

# 反义 RNA 与肝癌的研究进展

吕 贝<sup>1,2</sup> 综述, 李华玲<sup>1</sup>, 崔恒宓<sup>2</sup> 审校

**摘要** 反义 RNA 是一类能与特异性 mRNA 互补并从翻译、转录或转录后水平上高度特异地抑制靶基因表达的 RNA 分子。肝癌是全球最常见且致命的恶性肿瘤。肝癌组织的无限增殖、侵袭转移、放化疗耐受等能力成为其无法治愈并不断恶化的重要原因。反义 RNA 在肝癌肿瘤中异常表达, 肿瘤的恶性表型维持需要众多反义 RNA 的参与。近年来, 利用反义 RNA 技术治疗恶性肿瘤已经成为了一个新的研究方向, 本文对这一技术治疗肝癌进行了综述。

**关键词** 肝癌; 反义 RNA; 研究进展

**中图分类号** Q 3-05

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2017)04-0618-04

**doi:** 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.04.036

## 反义 RNA (antisense RNA) 是一类小分子转录

2016-12-01 接收

**基金项目:** 国家自然科学基金 (编号: 81372237、81671056、91540117); 国家重点研发计划 (编号: 2016YFC1303604)

**作者单位:** <sup>1</sup> 扬州大学医学院生物化学教研室, 扬州 225001

<sup>2</sup> 扬州大学表观遗传学及表观基因组学研究所, 扬州 225009

**作者简介:** 吕 贝, 女, 硕士研究生;

李华玲, 女, 副教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: 2274292599@qq.com;

崔恒宓, 男, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: hmcul@yzu.edu.cn

物, 其能通过抑制靶 RNA 来达到调节或封闭某个基因的表达<sup>[1]</sup>。反义 RNA 最早显示于原核生物, 随着科技的不断提高, 反义 RNA 技术得到了很好的完善和发展, 并在肿瘤治疗中得到了充分的利用。

肝癌是五大常见癌症之一, 并且其死亡率在全球范围内排名第二<sup>[2]</sup>。近 20 年来, 治疗肝癌和其他肿瘤多采用手术、化疗和中西医结合治疗。随着分子生物学各方面的不断完善, 反义 RNA 基因治疗已经成为一种可特异性阻断或调节致病基因表达的手段, 在各种疾病治疗中具有广阔的发展前景, 并成为肝癌治疗的新方法。

## 1 反义 RNA 作用机制

反义 RNA 通过碱基互补配对特定的 RNA 来发挥封闭、抑制靶基因表达的功能。反义 RNA 的作用位点主要有: ① mRNA 5'端非翻译区, 包含 SD 序列和核糖体联合位点; ② mRNA 5'端编码区, 主要是起始密码 AUG; ③ mRNA 5'端帽子构成位点; ④ 前 mRNA 外显子与内含子结合部; ⑤ mRNA ployA 构成位点。反义 RNA 通过作用以上位点发挥抑制基因表达的作用。其作用机制包括: ① 在复制水平上与引物前体 RNA 结合, 抑制 DNA 复制, 控制 DNA 复制效率; ② 在转录水平上与 mRNA 5'端结合以防止一个完整的 RNA 结合转录; ③ 在翻译水平上与

lated by a phosphorylation-acetylation switch [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(14): 3029-37.

[18] Krömer O H, Heinzel T. Phosphorylation-acetylation switch in the regulation of STAT1 signaling [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 315(1-2): 40-8.

[19] Krömer O H, Knauer S K, Greiner G, et al. A phosphorylation-acetylation switch regulates STAT1 signaling [J]. *Genes Dev*, 2009, 23(2): 223-5.

[20] Tai D J, Hsu W L, Liu Y C, et al. Novel role and mechanism of protein inhibitor of activated STAT1 in spatial learning [J]. *EMBO J*, 2011, 30(1): 205-20.

[21] Li J, Chen F, Zheng M, et al. Inhibition of STAT1 methylation is involved in the resistance of hepatitis B virus to interferon alpha [J]. *Antiviral Res*, 2010, 85(3): 463-9.

