

世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (Volume 12 Number 2)



2/2004

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,
2003年百种中国杰出学术期刊,
《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊.
世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,
俄罗斯《文摘杂志》收录.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (总第119期)

述 评	253 肝炎病毒蛋白对肝细胞基因组转录调节及信号转导机制的影响 成军
胃 癌	258 胃癌线粒体DNA拷贝量的变化 韩琤波, 李凡, 杨雪飞, 毛晓韵, 吴东瑛, 辛彦 262 胃癌前病变p21 ^{ras} , c-erbB-2, p53表达与中医证候的关系 胡玲, 劳绍贤 266 胃癌淋巴结转移预测的多因素分析 黄宝俊, 徐惠绵, 赵雨杰, 王天骄, 田大彤, 陈峻青
肝 癌	271 人鼠嵌合Fab抗体通用表达载体的构建和抗人肝癌相关抗原HAb18G嵌合Fab抗体的表达 邢金良, 杨向民, 张思河, 姚西英, 梁瑞安, 陈志南 276 肝癌细胞H ₂₂ 与树突状细胞杂交瘤苗的实验研究 张娟, 张锦堃, 卓少宏 280 肝细胞癌hOGG1 mRNA及其蛋白的表达 周秀敏, 林菊生, 章金艳, 张莉, 周鹤俊 283 小鼠AFP-CTLA4融合蛋白真核表达载体的构建及鉴定 田耕, 易继林
病毒性肝炎	286 丙型肝炎病毒核心蛋白结合视黄醇脱氢酶11蛋白 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 291 丙型肝炎病毒非结构蛋白5A结合蛋白37小鼠同源基因的克隆化及结构分析 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 298 新生儿HBe Ag在HBV宫内感染中的作用 邵中军, 门可, 徐剑秋, 徐德忠, 闫永平, 张景霞 302 应用抑制性消减杂交技术筛选TAHCCP2的反式调节基因 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 纪冬, 党晓燕, 徐志强, 王春花 306 基因表达谱芯片筛选NS5ATP3转染细胞差异表达基因 刘妍, 杨倩, 成军, 王建军, 纪冬, 党晓燕, 王春花 311 基因表达谱芯片技术筛选NS5A-TP4蛋白反式调节基因 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 洪源, 张树林 315 HCV包膜糖蛋白E2基因的克隆、蛋白表达及纯化 杜德伟, 贾战生, 秦鸿雁, 刘秋平, 周永兴, 韩 骅 319 应用表达谱芯片技术对NS5ATP7反式调节基因的研究 张健, 刘妍, 成军, 王琳, 邵清, 梁耀东, 李强, 刘 敏 323 应用表达谱芯片技术筛选NS5ATP9反式调节基因的研究 李强, 梁耀东, 成军, 王琳, 王建军, 张健, 刘妍, 程明亮 327 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒反式调节靶基因的抑制性消减杂交和基因芯片分析结果的比较 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩, 王琳 332 多对型特异性引物巢式PCR检测湖南省乙肝病毒基因型 温志立, 谭德明
基础研究	336 人肝素酶基因正反义腺病毒表达载体的构建及鉴定 蔡永国, 房殿春, 杨仕明, 罗元辉, 杨孟华, 王东旭 339 正常与硬化肝组织基因表达差异的初步分析 刘连新, 陈志宏, 武林枫, 李宏伟, 刘芝华, 姜洪池, 王秀琴, 吴 旻 344 癌基因对大鼠肝卵圆细胞分化和转化的影响 廖 冰, 薛 玲, 何萍, 赵国强, 车丽洪 347 中药抗纤软肝颗粒抑制PDGF诱导的肝星状细胞MEK-1和Ic-fos表达 杨 玲, 朱清静, 笪邦红, 张赤志

	<p>351 实验性肝硬化大鼠小肠血红素氧合酶的表达 田德安, 周晓黎</p> <p>355 胃黏膜保护剂预防幽门螺杆菌培养上清液所致小鼠胃黏膜损伤 崔梅花, 胡伏莲, 董欣红</p> <p>359 结肠充气CT对检测大肠肿瘤的敏感性和特异性 王毅, 龚水根, 张伟国, 陈金华, 张连阳, 陈金萍</p> <p>363 胃溃疡大鼠胃泌素、生长抑素和GD细胞的变化 孙凤莲, 宋于刚, 覃汉荣</p> <p>367 当归多糖对大鼠乙酸性结肠炎的保护作用 刘少平, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平, 吴东方</p> <p>371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响 周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球</p>
临床研究	<p>376 恶性腹水基质金属蛋白酶活性分析 孙晓敏, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平</p> <p>379 慢性浅表性胃炎脾胃湿热证与水通道蛋白4蛋白表达的关系 周正, 劳绍贤, 黄志新, 张向菊, 黄烈平, 匡忠生</p> <p>382 肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞的变化 王静, 梁列新, 张志雄, 李国华, 钱伟, 侯晓华</p> <p>385 MRI评估肝硬化再生结节和退变结节 徐海波, 孔祥泉, 熊茵, 冯敢生</p>
焦点论坛	<p>390 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>391 乙型肝炎病毒DNA聚合酶末端蛋白研究进展 陈国凤, 成军, 张玲霞, 李莉</p> <p>393 乙型肝炎病毒DNA 多聚酶P结构域研究进展 陈国凤, 成军, 王琳, 张玲霞, 李莉</p> <p>397 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对转录因子ATF-1的调节 王春花, 成军, 郎振为, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕</p> <p>401 乙型和丙型肝炎病毒与胱冬肽酶3的关系 纪冬, 成军, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕, 王春花</p> <p>403 乙型和丙型肝炎病毒对转录因子Nur77的调节 成军</p> <p>406 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对层粘连蛋白表达的调节 王建军, 成军, 刘妍, 杨倩, 纪冬, 王春花</p> <p>408 转录因子C/EBPb的生物学功能 成军</p> <p>412 活性氧簇与肝炎病毒的关系 梁耀东, 成军, 吴君, 程明亮</p> <p>414 趋化因子与病毒性肝炎的关系 陆荫英, 成军, 张玲霞</p> <p>417 病毒性肝炎发病机制中环氧合酶的作用 刘敏, 成军, 张树林</p>
文献综述	<p>420 乙型肝炎病毒DNA整合的机制及后果 成军</p> <p>428 基质金属蛋白酶及其抑制物与实验性肝纤维化 郑伟达, 王小众</p> <p>432 建议将亚临床型肝性脑病更名为轻微型肝性脑病 贾林</p> <p>434 右叶部分肝移植临床解剖进展 刘静, 高毅, 钟世镇</p> <p>439 肝素酶: 抗肿瘤转移的新靶点 陈陵, 杨仕明, 房殿春, 王东旭</p> <p>443 肠道上皮特异性基因CDX2 宋艳, 李凌</p> <p>446 细胞凋亡与肝移植免疫耐受 刘静, 汪爽, 高毅, 孙尔维</p> <p>450 自身免疫性肝炎诊断与治疗 欧强, 谭德明</p> <p>454 VEGF在肝癌中作用 邓靖宇, 何生</p>
研究快报	<p>459 胰腺癌组织中COX-2和Bcl-2蛋白的表达及其意义 刘希双, 李玉军, 田宇彬, 张翠萍, 孙显路, 魏良洲, 薛会光, 刘思良</p> <p>461 3种富集胃癌患者外周血中胃癌细胞方法的比较 陈健, 郭俊明, 金之瑾, 肖丙秀</p> <p>464 肠缺血再灌注对小肠屏障、吸收、通透和传输功能的影响 黎君友, 孙丹, 吕艺, 晋桦, 胡森, 盛志勇</p> <p>467 MUC5AC蛋白在大肠肿瘤中的表达及意义 卜晓东, 李俐, 黄培林, 樊克武, 赵建华</p> <p>469 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>471 肛管直肠原发性恶性黑色素瘤临床病理特点 赵尔增, 张建中, 岳茂兴</p> <p>473 细胞周期蛋白D1 RT-PCR ELISA的建立及其初步应用 陈兵, 张雪, 府伟灵, 常杭花, 刘为纹, 徐采朴, 史景泉</p> <p>476 胃肠激素与不同类型反流所致食管炎的相关性 王雯, 李兆申, 许国铭, 张志坚, 林克荣</p> <p>477 尼美舒利对结肠癌细胞ICAM-1 mRNA表达的影响 刘伟, 张超</p>

