

茶多酚对 Lewis 肺癌小鼠移植瘤 MMP-2、TIMP-2 表达的影响 *

王 婧^{1,2} 陈信义^{1,2} 侯 丽^{1,2,Δ} 刘朝阳³ 陆鸿飞^{1,2} 刘 伟^{1,2}

(1 北京中医药大学东直门医院肿瘤血液科 北京 100700 ;

2 教育部、北京市重点实验室(中医内科学) 北京 100700 3 中国医学科学院肿瘤医院 北京 100021)

摘要 目的:观察茶多酚对肺癌小鼠移植瘤基质金属蛋白酶-2(MMP-2)及其相应的组织金属蛋白酶抑制剂-2(TIMP-2)表达的影响,探讨茶多酚抗新生血管生成的效应机制。方法:建立 57 小鼠肺癌移植瘤模型,测定茶多酚低、高剂量组以及茶多酚联合沙利度胺组的肿瘤抑制率,并且采用免疫组化法检测各组 MMP-2、TIMP-2 表达水平以及 MMP-2/TIMP-2 比值,以探讨其抗肿瘤的分子机制。结果:实验表明,茶多酚有如下作用:①沙利度胺组、茶多酚低剂量组、茶多酚高剂量组、茶多酚低剂量联合沙利度胺组、茶多酚高剂量联合沙利度胺组的肿瘤抑制率分别为 17.26%、16.94%、20.81%、21.94%和 44.32%,茶多酚高剂量联合沙利度胺组与模型组瘤重比较,有统计学意义($P<0.05$);②茶多酚各组及联合用药各组能下调肿瘤组织 MMP-2 蛋白表达,茶多酚高剂量联合沙利度胺组能上调 TIMP-2 蛋白表达,与模型对照组比较,均具有统计学意义($P<0.05$);③用药各组 MMP-2/TIMP-2 比值均有所下降,茶多酚各组明显降低,茶多酚大剂量联合沙利度胺组比值下降最为显著。结论:茶多酚高剂量联合沙利度胺组对肺癌有明显抑制作用。其机制可能与下调 MMP-2 表达、上调 TIMP-2 表达、调整 MMP-2/TIMP-2 比值失衡状态,从而抗肺癌新生血管生成相关。

关键词 茶多酚 肺癌 基质金属蛋白酶-2 组织金属蛋白酶抑制剂-2

中图分类号:Q95-3 R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)10-1837-05

Effects of Tea Polyphenols on the Expression of MMP-2 and TIMP-2 in Lewis Lung Carcinoma Xenografted in C57BL/6 Mice*

WANG Jing^{1,2}, CHEN Xin-yi^{1,2}, HOU Li^{1,2,Δ}, LIU Chao-yang³, LU Hong-fei^{1,2}, LIU Wei^{1,2}

(1 Department of Oncology and Hematology, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700, China; 2 Ministry of Education and Beijing Municipal Key Laboratory, Chinese Internal Medicine Laboratory, Beijing 100700, China; 3 Cancer Institution, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of Tea Polyphenols (TP) on the expression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and its corresponding tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) in Lewis lung cancer xenograft in mice, so as to explore TP's anti-angiogenesis mechanism. **Methods:** Lewis lung carcinoma was successfully implanted in 48 C57BL/6 mice, which were then randomly divided into six groups namely model control group, Thalidomide control group, TP low-dose group, TP high-dose group, TP low-dose combined with Thalidomide group and TP high dose combined with Thalidomide group. Tumor inhibition rates of these groups were examined, while MMP-2 and TIMP-2 expression was detected applying immunohistochemical technique and MMP-2/TIMP-2 ratio was calculated, in order to investigate the molecular mechanism of TP's anti-tumor effect. **Results:** According to our study, TP was proved to have the following effects: (1) The tumor inhibition rates of Thalidomide control group, TP low-dose group, TP high-dose group, TP low-dose plus Thalidomide group and TP high dose plus Thalidomide group were 17.26%, 16.94%, 20.81%, 21.94%, 44.32% respectively. Compared with model control group, the tumor inhibition rate rise in TP high dose plus Thalidomide group was of statistical difference ($P<0.05$). (2) Compared with model control group, the expression of MMP-2 was significantly down-regulated in all four groups containing TP ($P<0.05$), while TIMP-2 expression in TP high dose plus Thalidomide group was up-regulated ($P<0.05$). (3) The MMP-2/TIMP-2 ratio was reduced in every treatment group, and the ratio of TP high dose plus Thalidomide group was most obviously decreased. **Conclusion:** TP high dose plus Thalidomide can significantly inhibit Lewis lung cancer growth. And one of its possible mechanisms is to down-regulate MMP-2 expression, up-regulate TIMP-2 expression, reduce MMP-2/TIMP-2 ratio to normal range, thus play a important role in anti-angiogenesis process.

