

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.14.041

贫铀的体内外毒性及流行病学研究进展 *

岳永超 李明华 冀楠 王时雨 何炜[△]

(第四军医大学药学院化学教研室 陕西 西安 710032)

摘要: 贫铀在工业和军事中广泛应用,尤其是贫铀武器在战争中的大量消耗,使其化学毒性和放射毒性越来越受到重视。了解贫铀的毒性,对于贫铀防护及解毒药物的研究具有重要意义。本文从细胞、动物、辐射流行病学调查三个层面,对近年来有关贫铀毒性研究的新进展进行了综述。细胞毒性实验探索出了研究贫铀放射毒性新的实验方法及氧化应激损伤可能的分子机制,而动物实验提供了贫铀危害肾脏、骨骼及神经系统等新的研究结果,同时流行病学调查也发现了部分贫铀毒性的阳性证据。

关键词: 贫铀;细胞毒性;动物实验;流行病学

中图分类号: R146;X771 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)14-2784-04

Research Progress of Depleted Uranium Toxicity in Vivo/Vitro and Epidemiology*

YUE Yong-chao, LI Ming-hua, JI Nan, WANG Shi-yu, HE Wei[△]

(Department of Chemistry, School of Pharmacy, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT: The wide applications of depleted uranium (DU) in industry and military, especially many DU weapons were consumed in war, have got more and more attention about its chemical toxicity and radiotoxicity. Understanding the toxicity of DU is significant to the study on the protection and detoxification of it. This paper reviewed the results of the studies on the toxicity of DU from cell, animal and radiation epidemiology in recent years. The cytotoxicity experiments found new method to explore the radiotoxicity of DU, and possible molecular mechanisms of oxidative stress damage. Animal experiments provide new evidences of DU toxicity on the kidney, bone, nerve system and so on. The epidemiological survey also found that some of the positive evidences of DU toxicity.

Key words: Depleted uranium; Cytotoxicity; Animal experiment; Epidemiology

Chinese Library Classification(CLC): R146; X771 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)14-2784-04

前言

贫铀(depleted uranium, DU)是铀浓缩过程中将²³⁵U去除后剩余的部分,指²³⁵U浓度低于0.7%的铀。其放射性较天然铀降低40%,但化学特性与天然铀很接近^[1,2]。贫铀具有高密度(19 g/cm³,是铅的1.68倍)、高硬度、强抗张度及在特定的条件可自燃等物理特性。因此其被广泛应用于医学领域、民用领域及军事领域中。在军事领域,贫铀及其合金被用于制造贫铀弹和防护装甲等。美军在海湾战争、波黑战争及科索沃战争中都曾大量使用贫铀武器。但战后出现的“海湾战争综合征”、“巴尔干综合征”,及战争累及地区儿童出生缺陷及发育异常、肿瘤发生率增加等现象,引起了人们对贫铀毒性的关注^[3]。

前期的研究中,通过细胞实验、动物实验及流行病学调查,研究人员已经对贫铀的毒性有了一定的了解,但研究中仍存在很多的疑惑和不足。近几年,这三方面的研究又有了一些新的发现,本文对这些进展进行了综述。

1 贫铀中毒的机制

贫铀燃烧后形成的氧化铀颗粒,可经呼吸道、消化道、皮肤、伤口等多种途径进入机体血液循环及淋巴系统。被吸收后,铀会参与一系列化学反应,并导致氧化物、过氧化物及碳酸盐的产生^[2],根据化合价及溶解性的不同,产生不同的组织分布^[4],并发挥毒性作用。水溶性的铀大多以六价的 UO_2^{2+} 存在,它们易于与组织和血液中的重碳酸盐和蛋白质形成络合物,主要分布于肾脏和骨骼,而难溶的铀化合物经呼吸道进入后可蓄积在肺泡中,难溶性的四价铀化合物还可在体内水解形成胶体,并分布在肝脏、脾等器官^[5]。

一般认为,贫铀造成的生物损伤主要由其放射性毒性和作为重金属的化学毒性引起。虽然贫铀的放射性较低,但由于其广泛的组织分布(骨、肾、血液及肺等)、长达5000天的消除时间及高辐照线性能量传输,贫铀的放射毒性也应受到关注。贫铀在衰变过程中会持续释放 α 粒子,以及少量 β 射线及 γ 射

* 基金项目:国家十二五重大新药创制项目(2014ZX09J14104-06C)

