

抗癌方剂实验研究与肿瘤相关基因表达

胡人杰*

天津市医药科学研究所, 天津 300020

摘要: 介绍近2年来抗癌方剂实验研究的最新进展。介绍了涤痰化瘀汤、加味四逆泻心汤、四君子汤、仙鱼汤、健脾理气方、益气解毒方、抑肺饮、消积饮、胃宁颗粒、昆参颗粒、润肺散结胶囊、灵芪胶囊、反左金丸、肺一丸、星半通膈散、二鳖散、平癌合剂、肺抑癌合剂、连黛片、清毒栓等36个方剂对肿瘤相关基因 p53、p16、p21、Rb、PTEN、c-myc、c-jun、c-erbB、Bcl-2、Bax、hTERT、VEGF、endostatin、cadherins、MMPs、COX-2、IGF-II、bFGF、GFAP 表达的影响。

关键词: 方剂; 实验; 治疗; 肿瘤; 基因

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2010)02-0139-05

恶性肿瘤是威胁人类健康的重大疾病, 抗肿瘤药物的研究与开发一直是新药研究的热点, 随着现代生物学, 特别是现代分子生物学技术的发展, 人们通过对肿瘤相关基因的认识, 使得抗肿瘤药物的研究已经能够在分子水平进行, 其中包括药物作用机制的探讨和药物设计。与此同时, 在中药现代化的推动下, 肿瘤防治领域中中医药的研究也取得了长足的进步, 不仅在临床的治疗中其治疗效果得到了科学的认证, 同时在作用机制的研究中也已深入到分子水平。本文将对抗癌方剂在肿瘤分子药理学中取得的实验研究进展, 主要是药物对肿瘤基因表达的调控加以总结, 介绍了该领域的最新成就。

1 对抑癌基因的调控

抑癌基因即肿瘤抑制基因, 它们是存在于细胞基因组中一类能够抑制肿瘤发生的核苷酸序列, 目前在抗肿瘤药物研究中比较为人们所关注的有 p53、p16、p21、Rb、PTEN 等。它们一般通过自身的丢失或失活而产生致癌作用。例如 p53 基因, 其野生型对细胞增殖具有抑制肿瘤细胞增殖的活性, 而突变后失去抑癌作用并且产生同癌基因一样的转化细胞的活性, 目前已经证实 50% 以上的人类恶性肿瘤产生 p53 基因突变; p16 基因参与细胞周期的调控, 能够抑制细胞的增殖, 在恶性肿瘤中该基因表达明显下调。抗肿瘤药物治疗的目的在于恢复这些抑癌基因失去的活性(或抑制产生突变后的细胞转化活性)。

研究发现一些具有临床疗效的抗癌方剂具有抑

癌基因调控的活性。例如, 清毒栓系临床用于治疗子宫颈癌的方剂, 该方由莪术、紫草、黄柏等组成。实验室通过血清药理学研究发现该药的含药血清体外能够抑制宫颈癌细胞 SiHa 的增殖, 并抑制该细胞中 HPV16E6(人乳头瘤病毒)的表达。通过 Western Blot 法检测证实, 在含药血清的干预下该细胞的 p53(野生型)上调。进一步深入的机制探讨发现这一作用与泛素化中的酶系活性受到调控相关^[1]。临床用于治疗晚期食管癌的方剂涤痰化瘀汤(生半夏、制南星、带赭石、丹参、露蜂房等组方)的含药血清作用于 Eca-109 食管癌细胞, 使得该细胞中突变型 p53 和 p21ras 表达下调^[2]。在对 2 个临床用于治疗肺癌的方剂的实验研究中发现, 肺抑癌合剂(由太子参、麦冬、黄芪、女贞子、白花蛇舌草等组成)和抑肺饮(由黄芪、党参、沙参、麦冬、生地、山慈菇等组成)分别对小鼠 Lewis 肺癌和移植于裸鼠体内的 A549 人肺腺癌细胞的 p53 基因和 p16 基因具有调控作用^[3,4]。另外, 健脾解毒复方(莪术、三棱、半枝莲、柴胡、黄芩等)^[5]能够对裸鼠人肝癌细胞 Bel-7402 的 PTEN 基因, 益气活血清热方(黄芪、白术、莪术、薏苡仁、黄芩、白花蛇舌草等)^[6]含药血清和胃宁颗粒(黄芪、莪术、茯苓、枸杞等)^[7]能够对人胃癌 SGC-7901 细胞及裸鼠移植的人胃癌 MGC803 细胞的 p53 基因, 清积饮(黄芪、补骨脂、灵芝、大黄、白花蛇舌草、莪术等)^[8,9]能够对小鼠 Lewis 肺癌的 Rb 和 p16 基因产生明确的调控作用。

