

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.15.001

· 基础研究 ·

白花蛇舌草提取物对乳腺癌荷瘤小鼠干预作用的实验研究*

宋 舟 王 宇 卢灿荣 卫 勃 陈 凇[△]

(解放军总医院普通外科 北京 100853)

摘要 目的:明确白花蛇舌草提取物对乳腺癌荷瘤小鼠肿瘤发生发展的干预作用及可能机制,以期为其未来的临床应用提供实验依据。**方法:**选择 12 周龄的雄性 BALB/c 小鼠 30 只,随机等分成 3 组:对照组(Control)、乳腺癌荷瘤小鼠组(BC)和乳腺癌荷瘤小鼠行白花蛇舌草药物治疗组(BC+HD)。BC 组和 BC+HD 组小鼠的右侧肩胛骨注射以 0.2 mL 的 MCF-7 乳腺癌细胞悬液(细胞浓度为 $2 \times 10^7/\text{mL}$),Control 组小鼠注射等量的生理盐水。在 2 周后,对 BC+HD 组小鼠进行白花蛇舌草的灌胃给药,BC 组和 Control 组小鼠灌以等量的生理盐水。在给药的第 21 天后,处死全部小鼠,分析小鼠的体重、总摄食量、肿瘤重量和肿瘤体积,使用酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法定量分析小鼠血清中的白介素-6(interleukin-6, IL-6)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的含量。**结果:**给药 21 天后,BC+HD 组小鼠体重显著高于 BC 组($P < 0.05$),总摄食量、肿瘤重量、肿瘤体积、血清 IL-6 和 VEGF 的含量均显著低于 BC 组($P < 0.05$)。**结论:**白花蛇舌草能够有效改善乳腺癌荷瘤小鼠的营养状况,抑制乳腺癌的发生和发展,可能与其有效降低乳腺癌荷瘤小鼠血清 IL-6 和 VEGF 的含量有关。

关键字: 白花蛇舌草;乳腺癌;荷瘤小鼠;肿瘤体积

中图分类号:R-33;R737.9;R285.5 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)15-2801-05

An Experimental Study on the Therapeutic Effects of Hedyotis Diffusa Extracts on the Breast Cancer in Tumor-bearing Mice*

SONG Zhou, WANG Yu, LU Can-rong, WEI Bo, CHEN Lin[△]

(Department of general surgery, PLA General Hospital, Beijing, 100853, China)

ABSTRACT Objective: To identify the effects and potential mechanisms of hedyotis diffusa extracts on the occurrence and development of breast cancer in tumor-bearing mice, and thus provide experimental evidences for the following clinical application of hedyotis diffusa. **Methods:** Twelve-week-old male BALB/c mice ($n=30$) were randomly and equally assigned into 3 groups, including the blank control (Control), breast cancer (BC) and breast cancer with hedyotis diffusa treatment (BC+HD) groups. The mice in the BC and BC+HD groups were subjected to injection of MCF-7 cell suspension (0.2 mL , $2 \times 10^7/\text{mL}$) from the right scapula. The mice in the Control group were injected with saline with the same volume. After two weeks, the mice in the BC+HD groups received hedyotis diffusa administration by gavage, the mice in the BC and Control groups received saline with the same volume. Twenty one days post hedyotis diffusa administration, all mice in the three groups were sacrificed, and the body weight, total feed volume, tumor weight and tumor volume were analyzed and quantified. The serum interleukin-6 (IL-6) and vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations were also determined using the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method. **Results:** At 21 days after treatment, the body weight of mice in the BC+HD group were significantly higher than those in the BC group ($P < 0.05$), and the total feed volume, tumor weight, tumor volume, serum IL-6 and serum VEGF concentrations in the BC+HD group were significantly lower than those in the BC group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Hedyotis diffusa could significantly improve the nutritional status and inhibit the occurrence and development of breast cancer. This efficacy of hedyotis diffusa might be associated with the significant reduction of inflammation-related cytokine expression.

