

清燥救肺汤对结肠癌侵袭转移相关蛋白 NF- κ B, VEGF, VEGFR-1, MMP-9 表达的影响

谢斌, 谢雄, 余功, 朱卫丰, 刘红宁*
(江西中医药大学, 南昌 330004)

[摘要] 目的:探讨清燥救肺汤对荷 CT26 小鼠结肠癌增殖及侵袭转移相关蛋白核转录因子- κ B(nuclear transcription factor kappa B, NF- κ B), 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 血管内皮细胞生长因子受体-1(vascular endothelial growth factor receptor-1, VEGFR-1), 基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein-9, MMP-9)表达的影响。方法:将 50 只雄性 BALB/c 小鼠,随机分为模型组,化疗[50 mg·kg⁻¹·(2 d)⁻¹]组,清燥救肺汤高、中、低剂量(15.2, 7.6, 3.8 g·kg⁻¹·d⁻¹)组,每组 10 只。小鼠右腋下注射 CT26 细胞建立结肠癌小鼠模型,清燥救肺汤组以相应剂量造模前 2 周开始灌胃给药,造模后化疗组以 5-氟尿嘧啶[5-FU, 50 mg·kg⁻¹·(2 d)⁻¹]腹腔注射给药,模型组以等体积生理盐水灌胃给药,造模后 2 周后处死各组小鼠并取瘤,称重计算抑瘤率,蛋白免疫印迹法(Western blot)检测 NF- κ B, VEGF, VEGFR-1 及 MMP-9 蛋白表达。结果:与模型组比较,清燥救肺汤高、中剂量组瘤重显著减小($P < 0.01$)。化疗组及清燥救肺汤高、中、低剂量组抑瘤率分别为 83.90%, 60.98%, 44.39%, 21.46%。与模型组比较,清燥救肺汤高、中剂量组 NF- κ B 及 VEGF 蛋白表达明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组比较,清燥救肺汤高、中、低剂量组 VEGFR-1 及 MMP-9 蛋白表达明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论:清燥救肺汤可能通过降低 NF- κ B, VEGF, VEGFR-1, MMP-9 蛋白表达,发挥抑制荷 CT26 小鼠结肠癌细胞增殖及侵袭转移的功效。

[关键词] 清燥救肺汤; 结肠癌; 核转录因子- κ B; 血管内皮生长因子; 血管内皮细胞生长因子受体-1; 基质金属蛋白酶-9

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2017)17-0110-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017170110

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170526.1048.062.html>

[网络出版时间] 2017-05-26 10:48

Effect of Qingzao Jiufei Tang on Expressions of Invasion and Metastasis-related Proteins NF- κ B, VEGF, VEGFR-1, MMP-9 in Colon Carcinoma

XIE Bin, XIE Xiong, YU Gong, ZHU Wei-feng, LIU Hong-ning*
(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the effect of Qingzao Jiufei Tang on proliferation, invasion and metastasis-related proteins nuclear transcription factor-kappa B (NF- κ B), vascular endothelial growth factor (VEGF), vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1), matrix metalloprotein-9 (MMP-9) expression in CT26 mice colon cancer cells. **Method:** A total of 50 male BALB/c mice were randomly divided into model group, chemotherapy group [50 mg·kg⁻¹·(2d)⁻¹], high, medium and low-dose groups (15.2, 7.6, 3.8 g·kg⁻¹·d⁻¹), with 10 mice in each group. The colon cancer model was established by right axillary injection with CT26 cells. Qingzao Jiufei Tang group was given the corresponding dose of drug two weeks before modeling, 5-FU

[收稿日期] 20170110(010)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81260523);江西省教育厅科技项目(GJJ150833);江西省研究生创新基金项目(YC2015-S351)

