

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2016 年 2 月 18 日      第 24 卷      第 5 期      (Volume 24 Number 5)**



**5/2016**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

## 目次

2016年2月18日 第24卷 第5期 (总第517期)

## 述评

- 657 胰十二指肠切除术中血管损伤的原因及防治措施  
管小青, 郑向欣, 吴骥, 顾书成, 吴际生
- 664 肠道乳糖酶在小儿腹泻诊疗中的意义  
邓艳玲, 舒兰, 刘又嘉, 谭周进

## 基础研究

- 670 人参皂苷Rg3联合索拉非尼对裸鼠肝癌移植瘤生长和血管生成的调控作用  
郑侠, 高舒, 华海清, 杨爱珍, 秦叔逵
- 678 肠道碱性磷酸酶对结肠炎小鼠Muc2、Stat4及P-Stat4表达的影响  
马娜, 赵美华, 李林静, 李展, 周力为, 冯百岁

## 临床研究

- 686 上皮细胞间质化预测胰腺癌预后的价值  
马睿锐, 贡海兵, 龚健, 徐彬

## 文献综述

- 692 非酒精性脂肪肝机制及其与慢性应激相关性的研究进展  
穆杰, 王庆国, 王雪茜, 程发峰, 李长香, 连雅君
- 699 原发性胆汁性肝硬化与天然免疫的研究进展  
韦进香, 唐映梅
- 706 食物主要成分与动物肠道微生物组成及其代谢的关系  
刘艺端, 余凯凡, 朱伟云
- 714 精准放射治疗技术在直肠癌的临床应用  
赵文斌, 丘敏敏, 文碧秀
- 722 消化道癌脂类、氨基酸类及糖类代谢的分析及机制  
杨方秀, 汪玉馨, 陆益红, 杨冬芝, 汤道权, 樊夏雷

## 研究快报

- 731 胶原纤维在小鼠酒精性肝损伤过程中的表达变化  
姜雅坤, 李三强, 卢华杰, 尚付梅, 李倩倩, 侯松林, 白晓洁, 潘勇阳

- 737 肝癌细胞外泌体的分离与鉴定

陈加贵, 邓敬桓, 何敏

## 临床经验

- 744 腹腔镜治疗食管裂孔疝术后吞咽困难的比较

赵凯, 李朝霞, 陈震, 孙向宇

- 749 食管胃前壁吻合联合幽门成形在早期贲门癌术中的临床体会

聂蓬, 马海涛, 王吉红, 苏发德

- 754 幽门螺杆菌感染对血清及胃组织核蛋白2/nesfatin-1表达的影响

张帅庆, 田宇彬, 孙桂荣, 丁雪丽, 宋文, 刘思良

- 759 阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及预后

王博, 宋丽杰, 牛鹏云, 李晚露, 刘清存, 樊青霞

- 765 上消化道黏膜下肿瘤的诊治和随访

常琳琳, 张开光, 张明黎, 宋继中, 王业涛, 王巧民, 解丽, 吴正祥

- 775 非酒精性脂肪肝患者Hcy水平与C-IMT预测心血管病风险的相关性

王仁萍, 郭佳佳, 王伟, 刘洁, 张媛媛

- 782 肝脏Wilson病的临床病理特征

延永琴, 郑智勇, 曾德华, 刘庆宏, 朱育连, 郑巧灵, 曲利娟

- 790 失代偿期肝硬化患者SAAG、PA、PTA水平与肝功能分期及预后的关系

黄雪, 刘传苗, 赵守松, 赵久法, 高春明, 徐葵花

- 796 内镜治疗与药物治疗黏附血凝块的消化性溃疡出血的疗效对比

吴汉周, 袁海峰, 黄适, 雷力民, 赖远全

- 801 早期结直肠癌局部切除与根治性术后生存比较

曹益晟, 葛海燕

- 808 依据药物敏感试验根除幽门螺杆菌的临床疗效随访

韩丰, 冀子中, 金夏, 万里, 蔡陈效, 陈一鹏, 陈红亚, 陈敏芳, 杨宁敏

- 815 针灸治疗1330例单纯性肥胖病并发高脂血症的疗效

王鸣, 刘志成, 徐斌

## 病例报告

- 821 以间断发热伴发育迟缓为首表现的儿童克罗恩病1例报告及文献复习

张阳, 李伟华, 吕宜光

## 附录

I-V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2016年国内国际会议预告

## 志谢

I-II 志谢《世界华人消化杂志》编委

## 消 息

- 705 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
721 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
743 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
753 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
764 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
781 《世界华人消化杂志》栏目设置  
789 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
795 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 管小青, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 223800, 江苏省宿迁市宿城区黄河南路138号, 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院(徐州医科大学附属宿迁医院)普通外科. 江苏省重点学科带头人, 主攻胃肠外科疾病的诊治, 且颇有建树. 2006年以来, 获得江苏省科技厅自然科学基金课题、江苏省卫生厅资助课题、宿迁市科技局社会发展支撑课题共6项; 共在中华级、国家级及省级专业杂志上发表论文100余篇; 获得江苏省新技术引进奖一等奖1项、二等奖1项, 江苏省宿迁市人民政府科技进步奖一、二、三等奖12项, 江苏省有突出贡献中青年专家.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 于明茜; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

## 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

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-02-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部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.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

## Contents

Volume 24 Number 5 February 18, 2016

## EDITORIAL

- 657 Reasons and preventive measures for vascular damage in pancreaticoduodenectomy

*Guan XQ, Zheng XX, Wu J, Gu SC, Wu JS*

- 664 Signification of intestinal lactase in diagnosis and treatment of infantile diarrhea

*Deng YL, Shu L, Liu YJ, Tan ZJ*

## BASIC RESEARCH

- 670 Effect of ginsenoside Rg3 combined with sorafenib in inhibiting tumor growth and neovascularization in nude mice with *in situ* transplanted human hepatocellular carcinoma

*Zheng X, Gao S, Hua HQ, Yang AZ, Qin SK*

- 678 Effect of intestinal alkaline phosphatase on expression of Muc2, Stat4 and P-Stat4 in colitis in mice

*Ma N, Zhao MH, Li LJ, Li Z, Zhou LW, Feng BS*

## CLINICAL RESEARCH

- 686 Relationship between epithelial to mesenchymal transition and prognosis in pancreatic cancer

