

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00399

氧化苦参碱增强环磷酰胺对小鼠 Lewis 肺癌生长的抑制作用

王锐¹, 姜小军², 郑捷¹, 杨彩艳¹, 王小萍¹, 戴贵东^{1*}

1. 宁夏医学院药理学教研室, 银川 750004
2. 解放军第五医院病理科, 银川 750004

[摘要] **目的:**观察氧化苦参碱及其联合环磷酰胺对小鼠 Lewis 肺癌生长的影响,探讨其可能的作用机制。**方法:**C57BL/6 小鼠体内接种 Lewis 肺癌瘤细胞悬液制备移植瘤模型,氧化苦参碱(80、40、20 mg/kg)单用和联合环磷酰胺(30 mg/kg)灌胃给药后,计算平均抑瘤率,绘制肿瘤生长曲线,放射免疫法测定血清中表皮生长因子(EGF)含量,并与模型对照组作对比。**结果:**与模型对照组相比,单用氧化苦参碱抑瘤率没有差异,80、40、20 mg/kg 氧化苦参碱联合环磷酰胺组肿瘤抑制率明显升高,分别为 66.62%、61.70%、59.04% ($P < 0.01$);高、中剂量氧化苦参碱联合环磷酰胺组血清 EGF 浓度明显低于模型对照组及环磷酰胺组 ($P < 0.01$)。**结论:**氧化苦参碱可以增强环磷酰胺对小鼠 Lewis 肺癌的生长抑制作用,可能与其降低血清 EGF 浓度有关。

[关键词] 氧化苦参碱;环磷酰胺;肺肿瘤;表皮生长因子

[中图分类号] R 734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)04-0399-05

Oxymatrine promotes the antitumor activity of cyclophosphamide against Lewis lung carcinoma in mice

WANG Rui¹, JIANG Xiao-jun², ZHENG Jie¹, YANG Cai-yan¹, WANG Xiao-ping¹, DAI Gui-dong^{1*}

1. Department of Pharmacology, Ningxia Medical College, Yinchuan 750004, China
2. Department of Pathology, No. 5 Hospital of PLA, Yinchuan 750004

[ABSTRACT] **Objective:** To observe the anti-tumor activity of oxymatrine alone or in combination with cyclophosphamide against Lewis lung carcinoma in mice and to discuss the related mechanisms. **Methods:** Lewis lung carcinoma cells were transplanted subcutaneously to establish cancer transplantation model in mice. Animals were orally given oxymatrine(80, 40 and 20 mg/kg) alone or in combination with cyclophosphamide(30 mg/kg, gastric lavage). The mean tumor inhibitory rate was calculated and the growth curve of tumors was plotted. Radio immunoassay(RIA) was used to determine the serum concentration of epidermal growth factor (EGF). Comparison was made between the treatment groups and the control group. **Results:** The inhibitory rates were not significantly different between the control group and the pure oxymatrine treatment group. When combined with cyclophosphamide, the inhibitory rates of oxymatrine were significantly increased ($P < 0.01$). When at 80, 40 and 20 mg/kg, oxymatrine inhibited tumor growth by 66.62%, 61.70% and 59.04%, respectively. Also, when combined with cyclophosphamide, oxymatrine at 40 and 80 mg/kg significantly decreased EGF levels compared with those of model group and pure oxymatrine groups ($P < 0.01$). **Conclusion:** Oxymatrine can enhance the inhibitory effect of cyclophosphamide against Lewis lung carcinoma, and the mechanism may be related to the decrease of serum EGF level.

[KEY WORDS] oxymatrine; cyclophosphamide; lung neoplasms; epidermal growth factor

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(4): 399-403]

肺癌患者的病死率较高,尤其是非小细胞肺癌对化疗不敏感,且常用化疗药环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)毒副作用较大,因此,寻找增效或协

同或减轻 CTX 毒性的药物是肺癌联合化疗方案的重要研究方向^[1-2]。氧化苦参碱(oxymatrine, OMT)是从豆科植物苦参(*Sophora flavescens* Ait)、苦豆

[收稿日期] 2007-07-05 **[接受日期]** 2008-01-27

[基金项目] 教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-06-0916);宁夏回族自治区自然科学基金(NZ0543);宁夏医学院面上项目。Supported by Program for New Century Excellent Talents of Ministry of Education(NCET-06-0916), Ningxia Natural Science Foundation(NZ0543) and Academic Program of Ningxia Medical College.

