

三种药物对X射线损伤后肝实质细胞增殖的影响

方云¹, 罗强², 刘波² (1.联勤保障部队第901医院 药剂科, 合肥 230001; 2.联勤保障部队第901医院 医院感染科, 合肥 230001)

摘要: **目的** 探讨三种药物对X射线损伤后肝实质细胞增殖的影响。**方法** 将人肝实质HL-7702细胞株分为5组: 异甘草酸镁组(照射前加入异甘草酸镁注射液)、还原型谷胱甘肽组(照射前加入注射用还原型谷胱甘肽)、多烯磷脂酰胆碱组(照射前加入多烯磷脂酰胆碱注射液)、对照组(单纯照射)和非照射组(正常细胞)。使用6 MV X射线照射细胞株, 采用倒置显微镜观察各组照射24 h、48 h及72 h后的细胞形态, 使用四甲基偶氮唑盐(MTT)法检测细胞存活率, 分析多烯磷脂酰胆碱注射液、还原型谷胱甘肽注射液及异甘草酸镁注射液对受损肝细胞增殖修复的影响。**结果** 倒置显微镜观察示非照射组细胞呈团状分布, 分裂快, 细胞为多角形, 体积较小, 对照组细胞生长受到显著抑制, 细胞核变大, 细胞边缘不清晰, 体积变大且肿胀, 细胞增殖变慢; 细胞活力检测示照射24 h时肝细胞受抑制不显著, 主要是细胞形态发生变化, 但照射48 h及72 h时对照组细胞吸光度较非照射组显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。三种吸光度最高的药物浓度下, 异甘草酸镁(1.0 mg/ml)对细胞增殖的有效率为38.60%, 多烯磷脂酰胆碱(250 mol/L)为11.58%, GSH(0.1 mg/ml)未显示促增殖作用。照射24 h、48 h及72 h时, 1.0 mg/ml异甘草酸镁组、250 mol/L多烯磷脂酰胆碱组的细胞A值均高于对照组及GSH组($P < 0.05$), 24 h、48 h时1.0 mg/ml异甘草酸镁组和250 mol/L多烯磷脂酰胆碱组MDA含量低于对照组及GSH组, 48 h时细胞SOD活力高于对照组及GSH组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 异甘草酸镁对X射线照射后人肝实质细胞增殖修复显著优于多烯磷脂酰胆碱及GSH, 对放射性肝损伤治疗前景广阔, 但具体作用机制仍需更深入研究。

关键词: 肝细胞癌; 放射性肝损伤; 细胞增殖; 异甘草酸镁; 还原型谷胱甘肽; 多烯磷脂酰胆碱

Effects of three drugs on proliferation of hepatic parenchymal cells after X-ray damage

FANG Yun¹, LUO Qiang², LIU Bo² (1.Department of Pharmacy, People's Liberation Army 901 Hospital, Hefei 230001, China; 2.Department of Hospital Infectious, People's Liberation Army 901 Hospital, Hefei 230001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of three drugs on the proliferation of hepatocytes after X-ray injury. **Methods** Human liver parenchyma HL-7702 cell lines were divided into 5 groups: magnesium isoglycyrrhizinate group (adding magnesium isoglycyrrhizinate injection before irradiation), reduced glutathione group (adding reduced glutathione before irradiation), polyene phosphatidylcholine group (adding polyene phosphatidylcholine before irradiation), control group (simple irradiation) and non-irradiated group (normal cells). The cells were irradiated with 6 MV X-rays morphology and was observed by inverted microscope at 24 h, 48 h and 72 h after irradiation. The cell viability was measured by MTT assay. The effects of polyene phosphatidylcholine injection, reduced glutathione injection and magnesium isoglycyrrhizinate injection on proliferation and repairment of injured hepatocytes were analyzed. **Results** Inverted microscope observation showed that the non-irradiated group showed a cluster-like distribution, the division was fast, the cells were polygonal, and the volume was small. The growth of the control group was significantly inhibited, the nucleus became larger, the cell edge was unclear, the volume became larger and swollen, and the cell proliferation Slow down. The cell viability assay showed that the inhibition of hepatocytes was not significant at 24 h after irradiation, mainly due to the change of cell morphology. However, the absorbance of the control group was significantly lower than that of the non-irradiated group at 48 h and 72 h after irradiation ($P < 0.05$).

