

# 健脾养正消癥方对裸鼠胃癌移植瘤及肝转移灶的生长转移及相关基因的影响

王瑞平<sup>1</sup>, 朱超林<sup>1</sup>, 刘包欣子<sup>1</sup>, 朱云涛<sup>2</sup>, 唐晓龙<sup>2</sup>, 邹玺<sup>1\*</sup>

(1. 南京中医药大学附属医院, 南京 210029; 2. 南京中医药大学, 南京 210046)

**[摘要]** **目的:**观察健脾养正消癥方对裸鼠胃癌移植瘤及转移灶的生长转移及相关基因的影响。**方法:**建立人胃癌裸鼠移植瘤模型,并随机分为模型组,阳性组(5-氟尿嘧啶,5-Fu组),健脾养正消癥方低、高剂量组。观察健脾养正消癥方对裸鼠胃癌移植瘤的抑瘤率及肝转移灶的情况。反转录酶-聚合酶链锁反应(RT-PCR)法检测健脾养正消癥方对胃癌原位移植瘤及肝转移灶中基质金属蛋白酶2(MMP-2),MMP-9,MMP-14,血管内皮生长因子(VEGF),RECK基因表达的影响。Western blot法检测健脾养正消癥方对胃癌原位移植瘤及肝转移灶中P-STAT3,MMP-2,MMP-9,MMP-14,VEGF,RECK基因表达的影响。**结果:**健脾养正消癥方高、低剂量组小鼠瘤体平均瘤重明显小于模型组( $P < 0.01$ )。健脾养正消癥方作用于裸鼠胃癌移植瘤及其肝转移灶后,侵袭转移相关基因中MMP-2,MMP-9,MMP-14,VEGF表达下降,RECK基因表达上升;健脾养正消癥方作用于裸鼠胃癌移植瘤及其肝转移灶后,其相关蛋白P-STAT3,MMP-2,MMP-9,MMP-14,VEGF表达下降,RECK蛋白表达上升。**结论:**健脾养正消癥方对裸鼠胃癌原位移植瘤及肝转移灶生长具有抑制作用;健脾养正消癥方能够下调P-STAT3,MMP-2,MMP-9,MMP-14,VEGF等相关基因或蛋白的表达同时上调RECK基因或蛋白的表达。

**[关键词]** 健脾养正消癥方; 裸鼠胃癌移植瘤; 肝转移灶; 侵袭转移

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)03-0164-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015030164

**Effects on Growth and Related Genes of Jianpi Yangzheng Xiaozheng Decoction in Gastric Cancer Xenografts and Liver Metastases Mice** WANG Rui-ping<sup>1</sup>, ZHU Chao-lin<sup>1</sup>, LIUBAO Xin-zi<sup>1</sup>, ZHU Yun-tao<sup>2</sup>, TANG Xiao-long<sup>2</sup>, ZOU Xi<sup>1\*</sup> (1. *Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Nanjing 210029, China*; 2. *Nanjing University of TCM, Nanjing 210046, China*)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effects of Jianpi Yangzheng Xiaozheng decoction (JYXD) on gastric cancer growth, liver metastasis situation and metastasis-related genes. **Method:** The human gastric cancer model in nude mice was established and the mice were randomly divided into control group, 5-Fu group, high-and low-dose JYXD groups. The inhibition rate of gastric cancer xenografts and liver metastases situation in nude mice were observed. The gene expressions of matrix metalloproteinases 2 (MMP-2), MMP-9, MMP-14, vascular endothelial growth factor (VEGF) and reversion inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK) were detected by transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) assay. The protein expressions of signal transducer and activator of transcription3 (STAT3), MMP-2, MMP-9, MMP-14, VEGF and RECK were detected by Western Blot assay. **Result:** The average tumor weight was lower, the expressions of invasion and metastasis-related genes of MMP-2, MMP-9, MMP-14, VEGF decreased, the gene expression of RECK rised, the expression of invasion and metastasis-related proteins P-STAT3, MMP-2, MMP-9, MMP-14, VEGF decreased, and the protein expression of RECK rised in all dose JYXD groups as comparnd with the control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** JYXD could inhibit the growth of gastric cancer xenografts liver metastase and down-regulate the expressions of P-STAT3, MMP-2, MMP-9, MMP-14, VEGF genes or proteins and upregulate the expressions of RECK gene or protein.

