

益肺清化颗粒对 Lewis 肺癌小鼠 VEGF、bFGF、Angiostatin、Endostatin 影响的研究

李斐斐¹ 吴皓² 陈璐¹ 周斌¹

摘要 **目的** 观察中药益肺清化颗粒对 Lewis 肺癌小鼠瘤组织中的血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、血管抑素(Angiostatin)、内皮抑素(Endostatin)的影响,探讨益肺清化颗粒的抑瘤机制。**方法** 70 只小鼠随机分为模型组,中药低、中、高剂量组,吉非替尼组,吉非替尼加中药中剂量组,以及环磷酰胺(CTX)组,每组 10 只。所有小鼠右腋皮下接种 Lewis 瘤细胞进行造模。模型组给予纯净水 0.4 mL 灌胃,每天 1 次;中药低、中剂量组分别给予益肺清化颗粒 5、10 g/kg 灌胃,每天 1 次;中药高剂量组给予益肺清化颗粒 10 g/kg 灌胃,每天 2 次;吉非替尼组给予吉非替尼 100 mg/kg 灌胃,每天 1 次;吉非替尼加中药中剂量组上午给予吉非替尼 100 mg/kg 灌胃,下午给予益肺清化颗粒 10 g/kg 灌胃。上述各组均从小鼠接种肿瘤细胞的第 2 天开始给药,连续 14 天。CTX 组在实验第 3、7 天给予 CTX 60 mg/kg 腹腔注射。第 15 天处死小鼠,取瘤,免疫组化法检测肿瘤组织中 VEGF、bFGF、Angiostatin、Endostatin 的表达。**结果** 与模型组比较,各给药组 VEGF 表达均显著降低($P < 0.01$),Angiostatin、Endostatin 表达显著增加($P < 0.01$),且吉非替尼组 bFGF 表达明显降低($P < 0.05$)。各给药组间 VEGF 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。CTX 组 Angiostatin 表达显著高于中药低剂量组($P < 0.01$)。中药高剂量组、吉非替尼加中药中剂量组 Endostatin 表达明显高于中药低、中剂量组($P < 0.01$);吉非替尼加中药中剂量组 Endostatin 表达明显高于吉非替尼组($P < 0.05$)。**结论** 益肺清化颗粒可能通过降低血管生成促进因子 VEGF 的表达,升高血管生成抑制因子 Angiostatin、Endostatin 的表达,进而发挥抑瘤作用。

关键词 益肺清化颗粒;Lewis 肺癌;血管内皮细胞生长因子;碱性成纤维细胞生长因子;血管抑素;内皮抑素

Effect of Yifei Qinghua Granule on VEGF, bFGF, Angiostatin, and Endostatin in Lewis Lung Cancer Mice: an Experimental Study LI Fei-fei¹, WU Hao², CHEN Lu¹, and ZHOU Bin¹ 1 Department of Digestive Diseases, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053), China; 2 Department of Tumor, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053), China

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Yifei Qinghua Granule (YQG) on vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), angiostatin, and endostatin in tumor tissue of Lewis Lung cancer mice, and to explore its anti-tumor mechanisms. **Methods** Totally 70 C57BL/6 mice were randomly divided into the model group, the low, medium, and high dose YQG groups, the gefitinib group, the gefitinib plus medium dose YQG group, and the cyclophosphamide (CTX) group, 10 in each group. The models were established by subcutaneously injecting Lewis lung cancer cells from the right axilla of C57BL/6 mice. Mice in the model group were given with 0.4 mL pure water by gastrogavage, once daily. Mice in the low and medium dose YHG groups were given with YHG at the daily dose of 5 and 10 g/kg by gastrogavage, once daily. Those in the high dose YHG group were given with

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.30973841)

作者单位:1.中国中医科学院广安门医院脾胃病科(北京 100053);2.中国中医科学院广安门医院肿瘤科(北京 100053)

通讯作者:周斌, Tel:010-88001031, E-mail:zbpd518@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2013.08.1086

