

Akt抑制剂MK-2206对肺腺癌A549细胞增殖和凋亡的影响[△]

吴玉梅^{1*}, 张玉梅², 焦鹏³, 田华^{3#} (1.胜利油田机关医院药剂科, 山东东营 257000; 2.滨州市人民医院, 山东滨州 256610; 3.泰山医学院生命科学研究中心, 山东泰安 271000)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)01-0038-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.01.12

摘要 目的:研究蛋白激酶B(Akt)抑制剂MK-2206对肺腺癌A549细胞增殖和凋亡的影响。方法:MTT法检测0(空白对照)、0.5、1、2.5、5、10、20、30 μmol/L MK-2206处理A549细胞24 h后细胞的光密度;以0(空白对照)、5、10、20 μmol/L MK-2206处理A549细胞24 h,倒置相差显微镜观察细胞形态变化,流式细胞术分析细胞周期分布和凋亡率,免疫印迹法检测细胞周期相关蛋白Cyclin D1、p21、p27和细胞凋亡相关蛋白分裂的多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(cf-PARP)、分裂的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(cf-caspase-3)、B淋巴细胞瘤2(Bcl-2)和Bax的表达。结果:与空白对照比较,MK-2206处理后A549细胞的光密度降低;细胞缩小、呈空泡状;主要阻滞于G₀/G₁期,细胞中p21、p27蛋白表达增强,Cyclin D1蛋白表达减弱;细胞凋亡率增加,细胞内cf-PARP、cf-caspase-3、Bax表达增强,Bcl-2表达减弱。各效应均呈浓度依赖性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:MK-2206可抑制A549细胞增殖,并通过激活caspase-3、下调Bcl-2和上调Bax蛋白的表达诱导其凋亡。

关键词 肺腺癌A549细胞;Akt抑制剂MK-2206;细胞增殖;细胞凋亡

Effects of Akt Inhibitor MK-2206 on Proliferation and Apoptosis of Lung Adenocarcinoma A549 Cells

WU Yumei¹, ZHANG Yumei², JIAO Peng³, TIAN Hua³ (1.Dept. of Pharmacy, Office Hospital of Shengli Oil Field, Shandong Dongying 257000, China; 2.Binzhou People's Hospital, Shandong Binzhou 256610, China; 3. Life Science Research Center, Taishan Medical University, Shandong Tai'an 271000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of Akt inhibitor MK-2206 on the proliferation and apoptosis of lung adenocarcinoma A549 cells. METHODS: The optical density of A549 cells was detected by MTT assay after treated with 0 (blank control), 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 20 and 30 μmol/L MK-2206 for 24 h; after pretreatment with 0 (blank control), 5, 10 and 20 μmol/L MK-2206 for 24 h, morphological changes of A549 cells were observed with inverted microscope. Cell cycle and apoptosis rate were analyzed by flow cytometry. Western blot was used to detect the expression of cell cycle-related proteins Cyclin D1, p21 and p27 and apoptosis-related protein PARP (cf-PARP), cf-caspase-3, Bcl-2 and Bax. RESULTS: Compared with blank control, the optical density of A549 cells decreased, cells shrank and presented vesicular state after treatment of MK-2206; A549 cells arrested in G₀/G₁ stage, the protein expression of p21 and p27 strengthened while that of Cyclin D1 decreased; the apoptotic rate of cells increased, the expression of cf-PARP, cf-caspase-3 and Bax in cells increased while that of Bcl-2 decreased. All response were in concentration-dependant manner ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). CONCLUSIONS: MK-2206 can inhibit the proliferation of A549 cells, and induce the apoptosis of A549 cells by adjusting the expression of activating caspase-3, down-regulating Bcl-2 and up-regulating Bax.

KEYWORDS Lung adenocarcinoma A549 cells; Akt inhibitor MK-2206; Cell proliferation; Cell apoptosis

肺癌是世界上发病率及病死率最高的恶性肿瘤之一,很多肺癌患者就诊时已不适合手术治疗,而长期化疗及分子靶向治疗的副作用大且费用高^[1]。因此,开发安全有效的新药具有重要意义。近年来研究发现,磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)信号通路参与肿瘤细胞增殖和凋亡的调控,在肿瘤的发生发展中起着重要的作用^[2]。Akt是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,作为PI3K/Akt信号转导通路的重要靶点,其异常活化出现在包括肺癌等多种恶性肿瘤中^[3]。抑制该通路可诱导细胞凋亡^[4-5],因此,PI3K/Akt信号通路已经成为一个非常有希望的抗肿瘤治疗靶点。小分子化合物MK-2206是Akt的新型抑制剂,其化学名为8-[4-(1-氨基环丁基)苯基]-9-苯基-1,2,4-三唑并[3,4-*f*]

