

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.03.08

· 基础研究 ·

bFGF 单抗协同替吉奥抑制肺癌 Lewis 细胞的增殖及移植瘤血管新生

张国军¹, 徐萌¹, 赵建夫¹, 王宏², 向军俭², 邓宁², 曾世彬¹, 王盼盼² (1. 暨南大学附属第一医院肿瘤科, 广东广州 510632; 2. 暨南大学生命科学技术学院抗体工程中心, 广东广州 510632)

[摘要] 目的: 探讨碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)单抗与替吉奥(gimeracil and oteracil porassium, 又称 S-1)联合应用体内外抑制小鼠 Lewis 肺癌细胞增殖、移植瘤生长及转移、肿瘤血管新生的协同作用。方法: CCK-8 法检测 bFGF 单抗及 S-1 对 Lewis 细胞增殖的抑制作用。建立 C57BL/6 小鼠 Lewis 肺癌自发转移瘤模型, 32 只小鼠随机分成生理盐水(NS)组、bFGF 单抗组、S-1 组和 bFGF 单抗 + S-1 组, 每组 8 只; 测量瘤体, 绘制生长曲线, 称瘤质量并计算抑瘤率; 计数各组肺表面转移瘤结节; CD31 标记血管内皮细胞, 计数转移瘤微血管密度(microvessel density, MVD)。结果: bFGF 单抗、S-1 剂量依赖性抑制 Lewis 细胞增殖($P < 0.05$), 联合用药组抑制率明显高于单药组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。bFGF 单抗组、S-1 组以及 bFGF 单抗 + S-1 组对 Lewis 转移瘤的抑瘤率分别为 37.8%、47.7%、65.9%, 联合组抑瘤率明显高于单药组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。联合组肺表面转移结节、微血管密度明显低于单药组(2.71 ± 0.76 vs 6.57 ± 0.98 , 4.71 ± 0.76 ; 21.6 ± 2.9 vs 33.4 ± 4.9 , 41.9 ± 6.3 ; $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论: bFGF 单抗联合 S-1 对 Lewis 肺癌移植瘤具有协同抑制作用, 其机制与抑制细胞增殖及血管新生有关。

[关键词] 碱性成纤维生长因子; 单克隆抗体; 替吉奥(S-1); Lewis 肺癌细胞; 微血管密度; 增殖

[中图分类号] R734.2; R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)03-0280-05

Synergistic inhibitory effects of bFGF monoclonal antibody and S-1 against proliferation of lung cancer Lewis cells and angiogenesis of transplanted tumors

ZHANG Guo-jun¹, XU Meng¹, ZHAO Jian-fu¹, WANG Hong², XIANG Jun-jian², DENG Ning², ZENG Shi-bin¹, WANG Pan-pan² (1. Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong, China; 2. Research Center of Antibody Engineering, Life Science and Technological College, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong, China)

[Abstract] **Objective:** To study the synergistic inhibitory effects of basic fibroblast growth factor (bFGF) monoclonal antibody (bFGF mAb) and gimeracil and oteracil porassium (S-1) against proliferation of Lewis cells and the growth, metastasis, angiogenesis of the transplanted tumors. **Methods:** CCK-8 assay was used to assess the effects of bFGF mAb and S-1 on proliferation of Lewis cells. The spontaneous Lewis cell lung metastatic model was established, and thirty-two C57BL/6 mice were randomly divided into 4 groups: normal sodium (NS) group, bFGF mAb group, S-1 group, and bFGF mAb + S-1 group. Tumor volume was measured and tumor growth curve was drawn; tumors were weighed and the inhibitory rate of tumor growth was calculated; metastatic nodules on lung surface were counted; and the vascular endothelial cells were stained with CD31 to examine the microvessel density (MVD) of transplanted tumors. **Results:** Both bFGF mAb and S-1 inhibited Lewis cell proliferation in a dose-dependent manner ($P < 0.05$). The inhibitory rate in bFGF mAb + S-1 group was significantly higher than those in the single drug treatment groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The inhibitory rates of transplanted tumors in bFGF mAb group, S-1 group, and bFGF mAb + S-1 groups were 37.8%, 47.7%, and 65.9%, respectively, with the combination group being significantly higher than the single treatment groups

