

• 实验研究 Experimental research •

生物可降解镁对人胆管癌细胞和小鼠 H22 肿瘤抑制作用研究

李 天, 刘 冲, 何金瞳, 张丹阳, 隋凯达, 张洲博, 邵海波

【摘要】 目的 评价可降解金属镁对人胆管癌细胞(RBE)和小鼠 H22 肿瘤的抑制作用。**方法** RBE 细胞分别与纯镁和钛合金第 1、3、5 天浸提液共培养,细胞计数试剂盒(CCK)-8 检测细胞毒性,流式细胞仪分析细胞凋亡。采用 H22 荷瘤小鼠模型,分别植入纯镁、钛合金后,于第 3、6、9、12、15 天测量肿瘤重量和体积变化,并通过钼靶 X 线摄影观察金属在体内降解情况。脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法(TUNEL)染色和免疫组化染色检测细胞凋亡和相关蛋白表达水平。**结果** 第 1、3、5 天,纯镁浸提液和钛合金浸提液对 RBE 细胞抑制率分别为 24.7%、60.2%、70.7%和-3.1%、1.3%、1.0%,差异均有统计学意义($P<0.05$);细胞凋亡率分别为 13.8%、33.8%、46.7%和 6.1%、7.1%、5.6%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。随着时间推移,纯镁在小鼠 H22 肿瘤中可部分降解。纯镁组肿瘤生长受到抑制,第 9、12、15 天平均体积(5.6 cm^3 、 8.2 cm^3 、 11.2 cm^3)均显著低于钛合金组(11.4 cm^3 、 18.0 cm^3 、 21.7 cm^3)($P<0.05$)。纯镁组、钛合金组凋亡细胞比率分别为 9.7%、5.3%($P<0.05$),纯镁组小鼠肿瘤组织碳酸酐酶(CA)IX 蛋白表达与钛合金组相比显著降低($P<0.05$),其上游蛋白低氧诱导因子(HIF)-1 α 虽有下降,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 可降解金属镁可抑制 RBE 细胞和小鼠 H22 肿瘤生长。

【关键词】 可降解金属镁;胆管癌;小鼠 H22 肿瘤;细胞凋亡

中图分类号:R735.8 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-08-0792-07

The inhibition effect of biodegradable magnesium on human bile duct carcinoma cells and mouse H22 tumors LI Tian, LIU Chong, HE Jintong, ZHANG Danyang, SUI Kaida, ZHANG Zhoubo, SHAO Haibo.

Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning Province 110001, China

Corresponding author: SHAO Haibo, E-mail: haiboshao@aliyun.com

【Abstract】 Objective To evaluate the inhibition effect of biodegradable magnesium on human bile duct carcinoma cells(RBE) and mouse H22 tumors. **Methods** RBE cells were separately co-cultured with pure magnesium and titanium alloys in the 1st, 3rd and 5th day extract solution. Cell counting kit-8(CCK-8) was used to detect cytotoxicity and flow cytometry was used to analyze cell apoptosis. The pure magnesium and titanium alloy was separately implanted into H22 tumor-bearing mouse models, the changes of tumor weight and tumor volume were separately calculated at post-implantation 3, 6, 9, 12 and 15 days. Radiography with molybdenum target tube was performed to observe the degradation of the metals in vivo. TUNEL staining and immunohistochemical staining were adopted to detect apoptosis and related protein expression levels. **Results** On the 1st, 3rd, 5th day, the RBE cell inhibition rates in the pure magnesium group and titanium alloy group were 24.7%, 60.2%, 70.7% and -3.1%, 1.3%, 1.0% respectively, the differences between the two groups were statistically significant($P<0.05$); the apoptosis rates in the pure magnesium group and titanium alloy group were 13.8%, 33.8%, 46.7% and 6.1%, 7.1%, 5.6% respectively, the differences between the two groups were statistically significant($P<0.05$). With the time passing, the biodegradable magnesium in

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.08.010

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82072037、81771944)、沈阳市高层次人才支持计划项目(RC170048)

作者单位: 110001 沈阳 中国医科大学附属第一医院介入科

通信作者: 邵海波 E-mail: haiboshao@aliyun.com

mice H22 tumors become partially degraded. Tumor growth was inhibited in the pure magnesium group, and the average tumor volumes at the 9th, 12th and 15th day were 5.6 cm³, 8.2 cm³ and 11.2 cm³ respectively, which were remarkably lower than 11.4 cm³, 18.0 cm³ and 21.7 cm³ respectively in the titanium alloy group ($P<0.05$). The proportion of apoptotic cells in the pure magnesium group and titanium alloy group were 9.7% and 5.3% respectively ($P<0.05$). The expression level of carbonic anhydrase IX (CAIX) protein in tumor tissue in the pure magnesium group was strikingly lower than that in the titanium alloy group ($P<0.05$). The expression of upstream protein hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) was decreased, but it was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** The biodegradable magnesium can inhibit the growth of both RBE cells and mouse H22 tumor. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 792-798)