*Ma RR, Gong HB, Gong J, Xu B*

## REVIEW

- 692 Mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease and its correlation with chronic stress

*Mu J, Wang QG, Wang XQ, Cheng FF, Li CX, Lian YJ*

- 699 Primary biliary cirrhosis and natural immunity

*Wei JX, Tang YM*

- 706 Impact of macronutrients on gut microbiota

*Liu YD, Yu KF, Zhu WY*

- 714 Clinical application of precise radiotherapy in rectal cancer

*Zhao WB, Qiu MM, Wen BX*

- 722 Metabolic analysis and mechanism of lipids, amino acids and carbohydrates in gastrointestinal cancer

*Yang FX, Wang YX, Lu YH, Yang DZ, Tang DQ, Fan XL*

## RAPID COMMUNICATION

- 731 Changes of collagen fibers in development of alcoholic liver injury

*Jiang YK, Li SQ, Lu HJ, Shang FM, Li QQ, Hou SL, Bai XJ, Pan YY*



- 737 Isolation and identification of exosomes of hepatocellular carcinoma cells

*Chen JG, Deng JH, He M*

## CLINICAL PRACTICE

- 744 Comparison of dysphagia incidence after laparoscopic Nissen and Toupet fundoplication for hiatal hernia repair

*Zhao K, Li ZX, Chen Z, Sun XY*

- 749 Esophagogastric anterior wall anastomosis combined with pyloroplasty after surgery for early cardia cancer

*Nie P, Ma HT, Wang JH, Su FD*

- 754 Impact of *Helicobacter pylori* infection on serum and gastric tissue nucleobindin 2/nesfatin-1 levels

*Zhang SQ, Tian ZB, Sun GR, Ding XL, Song W, Liu SL*

- 759 Clinical efficacy of Apatinib in treatment of advanced gastric cancer

*Wang B, Song LJ, Niu PY, Li WL, Liu QC, Fan QX*

- 765 Therapy and follow-up of upper gastrointestinal subepithelial lesions

*Chang LL, Zhang KG, Zhang ML, Song JZ, Wang YT, Wang QM, Xie L, Wu ZX*

- 775 Correlation between homocysteine level and carotid artery intima-media thickness in patients with nonalcoholic steatohepatitis

*Wang RP, Guo JJ, Wang W, Liu J, Zhang YY*

- 782 Clinicopathologic features of Wilson disease of the liver

*Yan YQ, Zheng ZY, Zeng DH, Liu QH, Zhu YL, Zheng QL, Qu LJ*

- 790 Relationship between levels of serum-ascites albumin gradient, serum prealbumin and prothrombin activity and grade of liver function and prognosis in patients with decompensated liver cirrhosis

*Huang X, Liu CM, Zhao SS, Zhao JF, Gao CM, Xu KH*

- 796 Efficacy of endoscopic therapy vs drug therapy in peptic ulcer bleeding with an adherent blood clot

*Wu HZ, Yuan HF, Huang S, Lei LM, Lai YQ*

- 801 Survival after local excision or radical resection for early-stage colorectal cancer

*Cao YS, Ge HY*

- 808 Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* treatment: A follow-up study on clinical effects

*Han F, Ji ZZ, Jin X, Wan L, Cai CX, Chen YP, Chen HY, Chen MF, Yang NM*

- 815 Efficacy of acupuncture for simple obesity complicated with hyperlipidaemia: Analysis of 1330 cases

*Wang M, Liu ZC, Xu B*

## CASE REPORT

- 821 Intermittent fever and developmental retardation as initial manifestations in a pediatric Crohn's disease patient: A case report and literature review

*Zhang Y, Li WH, Lv YG*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 24 Number 5 February 18, 2016

### APPENDIX

I – V Instructions to authors  
I Calendar of meetings and events in 2016

### ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Qing Guan, Chief Physician, Department of General Surgery, Suqian People's Hospital of Nanjing Drum-tower Hospital Group (Suqian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University), 138 Huanghe South Road, Suqian 223800, Jiangsu Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* Proof Editor: *Peng Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** February 18, 2016

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-59080035 13901166126

Fax: +86-10-85381893

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center,

No. 62 Dongsihuan Zhonglu,

Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc.

Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at [www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp). If you do not have web access, please contact the editorial office.

# 人参皂苷Rg3联合索拉非尼对裸鼠肝癌移植瘤生长和血管生成的调控作用

郑侠, 高舒, 华海清, 杨爱珍, 秦叔逵

## ■背景资料

索拉非尼是目前晚期肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)全球范围内获批准的唯一药物, 但其有效率和疾病控制率低, 不良反应多, 远远不能满足HCC治疗的需要。近年来, 多项晚期HCC药物临床试验均遭失败, 索拉非尼联合其他疗法仍是目前晚期HCC治疗的主要临床策略, 探索与索拉非尼具有协同作用的药物对提高肝癌临床疗效具有重要意义。

郑侠, 华海清, 杨爱珍, 秦叔逵, 南京中医药大学附属第一医院全军肿瘤中心 江苏省南京市 210002

高舒, 江苏正大天晴药业集团股份有限公司 江苏省南京市 210000

郑侠, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的中西医结合诊疗研究。  
 南京军区医学科技创新基金资助项目, No. 09Z012

作者贡献分布: 课题由华海清设计; 研究过程及数据分析由高舒与华海清完成; 论文撰写由郑侠与华海清完成; 本课题由杨爱珍与秦叔逵指导完成。

通讯作者: 华海清, 教授, 主任医师, 210002, 江苏省南京市秦淮区杨公井34标34号, 南京中医药大学附属第一医院全军肿瘤中心。huahaiqing@cscs.org.cn  
 电话: 025-80864768

收稿日期: 2015-12-04  
 修回日期: 2015-12-29  
 接受日期: 2016-01-06  
 在线出版日期: 2016-02-18

## Effect of ginsenoside Rg3 combined with sorafenib in inhibiting tumor growth and neovascularization in nude mice with *in situ* transplanted human hepatocellular carcinoma

Xia Zheng, Shu Gao, Hai-Qing Hua, Ai-Zhen Yang, Shu-Kui Qin

Xia Zheng, Hai-Qing Hua, Ai-Zhen Yang, Shu-Kui Qin, Cancer Center of 81<sup>st</sup> Hospital of PLA Affiliated Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Shu Gao, Jiangsu Chia Tai Tianqing Pharmaceutical

Group Co., Ltd., Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Supported by: Project of Medical Science and Technology Innovation of Nanjing Military Area Command, No. 09Z012

Correspondence to: Hai-Qing Hua, Professor, Chief Physician, Cancer Center of 81<sup>st</sup> Hospital of PLA Affiliated Nanjing University of Chinese Medicine, 34-34 Yanggongjing, Qinhuai District, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. huahaiqing@cscs.org.cn

Received: 2015-12-04

Revised: 2015-12-29

Accepted: 2016-01-06

Published online: 2016-02-18

## Abstract

**AIM:** To observe the effect of ginsenoside Rg3 combined with sorafenib in inhibiting tumor growth and neovascularization in nude mice with *in situ* transplanted human hepatocellular carcinoma xenografts and to explore the possible mechanism.

