

[文章编号] 1007-385X(2007)04-0368-05

紫杉醇-奥曲肽耦连药靶向治疗非小细胞肺癌

孙美丽¹, 王秀闻^{1*}, 王 朴², 魏军民¹, 李 蕾²(1. 山东大学齐鲁医院 肿瘤防治中心, 济南 250012; 2. 山东大学药学院 药物化学研究所, 济南 250012)

[摘 要] 目的: 在合成紫杉醇-奥曲肽(paclitaxel-octreotide, PTX-OCT)耦连药物的基础上, 评价耦连药物对人非小细胞肺癌细胞 A549 和 Calu-6 的细胞毒性和靶向性。方法: 合成并纯化紫杉醇-奥曲肽耦连药物 PTX-OCT 和 2PTX-OCT。RT-PCR 法检测人非小细胞肺癌 A549 和 Calu-6 细胞及人成纤维细胞中生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)的表达; 设置 3 种药物浓度为 1、100 nmol/L 和 1 μ mol/L 与癌细胞共同培养, 培养时间为 24 ~ 72 h, 同时设置对照组; MTT 法检测药物对 A549、Calu-6 细胞以及人成纤维细胞的毒性; 流式细胞术检测 1 μ mol/L 紫杉醇、PTX-OCT 和 2PTX-OCT 作用后 A549 细胞周期变化。结果: 人非小细胞肺癌 A549 和 Calu-6 细胞均表达 SSTR2 和 SSTR5 mRNA, 在人成纤维细胞中未检测到 SSTR 亚型 mRNA。紫杉醇-奥曲肽耦连药物对 A549 和 Calu-6 细胞的杀伤作用与紫杉醇类似, 具有浓度依赖性和时间依赖性; 1 μ mol/L 紫杉醇及 PTX-OCT 和 2PTX-OCT 作用 72 h, A549 细胞生存率分别为(26.9 \pm 7.3)%、(26.6 \pm 9.2)% 和(35.7 \pm 4.3)%; Calu-6 细胞生存率分别为(29.5 \pm 5.0)%、(28.2 \pm 9.7)% 和(26.5 \pm 4.9)%; 均低于 24 h 组($P < 0.05$)。1 μ mol/L 紫杉醇作用 24 h 后成纤维细胞生存率为(64.7 \pm 8.6)%, PTX-OCT 和 2PTX-OCT 组分别为(86.1 \pm 1.8)% 和(90 \pm 5.6)%, 均高于紫杉醇组($P < 0.05$)。流式细胞术分析 PTX-OCT 和 2PTX-OCT 及紫杉醇作用后, A549 细胞周期均停滞在 G₂/M 期。结论: 紫杉醇-奥曲肽耦连药物具有细胞毒性和靶向性, 紫杉醇-奥曲肽耦连药物有望作为一种新的靶向药物来治疗非小细胞肺癌。

[关键词] 非小细胞肺癌; 紫杉醇; 紫杉醇-奥曲肽耦连药; 生长抑素; 靶向

[中图分类号] R734.2 [文献标志码] A

Paclitaxel-octreotide conjugates inhibit growth of human non-small cell lung cancer cells

