

基础研究

DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2012.05.009

全反式维甲酸对人肺腺癌 A549 细胞放射敏感性的影响

陈诚¹, 吴永忠², 胡尹¹, 陈晓品¹

(1. 重庆医科大学附属第一医院肿瘤科, 重庆 400016; 2. 重庆市肿瘤研究所放疗科, 重庆 400030)

【摘要】目的:研究全反式维甲酸(All-trans retinoic acid, ATRA)对体外培养的人肺腺癌 A549 细胞的放射敏感性的影响及其可能的作用机制。**方法:**对数生长期的 A549 细胞, 分为对照组、单纯 ATRA 组、单纯照射组、联合组(ATRA + 照射组)。MTT 法检测生长抑制率并筛选最佳实验浓度; 克隆形成实验检测放射增敏作用; 流式细胞术(Flow cytometry, FCM)检测各组的细胞周期及凋亡; 反转录聚合酶链反应(Reverse transcription-Polymerase chain reaction, RT-PCR)法检测各组 VEGF mRNA 表达; 酶联免疫吸附测定法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测各组细胞上清液中血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)值。**结果:**选择 10 μmol/L 的 ATRA 作为最佳实验浓度; ATRA 对 A549 细胞有放射增敏作用; 单纯 ATRA 组的 G₀/G₁ 期比例较对照组明显增加($P < 0.05$), 细胞凋亡率差异有统计学意义($P < 0.05$); 联合组 VEGF mRNA 的表达较单纯放疗组明显减少($P < 0.05$); 联合组上清液 VEGF 水平较单纯照射组明显减少($P < 0.05$)。**结论:**ATRA 对 A549 细胞有放射增敏作用, 其机制可能与 ATRA 对 A549 细胞的直接抑制、诱导细胞周期的再分布、诱导凋亡和下调肿瘤细胞 VEGF 的表达有关。

【关键词】非小细胞肺癌; 全反式维甲酸; 放射敏感性

【中国图书分类法分类号】R730.5; R734

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-08-19

Effect of all-trans retinoic acid on radiosensitivity of lung cancer cell line A549

CHEN Cheng¹, WU Yongzhong², XU Yin¹, CHEN Xiaopin¹

(1. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University;

2. Department of Radiation Oncology, Chongqing Tumor Institute)

【Abstract】Objective: To investigate the radiosensitive effect of all-trans retinoic acid(ATRA) on lung cancer cell line A549 cultured in vitro and its possible mechanism. **Methods:** The A549 cells in the logarithmic growth phase were divided into four groups: control group, ATRA group, radiation group, combination group(ATRA combined with radiation). MTT assay was used to detect the growth inhibition rate and to further filter out the best experimental concentration of ATRA. The radiosensitive effect was detected by clone formation test. The cell cycle and apoptosis was measured by flow cytometry. The expression of VEGF mRNA was detected by RT-PCR. The VEGF values in the cell supernatant were detected by ELISA. **Results:** The optimal dose of ATRA was 10 μmol/L. ATRA can enhance the radiosensitivity of A549 cells. The proportion of G₀/G₁ phase in ATRA group was significantly increased compared with that in control group($P < 0.05$); statistic differences in apoptosis rate were observed between ATRA group and control group($P < 0.05$). The expressions of VEGF mRNA were significantly reduced in combination group compared with those in radiation group ($P < 0.05$). The VEGF levels in the supernatant of combination group were significantly decreased compared with those in radiation group ($P < 0.05$). **Conclusion:** All-trans retinoic acid can increase the radiosensitivity of A549 cells. The mechanism may be related with the direct inhibition of ATRA on A549 cells, redistribution of the inducing cell cycle, inducement of the apoptosis and down-regulation of the expression of VEGF in tumor cells.