收稿日期: 2010-02-17

*通讯作者: 胡人杰, Tel: (022) 81997949

2 对原癌基因的调控

原癌基因参与构成细胞基因组，它们在正常状态下发挥重要的生理功能。一旦由于基因突变、重排、扩增或转导、插入激活等，它们被异常活化从而诱导细胞发生恶性转化。在方剂肿瘤药理学研究中大家较为关注的原癌基因有 *c-myc*、*c-jun*、*c-erbB*、*ras* 等。它们分别定位于细胞膜或细胞核，具有核转录因子、生长因子受体、GTP 结合蛋白等活性，通过药物的作用抑制这些异常活化基因的活性或降低这些基因产物表达从而达到肿瘤治疗的目的。

健脾理气方由黄芪、人参、白术、云苓、陈皮、升麻、柴胡、当归等组成，临床用于治疗脾虚肝郁证的肿瘤。在一项实验研究中通过荷瘤动物饲喂猪油，温水游泳得到脾虚肝郁证小鼠肝癌模型，在此基础上观察药物的治疗作用，发现药物能够有效的抑制肿瘤的生长，同时还能够抑制包括 *c-myc* 在内的多种肿瘤基因的表达^[10]。在另外 2 项关于预防肿瘤发生的实验研究中证实，加味四逆泻心汤（由柴胡、白芍、枳实、半夏、干姜、黄芩、党参、莪术、炙甘草等药组成）和益气解毒方（由黄芪、黄连、党参、天花粉、茯苓、白花舌蛇草等药组成）预防肿瘤生成的作用于它们干扰了相关原癌基因的表达^[11,12]。采用综合法，即饮用水中加入 N-甲基-N-硝基-亚硝基胍（MNNG）同时乙醇 *ig*，夹尾激怒和饥饿失常，诱导大鼠胃黏膜异型增生（癌前病变），在黏膜异型增生过程中 *C-erbB-2* 及其编码产物表皮生长因子受体（EGFR）表达明显上调，在加味四逆泻心汤的作用下黏膜增生明显改善同时 *C-erbB-2* 和 EGFR 表达明显下调。同样，益气解毒方对二亚硝基哌嗪（DNP）诱导的 TgN（p53mt-LMP1）/HT 小鼠（导入人突变型 p53 和 EB 病毒 LMP1 基因的小鼠）鼻腔/鼻咽上皮癌前病变具有对抗作用，可使癌前病变减轻同时抑制 *c-jun* 基因的表达。

3 对 Bcl-2/Bax 基因的调控

Bcl-2 是最重要的抑制肿瘤细胞凋亡的基因，它本身过表达对细胞周期以及细胞增殖不产生影响，但是由于其抑制细胞凋亡所以极大的延长了肿瘤细胞的寿命。Bax 是 Bcl-2 的同源基因，其同源性达 45%，起作用正好与 Bcl-2 相反，它能够拮抗 Bcl-2 抑制凋亡的作用，为促进凋亡的基因。Bcl-2 和 Bax 蛋白通过形成同源或异源二聚体而发挥调控细胞凋亡的功能，生理状态下二者处于动态平衡。而在肿

