

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.04.009

雷公藤内酯醇对人胰腺癌 PANC-1 细胞的抑制作用及其可能的机制

孙运良¹, 马建霞², 吴红玉³, 满晓华³, 李淑德³(1. 赣榆县人民医院 消化内科, 江苏 赣榆 222100; 2. 复旦大学附属华东医院 消化内科, 上海 200338; 3. 第二军医大学附属长海医院 消化内科, 上海 200433)

[摘要] **目的:**通过体内外实验观察雷公藤内酯醇(triptolide, TPL)对人胰腺癌 PANC-1 细胞生长和凋亡的抑制作用,并分析其对 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)的表达和肿瘤血管生成的影响。**方法:**以 0、20、40、80 ng/ml 的 TPL 作用于 PANC-1 细胞,MTT 法和流式细胞术分别检测 TPL 对 PANC-1 细胞增殖和凋亡的影响,Western blotting 检测 TPL 作用后 PANC-1 细胞中 TLR4 和 VEGF 的表达。建立 PANC-1 细胞裸鼠荷瘤模型并随机分为 TPL 组、PBS 组,测量移植瘤的体积变化,治疗 35 d 后摘取瘤块,免疫组织化学方法检测移植瘤组织内 TLR4、VEGF 和 CD31 的表达,并计算微血管密度(microvessel density, MVD)。**结果:**与 0 ng/ml 组相比,PANC-1 细胞经 20、40 和 80 ng/ml 的 TPL 处理 24 h 后,细胞凋亡率均显著升高[(4.7±1.0)%、(10.5±2.0)%、(21.1±4.2)% vs (2.6±0.5)% , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$];48 h 后,细胞增殖率均显著下降[(68.0±5.3)%、(59.6±5.0)%、(51.6±4.2)% vs (99.6±5.2)% , 均 $P < 0.01$],并较相同浓度 TPL 处理 24 h 时显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。80 ng/ml TPL 组处理后 PANC-1 细胞中 TLR4 蛋白[(20.2±4.7)% vs (57.5±6.3)% , $P < 0.01$]和 VEGF 蛋白[(35.8±4.0)% vs (92.1±8.3)% , $P < 0.01$]的表达量显著低于未处理组。TPL 治疗组第 34 天的裸鼠移植瘤体积显著小于 PBS 对照组[(510.9±79.8) vs (1 220.6±127.2)mm³ , $P < 0.01$];TPL 治疗组移植瘤组织内的 TLR4、VEGF 表达均显著低于 PBS 组[(3.2±0.6) vs (6.7±1.1) , (3.7±0.7) vs (7.1±1.2) ; 均 $P < 0.01$],其 MVD 也显著低于 PBS 组[(12.2±4.0) vs (22.7±5.6) , $P < 0.01$]。**结论:**TPL 能够抑制人胰腺癌 PANC-1 细胞及其裸鼠移植瘤的生长,并促进 PANC-1 细胞凋亡,其机制可能与 TPL 抑制 TLR4、VEGF 表达及肿瘤血管生成有关。

[关键词] 雷公藤内酯醇;胰腺癌;Toll 样受体 4;血管内皮细胞生长因子;血管生成

[中图分类号] R735.9; R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)04-0432-06

Inhibitory effect of triptolide on human pancreatic cancer PANC-1 cells and its possible mechanism

Sun Yunliang¹, Ma Jianxia², Wu Hongyu³, Man Xiaohua³, Li Shude³(1. Department of Gastroenterology, People's Hospital of Ganyu, Ganyu 222100, Jiangsu, China; 2. Department of Gastroenterology, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200338, China; 3. Department of Gastroenterology, Changhai Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective:**To observe the inhibitory effect of triptolide (TPL) on the proliferation and apoptosis of human pancreatic cancer PANC-1 cells *in vitro* and *in vivo*, and to analyze its impact on Toll-like receptor 4 (TLR4), vascular endothelial cell growth factor (VEGF) expression and tumor angiogenesis. **Methods:** PANC-1 cells were treated with 0, 20, 40 and 80 ng/ml TPL *in vitro*. MTT and flow cytometry were performed to detect the proliferation and apoptosis of PANC-1 cells treated by TPL, respectively. TLR4 and VEGF protein expression in PANC-1 cells were evaluated by Western blotting. PANC-1 tumor-bearing nude mice were established and randomly divided into two groups: TPL group and PBS group. The tumor volume was examined, and all the tumors were taken out at 35 days after treatment. The expression of TLR4, VEGF and CD31 in the xenograft tumors was detected by immunohistochemical staining, and the microvessel density (MVD) was calculated. **Results:** Compared with 0 ng/ml group, after treated with 20, 40 and 80 ng/ml TPL 24