[作者简介] 王锐,硕士生,讲师。E-mail: wangrui@nxmc.edu.cn

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 0951-4072944, E-mail: daiguandong@163.com

子(*S. alopecuroides* L.)等植物中提取分离得到的一种生物碱。已有研究^[3-5]表明 OMT 体外对卵巢癌 SKOV3 细胞、人结肠癌细胞株 SW1116 具有一定抗肿瘤活性。因此,本研究观察 OMT 在 Lewis 肺癌模型小鼠体内的抑瘤作用及其与 CTX 联合用药后的抑瘤效果,进一步探讨 OMT 可能的抑瘤机制及治疗作用。

1 材料和方法

1.1 主要试剂及仪器 CTX 粉剂,0.2 g/瓶,购自江苏恒瑞医药股份有限公司(生产批号:05102721); OMT 粉剂,含量 99.99%,购自宁夏紫荆花药业股份有限公司(生产批号:64041201)。表皮生长因子(EGF)放射免疫分析试剂盒购自北京北方生物技术研究所。GC-1200 型 γ 放射免疫计数器购自中国科技大学创新股份有限公司中佳分公司。

1.2 移植瘤动物模型的建立 雄性 C57BL/6 小鼠,5~6 周龄,体质量(19±1.5)g,清洁级,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物合格证号[SCXK(京)2002-0003]。ICR 小鼠,鼠龄为3~4周,体质量(20±2.0)g,雌雄各半,清洁级,宁夏医学院动物中心提供,动物合格证号[SCXK(宁)2006-0001]。Lewis 肺癌荷瘤小鼠由中国医学科学院药物研究所药理室提供。参考文献^[6],将 Lewis 肺癌小鼠颈椎脱臼处死,无菌条件下取瘤组织制成细胞悬液,按一定比例加入生理盐水,光镜下瘤细胞数约为 3×10^7 /ml;将瘤细胞悬液接种于 C57BL/6 小鼠的右腋窝下,每只小鼠皮下接种 0.2 ml,接种瘤细胞数约 6×10^6 个。

小鼠饲养采用 12 h 人工昼夜,相对湿度 30%~35%,环境温度 21~23℃,喂颗粒饲料(中国药科大学动物室提供),自由饮水、进食。每天观察动物的活动、进食、毛色、大小便等情况,并记录死亡动物数。

1.3 动物分组及处理

1.3.1 OMT 浓度的选择 ICR 小鼠 OMT 灌胃给药,观察 7 d,用加权概率单位法(Bliss 法)计算氧化苦参碱的 LD₅₀ 及 95% 可信限,测得 OMT 的 LD₅₀ 为 262.34 mg/kg,95% 可信限为 239.75~296.95 mg/kg。因此,本研究取 OMT LD₅₀ 的 1/3~1/12,为高(80 mg/kg)、中(40 mg/kg)、低(20 mg/kg)剂量组的给药剂量。

1.3.2 OMT 对 Lewis 肺癌的抑制作用 移植瘤小鼠随机分为模型对照组,CTX 组(100 mg/kg),氧化

苦参碱高(80 mg/kg)、中(40 mg/kg)、低(20 mg/kg)剂量组。CTX 组腹腔注射 CTX 100 mg/kg;氧化苦参碱组于肿瘤接种 48 h 后开始按不同剂量灌胃给药,每日 1 次,连续 21 d 后处死动物;模型对照组给予等体积生理盐水灌胃。

1.3.3 OMT 联合 CTX 对 Lewis 肺癌的抑制作用 移植瘤小鼠随机分为 5 组:模型对照组,CTX 组(30 mg/kg),氧化苦参碱高(80 mg/kg),中(40 mg/kg),低(20 mg/kg)剂量联合 CTX(30 mg/kg)组。除模型对照组外其余各组小鼠腹腔注射 CTX 30 mg/kg,每日 1 次,连续 7 d,7 d 后 CTX 组改用生理盐水灌胃;药物联合作用组于接种 48 h 后加用不同剂量氧化苦参碱灌胃,每日 1 次,连续 21 d;模型对照组给予等体积生理盐水灌胃。

1.4 OMT 对 Lewis 肺癌小鼠的影响指标

1.4.1 各脏器质量的测定 处死动物,取全肺、脾脏、肝脏、双侧肾脏,并以生理盐水洗涤 2 次,用滤纸吸干表面水分,用精密电子天平称量。

1.4.2 瘤质量及其抑制率 参考文献^[6],小鼠处死后将每只小鼠移植后增殖的瘤块完整剥出,称质量后计算抑瘤率。按下列公式计算抑瘤率:抑瘤率=(对照组平均瘤质量-给药组平均瘤质量)/对照组平均瘤质量 $\times 100\%$ 。

