

综 述

中医药调控肿瘤微环境的研究进展

周 航 邓海滨

(上海中医药大学附属龙华医院,上海,200032)

摘要 肿瘤微环境的变化是造成肿瘤恶化、转移、复发的重要因素。针对肿瘤微环境中的低氧、低 pH、间质高压、生长因子等因素对其调控,可在一定程度上、克服免疫耐受、促进肿瘤内部血管正常化、抑制肿瘤干细胞的增殖与分化,从而提高疗效。因此,从肿瘤微环境的角度出发,运用中医药对肿瘤的微环境进行整体调控,可能会为探寻治疗肿瘤的方法提供一条新的途径。

关键词 肿瘤微环境;中医药治疗

Study Progress on Chinese Medicine Regulation of Tumor Microenvironment

Zhou Hang, Deng Haibin

(Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China)

Abstract The change of the tumor microenvironment is one of important factors that cause the aggravation, metastasis, and recurrence of the tumor. By controlling some of the factors such as the oxygen deficiency, the acid environment, interstitial cell voltage and some growth factors can overcome the immune tolerance, promote vascular normalization, and inhibit the proliferation and differentiation of tumor. Therefore, using Chinese herbs' mechanisms of anti-tumor to change the tumor microenvironment will open up a brand new field for tumor treatment.

Key Words Tumor microenvironment; Chinese medicine

中图分类号:R246.5;R287 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.11.040

近年来,肿瘤微环境成为了肿瘤治疗研究的新的热点。肿瘤的微环境是一个复杂的系统,它由肿瘤细胞、基质细胞(包括成纤维细胞、免疫和炎性细胞、脂肪细胞、胶质细胞、平滑肌细胞以及一些血管内皮细胞等)和细胞外基质等共同构成^[1]。与人体内环境不同,肿瘤微环境具有低氧、低 pH、间质高压、多种生长因子和蛋白水解酶产生、炎性反应以及免疫抑制等生物学特征,被认为是肿瘤增殖、侵袭、迁移、黏附及新生血管形成的重要原因。肿瘤微环境中的肿瘤基质以及一些肿瘤细胞外的其他成分分泌或表达的细胞因子、蛋白酶或受体等相互作用改变了组织间的渗透压,影响肿瘤组织的营养代谢环境,并发挥出免疫炎性作用,促进肿瘤新生血管生成,从而形成了肿瘤的侵袭和转移。目前对于肿瘤的治疗大多是针对肿瘤细胞本身的治疗,因此,有人提出,从调控肿瘤微环境的角度出发,通过促进肿瘤内部血管正常化、克服免疫耐受、逆转耐药性等手段纠正肿瘤内环境的紊乱状态,保持肿瘤微环境内部的相对平衡,防止肿瘤的进一步恶化,进而达到治疗目的^[2]。这种观点与中医学理论中“整体治疗”

的理念相吻合:整体治疗,就是根据中医学“整体观念”,从宏观到微观,由整体到局部探讨治疗的原则和方法,强调兼顾局部和整体。对于肿瘤的治疗来说,不仅要关注治疗肿瘤本身,也要探索促进肿瘤生长的微观环境中的各因素,从而制定多角度多靶点的治疗方案。本文就近年来运用中医药调控肿瘤微环境的研究进展作一综述。

1 肿瘤微环境的机制

正常细胞与其周围的组织环境之间存在动态平衡,两者共同作用可以调控细胞活性,决定细胞增殖、分化、凋亡以及细胞表面相关因子的分泌和表达^[3]。而肿瘤生长则是打破这一平衡,建立适合肿瘤细胞生长的环境。当肿瘤微环境中的间质细胞被肿瘤细胞转化时,在其周围产生大量的生长因子、细胞趋化因子及基质降解酶,进而通过免疫抑制和炎症反应、诱导新血管生成、孕育肿瘤干细胞等方式促进肿瘤的发生与恶化。

