

# 中药复方胃康宁对人胃癌细胞VEGF及其受体表达的作用

闵存云, 李庆明, 吴伟康

闵存云, 李庆明, 吴伟康, 中山大学中西医结合研究所 广东省广州市 510120  
闵存云, 男, 1970-05-09 生, 云南省陆良县人, 汉族. 中山大学博士生, 主要从事消化系统疾病的临床及实验研究.

项目负责人: 闵存云, 510120, 广东省广州市沿江西路 107 号, 中山大学中西医结合研究所. drmincunyun888@yahoo.com.cn

电话: 020-81332037 传真: 020-81332853

收稿日期: 2003-06-27 接受日期: 2003-08-16

## Effect of Chinese medicine Weikangning on expression of VEGF and its receptors Flt and KDR in gastric carcinoma cells

Cun-Yun Min, Qing-Ming Li, Wei-Kang Wu

Cun-Yun Min, Qing-Ming Li, Wei-Kang Wu, The Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China

Correspondence to: Cun-Yun Min, The Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Sun Yat-Sen University, 107 Yianjiang Xilu, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China. drmincunyun888@yahoo.com.cn

Received: 2003-06-27 Accepted: 2003-08-16

## Abstract

AIM: To study effect of traditional Chinese medicine Weikangning (WKN) on the expression of VEGF and its receptors Flt and KDR in gastric carcinoma cells.

METHODS: We used different dosage of WKN on rats to prepare serum containing WKN. The gastric carcinoma cells were cultured in the RPMI1640 media with serum containing WKN for 48 hours. The expression of VEGF, Flt-1 and KDR was determined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) and immunohistochemistry in gastric cancer cell lines respectively.

RESULTS: All gastric cancer cell lines analyzed expressed VEGF Flt-1 and KDR. But the expression of fVEGF ( $186.82 \pm 0.22$ ,  $195.35 \pm 0.45$ ,  $172.62 \pm 0.52$ ), Flt-1 ( $198.44 \pm 0.44$ ,  $188.66 \pm 0.46$ ,  $197.01 \pm 0.91$ ) in cells cultured in serum containing WKN decreased in a dose-dependent manner as compared with control (VEGF  $162.78 \pm 0.58$ , Flt:  $172.65 \pm 0.65$ ) ( $P < 0.05$ ).

CONCLUSION: VEGF and its receptors KDR and Flt-1 are expressed widely in gastric carcinoma cells and WKN can inhibit their expression.

Min CY, Li QM, Wu WK. Effect of Chinese medicine Weikangning on expression of VEGF and its receptors Flt and KDR in gastric carcinoma cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2004;12(3):533-536

## 摘要

目的: 研究胃癌细胞血管内皮生长因子(VEGF)及其受体 Flt、KDR 的表达与中药胃康宁的调控作用。

方法: 以不同剂量的中药复方胃康宁制剂给SD大鼠灌胃制备含药血清, 然后以含药血清培养胃癌细胞, 共同培养两代后, 分别用免疫组化法和RT-PCR检测不同剂量组胃癌细胞中 VEGF 及其受体 Flt、KDR 的表达情况。

结果: 与对照组(VEGF  $162.78 \pm 0.58$ , Flt:  $172.65 \pm 0.65$ )相比, VEGF及其受体Flt在用药组胃癌细胞中的表达减弱, 染色变浅(VEGF:  $186.82 \pm 0.22$ ,  $195.35 \pm 0.45$ ,  $172.62 \pm 0.52$ , Flt:  $198.44 \pm 0.44$ ,  $188.66 \pm 0.46$ ,  $197.01 \pm 0.91$ ,  $P < 0.05$ ), 并且与用药剂量有一定的关系; VEGF mRNA及其受体Flt mRNA、KDR mRNA在用药组胃癌细胞中的表达也受到抑制。

结论: 中药胃康宁对胃癌细胞血管内皮生长因子及其受体 Flt、KDR 的表达有抑制作用。

闵存云, 李庆明, 吴伟康. 中药复方胃康宁对人胃癌细胞 VEGF 及其受体表达的作用. 世界华人消化杂志 2004;12(3):533-536

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/533.asp>

## 0 引言

恶性肿瘤生长的基础是肿瘤组织内血管的再生<sup>[1-5]</sup>, 肿瘤细胞分泌的生长因子可调节肿瘤组织内血管的再生<sup>[6-9]</sup>. 此外, 肿瘤细胞分泌的生长因子对肿瘤细胞本身的生长也存在一定的作用. 在这些生长因子之中, 血管内皮生长因子(VEGF)的作用最引人注目<sup>[10]</sup>. 我们通过观察 VEGF 及其受体 Flt, KDR 在胃癌细胞中的表达与中药胃康宁的调控作用, 探讨中医中药对胃癌的作用机制。

