

· 基础研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.05.008

PTEN 抑制人脐静脉内皮细胞 ECV304 的增殖和 VEGF 的表达

颜晓燕¹, 成志勇¹, 李琳¹, 梁丽青¹, 魏占惠¹, 王亚丽¹, 司森², 高连彬² (1. 保定市第一医院 血液内科, 河北 保定 071000; 2. 定州市人民医院 血液内科, 河北 定州 073000)

[摘要] 目的: 探讨与张力蛋白同源的 10 号染色体缺失的磷酸酶基因(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten gene, *PTEN*) 对人脐静脉内皮细胞 ECV304 细胞增殖、凋亡, 及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体 1(VEGF receptor 1, VEGFR1) 的影响。方法: 将携带有野生型 *PTEN* 及绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP) 基因的腺病毒 Ad-*PTEN*-GFP 及空载体腺病毒 Ad-GFP 感染 ECV304 细胞, MTT 实验、Hoechst3342 染色法及流式细胞术检测 ECV304 细胞的增殖和凋亡。实时荧光定量 PCR 法检测 Ad-*PTEN*-GFP 感染后 ECV304 细胞中 *PTEN*、*VEGF* 和 *VEGFR1* mRNA 表达水平, ELISA 检测 ECV304 细胞培养上清中 VEGF 的水平。鸡胚尿囊膜(chick chorioallantoic membrane, CAM) 血管生长实验检测 *PTEN* 对鸡胚血管生长的影响。结果: 与 Ad-GFP 相比, Ad-*PTEN*-GFP 感染能明显抑制 ECV304 细胞的增殖, 诱导细胞凋亡, 5 d 时增殖抑制率可达(50.38 ± 5.42)%、细胞凋亡率达(73.3 ± 5.3)%。当感染复数为 100 时, Ad-*PTEN*-GFP 组 ECV304 细胞的 *VEGF* 及 *VEGFR1* mRNA 表达水平分别为未感染组的(13.40 ± 1.32)% 及(46.12 ± 5.20)%。同时, Ad-*PTEN*-GFP 感染能够明显抑制 CAM 体内血管生长[血管指数(57.6 ± 3.37)% vs (92.2 ± 4.37)%, $P < 0.05$]。结论: *PTEN* 能显著抑制人脐静脉内皮细胞 ECV304 的增殖、促进其凋亡, 其机制可能与抑制 VEGF 和 VEGFR1 表达, 抑制血管新生有关。

[关键词] *PTEN* 基因; 血管内皮细胞生长因子(VEGF); 血管内皮细胞生长因子受体 1(VEGFR1); 血管新生; ECV304 细胞

[中图分类号] R730.54; R730.59

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)05-0508-06

PTEN inhibits proliferation and VEGF expression in human umbilical vein endothelial ECV304 cells

YAN Xiao-yan¹, CHENG Zhi-yong², LI Lin¹, LIANG Li-qing¹, WEI Zhan-hui¹, WANG Ya-Li¹, SI Miao², GAO Lian-bin² (1. Department of Hematology, First Hospital of Baoding, Baoding 071000, Hebei, China; 2. Department of Hematology, People's Hospital of Dingzhou, Dingzhou 073000, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten gene (*PTEN*) on proliferation, apoptosis, VEGF (vascular endothelial growth factor) and its receptor VEGFR1 expression in human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) line ECV304. **Methods:** Recombinant adenovirus containing green fluorescent protein (GFP) and *PTEN* (Ad-*PTEN*-GFP) or empty vector (Ad-GFP) were transfected into ECV304 cells; proliferation and apoptosis of ECV304 cells were measured by MTT assay, Hoechst3342 staining and flow cytometry, respectively; *PTEN*, VEGF, VEGFR1 mRNA expression levels in Ad-*PTEN*-GFP-transfected ECV304 cells were examined by quantitative PCR; and VEGF protein level in ECV304 cell supernatant was detected by ELISA. Chick chorioallantoic membrane (CAM) assay was used to study the effect of *PTEN* on angiogenesis. **Results:** Ad-*PTEN*-GFP transfection significantly inhibited the proliferation and induced apoptosis of ECV304 cells and the inhibitory rate and apoptotic rate were (50.38 ± 5.42)% and (73.3 ± 5.3)% at 5 d. VEGF and VEGFR1 mRNA expression levels were (13.40 ± 1.32)% and (46.12 ± 5.20)% of untransfected group after transfected with Ad-*PTEN*-GFP at MOI = 100 in ECV304 cells. Furthermore, CAM assay results showed that Ad-*PTEN*-GFP transfection inhibited CAM angiogenesis *in vivo*. **Conclusion:**

