

白芷香豆素类化合物对乳腺癌细胞的化疗增敏作用研究

董伟¹, 汤喜兰², 赵国巍¹, 蒋且英³, 廖正根¹, 梁新丽¹

¹江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004, 江西;

²江西省药物分子设计与评价重点实验室, 江西科技师范大学药学院, 南昌 330013, 江西;

³江西中医药大学, 南昌 330004, 江西

摘要 目的: 探讨 5 种白芷香豆素类化合物欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素、白当归脑、异补骨脂素对 MCF-7、MDA-MB-231 细胞的化疗增敏作用。方法: 体外培养 MCF-7、MDA-MB-231 乳腺癌细胞, 分别给予不同浓度的白芷香豆素类化合物欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素、白当归脑以及异补骨脂素作用 72 h, 采用 MTT 法评价其对 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞增殖的影响。以最大无毒浓度的欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素、白当归脑以及异补骨脂素联合不同浓度的阿霉素作用 72 h, 采用 MTT 法评价上述 5 种白芷香豆素类化合物与化疗药物阿霉素合用后对 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞增殖的影响。结果: 5 种白芷香豆素类化合物对 MCF-7 细胞的增殖有抑制作用, 其中以欧前胡素和白当归脑作用最为明显, 二者作用于 MCF-7 细胞 72 h 的 IC₅₀ 值分别为 68.24 μg/mL 和 54.20 μg/mL; 欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素和异补骨脂素对 MDA-MB-231 细胞增殖有抑制作用, 以异欧前胡素和欧前胡素作用最明显, 二者作用于 MDA-MB-231 细胞 72 h 的 IC₅₀ 值分别为 44.64 μg/mL 和 71.11 μg/mL, 而

白当归脑作用较弱。与不同浓度的阿霉素单独组比较, 不同浓度的阿霉素与欧前胡素、氧化前胡素和白当归脑合用后对 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞的增殖抑制作用更为明显, IC₅₀ 明显降低, 增敏倍数增加。结论: 白芷香豆素类化合物欧前胡素、氧化前胡素和白当归脑对 MCF-7 和 MDA-MB-231 乳腺癌细胞具有化疗增敏作用。

关键词 白芷香豆素类化合物; 乳腺癌; MCF-7 细胞; MDA-MB-231 细胞; 化疗增敏作用

中图分类号: R965.2; R737.9

文献标志码: A

文章编号: 1009-2501(2019)02-0140-07

doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2019.02.004

白芷为伞形科植物白芷 *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. Et Hook. f. 或杭白芷 *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. var. *formosana* (Boiss.) Shan et Yuan 的干燥根, 性温, 味辛, 归胃、大肠、肺经, 具有散风除湿、通窍止痛、消肿排脓的功效, 用于感冒头痛、眉棱骨痛、鼻塞、鼻渊、牙痛、白带及疮疡肿痛^[1]。白芷的主要活性成分包括香豆素类、挥发油类以及多糖类成分等^[1-2]。白芷香豆素类成分主要包括欧前胡素 (imperatorin)、异欧前胡素 (isoimperatorin)、氧化前胡素 (oxypeucedanin)、白当归脑 (byakangelicol)、异补骨脂素 (isopsoralen) 等化合物^[2-3]。药理实验研究表明白芷总香豆素具有镇痛^[4]、抗炎^[5]和抗惊厥^[6]的药理作用。另外, 有研究表明欧前胡素和异欧前胡素可以通过抑制肿瘤细胞增

2018-08-09 收稿 2019-01-09 修回

江西省教育厅科技项目(170732); 江西省青年科学家培养对象计划(20153BCB23019); 江西中医药大学博士启动基金(2015BS016); 江西省卫生计生委中医药科研课题(2016A021)