YHG at 10 g/kg by gastrogavage, twice daily. Those in the gefitinib group were given with gefitinib 100 mg/kg by gastrogavage, once daily. Those in the gefitinib plus medium dose YHG group were given with gefitinib at 100 mg/kg by gastrogavage in the morning and YHG at 10 g/kg by gastrogavage in the afternoon. All medication was started from the 2nd day of inoculation, lasting 14 successive days. Those in the CTX group were given CTX at 60 mg/kg by peritoneal injection on the 3rd and the 7th day of the experiment. Mice were sacrificed at the fifteenth day of the experiment. Tumors were taken out. Expressions of VEGF, bFGF, angiostatin, and endostatin in the tumor tissue were detected using immunohistochemical assay. Results Compared with the model group, the expression of VEGF significantly decreased, expressions of angiostatin and endostatin significantly increased in each group ($P < 0.01$). The expression of bFGF significantly decreased in the gefitinib group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in VEGF among all groups ($P > 0.05$). The angiostatin expression was significantly higher in the CTX group than in the low dose YQG group ($P < 0.01$). The expression of endostatin was significantly higher in the high dose YQG group and the gefitinib plus medium dose YQG group than in the low and the medium dose YQG groups ($P < 0.01$). The expression of endostatin was significantly higher in the gefitinib plus medium dose YQG group than in the gefitinib group ($P < 0.05$). Conclusion The action mechanism of YQG in treating lung cancer might be achieved through reducing the expression of angiogenesis promoting factor VEGF and increasing expressions of angiogenesis inhibitors angiostatin and endostatin.

KEYWORDS Yifei Qinghua Granule; Lewis lung cancer; vascular endothelial growth factor; basic fibroblast growth factor; angiostatin; endostatin

Folkman J^[1]首先在 1971 年提出肿瘤的生长依赖血管生成的假说。其认为当实体肿瘤直径 > 1 mm 后,周围组织已经不能满足肿瘤生长需要的氧供、营养物质供应和代谢物的清除,它的生长就必须依赖新生血管生成来维持营养供给和排泄代谢产物,否则肿瘤组织会发生退化^[2,3]。肿瘤血管生成是肿瘤细胞诱导的微血管持续、失控性生长和肿瘤血液循环建立的过程,是肿瘤生长及转移最为重要的因素。血管生成依赖于血管生成促进因子和血管生成抑制因子的动态平衡。血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)是重要的血管生成促进因子;血管抑素(Angiostatin)、内皮抑素(Endostatin)是重要的血管生成抑制因子。益肺清化颗粒(最初为膏剂,名为肺瘤平、肺瘤平膏、益肺清化膏,去活血化痰药物为肺瘤平Ⅱ号,颗粒剂名为益肺清化颗粒)是以中医“益气养阴、清热解毒、活血化痰”为组方原则研制而成的治疗肺癌专方,有良好的临床疗效^[4-8]。本研究应用免疫组化方法研究了益肺清化颗粒对 Lewis 肺癌小鼠移植瘤组织中 VEGF、bFGF、Angiostatin、Endostatin 表达的影响,从蛋白水平探讨益肺清化颗粒抗肿瘤的作用机制。

材料与方法

1 动物 清洁级 C57BL/6J 小鼠,雄性,70 只,

体重 18 ~ 20 g,购于北京华阜康生物科技股份有限公司,许可证号:SCXK(京)2009-0007。于中国中医科学院广安门医院Ⅱ级动物房饲养,饲以标准的小鼠合成饲料,自由饮用小鼠专用无菌水,环境温度(20 ± 2)℃,相对湿度 36%。

2 药物、试剂及仪器 益肺清化颗粒(组方:黄芪、党参、沙参、麦冬、桔梗、杏仁、川贝、紫菀、仙鹤草、败酱草、拳参、白花蛇舌草、桃仁、红花、甘草),北京华神制药有限公司,批号:Z 20050851;注射用 CTX,山西普德药业股份有限公司,批号:04110602;吉非替尼,阿斯利康制药有限公司,批号:H20040767。兔抗小鼠 bFGF 多克隆抗体(一抗),美国 Santa Cruz 公司;小鼠抗小鼠 VEGF 单克隆抗体(一抗)、兔抗小鼠 Angiostatin 多克隆抗体(一抗)、小鼠抗小鼠 Endostatin 单克隆抗体(一抗),英国 Abcam 公司。免疫组化试剂盒,北京中杉金桥生物技术有限公司。3% H_2O_2 去离子水;Polymer Helper(即用型),Poly-HRP anti-Rabbit IgG(即用型)及 Poly-HRP anti-mouse IgG(即用型)。超净工作台 BBS-DSC,上海巴艾贝斯;301-268.001 型轮转式组织切片机,德国;AnKe80-ZC 台式离心机,北京医用离心机厂;BHS 型 Olympus 生物显微镜,日本;DHP-9162 电热恒温孵育箱,上海一恒科技有限公司;Leica-DM2500B 显微镜,德国;Image-pro plus 6.0 图像处理软件。

