

# 消癌平注射液对原发性肝癌模型大鼠病理形态和肝癌细胞迁移的影响及其作用机制

温丽娜, 郭杨志, 仝永娟, 李 莎

(首都医科大学附属北京世纪坛医院, 北京 100038)

**【摘要】** **目的** 探讨消癌平注射液对间断性腹腔注射二乙基亚硝胺复制肝癌模型大鼠肝组织病理损伤的影响及其在低氧肿瘤微环境中对肝癌细胞迁移的作用及机制。**方法** 选取SD大鼠60只,随机分为模型组48只、正常对照组12只。模型组给予间断性腹腔注射二乙基亚硝胺建立肝癌模型,正常对照组腹腔注射等量生理盐水。14周后,将模型组随机均分为三组,两组分别腹腔注射消癌平注射液低剂量及高剂量,一组及正常对照组腹腔注射等量生理盐水,每周5d,连续4周。第19周采集标本,检测大鼠肝组织病理学改变。在CoCl<sub>2</sub>诱导的低氧环境下通过划痕愈合实验观察消癌平注射液对肝癌细胞SMMC-7721和HepG2迁移的影响,同时检测消癌平对肝癌细胞IL-6 mRNA表达的影响。**结果** 与正常对照组相比,模型组大鼠肝组织呈明显肝癌样变,说明肝癌模型复制成功。治疗后,与模型组比较,消癌平低剂量和高剂量组大鼠肝组织病理损伤减轻;消癌平注射液在低氧环境下能够显著抑制HepG2细胞的迁移,抑制其IL-6 mRNA的表达,同等浓度下只能抑制SMMC-7721细胞的迁移,具有抑制其IL-6 mRNA表达的作用趋势但差异无统计学意义。**结论** 消癌平注射液能够减轻间断性腹腔注射二乙基亚硝胺诱导的原发性肝癌模型大鼠肝组织的病理损伤,在化学诱导的低氧环境下对SMMC-7721和HepG2细胞迁移的抑制作用不同,下调IL-6 mRNA的表达可能是其发挥抑制肝癌细胞迁移的作用机制之一。

**【关键词】** 消癌平注射液;原发性肝癌;病理;低氧;迁移;IL-6

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 06-0046-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.06.009

## Effect of a Chinese medicine Xiao Aiping injection on the primary liver cancer pathology and the cancer cell migration ability in rat models, and their mechanism of action

WEN Lina, GUO Yangzhi, TONG Yongjuan, LI Sha

(Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the effects of a Chinese medicine Xiao Aiping injection on the pathological changes of liver tissues in rat models, the migration ability of cancer cells in hypoxic tumor microenvironment, and explore their mechanism of action. **Methods** Sixty SPF 5-week old male Sprague-Dawley rats were randomly divided into model group ( $n=48$ ) and blank control group ( $n=12$ ). The model group was intraperitoneally injected with diethylnitrosamine to establish hepatocellular carcinoma model, and the blank control group was injected equal amount of normal saline. After 14 weeks, the model group was equally divided into three groups, two of them received the Xiao Aiping injection at a low and

high dose, respectively, and the rest of model group and the blank control group were injected with normal saline once per day for five days, lasting for consecutive four weeks. Liver specimens were collected at the nineteenth week, and the rat liver cancer and liver tissues were examined by pathology. In the hypoxic environment induced by  $\text{CoCl}_2$ , the effect of Xiao Aiping injection on the migration ability of hepatocellular cancer SMMC-7721 and HepG2 cells was assessed by wound healing experiment, and the expression of IL-6 mRNA was detected by real-time PCR assay. **Results** Compared with the blank control group, hepatic tissue of the model group showed obvious hepatocellular carcinoma-like-changes indicating the successful establishment of hepatocellular carcinoma model. After treatment, compared with the model group, the pathological alterations of hepatic tissue of Xiao Aiping injection low and high doses groups were reduced, and were more obvious in the high dose group. Under hypoxic condition, Xiao Aiping injection obviously inhibited the migration of HepG2 cells and inhibited IL-6 expression in the liver tissues. With the same concentration, Xiao Aiping injection obviously inhibited the migration of SMMC-7721 cells, and showed an inhibiting trend of IL-6 mRNA expression, but the difference was not statistically significant. **Conclusions** Xiao Aiping injection can reduce the pathological changes of hepatocellular carcinoma in rat models induced by intermittent intraperitoneal injection of diethylnitrosamine. In the chemically induced hypoxic environment, the effects of Xiao Aiping injection on the migration of SMMC-7721 and hepG2 cells are different. Downregulating the expression of IL-6 mRNA may be one of the mechanisms of migration inhibiting effects.