董伟, 男, 博士, 讲师, 主要从事中药药效物质基础的研究。

Tel: 0791-87118658 E-mail: sober96@foxmail.com

梁新丽, 通信作者, 女, 博士, 副教授, 主要从事中药药效物质基础的研究。

Tel: 0791-87118658 E-mail: paln7@163.com

殖、促进肿瘤细胞凋亡从而达到抗肿瘤作用^[7]。

根据乳腺癌的分子分型的不同^[8],本研究选择 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞为研究对象,全面探讨白芷香豆素类成分欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素、白当归脑以及异补骨脂素对乳腺癌细胞的增殖抑制及化疗增敏作用,为指导乳腺癌的临床用药提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 药物 欧前胡素(批号:110826-200712)、异欧前胡素(批号:110827-200407)、异补骨脂素(批号:0738-200108),中国食品药品检定研究院;白当归脑(批号:RFS-B-100610-05),成都瑞芬生物科技有限公司;氧化前胡素(批号:100420),上海融禾医药科技发展有限公司;以上均为对照品,质量分数 $\geq 98\%$ 。上述药物均用 DMSO 配成贮存液(250 mg/mL), $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。实验前用完全培养基稀释至所需浓度。

1.2 细胞株 人 MCF-7 细胞和人 MDA-MB-231 细胞购自中国科学院细胞库。

1.3 试剂 DMEM 高糖培养液(Hyclone); RPMI1640 培养液(Hyclone);胰岛素(Sigma);胎牛血清(BI);0.25% EDTA-胰蛋白酶(北京索来宝科技有限公司);青链霉素混合液(北京索来宝科技有限公司)。MTT 细胞增殖及细胞毒性检测试剂盒(批号:20170613,江苏凯基生物技术股份有限公司)。

1.4 仪器 Forma3111 二氧化碳培养箱(Thermo);TS100-F 倒置显微镜(Nikon);Spark 10M 多功能酶标仪(Tecan)。

1.5 细胞培养 MCF-7 细胞培养在 DMEM 高糖完全培养基(含 10% 胎牛血清、1% 谷氨酰胺、0.01 mg/mL 胰岛素、100 U/mL 青霉素、0.1 mg/mL 链霉素)。MDA-MB-231 细胞培养在 RPMI1640 完全培养基(含 10% 胎牛血清、1% 非必需氨基酸、1% 谷氨酰胺、100 U/mL 青霉素、0.1 mg/mL 链霉素)。两种细胞均置于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、含 5% CO_2 相对湿度 90% 的培养箱环境下培养,每 2 d 更换培养液。细胞生长融合至 80% ~ 90% 时可用于实验。

1.6 白芷香豆素类化合物对 MCF-7、MDA-MB-231 细胞的增殖抑制作用 将对数生长期细胞,

以 5×10^4 /孔细胞密度接种于 96 孔板,每孔 200 μL , $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中培养 24 h 后,弃去培养上清液,分别加入不同浓度的白芷香豆素类化合物欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素、白当归脑及异补骨脂素。白芷香豆素类化合物均从 250 mg/mL 进行倍比稀释依次往下设定 5 ~ 8 个浓度梯度,每个浓度设置 6 个平行复孔。另设不加药物的细胞正常对照组以及 5% 的 DMSO 溶剂组。药物作用 72 h 后,弃去培养上清液,Hank's 液洗细胞 3 次,按照 MTT 细胞增殖及细胞毒性检测试剂盒说明书加入 $1 \times \text{MTT}$ 溶液 50 μL , $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 继续培养 4 h,弃去 MTT 溶液,加入 150 μL DMSO,用平板摇床摇匀,在酶标仪上测定波长 490 nm 处的吸光值(A),计算细胞增殖抑制率(%)及 IC_{50} 值。细胞增殖抑制率(%) = (对照组 A 值 - 加药组 A 值) / 对照组 A 值 $\times 100\%$ 。

1.7 阿霉素对 MCF-7、MDA-MB-231 细胞的增殖抑制作用 将对数生长期的 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞均以 5×10^4 /孔细胞密度接种于 96 孔板,每孔 200 μL , $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中培养 24 h。24 h 后,弃去培养上清液,分别加入不同浓度的阿霉素 0.005、0.01、0.1、1、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$,每个浓度设置 6 个平行复孔。药物作用 24、48、72 h 后,弃去培养上清液,Hank's 液洗细胞 3 次,采用 MTT 法检测吸光值,计算细胞增殖抑制率(%)及 IC_{50} 值。

