

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.01.008

1,25(OH)₂D₃ 联合铂类对原代培养肺癌细胞的杀伤作用*

刘洪梅¹,王希柱²,刘 静³,邱 斌⁴,韩素桂¹,陈艳梅¹
(河北省唐山市人民医院:1.核医学检验科;2.心内科;3.体检中心;4.胸外科 063000)

[摘要] **目的** 探讨顺铂(DDP)、卡铂(CBP)和奈达铂(NDP)与 1,25 二羟基维生素 D₃[1,25(OH)₂D₃] 联合作用对原代培养肺癌细胞增殖、侵袭与周期的影响。**方法** 体外培养恶性胸腔积液中的肺癌细胞,经药物作用后 CCK-8 法测定细胞增殖抑制率,流式细胞仪检测细胞周期,Transwell 实验检测肿瘤细胞侵袭能力。**结果** 不同浓度的 1,25(OH)₂D₃、DDP、CBP、NDP 单药作用于肺癌细胞均有明显的细胞增殖抑制作用,随着时间的延长、浓度的增加而逐渐增强;以上铂类药物分别与 1,25(OH)₂D₃ 联合使用表现为协同作用,与铂类药物单药相比差异有统计学意义($P<0.05$)。细胞周期分析显示,经药物联合处理后的肺癌细胞,G₀/G₁ 期细胞数增多。Transwell 实验检测分析显示 DDP、CBP 和 NDP 与 1,25(OH)₂D₃ 联合作用的肿瘤细胞发生侵袭的细胞数目显著减少。**结论** 1,25(OH)₂D₃ 可提高铂类抗癌药物的敏感性,提高抑制原代肺癌细胞的增殖和侵袭能力,诱导细胞凋亡。

[关键词] 1,25(OH)₂D₃;顺铂;卡铂;奈达铂;肺肿瘤;细胞增殖;肿瘤浸润
[中图法分类号] R453.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)01-0031-04

Killing effect of 1,25(OH)₂D₃ combined with platinum on primary cultured lung cancer cells*
LIU Hongmei¹,WANG Xizhu²,LIU Jing³,QIU Bin⁴,HAN Sugui¹,CHEN Yanmei¹
(1. Department of Nuclear Medicine Laboratory;2. Department of Cardiology;3. Medical Examination Center;4. Department of Thoracic Surgery, Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of cisplatin (DDP),carboplatin (CBP) and nedaplatin (NDP) combined with 1,25-dihydroxy vitamin D₃[1,25(OH)₂D₃] respectively on the proliferation,invasion and cell cycle of primary cultured lung cancer cells. **Methods** Lung cancer cells from malignant pleural effusion were cultured in vitro. The inhibition rate of cell proliferation was measured by CCK-8 assay,the cell cycle was detected by flow cytometry,and the invasion ability of tumor cells was detected by Transwell assay. **Results** Different concentrations of 1,25(OH)₂D₃,DDP,CBP and NDP all had obvious inhibitory effects on lung cancer cells. The inhibitory effect was gradually increased with the increase of time and concentration. The combination of 1,25(OH)₂D₃ and each platinum showed a synergistic effect,which is different from single drug obviously ($P<0.05$). Cell cycle analysis showed that after drug treatment,G₀/G₁ cells increased in lung cancer cells. Transwell assay showed that after DDP,CBP,NDP combining with 1,25(OH)₂D₃,the number of invasive tumor cells significantly decreased. **Conclusion** 1,25(OH)₂D₃ can improve the sensitivity of platinum anticancer-drugs and its inhibition on the proliferation and invasion of primary lung cancer cells. It also induced the cell apoptosis.
[Key words] 1,25(OH)₂D₃; cisplatin; carboplatin; nedaplatin; lung neoplasms; cell proliferation; neoplasm invasiveness

晚期非小细胞肺癌(nonsmall-cell lung cancer, NSCLC)患者无法行根治性手术,可选择铂类为基础的
控制症状,改善生活质量,是现在晚期 NSCLC 标准的治疗方案,临床治疗时产生的不良反应及部分患者对化疗的耐受性差等问题限制了铂类足量使用。近年

