细胞凋亡。总凋亡率(%) = 早期凋亡率(右下象限) + 晚期凋亡率(右上象限)。

4.4 细胞 AO/EB 染色 细胞收集及加药分组同 4.2,加药后相同的条件下培养 24、48 h,胰蛋白酶消化收集细胞,1 000 r/min 置离心机中离心 5 min,制备细胞悬液。AO/EB 混合荧光染色液用 PBS 缓冲液配制,取 100 μL 细胞悬液加 4 μL 荧光染色液,30 s

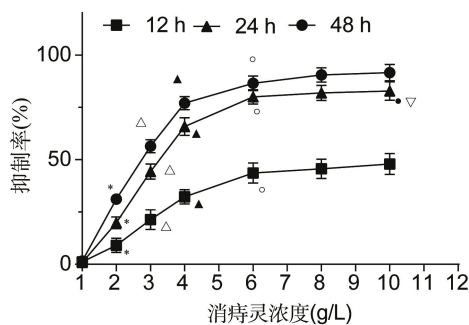
后在荧光显微镜蓝色激发光下观察并拍照。计算细胞凋亡率, 凋亡率 (%) = (早期凋亡细胞数 + 晚期凋亡细胞数) / 总细胞数 × 100%。

4.5 Caspase-3、Bax、Bcl-2 蛋白表达检测 采用 Western Blot 检测。取对数生长期 EJ 细胞, 胰蛋白酶消化调整细胞浓度, 以 $2 \times 10^5/\text{mL}$ 的细胞密度接种于 6 孔板。实验组加入消痔灵溶液 (1.5 g/L), 同时设立对照组, 培养箱孵育 24 h, 收集细胞, 提取细胞总蛋白, BCA 试剂盒进行蛋白定量。SDS-PAGE 电泳分离, 转膜, 封闭。加入一抗 (Caspase-3、Bax、Bcl-2) 4 ℃ 孵育过夜, 加入辣根过氧化物酶标记的二抗室温孵育 2 h, 加入 ECL, 曝光显影, 以 anti-GAPDH 进行标化, 根据灰度值做蛋白定量分析。

5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间差异比较采用方差分析或 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

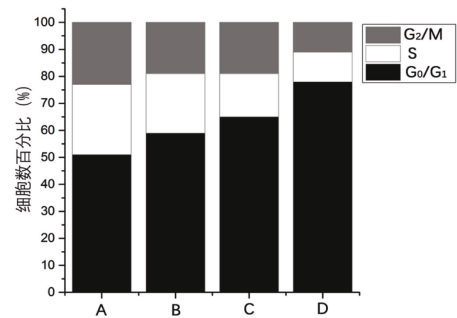
1 各组 EJ 细胞生长抑制率比较 (图 1) 消痔灵对 EJ 细胞作用时间越长, 增殖抑制率越高 ($P < 0.05$)。随着消痔灵浓度增高, 对 EJ 细胞增殖抑制作用逐渐增强。1、2、3、4、6 g/L 消痔灵组的细胞增殖抑制率两两组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 而作用浓度为 8、10 g/L 组组间比较增殖抑制率差异不明显 ($P > 0.05$)。



注: 与 1 g/L 组比较, * $P < 0.01$; 与 2 g/L 组比较, $\Delta P < 0.01$; 与 3 g/L 组比较, $\Delta P < 0.01$; 与 4 g/L 组比较, $\circ P < 0.01$; 与 12 h 组比较, $\bullet P < 0.01$; 与 48 h 组比较, $\nabla P < 0.05$