【Key words】non-small cell lung cancer; all-trans retinoic acid; radiosensitivity

肺癌是世界范围内最为常见的恶性肿瘤之一, 非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)约占全部肺癌病例的 80%。肺癌的治疗需要采用

作者介绍: 陈诚(1987-), 女, 硕士,

研究方向: 肿瘤的放射治疗及放疗增敏。

通信作者: 陈晓品, 男, 教授, Email: exp640910@163.com。

综合治疗手段, 放射治疗是肺癌治疗的重要手段之一。放疗作为治疗局部晚期 NSCLC 患者的重要手段, 放射增敏剂的研究是肺癌临床研究的一个热点。研究表明, 维甲酸(Retinoic acid, RA)类化合物具有抑制细胞增殖、诱导肿瘤细胞分化及程序性死亡、抗肿瘤血管生成、抑制细胞分裂等特性^[1,2]。全反式维

甲酸(All-trans retinoic acid, ATRA)是维生素 A 的代谢产物之一,可以诱导多种肿瘤细胞分化、逆转肿瘤细胞的恶性表型,是目前比较理想的诱导分化剂之一。本实验探讨 ATRA 是否可增加人肺腺癌 A549 细胞的体外放射敏感性,研究目的在于为临幊上使用 ATRA 同步放射治疗 NSCLC 提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要材料、试剂及仪器

人肺腺癌细胞株 A549(重庆医科大学生命科学院),ATRA(Sigma 公司),PRMI-1640 培养基、胰蛋白酶(GIBCO 公司);胎牛血清(杭州四季青生物公司);RT-PCR 试剂盒及 DNA marker(TaKaRa 宝生物工程有限公司),PCR 引物(上海生工生物工程有限公司),ELISA 试剂盒(上海沪尚生物有限公司)。

YJ-1450 型超净工作台(苏州净化设备厂);倒置显微镜(日本 Olympus 公司);Varian 23EX 医用直线加速器(美国 Varian 公司);流式细胞仪(美国 BD 公司);PCR 扩增仪(美国 Bio-Rad 公司);凝胶成像分析系统(美国 Bio-Rad 公司);电泳仪及电泳槽(美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 人肺腺癌细胞株 A549 在含 10% 灭活胎牛血清的 PRMI-1640 培养基中,于 37 °C 5% CO₂ 及饱和湿度的条件下传代培养。实验均采用对数生长期细胞。

1.2.2 照射条件 采用 6MV-X 线照射,吸收剂量率 300 cGy/min,源皮距(SSD)为 100 cm,照射面积 20 cm × 20 cm。

1.2.3 细胞的生长抑制率 用 MTT 法检测 ATRA 对 A549 细胞的生长抑制率,筛选 ATRA 的最佳实验浓度。取对数生长期 A549 细胞,按 10⁴ 个/ml 细胞浓度接种于 3 块 96 孔的培养板中,每孔 200 μl,于 37 °C 5% CO₂ 培养箱中培养。待细胞贴壁后,弃旧培养基,加入含 ATRA 浓度为 0.00(对照组)、1.25、2.50、5.00、10.00、20.00、40.00 μmol/L 的培养液,每孔 200 μl,同时设置调零孔(每孔加培养液 200 μl),每组设置 5 个复孔。于培养箱中分别继续培养 24、48、72 h 后,每孔加入 20 μl MTT,继续培养 4 h 后终止培养。吸弃孔内上清液以 PBS 洗涤 1 次,每孔加入 150 μl 二甲基亚砜(DMSO),振荡 10 min,使结晶物充分溶解。用酶标仪测 490 nm 波长处的吸光度(Absorbence, A)值,计算各组的细胞生长抑制率:细胞生长抑制率 = (对照组 A 值 - 实验组 A 值)/对照组 A 值 × 100%,实验重复 3 次,取平均值。