临床经验

- 480 腹腔镜次/全结肠切除术治疗结肠慢传输性便秘4例 张连阳, 刘宝华, 陈金萍, 文亚洲
- 481 内镜下氩离子凝固术治疗胃肠息肉 毛振彪, 黄介飞, 陆静娴, 俞智华, 倪润洲
- 483 肝硬化门脉系统食管侧支血流动力学与血浆内皮素的关系 肖际东, 李瑞珍, 周平, 朱文晖
- 485 大黄与促肝细胞生长素联合治疗重型肝炎 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 王喻, 王崇国
- 487 5 km长跑对新兵胆囊排空及胃肠激素的影响 李小丽, 郝悦, 杨凤江, 邹勤, 李智力, 李晓春
- 488 药物性肝病41例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅
- 490 数字化成像结肠双对比造影检查345例 何发清, 官泳松, 王小林, 郭兵文, 孙龙
- 492 胃十二指肠隐匿性穿孔的诊断与治疗4例 詹世林, 吴良平, 蒲森水
- 494 胃癌及癌前病变中胃黏膜上皮细胞增生及凋亡相关基因蛋白表达 孟华, 刘丽娜, 吕申
- 497 胃十二指肠疾病与幽门螺杆菌感染的相关性分析 周惠萌, 范欣敏
- 499 原发性胆汁性肝硬化37例临床分析 董正芳, 程留芳
- 501 射频消融联合局部热化疗治疗特殊部位肝脏恶性肿瘤 田伏洲, 陈涛, 蔡忠红, 陈琪
- 503 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒

封面故事

- 371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响
周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球 世界华人消化杂志 2004; 12(2): 371-375
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v12/i2/371.htm>

国际会议

- 13th United European Gastroenterology Week, UEGW
October 15-20, 2005
- American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting
October 28-November 2, 2005
- ISGCON 2005
November 11-15, 2005
isgcon2005@yahoo.co.in
www.isgcon2005.com
- Advanced Capsule Endoscopy Users Course
November 18-19, 2005
www.asge.org/education
- II Latvian Gastroenterology Congress
November 29, 2005
gec@stradini.lv
www.gastroenterologs.lv
- 2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases
December 1-3, 2005
c.chase@imedex.com
www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm
- 10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus
February 22-25, 2006
isde@sapmea.asn.au
www.isde.net

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(半月刊)

创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2004-02-15
原刊名 新消化病学杂志

名誉总编辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生

编辑部主任 张海宁 中文编辑 潘伯荣 张海宁

英文编辑 张海宁 排版校对 张敏 张勇 李琪

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街77号

出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市2345信箱
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

电话: 010-85381901
传真: 010-85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内: 北京报刊发行局
国外: 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京市399信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市2345信箱)
电话: 010-85381901
传真: 010-85381893

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

2005年版权归世界胃肠病学杂志社所有

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号
82-262

国外代号
M 4481

国内定价
每期24.00元 全年576.00元

广告经营许可证
1401004000050

www.wjgnet.com

VEGF 在肝癌中的作用

邓靖宇, 何 生

邓靖宇, 何生, 四川大学华西医院肝胆胰外科 四川省成都市 610041
项目负责人: 邓靖宇, 610041, 四川省成都市人民南路三段 17 号, 四川大学
华西医院肝胆外科. dengery@hotmail.com
电话: 028-81695583 传真: 028-85405581
收稿日期: 2003-10-21 接受日期: 2003-12-06

摘要

血管内皮细胞生长因子(VEGF)是体内一种强效力的促血管生成因子,能直接或间接参与血管生成,在肝癌的发生、发展及预后中具有极其重要的地位.近年来,VEGF已成为肿瘤抗血管治疗的热点,故本文对VEGF的研究现状进行综述,并提出VEGF在肝癌中生成增多的机制及其意义;减少VEGF在肝癌中的产生及抑制VEGF在肝癌中表达效应为其进一步研究方向.

