

细胞体系和非细胞体系下对映-贝壳杉烷二萜化合物 Rabdosin B 对 DNA 损伤作用的研究

丁兰¹, 张琼¹, 武国凡¹, 王丽², 陈广德³, 刘国安¹

(1. 西北师范大学 生命科学学院, 甘肃 兰州 730070;

2. 河西学院 英语系, 甘肃 张掖 734000; 3. 西北师范大学 化学化工学院, 甘肃 兰州 730070)

摘要: 采用单细胞凝胶电泳法检测 Rabdosin B 在细胞体系下对人肝癌细胞 HepG2 DNA 的损伤作用, 运用紫外光谱、圆二色谱和琼脂糖凝胶电泳法检测该化合物在非细胞体系下对小牛胸腺 DNA 空间结构的影响。结果表明, 6~15 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Rabdosin B 处理 HepG2 细胞 24 h 和 48 h 后, 细胞 DNA 损伤率与对照组相比其差异极显著, 并呈时间及浓度依赖性。在非细胞体系下, 较低浓度(1~50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) Rabdosin B 对小牛胸腺 DNA 有一定的损伤作用, 表现为嵌插和解旋; 而较高浓度(10~25 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)的 Rabdosin B 对 pBR322 DNA 有较强的切割作用。二萜化合物 Rabdosin B 对人肝癌细胞 HepG2 DNA 的损伤作用极可能是抑制 HepG2 细胞生长和启动细胞凋亡程序的直接诱因。

关键词: 对映-贝壳杉烷二萜; Rabdosin B; 嵌插; 解旋; DNA 损伤

中图分类号: Q 291

文献标识码: A

文章编号: 1001-988X(2010)04-0078-05

Study of the DNA damage induced by Rabdosin B (an ent-kaurene diterpenoid) in cell system and cell-free system

DING Lan¹, ZHANG Qiong¹, WU Guo-fan¹, WANG Li², CHEN Guang-de³, LIU Guo-an¹

(1. College of Life Science, Northwest Normal University, Lanzhou 730070, Gansu, China;

2. Department of English, Hexi University, Zhangye 734000, Gansu, China;

3. College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070, Gansu, China)

Abstract: Single cell gel electrophoresis is used to study the effect of Rabdosin B on DNA damage in the cell system of human liver cancer cells HepG2. Meanwhile, the ultra violet spectra, circular dichroism spectra and agarose gel electrophoresis are used to detect the direct actions between the diterpenoid and the calf thymus DNA in cell-free system. The results show that the DNA damage increased in a time and dose-dependent manners after treatment of Rabdosin B (6-15 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) for 24 h and 48 h. The certain degree DNA damage could be induced by Rabdosin B at low concentration (1~50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) on calf thymus DNA in the manners of intercalative and unwinding; at the high concentration (10~25 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$), Rabdosin B could cleave pBR322 DNA effectively. The DNA damage induce by Rabdosin B in HepG2 cells is mostly the direct motivation of the cell proliferation inhibition and apoptosis.

Key words: ent-kaurene diterpen; Rabdosin B; intercalative; unwinding; DNA damage

癌症严重威胁着人类健康。药物治疗在恶性肿瘤的三大疗法中占有重要地位, 近年来取得了长足进步。植物来源的抗癌药物的发现及抗癌机理的研究一直是最活跃的研究领域之一。目前, 多种抗肿

收稿日期: 2009-11-03; 修改稿收到日期: 2010-03-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30960464); 教育部科学技术研究基金资助项目(208147); 甘肃省教育厅科研基金资助项目(0601-27)

作者简介: 丁兰(1964—), 女, 四川德阳人, 教授, 博士, 硕士研究生导师。主要研究方向为天然药物化学与细胞工程。E-mail: dinglan@nwnu.edu.cn