【Key words】 degradable magnesium; bile duct cancer; mouse H22 tumor; cell apoptosis

原发性肝胆肿瘤包括肝细胞癌和胆管癌,肝细胞癌可能以肿瘤压迫、瘤栓形成、弥漫性肿瘤浸润等方式累及胆道^[1],引起胆道狭窄或阻塞,而胆管癌晚期也可引起胆管狭窄和梗阻^[2]。胆道支架植入术已成为缓解晚期梗阻性黄疸、延长患者生存期的有效方法^[3]。然而胆道支架植入术后再狭窄率超过 50%^[4],主要由肿瘤侵入导致,相当多患者需要再次干预^[5]。传统胆道支架材料为钛合金,在体内不能降解,对肿瘤生长无抑制作用。近年来具有可降解性质的金属镁以良好的力学性能和生物相容性、较高的生物活性和可降解性显示出巨大的应用潜力,已成为生物医用材料领域研究热点^[6]。镁金属作为植入医疗器械材料在骨折内固定^[7],骨组织多孔支架和心血管支架^[8-9],食管良性狭窄药物镁合金支架及胃肠外科手术^[10-11]中均得到广泛研究或应用。有研究证明,金属镁在降解过程中可抑制骨肉瘤、口腔表皮样癌等肿瘤细胞生长^[12-14]。为探讨可降解金属镁应用于胆道支架材料解决肿瘤侵入支架所致胆道支架再狭窄的可行性,本研究利用人胆管癌细胞观察镁降解引起的细胞毒性、细胞凋亡,采用 H22 荷瘤小鼠模型观察纯镁在肿瘤组织中的生物降解过程及其对肿瘤生长的抑制作用,并对其可能的作用机制进行初步探究。

1 材料与方法

1.1 样品制备和材料表征

实验所用金属材料由中国科学院金属研究所制备并提供,铸态纯镁纯度为 99.95%,挤压成型,选择钛合金(Ti6Al4V)作为阴性对照,培养基作为空白对照。实验前将样品打磨至 2.5 μm 级,用丙酮和无水乙醇超声清洗,紫外线正反两面照射 30 min 消毒待用;金属片用于提取浸提液,尺寸为 10 mm \times 15 mm,按可降解材料表面积/浸提介质为 1.25 cm²/mL 比

例,加入含 10%胎牛血清(FBS,美国 Gibco 公司)细胞培养液,置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱中浸提,分别于第 1、3、5 天检测各组浸提液 pH 值。金属丝直径 1.5 mm,长度 10 mm,用于体内植入实验。

1.2 细胞培养

实验所用细胞系为人胆管癌细胞(RBE),由中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库提供。用 90%不完全 RPMI-1640 培养基(美国 HyClone 公司)、10%FBS 配置细胞培养液,置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5%CO₂ 培养箱内培养,每 2 天更换 1 次培养基。

1.3 镁体外抑制肿瘤实验

1.3.1 细胞毒性 采用细胞抑制率(%)作为细胞膜完整性指标,并作为细胞毒性一般指标。将 RBE 细胞(100 μL)分配在 96 孔板(2×10^3 个细胞/孔)并置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5%CO₂ 培养箱内培养过夜,待细胞贴壁后处理。弃掉培养液后,实验组分别在每孔加入纯镁和钛合金于第 1、3、5 天的浸提液 200 μL ,空白对照组加入相同体积培养液。培养 24 h 后,弃去各孔培养液,向每孔加入 100 μL 细胞培养基及 10 mL 细胞计数试剂盒(CCK)-8 溶液(上海碧云天生物技术公司),放入细胞培养箱中继续孵育 3 h 后用酶标仪 OD490 nm 处检测各孔吸光值。计算各组细胞抑制率(%),即抑制率=(1-实验组/空白对照组) $\times 100\%$ 。

1.3.2 细胞凋亡 采用膜联蛋白(annexin) V-异硫氰酸荧光素(FITC)/碘化丙啶(PI)双染试剂盒(上海碧云天生物技术公司)检测 RBE 细胞凋亡率。取对数生长期细胞接种于 6 孔板中,待细胞贴壁后,加入纯镁和钛合金第 1、3、5 天浸提液,空白对照组加入相同体积培养液。培养 24 h 后,用不含乙二胺四乙酸(EDTA)胰酶消化收集细胞,冷的磷酸缓冲液(PBS)洗涤离心细胞 2 次,加入 100 μL 1 \times 结合缓冲液(binding buffer)后置细胞悬液于流式管内,分别向各组中相应加入 annexin V-FITC 和 PI 各 5 μL ,避