**METHODS:** Twenty-six nude mice with highly metastatic human hepatocellular carcinoma transplanted *in situ* (LCI-D20) were randomly divided into an R group treated with ginsenoside Rg3 (5 mg/kg, *qd*), an S group treated with sorafenib (30 mg/kg, *qd*), a combination group treated with both ginsenoside Rg3 (5 mg/kg, *qd*) and sorafenib (30 mg/kg, *qd*), and a control group treated with saline. After 2 wk of treatment, all mice were killed to collect orbital blood samples. The tumors were peeled off and weighed to calculate the tumor inhibition rate. Immunohistochemical method was used to

## ■同行评议者

肖江卫, 主任医师, 川北医学院附属医院胃肠外科



detect the micro-vessel density (MVD) in the tumors. The expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), and VEGF receptor 2 (VEGFR-2) in tumors was detected by ELISA and Western blot.

**RESULTS:** The tumor inhibition rates of the R group, S group and combination group were 20.60%, 34.74% and 48.64%, respectively. According to the Weeb coefficient algorithm, the combination group showed a synergistic effect in inhibiting the tumor growth in nude mice. The MVD of each treatment group was significantly lower than that of the control group ( $P < 0.01$ ), although there were no significant differences between the combination group and the R or S group ( $P > 0.05$ ). ELISA results showed that serum VEGF levels were significantly lower in the R, S and combination groups than in the control group ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$  and  $P < 0.01$ ), and in the combination group than in the S group ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference between the combination group and R group ( $P > 0.05$ ). Compared with the control group, the level of HIF-1 $\alpha$  was significantly lower in all treatment groups ( $P < 0.05$ ) except the S group ( $P > 0.05$ ), and the decrease was more significant in the combination group than in the S group ( $P < 0.05$ ). The level of VEGFR-2 had no significant difference in the four groups ( $P > 0.05$ ). Western blot showed decreased expression of VEGF, HIF-1 $\alpha$  and VEGFR-2 in the three treatment groups ( $P < 0.05$ ), although there were no significant differences between the combination group and R or S group ( $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Ginsenoside Rg3 combined with sorafenib shows a synergistic effect in inhibiting tumor growth in nude mice, via mechanisms possibly associated with regulating the expression of angiogenesis factors VEGF, HIF-1 $\alpha$ , and VEGFR-2.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Ginsenoside Rg3; Sorafenib; Anti-angiogenesis; Hepatocellular carcinoma; Vascular endothelial growth factor; Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ ; Vascular endothelial growth factor receptor 2

Zheng X, Gao S, Hua HQ, Yang AZ, Qin SK. Effect of ginsenoside Rg3 combined with sorafenib in inhibiting

tumor growth and neovascularization in nude mice with *in situ* transplanted human hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(5): 670-677 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/670.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i5.670>

## 摘要

**目的:** 研究人参皂苷Rg3联合索拉非尼对裸鼠肝癌移植瘤生长及血管生成的影响及其机制。

**方法:** 构建裸鼠人肝癌移植瘤模型LCI-D20, 将造模的26只裸鼠随机分成人参皂苷组(R组): 人参皂苷Rg3 5 mg/kg, 腹腔注射, 1次/d; 索拉非尼组(S组): 索拉非尼30 mg/kg, 灌胃, 1次/d; 联合组: 人参皂苷Rg3 5 mg/kg+索拉非尼30 mg/kg; 对照组: 生理盐水腹腔注射, 1次/d. 治疗2 wk剥离瘤体称质量, 计算抑瘤率; 免疫组织化学法检测移植瘤组织微血管密度(microvascular density, MVD); ELISA法、Western blot法检测血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )和VEGFR-2的表达。

**结果:** 人参皂苷Rg3组的抑瘤率为20.6%, 索拉非尼组的抑瘤率为34.74%, 联合组的抑瘤率为48.64%, 根据Weeb系数计算方法, 人参皂苷Rg3与索拉非尼联合用药后肿瘤的生长率为51.36%, 低于预期值51.81%, 两者表现为协同作用。免疫组织化学法测定显示, 3组的MVD均较对照组明显降低( $P < 0.01$ ), 但3组间差异不明显( $P > 0.05$ )。ELISA法结果显示: R组、S组及联合组血清VEGF水平均低于对照组( $P < 0.01$ 、 $P < 0.05$ 及 $P < 0.01$ ), 联合组较S组水平更低( $P < 0.05$ ); R组及联合组血清HIF-1 $\alpha$ 水平明显低于对照组( $P < 0.01$ ), S组仅有降低的趋势( $P > 0.05$ ); 联合组与S组间有明显差异( $P < 0.05$ ); 3组血清VEGFR-2水平与对照组比较差异不明显( $P > 0.05$ )。Western blot法结果显示: 3组VEGF、HIF-1 $\alpha$ 和VEGFR-2蛋白的表达均低于生理盐水组( $P < 0.05$ ), 但联合组与R、S组之间均无明显差异( $P > 0.05$ )。

**结论:** 人参皂苷Rg3联合索拉非尼对裸鼠肝癌移植瘤生长有明显的抑制作用, 两者联合具有协同增效作用; 其机制可能与调控血管生成相关因子HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、VEGFR-2的表达密切相关。

© 2016版权归百世登出版集团有限公司所有。

## ■ 研究前沿

肿瘤抗血管生成治疗是目前研究的热点, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )和VEGFR-2是重要促血管生成因子, 与HCC的预后密切相关。HIF-1 $\alpha$ 是调控HCC血管生成的重要因子, 在缺氧条件下该因子过度表达, 通过与细胞核中的HIF-1 $\beta$ 结合, 调控VEGF的高表达, 目前研究发现HIF-1 $\alpha$ 的高表达可降低索拉非尼的疗效, 甚至参与其耐药, 降低HIF-1 $\alpha$ 的表达可增加索拉非尼的疗效, 但目前尚无针对HIF-1 $\alpha$ 靶向治疗的药物。