The effects of magnesium isoglycyrrhizinate (1.0 mg/ml) and polyene phosphatidylcholine (250 mol/L) on cell proliferation were 38.60% and 11.58%, respectively. GSH (0.1 mg/ml) showed no effect of promoting proliferation. At 24 h, 48 h and 72 h after irradiation, the A values of magnesium isoglycyrrhizinate group (1.0 mg/ml) and polyene phosphatidylcholine group (250 mol/L) were higher than those of control group and GSH group. The content of MDA in magnesium isoglycyrrhizinate group (1.0 mg/ml) and polyene phosphatidylcholine group (250 mol/L) were lower than those in control group and GSH group at 24 h and 48 h after irradiation, and the cell SOD activity at 48 h was significantly higher than that in control group and GSH group ($P < 0.05$). **Conclusions** Magnesium glycyrrhizinate is superior to polyene phosphatidylcholine and GSH in the proliferation of human hepatocytes after X-ray irradiation. It has a broad prospect for the treatment of radiation-induced liver injury, but the specific mechanism still needs further study.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Radiation-induced liver injury; Cell proliferation; Magnesium glycinate; Reduced glutathione; polyene phosphatidyl

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是临床常见疾病,放射治疗(如定向放射、逆向调强及三维适形)等无创治疗技术已广泛用于HCC的治疗^[1,2]。肝脏是放射治疗敏感器官,射线在杀死肿瘤细胞的同时对正常细胞及组织也会造成损伤,放射性肝功能损伤(radiation-induced liver damage, RILD)是由放射治疗导致的一种临床亚急性、慢性肝功能损伤,是胸部和上腹部肿瘤放射治疗及骨髓移植前预处理中最严重的并发症之一。临床常使用抗炎护肝药物、促代谢类解毒保肝药物及细胞膜保护剂等来保护肝脏免受过多放射治疗的影响。目前关于不同种类药物对RILD作用的研究较少^[3,4],本研究采用6 MV X射线照射经体外培养的人肝细胞系HL-7702,检测其氧化损伤程度与细胞增殖能力,分析异甘草酸镁、还原型谷胱甘肽及多烯磷脂酰胆碱注射液对受损肝细胞增殖的影响,以期临床患者的治疗提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 实验材料与试剂 人肝实质细胞 HL-7702 细胞株由武汉普诺赛生命科技公司提供。所用药物及试剂主要包括注射用还原型谷胱甘肽(GSH,重庆药友制药公司),异甘草酸镁注射液(正大天晴药业公司),胎牛血清、DMEM高糖培养基(美国Gibco公司),多烯磷脂酰胆碱注射液(成都天台山制药公司),0.25%胰蛋白酶(美国Hyclone公司),丙二醛(MDA)试剂盒、超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(南京建成生物工程研究所),二甲基亚砜(DMSO)、四甲基偶氮唑盐粉(MTT)(美国Sigma公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 采用DMEM高糖培养基(含10%胎牛血清),在37℃含5% CO₂、湿度适合的恒温孵育箱内对HL-7702细胞株进行培养,采用倒置显微

镜观察细胞生长状况,当细胞贴满瓶底80%左右时进行细胞传代培养,选取对数生长期的细胞进行实验。将细胞株分为5组:异甘草酸镁组(照射前加入异甘草酸镁注射液)、还原型谷胱甘肽组(照射前加入注射用还原型谷胱甘肽)、多烯磷脂酰胆碱组(照射前加入多烯磷脂酰胆碱注射液)、对照组(单纯照射)和非照射组(正常细胞)。

