

重组腺病毒 p53 基因治疗肝癌研究进展

赵旭 刘松 张跃伟

大连大学附属中山医院介入治疗科, 辽宁 大连 116001

【摘要】 目的:探讨重组腺病毒 p53 基因(recombinant human Ad-p53, rAd-p53)治疗肝癌的抗肿瘤机制及临床应用。方法:应用 PubMed、万方和 CNKI 数据库,以“肝癌、重组腺病毒 p53 基因、基因治疗、实验研究和临床应用”为关键词,检索 1994-06-01-2013-11-31 文献 739 篇,纳入标准:1) p53 基因与肝癌发生的相关性;2) 重组腺病毒 p53 基因抗肿瘤机制;3) 重组腺病毒 p53 治疗肝癌的实验研究;4) 重组腺病毒 p53 治疗肝癌的临床应用研究。根据纳入标准选择符合分析的文献 36 篇。结果:p53 基因是公认的肿瘤抑制基因,具有促使肿瘤细胞自杀和帮助缺陷细胞修复的作用。rAd-p53 是复制缺陷型 5 型腺病毒载体与人 p53 基因重组的肿瘤基因治疗制品。rAd-p53 通过多种途径发挥抗肿瘤作用,包括使肿瘤的细胞周期阻滞和发生程序性死亡,促进放射线对肿瘤细胞引起的细胞周期阻滞和凋亡,刺激机体产生抗肿瘤免疫反应,抑制肿瘤血管内皮生长因子,控制肿瘤的血管生成,使注射部位瘤组织产生局部血供障碍和坏死。此外,还能增加肝癌细胞的放化疗敏感性,间接增强抗肿瘤疗效。rAd-p53 基因疗法为肝癌治疗开辟了崭新的途径,多项临床研究疗效良好。结论:rAd-p53 基因对肿瘤的作用机制体现了在抗肿瘤治疗方面的有效性,并在基础研究及临床应用中均取得了显著进展,在肝癌的防治中将取得更大的突破。

【关键词】 肝肿瘤;重组腺病毒 p53 基因;基因治疗;综述文献

中华肿瘤防治杂志,2014,21(16):1297-1300

Advance in using recombinant human adenovirus p53 preparation for treatment of primary hepatocellular carcinoma

ZHAO Xu, LIU Song, ZHANG Yue-wei

Department of Interventional Radiology, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, P. R. China

[ABSTRACT] **OBJECTIVE:** To explore the antitumor mechanism and clinical application of recombinant adenovirus p53 gene (Gendicine, rAd-p53) on liver cancer patients. **METHODS:** PubMed, wanfang database, CNKI were searched using “hepatocellular, adenovirus p53 gene, Gene therapy, experimental study, Clinical application” as key words from 1994-06-01 to 2013-11-31, 739 references were obtained and the inclusion criteria were as follows: 1) the relationship between p53 gene and the liver cancer; 2) the antitumor mechanism of rAd-p53; 3) the experimental research of rAd-p53; 4) clinical application of rAd-p53. According to inclusion criteria a total of 36 articles were analyzed. **RESULTS:** p53 gene is a recognized tumor suppressor genes, it prompts tumor cell suicide and repairs the defect cell repaired. rAd-p53 is gene therapy product recombined from defected type 5 adenovirus vector and p53 gene. Its antitumor effect is through various channels such as inducing apoptosis and arresting tumor cell cycles. It can increase the tumor cell cycle arrest and apoptosis caused by radiotherapy and stimulate antitumor immune responses, inhibit tumor vascular endothelial growth factor and tumor angiogenesis. Direct injection into tumor tissue produces local blood supply obstacles and necrosis. In addition, it also can increase the radiational and chemotherapeutic sensitivity of liver cancer cells, indirectly enhance antitumor efficacy. Many clinical studies confirmed the curative effect of rAd-p53. **CONCLUSIONS:** rAd-p53 is effective in anti-tumor treatment. Many basic and clinical researchs support the application of rAp-p53 in the prevention and treatment of liver cancer.