# ■ 相关报道

三峡大学第一临床医学院宜昌市中心人民医院的尹天翔与王燕燕以人肝癌细胞株HepG2、QGY细胞以及人成纤维细胞系HEL细胞为研究对象,发现人参皂苷Rg3可抑制HepG2、QGY细胞的增殖、黏附、侵袭转移,并诱导细胞凋亡,其机制与人参皂苷Rg3下调CD44和VEGF的表达相关。

**关键词:** 人参皂苷Rg3; 索拉非尼; 抗血管生成; 肝癌; 血管内皮生长因子; 低氧诱导因子-1 $\alpha$ ; 血管内皮生长因子受体2

**核心提示:** 本文以裸鼠肝癌移植瘤模型为观察对象,发现人参皂苷Rg3与索拉非尼有协同抗肝癌生长和血管生成的作用,其机制可能与下调血管生成相关因子血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )和VEGFR-2的表达有关,其中对HIF-1 $\alpha$ 表达的下调可能是两药发挥协同作用的主要机制。

郑侠, 高舒, 华海清, 杨爱珍, 秦叔逵. 人参皂苷Rg3联合索拉非尼对裸鼠肝癌移植瘤生长和血管生成的调控作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(5): 670-677 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/670.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i5.670>

## 0 引言

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是临床上常见的恶性肿瘤,恶性程度高,全球死亡率居第2位,其发病率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>,其中90%病理类型为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC). 研究<sup>[2]</sup>表明,过度新生血管形成是HCC的主要特点,因此通过抗血管生成治疗有可能控制肝癌的生长. 索拉非尼是一种具有抗血管生成作用的靶向药物,目前已被多个国家批准用于HCC的治疗,但疗效不高,多数肝癌患者仅服用索拉非尼并不能控制疾病进展,因此在开发新药的同时,研究索拉非尼联合其他药物治疗肝癌是一条新的途径. 人参皂苷Rg3是中药人参的提取物,是现代抗肿瘤中药参一胶囊的有效成分. 我们采用裸鼠肝癌高转移模型LCI-D20为研究对象,观察了人参皂苷Rg3联合索拉非尼抗肝癌生长及血管生成的作用,现将结果报告如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** ♂ 荷瘤裸鼠由复旦大学肝癌研究所提供. 实验动物质量合格证编号: SCXK(沪)2012-0002. 人参皂苷Rg3注射液干粉: 吉林亚泰制药股份有限公司产品; 索拉非尼(多吉美): 德国拜耳医药保健股份公司产品; 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )、血管内皮生长

因子受体-2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2)ELISA检测试剂盒: 上海恒远生物科技有限公司产品; VEGF、HIF-1 $\alpha$ 、VEGFR-2和 $\beta$ -actin一抗购自美国Santa Cruz公司. 全蛋白抽提试剂盒、线粒体蛋白提取试剂盒、Bradford蛋白含量检测试剂盒、预染蛋白分子量、丽春红染色液购自江苏碧云天公司; 5 $\times$ SDS-PAGE蛋白上样缓冲液、SDS-PAGE凝胶配制试剂盒、10 $\times$ Tris-甘氨酸蛋白电泳缓冲液、ECL检测试剂盒购自南京凯基生物科技发展有限公司.

## 1.2 方法

**1.2.1 人肝癌高转移模型的建立:** 选取复旦大学肝癌研究所构建的高转移人肝癌裸鼠模型瘤原,浸入生理盐水,剪成约2 mm $\times$ 1 mm直径碎块. 以戊巴比妥钠45 mg/kg腹腔注射麻醉裸鼠,手术野皮肤消毒,左上腹横切口进腹,暴露肝脏,斜行切开肝表面,植入瘤块,缝合固定于肝左叶实质内,全层关腹,SPF级饲养.

**1.2.2 分组及给药:** 26只荷瘤裸鼠随机分成3组,分别为R组(6只),S组(6只),联合组(8只)和生理盐水组(6只),分笼饲养,肿瘤接种第11天开始给药,根据我们前期的研究,药物用法如下: R组: 人参皂苷Rg3 5 mg/kg,腹腔注射,1次/d; S组: 索拉非尼30 mg/kg,灌胃,1次/d; 联合组: 人参皂苷Rg3 5 mg/kg腹腔注射,同时予索拉非尼30 mg/kg灌胃,1次/d,对照组: 生理盐水腹腔注射,1次/d. 各组连用14 d. 停药后,裸鼠眼眶取血并处死裸鼠,在无菌条件下完整剥取肝移植瘤备用.

**1.2.3 瘤质量抑制率的计算:** 取肝移植瘤,称质量,根据公式计算瘤质量抑制率,瘤质量抑制率 = (1-R组平均瘤质量/生理盐水对照组平均瘤质量) $\times$ 100%. 选用Weeb系数<sup>[3]</sup>来判定联合应用后的药物相互作用,采用以下公式,预估效应C = A $\times$ B,其中A、B分别指两种药物作用后的肿瘤生长率. 当实际生长率<C时,联合应用即表现为协同作用; 当C $\leq$ 实际生长率<A和B时,联合应用即表现出相加作用; 当实际生长率>A和B时,联合应用表现为拮抗作用.