邓靖宇, 何生. VEGF 在肝癌中的作用. 世界华人消化杂志 2004;12(2):454-458
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/454.asp>

0 引言

肿瘤的生长代谢、浸润转移和复发均与肿瘤的血供密切相关.在肿瘤生长的血管前期,仅能够依靠肿瘤周围组织弥散的营养物质来满足其需要^[1],因而生长受到抑制,肿瘤直径难以超过 2 mm^[2].而当肿瘤进入血管期时,肿瘤内及其周围组织出现大量肿瘤相关血管,改善了肿瘤血供,并促进其生长. Folkman 于 1973 年首先提出了肿瘤血管生成因子(tumor angiogenesis factor, TAF)以后,已经证实肿瘤患者体内存在多种血管生成因子,其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是体内最强的一种血管生成因子^[3]. VEGF 及其受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)在肝癌组织中较正常肝组织呈过高表达,并与肝癌的生长、转移、复发及治疗密切相关^[4],而其机制并未完全被阐明,故本文就此进行总结和探讨.

1 VEGF 和 VEGFR

1.1 VEGF 简介 VEGF 是由 Ferrara et al^[5]于 1989 年从牛垂体滤泡星状细胞培养基中分离纯化出的肝素结合性生长因子,能特异地结合于血管内皮细胞,促进其增生形成新生血管,且能增强血管通透性.进一步研究发现,VEGF 是由 2 条亚基间及亚基内借二硫键联结形成的二聚体糖蛋白分子,其 M_r 约为 34-46 kD. 人体内 VEGF mRNA 由于剪接方式不同而得出 4 种不同 VEGF 氨基酸残基: VEGF₁₂₁、VEGF₁₆₅、VEGF₁₈₉ 和 VEGF₂₀₆^[6],其中 VEGF₁₆₅ 是体内不易溶解且与肝素类物结合稳定性较

差的 VEGF 分子^[7],而其促血管内皮细胞分裂增生的活性最强,也是肿瘤相关血管生成的最重要因子.近年来,已证实 VEGF 除了在机体炎症、创伤后组织内高表达外,VEGF 也在许多肿瘤中出现高表达,如:肝癌、脑肿瘤、乳腺癌、肺癌及肾癌组织中^[8].

1.2 VEGFR 简介 VEGF 的生物学效应均是通过其特异性受体 VEGFR 介导来实现的,VEGFR 可导致由配体介导的二聚体化,受体的二聚体化促使相邻受体亚基自身磷酸化和去磷酸化,从而触发信号转导^[9]. VEGF 结合 VEGFR 后,激活磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路^[10-11],内皮细胞胞质内的磷脂酰肌醇-3 激酶和磷脂酶 C_γ 等发生磷酸化,促使磷脂酰肌醇磷酸化,释放第二信使-钙离子和激活蛋白酶 C,造成内皮细胞分裂增生,血管内皮通透性增加以及其他细胞外形发生皱折、细胞内肌动蛋白重组^[12]. VEGFR 均为酪氨酸蛋白激酶,按其功能和结构分为: fms- 样酪氨酸激酶 1(VEGFR-1/Flt-1)、激酶插入区受体(VEGFR-2/Flk-1/KDR)、fms- 样酪氨酸激酶 4(VEGFR-3/Flt-4)及一些低分子量 VEGFR(neuropilin-1)^[13]. Flt-1 和 KDR 主要分布于血管内皮细胞上, Flt-4 则主要分布于淋巴管内皮细胞上.与 VEGF 相结合的主要为 Flt-1 和 KDR, Flt-1 与 VEGF 的结合力较 KDR 高^[14],他们都是糖基化的跨膜受体,直接参与 VEGF 进入细胞内的信号传递. Flt-1 与 VEGF 结合后能促使血管内皮细胞的形成和调节血管渗透性; KDR 与 VEGF 结合后则能促进血管内皮细胞的增生及成熟^[15-16].

2 VEGF 在肝癌中的作用

肝癌是多血管肿瘤,恶性程度高,生长速度快,转移范围广,复发性率高. VEGF 在肝癌生长、转移和复发中有重要意义. VEGF 在肝癌组织中表达较肝硬化和正常肝组织显著性增高(P < 0.05)^[17],增多的 VEGF 主要为肿瘤细胞和肝星状细胞旁分泌和自分泌所致^[18]. 增多的 VEGF 对肝癌的作用主要为增加肝癌细胞的血供和促进肝癌细胞浸润及转移.

2.1 增加肝癌细胞的血供

2.1.1 由于肝癌细胞在快速生长过程中对氧和营养的需求量过大,易导致癌组织内缺血缺氧,而缺氧恰为 VEGF 最强烈的诱导剂^[19],因而导致 VEGF 大量分泌,并特异性与 VEGFR 相结合,加速血管内皮细胞的增生和分化,促使新生血管生成,以满足肿瘤生长的需求.肿瘤的恶性程度越高、体积越大、转移范围越广

及浸润程度越深, 则对氧的需求越高, 故 VEGF 的分泌则越多, 并且二者呈正相关^[20].

2.1.2 VEGF 可激活血管内皮细胞基因, 增强尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)和组织型纤溶酶原激活物(tPA), 并减弱纤溶酶原激活剂抑制物(PAI-1)的表达, 进而诱导蛋白水解酶、间质胶原酶和组织因子的产生来促进血管的形成, 改善癌细胞营养和氧的需求^[21].