* 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划(20171287)。 作者简介:刘洪梅(1982—),主管检验师,住院医师,硕士,主要从事临床肿瘤化疗药物检测研究。

医学研究中发现 1, 25-二羟基维生素 D₃ [1, 25 (OH)₂D₃]参与调节机体免疫功能, 减少多种炎性因子表达, 发挥多种生物学功能^[1-2], 还可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞分化、促进细胞凋亡等方式来发挥抗肿瘤作用^[3-4]。本实验通过观察铂类药物与 1, 25 (OH)₂D₃ 联合作用对原代肺癌细胞的杀伤作用, 探讨 1, 25(OH)₂D₃ 对铂类抗癌药物的增敏作用, 为肺癌的综合治疗提供依据, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 细胞与试剂 选取 2017 年 1—5 月本院胸外科收治的伴有恶性胸腔积液患者 5 例, 经病理学或细胞学证实为 NSCLC, 其中腺癌 4 例, 鳞癌 1 例。试剂: 1, 25(OH)₂D₃ 购自美国 Sigma 公司, 溶于无水乙醇并配成储备液, -20 ℃ 储存备用; CCK-8 购自同仁化学研究所; 细胞周期检测试剂盒购自南京凯基生物科技发展有限公司; 顺铂(DDP)注射液、卡铂(CBP)注射液、奈达铂(NDP)购自山东齐鲁制药有限公司。

1.2 方法

1.2.1 原代肺癌细胞培养 无菌常规胸腔穿刺留取胸腔积液, 1 000 r/min 离心 10 min, 弃去上清液, 磷酸盐缓冲溶液(PBS)洗涤 2 次, 用无血清 RPMI-1640 培养液重悬, 按细胞悬液: Ficoll 液体积比 2: 1, 将细胞悬液缓慢贴壁加入含 Ficoll 液的离心管中, 水平离心机 2 000 r/min 离心 15 min, 离心后吸取 Ficoll 液面上方乳白色液体, 加入无菌离心管中, 加适量 PBS 洗涤 2 次, 每次 1 000 r/min 离心 5 min。将洗涤后的细胞用含 10% 血清 RPMI-1640 培养液重悬, 37 ℃、5% CO₂ 的培养箱中常规培养 24 h, 弃去上清液, 加入含 10% 血清 RPMI-1640 培养液继续培养待细胞贴壁 80% 时, 传代用于后续实验。

1.2.2 CCK-8 法检测细胞抑制率 取对数生长期的肺癌细胞, 台盼蓝染色活细胞计数调整细胞浓度 2×10⁴ 个/孔接种于 96 孔培养板, 置 37 ℃、5% CO₂ 培养箱培养 24 h, 细胞贴壁后弃去培养液, 加入含不同浓度药物的培养液 200 μL。单纯肺癌细胞培养作为对照组; 实验药物组分为 7 组: DDP 组, 浓度分别为 1、2、4、8 和 16 μg/mL; CBP 组, 浓度分别为 5、10、25、50 和 100 μg/mL; NDP 组, 浓度分别为 1、2、4、8 和 16 μg/mL; 1, 25(OH)₂D₃ 组, 浓度分别为 10、20、40、160 和 320 ng/mL; 联合药物组, 为 DDP (4 μg/mL) + 1, 25 (OH)₂D₃ (20 ng/mL)、CBP (50 μg/mL) + 1, 25(OH)₂D₃ (20 ng/mL)、NDP (6 μg/mL) + 1, 25(OH)₂D₃ (20 ng/mL)。每组均设 5 个复孔, 继续培养至加药后 24、48、72 h 每孔加入 20 μL 的 CCK-8, 继续孵育 2 h, 用酶联免疫检测仪 (Thermo 公司) 450 nm 检测各孔吸光度(OD)值, 按以下公式计算: 细胞增