[KEYWORDS] liver neoplasms; pecombinant adenovirus p53 gene; gene therapy; review literature

Chin J Cancer Prev Treat, 2014, 21(16): 1297-1300

【中图分类号】 R735.7

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5269(2014)16-1297-04

【基金项目】 大连市卫生局科研立项[大卫科发(2013)192号]

【第一作者简介】 赵旭,男,辽宁铁岭人,硕士,主要从事肿瘤介入治疗的研究工作。

E-mail:zx2654794@163.com

【通讯作者简介】 张跃伟,男,黑龙江哈尔滨人,教授,主要从事恶性肿瘤介入与免疫治疗的研究工作。

E-mail:zhangyuewei1121@163.com

原发性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 死亡率在各种恶性肿瘤中居第 3 位^[1],我国肝癌患者数居世界首位,并有继续增高的趋势^[2-3]。肝癌的治疗方法繁多,但尚缺乏“根治性”方法。随着对肝癌发病机制的深入研究,肝癌基因治疗成为研究热点。多项临床及分子生物学研究提示,HCC 形成是一个多基因改变参与逐渐发展的过程,p53 基因突变是其中之一。p53 基因具有促使肿瘤细胞自杀和帮助缺陷细胞修复基因的作用^[4]。重组腺病毒 p53 基因 (recombinant human Ad-p53, rAd-p53) 是复制缺陷型 5 型腺病毒载体与人 p53 基因重组的肿瘤基因治疗制品,通过导入人体肿瘤细胞,纠正 p53 基因缺陷,发挥治疗肿瘤的作用。

1 p53 基因与肝癌发生的相关性

p53 基因是公认的肿瘤抑制基因之一,定位于人染色体 17p13,其表达产物 p53 是一种 DNA 结合磷酸蛋白^[5]。p53 蛋白激活 p21 蛋白启动恶性细胞凋亡程序导致其死亡,从而达到抑制肿瘤细胞的作用^[6]。多项研究证实,多种肿瘤存在着该基因的改变^[7-8]。人类肝癌发生过程中,常见的 p53 基因改变是伴随着 17 号染色体短臂缺失的外显子保守区域内的点突变。多项研究证实,30%~60% 的 HCC 患者均存在 p53 基因突变或下调^[9-10]。Bressac 等^[11]最早在 1990 年对 7 例人 HCC 衍生细胞株做相关研究,发现其中 6 例患者的 p53 基因发生变异,提示 p53 基因可能是正常肝细胞癌性转变的重要因素。官成浓等^[12]研究发现,p53 蛋白在 HCC 组织中的表达与正常肝脏组织不同,p53 蛋白参与 HCC 的发生和发展过程。陈江等^[13]研究结果同样支持 p53 蛋白表达促进 HCC 发生发展的观点。失活的 p53 基因主要通过直接或间接作用诱导染色体不稳定细胞增殖和新生血管形成,从而在慢性肝损伤转变为 HCC 过程中起重要作用。朱刚剑等^[14]发现,血吸虫感染对 HCC 组织中 p53 突变蛋白过量表达有一定的促进作用,可能对肝细胞癌患者 p53 肿瘤抑制基因突变有影响。白涛等^[15]在应用免疫组化法检测乙肝病毒和黄曲霉素双暴露 HCC 患者肿瘤组织中 p53 蛋白表达研究中,发现 p53 具有更高的阳性表达率,可能与双暴露因素增强基因突变有关。此外多种具有遗传毒性和细胞毒性的因子诱导 p53 基因突变,在处理这些毒性因子过程中肝功能受到损伤则易引起肝癌^[16]。

2 重组腺病毒 p53 基因及其抗肿瘤机制

rAd-p53 是采用基因工程重组技术将 5 型腺病毒 DNA 载体与人类 p53 肿瘤抑制基因重组,形成的引起肿瘤细胞特异性程序性死亡而对正常细胞无损伤的腺

病毒颗粒。其抗肿瘤机制是使肿瘤细胞周期阻滞和发生程序性死亡,抑制肿瘤生长;促进放射线对肿瘤细胞引起细胞周期阻滞和细胞凋亡;刺激机体产生抗肿瘤免疫反应,使大量免疫细胞聚集在注射重组腺病毒 p53 的肿瘤局部;通过“旁观者效应”抑制肿瘤血管内皮生长因子,控制肿瘤血管生成和肿瘤生长,使注射部位瘤组织产生局部血供障碍和坏死。