作者简介:岳永超(1987-),男,硕士研究生,研究方向:辐射防护药物研发,电话:15591802367, E-mail: 465136317@qq.com

[△] 通讯作者:何炜(1972-),女,教授,博士生导师,研究方向:药物化学及辐射防护药物研发,

电话:029-84774470, E-mail: weihechem@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2017-12-21 接受日期:2018-01-29)

线。 α 粒子不能穿透皮肤外层,但它在体内可以对敏感器官造成放射损伤。尤其是溶解性差的贫铀化合物,它们的吸收长达数月甚至几年,长期的蓄积更容易表现出放射毒性。另外有研究认为贫铀衰减过程中会产生放射性较强的氡^[9],也与其放射毒性相关。

化学毒性被认为是贫铀引起机体损伤的主要原因。贫铀的氧化物,尤其是六价的 UO_2^{2+} 与碳酸盐及转铁蛋白、血浆铜蓝蛋白、胎球蛋白 A^[6]等多种蛋白有很强的亲和力,可与这些生物小分子形成稳定的配合物,并干扰它们的代谢。贫铀同时会刺激细胞内氧自由基生成,引起细胞氧化损伤、结构变性、基因突变及代谢障碍等^[7]。大剂量贫铀急性中毒后,动物出现急性肾小管坏死及肾功能衰竭就与其化学毒性密切相关。

在实际中,贫铀染毒后所造成的损伤应是其化学毒性和放射毒性共同作用的结果,但两者单独作用及相互之间的影响仍在研究中。

2 贫铀毒性的细胞学研究

细胞学研究是探索潜在或已知致癌物毒性作用的细胞或分子机制的重要方法。目前,已经有大量关于贫铀细胞毒性的研究,研究方向主要有三方面:贫铀对细胞的毒性影响,贫铀引起细胞凋亡的机制以及贫铀对细胞癌变的影响^[8]。

贫铀具有纺锤体毒剂^[9]和染色体断裂剂^[10]的作用。Holmes 等^[11]用中国仓鼠细胞研究发现, UO_3 沾染 24 h 后,细胞染色体损伤程度及分裂中期损伤细胞数量明显增加,该实验同时发现铀引起染色体畸变的主要类型是染色单体断裂及染色体片段化。微核形成也是贫铀细胞毒性的一个重要特征。Pereira 等^[12]研究了贫铀对斑马鱼胚胎细胞(ZF4)的影响,发现低浓度的铀即可导致明显的双链 DNA 断裂和微核形成,且贫铀会扰乱 DNA 的非同源末端连接修复通路。贫铀还能引起细胞的癌变,Xie 等^[13]研究了贫铀微粒对人肺上皮细胞致癌性转化的影响,将细胞沾染贫铀 24 h 后,细胞失去接触抑制,并呈锚定非依赖性生长,对这种转化细胞株的进一步研究发现,40 %细胞平板效率发生改变,且对贫铀的细胞毒性无反应。细胞遗传学分析显示,53 %的细胞转化株为二倍体表型,表现出与肿瘤表型一致的显著染色体不稳定。

细胞染色体畸变、DNA 损伤、微核形成等改变均被认为与贫铀的放射性密切相关^[8],但以上的研究均未能排除化学毒性的干扰。最近,Miller 等^[14]以非辐射金属镍和铬为对照,分别将贫铀、镍和铬沾染细胞和非沾染细胞邻近培养 4 或 24 小时,结果发现相对对照组,贫铀未沾染细胞与沾染细胞邻近培养后生物学效应发生改变,而镍和铬对照组细胞未发生类似效应,这种“旁效应”的产生证明了贫铀放射毒性的作用。该实验也为研究贫铀的放射毒性提供了一种新的方法。

此外,氧化应激被认为是贫铀化学毒性损伤细胞的重要机制。贫铀的化学毒性可导致细胞内自由基失衡,并损伤 DNA 及细胞膜、干扰细胞信号转导、导致细胞凋亡和炎症反应等^[15],Garmash 等^[16]将铀酰离子与单纯电离辐射刺激产生活性氧族(reactive oxygen species,ROS)情况作对照,发现铀酰离子导致 ROS 的生成受温度影响,且 ROS 的生成及对细胞的损害与铀酰离子浓度无线性关系,但单纯电离辐射刺激 ROS 的生成不