3 Lewis 肺癌模型的制备 将 Lewis 肺癌瘤株

(中国中医科学院广安门医院肿瘤实验室赠)从液氮中取出迅速放入 37 ℃ 水中融化,14 000 r/min 离心 5 min,弃上清,按生理盐水:肿瘤=2:1 稀释,镜下调整细胞浓度至 1×10^7 /mL。每只小鼠右腋皮下接种 0.2 mL 瘤细胞悬液。传代 2 次,方法同上。

4 分组与给药 70 只小鼠采用随机数字表法分为 7 组:模型组,中药低、中、高剂量组,吉非替尼组,吉非替尼加中药中剂量组以及环磷酰胺(CTX)组,每组 10 只。模型组给予纯净水 0.4 mL 灌胃,每天 1 次;中药低、中剂量组分别给予益肺清化颗粒 5、10 g/kg (分别相当于临床用量的 5、10 倍)灌胃(0.4 mL),每天 1 次;中药高剂量组给予益肺清化颗粒 10 g/kg 灌胃(0.4 mL),每天 2 次;吉非替尼组给予吉非替尼 100 mg/kg (相当于临床用量的 4.17 倍)灌胃(0.4 mL),每天 1 次;吉非替尼加中药中剂量组上午给予吉非替尼 100 mg/kg 灌胃(0.4 mL),下午给予益肺清化颗粒 10 g/kg 灌胃(0.4 mL)。上述各组均从小鼠接种肿瘤细胞的第 2 天开始给药,连续 14 天。CTX 组在实验第 3、7 天给予 CTX 60 mg/kg 腹腔注射(0.2 mL)。

5 标本取材 中药中剂量组、吉非替尼加中药中剂量组各死亡 1 只,中药高剂量组死亡 2 只。给药结束后将小鼠断颈处死,迅速剥离瘤块放入福尔马林溶液中待用。

6 免疫组化法检测肿瘤组织中 VEGF、bFGF、Angiostatin 及 Endostatin 的表达。

- 6.1 脱蜡、水化组织切片。
- 6.2 根据所应用的一抗的特殊要求,对组织切片进行处理。
- 6.3 3% H_2O_2 去离子水孵育 10 min,以阻断内源性过氧化物酶,PBS 冲洗,2 min×3 次。
- 6.4 滴加一抗(兔抗小鼠 Angiostatin 多克隆抗体,稀释浓度:1:100;小鼠抗小鼠 Endostatin 单克隆

抗体,稀释浓度:1:1 000;小鼠抗小鼠 VEGF 单克隆抗体,稀释浓度:1:200;兔抗小鼠 bFGF 多克隆抗体,稀释浓度:1:100),37 ℃ 孵育 1~2 h,PBS 冲洗,2 min×3 次。

6.5 滴加 Polymer Helper,37 ℃ 孵育 10~20 min,PBS 冲洗,2 min×3 次。

6.6 滴加 Poly-HRP anti-Rabbit IgG 或 Poly-HRP anti-mouse IgG,37 ℃ 孵育 10~20 min,PBS 冲洗,2 min×3 次。

- 6.7 应用 DAB 溶液显色。
- 6.8 自来水充分冲洗、复染、脱水、透明、封片。
- 6.9 图像处理与分析 Leica 显微镜下观察照相,使用 Image-pro plus 6.0 软件进行图像处理和分
- 析。根据目标区染色颜色的深浅及分布面积大小确定目标蛋白量。目标区选定的阳性细胞数越多,其阳性面积越大;染色颜色越深,阳性信号越强;其积分光密度(integrated option density,IOD)值必定越高。最后以 IOD 值进行统计。

7 统计学方法 应用 SPSS 16.0 统计软件进行数据统计。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,所有数据经正态分布和方差齐性检验后,进行单因素方差分析,方差齐者用 SNK 两两比较,方差不齐者采用 Tamhane 两两比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