3 rAd-p53 治疗 HCC 的实验研究

3.1 治疗 HCC 导入方式的选择

国内外文献报道,应用 rAd-p53 治疗 HCC 时,在导入方式的选择上主要有肝动脉输注、瘤内直接注射、门静脉注射及静脉回输等。Anderson 等^[17]采用携带突变型 p53 基因的肝细胞株建立鼠肝癌模型,经动脉回输 p53 基因制品,结果显示,小鼠肿瘤得到了明显抑制,疗效明显高于全身静脉给药,表明此种途径回输 p53 基因制品的可行性及高效性,为以后肝脏肿瘤的基因治疗研究奠定了基础。Choi 等^[18]采用瘤内注射 rAd-p53 基因制品治疗 HuH7 细胞荷瘤鼠,结果显示,肿瘤受到明显抑制,说明瘤内注射也是一种有价值的给药方式,但肿瘤病灶并未完全消失,可能与注射剂量不足或药物未能到达整个肿块有关。供血少的肝癌及胃肠道肿瘤肝转移癌周围包膜的血供与门静脉关系密切。有学者尝试经门静脉途径注射基因治疗药物间接控制肝脏肿瘤。Okimoto 等^[19]采用肝动脉和门静脉注射基因药物治疗 RCN-9 结肠癌肝转移荷瘤鼠,结果显示,经门脉组肿瘤大小为 (43.7±6.9) mm,低于经肝动脉组 (16.0±4.9) mm,但高于阴性对照组 (88.2±6.7) mm,也说明由于肝动脉血供优势,治疗效果优于门静脉途径,但门静脉途径同样对肿瘤有部分抑制效应。国内外对于静脉给药的报道少见,可能主要考虑到该途径给药有较低的选择性及转染率。

3.2 对放化疗敏感性及肿瘤细胞生长的影响

野生型 p53 基因具有致细胞周期阻滞、凋亡和细胞增殖生长抑制的作用,癌症的放化疗就是通过 p53 基因依赖性途径来诱导癌细胞凋亡,将 p53 基因导入癌细胞,能够提高肿瘤细胞对放化疗的敏感性^[20-21]。王佳玉等^[22]探索奥沙利铂对不同 p53 状态肝癌细胞的 DNA 损伤修复基因 (GADD45 β) 诱导差异及可能调控机制中,发现转染 p53 全基因序列后,Hep3B+p53 对奥沙利铂的敏感性明显增加,并呈现出剂量-效应正相关,表明 p53 在铂类化疗药物对肝癌细胞的 GADD45 β 诱导中具有重要作用。陶振超等^[23]用 rAd-p53 和 Ad-EGFP (构建方式及载体结构与 rAd-p53 完全相同,目的基因不同的腺病毒),分别感染人肝癌细胞 HepG2 (p53 野生型) 和人肝癌细胞 PLC/PRF/5 (p53 突变型),结果表明,rAd-p53 能显著

抑制人肝癌细胞生长、诱导细胞凋亡和提高细胞放射敏感性。多种异种移植瘤如肺、乳腺、头颈部、前列腺和卵巢等部位肿瘤的动物模型研究结果也显示,联合应用野生型 p53 基因治疗和化疗(顺铂、阿霉素、缘原氟尿嘧啶和氨甲蝶呤)或放疗,较任一方法单独应用能更有效地促使肿瘤细胞发生凋亡,抑制肿瘤生长^[24]。