## 1 材料和方法

1.1 材料 TRIzol、PCR 试剂盒均为 GIBCO 公司产品. VEGF 及其受体 Flt 的抗体、SABC 试剂盒、DAB 显色液由博士德公司提供. MGC-803 胃癌细胞株和 Wistar  $\delta$  大鼠, 清洁级, 由中山大学实验动物中心提供. 中药胃康宁由党参、半枝莲、五灵脂等组成. 用各种药物的颗粒剂(由江苏省江阴制药厂提供), 分别制成 1 kg 生药/L 及 2 kg 生药/L 浓度, 加防腐剂苯甲酸(1 g/L)、4℃冷藏保存, 供大鼠灌胃、制备含药血清之用. 胃康宁含药血清制备: Wistar  $\delta$  大鼠, 清洁级, 质量 120-150 g, 共 120 只, 随机分为 4 组. 低剂量组按生药 5 g/kg, 中剂量组按 10 g/kg, 高剂量组按 20 g/kg 灌胃, 对照组给予相同体积的生理盐水, 1 次/d, 连灌 1 wk. 末次灌药后 1 h 在无菌条件下自腹主动脉采血, 1 700 r/min 离心

制备含药血清: 将所采各组动物血清分别混合,  $-70^{\circ}\text{C}$  冷藏备用, 临用前需  $56^{\circ}\text{C}$  灭活 30 min.

1.2 方法 复苏 MGC-803 胃癌细胞株, 体外传代培养, 待培养瓶底铺满胃癌细胞后, 弃去培养液,  $2.5\text{ g/L}$  胰蛋白酶消化胃癌细胞, 用新鲜含  $100\text{ ml/L}$  小牛血清 RPMI 1640 培养液调整细胞密度为  $2 \times 10^5/\text{L}$ . 设空白对照组、正常大鼠血清对照组、胃康宁含药血清高、中、低剂量实验组共 5 组. 共同培养两代后进行检测. 将胃癌细胞按  $1 \times 10^5/\text{L}$  的密度均匀接种于培养瓶中, 共同培养两代后, 用免疫组化法检测 VEGF 及其受体 Flt, 采用 SABC 试剂盒, 按说明书进行操作. 结果采用德国 KONTRON IBAS2.0 全自动图像处理系统进行定量分析. 胃癌细胞内总 RNA 的提取采用异硫氰酸胍 - 酚一步法, 采用 GIBCO 公司的 TRIzol, 按说明书进行操作. 提取后的 RNA 于  $-70^{\circ}\text{C}$  冰箱保存备用. 参照人 VEGF, KDR, FLT-1 mRNA 的序列设计引物, 上海博亚生物技术公司合成, 引物序列: VEGF 正向引物为  $5' \text{ TTGCTGCTC TACCTCCAC3'}$ , 反向引物为  $5' \text{ AATGCTTTCTCCGCTC TG3'}$ , FLT-1 正向引物为  $5' \text{ CAA GTG GCC AGA GGC ATG GAG TT 3'}$ , 反向引物为  $5' \text{ GAT GTA GTC TTT ACC ATC CTG TTG3'}$ , KDR 正向引物为  $5' \text{ GAG GGC CTC TCA TGG TGA TTG T3'}$ , 反向引物为  $5' \text{ TGC CAG CAG TCC AGC ATG GTC TG3'}$ ,  $\beta$ -actin 正向引物为  $5' \text{ CTAYYGGCAACGAGCGGTTC3'}$ , 反向引物为  $5' \text{ CTTAGGAGTGGGGTGGCTT3'}$ , VEGF 的反应条件为:  $94^{\circ}\text{C}$  1 min,  $55^{\circ}\text{C}$  1 min,  $72^{\circ}\text{C}$  2 min, 30 个循环,  $72^{\circ}\text{C}$  延伸 7 min; Flt, KDR 的反应条件为:  $95^{\circ}\text{C}$  2 min,  $94^{\circ}\text{C}$  1 min,  $60^{\circ}\text{C}$  1 min,  $72^{\circ}\text{C}$  2 min, 30 个循环,  $72^{\circ}\text{C}$  延伸 7 min. PCR 产物经  $20\text{ g/L}$  琼脂糖凝胶电泳, EB 染色后拍照, 并用全自动图像处理系统分别测量电泳条带的面积 (AREA)、平均吸光度 (OPTDM) 及二者的乘积 (OPTDI) 进行定量分析. 试验中分别设立空白对照和各样本的  $\beta$ -actin 对照.