**[Key words]** Xiao Aiping injection; primary liver cancer; pathology; hypoxia; cell migration; IL-6

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球最常见的恶性肿瘤之一,在世界范围内癌症相关死亡疾病中位居前三位<sup>[1-2]</sup>。肝细胞癌的发展过程是一个复杂多步的病理过程,期间可以诱发局部低氧,进而刺激血管生成<sup>[3-4]</sup>。此外, DNA 损伤和炎症反应在肝癌进程中也起重要作用<sup>[5-6]</sup>。二乙基亚硝胺 (diethylnitrosamine, DEN) 可以与 DNA 形成烷基加成产物,诱发肝细胞染色体畸变和姐妹染色单体交换从而导致肝癌。由于 DEN 引起大鼠肝脏代谢的形态学、基因组、基因表达等方面的改变与人体相似, DEN 诱导的原发性肝癌大鼠模型成为最为认可的实验模型<sup>[7]</sup>。以 DEN 诱发大鼠原发性肝癌,其给药途径包括口服给药、灌胃给药和腹腔注射给药。相对而言腹腔注射诱发大鼠肝癌的周期较短。消癌平注射液是从中药乌骨藤的干燥藤茎中提取的有效成分制剂,具有消炎、抗癌、平喘等功效,临床主要用于原发性肝癌、胃癌、食管癌、肺癌等多种晚期恶性肿瘤以及气管炎、支气管哮喘的治疗。目前,关于消癌平注射液的抗癌机制已有部分研究,如抗血管生成,通过抑制 PI3K 激酶活性抑制癌细胞增殖侵袭,通过下调 MMP-9 基因表达抑制卵巢癌细胞迁移,通过降低肝癌大鼠血清 IL-17、IL-6、TNF- $\alpha$  水平,提高血清 IL-2 水平提高免疫功能等<sup>[8-11]</sup>,但是消癌平注射液在低氧环境中的抗癌机制尚未明确。本研究改进 DEN 刺激剂量及时间,以间断性腹腔注射 DEN 诱发大鼠肝癌模型,探讨消癌平注射液对此肝癌模型大鼠肝组织损伤的影响。肿瘤发生时常常伴随局部低氧。在低氧环境中,消癌平注

射液在体外对肝癌细胞迁移有何作用,其作用机制是否与消癌平注射液调控免疫炎症因子密切相关,本文将进一步深入研究。

## 1 材料和方法

### 1.1 细胞及实验动物

SMMC-7721 细胞株和 HepG2 细胞株购自中国医学科学院肿瘤细胞库,保存于本实验室液氮中。SPF 级雄性 SD 大鼠 60 只,体重 130~150 g,5 周龄,购自北京维通利华实验动物技术有限公司 [SCXK (京)2012-0001]。动物实验已通过首都医科大学附属北京世纪坛医院实验动物伦理与管理委员会审批。大鼠每笼 4 只,于首都医科大学附属北京世纪坛医院实验动物中心 SPF 级层流室 [SYXK (京)2013-0003] 饲养,相对湿度 40%~60%,12 h 明暗交替进行,自由饮食饮水,定期更换垫料,适应性饲养 1 周。

### 1.2 主要试剂及仪器

消癌平注射液 (Xiao Aiping injection) 购自南京圣和药业有限公司,批号:201312261;二乙基亚硝胺 (diethylnitrosamine, DEN)、 $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  购自美国 Sigma 公司;0.9% 生理盐水购自华润双鹤药业股份有限公司;4% 多聚甲醛购自北京雷根生物技术有限公司;DMEM 培养基、RPMI1640 培养基、双抗 (青霉素-链霉素混合液)、磷酸盐缓冲液 (PBS)、0.25% 胰蛋白酶、TRIZOL 购自美国 Thermo 公司;胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS) 购自美国 ScienCell 公司;引物购自北京三博远志生物技术有限责任公司;

cDNA 逆转录试剂盒 SuperRT cDNA Synthesis Kit 及荧光定量 UltraSYBR Mixture (Low ROX) 购自康为世纪生物科技有限公司; 苏木精-伊红染色液购自谷歌生物科技有限公司。BSA224S 型电子分析天平购自德国赛多利斯公司; YXQ-LS-50SII 型高压蒸汽灭菌器购自上海博迅实业有限公司; BY400C 型医用离心机购自北京白洋医疗器械有限公司; SW-CJ-2FD 型超净工作台购自苏州净化设备有限公司; 3111 型二氧化碳培养箱购自美国 Thermo 公司; Elipse TS100 型倒置显微镜购自日本 Nikon 公司; Elipse E200 型正置显微镜购自日本 Nikon 公司; QuantStudio™ 6 Flex 荧光定量 PCR 系统购自美国 ABI 公司; KD-2258 型石蜡切片机、KD-BMII 型冷冻包埋机、KD-P 型摊片机购自浙江省金华市科迪仪器设备有限公司。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 肝癌大鼠模型的建立及分组给药