2.1.3 VEGF 促使血管内皮细胞产生金属蛋白酶-9(MMP-9), 使凝血酶原转化为凝血酶, 激活明胶酶原 A 降解原来的基膜, 促使血管形成, 使肿瘤营养和氧供给加大^[22].

2.1.4 VEGF 可通过细胞内钙调节蛋白及磷酸肌醇途径增强 NO 合酶(NOS)表达, 导致 NO 生成增多, 进而促进新生血管网建立和管腔的形成^[23].

2.2 促进肝癌细胞浸润和转移 在肝癌患者中, 已发生转移的患者的 VEGF 血清水平也较未发生转移的患者显著增高^[24], 其机制如下: (1)VEGF 能增强血管通透性, 加之新生的肿瘤相关血管的结构不完善且通透性强, 部分肿瘤细胞可以穿过血管壁进入血管向远处转移, 故加速了肿瘤浸润和转移^[25]. (2)VEGF 还可以通过结合分布于肝癌细胞膜上 VEGFR 促进其自身生长^[26], 并使肝癌细胞的伪足增长、增多, 使之移动能力加强, 通过直接黏附或吞噬靶细胞的方式, 增强了癌细胞的浸润和转移能力^[27]. (3)VEGF 作用于肝癌细胞后, 能降低癌细胞的同质黏附性, 使之更易发生分离、脱落, 与基质胶原纤维黏附后利于其运动和转移^[28-29]. 并且此现象与 VEGF 的剂量及作用时间呈依赖关系, 因而加速了肝癌的发展^[30]. 因此, VEGF 在整个肝癌发生、发展过程和肝癌抗血管生成治疗中占有十分重要的地位. (4)VEGF 促使血管内皮细胞产生基质降解蛋白酶类(如基质金属蛋白酶-2/MMP-2), 可降解血管基底层和细胞外基质, 增强血管壁的通透性, 利于肝癌细胞的浸润和转移^[31].

3 VEGF 在肝癌中表达增高的机制

VEGF 在肝癌组织中表达较正常肝组织及其他良性肝病显著性增高^[17], 并由此导致大量的肿瘤相关血管增生形成, 促进了肝癌的进展、转移和复发. 肝癌中可能由于以下机制而导致 VEGF 的增多:

3.1 缺氧 任何肿瘤的生长和转移都必须依赖相关血管的存在. 如没有肿瘤相关血管的介入和支持, 肿瘤细胞则发生凋亡和坏死, 瘤体直径不能超过 1-2 mm^[32-33]. 肝癌实质是一种多血管肿瘤, 且恶性程度高、进展快、转移早, 肝癌在发展过程中对氧的依赖性相当大. 肝癌早期主要依靠门静脉血流提供其生长所需的营养和氧. 而在肝癌进一步发展时期, 癌细胞的浸润和转移使周围组织难以满足其对氧的需求, 肿瘤细胞的氧紧张度增加, VEGF mRNA 表达上调, 故合成分泌大量 VEGF, 促使新生血管形成, 改善肝癌细胞的氧供^[34]. 此外, 肝癌的恶性程度越高, 其生长发展越快, 缺氧出现越早且程度重, 因而分泌 VEGF 越多^[35]. 缺氧促进 VEGF 表

达增多的具体机制为: (1)缺氧诱导因子-1(HIF-1)能与肝癌细胞的缺氧增强子碱基序列相结合, 启动并加强 VEGF 基因转录; (2)缺氧可激活 c-Src 基因而上调 VEGF 的表达^[9]; (3)缺氧时, VEGF mRNA 的稳定性增强, 半衰期也延长, 其表达水平升高 2-3 倍以上^[36].

3.2 雌激素增多 肝脏不仅是雌激素的代谢场所, 而且也是其作用靶器官^[37]. 肝癌患者由于肝功能受损, 血清中雌二醇水平明显升高^[38], 并且肝癌发生转移的患者体内雌激素水平也明显高于未发生转移者. 近年来, 已有学者报道应用雌激素抑制剂治疗肝癌成功的病例^[39]. 高水平的雌激素除能直接刺激肝细胞过度增生至癌变外; 还能通过与雌激素受体结合途径, 促进肝癌细胞 VEGF mRNA 的稳定性, 促进 VEGF 的合成和表达^[40-41].

3.3 p₅₃ 突变 p₅₃ 肿瘤抑制基因在调控肿瘤血管生成中具有重要作用, 是肿瘤从无血管期向血管期过渡的关键环节之一, 与 VEGF 表达显著相关^[42]. p₅₃ 和 VEGF 免疫组化研究中发现: p₅₃ 和 VEGF 在已发生转移的肿瘤标本上的阳性率远较未发生转移组高, 而 p₅₃ 和 VEGF 均阴性组则无转移发生, 提示 p₅₃ 可增加 VEGF 的表达和作用^[43].

3.4 NO 的刺激作用 采用 NO 生成剂(SNAP)生成 NO 后, 刺激肝癌细胞(HePG2), 激活鸟苷酸环化酶, 而使 VEGF mRNA 水平升高 8-11 倍, 导致 VEGF 大量合成分泌^[44].

3.5 肝癌细胞周期启动 处于 G0 期的肝癌细胞(HePG2)低表达 VEGF, 而一旦 HePG2 细胞启动进入 G1 期后, 细胞内即发生复杂的生化事件, DNA 合成增多, VEGF 出现表达. 应用 VEGF 反义核苷酸使 HePG2 细胞周期停滞于 G0/G1 期时, 则 VEGF 表达下调^[45].

3.6 内分泌激素紊乱 肝脏是机体内分泌重要的代谢场所, 故肝癌患者常出现内分泌紊乱. TSH 增多可通过旁分泌机制促进甲状腺细胞合成释放 VEGF^[46]; 高血糖和血管紧张素 II 增多均可使血管平滑肌细胞 VEGF mRNA 和 VEGF 蛋白表达增多^[47].

3.7 肾素-血管紧张素转化酶 肾素-血管紧张素系统常在慢性肝病中激活. 肾素-血管紧张素转化酶(ACE)的激活导致血管紧张素 II 生成增多, 而血管紧张素 II 可进一步促进 VEGF 产生. ACE 抑制剂 Perindopril (PE)能明显地抑制原发性肝癌细胞和癌组织中血管的生长^[48].

4 抑制 VEGF 在肝癌中的作用

以抑制肿瘤相关血管为中心治疗肿瘤, 已成为当今肿瘤治疗的热点. 与传统抗肿瘤细胞治疗手段相比, 抗肿瘤相关血管治疗主要有以下优势: (1)肿瘤血管内皮细胞为二倍体细胞, 遗传性稳定, 耐药性小; (2)对肿瘤杀伤范围广泛; (3)广谱抗肿瘤并且毒副作用小^[49-51]. 近年来, 抗肿瘤血管方式已发展为多途径:

4.1 反义核苷酸 反义核苷酸技术是目前肿瘤基因治疗应用中的热点, 以人工合成的反义寡核苷酸为主, 并已具有发展为新型抗肿瘤的基因药物.

