

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.02.050

肿瘤放化综合治疗中的靶向研究

战凯 姚涓 肖云鹏 于宣 洪梅[△]

(华南农业大学生命科学学院膜蛋白生化实验室 广东 广州 510642)

摘要:放化疗综合应用是癌症治疗中的常用方法。研究表明,放化疗综合应用可以有效地控制杀伤肿瘤,但过程中对正常细胞的毒副作用严重制约着放化疗的剂量和疗效。如何在有效杀伤肿瘤细胞的同时减轻放化疗综合应用中对正常细胞的毒副作用已经成为探索更好的治疗策略的关键。随着研究的不断深入,各种相关的新药和新治疗思路层出不穷,比如针对肿瘤发生及代谢过程的靶向类新药、用于辐射增敏的新的基因靶点等都已进入研究者的视线。另外,近年来关于肿瘤细胞中药物转运蛋白的研究也为综合治疗靶点寻找提供了一定依据。本文根据当前研究现状,着重总结近年来放化疗综合治疗靶向研究在上述几方面的一些新进展。

关键词:综合治疗;放疗;化疗;治疗靶点

中图分类号:R730.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)02-386-03

Targets for Combined Chemoradiation Therapy in Cancer Treatment

ZHAN Kai, YAO Juan, XIAO Yun-peng, YU Xuan, HONG Mei[△]

(Laboratory of Membrane Protein Biochemistry, College of Life Science, South China Agricultural University
Guangzhou, Guangdong, 510642, China)

ABSTRACT: The combination of chemotherapy and radiotherapy is a strategy commonly used for treatment of cancer patients. It can control and eliminate tumor efficiently. However, cytotoxicity to normal cells limits the dose and effectiveness of the combination therapy. Therefore, it becomes an essential issue to develop methods that can reduce cytotoxicity to normal cells while retain the killing effect on malignant cells. In recent years, quite a few novel therapeutics and strategies have been developed and proposed, such as some targeted drugs against the growth and metabolism of cancer cells, gene targets for radiosensitivity. In addition, the research of drug transporters in recent years provides some basis for the searching of therapeutic targets. This paper summarized some new methods and targets that may find some use in the future application of combination therapy.

Key words: Combination therapy; Chemotherapy; Radiotherapy; Therapeutic targets

Chinese Library Classification: R730.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)02-386-03

前言

手术治疗、放射治疗和化学治疗是治疗实体恶性肿瘤的常用手段。在手术后或不能以手术切除的恶性肿瘤的治疗中,往往把放射治疗与化学治疗相结合,以便于更好地控制和杀死肿瘤细胞,达到更理想的治疗效果,相对于单纯的放疗,患者的生存期有所延长。无论是放射治疗还是化学治疗,在杀死肿瘤细胞的同时,都难以避免伤害到正常的组织和细胞,产生较大的毒副作用,因而制约了放疗和化疗中施用的剂量,以至无法达到预期的疗效^[1,2]。此外,放疗化疗结合使用过程中,肿瘤细胞产生耐药性的问题也有诸多报道^[3,4],其中一个重要因素可能是由于受照射肿瘤细胞中外排转运蛋白表达量的提高^[5,7]。近年来,改变化疗药物的输送方式以降低其毒副作用,以及增加放疗敏感性的新靶点等新技术得到了长足的发展,将在减少综合治疗所带来的毒副作用的同时,起到提高放化疗综合治疗的效果,已成为探索更好的治疗策略的关键。

1 综合治疗的优势

放化疗结合的可行性和优势已经在众多临床研究实践中得到证明,且疗效显著。在细胞周期中,辐射杀伤癌细胞的作用点为 G₂M 及 G₁ 后期,处与 S 期的细胞对辐射具有抗性。相对而言,化学药物的主要作用点为 S 期,一些药物如核苷类似物氟达拉滨、吉西他滨等就是以处于 S 期的细胞为作用目标的,因此两者可互为补充,更好地控制杀灭癌细胞^[8]。另一方面,肿瘤细胞存在异质性,并且还有乏氧细胞存在,该现象会影响放疗的敏感性^[9],使用化学药物则可以增加放疗治疗的敏感性。此外,癌症的化学治疗一般情况下为全身用药,可治疗广泛播散性或本身即为多发性的肿瘤,而放射治疗则可进行局部定位,发挥控制和杀死处于特定部位肿瘤细胞的作用^[10]。当病例选择合适时,两者联用可以使病人长期无瘤生存^[11-13]。

