

山豆根乙醇提取物对 Lewis 肺癌小鼠的抗肿瘤作用^{*}

李宜鲜¹ 魏华琳^{2**}

(1. 河南省食品药品检验所, 河南 郑州 450008; 2. 河南省口岸食品检验检测所, 河南 郑州 450003)

摘 要:目的 探讨山豆根乙醇提取物对 Lewis 肺癌小鼠的免疫调节及抗肿瘤作用研究。方法 建立 C57BL/6J 小鼠 Lewis 肺癌模型, 随机分为空白组、模型组、顺铂组(2 mg/kg)、山豆根乙醇提取物高剂量组(400 mg/kg)、山豆根乙醇提取物中剂量组(200 mg/kg)、山豆根乙醇提取物低剂量组(100 mg/kg), 每组 10 只, 各组动物给予相应药物灌胃, 连续给药 21 d。取肿瘤组织测定肿瘤抑制率; 采用酶联免疫 Elisa 法测定血清中白介素-2(IL-2)、白介素-10(IL-10)、白介素-6(IL-6)、内皮抑素(ES)、血管抑素(AS)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、干扰素- γ (TFN- γ)、血管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子(HIF-1 α)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)含量。结果 与模型组比较, 山豆根乙醇提取物各剂量组可不同程度降低模型动物血清中 IL-10、IL-6、VEGF、HIF-1 α 、MMP-2 含量, 升高 IL-2、TNF- α 、AS、ES、TFN- γ 含量, 具有统计学意义($p < 0.05$)。结论 山豆根乙醇提取物对 Lewis 肺癌小鼠具有一定的干预作用。

关键词:山豆根乙醇提取物; 顺铂; 肺癌; 模型动物; 肿瘤组织
中图分类号: R28 文献标识码: A 文章编号: 2096-1340(2021)02-0086-06
DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2021.03.019

Antitumor Effects of Ethanol Extract of Sophora Tonkinensis on Lewis Lung Cancer Mice

LI Yixian¹ WEI Hualin²

(1. Henan Institute for Food and Drug Control, Zhengzhou 450008, China;
2. Henan Port Institute for Food Inspection, Zhengzhou 450003, China)

Abstract: **Objective** To investigate the immunomodulatory and antitumor effects of ethanol extract from Sophora tonkinensis on Lewis lung cancer mice. **Methods** The Lewis lung cancer model of C57BL/6J mice was established and randomly divided into blank group, model group, cisplatin group (2mg/kg), high-dose ethanol extract group (400mg/kg), medium dose ethanol extract group (200mg/kg) and low-dose ethanol extract group (100mg/kg). Tumor tissues were taken to determine tumor inhibition rate; serum levels of interleukin-2 (IL-2), interleukin-10 (IL-10), interleukin-6 (IL-6), endostatin (ES), angiostatin (AS), tumor necrosis factor (TNF- α), interferon- γ (TFN- γ), vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor (HIF-1 α) and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with the model group, the contents of IL-10, IL-6, VEGF, HIF-1 α and MMP-2 in serum of model animals were decreased, and the contents of IL-2, TNF- α , AS, ES and TFN- γ in serum of model animals were increased in different dose groups, with statistical significance ($p < 0.05$). **Conclusion** The ethanol extract of Sophora tonkinensis has a certain intervention effect on Lewis lung cancer mice.

Keywords: Ethanol extract of Sophora tonkinensis root; Cisplatin; Lung cancer; Model animal; Tumor tissue

^{*} 基金项目: 2017 年度河南省科技厅科技攻关计划(172102310347)
^{**} 通讯作者: 魏华琳, 主管技师。E-mail: 185791052@qq.com