光孵育 15 min, 最后每管加入 400 μL 1 \times 结合缓冲液, 震荡后用流式细胞仪进行检测。计算凋亡率后进行统计分析。

1.4 体内抑制肿瘤实验

所有动物实验均遵循《中国医科大学实验动物规范》。

1.4.1 体内抑制肿瘤作用 动物实验选用近交系 Balb/c 小鼠, 皮下肿瘤最长径约 0.8 cm 时入组。随机分为纯镁组和钛合金组, 每组 20 只。所有手术器械经高压蒸汽法灭菌, 手术台乙醇消毒, 小鼠以 1% 戊巴比妥钠按 50 mg/kg 剂量腹腔注射麻醉; 切开小鼠皮肤, 暴露肿瘤组织, 金属丝横穿肿瘤组织; 缝合伤口, 继续饲养。在第 3、6、9、12、15 天分别测量每组小鼠肿瘤最长径和最短径 ($n=6$), 处死每组 3 只小鼠, 观察肿瘤生长情况。根据 Steel 公式计算肿瘤体积, 即体积 = (短径 \times 长径) / 2 (mm^3)。

1.4.2 体内金属降解 在第 3、6、9、12、15 天处死小鼠, 依次将小鼠俯卧于检查台上, 进行钼靶 X 线摄影 (曝光条件: 28 kV, 18 mAs), 监测体内金属降解情况。

1.4.3 组织病理学分析 术后第 15 天, 肿瘤组织以 4% 多聚甲醛固定 2 周, 石蜡包埋, 切片, 制备肿瘤切片进行组织病理学分析。常规苏木精-伊红 (HE) 染色, 免疫组织化学染色。经脱蜡、脱水、修复、灭活和阻断后, 组织切片分别与低氧诱导因子 (HIF)-1 α (1:100) 一抗和碳酸酐酶 (CA) IX (1:500) 一抗 (英国 Abcam 公司) 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。二抗孵育后, 用二氨基联苯胺 (DAB) 染色。脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法 (TUNEL) 检测材料周围肿瘤细胞凋亡情况。最后在显微镜下观察染色结果。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理。两组间同一时间点比较用两样本 t 检验, 3 组数据比较用方差分析和 Bonferroni 两两均数比较, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纯镁浸提时间对 pH 值影响

分别测定各组第 1、3、5 天提取液 pH 值, 结果表明, 随着纯镁浸提天数增加, 浸提液 pH 值逐渐增加, 其各个时间点 pH 值均显著高于钛合金浸提液; 第 5 天纯镁浸提液 pH 值最高可达到 11.0, 而钛合金浸提液 pH 值最高则维持在 8.6, 见图 1。

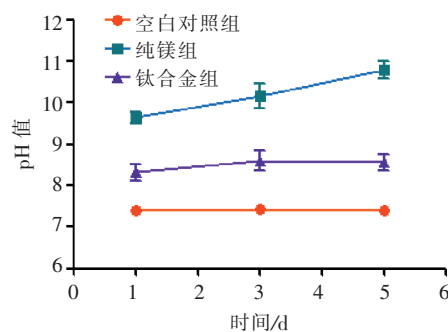
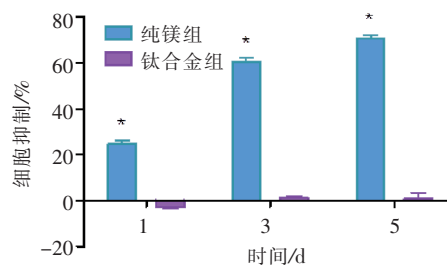


图 1 不同时间点各组对应 pH 值

2.2 纯镁浸提液对 RBE 细胞增殖影响

CCK-8 试验结果表明, 第 1、3、5 天纯镁浸提液均抑制 RBE 细胞增殖 ($P < 0.05$), 且呈现明显的时间依赖性。第 1、3、5 天纯镁浸提液对 RBE 细胞抑制率分别为 24.7%、60.2%、70.7%, 而钛合金浸提液分别为 -3.1%、1.3%、1.0%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 2。