SUN Mei-li¹, WANG Xiu-wen^{1*}, WANG Pu², WEI Jun-min¹, LI Lei²(1. Department of Oncology, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China; 2. Institute of Pharmaceutical Science, College of Pharmacy, Shandong University, Jinan 250012, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the cytotoxicity and targeting ability of self-developed paclitaxel-octreotide (PTX-OCT) conjugates on A549 non-small cell lung cancer (NSCLC) cells and Calu-6 NSCLC cells. **Methods:** Conjugates PTX-OCT and 2PTX-OCT were synthesized by our school. Reverse transcription-polymerase chain reaction was used to detect mRNA of human somatostatin receptor subtypes (SSTRs) using specific primers. The cells were treated with different concentrations (1, 100 nmol/L and 1 μ mol/L) of paclitaxel and the conjugates for different time periods (24-72 h); we also set up a control group. MTT assay was used to evaluate the cell viability after treatment; cell cycle perturbations were determined by FAC Scan flow cytometer 24 h after treatment with 1 μ mol/L paclitaxel, PTX-OCT, and 2PTX-OCT. **Results:** Both A549 cell and Calu-6 cell expressed the mRNA of SSTR2 and SSTR5; no SSTR mRNA was detected in the fibroblasts. The conjugates had a similar cytotoxicity to paclitaxel; they both effectively inhibited the growth of A549 cells and Calu-6 cells in a concentration- and time-dependent manner. After 72 h treatment with 1 μ mol/L paclitaxel, PTX-OCT and 2PTX-OCT, the survival rates of A549 cells were (26.9 \pm 7.3)%, (26.6 \pm 9.2)% and (35.7 \pm 4.3)%, respectively; the survival rates of Calu-6 cells were (29.5 \pm 5.0)%, (28.2 \pm 9.7)% and (26.5 \pm 4.9)%, respectively. The survival rate A549 cells at 72 h after treatment was lower than that at 24 h after treatment($P < 0.05$). The survival rate of fibroblasts was (64.7 \pm 8.6)% 24 h after treatment with 1 μ mol/L paclitaxel, significantly lower than those treated with paclitaxel.

[基金项目] 山东省科技厅科技计划基金资助项目(No. 2004GG3202017). Supported by Science and Technology Development Program of Shandong Province(No. 2004GG3202017)

[作者简介] 孙美丽(1980-), 女, 山东省威海市人, 硕士生, 主要从事肿瘤内科学方面的研究

* Corresponding author. E-mail: wangxw12@yahoo.com

ted with PTX-OCT (86.1 ± 1.8)% and 2PTX-OCT (90 ± 5.6)% (both $P < 0.05$). FCA results showed that the conjugates arrested A549 cells at G₂/M phase just as paclitaxel did. **Conclusion:** Paclitaxel-octreotide conjugates possess cytotoxicity and specific targeting ability; they may be used as a new targeting drug for treatment of NSCLC.

[**Key words**] carcinoma, non-small cell lung; paclitaxel; paclitaxel-octreotide conjugate; somatostatin; targeted

[Chin J Cancer Biother, 2007, 14(4): 368-372]

生长抑素及生长抑素类似物与毒素或化疗药物耦连,可以选择性地结合到肿瘤细胞表面的特异性生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)上,毒素通过细胞内化作用进入靶细胞,干扰靶细胞的功能或妨碍其新陈代谢起到杀伤作用。该作用的优点在于能减轻常规化、放疗的毒性反应并增强抗癌效应^[1]。人非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)组织中 SSTR 的表达明显高于正常组织^[2-3],以生长抑素为载体的耦连药物对 NSCLC 的靶向治疗作用是本研究的主要目标。

紫杉醇(paclitaxel, PTX)是一种复杂的二萜类化合物,特异地抑制细胞微管网的正常重组,使细胞停滞在 G₂ 期和 M 期^[4]。奥曲肽(Octreotide, OCT)是生长抑素类似物,与 SSTR2、SSTR3 和 SSTR5 具有较强的结合力。本实验在成功合成紫杉醇-奥曲肽(PTX-OCT)耦连药物的基础上,检测耦连药物对人 NSCLC 细胞 A549 和 Calu-6 的毒性和耦连药物的靶向性,为研发 NSCLC 靶向治疗新药提供实验依据。

1 材料与方 法

1.1 细胞株

人 NSCLC 细胞株 A549 引自中科院上海细胞生物研究所。人 NSCLC 细胞株 Calu-6 引自天津医科大学肿瘤医院免疫学研究所。人成纤维细胞由山东大学齐鲁医院肿瘤中心实验室徐斌博士提供。

1.2 主要试剂

RPMI 1640 培养液购自美国 Gibco 公司;小牛血清购自杭州四季青公司;Trizol 试剂、DEPC 购自上海生工生物工程技术有限公司;RT-PCR 试剂盒、DNA Marker DL2000 购自 Takara 公司;SSTR1~5 及 β -actin 引物由英骏生物技术有限公司合成;MTT 购自爱博公司;紫杉醇购自海南顺园化学技术有限公司;奥曲肽购自上海子能制药有限公司。