目前,肺癌作为肿瘤的一种,死亡率已占据恶性肿瘤首位,研究显示,5年生存率不到15%^[1]。《2017年中国肿瘤登记年报》显示,肺癌发病率、病死率已达我国恶性肿瘤之首^[2]。肺癌早期患者难以发觉,具明显病症的患者已至中晚期,目前治疗手段主要通过手术、放化疗、靶向疗法、生物治疗等多种途径进行综合治疗。但对于晚期肺癌患者仍以化疗为主,副作用大,部分患者难以承受。因此,寻求疗效确切、靶点丰富、副作用低的抗癌药物迫在眉睫^[3-4]。山豆根是豆科植物越南槐(*Vietnamese sophora Root*)的干燥根及根茎。可具清热解毒,消肿止痛之功,为临床常用药,具有抗肿瘤、抗病毒、抑菌、镇痛抗炎、抗肝损伤、抗氧化及增强免疫等多种药理作用。化学成分上主要含有有机酸、生物碱、黄酮、三萜及多糖等^[5]。研究表明,山豆根水提液对人食管癌 Eca-109 细胞及肝癌 SMMC-7721 细胞均有抑制作用,体内能够抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长,显著延长小鼠的生存期和生存质量^[6-7]。张奇峰^[8]通过开展体外抗肿瘤实验,发现山豆根水提取物对人非小细胞肺癌 A549 细胞有抑制作用。可见山豆根具有一定抗肿瘤作用。近年来,有研究者对山豆根醇提物逐步开展相应研究,药理作用范围也在不断扩大化,如柯友辉等通过实验发现山豆根醇提物抑制 TGF- β 1/Smads 信号转导通路发挥抑制增生性瘢痕的疗效^[9]。本研究采用乙醇提取物为研究对象,建立 Lewis 肺癌小鼠模型,观察山豆根醇提物对 Lewis 肺癌小鼠的免疫调节及抗肿瘤作用,为进一步开拓山豆根药理作用提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 药物 山豆根乙醇提取物,南京泽郎生物科技有限公司。提取方法:山豆根(晒干)置干燥箱中 60℃干燥后粉碎成粗粉。精密称定约 50 g,置于 1 L 的圆底烧瓶中,以 7 倍量 95%乙醇为提取溶剂,回流提取 3 次,合并滤液,回收溶剂,浓缩成浸膏,浸膏用 0.5% CMC-Na 溶液配制成质量浓度为 40 mg/mL,20 mg/mL,10 mg/mL 备用。顺铂(DDP),江苏恒瑞,批号:20180706;

1.2 瘤株及动物 Lewis 肺癌细胞(Lewis lung cancer cell, LLC),上海弘顺生物科技有限公司;SPF 级 6-8 周龄 C57BL/6J 小鼠 85 只,雌雄各半,

单位:济南朋悦实验动物繁育有限公司,许可证号:SCXK(鲁)20190003。

1.3 试剂与仪器 白介素-2(IL-2);白介素-10(IL-10);白介素-6(IL-6);内皮抑素(ES);血管抑素(AS);肿瘤坏死因子(TNF- α);干扰素- γ (TFN- γ);血管内皮生长因子(VEGF);缺氧诱导因子(HIF-1 α);基质金属蛋白酶-2(MMP-2)试剂盒。批号依次为:E20181115A、E20181028A、E20181120A、E20181113A、E20181109A、E20181205A、E20180927A、E20181209A、E20181118A、E20181027A,苏州卡尔文生物科技有限公司。PBS 缓冲液;HyClone High Glucose DMEM;胎牛血清;胰蛋白酶均购自美国 Gibco 公司;高速冷冻离心机,湖南湘仪,型号:H1850R;全自动生化分析仪,型号:BS-490,武汉盛世达医疗设备有限公司。

1.4 方法

1.4.1 细胞培养 肺癌细胞采用 10% 胎牛血清 DMEM 培养液进行培养,温度 37℃,5% CO₂ 细胞培养箱培养,隔天换液,细胞传代,胰蛋白酶消化,取对数期细胞进行实验。

1.4.2 建模给药^[10-11] 实验动物正常喂养 7 天,称重,根据动物体重值将动物随机分为空白组、模型组、顺铂组、山豆根乙醇提取物高剂量组、山豆根乙醇提取物中剂量组、山豆根乙醇提取物低剂量组,每组 13 只。各组动物除空白组外分别于右腋皮下接种 Lewis 肺癌细胞悬液,每只 0.2 mL (细胞计数器选取活细胞数 > 95%,浓度为 1×10^7 /mL),接种后 7 d,选取造模动物右腋下形成瘤块者为成模动物,最终动物实验数确定为每组 10 只(确保每组成模动物数量统一)。各组动物给予相应药物,顺铂组腹腔注射 DDP 6 mg/kg,隔日一次,山豆根乙醇提取物高剂量组(灌胃剂量 400 mg/kg)、山豆根乙醇提取物中剂量(灌胃剂量 200 mg/kg)、山豆根乙醇提取物低剂量(灌胃剂量 100 mg/kg),小鼠灌胃体积均为 0.1 mL/10g,其中空白组及模型组给予同等体积生理盐水,每 d1 次,连续 21 d。

