

人参皂苷 Rh₄ 对小鼠移植性肿瘤的抑制作用

曲媛^{1,2}, 王承潇^{1,2}, 崔秀明^{1,2*}

¹昆明理工大学生命科学与技术学院; ²昆明理工大学云南道地药材研究开发中心, 昆明 650500

摘要: 本文阐述了三七中人参皂苷 Rh₄ 的体内抗肿瘤作用。建立 S₁₈₀ 肉瘤和肝癌 H22 荷瘤小鼠动物模型, 将接种后的小鼠随机分为阴性对照组、阳性对照组及人参皂苷 Rh₄ 高、中、低剂量组, 采用腹腔给药和灌胃给药两种方式, 观察人参皂苷 Rh₄ 对小鼠移植性肿瘤的体内抑制作用以及对动物免疫器官重量的影响。结果表明: 采用腹腔注射给药和灌胃给药, 人参皂苷 Rh₄ 各剂量组对 S₁₈₀ 肉瘤小鼠和肝癌 H22 小鼠肿瘤生长均有抑制作用。与阴性对照组比较, 当人参皂苷 Rh₄ 剂量为 4.5 mg/kg 灌胃给药时, 对肉瘤 S₁₈₀ 的抑制率为 47.84% ($P < 0.01$); 当 Rh₄ 剂量为 10.0 mg/kg 腹腔注射给药时, 对肝癌 H22 的抑制率为 52.72% ($P < 0.01$)。人参皂苷 Rh₄ 对荷瘤小鼠免疫器官未见明显影响。

关键词: 移植性肿瘤; Rh₄; 肉瘤 S₁₈₀; 肝癌 H22; 免疫功能

中图分类号: R962

文献标识码: A

Inhibitory Effect of Ginsenoside Rh₄ against Mice Transplanted Tumor

QU Yuan^{1,2}, WANG Cheng-xiao^{1,2}, CUI Xiu-ming^{1,2*}

¹aculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology; ²Research and Development Center for Genuine Medicinal Plants from Yunnan, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China

Abstract: In this study, the anti-tumor effects of ginsenoside Rh₄ on mice transplanted tumor were investigated. The mice with sarcoma S₁₈₀ or hepatoma H22 were randomly divided into five groups: negative control group, positive control group, ginsenoside Rh₄ high-dose group, middle-dose group and low-dose group. Ginsenoside Rh₄ was peritoneal injected or intragastric administrated to mice. The implanted mouse model was used to observe the inhibitory effect of ginsenoside Rh₄ on the transplantation tumor's growth and the immune organ's weight. After peritoneal injection or intragastric administration of Rh₄ in all dose groups, it can inhibit the growth of S₁₈₀ or H22. Using intragastric administration of Rh₄ at the dose of 4.5 mg/kg, the tumor inhibition rate of bearing sarcoma S₁₈₀ in mice were 47.84% ($P < 0.01$), compared with the control group. The H22 tumor inhibitory rate were 52.72% ($P < 0.01$) by peritoneal injection of Rh₄ at the dose of 10.0 mg/kg. No evident changes were detected in their immune organs in the trial groups.

Key words: transplanted tumor; ginsenoside Rh₄; S₁₈₀; H22; immunologic function

三七 [(*Panax notoginseng* (Burk) F. H. Chen)] 属五加科人参属三七的块根, 具有化瘀止血, 消肿止痛的功效。三七在心脑血管方面的研究较多^[1-3], 其主要活性成分为皂苷类^[4,5]。而近年研究发现, 三七中皂苷类成分具有促进肿瘤细胞凋亡与分化^[6], 抑制肿瘤细胞增殖^[7] 以及逆转肿瘤细胞多药耐药作用^[8]。三七抗肿瘤作用的报道多集中于三七总皂苷的活性研究^[9], 而对于三七中单体皂苷成分的抗肿瘤研究较少^[10]。三七中除含有 Rg₁、