瘤状态下这种平衡被打破，细胞生存时间因这种平衡破坏而延长。通过药物治疗恢复“平衡状态”，促进肿瘤细胞凋亡，Bcl-2 和 Bax 成为很多抗肿瘤药物作用的靶点。

在实验研究中如果发现某抗肿瘤方剂具有诱导肿瘤细胞凋亡的活性，在探讨作用机制时肯定会考虑药物对 Bcl-2/Bax 基因调控的影响。四君子汤（人参、白术、茯苓、炙甘草）和清毒栓在临床上分别用于胃癌和子宫颈癌的治疗，它们的含药血清分别能诱导 SGC-7901 胃癌细胞和 SiHa 宫颈癌细胞凋亡，以 Western Blot 和流式细胞术检测发现它们均能使各自作用细胞的 Bcl-2 的表达下调，Bax 的表达上调^[13, 14]。润肺散结胶囊（人参、海浮石、麦冬、灵芝、鳖甲等）和抑瘤饮（黄芪、党参、云芝、三七、仙鹤草、墨旱莲、鸡血藤、卷柏、大枣、陈皮等）亦是临床用于肿瘤治疗成熟的方剂，动物体内实验证实它们分别对小鼠 Lewis 肺癌和 S180 肉瘤的生长具有抑制作用，同时免疫组化检测结果显示它们对肿瘤细胞 Bcl-2/Bax 表达具有调控作用，可使 Bcl-2 蛋白表达下调而 Bax 蛋白表达上调^[15, 16]。在一项体外实验中发现反左金丸（将左金丸原方中黄连与吴茱萸的配伍比例调整为 1：6）水提物能够诱导人胃癌细胞 SGC-7901 凋亡同时对 Bcl-2/Bax 蛋白表达具有调控作用^[17]。另外，在有些实验研究中仅对 Bcl-2 的表达进行测定。比如在星半通膈散（半夏、制天南星、丹参、露蜂房、代赭石等）体外对人食管癌 Eca-109 细胞作用的研究中^[18]，仙鱼汤（仙鹤草、鱼腥草、猫爪草、山海螺、党参、三七、山慈菇等）体内对小鼠 Lewis 肺癌的研究中^[19]以及癌痛消（桃仁、当归、赤芍、红花、乌药、延胡索等）体内对大鼠 W256 肿瘤的研究中^[20]分别证实它们对各自作用的肿瘤细胞 Bcl-2 蛋白表达具有下调的作用。

4 对端粒酶活性的调控

自从 20 世纪 90 年代中期提出“端粒-端粒酶-肿瘤发生”假说之后，人们一直期望以肿瘤端粒酶为靶点开发出抗肿瘤的新药。尽管十余年来尚未见到成熟的“端粒酶抑制剂”投入临床使用，但是人们的努力一直没有停止。在中药抗肿瘤方剂的研究中，关注方药对肿瘤细胞端粒酶活性的影响始终是探讨其作用的靶标之一。

消痰散结方由制南星、制半夏、蛇莓、干蟾皮

等药组成,临床用于治疗胃癌。实验研究发现接种人胃癌的裸鼠 ig 给以消痰散结方,结果该药对肿瘤的生长抑制率高达 58%,通过免疫组化和实时荧光定量 PCR 法分别检测人端粒酶逆转录酶(hTERT)和 hTERTmRNA 的表达情况,发现两者的表达均明显下调,因此研究结果认为消痰散结方抗肿瘤的作用机制在于抑制了端粒酶的活性^[21]。同样,连黛片由黄连、吴茱萸、青黛等构成,临床用于结肠癌的治疗。实验研究发现该方能够抑制裸鼠人结肠癌移植瘤的生长,同时经过原位 TRAP-ELISA 法和 RT-PCR 法检测证实 hTERT 及 hTERT mRNA 表达均下调^[22]。在另外一项研究方药对肿瘤细胞端粒酶活性影响的体外实验中,证实了肺一丸(姜黄、白花蛇舌草等)水煎醇提样品对小鼠肺癌 La-795 细胞株增殖及其端粒酶的活性有抑制作用^[23]。

5 对肿瘤转移相关基因的调控

转移是恶性肿瘤的具有特征性的生物行为,其病理过程涉及多个步骤和复杂的分子机制,多种基因及细胞因子参与其中,其中部分基因及因子或许能够成为较好的药物作用靶点。在抗癌方剂的研究中所关注的主要有血管内皮生长因子(VEGF)、内皮抑素(endostatin)、钙黏蛋白或钙黏附素(cadherins)、基质金属蛋白酶(MMPs)等。