1.2.4 克隆形成实验 将对数生长期的 A549 细胞消化成单细胞悬液,以每皿约 100~150 个克隆的密度,分别接种于 60 mm 的培养皿。待细胞贴壁后,分 4 组进行实验。**①对照组:**不做任何处理。**②单纯 ATRA 组:**10 μmol/L ATRA 作用 24 h。**③单纯照射组:**不同剂量 X 射线照射。**④联合组(ATA + 照射组):**10 μmol/L ATRA 作用 24 h + 不同剂量 X 射线照射。**③、④组设不同照射剂量亚组。****①、②组于细胞贴壁后分别更换不含和含 10 μmol/L ATRA 培养液继续培养 24**

h,之后采用无药培养液继续培养 14 d。**④组于细胞贴壁后更换含 10 μmol/L ATRA 培养液继续培养 24 h,之后③、④组给予 2、4、6、8 Gy X 线照射。**照射后,采用无药培养液继续培养 14 d。用无水乙醇固定,结晶紫染色,计数大于 50 个细胞的克隆数。实验重复 3 次。计算克隆形成率(PE) = (克隆数/接种细胞数) × 100%。细胞存活分数(SF) = 某一剂量照射组的克隆数/(该组细胞接种数 × 未照射组克隆形成率)。按照多靶单击模型 $SF = 1 - (1 - e^{-D/D_0})^N$ 拟合细胞存活曲线,计算放射敏感性参数 SF_2 、 D_0 、 D_q 及 N 值。

1.2.5 流式细胞仪检测各组细胞的细胞周期和细胞凋亡 实验分为 4 组:对照组(不做任何处理);单纯 ATRA 组(10 μmol/L ATRA 作用 24 h);6 Gy 照射组;联合组(10 μmol/L ATRA 作用 24 h + 6 Gy 照射)。各组细胞进行相应处理后,将 4 组细胞都更换无药培养液继续培养 24 h 后,用 0.25% 胰酶消化,制备成单细胞悬液,固定染色,采用流式细胞仪上机检测。实验重复 3 次。

1.2.6 RT-PCR 法检测各组细胞 VEGF mRNA 表达 实验分组同 1.2.5。各组细胞进行相应处理后,将 4 组细胞继续培养 24 h。采用 Trizol 法提取总 RNA。紫外分光光度计测定 $A_{260\text{ nm}}/A_{280\text{ nm}}$ 值,检测细胞总 RNA 的浓度和纯度。按逆转录试剂盒的操作要求完成逆转录后,取 2 μl 的 cDNA 反应液进行 PCR 反应。VEGF 引物序列:上游 5'-GGG CAA ATA TGA CCC AGT TTT-3',下游 5'-AGT GGT TTC AAT GGT GTG AGG-3',扩增长度 432 bp; β -actin 引物序列:上游 5'-AGC GAG CAT CCC CCA AAG TT-3',下游 5'-GGG CAC GAA GGC TCA TCA TT-3',扩增长度 285 bp。反应结束后,PCR 产物在 2% 琼脂糖凝胶中进行电泳分离,溴化已啶染色。实验重复 3 次。经 UVP 凝胶成像系统扫描,并用软件进行光密度分析,根据 VEGF 与 β -actin 灰度比值,进行目的基因表达的半定量分析。

1.2.7 ELISA 法检测各组的 VEGF 值 实验分组同 1.2.5。各组细胞进行相应处理后,将 4 组细胞继续培养 12、18、24 h 后,1 000 r/min 离心 10 min,收集细胞培养上清液,−20 °C 保存待测。按照 VEGF ELISA 试剂盒操作步骤依次加样、温育、洗涤、显色、酶标仪 450 nm 测量各孔的 A 值。取复孔的平均值,经曲线软件求出标准曲线方程,计算出样本 VEGF 的浓度(ng/L)。

1.3 统计学处理

结果以平均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)方式表示,细胞存活曲线采用 Sigma plot 11.1 软件拟合。采用 SPSS13.0 统计软件分析数据,显著性检验采用单因素方差分析和配对 t 检验, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结 果

2.1 MTT 法检测 ATRA 对 A549 细胞的 OD 值及抑制率

由表 1 可知 ATRA 对 A549 细胞有增殖抑制作用,并呈时间-剂量依赖关系。直线回归法计算 ATRA 作用 24 h 的 $IC_{20} = 8.59 \mu\text{mol/L}$, $IC_{30} = 15.43 \mu\text{mol/L}$ 。国际上通常采用药物的 IC_{20-30} 的浓度用于放射增敏研究,本实验选择 10 μmol/L