4 rAd-p53 治疗 HCC 的临床应用

基因疗法为肝癌治疗开辟了崭新的途径,近几年,人们将正常的野生型 p53 基因替代肿瘤细胞中突变 p53 基因,在包括肝癌、胃癌、膀胱癌和宫颈癌等恶性肿瘤的治疗中均证实了其治疗的有效性^[25-28]。侯莉娜^[29]在重组人 p53 腺病毒注射液联合介入治疗肝癌的临床观察研究中,应用 rAd-p53 基因联合介入治疗 30 例患者,同病情普通化疗药物联合介入治疗 30 例患者作为对照,结果显示,实验组患者在症状改善及肿瘤稳定情况明显优于对照组。说明 rAd-p53 基因联合介入治疗 HCC 能显著增强抗癌效果,改善患者生存质量。史守良等^[30]在 p53 基因治疗药联合中药治疗 HCC 疗效观察中,应用速溶表柔比星+rAd-p53 治疗 20 例 HCC 患者,并与速溶表柔比星+rAd-p53 联合中药艾迪注射液治疗 20 例作对照,结果联合组治疗 6 和 12 个月的甲胎蛋白和癌胚抗原含量均低于对照组,肝功能 Child-pugh 分级评分低于对照组;治疗后 1 年的肝内肿瘤个数和大小均好于对照组。蒋明等^[31]在 rAd-p53 基因治疗中晚期肝癌 18 例患者中发现,治疗后 72.2% 患者病情稳定,症状好转,一般情况改善。Guan 等^[32]将 68 例肝细胞癌患者行肝动脉化疗栓塞治疗联合重组人腺病毒 p53 基因治疗,以 82 例晚期肝癌患者单纯行肝动脉化疗栓塞治疗作对照,随访 12 个月, p53 组总有效率为 58.3%, 明显优于对照组 (26.5%)。胃肠道反应 p53 组较对照组低,两组均未发生严重并发症。p53 治疗组 3、6 和 12 个月生存率分别为 89.71%、76.13% 和 43.30%, 高于对照组的 68.15%、36.98% 和 24.02%, 表明 p53 联合 TACE 治疗进展期肝癌安全有效。王悦中等^[33]采用 rAd-p53 联合 TACE 介入治疗 HCC 16 例, 栓塞采用 rAd-p53 注射液, 每支 1×10^{12} VP/mL, 由深圳市赛百诺基因技术有限公司提供, 2 支稀释到 4 倍, 先行缓慢注入 4 mL rAd-p53, 再常规注入化疗药、超液化碘油+明胶海绵。栓塞过程中 2 次注入余下的 4 mL rAd-p53 注射液, 近期疗效为 CR 5 例, PR 7 例, SD 3 例, PD 1 例。刘德祥等^[34]在 rAd-p53 灌注栓塞联合中医药治疗伴门静脉癌栓的原发性肝细胞癌中, 随访本院 HCC 伴门静脉癌栓 78 例, 分为治疗组 43 例, 采用不同化疗药物联合 rAd-p53 注射液 ($1 \times 10^{12} \sim 4 \times 10^{12}$ 病毒颗粒) 混合碘油灌注栓塞, 对照组为 35 例不同化疗药物混合

碘油栓塞, 每月 1 次, 连续 3 次, 结果两组病灶均缩小, 有效率分别为 79.1%、76.7% 和 42.9%、40.0%, 差异有统计学意义。治疗组术后肝功能 Child Pugh A 级 79.1%, B 级 16.3%, C 级 4.7%, 对照组分别为 37.1%、31.4% 和 31.4%, 治疗组肝功能优于对照组。治疗组术后 AFP 下降率和 Karnofsky 评分提高率均高于对照组。陈世晔等^[35]经皮下药盒动脉灌注 p53 基因治疗晚期肝癌患者 30 例, 观察其疗效和生物学改变, 并与 18 例单纯化疗的晚期肝癌患者作对照, 治疗组在靶动脉注入 p53 基因 1012 VP, 加羟基喜树碱 20 mg, 每周 1 次, 治疗 3 周。对照组给予羟基喜树碱 20 mg 灌注靶动脉。p53 组接受 1~8 个周期的治疗, 治疗前后比较 AFP 和 KPS, 差异有统计学意义, 对照组差异无统计学意义。治疗组和对照组 1、3、6、9 和 12 个月生存率分别为 96.6% 和 94.4%、83.3% 和 55.6%、50.0% 和 11.1%、23.3% 和 0、6.67% 和 0, 病灶变化差异有统计学意义。p53 平均表达率治疗前后比较, 治疗组差异有统计学意义。证明经肝动脉序贯灌注 p53 基因治疗晚期肝癌是安全的, 可以适当延长患者生存期。郭青等^[36]用 TACE 联合重组人 p53 腺病毒瘤内注射治疗肝癌 20 例, 并与 28 例单纯 TACE 组作对照, 所有患者先注入碘油并联合明胶海绵微粒栓塞, 治疗组在 TACE 后行 CT 引导下重组人 p53 腺病毒瘤内注射, 治疗组 20 例随访 6 个月全部生存, 1 例死于治疗后 10 个月, 19 例患者最长生存期 >28 个月, 对照组 2 例于治疗后 6 个月死亡, 7 例死于治疗后 12 个月, 最长生存期 20 个月, 与治疗组差异有统计学意义, 治疗组与对照组累计生存率分别为 16 个月 100% 和 92.8%, 1 年 95% 和 75%, 有效率分别为 75.0% 和 42.9%, 差异有统计学意义。

