

- [12] VIGORITO C, GIALLAURIA F, PALOMBA S, et al. Beneficial effects of a three-month structured exercise training program on cardiopulmonary functional capacity in young women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(4): 1379-1384.
- [13] MORAN LJ, MISSO ML, WILD RA, et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2010, 16: 347-363.
- [14] STEPTO N K, CASSAR S, JOHAM AE, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp [J]. *Human Reproduction*, 2013, 28(3): 777-784.
- [15] RENATO P. Metformin in women with PCOS, Pros [J]. *Endocrine*, 2015, 48(2): 422.
- [16] SIAVASH M, TABBAKHIAN M, SABZGHABAEE AM, et al. Severity of gastrointestinal side effects of metformin tablet compared to metformin capsule in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 2017, 6(2): 73-76.
- [17] JOHAM AE, PALOMBA S, HART R. Polycystic ovary syndrome, obesity, and pregnancy [J]. *Seminars in Reproductive Medicine*, 2016, 34(02): 93-101.
- [18] DUMESIC DA, OBERFIELD SE, STENERVICTORIN E, et al. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome [J]. *Endocrine Reviews*, 2015, 36(5): 487-525.
- [19] GÖBL CS, OTT J, BOZKURT L, et al. To assess the association between glucose metabolism and ectopic lipid content in different clinical classifications of PCOS [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160571. DOI: 10.1371/journal.pone.0160571.
- [20] WIKLUND P. The role of physical activity and exercise in obesity and weight management: time for critical appraisal [J]. *Journal of Sport & Health Science*, 2016, 5(2): 151-154.
- [21] LEE HC, HEO T. Effects of exercise therapy on blood lipids of obese women [J]. *Journal of Physical Therapy Science*, 2014, 26(11): 1675-1677.
- [22] ABU-HIJLEH TM, GAMMOH E, AL-BUSAIDI AS, et al. Common variants in the sex hormone-binding globulin (SHBG) gene influence SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Ann Nutr Metab*, 2016, 68(1): 66-74.
- [23] ROBERTS CK, CROYMANS DM, AZIZ N, et al. Resistance training increases SHBG in overweight/obese, young men [J]. *Metabolism-clinical & Experimental*, 2013, 62(5): 725.

(收稿日期: 2019-02-25, 修回日期: 2019-04-27)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.04.002

◇ 药学研究 ◇

基于网络药理学对沙利度胺治疗原发性肝癌作用机制的研究

唐伟智^a, 侯恩存^a, 唐友明^b, 郑景辉^c, 吴竞^a, 谢俊宇^a作者单位: 广州中医药大学附属瑞康医院, ^a肿瘤内科, ^b消化内科, ^c心血管内科, 广西壮族自治区 南宁 530011

通信作者: 侯恩存, 男, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为恶性肿瘤的化疗及生物治疗, E-Mail: houec2008@sina.com

基金项目: 国家自然科学基金项目(81360535); 广西科学研究与技术开发计划项目(桂科攻1598013-5)

摘要: **目的** 在网络药理学的基础上探讨沙利度胺治疗原发性肝癌的作用机制。 **方法** 2018年6月至2018年12月, 通过整合靶点预测网站及 GeneCards、CTD、Liverome 数据库的方法预测和筛选沙利度胺治疗原发性肝癌的作用靶点。通过 DisGeNET 数据库对作用靶点类型进行分类, 并利用 String 数据库和 Cytoscape 软件绘制蛋白相互作用网络。通过 DAVID 数据库对沙利度胺潜在作用靶点进行基因本体论(Gene Ontology, GO)分析, 通过 KEGG Mapper 进行代谢通路分析。最后通过系统对接网站(Systems Dock Web Site)对沙利度胺分子与作用靶点进行分子对接验证。 **结果** 通过预测和筛选得到沙利度胺治疗原发性肝癌的 11 个潜在作用靶点, 主要通过调控癌症通路、核因子 κ B 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路及癌症蛋白聚糖通路发挥对原发性肝癌的治疗作用。 **结论** 沙利度胺治疗原发性肝癌体现了沙利度胺多靶点、多途径的治疗特点, 为阐明其治疗原发性肝癌的作用机制提供了科学依据。