1.5 指标检测

1.5.1 血清指标检测 各组动物于末次给药 2h 后,10%水合氯醛(0.1 mL/10g)进行腹腔注射麻醉,腹主动脉插管取血,15 min,3500 r/min 离心,取上清液,酶联免疫 Elisa 法测定血清中白蛋白、

IL-2、IL-10、IL-6、TNF-α、AS、ES、TFN-γ、VEGF、HIF-1α、MMP-2 含量。

1.5.2 脏器指数及肿瘤抑制率检测 各组动物取胸腺、脾脏称重,计算脏器指数;取出瘤块,称重,计算肿瘤抑制率(抑制率=模型组瘤块平均重量-给药组瘤块平均重量/模型组瘤块平均重量)。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以的形式表示,运用单因素方差对各组间对比,依照方差齐性进行 LSD 法

及 Games-Howell 法选择,以 $p < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤抑制率的影响 与空白组对比,模型组肿瘤形成,瘤体质量逐渐增加,模型复制成功,具有统计学意义($p < 0.05$);与模型组比较,顺铂组、山豆根乙醇提取物高、中、低剂量组均可不同程度降低模型动物瘤体质量,具有统计学意义($p < 0.05$)。见表 1。

表 1 对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤抑制率的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	剂量 (mg/kg)	肿瘤质量 (g)	抑制率 (%)
空白组	10	—	—	—
模型组	10	—	2.54 ± 0.29	—
顺铂组	10	6	0.86 ± 0.13 *	66.14
山豆根乙醇提取物高剂量组	10	400	1.09 ± 0.19 *	57.09
山豆根乙醇提取物中剂量组	10	200	1.34 ± 0.23 *	47.24
山豆根乙醇提取物低剂量组	10	100	1.79 ± 0.31 *	29.53

注: * 与模型组比较 $p < 0.05$, △与空白组比较 $p < 0.05$ 。

2.2 对 Lewis 肺癌小鼠血清 IL-2、IL-10、IL-6、TNF-α 含量的影响 与空白组比较,模型组动物血清中 IL-10、IL-6 含量明显升高,而 IL-2、TNF-α 含量显著降低,具有统计学意义($p < 0.05$);与模

型组比较,顺铂组、山豆根乙醇提取物高、中、低剂量组均可不同程度升高模型动物血清中 IL-2、TNF-α 含量,降低 IL-10、IL-6 含量,具有统计学意义($p < 0.05$)。见表 2。

表 2 对 Lewis 肺癌小鼠血清 IL-2、IL-10、IL-6、TNF-α 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	剂量 (mg/kg)	IL-2 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	TNF-α (pg/ml)	IL-6 (ng/L)
空白组	10	—	3.84 ± 0.36 *	3.83 ± 0.54 *	173.75 ± 23.02 *	27.06 ± 4.27 *
模型组	10	—	1.30 ± 0.21 △	12.75 ± 1.08 △	85.87 ± 14.36 △	80.19 ± 8.07 △
顺铂组	10	6	2.79 ± 0.45 *	6.36 ± 1.05 *	147.42 ± 16.08 *	49.58 ± 5.00 *
山豆根乙醇提取物高剂量组	10	200	2.48 ± 0.32 *	6.99 ± 1.30 *	127.97 ± 18.20 *	55.92 ± 6.04 *
山豆根乙醇提取物中剂量组	10	400	2.16 ± 0.15 *	8.80 ± 1.62 *	113.33 ± 13.12 *	60.89 ± 5.19 *
山豆根乙醇提取物低剂量组	10	200	1.87 ± 0.17 *	9.84 ± 1.88 *	107.05 ± 13.77 *	61.25 ± 5.73 *