1.3 药物的设计与合成

紫杉醇-奥曲肽耦连药物通过紫杉醇制备的中间体 2'-丁二酰紫杉醇(WP-06-1)与奥曲肽反应制备。由 2 分子 WP-06-1 与 1 分子奥曲肽反应合成 2PTX-OCT,通过高效液相层析分离纯化(HPLC 20.85 min)。产物经质谱分析示:MS 2 892.8;实际

相对分子质量为 2 890.19(C₁₅₁ H₁₇₁ N₁₂ O₄₂ S₂)。2PTX-OCT 结构中,2 分子紫杉醇分别连接在奥曲肽的 N-端氨基及赖氨酸侧链氨基上,为新型紫杉醇-奥曲肽耦连药物。

实验还获得了另外两种耦连药物:紫杉醇与奥曲肽 N-端氨基连接产物(WP-06-2A1)及紫杉醇与奥曲肽序列中赖氨酸侧链氨基连接产物(WP-06-2A2)。HPLC 检测中,WP-06-2A1 和 WP-06-2A2 几乎重叠。将经 HPLC 分离纯化所得宽单峰产物(HPLC 15.67 min)用作实验中的 PTX-OCT 样品。产物经质谱分析示:MS. 1 998.7;实际相对分子质量为 1 996.27(C₁₀₂ H₁₂₀ N₁₁ O₂₇ S₂)。

1.4 细胞培养

细胞 A549 用含 10% 小牛血清的 1640 培养液置于含 5% CO₂、37 °C 培养箱中培养,布满培养瓶时,用 0.05% 的胰蛋白酶(含 0.02% EDTA)消化为单细胞悬液后传代,2~3 次/周。细胞 Calu-6 用含 12% 小牛血清的 1640 培养液;人成纤维细胞用含 20% 小牛血清的 1640 培养液培养。

1.5 RT-PCR 检测细胞中 SSTR 亚型 mRNA 的表达

SSTR2、3、5 各引物序列设计参照文献[5],并于 GenBank 上核对无误。收取生长状态良好的细胞 1×10^6 ,生理盐水冲洗 2 遍, -80 °C 冰冻保存。取冻存细胞,Trizol 提取总 RNA(按产品说明书进行)。RT 反应体系参照试剂盒说明书,其中总 RNA 1 μ g。RT 反应条件:室温 10 min,42 °C 1 h,99 °C 5 min 灭活 AMV Reverse Transcriptase。PCR 反应体系参照说明书。SSTR2、SSTR5 和 β -actin PCR 反应参数:94 °C 预变性 5 min,94 °C 变性 40 s,55 °C 退火 40 s,72 °C 延伸 1 min,共 30 个循环,最后 72 °C 延伸 5 min。SSTR3 退火温度设为 57 °C。PCR 产物用 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳,数码凝胶图像采集与分析系统进行灰度扫描,用目的条带与内参照 β -actin 的积分光密度比值代表各受体亚型 mRNA 相对表达水平。检测重复 3 次。

1.6 MTT 法测定 A549 和 Calu-6 细胞的生存率

紫杉醇、PTX-OCT 及 2PTX-OCT 溶解于无水乙醇,保存于 -20 °C 待用。将 A549 及 Calu-6 细胞分别接种在 96 孔板,每孔 4 000 个细胞,培养 24 h 后,

加入不同浓度的药物作用不同时间。药物处理组, 每种药物设 4 个浓度: 0.01、1、100 nmol/L 和 1 μmol/L, 同时设空白调零孔及对照孔, 每组 3 孔。加药后分别培养 24、48 和 72 h。酶联免疫检测仪检测 490 nm 处光密度值, 以空白孔调零, 以处理组/对照组光密度比值作为细胞生存率。

10 μmol/L 奥曲肽预处理 A549 细胞 30 min, 再用 1 μmol/L 紫杉醇及 PTX-OCT、2PTX-OCT 处理 24 h, MTT 法检测细胞生存率的变化。

将成纤维细胞接种 96 孔板, 培养 24 h 后, 加入紫杉醇、PTX-OCT、2PTX-OCT (终浓度均为 1 μmol/L), 同时设空白调零孔及对照孔。培养 24 h 后, 观察细胞形态, MTT 法检测细胞生存率。