**[收稿日期]** 20140501(010)

**[基金项目]** 国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2012087,JDZX2012086)

**[第一作者]** 王瑞平,教授,主任医师,博士生导师,E-mail:wrp61@163.com

**[通讯作者]** \* 邹玺,副主任中医师,E-mail:zxvery@126.com

[Key words] Jianpi Yangzheng Xiaozheng decoction; gastric cancer xenografts; liver metastases; invasion and metastasis

胃癌是人类常见的消化道肿瘤,严重威胁着人民的健康。目前临床上主要利用手术、化疗、放疗和中医药等手段治疗胃癌,尽管经过多年的基础及临床研究,胃癌虽然在诊断及治疗上取得了重大的进展,但治疗后易对药物产生耐药性而复发转移,使患者预后不良,这成为了肿瘤治疗的疑难点,因此对如何控制肿瘤的复发转移成为了肿瘤治疗中的疑难点<sup>[1-3]</sup>。健脾养正消癥方是多年的临床经验总结而来的经验方,能够改善晚期胃癌患者的生活质量<sup>[4]</sup>,在之前的试验研究中,笔者发现健脾养正消癥方能够有效地抑制胃癌细胞株 MGC-803 的生长,诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[5]</sup>,并通过调控侵袭转移相关因子,抑制其侵袭转移。笔者为了更进一步研究其作用机制,此次采用了体内试验来进一步观察对裸鼠移植瘤及转移灶的影响,为中医药治疗胃癌提供新的思路和方法。

## 1 材料

**1.1 动物** BALB/c 裸鼠[上海斯莱克动物中心,合格证号 SCXK(沪)2007-0005]32只,雌雄各半,4周龄,体重18~22g,SPF级环境下饲养,室内定期进行紫外线照射,鼠笼、垫料、饮水均严格消毒。

**1.2 药物** 健脾养正消癥方(党参15g,炒白术10g,茯苓10g,淮山药15g,薏苡仁20g,陈皮6g等)共169g,用1690mL蒸馏水加热回流提取2次,每次1h,合并提取的药液,配制成相当于生药质量浓度4.2g·mL<sup>-1</sup>的水提液灭菌备用。

5-氟尿嘧啶(5-Fu)注射液25g·L<sup>-1</sup>(天津金耀氨基酸有限公司,批号1109161),取1mL 5-Fu溶液加入9mL生理盐水中,现配现用。

**1.1.3 试剂及设备** RPMI-1640培养液(Gibco公司),小牛血清(杭州四季青公司),胰蛋白酶(Biosharp公司),江苏省中医院动物试验中心 SPF动物房。

Trizol RNA提取试剂(美国Invitrogen公司),PCR试剂盒TAKARA DRR420A,逆转录试剂盒TAKARA DRR047A(日本TaKaRa公司),DEPC(韩国Biosharp),三氯甲烷(美国Sigma公司),PCR引物(Invitrogen公司合成),720型PCR扩增仪、7500HT型荧光定量PCR仪(美国ABI公司)。