**1.2.4 检测裸鼠血清中VEGF、HIF-1 $\alpha$ 和VEGFR-2的表达:** 采用双抗体夹心ABC-ELISA法,将特异性抗体包被与固相载体上,形成固相抗体; 加入含待测抗原的样品使之与固相抗体结合; 再加入生物素化的二抗,形成

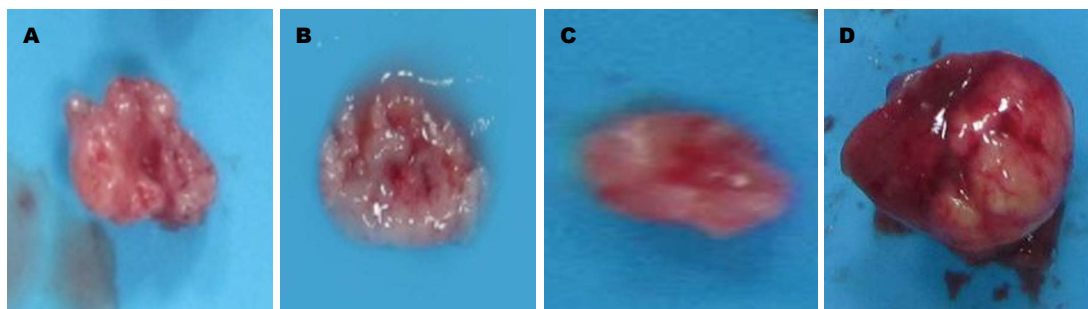


图1 各组裸鼠肝癌移植瘤标本。A: 人参皂苷Rg3; B: 索拉非尼; C: 人参皂苷Rg3联合索拉非尼; D: 生理盐水。

#### 创新盘点

本文首次以裸鼠肝癌移植瘤模型为观察对象来研究人参皂苷Rg3与索拉非尼抗HCC的协同作用, 首次发现了人参皂苷Rg3对肝癌HIF-1 $\alpha$ 表达具有明显的抑制作用, 与索拉非尼具有良好的协同效应, 进一步揭示了两药联用的作用机制。

免疫复合物。辣根过氧化物HIF-1 $\alpha$ 、VEGFR-2酶标记的streptavidin与生物素结合; 然后加入酶底物OPD, 出现黄色, 加入终止液硫酸, 颜色变深, 在450 nm处测A值, 反应颜色的深浅与标本中待测抗原的浓度成正比, 可通过绘制标准曲线求出标本中待测抗原的浓度。

**1.2.5 免疫组织化学法检测瘤组织中微血管密度:** (1)按参考文献[4]步骤进行: 移植瘤组织标本经甲醛固定, 脱水, 石蜡包埋, 切片, 烤片, 修复, 滴加一抗、二抗, DAB溶液显色, 苏木素复染, 盐酸分化, 乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片。以CD34标记血管内皮细胞, 呈棕色或棕黄色染色为阳性。首先在低倍视野下( $\times 40$ )扫描整张石蜡切片, 每张切片找出5个微血管密集区, 然后在高倍视野下( $\times 200$ )计数。每张切片共计数5个视野, 取其平均值定义为该例微血管密度(microvascular density, MVD)值。

**1.2.6 Western blot法检测瘤组织中VEGF、HIF-1 $\alpha$ 和VEGFR-2蛋白表达:** 参考文献[5]步骤进行: 提取制备蛋白样本, 制备SDS-PAGE, 样本准备和上样电泳, 湿电转移, 封闭, 抗体与靶蛋白结合, 显影, 通过AlphaImage图像处理软件获取VEGF、HIF-1 $\alpha$ 和VEGFR-2的光密度值(A), 并与其相对应的 $\beta$ -actin的A值计算比值。

**统计学处理** 采用SPSS17.0统计学软件对相关数据进行分析, 所有数据均用mean $\pm$ SD表示, 两样本均数比较采用成组t检验, 计数资料的比较用卡方检验。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 对裸鼠肝癌移植瘤生长的抑制作用及各组裸鼠肿瘤组织MVD情况** 实验结果表明, 人参皂苷Rg3组的抑瘤率为20.60%, 索拉非尼组的

抑瘤率为34.74%, 联合组的抑瘤率为48.64%, 根据Weeb系数计算方法, 人参皂苷Rg3与索拉非尼联合用药后肿瘤的生长率为51.36%, 低于预期值51.81%, 两者表现为协同作用(表1, 图1)。免疫组织化学法检测结果表明, R组、S组及联合组MVD均较对照组降低(P<0.01), 但3组之间无明显差异(P>0.05)(表1, 图2)。

**2.2 各组裸鼠血清VEGF、HIF-1 $\alpha$ 、VEGFR-2的表达水平** ELLSA法结果显示: R组、S组及联合组血清VEGF水平均低对照组(P<0.01, P<0.05及P<0.01), 联合组较S组水平更低(P<0.05); R组及联合组血清HIF-1 $\alpha$ 水平明显低于对照组(P<0.01), S组仅有降低的趋势(P>0.05); 联合组与S组间有差异(P<0.05); 3组血清VEGFR-2水平与对照组比较均无明显差异(P>0.05)(表2)。

**2.3 Western blot法检测瘤组织中VEGF、HIF1- $\alpha$ 和VEGFR-2蛋白的表达** Western blot法结果显示: 3组VEGF、HIF-1 $\alpha$ 和VEGFR-2蛋白的表达均低于生理盐水组(P<0.05), 但联合组与R、S组之间差异不明显(P>0.05)(表3, 图3)。

## 3 讨论

1971年, Folkman教授提出了肿瘤生长与血管生成相关性的理论, 揭示了肿瘤与血管生成之间的依赖关系, 揭开了肿瘤抗血管生成治疗的帷幕。HCC作为一种“富血管”肿瘤, 其生长、发展、转移、复发等生物学特性与新生血管之间关系更加密切, 正是由于HCC丰富的血供, 决定了该病的恶性程度高, 临床疗效差, 预后不佳<sup>[6]</sup>。肝癌的血管生成是一个复杂的过程, 与许多血管生成因子相关, 其中包括: VEGF、血管生成因子(Ang-1和Ang-2)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth



# 应用要点

人参皂苷Rg3是抗肿瘤药参一胶囊的有效成分, 该药已经批准用于多种恶性肿瘤的临床治疗, 其抗肿瘤作用温和, 与多种药物联用可发挥协同抗癌作用, 本研究发现该药有一定的抗肝癌细胞增殖的作用, 与索拉非尼联合有明显的协同作用; 临床初步研究亦发现, 两者联用可以提高临床疗效, 值得临床进一步研究。