瘤天然药物已用于临床治疗^[1]。萜类化合物,尤其是某些二萜化合物以其较强的抗癌活性越来越受到研究者的关注^[2]。

唇形科(Labiatae)香茶菜属(*Isodon*)植物约有150余种,我国分布90余种,其中有30余种作为民间药用植物,如河南产冬凌草和王枣子分别用于治疗食管癌和肺脓疮,且疗效显著^[3,4]。研究表明,该属植物的嫩枝叶中含有极为丰富的对映-贝壳杉烷二萜化合物^[5],这类化合物具有良好的抗肿瘤、抗菌等活性^[6,7],但这类化合物的抗肿瘤机理的研究还鲜有报道。

本实验室从甘肃产蓝萼香茶菜(*Isodon japonica* Hara var: *galaucocalyx* Hara)中分离得到了多种对映-贝壳杉烷二萜化合物, Rabdosin B在其中产率最高,并具有良好的细胞毒活性^[8],该化合物对人肝癌细胞 HepG2 表现了显著的细胞毒性,在低浓度条件下抑制细胞生长,在高浓度条件下可通过凋亡和坏死途径致细胞死亡^[9],但其作用机理尚不清楚。本文利用单细胞凝胶电泳(Single cell gel electrophoresis, SCGE)法、紫外光谱(Ultra violet spectra, UV)法、圆二色谱(Circular dichroism spectra, CD)法和琼脂糖凝胶电泳法分别在细胞体系与非细胞体系下检测了 Rabdosin B 对 DNA 的影响,探讨了该化合物抑制 HepG2 细胞生长和致其死亡的可能机制,为阐明该类化合物抗癌机理及其开发利用提供重要依据。

1 材料与方 法

1.1 材料及仪器

单体化合物 Rabdosin B 由本实验室从甘肃产蓝萼香茶菜中分离得到^[8]。Rabdosin B 于二甲亚砜(Dimethyl sulfoxide, DMSO)中溶解备用,使用时用新鲜培养基稀释至所需浓度。DMSO 终浓度不超过 0.2%, DMSO ≤ 0.2% 对细胞生长无影响。

人肝癌细胞 HepG2 引自兰州大学生命科学学院; RPMI-1640 培养基为 Gibco 原装; 胰蛋白酶、pBR322 DNA、小牛胸腺 DNA 购自 Sigma 公司; 新生小牛血清购自杭州四季青生物技术有限公司。

仪器: 细胞培养板(美国 Costar); 超净工作台; CO₂ 饱和湿度恒温箱(美国 Forma Scientific); 倒置显微镜(Leitz-diavert); 荧光显微镜(日本 Olympus); 稳压稳流电泳仪, 电泳槽(北京六一仪器厂); UVI 凝胶图像分析仪(GAS7001B); UV-

3400 紫外分光光度计(日本岛津公司); J-810 圆二色谱仪(日本 JAS 公司)。

1.2 方 法

1.2.1 细胞培养 人肝癌细胞 HepG2 培养于含 10% 小牛血清的 RPMI-1640 培养液中(含青霉素 100 U · mL⁻¹, 链霉素 10⁻⁴ g · mL⁻¹), 置于 5% CO₂, 37 °C 饱和湿度恒温培养箱中培养。

