

态, 提高体内的抗脂质过氧化能力以及调节血清中 IL-10 和 IL-1 α 含量, 对 MsPGN 大鼠具有较好的肾脏功能保护作用, 为后续进一步的机制研究提供参考。

参考文献:

- [1] 莫维光, 曾晶晶, 冯震博, 等. 1499 例肾活检病理类型及流行病学分析[J]. 广西医科大学学报, 2004, 21(6): 850-853.
- [2] 刘笑芬, 孔耀中, 甘宁, 等. 肾活检病理流行病学特点分析[J]. 医药论坛杂志, 2009, 30(5): 22-24.
- [3] 黄萍萍, 梁东, 唐德口, 等. 肾活检患者 805 例肾小球疾病流行病学分析[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(13): 1421-1422.
- [4] 曾彩虹, 陈惠萍, 俞雨生, 等. 22 年肾活检资料的流行病学分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2001, 10(1): 3-7.
- [5] 田影, 何克江, 朱靖博. 丹酚酸 B 的体外抗氧化活性[J]. 大连工业大学学报, 2008, 27(4): 304-308.
- [6] 王清兰, 袁继丽, 陶艳艳, 等. 丹酚酸 B 对 HgCl₂ 中毒大鼠肾间质纤维化的作用[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(1): 12-15.
- [7] Pan RH, Xie FY, Chen HM, et al. Salvianolic acid B reverses the epithelial-to-mesenchymal transition of HK-2 cells that is induced by transforming growth factor- β [J]. Arch Pharm Res. 2011, 34(3): 477-83.
- [8] 何立群. 丹酚酸 B 对马兜铃酸诱导的大鼠肾纤维化的拮抗研究[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(7): 3-6.
- [9] 王瑶瑶. 益肾饮对雷公藤多甙治疗大鼠系膜增生性肾小球肾炎抗生育活性影响的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2008.
- [10] 彭博. 从湿热论治慢性肾小球肾炎蛋白尿[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2012.
- [11] Zhuang YB, Hu CY, Ding GX, et al. Albumin Impairs Renal Tubular Tight Junctions via Targeting the NLRP3 Inflammasome[J]. Am J Physiol Renal Physiol. 2015, 308(9): F1012-F1019.
- [12] 孔庆福, 孙法凤, 张红博, 等. 普伐他汀治疗慢性肾小球肾炎综合征高脂血症的疗效观察[J]. 中国全科医学, 2004, 7(9): 612-614.
- [13] Gotoh K, Masaki T, Chiba S, et al. Effects of hydrophilic statins on renal tubular lipid accumulation in diet-induced obese mice[J]. Obes Res Clin Pract. 2013, 7(5): e342-52.
- [14] Yapislar H, Taskin E. L-carnosine alters some hemorheologic and lipid peroxidation parameters in nephrectomized rats[J]. Med Sci Monit. 2014, 11(20): 399-405.
- [15] Tirkey N, Pilkwal S, Kuhad A, et al. Hesperidin, a citrus bioflavonoid, decreases the oxidative stress produced by carbon tetrachloride in rat liver and kidney[J]. BMC Pharmacol. 2005, 5(2): 1-8.

(编辑: 邹元平)

罗勒多糖对 HLECs 中 VEGFR-2/3 表达的影响

朱庆均^{1,2}, 连松刚³, 李 兰¹, 张成博¹, 张 丹^{1,4} (1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355; 2. 山东省高校中医药抗病毒协同创新中心, 山东 济南 250355; 3. 郑州大学研究生院, 河南 郑州 450000; 4. 山东中医药大学博士后流动站, 山东 济南 250355)