Rb₁ 等含量较高的单体皂苷外, 还含有 Rh₄ 等微量皂苷。因此, 为了探索三七中活性单体成分的抗肿瘤作用, 本实验从三七总皂苷中分离了微量有效活性成分人参皂苷 Rh₄, 观察了 Rh₄ 对小鼠移植性肿瘤生长的影响以及免疫功能的变化, 初步探讨了 Rh₄ 的抗肿瘤作用, 为进一步研究三七抗肿瘤作用提供了实验依据。

1 材料

1.1 药物与试剂

人参皂苷 Rh₄ [β -D-Glucopyranoside, (3 β , 6 α , 12 β , 20E)-3, 12-dihydroxydammar-20(22), 24-dien-6-yl; Rh₄] 由文山三七研究所提供; 顺铂 [cis-Dichlo-

rodiamineplatinum(II); DDP] 购自云南个旧生物药业有限公司,批号:国药准字 H53021740。

1.2 实验动物

健康 ICR 小鼠,清洁级,体重 18 ~ 22 g,雌雄各半,由昆明医学院省天然药物药理重点实验室提供,合格证号:滇实动证第 2004010 号。

1.3 瘤株

小鼠肉瘤 S₁₈₀ 和肝癌 H22 细胞株均引自中国科学院上海药物研究所。

2 方法

2.1 造模

取生长良好的肿瘤细胞,用生理盐水调至一定浓度(S₁₈₀: 6×10^6 /mL; H22: 5×10^6 /mL)。每只小鼠于右前侧肢腋窝皮下接种 0.2 mL,即 S₁₈₀: 1.2×10^6 /只; H22: 1.0×10^6 /只。

2.2 人参皂苷 Rh₄ 对 S₁₈₀ 荷瘤小鼠的作用

将接种肉瘤 S₁₈₀ 的小鼠随机分为 5 组,分别为阴性对照组、阳性对照组以及人参皂苷 Rh₄ 高、中、低剂量组。实验组于接种 24 h 后给药,连续给药 7 d,并采用灌胃和腹腔注射两种给药方式。灌胃给药:人参皂苷 Rh₄ 高、中、低剂量组给药剂量分别为 0.5、1.5 和 4.5 mg/kg,按 0.2 mL/10 g 的给药体积灌胃给药;腹腔注射给药:人参皂苷 Rh₄ 高、中、低剂量组给药剂量分别为 0.2、0.6 和 1.8 mg/kg,按 0.1 mL/10 g 的给药体积腹腔注射给药;阴性对照为等体积蒸馏水;阳性对照 DDP 给药剂量为 1 mg/kg,按 0.1 mL/10 g 的给药体积腹腔注射给药。

2.3 人参皂苷 Rh₄ 对 H22 荷瘤小鼠的作用

将接种肝癌 H22 的小鼠随机分为 5 组,分别为阴性对照组、阳性对照组以及人参皂苷 Rh₄ 高、中、低剂量组。实验组于接种 24 h 后给药,连续给药 7 d,并采用灌胃和腹腔注射两种给药方式。人参皂苷 Rh₄ 高、中、低剂量组给药剂量分别为 0.4、2.0 和 10.0 mg/kg,灌胃和腹腔注射的给药体积分别为 0.2 mL/10 g 和 0.1 mL/10 g;阴性对照为等体积蒸馏水;阳性对照 DDP 给药剂量为 1 mg/kg,按 0.1 mL/10 g 的给药体积腹腔注射给药。

2.4 检测指标及方法

末次给药后次日处死小鼠,称体重,剥离瘤块,取胸腺和脾脏,分别称重,计算抑瘤效果,胸腺指数和脾指数。肿瘤抑制率(%) = (阴性对照组平均瘤重 - 给药组平均瘤重) / 阴性对照组平均瘤重 ×

100%;胸腺指数(mg/g) = 胸腺质量(mg) / 去瘤后体质量(g);脾指数(mg/g) = 脾质量(mg) / 去瘤后体质量(g)。

2.5 统计学处理

所有数据均用 SPSS19.0 统计软件包进行处理,计量资料数据以均数 ± 标准差表示,数据进行正态性检验;多组计量资料采用 one-way ANOVA,方差齐时采用 LSD 和 SNK 法,方差不齐时采用 Tamhane's T2 或 Dunnett's T3 法;X² 检验确定率间差异显著性。P < 0.05 有统计学意义。