[第一作者] 谢斌,博士,副教授,从事中医药抗肿瘤研究,Tel:0791-87144970,E-mail:872844150@qq.com

[通讯作者] *刘红宁,博士,教授,从事滋阴抗肿瘤研究,E-mail:13803506857@139.com

group [$50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot (2 \text{ d})^{-1}$] and model group (same volume of saline) started injection after modeling. Two weeks later, all of the mice were put to death, and tumor tissues were collected and weighed. We detected the expressions of NF- κ B, VEGF, VEGFR-1, MMP-9 by the Western blot method. **Result:** The tumor weights of the high-dose group and the medium-dose group were decreased, compared with model group ($P < 0.01$). The tumor inhibition rates of the chemotherapy group and high, middle and low-dose groups were 83.90%, 60.98%, 44.39%, 21.46%. Compared with model group, the protein expressions of NF- κ B and VEGF were significantly reduced, with significant differences between them ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with model group, the protein expressions of VEGFR-1 and MMP-9 were significantly lower in high, medium and low-dose groups, with significant differences between them ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Qingzao Jiufei Tang can reduce the protein expressions of NF- κ B, VEGF, VEGFR-1, MMP-9, and inhibit the invasion and metastasis of colon cancer cells in CT26 mice.

[Key words] Qingzao Jiufei Tang; colon cancer; nuclear transcription factor-kappa B (NF- κ B); vascular endothelial growth factor (VEGF); vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1); matrix metalloprotein-9 (MMP-9)

结肠癌 (colon cancer) 是常见的消化道恶性肿瘤之一, 在过去 10 年里, 结肠癌外科手术取得了很大的进步, 但在接受根治性手术后的患者中, 仍有 1/3 的患者伴有区域性淋巴结转移, 1/4 患者虽不伴有区域淋巴结转移, 但仍存在高危复发因素^[1], 亟需寻求有效、不良反应小且能阻止癌细胞转移的治疗方法。结肠癌的侵袭转移是通过基因表达实现的, 这种基因的表达通过特定转录因子转录进行, 其中核转录因子- κ B (NF- κ B) 是一类重要的转录激活蛋白, 广泛存在于细胞内, 参与肿瘤的侵袭转移。肿瘤的生长、浸润、转移依赖于肿瘤内新生血管的形成, 新生血管不仅为肿瘤组织提供足够的营养和氧, 还提供大量的生长因子, 促使肿瘤迅速生长^[2]。血管生成是一个复杂的过程, 有诸多分子共同参与, 血管内皮生长因子 (VEGF), 血管内皮细胞生长因子受体-1 (VEGFR-1) 便是其中的重要蛋白^[3]。结肠癌细胞的浸润和转移包括黏附、降解和移动的过程。结肠癌细胞首先从原发灶脱离, 黏附在细胞外基质上, 然后降解基质, 并穿过降解的基质进行移动。在此过程中, 基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 对肿瘤的侵袭活动起决定作用^[4,6]。由此可见, NF- κ B, VEGF, VEGFR-1, MMP-9 表达均是结肠癌侵袭重要的转移相关蛋白。

清燥救肺汤出自《医门法律》卷四, 具有显著抗肺癌功效^[7,8], 中医认为“肺与大肠相表里”, 尚未见该方抗结肠癌研究相关报道; 且经前期实验研究表明, 清燥救肺汤能显著抑制结肠癌增殖。本研究拟通过建立荷 CT26 结肠癌小鼠模型, 观察侵袭转移相关蛋白 NF- κ B, VEGF, VEGFR-1, MMP-9 表达的

变化, 进一步探索该方对结肠癌侵袭转移的功效。

1 材料

1.1 药物 清燥救肺汤组成: 桑叶 (霜) 9 g, 石膏 12 g, 炙甘草 3 g, 党参 12 g, 阿胶 9 g, 麦冬 10 g, 苦杏仁 9 g, 枇杷叶 9 g, 购于江西省中医院中药房, 由江西中医药大学国家工程中心冯育林教授鉴定为正品。将以上中药加 10 倍量清水浸泡 1 h 后, 煎煮, 水沸后以小火煎 40 min, 过滤; 第 2 次加 8 倍量的清水煎煮, 水沸后小火煎 40 min, 过滤, 合并滤液, 常压浓缩至 73 mL (即每 1 mL 药液含生药 1 g)。冷却后密封, 4 °C 保存备用。清燥救肺汤高、中、低剂量分别为 15.2, 7.6, 3.8 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。药量计算参照公式^[9], 小鼠剂量 ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) = 标准体重 (kg) \times 人的剂量 ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$), 中剂量相当于人临床剂量换算成小鼠剂量。阳性药物为注射用 5-氟尿嘧啶 (5-FU, 美国 Sigma 公司, 批号 SHD-2013-11-19-2916), 0.2 g/瓶, 25 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot (2 \text{ d})^{-1}$ 。