[基金项目] 保定市科技攻关计划资助项目(No. 11ZF003)。Project support by the Key Research Program of Science and Technology in Baoding (No. 11ZF003)

[作者简介] 颜晓燕(1978 -), 女, 河北省保定市人, 硕士生, 主要从事肿瘤化疗及信号转导方面的研究。E-mail: bd_ivygreen@hotmail.com

[通信作者] 成志勇(CHENG Zhi-yong, corresponding author), E-mail: dzczy@sohu.com

[网络出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20110929.1618.003.html>

PTEN can inhibit the growth of and promote apoptosis of human umbilical vein endothelial ECV304 cells, which might be related to the down-regulation of VEGF/VEGFR1 expression and the resulting angiogenesis inhibition.

[**Key words**] *PTEN*; vascular endothelial growth factor(VEGF); VEGF receptor(VEGFR1); angiogenesis; ECV304 cell

[Chin J Cancer Biother, 2011, 18(5): 508-513]

血管新生是指在原有血管基础上形成新的毛细血管网,即内皮细胞增殖、迁移和毛细血管形成的过程^[1]。血管新生的程度已成为预测肿瘤预后的一项重要指标^[2-3]。血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种高度特异性的促血管内皮细胞有丝分裂蛋白,VEGF 与其受体 VEGF 受体 1(vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1)结合,刺激血管内皮细胞增殖、参与血管新生,增加血管通透性。研究^[2,4]表明,包括 VEGF 及其受体在内的多种促血管生成因子在肿瘤细胞中高表达。与张力蛋白同源的 10 号染色体缺失的磷酸酶基因(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten gene, PTEN)编码具有磷酸酶活性蛋白^[1,2],在调控细胞生长、发育、信号转导及凋亡中发挥重要作用,为抑癌基因。*PTEN* 表达水平降低、缺失及突变等可影响肿瘤生长、迁移、黏附和侵袭^[5-8],与人类多种肿瘤的发生、发展及预后密切相关。同时 *PTEN* 参与肿瘤的血管生成,降低肿瘤微血管密度^[9-11]。但 *PTEN* 如何参与抑制血管内皮细胞,是否通过抑制 VEGF 及其受体发挥作用,目前尚不明确。因此,本研究通过腺病毒将外源性野生型 *PTEN* 基因导入人脐静脉内皮细胞系 ECV304,观察其对 ECV304 细胞增殖、凋亡的影响及其可能的机制。

1 材料与方 法

1.1 主要材料与试剂

TRIzol 购自美国 Invitrogen 公司,反转录反应体系和 SYBR Green Real Master Mix 购自天根生化科技(北京)有限公司,PCR 引物序列由北京赛百盛生物公司合成,VEGF ELISA 检测试剂盒购自北京晶美生物工程有限公司。人胚肾细胞株 293A 用于腺病毒扩增,用含 10% 胎牛血清的高糖 DMEM 培养液培养;人脐静脉内皮细胞株 ECV304 购于中国科学院细胞库,并于本实验室长期保存,用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养液培养;两者均在 37 ℃、5% CO₂ 饱和湿度环境下孵育。包含有 *PTEN* 基因和绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)基因的重组腺病毒 Ad-PTEN-GFP 和不包含 *PTEN* 基因只

含有 *GFP* 基因的对照腺病毒 Ad-GFP 均由上海吉凯基因化学技术有限公司合成并鉴定。

1.2 Ad-PTEN-GFP 病毒感染 ECV304 细胞

按感染复数(multiplicity of infection, MOI)为 50、100、200,在 100 μl 无血清培养液中加入 Ad-PTEN-GFP 或 Ad-GFP 病毒液后,再加入 ECV304 细胞进行培养,37 ℃、5% CO₂ 条件下培养 2 h,加入含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养液继续培养 3 d,然后用流式细胞仪检测表达 GFP 细胞的比例,计算感染效率。