1.7 流式细胞仪检测细胞周期

1 μmol/L 紫杉醇及 PTX-OCT、2PTX-OCT 处理 A549 细胞 24 h, 取细胞 1×10^6 , PI 染色, 流式细胞术检测细胞周期, 以未处理 A549 细胞作对照。

1.8 统计学处理

数据的表达采用 $\bar{x} \pm s$, 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析, 数据比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 人 NSCLC 细胞 A549 和 Calu-6 及成纤维细胞中 SSTR 亚型 mRNA 的表达

在人 NSCLC 细胞 A549 和 Calu-6 中检测到了 SSTR2、SSTR5 mRNA 的表达。A549 细胞中 SSTR2 mRNA 的表达强于 SSTR5 mRNA, 相对表达水平分别为 $(46.6 \pm 7.8)\%$ 、 $(24.9 \pm 6.8)\%$; Calu-6 中 SSTR2 mRNA 与 SSTR5 mRNA 表达均较强, 分别为 $(40.8 \pm 2.0)\%$ 、 $(50.7 \pm 4.8)\%$ 。在人成纤维细胞中未发现 SSTR 亚型 mRNA 的表达(图 1)。

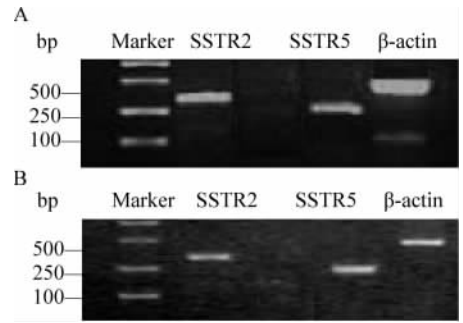


图 1 RT-PCR 检测 Calu-6 和 A549 细胞 SSTR 亚型的表达

Fig. 1 Expression of SSTRs mRNA in Calu-6 cells and A549 cells as detected by RT-PCR

A: A549 cells; B: Calu-6 cells

2.2 紫杉醇-奥曲肽耦连物抑制 SSTR 阳性肺癌细胞的生长

2.2.1 耦连药物细胞毒性的浓度依赖性 加药培养 24 h 后, A549 和 Calu-6 细胞生存率均随紫杉醇及耦连药物浓度的增加逐渐下降。两种细胞中, PTX-OCT 和 2PTX-OCT 组细胞生存率与紫杉醇组相比差异不明显(表 1)。

2.2.2 耦连药物细胞毒性的时间依赖性 延长 100 nmol/L、1 μmol/L 紫杉醇及两耦连物作用时间至 72 h, A549 细胞生存率持续下降, 与作用 24 h 相比有统计学差异 ($P < 0.05$)。1 nmol/L 紫杉醇作用 72 h 后, A549 细胞生存率下降, 有统计学差异 ($P < 0.05$); 1 nmol/L 两种耦连药物作用 72 h 后, 生存率无明显变化。Calu-6 细胞也有相似效果(表 1)。

2.2.3 奥曲肽对耦连药物细胞毒性的影响 奥曲肽预处理后, 紫杉醇组 A549 细胞生存率较未预处理组细胞生存率下降 ($P < 0.05$); 而 PTX-OCT 和 2PTX-OCT 组 A549 细胞生存率较未预处理组细胞生存率明显提高 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 1 紫杉醇-奥曲肽耦连物浓度及作用时间对细胞生存率的影响 ($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab. 1 Influence of PTX-OCT conjugates on growth of A549 and Calu-6 cells ($\bar{x} \pm s, \%$)