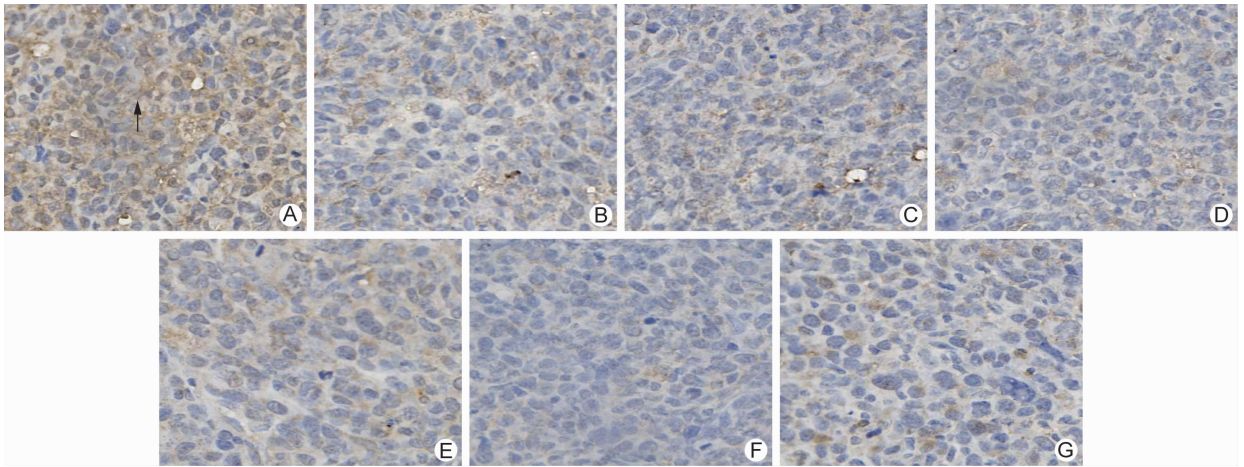
结 果

1 各组肿瘤组织 VEGF 及 bFGF 表达比较(表 1,图 1、2) VEGF、bFGF 阳性着色为棕黄色颗粒,主要分布于肿瘤细胞的细胞浆或细胞膜上。各给药组 VEGF 表达均较模型组显著降低($P < 0.01$);各给药组间 VEGF 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。吉非替尼组 bFGF 表达较模型组明显降低($P < 0.05$);其余给药组 bFGF 表达与模型组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组肿瘤组织 VEGF、bFGF、Angiostatin 及 Endostatin 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

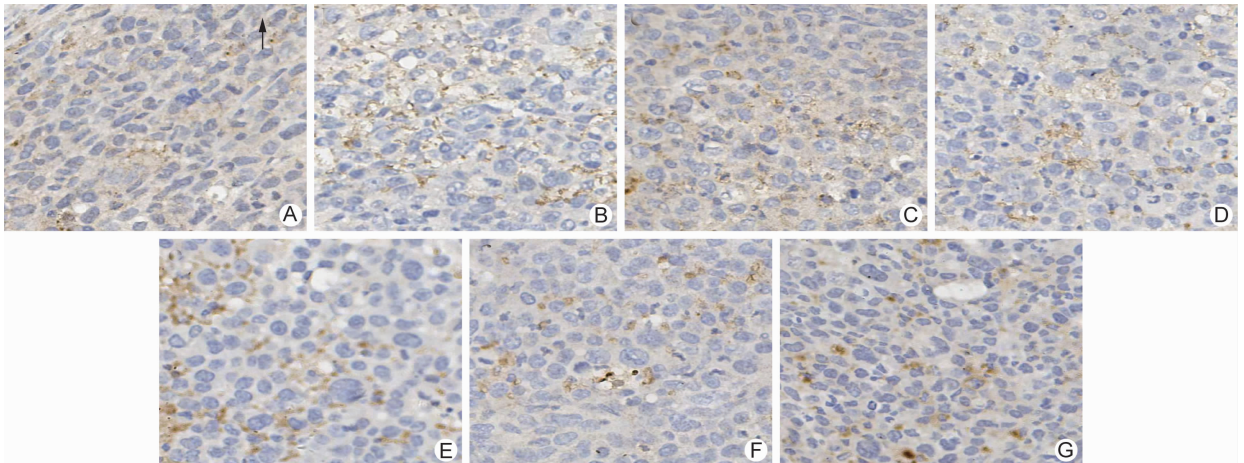
组别	n	VEGF	bFGF	Angiostatin	Endostatin
模型	10	59 090.74 ± 17 739.66	12 775.97 ± 14 231.38	13 320.52 ± 4 502.89	1 957.14 ± 2 347.17
中药低剂量	10	21 508.00 ± 11 351.26 **	10 671.07 ± 7 166.67	31 755.78 ± 7 141.19 **	9 347.76 ± 3 179.11 **
中药中剂量	9	19 261.75 ± 5 412.99 **	10 277.82 ± 5 278.62	30 759.50 ± 6 560.46 **	17 188.89 ± 6 325.06 **
中药高剂量	8	19 631.75 ± 16 462.08 **	10 505.33 ± 7 478.44	33 729.61 ± 9 308.75 **	28 010.16 ± 10 054.36 **▲
吉非替尼	10	11 513.99 ± 5 567.51 **	9 455.66 ± 5 937.57 *	29 106.59 ± 8 400.33 **	14 433.20 ± 7 728.88 **
吉非替尼加中药中剂量	9	19 377.38 ± 13 429.41 **	9 572.37 ± 4 744.67	34 398.19 ± 9 188.73 **	27 896.15 ± 13 521.72 **▲○
CTX	10	22 526.19 ± 17 664.88 **	9 747.45 ± 4 624.70	47 143.28 ± 10 475.30 **▲	27 023.51 ± 8 104.65 **▲