1.3 Hoechst 33342 检测细胞凋亡

收集以 MOI = 100 感染腺病毒 5 d 后 ECV304 细胞,1 × PBS 洗涤 2 次,加入荧光染料 Hoechst 33342 至终质量浓度 10 μg/mL。常温避光染色 15 min,涂片后在激发波长为 350 nm 荧光显微镜下观察细胞形态。正常细胞核 Hoechst 着色的形态呈圆形,淡蓝色;而凋亡细胞的核由于浓集而呈亮蓝色。计数 500 个细胞,计算凋亡细胞所占比例。

1.4 MTT 法检测 ECV304 细胞的增殖

将 ECV304 细胞分为未感染组(对照组)、感染 Ad-GFP 组和感染 Ad-PTEN-GFP 组,按 MOI = 100 腺病毒感染,收集上述各组细胞。采用 96 孔板,取处于对数生长期的各组 ECV304 细胞接种(5 × 10³ / 孔)后进行培养,于不同时间点每孔加入 MTT 溶液,孵育 4 h 后离心去上清液,加入 DMSO 振荡数分钟,酶标仪于 490 nm 波长处检测每孔的光密度(D₄₉₀)值。根据时间及 D₄₉₀ 值绘制细胞生长曲线。细胞生长抑制率(%) = (对照组 D 值 - 实验组 D 值) / 对照组 D 值 × 100% 。

1.5 流式细胞术检测 ECV304 细胞凋亡和细胞周期

收集各组 ECV304 细胞(按 MOI = 100 感染,分组同 1.4),1 × 10⁶ 个细胞/组,经 70% 乙醇溶液 4 ℃ 固定过夜,加入 RNA 酶,37 ℃ 水浴消化 15 ~ 30 min,加入碘化丙啶(propidium iodide, PI),4 ℃ 存放 15 min,上流式细胞仪检测,分析 ECV304 细胞凋亡率及细胞周期(包括 G₀/G₁ 期、S 期和 G₂/M 期)。

1.6 实时荧光定量 PCR 检测 *PTEN*、*VEGF* 和 *VEGFR1* mRNA 的表达

收集经不同 MOI Ad-PTEN-GFP 感染 2 d 后的

ECV304 细胞, PBS 清洗 2 次, 留取细胞备用。提取细胞总 RNA, 电泳鉴定并定量以后, 反转录合成 cDNA。实时荧光定量 PCR 反应: SYBR 反应体系共 25 μ l, 反应条件为 94 $^{\circ}$ C 5 min, 94 $^{\circ}$ C 45 s, 60 $^{\circ}$ C 1 min, 30 个循环, 同时设空白对照。PCR 反应前 3 ~ 15 个循环的荧光信号作为荧光本底信号, 调节基线至适宜处, 各荧光曲线与基线交叉点的循环数即为 Ct 值。根据公式 $\Delta Ct = Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$ 和 $\Delta\Delta Ct = 2^{-\Delta Ct}$, 计算检测基因的 mRNA 相对表达量, 每组重复 3 次并取平均值。所检测目的基因 *PTEN*、*VEGF*、*VEGFR1* 和 $\beta\text{-actin}$ 的相关 PCR 引物序列见表 1。

表 1 实时荧光定量 PCR 扩增所用的引物序列

Tab. 1 Primer sequences for real-time quantitative polymerase chain reaction

Gene	Primer sequence	Product (bp)
<i>PTEN</i>	F: 5'-ATACCAGGACCAGAGGAAACC-3'	101
	R: 5'-TTGTCAATTATCCGCACGCTC-3'	
<i>VEGF</i>	F: 5'-TGACGGACAGACAGACAGACACC-3'	208
	R: 5'-AGAACAGCCCAGAAGTTGGACGA-3'	
<i>VEGFR1</i>	F: 5'-ATTTGTGATTTTGGCCTTGC-3'	555
	R: 5'-CAGGCTCATGAACTTGAAAGC-3'	
$\beta\text{-actin}$	F: 5'-CTGGCACCACACCTTCTACAAT-3'	382
	R: 5'-AATGTCACGCACGATTTCCCGC-3'	