VEGF 能够特异地促进内皮细胞的分裂,增加血管的通透性,诱发血管生成;endostatin 则对 VEGF 产生拮抗作用。消痰方系临床用于治疗乳腺癌的方剂,由党参、白术、茯苓、薏苡仁、青皮、橘核、八月扎、熟地、白芍、鳖甲、白花蛇舌草、山慈菇等组成。建立裸鼠人乳腺癌(MDA-MB-435 细胞)模型,然后给以药物,在观察抑制肿瘤生长的同时免疫组化法和 RT-PCR 法测定肿瘤组织中 VEGF 和 VEGFmRNA 的表达,结果显示在药物的干预下两者的表达均下调^[24]。在一项肿瘤预防的实验研究中观察了昆参颗粒(昆布、仙鹤草、人参等)的防癌作用,大鼠饮用含有 MNNG 的水诱导其产生胃癌,在肿瘤诱导形成的过程中动物血浆和胃黏膜组织中的 VEGF 水平升高,胃黏膜组织中 VEGFmRNA 表达上调,而在药物的干预下上述指标得以改善,从而证实了该药物预防胃癌的作用机制^[25]。在相应的实验研究中还证实了肺岩宁(黄芪、白术、黄精、女贞子、石见穿、七叶一枝花、蜂房等)^[26]和克瘤丸^[27]抗肿瘤转移的活性并观察到了它们抑制肿瘤

组织中 VEGF 的过表达。清胰化积方(蛇六谷、白花蛇舌草、半枝莲、白蔻仁、绞股蓝等)治疗小鼠胰腺肿瘤的作用^[28]以及清消方(太子参、白芍、绞股蓝、灵芝、冬凌草、鳖甲、蛇六谷等)防治大鼠诱发肝癌的作用^[29]均与降低肿瘤组织中 VEGF 的表达相关。在对其他一些具有抑制肿瘤组织中 VEGF 表达水平的方剂中发现它们尚具有其他相关的生物活性。例如肺岩宁方^[30]、抑瘤饮^[31]和二鳖散(鳖甲和土鳖虫)^[32]等除了抑制 VEGF 活性之外尚可抑制 VEGF 受体的表达,并且上调 endostatin 的表达。

MMPs 属于与细胞外基质(ECM)降解有关的蛋白水解酶,它们诱导 ECM 降解,促进肿瘤细胞的侵袭和转移。胃肠安方(太子参、炒白术、茯苓、白扁豆、红藤、生牡蛎、夏枯草等)临床用于消化道肿瘤的治疗。以人胃癌裸鼠移植动物为实验研究模型给以胃肠安方,结果发现在药物的干预下动物肝脏、腹腔、脾脏、淋巴结的肿瘤转移率明显降低,对其接种部位生长的肿瘤进行组织病理学观察发现血管密度明显减少,免疫组化检测 MMP2 表达明显下调^[33]。能够对抗肿瘤转移,下调 MMP2 表达的方剂还有益气养阴方^[34]和松友饮^[35],前者由黄芪、白花蛇舌草、小蓟、太子参、半枝莲、蒲公英、生地、黄、黄精、女贞子、旱莲草、天冬、麦冬、白术、茯苓、甘草等药物组成,能够抑制小鼠 U14 肿瘤腿部肌肉接种所致肿瘤细胞的转移;后者由黄芪、丹参、枸杞子等药组成,不但在动物实验中显示出抗肿瘤活性,在细胞侵袭实验(Transwell 小室法)中能够抑制肿瘤细胞的侵袭。此外,在对中药抗癌防转汤(黄芪、当归、生薏苡仁、鳖甲、三七、莪术、白花蛇舌草等)研究中发现,该方剂能够抑制小鼠肿瘤 Hca2F25//6A32F(F)的转移并且下调原发及转移肿瘤组织中 MMP9 表达^[36]。