1.4.3 绘制肿瘤生长动态曲线 参考文献^[7],采用测量瘤径的方法,动态观察药物抗肿瘤效应。用游标卡尺(精度为 0.1 mm)测量移植瘤的最长和最短径,其中 a 、 b 分别表示肿瘤的最长径、最短径。肿瘤体积(tumor volume, V_T)的计算公式为: $V_T = 1/2 \times a \times b^2$,根据测量的结果计算出肿瘤体积,统计得出各组肿瘤平均体积,于接种后每隔 3 d 测量 1 次肿瘤体积,并根据肿瘤体积的动态变化绘制各组肿瘤生长曲线。

1.4.4 血清 EGF 的测定 小鼠股动脉取血,室温静置 2 h 后,离心 $2\ 000 \times g$ (10 min),取上清液置 -20℃ 冰箱中保存,按试剂盒操作说明书进行操作。

1.5 统计学处理 数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料采用方差分析,若方差齐,两两比较用 LSD 法检验, $P < 0.05$ 为有统计学差异;若方差不齐,两两比较用 Games-Howell 法近似检验。所有数据均使用 SPSS 11.5 软件进行统计分析。

2 结果

2.1 OMT 对荷瘤小鼠体质量及各脏器质量的影响

2.1.1 单用 OMT 如表 1 所示,给药前各组小鼠体质量差异无统计学意义;给药结束时,与模型对照组相比,高、中、低剂量 OMT 组小鼠体质量无统计学差异;与 CTX 组相比,高、中、低剂量 OMT 组小鼠体质量均明显升高($P<0.01$, $P<0.05$)。与模型

对照组相比,高、中剂量 OMT 组双侧肺脏质量降低($P<0.05$);高、中、低剂量 OMT 组脾脏质量明显升高($P<0.01$);高、中、低剂量 OMT 组肝脏、肾脏质量升高($P<0.05$, $P<0.01$)。

表 1 氧化苦参碱对 Lewis 肺癌小鼠体质量及各脏器质量的影响

Tab 1 Effect of oxymatrine on body, lung, spleen, liver and kidney weights in mice bearing Lewis lung carcinoma

Group	n	Initial weight m/g	Final weight m/g	Lung m/mg	Spleen m/mg	Liver m/mg	Kidney m/mg
Control	10	19.48±1.40	23.03±2.30	232±36	242±43	1 034±79	261±27
CTX(100 mg/kg)	10	19.21±0.67	19.95±0.74*	172±14**	152±28**	1 016±67	304±10**
OMT(80 mg/kg)	10	19.48±0.64	25.02±1.24 $\Delta\Delta$	207±19* Δ	343±40** $\Delta\Delta$	1 237±75** $\Delta\Delta$	303±25**
OMT(40 mg/kg)	8	19.00±1.03	23.63±1.47 $\Delta\Delta$	199±24* Δ	310±31** $\Delta\Delta$	1 130±75* $\Delta\Delta$	285±24*
OMT(20 mg/kg)	8	19.18±1.19	24.96±2.97 Δ	223±39 $\Delta\Delta$	352±16** $\Delta\Delta$	1 329±97** $\Delta\Delta$	308±19**

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs control group; Δ $P<0.05$, $\Delta\Delta$ $P<0.01$ vs CTX(100 mg/kg) group

2.1.2 OMT 联合 CTX 如表 2 所示,给药前各组小鼠体质量无统计学差异;给药结束时各组小鼠体质量无统计学差异。与模型对照组相比,高、中剂量 OMT 联合 CTX 组双侧肺脏质量降低($P<0.01$);高、中、低剂量 OMT 联合 CTX 组脾脏质量明显升高($P<0.01$);高、中、低剂量 OMT 联合 CTX 组肝脏质量升高($P<0.01$),高、中、低剂量 OMT 联合 CTX 组肾脏质量升高($P<0.01$)。

与 CTX 组相比较,高、中剂量 OMT 联合 CTX 组双侧肺脏质量降低($P<0.01$);高、中、低剂量 OMT 联合 CTX 组脾脏质量降低($P<0.05$, $P<0.01$);低剂量 OMT 联合 CTX 组肝脏质量升高($P<0.01$);高、中剂量 OMT 联合 CTX 组肾脏质量降低,高剂量 OMT 联合 CTX 组肾脏质量降低有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 氧化苦参碱联合环磷酰胺对 Lewis 肺癌小鼠体质量及各脏器质量的影响