* $P < 0.05$

图 2 不同时间点不同材料浸提液对 RBE 细胞毒性的影响

2.3 纯镁浸提液对 RBE 细胞凋亡影响

流式细胞仪检测结果显示, 纯解镁浸提液可诱导 RBE 细胞凋亡, 随着浸提时间延长和 pH 值增高, 凋亡细胞百分比相应增加。第 1、3、5 天细胞凋亡率, 纯镁浸提液分别为 13.8%、33.8%、46.7%, 钛合金浸提液分别为 6.1%、7.1%、5.6%, 空白组为 4.1%, 纯镁组与空白对照组、钛合金组差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 3。

2.4 纯镁对小鼠 H22 肿瘤生长的影响

通过对小鼠肿瘤体积和重量的监测, 结果如图 4 所示。随着时间增加, 植入纯镁金属丝小鼠肿瘤大小和重量均明显小于钛合金金属丝处理的肿瘤。第 9、12、15 天, 植入钛合金小鼠肿瘤平均体积分别为 11.4 cm^3 、18.0 cm^3 、21.7 cm^3 , 而植入纯镁小鼠肿瘤平均体积分别为 5.6 cm^3 、8.2 cm^3 、11.2 cm^3 , 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。术后小鼠生存率达到 90% 以上, 生存时间可达 25 d; 因肿瘤组织过大, 对小鼠实施安乐死。