关键词: 癌, 肝细胞; 沙利度胺; NF- κ B; 肿瘤坏死因子类; 蛋白聚糖类; 网络药理学; 癌症通路

Mechanism research of thalidomide in treating primary liver cancer based on network pharmacology

TANG Weizhi^a, HOU Encun^a, TANG Youming^b, ZHENG Jinghui^c, WU Jing^a, XIE Junyu^a

Author Affiliations: ^aInternal Medicine-Oncology, ^bGastroenterology, ^cDepartment of Internal Medicine-Cardiovascular, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region 530011, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of Thalidomide in treating primary liver cancer basis on network pharmacology. **Methods** The targets of Thalidomide in treating primary liver cancer were collected by integrating the Target Prediction Website (SPTD), GeneCards, CTD, and Liverome databases from June 2018 to December 2018. Targets were classified through DisGeNET database. The protein-protein interaction network was drawn through String database and Cytoscape software. Potential targets of Thalidomide were analyzed by Gene Ontology in DAVID database. Metabolic pathways analysis was performed by KEGG Mapper. Finally, Thalidomide molecule and potential targets were docked via Systems Dock Web Site to verify the molecular docking. **Results** Eleven potential targets for Thalidomide in treating primary liver cancer are predicted and screened. They play a therapeutic role in primary liver cancer by regulating pathways in cancer, NF-kappa B signaling pathway, TNF signaling pathway and Proteoglycans in cancer. **Conclusion** Thalidomide in treating primary liver cancer embodies the multi-target and multi-channel characteristics of Thalidomide, which provides a scientific basis for elucidating its mechanism of action in treating primary liver cancer.

Key words: Carcinoma, hepatocellular; Thalidomide; NF-kappa B; Tumor necrosis factors; Proteoglycans; Network pharmacology; Pathways in cancer

在我国恶性肿瘤发病率中,原发性肝癌位列第三,仅次于肺癌和胃癌,其死亡率仅次于肺癌并逐渐上升^[1-2]。原发性肝癌的非手术治疗方式主要包括放化疗、介入及生物靶向治疗^[3]。经过近年来的临床使用发现,沙利度胺可通过抑制血管生成、调节免疫、诱导凋亡等方面的作用治疗实体肿瘤^[4]。沙利度胺在临床使用单药维持,联合放、化疗,及联合肝动脉化疗栓塞术(TACE)治疗肝癌的研究中均有报道沙利度胺的有效性。一项回顾性分析结果显示^[5],53例使用沙利度胺治疗的晚期肝癌病人,6例缓解,疾病控制15例,中位生存期10.5月,1年生存率为45%,2年为20%,且没有发生严重不良反应的病人。两篇荟萃分析结果显示TACE联合沙利度胺治疗肝癌的临床疗效优于单纯TACE^[6-7]。但沙利度胺治疗肝癌的有效性仍存在争议,一项病案报道发现,沙利度胺联合赛庚啶治疗肝细胞肝癌的病人在停用沙利度胺后的近一年时间内仍能维持肝肿瘤和肺转移完全缓解^[8]。Woo K等^[9]一项实验表明,沙利度胺不能用于抗肝癌治疗,但它的衍生物因能诱导生长停滞、选择性地诱导致瘤性肝祖细胞的凋亡而具有抗肿瘤药物的潜力。故沙利度胺治疗肝癌的疗效及作用机制仍需进一步探索。

本研究起止时间为2018年6—12月,通过网络药理学及分子对接的角度研究沙利度胺治疗原发性肝癌的可能作用机制。网络药理学基于“药物-靶点-基因-疾病”原理的相互作用网络,进行药物对疾病网络的干预和影响系统综合的观察^[10]。分子对接则是通过计算机模拟配体置于受体的结合区域,即“锁-钥原理”,计算预测两者间的结合亲和性,进而阐明药物作用机制^[11]。