3 实验结果

3.1 人参皂苷 Rh₄ 对小鼠移植性肉瘤 S₁₈₀ 的抑瘤作用

人参皂苷 Rh₄ 对 S₁₈₀ 荷瘤小鼠的抑瘤作用如表 1 所示,与阴性对照组比较,人参皂苷 Rh₄ 各剂量组均显示一定的抑瘤作用,阳性药 DDP 具有明显的抑制作用。在腹腔注射的情况下,低、中、高剂量组实验动物的平均瘤重分别 1.08 ± 0.20 、 1.02 ± 0.41 和 0.94 ± 0.48 ,与阴性对照组(平均瘤重: 1.51 ± 0.23) 相比明显减少($P < 0.05$),相对应的肿瘤抑制效果分别为 28.05%、32.43% 和 37.46%。同时,采用 one-way ANOVA 分析发现,虽然低、中剂量组的平均瘤重之间并无明显差异($P > 0.05$),但是高剂量组的瘤重要显著低于低剂量组和中剂量组($P < 0.05$),表明剂量和抑瘤作用之间存在着一定的量-效关系。另一方面,在灌胃给药的情况下,仅高剂量组(4.5 mg/kg) 表现出明显的抑瘤作用(与阴性对照组的平均瘤重相比, $P < 0.01$),而其他剂量组与阴性对照组之间则无统计学区别。

3.2 人参皂苷 Rh₄ 对 S₁₈₀ 荷瘤小鼠胸腺指数和脾指数的影响

如表 2 所示,人参皂苷 Rh₄ 各剂量组对 S₁₈₀ 荷瘤小鼠胸腺指数和脾指数有略微下降的影响,与阴性对照组比较无显著性差异,而阳性药 DDP 会显著降低 S₁₈₀ 荷瘤小鼠的脏器系数。

3.3 人参皂苷 Rh₄ 对小鼠移植性肝癌 H22 的抑瘤作用

从表 3 可以看出,在腹腔注射或者经口给药的情况下,人参皂苷 Rh₄ 各剂量组和阳性药物 DDP 均对肝癌 H22 的生长有明显的抑制作用。采用 one-way ANOVA 分析发现,与阴性对照组比较,人参皂苷 Rh₄ 高、中、低剂量组和阳性药 DDP 组的平均瘤

表1 人参皂苷 Rh₄ 对 S₁₈₀ 荷瘤小鼠抑瘤效果的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 1 Inhibition effects of ginsenoside Rh₄ on the growth of S₁₈₀ transplanted in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	剂量 Dose mg/(kg·d)	给药前平均体重 Average weight before administration (g)	给药后平均体重 Average weight after administration (g)	平均瘤重 Average weight (g)	抑瘤效果 Tumorstatic rate (%)
灌胃给药 Intra-gastric administration					
阴性对照组 Control group	-	19.52 ± 3.17	26.15 ± 3.24	1.54 ± 0.32	-
Rh ₄ 低剂量组 Low-dose group	0.50	20.02 ± 1.96	24.67 ± 3.01	1.25 ± 0.15	18.64
Rh ₄ 中剂量组 Middle-dose group	1.50	20.52 ± 1.83	27.76 ± 1.02	1.27 ± 0.35	17.32
Rh ₄ 高剂量组 High-dose group	4.50	21.42 ± 0.74	26.91 ± 1.21	0.80 ± 0.53 ^{▲▲}	47.84
腹腔注射给药 Intraperitoneal injection					
阴性对照组 Control group	-	20.40 ± 1.72	26.91 ± 0.83	1.51 ± 0.23	-
Rh ₄ 低剂量组 Low-dose group	0.20	19.83 ± 1.92	25.03 ± 2.42	1.08 ± 0.20 [△]	28.05
Rh ₄ 中剂量组 Middle-dose group	0.60	20.72 ± 3.43	26.99 ± 2.15	1.02 ± 0.41 [△]	32.43
Rh ₄ 高剂量组 High-dose group	1.80	19.60 ± 1.50	26.83 ± 5.43	0.94 ± 0.48 [△]	37.46
阳性对照 DDPDDP positive group	1.00	19.81 ± 2.30	16.09 ± 4.16	0.34 ± 0.13 ^{△△}	77.59

注:与灌胃给药阴性对照组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$;与腹腔给药阴性对照组比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$ 。

Note:Compared with control by intra-gastric administration,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$;Compared with control by peritoneal injection, △ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$.