[基金项目] 国家高技术研究发展计划(863计划)资助项目(No. 2009AA022112)。Project supported by the National High Technology Research and Development Program (863 Program) of China (No. 2009AA022112)

[作者简介] 张国军(1983-),女,山东省泰安市人,硕士生,主要从事肿瘤综合治疗的研究工作。E-mail: gj_263@163.com

[通信作者] 徐萌(XU Meng, corresponding author), E-mail: xumengdoctor@yahoo.com

[网络出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20110531.1700.003.html>

($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Moreover, the metastatic nodules and MVD in the combination group were significantly lower than those of single treatment groups (2.71 ± 0.76 vs 6.57 ± 0.98 , 4.71 ± 0.76 ; 21.6 ± 2.9 vs 33.4 ± 4.9 , 41.9 ± 6.3 ; $P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** bFGF mAb and S-1 have synergistic inhibitory effects on Lewis transplanted tumors, which is related to the inhibition of proliferation and angiogenesis.

[**Key words**] bFGF; monoclonal antibody; S-1; Lewis lung cancer cell; microvessel density; proliferation

[Chin J Cancer Biother, 2011, 18(3): 280-284]

肺癌的发病率与病死率近十年来一直高居恶性肿瘤首位,约 70% 患者确诊时已属中晚期,其高转移率及对化疗药物的耐药是肺癌患者死亡的重要原因^[1-3]。血管新生与肿瘤的生长及转移密切相关,因而抗血管生成的靶向治疗与化疗药物联合应用是提高肺癌疗效的有效手段,抗肿瘤血管生成的新靶点、作用机制及相关药物的研究进展迅速^[4-7]。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)作为一种促进肿瘤细胞增殖及肿瘤血管新生的生长因子,在肺癌等多种恶性肿瘤中高表达, bFGF 单抗可明显抑制肺癌生长及转移^[8],替吉奥(gimeracil and oteracil porassium, S-1)是 5-FU 的口服前体药物,主要用作肺癌单独或联合化疗的口服用药,具有疗效高、毒性作用小的优点^[9-11]。本实验通过 bFGF 单抗与 S-1 联合应用于肺癌 Lewis 细胞,探索两者的协同抑瘤作用及其机制,为 bFGF 单抗靶向治疗肺癌提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 细胞株和实验动物

雌性 C57BL/6 小鼠 32 只,6 周龄,体质量(20 ± 2)g,购自广州南方医科大学实验动物中心(动物许可证号:SCXK 粤 2006-0015)。Lewis 肺癌细胞株引自美国标准菌种收藏所(ATCC)。

1.2 主要试剂及仪器

弗氏不完全佐剂购自美国 Sigma 公司,DMEM 细胞培养基、低血清生长添加剂购自英杰生命技术有限公司,CCK-8 试剂盒购自江苏海门碧云天生物科技有限公司。S-1 胶囊购自山东新时代药业有限公司。兔抗鼠/人 CD31 抗体及羊抗兔免疫组化试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司,DAB 显色底物购自北京天根科技生化有限公司。酶标仪购自芬兰 Multiskan 公司。bFGF 单抗细胞株 MabF7 为本室制备、纯化、保存。

1.3 Lewis 肺癌细胞增殖抑制实验

取处于对数生长期的 Lewis 细胞,调整细胞密度至 4×10^4 /ml,每孔 100 μ l 接种到 96 孔细胞培养板中,37 $^{\circ}$ C 培养 24 h 后分组加药:(1) bFGF 单抗