5 小结

rAd-p53 是一种抗肿瘤基因制品, 其特点是引起肿瘤细胞特异性程序性死亡而对正常细胞无损伤, rAd-p53 基因治疗肝癌已经在基础动物实验中得到了验证, 并且一些学者在临床应用研究中也取得了令人鼓舞的疗效, 展现出了 rAd-p53 基因治疗肝癌广阔应用前景。但是同样存在着不足之处, 如何与其他治疗方式联合应用、最佳的给药方式以及剂量与安全性的关系等。

参考文献

- [1] Ahmedin J, Freddie B, Melissa M, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008 [J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [3] 陈建国, 陈万青, 张思维, 等. 中国 2003-2007 年肝癌发病率与死

- 亡率分析[J]. 中华流行病学杂志,2012,33(6):547-553.
- [4] Jabbour AM, Daunt CP, Green BD, et al. Myeloid progenitor cells lacking p53 exhibit delayed up-regulation of puma and prolonged survival after cytokine deprivation [J]. *Blood*, 2010, 115(2):344-352.
- [5] 张长明, 左书耀, 张英. 胶体 ³²P 与 p53 基因治疗肺癌胸腔积液疗效的观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(20):1563-1565.
- [6] Shirai O, Ohmiya N, Taguchi A, et al. p53, p21, and p73 gene polymorphisms in gastric carcinoma [J]. *Hepatogastroenterology*, 2010, 57(104):1595-1601.
- [7] Tian Y, Yang W, Song J, et al. Hepatitis B virus X protein-induced aberrant epigenetic modifications contributing to human hepatocellular carcinoma pathogenesis[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(15):2810-2816.
- [8] Fabregat E. Dysregulation of apoptosis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(5):513-520.
- [9] 谭军英, 张洪海, 郭洪亮, 等. 原发性肝癌组织 p53 和 AS PP2 基因突变检测及临床意义 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(7):513-516.
- [10] Hussain SP, Schwank J, Staib F, et al. TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer[J]. *Oncogene*, 2007, 26(15):2166-2176.
- [11] Bressac B, Galvin KM, Liang TJ, et al. Abnormal structure and expression of p53 gene in human hepatocellular carcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87(5):1973-1977.
- [12] 官成浓, 廖湘晖, 罗海清, 等. 肝细胞癌组织中 Numb、p53 蛋白的表达及其意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(11):974-976.
- [13] 陈江, 杨柳明, 崔彬等, 等. HBx、saurovivin 及 p53 在肝细胞癌中的表达及意义[J]. 中国医药导报, 2012, 9(7):30-31.
- [14] 朱刚剑, 李艳. p53、C-Myc 在血吸虫感染的原发性肝癌患者肝癌组织中的表达及意义[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2008, 17(12):991-993.
- [15] 白涛, 齐鲁楠, 黎乐群. 乙肝病毒/黄曲霉毒素双暴露人原发性肝细胞癌中 P53、P21 的表达及意义[J]. 中国癌症防治杂志, 2010, 2(4):254-257.
- [16] Muller M, Meyer M, Schilling T, et al. Testing for anti-p53 antibodies increases the diagnostic sensitivity of conventional tumor markers [J]. *Int J Oncol*, 2006, 29(4):973-980.
- [17] Anderson SC, Johnson DE, Harris MP, et al. p53 gene therapy in a rat model of hepatocellular carcinoma; intra-arterial delivery of a recombinant adenovirus [J]. *Clin Cancer*, 1998, 4(7):1649-1659.
- [18] Choi JY, Park YM, Byun BH, et al. Adenovirus-mediated p53 tumor suppressor gene therapy against subcutaneous HuH7 hepatoma cell line nodule of nude mice[J]. *Korean Med Sci*, 1999, 14(3):271-276.