[基金项目] 连云港市卫生局科研项目资助(No.1242)。Project supported by the Research Foundation of Health Bureau of Lianyungang (No.1242)

[作者简介] 孙运良(1975-),男,江苏省赣榆县人,博士,主治医师,主要从事胰腺癌的生物治疗研究。Email:13961316909@163.com

[通信作者] 李淑德(Li Shude, corresponding author),Email:shsmmu@hotmail.com

h, the apoptosis rate of PANC-1 cells was significantly increased ($[4.7 \pm 1.0]\%$, $[10.5 \pm 2.0]\%$, $[21.1 \pm 4.2]\%$ vs $[2.6 \pm 0.5]\%$, $P < 0.05$ or $P < 0.01$); after 48 h, the cell proliferation rate of PANC-1 cells was significantly decreased ($[68.0 \pm 5.3]\%$, $[59.6 \pm 5.0]\%$, $[51.6 \pm 4.2]\%$ vs $[99.6 \pm 5.2]\%$; all $P < 0.01$), and was also decreased compared with that in 24 h treated with the same dose. The expression of TLR4 ($[20.2 \pm 4.7]\%$ vs $[57.5 \pm 6.3]\%$, $P < 0.01$) and VEGF ($[35.8 \pm 4.0]\%$ vs $[92.1 \pm 8.3]\%$, $P < 0.01$) in PANC-1 cells treated by 80 ng/ml TPL was decreased significantly than those of the untreated group. On day 34, the tumor volume of the TPL treatment group were reduced significantly than that of the PBS control group ($[510.9 \pm 79.8]$ vs $[1\ 220.6 \pm 127.2]$ mm³, $P < 0.01$). The expression of TLR4 ($P < 0.01$) and VEGF in the xenograft tumor tissues of the TPL group were significantly lower than those of the PBS group ($[3.2 \pm 0.6]$ vs $[6.7 \pm 1.1]$, $[3.7 \pm 0.7]$ vs 7.1 ± 1.2 ; all $P < 0.01$), also the MVD within the transplanted tumor in the TPL group was significantly decreased compared with the PBS group ($[12.2 \pm 4.0]$ vs $[22.7 \pm 5.6]$, $P < 0.01$). **Conclusion:** TPL can inhibit the growth of pancreatic cancer PANC-1 cells and its xenografts tumor in nude mice, and induce apoptosis of PANC-1 cells. Its mechanism may be related to the inhibitory effect on TLR4 and VEGF expression and tumor angiogenesis.

[Key words] triptolide; pancreatic cancer; Toll-like receptor 4; vascular endothelial cell growth factor; angiogenesis
[Chin J Cancer Biother, 2013, 20(4): 432-437]

研究^[1]证实, Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)在多种肿瘤细胞中高表达,参与肿瘤的发生与发展。本课题组前期研究^[2]显示, TLR4在胰腺癌细胞中高表达,且异常高表达的TLR4与胰腺癌的侵袭和转移密切相关。有研究^[3]发现, TLR4被激活后,具有调控血管内皮生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)表达的能力,可促进肿瘤血管生成。雷公藤内酯醇(triptolide, TPL)是从卫矛科植物雷公藤中抽提到的二萜内酯化合物,近年来的研究^[4-5]发现, TPL对体外培养的胰腺癌细胞以及胰腺癌动物移植瘤均有明显的生长抑制作用。尽管 TPL具有抗胰腺癌的作用,但其确切分子机制目前尚未完全阐明,其是否可抑制胰腺癌 TLR4表达及血管生成有待于进一步明确。本研究通过体内外实验观察 TPL对人胰腺癌 PANC-1细胞生长和凋亡的影响,分析其对胰腺癌组织中 TLR4、VEGF表达及血管生成的作用,初步探讨 TPL抗胰腺癌的相关机制。