[1,6]萘啶-3(2*H*)-酮二盐酸盐,主要作用是抑制Akt磷酸化,可诱导多种肿瘤细胞凋亡^[6-8],但目前有关其用于肺癌治疗的国内外研究报道较少。本研究以肺腺癌A549细胞为受试细胞,进一步探讨MK-2206的抗肺癌作用及其可能机制,为其抗肿瘤研究和临床应用提供试验依据。

1 材料

1.1 仪器

倒置相差显微镜(日本Nikon公司);310型CO₂培养箱(美国Thermo公司);3K30型高速台式离心机(德国Sigma公司);Biosciences FACS Calibur型流式细胞仪(美国BD公司);680型酶标仪(美国Bio-Rad公司)。

1.2 药品与试剂

MK-2206粉末(美国Selleck Chemicals公司,批号:S1078,纯度:99%);RPMI-1640培养基和胎牛血清(美国Gibco公司);MTT(美国Genview公司);碘化丙啶(PI,美国Sigma公司);电化学发光(ECL)试剂盒(美国Pierce公司);兔抗前体半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(pro-caspase-3)和pro-多聚腺苷二磷

[△] 基金项目:山东省自然科学基金资助项目(No.ZR2014HL107);泰安市科技发展计划项目(No.201440774-14)

* 主管药师。研究方向:药理学。电话:0546-8710616。E-mail: wuyumeihaohao2012@163.com

通信作者:讲师,硕士。研究方向:病理生理学。电话:0538-6237252。E-mail:liutianfangyu@163.com

酸核糖聚合酶(PARP)多克隆抗体(美国 Cell Signaling Technology 公司);兔抗 Cyclin D1、B 细胞淋巴瘤 2(Bcl-2)和 Bax 单克隆抗体(美国 Santa Cruz 公司);兔抗 p21 和 p27 单克隆抗体(美国 NeoMarkers 公司);辣根过氧化物酶标记山羊抗兔二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司);Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒(南京凯基生物有限公司)。

1.3 细胞

人肺腺癌 A549 细胞由中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所细胞库提供,生长于含有 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基(含 1×10^5 u/L 青霉素和 100 mg/L 链霉素)中,于 37 °C、5% CO₂ 条件下培养。

2 方法

2.1 细胞活性的检测

采用 MTT 法测定细胞活性。将 A549 细胞接种于 96 孔板中,分别加入 0(空白对照)、0.5、1.0、2.5、5、10、20、30 μmol/L 的 MK-2206 处理 24 h,终止培养前 4 h 每孔加入 20 μl MTT (5 mg/ml),弃培养液并加入 150 μl 二甲基亚砷(DMSO),室温振荡 10 min,在 490 nm 波长下用酶标仪检测光密度(OD),试验重复 3 次。同法测定 6 个平行孔。

2.2 细胞形态变化的观察

以 0(空白对照)、5、10、20 μmol/L 的 MK-2206 处理 A549 细胞 24 h,用倒置相差显微镜观察细胞形态变化。

2.3 细胞周期与凋亡的检测

采用流式细胞术检测细胞周期与凋亡情况。刮下“2.2”项下处理后的细胞,用胰酶消化并制备细胞悬液,加入 75% 的冰乙醇 4 °C 固定过夜,再用磷酸盐缓冲液(PBS)洗 2 次,加入终质量浓度为 50 mg/L 的核糖核酸酶 A (RNase A),37 °C 反应 30 min,加入终质量浓度为 50 mg/L 的 PI,4 °C 闭光染色 10 min 后用流式细胞仪检测。用 Cell Quest 获取、ModFit 软件分析各组细胞的周期分布。同时按 Annexin V-FITC/PI 法照试剂盒说明进行细胞凋亡测定,试验重复 3 次。计算细胞总凋亡率(%)=早期凋亡率(Annexin⁺/PI⁻)+晚期凋亡率(Annexin⁺/PI⁺)。