1.8 白芷香豆素类化合物联合阿霉素对 MCF-7、MDA-MB-231 细胞的增殖抑制及增敏作用 将密度为 5×10^4 /孔的对数生长期的 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞接种于 96 孔板,每孔 200 μL , $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中培养 24 h。24 h 后,弃去培养上清液,进行加药处理。实验分为两组:第一组为阿霉素单独组,分别加入不同浓度的阿霉素;第二组是白芷香豆素类化合物联合阿霉素组,白芷香豆素类化合物最大无毒浓度联合不同浓度的阿霉素。阿霉素浓度设定为 0.001、0.01、0.1、1.0、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$,白芷香豆素化合物欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素、异补骨脂素以及白当归脑对 MCF-7 细胞增殖的最大无毒浓度分别为 15.63、7.81、15.63、7.81、7.81 $\mu\text{g}/\text{mL}$;对 MDA-MB-231 细胞增殖的最大无毒浓度分别为 3.91、0.35、1.95、7.81、15.63 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。每组设置 6 个平

行复孔。药物作用 72 h 后,弃去培养上清液, Hank's 液洗细胞 3 次,采用 MTT 细胞增殖及细胞毒性检测试剂盒进行吸光值的检测。计算细胞增殖抑制率(%) 并按以下公式计算增敏倍数。增敏倍数 = 单独使用阿霉素 IC₅₀/白芷香豆素类化合物联合阿霉素后 IC₅₀。

1.9 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,定量资料符合正态分布以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析和 *t* 检验, *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 白芷香豆素类化合物对 MCF-7 细胞的细

胞毒性作用 随着白芷香豆素类化合物(欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素、白当归脑以及异补骨脂素)浓度的增高,其对 MCF-7 细胞的增殖抑制作用逐渐增强。作用 72 h 后,欧前胡素、白当归脑以及异补骨脂素均在 62.5 μg/mL 浓度时对 MCF-7 细胞产生了明显的抑制增殖效应,其抑制率分别为 62.8%、60.59% 及 38.15%; 异欧前胡素和氧化前胡素在 125 ~ 250 μg/mL 浓度范围,抑制率分别为 57.46% ~ 61.52% 及 59.06% ~ 72.09% (Tab. 1)。

Tab. 1 Proliferation inhibitions of different concentrations of coumarins from *Angelica dahurica* on human breast cancer MCF-7 cells after 72 hours ($\bar{x} \pm s$ *n* = 6)

Concentration (μg/mL)	Imperatorin	Isoimperatorin	Oxypeucedanin	Byakangelicol	Isopsoralen
Control	6.97 ± 5.65	6.97 ± 5.65	6.97 ± 5.65	6.97 ± 5.65	6.97 ± 5.65
3.91	-	5.90 ± 8.00	6.55 ± 6.92	3.81 ± 5.64	8.47 ± 8.57
7.81	5.15 ± 2.15	12.18 ± 7.08	8.73 ± 8.45	9.54 ± 2.85	9.99 ± 7.44
15.63	5.06 ± 7.10	26.97 ± 3.69	11.87 ± 5.29	14.15 ± 3.73	18.72 ± 2.54
31.25	14.99 ± 4.51	26.45 ± 5.16	15.04 ± 6.98	24.30 ± 3.39	17.56 ± 1.55
62.50	62.80 ± 1.35 ^b	27.97 ± 7.24	23.66 ± 3.90	60.59 ± 1.76 ^b	38.15 ± 3.93 ^b
125.00	73.24 ± 2.16 ^b	57.46 ± 2.12 ^b	59.06 ± 3.03 ^b	76.26 ± 1.15 ^b	66.46 ± 3.23 ^b
250.00	81.17 ± 0.53 ^b	61.52 ± 2.58 ^b	72.09 ± 1.61 ^b	88.12 ± 0.68 ^b	76.85 ± 0.81 ^b
<i>F</i>	450.30	87.15	123.19	546.005	184.12
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Compared with control group, ^b*P* < 0.05.