1.2 动物和瘤株 SPF 级雄性 BALB/c 小鼠 50 只, 体重 (20 \pm 2) g, 购自常州卡文斯实验动物有限公司, 合格证号 SCXK (苏) 2011-0003。小鼠 CT26 结肠癌原代细胞, 购自 ATCC 细胞库, 编号 CL-0071。本实验经江西中医药大学实验动物伦理委员会审查批准。

1.3 试剂 胎牛血清 (杭州四季青生物工程公司, 批号 140409); DMEM 高糖培养基 (美国 Thermo 公司, 批号 NZG1173); 抗兔/鼠通用型免疫组化试剂盒 (美国 Dako Denmark A/S 公司, 批号 20140425); NF- κ B, VEGF, VEGFR-1, MMP-9 一抗 (美国 Proteintech 公司, 批号分别为 00017138, 19003-1-

AP,00017012,00020746);二抗 HRP 标记山羊抗兔(中国谷歌生物公司,批号 20140415); β -肌动蛋白(β -actin,中国康为有限公司,批号 66009-1-AP)。

1.4 仪器 DMI3000B 型倒置显微镜(德国 Leica 公司),RM2016 型切片机(上海徕卡仪器有限公司),WD-9405A 型脱色摇床(北京六一仪器厂),XSP-C204 型普通光学显微镜(重庆光电仪器有限公司),PowerPacTM 型电泳仪及转膜仪(美国 Bio-Rad 公司),Fluor Chem M 型凝胶成像系统(美国 PS 公司)。

2 方法

2.1 CT26 结肠癌细胞培养 将 CT26 结肠癌细胞置于 37 °C 5% CO₂ 培养箱中,用含体积分数 10% FBS 的 DMEM 培养基贴壁培养。取最佳生长状态的 CT26 结肠癌细胞,用无菌生理盐水调节密度至 5 × 10⁶ 个/mL。以 0.2 mL/只接种于小鼠腋下,皮下无菌接种。

2.2 分组及给药 将小鼠随机分为模型组,化疗组,清燥救肺汤高、中、低剂量(15.2,7.6,3.8 g · kg⁻¹ · d⁻¹)组,每组 10 只。模型组接种 24 h 后,以 0.2 mL 生理盐水灌胃,2 次/d(*bid*);化疗组接种 24 h 后,以 5-FU 50 mg · kg⁻¹ · (2 d)⁻¹ 腹腔注射;清燥救肺汤高、中、低剂量(15.2,7.6,3.8 g · kg⁻¹ · d⁻¹)组造模前 2 周即开始按相应剂量灌胃给药,造模后继续给药 2 周。造模结束后,处死各组小鼠,取瘤组织,称取小鼠瘤重,并计算抑瘤率,做蛋白检测。

2.3 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测移植瘤组织中 NF- κ B,VEGF,VEGFR-1,MMP-9 蛋白表达 取适量结肠癌组织,加入适量含 PMSF 及蛋白磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液,放冰上裂解 30 min;4 °C,12 000 r · min⁻¹ 离心 15 min;取上清液,用 BCA 法测定蛋白浓度。加上样缓冲液,105 °C 变性 5 min。蛋白上样,SDS-PAGE 电泳分离蛋白,将蛋白电转移至 PVDF 膜上。50 g · L⁻¹ 脱脂奶粉封闭,加入一抗(1:1 000),4 °C 过夜,洗膜后加入二抗,室温反应 1 h,洗膜后进行化学发光,显影,定影。蛋白半定量图像分析采用凝胶成像系统 Fluor Chem M 图像分析软件,分析蛋白条带灰度值,以目的蛋白灰度值/ β -actin 灰度值反映目的蛋白表达半定量水平。