1.1 免疫抑制和炎症反应 机体的免疫监视机制能够识别肿瘤细胞,从而有效地清除或者控制肿瘤细胞

的生长,但是在与机体免疫系统相互作用过程中,肿瘤细胞一方面通过不断发生突变,产生新的肿瘤细胞变种来逃避机体免疫的攻击,还会获得对免疫监视的抗性,甚至是对机体抗肿瘤免疫反应的抑制能力,形成免疫抑制。研究表明:肿瘤微环境内存在许多因素参与肿瘤组织与免疫系统的相互作用,通过局部效应细胞功能障碍、抑制性免疫调节、细胞因子的免疫负调节作用、抑制性配体受体反应以及肿瘤微环境中 T 细胞代谢活性的负调节等方式形成肿瘤微环境的抑制性免疫效应。如局部效应细胞 CD8⁺ T 细胞在肿瘤微环境中活性受到抑制,表现为细胞因子分泌不足,不能发挥细胞毒作用;CD4⁺、CD25⁺ T 细胞(Treg 细胞)、B 细胞抑制性免疫调节;IL-10、TGF- β 细胞因子通过阻碍募集树突细胞、阻断 T 细胞向细胞毒效应细胞的转换等多重机制抑制免疫系统对肿瘤组织的作用;抑制性受体 CTLA-4 与协同刺激信号 B7 结合后可抑制 T 细胞的功能;NK 细胞、IL-22、TNF- α 、IFN- γ 、IL-10 和 IL-2 等肿瘤微环境中 T 细胞代谢活性的负调节等均参与肿瘤微环境中的免疫抑制反应^[4-7]。

1.2 诱导新血管生成 肿瘤在生长与转移的过程中,在没有血管提供氧气和营养的情况下生长不会超过 2 mm³,因此肿瘤的持续生长需要新的血管系统生成。肿瘤血管生成是一个包括血管内皮的细胞增殖、迁移及胞外基质降解的多步骤复杂过程。多种促血管生成因子如血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth factor, VEGF)、血小板源性生长因子(Platelet-Derived Growth Factor, PDGF)、转化生长因子(Transforming Growth Factor, TGF)、表皮细胞生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(Basic Fibroblast Growth Factor, bFGF)等,从已存在血管处诱发新生血管,并招募骨髓中的内皮细胞聚集于新生血管处,以生成新的血管系统满足肿瘤生长、增殖及转移的需要。在这个过程中,还依赖于肿瘤细胞、基质细胞和内皮细胞之间复杂的交互作用,通过一系列粘着分子蛋白水解酶如基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)等,穿过临近的血管或淋巴管的内皮细胞基底膜,在新的机制中形成继发性肿瘤。

血管内皮细胞增殖同时,肿瘤血管生成亦受血管生成抑制因子的调控,其主要包括蛋白-血管抑素、血小板反应素 1、血小板反应素 2、内皮抑素、血小板因子-4(PF-4)等,其中血管抑素的作用最为突出,具有强烈的抗肿瘤血管生成作用。在 T241 纤维肉瘤小鼠的体外实验中,血管抑素对原发肿瘤的抑制率可达 77%,而且在切除原发肿瘤后,约 70% 的肺转移灶保

持休眠状态达 2 至 5 个月^[8]。

1.3 孕育肿瘤干细胞 肿瘤干细胞是存在于肿瘤组织中的一小部分具有干细胞性质的细胞群体,具有无限自我更新、分化、增殖和肿瘤形成能力,是肿瘤复发和转移的根源。构成微环境的多种间质细胞、生长因子、趋化因子、基质金属蛋白酶、VEGF、间质细胞衍生因子等可溶性分子,以自分泌或旁分泌形式影响肿瘤的发生进展,干扰肿瘤细胞的信号传导通路^[9]。研究表明,正常组织干细胞的增殖分化是受相关信号通路调控的,而肿瘤干细胞与正常组织干细胞具有相同的生长调控信号通路,如 Wnt, Notch, Shh 和 Bmi-1 等。此外,肿瘤组织紊乱的血管状态以及炎性环境成了肿瘤局部低氧的微环境,一方面抑制细胞分化,另一方面增加细胞对放化疗的抵抗,同时通过低氧诱导因子诱导新生血管形成和肿瘤干细胞表型,干细胞样肿瘤细胞数目增多,从而增强了肿瘤细胞自我更新和向远端转移的能力,成为肿瘤复发的根源^[10]。