[22] Anstee Q M, Day C P. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in

liver disease: a review of current evidence and clinical utility [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(5): 1097-109.

[23] Bing Y, Zhu S, Yu G, et al. Glucocorticoid-induced S-adenosylmethionine enhances the interferon signaling pathway by restoring STAT1 protein methylation in hepatitis B virus-infected cells [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(47): 32639-55.

[24] Skaug B, Chen Z J. Emerging role of ISG15 in antiviral immunity [J]. *Cell*, 2010, 143(2): 187-90.

[25] Li L, Lei Q S, Zhang S J, et al. Suppression of USP18 potentiates the anti-HBV activity of interferon alpha in HepG2.2.15 cells via JAK/STAT signaling [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0156496.

[26] Dill M T, Makowska Z, Duong F H. Interferon-γ-stimulated genes, but not USP18, are expressed in livers of patients with acute hepatitis C [J]. *Gastroenterology* 2012, 143(3): 777-86.

靶 mRNA 非翻译区(包括 SD 序列) ,或者与 mRNA 编码区(主要是 AUG 或 ATG) 结合 ,直接或间接抑制翻译的发生<sup>[3]</sup>。

## 2 反义 RNA 在肝癌研究中的应用

尽管肝癌的治疗首选化疗或手术等方法 ,但其预后仍不理想。近几年来 ,肝癌出现了新的治疗方法 ,包括介入治疗<sup>[4]</sup>、内分泌治疗<sup>[5]</sup>、生物治疗<sup>[6]</sup>、基因治疗<sup>[7]</sup>等。基因治疗中的反义 RNA 技术成为了人们关注的焦点 ,在肝癌的研究中 ,反义 RNA 治疗的关键在于选择对肿瘤有治疗作用的靶 RNA。因此 ,本文对可作为肝癌肿瘤反义治疗的候选靶标 RN 进行了阐述 ,大致分为以下几个方面。

### 2.1 抑制肝癌肿瘤生长增殖 癌基因激活或抑癌基因活性降低导致肿瘤失控性生长 ,同时促凋亡基因表达量减少和抗凋亡基因表达量增加也影响着细胞正常代谢。目前 ,在肝癌中 ,反义 RNA 抑制肿瘤生长和增殖的研究有多种。

#### 2.1.1 癌基因 癌基因是人体或者动物固有的一类引起细胞癌变的基因。就目前对癌基因的研究尚有争议 ,有些人认为其是肿瘤研究中的重要突破。癌基因分为病毒癌基因和细胞癌基因 ,下面就这两类癌基因的治疗设计做一个阐述。

##### 2.1.1.1 细胞癌基因 *c-myc* 重要的原癌基因之一 ,在细胞癌变过程中发挥着非常重要的作用。*c-myc* 基因的高度表达与恶性肿瘤的产生与发展密切相关。Yuan et al<sup>[8]</sup>用脂质体介导的 *c-myc* 基因反义硫代寡核苷酸 (antisense oligodeoxynucleotide , ASODN) 和 5-氟尿嘧啶 (5-Fluorouracil , 5-Fu) 分别处理肝癌细胞 HepG2 结果表明: *c-myc* ASODN 和 5-Fu 在体外均下调了 *c-myc* 的表达 ,细胞生长受到抑制 ,*c-myc* ASODN 转染 HepG2 细胞后 ,可以显示对细胞的抑制作用呈明显的时间性和剂量依赖性; 5-Fu 在 10 $\mu\text{mol/L}$ 时肝癌细胞凋亡增加。二者共同使用时 ,细胞凋亡的协同作用较为明显。为临床原发性肝癌的化疗提供了十分重要的指导方向。

DNA 聚合酶  $\delta$  催化亚基基因( DNA polymerase delta catalytic subunit gene1 , *POLD1*) 是一种非常重要的调控因子 ,其可以调控 DNA 异常复制 ,从而使细胞恶性增殖。*POLD1* 的表达是由许多细胞周期相关蛋白共同调节 ,所以大部分都是从间接的角度调控 *POLD1* 基因从而达到抑制肿瘤生长的目的 ,而吴琼等<sup>[9]</sup>从直接的角度研究了 *POLD1* 表达受到抑制后对肿瘤生长的抑制作用。其将 *POLD1* 反义