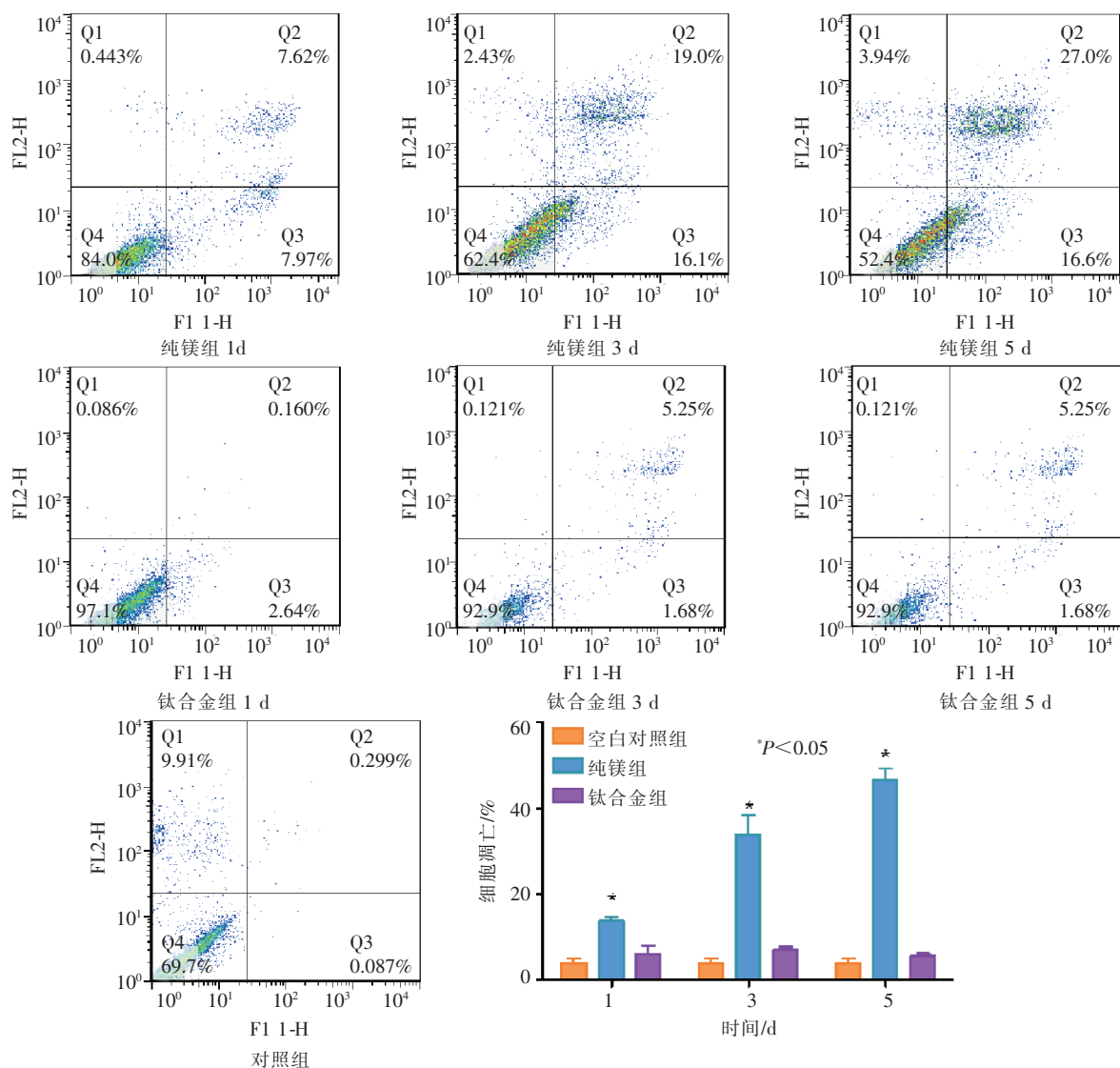


图3 不同时间点不同材料浸提液对 RBE 细胞凋亡的影响

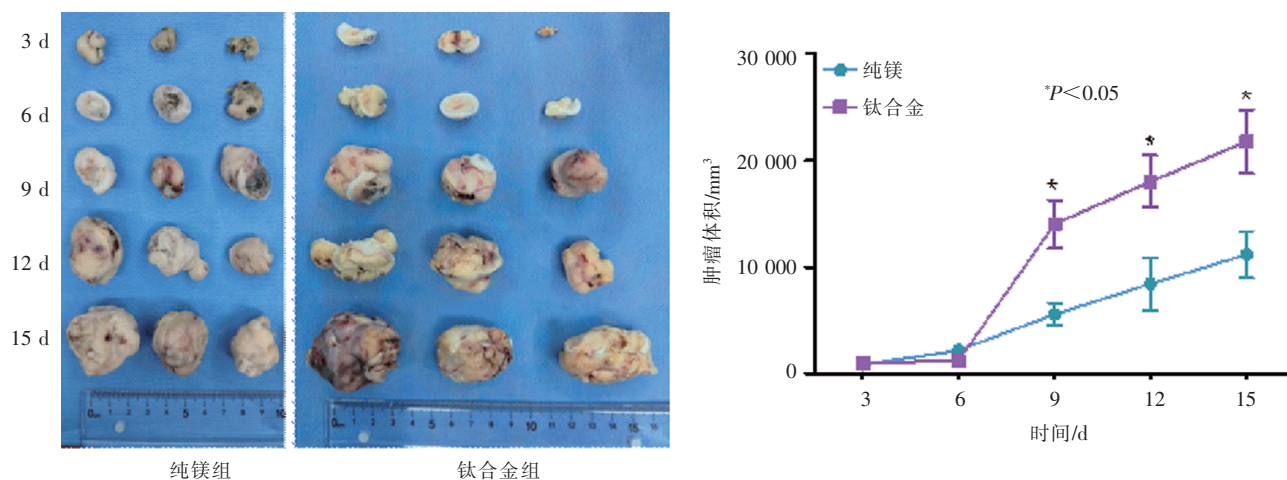


图4 不同时间点不同材料组小鼠 H22 肿瘤重量和体积

2.5 纯镁在 H22 小鼠肿瘤中降解情况

从钼靶影像(图 5)上可以看到,随着时间的推

移,传统钛合金材料在小鼠体内并未发生明显变化。与钛合金相比,纯镁金属边缘变得模糊,且在金

属周围存在少量气体。

2.6 纯镁植入小鼠 H22 肿瘤后组织病理学分析

通过术后第 15 天肿瘤组织 HE 染色、TUNEL 染色和免疫组织化学染色,进一步证明纯镁对肿瘤细胞的抑制作用。HE 染色上可看到植入纯镁的材料周围肿瘤细胞皱缩,细胞核消失。TUNEL 染色

凋亡细胞标记为棕色,纯镁组凋亡细胞比率为平均 9.7%,而钛合金组为 5.3%,差异有统计学意义 ($P<0.05$);免疫组化染色结果显示,植入纯镁小鼠肿瘤组织 CAIX 蛋白表达显著降低 ($P<0.05$),其上游蛋白 HIF-1 α 也有下降,但未达到统计学意义 ($P>0.05$),见图 6。