摘要: **目的** 研究罗勒多糖对人淋巴管内皮细胞(HLECs)的血管内皮细胞生长因子受体-2/3(VEGFR-2/3)表达的影响, 揭示罗勒多糖抗肿瘤转移的分子机制。 **方法** 乏氧条件下体外培养 HLECs, 实验分为 3 组, A 组为不加罗勒多糖处理的空白对照组, B 组(罗勒多糖, 200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), C 组(罗勒多糖, 400 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 观察各组 HLECs 体外成管能力; 实时荧光定量 PCR 检测罗勒多糖处理的 HLECs 中 VEGFR-2/3 mRNA 的表达; 免疫细胞化学分析 VEGFR-2/3 蛋白的表达差异。 **结果** HLECs 体外成管数目分别为: 29.6 $\pm$ 5.47 (A 组), 23.6 $\pm$ 3.68 (B 组), 19.2 $\pm$ 2.00 (C 组); 与 A 组比较, B、C 组均能减少 HLECs 的体外成管数目 ($P < 0.05$)。 VEGFR-2 mRNA 相对表达量分别为: 1(A 组), 0.59 $\pm$ 0.25(B 组), 0.90 $\pm$ 0.13(C 组); 与 A 组比较, B、C 组 VEGFR-2 mRNA 相对表达量下降, 但差异没有统计学意义。 VEGFR-3 mRNA 相对表达量分别为: 1(A 组), 0.52 $\pm$ 0.19(B 组), 0.19 $\pm$ 0.09(C 组); 与 A 组比较, B、C 组 VEGFR-3 mRNA 相对表达量均下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 VEGFR-2 蛋白表达累积光密度分别为: 2.51 $\pm$ 0.03 (A 组), 2.42 $\pm$ 0.03 (B 组), 2.12 $\pm$ 0.03(C 组); 与 A 组比较, B、C 组 VEGFR-2 mRNA 相对表达量下降, 但差异没有统计学意义。 VEGFR-3 蛋

收稿日期: 2015-12-20

作者简介: 朱庆均, 男, 博士, 副教授, 研究方向: 中医药抗肿瘤、病毒性疾病等的药效与机理研究。Email: zhuqingjuncn@hotmail.com。通信作者: 张丹, 女, 博士, 教授, 研究方向: 抗肿瘤中药研发和分子机制研究。Email: zhangdantcm@aliyun.com。李兰, 女, 硕士, 教授, 研究方向: 微生物与生化药学。Email: lilan914@126.com。

基金项目: 山东省优秀中青年科学家科研奖励基金(BB2011YY055, BB2010YY068); 山东省高校科技计划项目(J13LK09)。

白表达累积光密度分别为: 3.72 ± 0.28 (A 组), 2.91 ± 0.26 (B 组), 2.82 ± 0.20 (C 组); 与 A 组比较, B、C 组 VEGFR-3 蛋白相对表达量均下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 罗勒多糖可降低 HLECs 体外成管能力和并显著下调 VEGFR-3 的表达, 这可能是罗勒多糖抑制淋巴管新生, 抗肿瘤转移的分子机制。

关键词: 罗勒多糖; 人淋巴管内皮细胞; 血管内皮细胞生长因子受体-2/3; 淋巴管生成; 肿瘤转移

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2016)03-0342-06

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2016.03.007

Effect of Basil Polysaccharide on Expression of VEGFR-2/3 in HLECs

ZHU Qingjun^{1,2}, LIAN Songgang³, LI Lan¹, ZHANG Chenbo¹, ZHANG Dan^{1,4}(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355 Shandong, China; 2. Jinan 250355 Shandong, China; 2. Traditional Chinese Medicine Anti-virus Collaborative Innovation Center of Shandong Higher Education Institutions, Jinan 250355 Shandong, China; 3. Graduates School of Zhenzhou University, Zhenzhou 450000 Henan, China; 4. Postdoctoral Research Station, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355 Shandong, China)