1.2.2 X射线照射 使用6 MV X射线照射细胞,照射剂量为10 Gy,源靶距(SSD)为100 cm,吸收剂量率为300 cGy/min,射野范围为10 cm × 10 cm。

1.2.3 配置药物与给药 所有药物均使用临床的用药剂型,配制含10%胎牛血清培养基,将药物稀释10倍,在细胞贴壁的第2 d开始照射,照射前4 h异甘草酸镁组、还原型谷胱甘肽组和多烯磷脂酰胆碱组分别加入不同剂量的异甘草酸镁注射液(2.5 mg/ml、1 mg/ml、0.1 mg/ml)、注射用还原型谷胱甘肽(20 mg/ml、10 mg/ml、1 mg/ml、0.1 mg/ml)和多烯磷脂酰胆碱注射液(250 mmol/L、500 mmol/L、750 mmol/L、1000 mmol/L),每孔200 μl,设置不同的浓度梯度,寻求细胞有效浓度。

1.2.4 X射线照射对HL-7702细胞株影响的评价 使用倒置显微镜观察HL-7702细胞株受照射后的生长状况,采用MTT法检测细胞活力,并验证HL-7702受照射24 h、48 h及72 h的细胞增殖情况。

1.2.5 MTT法检测细胞活力 将对数生长期的细胞接种于96孔板中,每孔 2×10^3 个,接种体积为100 μl,在含5% CO₂、37℃的饱和湿度培养箱内培养,每组设4~5个平行孔。将5 mg/ml MTT溶液和无胎牛血清的DMEM按照10 ml:100 ml比例混合,照射后24 h、48 h及72 h将培养板取出,倒掉培养液,每孔内加入100 μl MTT培养液,37℃避光孵育1 h后倒掉上清液,每孔加入DMSO 150 μl,震荡10 min,充分溶解蓝紫色结晶。于570 nm波长下检测每孔的

吸光度(A)值,在一定细胞数范围内,MTT结晶物的量与细胞数成正比,其 A 值可间接反映细胞活力。由于GSH具有还原性,GSH组细胞在加入MTT溶液前应使用PBS吹洗,以降低药物干扰。不同浓度药物对细胞增殖的有效率= $(A_{\text{药物组}} - A_{\text{对照组}}) / A_{\text{对照组}} \times 100\%$ 。

1.2.6 细胞内MDA和SOD含量检测 使用6孔板,每孔内置入 4×10^5 个细胞,培养24 h、48 h及72 h后弃上清液,采集每组培养板内细胞,分成两等份,裂解细胞,其中一份使用BCA蛋白浓度检测试剂盒进行蛋白定量,另一份采用MDA、SOD试剂盒检测细胞内MDA水平及SOD活力。MDA含量= $(A_{\text{检测管}} - A_{\text{空白管}}) / (A_{\text{标准管}} - A_{\text{空白管}}) \times \text{标准品含量} / \text{样本蛋白量}$; SOD活力= $(A_{\text{对照管}} - A_{\text{检测管}}) / A_{\text{对照管}} / 50\% \times \text{稀释倍数}$ 。

1.3 统计学处理 使用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 10 Gy 射线对 HL-7702 细胞形态的影响 倒置显微镜观察示非照射组内细胞为团状分布,分裂快,细胞为多角形,体积较小;对照组细胞经射线照射后生长显著受抑制,细胞核增大,细胞边缘不清晰,体积变大且肿胀,细胞增殖变慢,见图1。细胞活力检测显示,照射24 h肝细胞受抑制不显著,主要是细胞形态出现变化,但照射48 h及72 h后对照