受温度影响,并可产生线性剂量效应。由此证明贫铀刺激产生 ROS 主要是由其化学毒性导致的。同时氧化应激损伤机制的研究也是一个热点。Hao 等^[17]发现贫铀引起的氧化应激可以激活 MC3T3-E1 细胞内 p38 丝裂原活化蛋白激酶通路,影响线粒体功能,增加细胞色素 c 及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 的释放,最终引起细胞凋亡。Zheng 等^[18]研究 H₂S 对肾脏保护作用时发现,贫铀引起的氧化应激能够影响细胞内的 Nrf2 通路及 NF- κ B 通路,干扰细胞抗氧化,加重炎症反应。这些分子机制的研究对于利用抗氧化途径减轻贫铀毒性具有重要意义。

3 贫铀毒性的动物实验研究

贫铀对动物组织和器官的影响已经被大量的实验所证实。被沾染后,动物组织和器官中贫铀浓度均有不同程度增加,解剖、病理、生化指标检测等结果也证明了贫铀对器官功能的损伤,而最近的研究又有了一些新的发现。

肾脏是贫铀主要的排泄器官,同时肾脏也是对贫铀毒性最敏感的器官^[19,20],但贫铀的肾毒性机理还没有得到很清楚的解释。Kitahara 等^[21]通过 X 射线吸收精细结构技术对 Wistar 大鼠铀沾染后肾脏进行研究,发现铀进入肾脏后大多数会以 UO_2^{2+} 的形式集中蓄积到肾小管。同时在整个毒理学阶段,蓄积在肾小管的铀部分仍以 UO_2^{2+} 的形式存在,但部分会转化成其他化学形式,而这部分可能与导致肾功能损伤的氧化应激反应有关。Jim 等^[22]利用激光剥蚀电感耦合等离子体质谱仪定量研究了铀在小鼠肾脏中的分布,实验发现铀在肾脏中的蓄积量与染毒剂量正相关,且肾髓质和皮质中铀浓度更高,提示髓祥降支粗段和髓祥升支粗段及集合管可能是铀肾毒性的靶点。同时这种定量的方法对于研究贫铀在其他器官中的分布也有借鉴意义。

相较于钙离子,铀酰离子与磷酸阴离子的亲和力更强,因而滞留在体内的铀易于蓄积在骨骼中。Bourgeois 等^[23]利用微 X 射线技术研究了铀在大鼠的长骨中的蓄积情况,并发现铀进入大鼠体内后会被优先转运到钙富集区域,继而蓄积在钙化的软骨、松质骨中的新生骨组织、股骨干骺端的骨膜及骨内膜等。此外,在微血管和骨小梁中也发现了大量铀的蓄积。铀酰离子在骨骼中蓄积会影响成骨细胞发育、干扰维生素 D 代谢,并抑制软骨及骨膜成骨,影响骨形成及再建等,最终影响动物的生长发育^[24]。另一方面,蓄积在骨骼中的贫铀持续的释放 α 粒子,也可能导致骨及周围组织癌变。

对贫铀沾染动物大脑的研究发现,贫铀可蓄积在大脑纹状体、脑皮质、海马等部位,通过氧化应激、干扰乙酰胆碱及一元胺等神经递质代谢、影响突触传递等,导致脑自发活动增加、睡眠周期紊乱、记忆力下降、焦虑等神经行为学的损伤,并且发育期大脑比发育成熟大脑更容易受贫铀影响^[25]。但由于贫铀不影响血脑屏障的完整性^[26],其进入脑内的机制一直未研究清楚。Ibanez 等^[27]研究发现大鼠呼吸道暴露于铀环境后,铀能够绕过血脑屏障,通过嗅觉神经的脑脊液直接传递到大脑,鼻粘膜与神经细胞轴突周围可能存在跨细胞膜通道,这可能是贫铀进入大脑的一种途径。

除经呼吸道沉积在肺泡中,贫铀还可经消化道吸收,并影响肝脏、小肠、脑等。2014 年的一项研究^[28]发现,大鼠经饮水摄入 0.2-120 mg/L 不同剂量铀 9 个月后,除了骨和肾脏中铀的蓄

积量呈剂量依赖性增加,染毒大鼠小肠和肝脏出现不同程度炎症细胞浸润,肝脏细胞胞质内气球样变水平亦呈剂量依赖性增加。胆固醇代谢、肝脏中细胞色素 P4503A、胆固醇-7 α 羟化酶含量同时发生改变,证明经胃肠道污染后肝脏和肠道也是铀损伤的靶器官。该实验中还发现铀污染后内嗅皮层中乙酰胆碱酯酶及超氧化物歧化酶减少,而过氧化物酶、谷胱甘肽增加,由此推测铀污染后出现大脑认知功能障碍很可能是由于铀引起脑内氧自由基失衡及氧化应激引起。