殖抑制率=(对照组 OD-实验组 OD)/对照组 OD×100%, 以浓度的对数与抑制率进行直线相关分析。

1.2.3 流式细胞仪检测细胞周期的变化 取对数生长期细胞, 以 1×10⁵ 个/mL 接种于直径 60 mm 的培养皿中, 24 h 贴壁后弃去培养液, 按实验分组加入含不同浓度药物的培养液。加药作用 24 h 后收集细胞, 按照细胞周期检测试剂盒(凯基生物)使用说明进行操作, PBS 离心洗涤后加入预冷的 70% 乙醇 4 ℃ 固定过夜。然后 PBS 离心洗涤并收集细胞, 重悬于 PBS, 加入 100 μL RNase-A 于 37 ℃ 水浴消化 30 min 后加入 400 μL 碘化丙啶(PI)混匀, 室温避光染色 30 min 后流式细胞仪(美国 BD 公司)检测并分析细胞周期, 计算细胞增殖指数。增殖指数=(S 期百分比+G₂/M 期百分比)/(G₀/G₁ 期百分比)。

1.2.4 Transwell 实验检测细胞的侵袭能力 取对数生长期细胞, 用无血清的培养基制成单细胞悬液, 使细胞浓度为 1×10⁵ 个/mL。加 200 μL 细胞悬液至铺好 Matrigel 胶的 Transwell 小室中, 将 Transwell 小室放入 24 孔板中, 下室加入含 15% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养液 600 μL, 每组设置 2 个复孔。培养 24 h 后取出 Transwell 小室, 用棉签轻轻擦去小室微孔膜上层细胞后 PBS 冲洗 2 遍, 4% 多聚甲醛室温下固定 20 min 后 PBS 冲洗 2 遍, 1% 结晶紫染色 30 min, 蒸馏水冲洗。倒置显微镜下对穿至微孔膜下层的细胞计数。每份标本选取 5 个视野计数细胞个数, 取平均值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以频数或百分率表示, 比较采用 χ^2 检验, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 药物对肺癌细胞增殖抑制率的影响 各组单药作用肺癌细胞, 随着给药浓度的增加, 时间的延长, 对细胞的生长抑制作用也逐渐增加, 呈现明显的时间剂量依赖效应。选择每个铂类药物最接近半数抑制浓度的药物剂量(IC₅₀)分别与低剂量(20 ng/mL) 1, 25(OH)₂D₃ 联合作用于细胞, 对肿瘤细胞的增殖抑制作用增强, 与对应的铂类单药比较, 差异均有统计学意义(*P* < 0.05), 见表 1。

2.2 药物对肺癌细胞周期的影响 与对照组比较, DDP 组、CBP 组、NDP 组和 1, 25(OH)₂D₃ 组的 G₀/G₁ 期的细胞比例都有增加; DDP 组、CBP 组、NDP 组 S 期细胞比例降低; CBP 组、NDP 组 G₂/M 期细胞比例增加。与对应的铂类单药组比较, DDP + 1, 25(OH)₂D₃ 联合组的 G₀/G₁ 期的细胞比例升高, G₂/M 的细胞比例明显降低(均 *P* < 0.05); CBP + 1, 25

(OH)₂D₃ 联合组的 G₀/G₁ 期的细胞比例升高,S 期的细胞比例有所增加,G₂/M 的细胞比例明显降低(均 $P<0.05$);NDP+1,25(OH)₂D₃ 联合组的 G₀/G₁ 期的细胞比例升高 ($P<0.05$),S 期的细胞比例明显降低 ($P<0.05$),G₂/M 的细胞比例变化不明显 ($P>0.05$),见表 2。