2.2 白芷香豆素类化合物对 MDA-MB-231 细胞的细胞毒性作用 白芷香豆素类化合物欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素及异补骨脂素对 MDA-MB-231 细胞增殖有明显的抑制作用而白当归脑作用不明显。欧前胡素 15.63 ~ 250 μg/mL、异欧前胡素 7.81 ~ 250 μg/mL、氧化前胡素 15.63 ~ 250 μg/mL 及异补骨脂素 62.50 ~ 250 μg/mL 对 MDA-MB-231 细胞的增殖抑制率分别达到 29.50% ~ 72.30%、38.77% ~ 65.69%、30.71% ~ 73.33% 和 33.45% ~ 89.44%。白当归脑在 250 μg/mL 浓度时,抑制率为 57.80% (Tab. 2)。

2.3 阿霉素对乳腺癌细胞 MCF-7 及 MDA-MB-231 细胞增殖的抑制作用 随着阿霉素浓度的增高以及用药时间的延长,阿霉素对 MCF-7 细胞的增殖抑制作用明显增强,浓度-效应关系和时间-

效应关系均非常明显。阿霉素 0.1 μg/mL 作用于 MCF-7 细胞 48 h 和 72 h 后,细胞增殖抑制率分别为 (37.56 ± 3.0)% 和 (59.85 ± 0.55)% ,而阿霉素 10 μg/mL 作用于 MCF-7 细胞 48 h 和 72 h 后,细胞增殖抑制率分别达到 (73.71 ± 1.44)% 和 (89.41 ± 0.55)% (Fig. 1)。阿霉素对 MDA-MB-231 细胞增殖产生类似的抑制作用,呈现明显的浓度-效应关系和时间-效应关系。阿霉素 0.1 μg/mL 作用于 MDA-MB-231 细胞 48 h 和 72 h 后,细胞增殖抑制率分别为 (16.98 ± 3.94)% 和 (48.64 ± 5.19)% ,而阿霉素 10 μg/mL 作用于 MDA-MB-231 细胞 48 h 和 72 h 后,细胞增殖抑制率分别达到 (82.03 ± 0.68)% 和 (91.33 ± 0.19)% (Fig. 2)。

Tab. 2 Proliferation inhibitions of different concentrations of coumarins from *Angelica dahurica* on human breast cancer MDA-MB-231 cells after 72 hours($\bar{x} \pm s$ $n=6$)

Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Imperatorin	Isoimperatorin	Oxypeucedanin	Byakangelicol	Isopsoralen
Control	8.54 \pm 3.19	8.54 \pm 3.19	8.54 \pm 3.19	8.54 \pm 3.19	8.54 \pm 3.19
1.95	-	15.30 \pm 3.54	3.79 \pm 6.91	-	-
3.91	2.12 \pm 5.62	24.20 \pm 6.13	20.02 \pm 5.10	-	-
7.81	22.93 \pm 6.53	38.77 \pm 3.24 ^b	27.68 \pm 2.43	10.00 \pm 9.47	9.36 \pm 4.46
15.63	29.50 \pm 4.44 ^b	37.49 \pm 4.43 ^b	30.71 \pm 3.16 ^b	10.93 \pm 5.41	15.81 \pm 6.32
31.25	33.62 \pm 1.94 ^b	41.25 \pm 2.44 ^b	32.57 \pm 7.51 ^b	12.23 \pm 3.61	22.28 \pm 5.23
62.50	40.76 \pm 2.06 ^b	61.91 \pm 1.66 ^b	38.98 \pm 4.86 ^b	12.74 \pm 6.75	33.45 \pm 5.32 ^b
125.00	63.11 \pm 3.94 ^b	59.21 \pm 1.71 ^b	51.33 \pm 1.49 ^b	27.60 \pm 3.38	45.97 \pm 4.30 ^b
250.00	72.30 \pm 0.71 ^b	65.69 \pm 2.17 ^b	73.33 \pm 1.60 ^b	57.80 \pm 1.53 ^b	89.44 \pm 0.16 ^b
<i>F</i>	222.99	212.55	134.71	66.47	238.66
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Compared with Control group, ^b*P* < 0.05.

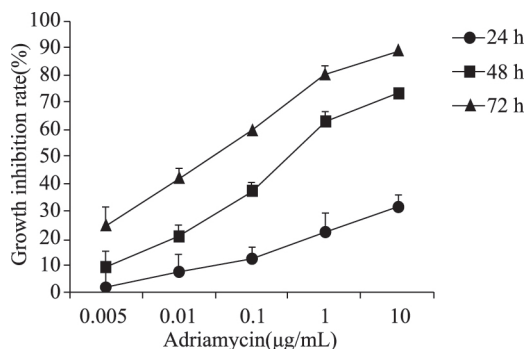


Fig. 1 Effects of adriamycin on the growth and proliferation of MCF-7 cells($\bar{x} \pm s$ $n=6$)