L 的 ATRA 作为后续实验浓度。

表 1 ATRA 对 A549 细胞的生长抑制率

Tab. 1 Growth inhibition rate of ATRA on A549 cells

ATRA 浓度	24 h	48 h	72 h
	抑制率(%)	抑制率(%)	抑制率(%)
0.00	-	-	-
1.25	3.51 ± 0.42	7.62 ± 0.36	11.97 ± 0.47
2.50	9.13 ± 0.67	14.37 ± 0.49	20.58 ± 0.61
5.00	15.87 ± 0.56	22.54 ± 0.41	29.73 ± 0.69
10.00	24.65 ± 0.63	31.46 ± 0.52	39.81 ± 0.65
20.00	31.72 ± 0.59	40.75 ± 0.78	52.16 ± 0.54
40.00	36.96 ± 0.75	47.19 ± 0.73	59.42 ± 0.82

2.2 克隆形成实验结果

根据克隆形成实验所得的存活分数(Survival fractions, SF),计算出照射组及联合组的 SF_2 、 D_0 、 D_q 及 N 值(表 2),多靶单击模型拟合细胞存活曲线(图 1)。结果表明,联合组的存活曲线较单纯照射组整体下移,曲线肩区明显缩小变窄;联合组的 SF_2 、 D_0 、 D_q 均低于单纯照射组,且各剂量点的存活分数均低于照射组,说明 ATRA 在一定程度上提高了放射敏感性。

表 2 ATRA 对 A549 细胞放射敏感性的影响

Tab. 2 Radiosensitive effect of ATRA on A549 cells

组别	SF_2	D_0 (Gy)	D_q (Gy)	N
照射组	0.889	4.157	3.432	2.283
联合组	0.820	3.953	2.449	1.858

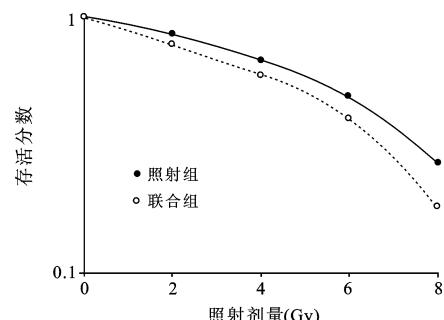


图 1 A549 细胞照射组与联合组的细胞存活曲线

Fig. 1 Cell survival curve in radiation group and combination group

2.3 细胞周期及凋亡结果

单纯 ATRA 组的 G_0/G_1 期比例较对照组明显增加($P < 0.05$);6 Gy 照射组的 G_2/M 期比例较对照组明显增加($P < 0.05$);联合组凋亡率明显增加,与单纯 ATRA 组及 6 Gy 照射组相比差异有统计学意义($P < 0.05$);各作用组凋亡率与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3,图 2、3。