1 材料与方法

1.1 靶点的筛选 通过PubChem数据库查询沙利度胺的分子结构,保存为Smiles格式。Swiss Target

Prediction数据库可以根据二维和三维相似性度量与已知配体的组合,精确预测生物活性分子的目标^[12]。将沙利度胺的分子Smiles结构导入该数据库相关的靶点信息。通过CTD、GeneCards及Liverome数据库收集与原发性肝癌(Liver Neoplasms)相关的靶点,筛选出三个数据库共有的基因,与沙利度胺相关靶点相映射,获得沙利度胺治疗原发性肝癌的潜在作用靶点。并利用DisGeNET数据库^[13]分析靶点类型。

1.2 蛋白质相互作用网络的构建 将沙利度胺的潜在作用靶点通过String数据库^[14]进行蛋白质-蛋白质相互作用分析,分析结果网络关系图使用Cytoscape 3.6.1软件进行可视化,每一个节点(Node)对应一个蛋白靶点。使用软件中插件Network Analyzer进行网络特征分析,节点的度值(Degree)大小代表该蛋白在网络中的重要性,根据Degree大小设置节点的颜色。

1.3 基因本体论(Gene Ontology, GO)分析 DAVID在线生物数据分析工具可以提供来自基因组研究的大量基因的功能解释,提供典型的基因术语富集分析^[15]。将沙利度胺治疗原发性肝癌的潜在作用靶点导入DAVID,研究物种限定为人类,GO分析内容选择生物进程(BP)、细胞组成(CC)和分子功能(MF),这三个部分分析数据使用绘图软件Graphpad 7绘制成条形图。

1.4 通路分析 京都基因和基因组百科全书(KEGG)是一个基因组序列和其他高通量数据的生物学解释的综合数据库^[16],KEGG Mapper是数据库中用于KEGG映射的工具。将沙利度胺潜在作用靶点导入KEGG Mapper中,通路分析结果通过Omicshare数据库绘制成气泡图,“靶点-通路”网络图通过Cytoscape软件构建。

1.5 分子对接 通过沙利度胺的结构分子与潜在作

用靶点进行分子对接,验证预测结果的可靠性。沙利度胺潜在作用靶点的PDB iD通过PDB(<http://www.rcsb.org/pdb/>)查找。沙利度胺的分子结构通过Pubchem数据库下载保存为Mol2格式,导入到系统对接网站(Systems Dock Web Site)进行在线分子与靶蛋白对接,预测其结合活性^[17]。基于DocK-IN评分,数值从0到10表示结合活性从弱到强,Score值>7代表结合活性强烈,Score值>5代表结合活性较好^[15]。

2 结果

2.1 沙利度胺潜在作用靶点 将沙利度胺的Smiles格式导入Swiss Target Prediction,得到预测靶点15个。通过对CTD、GeneCards及Liverome数据库进行检索及整理,三个数据库的共同肝癌靶点有5546个,与沙利度胺的预测靶点进行匹配,最后得到11个沙利度胺治疗原发性肝癌的潜在靶点(PTGS2、DPP4、DPP9、P2RX7、PARP1、MBNL1、MBNL2、MBNL3、MMP2、MMP9、MMP1)。将11个靶点导入DisGeNET数据库,结果表明沙利度胺作用于原发性肝癌过程中主要涉及各种酶(氧化还原酶、水解酶、转移酶、连接酶)。

2.2 蛋白质相互作用网络分析 将沙利度胺11个潜在作用靶点通过String数据库进行蛋白互作分析,通过Cytoscape软件进行网络图可视化,见图1。网络中共有节点9个,边10个,其中MBNL2、P2RX7不在该蛋白互作关系中。节点的颜色越深,代表该节点Degree值越大。网络中degree值较大的靶蛋白为PTGS2、MMP9(degree值=4),表示这些蛋白在蛋白互作网络中较为重要,见表1。