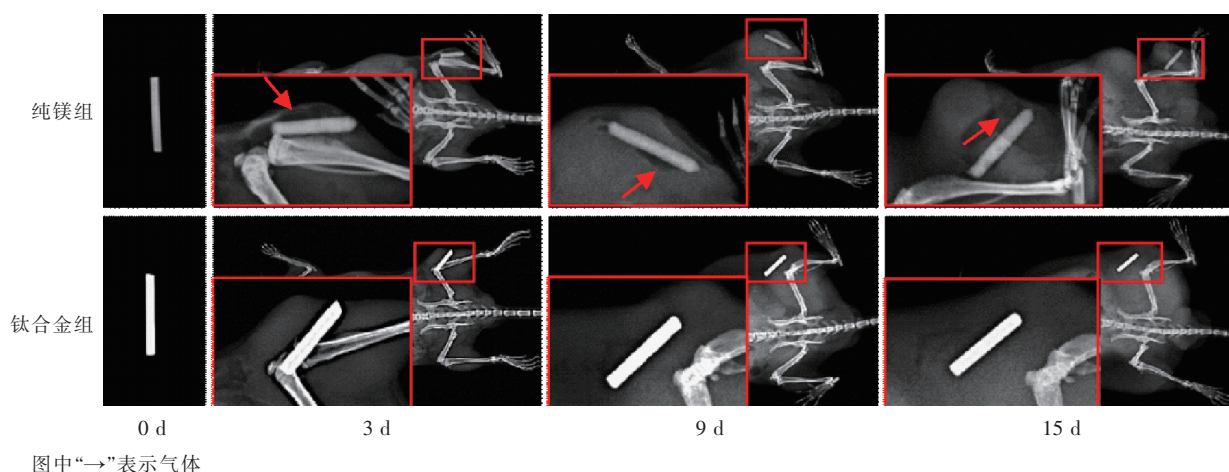
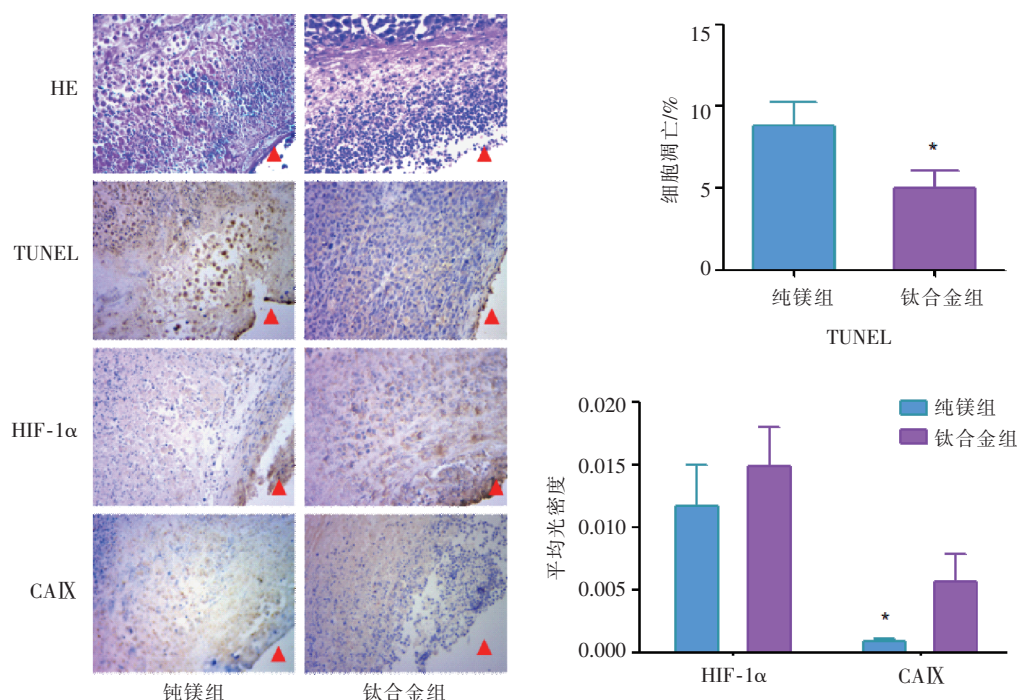


图 5 不同时间点不同材料在小鼠 H22 肿瘤内降解情况



“▲”为金属植入位置; * $P<0.05$

图 6 不同材料对小鼠 H22 细胞凋亡及相关蛋白的影响($\times 100$)

3 讨论

支架内再狭窄已成为目前影响恶性梗阻性黄疸胆道支架植入术后疗效和预后的主要原因,尽管再狭窄原因中良、恶性因素混杂,但恶性肿瘤生长仍然是影响支架远期通畅率和患者预后的主要因

素^[15],尤其是肝细胞癌、胆管癌呈浸润性生长趋势时,往往可很快生长入支架内^[16]。因此,如何预防胆道支架植入术后再狭窄成为临床研究热点。目前研究主要集中在支架材料、覆膜支架、光动力疗法、支架植入术后联合介入治疗及放疗^[15,17]。生物可降