表2 人参皂苷 Rh₄ 对 S₁₈₀ 荷瘤小鼠免疫器官指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 2 Influence of ginsenoside Rh₄ on the immune organ index of S₁₈₀ mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	剂量 Dose mg/(kg·d)	脾指数 Spleen index (mg/g)	胸腺指数 Thymus index (mg/g)
灌胃给药 Intra-gastric administration			
阴性对照组 Control group	-	9.23 ± 1.43	3.67 ± 0.87
Rh ₄ 低剂量组 Low-dose group	0.50	10.57 ± 6.12	2.50 ± 0.57
Rh ₄ 中剂量组 Middle-dose group	1.50	9.00 ± 3.46	3.03 ± 0.77
Rh ₄ 高剂量组 High-dose group	4.50	7.12 ± 1.12	2.80 ± 0.54
腹腔注射给药 Intraperitoneal injection			
阴性对照组 Control group	-	6.81 ± 1.81	2.37 ± 0.31
Rh ₄ 低剂量组 Low-dose group	0.20	8.67 ± 2.17	2.69 ± 0.71
Rh ₄ 中剂量组 Middle-dose group	0.60	9.90 ± 1.26	3.05 ± 0.71
Rh ₄ 高剂量组 High-dose group	1.80	8.80 ± 1.91	2.14 ± 0.54
阳性对照 DDPDDP positive group	1.00	5.71 ± 2.42	1.02 ± 0.64 ^{△△}

注:与腹腔注射给药阴性对照组比较,△△ $P < 0.01$ 。

Note:Compared with control,△△ $P < 0.01$.

重均显著下降($P < 0.01$);且在高剂量下抑瘤作用更为明显(与低、中剂量组的平均瘤重相比, $P < 0.01$)。另一方面,比较两种给药方式对肿瘤的抑制作用,发现在相同剂量下,腹腔注射的效果要优于灌胃给药。

3.4 人参皂苷 Rh₄ 对 H22 荷瘤小鼠胸腺指数和脾指数的影响

人参皂苷 Rh₄ 对 H22 荷瘤小鼠重要免疫器官

的影响见表4。与阴性对照组比较,人参皂苷 Rh₄ 各剂量组对 H22 荷瘤小鼠胸腺指数和脾指数无明显影响,而阳性对照药 DDP 则使荷瘤小鼠的胸腺和脾脏明显减轻($P < 0.01$);提示人参皂苷 Rh₄ 在 0.40 ~ 10.00 mg/kg 剂量范围内对小鼠毒性很小。

4 讨论

三七中皂苷成分具有多种的抗肿瘤作用,而从

表 3 人参皂苷 Rh₄ 对 H22 荷瘤小鼠抑瘤效果的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 3 Inhibition effects of ginsenoside Rh₄ on the growth of H22 transplanted in mice($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	剂量 Dose mg/(kg·d)	给药前平均体重 Average weight before administration (g)	给药后平均体重 Average weight after administration (g)	平均瘤重 Average weight (g)	抑瘤效果 Tumorstatic rate (%)
灌胃给药 Intra gastric administration					
阴性对照组 Control group	-	19.56 ± 0.78	23.74 ± 1.28	1.39 ± 0.14	-
Rh ₄ 低剂量组 Low-dose group	0.40	19.90 ± 1.04	22.75 ± 0.89	1.14 ± 0.28 ^{▲▲}	17.80
Rh ₄ 中剂量组 Middle-dose group	2.00	19.87 ± 0.65	22.30 ± 0.86	1.02 ± 0.10 ^{▲▲}	26.50
Rh ₄ 高剂量组 High-dose group	10.00	19.72 ± 0.66	22.22 ± 0.69	0.73 ± 0.05 ^{▲▲}	47.46
腹腔注射给药 Intraperitoneal injection					
阴性对照组 Control group	-	19.92 ± 1.01	24.07 ± 0.96	1.38 ± 0.14	-
Rh ₄ 低剂量组 Low-dose group	0.40	19.84 ± 0.79	22.96 ± 0.99	1.04 ± 0.19 ^{△△}	24.35
Rh ₄ 中剂量组 Middle-dose group	2.00	19.98 ± 0.62	23.07 ± 1.17	0.84 ± 0.12 ^{△△}	39.32
Rh ₄ 高剂量组 High-dose group	10.00	20.01 ± 0.72	22.53 ± 1.21	0.65 ± 0.13 ^{△△}	52.72
阳性对照 DDPDDP positive group	1.00	20.01 ± 0.70	18.81 ± 1.00	0.41 ± 0.06 ^{△△}	70.50