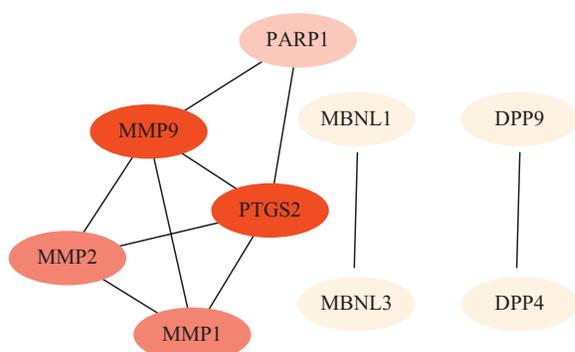


图1 沙利度胺的蛋白质相互作用网络

2.3 潜在作用靶点GO分析 图2为沙利度胺治疗原发性肝癌潜在靶点的GO分析结果,生物进程主要为蛋白质水解(5个靶点)。细胞组成主要为细胞核(7个靶点)、细胞外基质(3个靶点)。分子功能主要为丝氨酸型肽链内切酶活性、相同蛋白结合、多聚腺嘌呤核糖核苷酸结合及锌离子结合(均为4个靶点)等。

表1 沙利度胺治疗原发性肝癌潜在作用靶点信息

序号	基因	蛋白名称	ID	类型	度值
1	PTGS2	前列腺素G/H合酶2	P35354	氧化还原酶	4
2	DPP4	二肽基肽酶4	P27487	水解酶	1
3	DPP9	二肽基肽酶9	Q86TI2	水解酶	1
4	P2RX7	P2X嘌呤受体7	Q99572	转移酶	—
5	PARP1	聚ADP核糖聚合酶1	P09874	连接酶	2
6	MBNL1	肌肉样蛋白1	Q9NR56	连接酶	1
7	MBNL2	肌肉样蛋白2	Q5VZF2	连接酶	—
8	MBNL3	肌肉样蛋白3	Q9NUK0	连接酶	1
9	MMP2	72kDa IV型胶原酶	P08253	—	3
10	MMP9	基质金属蛋白酶-9	P14780	—	4
11	MMP1	间质胶原酶	P03956	—	3

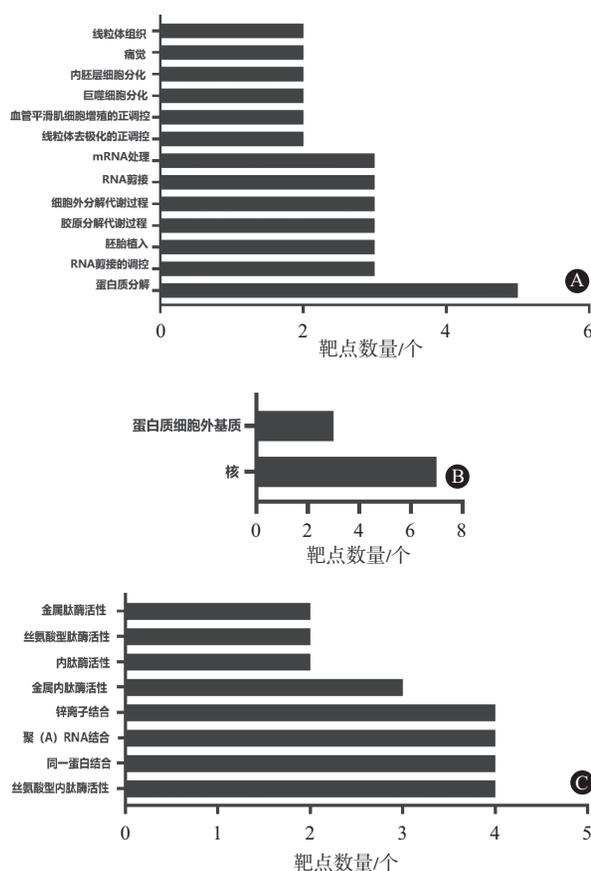


图2 沙利度胺治疗原发性肝癌潜在靶点的GO富集分析:A为生物进程;B为细胞组成;C为分子功能(个)