组细胞的 A 值较非照射组显著降低,差异有统计学意义($t = 3.047, 6.951; P = 0.013, 0.026$),见表1。

2.2 72 h 时不同浓度下 3 种药物对细胞的促增殖作用 ①异甘草酸镁: 2.5 mg/ml、1.0 mg/ml、0.1 mg/ml 异甘草酸镁处理后细胞吸光度分别为 0.81 ± 0.01 、 0.83 ± 0.02 、 0.66 ± 0.02 ,而对照组为 0.60 ± 0.01 ; ②多烯磷脂酰胆碱: 250 mmol/L、500 mmol/L、750 mmol/L、1000 mmol/L 多烯磷脂酰胆碱处理后细胞吸光度分别为 0.99 ± 0.02 、 0.78 ± 0.01 、 0.73 ± 0.02 、 0.68 ± 0.01 ,对照组吸光度为 0.82 ± 0.02 ; ③GSH: 20 mg/ml、10 mg/ml、1 mg/ml、0.1 mg/ml GSH 处理后细胞吸光度分别为 0.31 ± 0.02 、 0.35 ± 0.02 、 0.42 ± 0.03 、 0.43 ± 0.02 ,对照组吸光度为 0.52 ± 0.03 。三种吸光度最高的药物浓度下(1.0 mg/ml 异甘草酸镁, 250 mol/L 多烯磷脂酰胆碱, 0.1 mg/ml GSH), 异甘草酸镁对细胞增殖的有效率为38.60%,多烯磷脂酰胆碱为11.58%,GSH未显示促增殖作用。

2.3 三种吸光度最高的药物浓度对细胞 A 值、MDA 及 SOD 的影响 24 h、48 h 及 72 h 时 1.0 mg/ml 异甘草酸镁组、250 mol/L 多烯磷脂酰胆碱组细胞吸光度均高于对照组及 GSH 组(0.1 mg/ml), 24 h、48 h 时 1.0 mg/ml 异甘草酸镁组、250 mol/L 多烯磷脂酰胆碱组 MDA 含量低于对照组及 GSH 组(0.1 mg/ml), 48 h 时细胞 SOD 活力高于对照组及 GSH 组(0.1 mg/ml), 差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

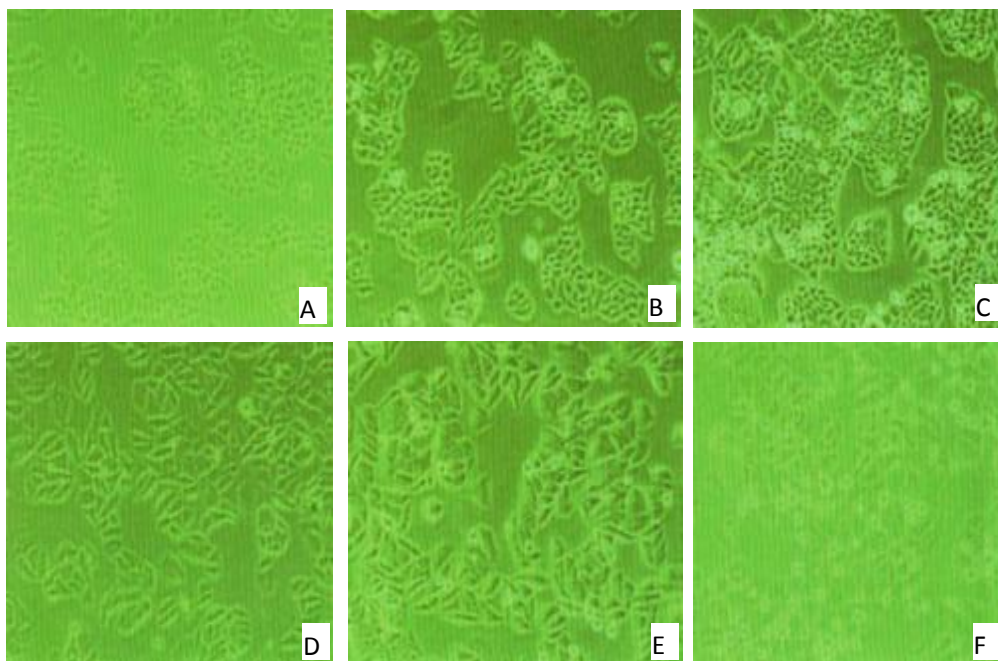


图1 10 Gy X 射线对细胞株形态的影响($\times 10$)

