

• 实验研究 Experimental research •

¹²⁵I 放射性粒子组织间植入治疗人胰腺癌裸鼠移植瘤的有效性研究

宋琦, 刘玉, 王忠敏, 黄蔚, 陆健, 陈克敏

【摘要】 目的 探讨 ¹²⁵I 放射性粒子组织间植入治疗人胰腺癌裸鼠移植瘤的疗效及其作用机制。**方法** 人胰腺癌 SW1990 细胞株接种于 BABL/c 裸鼠右下肢旁腹股沟区偏背侧皮下, 成瘤后取瘤块接种, 6 周后成瘤 8 ~ 10 mm。共 16 只成瘤大小合适的裸鼠用于实验, 分别植入 ¹²⁵I 粒子 (8 只) 和空载粒子 (8 只)。粒子植入后, 每 4 天测量肿瘤的长径和短径并称裸鼠体重, 裸鼠处死后称量瘤体重。瘤体标本行组织病理学检查、末端脱氧核糖核苷酸转移酶-生物素 dUTP 切口末端标记法 (TUNEL) 检测凋亡细胞及免疫组化染色检测增殖细胞核抗原。**结果** ¹²⁵I 粒子治疗组肿瘤体积增长缓慢, 而对照组肿瘤体积增长迅速。实验组和对照组瘤体重分别约 (2.68 ± 0.70)g 和 (4.68 ± 1.45)g, 两者的差异有统计学意义 ($P = 0.021$); 抑瘤率约 42.66%。粒子植入前、后实验组和对照组间裸鼠体重对比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组肿瘤细胞坏死明显, 而对照组肿瘤细胞无明显或仅有少许坏死。TUNEL 法检查发现实验组和对照组的凋亡指数分别为 (23.2 ± 1.9)% 和 (8.1 ± 1.5)%, 两者的差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。免疫组化染色发现: 实验组及对照组增殖细胞核抗原 (PCNA) 阳性染色指数分别为 (49.8 ± 1.8)% 和 (82.2 ± 2.4)%, 两者的差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。裸鼠心、肝、肺、肾及脾脏等组织无明显放射性炎症表现。**结论** ¹²⁵I 粒子组织间植入治疗人胰腺癌裸鼠移植瘤是有效的, 其作用机制包括: 直接杀伤肿瘤细胞、诱导肿瘤细胞凋亡及降低细胞增殖, 并且 ¹²⁵I 粒子植入瘤体内对周围脏器是安全的。

【关键词】 ¹²⁵I 粒子; 短距离放疗; 胰腺癌; 末端脱氧核糖核苷酸转移酶-生物素 dUTP 切口末端标记法; 免疫组织化学; 磁共振

中图分类号: R73-36 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2010)-10-0795-05

The effectiveness of ¹²⁵I seed interstitial brachytherapy for transplantation tumor of human pancreatic carcinoma in nude mice: an experiment in vivo SONG Qi, LIU Yu, WANG Zhong-min, HUANG Wei, LU Jian, CHEN Ke-min. Department of Radiology, the Affiliated Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: WANG Zhong-min, E-mail: wzm0722@hotmail.com

【Abstract】 Objective To discuss the effectiveness and therapeutic mechanism of ¹²⁵I interstitial brachytherapy for transplantation tumor of human pancreatic carcinoma in nude mice. **Methods** The human pancreatic cell line Sw1990 was subcutaneously injected into the right lower limb partially dorsal area next to the groin of the immunodeficient BABL/c nude mice. The tumor was removed and cut into small pieces after it was formed, then the tumor pieces were inoculated in nude mice. The tumor developed to 8 - 10 mm in size after six weeks. A total of 16 nude mice with the suitable tumor size were used in this study. The 16 experimental mice were randomly and equally divided into two groups. The mice in study group ($n = 8$) were implanted with ¹²⁵I seeds, while the mice in control group ($n = 8$) were implanted with ghost seeds. After the implantation both the long and short diameter of the tumors as well as the mouse body weight were measured every 4 days. The tumor weight was measured when the mouse was sacrificed. The paraffin-embedded samples

were sent for histopathological examination. Apoptotic cells were checked with terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling (TUNEL) method. Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) was detected with immuno-