1.7 ELISA 检测 ECV304 细胞上清中 VEGF 的浓度
留取不同处理组(未感染组、Ad-GFP 组和 Ad-PTEN-GFP 组) ECV304 细胞培养上清液, 双抗体夹心 ELISA 法检测上清液中 VEGF 浓度。按照 VEGF ELISA 试剂盒操作要求依次加样、孵育、洗涤和酶标仪 490 nm 波长下检测。每个标准品和样本的光密度(D)值减去对照调零孔 D 值, 把样本 D 值代入标准曲线公式, 得到相应的 VEGF 质量浓度(μ g/ml)。

1.8 鸡胚尿囊膜实验检测血管生长

取新鲜鸡受精卵, 置于 37 $^{\circ}$ C、相对湿度 60% ~ 80% 的孵箱中孵育。鸡胚发育第 8 天时, 无菌条件下在鸡胚尿囊膜(chick chorioallantoic membrane, CAM)内加入病毒上清液 1 ml(病毒效价为 1×10^8 PFU/ml, 分为未感染对照组(0.9% 氯化钠溶液代替病毒上清液)、Ad-GFP 组和 Ad-PTEN-GFP 组。接种后的鸡胚用消毒的半透明封口膜封口, 放回 37 $^{\circ}$ C 培养箱中继续孵育。鸡胚孵化 72 h, 打开封口膜, 在尿囊膜内加甲醇、丙酮混合液(1:1)固定, 然后阴干拍照。光学显微镜下随机选取 5 个视野计数血管分支数量。血管指数(%) = 病毒感染组的分支数/生理盐水对照组的分支数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学处理

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据用 SAS 8.0 统计软件进行分析处理, 两组均数比较采用 *t* 检验, 多组均数间比较用 *F* 检验, 其中两两比较选用 *q* 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 重组腺病毒 Ad-PTEN-GFP 的感染效率

将重组腺病毒 Ad-PTEN-GFP 按 MOI 为 50、100、200 感染血管内皮细胞 ECV304。结果发现, MOI = 100、感染 48 h 时 ECV304 细胞的感染效率达 95% 以上, 符合基因治疗对载体的要求。因此后续实验取上述条件进行 Ad-PTEN-GFP 感染。

2.2 Ad-PTEN-GFP 感染对 ECV304 细胞形态的影响

感染 Ad-PTEN-GFP 后 ECV304 细胞形态由梭型和不规则三角形变为圆形, 而 Ad-GFP 感染后 ECV304 细胞形态无明显改变(图 1)。

病毒感染 ECV304 细胞 5 d 后, Hoechst 33342 荧光染色显示, 正常细胞核 Hoechst 着色的形态呈圆形, 淡蓝色; 而凋亡细胞的核由于浓集而呈亮蓝色。感染 Ad-PTEN-GFP 病毒 5 d 后, ECV304 细胞

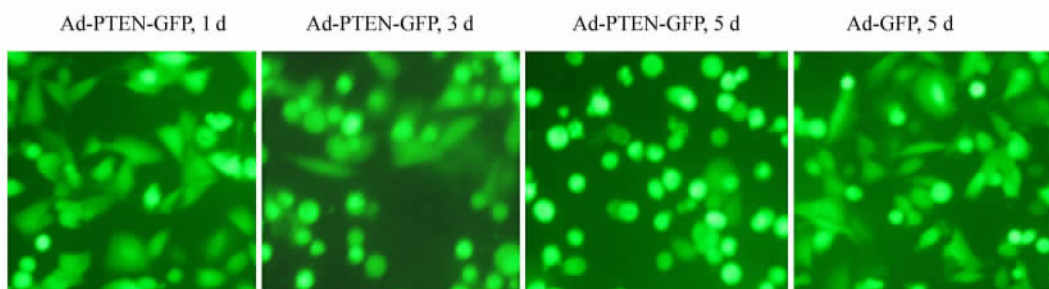


图 1 Ad-PTEN-GFP 感染后 ECV304 细胞的形态变化($\times 200$)

Fig. 1 Morphologic changes of ECV304 cells after Ad-PTEN-GFP transfection ($\times 200$)

