

自噬在中医药治疗大肠癌中的作用研究

何勤思¹ 白桦² 郑智³

(1 南昌大学医学部研究生院,南昌,330029; 2 中国中医科学院广安门医院南区,北京,102618;

3 江西省肿瘤医院,江西省肿瘤转化医学重点实验室,南昌,330029)

摘要 大肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一,发病率和病死率逐年上升。目前,大肠癌的治疗多以手术治疗为主,但大多数患者发病时已属晚期,治疗及预后不佳。中医药在防治大肠癌的复发转移,改善患者生存质量方面具有较好的治疗优势,但临床治疗效果个体差异较大,作用机制和作用靶点仍有待进一步明确。近年来研究表明,细胞自噬在肿瘤发生、发展中扮演重要角色,也成为目前抗肿瘤治疗的研究热点^[1],本文对中医药通过自噬作用抗大肠癌的研究进行综述,为中医药防治大肠癌的研究提供依据和参考。

关键词 大肠癌;自噬;中医药

Autophagy Effect in Chinese Medicine Treatment in Colorectal Cancer

He Qinsi¹, Bai Hua², Zheng Zhi³

(1 Postgraduate School of Medicine, Nanchang University, Nanchang 330029, China; 2 South Area of Guang'anmen Hospital,

China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 102618, China; 3 Jiangxi Provincial Key Lab of Oncology

Translation Medicine, Jiangxi Cancer Hospital, Nanchang 330029, China)

Abstract Colorectal cancer is one of the common malignant tumor diseases in digestive system with the increasing of morbidity and mortality in China. Currently, the surgery is still a unique treatment for the colorectal cancer. The prognosis of colorectal cancer is mainly associated with the disease stage. However, many patients are not diagnosed until in advance stage, and the treatment is not always satisfactory in those patients. Chinese medicine has a unique advantage in preventing recurrence and metastasis of the cancer and keeping patients' life quality. But it differs among patients. And its mechanism and targets should be explored in further depth. In recent years, researches have shown that Chinese medicine treatment played an important role in the tumor growth and metastasis, making it a heated research topic. This paper reviewed the effect of Chinese medicine via autophagy in treating the cancer so as to provide evidence for clinical treatment of the cancer.

Key Words Colorectal cancer; Autophagy; Chinese Medicine

中图分类号:R256;R242 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.09.074

大肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤,随着我国经济水平的发展和水平的提高,我国大肠癌的发病率逐年攀升,严重威胁人们的健康和生命。中医古籍有关大肠癌的论述散见于“肠积”“积聚”“肠覃”“下痢”等病证中,其发病多与湿热内蕴、脾肾阳虚、肝肾阴虚等因素相关^[2]。在中医的“辨证论治”理论指导下,中医药在防治大肠癌的复发转移,改善患者生存质量方面具有较好的治疗优势,但临床治疗效果个体差异较大,作用机制和作用靶点仍有待进一步明确。自噬(Autophagy)是广泛存在于真核细胞中的基本生命现象,自1962年在电子显微镜下观察到自噬现象后,随着分子生物学、基因组学等实

验手段的日臻完善,对细胞自噬的认识有了很大的提高,明确了自噬与肿瘤的发生、发展关系密切。同时,越来越多的研究表明,中医药可通过肿瘤细胞自噬发挥它的抗肿瘤作用,本文对自噬介导的中医药治疗大肠癌作用进行综述。

1 细胞自噬

自噬是细胞处于不利条件时维护细胞稳态的自我保护机制,根据将物质运送至溶酶体方式的不同,自噬有以下3种类型:大自噬(Macroautophagy)、小自噬(Microautophagy)和分子伴侣介导自噬(Chaperone-mediated Autophagy, CMA)。在大自噬中,细胞质中可溶性蛋白和变性坏死的细胞器被非溶酶体来

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81260592)——p21/WAF1/CIP1去泛素化介导复方浙贝颗粒逆转大肠癌化疗耐药的机制研究;江西省卫计委中医药科研基金项目(编号:2012A083)——益气散结法调节结、直肠癌化疗耐药患者miRNA-17-92表达的临床研究

