

# 丹参酮 II A 对小鼠肠癌皮下移植瘤血管新生的抑制作用

周利红, 刘宣, 王炎, 范忠泽, 孙珏, 李琦

周利红, 刘宣, 王炎, 范忠泽, 孙珏, 李琦, 上海中医药大学附属普陀医院肿瘤科 上海市 200062  
周利红, 上海中医药大学硕士, 主要从事中西医结合防治肿瘤的临床及实验研究。

上海市重点学科(第三期)基金资助项目, No. S30302

上海市自然科学基金资助项目, No. 09ZR1428500

作者贡献分布: 本课题由李琦与范忠泽设计; 研究过程由周利红、王炎及刘宣共同完成; 研究所用试剂及分析工具由李琦与范忠泽提供; 结果与数据分析由王炎与孙珏完成; 论文写作由周利红与李琦共同完成。

通讯作者: 李琦, 副教授, 副主任医师, 200062, 上海市兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院肿瘤科。

lzwf@hotmail.com

电话: 021-62572723-4308 传真: 021-62161216

收稿日期: 2009-09-15 修回日期: 2009-10-23

接受日期: 2009-10-26 在线出版日期: 2009-11-08

## Tanshinone IIA inhibits angiogenesis in subcutaneous colorectal cancer xenografts in mice

Li-Hong Zhou, Xuan Liu, Yan Wang, Zhong-Ze Fan, Jue Sun, Qi Li

Li-Hong Zhou, Xuan Liu, Yan Wang, Zhong-Ze Fan, Jue Sun, Qi Li, Department of Oncology, Putuo District Center Hospital, Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Supported by: the 3<sup>rd</sup> Shanghai Leading Academic Discipline Project, No. S30302; and the Natural Science Foundation of Shanghai, No. 09ZR1428500

Correspondence to: Professor Qi Li, Department of Oncology, Putuo District Center Hospital, Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Shanghai 200062, China. lzwf@hotmail.com

Received: 2009-09-15 Revised: 2009-10-23

Accepted: 2009-10-26 Published online: 2009-11-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the effects of tanshinone IIA (an active component of traditional Chinese medicine *Salvia miltiorrhiza*) on angiogenesis in subcutaneous colorectal cancer xenografts in mice.

**METHODS:** An ectopic mouse model of colorectal cancer was established by subcutaneously inoculating colon carcinoma C26 cells into the armpit of mice. The mice were then randomly divided into 5 groups: model control group, low-dose tanshinone IIA group [0.5 mg/(kg·d)], mid-dose tanshinone IIA group [1 mg/(kg·d)], high-dose tanshinone IIA group [2 mg/(kg·d)], and 5-fluorouracil

(5-FU) group [1 mg/(kg·d)]. Normal saline (model control group), tanshinone IIA of different doses and 5-FU were injected via the vena caudalis once daily for one week, respectively. Seven days later, the eyeballs were removed to collect blood samples, and the tumors were peeled off to measure tumor size and weight. The microvessel density (MVD) was tested by immunohistochemistry. Tumor necrosis was detected by hematoxylin and eosin staining. Serum VEGF level was assayed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**RESULTS:** Compared with the model control group, tumor weight decreased by 45.8%, 60.3% and 84.5% in the low-, mid- and high-dose tanshinone IIA groups, respectively. Corresponding tumor size decreased by 50.5%, 60.7% and 84.2%, respectively. Tumor necrosis was mild in the model control group and low-dose tanshinone IIA group, but moderate to severe in the mid- and high-dose tanshinone IIA groups. The MVD was higher in the model control group and low-dose tanshinone IIA group than in the mid- and high-dose tanshinone IIA groups ( $86.5 \pm 14.6$  and  $73.5 \pm 19.8$  vs  $48.6 \pm 15.2$  and  $19.4 \pm 6.6$ , respectively). Serum VEGF level was significantly higher in the model control group than in the normal control group. Compared to the model control group, serum VEGF levels decreased by 15.8%, 34.2% and 74.8% in the low-, mid- and high-dose tanshinone IIA groups, respectively.

**CONCLUSION:** Tanshinone IIA can inhibit tumor angiogenesis and growth of colorectal cancer xenografts in mice perhaps via inhibition of VEGF and MVD.

**Key Words:** Tanshinone IIA; Angiogenesis; Mouse; Colorectal cancer; Vascular endothelial growth factor

Zhou LH, Liu X, Wang Y, Fan ZZ, Sun J, Li Q. Tanshinone IIA inhibits angiogenesis in subcutaneous colorectal cancer xenografts in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(31): 3203-3209

## 摘要

**目的:** 探讨中药丹参活性成分Tan A对肠癌

## 背景资料

自1971年美国波士顿儿童医院Folkman教授首先提出血管新生学说以来, 血管新生与肿瘤的关系越来越受到科研人员的重视。研究证实, 微血管生成在大肠癌的发生、发展、侵袭、转移中发挥重要作用, 已经成为大肠癌向其他脏器转移扩散和手术后复发的关键因素。

## 同行评议者

杜群, 副研究员, 广州中医药大学脾胃研究所药理室

研究前沿  
血管生成、侵袭、转移是肿瘤治疗的最大的障碍,如何在肿瘤形成过程中抑制肿瘤血管新生,阻断原发瘤向其他器官的侵袭转移是防治大肠癌的一个重要手段,也是目前肿瘤综合治疗亟待解决的问题。