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目 (08411966500); 上海市卫生局资助项目 (2009049); 上海市自然科学基金项目 (10ZR1419800); 上海市科委基础研究重点项目 (10JC1410900)

作者单位: 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院放射科 (宋琦、刘玉、黄蔚、陈克敏); 瑞金医院卢湾分院放射科 (王忠敏、陆健)

通信作者: 王忠敏 E-mail: wzm0722@hotmail.com

histochemical staining. **Results** The tumor grew slowly in the study group, but rapidly in the control group. The tumor weight in the study group and the control group was $(2.68 \pm 0.70)\text{g}$ and $(4.68 \pm 1.45)\text{g}$, respectively, the difference between two groups was statistically significant ($P = 0.021$). The tumor inhibition rate was about 42.66%. No significant difference in body weight of nude mice existed between two groups both before and after the treatment ($P > 0.05$). Marked tumor necrosis was seen in study group, but no obvious, or only a little, tumor necrosis could be observed in the control group. The apoptotic index checked with the TUNEL method in the study group and control group was $(23.2 \pm 1.9)\%$ and $(8.1 \pm 1.5)\%$, respectively, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.01$). The immunohistochemical staining revealed that PCNA-positive staining index in the study group and control group was $(49.8 \pm 1.8)\%$ and $(82.2 \pm 2.4)\%$, respectively, and the difference was statically significant between two groups ($P < 0.05$). All the heart, liver, lung, kidney and spleen of the nude mice showed no obvious manifestations of radiological inflammation. **Conclusion** ^{125}I interstitial brachytherapy is an effective treatment for transplanta-tion tumor of human pancreatic carcinoma in nude mice. Its mechanisms include directly killing the tumor cells, inducing tumor cell apoptosis and reducing cell proliferation. Additionally, ^{125}I seeds implantation in vivo tumor is safe for the surrounding organs. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 795-799)

【Key words】 ^{125}I seed; brachytherapy; pancreatic carcinoma; terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling; immunohistochemistry; MRI

近年来, ^{125}I 粒子组织间植入作为一种对肿瘤新兴的放射治疗技术, 已被广泛应用于临床各种恶性肿瘤的放射治疗, ^{125}I 粒子治疗胰腺癌的临床报道亦逐渐增多, 诸多临床研究提示, CT 引导下植入 ^{125}I 放射性粒子治疗胰腺癌, 近期疗效确切, 具有很好的姑息止痛疗效, 是一种安全、有效、并发症少的微创治疗方法^[1-5]。

^{125}I 粒子组织间近距离放射疗法是有希望局部控制胰腺癌的可靠方法, 但 ^{125}I 粒子组织间植入治疗胰腺起作用的方式、疗效的病理生理机制尚不清楚, 本研究目的是通过 ^{125}I 粒子组织间植入治疗人胰腺癌裸鼠移植瘤的形态学改变、病理及免疫组织化学研究, 初步探讨其抗肿瘤机制, 为临床应用和推广提供基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物、细胞株及 ^{125}I 粒子 SW1990 胰腺癌细胞株、BALB/c 裸鼠及 ^{125}I 粒子。

1.1.2 主要试剂 DeadEnd™ Colorimetric TUNEL System (Peomage Co., Madison USA); PCNA (FL-261) (Santa Cruz Biotechnology, Inc, USA); CD31 (ProteinTech Group, Inc, Chicago USA); 即用型非生物素免疫组化 Elivison™ plus 检测试剂盒 (福州迈新)。