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与中药低剂量组比较,▲ $P < 0.01$;与中药中剂量组比较,▲ $P < 0.01$;与吉非替尼组比较,○ $P < 0.05$



注:A 为模型组;B 为中药低剂量组;C 为中药中剂量组;D 为中药高剂量组;E 为吉非替尼组;F 为吉非替尼加中药中剂量组;G 为 CTX 组;下图同;箭头所示为 VEGF 阳性表达

图 1 各组肿瘤组织 VEGF 表达比较 (IHC, ×400)



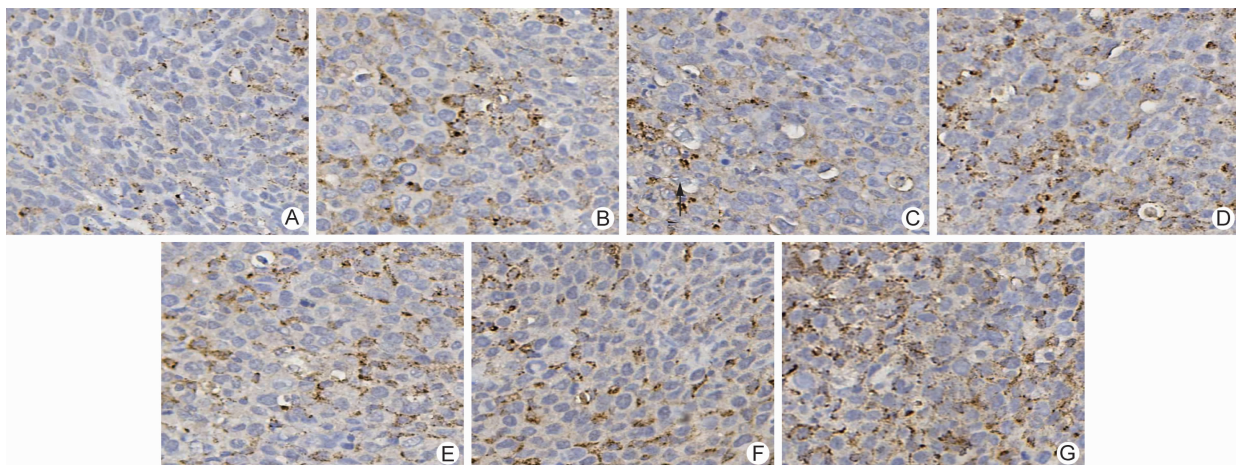
注:箭头所示为 bFGF 阳性表达

图 2 各组肿瘤组织 bFGF 表达比较 (IHC, ×400)

2 各组肿瘤组织 Angiostatin 及 Endostatin 表达比较(表 1,图 3、4) Angiostatin 阳性着色为棕黄色颗粒,主要分布于肿瘤细胞的细胞浆上;Endostatin 阳性着色为棕黄色颗粒,主要分布于肿瘤组织的细胞质上。与模型组比较,各给药组 Angiostatin 及 Endostatin 表达均显著增加($P < 0.01$)。与中药低剂量组比较,CTX 组 Angiostatin 表达及中药高剂量组、吉非替尼加中药中剂量组、CTX 组 Endostatin 表达更高($P < 0.01$);中药中剂量组与吉非替尼组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与中药中剂量组比较,中药高剂量组、吉非替尼加中药中剂量组 Endostatin 表达更高($P < 0.01$),吉非替尼组、CTX 组差异无统计学意义($P > 0.05$)。吉非替尼加中药中剂量组 Endostatin 表达明显高于吉非替尼组($P < 0.05$)。