统计学处理 检测结果用 SPSS 软件进行统计学分析.

## 2 结果

2.1 VEGF 及其受体 Flt 的表达 所有胃癌细胞中均可见 VEGF 和 Flt 表达, 但与对照组相比, 用药组胃癌细胞中 VEGF 和 Flt 的表达减弱, 并且与用药剂量相关 (表 1, 图 1).

表 1 胃癌细胞 VEGF 及其受体 Flt 表达的灰度值 (mean $\pm$ SD)

分组	VEGF	Flt
高剂量组	186.82 $\pm$ 0.22 <sup>b</sup>	198.44 $\pm$ 0.44 <sup>b</sup>
中剂量组	195.35 $\pm$ 0.45 <sup>b</sup>	188.66 $\pm$ 0.46 <sup>b</sup>
低剂量组	172.62 $\pm$ 0.52 <sup>b</sup>	197.01 $\pm$ 0.91 <sup>b</sup>
血清组	165.11 $\pm$ 0.65	177.68 $\pm$ 0.48
对照组	162.78 $\pm$ 0.58	172.65 $\pm$ 0.65

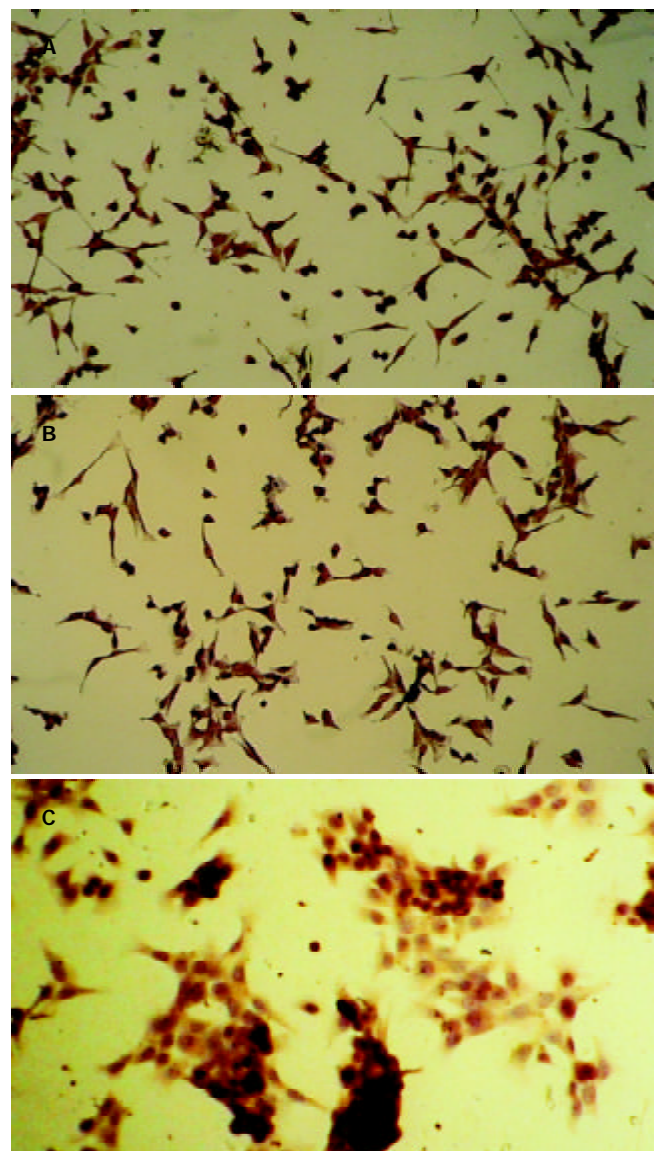
<sup>b</sup>P < 0.01 vs 对照组.

2.2 胃康宁对 VEGF, Flt, KDR mRNA 表达的影响 所有胃癌细胞中均可见 VEGF、Flt 和 KDR mRNA 表达, 但与对照组相比, 用药组胃癌细胞中 VEGF, Flt 和 KDR mRNA 的表达相对减弱, 并且与用药剂量有一定的关系 (表 2, 图 2).