cadherins 具有促进同型细胞间黏附,使得肿瘤细胞相互紧密相连,抑制其脱落从而防止转移作用,目前被认为是转移抑制候选基因之一。由黄芪、人参、温莪术、藤梨根、露蜂房、苏铁叶、八月扎、白毛藤、徐长卿等组方的蔡氏扶正消症汤体外实验证实能够抑制人胃癌 SGC-7901 细胞的增殖并提高 E-cadherin 的表达^[37]。由党参、茯苓、白术、藤梨根、水杨梅等组方的复方藤梨根制剂体内实验证实能够抑制接种于裸鼠体内人高转移肺巨细胞癌的生长,同时还恢复了肿瘤细胞 E-cadherin 的表达^[38]。

另外, 上文所述之肺岩宁方亦具有上调肿瘤组织中 E-cadherin 的表达的作用^[39, 40]。

6 对其他肿瘤相关基因的调控

环氧化酶-2 (COX-2) 系于人生理状态下大多组织不表达, 而在许多肿瘤组织中高表达的一种蛋白质, 它的生物活性包括刺激肿瘤血管生成, 抑制肿瘤细胞凋亡, 抑制免疫应答等, 近些年来成为关注的药物作用潜在的靶标。胰岛素样生长因子-II (IGF-II) 和碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 分别高表达于大多数肿瘤细胞, 前者参与肿瘤细胞的发生、发展、浸润、转移, 后者具有诱导血管生成, 促进肿瘤组织生长的作用。而分化标志蛋白 (GFAP) 的高表达则意味着肿瘤细胞被诱导分化, 恶性程度降低。上述肿瘤标志物在抗癌方剂的研究中均有涉及。例如, 昆参颗粒能够下调大鼠诱导型胃癌组织中 bFGF 的表达^[41], 灵芪胶囊 (黄芪、人参、山慈菇、莪术等) 除了能够下调小鼠 Lewis 肺癌细胞 bFGF 的表达之外, 尚能下调 COX-2 的表达^[42]。接受健脾康复方 (党参、白术、仙鹤草、卷柏等) 治疗的肝癌湿热证大鼠其肿瘤组织中 IGF-II mRNA 表达水平明显下调^[43]。而接受平瘤合剂 (莪术、蛇六谷、川芎等) 治疗的接种人脑胶质瘤 SHG-44 的裸鼠其肿瘤细胞中的 GFAP 表达水平明显提高^[44]。

7 结语

在临床实践中, 中医药的治疗提高了肿瘤综合治疗的效果是不争的事实并得到了普遍的认可, 在实验研究中中医药的水平亦在明显的提高。引入和借鉴当代分子生物学的最新成果和技术手段已经成为促进中医药发展的新举措。相信当越来越多的中药抗肿瘤作用的分子机制被揭示后, 在中医传统辩证论治的基础上结合作用靶点进行有机的组合势必会提高治疗效果, 推动中医药的现代化。

参考文献:

- [1] 楼姣英, 于妍妍, 金哲. 中药清毒栓对宫颈癌 SiHa 细胞 p53 泛素化降解途径的实验研究[J]. 北京中医药, 2009, 28 (1):55~57.
- [2] 王明艳, 许冬青, 刘华东, 等. 涤痰化瘀汤对人食管癌 Eca-109 细胞 ras、p21、p53 基因表达影响的研究[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27 (3):530~531
- [3] 郑翠娥, 孔雅, 闫容珣, 等. 肺抑瘤合剂对小鼠 Lewis 肺癌 p16, p53, cyclinD1 表达影响的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2008, 15 (2):116
- [4] 柴可群, 赵同伟, 周永列, 等. 抑肺饮对肺腺癌细胞