注:与灌胃给药阴性对照组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$;与腹腔注射给药阴性对照组比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$ 。

Note: Compared with control by intra gastric administration, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$; Compared with control by peritoneal injection, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$.

表 4 人参皂苷 Rh₄ 对肝癌 H22 荷瘤小鼠免疫器官指数的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 4 Influence of ginsenoside Rh₄ on the immune organ index of H22 mice($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	剂量 Dose mg/(kg·d)	脾指数 Spleen index (mg/g)	胸腺指数 Thymus index (mg/g)
灌胃给药 Intra gastric administration			
阴性对照组 Control group	-	8.40 ± 0.36	3.66 ± 0.42
Rh ₄ 低剂量组 Low-dose group	0.40	8.22 ± 0.63	3.65 ± 0.23
Rh ₄ 中剂量组 Middle-dose group	2.00	8.39 ± 0.46	3.54 ± 0.19
Rh ₄ 高剂量组 High-dose group	10.00	8.16 ± 0.51	3.50 ± 0.23
腹腔注射给药 Intraperitoneal injection			
阴性对照组 Control group	-	8.37 ± 0.60	3.71 ± 0.26
Rh ₄ 低剂量组 Low-dose group	0.40	8.19 ± 0.61	3.57 ± 0.13
Rh ₄ 中剂量组 Middle-dose group	2.00	8.21 ± 0.40	3.51 ± 0.20
Rh ₄ 高剂量组 High-dose group	10.00	8.02 ± 0.31	3.48 ± 0.13
阳性对照 DDPDDP positive group	1.00	3.53 ± 0.56 ^{△△}	1.49 ± 0.68 ^{△△}

注:与腹腔注射给药阴性对照组比较,△△ $P < 0.01$ 。

Note: Compare with control, △△ $P < 0.01$.

三七中提取的微量活性成分人参皂苷 Rh₄, 其体内抗肿瘤作用尚无相关报道。本实验以小鼠移植性肿瘤 S₁₈₀ 和 H22 模型来验证人参皂苷 Rh₄ 的抗肿瘤作用, 这两种模型都是目前应用较广、技术成熟且稳定的模型。以上所有实验中, 阴性对照组的平均瘤重均超过 1 g, 阳性对照药均显示了显著的抑瘤作用, 说明本评价模型可靠。实验结果表明, 在腹腔注射

给药或者经口给药时, 人参皂苷 Rh₄ 对小鼠肉瘤 S₁₈₀ 和肝癌 H22 的移植性肿瘤生长均有不同程度的抑制作用, 且在高剂量下表现出较好的抑瘤效果。当人参皂苷 Rh₄ 剂量为 4.5 mg/kg 灌胃给药时, 对肉瘤 S₁₈₀ 的抑制率为 47.84%; 当 Rh₄ 剂量为 10.0 mg/kg 腹腔注射给药时, 对肝癌 H22 的抑制率为 52.72%。同时, 人参皂苷 Rh₄ 对荷瘤小鼠重要免疫器官无明显影响, 而阳性对照药 DDP 使荷瘤小鼠的

胸腺和脾脏明显减轻,具有一定的毒副作用。本实验结果表明人参皂苷 Rh₄ 具有明显的抑制肿瘤生长的作用,在实验剂量范围内无毒副作用。Rh₄ 抗肿瘤作用的量-效关系以及其作用机理有待进一步探讨。