1 材料与方法

1.1 试剂与细胞株

人胰腺癌细胞株 PANC-1 购自美国 ATCC 公司,在含有 10% FBS 的 DMEM 培养液中,于 37℃、5% CO₂ 条件下培养,培养液中含青霉素 100 U/ml、链霉素 100 μg/ml。TPL 购自上海融禾医药科技发展有限公司(纯度 ≥ 98.0%),用二甲亚砜(DMSO)配成 1 mg/ml 的原液,磷酸缓冲液(PBS)稀释 10 倍后备用。Annexin V-FITC 试剂盒为晶美生物工程有限公司产品,兔抗人 TLR4 和 VEGF 多克隆抗体购自 Santa Cruz 公司,小鼠抗人 CD31 单克隆

抗体购自 Neo makers 公司,免疫组化 SP 试剂盒和 DAB 显色试剂盒购自福州迈新生物技术开发公司。4~6 周龄 BALB/c 裸鼠 12 只,雄雌各半,平均体重(20.2 ± 3.9)g,购自中国医学科学院上海斯莱克动物中心,动物合格证号为 SCXK(沪)2003-0003。

1.2 MTT 法检测 TPL 对 PANC-1 细胞增殖的影响

收集对数生长期的 PANC-1 细胞,调整细胞悬液密度,将细胞以 5×10^3 个/孔的密度加入 96 孔板。待细胞贴壁后,更换为无血清的 DMEM 培养液,分别加入终质量浓度为 0、20、40、80 ng/ml 的 TPL,同时以 PBS 作为对照。37℃、5% CO₂ 条件下分别培养 24 h 和 48 h 后,每孔加入 20 μl MTT 溶液(5 mg/ml)。继续培养 4 h 后吸去培养液,每孔加入 150 μl DMSO,置摇床上低速振荡 10 min,使结晶物充分溶解,酶联免疫检测仪测定波长 570 nm 处各孔的光密度(D)值。细胞增殖率($\%$) = $(D_{\text{实验孔}} / D_{\text{空白孔}}) \times 100\%$ 。

1.3 流式细胞术检测 TPL 对 PANC-1 细胞凋亡的影响

将处于对数生长期的 PANC-1 细胞分别以 1×10^5 个/孔的密度接种于 24 孔板,待细胞贴壁后更换培养液,分别加入终质量浓度为 0、20、40、80 ng/ml 的 TPL。继续培养 24 h 后收集细胞,流式细胞仪检测细胞的凋亡。具体步骤按 Annexin V-FITC 试剂盒说明书进行。

1.4 Western blotting 检测 PANC-1 细胞 TLR4、VEGF 蛋白表达

将 PANC-1 细胞以不同质量浓度(0、20、40、80 ng/ml)的 TPL 处理 24 h 后,收集细胞,提取总蛋白,

蛋白分析系统(Bio-Rad)测定蛋白浓度,经 20% SDS-PAGE 后,蛋白条带电转移到硝酸纤维膜,室温下用含 5% 脱脂奶粉的 1 × TBS 封闭 2 h。分别加入 TLR4 或 VEGF 抗体,4 ℃ 孵育过夜,洗膜后加入相应的 HRP 标记的二抗,室温孵育 2 h,化学发光(enhanced chemiluminescence, ECL)显影。用凝胶图像软件分析系统扫描胶片,计算条带光密度(D)值,用 TLR4 或 VEGF 蛋白的 D 值除以 β-actin 的 D 值,作为 TLR4、VEGF 的相对表达量。

1.5 胰腺癌裸鼠动物模型的建立及分组治疗

将总量为 1 × 10⁷ 个对数生长期的 PANC-1 细胞接种于 BALB/c 裸鼠侧腹部皮下,待裸鼠皮下形成直径约 0.3 ~ 0.5 cm 的移植瘤后,随机将裸鼠分入对照组和治疗组,每组 6 只。对照组给予腹腔注射 PBS,治疗组给予腹腔注射 0.4 mg/kg 的 TPL,均为隔天 1 次,共 15 次。隔天 1 次观察荷瘤裸鼠皮下瘤的生长情况,绘制肿瘤生长曲线,评价抑瘤效果。肿瘤体积 V = a × b²/2(a 为长径,b 为短径)。于最后给药的次日处死动物,剥离皮下移植瘤,经 10% 甲醛固定,石蜡包埋。