- A549 裸鼠移植瘤的抑瘤作用[J]. 浙江中医药, 2008, 43 (12):690~693
- [5] 孙保凤, 周厚明, 邓宜材, 等. 健脾解毒复方中药对裸鼠肝癌模型 PTEN/ERK1 的影响[J]. 中国中药杂志, 2009, 34 (9):1144~1148
- [6] 席蓓莉, 蒋风荣, 黄玉芳, 等. 益气活血清热方对胃癌细胞株 p53、VEGF 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27 (3):594~595
- [7] 邓鑫, 梁健, 刘华东. 胃宁颗粒对人胃癌裸鼠原位移植瘤生长及转移的抑制作用[J]. 南京医科大学学报 (自然科学版), 2008, 28 (8):994~997, 1021
- [8] 梁朝晖, 张维彬, 潘智然, 等. 消积饮抑制小鼠 Lewis 肺癌细胞增殖及其分子机制[J]. 陕西中医, 2009, 30 (4):497~498
- [9] 张维彬, 王智园, 杨海峰, 等. 抑癌基因 p16 及 Rb 在肺癌细胞中表达的实验研究[J]. 河北中医, 2009, 31 (1):111~113
- [10] 吉利, 蔡玉文. 健脾理气方对 Hca-F 荷瘤小鼠肿瘤细胞突变型 p53、Bcl-2、C-myc 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27 (4):747~749
- [11] 王宗柱, 谢卫平, 葛震, 等. 加味四逆泻心汤对大鼠胃癌前病变 EGFR 及原癌基因 C-erbB-2 表达的影响[J]. 陕西中医, 2008, 29 (11):1550~1551
- [12] 何迎春, 卢芳国, 田道法, 等. 益气解毒方对 DNP 诱导 TgN(p53mt-LMP1)/HT 小鼠鼻腔/鼻咽上皮癌前病变及 p16 和 c-jun 基因表达的影响[J]. 中国癌症杂志, 2008, 18 (10):734~739
- [13] 李彬, 宋明全. 四君子汤含药血清对 SGC-7901 细胞株凋亡及其相关蛋白表达的影响[J]. 山东中医药, 2008, 27 (4):262~265
- [14] 徐翠, 金哲. 清毒栓含药血清对宫颈癌 SiHa 细胞凋亡相关蛋白 Bcl-2, Bax 表达的影响[J]. 北京中医药, 2009, 28 (4):302~304
- [15] 王三虎, 王宗仁, 王四旺, 等. 润肺散结胶囊抗小鼠 Lewis 肺癌的实验研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15 (5):289~292
- [16] 李铁民, 王润田, 韩志鹏. 抑瘤饮影响小鼠 S180 移植瘤组织中 Bcl-21 和 Bax 表达的动态研究[J]. 河北医科大学学报, 2008, 29 (3):324~327
- [17] 余惠旻, 彭求贤, 刘塔斯, 等. 反左金丸水提物对人胃癌细胞 SGC-7901 凋亡及 bcl-2, bax 基因表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14 (11):28~31
- [18] 刘华东, 王明艳, 张民庆, 等. 星半通膈散诱导人食管癌 Eca-109 细胞凋亡及其机制研究[J]. 南京中医药大学学报, 2008, 24 (5):332~334
- [19] 曹洋, 庞杰, 胡艳, 等. 仙鱼汤对小鼠 Lewis 肺癌的作用研究[J]. 广州中医药大学学报, 2008, 25 (4):311~315