2.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件分析,计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;计数资料计算率,采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 清燥救肺汤对荷 CT26 结肠癌小鼠瘤重的

影响 与模型组比较,清燥救肺汤高、中剂量组及 5-FU 组能显著降低荷瘤小鼠瘤重($P < 0.01$)。表明清燥救肺汤能抑制荷 CT26 结肠癌小鼠细胞生长。化疗组及清燥救肺汤高、中、低剂量组抑瘤率分别为 83.90%,60.98%,44.39%,21.46%。见表 1。

表 1 清燥救肺汤对荷 CT26 结肠癌小鼠瘤重及抑瘤率的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of Qingzao Jiufei Tang on tumor weight and tumor inhibition rate of CT26 colon cancer-bearing mice($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g · kg ⁻¹	瘤重/g	抑瘤率/%
模型	-	2.05 ± 0.27	-
化疗	0.05	0.33 ± 0.14 ¹⁾	83.90
清燥救肺汤	15.2	0.80 ± 0.39 ¹⁾	60.98
	7.6	1.14 ± 0.43 ¹⁾	44.39
	3.8	1.61 ± 0.44 ¹⁾	21.46

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

3.2 清燥救肺汤对荷 CT26 结肠癌组织 NF- κ B,VEGF 蛋白表达的影响 与模型组比较,清燥救肺汤高、中剂量均可明显降低 NF- κ B,VEGF 蛋白表达($P < 0.05, P < 0.01$);与化疗组比较,清燥救肺汤高剂量可明显降低 NF- κ B,VEGF 蛋白表达($P < 0.05$),与清燥救肺汤低剂量组比较,清燥救肺汤高剂量组可明显降低 NF- κ B,VEGF 蛋白表达($P < 0.05$)。表明清燥救肺汤高剂量可通过降低 NF- κ B,VEGF 蛋白表达,发挥抑制结肠癌细胞生长、侵袭转移的作用。见表 2,图 1。

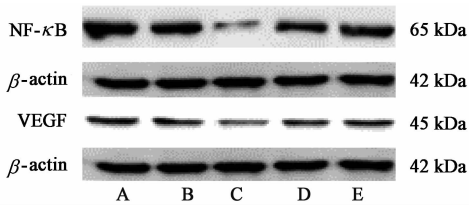
表 2 清燥救肺汤对结肠癌 NF- κ B,VEGF 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of Qingzao Jiufei Tang on protein expressions of NF- κ B and VEGF in colon cancer($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g · kg ⁻¹	NF- κ B/ β -actin	VEGF/ β -actin
模型	-	1.136 ± 0.212	1.097 ± 0.312
化疗	0.05	0.928 ± 0.139	0.932 ± 0.113
清燥救肺汤	15.2	0.522 ± 0.181 ^{2,3,5)}	0.438 ± 0.061 ^{2,4,5)}
	7.6	0.757 ± 0.123 ¹⁾	0.688 ± 0.162 ¹⁾
	3.8	0.853 ± 0.103	0.834 ± 0.152

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与化疗组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$;与清燥救肺汤低剂量组比较⁵⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

3.3 清燥救肺汤对荷 CT26 结肠癌组织 VEGFR-1,MMP-9 蛋白表达的影响 与模型组比较,清燥救肺汤高、中、低剂量及化疗组均可明显降低 VEGFR-1,MMP-9 蛋白表达($P < 0.05, P < 0.01$);与化疗组比较,清燥救肺汤高、中剂量可明显降低 VEGFR-1,



A. 模型组; B. 化疗组; C. 清燥救肺汤高剂量组; D. 清燥救肺汤中剂量组; E. 清燥救肺汤低剂量组(图 2 同)

图 1 各组小鼠结肠癌组织 NF- κ B, VEGF 蛋白表达电泳
Fig. 1 Comparison of NF- κ B and VEGF protein expressions in CT26 colon cancer-bearing mice