1.1.3 主要仪器及设备 18 G 粒子种植穿刺针、铅手套、铅眼镜、铅玻璃防护操作台、铅衣、游标卡尺、

电子天平。

1.2 方法

1.2.1 人胰腺癌裸鼠移植瘤模型的建立及分组 人胰腺癌 SW1990 细胞株细胞 $1 \times 10^7/\text{ml}$, 于 BALB/c 裸鼠右下腹股沟区偏背侧接种, $0.4 \text{ ml}/\text{只}$, 约 5 ~ 8 d 成瘤后, 取瘤块种植于裸鼠右下腹股沟区偏背侧皮下。随机分组, 分实验组和对照组, 待肿瘤长到大小约 8 ~ 10 mm 时候进行干预, 实验组给予 1 粒 0.5 mci 的 ^{125}I 粒子源, 对照组给予 1 粒空载粒子 (即没有放射活性的粒子)。

1.2.2 粒子植入 挑选移植瘤直径为 8 ~ 10 mm 进行粒子植入: 固定移植瘤, 消毒皮肤后用专用穿刺针和粒子枪将 ^{125}I 粒子植入病体中央。

1.2.3 肿瘤体积、裸鼠体重及瘤体重测量 实验过程中定时监测每只裸鼠的体重及瘤体积变化情况, 粒子植入当天及植入后每 4 天测量肿瘤长径(a)、短径(b)并秤裸鼠体重。按以下公式计算肿瘤体积: $V = ab^2/2$ 。60 d 后处死裸鼠, 立即剥离取出瘤块, 剔除其他组织后称重。切开肿瘤观察粒子在肿瘤中位置, 并将 ^{125}I 粒子取出放入铅罐中保存。按下列公式计算肿瘤抑制率: 肿瘤抑制率 = (对照组平均瘤重 - 治疗组平均瘤重)/对照组平均瘤重 $\times 100\%$ 。

1.2.4 病理标本处理 切一小块取自距粒子 5 mm 处及附近标本, 迅速投入预先配好的 4% 甲醛固定液中固定, 石蜡包埋、切片, 行 HE 染色及免疫组化染色检查。免疫组织化学法结果判定: 增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 阳性染色

表现为细胞核染成棕褐色或棕黄色,高倍镜($\times 200$)数阳性细胞个数以及细胞总数,每张切片数 5 个高倍镜视野。PCNA 阳性染色指数% = 阳性细胞数/细胞总数 $\times 100\%$ 。末端脱氧核苷酸转移酶-生物素 dUTP 切口末端标记法(TUNEL)凋亡检测根据试剂盒说明操作,凋亡指数 = 阳性细胞数/总细胞数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计处理

统计软件为 SPSS13.0, 采用两样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 裸鼠胰腺癌移植瘤动物模型

采用瘤块接种法,共计接种 37 只,35 只局部有肿瘤生长,成瘤率为 94.6%,在 4~6 周时,移植瘤大小约 8~10 mm,进行干预,在瘤体生长过程中,19 只裸鼠相继出现明显恶病质(严重消瘦,大小便失禁)而死,仅剩余 18 只裸鼠用于进行粒子植入实验研究。1 只麻醉过量致死,1 只粒子植入时出血过多致死被排除。随机分组,实验组 8 只,对照组 8 只。在实验过程中发现实验组瘤体生长未减慢,其中 3 只成瘤处体表面出现溃疡和糜烂,流出乳白色液体,粒子植入后 2 周时处死 4 只裸鼠,观察其瘤体内部改变,切口取粒子,见大量乳白色液体溢出。对照组观察 2 周发现瘤体缓慢长大,瘤体表面未见溃疡和糜烂,空载粒子植入后 2 周时处死 2 只裸鼠,剥离瘤体,切口取粒子,肿瘤较密实,未见有乳白色液体溢出。粒子取出后,清点数量,放铅盒内暂时储存,然后进行安全处理。

2.2 裸鼠移植瘤体积变化

粒子植入后第 0~20 天内实验组和对照组肿瘤体积差异无统计学意义,第 24~48 天内实验组肿瘤体积较对照组明显变小,第 52~60 天两组间体积差异无统计学意义,两组肿瘤体积见表 1,两组肿瘤生长曲线图见图 1。

2.3 抑瘤率比较

实验组瘤体重约(2.68 ± 0.70)g,对照组瘤体重约(4.68 ± 1.45)g,实验组瘤体重明显低于对照组($P = 0.021$);实验组抑瘤率约 42.7%。