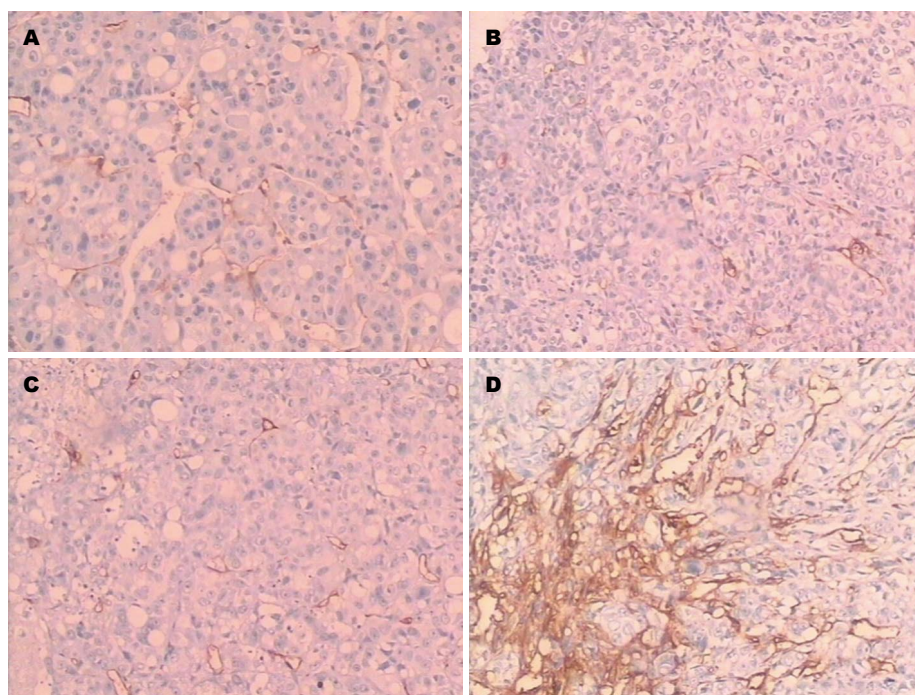


图 2 免疫组织化学检测各组裸鼠肝移植瘤MVD(SP × 200). A: 人参皂苷Rg3; B: 索拉非尼; C: 人参皂苷Rg3联合索拉非尼; D: 生理盐水. MVD: 微血管密度.

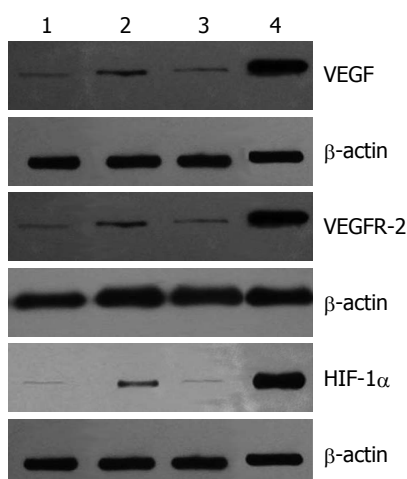


图 3 Western blot检测各组裸鼠组织中VEGF、VEGFR-2、HIF-1α的表达. 1: 人参皂苷Rg3; 2: 索拉非尼; 3: 人参皂苷Rg3联合索拉非尼; 4: 生理盐水. VEGF: 血管内皮生长因子; HIF-1α: 低氧诱导因子-1α; VEGFR-2: 血管内皮生长因子受体2.

factor, bFGF)、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)以及血小板源性内皮细胞生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)等. 其中VEGF是公认血管生成过程最主要的刺激因子, VEGF的表达在肝癌的发生及发展过程中起重要作用, 临床研究<sup>[7]</sup>发现, 血清VEGF高水平HCC患者预后不佳. VEGF能促进增强人肝癌细胞的迁移、侵袭能力和血管拟态形成(VM)

能力, 与肝癌的恶性程度密切相关<sup>[8]</sup>. VEGFR-2是主要分布在肿瘤组织中的巨噬细胞及血管内皮细胞膜上VEGF受体, 在众多VEGFR中, 该受体与血管形成的关系最为密切. VEGF与VEGFR-2结合后, 通过蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)或ras信号传导通路, 激活促丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)系统, 引起血管内皮细胞增殖和迁移, 并使血管通透性增加, 从而促进肝癌生长和转移<sup>[9]</sup>. 导致VEGF高表达因素很多, 抑癌基因p53、炎症反应中COX-2等均能影响VEGF的表达, 其中, 肿瘤细胞缺氧是主要因素, 在实体瘤生长过程中, 缺氧是普遍特征, 缺氧刺激可增加HIF-1α分子的稳定性, HIF-1α与细胞核内的HIF-1β结合成二聚体HIF-1, HIF-1通过调节VEGF的转录活性和升高VEGF mRNA的稳定性直接上调VEGF的表达<sup>[10]</sup>, 促进血管生成.

HCC的富血管特点决定了抗血管生成治疗有效, 目前唯一批准用于HCC的分子靶向药物索拉非尼是一种口服的多靶点、多激酶抑制剂, 既可以通过抑制Raf/MEK/ERK信号传导通路, 直接抑制肿瘤细胞的生长, 又可以抑制VEGFR和PDGFR发挥抗血管生成作用<sup>[11]</sup>. 该药的两项国际多中心临床研究<sup>[12,13]</sup>结果表

■ 同行评价  
本文对临床有一定的指导和参考意义。

表 1 各组药物对裸鼠肝移植瘤生长及MVD的影响

分组	<i>n</i>	平均瘤质量(g)	抑瘤率(%)	MVD
R组	6	0.6028 ± 0.0824	20.60	7.8333 ± 1.1690 <sup>b</sup>
S组	6	0.5000 ± 0.1105 <sup>a</sup>	34.74	8.5000 ± 0.8367 <sup>b</sup>
联合组	8	0.3935 ± 0.0849 <sup>bd</sup>	48.64	7.5000 ± 1.5119 <sup>b</sup>
对照组	6	0.7662 ± 0.2468	—	10.5000 ± 1.0488

<sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01 vs 对照组; <sup>d</sup>*P*<0.01 vs R组. R组: 人参皂苷Rg3; S组: 索拉非尼; 联合组: 人参皂苷Rg3联合索拉非尼; 对照组: 生理盐水. MVD: 微血管密度.

表 2 药物治疗对裸鼠血清VEGF、HIF-1α和VEGFR-2水平的影响(ELISA法) (mean ± SD, pg/mL)

分组	<i>n</i>	VEGF	HIF-1α	VEGFR-2
R组	6	172.7942 ± 20.5332 <sup>b</sup>	43.3021 ± 1.4220 <sup>b</sup>	154.4069 ± 9.5381
S组	6	200.8933 ± 13.2327 <sup>a</sup>	45.7500 ± 2.8917	163.6750 ± 9.6421
联合组	8	169.9892 ± 23.7860 <sup>bc</sup>	43.1575 ± 1.6136 <sup>bc</sup>	150.4300 ± 13.2194
对照组	6	219.1950 ± 15.1014	47.6448 ± 2.1564	156.2208 ± 7.8684

<sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01 vs 对照组; <sup>c</sup>*P*<0.05 vs S组. R组: 人参皂苷Rg3; S组: 索拉非尼; 联合组: 人参皂苷Rg3联合索拉非尼; 对照组: 生理盐水. VEGF: 血管内皮生长因子; HIF-1α: 低氧诱导因子-1α; VEGFR-2: 血管内皮生长因子受体2.