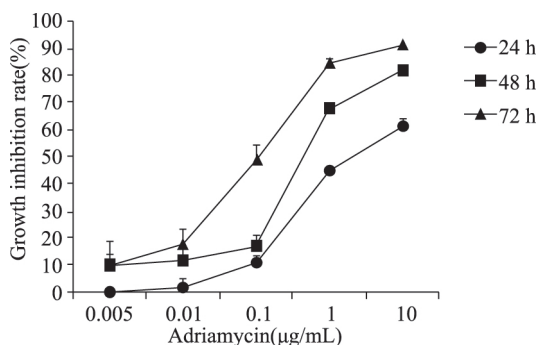


Fig. 2 Effects of adriamycin on the growth and proliferation of MDA-MB-231 cells($\bar{x} \pm s$ $n=6$)

2.4 白芷香豆素类化合物联合阿霉素对 MCF-7 细胞增殖的抑制作用 不同浓度的阿霉素对 MCF-7 细胞的增殖抑制呈浓度依赖,其 IC_{50} 为 0.18 $\mu\text{g/mL}$ 。与阿霉素单独组相比,欧前胡素、氧化前胡素、异补骨脂素和白当归脑与阿霉素联

合应用,阿霉素的 IC_{50} 均明显降低,分别为 0.055、0.078、0.106、0.036 $\mu\text{g/mL}$,其增敏倍数分别为 3.27、2.31、1.70、5.00;异欧前胡素与阿霉素联合应用,阿霉素的 IC_{50} 无明显变化(Tab. 3)。

2.5 白芷香豆素类化合物联合阿霉素对 MDA-MB-231 细胞增殖的抑制作用 不同浓度的阿霉素单独组对 MDA-MB-231 细胞的增殖具有抑制作用,其 IC_{50} 为 0.129 $\mu\text{g/mL}$ 。欧前胡素、异欧前胡素、氧化前胡素、异补骨脂素和白当归脑分别于阿霉素联用均可降低阿霉素的 IC_{50} 值,分别为 0.059、0.081、0.057、0.081、0.033 $\mu\text{g/mL}$,其增敏倍数分别为 2.19、1.59、2.26、1.59、3.91(Tab. 4)。

3 讨论

乳腺癌是严重威胁世界各地女性健康的最常见的恶性肿瘤之一。世界卫生组织 WHO 2012 年报告显示乳腺癌死亡率占女性癌症死亡的 23% [8]。欧、美发达国家的乳腺癌发病率相对高于欠发达国家 [9]。近年来我国乳腺癌的发病率呈逐年上升趋势,在我国,肿瘤引起的死亡占全部死因的 1/4 [10-12]。当前,乳腺癌的临床治疗主要以手术治疗为主,结合放射治疗,化学治疗、内分泌治疗以及分子靶向治疗 [13-14],其疗效有了很大的提高,但也常常出现临床反复用药导致肿瘤细胞耐药性等问题。

阿霉素是治疗血液系统恶性肿瘤和实体瘤最有效的蒽环类抗癌药之一,可嵌入相邻的碱基对

之间,裂解 DNA 链并阻止 DNA 复制,抑制 RNA 合成。阿霉素单药治疗不仅有效率低,而且不良反应如骨髓抑制、心脏毒性、消化道反应等限制了其临床应用。阿霉素与维拉帕米、环孢菌素 A 等多药耐药逆转剂体外联合用药可提高其疗效。但维拉帕米、环孢菌素 A 毒副作用严重,难以在临床上得到应用。故亟需寻找在体内能达到有效浓度,不良反应小,可应用于临床的增敏剂。研究显示一些中药及其有效成分如槐耳板蓝根、姜黄素、丹酚酸 A、苦参碱、氧化苦参碱等对肿瘤细胞的生长有抑制作用,且能增强细胞对抗肿瘤药物的敏感性^[15-20]。白芷的香豆素类成分氧化前胡素、欧前胡素、异欧前胡素具有一定的抑制 P-gp 的作用,可促进 Caco-2 细胞及 MDCK-MDR1 细胞模型中 Rho-123 的蓄积^[21-22]。因此,本研究考察了 5 种白芷香豆素类化合物欧前胡素、异欧前胡素、氧