表 2 胃康宁对 VEGF 及其受体 KDR、Flt mRNA 表达的影响

指标		对照组	血清组	低剂量组	中剂量组	高剂量组
VEGF	AREA	297	261	192 <sup>bd</sup>	134 <sup>bd</sup>	120 <sup>d</sup>
	OPTDM	0.17	0.152	0.14 <sup>bd</sup>	0.107 <sup>bd</sup>	0.072 <sup>d</sup>
	OPTDI	50.8	39.555	25.9 <sup>bd</sup>	14.4 <sup>bd</sup>	8.6 <sup>d</sup>
Flt	AREA	306	271	247 <sup>bd</sup>	197 <sup>bd</sup>	111 <sup>d</sup>
	OPTDM	0.41 <sup>c</sup>	0.368	0.34 <sup>bd</sup>	0.275 <sup>bd</sup>	0.061 <sup>d</sup>
	OPTDI	124.5	99.6	84.0 <sup>bd</sup>	54.3 <sup>bd</sup>	6.8 <sup>d</sup>
KDR	AREA	408	272	239 <sup>bd</sup>	178 <sup>bd</sup>	79 <sup>d</sup>
	OPTDM	0.282	0.237	0.162 <sup>bd</sup>	0.15 <sup>bdd</sup>	0.112 <sup>d</sup>
	OPTDI	115.2	35.8	44.2 <sup>bd</sup>	19.9 <sup>bd</sup>	18.8 <sup>d</sup>

<sup>d</sup>P < 0.01 vs 对照组; <sup>b</sup>P < 0.01 vs 高剂量组.





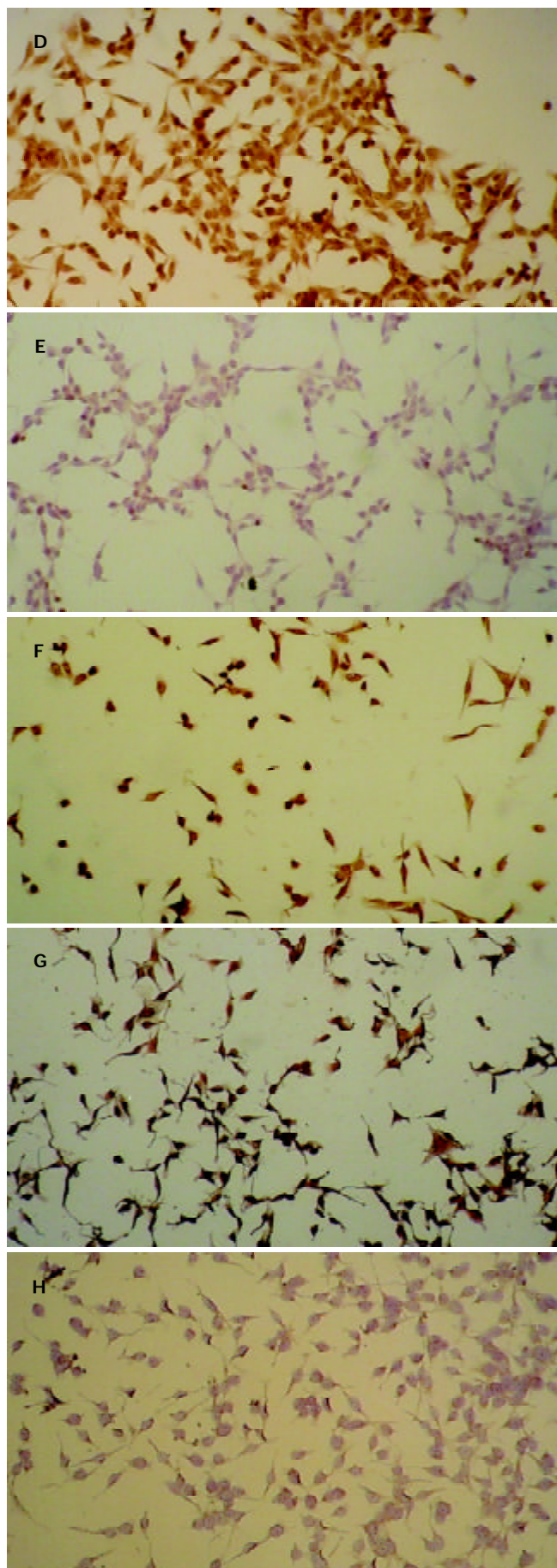


图1 各组免疫组化图. A: VEGF 高剂量组(10×40); B: VEGF 中剂量组(10×40); C: VEGF 低剂量组(10×40); D: Flt 高剂量组(10×40); E: Flt 中剂量组(10×40); F: Flt 低剂量组(10×40); G: VEGF 正常对照组(10×40); H: Flt 正常对照组(10×40).