表 3 各组肝移植瘤VEGF、HIF-1α和VEGFR-2蛋白的相对表达量 (mean ± SD)

分组	<i>n</i>	VEGF/β-actin	HIF-1α/β-actin	VEGFR-2/β-actin
R组	6	0.3650 ± 0.3491 <sup>a</sup>	0.3538 ± 0.2324 <sup>a</sup>	0.3600 ± 0.3297 <sup>a</sup>
S组	6	0.4913 ± 0.2498 <sup>a</sup>	0.4975 ± 0.2262 <sup>a</sup>	0.5013 ± 0.2753 <sup>a</sup>
联合组	8	0.3575 ± 0.2387 <sup>a</sup>	0.3000 ± 0.1378 <sup>a</sup>	0.3071 ± 0.1909 <sup>a</sup>
对照组	6	1.1075 ± 0.7724	1.1763 ± 0.7509	1.2338 ± 0.8080

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 对照组. R组: 人参皂苷Rg3; S组: 索拉非尼; 联合组: 人参皂苷Rg3联合索拉非尼; 对照组: 生理盐水. VEGF: 血管内皮生长因子; HIF-1α: 低氧诱导因子-1α; VEGFR-2: 血管内皮生长因子受体2.

明, 索拉非尼能延缓HCC的进展, 延长患者的生存期, 故索拉非尼已经获得包括我国在内的全球80多个国家和地区的药政管理部门批准, 用于治疗无法手术或远处转移的HCC. 上市后的GIDEON研究<sup>[14]</sup>再次充分证明了索拉非尼治疗HCC安全有效. 在本实验中, 索拉非尼对人肝癌移植瘤的生长有较好的抑制作用, 同时经过索拉非尼治疗的裸鼠MVD明显低于生理盐水组, VEGF、HIF-1α和VEGFR-2表达水平也明显降低, 证实了索拉非尼能抑制肝癌在裸鼠体内的生长, 同时能下调VEGF、HIF-1α和VEGFR-2的表达发挥抗血生成作用. 虽然索拉

非尼对肝细胞癌显示出一定的疗效, 但临床显示其有效率低、不良反应多、且价格昂贵, 如何进一步提高索拉非尼的疗效成为目前研究的一个重要课题. 有研究表明, 索拉非尼联合肝动脉化疗栓塞术<sup>[15-19]</sup>、联合射频消融<sup>[20,21]</sup>治疗可以提高中晚期肝癌的疗效, 索拉非尼耐药的患者联合系统化疗可以获益<sup>[22,23]</sup>, 已有研究证实索拉非尼联合中药可以产生协同作用, 提高疗效<sup>[24]</sup>.

人参皂苷Rg3来源于名贵中药材人参, 是人参的有效成分之一, 祖国医学认为人参具有大补元气、补脾益肺、生津、安神益智等



作用, 用人参皂苷Rg3制成的中药制剂名参一胶囊, 被我国SFDA批准用于肺癌、肝癌等恶性肿瘤的辅助治疗。研究发现人参皂苷Rg3能抑制肝癌细胞的增殖和诱导细胞凋亡<sup>[25]</sup>, 抗肝癌细胞侵袭和转移<sup>[26]</sup>和抗血管生成<sup>[26]</sup>。我们的前期研究<sup>[27-29]</sup>表明, 人参皂苷Rg3联合索拉非尼发挥协同抑制多种肝癌细胞株增殖作用。但在动物实验尤其是应用裸鼠作为研究对象研究其协同效应的报道极少。为此本研究以裸鼠人肝癌细胞移植瘤LD-20为观察对象, 探索两种药物联合应用对裸鼠肝癌移植瘤生长及抗血管生成的作用, 结果发现两药联合后加强了抑制肿瘤生长的作用, 人参皂苷Rg3单药的抑瘤率为20.6%, 索拉非尼组的抑瘤率为34.74%, 而两药联合后抑瘤率可以达到48.64%, 两药可发挥明显的协同增效作用, 研究还显示, 人参皂苷Rg3可增强索拉非尼抗裸鼠肝癌移植瘤血管生成作用, 联合后对血管生成因子VEGF、HIF-1 $\alpha$ 及VEGFR-2的表达抑制作用明显增强, 尤其是对HIF-1 $\alpha$ 的抑制作用更为明显。有研究<sup>[30]</sup>发现, 索拉非尼的敏感性或缺氧有关, 人参皂苷Rg3联合索拉非尼是否是通过抑制HIF-1 $\alpha$ 的表达, 关闭HIF-1 $\alpha$ 与核内HIF-2 $\alpha$ 结合的途径。阻滞缺氧引起的VEGF的转录, 从而扭转缺氧导致索拉非尼敏感性的降低, 最终提高抗肝癌的疗效, 还有待今后做深入的研究。

总之, 人参皂苷Rg3和索拉非尼均有一定的抗肝癌作用, 两者联合能发挥较好协同增效作用, 其机制可能与加强对血管生成因子VEGF、HIF-1 $\alpha$ 和VEGFR-2的表达抑制, 尤其是对HIF-1 $\alpha$ 的抑制作用有关。两药如何在临床科学合理地联合应用则有待于今后做进一步的研究和探索。

#### 4 参考文献

- 1 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]
- 2 Zhu AX, Duda DG, Sahani DV, Jain RK. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 292-301 [PMID: 21386818 DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.30]
- 3 司徒镇强, 吴军正. 细胞培养. 西安: 世界图书出版有限公司, 2007: 200
- 4 薛亚峰, 仇松. 肝细胞肝癌组织中B细胞淋巴瘤因子9的表达及临床意义. *南通大学学报(医学版)* 2015; 35: 45-47
- 5 申力, 张光霁, 张广顺, 宋文瑛, 许冠华. 猕猴桃多糖