Tab 2 Effect of cyclophosphamide combined with oxymatrine on the weights of body,

lung, spleen, liver and kidney weight in mice bearing Lewis lung carcinoma

Group	n	Initial weight m/g	Final weight m/g	Lung m/mg	Spleen m/mg	Liver m/mg	Kidney m/mg
Control	10	19.06±0.55	24.11±1.08	187±18	240±29	1 000±53	251±25
CTX(30 mg/kg)	18	19.23±0.67	24.09±1.17	173±12	340±30**	1 212±53**	290±21**
OMT(80 mg/kg)+ CTX	18	19.02±0.45	22.61±1.94	155±9** $\Delta\Delta$	295±33** $\Delta\Delta$	1 255±80**	273±25** Δ
OMT(40mg/kg)+ CTX	18	19.02±0.60	23.08±1.91	159±9** $\Delta\Delta$	316±39** Δ	1 247±65**	278±15**
OMT(20 mg/kg)+ CTX	18	18.84±0.58	23.91±1.67	172±12	343±40**	1 306±96** $\Delta\Delta$	291±22**

** $P<0.01$ vs control group; Δ $P<0.05$, $\Delta\Delta$ $P<0.01$ vs CTX(30 mg/kg) group

2.2 OMT 对荷瘤小鼠的肿瘤质量的影响

2.2.1 单用 OMT 与模型对照组相比较,CTX (100 mg/kg)组小鼠的瘤质量均值有较明显的减小($P<0.01$),但是各剂量 OMT 组小鼠的瘤质量均值

都没有较明显的减小,差异无统计学意义(表 3)。上述结果表明,OMT 单独使用对小鼠 Lewis 肺癌生长无显著抑制作用。

表 3 氧化苦参碱对小鼠 Lewis 肺癌生长的抑制作用

Tab 3 Inhibitory effect of oxymatrine against Lewis lung carcinoma in mice

Group	n	Tumor weight m/g	Inhibitory rate(%)
Control	10	7.63±1.37	—
CTX(100 mg/kg)	10	0.54±0.41**	92.92
OMT(80 mg/kg)	10	7.96±1.23	-4.33
OMT(40 mg/kg)	8	6.48±1.45	15.07
OMT(20 mg/kg)	8	7.66±1.52	-0.39

** P<0.01 vs control group

2.2.2 OMT 联合 CTX 与模型对照组相比,各给药组小鼠的瘤质量均值都有较明显的减小(P<0.01);与 CTX 组相比,高、中、低剂量 OMT 联合 CTX 组小鼠的瘤质量均值都有较明显的减小,差异有统计学意义(P<0.01,表 4)。上述结果表明,OMT 可增强环磷酰胺对小鼠 Lewis 肺癌生长的抑制作用。

表 4 氧化苦参碱联合环磷酰胺对小鼠 Lewis 肺癌生长的抑制作用

Tab 4 Inhibitory effect of cyclophosphamide combined with oxymatrine against Lewis lung carcinoma in mice

Group	n	Tumor weight m/g	Inhibitory rate(%)
Control	10	7.52±1.42	—
CTX(30 mg/kg)	18	4.31±1.34**	45.08
OMT(80 mg/kg)+CTX	18	2.51±1.14**△△	66.62
OMT(40 mg/kg)+CTX	18	2.88±0.81**△△	61.70
OMT(20 mg/kg)+CTX	18	3.08±1.14**△△	59.04

** P<0.01 vs control group; △△P<0.01 vs CTX(30 mg/kg) group

2.3 氧化苦参碱联合环磷酰胺对肿瘤体积的影响

接种肿瘤后第 7 日,模型对照组小鼠腋下移植瘤已有小黄豆大小可触摸的瘤结节,小鼠活泼,饮食正常。模型对照组小鼠第 9 日后瘤体生长加快,部分小鼠不活泼,进食差;治疗各组第 9 日后腋下移植瘤已有小米粒大小,小鼠活泼,饮食正常,毛发光泽正常,瘤体生长缓慢。从各组移植瘤生长曲线(图 1)来看,模型对照组肿瘤生长速度最快,药物组肿瘤生长速度均受不同程度的抑制,高、中、低剂量 OMT 联合 CTX 组曲线明显位于模型对照组和 CTX 组下方。