图 1 消痔灵对 EJ 细胞增殖的影响

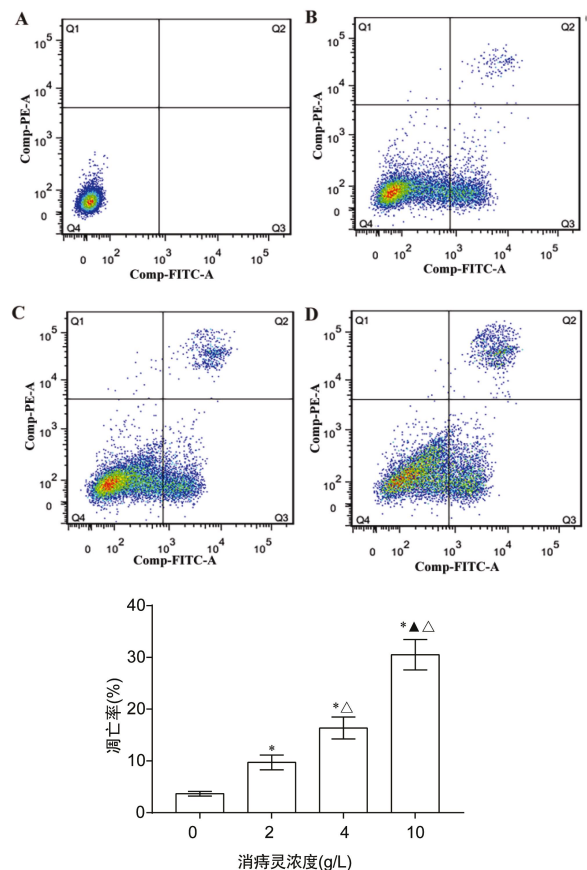
2 各组 EJ 细胞周期比较 (图 2) 与对照组比较, 随着消痔灵浓度增加, G_0/G_1 期的细胞所占比率逐渐增加 ($P < 0.05$)。消痔灵浓度为 10 g/L 时, G_0/G_1 期细胞百分比相对对照组提高 50% ($P < 0.05$)。



注: A 为对照组; B、C、D 分别为消痔灵 2、4、10 g/L 组

图 2 各组 EJ 细胞周期比较

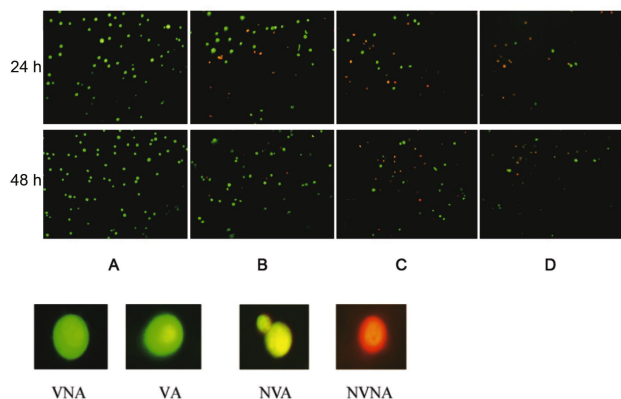
3 各组 EJ 细胞凋亡率比较 (图 3) 与对照组比较, 给予消痔灵后处于凋亡早期 (右下象限) 及晚期 (右上象限) 的细胞数占比均增高 ($P < 0.01$)。不同浓度 (2、4、10 g/L) 的消痔灵及对照组 EJ 细胞凋亡率分别为 $(9.72 \pm 1.45)\%$ 、 $(16.36 \pm 2.11)\%$ 、 $(30.5 \pm 2.93)\%$ 、 $(3.68 \pm 0.45)\%$ 。各组凋亡率差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。



注: A-D 为不同浓度消痔灵处理后流式细胞术结果; A 为对照组; B 为 2 g/L 组; C 为 4 g/L 组; D 为 10 g/L 组; E 为流式凋亡率比较图; 与对照组比较, * $P < 0.01$; 与 2 g/L 组比较, $\Delta P < 0.01$; 与 4 g/L 组比较, $\Delta P < 0.01$