注: * 与模型组比较 $p < 0.05$, △与空白组比较 $p < 0.05$ 。

2.3 对 Lewis 肺癌小鼠血清 AS、ES、TFN-γ 含量的影响 与空白组比较,模型组动物血清中 AS、ES、TFN-γ 含量均有所降低,具有统计学意义($p < 0.05$);与模型组比较,顺铂组、山豆根乙醇提取物

高、中、低剂量组均可不同程度升高模型动物血清中 AS、ES、TFN-γ 含量,具有统计学意义($p < 0.05$)。见表 3。

表 3 对 Lewis 肺癌小鼠血清 AS、ES、TFN- γ 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 (mg/kg)	AS (pg/ml)	ES (ng/mL)	TFN- γ (ng/L)
空白组	10	-	53.57 \pm 6.60 *	78.23 \pm 7.50 *	15.86 \pm 2.71 *
模型组	10	-	35.02 \pm 3.51 Δ	50.56 \pm 6.51 Δ	4.96 \pm 0.92 Δ
顺铂组	10	6	39.2 \pm 4.14 *	55.37 \pm 6.59 *	7.49 \pm 1.29 *
山豆根乙醇提取物高剂量组	10	200	45.38 \pm 6.12 *	63.83 \pm 6.43 *	8.37 \pm 1.12 *
山豆根乙醇提取物中剂量组	10	400	42.43 \pm 6.20 *	58.27 \pm 6.70 *	14.26 \pm 2.46 *
山豆根乙醇提取物低剂量组	10	200	37.53 \pm 5.24	52.11 \pm 7.15	12.43 \pm 2.15 *

注：* 与模型组比较 $p < 0.05$, Δ 与空白组比较 $p < 0.05$ 。

2.4 对 Lewis 肺癌小鼠血清 VEGF、HIF-1 α 、MMP-2 含量的影响 与空白组比较,模型组动物血清中 VEGF、HIF-1 α 、MMP-2 含量有所升高,具有统计学意义($p < 0.05$);与模型组比较,顺铂组、山豆根乙

醇提取物高、中、低剂量组均可不同程度降低模型动物血清中 VEGF、HIF-1 α 、MMP-2 含量,具有统计学意义($p < 0.05$)。见表 4。

表 4 对 Lewis 肺癌小鼠血清 VEGF、HIF-1 α 、MMP-2 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 (mg/kg)	VEGF (μ g/mL)	HIF-1 α (ng/L)	MMP-2 (pg/mL)
空白组	10	-	263.04 \pm 44.47 *	50.59 \pm 7.33 *	115.66 \pm 15.07 *
模型组	10	-	668.65 \pm 99.19 Δ	149.04 \pm 15.87 Δ	316.95 \pm 17.29 Δ
顺铂组	10	6	344.54 \pm 67.47 *	55.06 \pm 11.77 *	167.33 \pm 18.76 *
山豆根乙醇提取物高剂量组	10	200	432.98 \pm 59.81 *	64.13 \pm 11.59 *	188.81 \pm 16.02 *
山豆根乙醇提取物中剂量组	10	400	501.44 \pm 80.23 *	81.56 \pm 9.22 *	215.99 \pm 21.24 *
山豆根乙醇提取物低剂量组	10	200	569.22 \pm 54.93 *	107.85 \pm 13.41 *	233.26 \pm 16.91 *

注：* 与模型组比较 $p < 0.05$, Δ 与空白组比较 $p < 0.05$ 。

3 讨论

肺癌作为临床高发癌肿,主要依据瘤体细胞分化、扩散及转移程度对肺癌进行分类。其中非小细胞肺癌可分为腺癌、鳞癌和大细胞癌。已达肺癌晚期患者,通畅已失去最佳手术机会进而转向化疗手段,但传统化疗常存在不同程度耐药现象,使得化疗疗效不断降低,机体免疫能力逐渐降低^[12]。

干扰素- γ (IFN- γ) 是体内参与免疫反应的重要活性因子,主要由巨噬细胞和活化 T 细胞进行分泌增殖。同样,肿瘤坏死因子 (TNF- α) 的分泌也依赖巨噬细胞与活化 T 细胞,主要参与炎症反应和免疫调节过程, TNF- α 使血管丰富的肿瘤细胞发生明显的坏死和生长抑制,并参与机体的炎症反应与免疫应答,具有抗肿瘤作用^[13]。白介素-2 (IL-2) 对细胞因子、干扰素成分可发挥诱导作用,

