

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.19.009

# $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS 与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 乏氧显像评估肿瘤放疗后乏氧状态的对比实验研究

胡玉敬, 边艳珠<sup>△</sup>, 张文艳, 吴大勇, 魏 强  
(河北省人民医院核医学科, 石家庄 050051)

**[摘要]** **目的**  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 放射性核素乏氧显像监测肿瘤放疗后乏氧状态变化的对比研究。**方法** 建立 24 只荷瘤小鼠模型,待肿瘤直径约 1 cm 时,按随机数字表法分为  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 即刻显像组、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 48 h 显像组、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS 即刻显像组、 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS 48 h 显像组。荷瘤小鼠肿瘤部位均给予单次 25 Gy 的放射治疗,分别于放疗后即刻、48 h 注射相应乏氧显像剂  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS 或  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91,2 h 后显像,应用感兴趣区技术(ROI)计算肿瘤/非肿瘤组织放射性比值(T/NT),肿瘤标本行乏氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )免疫组织化学染色。对所得 T/NT 比值及 HIF-1 $\alpha$  免疫组织化学结果进行分析。**结果**  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS 即刻显像组 T/NT 比值、HIF-1 $\alpha$  表达量(3.36 $\pm$ 0.20,88.55% $\pm$ 0.83%)均较其 48 h 显像组(2.25 $\pm$ 0.43,22.75% $\pm$ 3.35%)增高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 组即刻显像组 T/NT 比值、HIF-1 $\alpha$  表达量(3.23 $\pm$ 0.90,90.55% $\pm$ 2.61%)均较其 48 h 显像组(2.79 $\pm$ 0.85,25.88% $\pm$ 3.76%)增高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS 和  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 组即刻显像组 T/NT、HIF-1 $\alpha$  表达量差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),48 h 显像组 T/NT 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS 显像在腹部除肾脏外无明显浓集,而  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 全腹均有浓集。**结论**  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS 与  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 乏氧显像监测肿瘤放疗后乏氧状态的变化效能相近,均能准确地反映肿瘤内的乏氧状态。

**[关键词]** 甲硝唑;锝;缺氧;肝肿瘤;小鼠;放射性核素显像;乏氧诱导因子-1 $\alpha$ **[中图分类号]** R817.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)19-2618-03

## Comparison between $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS and $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 in assessing the hypoxia of the tumor after radiotherapy

Hu Yujing, Bian Yanzhu<sup>△</sup>, Zhang Wenyan, Wu Dayong, Wei Qiang

(Department of Nuclear Medicine, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the imaging of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS and  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 for the hypoxic assessment in the tumor after radiotherapy. **Methods** Twenty four Kunming mice models bearing H22 liver cancer xenografts which tumor were treated radiotherapy for 25 Gy were divided into  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS instant group,  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS 48 h group,  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 instant group,  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 48 h group and injected the matching  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS or  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 to image. The technique of ROI was adopted to calculated the T/NT on the image. Immunohistochemical stain methods were used to evaluate the level of HIF-1 $\alpha$  about tumors after imaging. Two sample *t* test was performed. **Results** The T/NT and the HIF-1 $\alpha$  level about instant (3.36 $\pm$ 0.20,88.55% $\pm$ 0.83%) were higher than and 48 h (2.25 $\pm$ 0.43,22.75% $\pm$ 3.35%) in  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS group ( $P<0.05$ ), then in  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 group the T/NT and the HIF-1 $\alpha$  level about instant (3.23 $\pm$ 0.90,90.55% $\pm$ 2.61%) were higher than 48 h (2.79 $\pm$ 0.85,25.88% $\pm$ 3.76%) ( $P<0.05$ ). The difference of T/NT, HIF-1 $\alpha$  level about instant in  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS group and  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 group were no significant ( $P>0.05$ ) and the same to the T/NT, HIF-1 $\alpha$  level about 48h in  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS group and  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 group ( $P>0.05$ ). **Conclusion**  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS hypoxia imaging could provide the change of hypoxia comparable to  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91, and the two radiopharmaceutical could both show high accuracy rate in evaluating the hypoxia in the tumor.