注: A 非照射组 24 h, B 非照射组 48 h, C 非照射组 72 h, D 对照组 24 h, E 对照组 48 h, F 对照组 72 h

表1 非照射组和对照组细胞的A值 ($\bar{x} \pm s$)

组别	24 h	48 h	72 h
非照射组	0.46 ± 0.08	0.69 ± 0.09	0.96 ± 0.12
对照组	0.45 ± 0.07	0.51 ± 0.08	0.52 ± 0.10
t值	0.037	3.047	6.951
P值	0.382	0.013	0.026

表2 三种吸光度最高的药物浓度对细胞A值、MDA及SOD的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	细胞A值			MDA (nmol/mg)			SOD (U/mg)		
	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h
对照组	0.39 ± 0.02	0.60 ± 0.04	0.58 ± 0.04	3.37 ± 0.37	3.55 ± 0.26	3.48 ± 0.45	19.78 ± 2.74	11.16 ± 2.36	17.89 ± 3.04
GSH组 (0.1 mg/ml)	0.38 ± 0.01	0.61 ± 0.05	0.59 ± 0.03	3.38 ± 0.36	3.54 ± 0.23	3.45 ± 0.42	19.73 ± 2.81	11.22 ± 2.40	17.90 ± 3.05
多烯磷脂酰胆碱组 (250 mol/L)	0.58 ± 0.02	0.78 ± 0.04	0.81 ± 0.04	2.10 ± 0.32	2.29 ± 0.19	3.48 ± 0.38	19.788 ± 3.64	15.43 ± 3.35	16.19 ± 3.27
异甘草酸镁组 (1.0 mg/ml)	0.67 ± 0.03	0.83 ± 0.05	0.83 ± 0.02	1.70 ± 0.39	1.44 ± 0.24	3.55 ± 0.46	19.76 ± 2.71	20.39 ± 2.41	15.18 ± 3.15
F值	3.047	3.108	3.108	3.075	4.101	0.577	0.477	4.033	0.414
P值	0.040	0.039	0.037	0.046	0.003	0.489	0.566	0.040	0.130

注: ①细胞A值: GSH组(0.1 mg/ml)与对照组相比, 24 h $t=12.909$, $P<0.001$, 48 h $t=5.388$, $P<0.001$, 72 h $t=6.984$, $P<0.001$; 多烯磷脂酰胆碱组(250 mol/L)与对照组相比, 24 h $t=192.774$, $P<0.001$, 48 h $t=102.787$, $P<0.001$, 72 h $t=143.253$, $P<0.001$; 异甘草酸镁组(1.0 mg/ml)与对照组相比, 24 h $t=223.717$, $P<0.001$, 48 h $t=115.695$, $P<0.001$, 72 h $t=168.538$, $P<0.001$; GSH组(0.1 mg/ml)与多烯磷脂酰胆碱组(250 mol/L)相比, 24 h $t=249.451$, $P<0.001$, 48 h $t=76.776$, $P<0.001$, 72 h $t=136.439$, $P<0.001$; GSH组(0.1 mg/ml)与异甘草酸镁组(1.0 mg/ml)相比, 24 h $t=64.413$, $P<0.001$, 48 h $t=21.495$, $P<0.001$, 72 h $t=12.792$, $P<0.001$

②MDA: GSH组(0.1 mg/ml)与对照组相比, 24 h $t=0.577$, $P=0.564$, 48 h $t=0.952$, $P=0.341$; 多烯磷脂酰胆碱组(250 mol/L)与对照组相比, 24 h $t=79.365$, $P<0.001$, 48 h $t=120.922$, $P<0.001$; 异甘草酸镁组(1.0 mg/ml)与对照组相比, 24 h $t=85.640$, $P<0.001$, 48 h $t=181.617$, $P<0.001$; GSH组(0.1 mg/ml)与多烯磷脂酰胆碱组(250 mol/L)相比, 24 h $t=72.333$, $P<0.001$, 48 h $t=121.275$, $P<0.001$; GSH组(0.1 mg/ml)与异甘草酸镁组(1.0 mg/ml)相比, 24 h $t=83.365$, $P<0.001$, 48 h $t=177.755$, $P<0.001$