表 1 各组药物对肺癌细胞增殖的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	抑制率(%)			IC ₅₀ (48 h)
	24 h	48 h	72 h	
DDP 组(μg/mL)				3.74±0.16
1	12.44±0.96	26.18±1.33	37.67±3.45	
2	18.37±1.06	42.55±3.06	57.51±4.52	
4	35.73±2.95	60.79±5.10	80.59±2.79	
8	51.61±2.81	85.37±2.14	92.24±2.49	
16	62.35±2.25	89.31±4.02	93.23±3.21	
CBP 组(μg/mL)				51.70±4.53
5	1.16±0.33	7.34±1.54	27.38±1.87	
10	4.83±0.78	8.95±0.97	30.22±1.93	
25	13.57±2.56	19.15±1.91	50.95±1.03	
50	19.26±1.92	45.47±4.08	52.59±1.60	
100	36.02±3.29	68.34±2.92	91.68±4.33	
NDP 组(μg/mL)				6.18±1.36
1	5.54±0.37	15.49±1.76	15.83±1.32	
2	5.93±0.13	22.12±0.90	34.82±1.85	
4	13.70±0.79	45.25±4.12	63.14±4.42	
8	19.31±1.04	65.47±2.96	86.41±3.81	
16	22.13±1.34	87.84±2.53	92.53±2.17	
1,25(OH) ₂ D ₃ 组(ng/mL)				221.31±10.69
10	3.89±0.14	5.76±0.23	6.80±0.34	
20	10.83±0.46	14.54±0.97	18.37±0.82	
40	11.56±1.19	15.45±1.43	19.31±0.79	
160	29.21±1.48	33.23±2.19	43.67±1.50	
320	42.36±3.64	61.24±4.78	85.36±4.69	
联合药物组				
DDP(4 μg/mL)+1,25(OH) ₂ D ₃ (20 ng/mL)		49.25±0.91 ^a	79.89±4.47 ^a	90.50±4.48 ^a
CBP(50 μg/mL)+1,25(OH) ₂ D ₃ (20 ng/mL)		35.02±1.74 ^b	60.68±3.01 ^b	69.13±2.99 ^b
NDP(6 μg/mL)+1,25(OH) ₂ D ₃ (20 ng/mL)		30.68±1.75 ^c	64.25±1.50 ^c	78.06±2.42 ^c

^a: $P<0.05$,与 4 μg/mL DDP 比较;^b: $P<0.05$,与 50 μg/mL CBP 比较;^c: $P<0.05$,与 4 μg/mL NDP 比较

表 2 各组药物对肺癌细胞周期的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	细胞周期(%)			增殖指数
	G ₀ /G ₁	S	G ₂ /M	
对照组	52.72±2.47	30.90±1.19	17.10±1.17	0.91
DDP 组	61.19±2.99	23.28±2.37	15.49±1.39	0.63
CBP 组	56.38±2.76	22.04±1.08	21.58±2.01	0.77
NDP 组	58.98±3.43	20.68±2.09	24.67±1.78	0.76
1,25(OH) ₂ D ₃ 组	56.26±2.19	27.37±1.95	16.30±1.09	0.78

续表 2 各组药物对肺癌细胞周期的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	细胞周期(%)			增殖指数
	G ₀ /G ₁	S	G ₂ /M	
DDP+1,25(OH) ₂ D ₃	69.20±2.19 ^a	21.63±1.61	9.52±1.59 ^a	0.45
CBP+1,25(OH) ₂ D ₃	65.71±3.78 ^a	28.48±2.09 ^a	5.81±1.02 ^a	0.52
NDP+1,25(OH) ₂ D ₃	64.93±4.02 ^a	11.00±1.98 ^a	24.07±3.31	0.54

^a: $P<0.05$,与对应的铂类药物组比较

2.3 药物对肺癌细胞的侵袭影响 Transwell 实验

结果发现,与对应的铂类单药组比较,肺癌细胞经 DDP、CBP、NDP 与 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 联合作用处理 24 h 后,肿瘤细胞的侵袭能力呈现不同程度的下降,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1。