2.4 裸鼠体重变化

粒子植入前实验组和对照组间裸鼠体重对比无明显差异($P > 0.05$),粒子植入后实验组和对照组间裸鼠体重基本保持平稳,但随着时间的延长,实验组有所下降,但与对照组比较差异无统计学意

义,两组体重变化走势见图 2。

2.5 病理改变

2.5.1 大体观 剖开肿瘤见所有粒子均在肿瘤内,无脱落,所有粒子基本位于瘤体中央,实验组剖开

表 1 ^{125}I 粒子植入后实验组和对照组肿瘤体积 (mm^3)

^{125}I 植入天数	对照组	实验组	P 值
0	192.63 \pm 45.30	213.25 \pm 51.61	0.398
4	285.97 \pm 126.14	244.64 \pm 65.55	0.424
8	367.98 \pm 98.07	294.82 \pm 120.33	0.193
12	435.47 \pm 140.65	286.94 \pm 152.73	0.055
16	622.17 \pm 307.56	302.13 \pm 161.52	0.067
20	880.00 \pm 410.80	405.28 \pm 260.09	0.053
24	955.17 \pm 297.94	426.80 \pm 241.58	0.011
28	1 115.00 \pm 315.72	472.30 \pm 339.39	0.010
32	1 321.38 \pm 371.22	537.40 \pm 346.42	0.006
36	1 542.00 \pm 498.56	602.500 \pm 462.33	0.011
40	1 816.04 \pm 564.42	773.10 \pm 514.05	0.011
44	2 208.00 \pm 655.58	1 078.50 \pm 469.39	0.011
48	2 728.94 \pm 835.37	1 401.63 \pm 690.36	0.020
52	2 558.86 \pm 978.89	1 625.10 \pm 675.40	0.106
56	2 739.42 \pm 907.80	1 996.10 \pm 821.83	0.192
60	3 053.83 \pm 819.32	2 093.60 \pm 805.97	0.083

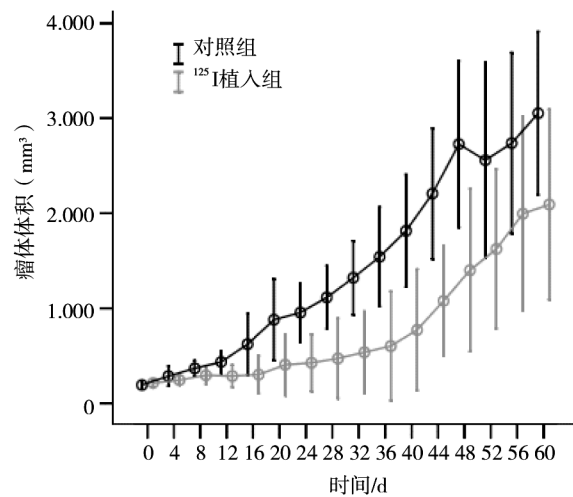


图 1 ^{125}I 粒子植入后肿瘤生长时间曲线图

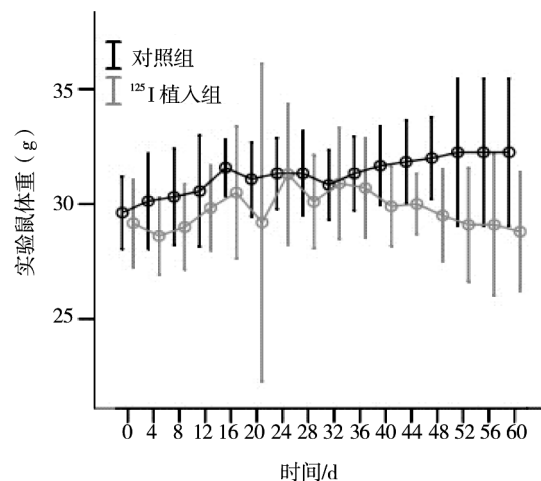


图 2 实验组与对照组裸鼠体重变化走势

后看见液性黄白色坏死物质流出,瘤体周边为鱼肉样增生旺盛组织,对照组剖开后未见明显液体黄白色坏死物质流出,整个瘤体基本均为鱼肉样增生,随着时间的延长,对照组中心也出现液化坏死区。