小鼠皮下移植瘤微血管生成的抑制作用。

方法:通过腋下接种小鼠C26肠癌细胞,建立小鼠结肠癌移植瘤模型,随机分为:模型组、Tan A低[0.5 mg/(kg·d)]、中[1 mg/(kg·d)]、高[2 mg/(kg·d)]剂量组、5-氟脲嘧啶[1 mg/(kg·d)]组,经尾静脉分别给予生理盐水、不同浓度的Tan A及5-氟脲嘧啶,每天1次,给药1 wk。给药7 d后摘除眼球取血,剥离瘤体,测量大小及质量。免疫组织化学法检测MVD, HE染色检测肿瘤组织坏死情况, ELISA法检测小鼠血清VEGF的表达。

结果: Tan A低、中、高剂量的肿瘤质量抑制率分别为: 45.8%、60.3%及84.5%, 肿瘤体积抑制率为: 50.5%、60.7%及84.2%; 模型组与低剂量组肿瘤组织以轻度坏死为主, MVD值分别为:  $86.5 \pm 14.6$ 与 $73.5 \pm 19.8$ , 中、高剂量组则以中、重度坏死为主, MVD值分别为:  $48.6 \pm 15.2$ 与 $19.4 \pm 6.6$ ; 模型组血清VEGF的浓度显著高于空白组, Tan A低、中、高剂量组VEGF抑制率分别为: 15.8%、34.2%及74.8%。

结论: Tan A能够抑制小鼠肠癌微血管生成,并对肠癌的生长有明显抑制作用,其抗肠癌作用与抑制VEGF、MVD有关。

关键词: 丹参酮 A; 血管新生; 小鼠; 结肠癌; 血管内皮生长因子

周利红, 刘宣, 王炎, 范忠泽, 孙珏, 李琦. 丹参酮 A对小鼠肠癌皮下移植瘤血管新生的抑制作用. 世界华人消化杂志 2009; 17(31): 3203-3209  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3203.asp>

## 0 引言

大肠癌是临床上常见的消化系恶性肿瘤之一,发病率仅次于胃癌和肝癌,并呈现逐年上升的趋势<sup>[1]</sup>,成为严重威胁人类健康的重大疾病。肿瘤微血管生成在大肠癌的发生、发展、侵袭转移过程起着重要的作用<sup>[2]</sup>。丹参酮 II A(tanshinone II A, Tan II A)是中药丹参的有效活性成分,最早用于心血管疾病,近年来发现具有明显的抗肿瘤作用,其抗癌机制涉及抑制细胞增殖<sup>[3]</sup>、促进细胞凋亡<sup>[4]</sup>、诱导肿瘤细胞分化<sup>[5-6]</sup>等。但对肠癌血管新生的作用尚未见报道。本研究建立C26细胞小鼠结肠癌移植瘤模型,体内研究Tan II A对肠癌微血管生成的作用及对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth

factor, VEGF)和微血管密度(microvessel density, MVD)的影响。

## 1 材料和方法

1.1 材料 Babl/c F1代小鼠60只,♂, 体质量 $18 \pm 2$  g, 清洁级, 购自上海斯莱克实验动物有限责任公司, 饲养于上海中医药大学附属普陀医院实验动物室。合格证编号: SCHK(沪) 2007-0005; 小鼠C26结肠癌细胞(购自上海医药工业研究院); Tan II A, 含量>98%, 西安冠宇生物技术有限公司, 批号: 20070621; 5氟脲嘧啶(5-FU)为上海旭东海普药业有限公司生产, 批号: 20070802; 小鼠VEGF ELISA试剂盒(美国Bio Sources公司); 山羊抗小鼠CD34 mAb(美国R&D公司)。

### 1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 小鼠结肠癌C26细胞引自上海医药工业研究院药理研究室。细胞培养于含100 mL/L胎牛血清、 $1 \times 10^5$  U/L青霉素、链霉素的RPMI 1640培养液中, 37℃, 50 mL/L CO<sub>2</sub>培养箱内常规传代培养。

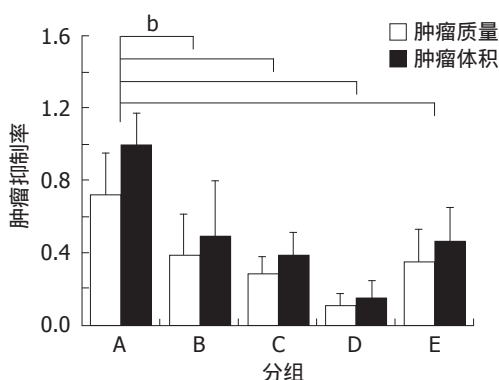
1.2.2 小鼠肠癌模型的制作及分组给药: 参照文献报道的方法<sup>[7]</sup>, 取对数生长的C26细胞, 以 $5 \times 10^6$ 只数量接种于小鼠腋下。7-10 d后形成肿瘤, 生长旺盛期的瘤组织剪切成 $1 \text{ mm}^3$ 左右, 在无菌条件下, 接种于小鼠右侧腋窝皮下, 如此传3代后, 大批接种小鼠腋下, 待瘤体生长约 $100 \text{ mm}^3$ 随机分为5组, 每组8只, 分别为模型组、Tan II A低、中、高剂量组<sup>[8]</sup>和5-FU组。Tan II A低、中、高剂量组分别经尾静脉注射0.5、1、2 mg/(kg·d)的Tan II A, 5-FU组尾静脉注射1 mg/(kg·d)的5-FU, 空白组和模型组每天注射等量的生理盐水, 连续给药1 wk。给药7 d后, 小鼠摘除眼球取血, 以颈椎脱臼法处死, 剥离剥离体, 剔除结缔组织, 测量肿瘤长、宽及质量后, 以40 g/L甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 4  $\mu\text{m}$ 厚连续切片。