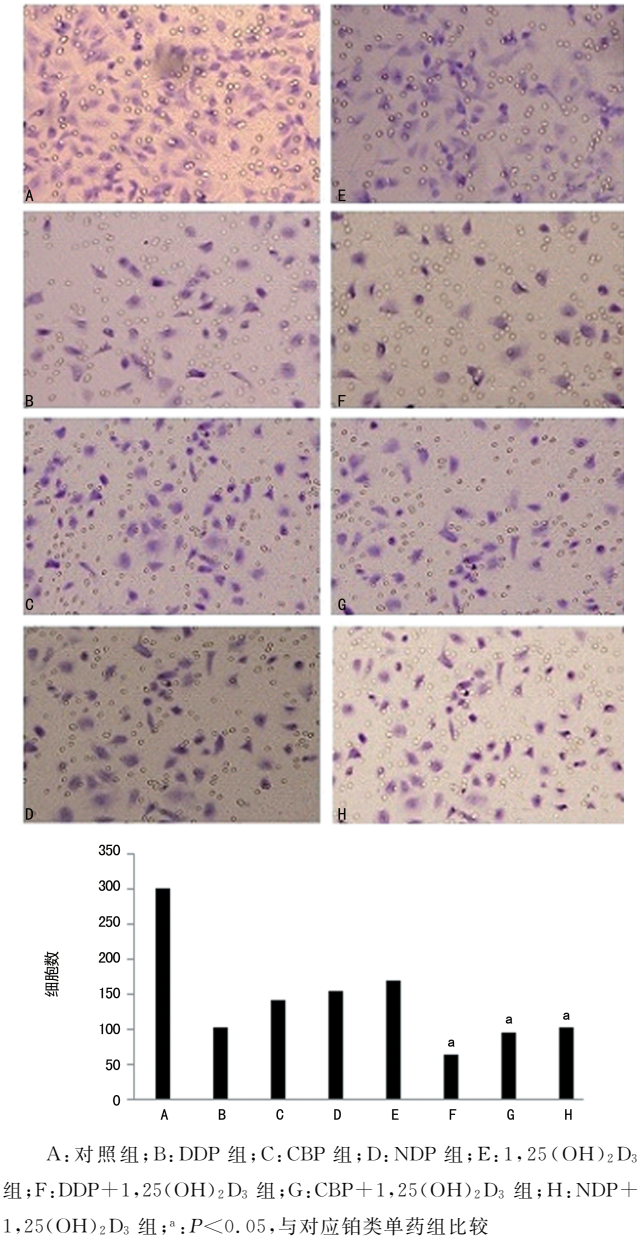


图 1 药物联合作用对肺癌细胞侵袭能力的影响

3 讨 论

原发性肺癌是我国主要恶性肿瘤之一,大多数肺癌患者被发现时已经属于中晚期,不能接受手术治疗,采用化疗的方式是目前治疗 NSCLC 患者的主要治疗方式。铂类化疗药物联合第 3 代化疗药物的双药化疗方案可进一步提高临床疗效,其总缓解率可达 50%,中位生存时间达 14.2 个月,1 年生存率提高到 54%。DDP 作为临床常用的化疗药物之一,主要通过调控肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡达到抗肿瘤效果^[5-6],但其存在消化道反应、肾毒性、骨髓抑制等不良反应^[7-8]。其疗效与剂量呈正比,不良反应也与剂