2 综合治疗的局限

虽然放化疗综合应用已经展现出多方面的优势,但在治疗过程中依然存在局限。首先,二者只是相互补充促进,放射治疗并不能减轻化学治疗的毒性作用,化学治疗也无法减轻放射治疗所产生的损伤。大部分化学药物通过肠胃道吸收,容易造成对这些器官组织的不良影响,而放射治疗过程也会损伤这些部

作者简介:战凯(1987-),男,硕士研究生,主要研究方向:辐射对膜蛋白的效应和作用机制,E-mail: zhankai7777@163.com

[△] 通讯作者:洪梅,女,教授,主要研究方向:膜蛋白生物化学,
E-mail: mh2788@scau.edu.cn

(收稿日期:2013-03-08 接受日期:2013-03-30)

位,因此综合治疗后往往并放射食管炎以及食欲下降、恶心、呕吐、腹痛、腹泻或便秘等诸多毒副作用,从而使综合治疗时放射治疗的剂量受到很大限制,难以达到期望的疗效^[1,14]。化学药物作用于全身,会造成机体免疫力和某些器官严重受损,使结合放疗时所能选取的剂量和放射野受到限制,二者结合时往往需要选择对放射治疗目标器官毒性较小的化疗药物,也会影响化疗的疗效^[2,15,16]。放射治疗还可能使肿瘤细胞中的药物转运蛋白表达发生变化,影响化学药物在肿瘤细胞中的积累,导致肿瘤细胞产生抗药性^[5-7]。

3 综合治疗的靶向研究

3.1 改变化疗药物的输送方式以降低其毒副作用

化学药物对机体的毒副作用往往限制了其剂量的使用,无法到达预期效果,传统策略是将化疗药物和其他非抗癌药物联用,以缓解药物毒副作用,但是这种做法并不能从根本上解决化疗毒副作用对疗效的影响。近年为降低化疗药物毒副作用的一个热点是研制将化学药物定向输送的靶向制剂。靶向制剂是指一类能够携带药物,并通过自身特点使药物浓集于靶器官、靶组织、靶细胞且疗效高、毒副作用小的靶向给药系统,如脂质体、毫微粒、毫微球、乳剂等。脂质体是一种由排列有序的脂质双分子层组成的多层微囊,具有类似生物膜的近晶型液晶结构,作为治疗癌症药物的载体具有多个优势:可减轻被包裹药物的毒性,或改变药物的分布,有效延长药物在体内的停留时间,减少清除率等。研究发现脂质体不仅仅可用来包裹药物,还可包裹以某些癌细胞基因为目标靶点的 RNA 类物质。例如, Liu 等把能使血清铁蛋白基因沉默的 siRNA 包裹在脂质体内导入细胞,成功的使血清铁蛋白表达沉默,使肿瘤细胞的耐药性明显降低,促进化疗药物充分发挥疗效^[18]。Villares 等将能够使凝血酶受体(PAR-1)基因沉默的 siRNA 包裹于脂质体内导入肿瘤细胞,有效阻断了 PAR-1 的作用,抑制了肿瘤细胞的代谢与肿瘤组织的生长^[19]。其他如毫微粒、毫微粒和乳剂等也被广泛用于抗癌药物载体,靶向输送抗癌药物^[20]。