Key words: Tea polyphenols; Lewis lung carcinoma; MMP-2; TIMP-2

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3 R734.2 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)10-1837-05

* 基金项目 北京中医药大学自主选题项目(2009JYBZZ-JS067)

作者简介:王婧(1984-)女,中西医结合临床专业 2010 级博士研究生,研究方向:中西医结合治疗恶性肿瘤应用研究

△通讯作者:侯丽(1969-)女,副主任医师,研究方向:中西医结合治疗恶性肿瘤临床与应用基础研究

电话:010-84013127 E-mail:houli1203@126.com

(收稿日期:2011-10-10 接受日期:2012-10-30)

肺癌新生血管生成包括肿瘤各种成分释放多种血管生成因子、血管内皮细胞(EC)出现形态学改变、EC和肿瘤细胞释放蛋白溶酶以降解毛细血管基底膜和周围的细胞外基质(ECM)而引起细胞外基质重塑、EC从毛细血管后微静脉迁徙出来形成血管新芽、EC增殖、肿瘤微血管分化和成型六大步骤。而基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、组织金属蛋白酶抑制剂-2(TIMP-2)的表达水平以及MMP-2/TIMP-2的动态平衡,与MMPs分解血管基底膜和细胞外基质环节密切相关^[1],对肺癌新生血管生成起着重要调节作用。在既往研究中,我们发现茶多酚(Tea Polyphenols, TP)不仅可以杀伤肿瘤细胞、诱导细胞凋亡,还具有抗肿瘤新生血管生成作用^[2-5]。为进一步探究茶多酚抗肺癌新生血管生成的效应及机制,我们建立Lewis肺癌移植瘤模型,研究茶多酚对肺癌移植瘤生长的作用,并观测其对移植瘤的MMP-2、TIMP-2表达的影响。

1 材料

1.1 动物及细胞系

C57BL/6J小鼠48只,6~8周龄,SPF级,雌雄各半,由中国医学科学院肿瘤医院实验动物室繁育并提供。动物生产合格证号:京动许字(1999)第015号;动物合格证号:SCXK京2009-0007,在动物实验中心屏蔽系统辅助洁净层流柜环境中饲养。Lewis肺癌细胞系,由中国医学科学院肿瘤医院检测中心常规保存并提供。

1.2 药物

茶多酚由江西绿康天然产物有限责任公司惠赠,纯度98%;沙利度胺片为常州制药厂有限公司产品,国药准字H32026129,产品批号10060512。

1.3 仪器与试剂

超净工作台系苏州宏瑞净化科技有限公司生产(型号SCW-CJ);实验用离心机系江苏恒瑞制药机械有限公司生产(型号LS150);倒置显微镜系日本NIKON株式会社生产(型号TS100);电热恒温培养箱系黄石市恒丰医疗器械有限公司生产(型号SKP-02.420);包埋机系天津航空机电公司生产(型号BMJ-1);石蜡切片机系天津航空机电公司生产(型号QPJ-1C);奥林巴斯显微镜BX51。兔抗MMP-2抗体、兔抗TIMP-2抗体、兔SP检测试剂盒及DAB显色试剂盒等购自武汉博士德生物工程有限公司。

2 方法

2.1 细胞复苏与接种

液氮罐中取出含有Lewis肺癌细胞的冻存管,放入37℃水浴内,使其溶化,吸取细胞悬液,加入离心管并滴加培养液至10 ml,1000 r/min离心5 min,去上清液,加入PBS液后细胞计数,调整细胞悬液浓度至 1×10^7 个细胞/ml,以0.2 ml接种于小鼠右腋窝皮下,待肿瘤长至体积约为1000 mm³时移植。

2.2 造模及分组

选择生长良好、瘤块无破溃的荷瘤小鼠,脱颈处死,无菌条件下剥离瘤块,用生理盐水洗去血渍,剪开瘤块,清除中心坏死组织,充分匀浆制备瘤细胞悬液,加生理盐水稀释细胞数至 1×10^7 个细胞/ml。取0.2 ml/只,含细胞数 2×10^6 /只。接种于

小鼠右腋窝皮下,接种在30 min内完成。接种后第二天,根据性别分层,按肿瘤体积大小随机分为模型对照组、沙利度胺组、茶多酚低剂量组、茶多酚高剂量组、茶多酚低剂量联合沙利度胺组、茶多酚高剂量联合沙利度胺组共6组,每组8只,称体重编号。