图 3 各组 EJ 细胞凋亡率比较

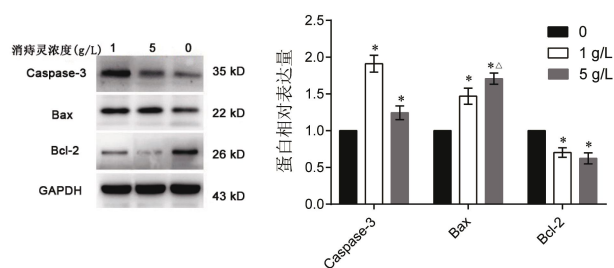
4 各组 EJ 细胞凋亡情况比较(图 4) 不同浓度(2、4、10 g/L)的消痔灵作用于 EJ 细胞 24 h 及 48 h 后,细胞出现了明显的形态学及荧光颜色的变化。与对照组比较,处于 VA 或 NVA 状态细胞数明显增多,大量细胞内出现红色的凋亡小体。且 10 g/L 消痔灵作用 48 h 组凋亡细胞比率[(80.51±3.52)%]明显高于对应的 24 h 组[(70.77±6.30)%], $P<0.05$ 。



注:A 为对照组,B、C、D 组消痔灵浓度分别为 2、4、10 g/L; VNA 为正常细胞;VA 为早期凋亡细胞;NVA 为晚期凋亡细胞; NVNA 为坏死细胞

图 4 各组 EJ 细胞凋亡情况比较 (×400)

5 各组凋亡相关蛋白表达比较(图 5) 与对照组比较,消痔灵组 Bax 及 Caspase-3 的表达量增高($P<0.05$),5 g/L 消痔灵组 Bax 表达明显高于 1 g/L 组($P<0.05$),消痔灵组 EJ 细胞的 Bcl-2 表达量降低($P<0.05$)。



注:A 为消痔灵处理组(1、5 g/L)及对照组的 Western Blot 条带图;B 为各凋亡相关蛋白条带灰度值相对于对照组的比值图;0 为对照组;与对照组比较,* $P<0.05$;与 1 g/L 组比较,△ $P<0.05$

图 5 各组凋亡相关蛋白表达比较

讨论

消痔灵是我国自主研发的复方中药制剂,主要成分为五倍子提取物鞣酸和明矾。因为其收敛、止血、凝

固蛋白等作用,早期多用于痔疮、息肉等疾病的治疗^[5,6]。2001 年就有消痔灵局部注射治疗膀胱癌的临床报道,其注射部位局部肿瘤组织完全脱落,原基底膀胱壁形成凹陷状改变,周围黏膜水肿隆起,且膀胱癌复发率仅为 26.7%^[13]。以往认为,其抑制肿瘤的作用机制与治疗痔疮类似,促使蛋白凝固,导致肿瘤血管血栓形成,破坏肿瘤供养血管,使肿瘤组织血液供应障碍,缺血坏死,从而达到抑制肿瘤生长的作用。这方面的报道较多,是基于五倍子收敛作用和明矾致炎作用为基础的作用机制,已经在动物肿瘤模型病理分析中得以证明^[14,15]。

随着腔内技术的改进,膀胱肿瘤电切术成为早期膀胱癌的标准治疗方式。有多个文献报道了膀胱肿瘤术后联合使用化疗药和消痔灵预防膀胱肿瘤术后复发的报告^[10-12],发现联合给药对膀胱肿瘤复发的抑制效果优于目前常用的膀胱灌注化疗药物,引起的副作用较小。而且,近年研究发现消痔灵对于多种恶性肿瘤有一定的抑制作用^[16,17]。消痔灵是否能够通过其他机制抑制膀胱癌生长,值得进一步深入研究。