1.2.3 抑瘤率的计算: 抑瘤率以模型组和给药组肿瘤体积及瘤体质量的变化进行计算, 肿瘤体积(TV)的计算公式<sup>[9]</sup>为:  $TV = ab^2/2$ , 其中a、b分别表示瘤体的长、宽。肿瘤体积抑制率 =  $(1 - \text{实验组平均瘤体积} / \text{对照组平均瘤体积}) \times 100\%$ , 瘤重抑制率 =  $(1 - \text{实验组平均瘤质量} / \text{对照组平均瘤质量}) \times 100\%$ 。

1.2.4 HE染色: 取材组织块, 经40 g/L甲醛溶液固定后, 常规石蜡包埋, 取完整的肿瘤蜡块以最大面积4  $\mu\text{m}$ 厚切片, 在100倍光学显微镜下挑

表 1 各组小鼠瘤体质量、体积及各给药组肿瘤抑制率 ( $n = 8$ , mean  $\pm$  SD)

分组	质量(g)	质量抑制率(%)	体积( $\text{cm}^3$ )	体积抑制率(%)
模型组	0.73 $\pm$ 0.22	-	1.00 $\pm$ 0.17	-
Tan A低剂量组	0.40 $\pm$ 0.22 <sup>b</sup>	45.8	0.50 $\pm$ 0.30 <sup>b</sup>	50.5
Tan A中剂量组	0.29 $\pm$ 0.09 <sup>b</sup>	60.3	0.40 $\pm$ 0.12 <sup>b</sup>	60.7
Tan A高剂量组	0.11 $\pm$ 0.06 <sup>b</sup>	84.5	0.16 $\pm$ 0.09 <sup>b</sup>	84.2
5-FU组	0.36 $\pm$ 0.17 <sup>b</sup>	50.3	0.47 $\pm$ 0.18 <sup>b</sup>	53.1

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 模型组.图 1 各给药组小鼠瘤质量及体积抑制率. A: 模型组; B: Tan A低剂量组; C: Tan A中剂量组; D: Tan A高剂量组; E: 5-FU组. <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 模型组.

选坏死面积最高密度区域, 在200倍光镜下随机选择3个高倍视野进行拍照, 在专业图像处理软件Image Pro Plus 6.0的辅助下采用双盲法分别进行切片坏死面积统计. 坏死面积占切片总面积的 $<5\%$ 记0分、 $5\%-25\%$ 记1分、 $25\%-50\%$ 记2分、 $>50\%$ 记3分<sup>[10]</sup>.

**1.2.5 SP免疫组织化学染色:** 取存档蜡块制成4  $\mu\text{m}$ 连续切片, 二甲苯脱蜡, 梯度酒精脱水. 将切片依次经内源性过氧化物酶清除、抗原修复、正常血清封闭、抗体结合、DAB染色、蒸馏水洗涤, 再经苏木素衬染, 烟酸酒精分化, 稀氨水蓝化. 递增梯度酒精脱水, 二甲苯透明, 常规树脂封片. 所用一抗为1:50稀释的山羊抗小鼠CD34 mAb, 二抗为1:200生物素标记二抗, 显色时加入1:200辣根酶标记链霉卵白素, 3种试剂均以磷酸盐缓冲液稀释. MVD的检测方法按Weidner法<sup>[11]</sup>进行: (1)CD34阳性以血管内皮细胞呈棕色或棕黄色染色为标准; (2)切片在100倍光镜下挑选微血管分布最高密度区域, 在200倍光镜下计数不重复视野中被CD34染成棕黄色的微血管数, 取其平均值作为MVD. 每个与邻近微血管明显分离的阳性染色的血管内皮细胞或血管内皮细胞簇都视为独立的微血管; 只要结构不

相连, 其分支结构也计作一个血管计数.

**1.2.6 酶联免疫吸附试验(ELISA法):** 将经眼球静脉丛取出的正常组、模型组及给药组的小鼠全血离心后, 收集血清, 采用小鼠VEGF ELISA检测试剂盒分别测定各组小鼠血清VEGF的表达情况, 具体检测方法参照美国Bio Source公司提供的试剂盒说明书进行. 将检测结果用ELISA标准曲线专用软件作出VEGF浓度的标准曲线, 分别用标准曲线计算出各检测孔中VEGF的浓度.