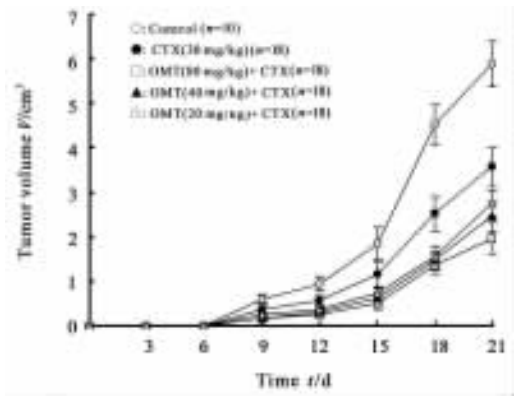


图 1 氧化苦参碱联合环磷酰胺对肿瘤生长曲线的影响

Fig 1 Effect of cyclophosphamide combined with oxymatrine on growth curve of Lewis lung carcinoma

$\bar{x} \pm s$

2.4 氧化苦参碱对荷瘤小鼠血清 EGF 浓度的影响

如图 2 所示,与模型对照组相比,高、中、低剂量 OMT 组血清中 EGF 浓度降低(P<0.01);与 CTX 组相比,高、中、低剂量 OMT 组血清中 EGF 浓度降低(P<0.01)。与模型对照组相比,高、中剂量 OMT 联合 CTX 组血清中 EGF 浓度降低(P<0.01),低剂量 OMT 联合 CTX 组血清中 EGF 浓度与模型对照组相近;与 CTX 组相比较,高、中剂量 OMT 联合 CTX 组血清 EGF 浓度降低(P<0.01)。

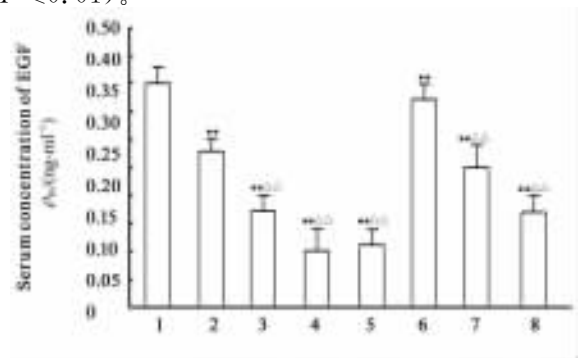


图 2 氧化苦参碱联合环磷酰胺对

荷瘤小鼠血清 EGF 浓度的影响

图 2 Effect of oxymatrine combined with

cyclophosphamide on serum concentration

of EGF in Lewis lung carcinoma in mice

1:Control, n=10; 2:CTX(30 mg/kg), n=18; 3:OMT(80 mg/kg), n=18; 4:OMT(40 mg/kg), n=18; 5:OMT(20 mg/kg), n=18; 6:OMT(80 mg/kg)+CTX, n=18; 7:OMT(40 mg/kg)+CTX, n=18; 8:OMT(20 mg/kg)+CTX, n=18. ** P<0.01 vs control group; △△P<0.01 vs CTX(30 mg/kg) group. $\bar{x} \pm s$

3 讨 论

OMT 对肿瘤具有一定杀伤作用。国内研究^[3-4]发现,OMT 对 SKOV3 细胞及人结肠癌细胞生长有明显的抑制作用,且这种抑制作用呈浓度依赖性。孔庆志等^[8]研究发现,OMT 具有明显的抑制 S180 肉瘤作用,抑瘤率可达 31.36%,其抑瘤作用可能与其抑制 S180 瘤体内血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的表达有关。目前 OMT 对肿瘤杀伤作用的研究多局限在体外实验,本研究以 Lewis 肺癌小鼠为模型进一步观察其体内抑瘤作用及可能机制。

本研究结果表明,与 CTX 组相比,单用 OMT 小鼠体质量均升高,可使双侧肺脏质量降低,表明 OMT 可以减少肺部转移灶,减轻肺部病变。这可能与抑制血管内皮细胞增殖^[9-10]有关。与模型对照组相比较,OMT 可使脾脏质量明显升高;与 CTX 组相比较,高、中剂量 OMT 联合 CTX 可使脾脏质量降低;OMT 可使肝脏、肾脏质量升高,其机制有待进一步研究。