2.4 RT-PCR 检测结果

联合组 VEGF mRNA 的表达较单纯放射组明显减少($P < 0.05$)。见表 4,图 4。

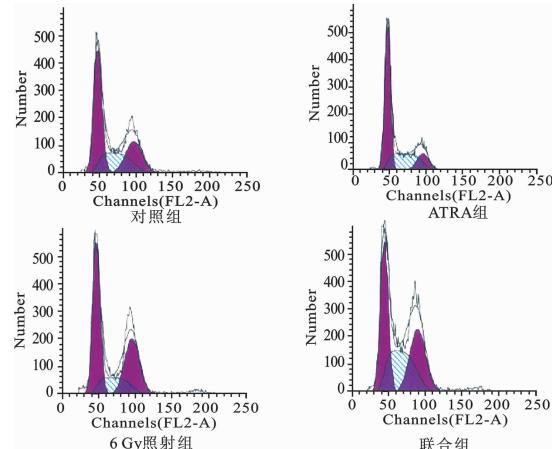


图 2 各组细胞的周期分布

Fig. 2 Cell cycle distribution of each group

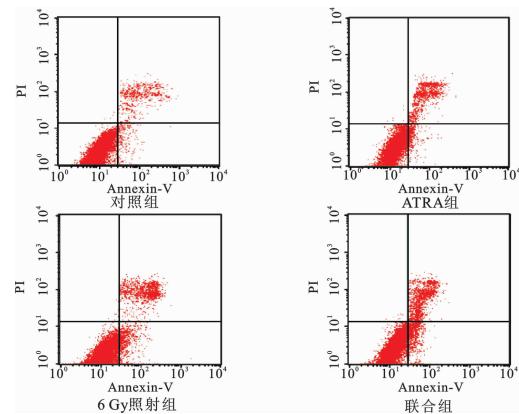


图 3 各组细胞的凋亡率

Fig. 3 Apoptosis rate of each group

表 3 各组细胞的周期分布及凋亡率

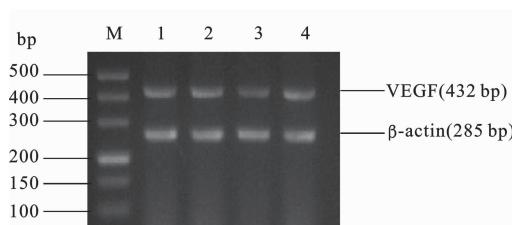
Tab. 3 Cell cycle distribution and apoptosis rate of each group

组别	细胞周期分布(%)			凋亡率(%)
	G_0/G_1	S	G_2/M	
对照组	47.88 ± 1.04	27.37 ± 0.93	24.75 ± 0.85	7.63 ± 0.52
单纯 ATRA 组	56.45 ± 1.26	30.55 ± 1.08	13.00 ± 0.79	15.64 ± 0.73
6 Gy 照射组	46.33 ± 1.39	19.78 ± 0.89	33.89 ± 1.24	18.01 ± 1.05
联合组	36.06 ± 1.32	33.62 ± 1.15	30.32 ± 1.36	25.17 ± 0.81

表 4 不同处理组细胞 VEGF mRNA 相对表达量

Tab. 4 Relative levels of VEGF mRNA in each group

组别	VEGF mRNA
对照组	1.685 ± 0.031
单纯 ATRA 组	1.329 ± 0.027
6 Gy 照射组	1.834 ± 0.042
联合组	1.517 ± 0.034



VEGF 条带: 1. ATRA 组; 2. 6 Gy 照射组; 3. 联合组; 4. 对照组

图 4 各组细胞中 VEGF mRNA 的表达

Fig. 4 Expression of VEGF mRNA in each group

2.5 各组细胞上清液中 VEGF 水平

ATRA 组的 VEGF 水平与对照组相比明显减少 ($P < 0.05$), 6 Gy 照射组与对照组相比明显增加 ($P < 0.05$), 联合组 VEGF 水平较单纯放疗组明显减少 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 各组细胞上清液 VEGF 水平

Tab. 5 VEGF levels in the supernatant of each group

组别	VEGF 值 (ng/L)		
	12 h	18 h	24 h
对照组	623.24 ± 2.13	759.21 ± 3.37	876.32 ± 3.79
单纯 ATRA 组	542.18 ± 1.68	664.37 ± 2.95	789.25 ± 3.26
6 Gy 照射组	685.72 ± 2.46	817.96 ± 3.48	942.56 ± 4.17
联合组	592.26 ± 2.07	721.58 ± 3.19	841.93 ± 3.52

3 讨 论

放射治疗是恶性肿瘤综合治疗的重要组成部分。放疗作为治疗局部晚期 NSCLC 的重要治疗手段, 失败的主要原因是局部复发与远处转移。提高 NSCLC 的治愈率, 其关键在于提高肿瘤组织对放射线的敏感性, 放射增敏剂是当前肿瘤治疗学研究的热点之一。