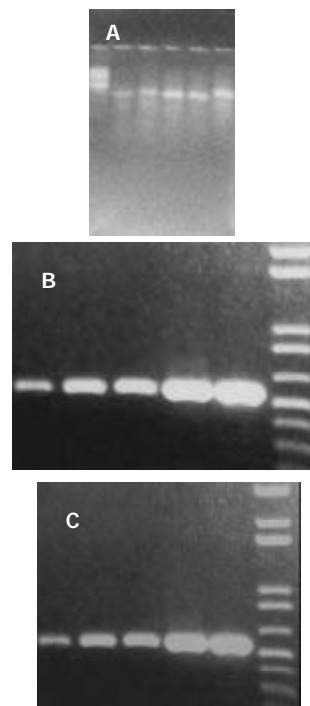


图2 各组电泳图. A: VEGF 图中自左至右分别为: Marker, 高剂量组, 中剂量组, 低剂量组, 血清对照组, 正常对照组; Flt 图中自左至右分别为: 高剂量组, 中剂量组, 低剂量组, 血清对照组, 正常对照组, Marker.

### 3 讨论

血管内皮生长因子(VEGF)是肿瘤细胞系中的一种新型生长因子,他特异性地作用于血管内皮细胞,促进血管内皮细胞增生.对原位肿瘤的形成和生长以及转移瘤的形成中起着十分重要的作用<sup>[1-4]</sup>. VEGF 在胃癌细胞中广泛表达<sup>[10-13]</sup>, VEGF 促进血管的形成是胃癌发生浸润、转移的机制之一<sup>[14-16]</sup>, VEGF-C 和 VEGF-D 的表达更是胃癌细胞淋巴结转移的重要标志<sup>[17-19]</sup>. VEGF的水平不仅与胃癌的预后有关,更与治疗效果密切相关<sup>[20-22]</sup>.近年的一些研究显示, VEGF 还具有旁分泌作用<sup>[23]</sup>. 抗 VEGF mAb 能抑制肿瘤的生长和转移,反义 VEGF mRNA 通过和 VEGF mRNA 核苷酸碱基互补结合,抑制 VEGF 的翻译过程,并促进 VEGF mRNA 的降解从而可以抑制 VEGF 的表达与分泌<sup>[24]</sup>. VEGF 受体 Flt-1 结合小肽能与入脐静脉内皮细胞、肿瘤细胞结合,抑制新生血管的形成,促进肿瘤组织坏死及显著抑制肿瘤生长<sup>[25]</sup>.

近年对中医中药的研究表明,健脾益气类中药及复方既可提高胃癌患者的免疫功能、改善其生存质量,又可增强抗肿瘤药物的疗效,降低其毒副作用<sup>[26]</sup>. 而健脾益气,活血化瘀的中药复方则具有诱导和促进肠化细胞、异型增生细胞分化成熟,抑制和纠正细胞的异常增生及保护胃黏膜作用<sup>[27]</sup>. 崔儒涛<sup>[28]</sup>用具有健脾,活血,解毒作用的乐胃煎治疗以 MNNG 诱导的大鼠胃癌模型则发现,该方可抑制 Bcl-2 基因表达,而促进 Fas 基因表达,使胃黏膜细胞发生正常凋亡,逆转或阻止胃癌发生.紫杉醇在诱导胃癌细胞凋亡的同时可使端粒酶的活性下降,而且呈时间依赖性和剂量依赖性<sup>[29]</sup>. 姜黄素诱导人胃癌 BGC-823 细胞凋亡的作用也呈现出时间