解金属镁在降解过程中被证实具有良好的抗肿瘤性能,但能否抑制肝胆肿瘤尚不清楚。本研究分别采用人胆管癌细胞和 H22 荷瘤小鼠模型,旨在体内、外测试可降解金属镁对肿瘤生长的影响。本实验结果表明,随着纯镁浸提天数增加,其 pH 值逐渐增加(图 1);纯镁浸提液对 RBE 细胞毒性与对照组相比显著增加,随着浸提时间增加,细胞毒性也越来越大(图 2)。有研究证明碱性环境能抑制肿瘤细胞生长,金属镁降解时溶液中主要产物是 $\text{Mg}(\text{OH})_2$,但溶液中 Cl^- 使 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 转换为 MgCl_2 ,溶液中 OH^- 增多,导致溶液中 pH 迅速上升^[18]。Witte 等^[19]研究显示,体内、外金属镁均能显著增加材料周围的碱度,从而抑制在此环境中残存的肿瘤细胞。Wang 等^[13]研究显示 Mg^{2+} 浓度在 50 mmol/L 时,骨肉瘤 U2-OS 细胞于第 7 天相对生长速率(RGR)为 98.6%,并无明显细胞毒性,且其在腐蚀介质环境中的主要降解产物为 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 。Pompa 等^[20]研究表明,金属镁对正常小鼠胚胎成骨细胞前体细胞(MC3T3-E1)毒性处于理想范围内。因此可推测纯镁浸提液能抑制 RBE 增殖,可能与其降解导致浸提液 pH 上升,改变了肿瘤生长的酸性环境有关。肿瘤细胞凋亡调控失调导致的细胞凋亡抵抗(resistance to apoptosis)是肿瘤发生的主要原因之一^[21]。本研究进一步采用流式细胞术体外观察纯镁对 RBE 细胞凋亡的影响,发现纯镁浸提液可导致 RBE 细胞凋亡,凋亡细胞数随着浸提天数增加而增加(图 3),这与前述 RBE 细胞 CCK-8 结果相一致。

本实验结果表明,纯镁与钛合金同时植入小鼠 H22 皮下肿瘤后第 3、6、9、12、15 天,纯镁组肿瘤体积增长更慢(图 4),金属边缘变得模糊,周围有一定的气体产生(图 5),钼靶摄影也观察到体内气体产生。Wang 等^[13]研究显示可降解镁材料降解时产生气泡,不利于肿瘤细胞黏附生长。CAIX 是一种缺氧导致高表达的肿瘤相关蛋白,是 HIF-1 α 下游蛋白,正常组织中几乎不表达,而肿瘤组织中呈高表达。CAIX 参与调节肿瘤细胞增殖、转移和侵袭,并可使肿瘤细胞维持周围微环境弱酸性,适应微环境变化,促进肿瘤侵袭、转移和对放疗的抵抗^[22]。本实验结果显示,纯镁组小鼠肿瘤组织中 CAIX 含量较钛合金组明显降低,其上游蛋白 HIF-1 α 虽有变化,但差异无统计学意义(图 6),这也与浸提液中 pH 值变化相对应。不过还需要进一步实验补充证明这一观点。本研究还观察到植入纯镁的肿瘤细胞凋亡率相比钛合金更高(图 6),进一步证实

可降解金属镁对肿瘤细胞有一定的抑制作用。

综上,本研究表明可降解金属镁是一种具有选择性、有潜力抗肿瘤的胆道支架材料。可降解金属镁在体内腐蚀虽较快,但通过合金化、表面处理和特种加工工艺等方法可有效提升镁合金材料的耐腐蚀性能,满足临床上对其降解率的要求,且研究证明经过微弧氧化处理的纯镁降解速率变慢^[23-24]。然而可降解金属镁与钛合金相比对肿瘤细胞仍有一定毒性作用^[25]。本研究仅探究纯镁与传统钛合金相比对肿瘤的抑制作用,未检测其他镁合金对肿瘤的抑制作用。Qiao 等^[26]研究显示,可降解金属镁植入动物体内肿瘤后对其他脏器并无明显毒性作用。但可降解金属镁抑制肿瘤的机制仍需更多实验研究加以证明。镁基金属材料在抑制肿瘤作用方面,相对于现有钛合金材料有独特优势,有望成为一种可行的胆道支架替代材料。

[参考文献]