RA 类化合物是一大类天然或合成的具有维生素 A 的结构或活性的化合物。近年来对 ATRA 的研究较多。ATRA 对多种肿瘤细胞(如乳腺癌细胞、卵巢癌细胞、HL-60 等)有诱导分化的作用^[3], 在临幊上已用于早幼粒细胞白血病的治疗, 并取得良好疗效^[4]。

大量的实验研究反映了细胞周期及凋亡与放射敏感性具有重要关系:S 期尤其是晚 S 期细胞是最

耐受的, 而处于 G₂/M 期的细胞却是最敏感的^[5,6], 同时肿瘤细胞的凋亡伴随着放射敏感性的增加^[7,8]。本实验以 MTT 法检测细胞生长抑制率, 2.5 ~ 40 μmol/L 的 ATRA 对 A549 细胞可产生增殖抑制作用, 其作用呈现时间-剂量依赖关系。克隆形成实验进一步表明, ATRA 在一定程度上提高了 A549 细胞的放射敏感性, 这种增敏效应在药物预先作用 24 h 后表现出来。对细胞周期及凋亡结果的综合分析表明, ATRA 主要作用于 G₀/G₁ 期, 导致 DNA 合成障碍, 抑制细胞增殖, 触发凋亡, 这与 Schneider SM 等^[9]对乳腺癌的研究结果一致; 而单纯放疗主要作用于 A549 细胞的 G₂/M 期, 这与张卓等^[10]的研究结果一致。ATRA 组的凋亡率较对照组明显增加, 这与徐鉉等^[11]研究发现 ATRA 能诱导肺癌 A549 细胞凋亡的结果一致。因此, 推测 ATRA 对肺癌 A549 细胞的增殖抑制、诱导细胞周期的再分布和诱导凋亡是其增加放射敏感性的可能机制。

放射线对肿瘤细胞有直接或者间接杀伤作用, 但射线在杀灭肿瘤细胞的同时又诱导肿瘤细胞表达 VEGF 升高, 对肿瘤血管形成有促进作用^[12], 或通过增加肿瘤细胞基质分解酶的活性, 来增强肿瘤细胞的侵袭力^[13], 因而放射诱导了肿瘤的保护机制, 降低了肿瘤细胞对放射线的敏感性。很多研究表明肿瘤细胞 VEGF 的表达与放射敏感性之间存在着相关性。Smith 等^[14]对口咽癌的实验研究中发现 VEGF 表达增加了肿瘤的放射抵抗性。Gorski 等^[15]对肺癌、食管癌及脑胶质瘤的研究中认为放射线可以诱导 VEGF 的表达, 阻滞 VEGF 的表达可以增加肿瘤的放射敏感性。本实验 RT-PCR 及 ELISA 结果均表明, ATRA 抑制了肿瘤细胞 VEGF 的表达, 通过降低 VEGF 的表达来增强肿瘤细胞的放射敏感性。