Key words: Hedyotis diffusa; Breast cancer; Tumor-bearing mice; Tumor volume

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R737.9; R285.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)15-2801-05

前言

据统计,全球每年约有 140 余万的妇女发生乳腺癌,致死率高达 35%,已经成为当前社会一种十分严重且亟待解决的公

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81602507, 81773135)

作者简介:宋舟(1982-),男,博士研究生,主治医师,从事普通外科肿瘤治疗的科研和临床工作, E-mail: fmmu_bird@126.com

[△] 通讯作者:陈凇(1962-),男,教授、主任医师,从事普通外科肿瘤的临床治疗和科研工作

(收稿日期:2017-12-18 接受日期:2018-01-12)

共卫生健康问题^[1,2]。乳腺癌由乳腺的腺上皮组织发生恶性改变诱发,其临床的发生症状表现为乳腺肿块、腋窝淋巴结肿大、乳头溢液等。目前,临床上对于乳腺癌的治疗仍以外科的手术切除治疗为主要手段,并辅助以术后的放疗、化疗以及内分泌疗法等手段。但由于放疗、化疗及内分泌疗法均具有显著的对人体的毒害作用,因此探索更多安全且有效的乳腺癌治疗方法具有重要的临床应用价值。

白花蛇舌草属于茜草科耳草属植物白花蛇舌草的全草,广泛分布于我国长江以南地区(包括浙江、湖北、湖南、江西等地)。白花蛇舌草的入药始载于《广西中药志》一书,其味苦、性寒,具有肺热咳嗽、清热解毒、止痛镇痛之功效。近些年的诸多研究也陆续报道了白花蛇舌草在多种疾病的治疗中发挥重要的作用,包括扁桃体炎、咽喉炎、阑尾炎、附件炎、盆腔炎、前列腺炎、尿路感染、蛇毒咬伤等^[3,4]。同时,近年来研究表明白花蛇舌草具有显著的抗肿瘤效应,主要集中在腹部肿瘤,包括胃癌、肝癌、肠癌等,但白花蛇舌草对于乳腺癌的抗肿瘤效应国内外鲜有研究报道。因此,本研究主要探讨了白花蛇舌草提取物对于乳腺癌荷瘤小鼠的抗癌效应,以期为后续白花蛇舌草的临床研究和应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 试剂和仪器

白花蛇舌草购于泸州宝光药业集团有限公司;30只SPF级的雄性BALB/c小鼠,12周龄,购于北京维通利华实验动物有限公司;人乳腺癌细胞株MCF-7细胞,购于美国ATCC模式培养物集存库;DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium),购于美国Gibco公司;胎牛血清(fetal bovine serum, FBS),购于美国Gibco公司;青霉素/链霉素双抗溶液,购于美国Sigma公司;无菌磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffered saline, PBS),购于美国Gibco公司;胰蛋白酶,购于碧云天生物技术公司;血清IL-6和VEGF的ELISA试剂盒,购于武汉华美生物工程有限公司;紫外分光光度计(SmartSpec Plus),购于美国Bio-Rad公司;细胞培养箱(Thermo 3110),购于美国Thermo公司;电子天平(AEG-120T),购于日本Shimadzu公司;低温高速离心机(Sigma 3-18K),美国Sigma公司;微量振荡器,江苏常州国华电子有限公司。

1.2 乳腺癌细胞系的体外培养

人乳腺癌的MCF-7细胞系培养于10%的胎牛血清+1%青霉素/链霉素+胰岛素的DMEM培养基中,当细胞密度约为85%左右的时候进行细胞传代。在传代时,在吸干培养液后使用无菌PBS反复冲洗瓶底3次,随后加入0.25%的胰酶2~3 ml,胰酶均匀盖满瓶壁,消化约5 min,见细胞缩起变圆后,加入培养基2~3 mL,收集细胞,高速离心5 min后,弃上清,取离心管收集管底细胞传代,使用对数生长期的细胞进行实验。