4.1.1 VEGF反义核苷酸 VEGF反义核苷酸(VEGF-ODN)能抑制VEGF的表达,且抑制率与剂量呈线性关系^[52].据国外报道,VEGF-ODN能抑制增生性视网膜病变的新生血管形成^[53],也可抑制艾滋病卡氏肉瘤细胞VEGF的表达^[54].Saleh et al^[55]报道,应用VEGF-ODN能有效下调肿瘤的VEGF表达,抑制肿瘤相关血管形成,达到抑制肿瘤生长的作用.VEGF-ODN根据VEGF mRNA碱基序列第3个外显子单链区互补设计而成,其碱基序列为:5'-GCAGTAGCT-GCGCTCATAGCGC-3'^[56],稳定性高,毒副作用小,已具备进入临床条件.VEGF-ODN通过与VEGF mRNA上特定的靶序列互补或反义,阻断VEGF mRNA翻译,抑制或阻断肝癌细胞VEGF蛋白质的表达,从而抑制肿瘤血管的生成^[57].VEGF-ODN抑制靶基因表达的机制为:(1)与VEGF mRNA前体作用,与其内含子及外显子连接区域结合后干扰剪切和外显子拼接;(2)与VEGF mRNA形成杂交双链,诱发Rnase H水解VEGF mRNA效应^[58].VEGF-ODN可通过胞饮方式或通过细胞膜的被动扩散进入细胞^[59].由于VEGF-ODN穿透细胞膜的能力弱,且易被核酶降解,故对VEGF-ODN采用了结构多样修饰,包括使之形成环状结构,硫代化及甲基化等方式,以提高其抗肿瘤作用^[60].VEGF-ODN在肝癌细胞内主要分布于细胞质和细胞核内.当肝癌细胞处于分裂期时,则对VEGF-ODN摄取增多,且VEGF-ODN多位于细胞核内,抑制VEGF mRNA转录;而肝癌细胞处于非分期时,则对VEGF-ODN摄取减少,且VEGF-ODN多位于细胞质内,抑制VEGF mRNA翻译^[61-62].采用VEGF-ODN局部注射治疗的肝癌裸鼠,其肝癌生长受到明显抑制,成瘤潜伏期延长,瘤体重量减轻;并从此肝癌组织HE染色切片可见VEGF-ODN治疗组癌巢小、癌细胞数目少、细胞分界清楚、间质丰富、纤维包围明显、血管数目较未采用VEGF-ODN明显减少,并可见癌细胞核与细胞质固缩样坏死^[63].因此,采用VEGF-ODN治疗肝癌具有广阔前景和实用性.

4.1.2 VEGFR反义核苷酸 肿瘤细胞表达的VEGF通过与其自身的VEGFR和血管内皮细胞上VEGFR相结合后发生效应,而促进肿瘤细胞增生和新生血管形成.因此,利用VEGFR反义核苷酸(VEGFR-ODN)阻断VEGF和VEGFR的结合,对于抗肿瘤相关血管生成有积极作用.VEGFR-ODN以胞饮方式进入细胞后,与mRNA特异性结合后产生空间位阻效应,从而阻止mRNA的翻译,并激活体内Rnase酶,降解mRNA^[64-65].KDR是最常用的VEGFR-ODN,并在抗胃癌实验中作用显著^[66].

4.2 VEGFR抗体 VEGFR单克隆抗体可封闭VEGFR,阻止其与VEGF结合,抑制肿瘤相关血管生成.刘承利 et al^[67]在研究KDR抗体对体外培养的肝癌细胞系HHCC的影响中发现,KDR抗体不仅抑制肿瘤相关血管生成,而且对HHCC细胞生长产生抑制作用.Prewett et al^[68]也证实KDR单克隆抗体DCI01对裸鼠的不同肿瘤均有抑制

生长作用.Lu et al^[69]曾报道一种可同时阻止VEGF和KDR,VEGF与Flt-1结合的双向抗体,并认为是更有效的肿瘤相关血管生成抑制剂.

4.3 生长抑素 生长抑素在人体内具有广泛的生物抑制作用,人工合成的生长抑素奥曲肽不仅具有抑制绝大多数神经内分泌肿瘤的增生的作用,并对许多实体性肿瘤如:胃癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌及前列腺癌等也有抑制作用^[70].孙培龙 et al^[71]利用奥曲肽对肝癌裸鼠进行治疗,发现治疗组裸鼠肿瘤体积明显减小,MVD及VEGF表达均有显著减低($P < 0.05$).

4.4 α -干扰素(IFN- α) 干扰素具有影响细胞增生、分化及免疫功能的作用,也具有抗肿瘤相关血管形成的作用^[72].IFN- α 可降低血管形成因子的表达^[73],并且能降低VEGF,bFGF等血管形成因子对血管内皮细胞的作用^[74].王鲁 et al^[75]利用IFN- α 对肝癌裸鼠进行实验研究,证实IFN- α 具有降低VEGF和MVD表达,进而抑制肝癌生长和转移的作用.

4.5 α -肿瘤坏死因子(TNF- α) TNF- α 具有抗血管生成作用,其机制为:(1)TNF- α 可抑制VEGF诱导的血管内皮细胞DNA合成;(2)TNF- α 减少VEGFR mRNA表达^[76].

4.6 竞争性抑制 竞争性抑制VEGF和VEGFR在抗肿瘤血管治疗中也取得一定效果.VEGF部分多肽(3-4外显子)具有竞争性抑制VEGF和人脐静脉内皮细胞VEGFR相结合的作用,在肿瘤生物靶向治疗中有潜在价值^[77].此外,KDR的可溶部分(Flt-1胞外区)及苏拉明也具有竞争性抑制VEGF和VEGFR结合的作用.