依赖性和剂量依赖性<sup>[30]</sup>。人参挥发油可抑制体外培养的SGC-823胃癌细胞糖代谢和能量代谢,进而抑制核酸代谢抑制胃癌的生长<sup>[31]</sup>。目前在研究的药物还有大蒜油<sup>[32]</sup>,甘草提取物、虫草、黄芩提取物、海浮石中的硅酸盐、水蛭、丹参、没食子丙酸、砒霜等<sup>[33-34]</sup>。我们先前的实验结果表明,中药胃康宁示仅可抑制胃癌的生长,还能抑制胃癌组织中P53, VEGF等的表达<sup>[35-36]</sup>。本实验的结果表明,体外培养的各用药组胃癌细胞VEGF及其受体KDR、Flt免疫组化检测图像的灰度值均增加,与对照组比较差异具有显著性( $P < 0.01$ ),而各用药组VEGF及其受体KDR、Flt mRNA的表达则减弱( $P < 0.01$ ),说明胃康宁对VEGF及其受体KDR、Flt基因的表达具有明显的抑制作用,并存在一定的量效关系。同时也说明了中药对胃癌的治疗作用是多靶点、多层次的,既作用于相关的基因,又作用于相应的蛋白和受体。

#### 4 参考文献

- Maehara Y, Kakeji Y, Oda S, Baba H, Sugimachi K. Tumor growth patterns and biological characteristics of early gastric carcinoma. *Oncology* 2001;61:102-112
- Ohta M, Kitadai Y, Tanaka S, Yoshihara M, Yasui W, Mukaida N, Haruma K, Chayama K. Monocyte chemoattractant protein-1 expression correlates with macrophage infiltration and tumor vascularity in human gastric carcinomas. *Int J Oncol* 2003;22:773-778
- Keyes KA, Mann L, Cox K, Treadway P, Iversen P, Chen YF, Teicher BA. Circulating angiogenic growth factor levels in mice bearing human tumors using Luminex Multiplex technology. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;51:321-327
- Duff SE, Li C, Jeziorska M, Kumar S, Saunders MP, Sherlock D, O'Dwyer ST, Jayson GC. Vascular endothelial growth factors C and D and lymphangiogenesis in gastrointestinal tract malignancy. *Br J Cancer* 2003;89:426-430
- Etoh T, Inoue H, Tanaka S, Barnard GF, Kitano S, Mori M. Angiopoietin-2 is related to tumor angiogenesis in gastric carcinoma: possible in vivo regulation via induction of proteases. *Cancer Res* 2001;61:2145-2153
- Ikeguchi M, Cai J, Fukuda K, Oka S, Katano K, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Correlation between spontaneous apoptosis and the expression of angiogenic factors in advanced gastric adenocarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2001;20:257-263
- Huang SP, Wu MS, Wang HP, Yang CS, Kuo ML, Lin JT. Correlation between serum levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in gastric carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1165-1169
- Liu DH, Zhang XY, Fan DM, Huang YX, Zhang JS, Huang WQ, Zhang YQ, Huang QS, Ma WY, Chai YB, Jin M. Expression of vascular endothelial growth factor and its role in oncogenesis of human gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2001;7:500-505
- Tao HQ, Lin YZ, Wang RN. Significance of vascular endothelial growth factor messenger RNA expression in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 1998;4:10-13
- Zhang H, Wu J, Meng L, Shou CC. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors KDR and Flt-1 in gastric cancer cells. *World J Gastroenterol* 2002;8:994-998
- Ren J, Dong L, Xu CB, Pan BR. The role of KDR in the interactions between human gastric carcinoma cell and vascular endothelial cell. *World J Gastroenterol* 2002;8:596-601
- Song ZJ, Gong P, Wu YE. Relationship between the expression of iNOS, VEGF, tumor angiogenesis and gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2002;8:591-595
- Fabbri C, Jaboli MF, Giovanelli S, Azzaroli F, Pezzoli A, Accogli E, Liva S, Nigro G, Miracolo A, Festi D, Colecchia A, Montagnani M, Roda E, Mazzella G. Gastric autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before, during and after interferon-alpha therapy. *World J Gastroenterol* 2003;9:1487-1490