1.3 荷瘤小鼠动物模型的建立

将30只BALB/c小鼠饲养于SPF级的实验室环境,在适应实验室环境1周后,将实验动物随机等分为3组,分别为:对照组(Control),乳腺癌荷瘤小鼠组(BC)和乳腺癌荷瘤小鼠行白花蛇舌草药物治疗组(BC+HD),每组10只。在BC组和

BC+HD组中的每只BALB/c小鼠的右侧肩胛骨注射0.2 mL的MCF-7细胞悬液(细胞浓度为 $2 \times 10^7/\text{mL}$),注射后的一周左右可见全部小鼠皮下长出可触及的结节,随后的一周肿瘤体积肉眼可见逐渐增大,被认定为动物模型构建成功,开始进行药物抑瘤实验。

1.4 白花蛇舌草有效药物成分的提取和灌胃给药

将白花蛇舌草药物粉碎研磨为粉末状,使用乙醇提取法进行提取,其具体步骤为:将1 kg的白花蛇舌草药物中加入95%的乙醇溶液中进行回流提取2次,每次时长为1 h。随后进行过滤,合并提取液,浓缩,精制后,获得提取物1.4 g。使用无菌的无血清的纯DMEM培养液配制,使用0.22 μm 的滤膜过滤除菌后,稀释成所需的终浓度。对于BC+HD组的小鼠每天施以白花蛇舌草的灌胃处理,药物浓度为100 mg/kg,每天9:00和15:00各灌胃一次,Control组和BC组的小鼠施加以等体积的生理盐水灌胃处理,连续灌胃共21天。每日观察小鼠的生活状态和活动情况,并称量各组小鼠的体重和摄食量。

1.5 血清IL-6和VEGF的含量检测

连续进行药物灌胃处理21天后,Control、BC和BC+HD三组小鼠采用过量戊巴比妥钠将大鼠进行麻醉,心脏取血,将血液样本室温静置20 min后,离心20 min获得血清样本,-70℃保存。使用武汉华美生物工程有限公司的小鼠血清ELISA检测试剂盒分别定量各组小鼠血清VEGF和IL-6的蛋白含量进行测定。

1.6 肿瘤重量和体积的测量与量化分析

连续进行药物灌胃处理21天后,在过量戊巴比妥钠麻醉处死的动物尸体中提取肿瘤组织,在使用PBS进行组织的反复冲洗后,使用电子天平对肿瘤组织进行称重;随后,使用游标卡尺测量各组小鼠的肿瘤尺寸(测量内容包括肿瘤组织的长径a和短径b),按照下列公式进行肿瘤体积 $V(\text{mm}^3)$ 的计算: $V=(a \times b^2) \times 0.52$ 。每只小鼠的肿瘤测量均重复3次,取最终的平均值。

1.7 统计学分析

本研究中所有数据均使用平均值 $\pm$ 标准偏差(S.D.)表示,使用Windows版本的SPSS 19.0软件进行统计学分析。空白对照组、荷瘤小鼠组和荷瘤小鼠药物治疗组的各参数的统计学差异均采用单因素方差分析(One-way analysis of variance, One-way ANOVA)进行分析,如果发现三组间存在差异,使用Tukey的多重检验分析法进行数据的两两分析比较。 $P < 0.05$ 被定义为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 白花蛇舌草对乳腺癌荷瘤小鼠体重和食物摄入量的影响

如图1所示,在实验的第3周,相比于空白对照组的小鼠,乳腺癌荷瘤小鼠体重显著降低($P < 0.01$),但其总摄食量比较无显著差异($P > 0.05$)。行白花蛇舌草治疗的乳腺癌荷瘤小鼠的体重显著高于未经药物治疗的乳腺癌荷瘤小鼠($P < 0.01$),其体重接近于空白对照组小鼠体重;同时,行白花蛇舌草治疗的乳腺癌荷瘤小鼠的食物摄入量显著的低于未经药物治疗的乳腺癌荷瘤小鼠($P < 0.05$)。