RNA 表达载体转染到 SMMC-7721 实验组细胞增殖受到了明显的抑制 ,*POLD1* 的 mRNA 和蛋白表达水平均显著降低。这个现象提示: *POLD1* 可能成为临床上基因治疗肝癌的新思路。

#### 2.1.1.2 病毒癌基因 *survivin* 是一种凋亡抑制因子并且其功能特别复杂 ,其与肿瘤的增殖分化及浸润转移密切相关。近年来 ,有关的研究<sup>[10-11]</sup> 结果已经证实 *survivin* 是肝癌发病及影响预后的重要癌基因。吴风云等<sup>[12]</sup> 将聚乙烯亚胺携带的 *survivin* 反义核酸转染至 SMMC-7721 细胞中 ,并建立了腋下移植瘤和腹水瘤模型。结果表明: 浓度为 0.75 $\mu\text{mol/L}$ 时 ,不同的时间段都对细胞有明显的抑制作用。肝癌腋下移植小鼠中联合用药组( 5-Fu + PEI-ASODN) 的瘤体积、瘤重发热移植程度最为明显。结果表明 , PEI-ASODN 在抑制肿瘤细胞增殖的同时还能提高 5-Fu 的作用。此研究对增强化疗药物的疗效有积极的意义。

#### 2.1.2 抑癌基因 野生型 p53 基因具备抑制癌细胞生长的重要功能 ,如调节细胞增殖周期和诱导细胞凋亡等。盖晓东等<sup>[13]</sup> 将 p53 反义 RNA 表达载体成功转染至 Bel-7402 细胞系中 ,研究显示: 反义转染组细胞生长受到明显抑制 ,流式细胞仪结果显示: 转入 pCR3.1-p53 ( AS) 的细胞部分受阻于 G0/G1 期 ,有向正常方向逆转的迹象。此研究为肝癌基因的治疗提供了新思路。

*WT1* 基因位于 11 号染色体 ,其与 *IGF-II*、*IGF-IR*、*c-myc*、*bcl-2* 等基因的调节有关 ,并具有转录调控 ,参与 RNA 代谢等功能<sup>[14-15]</sup>。Lv et al<sup>[16]</sup> 运用定量实时 PCR 和 Western blot 等方法来分析肝癌组织中 *WT1* 和 *WT1-AS* 表达及调控的关系。研究<sup>[17]</sup> 显示: *WT1-AS* 的表达与肝癌肿瘤组织 *WT1* 表达呈负相关性; *WT1-AS* 使得 *WT1* 表达下调 ,从而通过抑制 JAK/STAT3 信号通路来使细胞凋亡; 同时 *WT1-AS* 也能够逆转 *WT1* 介导的抗性毒素 ,在肝癌的化疗方面起到了很好的作用 ,并且在浆液性卵巢癌中 ,其不仅可以作为一个诊断标准 ,还可用于预后标记。

#### 2.1.3 过量表达的相关酶类基因 细胞无限增殖的关键因素是端粒酶的激活。一般正常体细胞无端粒酶活性 ,而 90% 恶性肿瘤中能够检测出端粒酶活性 ,因而端粒酶成为肿瘤治疗的新靶点。姜雅堃等<sup>[18]</sup> 以逆转录病毒为载体 ,将正、反义 hTR 成功转染到人肝癌 Bel-7402 细胞系。结果表明: 反义转染组 *Bcl-2* 的 mRNA 和蛋白表达水平明显降低 ,而 p53、Bax 则明显升高。然而 ,反义端粒酶 RNA 是通

过何种途径改变这 3 者的表达水平有待进一步研究。

鸟氨酸脱羧酶( ornithine decarboxylase ,ODC) 在肿瘤中表达量偏高,其与胃癌、大肠癌、乳腺癌等恶性程度较高的肿瘤发生、发展具有很大的相关性<sup>[19-21]</sup>。任玉珊等<sup>[22]</sup>构建 ODC 反义 RNA 的真核表达载体并转染 HepG2 细胞,筛选出了抑制 ODC 表达的细胞株 Hr1。结果显示 HepG2 细胞的生长速率显著减慢。当用抗肿瘤药物米托蒽醌处理细胞时,与对照组相比较,药物对肝癌细胞的抑制能力增强并更容易诱导其发生细胞程序性凋亡。然而,利用 ODC 反义 RNA 来增强肝癌细胞对抗癌药物的敏感性是不充分的理解,需要进一步的研究来加强其可靠性。