60 只 SD 大鼠随机分为正常对照组 12 只, 模型组 48 只, 模型组以 50 mg/kg DEN 腹腔注射, 每周 2 次, 连续 4 周, 第 5 周开始改为每周腹腔注射一次, 连续 10 周; 正常对照组以生理盐水腹腔注射, 每次 0.1 mL, 每周 2 次, 连续 4 周, 第 5 周开始改为每周腹腔注射一次, 每次 0.1 mL, 连续 10 周。从第 15 周开始, 将模型组大鼠随机分为三组, 即消癌平注射液低剂量组, 消癌平注射液高剂量组, 无药物干预的模型组。消癌平注射液低剂量组给予消癌平注射液 0.25 mL/100 g 腹腔注射, 消癌平注射液高剂量组给予消癌平注射液 0.5 mL/100 g 腹腔注射, 正常对照组和模型组给予生理盐水 0.5 mL/100 g 腹腔注射, 每天一次, 每周 5 d, 连续 4 周。期间注意观察大鼠的饮食情况、皮毛变化及精神状态。

#### 1.3.2 标本采集和处理

第 19 周, 处死大鼠, 称量体重, 取出肝脏, 称重, 比较正常组、模型组、消癌平注射液干预组大鼠肝脏表面色泽、质地、结节形成情况等指标。取病变组织于 4% 多聚甲醛溶液中固定, 经脱水、透明、透蜡处理后, 进行石蜡包埋, 制作石蜡切片, 厚度 5 μm, HE 染色后封片, 于正置显微镜下观察各组肝脏组织变化或病理损伤情况。

#### 1.3.3 细胞划痕愈合实验

复苏 SMMC7721 细胞和 HepG2 细胞, 接种于六孔板中, 分别采用 RPMI 1640 加 10% FBS 加 1% 双抗培养基和高糖 DMEM 加 10% FBS 加 1% 双抗培

养基, 于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养。待密度接近 90% 时, 采用无血清培养基培养 24 h, 用 200 μL 枪头垂直板底划痕, PBS 洗涤 3 次, 加入含 CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 100 μmol/L 的无血清培养基, 同时加入消癌平注射液, 使其终浓度分别为 0、100 μL/mL, 于 CO<sub>2</sub> 培养箱中继续培养 24 h。分别于消癌平注射液干预 0 h 和 24 h 时拍照。采用 Image J 软件分析划痕愈合面积, 依据如下公式计算划痕愈合率:

$$\text{划痕愈合率} = 1 - \frac{24 \text{ h 宽度}}{0 \text{ h 宽度}} \times 100\%$$

#### 1.3.4 Real-time PCR 检测肝癌细胞 IL-6 mRNA 的表达

将 SMMC7721 细胞和 HepG2 细胞分别采用 RPMI1640 加 10% FBS 加 1% 双抗培养基和高糖 DMEM 加 10% FBS 加 1% 双抗培养基培养于六孔板中, 待密度接近 90% 时, 加入含 CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 100 μmol/L 的培养基, 同时加入消癌平注射液, 使其终浓度分别为 0、100 μL/mL, 于 CO<sub>2</sub> 培养箱中继续培养 24 h 后, 弃去培养基, 用 PBS 洗涤 3 次, 加入 TRIZOL, 提取 RNA, 采用 SuperRT cDNA Synthesis Kit 试剂盒逆转录为 cDNA, 采用 UltraSYBR Mixture (Low ROX) 荧光定量试剂及 QuantStudio™ 6 Flex 荧光定量 PCR 系统检测肿瘤细胞被消癌平注射液干预前后 IL-6 mRNA 的表达。引物序列: IL-6: Forward: 5'-AACCTGAA CCTTCCAAAGATGG-3', Reverse: 5-TCTGGCTTGTTCCTCACTACT-3'; GAPDH: Forward: 5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3', Reverse 5'-GAAGATGGTGATGGGA TT TC-3'。

#### 1.4 统计学方法

采用 SPSS19.0 统计学软件进行分析处理, 实验数据以平均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间数据比较采用 *t* 检验, 多组间数据比较采用单因素方差分析, 以 *P* < 0.05 为差异有显著性。