作者简介:何勤思(1992.07—),女,硕士研究生,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤,E-mail:384289328@qq.com

通信作者:郑智(1979.06—),男,博士,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤,E-mail:zhengxia_2007@163.com

源的双层膜结构所包裹,即吞噬泡(Phagophore),吞噬泡的外膜与溶酶体膜融合,内膜及其包裹的物质被溶酶体腔中的水解酶水解;小自噬的形式与之不同,溶酶体膜自身内陷,包裹待降解的底物。CMA为胞质内蛋白结合到分子伴侣后转运到溶酶体腔中,被溶酶体酶消化。CMA的底物是可溶的蛋白分子,所以CMA降解途径在清除蛋白质时有选择性,而前两者无明显的选择性。由于CMA的这种选择性,使得在营养缺乏的条件下,细胞生存的非必需成分被降解掉从而再循环利用。大自噬是这3类中最常见的自噬,本文所提及的自噬都是以大自噬为基础,简称为自噬^[3]。

2 细胞自噬与肿瘤

自噬的发生过程首先是自噬的诱导阶段,受到MTOR的调节,然后形成Atg6-Atg14-Vps34-Vps15复合体构成前自噬体结构,其次Atg12-Atg5-Atg16和LC3-II-PE泛素样蛋白系统参与了自噬膜的延长阶段,最后自噬体膜与溶酶体膜相互融合形成自噬溶酶体,将其包裹的内容物降解掉,这一过程称为成熟降解阶段^[4]。

肿瘤的发生发展是一个复杂的过程,它是由环境因素与遗传因素相互作用而产生的。在不同损伤因素刺激下导致正常细胞向肿瘤细胞转化。自噬作为维护细胞稳态的机制,与影响肿瘤发生发展的因素相关。而在由正常细胞转化为肿瘤细胞的阶段中,随着细胞内外环境的变化,自噬对于肿瘤形成过程而言,发挥的作用可能有所不同,从而使得自噬在肿瘤发生发展中表现出两面性的特点。

自噬是一把双刃剑:一方面自噬与肿瘤的发生发展负相关,主要从自噬相关基因(Autophagy-related Genes, Atgs)在肿瘤中表达的研究,以及对Atgs缺失的细胞系及小鼠模型的研究这几个方向说明。研究发现,Beclin1的缺失或杂合突变发生在人类乳腺癌和卵巢癌中,而小鼠自发多种肿瘤如淋巴瘤、肺癌和肝癌的原因与Beclin1的杂合性缺失相关^[5-7]。有研究进一步表明,UVRAG和Bif-1,以及其他Atgs,如Atg4C, Atg5, Atg7的缺失均能促进肿瘤发生^[8-11]。另一方面自噬与肿瘤的发生发展正相关。研究证实自噬是BCR-Abl介导的淋巴瘤发生的必要条件^[12],缺失Atgs FIP200使得乳腺癌的发生率降低^[13],自噬与Ras基因过表达引起的肿瘤相关^[14]。与此同时,许多研究表明,自噬有助于肿瘤细胞在恶劣的微环境中生存,并且使得肿瘤细胞对放疗不敏感^[15-21]。这些研究表明,自噬同样具有

促进肿瘤的作用。

3 细胞自噬与中医理论的关系

3.1 细胞自噬与中医气虚痰瘀 黄桂华等^[22]认为自噬作为细胞的物质代谢的机制,是机体应对正虚邪实的调控方式。在正气虚的情况下,细胞降解错误折叠的蛋白质及受损的细胞器产生的能量补充自身代谢的需要,通过精化气以维持机体生命活动,自噬作为正气虚的自救方式;当自噬调节能力下降时,细胞不能清除错误折叠的蛋白质及受损的细胞器等物质,导致病理性生化产物在体内堆积,属于中医的内生痰瘀之邪,此时增强自噬清除体内的“残余物”,使机体达到内环境的平衡,从而符合中医的阴阳平衡。