4.7 阻断p38MAPK信号传导通路 分裂原激活蛋白酶(MAPK)级联是细胞内主要信号传导系统,可将细胞外信号转至核内,介导细胞产生反应^[78],p38MAPK是MAPK家族新信号通路^[79].VEGF可激活p38MAPK信号传导通路,使肝癌细胞内F肌动蛋白排列改变,丝状伪足增多、增长,促进其侵袭和迁移能力^[80].毛华 et al^[27]采用p38MAPK信号传导通路阻断剂SB203580培养肝癌细胞后,发现SB203580能明显抑制VEGF可激活p38MAPK信号传导通路对肝癌细胞的作用,增强了肝癌细胞的同质黏附性,并使肝癌细胞出现融合现象,减弱了癌细胞的侵袭和转移^[81].

4.8 VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂 PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK)是最常用的口服VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂,能有效降低VEGF生物效应的表达而抑制种植在裸鼠的人类肿瘤细胞的生长及肿瘤组织中的微血管形成,并对于结直肠癌的肝转移的治疗也有很好的效果^[82].

总之,肝癌是现代医学中最常见且难以治愈的恶性肿瘤之一,VEGF在肝癌的发生、进展和治疗中有着十分重要的作用,对VEGF的进一步研究,抑制或减少VEGF在肝癌的表达,将会给肝癌抗血管治疗带来新的突破.

5 参考文献

- 1 Luiten RM, Fleuren GJ, Warnaar SO, Litvinov SV. Target-specific activation of mast cells by immunoglobulin E reac-

- tive with a renal cell carcinoma-associated antigen. *Lab Invest* 1996;74:467-475
- 2 Potgens AJ, Westphal HR, de Waal RM, Ruiter DJ. The role of vascular permeability factor and basic fibroblast growth factor in tumor angiogenesis. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1995;376:57-70
- 3 Kraizer Y, Mawasi N, Seagal J, Paizi M, Assy N, Spira G. Vascular endothelial growth factor and angiopoietin in liver regeneration. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;287:209-215
- 4 Suzuki H, Seto K, Shinoda Y, Mori M, Ishimura Y, Suematsu M, Ishii H. Paracrine upregulation of VEGF receptor mRNA in endothelial cells by hypoxia-exposed Hep G2 cells. *Am J Physiol* 1999;276(1 Pt 1):G92-97
- 5 Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparinbinding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:851-858
- 6 Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306-1309
- 7 Tischer E, Mitchell R, Hartman T, Silva M, Gospodarowicz D, Fiddes JC, Abraham JA. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991;266:11947-11954
- 8 Samoto K, Ikezaki K, Ono M, Shono T, Kohno K, Kuwano M, Fukui M. Expression of vascular endothelial growth factor and its possible relation with neovascularization in human brain tumors. *Cancer Res* 1995;55:1189-1193
- 9 陈红辉, 孙圣刚, 董萼塘. 血管内皮细胞生长因子与缺血性脑损伤. 国外医学·脑血管疾病分册 2001;9:72-74
- 10 Dimmeler S, Zeiher AM. Akt takes center stage in angiogenesis signaling. *Circ Res* 2000;86:4-5
- 11 Jiang BH, Zheng JZ, Aoki M, Vogt PK. Phosphatidylinositol 3-kinase signaling mediates angiogenesis and expression of vascular endothelial growth factor in endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1749-1753
- 12 Waltenberger J, Claesson-Welsh L, Siegbahn A, Shibuya M, Heldin CH. Different signal transduction properties of KDR and Flt-1, two receptors for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1994;269:26988-26995
- 13 Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, Schuh AC. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in FLK-1-deficient mice. *Nature* 1995;376:62-66
- 14 de Vries C, Escobedo JA, Ueno H, Houck K, Ferrara N, Williams LT. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science* 1992;255:989-991
- 15 Goldberg MA, Schneider TJ. Similarities between the Oxygen-sensing mechanisms regulating the expression of vascular endothelial growth factor and erythropoietin. *J Biol Chem* 1994;269:4353-4359
- 16 Barleon B, Siemeister G, Martiny-Baron G, Weindel K, Herzog C, Marme D. Vascular endothelial growth factor up-regulates its receptor fms-like tyrosine kinase (FLT-1) and a soluble variant of Flt-1 in human vascular endothelial cells. *Cancer Res* 1997;57:5421-5425
- 17 Holash J, Wiegand SJ, Yancopoulos GD. New model of tumor angiogenesis: dynamic balance between vessel regression and growth mediated by angiopoietins and VEGF. *Oncogene* 1999;18:5356-5362
- 18 Guidi AJ, Abu-Jawdeh G, Tognazzi K. Expression of vascular permeability factor(vascular endothelial growth factor) and its receptors in endometrial carcinoma. *Cancer* 1996;78:454-460
- 19 Marti HH, Risau W. Systemic hypoxia changes the organ-specific distribution of vascular endothelial growth factor and its receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:15809-15814
- 20 Takahashi Y, Bucana CD, Clearly KR, Ellis LM. P53 vessel count and vascular endothelial growth factor expression in human colon cancer. *Int J Cancer* 1998;79:34-38