Abstract: Objective To observe the impact of the basil polysaccharides on vascular endothelial growth factor receptor 2/3(VEGFR-2/3) expression in human lymphatic endothelial cells(HLECs), and to reveal the molecular mechanism of basil polysaccharide in inhibiting the tumor metastasis. **Methods** HLECs were cultured under hypoxia environment in vitro, and the cultured HLECs cells were divided into blank control group, low-dose basil polysaccharide group (treated with basil polysaccharides at $200 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), and high-dose basil polysaccharide group C(treated with basil polysaccharides at $400 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$). The ability of canalization in the 3 groups was observed. VEGFR-2/3 mRNA expression was detected by real-time PCR, and VEGFR-2/3 protein expression were analyzed by immunocytochemistry. **Results** The number of canalization in the blank control group, low-dose basil polysaccharide group, high-dose basil polysaccharide group was 29.6 ± 5.47 , 23.6 ± 3.68 , 19.2 ± 2.00 , respectively. Compared with blank control group, low- and high-dose basil polysaccharide decreased the number of canalization significantly($P < 0.05$). The relative transcript level of VEGFR-2 mRNA expression in the blank control group, low-dose basil polysaccharide group, high-dose basil polysaccharide group was 1 ± 0 , 0.59 ± 0.25 , 0.90 ± 0.13 respectively, and that of VEGFR-2 protein expression was 2.51 ± 0.03 , 2.42 ± 0.03 , 2.12 ± 0.03 respectively, the differences between the blank control group and basil polysaccharide groups being insignificant. The relative transcript level of VEGFR-3 mRNA expression in the blank control group, low-dose basil polysaccharide group, high-dose basil polysaccharide group was 1 ± 0 , 0.59 ± 0.19 , 0.19 ± 0.09 respectively, and that of VEGFR-3 protein expression was 3.72 ± 0.28 , 2.91 ± 0.26 , 2.82 ± 0.20 respectively, the differences between the blank control group and basil polysaccharide groups being significant($P < 0.05$). **Conclusion** Basil polysaccharide could reduce the ability of canalization and down-regulate the expression of VEGFR-2/3, which may be the new molecular mechanism of basil polysaccharide in inhibiting tumor metastasis.

Keywords: basil polysaccharide; human lymphatic endothelial cells; vascular endothelial growth factor receptor 2/3(VEGFR-2/3); tumor metastasis

罗勒多糖由唇形科药用植物罗勒(*Ocimum basilicum* L.)地上部分经水提醇沉提取分离得到, 前期实验研究发现, 其具有非常显著的抗肿瘤转移作用^[1-3], 并可下调淋巴转移相关基因 SEMA4C 的表达^[4]。研究证实, 血管内皮细胞生长因子受体-2/3(VEGFR-2/3)能够调节淋巴管的生成从而促进肿瘤的转移, 本实验将通过分析罗勒多糖对人淋巴管内皮细

胞(HLECs)细胞中 VEGFR-2/3 表达的影响, 深入分析罗勒多糖抗肿瘤转移的分子机制, 为其进一步临床应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 细胞 HLECs 和淋巴管内皮细胞专用培养液, 由武汉原生原代生物科技有限公司提供, 置于 37°C , 5 %

CO₂ 培养箱内常规培养, 0.25 %胰酶-EDTA 消化传代。

1.2 药物及试剂 罗勒多糖 (山东中医药大学天然药物实验室提供, 批号 20120517), 用 PBS 缓冲液配成浓度为 10g·mL⁻¹, 0.22 μm 滤膜过滤, 4℃ 保存, 用时无血清培养基稀释; Matrigel 基质胶(BD), 焦碳酸二乙酯(DEPC)水(Solarbio), RNAiso Plus(TaKaRa), PrimeScript® RT reagent Kit with gDNA Eraser(TaKaRa), SYBR® Premix Ex Taq™ II (TaKaRa), DL1000 Marker (TaKaRa), 兔超敏二步法免疫组化检测试剂盒(中杉金桥), 浓缩型 DAB 试剂盒(中杉金桥), 兔抗 VEGFR-2/3 抗体(博士德)。

1.4 分组 取对数生长期细胞, 分为 3 组, A 组: 空白对照组, HLECs 加入与药物同体积培养液; B 组: HLECs+ 罗勒多糖组(200 μg·mL⁻¹); C 组: HLECs+ 罗勒多糖组(400 μg·mL⁻¹)。乏氧实验条件为 37℃, 1% O₂, 5% CO₂, 94% N₂ 培养箱中培养。药物处理 24 h。

1.5 HLECs 体外成管能力观察 在 96 孔板中平铺 80 μL/孔预冷的 Matrigel 胶, 37℃ 孵育 1 h, 使 Matrigel 聚合成胶。接种上述处理的 HLECs, 细胞浓度为 3 × 10⁵ 个/孔。继续培养 18 h, 倒置显微镜下随机选取 3 处管腔密集处计算管腔数并拍照。