化前胡素、白当归脑以及异补骨脂素对 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞的阿霉素增敏作用。研究显示 5 种白芷香豆素类化合物作用 72 h 后对 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞都产生增殖抑制作用,其中欧前胡素和异欧前胡素对上述 2 种乳腺癌细胞的增殖抑制,与文献报道^[7, 23-24]有一致之处。不同浓度的阿霉素对 MCF-7、MDA-MB-231 细胞的增殖具有抑制作用,其 IC₅₀ 分别为 0.18、0.129 μg/mL。欧前胡素、氧化前胡素和白当归脑与阿霉素联用后,可降低阿霉素的 IC₅₀ 值,因此欧前胡素、氧化前胡素和白当归脑不仅具有潜在的抗肿瘤药理效应,而且可增强阿霉素对乳腺癌细胞的化疗增敏作用。未来需要进一步对白芷香豆素类化合物在体内的抗肿瘤作用及其作用机制加以研究,并进一步探讨多药联用的效果,以期对中药抗肿瘤药物的开发提供实验基础。

Tab. 3 Effects of coumarins from *Angelica dahurica* combined with adriamycin on proliferation of human breast cancer MCF-7 cells ($\bar{x} \pm s$ n=6)

Compound	Concentration (μg/mL)	Adriamycin(μg/mL)					IC ₅₀	Reversing folds
		0.001	0.01	0.1	1	10		
-	-	4.26 ± 1.66	18.78 ± 4.80	41.65 ± 3.17	72.60 ± 4.59	89.22 ± 1.83	0.18	
Imperatorin	15.63	2.30 ± 4.65	36.55 ± 8.13	66.82 ± 3.72	77.40 ± 1.58	90.48 ± 0.17	0.055	3.27
Isoimperatorin	7.81	13.22 ± 10.54	22.82 ± 4.50	37.47 ± 6.43	64.11 ± 3.41	89.78 ± 0.71	0.185	0.97
Oxypeucedanin	15.63	15.66 ± 6.52	33.57 ± 7.21	44.91 ± 4.56	74.36 ± 2.47	90.52 ± 0.40	0.078	2.31
Isopsoralen	7.81	25.51 ± 7.12	30.42 ± 7.26	35.76 ± 3.63	67.17 ± 3.21	89.33 ± 0.53	0.106	1.70
Byakangelicol	7.81	33.07 ± 3.08	36.05 ± 4.03	43.58 ± 6.29	78.74 ± 0.93	90.46 ± 0.79	0.036	5.00

Tab. 4 Effects of coumarins from *Angelica dahurica* combined with adriamycin on proliferation of human breast cancer MDA-MB-231 cells($\bar{x} \pm s$ n=6)

Compound	Concentration (μg/mL)	Adriamycin(μg/mL)					IC ₅₀	Reversing folds
		0.001	0.01	0.1	1	10		
-	-	3.29 ± 2.39	12.23 ± 4.74	49.95 ± 3.01	84.51 ± 3.06	90.98 ± 0.72	0.129	
Imperatorin	3.91	20.68 ± 8.63	34.38 ± 3.55	46.52 ± 4.65	77.93 ± 1.33	88.68 ± 0.74	0.059	2.19
Isoimperatorin	0.347	16.45 ± 1.52	31.18 ± 2.53	50.63 ± 1.34	75.61 ± 0.60	83.59 ± 1.60	0.081	1.59
Oxypeucedanin	1.95	15.33 ± 8.66	23.76 ± 6.44	56.18 ± 5.79	84.70 ± 1.24	92.02 ± 0.14	0.057	2.26
Isopsoralen	7.81	29.97 ± 3.84	32.15 ± 3.40	50.53 ± 2.51	64.42 ± 2.24	78.34 ± 1.44	0.081	1.59
Byakangelicol	15.63	27.01 ± 2.53	30.22 ± 3.92	66.19 ± 4.38	79.25 ± 1.89	83.08 ± 0.29	0.033	3.91

参 考 文 献

[1] 刘培,陈京,周冰,等. 不同干燥加工方法及其条件对抗白芷中香豆素及挥发油类化学成分的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(14): 2653-2659.

[2] 邓改改,杨秀伟,张友波,等. 川白芷根脂溶性化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(11): 2148-2156.

[3] 邓改改,杨秀伟,张友波,等. 禹白芷根脂溶性化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(11): 2102-2109.