## 2 方法

**2.1 建立模型** 人胃癌MGC-803细胞用含10%小

牛血清的RPMI-1640培养液(含双抗)常规培养,消化并重悬细胞,首先于裸鼠皮下注射胃癌细胞 $2 \times 10^6$ 个,建立胃癌皮下移植瘤模型,成瘤后反复传代形成实体瘤,后将皮下移植瘤瘤块组织取出切割后,切割成1mm<sup>3</sup>的大小备用,试验动物术前禁食12h,水合氯醛腹腔麻醉常规消毒,从左侧正中旁切口进腹,暴露胃壁,在胃大弯处近胃窦旁用1mL无菌孔针头划破胃壁浆肌层,用无齿镊将破损处向内推压,使局部胃壁形成凹窝,植入1块瘤体组织,在瘤表面滴上1滴OB医用胶,使其覆盖瘤组织表面,约40s后凝固将胃壁回纳入腹腔,0号线缝合腹膜及皮肤,关腹。

**2.2 动物分组、给药** 将裸鼠分为健脾养正消癥方低、高剂量组、5-Fu组、模型组,每组8只,每日ig,模型组生理盐水每次0.4mLig1次/d;5-Fu:按照25mg·kg<sup>-1</sup>剂量给药,隔日1次,每次腹腔注射给药,高剂量组所给药物相当于人临床用药30倍(2.5g·mL<sup>-1</sup>),ig,1次/d;低剂量组所给药物相当于人临床用药15倍(1.25g·mL<sup>-1</sup>),ig,1次/d,连续用药6周。末次用药2h后处死全部裸鼠。解剖后评价健脾养正消癥方对裸鼠胃癌原位移植瘤生长及转移影响。

**2.3 RT-PCR试验** 取原位瘤块以及肝转移灶剪成约0.2cm<sup>3</sup>大小,提取总RNA,经TaKaRa RT逆转录试剂盒合成cDNA后进行聚合酶链反应(PCR),用7500Fast PCR仪进行扩增反应,采用2<sup>- $\Delta\Delta Ct$</sup> 法进行结果分析,将不同标本的RQ(RQ=2<sup>- $\Delta\Delta Ct$</sup> )进行比较。 $\Delta Ct$ =目的基因Ct-内参照基因Ct(内参为 $\beta$ -actin), $\Delta\Delta Ct$ =试验组 $\Delta Ct$ -对照组 $\Delta Ct$ ,将所得数据进行分析。

**2.4 Western Boltting试验** 提取各组浓度相关蛋白,Bradford法测蛋白浓度,每个样品取20 $\mu$ g上样量进行Western Boltting试验。经SDS PAGE分离后转到PVDF膜上,5%脱脂奶粉溶液封闭1h,一抗4 $^{\circ}$ C过夜,次日二抗室温孵育后,经PBST漂洗,使用ECL液进行发光和条带分析。

**2.5 统计学分析** 采用SPSS 13.0统计软件进行分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组之间比较采用t检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 裸鼠及原位瘤生长情况** 各组裸鼠精神状态、

摄食量、饮水量、排便排尿等活动能力均正常。试验结束,解剖发现原位瘤种植成功,各组移植瘤生长不一,大小不等,给药期间各组裸鼠均未出现不同程度消瘦、死亡。

**3.2 健脾养正消癥方对胃癌细胞株 MGC-803 裸鼠胃癌原位移植瘤移植瘤重的影响** 试验结束时,健脾养正消癥方对裸鼠胃癌原位移植瘤的生长具有明显的抑制作用,高、低剂量组对瘤质量的抑制率分别达到 46.4%, 21.8%, 而 5-Fu 组抑瘤率为 54.2%, 见表 1。

表 1 健脾养正消癥方对裸鼠胃癌瘤重及抑瘤率的比较( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Table 1 Comparison of tumor weight and inhibitory rate( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量	瘤重/g	抑瘤率/%
模型	-	1.192 ± 0.124	0
5-Fu	25 mg·kg <sup>-1</sup>	0.546 ± 0.158	54.2 <sup>1)</sup>
健脾养正消癥方	2.5 g·mL <sup>-1</sup>	0.638 ± 0.191	46.4 <sup>1,2)</sup>
	1.25 g·mL <sup>-1</sup>	0.931 ± 0.234	21.8 <sup>1)</sup>