3.2 细胞自噬与中医阴阳 李新志等提出心脏阴阳平衡与心肌细胞有关,当心肌细胞自我保护功能(属阳,细胞自噬作用)和心肌细胞损伤(属阴,细胞凋亡和坏死)处于人体自组织调控下的稳态,表现为心脏的阴阳自和、气血旺行。

韦云等^[23]认为生理状态下自噬可以通过及时降解并清除细胞内废旧的代谢产物(阴)来产生新的可供机体利用的能量物质(阳),阴阳相互为用、相互制约,呈现一个动态平衡和动态发展的过程,使机体保持阴阳平和的状态,保证细胞的正常功能。自噬就是一种调节细胞内阴阳使其保持平和的机制。

3.3 细胞自噬与肝主疏泄 周江霞等^[24]认为自噬与肝主疏泄之间存在联系,肝主疏泄功能正常,则气血调和,五脏六腑功能正常运行。肝主疏泄功能异常,一方面表现为疏泄太过,导致气机亢逆、生发太过,与过度自噬引起自噬性死亡的性质相通,另一方面表现为疏泄不及,气机郁滞,与自噬能力下降不能将“废物”完全排除体外的过程相类似。

4 中医药通过自噬发挥抗大肠癌的研究

4.1 中药对大肠癌细胞自噬的诱导作用 蟾毒灵(Bufoalin)是中药蟾酥发挥抗肿瘤作用的主要活性成分之一,Chuan-Ming Xie等^[25]在人结肠癌细胞HT-29、Caco-2中发现,蟾毒灵发挥抗肿瘤作用是通过促进结肠癌细胞自噬,使细胞产生大量ROS,ROS激活JNK通路而上调Atgs ATG5和Beclin1的表达从而启动肿瘤细胞自噬过程,阻断ROS、JNK可以降低蟾毒灵作用。并且它可作为放疗增敏剂辅助抗肿瘤治疗。

龙葵具有清热解毒、活血消肿的作用,Chen-Jei Tai等^[26]采用传统中药煎煮方式将龙葵加水煎煮成

浓缩液,用于研究龙葵的水提物诱导人结肠癌细胞 HT-29、DLD-1 的自噬活性及增强顺铂、阿霉素和紫杉醇的细胞毒性。提示龙葵的水提物导致的细胞死亡是通过 LC3A/BII 的聚集诱导的自噬途径而不是依赖 caspase-3 介导的凋亡途径,而且与其他化疗药物联合运用将增强化疗药物的细胞毒性。在此研究中,自噬作为抑瘤剂,导致细胞死亡,但由于水提物中药物成分的复杂性,要进一步阐明抑制肿瘤的机制,还需要对龙葵水提物中有效成分做进一步分析。

白藜芦醇(Resveratrol, Res)是许多中药中存在的一种活性非黄酮类多酚化合物,主要来源于葡萄(红葡萄酒)、虎杖、花生、桑椹等药物。研究表明白藜芦醇不仅有保护心血管的能力而且在抑制肿瘤方面也有较好的功效。Hisanori Miki 等^[27]研究发现白藜芦醇可以抑制人结直肠腺癌细胞 HT-29、COLO 201 的生长,是通过 ROS 介导的自噬诱导 caspase-8/caspase-3 凋亡途径完成的。在不同的肿瘤细胞中,Res 调节自噬的作用机制不同。

牛蒡子苷元(Aretingenin, ATG)作为中药牛蒡子中提取的木脂素类化合物,既具有抗炎的作用又对许多肿瘤有抑制作用,在人结肠癌细胞 LOVO 和 HCT-116 中,牛蒡子苷元可激活细胞 AMPK/Raptor 通路,抑制 mTOR/P70S6K 通路,不仅使 IFN- γ 、IL-2 的分泌减少,而且诱发自噬,从而遏制结肠癌细胞增殖^[28]。