2.3 给药剂量及方法

给药剂量均采用人与动物剂量换算法确定。①模型对照组,生理盐水每天0.2 ml/10g灌胃;②沙利度胺对照组,沙利度胺按76 mg/kg/d(成人常用治疗量600 mg/70kg/d换算)给药,生理盐水配制成浓度3.8 mg/ml,每天0.2 ml/10g灌胃;③茶多酚低剂量组,茶多酚按112.5 mg/kg/d(成人治疗量900 mg/70kg/d换算)给药,生理盐水配置浓度为5.625 mg/ml,每天0.2 ml/10g灌胃;茶多酚高剂量组为低剂量组浓度的三倍;④联合给药组,两药的给药剂量与单用组相同,为保证给药剂量与灌胃体积的一致性,茶多酚配制浓度为225.0 mg/ml,沙利度胺配制浓度为7.6 mg/ml,每天各0.1 ml/10g灌胃。分组当天开始给药,每天一次,连续10天。

2.4 瘤重及肿瘤抑制率

在实验过程中观察小鼠一般情况,用药结束后第二天处死小鼠,取瘤称重,并按如下公式计算肿瘤抑制率:抑制率(%)=[1-(治疗组平均瘤重/对照组平均瘤重)]×100%。

2.5 免疫组化标本制备

取瘤称重后,每组随机选择6只小鼠移植瘤,制备肿瘤组织标本(约1 cm×1 cm×1 cm大小),用10%中性缓冲福尔马林液在室温或4℃条件下固定,在60℃以下环境内经脱水、透明、浸蜡及包埋制成蜡块。

2.6 凋亡相关蛋白检测

组织切片常规脱蜡、水化后,按相关试剂盒说明检测MMP-2、TIMP-2蛋白表达。结果判断:MMP-2、TIMP-2蛋白阳性反应为棕黄色或棕褐色颗粒,主要定位于胞浆。各组每个指标选取肿瘤组织6个组织切片,每片选3个视野,用美国IMAGE-PRO6.2图像分析系统作图像分析,测定光密度(OD)值。

2.7 计算与统计学处理

所有数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用SPSS13.0统计软件进行数据处理。进行单因素方差分析,方差具有齐性时用SNK检验,方差不齐用Tamhane's T2检验进行各组间比较。 $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

3 结果

3.1 瘤重及肿瘤抑制率

沙利度胺组、茶多酚低剂量组、茶多酚高剂量组、茶多酚联合用药组的肿瘤重量均低于对照组,提示对肿瘤具有抑制作用。其中,茶多酚高剂量联合沙利度胺组的肿瘤抑制率为44.32%,与对照组相比,具有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表1。

3.2 MMP-2、TIMP-2检测结果

实验各组MMP-2、TIMP-2、MMP-2/TIMP-2检测结果见表2。由表2可知,MMP-2表达在用药各组均有所降低,而TIMP-2表达在茶多酚用药各组均有所升高。与模型组相比,茶多酚低剂量组、茶多酚高剂量组以及茶多酚高剂量联合沙利度

胺组 MMP-2 表达下降明显,有统计学意义($P<0.01$);在茶多酚低剂量联合沙利度胺组 MMP-2 表达也显著下降($P<0.05$)。与模型组相比,茶多酚大剂量联合沙利度胺组的 TIMP-2 表达明显升高($P<0.01$)。而与沙利度胺组相比,茶多酚低、高剂量组以及茶多酚高剂量联合沙利度胺组 MMP-2 表达显著下降($P<0.05$),茶多酚高剂量联合沙利度胺组的 TIMP-2 表达显著升高($P<0.05$)。在 MMP-2/TIMP-2 比值方面,用药各组比值均有所下降,其中茶多酚低、高剂量组明显降低,茶多酚大剂量联合沙利度胺组 MMP-2/TIMP-2 比值下降最为显著。实验各组 MMP-2、TIMP-2 表达示意图分别见图 1、图 2,其中胞浆棕染为

阳性表达。

4 讨论

肺癌为全球第一大癌症,其发病率与死亡率均居恶性肿瘤首位,其中 80%以上为非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)。近年来,分子生物学和人类基因组学的发展使人们对肺癌的分子机制以及一些生物信号传导通路的认识得到进一步加深;随着分子靶向药物在 NSCLC 治疗中的成功应用,肿瘤治疗已经进入一个以分子靶标为主导的个体化诊疗时代。肺癌脉管系统即是靶向治疗的研究方向之一。早在 20 世