**统计学处理** 采用PEMS3.1医学统计软件包对数据进行统计分析, 所得到的计量资料数据以mean  $\pm$  SD表示, 多样本均数比较用单因素方差分析, 各组两两比较采用Student-Newman-Keuls检验, 等级资料使用等级资料频数表表示, 数据统计用多个样本比较的秩和检验, 各组两两比较采用Wilcoxon检验, 统计结果以 $P < 0.05$ 为差异有显著性.

## 2 结果

**2.1 Tan A对小鼠肠癌的抑制作用** 肠癌皮下移植瘤小鼠造模7 d后, 游标卡尺测量给药前各组小鼠肿瘤体积大小, 各组之间无明显差异. 经尾静脉给予不同浓度的Tan II A后, 各组均有不同程度的抑制作用, Tan II A低、中、高剂量的肿瘤质量抑制率分别为45.8%、60.3%、84.5%, 肿瘤体积抑制率分别为50.5%、60.7%、84.2%, 与模型组比较, 各给药组肿瘤质量及体积均低于模型组(均 $P < 0.01$ ). 中剂量的Tan II A与同剂量的5-FU瘤质量抑制率分别为60.3%和50.3%, 体积抑制率分别为60.7%和53.1%, 2组相比无统计学意义( $P > 0.05$ , 表1, 图1-2).

**2.2 Tan A对肠癌小鼠肿瘤组织坏死的影响** 给药前, 肉眼观察各组荷瘤小鼠肿瘤体积大小无明显差异, 大小约为100  $\text{mm}^3$ . 给药7 d后, 各组肿瘤均有不同程度的增长, 其中以模型组增长最快. 处死小鼠后取出瘤体进行HE染色, 结果显

### 相关报道

20世纪70年代, Folkman教授就提出, 肿瘤生长与血管生成有重要的联系: 一方面, 肿瘤生长需要血管为之提供养料并运走代谢废料. 另一方面, 肿瘤组织内血管密度的增加、肿瘤边缘部位的瘤细胞与血管接触增多, 也进一步促使肿瘤细胞随细胞数量的增多而脱落进入血管的机会增加.



### 创新盘点

传统中医药以其独特的理论体系与悠久的临床实践为基础, 结合现代的研究方法与手段在肿瘤治疗中发挥着重要的作用, 特别是对于早期肿瘤的预防有着很好的疗效。本研究将具有活血化瘀、凉血消痛的中药丹参提取物丹参酮 A 作用于小鼠肠癌模型, 观察丹参酮 A 对肠癌血管新生的抑制作用。

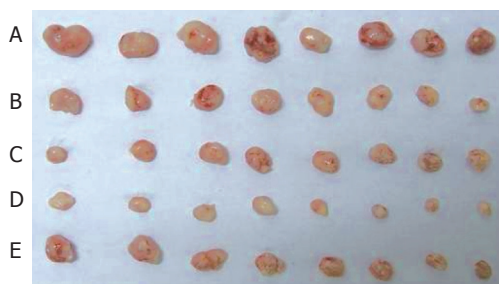


图 2 各组小鼠瘤体大小. A: 模型组; B: Tan A 低剂量组; C: Tan A 中剂量组; D: Tan A 高剂量组; E: 5-FU 组.