1.2.2 单细胞凝胶电泳(SCGE)法检测 Rabdosin B 对 HepG2 细胞 DNA 的损伤 将浓度为 1 × 10⁵ 个 · mL⁻¹ HepG2 细胞悬液于 6 孔培养板中培养 24 h 后, 用不同浓度 Rabdosin B (0, 6, 9, 12, 15 μmol · L⁻¹) 处理细胞 24 h 或 48 h。处理细胞经酶液消化后离心收集(800 rpm, 5 min), 弃去上清液后, 用预冷的磷酸盐缓冲液(PBS)洗 3 次, 100 μl PBS 混悬细胞, 取细胞悬液 20 μl 加入 120 μl 低熔点琼脂糖(Low melting point agarose, LMA), 混匀后铺在已铺有常熔点琼脂糖的磨砂载玻片上。将载玻片浸入细胞裂解液(25 mol · L⁻¹ NaCl, 100 mmol · L⁻¹ Na₂EDTA, 10 mmol · L⁻¹ Tris-HCl pH=10, 1% 月桂肌氨酸钠, 1% TritonX-100, 10% DMSO), 置 4 °C 裂解 1 h 后, 放置于水平电泳槽中, 缓慢加入电泳缓冲液(1 mmol · L⁻¹ Na₂EDTA, 300 mmol · L⁻¹ NaOH), 放置 20 min (DNA 解旋) 后 35 V, 300 mA 电泳 20 min。2 μg · ml⁻¹ EB 染色, 荧光显微镜观察统计。每个处理制片 3 张, 每张片随机测定 50 个细胞。实验结果以 mean ± SD 表示。以上所有操作均在暗处或黄光下进行, 以避免紫外线引起的损伤, 同时防止荧光猝灭。

1.2.3 紫外光谱(UV)法检测 Rabdosin B 对小牛胸腺 DNA 结构的影响 用 Tris-NaCl 缓冲液(pH=7.3)配制浓度为 50 μmol · L⁻¹ 小牛胸腺 DNA 溶液。Rabdosin B 用 DMSO 配制成不同浓度的母液待用。分别取 10 μl 母液加入 2 ml 的 DNA 溶液, 使待测溶液药物终浓度为 1.66, 3.32, 9.97, 16.6 μmol · L⁻¹, 反应 10 min 后, 紫外分光光度计下测定其吸光度。

1.2.4 圆二色谱(CD)法检测 Rabdosin B 对小牛胸腺 DNA 结构的影响 用磷酸盐缓冲液(pH=7.0)配制浓度为 50 μmol · L⁻¹ 小牛胸腺 DNA 溶液, 加入 Rabdosin B (甲醇溶解), 使待测药物终浓度为 1, 10, 50 μmol · L⁻¹, 甲醇含量为 0.5%。孵育 30 min 后测量。以含有 0.5% 甲醇的磷酸缓冲液做空白。

1.2.5 琼脂糖凝胶电泳法检测 Rabdosin B 对质粒

pBR322 的损伤影响 取 4 μ l pBR322($0.25 \mu\text{g} \cdot \mu\text{l}^{-1}$) 加入体积相同浓度不同的受试药物溶液中(DMSO 含量为 10%), 轻弹混匀, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 5 h; 0.8% 的琼脂糖凝胶, 90 V, 50 mA 电泳 2 h; EB 染色 30 min 后, UVI 自动成像系统拍照观察.

1.3 数据统计

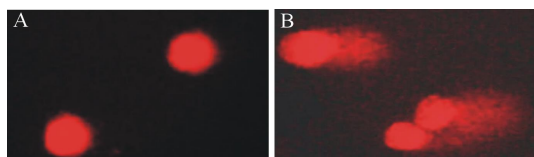
数据用 SPSS 11.5 统计软件进行单因素方差分析(ANOVA), 各组数据之间运用 LSD 多重比较的方法进行差异显著性检验, $p < 0.05$ 即为差异显著, $p < 0.01$ 即为差异极显著.

2 结果与讨论

2.1 单细胞凝胶电泳(SCGE)检测 Rabdosin B 对 HepG2 细胞 DNA 的损伤

单细胞凝胶电泳是常用的检测有核细胞经药物诱导 DNA 损伤和修复的研究方法^[10]. 当药物引起细胞 DNA 损伤时, 细胞就会出现彗星状拖尾.

单细胞凝胶电泳图示, 对照组细胞呈圆形, DNA 几乎无损伤(图 1:A), 而处理组细胞的小片断 DNA 成彗星状(图 1:B). 用 6, 9, 12 和 15 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Rabdosin B 分别处理 HepG2 细胞 24 h 和 48 h 后, 细胞 DNA 损伤率随处理时间延长和药物浓度增加而升高, 即表现了时间和剂量依赖性(图 2). 在测试浓度范围内, HepG2 细胞 DNA 损伤率与对照组相比其差异极显著.