Groups	A549			Calu-6			Fibroblast
	$(c_B/nmol \cdot L^{-1})$			$(c_B/nmol \cdot L^{-1})$			$(c_B/nmol \cdot L^{-1})$
	1	100	1 000	1	100	1 000	1 000
24 h PTX	82.5 ± 3.1	73.6 ± 6.7	64.7 ± 6.3	69.9 ± 8.6	57.8 ± 6.8	59.7 ± 6.8	64.7 ± 8.6
PTX-OCT	83.0 ± 7.8	76.1 ± 3.1	51.2 ± 9.8	76.3 ± 8.9	53.0 ± 6.4	49.8 ± 7.1	86.1 ± 1.8*
2PTX-OCT	71.0 ± 6.8	63.0 ± 3.8	55.8 ± 6.1	79.6 ± 9.4	70.5 ± 4.6	55.5 ± 9.7	90.0 ± 5.6*
72 h PTX	67.2 ± 5.7*	36.9 ± 9.7*	26.9 ± 7.3*	56.2 ± 8.8*	25.1 ± 8.2*	29.5 ± 5.0*	
PTX-OCT	83.1 ± 5.6	53.7 ± 9.5 [△]	26.6 ± 9.2 [△]	66.8 ± 5.6	30.4 ± 8.8 [△]	28.2 ± 9.7 [△]	
2PTX-OCT	72.4 ± 2.2	47.3 ± 4.1 [▲]	35.7 ± 4.3 [▲]	76.3 ± 8.4	48.2 ± 9.7 [▲]	26.5 ± 4.9 [▲]	

* $P < 0.05$ vs 24 h PTX; [△] $P < 0.05$ vs 24 h PTX-OCT; [▲] $P < 0.05$ vs 24 h 2PTX-OCT

2.3 耦连药物对 SSTR 阴性细胞的毒性

1 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇、PTX-OCT、2PTX-OCT 作用 24 h 后, 人成纤维细胞细胞生存率分别为(64.7 \pm 8.6)%、(86.1 \pm 1.8)%、(90 \pm 5.6)%。耦连药物组细胞生存率明显高于紫杉醇组($P < 0.05$, 表 1)。

表 2 奥曲肽预处理后耦连药物对 A549 细胞生存率的影响($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab.2 Influence of conjugates on survival rate of A549 cells pretreatment with/without 10 $\mu\text{mol/L}$ octreotide for 30 min ($\bar{x} \pm s, \%$)

Groups	Control	Paclitaxel	PTX-OCT	2PTX-OCT
Non-pretreated	100.0 \pm 2.0	64.9 \pm 6.3	55.4 \pm 9.8	55.8 \pm 6.1
OCT pretreated	87.9 \pm 9.9	59.2 \pm 6.4*	63.7 \pm 5.4*	71.8 \pm 9.6*

* $P < 0.05$ vs Non-pretreated

2.4 耦连药物对 A549 细胞周期的影响

1 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇、PTX-OCT 和 2PTX-OCT 作用 24 h 后, A549 细胞 G_2/M 期的比例分别为 44.9%、55.8%、75.4%, 未用药物处理的对照组细胞 G_2/M 期的比例为 13.4%。药物处理后 A549 细胞凋亡率分别为 16.6%、16.6%、13.3%(图 2)。

光镜下紫杉醇处理的人成纤维细胞皱缩、变圆。相同浓度的 PTX-OCT 和 2PTX-OCT 处理的人成纤维细胞无明显变化。结果显示, 耦连药物对 SSTR 阴性的成纤维细胞毒性较小。

性肿瘤诊断和治疗的分子靶点已成为研究的热点, SSTR 是其中的典型代表^[9]。已有学者合成了阿霉素-生长抑素类似物^[1, 10]、喜树碱-生长抑素类似物^[11]耦连药物, 且在多种肿瘤的体内、外实验中取得了良好的效果。Huang^[12]等应用 FMOG 固相有机合成的办法, 将紫杉醇连接在奥曲肽末端的氨基上, 在乳腺癌 MCF-7 细胞取得了良好的治疗作用。紫杉醇是 NSCLC 治疗的有效药物。本研究合成了紫杉醇-奥曲肽的一系列耦连药物, 研究其对 NSCLC 的治疗作用。