除了载体类的靶向药物,抗体类的靶向药物也同样引起研究者的关注。单克隆抗体连接抗癌药物制造“生物导弹”的治疗策略早已用于临床实践。随着人们对肿瘤发生机制的不断深入了解,抗体类药物已经不仅仅是简单地作为运送抗癌药物的工具。已发现的肿瘤细胞表面的某些与其生长增殖相关的受体,可作为新一代抗体类药物的靶点,通过抗体与这些受体特异性结合,可阻断其信号通路,从而更加高效、特异地杀死肿瘤细胞。如与表皮生长因子受体(EGFR)特异性结合的西妥昔单抗、帕尼单抗,能够与人血管内皮生长因子(VEGF)结合并阻断其生物活性的贝伐单抗以及用于乳腺癌治疗的以 HER2/neu 受体作为目标靶点的曲妥珠单抗等都是已用于临床治疗的该类抗体^[21-24]。研究还发现,针对多个靶点目标的抗体类药物有可能提高肿瘤治疗的效果。例如, Hurwitz 等在小鼠体内针对一种被称作 DT-IgG 的抗体进行了研究。该种抗体可同时与 EGFR 和 VEGF 结合并阻断二者作用。与西妥昔单抗和贝伐单抗相比,DT-IgG 有与西妥昔单抗相似的血药吸收速率($t_{1/2}$:1.7 vs. 1.5 天),其血药吸收速率远高于贝伐单抗($t_{1/2}$:6 天),DT-IgG 具有更大的表观分布容积(DT-IgG>西妥昔单抗>贝伐单抗)。

相对于西妥昔单抗和贝伐单抗,DT-IgG 达到对肿瘤的 50 % 的抑制效果所需要的血药浓度较低,虽然其抑制效果不如西妥昔单抗与贝伐单抗共同使用,但可通过提高其剂量以达到与这两种药物联用相类似的效果。该类药物的优势在于可克服几种药物联用时出现的由于药物动力学差异所引起的剂量问题,减少病人的用药频率,更好地控制血药浓度^[25]。一项结合西妥昔单抗和辐射治疗头颈部鳞状细胞癌病人的临床试验表明,两者结合与仅进行辐射治疗相比,患者的五年存活率有显著的提高(45.6 % vs 36.4 %),因此抗体药物与辐射结合治疗是头颈部鳞状细胞癌患者的一个重要的治疗选择^[26]。此外,单抗药物还可以与放射性物质相结合,向肿瘤细胞或组织局部性、特异地进行辐射治疗,如治疗非霍奇金淋巴瘤的替伊莫单抗、托西莫单抗等^[27]。

3.2 增加放疗敏感性的新靶点

近年来,对肿瘤辐射敏感性的细胞和分子生物学研究表明,放射治疗主要是引起癌细胞中与 DNA 损伤修复以及细胞凋亡相关的基因、蛋白质的改变,从而启动肿瘤细胞凋亡过程以达到治疗效果。已有多报道,一些调控 DNA 双链断裂后修复、控制细胞周期及促进凋亡有关基因的缺失或变异,可导致了细胞辐射敏感性的改变,这类基因可作为增强肿瘤细胞对放疗敏感性的目标^[28,29]。相对于传统增敏剂而言,以这类目标作为靶点的药物毒副作用更小,增敏效果更加显著。目前研究得比较深入的是以重要的 DNA 双链断裂修复蛋白 DNA 依赖性蛋白激酶(DNA protein kinase, DNA-PK)作为靶点的辐射增敏作用。研究发现,DNA-PK 和另一 DNA 损伤修复相关蛋白—多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 (poly (ADP-ribose) polymerase, PARP-1)的抑制剂均可有效抑制对辐射所导致的 DNA 损伤的修复,造成细胞毒性^[30]。DNA-PKcs 是 DNA-PK 全酶的催化亚基。Kon 等将带有靶定 DNA-PKcs 基因的 ShRNA 的腺病毒导入人体结肠癌细胞,当该 ShRNA 有高表达时,同时进行辐射处理对肿瘤细胞生长的抑制作用较之 ShRNA 无表达的对照有显著提高^[31]。其他与 DNA 损伤修复相关的基因,如 ATM, XR-CC1, NBS1, DNA 连接酶 IV 等,也有可能开发成为辐射增敏的分子目标^[31]。