A 对照组 HepG2 细胞

B Rabdosin B 处理后 HepG2 细胞

图 1 Rabdosin B 处理 HepG2 细胞的彗星图片

Fig 1 The morphology of comet cells treat with Rabdosin B

2.2 紫外光谱(UV)法检测 Rabdosin B 对小牛胸腺 DNA 的影响

电子吸收光谱是一种很有效的判断 DNA 与小分子相互作用方式的手段. 吸收光谱上的红移(或蓝移)现象和减色(或增色)效应表明小分子与 DNA 发生了相互作用^[11]. 减色效应是分子中的阳离子与 DNA 骨架磷酸基团结合, 引起 DNA 分子轴向收缩所致, 而增色效应是由于酸碱(阴离子)与 DNA 碱基作用, 破坏 DNA 的双螺旋结构所导致^[12]. 当嵌入剂嵌入核酸双螺旋结构中, 可在两个碱基之间滑

动, 从而降低核酸分子的链环数, 使得超螺旋的紧密程度变成较为松弛的状态, DNA 双螺旋结构部分被破坏, 当解旋松散后, 吸光度就会增加^[13]. 此外, 当小分子与 DNA 发生嵌插作用时, 因为小分子的 π 轨道和 DNA 碱基 π 轨道相互耦合, 使得最大吸收峰发生红移或蓝移^[14, 15].

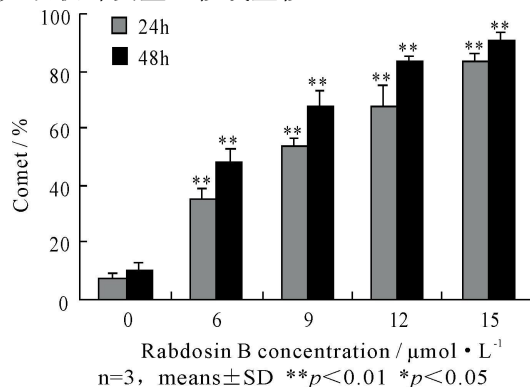


图 2 不同浓度 Rabdosin B 处理 HepG2 细胞 24 h 和 48 h DNA 的损伤率

Fig 2 The DNA damage induced by Rabdosin B ($6 \sim 15 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) for 24 h and 48 h

随着 Rabdosin B 含量的逐增, 小牛胸腺 DNA 在 260 nm 附近的最大吸收峰出现了增色现象. 当 Rabdosin B 的浓度在 $1.66 \sim 9.97 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 仅表现为增色效应; 而 $16.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时最大吸收峰紫移约 26 nm(图 3).