1.6 实时荧光定量 PCR 检测 VEGFR-2/3 mRNA 的表达 用 Trizol 法提取总 RNA, 用紫外分光光度计测 OD₂₆₀/OD₂₈₀ 值, 测定 RNA 纯度, 总 RNA 用 PrimeScript® RT reagent kit 反转录成 cDNA, 使用 SYBR® Premix Ex Taq™ II 试剂盒进行 PCR 扩增, VEGFR-2 引物: 上游: 5'-CCAGTACGGCACCCTCAAA-3', 下游: 5'TCCACACTTCTCATTCTTCACA-3'; VEGFR-3 引物: 上游: 5'-AGGAGGTGGTGTGGA TGAC-3', 下游: 5'-CAGGAAGGGGTTGAAAGG-3'; β-actin 引物: 上游: 5'-TCCACCTCCAGCAGATGTGG-3', 下游 5'-GCATTTGCGGACGAT-3'。反应体系组成见表 1。扩增条件: Cycle 1(1×)预变性: 95.0℃, 5 min; Cycle 2 (40×): 95.0℃, 10 s; 60.0℃, 10 s; 72.0℃, 10 s。为确保引物的特异性, 每对引物进行溶解曲线分析。琼脂糖凝胶电泳验证扩增产物, 数据分析用 2^{-ΔΔCt} 法^[5]。ΔΔCt=[Ct_{VEGFR-2/3}(目的基因)-Ct_{β-actin}(内参照)]_{实验组} - [Ct_{VEGFR-2/3}(目的基因)-Ct_{β-actin}(内参照)]_{对照组}。

表 1 PCR 反应体系

Table 1 PCR reaction system

试剂	剂量/μL	终浓度
SYBR® Premix Ex Taq™ II (2 ×)	10	1 ×
PCR Forward Primer (10 μmol·mL ⁻¹)	0.8	0.4 μmol·mL ⁻¹
PCR Reverse Primer (10 μmol·mL ⁻¹)	0.8	0.4 μmol·mL ⁻¹
RT 反应液(cDNA)	2	
DEPC 水	6	
Total	20	

1.7 免疫组化检测 VEGFR-2/3 蛋白的表达 细胞爬片, 采用两步法进行免疫组化染色, 具体操作步骤参照说明书进行, PBS 代替一抗做阴性对照, DAB 显色, 苏木素复染, 常规脱水, 透明, 封片, 照相。结果判定: VEGFR-2/3 阳性细胞主要表现为胞浆着色, 呈棕褐色或棕黄色。通过 Image-pro Plus 6.0 图像分析软件进行阳性区域的累积光密度图像分析。

1.8 统计学处理方法 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析, 各组实验数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多个样本均数比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 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 罗勒多糖对 HLECs 体外成管数目的影响 A 组 HLECs 体外成管数(29.6 ± 5.47)个; B 组 HLECs 体外成管数(23.6 ± 3.68)个; C 组 HLECs 体外成管数(19.2 ± 2.00)个。与 A 组比较, B、C 两组均能减少 HLECs 的体外成管数目, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1。

2.2 罗勒多糖对 HLECs 细胞中 VEGFR-2/3 mRNA 表达的影响 VEGFR-2 mRNA 表达的相对值: A 组为 1, B 组为 0.59 ± 0.25, C 组为 0.90 ± 0.13。与 A 组比较, B、C 两给药组均可下调 HLECs 中 VEGFR-2 mRNA 的表达, 但差异没有统计学意义。见图 2。

VEGFR-3 mRNA 表达的相对值: A 组为 1, B 组为 0.52 ± 0.19, C 组为 0.19 ± 0.09。与 A 组比较, B、C 两给药组均能下调 HLECs 中 VEGFR-3 mRNA 的表达, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2。

2.3 罗勒多糖对 HLECs 细胞中 VEGFR-2/3 蛋白表达的影响 VEGFR-2 蛋白阳性表达主要于细胞浆, 阳性结果定位处染棕褐色。经图像分析阳性区域的累积光密度值(IDO × 10⁴), A 组为 2.51 ± 0.03, B 组为 2.42 ± 0.03, C 组为 2.12 ± 0.03。与 A 组比较, B、C 两给药组 VEGFR-2 蛋白的表达均降低, 但差异没有