4 贫铀毒性的流行病学研究

辐射流行病学调查,尤其是对贫铀污染区居民及退伍军人的随访,对于研究贫铀毒性与健康的关系是很有必要的,但之前这方面的研究,发现的阳性证据并不多,最近的调查有了一些新的发现。

McDiarmid 等^[29]对曾在第一次阿富汗战争中被贫铀武器伤害的 35 名美军士兵 20 多年的健康监测发现,尽管他们没有贫铀相关的临床疾病出现,但他们尿液中铀的含量持续超标,且反映肾小管损害的敏感指标 β 微球蛋白及视黄醇结合蛋白在尿液中含量增加。而此前对巴尔干半岛和海湾战争暴露人群和退伍老兵的调查中,还发现了细胞中出现微核形成和染色体不稳定现象,同时这些地区居民癌症及出生缺陷的发生率有所增加^[1]。

Fister 和 Jovic^[30]对曾于 1999 年遭北约空袭的塞尔维亚布亚诺瓦茨地区的绵羊染色体变异及核型改变进行了研究,他们以未遭贫铀污染的另外两个地区的绵羊为对照,结果发现布亚诺瓦茨地区绵羊的染色体及染色单体出现明显的断裂损伤。

Fathi 等^[31]对海湾战争后,伊拉克地区癌症发生情况进行了调查,发现每年癌症患者人数达到了 7000-8000 人,比战前癌症发病率明显增加,其中乳腺癌、肺癌、白血病及淋巴瘤的发病率高了 2 倍甚至 3 倍。另外,对伊拉克妇女 2000 年至 2009 年乳腺癌发病率的调查发现,战后伊拉克妇女乳腺癌明显增加,从 2000 年的 26.6/100000 上升到 2009 年的 31.5/100000,且其中 33.8% 的患者年龄甚至小于 15 岁^[32]。伊拉克战争中大量贫铀释放造成土壤和水污染很可能是造成肿瘤发病率上升的原因,但是同时也要考虑战争所导致的生活质量下降、医疗服务低下及其他很多的因素对肿瘤的发病率增加的影响。

所以,尽管流行病学调查仍不能确定贫铀对健康的影响,但发现了贫铀污染后一些异常的现象,这可能有助于贫铀毒性的研究。

5 小结与展望

细胞学研究、动物实验及流行病学调查是毒理学研究的重要手段,而对贫铀毒性的了解有助于其防护和解毒的研究。通过以上三方面的研究,目前人们对于贫铀的毒性已经有了一定的认识。细胞学研究发现贫铀可引起 DNA 断裂、染色体畸变及微核形成,同时贫铀还可引起细胞凋亡和癌变等。但对贫铀放射毒性及化学毒性对比研究的文献还比较少,Miller 等^[14]的研究为这方面的工作提供了一种新思路,同时损伤机制分子水平的研究也有必要继续进行。动物实验,发现了贫铀器官毒性的一些新证据,特别是 X 射线吸收精细结构技术、激光剥蚀电感

耦合等离子体质谱仪等新实验设备的运用,更加科学、简便、准确的分析了贫铀器官毒性的影响及机制,也为后续的研究提供了可借鉴的方法。对贫铀的流行病学调查,发现了贫铀污染后一些异常的现象,但还不能完全证明贫铀对机体的损害,这方面的研究还应继续深入。

目前,特效的贫铀解毒药物仍然匮乏,对于贫铀的毒性,仍强调防护重于救治,军事防护、物理防护重于医学防护,因此工业应用及贫铀武器的研制、生产、储存、转运及整个过程中贫铀的毒性应该始终受到重视。同时,对贫铀放射毒性及化学毒性的对比研究、长期毒性的研究、辐射流行病学调查、有效防护措施及特效解毒药物研发等方面,未来还需要科研人员更耐心深入地研究和探索。

参考文献 (References)