表 1 实验各组肿瘤重量及抑瘤率($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Tumor weight and tumor inhibition rate in all groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Tumor Weight (g)	P	Tumor Inhibition Rate (%)
Model control group	8	1.550± 0.808	—	—
Thalidomide control group	8	1.283± 0.432	0.331	17.26
TP low-dose group	8	1.288± 0.491	0.340	16.94
TP high-dose group	8	1.228± 0.766	0.241	20.81
TP low-dose + Thalidomide group	8	1.210± 0.319	0.217	21.94
TP high-dose + Thalidomide group	8	0.863± 0.353*	0.014*	44.32

注:与模型组相比,* $P<0.05$ 。

Note: Compared with model group, * $P<0.05$.

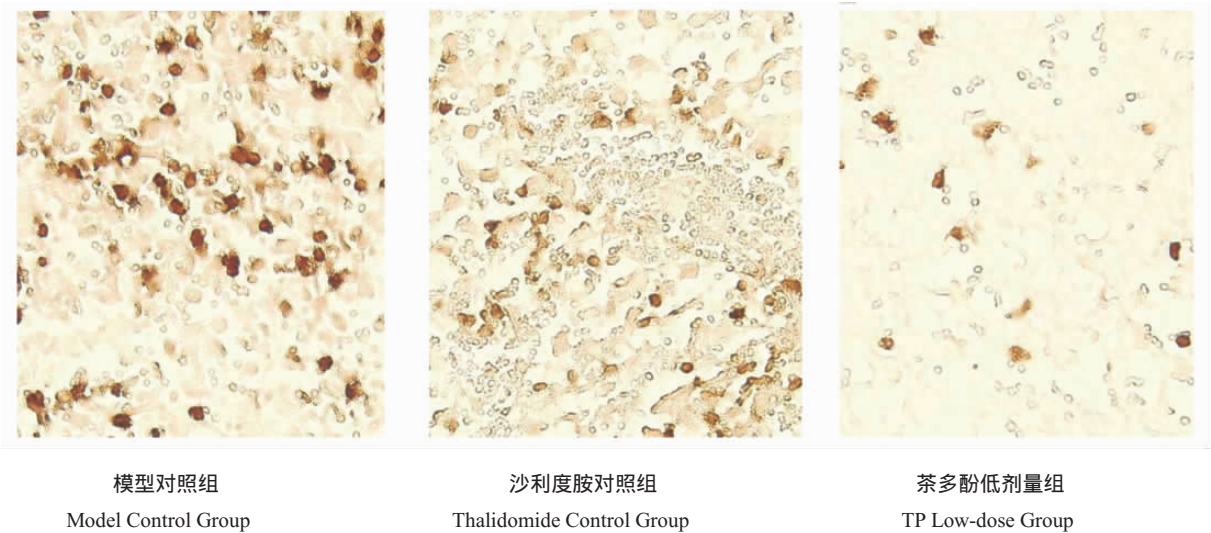
表 2 实验各组 MMP-2、TIMP-2 检测 IOD 值比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Integral Optical Density (IOD) of MMP-2 and TIMP-2 in all groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	MMP-2($\times 10^4$)	TIMP-2($\times 10^4$)	MMP-2/TIMP-2
Model control group	108.09± 25.83	51.71± 30.04	1.24
Thalidomide control group	89.00± 24.72	38.08± 13.44	0.96
TP low-dose group	42.05± 20.70** Δ	96.85± 37.11	0.43
TP high-dose group	44.59± 28.33** Δ	113.54± 45.07	0.44
TP low-dose + Thalidomide group	73.29± 27.76*	118.10± 46.81	0.79
TP high-dose + Thalidomide group	42.86± 26.20** Δ	235.88± 53.00** Δ	0.17

注:与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与沙利度胺组比较, $\Delta P<0.05$ 。

Note: Compared with model group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; compared with Thalidomide group, $\Delta P<0.05$.