2.4 潜在作用靶点代谢通路分析 基于KEGG通路分析,结果显示11个沙利度胺治疗原发性肝癌潜在作用靶点参与了41条通路,将富集程度(Rich Factor)前20的通路($P < 0.05$)绘制成气泡图,其主要富集于癌症通路(Pathways in cancer)、核因子 κ B信号通路(NF-kappa B signaling pathway)、肿瘤坏死因子信号通路(TNF signaling pathway)及血管内皮生长因子信号通路(VEGF signaling pathway)等通路。4条信号通路涉及4个靶点,分别为MMP1、

MMP9、MMP2及PTGS2。表明沙利度胺治疗原发性肝癌的潜在靶点分布于不同通路协调发挥作用。其“靶点-通路”网络图中,PTGS2、MMP-9的度值较大(Degree值分别为20、14),表明沙利度胺主要通过PTGS2、MMP-9作用于各种通路。

2.5 分子对接分析 将沙利度胺与11个靶蛋白进行分子对接,结果显示,沙利度胺分子与除MBNL2外的10个靶蛋白有良好的相互作用,见表2。结果表明了预测靶点的可靠性。

表2 沙利度胺与靶点的分子对接得分

序号	基因	ID	对接得分
1	PTGS2	5F1A	6.632
2	DPP4	1ORV	5.490
3	DPP9	6EOR	7.073
4	P2RX7	5U1U	5.576
5	PARP1	2RIQ	5.702
6	MBNL1	3D2N	5.030
7	MBNL2	2E5S	—
8	MBNL3	4ABO	6.298
9	MMP2	1GEN	6.158
10	MMP9	1ITV	5.290
11	MMP1	1SU3	6.047

3 讨论

本研究通过预测沙利度胺的相关靶点,整合CTD、GeneCards及Liverome数据库中的原发性肝癌相关靶点,最后获取沙利度胺治疗原发性肝癌的11个潜在作用靶点,主要由氧化还原酶、水解酶、转移酶、连接酶等各种酶参与。其中,COX-2(PTGS2)在肝细胞中的高表达可通过减少TET1,沉默肿瘤抑制基因和激活关键的致癌途径诱导启动子甲基化来诱导肝细胞肝癌的发生^[18]。而沙利度胺具有良好的环氧化酶抑制活性^[19]。有研究报道^[20],沙利度胺可抑制 metalloproteinase-9(MMP-9)的活性,抑制MMP-9有助于褪黑素预防HepG2肝癌细胞的运动和侵袭性^[21]。沙利度胺亦可抑制MMP-1和MMP-2的活性^[20-22]。

通过GO分析,结果显示沙利度胺的潜在作用靶点主要涉及生物进程的蛋白质水解及分子功能的丝氨酸型肽链内切酶活性、相同蛋白结合、多聚腺嘌呤核糖核苷酸结合和锌离子结合。这些生物过程与维持细胞正常的生理功能相关^[23-24],表明沙利度胺可参与调节多种生物过程治疗原发性肝癌。

基于KEGG通路分析,沙利度胺潜在靶点的代谢通路主要富集于癌症通路、核因子κB信号通路、

肿瘤坏死因子信号通路及血管内皮生长因子信号通路等通路。NF-κB是一种可以参与炎症、细胞增殖和凋亡的转录因子^[25],研究表明^[26],NF-κB在肝癌肝内血管侵犯转移相关。TNF-α是一种多效性炎性细胞因子,炎症诱导的细胞毒性CD8+T淋巴细胞活化抑制作为肿瘤发展的重要机制,超过90%的肝细胞肝癌在肝损伤和炎症的情况下出现^[27-28]。TNF-α的阳性表达亦对肝癌的发生发展起促进作用^[26]。推测沙利度胺通过抑制NF-κB通路及其对TNF-α表达的诱导发挥治疗肝癌的作用,该作用与文献报道相符^[29]。