1.6 免疫组织化学方法检测移植瘤内 TLR4、VEGF 和 CD31 的表达

将石蜡包埋的移植瘤标本行层厚 4 μm 的连续切片,采用免疫组织化学 SP 染色法检测 TPL 组和 PBS 组移植瘤组织内 TLR4、VEGF 和 CD31 的表达,具体操作步骤按 SP 免疫组化试剂盒说明书进行。随机观察 5 个不同高倍视野(×200),根据阳性细胞染色强度和阳性细胞率对 TLR4、VEGF 表达进行半定量评分。阳性细胞率 ≤ 5% 为 0 分,6% ~ 29% 为 1 分,30% ~ 59% 为 2 分,≥ 60% 为 3 分;无着色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。根据上述两项指标的乘积分值分为 4 级:0 分为阴性(-)、2 ~ 3 分为弱阳性(+),4 分为阳性(++),5 ~ 6 分为强阳性(+++)。4 分以上定义为过表达。

以 CD31 标记血管内皮细胞后,先在低倍镜下

(×40)选择血管密集区,然后在高倍镜下(×200)随机计数 5 个不同视野内微血管数,取其平均值为微血管密度(microvessel density, MVD)。

1.7 统计学处理

计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS11.0 统计软件包进行 t 检验与单因素方差分析。以 P < 0.05 或 P < 0.01 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 TPL 抑制 PANC-1 细胞的增殖并诱导细胞凋亡

MTT 检测结果(图 1)显示, PANC-1 细胞经不同质量浓度 TPL 作用 24 ~ 48 h 后, TPL 组细胞的增殖率均显著低于对照组(P < 0.01);且在相同质量浓度 TPL 的条件下, 48 h 的 PANC-1 细胞增殖率较 24 h 的细胞增殖率明显下降(P < 0.05)。结果说明, TPL 能够呈浓度和时间依赖性地抑制 PANC-1 细胞增殖。

TPL 作用 24 h 后经流式细胞术检测 PANC-1 细胞凋亡情况,结果(图 2)显示,与不加 TPL 处理的对照组相比, 20、40、80 ng/ml TPL 处理组均可显著促进胰腺癌 PANC-1 细胞的凋亡[(4.7 ± 1.0)%、(10.5 ± 2.0)%、(21.1 ± 4.2)% vs (2.6 ± 0.5)%],均 P < 0.01],且凋亡率与 TPL 浓度成正比。

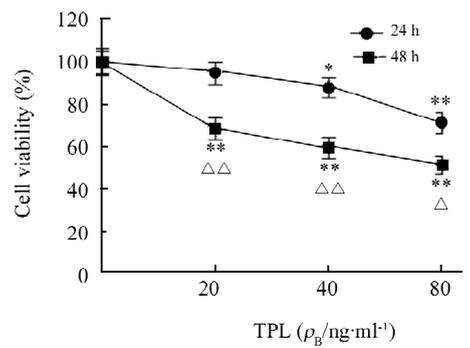


图 1 TPL 抑制 PANC-1 细胞的增殖
Fig. 1 TPL inhibited the proliferation of PANC-1 cells
* P < 0.05, ** P < 0.01 vs 0 ng/ml group;
△ P < 0.05, △△ P < 0.01 vs 24 h group