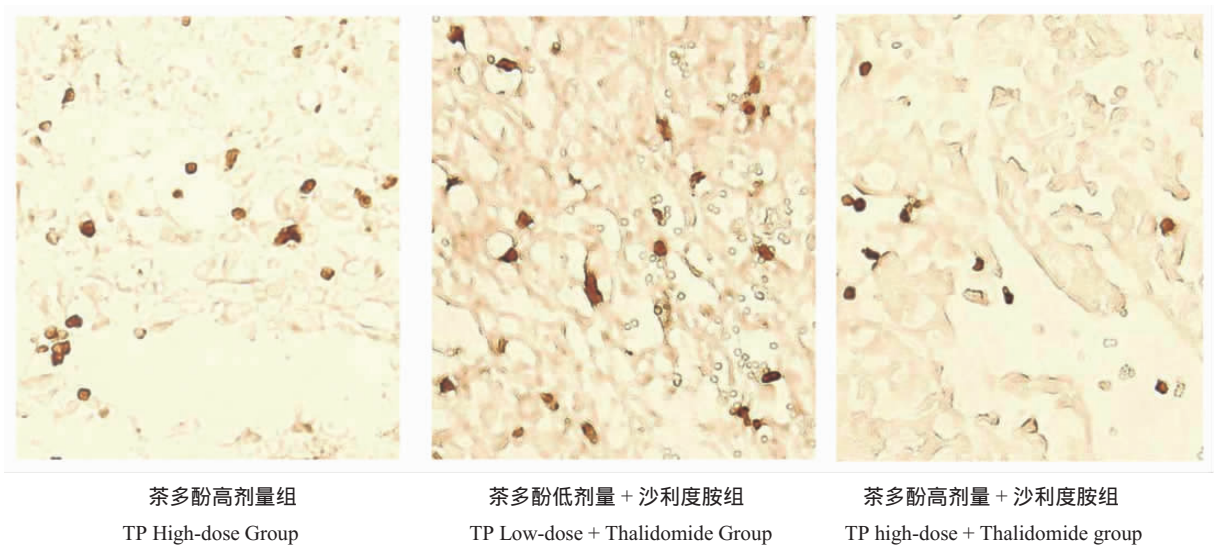


图 1 实验各组 MMP-2 表达示意图 (SP, × 400)

Fig. 1 Expression of MMP-2 in all groups (SP, × 400)

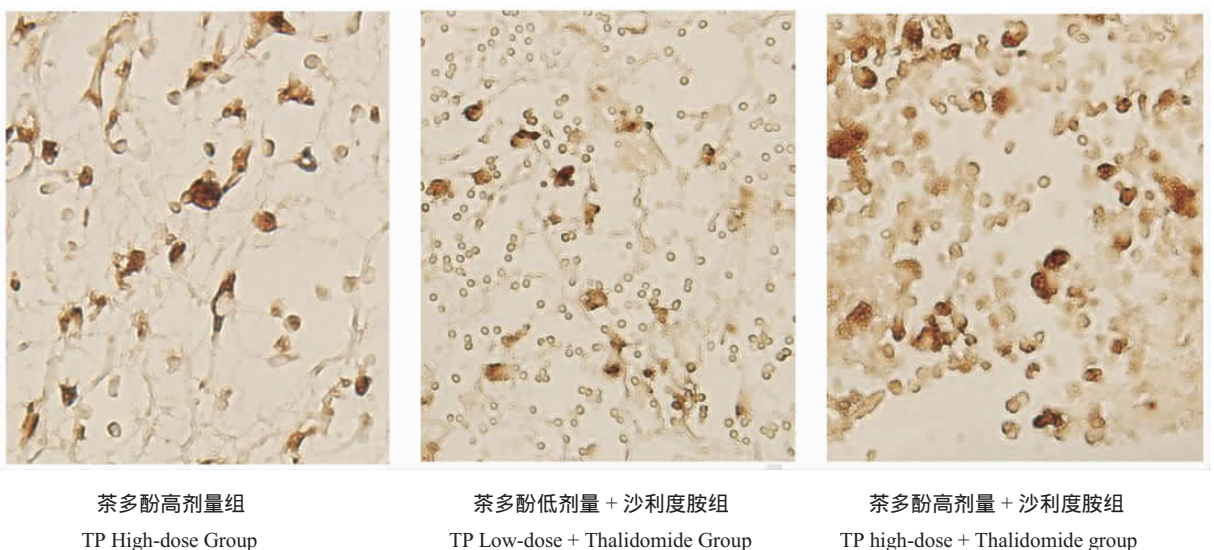
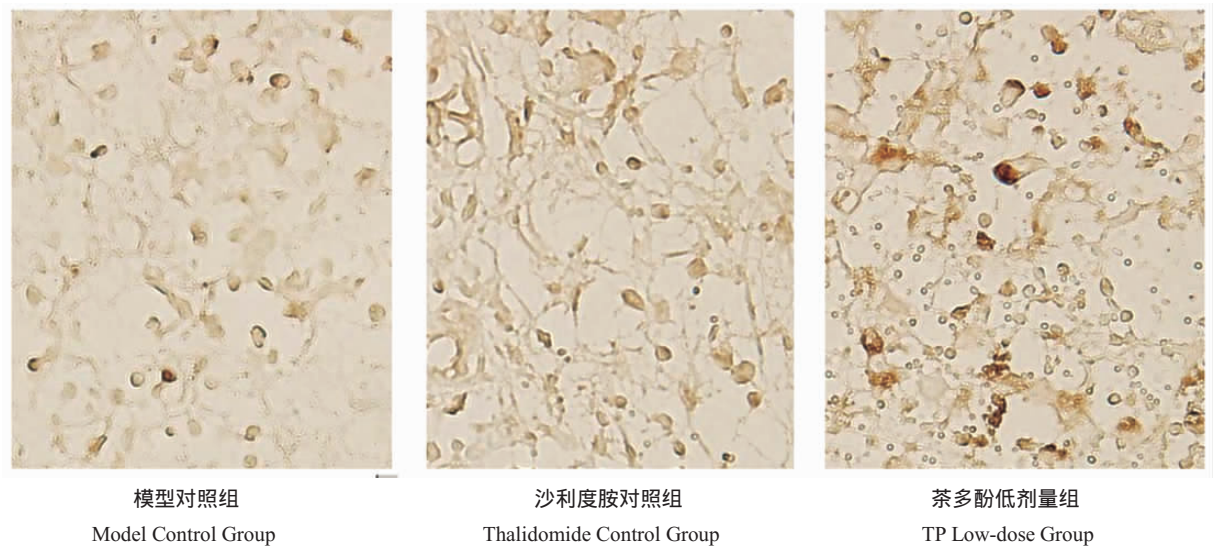