组,终质量浓度为 50、100、150 和 200 μ g/ml;(2) S-1 组,将 S-1 溶于 DMSO 中,终质量浓度为 5、10、20 μ g/ml,DMSO 为 1 ml/L;(3) bFGF 单抗联合 S-1 组,选用质量浓度为 100 μ g/ml 的 bFGF 单抗分别与 5、10、20 μ g/ml 的 S-1 联合作用,每孔 S-1 终质量浓度与 S-1 组终质量浓度相同;(4) 阴性对照组,加入 1 ml/L 的 DMSO 100 μ l 新鲜培养液;(5) 空白对照组,仅加入 100 μ l 培养液。培养 72 h,加入 10 μ l/孔的 CCK-8 试剂,继续培养 1.5 h,于酶标仪读取 D_{450} 值。每浓度设 3 个复孔,实验重复 3 次。细胞增殖抑制率(%) = [(阴性对照组 D - 空白对照组 D) - (实验组 D - 空白对照组 D)] / (阴性对照组 D - 空白对照组 D) \times 100%。

1.4 Lewis 肺癌小鼠移植瘤模型建立及给药方案

收集处于对数生长期的 Lewis 细胞,调整细胞密度为 5×10^6 /ml。在 C57 小鼠右上肢近背部皮下接种,0.2 ml/只,待可触及肿瘤时随机分成 4 组(每组 8 只)。NS 组:给予 NS 0.4 ml 灌胃,1 次/d;S-1 组:S-1 加入生理盐水中溶解混匀,10 mg/kg,0.4 ml S-1 灌胃,1 次/d;bFGF 单抗组:瘤周皮下注射 5 mg/ml bFGF 单抗 0.2 ml,1 次/3 d;bFGF 单抗 + S-1 组:S-1 与 bFGF 单抗两者联合用药。各组均连续给药 16 d,第 18 天处死小鼠,测量各项指标。

1.5 小鼠抑瘤效应及肺转移状况

自给药第 1 天起用游标卡尺测移植瘤体的最长径(L)及最短径(W),1 次/3 d,共 6 次,根据公式($V = \pi \times L \times W \times W / 6$)计算瘤体体积(mm^3),并绘制肿瘤体积变化曲线。第 18 天将小鼠处死,剥离瘤组织,称质量,计算抑瘤率。抑瘤率(%) = (对照组平均瘤质量 - 实验组平均瘤质量) / 对照组平均瘤质量 \times 100%。取肺组织,解剖显微镜下观察肺表面肿瘤转移结节数,计算转移结节抑制率。

1.6 免疫组化检测 Lewis 移植瘤组织微血管密度

包埋的肿瘤组织用切片机切片,每张片厚度约 4~5 μ m,每个样本切 3 张片。常规脱蜡至水,将切片放 pH 为 6.0 的柠檬酸缓冲液中高温热修复 6 min \times 4 次,内源性过氧化物酶阻断 5 min。按试剂盒说明书配置封闭液,每片组织滴加 2~3 滴进行封闭,37 $^{\circ}$ C 孵

育1h;滴加稀释倍数为1:200的CD31抗体,4℃孵育过夜;滴加二抗37℃孵育30min;DAB显色,复染、透明后封片,显微镜下观察并拍照。

CD31阳性标准和微血管计数原则按照Hara等^[12]报道的方法:任何被染成棕褐色的单个内皮细胞或内皮细胞簇,必须与邻近的微血管、肿瘤细胞和周围结缔组织分界清楚才作为一个微血管计数;只要结构不相连,其分支结构也作为一个血管计数;管腔面积大于8个细胞,有较厚肌层的血管不计;背景中阳性染色的浆细胞、血细胞依形态排除。光镜下先在100倍视野下,每张切片选择5个微血管染色最丰富的癌间质区,然后在400倍视野下,随机计数其中5个视野内的微血管数,取平均值,列入分析。

1.7 统计学处理

计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,运用SPSS 16.0软件对相关数据进行统计学处理,两组间计量资料比较采用t检验,率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 bFGF单抗协同S-1抑制Lewis细胞的增殖

bFGF单抗和S-1均可抑制Lewis细胞的增殖,并具有浓度依赖性。两者联合作用,即浓度为5、10、20 $\mu\text{g/ml}$ 的S-1与100 $\mu\text{g/ml}$ 的bFGF单抗联合作用于Lewis细胞,其抑制作用明显强于两者单独作用($P < 0.05$,表1)。