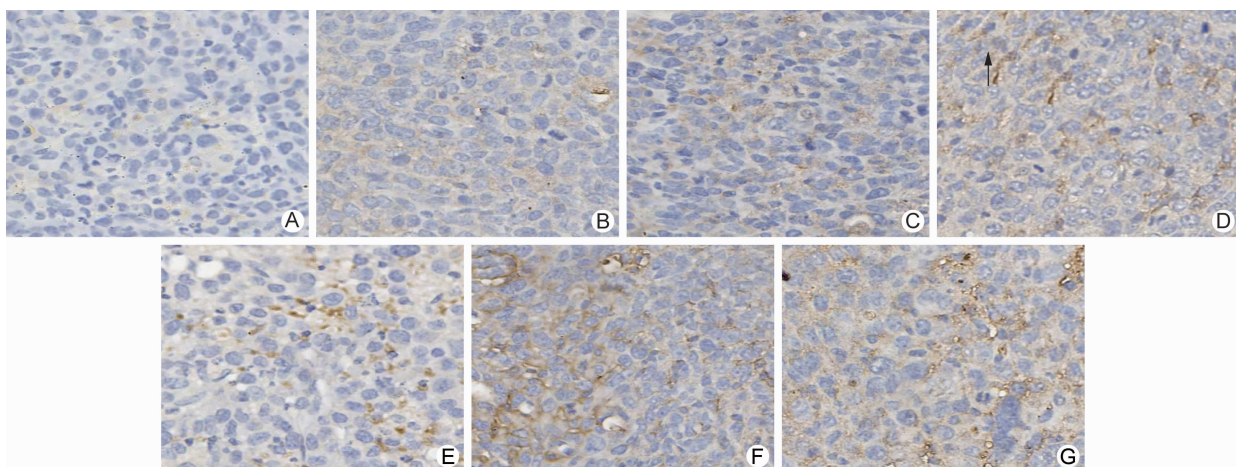
讨 论

肿瘤血管生成是指从已存在的血管床中产生出新生血管系统,是一个包括血管内皮的细胞增殖、迁移及细胞外基质降解的多步骤复杂过程。肿瘤血管与正常血管相比有以下特点:(1)肿瘤血管缺乏完整血管的周边细胞,使其对氧浓度改变的承受力降低,这样使肿瘤组织更容易缺氧^[9];(2)肿瘤血管壁并非由单一的内皮细胞层组成,单纯肿瘤细胞或肿瘤细胞与内皮细胞相间均可形成血管壁内层细胞,形成马赛克样血管,从而为肿瘤的生长提供氧供、营养物质供应和代谢物的清除。在动物移植瘤和人结肠癌中,15%血管内壁由肿瘤细胞和内皮细胞镶嵌组成^[10];(3)肿瘤血管的内皮细胞与静止的血管内皮细胞相比增生活跃,细



注:箭头所示为 Angiostatin 阳性表达

图 3 各组肿瘤组织 Angiostatin 表达比较 (IHC, ×400)



注:箭头所示为 Endostatin 阳性表达

图 4 各组肿瘤组织 Endostatin 表达比较 (IHC, ×400)

胞表面的 VEGF 受体 KDR Flt-1 和整合素 $\alpha v \beta 3$ 等分子表达上调,更能促进肿瘤的生长^[9]; (4) 肿瘤血管表现为高度的无序、膨胀、迂曲、分支过多、粗细不均等,导致缺氧,血流紊乱及酸性物质堆积区的形成^[11]。肿瘤的转移至少需要 3 个过程^[12]: (1) 肿瘤细胞由瘤体脱落,进入血管或淋巴管; (2) 避开宿主的免疫应答,在脉管系统内随血液或淋巴液运行; (3) 种植到靶器官或靶淋巴结上继续生长。新生肿瘤血管与正常血管相比有极大区别:肿瘤新生血管超微结构的研究发现,内皮细胞间连接扩大,基底膜不连续或缺如,血管壁存在许多微孔,这种情况使得肿瘤细胞通过其本身基因表达的改变,更好地适应局部缺氧环境,更有利于肿瘤的浸润和转移,同时也增强了肿瘤细胞抗凋亡能力^[13,14]。同时由于新生血管基底膜不完整,血管通透性增高及新生血管内皮细胞分泌胶原酶的作用,肿瘤细胞极易穿透血管壁而随血流播散,因此肿瘤血管对

肿瘤的转移也有重要意义。

VEGF 又称血管渗透性因子,是一种分子量为 34 ~ 45 kD 的分泌性糖蛋白,其主要生物学功能有: (1) 促进血管形成^[15,16]; (2) 增加血管通透性^[17]; (3) 刺激单核细胞及成骨细胞的迁移^[18]; (4) 诱导蛋白水解酶、组织因子、基质胶原酶等在内皮细胞表达,激活第Ⅷ因子从内皮细胞释放,改变细胞外基质,介导内皮细胞迁移和浸润,利于血管生成^[19]。bFGF 是 FGF 超家族成员,是由 154 个氨基酸组成的多肽,其最主要的生物学功能是通过细胞表面的受体刺激多种细胞的分裂和增殖,有明显的促有丝分裂作用。近年研究发现 bFGF 在肾癌、肺癌和白血病等多种恶性肿瘤细胞中过度表达,促进肿瘤生长、浸润和转移^[20,21]。