注:与模型组相比<sup>1)</sup>P < 0.01,与 5-Fu 组相比<sup>2)</sup>P < 0.01。

**3.3 健脾养正消癥方对 MGC-803 细胞裸鼠胃癌原位移植瘤肝转移瘤体数量的影响** 健脾养正消癥方对裸鼠胃癌移植瘤肝转移灶亦具有明显的抑制作用,表现为肝脏转移灶数目的减少。健脾养正消癥方高、低剂量组对肝转移灶数量的抑制率分别达到 46.3%, 19.3%, 而 5-Fu 组抑制率为 57.7%, 与模型组比较,各组存在显著性差异(P < 0.01), 见表 2。

表 2 健脾养正消癥方对裸鼠胃癌肝脏转移灶抑制率比较( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

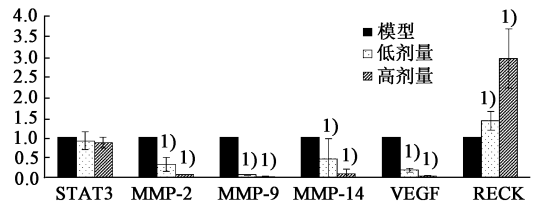
Table 2 Comparison of liver metastases in hibition rate( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量	肝转移灶数量 /个	转移灶个数 抑制率/%
模型	-	3.13 ± 1.89	0
5-Fu	25 mg·kg <sup>-1</sup>	1.33 ± 1.25	57.7 <sup>1)</sup>
健脾养正消癥方	2.5 g·mL <sup>-1</sup>	1.75 ± 1.38	46.2 <sup>1)</sup>
	1.25 g·mL <sup>-1</sup>	2.62 ± 1.60	19.2 <sup>1)</sup>

注:与模型组相比<sup>1)</sup>P < 0.01。

**3.4 健脾养正消癥方对裸鼠胃癌原位移植瘤及肝转移灶的转移相关基因的影响** 采用定量 PCR 中的相对定量法(2<sup>-ΔΔCt</sup>法),用检测到的 Ct,以 β-actin 的量为内参照,计算基质金属蛋白酶 2(MMP-2), MMP-9, MMP-14, RECK, 血管内皮生长因子(VEGF), STAT3 的相对表达量。结果分析显示,健脾养正消癥方对原位移植瘤及肝转移灶的 MMP-2, MMP-9, MMP-14, VEGF 的 mRNA 的表达随着给药浓度的上升出现下降,而 RECK 的 mRNA 的表达随

着浓度的上升而上升(P < 0.01)。用 Western blot 法观察健脾养正消癥方作用后原位移植瘤及肝转移灶侵袭转移相关蛋白的表达,与模型组相比,健脾养正消癥方高、低剂量组 P-STAT3, MMP-2, MMP-9, MMP-14, VEGF 的条带结果显示浓度越高,蛋白表达量越低,RECK 组则浓度越高,蛋白表达量越高,见图 1~4。



与模型组比较<sup>1)</sup>P < 0.05 (图 3 同)

图 1 健脾养正消癥方对裸鼠胃癌原位移植瘤作用后 STAT3, MMP-2, MMP-9, MMP-14, VEGF 以及 RECK 基因的 mRNA RQ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Fig.1 Effect of STAT3, MMP-2, MMP-9, MMP-14, VEGF and PECK gene mKNA RQ values of Jianpi Yangzheng Xiaozheng decoction acting on gastric canner xenocrafts( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