表1 bFGF单抗与S-1单用及联用抑制Lewis细胞的增殖
Tab.1 bFGF mAb combined with S-1 inhibited proliferation of Lewis cells

Drug ($\rho_B/\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)	Dose	Inhibitory rate (%)
bFGF mAb	50	9.3 ± 1.7
	100	21.3 ± 1.0
	150	28.0 ± 3.0
	200	35.8 ± 0.8
S-1	5	6.2 ± 0.3
	10	16.5 ± 1.6
	20	32.7 ± 3.6
bFGF mAb + S-1	100 + 5	29.0 ± 3.5*
	100 + 10	42.7 ± 1.2*
	100 + 20	62.3 ± 1.9*

* $P < 0.05$ vs single bFGF mAb or S-1 at same dosage

2.2 bFGF单抗协同S-1抑制Lewis移植瘤的生长

按时测量各组移植瘤体积的变化并绘制肿瘤体积变化曲线,第9天开始,实验组移植瘤体积明显小于对照组,联合组移植瘤体积较单药组明显减小($P < 0.05$)。给药结束后剥离移植瘤组织并称质量,bFGF单抗组、S-1组以及bFGF单抗+S-1组移植瘤质量平均值分别为(1.36 ± 0.12)g、(1.14 ± 0.20)g、(0.75 ± 0.07)g,均明显低于NS组的瘤质量平均值(2.19 ± 0.22)g;bFGF单抗组、S-1组以及bFGF单抗+S-1组抑瘤率分别为37.8%、47.7%、65.9%,联合组抑瘤率较单独用药组明显提高($P < 0.05$,图1、图2)。

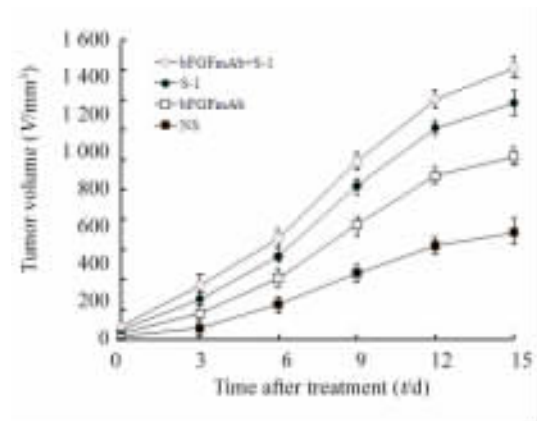


图1 bFGF单抗联合S-1时间依赖性抑制肺癌Lewis细胞移植瘤的生长

Fig.1 bFGF mAb combined with S-1 inhibited growth of Lewis cell-transplanted tumors in a time-dependent manner

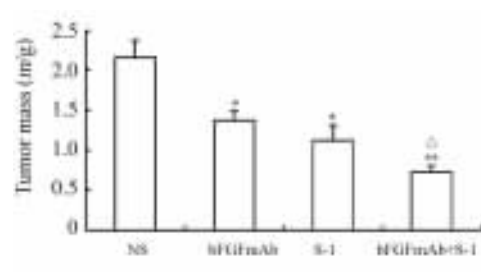


图2 bFGF单抗联合S-1抑制肺癌Lewis细胞移植瘤生长

Fig.2 bFGF mAb combined with S-1 inhibited growth of Lewis cell-transplanted tumors

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs NS group;

△ $P < 0.05$ vs bFGF mAb or S-1 group

2.3 bFGF单抗协同S-1抑制Lewis移植瘤组织微血管密度

NS组、bFGF单抗组、S-1组以及bFGF单抗+

S-1 组微血管密度(MVD)计数平均值分别为 67 ± 7.5 、 33.4 ± 4.9 、 41.9 ± 6.3 、 21.6 ± 2.9 ,各给药组 MVD 计数值较 NS 组显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);其中,联合组 MVD 数值最小,较单药组明显减少($P < 0.05$,图 3)。