- 21 Kohn S, Nagy JA, Dvorak HF, Dvorak AM. Pathways of macromolecular tracer transport across venules and small veins. Structural basis for the hyperpermeability of tumor blood vessels. *Lab Invest* 1992;67:596-607
- 22 Senger DR, Perruzzi CA, Feder J, Dvorak HF. A highly conserved vascular permeability factor secreted by a variety of human and rodent tumor cell lines. *Cancer Res* 1986;46:5629-5632
- 23 王鲁, 汤钊猷. 一氧化氮的产生与肿瘤血管形成. 国外医学·肿瘤学分册 1999;5:262
- 24 Zhao J, Hu J, Cai J, Yang X, Yang Z. Vascular endothelial growth factor expression in serum of patients with hepatocellular carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2003;116:772-776
- 25 陶厚权, 王瑞年, 林言箴. 血管内皮生长因子与肿瘤. 肿瘤 1997;17:52-54
- 26 刘承利, 窦科峰, 李冰. 血管内皮生长因子及其受体在肝癌细胞株中的表达及意义. 第四军医大学学报 2000;21:770-772
- 27 毛华, 袁爱力, 赵敏芳, 赖卓胜, 张亚历, 周殿元. p38MAPK 信号通路影响血管内皮细胞生长因子诱导肝癌细胞超微结构变化. 世界华人消化杂志 2000;8:536-538
- 28 蔡建春, 江绍基, 陈治平. 细胞黏附分子与肿瘤的浸润和转移. 上海第二医科大学学报 1993;13:159-63
- 29 司履生, 王一理. 粘连分子及其在病理学中的作用. 中华病理学杂志 1994;23:245-248
- 30 毛华, 赵敏芳, 袁爱力, 赖卓胜, 姜文奇. 血管内皮生长因子对肝癌细胞侵袭能力和同质性黏附作用影响. 肿瘤 2002;22:197-199
- 31 Heo JH, Lucero J, Abumiyi T, Koziol JA, Copeland BR, del Zoppo GJ. Matrix metalloproteinases increase very early during experimental focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:624-633
- 32 Potgens AJ, Westphal HR, de Waal RM, Ruiter DJ. The role of vascular permeability factor and basic fibroblast growth factor in tumor angiogenesis. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1995;376:57-70
- 33 Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990;82:4-6
- 34 Miura H, Miyazaki T, Kuroda M, Oka T, Machinami R, Kodama T, Shibuya M, Makuuchi M, Yazaki Ohnishi S. Increased expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1997;27:854-861
- 35 Takahashi Y, Bucana CD, Clearly KR, Ellis LM. P53 vessel count, and vascular endothelial growth factor expression in human colon cancer. *Int J Cancer* 1998;79:34-38
- 36 Zheng S, Wu Z, Ruan Y, Tang J. Expression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma and its relationship to tumor growth and metastasis. *J Tongji Med Univ* 1998;18:10-12
- 37 Eagon PK, Porter LE, Francavilla A, Dileo A, Van Thiel DH. Estrogen and androgen receptors in liver: their role in liver disease and regeneration. *Semin Liver Dis* 1985;5:59-69
- 38 齐海智, 胡辅珍, 左放鸣, 虞抗民. 原发性肝癌血清性激素及组织性激素受体的研究. 新消化病学杂志 1997;5:114-115
- 39 Manesis EK, Giannoulis G, Zpmoulis P, Vafiadou I, Hadziyannis SJ. Treatment of hepatocellular carcinoma with combined suppression and inhibition of sex hormones: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1995;21:1535-1542
- 40 Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Rajput-Williams J, Burch D, Schofield JP, Fountain SA, Booco CA, Smith SK. Identification and localization of alternately spliced mRNAs for vascular endothelial growth factor in human uterus and estrogen regulation in endothelial carcinoma cell lines. *Biol Reprod* 1993;48:1120-1128
- 41 Martignone S, Menard S, Bufalino R, Cascinelli N, Pellegrini R, Tagliabue E, Andreola S, Rilke F, Colnaghi MI. Prognostic significance of the 67-kilodalton laminin receptor expression in human breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:398-402
- 42 Volpert OV, Dameron KM, Bouck N. Sequential development of an angiogenic phenotype by human fibroblasts progressing to tumorigenicity. *Oncogene* 1997;14:1495-1502
- 43 Kang SM, Maeda K, Onoda N, Chung YS, Nakata B, Nishiguchi Y, Sowa M. Combined analysis of p53 and vascular endothelial growth factor expression in colorectal carcinoma for determination of tumor vascularity and liver metastasis. *Int J Cancer* 1997;74:502-507
- 44 Chin K, Kurashima Y, Ogura T, Tajiri H, Yoshida S, Esumi H. Induction of vascular endothelial growth factor by nitric oxide in human glioblastoma and hepatocellular carcinoma cells. *Oncogene* 1997;15:437-442
- 45 张晓实, 姚榛祥, 陶小红. 血管内皮生长因子表达和肝癌细胞周期启动的关系. 中国普外基础与临床杂志 1999;6:342-343
- 46 Viglietto G, Romano A, Manzo G, Chiappetta G, Paoletti I, Califano D, Galati MG, Mauriello V, Bruni P, Lago CT, Fusco A, Persico MG. Upregulation of the angiogenic factors PlGF,