2.4 相关蛋白表达的检测

采用免疫印迹法分析细胞周期与凋亡相关蛋白的表达。在冰上操作,刮下“2.2”项下处理后的细胞,移至 1.5 ml 离心管中,用预冷的 RIPA 裂解液冰上裂解 20 min,4 °C、12 000×g 离心 20 min,收集蛋白,二喹啉甲酸(BCA)法测定蛋白浓度。取等量的各组总蛋白进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),然后转至 PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉室温下封闭 2 h,加入细胞周期相关蛋白 Cyclin D1、p21、p27 抗体和凋亡相关蛋白 pro-caspase-3、pro-PARP、Bcl-2、Bax 蛋白抗体,4 °C 孵育过夜,二抗室温孵育 1 h,PBST 洗膜,ECL 显影,应用化学发光成像仪进行图像采集。试验重复 3 次,以 β-actin 为内参,应用 Image-Pro Plus 6.0 软件分析蛋白条带积分光密度(IOD),以靶蛋白 IOD 值/β-actin IOD 值反映靶蛋白表达量。

2.5 统计学方法

用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较采用单因素方差分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。P < 0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 细胞增殖情况

结果显示,0(空白对照)、0.5、1.0、2.5、5、10、20、30 μmol/L 的 MK-2206 处理后 A549 细胞的 OD 值分别为 1.084 ± 0.042 、 1.066 ± 0.036 、 0.932 ± 0.028 、 0.877 ± 0.046 、 0.827 ± 0.059 、

0.712 ± 0.025 、 0.505 ± 0.038 、 0.313 ± 0.044 。这表明 MK-2206 可抑制 A549 细胞的增殖,且抑制作用呈浓度依赖性。与空白对照比较,2.5、5、10、20、30 μmol/L 的 MK-2206 处理后细胞的 OD 值差异有统计学意义(P < 0.05 或 P < 0.01)。

3.2 细胞形态变化

除空白对照外,其余各细胞均出现缩小且呈空泡状改变;MK-2206 的浓度越高,细胞变化越明显,细胞总数越少,且易从培养板表面脱落。这表明 MK-2206 可抑制 A549 细胞的生长。A549 细胞经不同浓度 MK-2206 处理后的形态变化见图 1。

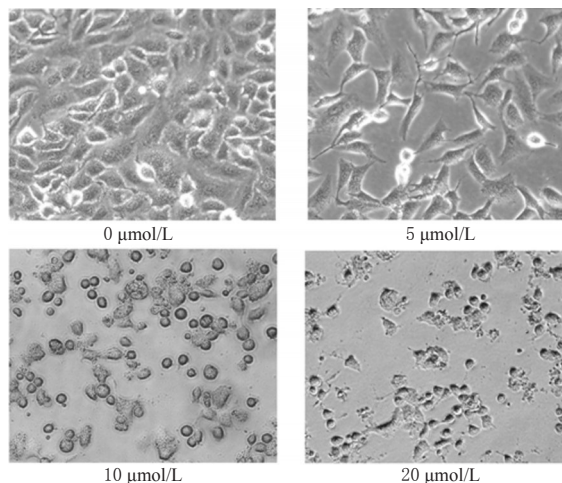


图 1 A549 细胞经不同浓度 MK-2206 处理后的形态变化(×200)
Fig 1 Morphology changes of A549 cells after treated with different concentrations of MK-2206(×200)

3.3 细胞周期及相关蛋白表达情况

与空白对照比较,A549 细胞经 MK-2206 处理后 G₀/G₁ 期细胞增加,细胞中 p21、p27 蛋白表达增强,Cyclin D1 蛋白表达减弱,其中 10、20 μmol/L MK-2206 处理后差异有统计学意义(P < 0.05 或 P < 0.01)。A549 细胞经不同浓度 MK-2206 处理后的细胞周期变化见表 1,相关蛋白表达的电泳图见图 2,表达量见表 2。

表 1 A549 细胞经不同浓度 MK-2206 处理后的细胞周期变化($\bar{x} \pm s, n = 3, \%$)

Tab 1 Cell cycle change of A549 cells after treated with different concentrations of MK-2206($\bar{x} \pm s, n = 3, \%$)

MK-2206, μmol/L	G ₀ /G ₁	G ₂ /M	S
0(空白对照)	64.67 ± 2.36	14.32 ± 1.12	21.01 ± 1.35
5	70.70 ± 3.57	11.13 ± 1.05	18.17 ± 1.78
10	78.61 ± 2.43*	7.56 ± 1.36	13.84 ± 2.13
20	83.81 ± 2.92**	10.33 ± 1.06	5.86 ± 2.81*