量相关,故临床工作中常因不良反应而限制其用量。维生素 D 为固醇类衍生物,吸收的维生素 D 运到肝脏中,在微粒体中经单氧酶系统作用,将其 25 位羟基化形成 $[1\alpha,25(\text{OH})\text{D}_3]$, $[1\alpha,25(\text{OH})\text{D}_3]$ 在肾线粒体单氧酶作用下经羧基化,转变为 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$,其为维生素 D 的主要生物作用形式。近年来一些体内外的实验研究证实,维生素 D 具有抑制肿瘤增殖、促进凋亡、抑制分化的作用,POURGHOLAMI 等^[9] 在小鼠体外实验中,发现 Hep-3B、PLC/PRF/5、SKHEP-1 细胞的增殖被 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 明显抑制,体内实验中不同剂量 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能够显著抑制裸鼠的 SKHEP-1 肿瘤生长。CAPUTO 等^[10] 通过实验证实, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对人肝癌细胞系 HepG2 的抑制作用是发生在细胞周期的 G_0/G_1 期, G_0/G_1 细胞比例随 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 浓度的增加而增加,并伴有 S 期细胞数量的减少。余晓燕等^[11] 通过检测患者血清中 25 羟维生素 D [$25(\text{OH})\text{D}$] 和维生素 D 结合蛋白的浓度,分析其与患者临床病理特征及预后的关系发现,血清中维生素 D 和维生素 D 结合蛋白浓度高低在 NSCLC 的发生、发展过程中具有重要意义,两者可作为 NSCLC 患者预后评估的辅助指标。SABZICHI 等^[12] 用载有维生素 D 的纳米结构脂质体(NLC)与多柔比星(Dox)同时给药乳腺癌细胞 MCF-7,结果细胞增殖百分比从 $(49.0\pm7.2)\%$ 降低至 $(37.0\pm5.1)\%$,细胞凋亡百分比增加两倍($P<0.05$)。在本实验中,结果显示 DDP、CBP、NDP 和 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 单独使用对恶性胸腔积液中分离的肺癌细胞生长具有抑制作用,各铂类药物与 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 联合应用时,抑制率明显高于铂类单药,并且具有时间浓度依赖性的特点。通过流式细胞仪检测细胞周期发现,3 个铂类药物和 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 联合作用时 G_0/G_1 期细胞比例增加,抑制细胞进入 DNA 合成期和有丝分裂期,两者联合应用能够抑制细胞增殖。Transwell 实验结果显示,联合处理后,发生侵袭的肺癌细胞数量显著减少。

综上所述,本实验通过选择 NSCLC 晚期患者的胸腔积液中原代细胞作为实验肿瘤细胞,结果表明 DDP、CBP、NDP 联合 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 作用可抑制肺癌细胞的增殖、侵袭能力,诱导细胞凋亡, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能够增强铂类药物的化疗敏感度,减少单独大剂量使用铂类药物的不良反应,为肺癌的综合治疗提供更多依据。

参考文献

[1] DEDA L, YESHAYAHU Y, SUD S, et al. Improvements in peripheral vascular function with vitamin D treatment in deficient adolescents with type 1 diabetes(下转第 39 页)

[4] 周庆菊,杨利,赵红燕,等. KISS1R 基因突变所致的一个特发性低促性腺激素性性腺功能减退症家系分析[J]. 重庆医科大学学报,2016,46(11):1113-1116.

[5] 骆倩倩,张冬梅,蔺香云,等. Kisspeptin/kisslr 系统在多囊卵巢综合征大鼠卵巢中的表达及其对卵泡发育障碍的可能作用机制[J]. 解剖学杂志,2016,39(2):156-160.

[6] 寇连翠,骆倩倩,时彦,等. 卵巢黄体表达的 kisspeptin/kisslr 系统在自然流产大鼠发病中的作用[J]. 滨州医学院学报,2016,39(6):401-403.

[7] 臧盛兵,刘景丰,王斌,等. KiSS-1、KiSS-1R 及 MMP-9 表达与肝细胞癌侵袭转移的关系及意义[J]. 中华肝胆外科杂志,2011,17(3):223-227.

[8] 周庆菊. KISS1R 基因突变所致的一个 IHH 家系分析[D]. 重庆:重庆医科大学,2016.

[9] WU S H,ZHANG H,TIAN J W,et al. Expression of kisspeptin/GPR54 and PIBF/PR in the first trimester trophoblast and decidua of women with recurrent spontaneous abortion[J]. Pathol Res Pract,2014,210(1):47-54.

[10] ZABETIAN H,AHMADI-VASMEHJANI A,HAKIM ELAHI H,et al. Serum level of Kisspeptin in pregnant women with preeclampsia[J]. Biosci Biotechnol Res Asia,2016,13(3):1697-1701.

[11] ZIYARAA M A,HAMDAN F B,MOUSA L R. Correlation of kisspeptin-10 level and fetal well-being in pre-eclamptic patients[J]. Taiwan J Obstet Gynecol,2016,55(6):840-846.