- [1] Hon Z, Österreich J, Navrátil L. Depleted uranium and its effects on humans[J]. Sustainability, 2015, 7(4): 4063-4077
- [2] Faa A, Gerosa C, Fanni D, et al. Depleted Uranium and human health [J]. Curr Med Chem, 2017, 24(00): 1-16
- [3] Bleise A, Danesi PR, Burkart W. Properties, use and health effects of depleted uranium (DU): a general overview[J]. J Environ Radioactiv, 2003, 64(2): 93-112
- [4] Fattal E, Tsapis N, Phan G. Novel drug delivery systems for actinides (uranium and plutonium) decontamination agents[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2015, 90: 40-54
- [5] Winde F, Erasmus E, Geipel G. Uranium contaminated drinking water linked to leukaemia-Revisiting a case study from South Africa taking alternative exposure pathways into account [J]. Sci Total Environ, 2017, 574: 400-421
- [6] Basset C, Averseng O, Ferron P, et al. Revision of the Biodistribution of Uranyl in Serum: Is Fetuin-A the Major Protein Target?[J]. Chem Res[J]. Toxicol, 2013, 26(5): 645-653
- [7] 刘洋.铀酰与磷酸化多肽相互作用机理研究[D].南华大学, 2014
Liu Yang. The mechanisms investigation on the interactions of uranium with phosphorylated peptides[D]. University of south china, 2014
- [8] Asic A, Kurtovic-Kozaric A, Besic L, et al. Chemical toxicity and radioactivity of depleted uranium: The evidence from in vivo and in vitro studies[J]. Environ Res, 2017, 156: 665-673
- [9] Lacerte C, Xie H, Aboueiassa AM, et al. Particulate depleted uranium is cytotoxic and clastogenic to human lung epithelial cells [J]. Mutat Res, 2010, 697(1-2): 33-37
- [10] Nriagu J, Nam DH, Ayanwola TA, et al. High levels of uranium in groundwater of Ulaanbaatar, Mongolia [J]. Sci Total Environ, 2012, 414: 722-726
- [11] Holmes AL, Joyce K, Xie H, et al. The impact of homologous recombination repair deficiency on depleted uranium clastogenicity in Chinese hamster ovary cells: XRCC3 protects cells from chromosome aberrations, but increases chromosome fragmentation [J]. Mutat Res, 2014, 762: 1-9
- [12] Pereira S, Camilleri V, Floriani M, et al. Genotoxicity of uranium contamination in embryonic zebrafish cells [J]. Aquat Toxicol, 2012, 109: 11-16
- [13] Xie H, Lacerte C, Thompson WD, et al. Depleted uranium induces neoplastic transformation in human lung epithelial cells[J]. Chem Res