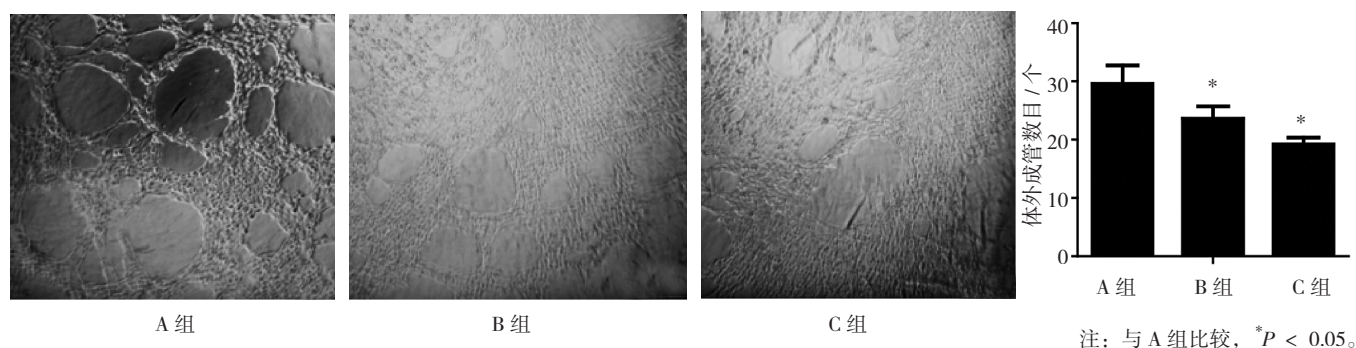


图 1 罗勒多糖对 HLECs 体外成管数目的影响 ($\times 100$)
Figure 1 Effect of Basil polysaccharide on canalization of HLECs

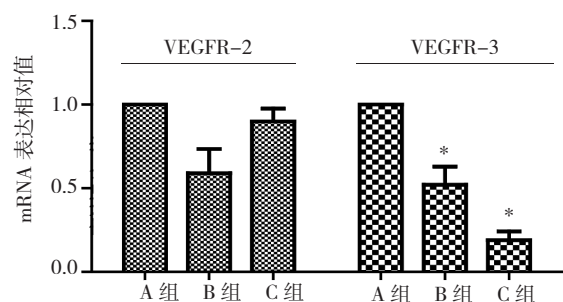


图 2 罗勒多糖对 HLECs VEGFR-2/3 mRNA 表达的影响
Figure 2 Effect of Basil polysaccharide on the expression of VEGFR-2/3 mRNA in HLECs

统计学意义。见图 3。

VEGFR-3 蛋白阳性表达亦主要于细胞浆。经图像分析阳性区域的累积光密度值($IDO \times 10^4$), A 组为 3.72 ± 0.28 , B 组为 2.91 ± 0.26 , C 组为 2.82 ± 0.20 。与 A 组比较, B、C 两给药组 VEGFR-3 蛋白的表达均降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 并随着罗勒多糖给药浓度的增加 VEGFR-3 蛋白表达量降低。见图 4。

3 讨论

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的重大疾病, 侵袭

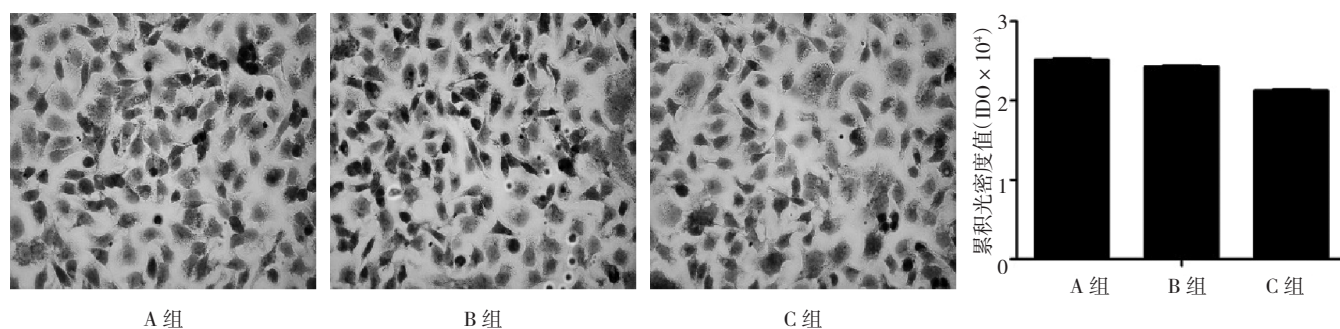


图 3 罗勒多糖对 HLECs VEGFR-2 蛋白表达的影响(SP, $\times 200$)
Figure 3 Effect of Basil polysaccharide on the expression of VEGFR-2 in HLECs