细胞凋亡是细胞在一定的生理或病理条件下受多种基因调控的主动地、程序化的死亡过程,线粒体通路在细胞凋亡机制中起着关键作用,Bax 和 Bcl-2 是该通路中功能相对立的一对最重要的调控基因,Bcl-2 蛋白阻止细胞凋亡,而 Bax 蛋白是重要的促细胞凋亡基因^[18]。Caspase-3 是凋亡过程中最重要的凋亡执行蛋白酶,位于线粒体凋亡通路的下游^[19]。崔艳等^[16]研究消痔灵对荷 H₂₂ 肝癌小鼠的影响发现其诱导肝癌细胞凋亡可能与上调 Bax 蛋白的表达而下调 Bcl-2 蛋白的表达有关。本次研究显示消痔灵抑制膀胱癌细胞生长呈现出明显时间和剂量依赖性,流式细胞分析进一步表明加药浓度与膀胱癌细胞凋亡率明显相关,加药后细胞在荧光显微镜下显示出明显的凋亡形态学特征且凋亡率随浓度增大而提高,凋亡相关蛋白 Caspase-3、Bax 表达明显增高及凋亡抑制蛋白 Bcl-2 表达下调表明其凋亡诱导作用与 Bax/Bcl-2 通路有关。另外有报道消痔灵对于胃癌细胞生长的抑制作用呈现出明显的时间和浓度依赖性,且可能与凋亡相关蛋白 P₅₃ 有关^[17],提示消痔灵诱导细胞凋亡过程中可能有多种凋亡相关蛋白参与。消痔灵主成分鞣酸治疗肿瘤的研究国内外均有报道,鞣酸抑制肿瘤细胞生长的作用机制包括细胞生长周期阻滞和诱导凋亡等多个方面^[20-22],可能是其对肿瘤细胞发挥抑制作用的主要成分。而郝剑等^[23]研究发现明矾能够抑制肝癌细胞增殖,使肝癌细胞阻滞于 G₁ 期,并促进其凋亡,

其机制可能与促进 TGF- β_1 、p21 表达及下调 Cyclin E 表达有关。本次实验也利用流式细胞技术研究了消痔灵对膀胱癌细胞增殖周期的影响,发现膀胱癌细胞在消痔灵作用后被阻断在 G₀/G₁ 期,且呈浓度依赖性。进一步研究相关细胞周期调控蛋白表达情况有利于明确其作用位点。

中药可以通过激发自主免疫发挥抗肿瘤作用^[24,25],朱玉云等^[26]研究发现消痔灵发挥抗肿瘤作用的同时提高了荷瘤鼠胸腺和脾脏等免疫器官的指数,激发自主免疫可能是消痔灵抗肿瘤的另一个重要作用机制。笔者团队进行了消痔灵联合羟基喜树碱预防膀胱癌术后复发的研究,发现低浓度消痔灵的联合使用就可以明显降低膀胱癌的复发率^[27],而高剂量消痔灵使用时由于炎症反应患者常无法耐受。消痔灵是否能通过类似于卡介苗膀胱灌注激活局部免疫的机制抑制膀胱癌生长,也是需要研究的问题。因消痔灵注射液含有明矾等致炎物质,其导致的非特异性免疫反应限制了其膀胱灌注的使用。调整成份配比,减轻其引起的局部炎症反应是后续体内实验研究的关键,进一步明确其作用机制将推进其开发使用。

我国各种肿瘤发病率不断提高,而中药作为我国传统医学的精髓,因其具有多靶点、多效应、不良反应低等优点,在肿瘤治疗中占有越来越重要的地位,抗癌中药的开发对于包括膀胱癌在内的肿瘤治疗具有重要意义^[28,29]。