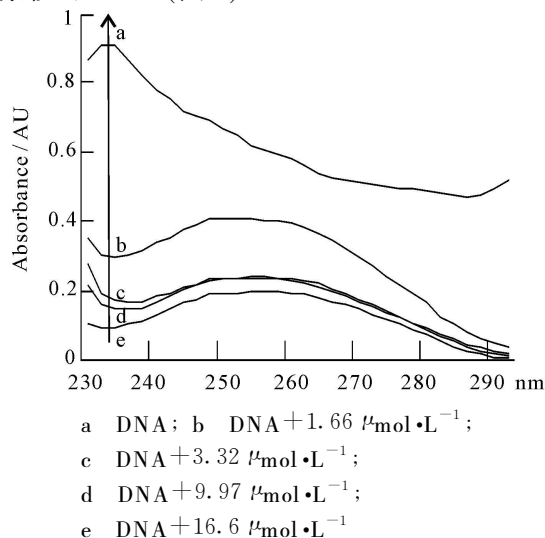


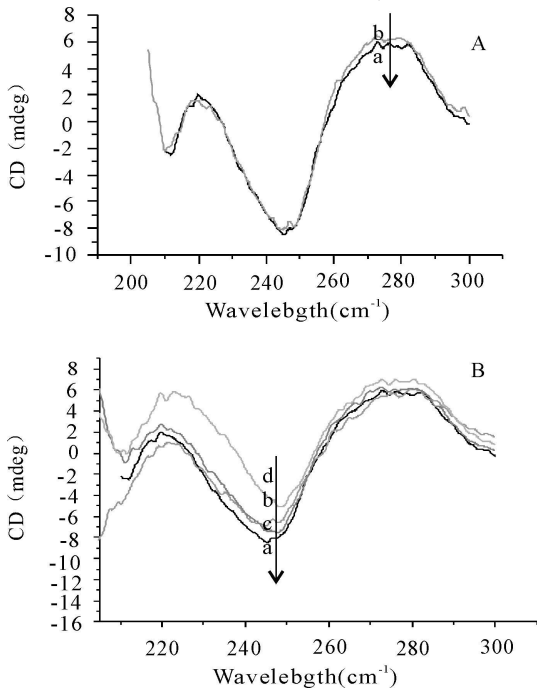
图 3 Rabdosin B 与小牛胸腺 DNA 相互作用的紫外光谱图
Fig 3 UV spectra of the calf thymus DNA interacted with Rabdosin B

结果表明, 低浓度条件下, Rabdosin B ($1.66 \sim 9.97 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 与小牛胸腺 DNA 之间产生静电作用; 高浓度 ($16.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 条件下, 有一定的嵌插作用产生.

2.3 圆二色谱(CD)检测 Rabdosin B 对小牛胸腺 DNA 的影响

圆二色谱(CD)谱是研究小分子与DNA相互作用对DNA构象影响的重要手段^[16]. 天然小牛胸腺DNA的水溶液属于B构型, 位于273 nm的正峰与碱基的堆积有关, 而245 nm的负峰则与DNA双螺旋结构的B型构象有关^[16], 振幅的变化可使CT-DNA 碱基堆积和双螺旋结构松散, 如正峰增强说明药物小分子的嵌插结合增强了DNA碱基对之间的 $\pi-\pi$ 堆积作用; 负峰强度减小说明嵌插结合使DNA双螺旋结构变得松散, 构象发生了改变^[17]. 而峰位变化可引起CT-DNA解链^[18].

药物溶剂甲醇在0.5%浓度下对小牛胸腺DNA结构影响极小, 表明以0.5%甲醇为溶剂的CD谱测试体系可用. 在小牛胸腺DNA中加入Rabdosin B后, CT-DNA的CD谱的正峰和负峰振幅都发生了变化(图4; A, B). 其中Rabdosin B对小牛胸腺DNA 273 nm处的正峰振幅影响较小, 仅在DNA($50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) +



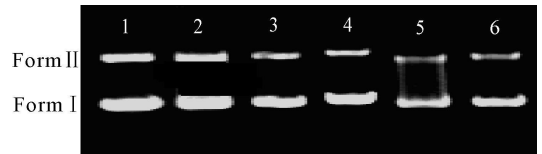
A a DNA($50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$);
 b DNA($50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) + 甲醇(0.5%);
 B a DNA($50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$);
 b DNA($50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) + Rabdosin B ($1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$);
 c DNA($50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) + Rabdosin B ($10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$);
 d DNA($50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) + Rabdosin B ($50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)

图4 Rabdosin B 与小牛胸腺 DNA 相互作用的圆二色谱
 Fig 4 The CD spectra of CT-DNA interacted with different concentrations of Rabdosin B

Rabdosin B ($50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 时有轻微增色效应; 随着 Rabdosin B 浓度增高, CD 谱正峰峰位(273 cm^{-1}) 先红移至 279 cm^{-1} , 又蓝移至 272 cm^{-1} ; Rabdosin B 对小牛胸腺 DNA 245 nm 处负峰的影响较大, 表现为随药物浓度增大, 增色效应明显, 同时, CD 谱负峰峰位(245 cm^{-1}) 分别红移至 247 cm^{-1} , 247 cm^{-1} 和 248 cm^{-1} . 这表明药物嵌入不仅致使碱基堆积和 B 型双螺旋结构变得松散, 而且有使 CT-DNA 的双螺旋链解链的迹象.