注:与 0 μmol/L 比较,*P < 0.05,**P < 0.01

Note: vs. 0 μmol/L,*P < 0.05,**P < 0.01

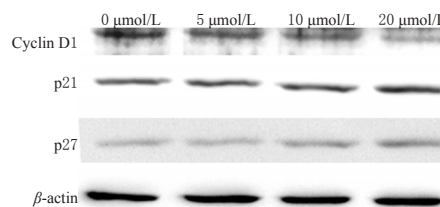


图 2 A549 细胞经不同浓度 MK-2206 处理后细胞周期相关蛋白表达的电泳图

Fig 2 Electrophoretogram of the expression of A549 cell cycle-related protein after treated with different concentrations of MK-2206

表2 A549细胞经不同浓度MK-2206处理后细胞周期相关蛋白表达量($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 2 The expression levels of the expression of A549 cell cycle-related protein after treated with different concentrations of MK-2206($\bar{x} \pm s, n=3$)

MK-2206, $\mu\text{mol/L}$	Cyclin D1/ β -actin	p21/ β -actin	p27/ β -actin
0(空白对照)	0.280 \pm 0.008	0.142 \pm 0.010	0.078 \pm 0.003
5	0.217 \pm 0.011*	0.161 \pm 0.012	0.087 \pm 0.031
10	0.154 \pm 0.023*	0.195 \pm 0.011*	0.132 \pm 0.025*
20	0.081 \pm 0.004**	0.288 \pm 0.013**	0.171 \pm 0.037**

注:与0 $\mu\text{mol/L}$ 比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

Note: vs. 0 $\mu\text{mol/L}$,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3.4 细胞凋亡及相关蛋白表达情况

与空白对照比较,A549细胞经MK-2206处理后细胞总死亡率增加,细胞内分裂的(cf)-PARP、cf-caspase-3、Bax表达增强,Bcl-2表达减弱,且呈浓度依赖性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。A549细胞经不同浓度MK-2206处理后的凋亡情况见图3,蛋白表达的电泳图见图4,表达量见表3。

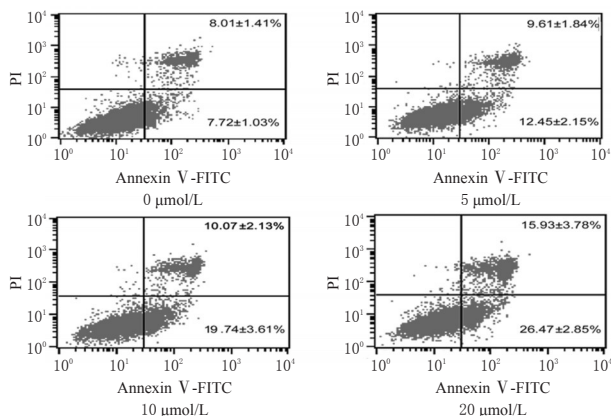


图3 A549细胞经不同浓度MK-2206处理后的凋亡情况

Fig 3 Apoptosis of A549 cells after treated with different concentrations of MK-2206

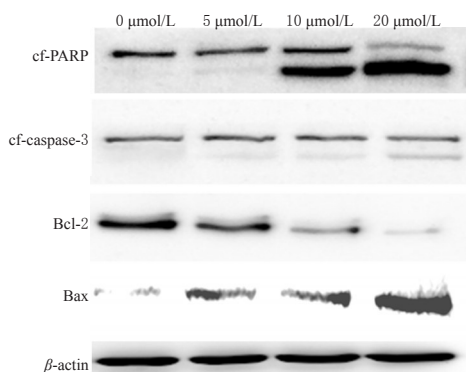


图4 A549细胞经不同浓度MK-2206处理后细胞凋亡相关蛋白表达的电泳图

Fig 4 Electrophoretogram of the expression of A549 cell apoptosis-related protein after treated with different concentrations of MK-2206

4 讨论

肺癌是多因素、多基因共同作用所导致的恶性肿瘤。PI3K/Akt信号通路与肿瘤细胞的增殖、凋亡和代谢等生命过程密切相关,在维持细胞恶性生物学行为中起重要作用。Akt作为PI3K的下游靶蛋白,是PI3K/Akt信号通路的核心靶点,

表3 A549细胞经不同浓度MK-2206处理后细胞凋亡相关蛋白表达量($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 3 The expression levels of the expression of A549 cell apoptosis-related protein after treated with different concentrations of MK-2206($\bar{x} \pm s, n=3$)