## 2 结果

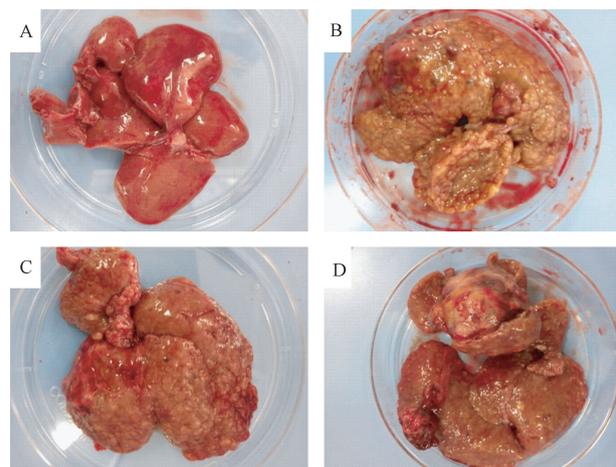
### 2.1 消癌平注射液对大鼠一般状况的影响

实验期间, 正常对照组大鼠未见异常生理表现, 无自然死亡, 解剖后肝脏表面未见病理改变。模型组大鼠截止第 14 周 DEN 干预结束, 死亡 15 只, 死亡率 31.25% (15/48)。模型组剩余大鼠至第 18 周结束, 未见自然死亡。体重与正常对照组大鼠相比, 显著减轻。解剖后, 模型组大鼠肝脏颜色紫暗, 表面粗糙, 可见不同程度的结节。消癌平注射液干预组大鼠体重与模型组相比有所增加, 与正常

对照组相比明显减少,解剖后肝组织损伤与模型组相比有所减轻,高剂量作用更明显。

## 2.2 消癌平注射液对肝癌大鼠病理学改变的影响

肝脏大体改变:正常对照组大鼠肝脏色泽明亮,表面红润无斑点,光滑无结节,如图 1A 所示。模型组大鼠肝脏肿大,表面粗糙,呈现多个暗黄色类圆形结节,大小不一,表明形成明显肝癌病灶,如图 1B 所示。消癌平注射液低剂量组肝脏仍肿大,色泽暗淡,表面粗糙,呈现大小不一的类圆形淡黄色结节,如图 1C 所示。消癌平注射液高剂量组肝脏肿胀程度略有减轻,表面粗糙色泽暗淡,散在大小不一的类圆形结节,其大小略小于消癌平注射液低剂量组,如图 1D 所示。



注:(A)正常对照组;(B)模型组;(C)消癌平注射液低剂量组;(D)消癌平注射液高剂量组。

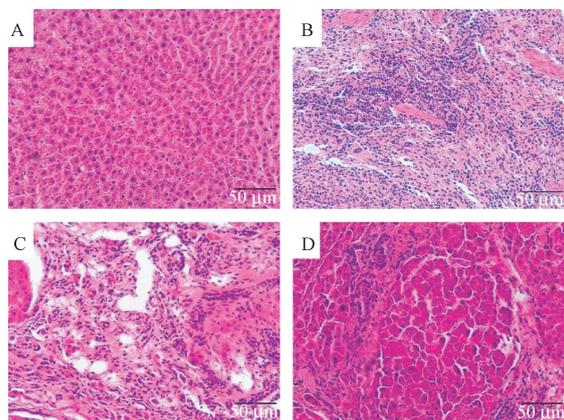
图 1 肝脏表面变化情况

Note. (A) Blank control group. (B) Model group. (C) Xiao Aiping injection low dose group. (D) Xiao Aiping injection high dose group.

Fig. 1 Macroscopic changes visible on the rat liver surfaces

肝脏组织学改变:对各组大鼠肝组织进行 HE 染色,在光镜下观察组织学改变。结果表明正常对照组大鼠肝细胞排列整齐,大小均一,细胞核清晰可见,无炎性细胞浸润,如图 2A 所示。模型组大鼠肝细胞排列不规则,细胞膜不规则,细胞核异常增大裸露,可见多核性,核深染,密度增加,细胞质呈颗粒状具有空泡,一般具有高核质比(细胞核/细胞质),肝细胞明显发育不良,形成肝细胞癌病理特征,如图 2B 所示;消癌平注射液低剂量组与模型组相比肝细胞排列仍不规则,细胞核深染及密集程度有所减轻,如图 2C 所示;消癌平高剂量组与低剂量组相比肝细胞排列略规则,核深染及密集程度进一

步减轻,如图 2D 所示。



注:(A)正常对照组;(B)模型组;(C)消癌平注射液低剂量组;(D)消癌平注射液高剂量组。

图 2 肝组织病理改变的 HE 染色图( $\times 100$ )

Note. (A) Control group. (B) Model group. (C) Xiao Aiping injection low dose group. (D) Xiao Aiping injection high dose group.