③SOD: 照射48 h, GSH组(0.1 mg/ml)与对照组相比, $t=0.599$, $P=0.549$; 多烯磷脂酰胆碱组(250 mol/L)与对照组相比, $t=35.531$, $P<0.001$; 异甘草酸镁组(1.0 mg/ml)与对照组相比, $t=84.866$, $P<0.001$; GSH组(0.1 mg/ml)与多烯磷脂酰胆碱组(250 mol/L)相比, $t=30.019$, $P<0.001$; GSH组(0.1 mg/ml)与异甘草酸镁组(1.0 mg/ml)相比, $t=75.679$, $P<0.001$

3 讨论

影响HCC患者放射治疗疗效及剂量的主要因素为RILD, 其主要发病机制为射线照射后肝细胞出现急性损伤而丧失分裂增殖功能^[5-7], 病情严重者还可能发展为亚急性放射性肝功能受损, 最终造成肝纤维化甚至肝功能衰竭^[8-10]。RILD一般出现在放射治疗后4~8周内, 研究表明患者在放射治疗后最早2周内即可发生RILD, 最晚出现在放射治疗后7个月, 主要临床表现为ALT、AST或碱性磷酸酶水平升高, 乏力, 肝肿大及腹水等^[11-13], 当前主要是对症治疗, 尚无有效药物延缓或改变RILD病程, 因此一旦出现RILD, 患者肝功能快速恶化, 病死率较高。

辐射引起的肝功能受损是一个复杂的病理进程, 伴随染色体损伤和相关基因的改变, 并且随照射剂量的增加染色体损伤逐渐加重^[14-16]。靶分子被电离辐射击中后, 体内自由基清除与形成的动态平衡被打破, 患者出现一系列肝脏受损的病理过程^[17-19]。

本研究依据RILD发生机制, 选取异甘草酸镁、还原型谷胱甘肽和多烯磷脂酰胆碱注射液这3种与RILD发生机制最相关的药物^[20-22], 在细胞水平建立放射性肝损伤模型, 结果表明异甘草酸镁对受损细胞的增殖修复效果最好。射线所造成的氧化损伤是RILD发生的主要病理机制, 体内水分子和电离辐射相互作用后会产生活性氧自由基, 并且能够扩散到细胞的主要结构内, 如细胞膜、蛋白质与DNA, 并最终造成细胞死亡^[23-25]。本研究显示经典抗氧化药物GSH及多烯磷脂酰胆碱对细胞增殖的有效率较低, 72 h对MDA及SOD含量影响与对照组对比差异无统计学意义, 而异甘草酸镁对细胞增殖的有效率较好, 但其在72 h对MDA及SOD的影响仍不明显。