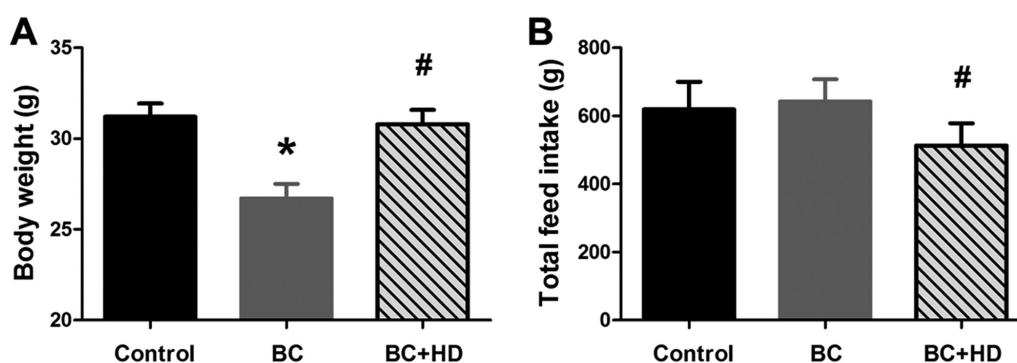


图1 白花蛇舌草对乳腺癌荷瘤小鼠体重和食物摄入量的影响(n=10)。Control:空白对照组;BC:乳腺癌荷瘤小鼠组;BC+HD:白花蛇舌草治疗的乳腺癌荷瘤小鼠组

Fig.1 Effects of hedyotis diffusa on the body weight and total feed intake in the breast tumor-bearing mice (n=10). Control, the blank control group; BC, the breast tumor-bearing mice group; BC+HD, the breast tumor-bearing mice with hedyotis diffusa administration group

2.2 白花蛇舌草对乳腺癌荷瘤小鼠肿瘤重量和肿瘤体积的影响

如图2所示,在实验的第3周,乳腺癌荷瘤小鼠的肿瘤重量和肿瘤体积显著高于空白对照组小鼠(空白对照组小鼠的肿

瘤重量和体积均为0)。行白花蛇舌草治疗的乳腺癌荷瘤小鼠的肿瘤重量和体积均显著的高于未经药物治疗的乳腺癌荷瘤小鼠($P<0.05$),表明白花蛇舌草治疗可抑制乳腺肿瘤的形成。

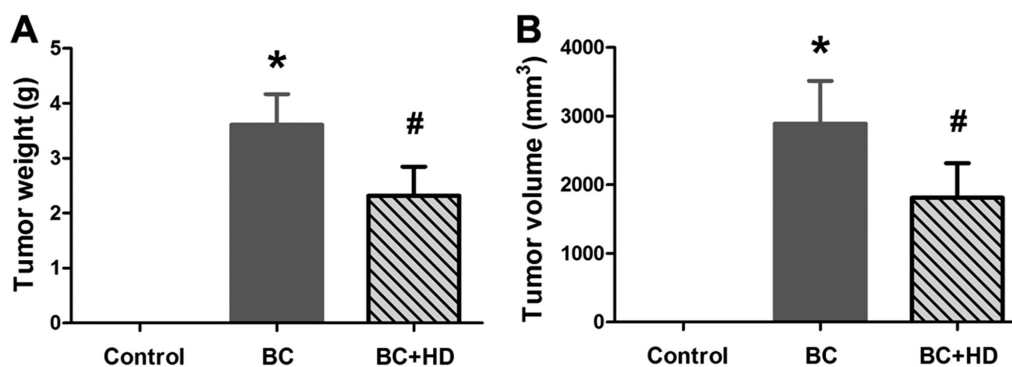


图2 白花蛇舌草对乳腺癌荷瘤小鼠肿瘤重量和肿瘤体积的影响(n=10)。Control:空白对照组;BC:乳腺癌荷瘤小鼠组;BC+HD:白花蛇舌草治疗的乳腺癌荷瘤小鼠组