[4] 秦旭华,金沈锐,唐怡,等. 白芷总香豆素对偏头痛模型大鼠脑和血中一氧化氮和一氧化氮合酶的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2012, 35(4): 5-7.

[5] 薛艳萍,秦旭华,胡黄婉莹,等. 白芷总香豆素对偏头痛模型大鼠 PGE2 和 TNFα 的影响[J]. 中药

- 与临床, 2016, 7(3): 42-44.
- [6] 王世祥, 马晓毅, 贾璞, 等. 白芷总香豆素抗惊厥作用研究[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(7): 561-564.
- [7] 王萌, 陈建伟, 李祥. 明党参根皮中 5 种呋喃香豆素类成分的体外抗肿瘤活性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 203-205.
- [8] Donepudi MS, Kondapalli K, Amos SJ, et al. Breast cancer statistics and markers [J]. J Cancer Res Ther, 2014, 10(3): 506-511.
- [9] Dubey AK, Gupta U, Jain S. Breast Cancer Statistics and Prediction Methodology: A Systematic Review and Analysis [J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2015, 16(10): 4237-4245.
- [10] Zeng H, Zheng R, Zhang S, et al. Female breast cancer statistics of 2010 in China: estimates based on data from 145 population-based cancer registries [J]. J Thorac Dis, 2014, 6(5): 466-470.
- [11] 陈万青, 郑荣寿. 中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况 [J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(13): 668-674.
- [12] Liu SZ, Chen Q, Quan PL, et al. Cancer incidence and mortality in Henan province, 2012 [J]. Chin J Cancer Res 2016, 28(3): 275-285.
- [13] 李云霞. 多西他赛治疗紫杉醇耐药乳腺癌的疗效 [J]. 现代仪器与医疗, 2016, 22(4): 31-32.
- [14] 刘静, 陈开杰. 多西他赛为主的联合化疗方案治疗转移性乳腺癌 [J]. 现代仪器与医疗, 2016, 22(6): 117-118.
- [15] 蔡加琴, 魏晓霞, 黄旭慧, 等. 氧化苦参碱通过调控上皮间质转化抑制三阴性乳腺癌细胞侵袭转移 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(1): 13-17.
- [16] 李晖, 陈俊, 徐彩虹, 等. 丹酚酸 A 抗肿瘤作用及对逆转 A549/MTX 肿瘤多药耐药的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(11): 1244-1247.
- [17] 李絮, 代谊, 黄家凤, 等. 姜黄素通过调控组蛋白乙酰化修饰上调乳腺癌 MCF-7 和 MCF-7/DOX 细胞中 MDR1 表达 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(5): 512-517.
- [18] 周蓉蓉, 高鹏飞, 张文意, 等. 槐耳板蓝根双向发酵提取物抑制乳腺癌 MCF-7 细胞迁移/侵袭及相关因子的研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(5): 64-68.
- [19] 左陵君, 张耘新, 段建敏, 等. 苦参碱对人膀胱癌 BIU-87/ADM 细胞多药耐药的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(2): 73-75.
- [20] 蒋洁敏, 康向东. 姜黄素逆转紫杉醇耐药研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(3): 129-133.
- [21] Dong W, Liao ZG, Zhao GW, et al. Reversal Effect of Oxypeucedanin on P-glycoprotein-mediated Drug Transport [J]. Molecules, 2018, 23(8): pii: E1841.
- [22] 董伟, 管雪静, 廖正根, 等. 白芷香豆素类化合物与 P-糖蛋白体外亲和作用研究 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2893-2896.
- [23] 陈虹. 欧前胡素体外诱导人乳腺癌细胞株 MCF-7 凋亡 [J]. 浙江实用医学, 2015, 20(3): 177-179.
- [24] 杨秀伟, 徐波, 冉福香, 等. 40 种香豆素类化合物对人表皮癌细胞系 A432 细胞株和人乳腺癌细胞系 BCAP 细胞株增殖抑制活性的筛选 [J]. 中国现代中药, 2006, 8(12): 9-10.