图 2 实验各组 TIMP-2 表达示意图 (SP, × 400)

Fig. 2 Expression of TIMP-2 in all groups (SP, × 400)

纪 70 年代初, Judah Folkman 等首先提出恶性肿瘤生长和转移依赖于肿瘤新生血管的观点, 由此开创了肿瘤血管形成和血管靶向治疗的研究。肿瘤血管生成是指肿瘤组织在已存在微血管床基础上, 以毛细血管为主的新生血管系统芽生与发展过程, 是肿瘤生长和转移的重要病理学基础。肿瘤生长为 $1\sim 2\text{mm}^3$ 时就必须依赖生成新生血管来为肿瘤继续生长提供氧和营养。因此, 抑制肿瘤血管生成就控制了肿瘤的“生命线”, 可抑制其生长、浸润及转移, 从而成为肿瘤靶向治疗的一个新途径。肺脏及肺癌瘤体内血管丰富, 是血管抑制剂应用的最佳靶器官, 因此, 阻止其新生血管生成可以有效地抑制 NSCLC 瘤体的生长。

中药在抗肿瘤新生血管生成方面具有一定的优势^[6-8]。前期研究显示, TP 对移植性 S180 及 EMT6(乳腺癌)小鼠肿瘤有明显的抑制效果, 效应机制之一是下调 VEGF、bFGF 表达, 上调 TIMP-2 表达, 降低肿瘤组织 MVD。同步研究还证实, TP 可特异性地作用于肿瘤血管, 而对正常脏器组织微血管无明显影响, 这表明 TP 是一种特异性肿瘤新生血管抑制剂, 主要对增生旺盛的肿瘤血管有抑制效应^[9]。在对人肺癌 A549 的研究中, 我们发现茶多酚对肺癌同样具有很好的抑制作用, 并能够降低肿瘤组织 MVD, 发挥抗新生血管生成效应^[10], 在此基础上, 本研究以新生血管生成相关的 MMPs 为主线探究其效应机制。

MMPs 是一类含锌的蛋白水解酶, 在肿瘤血管生成过程中, MMP 参与细胞间和基底膜结缔组织的更新和重组。MMP-2 在 MMPs 中分布最广, 可选择性降解基底膜的主要成分—型胶原, 在肿瘤细胞突破基底膜屏障, 产生新生血管、发生浸润与转移的过程中起重要作用。TIMPs 是 MMPs 的天然抑制剂, 其中 TIMP-2 对 MMP-2 具有较高的选择性, 它既可与无活性的 pro-MMP-2 结合, 又能按 1:1 高亲和力与激活的 MMP-2 分子结合, 导致 MMP-2 失活。因此, MMP-2 与 TIMP-2 的相对浓度决定着 MMP-2 胶原降解能力。研究发现, 在肿瘤患者中 MMP-2、TIMP-2 表达水平均有所升高, 但以 MMP-2 升高更为明显, 因此 MMP-2/TIMP-2 比值升高, 打破了 MMP-2 与 TIMP-2 之间相互作用的动态平衡, 从而促进血管生成和肿瘤转移^[11-12]。