癌症的主要标志之一是诱导血管生成,新生血管的生长可向恶性细胞提供充足的氧气和营养,而血管内皮生长因子(VEGF)是胚胎、成人生理和病理过程中血管生成的主要驱动因子^[30]。在肿瘤的持续生长过程中,肿瘤内部发生缺氧使VEGF的表达增加,促进肿瘤边缘部位形成新的血管^[31]。研究表明^[32-33],沙利度胺可显著减少人血清中VEGF的水平。推测沙利度胺在VEGF信号通路中通过抑制VEGF表达发挥抗血管生成从而治疗原发性肝癌的作用。沙利度胺抗血管生成作用与文献报道相符^[34]。

沙利度胺通过调控多通路协调发挥治疗原发性肝癌的效果,文献报道与本研究相关通路分析相符,因此预测的结果具有一定的可靠性。沙利度胺治疗原发性肝癌的通过作用于11个潜在作用靶点,参与调控多条通路,表明了沙利度胺可通过多靶点、多通路途径治疗原发性肝癌的特点。

参考文献

- [1] 陈万青,郑荣寿,张思维,等.2013年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2017,26(1):1-7.
- [2] 李倩,杜佳,关鹏,等.中国2008年肝癌发病、死亡和患病情况的估计与预测[J].中华流行病学杂志,2012,33(6):554-557.
- [3] 祝普利,尹超,冯建龙.原发性肝癌综合治疗进展[J].临床肝胆病杂志,2015,31(6):965-968.
- [4] 莫遗盛,周伯庭,毛艳,等.沙利度胺治疗实体瘤的研究进展[J].微创医学,2018,13(3):344-347.
- [5] CHEN YY, YEN HH, CHOU KC, et al. Thalidomide-based multidisciplinary treatment for patients with advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis[J]. World Journal of Gastroenterology, 2012, 18(5):466-471.
- [6] YANG W, WANG D, HUANG L, et al. Thalidomide combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and grade approach[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(8):2043-2055.