吴茱萸碱(Evodiamine, Evo)是吴茱萸中重要的生物碱,不仅可以健胃、镇痛、止干呕和止胃酸等功效,而且对多种肿瘤细胞的增殖、浸润和转移均有抑制作用,李俊霖等^[29]将吴茱萸碱作用于人结肠癌 Lovo 细胞,探讨吴茱萸碱诱导自噬后对其抗肿瘤效应的影响。发现作为自噬诱导剂的 Evo 所诱导的自噬对细胞具有保护作用,阻断自噬可增强 Evo 的细胞毒性作用。

藤黄酸(Gambogic acid, GA)为藤黄科植物藤黄的树脂中主要的活性成分,不仅具有解毒、抗炎、杀寄生虫的作用,近年来的研究表明它还具有很强的抗肿瘤活性。Zhang Haiyuan 等^[30]发现 GA 的抗肿瘤活性通过诱导人结肠癌细胞 HCT-116、SW620 凋亡;与此同时脂质代谢异常激活 5-LOX,从而导致细胞内 ROS 因子积聚,抑制 Akt-mTOR 信号传导通路,诱导自噬的开始,运用自噬抑制剂提高 GA 诱导凋亡的能力,表明自噬是癌细胞的保护机制。

乌索酸(Ursolic acid)是中草药枇杷叶的提取物。其在体内外具有抗肿瘤活性, Cristina

P. R. Xavier 等^[31]研究乌索酸诱导耐凋亡结肠癌细胞 HCT-15 细胞死亡时发现他是通过激活 JNK 通路诱导凋亡而不是依赖 Caspase 介导的凋亡,而且它使细胞死亡的主要原因是作为自噬诱导剂激活 JNK 通路,并且与 5-FU 联合运用可以增强细胞毒作用。

藏红花素(Crocin)是藏红花的生物活性组分,是其中最重要的抗肿瘤成分之一。研究学者探讨藏红花素抗肠癌的分子机制发现,藏红花素作用于 p53 野生型人结肠癌细胞 HCT-116 和 p53 突变型人结肠癌细胞 HCT-116 p53 -/- 后,可以抑制 2 种肿瘤细胞的增殖,阻滞细胞周期的进程,并且在 HCT-116 p53 +/+ 细胞株内可以检测到 LC3-I 到 LC3-II 的转变,使用 Baf(自噬抑制剂)可以明显检测到 LC3-II、P62、凋亡率的升高,而 HCT-116 p53-/- 细胞株中此现象不明显,表明藏红花素既可以诱导 HCT-116 p53 +/+ 细胞株自噬又可以诱导凋亡,自噬作为细胞的“保护伞”,让细胞应对不良刺激做出反应^[32]。

4.2 中药对大肠癌细胞自噬的抑制作用 辣椒碱(Capsaicin)是辣椒中的主要活性成分,具有多种生物学活性。朱剑梅等^[33]用不同浓度的辣椒碱作用于人结肠癌细胞 SW480 研究自噬的作用,发现低浓度的辣椒碱能显著激活 Akt 和 mTOR 的磷酸化水平,抑制了 LC3 的活化,促进了 p62 的表达,从而抑制了细胞自噬,并且用低浓度辣椒碱(100 $\mu\text{mol/L}$)处理时,细胞出现增殖现象,提示抑制细胞自噬可以抑制细胞死亡。

鸦胆子油乳(Bucea Javanica oil emulsion, BJOE)是鸦胆子的石油醚提取物经磷脂乳化而成,张蓓等研究发现 BJOE 抑制人结肠癌细胞 HCT-116 的自噬相关蛋白,并增加促凋亡蛋白 Bim 在 HCT-116 细胞中的表达,当自噬抑制效应被自噬诱导剂海藻糖逆转后,BJOE 诱导肿瘤细胞凋亡的能力减弱。证明了结肠癌 HCT-116 细胞株有高水平的基础自噬;BJOE 抑制 HCT-116 细胞自噬并诱导凋亡;抑制人结肠癌细胞自噬可能是 BJOE 的一种抗癌机制。