- VEGF and their receptors (Flt-1, Flk-1/KDR) by TSH in cultured thyrocytes and in the thyroid gland of thiouracil-fed rats suggest a TSH-dependent paracrine mechanism for goiter hypervascularization. *Oncogene* 1997;15:2687-2698
- 47 Natarajan R, Bai W, Lanting L, Gonzales N, Nadler J. Effects of high glucose on vascular endothelial growth factor expression in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1997;273 (5 Pt 2):H2224-H2231
- 48 Yoshiji H, Kuriyama S, Fukui H. Angiotensin-I-converting enzyme inhibitors may be an alternative anti-angiogenic strategy in the treatment of liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. Possible role of vascular endothelial growth factor. *Tumour Biol* 2002;23:348-356
- 49 Folkman J. Antiangiogenic gene therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:9064-9066
- 50 陈汝福, 邹声泉. 抗肿瘤血管形成基因治疗研究现状. 国外医学肿瘤学分册 1998;25:211-213
- 51 Denekamp J. Review article: Angiogenesis, neovascular proliferation and vascular pathophysiology as targets for cancer therapy. *Br J Radiol* 1993;66:181-196
- 52 王宏光, 李开宗, 窦科峰. 血管内皮生长因子反义寡核苷酸抑制肝癌的血管形成. 中华普通外科杂志 2001;16:222-224
- 53 Robinson GS, Pierce EA, Rook SL, Foley E, Webb R, Smith LE. Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:4851-4856
- 54 Masood R, Cai J, Zheng T, Smith DL, Naidu Y, Gill PS. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is an autoocrine growth factor for AIDS-Kaposi sarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:979-984
- 55 Saleh M, Stacker SA, Wilks AF. Inhibition of growth of C6 glioma cells in vivo by expression of antisense vascular endothelial growth factor sequence. *Cancer Res* 1996;56:393-401
- 56 王宏光, 李开宗, 窦科峰. 反义寡核苷酸抑制肝癌细胞血管内皮生长因子的表达. 第四军医大学学报 2000;21:1327-1329
- 57 Wagner RW. Gene inhibition using antisense oligodeoxynucleotides. *Nature* 1994;372:333-335
- 58 Narayanan R, Akhtar S. Antisense therapy. *Curr Opin Oncol* 1996;8:509-515
- 59 Antopolsky M, Azhayaeva E, Tengvall U, Auriola S, Jaaskelainen I, Ronkko S, Honkakoski P, Urtti A, Lonnberg H, Azhayaev A. Peptide-oligonucleotide phosphorothioate conjugates with membrane translocation and nuclear localization properties. *Bioconjug Chem* 1999;10:598-606
- 60 王宏光, 李开宗, 窦科峰. 血管内皮生长因子反义寡核苷酸对肝癌血管形成的抑制作用. 中华实验外科杂志 2000;17:465
- 61 Helin V, Gottikh M, Mishal Z, Subra F, Malvy C, Lavignon M. Cell cycle-dependent distribution and specific inhibitory effect of vectorized antisense oligonucleotides in cell culture. *Biochem Pharmacol* 1999;58:95-107
- 62 王宏光, 李开宗, 窦科峰, 陈丹, 王春梅. 反义寡核苷酸在肝癌细胞中的分布及作用. 第四军医大学学报 2002;23:1944-1947
- 63 陈汝福, 衣龙海, 邹声泉, 石学涛, 张鑫, 李敏. 反义 VEGF 硫代寡脱氧核苷酸抑制裸鼠肝癌移植瘤生长的研究. 肿瘤防治杂志 2001;8:34-37
- 64 He Y, Huang L. Growth inhibition of human papillomavirus 16 DNA positive mouse tumor by antisense RNA transcribed from U6 promoter. *Cancer Res* 1997;57:3993-3999
- 65 Katoh O, Takahashi T, Oguri T, Kuramoto K, Mihara K, Kobayashi M, Hirata S, Watanabe H. Vascular endothelial growth factor inhibits apoptotic death in hematopoietic cells after exposure to chemotherapeutic drug by inducing MCL1 acting as an antiapoptotic factor. *Cancer Res* 1998;58:5565-5569
- 66 任娟, 董蕾, 徐仓宝, 潘伯荣, 李明众, 王晖, 王晓丽, 王梅. KDR 反义寡核苷酸对人胃癌细胞的作用. 第四军医大学学报 2002;23:333-336
- 67 刘承利, 王宏光, 窦科峰, 李开宗. 血管内皮生长因子反义寡核苷酸及抗 KDR 抗体对人肝癌细胞系 HHCC 的生长抑制作用. 中华普通外科杂志 2001;16:572-573
- 68 Prewett M, Huber J, Li Y, Santiago A, O' Connor W, King K, Overholser J, Hooper A, Pytowski B, Witte L, Bohnlen P, Hicklin DJ. Antivascular endothelial growth factor receptor (fetal liver kinase 1) monoclonal antibody inhibitor tumor angiogenesis and growth of several mouse and human tumors. *Cancer Res* 1999;59:5209-5218
- 69 Lu D, Jimenez X, Zhang H, Wu Y, Bohnlen P, Witte L, Zhu Z. Complete inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) activities with a bifunctional diabody directed against both VEGF kinase receptors, fms-like tyrosine kinase receptor and kinase insert domain-containing receptor. *Cancer Res* 2001;61:7002-7008
- 70 Robbins RJ. Somatostatin and cancer. *Metabolism* 1996;45(8 Suppl 1):98-100
- 71 孙培龙, 汪永录, 林万隆, 郭伟剑, 刘须才, 马晓明, 陈汉. 生长抑素对肝癌细胞血管内皮生长因子表达的影响. 肝胆外科杂志 2001;9:53-54
- 72 Majewski S, Szmurlo A, Marcak M, Jablonska S, Bollag W. Inhibition of tumor cell-induced angiogenesis by retinoids, 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and their combinations. *Cancer Lett* 1993;75:35-39
- 73 Slaton JW, Perrott P, Inoue K, Dinney CP, Fidler IJ. Interferon-alpha-mediated down-regulation of angiogenesis-related genes and therapy of bladder cancer are dependent on optimization of biological dose and schedule. *Clin Cancer Res* 1999;5:2726-2734
- 74 Dinney CP, Bielenberg DR, Perrotte P, Reich R, Eve BY, Bucana CD, Fidler IJ. Inhibition of basic fibroblast growth factor expression, angiogenesis, and growth of human bladder carcinoma in mice by systemic interferon-alpha administration. *Cancer Res* 1998;58:808-814
- 75 王鲁, 汤钊猷, 孙惠川, 钦伦秀, 纪元, 薛琼, 吴志全, 刘银坤, 叶胜龙. 抗肿瘤血管形成剂抑制肝癌生长及转移的实验研究. 中华肝胆外科杂志 2002;8:723-727
- 76 Cao Y, Linden P, Shima D, Browne F, Folkman J. In vivo angiogenic activity and hypoxia induction of heterodimers of placenta growth factor/vascular endothelial growth factor. *J Clin Invest* 1996;98:2507-2511
- 77 李先茂, 曾位森, 张亚历. 血管内皮生长因子部分多肽抗血管生成的研究. 中华肿瘤杂志 2002;24:448-450
- 78 Livingstone C, Patel G, Jones N. ATF-2 contains a phosphorylation-dependent transcriptional activation domain. *EMBO J* 1995;14:1785-1797
- 79 Simon C, Goepfert H, Boyd D. Inhibition of the p38 Mitogen-activated protein kinase by SB 203580 blocks PMA-induced M₉2000 type IV collagenase secretion and in vitro invasion. *Cancer Res* 1998;58:1135-1139
- 80 韩立群, 董化一, 高进, 赵天德, 高福云, 俞郁. 整装培养人鼻咽癌细胞系的胞质和伪足内质网的电镜观察. 中华病理学杂志 1994;23:344-346
- 81 毛华, 袁爱力, 赵敏芳, 赖卓胜. 分裂原激活蛋白激酶 p38 信号传导通路在抑制血管内皮细胞生长因子诱导肝癌转移的实验研究. 中华消化杂志 2000;20:14-16
- 82 Thomas AL, Morgan B, Dreves J, Unger C, Wiedenmann B, Vanhoefer U, Laurent D, Dugan M, Steward WP. Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: PTK787/ZK 222584. *Semin Oncol* 2003;30(3 Suppl 6):32-38



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