综上所述, 异甘草酸镁对X射线照射后人肝实质细胞增殖修复显著优于多烯磷脂酰胆碱及GSH, 对放射性肝损伤治疗前景广阔, 但具体作用机制仍需更深入研究。

参考文献

- [1] 赵增虎, 刘静, 雒书鹏, 等. 放射性肝损伤相关因素研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2017, 27(4): 249-251.
- [2] 张润萍, 宁宇, 刘娜, 等. 益气活血中药对放射性肝损伤的保护作用及对肝纤维化指标的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(10): 112-114.
- [3] Hayes CN, Chayama K. MicroRNAs as biomarkers for liver disease and hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(3): 280.
- [4] 陈一兴, 曾昭冲, 孙菁, 等. 肝细胞肝癌经动脉化疗栓塞后行立体定向放疗的初步疗效观察[J]. 中国临床医学, 2017, 24(2): 224-228.
- [5] Qiu B, Wang J, Yu Y, et al. DJ-1 promotes development of DEN-induced hepatocellular carcinoma and proliferation of liver cancer cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(5): 8499-8511.
- [6] 周嵩斌, 周俊平. 细胞因子及其信号通路在放射性肝损伤发病中的作用研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(6): 766-769.
- [7] Bilezikçi B, Haberal AN, Demirhan B. Hepatocyte growth factor in patients with three different stages of chronic liver disease including hepatocellular carcinoma, cirrhosis and chronic hepatitis: an immunohistochemical study[J]. Can J Gastroenterol, 2016, 15(3): 159-165.
- [8] 王琴, 张东成, 董超, 等. 三维适形放疗放射野布局对治疗原发性肝癌患者放射性肝损伤的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(3): 366-367.
- [9] Wilhelm A, Aldridge V, Haldar D, et al. CD248/endosialin critically regulates hepatic stellate cell proliferation during chronic liver injury via a PDGF-regulated mechanism[J]. Gut, 2016, 65(7): 1175-1185.
- [10] 吕东来, 陆林, 卢虎生, 等. 三维适形放射治疗原发性肝癌患者发生放射性肝损伤相关因素分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(1): 89-92.
- [11] Crawford DR, Ilic Z, Guest I, et al. Characterization of liver injury, oval cell proliferation and cholangiocarcinogenesis in glutathione S-transferase A3 knockout mice[J]. Carcinogenesis, 2017, 38(7): 717-727.
- [12] 次旦旺久, 畅智慧, 赵相轩, 等. ^{125}I 放射性粒子持续照射抑制HepG2肝癌细胞增殖的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(10): 1920-1924.
- [13] 黄蓓, 夏小健, 孙起武, 等. 1例非小细胞肺癌患者药物性肝损伤的用药分析[J]. 中南药学, 2017, 15(10): 1494-1498.
- [14] 陈昱延, 周一凡, 蒋大伟, 等. 干扰VPS4B表达对肝癌细胞增殖和细胞周期的影响[J]. 南通大学学报(医学版), 2016, 36(1): 10-13.
- [15] Petta S, Valenti L, Marra F, et al. MERTK rs4374383 polymorphism affects the severity of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2016, 64(3): 682-690.
- [16] 高世乐, 胡宗涛, 董六一, 等. 肝纤维化4项在原发性肝癌放疗前后变化的意义[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(11): 153-156.
- [17] 申刚, 嘉红云, 陈德基, 等. miR-106b表达对人肝细胞肝癌细胞增殖能力的影响[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(7): 489-495.
- [18] 杨光辉, 薛涛, 马博, 等. 门冬氨酸鸟氨酸对原发性肝癌放疗患者血管内皮生长因子的影响[J]. 中国医药导报, 2014, 11(15): 65-67, 71.
- [19] 许涛, 景红霞, 李林均, 等. TACE、IMRT、HIFU联合DC-CIK治疗局部晚期原发性肝癌的效果[J]. 广东医学, 2016, 37(12): 1846-1849.
- [20] 满晓波. 肝细胞生长因子对肝细胞、肝癌细胞增殖、运动和细胞内游离钙离子浓度变化的影响[D]. 上海: 第二军医大学, 1997.
- [21] 嵇晓辉, 范秉琳, 张红鸽, 等. MicroRNA-100对肝癌细胞增殖活力和细胞周期的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(1): 108-111.
- [22] 刘子文, 刘长征, 刘卫, 等. 全反式维甲酸抑制肝癌细胞增殖的作用机制研究[J]. 中华肝胆外科杂志, 2012, 18(5): 386-388.
- [23] 郭学军, 曹传辉, 孙景苑, 等. miR-128a在肝细胞癌中表达上调并通过靶向调控RND3促进肝癌细胞增殖[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(10): 1408-1413.
- [24] 陶颖, 陈娟. 沉默信息调节因子3对肝癌细胞增殖的影响[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(2): 195-199.
- [25] 刘瑶, 贺兴波, 舒涛, 等. miR-141表达异常对人肝癌细胞恶性生物学表型的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(2): 215-220.

收稿日期: 2018-06-08

方云, 罗强, 刘波. 三种药物对X射线损伤后肝实质细胞增殖的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(1): 53-57.