- Amioka T, Kitadai Y, Tanaka S, Haruma K, Yoshihara M, Yasui W, Chayama K. Vascular endothelial growth factor-C expression predicts lymph node metastasis of human gastric carcinomas invading the submucosa. *Eur J Cancer* 2002;38:1413-1419
- Takahashi A, Kono K, Itakura J, Amemiya H, Feng Tang R, Iizuka H, Fujii H, Matsumoto Y. Correlation of vascular endothelial growth factor-C expression with tumor-infiltrating dendritic cells in gastric cancer. *Oncology* 2002;62:121-127
- Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, Nagawa H. Expression of vascular endothelial growth factor C and D (VEGF-C and -D) is an important risk factor for lymphatic metastasis in undifferentiated early gastric carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:21-27
- Kaneko T, Konno H, Baba M, Tanaka T, Nakamura S. Urokinase-type plasminogen activator expression correlates with tumor angiogenesis and poor outcome in gastric cancer. *Cancer Sci* 2003;94:43-49
- Shi H, Xu JM, Hu NZ, Xie HJ. Prognostic significance of expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in human gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:1421-1426
- Kimura H, Konishi K, Nukui T, Kaji M, Maeda K, Yabushita K, Tsuji M, Miwa A. Prognostic significance of expression of thymidine phosphorylase and vascular endothelial growth factor in human gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 2001;76:31-36
- Li HH, Wang XC, Lu JR, He KJ, Yang Z. Effects of short-term treatment of somatostatin on angiogenesis of gastric carcinoma. *Ai Zheng* 2003;22:990-993
- Basaki Y, Chikahisa L, Aoyagi K, Miyadera K, Yonekura K, Hashimoto A, Okabe S, Wierzba K, Yamada Y. Gamma-Hydroxybutyric acid and 5-fluorouracil, metabolites of UFT, inhibit the angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis* 2001;4:163-173
- Keyes KA, Mann L, Cox K, Treadway P, Iversen P, Chen YF, Teicher BA. Circulating angiogenic growth factor levels in mice bearing human tumors using Luminex Multiplex technology. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;51:321-327
- Tian X, Song S, Wu J, Meng L, Dong Z, Shou C. Vascular endothelial growth factor: acting as an autocrine growth factor for human gastric adenocarcinoma cell MGC803. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;286:505-512
- Broggini M, Marchini SV, Galliera E, Borsotti P, Tarabozetti G, Erba E, Sironi M, Jimeno J, Faircloth GT, Giavazzi R, D'Incalci M. Aplidine, a new anticancer agent of marine origin, inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion and blocks VEGF-VEGFR-1 (flt-1) autocrine loop in human leukemia cells MOLT-4. *Leukemia* 2003;17:52-59
- Penault-Llorca F, Etessami A, Bourhis J. Principal therapeutic uses of monoclonal antibodies in oncology. *Cancer Radiother* 2002;6(Suppl 1):24s-28s
- 赵群, 李勇, 王力利. 参芪扶正注射液对胃癌患者手术及化疗时免疫功能的影响. *中国中西医结合杂志* 2001;21:424-426
- 单兆伟, 陆为民. 胃舒胶囊治疗萎缩性胃炎癌前病变气虚血瘀证临床与实验研究. *中医杂志* 2001;42:539-542
- 崔儒涛, 程勇. 乐胃煎对大鼠胃黏膜上皮异型增生细胞凋亡及调控基因的影响. *中西医结合脾胃杂志* 2000;8:67-69
- 朱菊人, 刘吉勇, 许洪伟. 紫杉醇诱导胃癌细胞凋亡及对端粒酶活性调节的关系. *临床消化病杂志* 2001;13:243-245
- 叶红军, 吴运, 房家智. 刺五加皂甙对胃癌细胞膜电位和亚细胞结构的影响. *中华消化杂志* 2002;22:48-49
- 赵军宁, 王晓东, 彭晓华. 姜黄素诱导人胃癌 BGC-823 细胞凋亡. *中药药理与临床* 2000;16:12-13
- 王懋霞, 李凤文, 李晓光. 人参挥发油对体外培养 SGC-823 胃癌细胞化学成分的影响. *中国中药杂志* 1992;17:110-112
- 李晓光, 谢锦玉, 李文梅. 大蒜油诱导人胃癌细胞分化和凋亡的机制研究. *中华肿瘤杂志* 1998;20:325
- 马靖, 彭文烈, 梁东. 甘草提取物诱导胃癌 MGC-803 细胞凋亡的初步研究. *中国中西医结合杂志* 2000;20:928
- 李庆明, 余谦, 曾敬, 吴伟康. 胃康宁对大鼠胃癌 VEGF 表达的影响. *世界华人消化杂志* 2000;8:359-360
- 李庆明, 余谦, 闵存云. P53 突变与 VEGF 在大鼠胃癌中的表达及中药胃康宁的防治作用. *世界华人消化杂志* 2003;11:997-1000