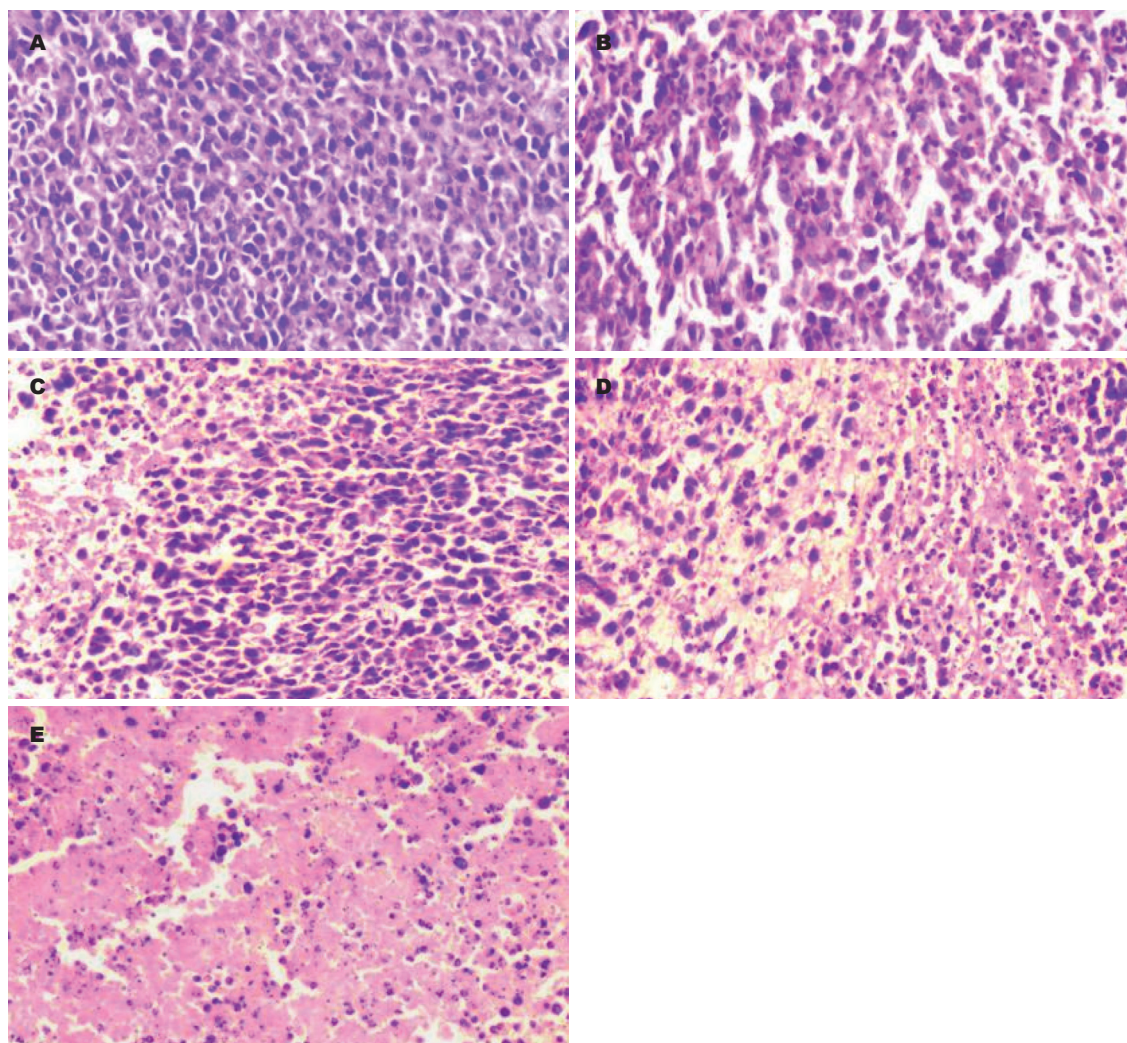


图 3 各给药组小鼠瘤体坏死情况(H&E × 200). A: 模型组; B: 5-FU 组; C: Tan A 低剂量组; D: Tan A 中剂量组; E: Tan A 高剂量组.

示, 模型组以无坏死和轻度坏死为主, Tan II A 各剂量组以中重度坏死为主, 细胞核萎缩、变形及破碎, 细胞排列稀疏, 以胞质着紫色及粉红色为主, 中、高剂量组的肿瘤坏死程度与生理盐水组相比, 具有显著性差异(均 $P < 0.05$ ); 5-FU 组以轻、中度坏死为主( $P > 0.05$ ), 坏死程度略高于模型组及低剂量 Tan II A 组, 但不及中、高剂量

表 2 各给药组小鼠瘤体坏死情况 ( $n = 24$ )

分组	各组坏死程度 ( $n$ )				
	0分	1分	2分	3分	总分
模型组	13	11	0	0	11
Tan A 低剂量组	7	13	3	1	25
Tan A 中剂量组	2	7	12	3	44 <sup>a</sup>
Tan A 高剂量组	1	2	10	11	55 <sup>a</sup>
5-FU 组	3	9	10	2	35

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 模型组.

Tan II A 组(表2, 图3).

2.3 Tan A 对肠癌小鼠肿瘤微血管形成的影响  
免疫组织化学测定给药7 d 的各组肠癌小鼠微血管密度, 结果发现, 模型组肿瘤组织微血管新生最为明显, 200倍光镜视野下满布密集的微血管, MVD 值为 $86.5 \pm 14.6$ . 各给药组也有部分微血管新生, 但微血管密度随药物剂量的加大而减少,

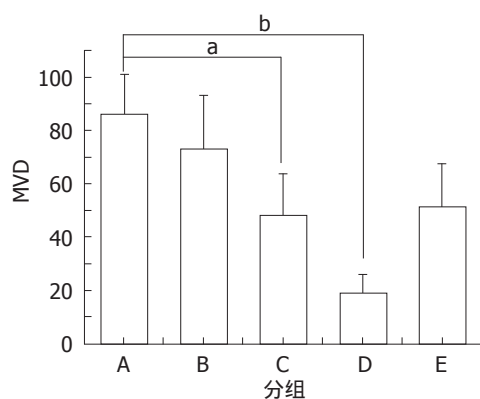


图4 各组小鼠瘤体MVD. A: 模型组; B: Tan II A低剂量组; C: Tan II A中剂量组; D: Tan II A高剂量组; E: 5-FU组. <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$  vs 模型组.

MVD值以Tan II A高剂量组的 $19.4 \pm 6.6$ 最低, 其次为中剂量组的 $48.6 \pm 15.2$ 和5-FU组的 $51.9 \pm 15.8$ , 而低剂量组则为 $73.5 \pm 19.8$ . 与模型组比较, Tan II A高剂量组最具统计学意义( $P<0.01$ ), 肿瘤微血管新生抑制作用最明显, Tan II A中剂量组和5-FU组抑制作用不如高剂量组, 但也有统计意义(均 $P<0.05$ ), 低剂量组则无明显差别(图4-5).