- [20] 魏录翠, 韦艾凌, 黄小琪. 癌痛消颗粒对大鼠移植性肝癌细胞凋亡及 Bcl-2 表达影响的研究[J]. 江西中医药大学学报, 2008, 20 (3):82~84
- [21] 李春杰, 魏品康. 消痰散结方对裸鼠人胃癌 MKN-45 端粒酶逆转录酶 (hTERT) 蛋白及 mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27 (1):52~54
- [22] 胡丽娟, 文彬, 周福生, 等. 连黛片对结肠癌模型裸鼠移植瘤端粒酶活性及 hTERTmRNA 表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42 (8):71
- [23] 贾彦焘, 于建春, 张丽丽, 等. 肺一九对 La-795 肺腺癌细胞及端粒酶活性影响的研究[J]. 吉林中医药, 2009, 29 (1):71~72
- [24] 欧阳华强, 黄雯霞, 宋明志, 等. 消瘿方抑制人乳腺癌裸鼠移植瘤血管内皮生长因子表达的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15 (3):44~47
- [25] 曹志群, 张微东, 姜娜娜, 等. 昆参颗粒对诱导型胃癌模型大鼠血管内皮生成因子的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2008, 16 (1):11~14
- [26] 张铭, 董昀, 徐振晔, 等. 肺岩宁对 A549 裸鼠移植瘤 VEGF 与 HIF-1 α 表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42 (5):83~85
- [27] 王瑞平, 邹玺, 胡玥, 等. 克瘤丸对 Lewis 肺癌生长转移及 VEGF, MVD 表达的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2009, 25 (1):38~41
- [28] 张剑军, 陈震, 石卫东, 等. 清胰化积方对移植胰腺癌小鼠免疫抑制因子及脾淋巴细胞功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14 (6):49~51
- [29] 范焕芳, 雷树恩, 黄茂. 柔肝散结法对肝癌大鼠干预作用的研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19 (3):588~589
- [30] 邓海滨, 徐振晔, 王中奇. 肺岩宁方干预 Lewis 肺癌小鼠移植瘤 VEGF 及其受体 Fit, KDR 蛋白表达的实验研究[J]. 上海中医药大学学报, 2009, 23 (1):42~45
- [31] 韩志鹏, 王润田, 李铁民, 等. 中药复方抑瘤饮对小鼠 S180 移植瘤血管生成的动态研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34 (2):212~215
- [32] 王淑美, 徐晓玉, 张文亮, 等. 二鳖散对大鼠 Walker-256 肝癌肿瘤生长及血清 VEGF, endostatin 表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2009, 34 (1):89~91
- [33] 潘传芳, 梁未末, 顾贤, 等. 胃肠安方对人胃癌生长、转移及血管生成和 MMP2 表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2009, 23 (1):64~66
- [34] 孙静, 张丹, 朱庆均, 等. 益气养阴方对子宫颈癌细胞 VEGF 及 MMP2 表达的影响[J]. 实用癌症杂志, 2009, 24 (3):237~239
- [35] 黄修燕, 黄自丽, 晁愚, 等. 中药“松友饮”对高转移人肝癌侵袭性及小鼠免疫功能的影响[J]. 肿瘤, 2008, 28 (6):489~493
- [36] 杜志春, 刁凤生. 抗癌防转汤抑制肝癌淋巴道转移及其对 MMP-9 和 CTL 影响的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15 (2):93~96
- [37] 郎玮, 王海波, 吴建波, 等. 蔡氏扶正消症汤对胃癌细胞体外生长及细胞黏附分子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27 (1):88~89
- [38] 郭勇, 戴伟春, 姚庆华, 等. 复方藤梨根制剂对裸鼠荷人肺巨细胞癌细胞 E-钙黏附素影响的研究[J]. 中国现代应用药学杂志, 2008, 25 (1):4~7
- [39] 赵晓珍, 徐振晔, 吴中华, 肺岩宁对转移性肺癌小鼠上皮标志因子表达的影响[J]. 中医杂志, 2008, 49 (9):833~835
- [40] 赵晓珍, 徐振晔, 吴中华, 肺岩宁方调节上皮-间质细胞转化因子 Twist、Snail、Sipl 及 E-cadherin 的研究[J]. 肿瘤, 2008, 28 (1):29
- [41] 曹志群, 张维东, 孟庆坤. 昆参颗粒对诱导型胃癌大鼠模型血管生成因子 (bFGF) 的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33 (3):314~315
- [42] 刚宏林, 王德明, 杨一, 等. 灵芪胶囊对小鼠 Lewis 肺癌移植瘤的抑制作用及对相关血管生成因子表达的影响[J]. 医药导报, 2008, 27 (9):1034~1037
- [43] 杨传标, 周亮, 张长明. 健脾康复方对大鼠实验性肝癌 IGF-II mRNA 表达影响的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2008, 15 (2):95~96
- [44] 霍介格, 杨炳奎, 曹振健, 等. 平瘤合剂 (PLM) 对人脑胶质瘤细胞 (SHG-44) 增殖抑制的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20 (2):468~469