凋亡率为(73.3 ± 5.3)%,明显高于未感染组的(4.2 ± 1.1)%和感染 Ad-GFP 组的(6.2 ± 1.2)%(均 $P < 0.01$,图 2)。

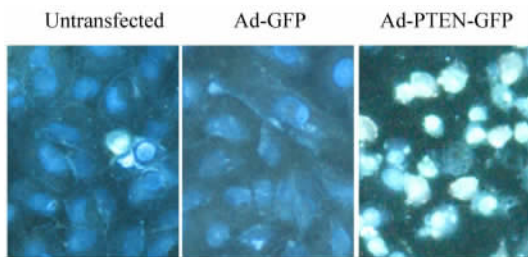


图 2 Hoechst 33342 染色检测 Ad-PTEN-GFP 感染后 ECV304 细胞的凋亡(×400)

Fig. 2 Apoptosis of ECV304 cells after Ad-PTEN-GFP transfection as detected by Hoechst 33342 staining (×400)

2.3 Ad-PTEN-GFP 抑制 ECV304 细胞的增殖

MTT 法检测未感染组、Ad-GFP 组和 Ad-PTEN-GFP 组 ECV302 细胞的增殖情况。结果(图 3)显示,当 MOI = 100 时,Ad-PTEN-GFP 感染组 ECV304 细胞第 3 ~ 5 天时出现明显的增殖抑制,5 d 时细胞增殖抑制率可达(50.38 ± 5.42)%,显著高于 Ad-GFP 感染组($P < 0.01$)。

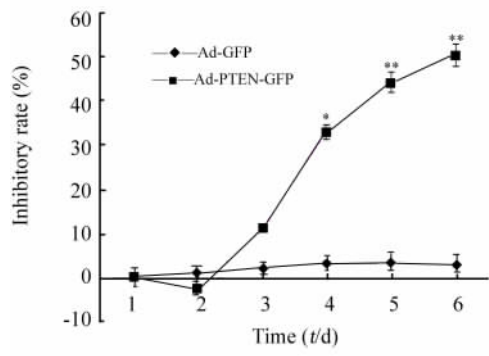


图 3 Ad-PTEN-GFP 感染抑制 ECV304 细胞的增殖

Fig. 3 Ad-PTEN-GFP transfection inhibited proliferation of ECV304 cells

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Ad-GFP group

2.4 Ad-PTEN-GFP 感染对 ECV304 细胞凋亡及细胞周期的影响

FCM 法检测结果(图 4)显示,Ad-PTEN-GFP 感染 0、3 和 5 d 后 ECV304 细胞出现亚二倍体凋亡峰,凋亡率分别为(1.34 ± 0.32)%、(9.87 ± 1.37)%和(18.56 ± 2.11)%,凋亡率呈时间依赖性增加。感染 Ad-PTEN-GFP 后 ECV304 细胞

S 期逐渐增加, G_2/M 期逐渐减少,提示细胞周期阻滞在 S 期。

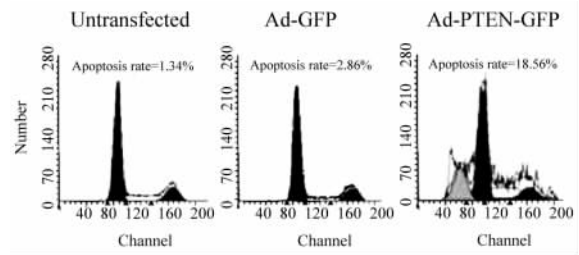


图 4 转染 PTEN 基因 5 d 对 ECV304 细胞周期及凋亡的影响

Fig. 4 Effect of PTEN gene transfection for 5 d on cell cycle and apoptosis of ECV304 cells

2.5 Ad-PTEN-GFP 感染抑制鸡胚尿囊膜血管生成 生理盐水对照组及 Ad-GFP 处理组鸡胚尿囊膜血管生长良好,呈树枝状,分支适中;Ad-PTEN-GFP 组出现比较明显的血管稀疏区及苍白的无血管区,血管数目明显少于生理盐水对照组及 Ad-GFP 组(图 5)。Ad-GFP 组、Ad-PTEN-GFP 组鸡胚尿囊膜血管指数分别为(92.2 ± 4.37)%与(57.6 ± 3.37)%,两者差异有统计学意义($P < 0.05$)。