**2.1.4 细胞因子或受体基因** Tcf 是一种肿瘤诱导因子,Tcf 能够通过选择性的阻断异常 Wnt 信号通路来影响肿瘤细胞的增殖及侵袭能力。江颖等<sup>[23]</sup>将 T 细胞转录因子反义 RNA 表达载体转染至 SMMC-7721,实时荧光定量 PCR 以及 Western blot 法显示 Tcf 的表达量降低,从而干扰了依赖  $\beta$ -catenin-Tcf 信号通路的癌基因的转录活性,癌细胞的生长速度减慢,运动侵袭能力下降。此研究证明,Tcf 反义 RNA 可以抑制肝癌的恶性增殖,为肿瘤的治疗提供了一个新的靶点。

表皮生长因子受体( epithelial growth factor receptor ,EGFR) 是一类多功能的跨膜糖蛋白,具有配体介导的酪氨酸激酶活性。其表达在乳腺癌、鼻咽癌、肝癌等肿瘤的发生与发展中起着重要的作用,且与肿瘤不良预后因素相关联。血管内皮细胞生长因子( vascular endothelial growth factor ,VEGF) 对肝癌的发生与发展也有着密切的关系。高艳景等<sup>[24]</sup>将针对 EGF 设计的反义硫代寡核苷酸导入 Bel-7402 细胞株中。结果表明,表皮生长因子受体反义寡核苷酸修饰片段能显著抑制肝癌细胞中血管内皮生长因子的表达,且随着受体反义寡核苷酸浓度的增加,其抑制作用加强。

**2.2 抑制肝癌肿瘤侵袭转移** 肝癌肿瘤的高死亡率主要是因为首次在首次显示时已经广泛转移。肝癌的侵袭和转移是一个复杂的过程,有些基因对此有着很大的影响。

**2.2.1 分泌型簇蛋白** sCLU 是一种细胞保护因子,对细胞增殖和凋亡有着一定的影响。其在转移性肝癌组织中高表达并且过度表达增加了肿瘤细胞的侵袭和转移能力。Chen et al<sup>[25]</sup>将 sCLU 反义寡

核苷酸转染到肝癌 LM3 细胞中,可以观察到沉默 sCLU 基因的表达显著抑制 MMP-2 的表达和促进 E-cadherin 的表达,从而抑制了肝癌细胞的侵袭和转移能力。由此可见,sCLU 可以成为抑制肝癌肿瘤转移的新靶点。

**2.2.2 HOX 转录反义 RNA** HOX 转录反义 RNA (HOX transcript antisense RNA ,HOTAIR) 是一种基因间长链非编码 RNA,具有反式调控作用。Gao et al<sup>[26]</sup>利用慢病毒介导的载体转染至 HepG2 细胞中,利用 MTT、划痕实验、异种移植等实验方法进行体内、体外研究。在体内,HOTAIR 在肝癌组织中的表达水平显著升高。在体外,HOTAIR 的低表达抑制了细胞增殖和侵入。此外,HOTAIR 可以用来调节 Wnt/ $\beta$ -蛋白信号通路。此研究可以说是为肝癌的治疗提供了一个新策略。

**2.3 增强肝癌肿瘤化疗效果** 治疗肝癌肿瘤比较有效的化疗药物有顺铂( cis-dichlorodiamineplatinum (II) ,DDP)、卡铂( carboplatin ,CBP)、阿霉素( doxorubicin ,ADM) 等,但化疗中耐药的形成严重影响其疗效。提高化疗敏感性、逆转耐药性(尤其是顺铂耐药)成为肝癌肿瘤治疗中亟待解决的难题。