本实验采用 C57 小鼠 Lewis 肺癌移植瘤模型, 用免疫组化法检测茶多酚各组及联合沙利度胺组对 MMP-2、TIMP-2 表达水平的影响, 进而探究其抗新生血管生成的效应机制和可能靶点。沙利度胺又称反应停, 近期研究发现它具有抗新生血管生成作用, 其治疗机理与抑制血管内皮生长因子 bFGF 和 VEGF 的表达、抑制 TNF- α 的分泌、降低血管内皮细胞整合素等相关^[13]。本项实验结果表明, 茶多酚大剂量联合沙利度胺可以明显抑制移植瘤生长, 两药联合具有协同作用, 茶多酚各组对肿瘤也有一定抑制作用, 其效应机制可能与茶多酚能够上调 TIMP-2 表达、下调 MMP-2 表达或间接减少 MMP-2 蛋白含量、降低 MMP-2/TIMP-2 比值有关, 茶多酚对 MMP-2 表达的下调作用优于沙利度胺, 茶多酚高剂量联合沙利度胺对 MMP-2 和 TIMP-2 表达的调节作用优于单独用药。此外, 沙利度胺尚可通过其他途径抑制肿瘤生长, 两药协同可以发挥多重靶向抗肿瘤作用。

综上所述, MMPs/TIMPs 在肿瘤细胞过度降解 ECM、突破

基底膜、生成新生血管、促使肿瘤浸润和转移等过程中起着重要作用; 调节 MMPs/TIMPs 平衡是茶多酚抗肺癌效应机制之一。我们将开展更为深入的实验以明确其作用靶点, 并从不同层次探索茶多酚抗肺癌机制, 为推广应用及新药研发提供基础研究依据。

参考文献(References)

- [1] Herbst RS, Hidalgo M, Pierson AS, et al. Angiogenesis inhibitors in clinical development for lung cancer [J]. Semin Oncol, 2002, 29(4 suppl): S66-S77
- [2] 徐力, 侯丽, 刘杰, 等. 茶多酚对移植性 S180 小鼠肿瘤模型抑瘤率的影响[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(12): 718-720
Xu Li, Hou Li, Liu Jie, et al. Tea polyphenols' effects on tumor inhibition rate of xenografted tumor in S180 mice[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2005, 20(12): 718-720
- [3] 陈信义, 张燕明. 茶多酚影响乳腺癌组织 C-Jun 蛋白表达研究[J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(8): 1121-1123
Chen Xin-yi, Zhang Yan-ming. Effect of tea polyphenols on expression of C-Jun in breast cancer [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2007, 7(8): 1121-1123 (In Chinese)
- [4] 武红莉, 陈信义, 韩冷, 等. 茶多酚对人脐静脉内皮细胞增殖和凋亡的实验研究[J]. 北京中医药, 2008, 27(4): 294-295
Wu Hong-li, Chen Xin-yi, Han Leng, et al. Experiments of tea polyphenols' effects on human umbilical vein endothelial cell proliferation and apoptosis[J]. Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine, 2008, 27(4): 294-295 (In Chinese)
- [5] 戴红, 马成杰, 刘朝阳, 等. 茶多酚联合吉非替尼抗肺癌血管生成的初步研究[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(5): 801-806, 828
Dai Hong, Ma Cheng-jie, Liu Chao-yang, et al. Pilot research on the combination of tea polyphenols and gefitinib inhibiting xenografted tumor growth of human lung adenocarcinoma[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2009, 9(5): 801-806, 828(In Chinese)
- [6] 朱世杰, 贾立群, 李佩文. 艾迪注射液抑制肿瘤新生血管形成的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(11): 55-57
Zhu Shi-jie, Jia Li-qun, Li Pei-wen. An experimental study of the anti-angiogenesis effect of Aidi injection[J]. 2008, 14(11): 55-57 (In Chinese)
- [7] 杨国旺, 王笑民, 王征, 等. 固本消瘤胶囊抑制小鼠 Lewis 肺癌生长及抗血管生成研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(5): 50-52
Yang Guo-wang, Wang Xiao-min, Wang Zheng, et al. Inhibition effect and angiogenesis of Gubenxiaoliu capsule on Lewis lung carcinoma of mouse [J]. China Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2004, 10(5): 50-52 (In Chinese)
- [8] 田菲, 贾英杰, 陈军, 等. 肺丸对小鼠移植瘤 VEGF 的表达及肺转移相关性研究[J]. 肿瘤防治杂志, 2004, 11(11): 1141-1143
Tian Fei, Jia Yin-jie, Chen Jun, et al. Study on relationship between vascular endothelial growth factor of tumor and the degree of lung metastasis with Feiyiwan in mice [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2004, 11(11): 1141-1143 (In Chinese)
- [9] 张燕明, 陈信义, 徐力. 茶多酚干预乳腺癌组织及重要器官血管生成相关因子表达研究 [J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(10): 1441-1444
Zhang Yan-ming, Chen Xin-yi, Xu Li. The effect of tea polyphenols on expression of tumor blood vessels related factors in tumor tissues and vital organs of implanted breast cancer [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2007, 7(10): 1441-1444 (In Chinese) (下转第 1857 页)