2PTX-OCT 是自行制备的一种新型耦连药物。在 SSTR 高表达的人 NSCLC A549 和 Calu-6 中, 2PTX-OCT 抑制肺癌细胞生长的作用同紫杉醇相似, 具有浓度依赖性和时间依赖性。对于 SSTR 阴性的人成纤维细胞, 2PTX-OCT 表现出比紫杉醇更低的细胞毒性。结果还显示, 过量奥曲肽可以降低 2PTX-OCT 对 SSTR 阳性细胞的毒性作用, 不影响紫杉醇的细胞毒性。说明 2PTX-OCT 主要通过细胞膜表面的 SSTR 结合进入细胞内产生细胞毒性作用^[12]。因此, 2PTX-OCT 与紫杉醇对 SSTR 阴性细胞毒性差异的主要机制可能是: 对于不表达 SSTR 的细胞, 2PTX-OCT 通过受体进入细胞的量较少, 产生了较弱的抑制作用; 紫杉醇具有高脂溶性, 在体内主要是通过被动转运的方式跨过细胞膜^[13], 其毒性作用不受细胞膜表面 SSTR 表达的影响。流式细胞术分析发现, 2PTX-OCT 作用后, 大量 A549 细胞周期停滞在 G_2/M 期, 并产生细胞凋亡。表明 2PTX-OCT 诱导细胞凋亡的主要机制同紫杉醇一样, 通过使细胞周期停滞在 G_2/M 期来诱导细胞的凋亡。本实验中应用的 PTX-OCT 是 WP-06-2A1 和 WP-06-

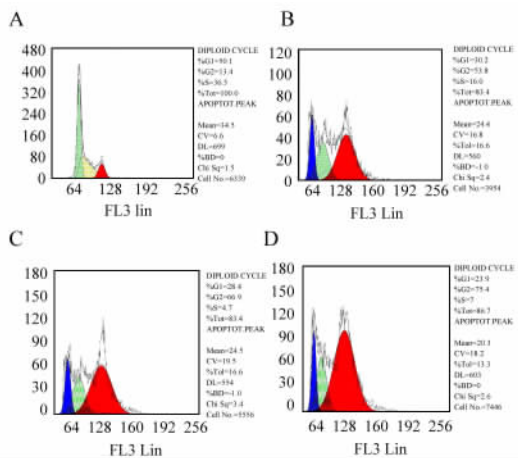


图 2 紫杉醇、PTX-OCT 和 2PTX-OCT 作用对 A549 细胞周期的影响

Fig.2 A549 cell cycle perturbations were effected by paclitaxel, PTX-OCT and 2PTX-OCT

A: Control; B: PTX; C: PTX-OCT; D: 2PTX-OCT

3 讨论

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, NSCLC 约占全部肺癌的 80%, 许多患者确诊时就失去手术机会^[8]。化疗是晚期 NSCLC 的重要治疗手段, 其客观有效率仍较低(30% ~ 50%)。多肽类受体作为恶

2A2 的混合物,表现出和 2PTX-OCT 相似的靶向治疗作用。

靶向化疗比全身化疗具有高效低毒特点。Schally 等^[1, 14-15]将阿霉素连接在生长抑素类似物上合成了耦连药物 AN-238,通过多种动物实验发现,AN-238 对高表达 SSTR 的肿瘤组织具有靶向性和毒性,对正常组织具有低毒性;甚至在表达相对较低密度 SSTR 的肿瘤模型中比它们相应的细胞毒素基团更有效且毒性更低。Moody 等^[11]将喜树碱耦连在生长抑素类似物上,进行小细胞肺癌 NCI-H69 细胞的体外实验显示了同样的效果。

总之,无论把紫杉醇连接在奥曲肽的氨基末端或(和)赖氨酸侧链的氨基上,耦连药物均可以抑制 NSCLC 的生长,细胞毒性与紫杉醇相似;对于不表达 SSTR 的人成纤维细胞,耦连药物则表现为低毒性。紫杉醇-奥曲肽耦连药物具有良好的细胞毒性和靶向性,有希望成为 NSCLC 靶向治疗的新药物。

(致谢 感谢徐斌博士提供人成纤维细胞,感谢杨建民硕士提供统计学帮助。)

[参 考 文 献]

- [1] Schally AV, Nagy A. Chemotherapy targeted to cancers through tumoral hormone receptors[J]. Trends Endocrinol Metab, 2004, 15(7): 300-310.
- [2] OByrne KJ, Schally AV, Thomas A, et al. Somatostatin, its receptors and analogs, in lung cancer[J]. Chemotherapy, 2001, 47(Suppl 2): 78-108.
- [3] Menda Y, Kahn D. Somatostatin receptor imaging of non-small cell lung cancer with ^{99m}Tc depreotide[J]. Semin Nucl Med, 2002, 32(2): 92-96.
- [4] Chu JJ, Chen KD, Lin YL, et al. Taxol induces concomitant hyperphosphorylation and reorganization of vimentin intermediate filaments in 9L rat brain tumor cells[J]. J Cell Biochem, 1998, 68(4):472-483.
- [5] Ferone D, Arvigo M, Semino C, et al. Somatostatin and dopamine receptor expression in lung carcinoma cells and effects of chimeric

somatostatin-dopamine molecules on cell proliferation [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005, 289(6): E1044-1050.