本实验研究结果提示, ATRA 联合 X 线照射治疗对体外培养的人肺腺癌 A549 细胞具有放射增敏作用, 其机制可能与 ATRA 对 A549 细胞的直接抑制、诱导细胞周期的再分布、诱导凋亡和下调肿瘤细胞 VEGF 的表达有关, 为临幊上使用 ATRA 同步放疗治疗 NSCLC 提供实验依据。但是, 本实验仅为体外细胞实验, 而肿瘤的发生发展是一个极为复杂的过程, ATRA 在体内有无放射增敏现象及其可能的作用机制尚待进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] Van Zandwijk N, Pastorino U. Chemoprevention of lung cancer: soon daily practice[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2003, 3(1): 91–98.
- [2] 王晨,陈芳源,顾春红,等.全反式维甲酸和柔红霉素对NB4 和 HL-60 细胞株 VEGF 表达及分泌的影响[J].中华血液学杂志,2004,25(3):171–174.
- Wang C, Chen F Y, Gu C H, et al. Effect of ATRA and DNR on the expression and secretion of VEGF in leukemic cells[J]. Chinese Journal of Hematology, 2004, 25(3): 171–174.
- [3] Orlandi M, Mantovani B, Ammar K, et al. Retinoids and cancer: anti-tumoral effect of ATRA, 9-cis RA and the new Retinoid IIF on the HL-60 leukemic cell line[J]. Medic Princ Pract, 2003, 12(3): 164–169.
- [4] 陆进,查庆桂,苗忠,等.复方黄黛片、全反式维A酸及化疗序贯治疗缓解后急性早幼粒细胞白血病临床观察[J].吉林医学,2007,28(17):1848–1850.
- Lu J, Zha Q G, Miao Z, et al. Clinical observation of therapy with compound Huangdai piece, all-trans retinoic acid and sequential chemotherapy to remission of acute promyelocytic leukemia[J]. Jilin Medicine, 2007, 28(17): 1848–1850.
- [5] 殷蔚伯,谷铣之.肿瘤放射治疗学[M].3 版.北京:中国协和医科大学出版社,2002;298.
- Yin W B, Gu X Z. Tumor radiation therapy [M]. 3rd ed. Beijing: Chinese Peking Union Medical College Press, 2002; 298.
- [6] Dobrowsky W, Dobrowsky E, Wilson G D. In vivo cell kinetic measurements in a randomized trial of continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with or without mitomycin C in head-and-neck cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 55(3): 576–582.
- [7] Theodorakis P, Lomonosova E, Chinnadurai G. Critical requirement of BAX for manifestation of apoptosis induced by multiple stimuli in murine epithelial cancer cells[J]. Cancer Res, 2002, 62(12): 3373–3376.
- [8] Kim J C, Kim J S, Saha D, et al. Potential radiation-sensitizing effect of semisynthetic epothilone B in human lung cancer cells[J]. Radiother Oncol, 2003, 68(3): 305–313.
- [9] Schneider S M, Offterdinger M, Huber H, et al. Activation of retinoic acid receptor alpha is sufficient for full induction of retinoid responses in SK-BR-3 and T47D human breast cancer cells[J]. Cancer Res, 2000, 60(19): 5479–5487.
- [10] 张卓,邹丽娟,田莹莹.β-榄香烯乳联合照射对DNA-PKcs 基因表达及凋亡的影响[J].实用癌症杂志,2009,24(6):555–559.
- Zhang Z, Zou L J, Tian Y Y. The effect of Beta-elemene emulsion combined with radiation on DNA-PKcs gene expression and apoptosis[J]. The Practical Journal of Cancer, 2009, 24(6): 555–559.
- [11] 徐鉞,张志培,高坤祥,等.全反式维甲酸对人肺癌细胞诱导凋亡的作用[J].现代肿瘤医学,2009,17(6):1027–1029.
- Xu H, Zhang Z P, Gao K X, et al. The induction of apoptosis of all-trans retinoic acid on human lung cancer cells[J]. Modern Oncology, 2009, 17(6): 1027–1029.
- [12] Abdollahi A, Lipson K E, Han X, et al. Su5416 and su6668 attenuate the angiogenic effects of radiation induced tumor cell growth factor production and amplify the direct anti-endothelial action of radiation in vitro[J]. Cancer Res, 2003, 63(13): 3755–3763.
- [13] Kaliski A, Lassau N, Maggiorella L, et al. Antiangiogenic effect and tumor growth control achieved by an MMP-inhibitor combined to radiation in vivo, targeting radio-induced MMP-2 enhancement and VEGF modulation[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60(Supp 1): 368–369.
- [14] Smith B D, Smith G L, Carter D, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein levels in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(10): 2046–2052.
- [15] Gorski D H, Beckett M A, Jaskowiak N T, et al. Blockade of the vascular endothelial growth factor stress response increases the antitumor effects of ionizing radiation[J]. Cancer Res, 1999, 59(14): 3374–3378.

(责任编辑:唐秋姗)

欢迎投稿,欢迎订阅!

《重庆医科大学学报》邮发代号:78 - 132
网址:cxyb.alljournals.ac.cn