**2.4 各组小鼠血清VEGF的表达情况** 给药后小鼠眼球取血, ELISA法测得模型组血清VEGF的浓度显著高于空白组( $415.4 \pm 14.2$  ng/L vs  $292.0 \pm 13.5$  ng/L,  $P<0.01$ ), Tan II A各组VEGF的抑制作用随浓度的增加而增强, 低、中、高浓度的抑制率分别为15.8%、34.2%和74.8%, 低、中剂量组作用明显低于高剂量组. 中浓度的Tan II A与同等剂量的5-FU相比, 两者对VEGF的抑制作用无明显的统计学意义(表3, 图6).

### 3 讨论

肿瘤血管新生(tumor angiogenesis)或血管生成(vascularization)是实体瘤生长非常关键的因素, 不但成为肿瘤生长的基础, 而且构成了肿瘤细胞侵袭转移的首要靶目标, 肿瘤细胞转移及其在转移部位的生长也依赖于肿瘤血管生成. 早在20世纪70年代, Folkman教授就提出, 肿瘤生长与血管生成有重要的联系: 一方面, 肿瘤生长需要血管为之提供养料并运走代谢废料. 没有血管, 肿瘤一般只生长到1-2 mm; 另一方面, 肿瘤组织内血管密度的增加、肿瘤边缘部位的瘤细胞与血管接触增多, 也进一步促使肿瘤细胞随细胞数量的增多而脱落进入血管的机会增加<sup>[12]</sup>. 肿瘤血管生成受血管生成因子和血管生成抑制因子的两者有机调控: 一旦血管生成因子上调或血管生成抑制因子功能障碍, 二者平衡被打破

表3 各组小鼠血清VEGF浓度及药物抑制率

分组	n	VEGF (ng/L)	抑制率(%)
空白组	8	$292.0 \pm 13.5^b$	-
模型组	16	$415.4 \pm 14.2$	-
Tan II A低剂量组	16	$395.9 \pm 11.9$	15.8
Tan II A中剂量组	16	$373.2 \pm 9.3^a$	34.2
Tan II A高剂量组	16	$323.1 \pm 14.2^b$	74.8
5-FU组	16	$384.1 \pm 20.4$	25.6

<sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$  vs 模型组.

即发生肿瘤血管新生<sup>[13-14]</sup>. 肿瘤细胞分泌的血管生成因子能将增强新血管生成和增殖的特殊基因激活和蛋白表达的信号传递到正常组织周围, 从而使血管内皮细胞加速分化, 产生微血管包绕到肿瘤组织周围, 从而促进肿瘤侵袭和转移. 因此, 肿瘤血管生成对肿瘤细胞的转移有直接的和间接的促进作用, 可有效调控血管生成和抑制因子间的动态平衡, 是抗肿瘤血管生成治疗的关键和作用靶点<sup>[15]</sup>.

近年来肠癌的发病率呈逐年上升趋势, 手术作为治疗大肠癌的重要手段之一是必不可少的, 但是术后5年生存率为50%-60%左右<sup>[16]</sup>, 扩大手术范围则无法提高患者的受益率. 近20年来, 大肠癌术后防治研究虽然已有长足的发展, 治疗手段不断提高(手术、放疗、化疗、生物反应调节治疗等), 但5年生存率并没有得到明显提高<sup>[17]</sup>, 其主要原因是由于肿瘤血管新生导致的肿瘤向其他脏器组织侵袭、转移. 因此, 肿瘤形成过程的血管生成、侵袭、转移是肿瘤治疗的最大的障碍, 如何在肿瘤形成过程中抑制肿瘤血管新生, 阻断原发瘤向其他器官的侵袭转移是防治大肠癌的一个重要手段, 也是目前肿瘤综合治疗亟待解决的问题.

Tan II A是从中药丹参中提取的脂溶性有效成分, 具有抗氧化、抗心脑血管疾病、抗菌消炎等药理作用, 近年研究发现Tan II A对肝癌、胃癌、肠癌等肿瘤细胞具有杀伤作用. Tan II A为活血化瘀中药丹参提取的有效活性成分, 体外研究显示Tan II A对多种肿瘤细胞(肝癌、胃癌、结直肠癌、鼻咽癌等)具有抑增殖、促凋亡的作用, 是一种较好的抗肿瘤中药单体, 但Tan II A体内抗肿瘤效应及作用机制研究目前报道不多.

目前对肿瘤新生血管形成研究中最常用的方法是MVD的测定, 大量研究证明, MVD与血

### 应用要点

本研究提示, Tan II A具有较好的抑制肠癌生长和抗肿瘤血管新生的作用, 随给药剂量的加大抑制作用更明显, 其抗肿瘤作用与下调肿瘤组织VEGF表达有关, 且抑制作用具有剂量依从性. 对于明确中药的抗肿瘤活性有着重要的推动作用.