2.5.2 镜下观 实验组肿瘤组织的 HE 染色可见粒子周围大片液化坏死区,基本无细胞结构,外侧残存瘤细胞排列较松散,核固缩,胞质减少呈嗜伊红状,同时伴有包膜完整的细胞碎片,再向外瘤细胞排列开始紧密,并可见散在的核固缩瘤细胞,随着时间的延长,粒子周围的液化坏死区逐渐扩大。对照组瘤组织的 HE 染色可见瘤组织内无明显或有少许液化坏死区,瘤细胞排列紧密,细胞界限不清,生长活跃,核大深染,有较多核分裂象(图 3),但随着时间的延长,瘤体中央也出现液化坏死区。实验组荷瘤裸鼠的心、肝、肾、肺及脾组织病理学检查未见坏死、出血及无明显炎性细胞浸润、无明显纤维化表现。

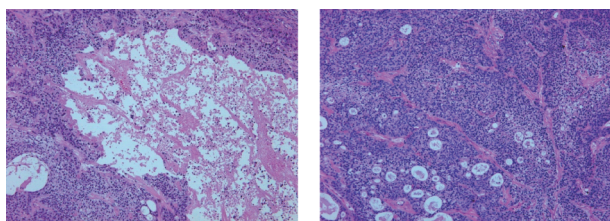


图 3 两组瘤体病理改变(HE × 100)
a 实验组瘤体中央可见明显液化坏死区,坏死灶周围细胞稀疏
b 对照组瘤体中央无或有少许液化坏死区,肿瘤细胞密集

2.5.3 TUNEL 法测定细胞凋亡 TUNEL 染色凋亡细胞表现为棕黄色或者棕褐色,胞核染色,实验组凋亡细胞明显增加(图 4a),对照组凋亡细胞稀(图 4b),取 5 个高倍视野(× 200),计数每个高倍视野下凋亡细胞数。实验组凋亡指数为(23.2 ± 1.9)%,对照组凋亡指数为(8.1 ± 1.5)%,实验组细胞凋亡明显高于对照组($P < 0.01$)。

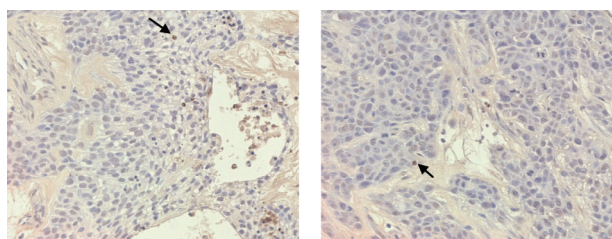


图 4 两组免疫组化染色凋亡细胞(TUNEL × 200)
a 实验组凋亡细胞(箭)明显增加
b 对照组凋亡细胞(箭)稀少

2.5.4 免疫组织化学染色结果 PCNA 为细胞核染色,阳性细胞表现为细胞核棕褐色或棕黄色染色。治疗组阳性细胞少,染色较浅,大多为棕黄色(图

5a);对照组阳性细胞多,染色较深,大多为棕褐色(图 5b)。实验组及对照组 PCNA 阳性染色指数分别为(49.8 ± 1.8)%和(82.2 ± 2.4)%,实验组 PCNA 阳性染色指数显著小于对照组($P < 0.01$)。