本研究发现 OMT 单独使用,对小鼠 Lewis 肺癌抑瘤率差异没有统计学意义,提示 OMT 对小鼠 Lewis 肺癌生长不具有直接抑制作用,无明显抑瘤效果,这与 OMT 体外实验中良好的肿瘤细胞增殖抑制作用有差异。这可能部分由于体外实验时 OMT 局部药物浓度较大,可达 230 mg/kg^[8],而在本研究中用药的最高剂量仅为 80 mg/kg;另外也可能由于 Lewis 瘤细胞对 OMT 不敏感。OMT 联合 CTX 可使小鼠的瘤质量均值减小,抑瘤率升高,提示 OMT 增强 CTX 对 Lewis 肺癌的生长抑制作用。肿瘤体积的动态生长曲线也表明,OMT 与 CTX 联合用药的抑瘤作用明显超过 CTX 单独的作用,表现为瘤体积减小,抑制肿瘤生长作用增强。

约 75%~85% 的非小细胞肺癌患者高表达 EGF^[11],其可能参与了肺癌浸润和转移^[12],通过降低和拮抗血清中 EGF 可以延长肺癌患者的生存期^[13]。本研究发现,OMT 能够降低 Lewis 肺癌小鼠血清中 EGF 浓度,推测 EGF 可能参与了 OMT 增强 CTX 对 Lewis 肺癌的生长抑制。

本研究结果表明,OMT 可能通过降低小鼠

EGF 表达来增强 CTX 对 Lewis 肺癌的生长抑制作用。

(志谢 本研究得到宁夏医学院临床医学系 2003 级本科生顾晓静、辛磊等的帮助,在此一并表示感谢!)

[参 考 文 献]

- [1] 杨 玲,李连弟,陈育德,Donald Maxwell Parkin. 中国肺癌死亡趋势分析及发病、死亡的估计与预测[J]. 中国肺癌杂志, 2005,8:274-278.
- [2] Hardman J G, Limbird L, Gilman A G. The pharmacological basis of therapeutics[M]. 10th ed. New York:Mc Graw Hill, 2001:1395-1396.
- [3] 侯华新,黎丹戎,栾英姿,陈 丽. 氧化苦参碱诱导卵巢癌 SK-OV3 细胞凋亡作用的实验研究[J]. 中国药理学通报,2002,18:704-707.
- [4] 邹 健,冉志华,许 琦,陈 翔,萧树东. 氧化苦参碱对人结肠癌细胞株 SW1116 杀伤作用的实验研究[J]. 中华消化杂志, 2005,25:207-211.
- [5] 姚仲青,朱 虹,王光凤. 山豆根总生物碱抗肿瘤作用的初步研究[J]. 南京中医药大学学报, 2005,21:253-254.
- [6] 韩 锐,孙 燕. 新世纪癌的化学预防与药物治疗[M]. 北京:人民军医出版社,2005:48-50.
- [7] Kundrandra M N, Henderson M, Carter K J, Gorden L, Bin-hazim A, Ray S, et al. The serum glycoprotein fetuin-A promotes Lewis lung carcinoma tumorigenesis *via* adhesive-dependent and adhesive-independent mechanisms [J]. Cancer Res,2005,65:499-506.
- [8] 孔庆志,黄 涛,黄冬生,冯 刚,卢宏达,费 雁,等. 苦参素对小鼠移植性 S180 肉瘤血管形成的抑制作用[J]. 中国药师, 2003,6:769-771.
- [9] 王 兵,王国俊,蔡 雄,张大昕,姚 阳. 氧化苦参碱抑制肝癌细胞诱导血管内皮细胞增殖作用的研究[J]. 肿瘤防治杂志,2003,10:707-709.
- [10] 向晓星,王国俊,蔡 雄,李玉莉. 氧化苦参碱对小鼠急性肝损伤早期肝细胞凋亡的作用[J]. 第二军医大学学报,2001,22:1049-1050.
- [11] Bunn P A Jr, Franklin W. Epidermal growth factor receptor expression, signal pathway, and inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. Semin Oncol,2002,29(5 Suppl 14):38-44.
- [12] Fayette J, Le Chevalier T, Soria J C. Therapeutic implications of epidermal growth factor receptor in lung cancer[J]. Bull Cancer,2003,90(Spec No):S233-S240.
- [13] Ramos T C, Vinageras E N, Ferrer M C, Verdecia B G, Rupal I L, P rez L M, et al. Treatment of NSCLC patients with an EGF-based cancer vaccine: report of a Phase I trial[J]. Cancer Biol Ther,2006,5:145-149.

[本文编辑] 贾泽军