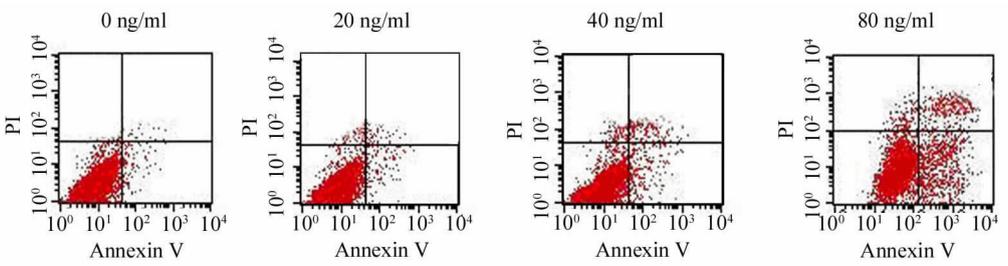


图 2 TPL 促进 PANC-1 细胞凋亡
Fig. 2 TPL promoted apoptosis of PANC-1 cells

2.2 TPL 抑制 PANC-1 细胞 TLR4、VEGF 表达

Western blotting 检测结果(图 3)显示,TPL 处理能降低 PANC-1 细胞中 TLR4 和 VEGF 蛋白的表达,且呈一定的浓度依赖关系。80 ng/ml TPL 组处理后 PANC-1 细胞中 TLR4 蛋白[(20.2 ± 4.7)% vs (57.5 ± 6.3)% , $P < 0.01$]和 VEGF 蛋白[(35.8 ± 4.0)% vs (92.1 ± 8.3)% , $P < 0.01$]的表达量显著低于未处理组。

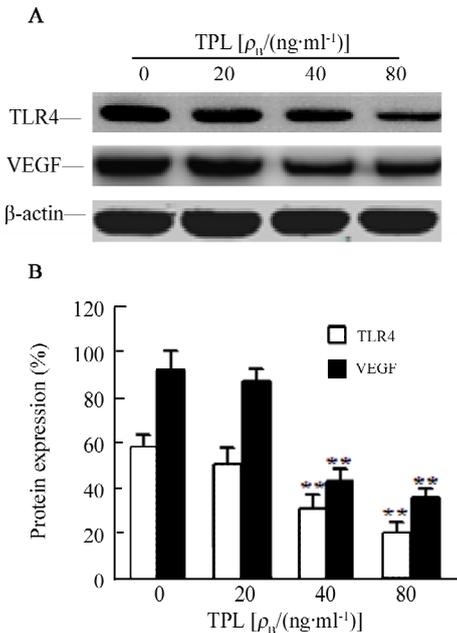


图 3 TPL 抑制 PANC-1 细胞 TLR4 和 VEGF 的表达
Fig. 3 TPL inhibited TLR4 and VEGF expression in PANC-1 cells

A: Western blotting; B: Statistical analysis
* $P < 0.01$ vs 0 ng/ml group

2.3 TPL 抑制胰腺癌裸鼠移植瘤的生长

BALB/c 裸鼠皮下接种 PANC-1 细胞后,5 d 左右可以看见并能触及瘤结节,成瘤率为 100%。对照组瘤体生长迅速,而 TPL 治疗组肿瘤生长则受到明显抑制(图 4)。TPL 治疗组第 34 天的肿瘤体积显著小于相应的 PBS 对照组[(510.9 ± 79.8) vs (1 220.6 ± 127.2)mm³ , $P < 0.01$]。

2.4 TPL 抑制胰腺癌移植瘤内 TLR4、VEGF 的表达及血管生成

免疫组化结果(图 5)显示,经 TPL 治疗后,荷瘤裸鼠移植瘤组织内 TLR4[(3.2 ± 0.6) vs (6.7 ± 1.1) , $P < 0.01$]、VEGF[(3.7 ± 0.7) vs (7.1 ± 1.2) , $P < 0.01$]染色积分均显著低于对照组,且治疗组的 MVD 与对照组相比也显著降低[(12.2 ±

4.0) vs (22.7 ± 5.6) , $P < 0.01$]。

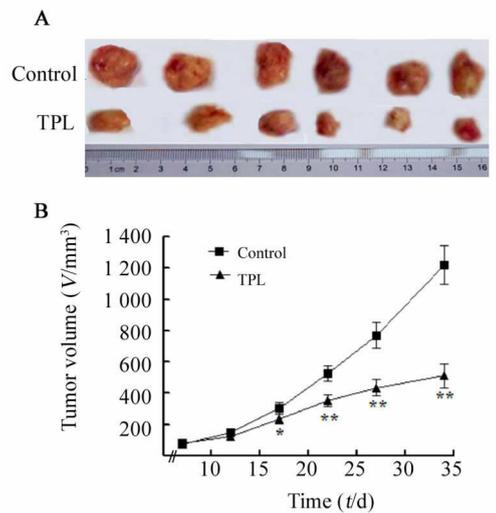


图 4 TPL 抑制胰腺癌裸鼠移植瘤的生长
Fig. 4 TPL inhibited growth of pancreatic cancer xenografts in nude mice