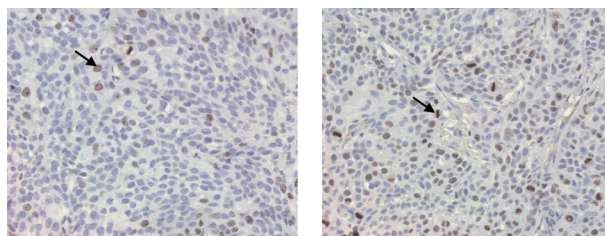


图 5 两组免疫组化染色结果(PCNA × 200)
a 实验组 PCNA 阳性细胞(箭)明显稀少
b 对照组 PCNA 阳性细胞(箭)明显丰富

3 讨论

胰腺癌是胰腺上发生的恶性程度极高的胰腺外分泌肿瘤,因易发生转移、局部浸润性生长而难以彻底根治,病死率较高。建立可靠稳定的胰腺癌动物模型是本研究的基础,对研究胰腺癌及制订新的治疗方法具有重要的现实意义。对胰腺癌研究应用最多的是人源胰腺癌裸鼠接种模型。

我们选择的人胰腺癌细胞株 SW1990 和 BABL/c 裸鼠建立人胰腺癌异种移植瘤动物模型。本实验先应用的细胞接种法接种 5 只 4 周龄裸鼠,成瘤率 100%,在此基础上,我们采用肿瘤组织块体内连续传代的方法提高成瘤率,经 3 次传代后,肿瘤成瘤稳定后,取 1 mm³ 瘤块种植在 37 只裸鼠右下腹股沟区近背侧,成瘤率为 94.6%(35/37),5 ~ 8 d 后出现米粒大小肿瘤结节,第 4 周起肿瘤生长明显加快,说明瘤细胞的生长远大于丢失。随着肿瘤体积的增大,部分裸鼠食欲下降,活动减少,逐渐消瘦,在瘤体生长过程中,大概有 19 只裸鼠相继出现明显恶病质(严重消瘦,大小便失禁)而死,仅剩余 18 只裸鼠用于实验研究,第 6 周末,移植瘤大小约 8 ~ 10 mm,进行干预治疗。

放射性粒子组织间植入近距离治疗是指将微型放射源植入肿瘤内或受肿瘤侵犯组织中,通过放射源持续发射低能量 γ 射线,使肿瘤组织受到最大程度毁灭性杀伤,而正常组织不损伤或仅轻微损伤。本实验的目的是探讨 ¹²⁵I 粒子的治疗效果、治疗肿瘤的机制及其相关基础。本实验结果发现粒子植入后有减缓肿瘤增长的作用,但从第 52 天起至第 60 天,实验组与对照组体积无统计学差异,我们推测随着时间的延长,一方面粒子的作用减弱,另一方面肿瘤体积增大,使得粒子对远离区域的作用减

少,所以实验组周边残留的肿瘤细胞仍在增长。病理检查发现治疗组瘤组织中央以粒子为中心有明显坏死软化灶,对照组瘤组织无明显坏死软化区或仅有零星分布的坏死软化灶。裸鼠移植瘤组织植入¹²⁵I 粒子后,实验组心、肺、肝、肾、脾脏外观大致正常,病理检查未见明显放射性炎症表现,说明¹²⁵I 粒子组织间植入治疗对周围正常器官组织相对安全。

离子射线是诱发细胞凋亡的最常见因素之一,细胞凋亡中,染色体 DNA 双链断裂或单链断裂而产生大量的黏性 3'-OH 末端,可在脱氧核糖核苷酸末端转移酶的作用下,将脱氧核糖核苷酸和荧光素、过氧化物酶、碱性磷酸酶或生物素形成的衍生物标记到 DNA 的 3'-OH 末端,从而可进行凋亡细胞的检测。我们用 TUNEL 检测细胞凋亡,显示实验组较对照组凋亡细胞明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Szostak 等^[6]对 76 例 T1 ~ 2 期前列腺癌患者进行瘤体内植入¹²⁵I 粒子,治疗前及治疗后 7 到 23 个月(中位数 12 个月)肿瘤组织活检发现近距离照射后较照射前凋亡指数明显增加,且在随访中肿瘤消失的患者与肿瘤持续存在的患者组织活检相比,凋亡指数也明显增加。其他对前列腺癌、脉络层黑素瘤和直肠癌的近距离放疗的研究中也都证实了大量凋亡细胞的存在^[7-9]。