MK-2206, $\mu\text{mol/L}$	cf-PARP/ β -actin	cf-caspase-3/ β -actin	Bcl-2/ β -actin	Bax/ β -actin
0(空白对照)	0.006 \pm 0.001	0.003 \pm 0.001	0.272 \pm 0.029	0.031 \pm 0.008
5	0.026 \pm 0.004*	0.010 \pm 0.005	0.122 \pm 0.006	0.161 \pm 0.018*
10	0.299 \pm 0.041*	0.016 \pm 0.007*	0.067 \pm 0.002*	0.183 \pm 0.028*
20	0.372 \pm 0.019**	0.040 \pm 0.003**	0.025 \pm 0.005**	0.252 \pm 0.022**

注:与0 $\mu\text{mol/L}$ 比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

Note: vs. 0 $\mu\text{mol/L}$,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

因此,通过调控Akt表达可调整细胞增殖和凋亡的平衡,进而达到抑制肿瘤生长的目的^[9]。本研究发现,MK-2206可以抑制A549细胞的增殖,且抑制作用具有浓度依赖性。

细胞周期有G₁/S和G₂/M两个关键调节限制点,主要由细胞周期蛋白(Cyclins)、细胞周期依赖性激酶(CDK)和细胞周期依赖性激酶抑制因子(CDKI)调控,其中Cyclins和CDK是细胞周期的正调控因子^[9]。Cyclin D1和CDK形成复合物后可调节细胞从G₁期向S期转变^[10]。p21和p27是CDKI重要家族成员,可以结合Cyclin D1-CDK复合物,是细胞周期的负调控因子^[11]。为进一步阐明MK-2206抑制A549细胞增殖的分子机制,笔者采用流式细胞术分析了MK-2206对细胞周期的影响,发现A549细胞经MK-2206处理后,A549细胞内p21和p27的蛋白水平上调,Cyclin D1的蛋白表达被抑制,从而使细胞阻滞于G₀/G₁期,抑制了细胞的生长。

此外,笔者还采用Annexin V-FITC/PI法检测MK-2206对A549细胞凋亡的影响,发现MK-2206可诱导A549细胞发生明显凋亡。细胞外信号可活化caspase-3并分解其作用靶点PARP,促进细胞凋亡信号传导^[12]。本研究结果显示,MK-2206可激活caspase-3,剪切PARP,此作用与MK-2206呈明显的浓度依赖性。另外,Bcl-2家族成员在线粒体凋亡途径中发挥着重要作用,是目前研究最多的一类细胞凋亡调控蛋白因子,Bcl-2家族是抗凋亡蛋白,Bax则是促凋亡蛋白,两者结合成异构二聚体存在于细胞中,与肿瘤的发生密切相关^[13]。免疫印迹结果显示,MK-2206可下调Bcl-2蛋白表达,上调Bax蛋白表达,且随着MK-2206浓度的增加,此调节作用越明显。这提示MK-2206可通过调控Bcl-2家族蛋白因子的平衡,最终激活caspase3并剪切其下游PARP来诱导A549细胞凋亡。

综上所述,MK-2206可抑制A549细胞的增殖,并诱导细胞发生凋亡,其机制与激活caspase-3、下调Bcl-2、上调Bax有关。

参考文献

- [1] Cuffe S, Bourredjem A, Graziano S, et al. A pooled exploratory analysis of the effect of tumor size and KRAS mutations on survival benefit from adjuvant platinum-based chemotherapy in node-negative non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(6): 963.
- [2] Martelli AM, Tabellini G, Bressanin D, et al. The emerging multiple roles of nuclear Akt [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823(12): 2168.
- [3] Li L, Wei XH, Pan YP, et al. LAPT4B: a novel cancer-associated gene motivates multidrug resistance through efflux and activating PI3K/AKT signaling [J]. *Oncogene*,

常用透皮吸收促进剂对盐酸西替利嗪经皮渗透性能的影响^Δ

刘海燕^{1*}, 黄志军^{2#a}, 梁颖^{2#b}, 周雪琴¹(1.天津大学化工学院, 天津 300056; 2.天津市中医药研究院附属医院, 天津 300021)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)01-0041-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.01.13