Angiostatin 是第一个被分离的、来源于肿瘤细胞的血管生成抑制因子,具有强烈抑制血管生成的作用,其能特异性抑制肿瘤血管内皮细胞增殖迁移,阻止血管

发生,促进实验动物肿瘤原发灶消退,抑制转移灶的形成^[22]。Endostatin 是第二个被发现的肿瘤衍生的血管生成抑制因子,是一种作用更强的特异性血管生成抑制剂^[23],在 100~500 ng/mL 时就能抑制微血管内皮增生。Endostatin 能抑制原发肿瘤的生长,又能阻止转移灶的形成,且与 Angiostatin 具有协同效应,两者合用可使肿瘤原发灶完全消退,而且在终止投药时未见复发^[24]。益肺清化颗粒是国家“七五”攻关课题“益气养阴、清热解毒之剂治疗非小细胞肺癌的临床与实验研究”的研究成果。前期临床疗效研究表明,益肺清化颗粒对晚期肺癌患者具有改善症状、增强体质、减轻化疗引起的毒副反应、提高生活质量、稳定瘤灶、延长生存期等作用^[4-8];前期动物实验研究表明益肺清化颗粒有明显的抑制肿瘤生长和转移的作用^[25-30]。

益肺清化颗粒依据中医学理论及朴炳奎临床经验组方而成。方中黄芪、沙参、麦冬益气养阴;党参健脾益肺,体现了“培土生金”、“虚则补其母”的治则,能提高机体免疫力,从而达到抗癌的作用;桃仁、红花活血化瘀,能改变血流动力学,降低血小板水平,从而减少肿瘤的侵袭与转移;并配以白花蛇舌草、拳参、败酱草清热解毒抗癌。诸药合用,共奏益气养阴、清热解毒、活血化瘀抗癌之功。

本研究应用免疫组化法检测了益肺清化颗粒对 Lewis 肺癌小鼠移植瘤组织中 VEGF、bFGF、Angiostatin 和 Endostatin 表达的影响,从蛋白水平探讨了益肺清化颗粒抗肿瘤的作用机制。结果发现,益肺清化颗粒可以降低 VEGF 的表达,但对 bFGF 的表达无抑制作用;可以升高 Angiostatin 和 Endostatin 的表达。益肺清化颗粒治疗肺癌的作用机制可能为:通过降低血管生成促进因子 VEGF 的表达,升高血管生成抑制因子 Angiostatin 和 Endostatin 的表达,进而发挥抑瘤作用。

参 考 文 献

- [1] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications[J]. New Engl J Med, 1971, 285 (21): 1182-1186.
- [2] Fidler IJ, Ellis LM. The implications of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis[J]. Cell, 1994, 79 (2): 185-188.
- [3] Folkman J. The vascularization of tumors[J]. Sci Am, 1976, 234 (5): 58-64.
- [4] 朴炳奎. 益肺清化颗粒的开发和研究[C]. 国际中西医结合肿瘤研究论坛论文专辑(2008), 2008: 29-33.
- [5] 冯利, 花宝金, 朴炳奎. 肺癌平 II 号改善肺癌患者生存质量临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13 (12): 12-13.
- [6] 李树奇, 林红生, 张宗歧, 等. 肺癌平对晚期肺癌患者血液流变学和抗凝血酶Ⅲ影响的临床研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 1995, 1 (2): 84-88.
- [7] 范明文, 江瑜. 益肺清化颗粒治疗晚期肺癌 30 例[J]. 光明中医, 2009, 24 (9): 1691-1692.
- [8] 孙宏新, 蒋士卿, 朴炳奎, 等. 益肺清化膏对早期非小细胞肺癌术后患者治疗作用的随机对照研究[J]. 光明中医, 2005, 20 (5): 55-58.
- [9] 曾益新, 吕有勇, 朱明华, 等. 肿瘤学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 517.
- [10] Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases[J]. Nature, 2000, 407 (6801): 249-257.
- [11] Helmlinger G, Yuan F, Dellian M, et al. Interstitial pH and pO₂ gradients in solid tumors *in vivo*: high resolution measurements reveal a lack of correlation[J]. Nat Med, 1997, 3 (2): 177-182.
- [12] Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, et al. 临床肿瘤学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 29-53.
- [13] Parks SY, Billiar TR, Seol DW. Hypoxia inhibition of apoptosis induced by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 281 (1): 150-153.
- [14] Brahimi-Horn C, Berra E, Pouyssegur J. Hypoxia: the tumors' gateway to progression along the angiogenic pathway[J]. Trends Cell Biol, 2001, 11 (11): S32-S36.
- [15] Brekken RA, Thorpe PE. Vascular endothelial growth factor and vascular targeting of solid tumors[J]. Anticancer, 2001, 21 (6): 4221-4229.
- [16] Toi M, Matsumoto T, Bando H. Vascular endothelial growth factor: its prognostic, predictive, and therapeutic implications[J]. Lancet Oncol, 2001, 2 (11): 667-673.
- [17] Oku T, Tjuvajev JG, Miyagawa T, et al. Tumor growth modulation by sense and antisense vascular endothelial growth factor gene expression: effects on angiogenesis, vascular permeability, blood volume, blood flow, fluorodeoxyglucose uptake, and proliferation of human melanoma intracerebral xenografts[J]. Cancer Res, 1998, 58 (18): 4185-4192.
- [18] Duyndam MC, Hilhorst MC, Schlüper HM, et al. Vascular endothelial growth factor-165 over-expression stimulates angiogenesis and induces cyst formation and macrophage infiltration in hu-