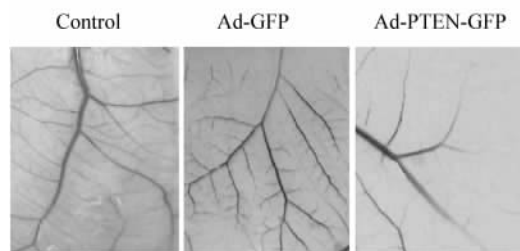


图 5 Ad-PTEN-GFP 感染对鸡胚尿囊膜血管生成的抑制作用

Fig. 5 Inhibitory effect of Ad-PTEN-GFP transfection on blood vessels formation of CAM

2.5 Ad-PTEN-GFP 感染对 ECV304 细胞 VEGF 及 VEGFR1 表达的影响

不同 MOI 的 Ad-PTEN-GFP 感染 ECV304 细胞 3 d 后,实时荧光定量 PCR 法检测 ECV304 细胞中 PTEN、VEGF 和 VEGFR1 mRNA 的表达水平(表 2)。PTEN mRNA 表达水平与 VEGF、VEGFR1 mRNA 表达水平呈负相关;当 MOI = 100 时,Ad-PTEN-GFP 组 VEGF、VEGFR1 mRNA 表达水平分别为未感染组的(13.40 ± 1.32)%及(46.12 ± 5.32)%。同时,ELISA 法检测结果(表 2)显示,VEGF 蛋白表达水平为未感染组的(63.87 ± 5.82)%。

表 2 Ad-PTEN-GFP 感染对 ECV304 细胞 *PTEN*、*VEGF*、*VEGFR1* mRNA 与 VEGF 蛋白表达的影响($n=3, \bar{x} \pm s$)

Tab.2 Effects of Ad-PTEN-GFP transfection on expression of *PTEN*, *VEGF*, *VEGFR1* mRNA and VEGF protein in ECV304 cells($n=3, \bar{x} \pm s$)

Expression molecule	MOI			
	0	50	100	200
<i>PTEN</i> mRNA ^a	0.07 ± 0.02	4.11 ± 0.12	12.55 ± 1.34	42.52 ± 4.72
<i>VEGF</i> mRNA ^a	0.21 ± 0.02	0.08 ± 0.011	0.03 ± 0.00	0.00 ± 0.00
<i>VEGFR1</i> mRNA ^a	1.21 ± 0.12	0.71 ± 0.08	0.56 ± 0.43	0.31 ± 0.04
VEGF protein ^b	393.25 ± 41.19	311.12 ± 32.47	251.33 ± 24.28	121.97 ± 21.41

^a: $\Delta \Delta Ct = 2^{- (Ct \text{ target gene} - Ct\beta\text{-actin})}$, $\times 10^{-2}$; ^b: VEGF mass contraction is pg/ml

3 讨论

血管新生(angiogenesis)是指通过内皮细胞的增殖和迁移,从先前存在的血管处以发芽或非发芽的方式生成新的毛细血管,再从新的微血管发展成一个血流供应系统的过程^[1]。对肿瘤来说,血管新生则是肿瘤从休眠期转变成恶性、迅速生长并侵袭其他组织的关键因素^[1]。因此,血管新生的程度已成为预测肿瘤预后的一项重要指标^[2-4]。*PTEN* 是编码具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶活性蛋白的抑癌基因^[5-6],在调控细胞生长、发育、信号转导及凋亡中发挥重要作用。*PTEN* 表达异常可影响肿瘤生长、迁移、黏附和侵袭,与肿瘤的发生、发展及预后等密切相关^[5-8,11-14]。

正常血管的生成需要 PI3K/Akt 信号通路的激活,当 VEGF 与 VEGFR 结合后,激活 PI3K,促进 PIP2 磷酸化生成 PIP3。PIP3 通过 PI3K/Akt 信号通路作用于下游靶蛋白,增强 VEGF 合成,从而促进血管的形成^[15-16]。*PTEN* 基因可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,抑制 VEGF 的生成,从而抑制血管的新生^[9-12,17]。