Fig. 2 Pathological changes of the rat liver tissues. HE staining

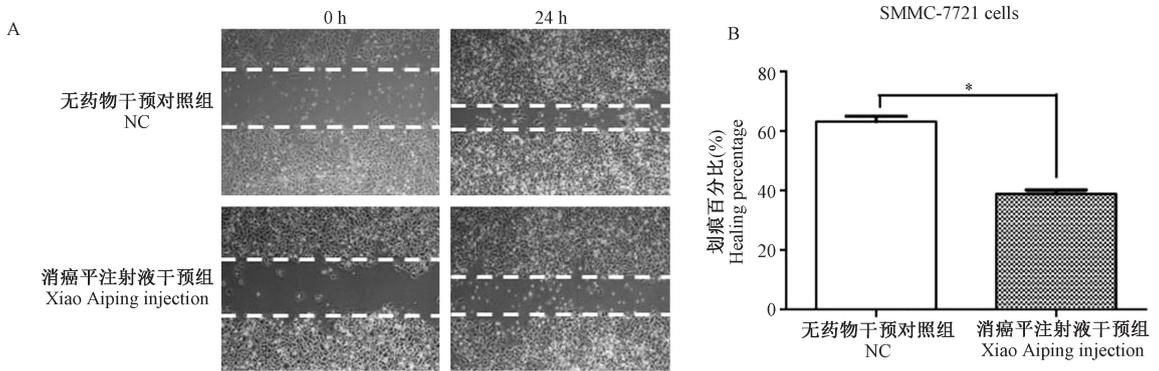
## 2.3 消癌平注射液对低氧环境下肝癌细胞迁移能力的影响

如图 3 A、B 所示,在  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  引起的化学低氧环境下,SMMC-7721 细胞正常对照组和消癌平注射液干预组在划痕后 0 h 无明显差异;划痕后 24 h,  $100 \mu\text{L}/\text{mL}$  消癌平注射液组与正常对照组相比,划痕愈合程度减小,其愈合率分别为  $(63.20 \pm 3.00)\%$  和  $(38.83 \pm 2.00)\%$ ,  $P < 0.01$ ,  $t = 10.88$ ,表明消癌平注射液能够抑制 SMMC-7721 细胞的划痕愈合。

如图 4A、B 所示,同样在  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  引起的化学低氧环境下,划痕后 24 h, HepG2 细胞正常对照组划痕明显愈合,  $100 \mu\text{L}/\text{mL}$  的消癌平注射液干预组的划痕愈合程度明显减小,其划痕愈合率分别为  $(70.17 \pm 3.00)\%$  和  $(12.06 \pm 2.00)\%$ ,  $P < 0.01$ ,  $t = 29.289$ ,表明消癌平注射液能够显著抑制 HepG2 细胞的划痕愈合。图 3、图 4 对比可以看出,消癌平注射液对 HepG2 细胞划痕愈合的抑制作用更显著。

## 2.4 消癌平注射液对低氧环境下肝癌细胞 IL-6 mRNA 表达的影响

如图 5 所示,在  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  模拟的化学低氧环境下,  $100 \mu\text{L}/\text{mL}$  的消癌平注射液作用 24 h 后,可以抑制 HepG2 细胞 IL-6 mRNA 的表达,与正常对照组相比,差异有显著性( $P < 0.05$ )。对于 SMMC-7721 细胞,消癌平注射液具有抑制其 IL-6 mRNA 表