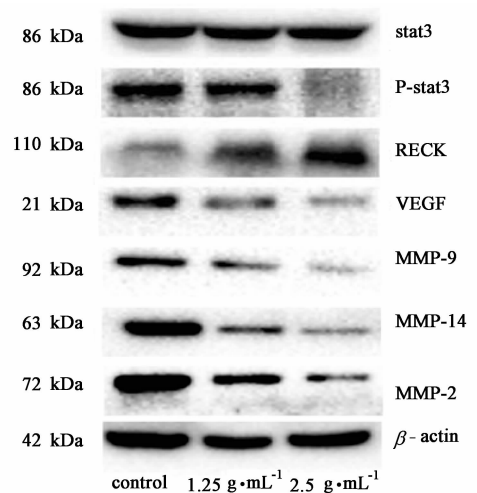


图 2 健脾养正消癥方对裸鼠胃癌原位移植瘤作用后 STAT3, P-STAT3, MMP-2, MMP-9, MMP-14, VEGF, RECK 的蛋白表达

Fig.2 Effect of STAT3, MMP-2 and MMP-9, MMP-14, VEGF and RECK protein expression of Jianpi Yangzheng Xiaozheng decoction acting on gastric cancer xenocrafts

#### 4 讨论

胃癌发生发展的根本机制是脾胃虚弱,根据此病机特点,益气健脾应该贯穿胃癌的治疗始终的主要治法,脾气恢复,则其受纳腐熟运化得以正常,脾胃气机升降有序,则有利于气血循行畅通,癥积缩减,从而改善病情,早日恢复。侵袭和转移是恶性肿

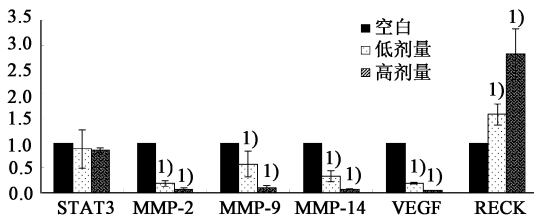


图 3 健脾养正消瘕方对裸鼠胃癌原位移植瘤肝转移灶作用后 STAT3, MMP-2, MMP-9, MMP-14, VEGF 以及 RECK 基因的 mRNA RQ ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Fig. 3 Effect of STAT3, MMP-2 and MMP-9, MMP-14, VEGF and RECK gene mRNA RQ values of Jianpi Yangzheng Xiaozheng decoction acting on liver metastases ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

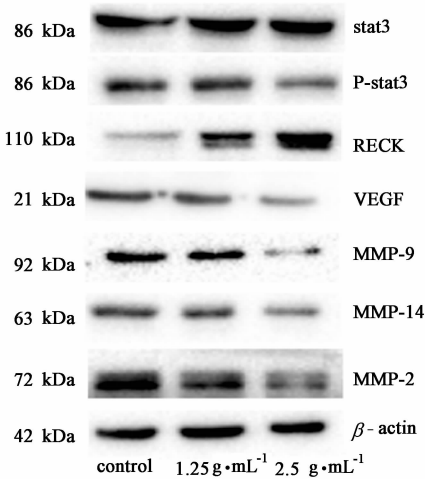


图 4 健脾养正消瘕方对裸鼠胃癌原位瘤肝转移灶作用后 STAT3, P-STAT3, MMP-2, MMP-9, MMP-14, VEGF, RECK 的蛋白表达

Fig. 4 Effect of STAT3, MMP-2 and MMP-9, MMP-14, VEGF and RECK protein expression of Jianpi Yangzheng Xiaozheng decoction acting on liver metastases

瘤的重要生物学特征<sup>[6]</sup>, 主要是由于基底膜 (BM) 和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的蛋白水解作用, 这一生物学特性直接影响到患者的预后<sup>[7]</sup>。临床采用益气健脾的方法进行胃癌治疗, 取得的较好的临床疗效。Crompton A M 等<sup>[8]</sup>通过运用中医健脾养胃法配合化疗治疗胃癌 II, III 期术后患者, 并对无病生存期、复发转移率、生命质量、化疗毒副反应进行了初步观察, 发现中药健脾养胃法配合化疗与单纯化疗相比, 中药配合化疗组半年、1 年复发转移率为 6%, 12.17%, 化疗组 0.5, 1 年复发转移率为 9.29%, 20%, 均低于化疗组; 中药配合化疗组、化疗组中位无病生存期为 6.5, 7 个月, 但无显著性差异。范德荣等通过运用健脾中药 (由太子参、白术、茯苓、白扁豆等组成) 和非健脾中药治疗胃癌术后患者, 发现健脾中药可以提高胃癌术后患