**[Key words]** metronidazole; technetium; anoxia; liver neoplasms; mice; radionuclide imaging; HIF-1 $\alpha$ 

乏氧(hypoxia)是肿瘤难以治愈、容易复发和转移的主要原因之一<sup>[1-2]</sup>,利用影像学手段检测肿瘤组织的乏氧范围、程度等为肿瘤的诊断和治疗提供重要依据<sup>[3]</sup>,其中放射性核素乏氧显像检测肿瘤的方法备受关注。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91(4,9-二氮-3,3,10,10-四甲基十二烷-2,11-二酮肟,亦称 BnAO)是 SPECT 非硝基咪唑类乏氧显像剂,对鼻咽癌、肺癌等诊断有较高的阳性率,并且能够预测和评价肺癌等放疗疗效<sup>[4]</sup>。但肿瘤对  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91 的绝对摄取值偏低,且腹部聚集大量放射性物质不利于对腹部肿瘤的显像<sup>[5]</sup>。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$  标记的硝基咪唑类乏氧显像剂  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS[2-(2-甲基-5-硝基-1H-咪唑-1-基)磷酸乙酯,即甲硝唑磷酸酯]是新合成的乏氧显像剂,初步研究表明  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS 在血液中清除快,肿瘤显像早,主要通过肾脏排泄<sup>[6]</sup>。本实验建立了荷 H22 型肝癌细胞的昆明小鼠模型,进行乏氧显像探讨在放射性核素肿瘤乏氧显像方面  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MNLS 是否优于  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HL91,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** 清洁级昆明小鼠 24 只,雌雄不限,6~8 周龄,体质量 20~25 g,购于河北医科大学实验中心。实验小鼠均自由饮水,12/12 h 明暗交替,实验室温度(20 $\pm$ 2) $^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度 40%~60%,动物实验环境符合 GB14925-2001 普通环境标准。

**1.1.2 仪器与试剂** Millennium VG Hawkeye 型单光子发射计算机断层成像(SPECT)仅为美国 GE 公司产品,Elekta Synergy 直线加速器为英国 Elekta Limited 公司产品,钨铼发生器由北京原子高科提供。MNLS、HL91 冻干品购于中国北京欣科思达医药科技有限公司,10%盐酸溶液购于石家庄市华迪化工工贸有限公司,甲醇购自天津市永大化学试剂公司,乏氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )免疫组织化学试剂盒购于美国 Thermo 公司。

1.2 方法

1.2.1 建立动物模型 于小鼠右前肢腋窝皮下接种 0.1 mL H<sub>22</sub>肝癌细胞株,细胞浓度约为 2×10<sup>8</sup> 个/mL,清洁环境下饲养 8 d,待肿瘤最大径约 1 cm,选取形态规整、大小无显著性差异的荷瘤小鼠进行实验。

1.2.2 标记乏氧显像剂 分别取 MNLS、HL91 冻干品 1 支,将新鲜淋洗的<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 液用生理盐水调整至 7.4 MBq/0.1 mL 后,注入冻干品中,手工震荡摇匀,室温静置 10 min 后分别应用聚酰胺片/10%盐酸溶液体系和新华 1 号/甲醇溶液体系测定<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 的放射化学纯度。

1.2.3 荷瘤小鼠肿瘤放疗后<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS、<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 乏氧显像 造模成功的 24 只荷瘤小鼠按随机数字表法等分为 4 组:<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 即刻显像组、<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 48 h 显像组、<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 即刻显像组、<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 48 h 显像组,每组 6 只。各组荷瘤小鼠肿瘤部位均给予直线加速器 6 MV 的电子线单次照射 25 Gy,放疗后即刻和 48 h 分别经尾静脉注入相应乏氧显像剂后 2 h 显像。图像采集参数:SPECT 配备低能高分辨准直器,每帧图像采集 200 K,矩阵为 256×256,放大 4 倍。在各组所得图像上应用感兴趣区技术(ROD),计算肿瘤部位与对侧部位的放射性计数(T/NT)比值。

1.2.4 HIF-1α 免疫组织化学染色 各组荷瘤小鼠显像结束后立即脱颈处死,剥取肿瘤组织,行链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法(SP)HIF-1α 免疫组织化学。HIF-1α 表达量判断标准参照文献[7],肿瘤细胞胞质染成棕黄色为 HIF-1α 表达阳性,每个免疫组织化学着色成功的标本均在 400 倍高倍镜下,选取 5 个互不重叠的视野,每个视野计数阳性细胞数百分比 2 次,取两次平均值作为该视野的 HIF-1α 表达量,最后以 5 个视野 HIF-1α 表达量的平均值作为该标本的 HIF-1α 表达量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用两独立样本 *t* 检验;检验水准  $\alpha = 0.05$ ,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义