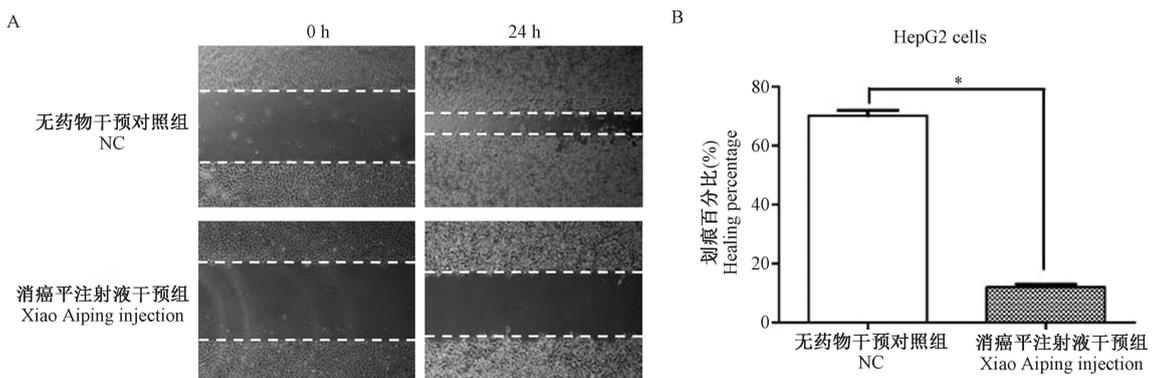


注:(A)干预24 h 消癌平注射液对 SMMC-7721 细胞划痕愈合的影响;(B)干预24 h SMMC-7721 细胞划痕愈合的百分比;与正常对照组相比, \* $P < 0.01$ 。

图3 消癌平注射液对 SMMC-7721 细胞迁移的影响

Note. (A) After intervention for 24 h, effect of Xiao Aiping injection on the wound healing ability of SMMC-7721. Cells. (B) After intervention for 24 h, wound healing percentages of the blank control group and Xiao Aiping treatment group of SMMC-7721 cells. Compared with the NC group, \* $P < 0.01$ .

Fig. 3 Effect of Xiao Aiping injection on the migration of SMMC-7721 cells



注:(A)干预24 h 消癌平注射液对 HepG2 细胞划痕愈合的影响;(B)干预24 h HepG2 细胞划痕愈合的百分比。与正常对照组相比, \* $P < 0.01$ 。

图4 消癌平注射液对 HepG2 细胞迁移的影响

Note. (A) After intervention for 24 h, effect of Xiao Aiping injection on the healing ability of HepG2 cells. (B) After intervention for 24 h, the healing percentage of blank control group and Xiao Aiping injection group of HepG2 cells. Compared with the NC group, \* $P < 0.01$ .

Fig. 4 Effect of Xiao Aiping injection on the migration of HepG2 cells

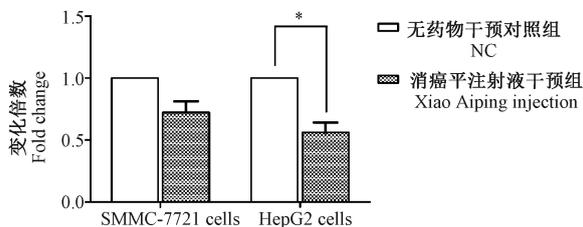
达的作用趋势,但是与正常对照组相比,差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。这与消癌平注射液干预组对 HepG2 和 SMMC-7721 细胞划痕愈合抑制作用趋势一致。

### 3 讨论

本研究证实不同剂量的消癌平注射液可以不同程度地减轻间断性腹腔注射 DEN 的改良诱导方案成功复制的肝癌模型大鼠肝脏的病理损伤。在  $\text{CoCl}_2$  诱发的化学低氧条件下,消癌平注射液能够不同程度地抑制肝癌细胞 SMMC-7721 和 HepG2 细

胞的迁移,其作用程度与消癌平注射液在低氧条件下抑制 SMMC-7721 和 HepG2 细胞 IL-6 mRNA 表达的作用程度正向相关,但是消癌平注射液抑制 SMMC-7721 细胞 IL-6 mRNA 表达的作用与正常对照组相比差异无统计学意义,仅对 HepG2 细胞 IL-6 mRNA 表达的抑制作用与正常对照组相比差异有显著性,说明抑制 IL-6 mRNA 表达可能只是消癌平注射液在低氧环境中抑制肝癌细胞迁移的作用机制之一。

将 DEN 溶解于饮用水中饲养大鼠或每日灌胃给予 DEN 诱发大鼠肝癌是最常见的造模方法。但



注:与正常对照组相比, \* $P < 0.05$ 。

**图 5** 消癌平注射液对 SMMC-7721 和 HepG2 细胞 IL-6 mRNA 表达的影响

Note. Compared with the NC group, \* $P < 0.05$ .