5 中药方剂

5.1 健脾活血解毒法拆方 丁宁等^[34]根据 2011 年中国老年学会肿瘤分会提出了结直肠癌脾气亏虚、气血瘀滞、毒邪久犯三位一体致病理论,进而组方健脾活血解毒法拆方,对健脾活血解毒法拆方含药血清对人大肠癌细胞 HCT-116 细胞的增殖抑制作用及其机制研究,发现健脾活血解毒法各拆方组

5% ,10% 含药血清能抑制 HCT-116 肿瘤细胞增殖,其机制可能与自噬作用关系密切相关。

5.2 肠胃清 肠胃清是由生黄芪、党参、白术、猪苓、薏苡仁、八月札、野葡萄藤、红藤组成的中药复方,张瑞娟等^[35]研究发现肠胃清可以通过调控 miR-30a/Beclin1 通路而抑制结肠癌细胞自噬,并逆转人结肠癌细胞 HCT-116/L-OHP 对奥沙利铂化疗药物耐药,从而增加人结肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性。

6 结语与展望

目前大肠癌的发病率呈上升趋势,中药及其有效成分与中药复方防治大肠癌的研究已得到越来越多的关注和认可,这些研究主要涉及抑制肿瘤细胞增殖与诱导凋亡、阻滞细胞周期、抑制端粒酶的活性、诱导肿瘤细胞衰老、抑制肿瘤血管生成等方面,从自噬角度研究中医药抗结肠癌作用机制的报道则相对较少^[36],自噬现象存在于多种疾病中,在肿瘤的发生发展过程中,自噬扮演了重要的角色。自噬是细胞的自我保护机制,自噬的过度表达又将导致细胞程序性死亡,因此,自噬作为一把双刃剑,其抗肿瘤作用的研究仍有待进一步深入,对于自噬检测方法和我们对其的认识还有待完善,不能仅仅根据自噬体的增多减少或自噬相关蛋白表达的高低就草率的得出自噬增强或减弱的结论,需要多种方法联合运用作为自噬的依据。中药及其有效成分与中药复方将在预防大肠癌复发和转移,改善患者生存质量具有较好治疗优势,随着对自噬介导的中医药抗大肠癌肿瘤的作用研究不断深入,在中医学“辨证论治”理论上采用中医药与西医相结合的肿瘤“个体化治疗方案”,有助于为更多的大肠癌患者降低治疗费用,提高治疗效果提供有益的治疗思路与参考。

参考文献

[1] 李国东,吴德全,李本义. 细胞自噬在肿瘤中作用的研究进展 [J]. 癌症,2009,28(4):445-448.

[2] 司富春,岳静宇. 近30年大肠癌中医证型和用药规律分析 [J]. 中华中医药杂志,2012,27(7):1929-1931.

[3] 乐卫东,秦正红. 自噬-生物学与疾病 [M]. 北京:科学出版社,2011. 14-17.

[4] 张秀春,李丹妮,李丰. 自噬的调控通路和肿瘤 [J]. 生命科学,2011,23(1):19-25.

[5] Liang X H, Jackson S, Seaman M, et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1 [J]. Nature, 1999, 402(6762): 672-676.

[6] Qu X, Yu J, Bhagat G, et al. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene [J]. J Clin Invest, 2003, 112(12):1809-1820.

[7] Yue Z, Jin S, Yang C, et al. Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(25):15077-15082.

[8] Liang C, Feng P, Ku B, et al. Autophagic and tumour suppressor activity of a novel Beclin1-binding protein UVRAG [J]. Nature Cell Biology, 2006, 8(7):688-699.

[9] Takahashi Y, Coppola D, Matsushita N, et al. Bif-1 interacts with Beclin 1 through UVRAG and regulates autophagy and tumorigenesis [J]. Nat Cell Biol, 2007, 9(10):1142-1151.

