

紫杉醇联合二甲双胍对人乳腺癌细胞 MCF-7 生长的抑制作用的研究

祁冰洁¹, 严其高², 刘慧娟¹, 刘婷婷¹, 祝凌丽¹, 任煜¹

(1. 安庆医药高等专科学校药理学系, 安徽 安庆 246052;

2. 安庆医药高等专科学校教务处, 安徽 安庆 246052)

摘要: **目的** 探讨紫杉醇联合二甲双胍对人乳腺癌细胞 MCF-7 生长的抑制作用。 **方法** 将人乳腺癌细胞 MCF-7 分为对照组、紫杉醇组、联合组。紫杉醇组采用紫杉醇预处理, 联合组采用二甲双胍联合紫杉醇进行预处理。CCK-8 实验检测不同药物浓度及作用时间对 MCF-7 细胞生长的抑制效果。划痕实验检测各组乳腺癌细胞迁移距离。Transwell 实验检测各组乳腺癌细胞迁移、侵袭情况。 **结果** CCK-8 实验检测结果显示, 紫杉醇组、联合组不同药物浓度和作用时间的细胞生长抑制率均明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。联合组不同药物浓度和作用时间的细胞生长抑制率均明显高于紫杉醇组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。划痕实验检测结果显示, 紫杉醇组、联合组的细胞迁移距离均明显少于对照组, 联合组的细胞迁移距离明显少于紫杉醇组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Transwell 实验检测结果显示, 紫杉醇组和联合组穿过小室膜和基底膜的细胞数量均明显少于对照组, 联合组穿过小室膜和基底膜的细胞数量均明显低于紫杉醇组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 **结论** 二甲双胍能够加强紫杉醇对乳腺癌细胞 MCF-7 生长、迁移、侵袭的抑制作用。

关键词: 二甲双胍; 紫杉醇; 乳腺肿瘤; MCF-7

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2020)01-0017-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.01.004

Study on the inhibition effect of paclitaxel combined with metformin on the growth of human breast cancer cells MCF-7

Qi Bingjie¹, Yan Qigao², Liu Huijuan¹, Liu Tingting¹, Zhu Lingli¹, Ren Yu¹

(1. Department of Pharmacy, Anqing Medical College, Anqing 246052, Anhui, China;

2. Office of Educational Administration, Anqing Medical College, Anqing 246052, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To explore the inhibition effect of paclitaxel combined with metformin on the growth of human breast cancer cells MCF-7. **Methods** Human breast cancer cells MCF-7 were divided into a control group, a paclitaxel group and a combination group. The paclitaxel group was pretreated with paclitaxel, while the combination group was pretreated with metformin combined with paclitaxel. CCK-8 assay was used to detect the inhibition effect of different drug concentrations and time on the growth of MCF-7 cells. The migration distance of breast cancer cells in each group was determined by the scratch test. Transwell assay was used to detect the migration and invasion of breast cancer cells in each group. **Results** CCK-8 test results showed that the cell growth inhibition rates of paclitaxel group and combination group at different drug concentration and time were significantly higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The cell growth inhibition rate of the combination group at different drug concentration and time was significantly higher than that of the paclitaxel group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The results of scratch test showed that the cell migration distance in both the paclitaxel group and the combination group was significantly shorter than that in the control group, and the cell migration

distance in the combination group was significantly shorter than that in the paclitaxel group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Transwell test results showed that the number of cells passing through the compartment membrane and basement membranes in the paclitaxel group and the combination group was significantly less than that in the control group, and the number of cells passing through the compartment membrane and basement membranes in the combination group was significantly less than that in the paclitaxel group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** Metformin can enhance the inhibitory effect of paclitaxel on the growth, migration and invasion of breast cancer cells MCF-7.