**Fig. 5** Effect of Xiao Aiping injection on the expression of IL-6 mRNA of SMMC-7721 and HepG2 cells

是这两种方法均需每日给予 DEN, 操作繁琐, 致癌周期相对也较长。每周定期腹腔注射 DEN 诱发肝癌, 既可减少操作, 又可增加肝细胞损伤恢复期, 降低大鼠死亡率<sup>[12]</sup>。本研究采用前 4 周每周腹腔注射 2 次 DEN 50 mg/kg 体重, 后 10 周每周腹腔注射 1 次 DEN 50 mg/kg 体重的改良方案诱发大鼠肝癌, 进而研究消癌平注射液对此模型的作用, 研究结果与文献报道的消癌平注射液具有减轻灌胃给予 DEN 诱发的原发性肝癌大鼠肝组织病理损伤作用的研究结果一致<sup>[11]</sup>。

研究表明消癌平注射液可减轻原发性肝癌模型大鼠肝功能的损伤, 提高肿瘤个体的免疫功能<sup>[11]</sup>。但是在肿瘤微环境中消癌平注射液是否通过调控免疫炎症因子抑制肝癌的侵袭转移尚未明确。低氧作为肿瘤微环境的常见现象, 在各类肿瘤的侵袭和转移中发挥着重要的作用。低氧微环境可以显著促进乳腺癌的侵袭和转移已被报道, 其作用机制错综复杂<sup>[14]</sup>。因此, 在低氧环境下研究药物对肿瘤细胞迁移能力的影响, 更有利于模拟患者体内环境的肿瘤发生发展过程。免疫炎症细胞是肿瘤微环境的重要组成成员之一。IL-6 作为免疫炎症细胞释放的重要促炎因子, 具有调节细胞增殖、存活和迁移等多种功能。IL-6 的高表达已经成为乳腺癌、前列腺癌和头颈癌复发、转移和低存活率的独立预测指标<sup>[15-17]</sup>。IL-6 可以通过多种信号通路促进肿瘤进程<sup>[18-20]</sup>, 其表达水平与肝癌化疗药物抵抗密切相关<sup>[21]</sup>。既往研究表明消癌平注射液可以下调肝癌大鼠血清 IL-6 水平, 本研究证实消癌平注射液可在低氧条件下抑制肝癌细胞的迁移, 并抑制 HepG2 细胞 IL-6 mRNA 的表达。除 IL-6 之外, 消癌平注射液在复杂的肿瘤微环境中抑制肝癌细胞迁

移的作用机制是否还与其它免疫炎症因子相关, 还有待于进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] Goh GB, Li JW, Chang PE, et al. Deciphering the epidemiology of hepatocellular carcinoma through the passage of time: A study of 1,401 patients across 3 decades [J]. *Hepatology*, 2017, 1(6): 564-571.
- [2] McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability [J]. *Clin Liver Dis*, 2015, 19: 223-238.
- [3] Mahfouz N, Tahtouh R, Alaaeddine N, et al. Gastrointestinal cancer cells treatment with bevacizumab activates a VEGF autoregulatory mechanism involving telomerase catalytic subunit hTERT via PI3K-AKT, HIF-1 $\alpha$  and VEGF receptors [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179202.
- [4] Chen G, Nakamura I, Dhanasekaran R, et al. Transcriptional induction of periostin by a sulfatase 2-TGF $\beta$ 1-SMAD signaling axis mediates tumor angiogenesis in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(3): 632-645.
- [5] Quiles-Perez R, Muñoz-Gómez JA, Ruiz-Extremera A, et al. Inhibition of poly adenosine diphosphate-ribose polymerase decreases hepatocellular carcinoma growth by modulation of tumor-related gene expression [J]. *Hepatology*, 2010, 51(1): 255-266.
- [6] 彭正, 李长菲, 郝军莉, 等. 慢性感染非可控炎症引发肝癌的机制与治疗策略 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2014, 41(1): 17-23.
- [7] Sherif AA, Abdelhalim SZ, Salim EI. Immunohistochemical and biochemical alterations following administration of proanthocyanidin extract in rats hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 1310-1319.
- [8] 王美鑑, 牡丹玉, 范薇, 等. 消癌平注射液抗血管生成作用及其机制研究 [J]. *药学报*, 2016, 51(2): 309-315.
- [9] 王淳, 李士怡, 王晓波, 等. 消癌平注射液抑制卵巢癌细胞 (Caov-3) 侵袭的作用及可能机制 [J]. *解剖科学进展*, 2011, 17(2): 144-146.
- [10] 王淳, 董秀, 王梅, 等. 消癌平注射液下调 MMP-9 基因表达抑制卵巢癌细胞 Caov-3 迁移机制的研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(13): 886-888.
- [11] 刘蕾, 邓艳平, 孙瑞芳, 等. 消癌平注射液对二乙基亚硝胺复制肝癌模型大鼠血清 IL-17 水平影响研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(7): 42-45.
- [12] 杨新宇, 徐蓓蕾, 沈芸. 诱发性大鼠肝癌模型的建立 [J]. *哈尔滨商业大学学报(自然科学版)*, 2015, 31(4): 401-404, 409.
- [13] Lin MC, Lin JJ, Hsu CL, et al. GATA3 interacts with and stabilizes HIF-1 $\alpha$  to enhance cancer cell invasiveness [J]. *Oncogene*, 2017, 36(30): 4380.
- [14] Ward C, Meehan J, Mullen P, et al. Evaluation of carbonic anhydrase IX as a therapeutic target for inhibition of breast cancer