2 中医药对肿瘤微环境的调控

针对肿瘤微环境形成的不同机制,目前运用中医药调控肿瘤微环境的侧重点各有不同。目前研究的热点主要集中在克服免疫抑制,建立正常免疫机制;抑制新生血管,促进肿瘤内部血管正常化;抑制肿瘤干细胞增殖与分化等治疗方法上。

2.1 克服免疫抑制,恢复正常免疫机制 由于肿瘤微环境中的免疫抑制因子的作用,使得肿瘤细胞逃离免疫机制的监视,因此多数肿瘤患者在患病的过程中始终处于免疫功能低下的状态。中医将这种免疫功能低下的状态认为是正气虚弱。因此,中医学认为扶助正气对于调控和防治肿瘤的侵袭与转移具有重要意义。

徐振晔^[11]通过长期临床实践的总结,根据肺癌患者发病年龄多为中老年病人且多伴有精气虚损的特点,提出运用“益气养精法”防治晚期肺癌,并以益气养精、解毒散结为原则创制出肺岩宁方。张铭等^[12]以肺岩宁方治疗晚期非小细胞肺癌,对 30 例精气亏虚的患者治疗 2 个月,观察患者 CD4⁺、CD25⁺、CD3、CD4、CD8、NK 以及中医证候的变化。结果显示肺岩宁方可以提高晚期非小细胞肺癌患者 CD3、CD4 及 NK 细胞水平,同时显著降低 CD4⁺、CD25⁺ 调节性 T 细胞水平,对中医证候改善的总有效率为 87%,同时观察到治疗前后中医证候积分与 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞水平具有正相关性。由此认为肺岩宁方可以明显改善患者细胞免疫功能,这可能是肺岩宁方抑制肿瘤生长以及抗侵袭转移的作用机制之一。

崔徽^[13]等研究青蒿琥酯(Artesunate, ART)、苦参

素(Matrine N - Oxide, MOX)对 Colon26 肿瘤细胞免疫抑制的影响,通过制备经 ART、MOX 作用后的 Colon26 再培养上清,同时以不经中药作用的 Colon26 相应上清作对照,测定对小鼠脾细胞中 NK 细胞的杀伤,ConA 诱导转化,CD4⁺、CD8⁺ 表达的影响以及 TGF - β 1、VEGF、IL - 4、IL - 6 和 IL - 10 的含量,并分析这两种中药下调 Colon26 分泌免疫抑制物质与上清免疫抑制之间的关系。结果显示,经过 ART 及 MOX 作用后,Colon26 培养上清对小鼠脾细胞转化的抑制均与 TGF - β 1 含量正相关;ART 作用后,Colon26 培养上清对 NK 细胞杀伤的抑制与 IL - 10 含量正相关。提示 ART 和 MOX 可能通过抑制免疫抑制物质的分泌的途径来逆转 Colon26 肿瘤细胞的免疫抑制作用,由此推断这可能是 ART 和 MOX 的抗癌机制之一。

张晓思^[14]等研究黄芩、白术对着床期小鼠 IFN - γ 、IL - 10 及 NO 含量的影响。对 45 只 8 周龄小鼠随机分组,并分别以生理盐水和不同浓度的黄芩、白术煎液灌胃,并检测其血清样本中的 IFN - γ 和 IL - 10 含量,一氧化氮合成酶(NOS)的含量。结果显示,中药各组 IFN - γ 含量显著低于对照组,而 IL - 10 含量显著高于对照组。各中药组 NOS 含量也低于对照组,各中药组之间有极显著的统计学意义。由此可知,中药黄芩、白术特别是低浓度的黄芩、白术可能会影响 Th 细胞因子的分泌。