本实验以腺病毒为载体,用表达野生型 *PTEN* 基因的 Ad-PTEN-GFP 腺病毒将 *PTEN* 基因导入人脐静脉血管内皮细胞 ECV304。与空载体腺病毒相比,Ad-PTEN-GFP 感染明显抑制 ECV304 细胞的增殖,细胞形态由梭型和不规则三角形变为圆形, Hoechst 33342 荧光染色证实 ECV304 细胞发生凋亡。

有研究^[17]显示,内皮细胞 *PTEN* 基因突变的小鼠血管新生作用增生明显,可能与 PI3K/Akt 通路的抑制作用减弱有关。同时 *PTEN* 基因的突变促进了 Ang-2、VEGF-A、VEGFR-1 和 VEGFR-2 等多种促血管新生因子的上调^[17-19]。本研究将 Ad-PTEN-GFP

腺病毒感染 ECV304 细胞后,检测了 ECV304 细胞中 VEGF 及 VEGFR1 表达水平,结果显示,随着 *PTEN* 表达的增加,*VEGF* 及 *VEGFR1* mRNA 表达水平呈剂量依赖性减低,从而提示 *PTEN* 能够通过抑制 VEGF 及其受体表达,抑制内皮细胞的增殖,促进内皮细胞凋亡。

血管的新生需要 PI3K/Akt 的活化,研究^[20]表明,PI3K/Akt 活化后可以广泛诱导鸡胚尿囊膜血管的生成。本研究将携带有 *PTEN* 基因的 Ad-PTEN-GFP 腺病毒作用于鸡胚尿囊膜后,发现与空载体腺病毒相比,Ad-PTEN-GFP 腺病毒明显抑制鸡胚尿囊膜血管的生长。

总之,*PTEN* 基因能够抑制人脐静脉内皮细胞 ECV304 的增殖,促进细胞凋亡,其可能是通过 VEGF 及其受体而发挥作用。*PTEN* 基因作为抑癌基因,除通过其脂质磷酸酶及蛋白磷酸酶发挥抗肿瘤作用外,亦可通过抑制肿瘤血管新生发挥抗肿瘤作用。

[参考文献]

- [1] Folkman J. Angiogenesis [J]. Annu Rev Med, 2006, 57(1): 1-18.
- [2] Negaard HF, Iversen N, Bowitz-Lothe IM, et al. Increased bone marrow microvascular density in haematological malignancies is associated with differential regulation of angiogenic factors [J]. Leukemia, 2009, 23(1): 162-169.
- [3] Padro T, Ruiz S, Bieker R, et al. Increased angiogenesis in the bone marrow of patients with acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2000, 95, (8): 2637-2644.
- [4] Lassoued W, Murphy D, Tsai J, et al. Effect of VEGF and VEGF Trap on vascular endothelial cell signaling in tumors [J]. Cancer Biol Ther, 2010, 10(12): 96-103.
- [5] Myers MP, Stolarov JP, Eng C, et al. PTEN, the tumor suppressor from human chromosome 10q23, is a dual-specificity phosphatase