- invasion and metastasis using a series of in vitro breast cancer models [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 24856–24870.
- [15] Sheng T, Wang B, Wang SY, et al. The relationship between serum interleukin-6 and the recurrence of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma after curative resection [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(24): e941.
- [16] Shao YY, Lin H, Li YS, et al. High plasma interleukin-6 levels associated with poor prognosis of patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2017, 47(10): 949–953.
- [17] Dethlefsen C, Højfeldt G, Hojman P. The role of intratumoral and systemic IL-6 in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 138(3): 657–664.
- [18] Linnskog R, Jönsson G, Axelsson L, et al. Interleukin-6 drives melanoma cell motility through p38alpha-MAPK-dependent up-regulation of WNT5A expression [J]. *Mol Oncol*, 2014, 8(8): 1365–1378.
- [19] Kim MS, Lee WS, Jeong J, et al. Induction of metastatic potential by TrkB via activation of IL6/JAK2/STAT3 and PI3K/AKT signaling in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(37): 40158–40171.
- [20] Yadav A, Kumar B, Datta J, et al. IL-6 promotes head and neck tumor metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition via the JAK-STAT3-SNAIL signaling pathway [J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(12): 1658–1667.
- [21] Xu M, Zhao Z, Song J, et al. Interactions between interleukin-6 and myeloid-derived suppressor cells drive the chemoresistant phenotype of hepatocellular cancer [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 351(2): 142–149.

[收稿日期]2017-12-28



## 中国实验动物学会将开展“实验动物技术人员专业水平评价”工作

为构建分层分类的科技人才继续教育服务体系,中国实验动物学会根据科协《关于加强继续教育工作的若干意见》精神,结合实验动物科学技术人才岗位需求的特点和队伍现状,以提高从业人员专业技术水平和加快知识更新速度为主要目的,以促进从业人员职业能力发展为核心,以国内大中型实验动物设施和行业重点领域的中高级技术人员培训和职业资格水平评价体系的建设为重点,着力在全国范围内开展“实验动物技术人员专业水平评价”工作。

依据《实验动物管理条例》、《实验动物从业人员标准》以及《实验动物从业人员专业水平评价管理办法》,中国实验动物学会专门设立教育培训工作委员会对专业水平评价考试进行监督,另专门设立实验动物从业人员资格等级认可工作委员会(以下简称“人员认可工作委员会”)全面负责水平评价工作,并对具备一定专业技术水平的人员给予相应级别的资质认可,由中国实验动物学会颁发技术等级认可证书。

分层分类的科技人才继续教育服务体系分为实验动物技术人员系列、实验动物医师系列和实验动物管理人员系列三种系列,其中实验动物技术人员系列分为实验动物助理技师、实验动物技师和实验动物技术专家;实验动物医师系列包括实验动物助理医师、实验动物医师和实验动物高级医师;实验动物管理人员系列分为实验动物管理师和实验动物高级管理师。

为了构建分层分类的科技人才继续教育服务体系,进一步完善专业技术人员继续教育服务,持续健全继续教育制度,推进继续教育体系落地。中国实验动物学会教育培训工作委员会在全国范围内设立继续教育基地,对实验动物从业人员开展等级培训和专业技术培训,为实验动物技术人员专业水平评价工作提供培训支持。目前已有三家继续教育基地分别为:中国医学科学院医学实验动物研究所,西安交通大学和苏州大学。

中国实验动物学会人员认可工作委员会将面向实验动物技术人员进行系统性的专业水平评价。并对具备一定专业技术水平的人员给与相应级别的资质认可,由中国实验动物学会颁发技术等级认可证书。

技术等级认可证书全国范围内通用。该证书有助于各研究和研发机构选择合适的实验动物专业人员;便于国家主管部门和行业协会对实验动物机构资质和能力认证;该证书是实验动物从业人员岗位能力的证明,可作为岗位聘用、任职、定级和晋升职务的重要依据。