利益冲突: 本研究不存在任何利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016[J]. Eur Urol, 2017, 71(3): 447-461.
- [3] 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等主编. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 98.
- [4] Li T, Xing Y, Liu SC, et al. Long-term versus short-term intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of the published results of randomized clinical trials[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2014, 34(5): 706-715.
- [5] 李振宇, 黄廷宏. 消痔灵注射液临床应用综述[J]. 北方药学, 2019, 16(11): 131-132, 193.
- [6] 于森, 管仲安. 国内消痔灵应用现状综述[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(55): 123-124.
- [7] 金鑫, 姚良苹, 卢云, 等. 消痔灵体外诱导肝癌细胞 HepG2 凋亡的实验研究[J]. 青岛大学医学院学报, 2011, 47(6): 514-516.
- [8] 秦庆亮, 马雪银, 曹桂红, 等. 局部注射消痔灵治疗胃癌[J]. 第四军医大学学报, 2000, 21(8): 961-963.
- [9] 秦庆亮, 刘海燕, 张本华, 等. 局部注射消痔灵促进胃癌细胞凋亡的初步研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2002, 19(4): 237-238.
- [10] 陈立坤, 韩瑞霞, 韩瑞敏, 等. 中西医结合治疗预防非肌层浸润性膀胱癌术后复发的临床研究[J]. 中医学报, 2016, 44(4): 80-82.
- [11] 胡森, 童占彪, 张栋邦, 等. 消痔灵联合羟基喜树碱后膀胱灌注防治初发非肌层浸润性膀胱癌术后复发的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(18): 5132-5133.
- [12] 代静, 曲砚青, 李思源. 消痔灵联合羟基喜树碱膀胱灌注预防膀胱癌术后复发效果及对生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(33): 3713-3714.
- [13] 江少波. 局部注射“消痔灵注射液”治疗膀胱肿瘤的分析[J]. 浙江医学杂志, 2001, 3(10): 750.
- [14] 李安琪, 尹燕明, 秦庆亮, 等. 局部应用消痔灵抗小鼠 S-180 实体瘤研究[J]. 介入放射学杂志, 2001, 10(5): 296-297.
- [15] 齐树斌. 消痔灵注射对直肠及直肠癌组织影响的观察[J]. 中国现代医生, 2007, 45(1): 20.
- [16] 崔艳, 肖曼丽. 瘤体内注射消痔灵对荷 H22 肝癌小鼠凋亡蛋白表达的影响[J]. 中医药学刊, 2006, 24(9): 1697-1698.
- [17] 姚良苹, 祁鹏, 陈鹏, 等. 消痔灵体外诱导肝癌细胞 HepG2 凋亡及其对 P53、nm23-H1 表达影响的研究[J]. 医学理论与实践, 2012, 25(10): 1143-1144.
- [18] Volkman N, Marassi FM, Newmeyer DD, et al. The rheostat in the membrane: BCL-2 family proteins and apoptosis[J]. Cell Death Differ, 2014, 21(2): 206-215.
- [19] Savitskaya MA, Onishchenko GE. Mechanisms of apoptosis[J]. Biochemistry (Mosc), 2015, 80(11): 1393-1405.
- [20] Cai Y, Zhang J, Chen NG, et al. Recent advances in anticancer activities and drug delivery systems of tannins[J]. Med Res Rev, 2017, 37(4): 665-701.
- [21] 耿娜娜, 吴明松, 郑翔, 等. 单宁酸抗肿瘤作用机制的探讨[J]. 医学分子生物学杂志, 2018, 15(2): 105-109.
- [22] Sp N, Kang DY, Kim DH, et al. Tannic Acid Inhibits Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Stemness by Inducing G₀/G₁ Cell Cycle Arrest and Intrinsic Apoptosis[J]. Anticancer Res, 2020, 40(6): 3209-3220.
- [23] 郝剑, 吴雄志. 明矾对 HepG2、SMMC-7721 肝癌细胞增殖的影响及机制探讨[J]. 山东医药, 2015, 55(23): 1-4.

- [24] Wang Y, Zhang Q, Chen Y, et al. Antitumor effects of immunity-enhancing traditional Chinese medicine [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109570.
- [25] 刘生锋, 刘泰荣, 殷娣娣, 等. 中药抗膀胱癌实验研究进展[J]. 中成药, 2016, 38(1): 151-155.
- [26] 朱玉云, 高云华, 赵晓民, 等. 瘤体内注射卡铂和消痔灵对荷瘤鼠的抗肿瘤作用及其毒性[J]. 中国现代应用药学, 2001, 18(1): 18-19.
- [27] 高文喜, 祝子清, 罗权, 等. 消痔灵联合羟基喜树碱膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的临床研究[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2011, 3(2): 83-85.
- [28] 韩红举. 中药联合膀胱灌注预防非肌层浸润性膀胱癌术后复发的疗效观察[J]. 中药临床杂志, 2018, 10(21): 74-76.
- [29] 刘兵, 尹学来, 陈国宏, 等. 中药消癥汤联合羟基喜树碱膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的效果及对患者血清 VEGF 的影响[J]. 癌症进展, 2018, 16(12): 1546-1549.
- (收稿: 2019-07-30 在线: 2020-10-24)
- 责任编辑: 赵芳芳