- 135(3): 662-671
- [7] Park K H, Lee K H, Kim H, et al. The anti-inflammatory effects of ulinastatin in trauma patients with hemorrhagic shock [J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(1): 128-134
- [8] Remmers D E, Wang P, Cioffi W G, et al. Testosterone receptor blockade after trauma-hemorrhage improves cardiac and hepatic functions in males[J]. Am J Physiol, 1997, 273(6 Pt 2): H2919-H2925
- [9] Kan W H, Hsieh C H, Schwacha M G, et al. Flutamide protects against trauma-hemorrhage-induced liver injury via attenuation of the inflammatory response, oxidative stress, and apoptosis [J]. J Appl Physiol, 2008, 105(2): 595-602
- [10] Chima R S, Lamontagne T, Piraino G, et al. C-peptide, a novel inhibitor of lung inflammation following hemorrhagic shock[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2011, 300(5): L730-L739
- [11] Li X, Du JR, Wang W D, et al. Experimental study of effect of tanshinone on artery restenosis in rat carotid injury model [J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2006, 31(7): 580-584
- [12] Jang S I, Kim H J, Kim Y J, et al. Tanshinone IIA inhibits LPS-induced NF-kappaB activation in RAW 264.7 cells: possible involvement of the NIK-IKK, ERK1/2, p38 and JNK pathways[J]. Eur J Pharmacol, 2006, 542(1-3): 1-7
- [13] Gao S, Liu Z, Li H, et al. Cardiovascular actions and therapeutic potential of tanshinone IIA[J]. Atherosclerosis, 2012, 20(1): 3-10
- [14] Li W, Li J, Ashok M, et al. A cardiovascular drug rescues mice from lethal sepsis by selectively attenuating a late-acting proinflammatory mediator, high mobility group box 1 [J]. J Immunol, 2007, 178(6): 3856-3864
- [15] Bai A, Lu N, Guo Y, et al. Tanshinone IIA ameliorates trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced murine colitis [J]. Dig Dis Sci, 2008, 53(2): 421-428

(上接第 1841 页)

- [10] 李元青, 马成杰, 刘朝阳. 茶多酚联合反应停对人肺腺癌 A549 抑制作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(9): 1281-1283
- Li Yuan-qing, Ma Cheng-jie, Liu Chao-yang. Study on inhibitory effect of tea polyphenols combined with Thalidomide on human lung adenocarcinoma A549 [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2007, 7(9): 1281-1283 (In Chinese)
- [11] 李慧梅, 肖伟, 曹爱芳, 等. 肺癌血清基质金属蛋白酶-2 及其组织抑制因子的表达[J]. 肿瘤学杂志, 2008, 14(3): 210-212
- Li Hui-mei, Xiao Wei, Cao Ai-fang, et al. Expression of serum matrix metalloproteinase-2 and its tissue inhibitor in lung cancer [J]. Journal of Oncology, 2008, 14(3): 210-212 (In Chinese)
- [12] 钟国平, 俞万钧, 王玲娣. MMP-2 和 TIMP-2 在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义[J]. 现代实用医学, 2005, 17(10): 604-606
- Zhong Guo-ping, Yu Wan-jun, Wang Ling-di. Expression of MMP-2, TIMP-2 in non-small cell lung carcinoma tissue and their significance [J]. Modern Practical Medicine, 2005, 17(10): 604-606 (In Chinese)
- [13] 梁丹, 宋向群. 沙利度胺在治疗肺癌中的应用 [J]. 肿瘤学杂志, 2008, 14(4): 326-328
- Liang Dan, Song Xiang-qun. Thalidomide in treatment for lung cancer[J]. Journal of Oncology, 2008, 14(4): 326-328 (In Chinese)