2 结 果

2.1 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS、<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 的质量控制 标记后的<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS、<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 均为无色透明溶液;室温下放置 10 min,其放射化学纯度均大于 90%。

2.2 放疗后<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS、<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 乏氧显像 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 组即刻显像组 T/NT 比值(3.36±0.20)均较其 48 h 显像组(2.25±0.43)增高,差异有统计学意义( $t = 5.44, P < 0.05$ );<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 组即刻显像组 T/NT 比值(3.23±0.90)均较其 48 h 显像组(2.79±0.85)增高,差异有统计学意义( $t = 7.99, P < 0.05$ );<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 组即刻显像组 T/NT 差异无统计学意义( $t = 0.58, P > 0.05$ );48 h 显像组 T/NT 差异无统计学意义( $t = 0.31, P > 0.05$ );<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 显像在腹部除肾脏外无明显浓集,而<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 全腹均有浓集。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 与<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 均能探测荷瘤小鼠肿瘤放疗后肿瘤乏氧状态变化,在探测腹部肿瘤方面<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 可能优于<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91,见图 1。

2.3 各组荷瘤小鼠肿瘤 HIF-1α 免疫组织化学检测 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 组即刻显像组 HIF-1α 表达量(88.55±0.83)%均较其 48 h 显像组(22.75±3.35)%增高,差异有统计学意义( $t = 4.78, P < 0.05$ );<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 组即刻显像组 HIF-1α 表达量(90.55±2.61)%均较其 48 h 显像组(25.88±3.76)%增高,差异有统计学意义( $t = 4.92, P < 0.05$ );<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 组即刻显像组 HIF-1α 表达量差异均无统计学意义( $t = 0.33, P > 0.05$ );48 h 显像组 T/NT 差异无统计学意义( $t = 0.19, P > 0.05$ ),见图 2。

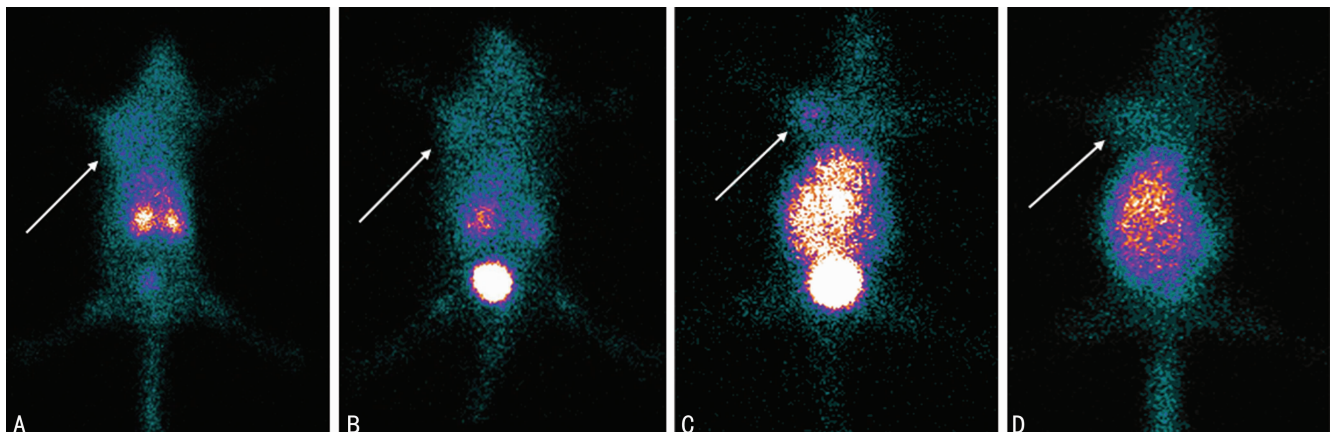
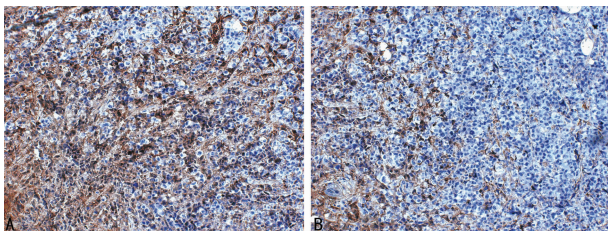