**同行评价**  
本研究具有较好的科学意义, 方法先进, 具有一定的创新性以及参考价值。

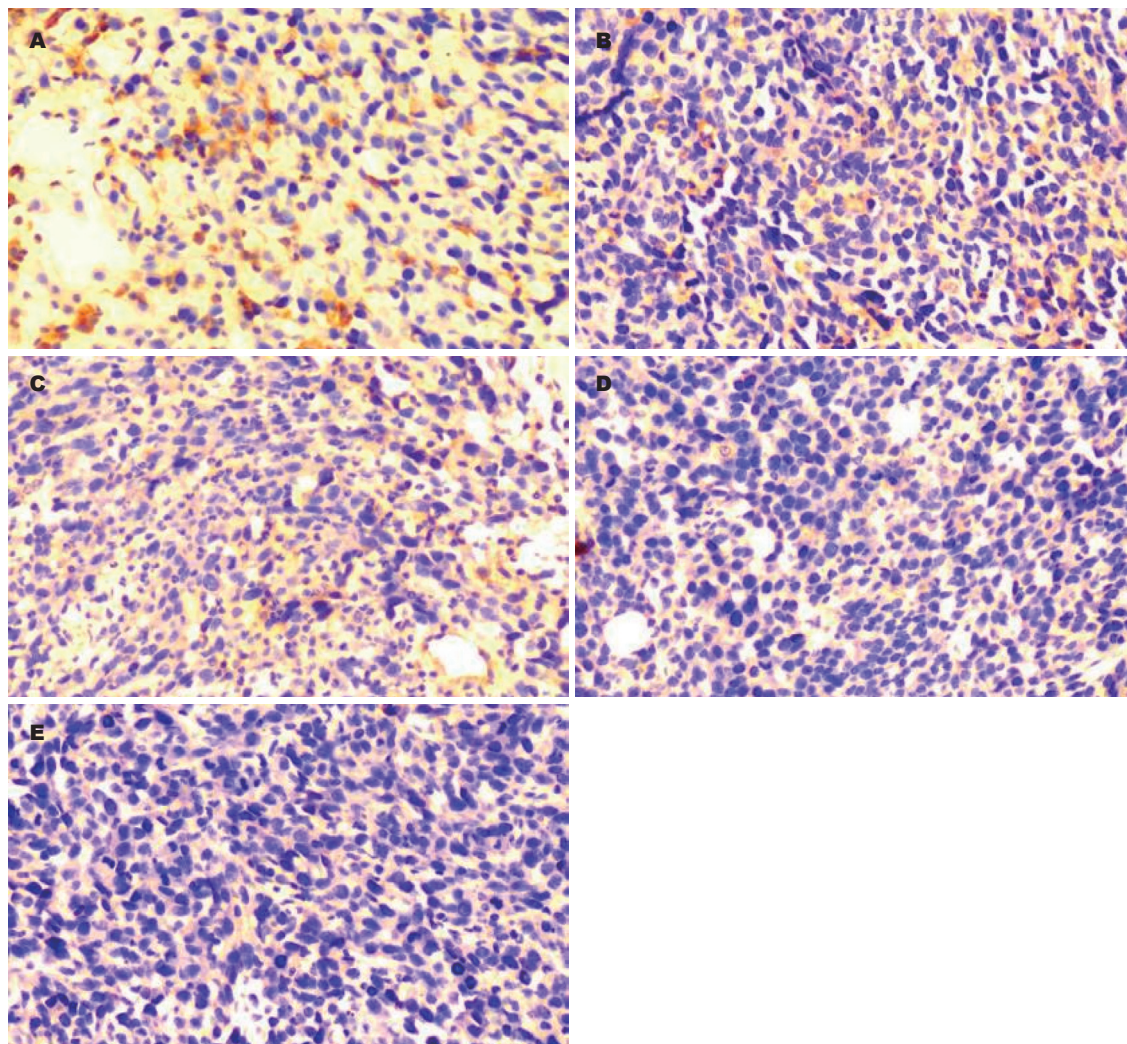


图 5 各组小鼠肠癌微血管生长情况(SP × 200). A: 模型组; B: 5-FU组; C: Tan II A低剂量组; D: Tan II A中剂量组; E: Tan II A高剂量组.

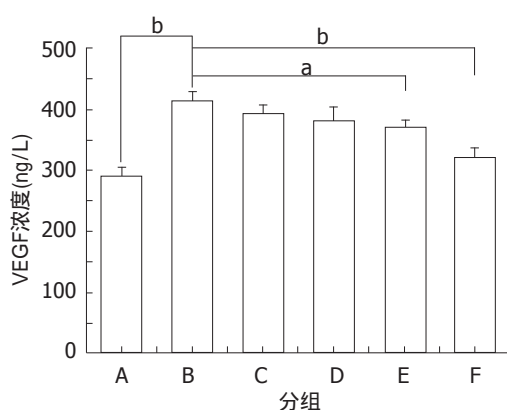


图 6 各组小鼠血清VEGF浓度及药物抑制率. A: 空白组; B: 模型组; C: 5-FU组; D: Tan II A低剂量组; E: Tan II A中剂量组; F: Tan II A高剂量组. <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 模型组.

道转移密切相关<sup>[18-19]</sup>, 是一种较为可靠的研究方法. MVD被认为是判断肿瘤进展及转移潜力的指标, 是影响患者生存的独立预后因素<sup>[20]</sup>, 目前评价肿瘤血管形成大多经免疫组织化学微血

管计数来分析肿瘤新生血管<sup>[21]</sup>, 常用标记物有F82RA、CD34、CD31等. 本研究以CD34为标记对象, 以小鼠C26肠癌细胞接种Bab/c F1代小鼠建立的小鼠肠癌异位移植瘤模型为研究对象, 分别从抑制率、MVD计数和组织坏死情况3个方面考察Tan II A对肠癌小鼠肿瘤的抑制作用及肿瘤血管新生的影响. 结果显示, Tan II A具有较好的抑制肠癌生长和抗肿瘤血管新生的作用, 随给药剂量的加大抑制作用更明显, 其抗肿瘤作用与下调肿瘤组织VEGF表达有关, 且抑制作用具有剂量依从性.