[10] Marino G, Salvador-Montoliu N, Fueyo A, et al. Tissue-specific autophagy alterations and increased tumorigenesis in mice deficient in Atg4C/autophagin-3 [J]. Journal of Biological Chemistry, 2007, 282(25):18573-18583.

[11] Takamura A, Komatsu M, Hara T, et al. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors [J]. Genes & Development, 2011, 25(8):795-800.

[12] Altman B J, Jacobs S R, Mason E F, et al. Autophagy is Essential to Suppress Cell Stress and to Allow BCR-Abl-Mediated Leukemogenesis [J]. Oncogene, 2010, 30(16):1855-1867.

[13] Wei H, Wei S, Gan B, et al. Suppression of autophagy by FIP200 deletion inhibits mammary tumorigenesis [J]. Genes & Development, 2011, 25(14):1510-1527.

[14] Guo J Y, Chen H Y, Mathew R, et al. Activated Ras requires autophagy to maintain oxidative metabolism and tumorigenesis [J]. Genes & Development, 2011, 25(5):460-470.

[15] Maycotte P, Thorburn A. Autophagy and cancer therapy. Cancer Biol Ther [J]. Cancer Biology & Therapy, 2011, 11(2):127-137.

[16] O'Donovan T R, O'Sullivan G C, McKenna S L. Induction of autophagy by drug-resistant esophageal cancer cells promotes their survival and recovery following treatment with chemotherapeutics [J]. Autophagy, 2011, 7(5):509-524.

[17] Zhuang W, Li B, Long L, et al. Induction of autophagy promotes differentiation of glioma-initiating cells and their radiosensitivity [J]. International Journal of Cancer, 2011, 129(11):2720-2731.

[18] Song J, Qu Z, Guo X, et al. Hypoxia-induced autophagy contributes to the chemoresistance of hepatocellular carcinoma cells [J]. Autophagy, 2009, 5(8):1131-1144.

[19] Lomonaco S L, Finniss S, Xiang C, et al. The induction of autophagy by gamma-radiation contributes to the radioresistance of glioma stem cells [J]. International journal of cancer. Journal international du cancer, 2009, 125(3):717-722.

[20] Levine B. Cell biology: autophagy and cancer [J]. Nature, 2007, 446(7137):745-747.

[21] Amaravadi R K, Yu D, Lum J J, et al. Autophagy inhibition enhances therapy-induced apoptosis in a Myc-induced model of lymphoma [J]. Journal of Clinical Investigation, 2007, 117(2):326-336.

[22] 黄贵华,纪云西,吴大力,等. 细胞自噬与中医气虚痰瘀关系探讨 [J]. 中医杂志, 2011, 52(20):1717-1719.

[23] 韦云,刘剑刚,李浩,等. 从中医阴阳理论探讨神经细胞自噬现象对阿尔茨海默病的影响 [J]. 中医杂志, 2013, 54(13):1085-1087.

[24] 周江霞,敖海清. 从肝主疏泄理论探讨海马神经细胞自噬现象对

慢性心理应激损伤的影响[C]. 2013.

- [25] Xie C M, Chan W Y, Yu S, et al. Bufalin induces autophagy-mediated cell death in human colon cancer cells through reactive oxygen species generation and JNK activation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(7):1365-1375.
- [26] Chen-Jei T, Chien-Kai W, Cheng-Jeng T, et al. Aqueous Extract of *Solanum nigrum* Leaves Induces Autophagy and Enhances Cytotoxicity of Cisplatin, Doxorubicin, Docetaxel, and 5-Fluorouracil in Human Colorectal Carcinoma Cells[J]. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine:eCAM*, 2013, 2013(2013):386.
- [27] Miki H, Uehara N, Kimura A, et al. Resveratrol induces apoptosis via ROS-triggered autophagy in human colon cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(4):1020-1028.
- [28] 陆明. 牛蒡子苷元对结肠癌细胞及小鼠脾细胞的作用和机制[D]. 合肥:安徽医科大学, 2014.
- [29] 李俊霖, 韩少良, 范霞, 等. 吴茱萸碱对人结肠癌细胞自噬的影响[J]. *中华普通外科杂志*, 2011, 26(1):41-44.
- [30] Zhang H, Lei Y, Yuan P, et al. ROS-mediated autophagy induced by dysregulation of lipid metabolism plays a protective role in colorectal cancer cells treated with gambogic acid[J]. *Plos One*, 2014, 9(5):

e96418.