Fig.2 Effects of hedyotis diffusa on the tumor weight and tumor volume in the breast tumor-bearing mice (n=10). Control, the blank control group; BC, the breast tumor-bearing mice group; BC+HD, the breast tumor-bearing mice with hedyotis diffusa administration group

2.3 白花蛇舌草对乳腺癌荷瘤小鼠血清 IL-6 和 VEGF 表达的影响

如图3所示,乳腺癌荷瘤小鼠的血清 IL-6 表达显著高于空白对照组小鼠($P<0.01$),而乳腺癌荷瘤小鼠的血清 VEGF 的

表达也显著性的高于空白对照组($P<0.01$)。白花蛇舌草治疗的乳腺癌荷瘤小鼠血液的 IL-6 和 VEGF 的表达均显著性的高于未经药物治疗的乳腺癌荷瘤小鼠($P<0.05$)。

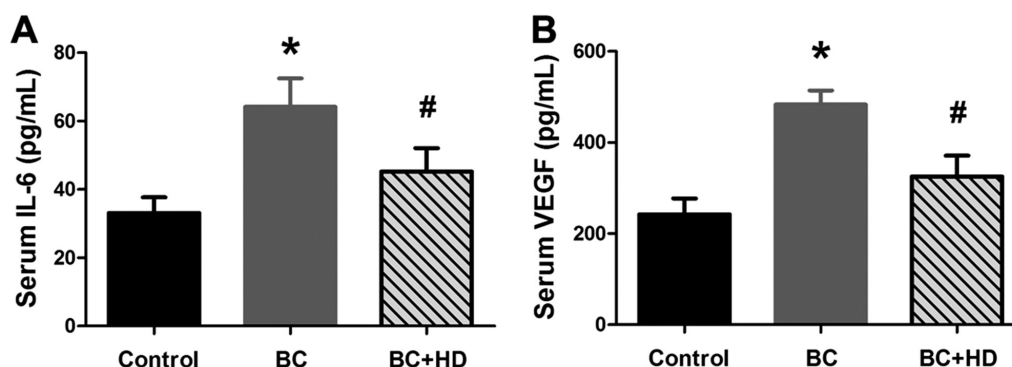


图3 白花蛇舌草对乳腺癌荷瘤小鼠血清 IL-6 和 VEGF 表达的影响(n=10)。Control:空白对照组;BC:乳腺癌荷瘤小鼠组;BC+HD:白花蛇舌草治疗的乳腺癌荷瘤小鼠组

Fig.3 Effects of hedyotis diffusa on the serum IL-6 and serum VEGF expression in the breast tumor-bearing mice (n=10). Control, the blank control group; BC, the breast tumor-bearing mice group; BC+HD, the breast tumor-bearing mice with hedyotis diffusa administration group

3 讨论

乳腺癌是全世界女性最常见且近几年发病率持续上升的恶性肿瘤。据统计,全球每年新发乳腺癌病例为 167.1 万,并且每年约有 52.2 万患者死于乳腺癌^[5-7]。乳腺癌也是我国女性最常见的恶性肿瘤,其发病率在其中排第二位。我国女性每年乳腺癌发病人数约为 16.9 万,因患乳腺癌而死亡的约为 4.5 万^[8],我国居民的癌症发病率在近十几年总体呈现上升趋势,严重威胁着女性的健康与生命。有研究表明肥胖和 II 型糖尿病与乳腺癌发病率的增加和乳腺癌的预后不良均相关^[9]。目前,手术治疗是乳腺癌综合治疗的最重要组成部分,辅助以放疗、化疗、内分泌治疗等方法。随着医疗技术的发展,乳腺癌的手术方式从经典根治术到扩大根治术,再到保乳手术、微创手术等有了较大的发展,但这些方式还存在不能精确地测定肿瘤大小、不能预测肿瘤局部复发能力等缺点。此外,考虑到这些治疗方法具有显著的毒副作用,探索一种安全有效的乳腺癌治疗方法具有重要的临床应用价值。