参考文献

- Zhang YQ(张永全), Mo GH(莫国焕), Chen M(陈明), *et al.* Effect of panax notoginseng saponins on the expression of BDNF in rats with cerebral ischemia reperfusion. *Chin Trad Patent Med*(中成药), 2008, 30:958-961.
- Liu L, Shi R, Shi Q, *et al.* Protective effect of saponins from Panax notoginseng against doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice. *Planta Med*, 2008, 74:203-209.
- Xu L, Liu JT, Liu N, *et al.* Effects of Panax notoginseng saponins on proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137:226-230.
- Bao JC(鲍建才), Liu G(刘刚), Cong DL(丛登立), *et al.* Research on chemical compositions of Panax notoginseng. *Chinese Traditional Patent Medicine*(中成药), 2006, 28:246-253.
- Li HZ(李海舟), Zhang JY(张颖君), Yang CR(杨崇仁). A further investigation on the chemical constituents from the leaves of Panax notoginseng. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2006, 18:549-554.
- Deng WQ(郑文球), Zhu M(朱敏). Sanqi glucoside R1 induce the expression of survivin and bc-l 2 in HL-60 cell perishing. *J Zhejiang Univ Trad Chin Med*(浙江中医药大学学报), 2007, 31:557-559.
- Shang XL(尚西亮), Fu HQ(傅华群), Liu J(刘佳), *et al.* Inhibitory effects on human hepatocarcinoma cells with panax notoginseng saponins. *Chin J Clin Rehabilitation*(中国临床康复), 2006, 10:121-123.
- Wang T(王婷), Yang CR(杨策尧), Shen LJ(申丽娟). Research progress of panax notoginseng saponins on antineoplastic and multidrug resistance reverse. *Clinical Medicine*(临床医学), 2011, 31:109-111.
- Wang XY(王晓燕), Zhang T(张腾). Research progress of the dual regulatory effects of Panax Notoginseng Saponins on angiogenesis. *Chin J Trad Chin Med Pharm*(中华中医药杂志), 2013, 28:1818-1822.
- Lau WS, Chen WF, Chan RY, *et al.* Mitogen-activated protein kinase(MAPK) pathway mediates the oestrogen-like activities of ginsenoside Rg1 in human breast cancer(MCF-7) cells. *Brit J Pharm*, 2009, 156:1136-1146.
- Zhong SA(钟世安), Zhou CS(周春山), Yang JY(杨娟玉). Separation and preparation of ester catechins by high performance liquid chromatography. *Chem World*(化学世界), 2003, 5:237-239, 245-249.
- Pu X(蒲霞), Xiao XL(肖秀丽), Guo QX(郭庆喜), *et al.* The effect of green tea extractive EGCG on the proliferation ability and apoptosis of human hepatoma carcinoma cell line. *Sichuan Med*(四川医学), 2009, 30:627-629.
- Di C, Sheng BW, Huan JY, *et al.* EGCG, green tea polyphenols and their synthetic analogs and prodrugs for human cancer prevention and treatment. *Adv Clin Chem*, 2011, 53:155-177.
- Altieri DC. Survivin, cancer networks and pathway-directed drug discover. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8:61-70.
- Fang YQ(方艳秋), Qi YL(齐亚灵), Bai X(白晓), *et al.* Effect of survivin-ASODN on growth of hepatocellular carcinoma cells. *J Jilin Univ, Med Ed*(吉林大学学报·医学版), 2013, 2:278-281.
- AI Dhaheri Y, Eid A, AbuQamar S, *et al.* Mitotic arrest and apoptosis in breast cancer cells induced by *Origanum majorana* extract: upregulation of TNF- α and downregulation of survivin and mutant p53. *PLoS One*, 2013, 8(2):e56649.
- Chang HL, Chen CY, Hsu YF, *et al.* Simvastatin induced HCT116 colorectal cancer cell apoptosis through p38MAPK-p53-survivin signaling cascade. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830:4053-4064.

(上接第 773 页)