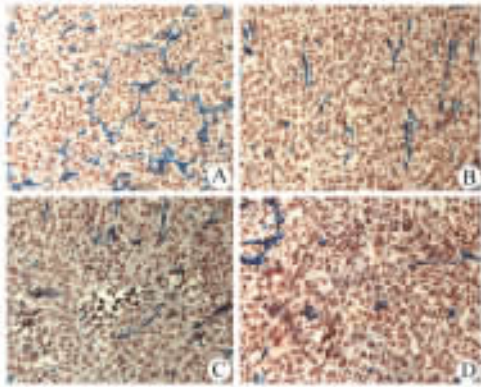


图 3 bFGF 单抗协同 S-1 抑制肺癌 Lewis 细胞移植瘤组织中微血管密度(SP, ×200)

Fig.3 bFGF mAb combined with S-1 inhibited MVD in Lewis cell-transplanted tumor tissues(SP, ×200)

A: NS group; B: bFGF mAb group; C: S-1 group; D: bFGF mAb + S-1 group

2.4 bFGF 单抗协同 S-1 抑制 Lewis 移植瘤的转移

Lewis 小鼠模型中移植瘤发生转移的部位主要为肺,转移率 >80%。bFGF 单抗组、S-1 组以及 bFGF 单抗 + S-1 组肺转移结节数分别为 6.57 ± 0.98 、 4.71 ± 0.76 、 2.71 ± 0.76 ,与 NS 组相比差异显著($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),并且联合组较单独用药组肺转移结节数明显减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$,表 2)。

表 2 bFGF 单抗协同 S-1 抑制 Lewis 细胞移植瘤的转移
Tab.2 bFGF mAb combined with S-1 inhibited metastasis of Lewis cell-transplanted tumors

Group	Lung metastatic module(n)	Inhibitory rate (%)
NS	8.86 ± 1.35	-
bFGF mAb	$6.57 \pm 0.98^{\Delta\Delta*}$	25.8
S-1	$4.71 \pm 0.76^{\Delta**}$	46.8
bFGF mAb + S-1	$2.71 \pm 0.76^{**}$	69.4

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs NS group; $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ vs bFGFmAb + S-1 group

3 讨论

肿瘤血管新生与侵袭、转移、复发、预后等密切

相关^[13]。肿瘤血管的生成主要受 VEGF 和 bFGF 的影响^[14]。bFGF 通过刺激 VEGF 的表达及肿瘤内血管内皮细胞的增殖作用刺激血管新生,同时也通过自分泌及旁分泌直接刺激肿瘤细胞增殖。bFGF 单抗中和 bFGF 将抑制肿瘤细胞增殖及新生血管生成^[15]。本研究中的 CCK-8 法结果显示,bFGF 单抗可抑制 Lewis 肺癌细胞的增殖,200 μg/ml 的 bFGF 单抗抑制率高达(35.8 ± 0.8)%。Lewis 肺癌细胞既高表达 bFGF 又表达 bFGF 受体,bFGF 单抗通过中和游离的 bFGF,或者与 bFGF-FGFR 复合物结合,阻断 bFGF 促进细胞增殖及血管新生的信号通路,导致肺癌移植瘤组织内 MVD 明显降低,肺表面转移瘤结节数明显减少,抑制了肺癌移植瘤生长、血管新生和转移。