白花蛇舌草是一种广泛分布于我国长江以南地区的一年生草本植物,属于茜草科植物,其有效成分为萜类,具有抗炎、抗癌、抗氧化的特效,能够清热解毒、消肿止痛、活血利尿,在治疗人体的多种疾病的作用中具有积极的效果,在临床上常用于炎症、感染、癌症等的治疗^[10]。由于白花蛇舌草提取物能够显著抑制癌细胞的增殖能力,并诱导其凋亡,且对呼吸、消化、血液等系统的恶性肿瘤具有较好的疗效,因此在临床上更广泛用于癌症放化疗后的辅助治疗^[11-14]。尽管白花蛇舌草具有显著的抗肿瘤作用,但对其抗肿瘤效应的研究大部分都集中在诸如肝癌、胃癌及肠癌等方面^[15-17],而关于白花蛇舌草对乳腺癌的抗肿瘤效应,国内外很少有相关报道。

本研究通过药物抑瘤实验探究白花蛇舌草提取物对于乳腺癌荷瘤小鼠肿瘤发生和发展的干预作用。首先,我们通过对小鼠注射人乳腺癌细胞株 MCF-7 细胞构建了乳腺癌荷瘤小鼠的动物模型。随后,前面通过乙醇提取法提取白花蛇舌草的有效成分,对小鼠进行灌胃处理。为明确白花蛇舌草提取物对抗乳腺癌是否有效,本研究分析了乳腺癌细胞对小鼠的体重和摄食量的影响,并对肿瘤的重量和体积进行了测量与量化分析。研究结果显示乳腺癌荷瘤小鼠体重较对照组小鼠显著降低,提示乳腺癌荷瘤对小鼠的生长发育有抑制作用;经白花蛇舌草治疗 21 天后,药物治疗组小鼠体重较荷瘤小鼠组显著升高,接近对照组小鼠体重,说明白花蛇舌草能够显著促进乳腺癌荷瘤小鼠体重的恢复。此外,白花蛇舌草药物治疗组小鼠的食物摄入量较乳腺癌荷瘤小鼠显著降低,而乳腺癌荷瘤小鼠的摄食量较对照组小鼠并无显著差异。同时,白花蛇舌草乙醇提取物治疗可显著减小乳腺癌荷瘤小鼠的肿瘤重量和体积,提示白花蛇舌草提取物对乳腺肿瘤症状的缓解效应。

为进一步探索白花蛇舌草抗乳腺癌的作用机制,本研究检测了其对于乳腺癌荷瘤小鼠血清 VEGF 和 IL-6 含量的影响。VEGF 又名血管通透性因子,是一种具有高度生物活性的糖蛋白,能够明显提高血管的通透性,对炎症的形成和发展具有重要的促进作用^[18,19]。多项实验研究证实 VEGF 可通过与肿瘤细胞表面的受体特异性结合来刺激肿瘤细胞的增殖和分化,提示

VEGF 在肿瘤的发生、发展、侵袭和转移中发挥着重要作用^[20-23]。本研究结果显示 VEGF 在荷瘤小鼠血清中的表达量显著高于在正常对照组小鼠,提示 VEGF 与乳腺癌的发生、生长、侵袭和转移密切相关。而使用白花蛇舌草提取物对其进行药物抑瘤实验后,VEGF 在血清中的表达量显著降低,表明白花蛇舌草在拮抗 VEGF 的促肿瘤发生过程中发挥着重要的作用。

IL-6 能够调节机体免疫功能,刺激 B 细胞分化为浆细胞并产生抗体,加快巨噬细胞的成熟。而近年来的研究显示血清 IL-6 水平的升高与多种肿瘤的发生和发展密切相关^[24,25]。本研究结果显示荷瘤小鼠血清中 IL-6 含量显著高于正常对照组小鼠,究其原因可能是由于荷瘤小鼠体内巨噬细胞吞噬抗原,促进了炎症反应的进一步发展,从而使得单核细胞产生大量的 IL-6;或由于乳腺癌荷瘤小鼠本身可能存在细胞免疫功能紊乱,T、B 淋巴细胞比例失调,促使血清 IL-6 含量升高。而经过白花蛇舌草提取物进行药物抑瘤后,血清 IL-6 水平显著降低,表明下调血清 IL-6 的表达可能是白花蛇舌草抑制肿瘤发生和发展的作用机制之一。