对免疫调节有重要的作用,促进 Fas 抗原表达,进而促进细胞凋亡。白介素-6 (IL-6) 是一种由多种细胞分泌的、在炎症反应中发挥重要作用的细胞因子,具有促进多种细胞生长的作用,也具有促进肿瘤发展的作用。目前研究已证实 IL-6 在体外可诱导肿瘤增殖功能。IL-6、IL-8 对结肠癌、神经胶质瘤、卵巢癌、肺癌等均有不同程度的诱导效应^[14]。白介素-10 (IL-10) 是一种作用比较强的多向性免疫抑制因子,对多种因子均可产生抑制作用,如单核细胞因子、Th1 细胞因子均产生抑制作用,在体内主要由 Th2 细胞和癌细胞分泌。但 IL-10 对 B 细胞的增殖具有促进作用,对 Th1 和 Th2 类 T 细胞之间具有一定介导作用。目前,针对肿瘤免疫治疗新的途径主要是促使肿瘤细胞由 Th2 向 Th1 逆转。TFN- γ 由 T 细胞分泌,在机体受到肿瘤组织侵袭时,T 细胞受到刺激后,TFN- γ 被大量

分泌进入血液中,参与免疫反应,从而增强机体抗肿瘤作用^[15-16]。本次实验显示,模型组动物血清中 IFN- γ 、TNF- α 、IL-2 含量低于空白组,IL-10、IL-6 含量高于空白组,可知模型组动物机体免疫能力下降,肿瘤组织增生转移,经山豆根乙醇提取物干预后得到明显改善,可知山豆根乙醇提取物可有效活化 T 细胞,增强机体免疫反应,使肿瘤细胞由 Th2 向 Th1 逆转,有效抑制肿瘤组织增殖转移。

缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 可反应组织内氧含量,研究显示,在众多肿瘤组织机体内存在高表达状态,肿瘤细胞可适应缺氧环境主要依靠 HIF-1 α 的诱导作用,促使肿瘤细胞适应缺氧微环境相关的基因表达,在肿瘤细胞血管生成及转移方面发挥至关重要作用^[17]。基质金属蛋白酶(MMPs)作为内肽酶家族中的一,是 Zn²⁺ 依赖型的蛋白酶,能促进肿瘤组织的侵袭和迁移,主要通过降解细胞外机制(ECM)的成分组成发挥作用。其中以基质金属蛋白酶-2(MMP-2)尤为重要^[18]。内皮抑素(ES)及血管抑素(AS)是抑制肿瘤血管生成的重要因子,AS 抑制血管生成机制主要与抑制肿瘤血管内皮细胞增殖及迁移有关,而 ES 主要通过抑制新的肿瘤血管生成发挥抗肿瘤作用。有研究证实,血管内皮生长因子(VEGF)在临床众多癌症患者机体内存在高表达趋势,如肺癌、乳腺癌、结直肠癌等,可有效反应药物对肿瘤组织的治疗效果,具有潜在应用价值;与预后和一些肺癌患者的治疗反应相关^[19-20]。本次实验发现,模型动物血清中 VEGF、HIF-1 α 、MMP-2 含量明显高于空白组,AS、ES 含量明显低于空白组,经山豆根乙醇提取物干预后得到明显改善,可知山豆根乙醇提取物可有效抑制肿瘤细胞适应缺氧微环境相关的基因表达,抑制肿瘤血管生成及转移。

综上所述,山豆根乙醇提取物各剂量均明显降低模型动物血清中 IL-10、IL-6、VEGF、HIF-1 α 、MMP-2 含量,升高 IL-2、TNF- α 、AS、ES、TFN- γ 含量。通过实验可推测,山豆根乙醇提取物防治肺癌机制可能与增强机体免疫能力及抑制肿瘤血管的内皮细胞增殖和迁移来抑制血管生成有关。但本研究在数据及指标选取方面稍显不足,未能明确山豆根中抗癌具体单体成分,后期需对醇提物中单体成分进行逐步研究,确定抗癌单体成分,增