以铂类药物为基础的化疗在发挥疗效的同时引起的毒性反应及耐药问题亟待解决,寻找新的有效的化疗药物成为治疗晚期肺癌的当务之急。S-1 是 1999 年日本开发研究的一种新型口服化疗复方制剂,在日本主要应用于晚期胃癌、头颈部肿瘤及晚期非小细胞肺癌等肿瘤的治疗。近年文献^[16]报道,S-1 在欧洲、美国及中国均有肿瘤患者使用,S-1 有望成为治疗晚期肺癌等多种肿瘤的国际性化疗药物。S-1 主要活性成分替加氟是抗肿瘤药 5-FU 的前体药物,另外含有吉莫斯特和奥替拉西钾,3 种成分以 1:0.4:1 的摩尔比组成^[17]。替加氟的作用机制与 5-FU 相似,主要干扰和阻断 DNA、RNA 及蛋白质合成,其毒性只有 5-FU 的 1/7 ~ 1/4,化疗指数提高了 1 倍^[18]。吉莫斯特是二氢嘧啶脱氢酶抑制剂,通过有效缓解氟尿嘧啶的分解而增强替加氟抗肿瘤的效力^[19]。奥替拉西钾通过选择性地抑制胃肠道黏膜细胞中的乳清酸磷酸核糖转移酶起到保护胃黏膜的作用。长期口服给药 S-1 能持续有效地杀伤外周血流中的肿瘤细胞及抑制微转移病灶形成。本研究结果表明,S-1 可显著抑制 Lewis 肺癌生长及转移,其中 CCK-8 法结果显示,20 μg/ml 的 S-1 对 Lewis 肺癌细胞增殖抑制率高达(32.7 ± 3.6)%。研究^[20]表明,S-1 持续作用能抑制肝癌模型的血管新生,降低肿瘤 MVD,其机制是杀伤内皮细胞,降低肿瘤内 VEGF 和 bFGF 水平。本研究证实,在 Lewis 肺癌模型中 S-1 亦能抑制血管新生,降低 MVD,通过免疫组化 CD31 表达计数微血管数量为 41.9 ± 6.3 ,显著低于对照组的 67 ± 7.5 ($P < 0.01$)。

bFGF 单抗和 S-1 单独应用均能抑制 Lewis 细胞增殖及 Lewis 小鼠肺癌移植瘤生长、转移、血管生成,两者联合比单独作用产生更显著抑制效应。本

研究发现, bFGF 单抗与 S-1 联合作用于 Lewis 细胞, 其抑制作用明显强于两者单独作用的抑制效果 ($P < 0.05$), 说明了两者的联合具有协同抑制细胞增殖的作用。研究^[20]表明, bFGF、PDGF 等生长因子可以激活 Akt/PKB, 阻断 Akt/PKB 相关的生长信号途径, 可抑制细胞增殖, 而 S-1 可以抑制 Akt/PKB 激活。因此, bFGF 单抗与 S-1 在抑制 Lewis 细胞增殖方面的协同作用可能与两者阻断 Akt/PKB 信号通路有关。bFGF 单抗与 S-1 抑制肿瘤血管新生的作用均与抑制 bFGF 的表达有关^[19], 其中 bFGF 单抗通过阻断 bFGF 与其受体的结合及细胞间的信号传递, 使 bFGF 刺激 VEGF 表达及其促进肿瘤血管内皮细胞增殖的作用得到抑制。S-1 持续作用具有杀伤肿瘤血管内皮细胞及抑制 VEGF、bFGF 表达的作用, 两者通过影响血管生成中发挥重要作用的内皮细胞及相关生长因子而抑制了肿瘤血管的新生。肿瘤的生长、转移与血管生成密切相关, 因此 bFGF 单抗与 S-1 协同抑制肿瘤生长及转移的机制与两者协同抑制肿瘤血管生成密切相关。

肺癌传统治疗模式存在的耐药及毒性反应严重等问题迫切需要新的有效的治疗方法。本实验研究抗血管生成的靶向药物 bFGF 单抗与新型化疗药物 S-1 联合对肺癌细胞增殖及肿瘤血管生成的协同抑制作用, 为肺癌的治疗提供新的思路。有关两者协同抑制肿瘤细胞增殖及血管新生方面相关细胞因子的表达及信号通路机制尚需进一步探索^[21]。