- man ovarian cancer xenografts [J]. Am J Pathol, 2002, 160(2): 537-548.
- [19] Holofsson B, Jeltsch M, Eriksson U, et al. Current biology of VEGF-B and VEGF-C [J]. Curr Opin Biotechnol, 1999, 10(6): 528-535.
- [20] Dow JK, deVere White RW. Fibroblast growth factor 2: its structure and property, paracrine function, tumor angiogenesis, and prostate-related mitogenic and oncogenic functions [J]. Urology, 2000, 55(6): 800-806.
- [21] 谢庆祥, 徐忠义, 林吓聪, 等. 膀胱癌病人血清和尿液中 bFGF 表达水平的检测 [J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(8): 13-16.
- [22] Cao Y, O'Reilly MS, Marshall B, et al. Expression of angiostatin cDNA in a murine fibrosarcoma suppresses primary tumor growth and produces long-term dormancy of metastases [J]. J Clin Invest, 1998, 101(5): 1055-1063.
- [23] O'reilly MS, Boehm T, Shing Y, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth [J]. Cell, 1997, 88(2): 277-285.
- [24] Black WR, Agner-RC. Tumour regression after endostatin therapy [J]. Nature, 1998, 391(6666): 450-454.
- [25] 冯利, 花宝金, 朴炳奎, 等. 肺癌平 II 号对 Lewis 肺癌小鼠瘤细胞 CD44V6 及 CD49 表达的影响 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(1): 33-35.
- [26] 冯利, 朴炳奎. 肺癌平 II 号对 Lewis 肺癌小鼠瘤组织 MMP-9 及 TIMP-1 的 mRNA 表达的影响 [J]. 中国新药杂志, 2005, 14(10): 1162-1165.
- [27] 李树奇, 李杰, 孙桂芝, 等. 肺癌平 II 号对荷瘤大鼠血液流变学调节作用的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(S1): 249-251.
- [28] 郑红刚, 朴炳奎, 花宝金, 等. 肺癌平膏及其拆方对 Lewis 肺癌小鼠树突状细胞影响的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(12): 1288-1292.
- [29] 蒋士卿, 孙宏新, 朴炳奎. 益肺清化膏对荷瘤小鼠瘤组织 CD44、CD44v6、E-cad 等 mRNA 表达水平的影响 [J]. 中医学报, 2010, 146(25): 17-20.
- [30] 孙宏新, 蒋士卿, 朴炳奎. 益肺清化膏含药血清对肺癌细胞株的抑制作用 [J]. 中医研究, 2005, 18(10): 12-13.

(收稿: 2012-11-21 修回: 2013-03-25)

欢迎订阅 2013 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊, 由中国科学院院士陈可冀担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖; 2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”, 列入中国期刊方阵; 2003—2012 年连续 10 年被评为“百种中国杰出学术期刊”; 3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助; 4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助; 4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”。并被多种国内外知名检索系统收录, 如: 中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国医学索引 (MEDLINE)、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引 (WPRIM) 等; 为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊, 被编入《中文核心期刊要目总览》, 每年影响因子及总被引频次在中医药类期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本, 月刊, 144 页; 铜版纸印刷, 彩色插图。国内定价: 20.00 元/期。全年定价: 240.00 元。国际标准刊号: ISSN 1003-5370, 国内统一刊号: CN 11-2787/R, 国内邮发代号: 2-52, 国外代号: M640。国内外公开发售, 在各地邮局均可订阅, 也可直接汇款至本社邮购。

地址: 北京市海淀区西苑操场 1 号, 中国中西医结合杂志社, 邮政编码: 100091; 电话: 010-62886827, 62876547, 62876548; 传真: 010-62874291; E-mail: cjim@cjim.cn; 网址: http://www.cjim.cn