MMP-9 蛋白表达 ($P < 0.05, P < 0.01$), 与清燥救肺汤低剂量组比较, 清燥救肺汤高剂量组可明显降低 VEGFR-1, MMP-9 蛋白表达 ($P < 0.05$)。说明清燥救肺汤高、中、低剂量可通过降低 VEGFR-1 及 MMP-9 蛋白表达, 调控结肠癌细胞的侵袭转移。见表 3, 图 2。

表 3 清燥救肺汤对结肠癌 VEGFR-1, MMP-9 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of Qingzao Jiufei Tang on protein expressions of VEGFR-1 and MMP-9 in colon cancer ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	VEGFR-1/ β -actin	MMP-9/ β -actin
模型	-	1.345 \pm 0.195	1.208 \pm 0.213
化疗	0.05	1.046 \pm 0.181 ¹⁾	1.048 \pm 0.209 ¹⁾
清燥救肺汤	15.2	0.510 \pm 0.085 ^{2,4,5)}	0.390 \pm 0.130 ^{2,4,5)}
	7.6	0.698 \pm 0.122 ^{2,3)}	0.624 \pm 0.134 ^{2,3)}
	3.8	0.840 \pm 0.116 ²⁾	0.767 \pm 0.139 ¹⁾

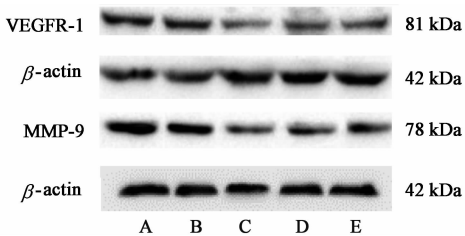


图 2 各组小鼠结肠癌组织 VEGFR-1, MMP-9 蛋白表达电泳
Fig. 2 Comparison of VEGFR-1 and MMP-9 protein expressions in CT26 colon cancer-bearing mice

4 讨论

结肠癌是最常见的胃肠道恶性肿瘤之一, 是消化道癌症造成死亡的第一位原因^[10]。临床上中医药治疗结肠癌比西医治疗副作用小, 且经济有效。清燥救肺汤为清代名医喻嘉言清热润燥代表方, 主治燥热伤肺重症, 临床常用于肺癌治疗并为名老中医推崇^[11-12], 结合中医“肺与大肠相表里”理论, 本研究首次尝试将该方用于结肠癌转移相关研究,

前期预实验及本研究已证实该方具有显著抑制结肠癌增殖的作用, 但对结肠癌侵袭转移机制尚不清楚。

在结肠癌中, NF- κ B 是一类重要的转录激活因子, 处于持续性激活状态时, 激活后 NF- κ B 进入细胞核, 与特异蛋白结合, 最后转录、产生、释放各种细胞因子, 参与结肠癌的发生发展, 侵袭转移; 研究表明 NF- κ B 与肿瘤的发生、增殖、血管新生、侵袭转移密切相关^[13-14]。NF- κ B 活化后可与 VEGF 相结合间接上调其表达, VEGF 是现在公认最重要也是最有效的一种高度特异性促血管内皮生长的细胞因子, 能增加细胞通透性, 特异性地作用于血管内皮细胞, 参与肿瘤血管的新生, 对肿瘤的生长、侵袭转移起着重要作用^[15-16]。说明 NF- κ B, VEGF 均是结肠癌侵袭转移的重要相关蛋白。

VEGFR-1 为血管内皮细胞生长因子受体 (VEGFR) 中的一种酪氨酸激酶跨膜蛋白, 主要分布在血管内皮细胞内, 与 VEGF 结合后, 通过特定的信号传导途径刺激新生血管的形成, 从而促进肿瘤内皮细胞的增殖和侵袭迁移^[17]。

MMP-9 是细胞外基质金属蛋白酶 (MMPs) 家族中重要的成员之一, 可以通过降解细胞外基质蛋白中的胶原和非胶原成分而导致广泛的组织损伤, 从而导致肿瘤的侵袭和转移。相关研究表明, MMP-9 表达升高可提高结肠癌血管新生, 促进结肠癌的侵袭转移能力^[18]。激活 NF- κ B 能增加其下游靶分子 MMP-9 蛋白的表达, 从而促进肿瘤的迁移、侵袭^[19]。表明 VEGFR-1, MMP-9 均是肿瘤侵袭、转移的关键相关蛋白。