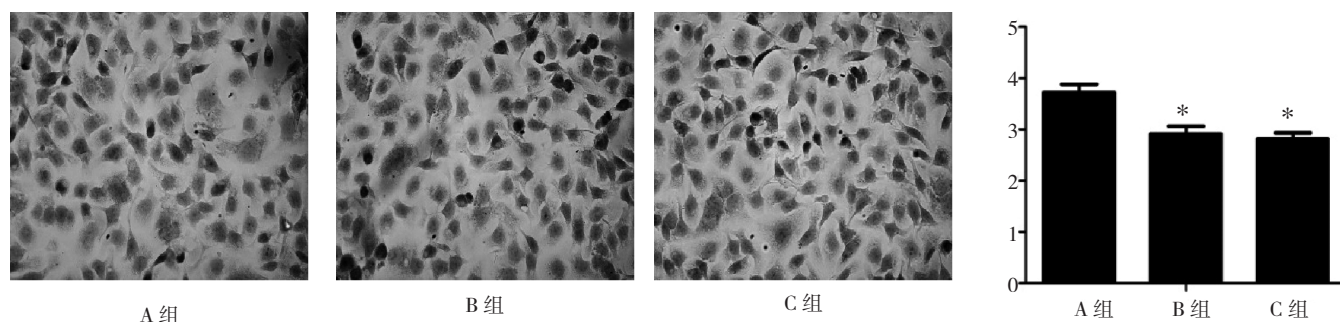


图 4 罗勒多糖对 HLECs VEGFR-3 蛋白表达的影响(SP, $\times 200$)
Figure 4 Effect of Basil polysaccharide on the expression of VEGFR-3 in HLECs

与转移是其重要生物学特性, 包含多个相互作用又相对独立的病理过程, 其中淋巴道转移是肿瘤转移常见的途径, 也是目前研究药物抗肿瘤转移作用分子机制的热点之一。

淋巴管的生成在胚胎发育中是一个动态的过程, 但是在正常的后天生理条件下大部分是缺失的。在成年人当中, 淋巴管的生成仅在病理条件下发生, 例如炎症、组织修复、肿瘤生长^[6]。病理条件下的一个重要变化就是从先前存在的淋巴管上芽生出新的淋巴管^[7], 肿瘤细胞能够诱导淋巴管的生成, 这种作用也促进了肿瘤的淋巴道转移^[8]。除了能够增加淋巴管密度外, 淋巴管生成因子也能够扩大淋巴管管腔^[9-11]。VEGFR-2 是调节淋巴管管腔大小的关键调节分子, VEGFR-3 表现更多的是促进淋巴管的芽生^[12]。扩大管腔促使更多的肿瘤细胞进入淋巴结或许是通过增强淋巴管液的流动和更易于肿瘤细胞团的转移实现的^[13-14]。

罗勒多糖是从罗勒中筛选提取的活性成分, 前期研究证实, 罗勒多糖对多种肿瘤模型均具有抗转移作用^[1-3]。还可以下调淋巴转移相关基因 SEMA4C 的表达, 导致细胞内肌动蛋白和微管密度下降, 结构重排, 影响细胞骨架, 从而降低细胞的极性, 进而减弱细胞的运动能力^[4,15]。

本实验以 HLECs 为研究对象, 对于罗勒多糖抗肿瘤转移, 尤其是淋巴道转移机制进行了深入的探索。罗勒多糖 $200 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $400 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度均可显著降低 HLECs 细胞体外成管能力, 减少 HLECs 的体外成管数目, 其作用呈一定的剂量依赖性; 进一步研究发现, 罗勒多糖可使 VEGFR-2/3 mRNA 相对表达量下降, 其中 VEGFR-3 mRNA 表达下降显著 ($P < 0.05$)。罗勒多糖还可以降低 VEGFR-2/3 蛋白的表达, 尤其使 VEGFR-3 蛋白表达累积光密度值显著下降 ($P < 0.05$)。