者的生存率, 延长生存时间, 其机制可能是增加 RBC, Hb 的数量, 从而提高机体的免疫水平。崔闽鲁等通过观察益气健脾法对胃癌术后脾虚证血液流变学和肿瘤标志物的影响, 发现采用益气健脾中药 (黄芪、党参、白术、茯苓、薏苡仁、炒谷芽等) 加化疗与单纯采用化疗相比, 益气健脾法能够明显降低胃癌术后脾虚证患者血浆黏度和癌胚抗原数值 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 提示益气健脾中药有利于抗肿瘤复发与转移。

近年来研究发现抑癌基因 RECK 和癌基因 STAT-3 在肿瘤的侵袭和转移中发挥了重要作用, 两者均可调控细胞基质的蛋白水解以及血管生成。RECK 基因是一种基质金属蛋白酶抑制剂, 它在正常细胞组织中均表达, 在肿瘤组织中表达缺失, 能在转录后水平抑制至少 3 种基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs): MMP-2, MMP-9, MMP-14, 进而抑制肿瘤细胞的跨膜、转运。研究表明, 将 RECK 基因转移至肿瘤细胞中后, 其侵袭及转移能力明显受到抑制<sup>[11]</sup>。STAT-3 是一类核转录因子, STAT-3 持续激活、表达水平升高以及核异位与恶性肿瘤的发生发展密切相关, 其水平表达与胃癌的浸润程度、淋巴结转移及肿瘤分级呈正相关, 随着浸润深度的加深、淋巴结转移率的增高及分化程度的增强而明显增高<sup>[12-16]</sup>。STAT3 基本结构包括 6 个功能区, 其中 SH2 结构域是 STAT3 结构中最保守和功能最重要的部分, 参与 STAT3 蛋白的酪氨酸磷酸化, 该位点发生酪氨酸磷酸化的 STAT3 即为活化形式的 P-STAT3<sup>[17]</sup>。被磷酸化后的 P-STAT3 可通过分子间 SH2 区与酪氨酸磷酸化位点的相互作用在胞质内形成二聚体。随后 P-STAT3 蛋白二聚体迅速转入核结合并诱导与细胞增殖、分化、凋亡密切相关的下游基因 (如 Bcl-2, Bcl-x1 等) 的异常高表达, 进而表现出致癌作用。

肿瘤转移模型是研究肿瘤转移的主要手段之一, 建立裸鼠人胃癌原位移植瘤模型是目前国际上普遍接受和运用的技术。腔内移植瘤模型及异位移植瘤模型都是建立转移模型的好途径, 优点是靶器官转移灶出现时间快, 但由于并无原发肿瘤, 无法完整模拟原发肿瘤侵袭周围组织的过程, 又被称为旁路侵袭模型。裸鼠原位移植瘤模型需要手术, 缝合等, 相对于其他胃癌动物模型, 具有较高的难度, 尽管裸鼠原位移植瘤模型存在着许多技术难点, 但因其移植瘤与临床胃癌在形态学、组织学类型、生物学特性上高度一致, 具有人胃癌转移的相似性, 故对进

行肿瘤标记物、基因突变等研究,临床指导意义较大,是目前国际上普遍承认和运用的人癌侵袭转移瘤模型<sup>[18]</sup>。本次试验观察到健脾养正消癥方在体内环境下亦能抑制裸鼠原位移植瘤及肝转移灶。笔者采用PCR技术检测了裸鼠种植瘤原位癌及其肝转移灶的侵袭转移相关基因表达的情况。根据具体结果来看,健脾养正消癥方对原位移植瘤及肝转移灶的MMP-2, MMP-9, MMP-14, VEGF的mRNA的表达随着给药浓度的上升出现下降,而RECK的mRNA的表达随着浓度的上升而上升,具有统计学意义( $P < 0.01$ )。Western blot法观察健脾养正消癥方作用后侵袭转移相关蛋白的表达,与空白对照组相比,P-STAT3, MMP-9, MMP-14, VEGF的条带结果提示中药剂量浓度越高,蛋白表达量越低,RECK的条带则是中药剂量浓度越高,蛋白表达量越高。