3.3 抑制肿瘤细胞中的外排转运蛋白

多种肿瘤细胞中均存在外排转运蛋白,如 ABC 转运蛋白家族的 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp),多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated protein, MRP),乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)等的表达。外排转运蛋白可以将抗癌药物从细胞内外排至胞外,从而降低细胞内药物的含量,对肿瘤细胞起保护作用。研究发现,辐射处理会导致肿瘤细胞中外排转运蛋白表达量提高。如 Hennessy 等研究发现,经过 8 个月共 37.5 Gy 辐射处理的小细胞肺癌细胞系 H69 产生了对多种药物具有抗性的细胞亚系 H69/R38,对顺铂、道诺霉素等药物的耐受性均有不同程度的提高,该现象是由于多药耐药相关蛋白 MRP1 和 MRP2 以及拓扑异构酶 II alpha 表达量的升高所致^[32]。经过分次辐射后乳腺癌细胞系和结肠癌细胞系中 P-糖蛋白和多药耐药相关蛋白 MRP1 的表达水平都有明显上升,与未经照射的细胞相比,受辐射的细胞对顺铂、亚德里亚霉素和苯达莫司汀的抗性有明显提高^[6]。刘宇等针对 48 名初

治的鼻咽鳞癌患者研究发现, 鼻咽鳞癌组织在放射治疗前 P-糖蛋白阳性表达率为 18.75 % (9 / 48), 放射治疗后 P-糖蛋白阳性表达率为 75.00 % (36 / 48), 显示放射治疗明显地诱导或加强鼻咽鳞癌组织中 P-糖蛋白表达^[33]。因此, 如在放化综合治疗时有特异性地对这些外排转运蛋白进行抑制, 可望提高药物在肿瘤细胞中的累积量, 减小抗性, 提高药物治疗的效果^[6]。作为 P-糖蛋白抑制剂的盐霉素可以抑制乳腺癌细胞 Hs578T 和 MCF-7 中的药物外排作用, 还可增加细胞中的 DNA 损伤, 提高辐射敏感性, 因此盐霉素在放化综合治疗中具有一定的开发前景^[34]。

4 小结及展望

放化疗综合应用是治疗恶性肿瘤的重要手段, 但是该过程中对正常细胞的毒副作用是制约疗效的一个重要因素, 为了克服这种局限, 基于细胞学与分子生物学研究结果, 研究者们提出了多个新的目标性更强的靶向治疗策略。相比于传统的综合治疗手段, 这些方法具有目标性强、毒副作用低、对肿瘤细胞杀伤作用更强等优点。但是, 其中的许多靶向治疗研究仍然处于起步阶段, 如药物转运蛋白, 由于其在肿瘤细胞中的表达, 有可能作为放化疗综合治疗中药物设计的新靶点, 但其所涉及的机理和其作为临床实践的可行性, 仍需要进一步的更深入的研究。

参考文献(References)