第三届南北交融—陈可冀院士学术思想传承大会顺利召开

陈可冀院士为我国第一代中西医结合医学家,我国中西医结合事业的主要开拓者、奠基人,是我国血瘀证及活血化瘀研究现代学派的创始人。陈可冀院士数十年坚持不懈,专注于中西医结合心血管病及老年医学临床和基础研究,使活血化瘀治法成为当代中医药治疗心脑血管病的重要方法。由陈院士牵头的“血瘀证与活血化瘀研究”获 2003 年度国家科技进步一等奖,是中医和中西医结合历史上首个最高奖项。为传承及发展陈可冀院士学术思想,2014 年在广东省中医院领导的支持下,成立了陈可冀院士学术经验传承工作室。围绕“血瘀证”核心理论,以南北交融为传承平台,每两年举办一次学术传承会议进行交流。2020 年 10 月 20 日第三届心血管病·南北交融:陈可冀院士学术思想传承会议暨 2020 全国中医院冠心病介入论坛在广州成功召开。本次会议由医师协会中西医结合医师分会、中国中医科学院广东分院、中国中医科学院西苑医院、全国心肌梗死中医药防治联盟、广东省中西医结合学会、广东省中医院陈可冀院士学术经验传承工作室联合主办,广东省中医院陈可冀院士学术经验传承工作室负责人张敏州教授担任大会主席,中国中西医结合学会副秘书长马晓昌教授担任开幕式主持人。大会主席张敏州教授首先致欢迎辞并宣读中国科学院白春礼院长及中国中医科学院黄璐琦院长贺信,对陈可冀院士几十年来为推动祖国科技事业发展做出的重要贡献表示崇高的敬意,贺信特别提到陈可冀院士为人师表,弘文励教、奖掖后学,为祖国培养和感召了一批青年学者。随后广东省中医药局徐庆锋局长、广州中医药大学王省良校长、广东省中医院吕玉波名誉院长分别致辞。

陈可冀院士做了“传承岳美中教授精神遗产”主题演讲,讲述导师岳美中教授如何对他产生深远的影响。来自全国各地的专家以及陈院士的学生代表出席了大会,共同探讨新时代中西医结合学术传承,共谋促进人类健康命运共同体之未来。大会采取线上、线下结合的方式进行,线上直播同步在医师报直播中心、新浪新闻、新浪微博、海上名医,医师报直播间观看人数达 12 万人次以上,直播期间共计传播约 51 万人次。

会议期间同时举办了《医师报》“国之良医-前浪后浪”直播栏目,由广东省中医院国医大师陈可冀院士学术经验传承工作室负责人张敏州教授,中国中医科学院二级研究员雷燕教授,中国中医科学院心血管病研究所常务副所长徐浩教授和中华中医药学会青年人才毛帅副教授,分别作为我国中西医结合领域“50 后”“60 后”“70 后”和“80 后”的学生,回顾了导师对自己的深远影响。“传承精华,守正创新,推动中医药和中西医结合事业的发展。在这个过程中,结合国情、世情、行情,找到自己的突破口或切入点,这就是我对学生们的一点期待。”陈可冀院士如是说。

本次会议为探索中医药治疗心脑血管病的相关研究,通过构建南北交融的学术平台,致力中西医结合防治心肌梗死标准化建设。在陈可冀院士的直接指导下,广东省中医院陈可冀院士学术经验传承工作室牵头成立了全国心肌梗死中医药防治联盟,发布了国内首部《急性心肌梗死中西医结合诊疗指南》,随后又发布指南英文版,实现了从心肌梗死中西医结合临床路径、专家共识到指南的跨越式发展。在习近平总书记的领导下,把人民生命安全和健康放在第一位,传承精华,守正创新,为中西医结合事业谱写新篇章!

(廖鹏达 郑舒馨 张敏州 整理)