2.4 琼脂糖凝胶电泳法检测 Rabdosin B 对质粒 pBR322 的损伤

质粒 pBR322 主要以超螺旋(图 5: Form I) 和开环两种形式存在(图 5: Form II). 一般情况下, 当质粒 pBR322 被损伤时, 超螺旋会转变为开环型, 进一步损伤时, 开环型转变为直链型, 通过琼脂糖凝胶电泳可将三者分开.



1 对照; 2 $1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$; 3 $10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$;
 4 $15 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$; 5 $20 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$; 6 $25 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$;
 Form I 超螺旋 DNA; Form II 开环 DNA

图5 不同浓度的 Rabdosin B 引起质粒 pBR322 DNA 损伤的琼脂糖凝胶电泳图

Fig 5 Agarose gel electrophoretic pattern showing the DNA damage induced by different concentrations of Rabdosin B in plasmid pBR322

较低浓度的 Rabdosin B ($1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 对质粒基本没有损伤作用, 当浓度为 $10\sim 25 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 超螺旋 DNA (Form I)、开环的双链环状 DNA (Form II) 的量均有所减少. 处理浓度越大, 两种形式的 DNA 丢失量越多(图 5). 说明一定浓度的 Rabdosin B 可切割双链 DNA 和单链 DNA, 形成了该试验检测不到的小 DNA 片段. 这与赵勇^[19]关于低能离子 ($30 \text{ keV}\sim 200 \text{ keV N}^+$) 引起 DNA 链断裂的现象相一致. 值得注意的是实验中没有观察到相关文献^[20, 21]中所描述的超螺旋型和开环型质粒 pBR322 向直线型转变的现象. 其切割方式是否有特异性位点尚需进一步研究.

3 结论

文献[9]研究了 Rabdosin B 对人肝癌细胞 HepG2 生长的影响, 表明该化合物具有较强的细

胞毒性, 其 IC₅₀ 值为 $14 \pm 1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 较高浓度条件下 ($25 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 24 h 和 48 h), 可通过凋亡途径致 HepG₂ 细胞死亡. 本文通过 SCGE 检测证实, 在细胞体系下, $6 \sim 15 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Rabdosin B 处理 HepG₂ 细胞 24 h 和 48 h 后, 与对照组相比, 细胞 DNA 损伤率升高, 差异极显著, 并具有时间及浓度依赖性, 表明 Rabdosin B 引起 HepG₂ 细胞 DNA 损伤极可能与该化合物抑制细胞生长和致细胞死亡具有直接相关性. 而在非细胞体系下的紫外光谱和圆二色谱检测结果证实, $1 \sim 50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度的二萜化合物 Rabdosin B 对小牛胸腺 DNA 结构有明显的影 响, 表现为嵌插和 解旋作用; 高浓度 ($10 \sim 25 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的 Rabdosin B 对质粒 DNA 有较强的切割作用, 说明二萜化合物 Rabdosin B 对人肝癌细胞 HepG₂ DNA 的损伤极可能是抑制 HepG₂ 细胞生长和启动细胞凋亡程序的直接诱因. 关于该化合物抑制细胞生长及致细胞死亡的确切机理尚需其它研究手段进一步证实.