本实验结果显示, 清燥救肺汤高、中剂量均可明显降低瘤重及 NF- κ B, VEGF 蛋白表达; 清燥救肺汤高、中、低剂量及化疗药均可明显降低 VEGFR-1, MMP-9 蛋白表达。由此可知, 清燥救肺汤能抑制荷 CT26 结肠癌增殖, 其机制可能通过降低 NF- κ B, VEGF, VEGFR-1, MMP-9 蛋白的表达, 发挥抑制荷 CT26 小鼠结肠癌细胞侵袭转移的功效。

[参考文献]

[1] 梅宁卓, 韩宇, 白玉贤. 结肠癌术后辅助治疗的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(4): 376-380.
[2] 吕畅, 王红芳, 阎雪莹. 以血管内皮生长因子及其受体为靶点的抗肿瘤药的研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(3): 1851-1853.
[3] 何小平, 朱人敏. 肿瘤血管生成与抗血管生成基因治疗的进展[J]. 医学研究生学报, 2005, 18(6): 559-563.
[4] Georgiolos A, Batistatou A, Bonitsis N, et al. The role of

- intercellular adhesion molecule-1 in head and neck cancer[J]. *Exp Oncol*, 2006, 28(4): 270-274.
- [5] 徐艳冰. 丙泊酚通过下调信号通路抑制食管癌细胞增殖[D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [6] 王祥宇, 郑燕, 鲁明. 等. 肿瘤代谢与肿瘤转移[J]. *复旦学报: 医学版*, 2016, 43(1): 86-93.
- [7] 邓珊, 胡兵, 沈克平. 大肠癌中医病机与治疗研究[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2012, 14(4): 1858-1862.
- [8] 谢雄, 谢斌, 饶斌, 等. 肺癌阴虚证型特点及补肺阴选方参考[J]. *江西中医药大学报*, 2015, 27(6): 8-10.
- [9] 陈奇. *中药药理研究方法学*[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 445.
- [10] Siegel R, MA J, ZOU Z, et al. Cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9-29.
- [11] 武鹏鹏. 张培宇主任中医治疗肺癌的经验总结及思路探讨[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [12] 顾格波, 王逊, 何立丽, 等. 孙桂芝教授治疗肺癌常用方剂浅析[J]. *世界中西医结合杂志*, 2013, 8(2): 187-189.
- [13] Aranha M M, Borralho P M, Ravasco P, et al. NF- κ B and apoptosis in colorectal tumorigenesis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2007, 37(5): 416-424.
- [14] Sasic D, Richardson J A, YU K, et al. Twist regulates cytokine gene expression through a negative feedback loop that represses NF- κ B activity[J]. *Cell*, 2003, 112(2): 169-180.
- [15] 朱祖安, 刘莹, 崔涛, 等. NF- κ B及淋巴转移相关蛋白在结肠癌中的表达及其临床意义[J]. *山东医药*, 2007, 47(32): 28-30.
- [16] 龚晓燕, 保永亮, 黄金玲. 血管内皮生长因子与肿瘤侵袭转移[J]. *安徽医药*, 2013, 17(1): 3-5.
- [17] 陈川, 俞德超, 滕理送. 以VEGF/VEGFR为靶点的抗肿瘤药物的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2007, 14(3): 291-295.
- [18] CHEN X, SU Y, Fingleton B, et al. Increased plasma MMP-9 in integrin alpha1-null mice enhances lung metastasis of colon carcinoma cells[J]. *Int J Cancer*, 2005, 116(1): 52-61.
- [19] 徐春燕, 黄杰安, 覃蒙斌, 等. NIBP在结肠癌细胞中通过调控NF- κ B信号通路促进MMP2、MMP9表达[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(11): 1752-1755.

[责任编辑 张丰丰]