A: Pancreatic cancer xenografts in nude mice
B: Tumor growth curve
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group

3 讨论

TPL 是我国临床上应用的各种雷公藤制剂的主要活性成分,具有显著的抗炎、免疫抑制等药理作用。近年来的研究^[4-6]表明,TPL 除具有抗炎、抗类风湿等作用外,还具有广谱的抗肿瘤作用,不仅其单药具有强大的抑瘤作用,联合其他化疗药物还能够提高化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用,使肿瘤细胞不容易产生耐药性^[7-8]。TPL 可通过抑制细胞增殖与侵袭、诱导细胞凋亡、影响细胞周期等多种途径发挥抗肿瘤作用^[9-11]。本研究发现,TPL 对体外培养的人胰腺癌 PANC-1 细胞具有抑制增殖、诱导凋亡的作用;体内实验中胰腺癌荷瘤裸鼠经过 TPL 治疗后,移植瘤的生长受到明显抑制,这与其他学者的研究结果基本一致^[4]。

尽管已有大量的实验证明 TPL 具有抗肿瘤作用,但其确切机制尚有待于进一步明确。TLR4 是最早发现的研究最为广泛的 TLR 家族成员。近年来的研究^[12-14]发现,TLR4 在肿瘤细胞中普遍高表达,与肿瘤细胞的免疫逃逸、侵袭和转移以及患者的预后密切相关。研究^[15-17]证实,经 TLR4 的配体脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激后,TLR4 可激活 NF- κ B 信号通路,增强肿瘤细胞的侵袭能力,而沉默

TLR4 基因可降低 LPS 的这一作用。本课题组前期研究也发现, 胰腺癌组织中 TLR4 蛋白表达显著高于正常胰腺组织, 且与胰腺癌的 TNM 分期以及淋巴结转移密切相关; 经 LPS 刺激后, 胰腺癌细胞的侵袭能力显著增加, 提示 TLR4 在胰腺癌的发生与发

展中起着重要的作用, 其表达的增加可能是胰腺癌发生、发展的一个早期事件^[2]。本研究结果显示, TPL 在抑制胰腺癌细胞增殖、促进胰腺癌细胞凋亡的同时, 可明显抑制 TLR4 蛋白的表达, 表明 TLR4 可能是 TPL 抗胰腺癌的分子靶点之一。

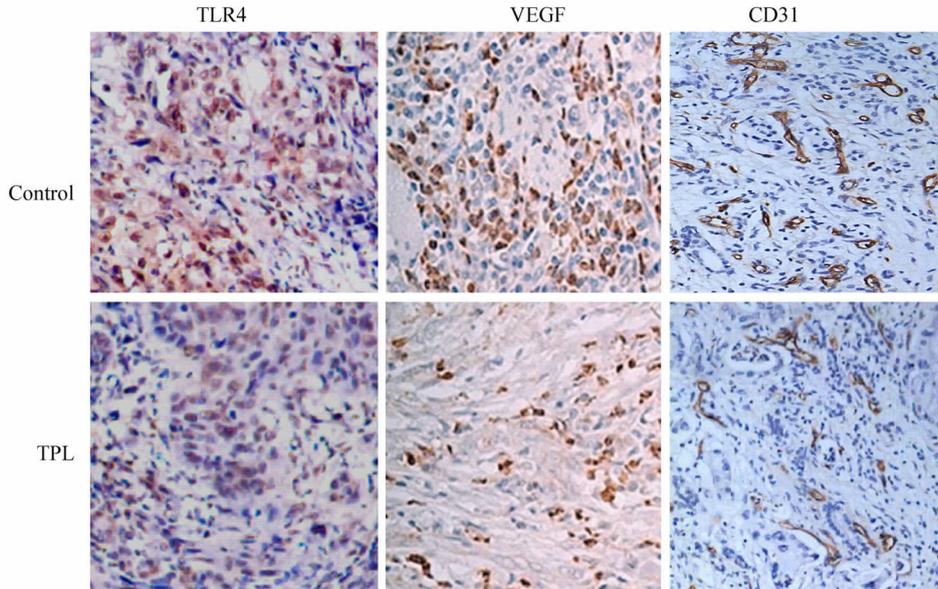


图 5 免疫组化检测胰腺癌裸鼠移植瘤组织内 TLR4、VEGF 和 CD31 的表达 (×200)