参考文献:

- [1] 刘睿, 顾谦群, 崔承彬. 来源于天然产物的细胞周期抑制剂[J]. 天然产物研究与开发, 2003, 15(3): 251-253.
- [2] 汤敏燕, 汪洪武, 孙凌峰. 具有抗肿瘤活性的天然萜类化合物[J]. 江西师范大学学报: 自然科学版, 1997, 21(2): 146-150.
- [3] 薛健, 宋洁, 沈彩霞. 冬凌草的抗肿瘤作用研究[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(9): 2277-2278.
- [4] 王先荣, 王兆全, 石鹏程. 王枣子的新二萜-王枣子甲素[J]. 安徽医学, 1982, 13(6): 50-53.
- [5] 孙汉董, 许云龙, 姜北. 香茶菜属植物二萜化合物[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 5-7.
- [6] 孙骏, 郭莉, 庄炜. 我国药用香茶菜属植物化学及药理学研究新进展[J]. 中草药, 2002, 33(8): 3-4.
- [7] 丁兰, 张世栋, 刘国安. 对映-贝壳杉烷二萜化合物 Wangzaozin A 对人胃腺癌细胞 SGC-7901 生长的影响[J]. 西北师范大学学报: 自然科学版, 2006, 42(3): 70-73.
- [8] 丁兰, 王炜, 汪涛. 甘肃产蓝萼香茶菜二萜化学成分研究[J]. 广西植物, 2008, 28(2): 265-268.
- [9] 丁兰, 刘波, 王丽. 对映-贝壳杉烷二萜化合物 Rabdosin B 对人肝癌细胞 HepG₂ 生长的影响[J]. 西北师范大学学报: 自然科学版, 2008, 44(4): 91-95.
- [10] 洪承蛟, 王静, 童建. 应用单细胞凝胶电泳技术检测辐射致外周血淋巴细胞 DNA 损伤[J]. 中国工业医学杂志, 1999, 12(6): 346-347.
- [11] 宋玉民, 郑秀荣, 吴锦绣. 小檗碱和溴化乙锭与 DNA 的光谱学作用研究[J]. 西北师范大学学报: 自然科学版, 2006, 42(5): 63-67.
- [12] 刘锐玲, 赵正保, 李青山. 二乙基邻菲咯啉二氯合锡与 DNA 作用的研究[J]. 药学报, 1998, 33(12): 927-932.
- [13] 陈勇, 李元宗, 常文保. 核酸分子嵌入剂[J]. 分析科学学报, 1994, 10(1): 67-74.
- [14] LONG E C, ABSALON M J, STUBBE J, et al. Mechanism of light-induced DNA strand scission by RH(phen)₂PHI³⁺: Cleavage mediated by C^{3'}-H abstraction[J]. Journal of Inorganic Biochemistry, 1991, 43(2-3): 436.
- [15] ZHU Y C, CHENG G J, DONG S J. Conformational transition of DNA in electroreduction studied by in situ UV and CD thin layer spectroelectrochemistry [J]. Biophysical Chemistry, 2000, 87(2-3): 103-110.
- [16] 刘永明, 李桂芝, 荆济荣. 尼群地平在玻碳电极上的伏安行为及应用[J]. 分析化学, 2002, 30(11): 1341-1343.
- [17] 王海燕, 宋玉民. 碱性藏花红和苯基芬酮与核酸作用的光谱学研究[J]. 西北师范大学学报: 自然科学版, 2008, 44(5): 53-58.
- [18] 杜江燕, 王炳祥, 徐飞. 1,4-二氢吡啶衍生物与 DNA 相互作用的电化学与圆二色谱研究[J]. 高等学校化学学报, 2005, 26(4): 663-665.
- [19] 赵勇. 低能重离子引起 DNA 链断裂和诱发基因突变谱的研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2003: 34-36.
- [20] 沈鹤柏, 杨永桃, 杨仕平. 三核铜配合物 [Cu₃L₂](ClO₄)₂ (H₂L = 1,3-双(2-羟基-1-苯基-亚甲基)-丙烷)的合成与对 pBR322 DNA 的切断作用[J]. 化学学报, 2003, 61(12): 2029-2032.
- [21] 朱莉, 彭斌, 凌友. 配合物 [Co₂(EGTB)Cl₂]·(BF₄)₂·5H₂O 与 DNA 相互作用的研究[J]. 化学学报, 2008, 66(24): 2705-2711.

(责任编辑 俞诗源)