Key words: metformin; paclitaxel; breast neoplasms; MCF-7

研究发现^[1], 90%以上肿瘤患者的死亡都不同程度地与抗肿瘤药物的多药耐药有关,但具体发生机制尚未完全清楚。紫杉醇是一种可以抑制多种肿瘤的一线肿瘤化疗药物,可以通过抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭过程,发挥杀伤癌细胞的作用,但在临床应用过程中耐药情况经常发生,这也是导致肿瘤细胞发生转移,癌症预后较差的主要原因之一^[2]。二甲双胍的抗肿瘤效果首次发现在糖尿病的临床治疗中,后续的研究发现^[3],二甲双胍不仅可以有效治疗糖尿病,还可以降低糖尿病患者发生肿瘤的风险。有研究发现^[4],患有糖尿病的癌症患者在化疗期间联用二甲双胍,缓解率明显升高。实验动物学的相关研究也发现^[5],二甲双胍能够增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。本研究将二甲双胍联合紫杉醇用于对人乳腺癌细胞 MCF-7 的生物学行为的研究中,旨在为乳腺癌的临床治疗方案的选择提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料 人乳腺癌细胞系 MCF-7 购于中国科学院细胞库(上海)。MEM 培养基、胎牛血清均购于 Hyclone 公司;紫杉醇、二甲双胍购于 Sigma 公司;结晶紫购于南京凯基试剂有限公司;Transwell 小室购于美国 Corning 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 以含 10%胎牛血清的培养基在 37℃、5%的 CO₂ 的培养箱中常规培养人乳腺癌细胞系(MCF-7),再用 2.5%的胰蛋白酶每 2 d 进行消化及传代,取对数增殖期细胞用于实验。MCF-7 细胞:取对数增殖期细胞(1~1.5)×10⁶ 个/板,接种于 6 孔板中,置于 37℃、5%CO₂ 的培养箱中培养至细胞汇合度为 60%~70%,再将细胞分为 3 组:对照组、紫杉醇组、联合组。

1.2.2 CCK-8 实验 收集对数期的 MCF-7 细胞,离心后弃去上清,加入适量 10%培养基,吹打混匀。取 20 μl 单细胞悬液置于 500 μl EP 管中,加入 60 μl 台盼蓝,吹打混匀后进行计数。以 3×10³~5×10³ 个细胞/毫升接种于 96 孔培养板,每孔培养基 100 μl,培养 12 h 后,将不同浓度梯度的二甲双胍、紫杉醇分别加

入二甲双胍组、紫杉醇组,每孔加入含 CCK 的培养基,1~4 h 后检测 OD 值,计算二甲双胍和紫杉醇的 IC₅₀。之后选择适宜浓度的二甲双胍、紫杉醇按照不同处理时间进行 CCK-8 实验。分别观察不同浓度梯度的二甲双胍、紫杉醇对 MCF-7 细胞生长抑制率的作用,以及相应的药物不同处理时间对 MCF-7 细胞生长抑制率的作用。实验重复进行 3 次。前期预实验中,分别观察了 10 μmol/L、100 μmol/L 浓度二甲双胍及紫杉醇浓度对乳腺癌细胞的生物学作用,因此本文中在 10~100 μmol/L 浓度之间设置了二甲双胍及紫杉醇的浓度梯度。

1.2.3 划痕实验 将不同分组加入药物后的 MCF-7 细胞接种于 12 孔板中,待细胞长满后,用移液枪头垂直于 12 孔板,每孔划 2~3 条平行线。培养后倒置显微镜下拍照观察细胞迁移情况,使用 Image-Pro Plus 软件检测细胞迁移距离。实验重复进行 3 次。

1.2.4 Transwell 实验 迁移实验:将不同分组加入药物后的 MCF-7 细胞进行消化离心,计数,24 孔板内加入 MEM 培养基,Transwell 小室内加入无血清细胞悬液,培养 12 h 后观察穿过小室的细胞数量,甲醇固定,结晶紫染色,显微镜下拍照计数。实验重复进行 3 次。侵袭实验:将 Transwell 小室用基质包被,在按照迁移实验的方法进行实验。实验重复进行 3 次。

1.3 统计学方法 实验数据应用 SPSS 22.0 软件分析,正态计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数比较采用独立样本 *t* 检验,多个样本均数间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CCK-8 实验检测不同药物浓度作用下的 MCF-7 细胞生长抑制率 在药物作用时间均为 12 h 的情况下,紫杉醇组伴随药物浓度的增加,MCF-7 细胞生长抑制率呈显著升高趋势($F = -23.236, P < 0.001$);联合组在紫杉醇药物浓度为 20 μmol/L 的条件下,伴随二甲双胍浓度的增加,MCF-7 细胞生长抑制率呈显著升高趋势($F = -20.036, P < 0.001$)。紫杉醇组、联合组不同药物浓度亚组的细胞生长抑制率均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合组不