于明薇^[15]等通过复制 C57BL/6 小鼠 Lewis 肺癌动物模型,动态观察苏木、苏木 + 黄芪抑瘤率、肺转移抑制率,检测小鼠脾 CD4⁺、CD25⁺、Treg、Foxp3、CTLA - 4 mRNA 表达。结果显示:苏木组 6 d、苏木 + 黄芪组 10 d 瘤重低于荷瘤对照组;苏木 + 黄芪组 20 d 肺转移抑制率为 77.75%;15 d 苏木 + 黄芪组小鼠脾 CD4⁺、CD25⁺ 细胞表达低于荷瘤对照组;苏木 + 黄芪组荷瘤小鼠瘤组织 CTLA - 4、Foxp3 mRNA 表达及脾 CD4⁺、CD25⁺ 分选后细胞 Foxp3 mRNA 表达低于荷瘤对照组。从而得出益气活血中药组方苏木 + 黄芪可调节荷瘤小鼠脾 Treg 及相关调控分子表达,并且可能在淋巴组织和肿瘤微环境中具有调控作用。

2.2 抑制新生血管,促进肿瘤内部血管正常化 临床上肿瘤患者经常出现血液黏稠度增高、凝血机制的活化、抗凝机制的减弱等。这与传统医学中“瘀血内阻”有着类似的机制。近年来研究证实,通过中医药干预肿瘤血管新生,一方面可以改善血管空间构筑,有利于血液正常代谢和治疗药物抵达病所^[16];另一方面可以调整细胞黏附分子的表达状态,抑制血小板聚集,提高纤溶系统活性,抑制癌栓着床^[17]。

邓海滨^[18]等运用肺岩宁方对 Lewis 肺癌小鼠的肿瘤生长进行干预,观察肺炎宁方对其瘤灶抑制率、肺转移灶抑制率、肿瘤 VEGF 及其受体 Flt - 1 和 KDR 蛋白水平的表达。发现肺岩宁组在瘤重、抑瘤率、降低转移灶发生率等方面均优于对照组,并且能够显著降低肿瘤 VEGF 及其受体 KDR 水平。提示肺岩宁方具有抑制荷瘤小鼠肿瘤生长及抗转移作用,并能够减少肿瘤 Flt - 1 表达,由此认为:肺岩宁方具有抑制肺癌侵袭转移的作用,并认为其机制可能是通过干扰 VEGF 与其受体(主要是 KDR)的相互作用实现的。

杨振江^[19]等以活血化瘀复方瘀毒清研究其对肿瘤血管生成的影响及其作用机制。通过观察小鼠肿瘤 MVD 及 VEGF、MMP - 2 蛋白表达等指标的变化。结果显示,对照组黑色素瘤组织中 FV III 表达较强,血管生成丰富;BI6 黑色素瘤组织中的 VEGF、MMP - 2 蛋白表达均呈强阳性,而瘀毒清可明显抑制 BI6 黑色素瘤血管生成,其高、低剂量组 VEGF、MMP - 2 蛋白表达均下降,由此可以推断瘀血毒清有一定的抑制血管生成的作用,能抑制肿瘤细胞中的 VEGF、MMP - 2 蛋白表达。

张前^[20]等通过观察红花中提取分离的羟基红花黄色素 A 对 CAM 组织中碱性 bFGF、VEGF 及其受体 VEGF2R(flt21)的 mRNA 表达的影响来探索中药红花对新生血管的抑制作用。结果发现羟基花黄色素 A 能使 CAM 血管数明显变细减少并能显著抑制 CAM 组织中 bFGF、VEGF 及 VEGF2R(flt21)的 mRNA 表达。从而认为羟基红花黄色素 A 能显著抑制 CAM 新生血管生成,其作用机制之一是通过抑制 bFGF、VEGF 及 VEGF2R(flt21)的 mRNA 表达来实现的,由此推测羟基红花黄色素 A 可能是一种很有潜力的血管生成抑制剂。