- [31] Xavier C P R, Lima C F, Pedro D F N, et al. Ursolic acid induces cell death and modulates autophagy through JNK pathway in apoptosis-resistant colorectal cancer cells[J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2013, 24(4):706-712.
- [32] Amin A, Bajbouj K, Koch A, et al. Defective Autophagosome Formation in p53-Null Colorectal Cancer Reinforces Crocin-Induced Apoptosis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, 16(1):1544-1561.
- [33] 朱剑梅, 金科. 辣椒碱对结肠癌细胞自噬抑制作用的研究[J]. *肿瘤学杂志*, 2014, 20(6):477-482.
- [34] 丁宁, 杨宇飞, 刘羿男, 等. 健脾活血解毒法拆方含药血清对人大肠癌细胞 HCT-116 细胞的增殖抑制作用及其机制研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(11):272-275.
- [35] 张瑞娟. 肠胃清对 miR—30a 介导自噬的调控作用及逆转结肠癌耐药的研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2014.
- [36] 周喜汉, 黄赞松, 向发良. 中药抗结直肠癌作用的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(18):1720-1725.

(2016-03-22 收稿 责任编辑:徐颖)

《世界中医药》杂志中药研究栏目征稿通知

《世界中医药》杂志为世界中医药学会联合会的会刊,目前该会已经成立了 26 个中药相关专业(如中药、中药新剂型、中药药剂、中药分析、中药化学、中药药理、药材资源、中药鉴定、方剂、中药饮片等)委员会,这些专业委员会在各自的学科建设、学术交流、人才培养等方面都发挥着重要的作用,本杂志与各专业委员会联手,产、学、研、用、政结合,优化学科建设,解决中药领域面临的实际困难,实现“学术、创新、转化、共赢”为目的,共同推动学科的发展,在中药领域的推广应用等方面做出了突出贡献。本杂志近几年稳步发展,办刊质量逐步提升,影响不断扩大,据中国科学技术信息研究所 2015 年期刊评价最新数据显示,本杂志核心影响因子为 0.773,在中医学类期刊中排名第 3,在中药学类期刊中排名第 4,连续 7 年被评定为中国科技核心期刊。杂志设置“中药研究”栏目,陆续宣传展示国内外中药学研究进展和最新动态,是中药研究高学术水平的交流平台。如果您致力于中药领域的研究,请将您在新药研发、中药资源与鉴定、中药分析、药剂学、中药化学、药理、不良反应等方向的

新成果、新技术、新方法与新思路撰写成有创新性的文章或综述,在本杂志出版发表。内容以 7 000 字符以上为宜,稿件一经录用,优先安排发表。《世界中医药》杂志(CN 11-5529/R; ISSN 1673-7202)由国家中医药管理局主管,世界中医药学会联合会主办,创刊于 2006 年,是中国第一本面向国内外公开发行的中医药类综合性学术期刊,月刊。2009 年被国家科技部收录为“中国科技核心期刊”。杂志全文收录在《中国期刊全文数据库》《中文科技期刊数据库》《中国核心期刊数据库》《中文科技期刊综合评价数据库》《美国乌利希期刊指南收录期刊数据库》《美国化学文摘 CA 收录期刊数据库》等一系列检索系统。

欢迎您踊跃投稿!

投稿请通过《世界中医药》杂志社官方网站: www.sjzyyz.com,“在线投稿”入口注册投稿,并注明“中药征稿”字样。

联系电话:0086-10-58650023,58239055;传真:0086-10-58650236

E-mail: sjzyyz@vip.126.com