- [19] Okimoto T, Yahata H, Itou H, et al. Safety and growth suppressive effect of intra-hepatic arterial injection of AdCMV-p53 combined with CDDP to rat liver metastatic tumors [J]. *Exp Clin Cancer*, 2003, 22(3):399-406.
- [20] Ohnishi T, Takahashi A, Mori E, et al. P53 targeting can enhance cancer therapy via radiation, heat and anti cancer agents[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2008, 8(5):564-570.
- [21] Lu C, El-Deiry WS. Targeting p53 for enhanced radio- and chemosensitivity[J]. *Apoptosis*, 2009, 14(4):597-606.
- [22] 王佳玉, 杨卫平, 林大伟, 等. 奥沙利铂对不同 p53 状态肝癌细胞中 DNA 损伤修复基因 GADD45 β 的诱导差异及调控机制[J]. 中华肝胆外科杂志, 2012, 18(2):130-134.
- [23] 陶振超, 邱俊, 钱立庭, 等. rAd-p53 对人肝癌细胞放射敏感性影响的实验研究[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(4):396-399.
- [24] Huh JJ, Wolf JK, Fightmaster DL, et al. Transduction of adenovirus-mediated wild-type p53 after radiotherapy in human cervical cancer cells[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 89(2):243-250.
- [25] Yang ZX, Wang D, Wang G, et al. Clinical study of recombinant adenovirus-p53 combined with fractionated stereotactic radiotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(4):625-630.
- [26] Xie YS, Zhang YH, Liu SQ, et al. Synergistic gastric cancer inhibition by chemogenotherapy with recombinant human adenovirus p53 and epirubicin: An in vitro and in vivo study[J]. *Oncology Reports*, 2010, 24(6):1613-1620.
- [27] Zhu ZH, Xing S, Lin C, et al. Bladder cancer therapy using combined proliferating cell nuclear antigen antisense oligonucleotides and recombinant adenovirus p53[J]. *Chin Med J*, 2003, 116(12):1860-1863.
- [28] Hamada K, Zhang WW, Alemany R, et al. Growth inhibition of human cervical cancer cells with the recombinant adenovirus p53 in vitro[J]. *Gynecol Oncol*, 1996, 60(3):373-379.
- [29] 侯莉娜. 重组人 P53 腺病毒注射液联合介入治疗肝癌的临床观察[J]. 实用医技杂志, 2012, 19(1):45-46.
- [30] 史守良, 崔守章, 胡万宁, 等. P53 基因治疗药联合中药治疗原发性肝癌的疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(7):693-694.
- [31] 蒋明, 马华兵, 杨瑞梅, 等. 重组人 P53 腺病毒注射液联合介入治疗肝癌 18 例分析[J]. 中国医疗前沿, 2012, 7(10):39.
- [32] Guan YS, Liu Y, He Q, et al. p53 gene therapy in combination with transcatheter arterial chemoembolization for HCC: One-year follow-up[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(16):2143-2149.
- [33] 王悦中, 唐玉新, 史更. 重组腺病毒 p53 基因联合 TACE 介入治疗原发性肝癌的探讨[J]. 临床军医杂志, 2011, 39(3):486-487.
- [34] 刘德祥, 郭真真, 陈汉威, 等. 重组人 P53 腺病毒灌注栓塞联合中医药治疗伴门静脉癌栓的原发性肝细胞癌[J]. 中华生物医学工程杂志, 2010, 16(6):593-596.
- [35] 陈世曦, 徐卫东, 尹国文, 等. p53 基因治疗晚期肝癌的临床观察及生物学监测[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(31):2182-2186.
- [36] 郭青, 栾翠美, 李岩, 等. TACE 联合 p53 基因瘤内注射治疗原发性肝癌的疗效观察[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2013, 11(2):180-182.

收稿日期:2014-04-22 修回日期:2014-06-02

(编辑:吕莹)