同药物浓度亚组的细胞生长抑制率均明显高于 20 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1、图 1。

表 1 不同浓度药物作用下的 MCF-7 细胞生长抑制率比较

组别	作用时间/h	细胞生长抑制率/%
对照组	—	0.00 \pm 1.12
紫杉醇组		
10 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇	12	34.29 \pm 3.45 ^a
20 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇	12	55.34 \pm 5.56 ^a
40 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇	12	60.31 \pm 6.06 ^a
60 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇	12	60.47 \pm 6.07 ^a
80 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇	12	62.45 \pm 6.27 ^a
100 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇	12	66.33 \pm 6.16 ^a
联合组		
10 $\mu\text{mol/L}$ 二甲双胍+20 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇	12	59.32 \pm 5.96 ^{ab}
20 $\mu\text{mol/L}$ 二甲双胍+20 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇	12	65.34 \pm 6.56 ^{ab}
40 $\mu\text{mol/L}$ 二甲双胍+20 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇	12	68.75 \pm 6.90 ^{ab}
60 $\mu\text{mol/L}$ 二甲双胍+20 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇	12	70.33 \pm 7.06 ^{ab}
80 $\mu\text{mol/L}$ 二甲双胍+20 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇	12	74.21 \pm 7.45 ^{ab}
100 $\mu\text{mol/L}$ 二甲双胍+20 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇	12	74.35 \pm 7.46 ^{ab}

注: 表内计量资料数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示。每组 $n = 3$ 。与对照组比较, a: $P < 0.05$; 与 20 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇组比较, b: $P < 0.05$

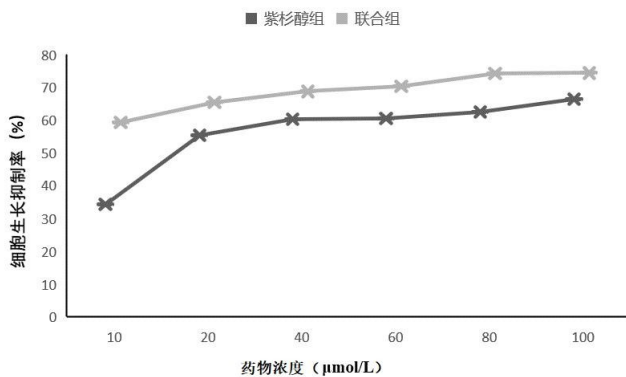


图 1 不同浓度药物作用下 MCF-7 细胞生长抑制率

2.2 CCK-8 实验检测不同药物作用时间对 MCF-7 细胞生长抑制率的影响 在相同药物浓度的情况下, 紫杉醇组伴随药物作用时间的增加, MCF-7 细胞生长抑制率呈显著升高趋势 ($F = -32.114, P < 0.001$); 联合组在伴随药物作用时间的增加, MCF-7 细胞生长抑制率呈显著升高趋势 ($F = -30.477, P < 0.001$)。紫杉醇组、联合组不同药物作用时间亚组的细胞生长抑制率均明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。联合组不同药物作用时间亚组的细胞生长抑制率均明显高于 20 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2、图 2。

表 2 不同药物作用时间的 MCF-7 细胞生长抑制率比较

组别	作用时间/h	细胞生长抑制率/%
对照组	—	0.00 \pm 1.32
紫杉醇组		
20 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇	24	64.29 \pm 6.45 ^a
20 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇	48	75.34 \pm 7.56 ^a
20 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇	72	80.31 \pm 8.06 ^a
联合组		
20 $\mu\text{mol/L}$ 二甲双胍+20 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇	24	69.32 \pm 6.96 ^{ab}
20 $\mu\text{mol/L}$ 二甲双胍+20 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇	48	79.34 \pm 7.96 ^{ab}
20 $\mu\text{mol/L}$ 二甲双胍+20 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇	72	86.75 \pm 8.75 ^{ab}

注: 表内计量资料数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示。每组 $n = 3$ 。与对照组比较, a: $P < 0.05$; 与 20 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇组比较, b: $P < 0.05$