- [6] Feuerbach D, Fehlmann D, Nunn C, et al. Cloning, expression and pharmacological characterisation of the mouse somatostatin sst (5) receptor [J]. Neuropharmacology, 2000, 39(8): 1451-1462.
- [7] Nunn C, Feuerbach D, Lin X, et al. Pharmacological characterisation of the goldfish somatostatin sst5 receptor [J]. Eur J Pharmacol, 2002, 436(3): 173-186.
- [8] Stinchcombe TE, Lee CB, Socinski MA. Current approaches to advanced-stage non-small-cell lung cancer: first-line therapy in patients with a good functional status[J]. Clin Lung Cancer, 2006, 7 (Suppl 4): S111-117.
- [9] Reubi JC. Somatostatin and other peptide receptors as tools for tumor diagnosis and treatment [J]. Neuroendocrinology, 2004, 80(1):51-56.
- [10] Nagy A, Schally AV, Halmos G, et al. Synthesis and biological evaluation of cytotoxic analogs of somatostatin containing doxorubicin or its intensely potent derivative, 2-pyrrolinodoxorubicin [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(4): 1794-1799.
- [11] Moody TW, Fuselier J, Coy DH, et al. Camptothecin-somatostatin conjugates inhibit the growth of small cell lung cancer cells [J]. Peptides, 2005, 26(9): 1560-1566.
- [12] Huang CM, Wu YT, Chen ST. Targeting delivery of paclitaxel into tumor cells via somatostatin receptor endocytosis[J]. Chem Biol, 2000, 7(7): 453-461.
- [13] Parekh H, Simpkins H. Species-specific differences in taxol transport and cytotoxicity against human and rodent tumor cells. Evidence for an alternate transport system [J]. Biochem Pharmacol, 1996, 51(3): 301-311.
- [14] Szereday Z, Schally AV, Szepeshazi K, et al. Effective treatment of H838 human non-small cell lung carcinoma with a targeted cytotoxic somatostatin analog, AN-238 [J]. Int J Oncol, 2003, 22(5): 1141-1146.
- [15] Kiaris H, Schally AV, Nagy A, et al. A targeted cytotoxic somatostatin (SST) analogue, AN-238, inhibits the growth of H-69 small-cell lung carcinoma (SCLC) and H-157 non-SCLC in nude mice [J]. Eur J Cancer, 2001, 37(5): 620-628.

[收稿日期] 2007-04-23

[修回日期] 2007-07-10

[本文编辑] 王莹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中数字用法的要求

本刊严格执行国家标准《出版物上数字用法的规定》,文稿中凡是可以使用阿拉伯数字且很得体的地方,均应使用阿拉伯数字。(1)公历世纪、年代、年、月、日和时、时刻必须使用阿拉伯数字,如 20 世纪 90 年代、2006-02-15、5 h、30 min、30 s、14:36:08 等;年份不能用简称,“1998 年”不能写作“98 年”。(2)物理量量值必须使用阿拉伯数字。(3)非物理量量词前面数字一般也应使用阿拉伯数字,如 3 支、5 根等。(4)数值范围的表达要求:5 万至 10 万应写成 5 万~10 万,不能写成 5~10 万;3×10⁹至 5×10⁹ 应写成 3×10⁹~5×10⁹,或(3~5)×10⁹,不能写成 3~5×10⁹;60% 至 70% 不能写成 60~70%,应写成 60%~70%;25.5±0.5 mg 应写成(25.5±0.5)mg。(5)带单位的量值相乘时,每个数值后单位不能省略,如 4 mm×2 mm×3 mm,不能写成 4×2×3 mm 或 4×2×3 mm³。(本刊编辑部)