加研究数据,深入分子水平为临床防治肺癌提供一定用药依据。

参考文献

- [1] 冯原,江颖,周颖,等.补肺化痰汤对气虚血瘀证 Lewis 肺癌小鼠的影响[J].中成药,2019,41(11):2625-2631.
- [2] 银瑞,王俊钢.白术多糖对肺癌模型大鼠免疫功能的调节作用及机制研究[J].中国医药生物技术,2019,14(6):527-533.
- [3] 朱赛君,沈明勤,许尤琪,等.益肺散结方对小鼠 Lewis 肺癌组织 Bcl-2、Bax、MMP-9 表达的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(9):920-923,971.
- [4] 王超,李元滨.中药复方多靶点逆转肺癌化疗多药耐药机制效应的研究进展[J].中华中医药杂志,2019,34(2):688-691.
- [5] 陈正培,莫晓宁,沈沉,等.山豆根有效成分提取及其生物活性研究进展[J].应用化工,2018,47(6):1237-1240.
- [6] 肖正明,宋景贵,徐朝晖,等.山豆根水提物对体外培养人肝癌细胞增殖及代谢的影响[J].山东中医药大学学报,2000,24(1):63-65.
- [7] 徐洁,马超英,文丽梅,等.山豆根的研究进展[J].中华中医药学刊,2012,30(11):2428-2429.
- [8] 张奇峰.山豆根提取物体外抗肿瘤实验研究[J].中医药临床杂志,2015,27(9):1269-1271.
- [9] 柯友辉,柯晨,王志瀚,等.山豆根醇提取物干预 TGF- β 1/Smad 通路抑制兔耳增生性瘢痕的机制[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(19):169-176.
- [10] 吴军录,商安全,孙俊俊,等.维甲酸诱导基因 G 抑制小鼠肺癌生长作用机制[J].中华肿瘤防治杂志,2019,26(16):1150-1155.
- [11] 王雪海,李钢,罗青松,等.胸腺五肽对肺癌模型小鼠免疫功能及脾脏 TLR4 信号通路的作用[J].东南大学学报(医学版),2019,38(3):466-470.
- [12] 方芳,吴万垠,杨春旭,等.麦门冬汤加减方联合顺铂对 Lewis 肺癌移植瘤模型小鼠的抑瘤作用及机制研究[J].中国药房,2019,30(9):1226-1230.
- [13] 宋淑范,辛平.炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-8 对慢性阻塞性肺疾病模型小鼠肺癌生长及转移的影响[J].临床与病理杂志,2017,37(11):2323-2331.
- [14] 魏文静,张冠庆,刘世杰,等.通关藤苷 H 对小鼠 Lewis 肺癌的抑制作用及对荷瘤小鼠免疫功能的影响[J].中国中医药信息杂志,2014,21(4):63-66.
- [15] 陈晓波,郝世凯,王玉亮,等.健脾益肾颗粒对 Lewis 肺癌小鼠免疫功能的影响[J].中国中西医结合杂志,

2019,39(2):237-241.

[16]李杨,杨玲玲,白彦丽,等.黄芪多糖对气阴两虚 Lewis 肺癌荷瘤小鼠肿瘤生长、转移及细胞周期的影响[J].肿瘤防治研究,2018,45(3):131-137.

[17]王绍辉,马四补,颜显,等.苏铁总黄酮对 Lewis 肺癌模型小鼠 VEGF、bFGF、HIF-1 α 、NF- κ B 表达的影响[J].中国免疫学杂志,2017,33(7):1029-1034.

[18]胡志萍,甘宁,陈焕朝,等.白龙灵沙汤对小鼠 Lewis 肺癌 MMP-2、TIMP-2 及 MVD 表达的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(20):5030-5032.

[19]任威,李娟.痰热清注射液辅助化疗对 Lewis 肺癌模型小鼠免疫功能及血管内皮生长因子、血管抑素、内皮抑素水平的影响[J].中国老年学杂志,2019,39(11):2775-2778.

[20]焦敏,李敏,万凯华,等.低氘水对 Lewis 肺癌模型小鼠血管内皮生长因子表达的影响[J].西北药学杂志,2019,34(2):198-202.

(收稿日期:2020-08-25 编辑:宋蓓)