[12] 王雅琪,刘蕊洁,刘旭光,等. 益肾安胎汤对早期先兆流产患者血清孕酮、 β -HCG 和 PRL 的影响[J]. 解放军医药杂志,2017,29(9):9-12.

[13] 戴芳芳,张丽晓,郑波,等. 控制性超促排卵中溢乳症的临床处理分析[J]. 中国计划生育和妇产科,2014,6(8):49-51.

[14] 杨微,张丹凤,李梅秀,等. 肿瘤转移抑制基因 KAI1/CD82 及骨桥蛋白 OPN 在妊娠滋养细胞疾病中的表达[J]. 黑龙江医药科学,2015,38(6):63-64.

[15] 辛虹,郑丽丽,王惠兰. Annexin V 在低氧滋养细胞中的表达下调[J]. 基础医学与临床,2011,31(12):1383-1386.

[16] 吕珊珊,候莉莉. 黄芩素对绒毛滋养细胞侵袭的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,40(21):127-131.

[17] JIANG G L,QI Y X. Detection of MMP-9 and TIMP-3 mRNA expression in the villi of patients undergoing early spontaneous abortion;a report of 30 cases[J]. Exp Ther Med,2015,9(5):1939-1943.

(收稿日期:2018-05-30 修回日期:2018-08-29)

(上接第 34 页)

[J]. Pediatr Diabetes,2017,19(3):457-463.

[2] IRANI M,SEIFER D B,GRAZI R V,et al. Vitamin D decreases serum VEGF correlating with clinical improvement in vitamin D-deficient women with PCOS;a randomized placebo-controlled trial[J]. Nutrients,2017,9(4):334.

[3] JY B,KIM J W,KIM I. Low-dose 1,25-dihydroxyvitamin D₃ combined with arsenic trioxide synergistically inhibits proliferation of acute myeloid leukemia cells by promoting apoptosis[J]. Oncol Rep,2013,30(1):485-491.

[4] YOUSEF F M,JACOBS E T,KANG P T,et al. Vitamin D status and breast cancer in Saudi Arabian women;case-control study. [J]. Am J Clin Nutr,2013,98(1):105-110.

[5] LIU H D,LI W,YU X F,et al. EZH2-mediated Puma gene repression regulates non-small cell lung cancer cell proliferation and cisplatin-induced apoptosis[J]. Oncotarget,2016,7(35):56338-56354.

[6] ZHENG X D,LV J Q,SHEN Q,et al. Synergistic effect of pyrrolidine dithiocarbamate and cisplatin in human cervical carcinoma[J]. Reprod Sci,2014,21(10):1319-1325.

[7] 李小峰,张亚华. 顺铂联合吉西他滨与联合紫杉醇治疗晚期非小细胞肺癌疗效分析[J]. 现代肿瘤医学,2014,22(5):1087-1089.

[8] 王宝强,周陈华. 紫杉醇联合顺铂同步放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(8):603-605.

[9] POURGHOLAMI M H,AKHTER J,LU Y,et al. In vitro and in vivo inhibition of liver cancer cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃[J]. Cancer Lett,2000,151(1):97-102.

[10] CAPUTO A,POURGHOLAMI M H,AKHTER J,et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) induced cell cycle arrest in the human primary liver cancer cell line HepG2[J]. Hepatol Res,2003,26(1):34-39.

[11] 余晓燕,陆启光,姚杨伟. 维生素 D 和维生素 D 结合蛋白在非小细胞肺癌患者中的表达及其对预后的影响[J]. 浙江医学,2015,37(8):619-621,643.

[12] SABZICHI M,MOHAMMADIAN J,MOHAMMADI M,et al. Vitamin D-loaded nanostructured lipid carrier (NLC): a new strategy for enhancing efficacy of doxorubicin in breast cancer treatment[J]. Nutr Cancer,2017,69(6):840-848.

(收稿日期:2018-05-28 修回日期:2018-08-21)