张艺凡^[21]等应用化瘀通络中药鳖甲煎丸对肝纤维化大鼠模型进行治疗,研究其作用机制及其对 PDGF 及 Ras 信号转导通路的影响。将 48 只大鼠按体重随机分组,并对各组大鼠肝组织的 PDGF 水平、肝组织 Ras 进行检测。结果显示:与正常组相比,余各组大鼠肝组织 PDGF mRNA、Ras mRNA 含量均升高,其中模型组含量最高,中药低剂量组次之,西药组、中药中剂量组再次之,中药高剂量组含量表达最低;与模型组相比,余各组肝组织 PDGF mRNA、Ras mRNA 含量的表达均较低;与西药组相比,中药中剂量组与之差异无统计学意义;但中药各剂量组之间比较有统计学意义,其中,中药低剂量组表达较高,中药中剂量组次之,中药高剂量组肝组织 PDGF mRNA、Ras mRNA 含量的表达最

低。由此可知,化瘀通络中药可明显降低肝组织中 PDGF mRNA 的含量并减少 Ras 蛋白 mRNA 的表达。

2.3 抑制肿瘤干细胞的增殖与分化 目前认为肿瘤干细胞可能来源于正常干细胞的突变,即正常干细胞突变成肿瘤干细胞,而肿瘤干细胞具有无限的自我更新能力,其能够产生与上一代完全相同的子代干细胞。中医药可以通过抑制肿瘤干细胞的增殖、分化从而达到抗肿瘤的目的。

王爽^[22]等研究肺岩宁方对肺癌干细胞 Wnt 信号通路的影响,将分离出的 SP⁺ 肺癌干细胞分随机分组,予体外药物干预后检测 β -catenin 蛋白表达及 SP⁺ 肺癌干细胞凋亡情况。结果显示:分离的 SP⁺、CD24⁺、IGF-1R⁺、CD133⁺ 细胞具有肺癌干细胞特性,分离的 β -catenin 蛋白完整;综合治疗组诱导 SP⁺ 干细胞凋亡优于其他组,各组凋亡率分别为综合治疗组 79.2%、肺岩宁方组 21.3%、DDP 组 33.7%、对照组 0.3%。由此认为,肺岩宁方联合化疗可以具有一定的诱导肺癌干细胞凋亡的作用。

曹治云^[23]等观察中药复方解毒消癥饮(白花蛇舌草、山慈菇、夏枯草、苦参)和扶正抑瘤方(黄芪、灵芝、女贞子、山药)对肝癌移植瘤小鼠肿瘤干细胞表达的影响,通过将建立 ICR 小鼠皮下肝癌移植瘤模型随机分组,检测肿瘤干细胞表面标志物 c-kit 和 CD133 的表达。结果显示,给药组瘤重明显小于对照组,抑瘤率为 19%;给药组与对照组相比,c-kit 和 CD133 的表达强度均降低,总阳性率降低。从而得出解毒消癥饮可以抑制肿瘤干细胞的表达,通过调控肿瘤干细胞使肿瘤细胞的分化、增殖及转移受到抑制。

杜红阳^[24]等研究补肾益精中药熟地黄的有效成分地黄多糖在诱导大鼠骨髓间充质干细胞(Bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)过程中对 Notch 细胞信号通路的作用机制,取 P3-P5 代 BMSCs 分为正常对照组(CON 组)和地黄多糖诱导组(RGP 组),检测各组 Notch1 蛋白、Jagged1 蛋白在各个时间点的表达,分析 Notch 信号通路相关分子 mRNA 的变化情况。结果显示:BMSCs 的增殖状态有赖于 Notch1 蛋白一定程度的高表达,地黄多糖诱导 BMSCs 向神经细胞分化过程中,导致 Notch1 蛋白和其胞内段 NICD 表达降低,并影响 Notch 信号通路相关分子 mRNA 的表达。

3 讨论

目前,多数学者的目光依旧集中在观测肿瘤本身大小的变化。针对肿瘤细胞,通过化学治疗、放射治疗以及综合治疗等一系列治疗方法在限制肿瘤细胞自身生长的同时也会产生如化疗耐药性,骨髓抑制等不良