[参 考 文 献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Hirsch FR, Franklin WA, Bunn PA Jr. Expression of target molecules in lung cancer: Challenge for a new treatment paradigm [J]. Semin Oncol, 2002, 29(3 Suppl 9): 2-8.
- [3] Xu M, Sheng LH, Zhu XH, et al. Reversal effect of stephania tetrandra-containing Chinese herb formula SENL on multidrug resistance in lung cancer cell line SW1573/2R120 [J]. Am J Chin Med, 2010, 38(2): 401-413.
- [4] Liu X, Chan SY, Ho PC. Comparison of the *in vitro* and *in vivo* effects of retinoids either alone or in combination with cisplatin and 5-fluorouracil on tumor development and metastasis of melanoma [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 63(1): 167-174.
- [5] Butler JM, Kobayashi H, Rafii S. Instructive role of the vascular niche in promoting tumour growth and tissue repair by angiocrine factors [J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(2): 138-146.
- [6] Murukesh N, Dive C, Jayson GC. Biomarkers of angiogenesis and their role in the development of VEGF inhibitors [J]. Br J Cancer, 2010, 102(1): 8-18.
- [7] Miller TW, Isenberg JS, Roberts DD. Molecular regulation of tumor angiogenesis and perfusion via redox signaling [J]. Chem Rev, 2009, 109(7): 3099-3124.
- [8] 向军俭, 李丹, 王宏, 等. bFGF 单克隆抗体抑制小鼠 Lewis 肺癌转移及血管新生 [J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(6): 401-405.
- [9] Totani Y, Saito Y, Hayashi M, et al. A phase II study of S-1 monotherapy as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2009, 64(6): 1181-1185.
- [10] Kaira K, Sunaga N, Yanagitani N, et al. Phase 2 study of S-1 plus carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2010, 68(2): 253-257.
- [11] Takiguchi Y, Tada Y, Gemma A, et al. Phase I / II study of docetaxel and S-1, an oral fluorinated pyrimidine, for untreated advanced non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2010, 68(3): 409-414.
- [12] Hara H, Akisue T, Fujimoto T, et al. Expression of VEGF and its receptors and angiogenesis in bone and soft tissue tumors [J]. Anticancer Res, 2006, 26(6B): 4307-4311.
- [13] 毛友生, 高燕宁, 赫捷, 等. 肺癌分子生物学特性与转移和预后的关系 [J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(8): 632-634.
- [14] Presta M, Dell'Era P, Mitola S, et al. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2005, 16(2): 159-178.
- [15] Rusnati M, Presta M. Fibroblast growth factors/ fibroblast growth factor receptors as targets for the development of antiangiogenesis strategies [J]. Curr Pharm Des, 2007, 13(20): 2025-2044.
- [16] 马培奇. 抗肿瘤新药替吉奥研究进展 [J]. 中国医药导刊, 2007, 9(6): 499-502.
- [17] Malet-Martino M, Martino R. Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S-1): A review [J]. Oncologist, 2002, 7(4): 288-323.
- [18] Hoff PM. The tegafur-based dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidines, UFT/leucovorin (ORZEL) and S-1: A review of their clinical development and therapeutic potential [J]. Invest New Drugs, 2000, 18(4): 331-342.
- [19] 陈方国, 王杰军, 薛琼. 应用氟尿嘧啶口服新剂型 S-1 节拍性化疗抑制裸鼠 LCI-D20 原位移植瘤的血管形成 [J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17(9): 665-668.
- [20] Harada K, Kawaguchi S, Supriatno, et al. S-1, an oral fluoropyrimidine anti-cancer agent, enhanced radiosensitivity in a human oral cancer cell line *in vivo* and *in vitro*: Involvement possibility of inhibition of survival signal, Akt/PKB [J]. Cancer Lett, 2005, 226(2): 161-168.
- [21] Desnoyers LR, Pai R, Ferrando RE, et al. Targeting FGF19 inhibits tumor growth in colon cancer xenograft and FGF19 transgenic hepatocellular carcinoma models [J]. Oncogene, 2008, 27(1): 85-97.

[收稿日期] 2011-02-11

[修回日期] 2011-03-15

[本文编辑] 王莹