综上所述,白花蛇舌草能够有效改善乳腺癌荷瘤小鼠的营养状况,抑制乳腺癌的发生和发展,可能与其有效降低乳腺荷瘤小鼠血清 IL-6 和 VEGF 的含量有关。这为临床上乳腺癌的治疗方法提供了新的思路,也为后续白花蛇舌草在临床上的应用提供了实验依据。

参考文献(References)

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108
- [2] Torre LA, Siegel RL, Ward EM, et al. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends An Update [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016, 25(1): 16-27
- [3] Chen Y, Lin Y, Li Y, et al. Total flavonoids of Hedyotis diffusa Willd inhibit inflammatory responses in LPS-activated macrophages via suppression of the NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. Exp Ther Med, 2016, 11(3): 1116-1122
- [4] Kang MJ, Kim JI, Yim JE. Anti-inflammatory effects of Hedyotis diffusa in ob/ob mice (688.2) [J]. The FASEB Journal, 2014, 28(1 Supplement): 688
- [5] DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 52-62
- [6] DeSantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, 2011 [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(6): 409-418
- [7] Mettlin C. Global breast cancer mortality statistics [J]. CA Cancer J Clin, 1999, 49(3): 138-144
- [8] 张敏璐,黄哲宙,郑莹.中国 2008 年女性乳腺癌发病、死亡和患病情况的估计及预测[J].中华流行病学杂志, 2012, 33(10): 1049-1051
- [9] Zhang Min-lu, Huang Zhe-zhou, Zheng Ying. The estimation and prediction of the incidence, death and prevalence of female breast cancer in China in 2008 [J]. Chinese Journal of epidemiology, 2012, 33 (10): 1049-1051
- [9] Ligumsky H, Wolf I, Israeli S, et al. The peptide-hormone glucagon-like peptide-1 activates cAMP and inhibits growth of breast cancer cells[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 132(2): 449-461
- [10] Hoang Anh NT, Tam KT, Tuan NV, et al. Chemical constituents of