- [1] Qin LX, Tang ZY. Hepatocellular carcinoma with obstructive jaundice: diagnosis, treatment and prognosis[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9: 385-391.
- [2] 邢颖,刘洋,张洪义. 肝门胆管癌致梗阻性黄疸的处理策略[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48:642-644.
- [3] Jung C, Lavole J, Barret M, et al. Local therapy in advanced cholangiocarcinoma: a review of current endoscopic, medical, and oncologic treatment options[J]. Oncology, 2019, 97: 191-201.
- [4] Loew BJ, Howell DA, Sanders MK, et al. Comparative performance of uncoated, self-expanding metal biliary stents of different designs in 2 diameters: final results of an international multicenter, randomized, controlled trial[J]. Gastrointest Endosc, 2009, 70: 445-453.
- [5] Okabe Y, Ishida Y, Ushijima T, et al. Technique of reintervention for stent dysfunction in patients with malignant hilar biliary stricture[J]. Dig Endosc, 2013, 25(Suppl 2): 90-93.
- [6] Yang J, Koons GL, Cheng G, et al. A review on the exploitation of biodegradable magnesium-based composites for medical applications[J]. Biomed Mater, 2018, 13: 022001.
- [7] Kamrani S, Fleck C. Biodegradable magnesium alloys as temporary orthopaedic implants: a review[J]. Biometals, 2019, 32: 185-193.
- [8] Wu T, Chen X, Fan D, et al. Development and application of metal materials in terms of vascular stents[J]. Biomed Mater Eng, 2015, 25: 435-441.
- [9] Luffy SA, Wu J, Kumta PN, et al. Evaluation of magnesium alloys for use as an intraluminal tracheal for pediatric applications in a rat tracheal bypass model[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2019, 107: 1844-1853.
- [10] Cao J, Jiang KW, Yang XD, et al. Animal experimental study of biodegradable magnesium alloy stapler for gastrointestinal anasto-

- mosis[J]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2013, 16: 772-776.
- [11] Yuan T, Yu J, Cao J, et al. Fabrication of a delaying biodegradable magnesium alloy-based esophageal stent via coating elastic polymer[J]. Materials(Basel), 2016, 9: 384.
- [12] Li M, Ren L, Li LH, et al. Cytotoxic effect on osteosarcoma MG-63 cells by degradation of magnesium[J]. J Mater Sci Technol, 2014, 30: 888-893.
- [13] Wang Q, Jin S, Lin X, et al. Cytotoxic effects of biodegradation of pure Mg and MAO-Mg on tumor cells of MG63 and KB[J]. J Mater Sci Technol, 2014, 30: 487-492.
- [14] 赵小魁,何保华,邵楠,等. 含锌镁合金对人骨肉瘤 U2OS 细胞株体外增殖的影响[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21: 4769-4774.
- [15] 王蓝博,温锋,郭启勇. 经皮胆道金属支架植入治疗恶性梗阻性黄疸术后支架再狭窄的研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:77-81.
- [16] 谭志刚,郭奕彤. 胆道金属支架再狭窄原因及支架置入的治疗展望[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14:1669-1672.
- [17] 骆永恒,肖恩华,尚全良. 经皮胆道支架置入术支架内再狭窄原因及治疗对策[J]. 实用放射学杂志, 2015, 7:1205-1208.
- [18] Chiche J, Brahimi-Horn MC, Pouyssegur J. Tumour hypoxia induces a metabolic shift causing acidosis; a common feature in cancer[J]. J Cell Mol Med, 2010, 14: 771-794.
- [19] Witte F, Ulrich H, Palm C, et al. Biodegradable magnesium scaffolds: part II: peri-implant bone remodeling[J]. J Biomed Mater Res A, 2007, 81: 757-765.
- [20] Pompa L, Rahman ZU, Munoz E, et al. Surface characterization and cytotoxicity response of biodegradable Magnesium alloys[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2015, 49: 761-768.
- [21] 杨志宏,王智彪. 细胞凋亡信号转导与肿瘤细胞凋亡抵抗机制[J]. 国外医学(肿瘤学分册), 2004, 31:579-582.
- [22] Pastorekova S, Ratcliffe PJ, Pastorek J. Molecular mechanisms of carbonic anhydrase IX-mediated pH regulation under hypoxia[J]. BJU Int, 2008, 101(Suppl 4): 8-15.
- [23] 王金瑞,于良,师建华,等. 新型可降解镁合金胆道支架的体外降解规律及力学性能(英文)[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18:3980-3986.
- [24] 雷宇. 可降解生物医用镁合金材料的研究进展[J]. 有色冶金设计与研究, 2019, 40:5-8.
- [25] Zhang Y, Ren L, Li M, et al. Preliminary study on cytotoxic effect of biodegradation of magnesium on cancer cells [J]. J Mater Sci Technol, 2012, 28: 769-772.
- [26] Qiao S, Wang YJ, Zan R, et al. Biodegradable Mg implants suppress the growth of ovarian tumor[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2020, 6: 1755-1763.

(收稿日期:2020-08-28)

(本文编辑:边 皓)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告