- [1] Bruheim K, Guren MG, Skovlund E, et al. Late side effects and quality of life after radiotherapy for rectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(4): 1005-1011
- [2] Fabbrocini G, Cameli N, Romano MC, et al. Chemotherapy and skin reactions[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31: 50
- [3] 王辉, 王若雨. 放射与肿瘤多药耐药性研究的现状 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2006, 15(3): 221-224
Wang Hui, Wang Ruo-yu. Current research on radiation and tumor multidrug resistance[J]. *Chin J Radial Onc*, 2006, 15(3): 221-224 (In Chinese)
- [4] Hill BT. Interactions between antitumour agents and radiation and the expression of resistance[J]. *Cancer Treat Rev*, 1991, 18(3): 149-190
- [5] Wang Y, Chen QF, Jin S, et al. Up-regulation of P-glycoprotein is involved in the increased paclitaxel resistance in human esophageal cancer radioresistant cells [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2012, 47(7): 802-808
- [6] Bottke D, Koychev D, Busse A, et al. Fractionated irradiation can induce functionally relevant multidrug resistance gene and protein expression in human tumor cell lines [J]. *Radiat Res*, 2008, 170(1): 41-48
- [7] Hill BT, Moran E, Etievant C, et al. Low-dose twice-daily fractionated X-irradiation of ovarian tumor cells in vitro generates drug-resistant cells overexpressing two multidrug resistance-associated proteins, P-glycoprotein and MRP1[J]. *Anticancer Drugs*, 2000, 11(3): 193-200
- [8] Hoppe RT and Phillips TL. Leibel and Phillips textbook of radiation oncology[M]. Philadelphia: Elsevier Inc, 2010
- [9] Brown JM, Diehn M, Billy WL. Stereotactic ablative radiotherapy should be combined with a hypoxic cell radiosensitizer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(2): 323-327
- [10] Kerst JM, Moonen LM, Graafland NM, et al. The role of chemotherapy and radiotherapy in the treatment of penile cancer[M]. *Textbook of Penile Cancer*, 2012: 259-272
- [11] Lin JC, Jan JS, Hsu CY. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(4): 631-637
- [12] Stahl M, Walz MK, Stuschke M. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(6): 851-857
- [13] Nam H, Park W, Huh SJ. The prognostic significance of tumor volume regression during radiotherapy and concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer using MRI[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 107(2): 320-325
- [14] Schiff E and Ben EA. Complementary therapies for side effects of chemotherapy and radiotherapy in the upper gastrointestinal system [J]. *Eur J Integr Med*, 2011, 3(1): 11-16
- [15] Kong FM, Ritter T, Douglas JQ, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(5): 1442-1457
- [16] Christie D, Dear K, Le T, et al. Limited chemotherapy and shrinking field radiotherapy for osteolymphoma (primary bone lymphoma): results from the Trans-Tasman radiation oncology group 99.04 and Australasian leukaemia and lymphoma group LY02 prospective trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(4): 1164-1170
- [17] Bentzen SM, Harari PM, Bernier J. Exploitable mechanisms for combining drugs with radiation: concepts, achievements and future directions[J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2007, 4(3): 172-180
- [18] Liu XL, Madhankumar AB, Becky SW, et al. Heavy chain ferritin siRNA delivered by cationic liposomes increases sensitivity of cancer cells to chemotherapeutic agents[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(6): 2240-2249
- [19] Villares GJ, Zigler M, Wang H, et al. Targeting melanoma growth and metastasis with systemic delivery of liposome-incorporated protease-activated receptor-1 small interfering RNA [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(21): 9078-9086
- [20] Davis ME, Chen ZG, Shin DM. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(9): 771-782
- [21] Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(14): 1408-1417
- [22] Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28): 4733-4741
- [23] Merla A and Goel S. Novel drugs targeting the epidermal growth factor receptor and its downstream pathways in the treatment of colorectal cancer: a systematic review[J]. *Chemother Res Pract*, 2012, 2012: 387172