- Oldenlandia pinifolia and their antiproliferative activities[J]. Nat Prod Res, 2017, 6: 1-7
- [11] Wajima T, Anzai Y, Yamada T, et al. Oldenlandia diffusa Extract Inhibits Biofilm Formation by Haemophilus influenzae Clinical Isolates [J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0167335
- [12] Chung TW, Choi H, Lee JM, et al. Oldenlandia diffusa suppresses metastatic potential through inhibiting matrix metalloproteinase-9 and intercellular adhesion molecule-1 expression via p38 and ERK1/2 MAPK pathways and induces apoptosis in human breast cancer MCF-7 cells[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 4(195): 309-317
- [13] Lu PH, Chen MB, Ji C, et al. Aqueous Oldenlandia diffusa extracts inhibits colorectal cancer cells via activating AMP-activated protein kinase signaling[J]. Oncotarget, 2016, 7(29): 45889-45900
- [14] Lee S, Shim JH, Gim H, et al. Ethanol Extract of Oldenlandia diffusa - an Effective Chemotherapeutic for the Treatment of Colorectal Cancer in Humans: -Anti-Cancer Effects of Oldenlandia diffusa [J]. J Pharmacopuncture, 2016, 19(1): 51-58
- [15] Sunwoo YY, Lee JH, Jung HY, et al. Oldenlandia diffusa Promotes Antiproliferative and Apoptotic Effects in a Rat Hepatocellular Carcinoma with Liver Cirrhosis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015: 501-508
- [16] Liang Z, He M, Fong W, et al. Comparable, chemical and pharmacological analysis of the traditional Chinese medicinal herbs Oldenlandia diffusa and O. corymbosa and a new valuation of their biological potential[J]. Phytomedicine, 2008, 15(4): 259-267
- [17] Ganbold M, Barker J, Ma R, et al. Cytotoxicity and bioavailability studies on a decoction of Oldenlandia diffusa and its fractions separated by HPLC[J]. J Ethnopharmacol, 2010, 131(2): 396-403
- [18] Wang C H, Yao H, Chen L N, et al. CD147 induces angiogenesis through a vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible transcription factor 1 α -mediated pathway in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(6): 1818-1827
- [19] Groh A, Jahn K, Burkert A, et al. Epigenetic Regulation of the Promotor Region of Vascular Endothelial Growth Factor-A and Nerve Growth Factor in Opioid-Maintained Patients [J]. Eur Addict Res, 2017, 23(5): 249-259
- [20] Benlahfid M, Traboulsi W, Sergent F, et al. Endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor (EG-VEGF) and its receptor PROKR2 are associated to human colorectal cancer progression and peritoneal carcinomatosis [J]. Cancer Biomark, 2017, Nov 28[Epub ahead of print]
- [21] Lodola F, Laforenza U, Cattaneo F, et al. VEGF-induced intracellular Ca²⁺ oscillations are down-regulated and do not stimulate angiogenesis in breast cancer-derived endothelial colony forming cells [J]. Oncotarget, 2017, 8(56): 95223-95246
- [22] Li L, Wang L, Zhang W, et al. Correlation of serum VEGF levels with clinical stage, therapy efficacy, tumor metastasis and patient survival in ovarian cancer [J]. Anticancer Res, 2004, 24(3b): 1973-1979
- [23] Ueda M, Terai Y, Kumagai K, et al. Vascular endothelial growth factor C gene expression is closely related to invasion phenotype in gynecological tumor cell lines[J]. Gynecol Oncol, 2001, 82(1): 162-166
- [24] Lippitz BE. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(6): 218-228
- [25] Garcia Roman J, Zentella Dehesa A. Vascular permeability changes involved in tumor metastasis[J]. Cancer Lett, 2013, 335(2): 259-269

(上接第 2823 页)

- [15] Kodo K, Sugimoto S, Nakajima H, et al. Erythropoietin (EPO) ameliorates obesity and glucose homeostasis by promoting thermogenesis and endocrine function of classical brown adipose tissue (BAT) in diet-induced obese mice[J]. PLoS one, 2017, 12(3): e0173661
- [16] Singh SP, Schragenheim J, Cao J, et al. PGC-1 α regulates HO-1 expression, mitochondrial dynamics and biogenesis: Role of epoxyeicosatrienoic acid [J]. Prostaglandins & other lipid mediators, 2016, 125: 8-18
- [17] Wang Z, Ka SO, Lee Y, et al. Butein induction of HO-1 by p38 MAPK/Nrf2 pathway in adipocytes attenuates high-fat diet induced adipose hypertrophy in mice [J]. European journal of pharmacology, 2017, 799: 201-210
- [18] Huang JY, Chiang MT, Yet SF, et al. Myeloid heme oxygenase-1 haploinsufficiency reduces high fat diet-induced insulin resistance by affecting adipose macrophage infiltration in mice [J]. PLoS one, 2012, 7(6): e38626
- [19] Kim DH, Burgess AP, Li M, et al. Heme oxygenase-mediated increases in adiponectin decrease fat content and inflammatory cytokines tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in Zucker rats and reduce adipogenesis in human mesenchymal stem cells [J]. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 2008, 325(3): 833-840
- [20] Li M, Kim DH, Tsenovoy PL, et al. Treatment of obese diabetic mice with a heme oxygenase inducer reduces visceral and subcutaneous adiposity, increases adiponectin levels, and improves insulin sensitivity and glucose tolerance[J]. Diabetes, 2008, 57(6): 1526-1535