综上所述,健脾养正消癥方作用于裸鼠胃癌移植瘤及肝转移灶模型时能够有效抑制胃癌移植瘤及肝转移灶的生长,其机制可能是通过下调P-STAT3, MMP-2, MMP-9, MMP-14, VEGF因子,上调RECK因子表达来起到抑制肿瘤侵袭转移。当然,机体内肿瘤组织的生长与调节是一个复杂、多因素共同作用或调节的作用,要完全清楚其中机制还需要更深入的研究。

#### [参考文献]

[1] Katherine D C, Alfred I N. Epidemiology of gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(3): 354-362.

[2] Parkin D M, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.

[3] 孙季娣, 牧人, 周有尚, 等. 中国胃癌死亡率20年变化情况分析及其发展趋势预测[J]. 中华肿瘤学杂志, 2004, 26(1): 4-9.

[4] 陈玉超, 刘沈林, 王瑞平, 等. 健脾养正消癥汤改善晚期胃癌患者化疗后生活质量84例临床研究[J]. 江苏中医药杂志, 2013, 45(6): 18-20.

[5] 胡守友, 刘沈林, 吴坚, 等. 健脾消癥方对人胃癌细胞MGC-803凋亡和细胞周期的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(12): 2342-2344.

[6] Gassman P, Enns A, Haler J. Role of tumor cell adhesion and migration in organ-specific metastasis formation[J]. Onkologie, 2004, 27(6): 577-583.

[7] 范金兰, 王伟萍, 吴小华. 基质金属蛋白酶释放与火花的研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2002, 12(3): 269-272.

[8] Crompton A M, Kim D H. From ONYX-015 to armed vaccinia viruses the education and evolution of oncolytic virus development[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2007, 7(2): 133-139.

[9] 范德荣, 林瑞奋, 林欣, 等. 胃癌患者舌象与病机分析[J]. 中医杂志, 1991, 32(10): 34-37.

[10] 崔闽鲁, 林瑞福. 胃脘痛内镜检查与中医舌象证型关系探讨——附395例分析[J]. 福建中医药, 1991, 22(2): 25-26.

[11] 郑坚, 顾纛, 周洁, 等. 健脾中药对进展期胃癌生存期及转移复发状况的作用[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 17(3): 16-18.

[12] 宋家驹. 健脾中药抗胃癌术后转移的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(22): 2956-2957.

[13] 王杰军, 高勇, 许青. 肿瘤转移机制及诊疗进展[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2005: 217-218.

[14] 邱佳信, 唐莱娣, 杨金坤, 等. 健脾补肾中药对肿瘤成因多阶段学说中起始和启动的影响[J]. 中国医药学报, 1993, 8(5): 16-19.

[15] 聂克, 李昕, 中医不同治则代表方药对人胃癌BGC-803细胞株增殖的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2007, 31(3): 239-241.

[16] 舒鹏, 刘沈林. 参芪健胃汤对胃癌患者MDR1-mRNA(多药耐药基因)、LRP(肺耐药蛋白)的逆转作用[J]. 湖南中医杂志, 2008, 24(5): 1-3.

[17] 李容. 血管内皮生长因子与肿瘤治疗[J]. 国外医学: 生理、病理科学与临床分册, 2002, 22(6): 475-477.

[18] 哈尼. 裸鼠荷人胃癌模型的建立及病理特征探讨[D]. 天津: 天津医科大学, 2012.

[责任编辑 邹晓翠]