- 6 对前胃癌MFC细胞及其原位移植瘤细胞凋亡的影响. *中草药* 2014; 45: 673-678
- 7 时静祥, 王毅军. 肝癌的血管生成与VEGF-B. *中华肝胆外科杂志* 2010; 16: 317-320
- 8 Guan Q, Gu J, Zhang H, Ren W, Ji W, Fan Y. Correlation between vascular endothelial growth factor levels and prognosis of hepatocellular carcinoma patients receiving radiofrequency ablation. *Biotechnol Biotechnol Equip* 2015; 29: 119-123 [PMID: 26019624]
- 9 李蕊. VEGF对人肝癌细胞体外形成血管生成拟态能力的影响. 天津: 天津医科大学, 2012
- 10 Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer* 2011; 2: 1097-1105 [PMID: 22866201 DOI: 10.1177/1947601911423031]
- 11 Xiao H, Tong R, Ding C, Lv Z, Du C, Peng C, Cheng S, Xie H, Zhou L, Wu J, Zheng S.  $\gamma$ -H2AX promotes hepatocellular carcinoma angiogenesis via EGFR/HIF-1 $\alpha$ /VEGF pathways under hypoxic condition. *Oncotarget* 2015; 6: 2180-2192 [PMID: 25537504]
- 12 张宪峰, 窦剑, 李恒力, 李新国, 彭永海. 索拉非尼对肝癌患者VEGFR-2和PLGF水平的影响. *中国生化药物杂志* 2014; 9: 81-83
- 13 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390 [PMID: 18650514 DOI: 10.1056/NEJMoa0708857]
- 14 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34 [PMID: 19095497 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7]
- 15 Lencioni R, Kudo M, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, Furuse J, Geschwind JF, Ladrón de Guevara L, Papandreou C, Sanyal AJ, Takayama T, Yoon SK, Nakajima K, Cihon F, Heldner S, Marrero JA. First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib) non-interventional study. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 675-683 [PMID: 22698419]
- 16 Park JW, Koh YH, Kim HB, Kim HY, An S, Choi JI, Woo SM, Nam BH. Phase II study of concurrent transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 1336-1342 [PMID: 22314421 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.006]
- 17 Bai W, Wang YJ, Zhao Y, Qi XS, Yin ZX, He CY, Li RJ, Wu KC, Xia JL, Fan DM, Han GH. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolization improves the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study. *J Dig Dis* 2013; 14: 181-190 [PMID: 23324079 DOI: 10.1111/1751-2980]

- 17 Zhao Y, Wang WJ, Guan S, Li HL, Xu RC, Wu JB, Liu JS, Li HP, Bai W, Yin ZX, Fan DM, Zhang ZL, Han GH. Sorafenib combined with transarterial chemoembolization for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a large-scale multicenter study of 222 patients. *Ann Oncol* 2013; 24: 1786-1792 [PMID: 23508822 DOI: 10.1093/annonc/mdt072]
- 18 Zhou L, Li J, Ai DL, Fu JL, Peng XM, Zhang LZ, Wang JY, Zhao Y, Yang B, Yu Q, Liu CZ, Wang HM. Enhanced therapeutic efficacy of combined use of sorafenib and transcatheter arterial chemoembolization for treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 711-717 [PMID: 24855686 DOI: 10.1093/jcco/hyu068]
- 19 Han G, Yang J, Shao G, Teng G, Wang M, Yang J, Liu Z, Feng G, Yang R, Lu L, Chao Y, Wang J. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in Chinese patients with hepatocellular carcinoma: a subgroup interim analysis of the START trial. *Future Oncol* 2013; 9: 403-410 [PMID: 23469975 DOI: 10.2217/fon.13.11]
- 20 Feng X, Xu R, Du X, Dou K, Qin X, Xu J, Jia W, Wang Z, Zhao H, Yang S, Guo C, Liu T, Ma K. Combination therapy with sorafenib and radiofrequency ablation for BCLC Stage 0-B1 hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1891-1899 [PMID: 25403366 DOI: 10.1038/ajg.2014.343]
- 21 Kan X, Jing Y, Wan QY, Pan JC, Han M, Yang Y, Zhu M, Wang Q, Liu KH. Sorafenib combined with percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of medium-sized hepatocellular carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 247-255 [PMID: 25683938]
- 22 Petrini I, Lencioni M, Ricasoli M, Iannopollo M, Orlandini C, Oliveri F, Bartolozzi C, Ricci S. Phase II trial of sorafenib in combination with 5-fluorouracil infusion in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 773-780 [PMID: 22033636 DOI: 10.1007/s00280-011-1753-2]
- 23 Shao YY, Lin ZZ, Chen TJ, Hsu C, Shen YC, Hsu CH, Cheng AL. High circulating endothelial progenitor levels associated with poor survival of advanced hepatocellular carcinoma patients receiving sorafenib combined with metronomic chemotherapy. *Oncology* 2011; 81: 98-103 [PMID: 21986371 DOI: 10.1159/000331684]
- 24 倪晶, 华海清. 索拉非尼联合中药治疗原发性肝癌的研究进展. *东南国防医药* 2015; 17: 175-178
- 25 Jiang JW, Chen XM, Chen XH, Zheng SS. Ginsenoside Rg3 inhibit hepatocellular carcinoma growth via intrinsic apoptotic pathway. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3605-3613 [PMID: 21987607 DOI: 10.3748/wjg.v17.i31.3605]
- 26 华海清, 沈小昆, 秦叔逵, 陈惠英. 人参皂苷Rg3抗人肝癌细胞株侵袭和转移的实验研究. *中国癌症杂志* 2005; 15: 326-330
- 27 李玲玲. 人参皂苷Rg3、索拉非尼、奥沙利铂不同联合方式对肝癌细胞周期调控影响的实验研究. 南京: 南京中医药大学, 2014
- 28 单魁中. 人参皂苷Rg3、索拉非尼、奥沙利铂不同联合方案对抑制人类肝癌细胞株生长的研究. 南京: 南京中医药大学, 2012
- 29 倪晶. 人参皂苷Rg3、索拉非尼、奥沙利铂、氟尿嘧啶不同联合方式对肝癌TGF- $\beta$ /Smad通路影响的实验研究. 南京: 南京中医药大学, 2015
- 30 Liu F, Dong X, Lv H, Xiu P, Li T, Wang F, Xu Z, Li J. Targeting hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  enhances sorafenib antitumor activity via  $\beta$ -catenin/C-Myc-dependent pathways in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2015; 10: 778-784 [PMID: 26622569]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