摘要 目的:研究常用透皮吸收促进剂对盐酸西替利嗪(CET)经皮渗透性能的影响。方法:采用改良Franz扩散池,以pH 7.4的磷酸盐缓冲液为接收液,以累积透过量为指标,考察氮酮(0.06%~2.5%)、油酸(0.5%~10%)、1,3-丙二醇(0.5%~10%)、丙三醇(0.5%~5%)等常用透皮吸收促进剂对CET透过离体小鼠腹部皮肤的影响。结果:1,3-丙二醇对CET无促渗作用;CET在0.06%氮酮、0.5%油酸、1%丙三醇中的24 h累积透过量均属同类型中最高,分别为227.94、85.25、215.15 μg/cm²。结论:促渗作用强弱依次为氮酮>丙三醇>油酸>1,3-丙二醇。其中,氮酮、丙三醇促渗作用较好。

关键词 盐酸西替利嗪;经皮渗透;透皮吸收促进剂

Effects of Common Percutaneous Enhancers on Transdermal Permeability of Cetirizine Hydrochloride

LIU Haiyan¹, HUANG Zhijun², LIANG Ying², ZHOU Xueqin¹(1.Chemical Engineering College, Tianjin University, Tianjin 300056, China; 2.The Affiliated Hospital of Tianjin Academy of TCM, Tianjin 300021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of common percutaneous enhancers on transdermal permeability of cetirizine hydrochloride (CET). METHODS: Using pH 7.4 phosphate buffer as receiving solution, accumulative permeation rate as index, modified Franz diffusion cell was used to investigate the effects of common percutaneous enhancers on transdermal permeability of CET in skin of abdomen isolated from mice, such as azone (0.06%-2.5%), oleic acid (0.5%-10%), 1,3-propanediol (0.5%-10%), propanetriol (0.5%-5%). RESULTS: 1,3-propanediol had no improvement effect on the permeability of CET. 24 h accumulative permeation amount of CET in 0.06% azone, 0.5% oleic acid and 1% propanetriol were the highest among same types, being 227.94, 85.25 and 215.15 μg/cm², respectively. CONCLUSIONS: Of four percutaneous enhancers, the transdermal enhancing efficiencies from high to low are azone>glycerol>oleic acid>1,3-propanediol. Azone and glycerol have the conspicuous penetration enhancing effects.

KEYWORDS Cetirizine hydrochloride; Transdermal permeability; Percutaneous enhancers

- 2010,29(43):5785.
- [4] Fei HR, Chen G, Wang JM, *et al.* Perifosine induces cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma cell lines by blockade of Akt phosphorylation[J]. *Cytotechnology*, 2010, 62(5):449.
- [5] Wang FZ, Peng J, Yang NN, *et al.* PF-04691502 triggers cell cycle arrest, apoptosis and inhibits the angiogenesis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Toxicol Lett*, 2013, 220(2):150.
- [6] 张海东, 张继国. Akt特异性抑制剂MK-2206对SGC-7901胃癌细胞增殖的抑制作用研究[J]. *中国药房*, 2013, 24(37):3460.
- [7] Almhanna K, Cubitt CL, Zhang S, *et al.* MK-2206, an Akt inhibitor, enhances carboplatinum/paclitaxel efficacy in gastric cancer cell lines[J]. *Cancer Biol Ther*, 2013, 14(10):932.
- [8] Peng J, Zhou YS, Yang JX, *et al.* MK-2206 induces cell cycle arrest and apoptosis in HepG2 cells and sensitizes TRAIL-mediated cell death[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 382(1):217.
- [9] David M, Petit D, Bertoglio J. Cell cycle regulation of Rho signaling pathways[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(16):3003.
- [10] Musgrove EA, Caldon CE, Barraclough J, *et al.* Cyclin D as a therapeutic target in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(8):558.
- [11] Yoon MK, Mitrea DM, Ou L, *et al.* Cell cycle regulation by the intrinsically disordered proteins p21 and p27[J]. *Biochem Soc Trans*, 2012, 40(5):981.
- [12] Pradelli LA, Bénétteau M, Ricci JE. Mitochondrial control of caspase-dependent and-independent cell death[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(10):1589.
- [13] Hassan M, Watari H, AbuAlmaaty A, *et al.* Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2014, doi:10.1155/2014/150845.

Δ基金项目:天津市卫生局科技基金(No.2011KZ71)

*硕士研究生。研究方向:药物化学。电话:022-27535955

#a通信作者:主管药师。研究方向:医院制剂。E-mail:hjz@163.com

#b通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:changzhengyj@sina.com

(收稿日期:2015-03-31 修回日期:2015-06-23)

(编辑:邹丽娟)