- Toxicol, 2010, 23(2): 373-378
- [14] Miller AC, Rivas R, Tesoro L, et al. Radiation exposure from depleted uranium: The radiation bystander effect [J]. Toxicol Appl Pharm, 2017, 331: 135-141
- [15] Song Y, Salbu B, Teien H, et al. Hepatic transcriptional responses in Atlantic salmon (*Salmo salar*) exposed to gamma radiation and depleted uranium singly and in combination [J]. Sci Total Environ, 2016, 562: 270-279
- [16] Garmash SA, Smirnova VS, Karp OE, et al. Pro-oxidative, genotoxic and cytotoxic properties of uranyl ions [J]. J Environ Radioact, 2014, 127: 163-170
- [17] Hao Y, Liu C, Huang J, et al. Ghrelin protects against depleted uranium-induced apoptosis of MC3T3-E1 cells through oxidative stress-mediated p38-mitogen-activated protein kinase pathway [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 290: 116-125
- [18] Zheng J, Zhao T, Yuan Y, et al. Hydrogen sulfide (H₂S) attenuates uranium-induced acute nephrotoxicity through oxidative stress and inflammatory response via Nrf2-NF- κ B pathways [J]. Chem-Biol Interact, 2015, 242: 353-362
- [19] Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M. Handbook on the Toxicology of Metals[M]. London: Elsevier, 2015: 1307-1345
- [20] 刘玉龙,李明华,孙晓亮,等.贫铀的毒性及解毒促排药物研究进展[J].解放军药学报, 2014, (05): 454-458
- Liu Yu-long, Li Ming-hua, Sun Xiao-liang, et al. Hazards of internal contamination of depleted uranium and progress in uranium chelating and detoxicating agents research [J]. Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2014, (05): 454-458
- [21] Kitahara K, Numako C, Terada Y, et al. Uranium XAFS analysis of kidney from rats exposed to uranium [J]. J Synchrotron Radiat, 2017, 24(Pt2): 456-462
- [22] Jim V, LaViolette C, Briehl MM, et al. Spatial distribution of uranium in mice kidneys detected by laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry[J]. J Appl Bioanal, 2017, 3(3): 43-48
- [23] Bourgeois D, Burt-Pichat B, Le Goff X, et al. Micro-distribution of uranium in bone after contamination: new insight into its mechanism of accumulation into bone tissue [J]. Anal Bioanal Chem, 2015, 407 (22): 6619-6625
- [24] Arzuaga X, Gehlhaus M, Strong J. Modes of action associated with uranium induced adverse effects in bone function and development [J]. Toxicol Lett, 2015, 236(2): 123-130
- [25] Dinocourt C, Legrand M, Dublineau I, et al. The neurotoxicology of uranium[J]. Toxicology, 2015, 337: 58-71
- [26] Lemerrier V, Millot X, Ansoborlo E, et al. Study of uranium transfer across the blood-brain barrier [J]. Radiat Prot Dosimetry, 2003, 105 (1-4): 243-245
- [27] Ibanez C, Suhard D, Tessier C, et al. Intranasal exposure to uranium results in direct transfer to the brain along olfactory nerve bundles[J]. Neuropath Appl Neuro, 2014, 40(4): 477-488
- [28] Dublineau I, Souidi M, Gueguen Y, et al. Unexpected lack of deleterious effects of uranium on physiological systems following a chronic oral intake in adult rat[J]. BioMed Res Int, 2014, 2014: 1-24
- [29] Mcdiarmid MA, Gaitens JM, Hines S, et al. Biologic monitoring and surveillance results for the department of veterans affairs' depleted uranium cohort: Lessons learned from sustained exposure over two decades[J]. Am J Ind Med, 2015, 58(6): 583-594
- [30] Fister S, Jovic S. The frequency of chromosomal aberrations in sheep from the area contaminated by depleted uranium during NATO air strikes in 1999[J]. Nucl Technol Radiat, 2014, 29(1): 88-95
- [31] Fathi RA, Matti LY, Al-Salih HS, et al. Environmental pollution by depleted uranium in Iraq with special reference to Mosul and possible effects on cancer and birth defect rates [J]. Med Confl Surviv, 2013, 29(1): 7-25
- [32] Al-Hashimi MM, Wang XJ. Breast cancer in Iraq, incidence trends from 2000-2009[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(1): 281-286

(上接第 2741 页)

- Wang Lian-dong, Qi Jun, Kong Liang, et al. Reason Analysis and Preventive Measures on Complications of Breast Cancer Operation[J]. Hebei Medicine, 2013, 19(10): 1495-1498
- [24] Zhu H, Peng Z, Dai M, et al. Efficacy and safety of Wuling San for treatment of breast-cancer-related upper extremity lymphoedema: study protocol for a pilot trial[J]. BMJ Open, 2016, 6(12): e012515
- [25] Rauer T, Sproedt J, Gelpke H, et al. Acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie's syndrome) - a rare complication after ablation mammae and direct reconstruction with a free TRAM flap [J]. Handchir Mikrochir Plast Chir, 2014, 46(4): 263-265
- [26] Chirappappa P, Somintara O, Lertsithichai P, et al. Complications and oncologic outcomes of pedicled transverse rectus abdominis myocutaneous flap in breast cancer patients [J]. Gland Surg, 2016, 5(4): 405-415
- [27] Kim M, Shin KH, Jung SY, et al. Identification of Prognostic Risk Factors for Transient and Persistent Lymphedema after Multimodal Treatment for Breast Cancer [J]. Cancer Res Treat, 2016, 48 (4): 1330-1337
- [28] 朱弘艳.乳腺癌术后并发症的预防及处理[J].安徽医药, 2013, 17 (1): 107-108
- Zhu Hong-yan. Prevention and management of postoperative complications of breast cancer[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2013, 17(1): 107-108
- [29] Jinno T, Kurumiya Y, Niwa T, et al. Two Cases of ER-Positive Postmenopausal Breast Cancer That Increased in Size during Neoadjuvant Hormone Therapy [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2016, 43 (13): 2539-2542
- [30] Sharma N, Purkayastha A. Postmastectomy Pain: A Cross-sectional Study of Prevalence, Pain Characteristics, and Effects on Quality of Life[J]. J Midlife Health, 2017, 8(2): 75-83