Fig. 5 TLR4, VEGF and CD31 expression in pancreatic cancer xenograft tissues of nude mice detected by immunohistochemistry (×200)

胰腺癌的生长、浸润和转移必须依赖肿瘤血管生成, MVD 是反映肿瘤血管生成的重要指标。VEGF 是目前发现的最为重要的促血管生成因子之一, 具有促进血管内皮细胞的分裂和增殖的作用, 进而导致肿瘤血管新生; VEGF 还能以自分泌的形式促进肿瘤细胞生长, 从而在肿瘤的发展、发展过程中起重要的作用^[18-19]。Zhu 等^[20]研究发现, TPL 具有抑制甲状腺癌细胞 VEGF 表达的作用; TPL 以及经 TPL 处理过的甲状腺癌细胞培养液均具有抑制人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 增殖、迁移和血管形成的能力。本研究发现, TPL 在抑制胰腺癌细胞 TLR4 表达的同时, VEGF 表达下降; 经 TPL 治疗后, 胰腺癌荷瘤裸鼠移植瘤内 TLR4 和 VEGF 表达下降, 血管生成减少。这些结果提示, TPL 可能通过抑制 TLR4 表达, 进而下调 VEGF 表达、减少肿瘤血管生成, 从而抑制胰腺癌细胞的生长。

总之, TPL 作为中药雷公藤有效成分具有抑制人胰腺癌 PANC-1 细胞生长并促进肿瘤细胞凋亡的作用, 其机制可能与抑制 TLR4 表达、下调 VEGF 表

达并抑制肿瘤血管生成有关。目前在临床上应用的雷公藤制品一般为雷公藤提取物的混合成分, 随着人们对 TPL 单体的提取分离以及对其药理作用机制的深入研究, 必将对 TPL 未来在临床抗肿瘤应用起到极大的推动作用。

[参考文献]

- [1] Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R. Toll-like receptors and cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(1): 57-63.
- [2] 孙运良, 满晓华, 王丽华, 等. Toll 样受体 4 与胰腺癌侵袭和转移的关系 [J]. *中国癌症杂志*, 2012, 22(7): 522-527.
- [3] Riddell JR, Bshara W, Moser MT, et al. Peroxiredoxin 1 controls prostate cancer growth through Toll-like receptor 4-dependent regulation of tumor vasculature [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(5): 1637-1646.
- [4] Phillips PA, Dudeja V, McCarroll JA, et al. Triptolide induces pancreatic cancer cell death via inhibition of heat shock protein 70 [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(19): 9407-9416.
- [5] Mujumdar N, Mackenzie TN, Dudeja V, et al. Triptolide induces cell death in pancreatic cancer cells by apoptotic and autophagic pathways [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(2): 598-608.
- [6] Johnson SM, Wang X, Evers BM. Triptolide inhibits proliferation