#### 4 参考文献

- 1 蔡三军, 彭俊杰. 大肠癌肝转移的诊治进展. 临床肿瘤学杂志 2006; 11: 881-886
- 2 庄建良, 苏子剑, 潘群雄, 许荣誉, 李明珠. 大肠癌CD24的表达及其与肿瘤细胞增殖和血管形成的关系. 世界华人消化杂志 2007; 15: 260-265
- 3 郑燕彬, 王国红, 洪琛, 梁盈, 李祺福. 丹参酮 A对成人成骨肉瘤MG-63细胞增殖的抑制作用. 厦门大学学报

- (自然科学版) 2006; 45: 1-5
- 4 徐俊丽, 和水祥, 陈静宏, 符寒, 赵刚, 王艳丽, 任牡丹. 丹参酮 A 对肝癌SMMC-7721细胞COX-2表达的影响. 世界华人消化杂志 2006; 14: 1352-1356
- 5 梁勇, 羊裔明, 袁淑兰, 孟文彤, 刘震, 贾永前. 丹参酮 A 诱导早幼粒细胞白血病细胞分化及其分子机制研究. 中华血液杂志 2000; 21: 23-26
- 6 陈坚, 钟良, 钱立平, 蒋蔚茹, 黄剑平, 邱冬妮. 丹参酮 A 磺酸钠对MKN-45胃癌裸鼠移植瘤增殖及血管生成的影响. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2507-2511
- 7 程鑫, 曲林涛, 张仕状, 王滨, 潘小杰. 小鼠结肠癌移植瘤模型的建立及其多鼠MRI研究. 中国医学影像技术 2008; 24: 1345-1347
- 8 王炎, 李琦, 冯年平, 范忠泽, 南艺蕾, 鲍文磊, 隋华, 饶娅敏, 刘宁宁, 李先茜. 丹参酮 A 纳米粒治疗小鼠肝癌及其对Cyclin E表达的影响. 上海中医药杂志 2007; 41: 74-77
- 9 Iwanuma Y, Chen FA, Egilmez NK, Takita H, Bankert RB. Antitumor immune response of human peripheral blood lymphocytes coengrafted with tumor into severe combined immunodeficient mice. *Cancer Res* 1997; 57: 2937-2942
- 10 Kato H, Yoshikawa M, Miyazaki T, Nakajima M, Fukai Y, Masuda N, Fukuchi M, Manda R, Tsukada K, Kuwano H. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (Flt-1 and Flk-1) in esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2002; 22: 3977-3984
- 11 Banerji S, Ni J, Wang SX, Clasper S, Su J, Tammi R, Jones M, Jackson DG. LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan. *J Cell Biol* 1999; 144: 789-801
- 12 Folkman J. Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* 1974; 19: 331-358
- 13 Folkman J. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1757-1763
- 14 Bikfalvi A, Bicknell R. Recent advances in angiogenesis, anti-angiogenesis and vascular targeting. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 576-582
- 15 Hedley BD, Winkquist E, Chambers AF. Therapeutic targets for antimetastatic therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2004; 8: 527-536
- 16 李玉明, 詹文华, 韩方海, 何裕隆, 彭俊生, 董文广, 汪建平, 蔡世荣, 马晋平, 赵刚. 大肠癌同时性肝转移外科治疗的预后因素分析. 中华普通外科杂志 2005; 20: 625-628
- 17 张燕捷, 房静远. 大肠癌筛查方法与效果评价. 国际消化病杂志 2006; 6: 367-369
- 18 Breiteneder-Geleff S, Matsui K, Soleiman A, Meraner P, Poczewski H, Kalt R, Schaffner G, Kerjaschki D. Podoplanin, novel 43-kd membrane protein of glomerular epithelial cells, is down-regulated in puromycin nephrosis. *Am J Pathol* 1997; 151: 1141-1152
- 19 Mouta Carreira C, Nasser SM, di Tomaso E, Padera TP, Boucher Y, Tomarev SI, Jain RK. LYVE-1 is not restricted to the lymph vessels: expression in normal liver blood sinusoids and down-regulation in human liver cancer and cirrhosis. *Cancer Res* 2001; 61: 8079-8084
- 20 Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Stathopoulos GP, Kapsoritakis A, Paspatis G, Kakolyris S, Sivridis E, Georgoulas V, Harris AL, Gatter KC. Angiogenic interactions of vascular endothelial growth factor, of thymidine phosphorylase, and of p53 protein expression in locally advanced gastric cancer. *Oncol Res* 2000; 12: 33-41
- 21 Kato H, Yoshikawa M, Miyazaki T, Nakajima M, Fukai Y, Masuda N, Fukuchi M, Manda R, Tsukada K, Kuwano H. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (Flt-1 and Flk-1) in esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2002; 22: 3977-3984

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》标点符号用法

本刊讯 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体. (科学编辑: 李军亮 2009-11-08)