- [22] Zhang Peng, Wang Wen, Hang Li, et al. An experimental study of effects of intratumoral injection of arsenic trioxide-poloxamer 407 on nude mice transplants of human hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Clinical Oncology, 2009, 14(4): 293-296(In Chinese)
- [23] Bao Wen-jing, Feng Jue-ping, Li Min, et al. Study on the proliferation and apoptosis by combining arsenic trioxide with oxaliplatin in HepG2 Cells in vitro [J]. Chin Hosp Pharm, 2009, 29(20): 1761-1764(In Chinese)
- [24] Wu Xing-Jun, Cui Lin, Liu Jian-jun, et al. Effects of Combination of Arsenic Trioxide and Oxaliplatin on Viability of Hepatocellular Carcinoma Cell Line HepG2 in Vitro [J]. The Practical Journal of Cancer, 2010, 25(4): 333-336(In Chinese)
- [25] Zhang Xia, Tao Xiao-hong, Yang Yong-zhi. Effect of combination of curcumin and arsenic trioxide on proliferation of human hepatocellular carcinoma[J]. Chongqing Medicine, 2004, 3(4): 584-586(In Chinese)
- [26] He Fang, Zeng Wen-ting, Shen Hao-xian. Effect of Ginsenoside Rg3 Combined with Arsenic Trioxide on Tumor MVD and PCNA in Human Hepatic Carcinoma in Nude Mice [J]. J Henan Univ Sci Tech (Med Sci), 2007, 25(3): 167-170(In Chinese)
- [27] He Fang, He Li. Combined Effect of Arsenic Trioxide and Ginsenoside Rg3 on the Induction of Apoptosis of Hepatoma Cells [M]. Journal of Tropical Medicine, 2009, 9(1): 29-31(In Chinese)
- [28] Wu Hong-xia, Zhou Yan, Yu Zhi-Jian, et al. Study on synergetic anti-cancer effects with arsenic trioxide and 10-hydroxycamp to thecine in hepatocellular[J]. Chinese Clinical Oncology, 2007, 12(6): 413-416(In Chinese)
- [29] Zhou Yan, Yu Jia-wei, Wu Hong-yan, et al. Anti-cancer effects with arsenic trioxide and 10-hydroxycamp to thecine in hepatocellular SMMC-7721[J]. Shandong Hosp Pharm, 2009, 49(51): 49-51(In Chinese)

(上接第 388 页)

- [24] Nahta R and Esteva FJ. HER-2-targeted therapy: lessons learned and future directions[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(14): 5078-5084
- [25] Hurwitz SJ, Zhang HZ, Yun SJ, et al. Pharmacodynamics of DT-IgG, a dual-targeting antibody against VEGF-EGFR, in tumor xenografted mice[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2012, 69(3): 577-590
- [26] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(1): 21-28
- [27] Jacene HA, Filice R, Kasecamp W, et al. Comparison of 90Y-ibritumomab tiuxetan and 131I-tositumomab in clinical practice[J]. J Nucl Med, 2007, 48(11): 1767-1776
- [28] Sakata K, Someya M, Matsumoto Y, et al. Ability to repair DNA double-strand breaks related to cancer susceptibility and radiosensitivity[J]. Radiat Med, 2007, 25(9): 433-438
- [29] Vens C and Begg AC. Targeting base excision repair as a sensitization strategy in radiotherapy[J]. Semin Radiat Oncol, 2010, 20(4): 241-249
- [30] Veuger SJ, Curtin NJ, Richardson CJ, et al. Radiosensitization and DNA repair inhibition by the combined use of novel inhibitors of DNA-dependent protein kinase and poly (ADP-ribose) polymerase-1 [J]. Cancer Res, 2003, 63(18): 6008-6015
- [31] Kon T, Zhang X, Huang Q, et al. Oncolytic virus-mediated tumor radiosensitization in mice through DNA-PKcs-specific shRNA [J]. Transl Cancer Res, 2012, 1(2): 4-14
- [32] Henness S, Davey MW, Harvie RM, et al. Fractionated irradiation of H69 small-cell lung cancer cells causes stable radiation and drug resistance with increased MRP1, MRP2, and topoisomerase IIalpha expression[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(3): 895-902
- [33] 刘宇, 张幸平, 陈鸿雁, 等. 放射治疗对鼻咽鳞癌 P 糖蛋白的影响 [J]. 重庆医科大学学报, 2004, 29(6): 786-788
Liu Yu, Zhang Xing-ping, Chen Hong-yan, et al. Effect of radiotherapy on P-glycoprotein expression in nasopharyngeal squamous carcinoma[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2004, 29(6): 786-788 (In Chinese)
- [34] Kim WK, Kim JH, Yoon K, et al. Salinomycin, a P-glycoprotein inhibitor, sensitizes radiation-treated cancer cells by increasing DNA damage and inducing G2 arrest[J]. Invest New Drugs, 2012, 30(4): 1311-1318