综上所述, 罗勒多糖可以显著抑制 HLECs 成管能力, 并可显著降低 HLECs 中 VEGFR-3 的表达, 这可能是罗勒多糖抑制淋巴管新生和淋巴道转移从而抗肿瘤转移的分子机制。此外, 罗勒多糖对 HLECs 的 VEGFR-2 的表达也表现出一定的抑制作用。

参考文献:

- [1] Qu X, ~~Zhang D~~, ~~Zheng CJ~~, et al. Experimental Research on Antitumor Metastasis Effect of Basil Polysaccharide in vivo[J]. Chinese Journal of integrative medicine, 2004, 10(2): 138-140.
- [2] 郑广娟, 张丹, 张静, 等. 中药启乐抗肿瘤转移作用研究[J]. 医学研究通讯, 2003, 32(7): 61-63.
- [3] 曲迅, 郑广娟, 刘德山, 等. 体外罗勒多糖抗人高转移肺癌细胞侵袭转移作用及机制探讨[J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(7): 1345-1348.
- [4] 张丹, 张姐, 李兰, 等. 罗勒多糖对卵巢癌肿瘤转移相关基因 SEMA4C 表达影响实验研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(22): 1720-1723.
- [5] Geng YT, Li CC, Liu J, et al. Beta-Asarone improves cognitive function by suppressing neuronal apoptosis in the Beta-Amyloid hippocampus injection rats [J]. Biol Pharm Bull, 2010, 33 (5): 836-843.
- [6] Leah N, Cueni MS, Michael D. The lymphatic system in health and disease[J]. Lymphat Res Biol, 2008, 6(3-4): 109-122.
- [7] Salven P, Mustjoki S, Alitalo R, et al. VEGFR-3 and CD133 identify a population of CD34+ lymphatic/vascular endothelial precursor cells[J]. Blood, 2003, 101(1): 168-172.
- [8] Hirakawa S, Kodama S, Kunstfeld R, et al. VEGF-A induces tumor and sentinel lymph node lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis[J]. J Exp Med, 2005, 201(7): 1089-1099.
- [9] He Y, Rajantie I, Pajusola K, et al. Vascular endothelial cell growth factor receptor 3-mediated activation of lymphatic endothelium is crucial for tumor cell entry and spread via lymphatic vessels[J]. Cancer Res, 2005, 65(11): 4739-4746.
- [10] Liang P, Hong JW, Ubukata H, et al. Increased density and diameter of lymphatic microvessels correlate with lymph node metastasis in early stage invasive colorectal carcinoma [J]. Virchows Arch, 2006, 448(5): 570-575.
- [11] Dadras SS, Paul T, Bertoncini J, et al. Tumor lymphangiogenesis: a novel prognostic indicator for cutaneous melanoma metastasis and survival[J]. Am J Pathol, 2003, 162(6): 1951-1960.
- [12] Wirzenius M, Tammela T, Uutela M, et al. Distinct vascular endothelial growth factor signals for lymphatic vessel enlargement and sprouting[J]. J Exp Med, 2007, 204(6): 1431-1440.
- [13] Hoshida T, Isaka N, Hagendoorn J, et al. Imaging steps of lymphatic metastasis reveals that vascular endothelial growth factor-C increases metastasis by increasing delivery of cancer cells to lymph nodes: therapeutic implications[J]. Cancer Res, 2006, 66(16): 8065-8075.
- [14] Van der Auwera I, Van den Eynden GG, Colpaert CG, et al. Tumor lymphangiogenesis in inflammatory breast carcinoma: a histomorphometric study [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(21): 7637-7642.
- [15] 张姐, 张丹, 李兰, 等. 罗勒多糖对人卵巢癌细胞 SKOV3 细胞骨架的影响[J]. 山东中医杂志, 2014, 33(1): 47-49.

(编辑: 宋威, 邹元平)