图 1 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 放疗后即刻显像组;B:<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 放疗后 48 h 显像组;C:<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 放疗后即刻显像组;D:<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 放疗后 48 h 显像组;箭头:肿瘤部位。

图 1 放疗后即刻<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 显像结果



A: 放疗后即刻组;B: 放疗后 48 h 组。

图 2 放疗后 HIF-1α 免疫组织化学结果(SP×200)

3 讨 论

3.1 乏氧显像剂摄取机制 放射性核素乏氧显像剂分为硝基

咪唑类和非硝基咪唑类,其中硝基咪唑类乏氧显像剂的显像机制为其在细胞内以黄嘌呤氧化酶为主的细胞内酶的作用下发生单电子还原,产生阴离子自由基;该阴离子自由基在正常细胞中被迅速氧化成原物质穿过细胞膜,扩散到细胞外,但在乏氧细胞中,因没有足够的氧,阴离子自由基不能被氧化还原而与细胞内组分结合滞留在细胞内<sup>[8-9]</sup>,本实验中的新合成乏氧显像剂<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 为硝基咪唑类乏氧显像剂,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 为非硝基咪唑类乏氧显像剂,通过自身发生氧化还原反应,除氧化还原基团不同外,其摄取机制与硝基咪唑类乏氧显像剂类似,这可能与其高渗透性及其高氧化还原电位有关,高渗透性便于其快速到达细胞内线粒体,而高氧化还原电位促进其氧化

还原,且有研究表明无硝基咪唑的核心配基复合体具有更高的乏氧选择性。

而本研究中乏氧显像剂<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 和<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 在监测放疗后肿瘤内乏氧状态变化方面效果相近,但在腹部<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 全腹均见放射性浓集,而<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 仅见肾脏和膀胱显像,这可能与两种显像剂的排泄方式有关:<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 主要通过肾脏排泄,而<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 主要由肝胆、肠道与肾脏排泄。因此,在腹部肿瘤显像方面<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 乏氧显像可能有更大的发展前途。

**3.2 HIF-1 $\alpha$  表达与肿瘤乏氧程度的相关性** HIF-1 $\alpha$  是肿瘤组织在乏氧环境下对乏氧产生应答的最基本的调控因子,与肿瘤的发生、转移、治疗及预后密切相关<sup>[10-12]</sup>,反映肿瘤内乏氧状态的变化。研究显示,大部分肿瘤乏氧组织中都有不同程度的 HIF-1 $\alpha$  表达,且其表达量乏氧程度的不同有明显的变化明显不同,乏氧程度越重,HIF-1 $\alpha$  表达量越高<sup>[13]</sup>;HIF-1 $\alpha$  表达量与肿瘤乏氧显像结果有很好的相关性<sup>[14]</sup>。HIF-1 $\alpha$  的乏氧特性可应用于分子靶向核医学领域以研制新型的<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记 HIF-1 $\alpha$  相关分子探针探测肿瘤乏氧,也可应用于肿瘤放、化疗领域靶向治疗肿瘤,有待进一步研究。

本实验利用 HIF-1 $\alpha$  免疫组织化学从组织学角度反映放疗后肿瘤内乏氧状态的变化,且<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS、<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 乏氧显像所示的肿瘤部位的乏氧状态的变化与 HIF-1 $\alpha$  免疫组织化学结果相符,说明<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS、<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 乏氧显像能真实地反映肿瘤内组织乏氧状态的变化。

综上所述,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS、<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 肿瘤乏氧显像均能真实地反映肿瘤内乏氧状态的变化,适用于肿瘤乏氧的检测及监测肿瘤放疗后其乏氧状态的变化,有望成为无创性检测肿瘤组织乏氧程度及范围最有效的手段,并为肿瘤分割照射时间的确定提供有力依据,尤其是在腹部肿瘤方面,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 有较大的优势,有可能成为 SPECT/CT 腹部肿瘤显像的乏氧显像剂,解决腹部肿瘤难以鉴别的难题,值得进一步研究。