- and migration of colon cancer cells by inhibition of cell cycle regulators and cytokine receptors [J]. J Surg Res, 2011, 168(2): 197-205.
- [7] Xu B, Guo X, Mathew S, et al. Triptolide simultaneously induces reactive oxygen species, inhibits NF-kappaB activity and sensitizes 5-fluorouracil in colorectal cancer cell lines [J]. Cancer Lett, 2010, 291(2): 200-208.
- [8] Yang SW, Wang W, Xie XY, et al. *In vitro* synergistic cytotoxic effect of triptolide combined with hydroxycamptothecin on pancreatic cancer cells [J]. Am J Chin Med, 2011, 39(1): 121-134.
- [9] Tan W, Lu J, Huang M, et al. Anti-cancer natural products isolated from chinese medicinal herbs [J]. Chin Med, 2011, 6(1): 27.
- [10] Zhao H, Yang Z, Wang X, et al. Triptolide inhibits ovarian cancer cell invasion by repression of matrix metalloproteinase 7 and 19 and upregulation of E-cadherin [J]. Exp Mol Med, 2012, 44(11): 633-641.
- [11] Liu J, Shen M, Yue Z, et al. Triptolide inhibits colon-rectal cancer cells proliferation by induction of G1 phase arrest through upregulation of p21 [J]. Phytomedicine, 2012, 19(8/9): 756-762.
- [12] 陈战, 涂永久, 郭明, 等. 胃癌组织中 Toll 样受体 4/9 的表达与肿瘤病理分期和转移的相关性 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2011, 18(2): 201-205.
- [13] Tang X, Zhu Y. TLR4 signaling promotes immune escape of human colon cancer cells by inducing immunosuppressive cytokines and apoptosis resistance [J]. Oncol Res, 2012, 20(1): 15-24.
- [14] Kim KH, Jo MS, Suh DS, et al. Expression and significance of the TLR4/MyD88 signaling pathway in ovarian epithelial cancers [J]. World J Surg Oncol, 2012, 10: 193.
- [15] Hsu RY, Chan CH, Spicer JD, et al. LPS-induced TLR4 signaling in human colorectal cancer cells increases beta1 integrin-mediated cell adhesion and liver metastasis [J]. Cancer Res, 2011, 71(5): 1989-1998.
- [16] Hua D, Liu MY, Cheng ZD, et al. Small interfering RNA-directed targeting of Toll-like receptor 4 inhibits human prostate cancer cell invasion, survival, and tumorigenicity [J]. Mol Immunol, 2009, 46(15): 2876-2884.
- [17] Ikebe M, Kitaura Y, Nakamura M, et al. Lipopolysaccharide (LPS) increases the invasive ability of pancreatic cancer cells through the TLR4/MyD88 signaling pathway [J]. J Surg Oncol, 2009, 100(8): 725-731.
- [18] Korpanty G, Smyth E, Sullivan LA, et al. Antiangiogenic therapy in lung cancer: Focus on vascular endothelial growth factor pathway [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2010, 235(1): 3-9.
- [19] Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(5): 1028-1243.
- [20] Zhu W, He S, Li Y, et al. Anti-angiogenic activity of triptolide in anaplastic thyroid carcinoma is mediated by targeting vascular endothelial and tumor cells [J]. Vascul Pharmacol, 2010, 52(1/2): 46-54.
- [收稿日期] 2013 - 02 - 28 [修回日期] 2013 - 05 - 15
- [本文编辑] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》“转化医学”栏目征稿启事

转化医学(translational medicine)是近年国际医学领域出现的新热潮,是实验研究与临床研究双向转化(bench to bedside and bedside to bench)的研究体系,转化医学为基础研究和临床医疗之间架起了桥梁,从而把基础医学研究的最新成果快速、有效地转化为临床疾病诊治的药物、技术和手段,有力地推动医学科学的发展。

为了顺应转化医学的发展热潮,为我国广大肿瘤防治工作者提供有关“转化医学”信息传播和学术交流的平台,促进转化医学在肿瘤学领域的发展,本刊特开辟“转化医学”新栏目,并向广大肿瘤防治工作者征集“转化医学”相关稿件。

本刊“转化医学”栏目文稿内容包括以下几个方面:

- (1)宣传“转化医学”的观念、理论、研究体系、研究模式和方法、发展趋势等;
- (2)讨论我国肿瘤学领域深入开展“转化医学”研究的策略和措施;
- (3)介绍国外肿瘤学领域“转化医学”发展的新闻、成功案例和发展动向;
- (4)我国作者肿瘤学领域“转化医学”的研究成果和经验体会;
- (5)与“转化医学”有关的在肿瘤学领域有发表价值的其他文稿。

“转化医学”文稿的写作格式要求,如果是(4)类中的原创性研究成果文稿,格式同本刊论著(基础研究和临床研究);如果是(1)、(2)、(3)和(5)类的文稿,格式类似于本刊的综述,篇幅在 5 000 字以内,附中文摘要(报道式、非结构式),文内图表用中文表达,参考文献应精选最主要的 20 篇左右。文稿的文字力求简洁明了、通顺流畅、层次清楚、重点突出。如文稿有新颖性,可进入本刊快速发表通道,在 3 个月左右发表。

(本刊编辑部)