**2.3.1 凋亡抑制因子** *Survivin* 基因是目前发现的最强的凋亡抑制因子之一。张帆等<sup>[27]</sup>运用 *Survivin* 反义寡核苷酸转染至 HepG2 细胞中。结果显示,不同浓度的反义寡核苷酸基因都可促使 HepG2 细胞凋亡,并且随着其浓度的增加,细胞凋亡率增加。100 nmol/L 的靶向 *Survivin* ASODN 与化疗药物( CBP、EPI) 共同作用时,细胞对化疗药物的敏感性明显增加。

**2.3.2 耐药基因** 虽说目前化疗药物在临床上治疗肿瘤很有效,但其能力却被肿瘤细胞产生的多药耐药( MDR) 所影响。因而,解决问题的关键就是从基因水平上逆转肝癌的 MDR,增强 MDR 肝癌对化疗的敏感性。廖奎等<sup>[28]</sup>利用肝癌 HepG2/ADM 细胞产生多药耐的基因 MDR1,合成其反义核苷酸序列,并对细胞进行转染,结果表明:MDR1 在 mRNA 及蛋白 P-GP 的表达水平上明显下调,对肿瘤化疗药物 ADM、5-Fu 和 DDP 敏感性均显著增加。

### 3 结语与展望

反义 RNA 技术就是运用碱基配对原则,针对目的 DNA 或 RNA 的关键区域,合成与之互补的核酸片段,并转染目的组织或细胞,使其能特异性地与关键区域结合,经过干扰细胞的转录和翻译,阻断与此

基因相关的一系列生物学行为。反义 RNA 作为一种基因治疗的手段,使人类有望在基因水平上阻断或控制某些异常基因的表达,从而达到控制恶性肿瘤的目的。但要作为一种常规疗法,还有很大的距离。主要是组织和细胞的选择,高效率的载体和特异性的靶基因,基因之间协同作用等问题。大量的体内、体外实验证实了反义药物在各种肿瘤治疗中有一定的作用,并且一些药物已经投入临床试验。

尽管有许多问题需要解决,但反义 RNA 正逐步走向成熟,并不断地得到完善。相信随着反义 RNA 研究的不断进步与成熟及更具有特异性靶基因的发现,包括反义 RNA 在内的基因治疗将会在人类肝癌肿瘤的研究和治疗中发挥更大的作用。