- tase [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94(17): 9052-9057.
- [6] Tamura M, Gu J, Matsumoto K, et al. Inhibition of cell migration, spreading, and focal adhesions by tumor suppressor PTEN [J]. Science, 1998, 280(4609): 1614-1617.
- [7] 王素云, 成志勇, 邓凯, 等. 野生型 PTEN 基因对人多发性骨髓瘤细胞株 RPM8226 增殖、凋亡和侵袭活性的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(5): 614-617.
- [8] 成志勇, 郭晓玲, 李世辉, 等. PTEN-FAK 信号传导通路在白血病细胞迁移、侵袭中的作用 [J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(2): 115-120.
- [9] Jiang BH, Liu LZ. PI3K/PTEN signaling in tumorigenesis and angiogenesis [J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1784(1): 150-158.
- [10] Huang J, Kontos CD. PTEN modulates vascular endothelial growth factor-mediated signaling and angiogenic effects [J]. J Biol Chem, 2002, 277(13): 10760-10766.
- [11] Fang J, Ding M, Yang L, et al. PI3K/PTEN/AKT signaling regulates prostate tumor angiogenesis [J]. Cell Signal, 2007, 19(12): 2487-2497.
- [12] 成志勇, 潘峻, 牛志云, 等. PTEN 基因转染对白血病细胞 VEGF 调控作用的影响 [J]. 肿瘤, 2010, 30(10): 815-821.
- [13] Hwang PH, Yi HK, Km DS, et al. Suppression of tumorigenicity and metastasis in B16F10 cells by PTEN/NIMAC1/TEP1 gene [J]. Cancer Lett, 2001, 172(1): 83-91.
- [14] 成志勇, 梁文同, 牛志云, 等. PTEN/PI3K/Akt 信号通路对 K562 细胞凋亡调控的研究 [J]. 肿瘤防治研究, 2009, 36(10): 828-832.
- [15] Jiang BH, Liu LZ. AKT signaling in regulating angiogenesis [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2008, 8(1): 19-26.
- [16] Cai J, Ahmad S, Jiang WG, et al. Activation of vascular endothelial growth factor receptor-1 sustains angiogenesis and Bcl-2 expression via the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in endothelial cells [J]. Diabetes, 2003, 52(12): 2959-2968.
- [17] Hamada K, Sasaki T, Koni PA, et al. The PTEN/PI3K pathway governs normal vascular development and tumor angiogenesis [J]. Genes Dev, 2005, 19(17): 2054-206.
- [18] Tian T, Nan KJ, Wang SH, et al. PTEN regulates angiogenesis and VEGF expression through phosphatase-dependent and -independent mechanisms in HepG2 cells [J]. Carcinogenesis, 2010, 31(7): 1211-1219.
- [19] Chen H, Shen X, Guo C, et al. Phosphatase and tensin homolog reconstruction and vascular endothelial growth factor knockdown synergistically inhibit the growth of glioblastoma [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2010, 25(6): 713-721.
- [20] Jiang BH, Zheng JZ, Aoki M, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase signaling mediates angiogenesis and expression of vascular endothelial growth factor in endothelial cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(4): 1749-1753.
- [收稿日期] 2011-04-05 [修回日期] 2011-08-12
- [本文编辑] 韩丹

· 简讯 ·

Nature Immunology 副主编 Ioana Visan 教授参观我刊编辑部

2011年9月7日, Nature Immunology 副主编 Ioana Visan 教授造访第二军医大学免疫学研究所和《中国肿瘤生物治疗杂志》编辑部, 并为免疫所和编辑部工作人员做了学术演讲。

Ioana Visan 教授担任 Nature Immunology 副主编一职。在讲座中, Ioana Visan 教授结合她的编辑工作, 介绍了如何在高水平的一流国际期刊上发表研究论文, 其丰富详实的举例、生动精彩的讲演给我们留下了深刻的印象。

报告结束之后, 《中国肿瘤生物治疗杂志》主编曹雪涛院士陪同 Ioana Visan 教授参观了本刊编辑部, 与编辑部全体人员合影。编辑部向 Ioana Visan 教授介绍了编辑部的组成、办刊宗旨、目前的发展状况和期刊网络化的建设, 指出本刊在中国免疫学会和中国抗癌协会的领导和支持下发展壮大, 目前为中国肿瘤生物治疗领域唯一的高级学术刊物, 是中国中文核心期刊, 且已被美国《化学文摘》等近 10 个国际检索系统收录。本刊的独立网站(www. biother. org)采用开放存取方式, 远程投稿、审稿系统便捷、高效。Ioana Visan 教授对本刊在中国肿瘤生物治疗领域做出的贡献和取得的成绩表示赞许, 肯定了编辑部在期刊出版和期刊数字化方面的成绩; 鼓励本刊充分利用网站的英文网页, 积极开展国际交流, 不断提升期刊在肿瘤生物治疗领域的学术地位和国际影响力。此外, 编辑部的编辑们就期刊编辑工作中的问题及一些现象向 Ioana Visan 教授咨询, Ioana Visan 教授一一作了解答, 并与大家展开了热烈的讨论。同时, 教授也就肿瘤生物治疗领域的前沿和进展以及肿瘤生物治疗专业期刊的发展方向谈了自己的看法, 希望本刊今后进一步加强与国际期刊的交流与合作。

(本刊编辑部)