- [7] CAO DD, XU HL, LIU L, et al. Thalidomide combined with transcatheter arterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27): 44976-44993.
- [8] FENG YM, FENG CW, CHEN SC, et al. Unexpected remission of hepatocellular carcinoma (HCC) with lung metastasis to the combination therapy of thalidomide and cyclophosphamide: report of two cases and a preliminary HCC cell line study [J]. *BMJ Case Rep*, 2012, 2012. DOI: 10.1136/bcr-2012-007180.
- [9] WOO K, STEWART SG, KONG GS, et al. Identification of a thalidomide derivative that selectively targets tumorigenic liver progenitor cells and comparing its effects with lenalidomide and sorafenib [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 120: 275-283.
- [10] 张彦琼, 李梢. 网络药理学与中医药现代研究的若干进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2015, 29(6): 883-892.
- [11] 赵晨, 夏春光, 于敏, 等. 分子对接软件在药物设计中的应用 [J]. *中国抗生素杂志*, 2015, 40(3): 234-240.
- [12] GFELLER D, GROSIDIER A, WIRTH M, et al. Swiss target prediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(Web Server issue): W32-W38. DOI: 10.1093/nar/gku293.
- [13] BAUER-MEHREN A, RAUTSCHKA M, SANZ F, et al. DisGeNET: a cytoscape plugin to visualize, integrate, search and analyze gene-disease networks [J]. *Bioinformatics*, 2010, 26(22): 2924-2926.
- [14] FRANCESCHINI A, SZKLARCZYK D, FRANKILD S, et al. STRING v9.1: protein-protein interaction networks, with increased coverage and integration [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(Database issue): D808-D815. DOI: 10.1093/nar/gks1094.
- [15] HUANG DW, SHERMAN BT, TAN Q, et al. DAVID Bioinformatics resources: expanded annotation database and novel algorithms to better extract biology from large gene lists [J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(Web Server issue): W169-175. DOI: 10.1093/nar/gkm415.
- [16] KANEHISA M, SATO Y, FURUMICHI M, et al. New approach for understanding genome variations in KEGG [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D590-D595. DOI: 10.1093/nar/gky962.
- [17] HSIN KY, MATSUOKA Y, ASAI Y. SystemsDock: a web server for network pharmacology-based prediction and analysis [J]. *Nucleic Acids Research*, 2016, 44(W1): W507-W513. DOI: 10.1093/nar/gkw335. Epub 2016 Apr 29.
- [18] CHEN H, CAI W, ESH C, et al. Hepatic cyclooxygenase-2 overexpression induced spontaneous hepatocellular carcinoma formation in mice [J]. *Oncogene*, 2017, 36(31): 4415-4426.
- [19] NOGUCHI T, SHIMAZAWA R, NAGASAWA K, et al. Thalidomide and its analogues as cyclooxygenase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12(7): 1043-1046.
- [20] ZHANG S, LI M, GU Y, et al. Thalidomide influences growth and vasculogenic mimicry channel formation in melanoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2008, 27: 60.
- [21] ORDOÑEZ R, CARBAJO-PESCADOR S, PRIETO-DOMINGUEZ N, et al. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 and nuclear factor kappa B contribute to melatonin prevention of motility and invasiveness in HepG2 liver cancer cells [J]. *J Pineal Res*, 2014, 56(1): 20-30.
- [22] VENEZIANO SG, RAMALHO LN, RAMALHO FS, et al. Effect of thalidomide on the healing of colonic anastomosis, in rats [J]. *Acta Cir Bras*, 2008, 23 Suppl 1: 17-23.
- [23] 李佳殷, 林丽珠. 泛素-蛋白酶体途径在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. *光明中医*, 2013, 28(1): 203-205.
- [24] TANABE LM, LIST K. The role of type II transmembrane serine protease-mediated signaling in cancer [J]. *FEBS J*, 2017, 284(10): 1421-1436.
- [25] MENEZES NA, NIRCHIO M, OLIVEIRA CD, et al. Taxonomic review of the species of mugil (teleostei: perciformes: mugilidae) from the atlantic south caribbean and south america, with integration of morphological, cytogenetic and molecular data [J]. *Zootaxa*, 2015, 3918(1): 1-38.
- [26] 周闯. 核因子 κ B在肝癌细胞凋亡中作用的实验研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2007.
- [27] SHALAPOUR S, LIN XJ, BASTIAN IN, et al. Erratum: Inflammation-induced IgA+ cells dismantle anti-liver cancer immunity [J]. *Nature*. 2017, 552(7685): 340-345.
- [28] BISHAYEE A. The role of inflammation and liver cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 816: 401-435.
- [29] 吕鹏, 李洪运, 汲书生, 等. 沙利度胺对大鼠急性胰腺炎肺损伤核因子- κ B信号通路的作用 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2014, 23(8): 945-949.
- [30] SIA D, ALSINET C, NEWELL P, et al. VEGF signaling in cancer treatment [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(17): 2834-2842.
- [31] 鲁美钰, 仲维兰, 司春枫, 等. 肿瘤血管生成机制及抗肿瘤血管新生的靶向药物研究进展 [J]. *安徽医药*, 2018, 22(5): 798-802.
- [32] CARVALHO AT, et al. Therapeutic and prophylactic thalidomide in TNBS-induced colitis: synergistic effects on TNF- α , IL-12 and VEGF production [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(15): 2166-2173. DOI: 10.3748/wjg.v13.i15.2166.
- [33] 文莉, 周娇, 金玉华, 等. 沙利度胺治疗银屑病的疗效及对血清 TNF- α 、VEGF和bFGF的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(17): 3352-3355.
- [34] MERCURIO A, ADRIANI G, CATALANO A, et al. A mini-review on thalidomide: chemistry, mechanisms of action, therapeutic potential and anti-angiogenic properties in multiple myeloma [J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(25): 2736-2744.

(收稿日期: 2019-01-02, 修回日期: 2019-01-24)