## 参考文献

- [1] Voss MJ, Niggemann B, Zanker KS, et al. Tumour reactions to hypoxia[J]. *Curr Mol Med*, 2010, 10(4):381-386.
- [2] 杨佳,王真真,岳金波,等. 放疗过程中肿瘤再增值及检测研究进展[J]. *中国肿瘤防治杂志*, 2014, 21(4):316-320.
- [3] 全安娜,汪延明. 功能影像技术在肿瘤乏氧评价方面的进展[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2011, 22(11):796-799.
- [4] 陈刚,王荣福,张春丽,等.<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 乏氧显像在非小细胞肺癌放疗中的初步临床应用研究[J]. *中国医学影像技术*, 2007, 23(8):1233-1236.
- [5] Suzuki T, Nakamura K, Kawase T, et al. Monitoring of response to radiation therapy for human tumor xenografts using <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HL91 (4, 9-diaza-3, 3, 10, 10-tetramethyldecan-2, 11-dione dioxime)[J]. *Ann Nucl Med*, 2003, 17(2):131-138.
- [6] 边艳珠,胡玉敬,吴大勇,等.<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MNLS 乏氧显像评估肿瘤放疗后乏氧状态变化的实验研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33(5):367-371.
- [7] 蔡莉,张川,李彦生,等. 人脑胶质瘤 18F-FDG 摄取与乏氧诱导因子-1 $\alpha$  表达及微血管密度的相关性[J]. *中华核医学杂志*, 2010, 30(1):10-14.
- [8] Chu TW, Li ZJ, Wang XY. Synthesis and biological evaluation of radioiodinated 2 NUBTA as a cerebral ischemia marker[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(3):658-661.
- [9] Krohn KA, Link JM, Mason RP. Molecular imaging of hypoxia[J]. *Nucl Med*, 2008(49):129S-148S.
- [10] Guan Y, Reddy KR, Zhu Q, et al. G-rich oligonucleotides inhibit HIF-1 alpha and HIF-2 alpha and block tumor growth[J]. *Mol Ther*, 2010, 18(1):188-197.
- [11] 李巧,冉海涛,王志刚,等. 超声微泡联合 Ad-EGFP/HIF-1 $\alpha$  介导 EPCs 归巢大鼠缺血心肌[J]. *中国医学影像技术*, 2010, 26(11):2030-2033.
- [12] Sandoel A, Koher I, Fellmann C, et al. HIF-1 antagonizes p53 mediated apoptosis through a secreted neuronal tyrosinase[J]. *Nature*, 2010, 465(7298):577-583.
- [13] Ding JY, Kreipke CW, Schafer P, et al. Synapse loss regulated by matrix metalloproteinases in traumatic brain injury is associated with hypoxia inducible factor-1alpha expression[J]. *Brain Res*, 2009(1268):125-134.
- [14] 田艳,李佳,丁重阳,等.<sup>99m</sup>Tc-HL91 乏氧显像监测放疗后荷 H22 肝癌 KM 小鼠肿瘤再氧合状态[J]. *中国医学影像技术*, 2009, 25(4):559-561.

(收稿日期:2014-11-18 修回日期:2015-03-10)

(上接第 2617 页)

- [6] Chepiga TA, Morton MJ, Murphy PA, et al. A comparison of the mainstream smoke chemistry and mutagenicity of a representative sample of the US cigarette market with two Kentucky reference cigarettes (K1R4F and K1R5F)[J]. *Food Chem Toxicol*, 2000, 38(10):949-962.
- [7] M Ezzati, SJ Henley, MiJ Thun, et al. Role of Smoking in Global and Regional Cardiovascular Mortality[J]. *Circulation*, 2005(112):489-497.
- [8] Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease; an update[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004(43):1731-1737.
- [9] Chandrasekar B, Mummidi S, Mahimainathan L, et al. Interleukin-18-induced human coronary artery smooth muscle cell migration is dependent on NF- $\kappa$ B and AP-1-mediated matrix metalloproteinase-9 expression and is Inhibited by atorvastatin[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(22):15099-15109.
- [10] Kowalski PS, Lintermans LL, Morselt HWM, et al. Anti-VCAM-1 and Anti-E-selectin SAINT-O-Somes for selective delivery of siRNA into inflammation-activated primary endothelial cells[J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(8):3033-3044.
- [11] Bryant J, Ahern DJ, Brennan FM. CXCR4 and vascular cell adhesion molecule 1 are key chemokine/adhesion receptors in the migration of cytokine-activated T cells[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(7):2137-2146.
- [12] Tanigawa N, Hagiwara M, Tada H, et al. Acacetin inhibits expression of E-selectin on endothelial cells through regulation of the MAP kinase signaling pathway and activation of NF- $\kappa$ B[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2013, 35(4):471-477.

(收稿日期:2014-11-18 修回日期:2015-02-26)