反应,使得治疗不能延续。因此,通过改变肿瘤微环境进而控制肿瘤的生长与进展这一思路被越来越多的研究者所重视。随着对肿瘤微环境的认识愈发成熟,中医药对肿瘤微环境的调控的许多机制逐渐被诸多研究者所认知与接受。通过运用中医药对肿瘤微环境进行调控,使肿瘤微环境达到“阴平阳秘”的平衡状态,进而减缓肿瘤细胞分化速度,抑制肿瘤进展与恶化,延长肿瘤患者生存时间,提高患者生存质量。随着分子靶向药物的研究不断进展,以肿瘤微环境为靶点的药物也越来越受到临床医生的重视。发挥中医药治疗的优势,在深入研究肿瘤微环境在肿瘤发生发展中的机制,分析其调控肿瘤生长的关键靶点的基础上,探索中医药是否能够以肿瘤微环境为靶点进行靶向治疗,切断肿瘤与其生长的微环境之间的关系,将会是今后探索中医药调控肿瘤微环境的有效切入点,为肿瘤的临床治疗思路开辟一条新的道路。

参考文献

- [1] Albini A, Magnani E, Noonan DM. The tumor microenvironment: biology of a complex cellular and tissue society[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 54(3): 244-248.
- [2] Payne SJ, Jones L. Influence of the tumor microenvironment on angiogenesis[J]. Future Oncol. 2011(3): 395-408.
- [3] McDonald DM, Choyke PL. Imaging of angiogenesis: from microscope to clinic[J]. Nat Med, 2003, 9(6): 713-725.
- [4] Prall F, Duhropk T, Weirich V, et al. Prognostic role of CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in stage III colorectal cancer with and without microsatellite instability[J]. Hum Pathol 2004, 35(7): 808-816.
- [5] Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, et al. Intra-tumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 348(3): 203-213.
- [6] Rudge G, Gleeson P A, van Driel I R. Control of immune responses by immunoregulatory T cells[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2006, 54(6): 381-391.
- [7] Kryczek I, Zou L, Rodriguez P, et al. B7-H4 expression identifies a novel suppressive macrophage population in human ovarian carcinoma[J]. J Exp Med, 2006, 203(4): 871-881.
- [8] Cao Y, O'Reilly MS, Marshall B, et al. Expression of angiostatin cDNA in a murine fibrosarcoma suppresses primary tumor growth and produces long-term dormancy of metastases. J Clin Invest, 1998, 101(5): 1055-1063.
- [9] Orimo A, Weinberg RA. Stromal fibroblasts in cancer: a novel tumor-promoting cell type [J]. Cell Cycle, 2006, 5(15): 1597-1601.
- [10] Lin Q, Yun Z. Impact of the hypoxic tumor microenvironment on the regulation of cancer stem cell characteristics[J]. Cancer Biol Ther, 2010, 9

(12):949-956.

- [11] 王中奇, 徐振晔. 益气养精法治疗中晚期肺癌的探讨[J]. 上海中医药大学学报, 2002, 16(4): 30-31.
- [12] 张铭, 徐振晔, 姜唯洁. 肺岩宁方对晚期非小细胞肺癌患者血清调节性 T 细胞 CD4⁺、CD25⁺ 的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(8): 916-917.
- [13] 崔激, 王润田, 佟慧, 等. 青蒿琥酯、苦参素对 Colon26 肿瘤细胞免疫抑制的影响[J]. 现代免疫学, 2006, 26(2): 152-156.
- [14] 张晓思, 钟秀会. 黄芩白术对着床期小鼠 IFN- γ 、IL-10 及 NO 含量的影响[J]. 动物医学进展, 2010, 31(6): 80-84.
- [15] 于明薇. 活血药、益气活血药对肿瘤生长转移过程中调节性 T 细胞介导的免疫逃逸影响研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2009.
- [16] Cerniglia GJ, Pore N, Tsai JH, et al. Epidermal growth factor receptor inhibition modulates the microenvironment by vascular normalization to improve chemotherapy and radiotherapy efficacy[J]. PLoS One, 2009, 4(8): e6539.
- [17] Cominetti MR, Martin AC, Ribeiro JU, et al. Inhibition of platelets and tumor cell adhesion by the disintegrin domain of human ADAM9 to collagen I under dynamic flow conditions[J]. Biochimie, 2009, 91(8):

1045-1052.