本研究结果显示 PCNA 在实验组中表达较低,染色细胞呈棕黄色,在对照组中表达较高,染色细胞呈棕褐色,实验组 PCNA 阳性染色指数显著小于对照组,提示¹²⁵I 粒子组织间植入后明显降低了肿瘤组织中 PCNA 的表达,表明¹²⁵I 粒子组织间植入治疗可以抑制瘤组织中肿瘤细胞的增殖活性。Kobayashi 等^[10]报道肿瘤细胞放疗 3 d 后可引起肿瘤细胞 PCNA 表达下降及凋亡细胞增加,与本研究的¹²⁵I 粒子释放的 γ 射线引起胰腺癌细胞 PCNA 表达水平下降及凋亡增加的结果类似,提示 r 射线治疗胰腺癌引起肿瘤细胞增殖降低、凋亡增加是同步的。

总之,¹²⁵I 粒子人胰腺癌裸鼠移植瘤体内植入可明显抑制肿瘤生长,治疗组的所有肿瘤组织中都可以看到大量的肿瘤组织坏死灶,周围有大量的炎细胞浸润,肿瘤细胞较稀疏;而对照组肿瘤细胞排列

密集,无明显坏死区。TUNEL 法检查发现对照组凋亡细胞明显少于治疗组。¹²⁵I 粒子可引起肿瘤细胞坏死和凋亡,是其作用机制之一。¹²⁵I 粒子组织间植入人胰腺癌裸鼠移植瘤可导致肿瘤 PCNA 表达水平下降,进而降低细胞增殖,是其作用的机制之二。同时,裸鼠心肺肝等组织无明显放射炎症表现,说明¹²⁵I 粒子植入瘤体内对周围脏器是安全的。¹²⁵I 粒子植入治疗肿瘤不失为一种安全、可靠、有效的微创治疗方法,值得进一步研究和推广。

[参考文献]

- [1] 王忠敏,黄钢,陈克敏,等. CT 引导下¹²⁵I 放射性粒子治疗胰腺癌的疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 668 - 672.
- [2] 王忠敏,陈克敏,金冶宁,等. CT 引导下植入¹²⁵I 放射性粒子治疗胰腺癌的临床应用[J]. 临床放射学, 2008, 27: 49 - 54.
- [3] 张峰,张长宝,田建明,等. CT 引导下¹²⁵I 放射性粒子植入和单纯化疗治疗胰腺癌的疗效评价[J]. 介入放射学杂志, 2008, 18: 673 - 676.
- [4] 王忠敏,陈克敏,金冶宁,等. CT 引导下植入¹²⁵I 放射性粒子联合吉西他滨和氟尿嘧啶动脉灌注治疗胰腺癌的疗效[J]. 肿瘤, 2008, 28: 1102 - 1105.
- [5] 张长宝,田建明,吕桃珍,等. 放射性¹²⁵I 粒子组织间植入治疗胰腺癌的疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 281 - 284.
- [6] Szostak MJ, Kaur P, Amin P, et al. Apoptosis and bcl-2 expression in prostate cancer: significance in clinical outcome after brachytherapy[J]. J Urol, 2001, 165 (6 Pt 1): 2126 - 2130.
- [7] Petraki CD, Sfikas CP. Histopathological changes induced by therapies in the benign prostate and prostate adenocarcinoma[J]. Histol Histopathol, 2007, 22: 107 - 118.
- [8] Kemény-Beke A, Berényi E, Facskó A, et al. Antiproliferative effect of 4-thiouridylate on OCM-1 uveal melanoma cells[J]. Eur J Ophthalmol, 2006, 16: 680 - 685.
- [9] Zlobec I, Vuong T, Compton CC. The predictive value of apoptosis protease-activating factor 1 in rectal tumors treated with preoperative, high-dose-rate brachytherapy[J]. Cancer, 2006, 106: 284 - 286.
- [10] Kobayashi M, Okamoto K, Namikawa T, et al. The change of proliferating cell nuclear antigen and apoptosis of the MM 46 mammary cancer cells of the mouse after single high-dose irradiation[J]. Med Mol Morphol, 2005, 38: 181-188.

(收稿日期:2010-04-26)