### 参考文献

- [1] Cui I, Cui H. Antisense RNAs and epigenetic regulation [J]. *Epigenomics*, 2010, 2(1): 139–50.
- [2] 孙凌云, 李星逾, 孙志为. 原发性肝癌的表观遗传学及其治疗 [J]. *遗传*, 2015, 37(6): 517–27.
- [3] Pirollo K F, Rait A, Sleer L S, et al. Antisense therapeutics: from theory to clinical practice [J]. *Pharmacol Ther*, 2003, 99(1): 55–77.
- [4] Wang L M, An S L, Wu J X. Diagnosis and therapy of primary hepatic neuroendocrine carcinoma: clinical analysis of 10 cases [J]. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014, 15(6): 2541–6.
- [5] Wang N, Lv Y Z, Xu A H, et al. Application of lobaplatin in trans-catheter arterial chemoembolization for primary hepatic carcinoma [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(2): 647–50.
- [6] Han Y, He H, Peng F, et al. SKLB70326, a novel small-molecule inhibitor of cell-cycle progression, induces G0/G1 phase arrest and apoptosis in human hepatic carcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 421(4): 684–9.
- [7] 范文哲, 杨建勇, 陈伟, 等. 人端粒酶启动子调控双自杀基因治疗肝癌的实验观察 [J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(43): 3080–5.
- [8] Yuan Y, Cai H, Yang X J, et al. Liposome-mediated induction of apoptosis of human hepatoma cells by *c-myc* antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotide and 5-fluorouracil [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(14): 5529–33.
- [9] 吴琼, 黄文涛, 黄怡, 等. 反义 RNA 技术对抑制人肝癌细胞 SMMC-7721 中 *POLD1* 基因表达的研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志* 2013, 20(4): 241–4.
- [10] Chen L, Liang L, Yan X, et al. Survivin status affects prognosis and chemosensitivity in epithelial ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(2): 256–63.
- [11] Kuskü Cabuk F, Yigit S, Demir L, et al. Correlation of survivin and MMP9 expressions with prognosis and clinicopathological parameters in surface epithelial ovarian carcinomas [J]. *Turk Patoloji Derg*, 2014, 30(1): 30–7.
- [12] 吴风云, 黄光胜, 蒋建伟, 等. 生存素反义核酸抑制肝癌细胞增殖及对 5-FU 的增敏作用 [J]. *南方医科大学学报* 2009, 29(11): 2251–4.
- [13] 盖晓东, 付桂莲, 李国利. p53 反义 RNA 抑制肝癌生长的研究 [J]. *中国现代医学杂志* 2002, 12(11): 1–4.
- [14] Akpa M M, Iglesias D, Chu L, et al. Wilms tumor suppressor, WT1, cooperates with microRNA-26a and microRNA-101 to suppress translation of the polycomb protein, EZH2, in mesenchymal stem cells [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(8): 3785–95.
- [15] Niavaran A, Herold T, Reyat Y, et al. A 4-gene expression score associated with high levels of Wilms Tumor-1 (WT1) expression is an adverse prognostic factor in acute myeloid leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(3): 401–11.
- [16] Lv L, Chen G, Zhou J, et al. WT1-AS promotes cell apoptosis in hepatocellular carcinoma through down-regulating of WT1 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34: 119.
- [17] Taube E T, Denkert C, Schouli J, et al. Wilms tumor protein 1 (WT1) –not only a diagnostic but also a prognostic marker in high-grade serous ovarian carcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 140(3): 494–502.
- [18] 姜雅堃, 刘吉勇, 韩翠萍, 等. 反义人端粒酶 RNA 诱导肝癌细胞凋亡的分子生物学机制研究 [J]. *山东大学学报(医学版)* 2011, 49(12): 25–9.
- [19] Nowotarski S L, Woster P M, Casero RA Jr. Polyamines and cancer: implications for chemotherapy and chemoprevention [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2013, 15(3): 139–47.
- [20] Lange I, Geerts D, Feith D J, et al. Novel interaction of ornithine decarboxylase with septapterin reductase regulates neuroblastoma cell proliferation [J]. *J Mol Biol*, 2014, 426(2): 332–46.
- [21] Weiger T M, Hermann A. Cell proliferation, potassium channels, polyamines and their interactions: a mini review [J]. *Amino Acids*, 2014, 46(3): 681–8.
- [22] 任玉珊, 韩钰, 秦焯, 等. 鸟氨酸脱羧酶基因反义 RNA 对肝癌细胞 HepG2 的影响 [J]. *生物技术* 2010, 20(3): 42–5.
- [23] 江颖, 周信达, 刘银坤, 等. 选择性阻断异常 Wnt 信号通路对肝癌细胞生长及侵袭的影响 [J]. *复旦学报(医学版)*, 2010, 37(2): 146–52.
- [24] 高艳景, 杨志远, 邵洪莲. EGFR 反义脱氧寡核苷酸硫代修饰片段对人肝癌细胞中血管内皮生长因子 mRNA 表达的研究 [J]. *山东大学学报(医学版)* 2005, 43(10): 74–6, 84.
- [25] Chen D, Wang Y, Zhang K, et al. Antisense oligonucleotide against clusterin regulates human hepatocellular carcinoma invasion through transcriptional regulation of matrix metalloproteinase-2 and E-cadherin [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(3): 6516–7.
- [26] Gao J Z, Li J, Du J L, et al. Long non-coding RNA HOTAIR is a marker for hepatocellular carcinoma progression and tumor recurrence [J]. *Oncol Lett* 2016, 11(3): 1791–8.
- [27] 张帆, 吕会增, 蒋建伟, 等. 靶向 Livin 反义核酸诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡并提高其对卡铂、表柔比星敏感性 [J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)* 2013, 34(2): 170–5.
- [28] 廖奎, 刘双, 何燕琼, 等. mdrl 反义寡核苷酸增强多药耐药肝癌细胞 HepG2/ADM 化疗敏感性的实验研究 [J]. *现代医药卫生* 2014, 30(22): 3363–4.