- [18] 邓海滨, 徐振晔, 王中奇. 肺岩宁方干预 Lewis 肺癌小鼠移植瘤 VEGF 及其受体 Flt-1、KDR 蛋白表达的实验研究[J]. 上海中医药大学学报, 2009, 23(1): 42-45.
- [19] 杨振江, 赵霞, 邹映珍, 等. 瘀毒清抗 B16 黑色素瘤血管生成的研究[J]. 医学研究通讯, 2004, 33(2): 14.
- [20] 张前, 牛欣, 闫研, 等. 羟基红花黄色素 A 抑制新生血管形成的机制研究[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(3): 25-29.
- [21] 张艺凡. 化瘀通络中药对肝纤维化大鼠的治疗作用及其对血小板衍生生长因子(PDGF)及 Ras 信号转导通路的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
- [22] 王爽, 王立芳, 徐振晔, 等. 肺岩宁方对肺癌干性 Wnt 信号通路的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2012, 26(6): 77-82.
- [23] 曹治云, 陈旭征, 林瀛, 等. 中药复方对肝癌移植瘤小鼠肿瘤干细胞表面标志 c-kit 和 CD133 表达的影响[J]. 福建中医学院学报, 2010, 20(3): 18-21.
- [24] 杜红阳. 地黄多糖通过 Notch 信号通路诱导 BMSCs 分化为神经样细胞作用的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2012.

(2014-01-08 收稿 责任编辑: 徐颖)

(上接第 1548 页)

参考文献

- [1] 柳承希, 张静生. 韩国火病(Hwa-Byung)与心血管神经症[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(2): 514-515.
- [2] 全国韩医科大学神经精神科教材编辑委员会. 韩医神经精神科学[M]. 首尔: 集文堂, 2007: 215-226.
- [3] 闵圣吉外. A Study of the Concept of Hwabyung[J]. 神经精神医学, 1989, 28(4): 604-616.
- [4] 闵圣吉外. An Epidemiological Study on Hwabyung[J]. 神经精神医学, 1990, 28(4): 867-874.
- [5] Jing sung Park, Yeong Soo Lyu. A Bibliographic Study about the meaning of Hwa and Hwabyung[J]. 东医神经科学杂志, 1997, 8(1): 183.
- [6] Sang bok Lee. A Study on the Diagnosis and Treatment Method of Hwabyung[J]. Kangnam University, 2003(41): 1.
- [7] 金容植. The Attitudes Knowledges and Opinions about The Mental Disorders in the Rural Koreans[J]. 神经精神医学, 1975, 14(4): 365-375.

- [8] 吴洪根. 通过意味尺度方法关于精神医学的调查研究[J]. 神经精神医学, 1975, 14(47): 201-210.
- [9] 李时炯. 火病的研究[J]. 高丽医院, 1977, 1(2).
- [10] 闵圣吉外. A Study on Hwabyung in Bokil Island[J]. 神经精神医学, 1986, 25(76): 459-466.
- [11] 闵圣吉外. 关于火病的诊断研究[J]. 大韩医师协会志, 1986, 29(317): 653-661.
- [12] 闵圣吉外. A Clinical Study of Hwabyung[J]. 大韩医师协会志, 1987, 30(2): 187-198.
- [13] Tae kyun Lee. 七情与妇人科疾患的相关性考察[J]. 东西医学, 1990, 12(4): 67-79.
- [14] Jong woo Kim, Wan ye Hwang. HwaByung In the view of Oriental Medicine[J]. 东医神经精神科学会志, 1994, 5(1): 9-15.
- [15] Keh-Ming Lin. Hwa-Byung, A Korean culture-bound syndrome? [J]. Am J Psychiatry, 1983(140): 105-107.

(2014-03-10 收稿 责任编辑: 曹柏)