Effects of coumarins from *Angelica dahurica* on chemotherapeutic sensitivity of human breast cancer cells

DONG Wei¹, TANG Xilan², ZHAO Guowei¹, JIANG Qieying³, LIAO Zhenggen¹, LIANG Xinli¹

¹Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi, China; ²Jiangxi Provincial Key Laboratory of Drug Design and Evaluation, School of Pharmacy, Jiangxi Science & Technology Normal University, Nanchang 330013, Jiangxi, China; ³Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi, China

ABSTRACT **AIM:** To investigate the effects of coumarins from *Angelica dahurica* (imperatorin, isoimperatorin, oxypeucedanin, byakangelicol, isopso-ralen) on chemotherapeutic sensitivity of two differ-

ent breast cancer cell lines, MCF-7 and MDA-MB-231. **METHODS:** MCF-7 and MDA-MB-231 cells were treated with different concentrations of imperatorin, isoimperatorin, oxypeucedanin, byakangelicol,

col, and isopsoralen for 72 h, respectively. The cytotoxicity was evaluated by MTT assay. MCF-7 and MDA-MB-231 cells were treated with different doses of adriamycin in combination with the maximum non-toxic concentrations of imperatorin, isoimperatorin, oxypeucedanin, byakangelicol, and isopsoralen for 72 h, respectively. The cytotoxicity was evaluated by MTT assay. **RESULTS:** Five furanocoumarins, especially imperatorin, byakangelicolin caused an antiproliferative effect in MCF-7 cells. The IC_{50} values of imperatorin, byakangelicolin in MCF-7 cells at 72 h post-treatment were 68.24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 54.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively. Imperatorin, isoimperatorin, oxypeucedanin and isopsoralen caused an antiproliferative effect in MDA-MB-231 cells. The IC_{50} values of isoimperatorin, imperatorin in MDA-MB-231 cells at 72 h post-treatment were 44.64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and

71.11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectively. Byakangelicolin had weak or no effects on the proliferation. Compared with the adriamycin group, the inhibitory effect of adriamycin combined with imperatorin, isoimperatorin and byakangelicolin on the proliferation of MCF-7 and MDA-MB-231 cells was more obvious. The value of IC_{50} was decreased and the potentiation folds of adriamycin was increased. **CONCLUSION:** Imperatorin, oxypeucedanin and byakangelicol can inhibit proliferation of MCF-7 cells and MDA-MB-231 cells, and enhance the chemotherapeutic sensitivity. **KEYWORDS** coumarins from *Angelica dahurica*; breast cancer; MCF-7 cell; MDA-MB-231 cell; chemotherapeutic sensitivity

本文编辑: 钟正灵

《临床肝胆病杂志》2019 年征稿征订启事

《临床肝胆病杂志》(ISSN 1001-5256, CN 22-4108/R) 创刊于 1985 年, 由中华人民共和国教育部主管、吉林大学主办、中华医学会肝病学分会学术支持, 是我国首个肝胆病专业杂志。

本刊为“第 4 届中国精品科技期刊”暨“中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5000)”项目来源期刊、中文核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、RCCSE 中国核心学术期刊。被瑞士《健康网络首创研究获取》(HINARI)、瑞典《期刊公开取指南》(DOAJ)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、美国《剑桥科学文摘》(CSA)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、美国《艾博思科数据库》(EBSCOhost)、《日本科学技术振兴机构数据库(中国)》(JSTChina) 等海内外 20 家数据库收录。

本刊在 2017 年《中国科技期刊引证报告(核心版)》中影响因子为 1.253; 在扩展版中影响因子为 1.710。在 15 种消化病学类核心期刊中, 影响因子和综合评价总分均位列第二。

本刊设有述评、专家论坛、防治指南、论著、病例报告、综述、学术争鸣、临床病例讨论、国外期刊精品文章简介等栏目。刊载内容实行肝胆胰并重、内外科并重、中西医并重、临床与基础并重, 欢迎投稿。

本刊为月刊, 全年 12 期, 每期 200 页, 16 开本, 每月 20 日发行, 每期定价 30 元。国内外公开发行, 订购方式: (1) 全国各地邮局订购, 邮发代号 12-80; (2) 联系编辑部订购。

通信地址: 吉林省长春市朝阳区东民主大街 519 号《临床肝胆病杂志》编辑部 130061

联系电话: 0431-88782542/3542

电子信箱: lcgdb@vip.163.com

官方网站: www.lcgdbzz.org

官方微信: lcgdbzz1985

官方微博: http://weibo.com/lcgdbzz