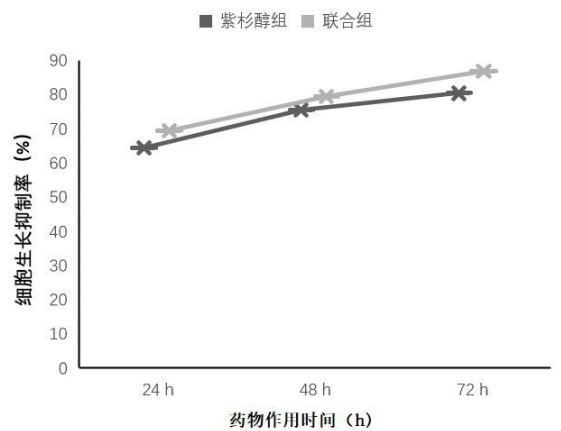


图 2 不同药物作用时间的 MCF-7 细胞生长抑制率

2.3 划痕实验检测乳腺癌细胞迁移距离 划痕实验检测结果显示, 在不同作用时间的情况下, 3 组间乳腺癌细胞 MCF-7 的迁移距离存在统计学差异 ($P < 0.05$)。紫杉醇组、联合组分别在药物浓度为 20 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇、20 $\mu\text{mol/L}$ 二甲双胍+20 $\mu\text{mol/L}$ 紫杉醇的条件下, 作用 24 h、48 h 时的细胞迁移距离均明显少于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。联合组在作用 24 h、48 h 时的细胞迁移距离均明显少于紫杉醇组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3、图 3。

表 3 不同药物作用时间的 MCF-7 细胞迁移距离 单位: μm

组别	n	细胞迁移距离	
		24 h	48 h
对照组	3	34.34 \pm 3.46	43.65 \pm 4.35
紫杉醇组	3	12.56 \pm 1.26 ^a	12.31 \pm 1.21 ^a
联合组	3	6.85 \pm 0.71 ^{ab}	4.47 \pm 0.47 ^{ab}
F		26.236	32.321
P		<0.001	<0.001

注: 表内计量资料数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示。与对照组比较, a: $P < 0.05$; 与紫杉醇组比较, b: $P < 0.05$

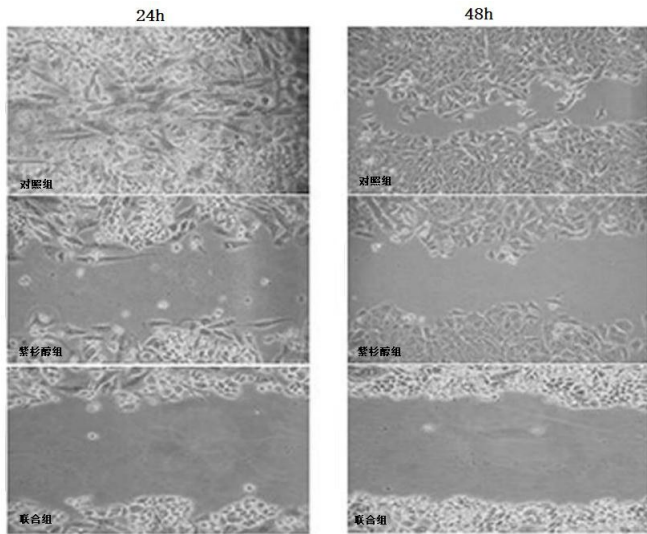


图3 划痕实验检测 MCF-7 迁移情况

2.4 Transwell 实验检测乳腺癌细胞迁移、侵袭情况

紫杉醇组、联合组分别在药物浓度为 $20 \mu\text{mol/L}$ 紫杉醇、 $20 \mu\text{mol/L}$ 二甲双胍 + $20 \mu\text{mol/L}$ 紫杉醇的条件下,作用 12 h 后,3 组间穿过小室膜和基底膜的细胞数量差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步分析结果显示,紫杉醇组和联合组穿过小室膜和基底膜的细胞数量均明显低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。联合组穿过小室膜和基底膜的细胞数量均明显低于紫杉醇组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4、图 4。

表 4 不同组别 MCF-7 细胞迁移、侵袭数量比较 单位:个

组别	<i>n</i>	穿过小室膜的细胞数量	穿过基底膜的细胞数量
对照组	3	115.6 ± 11.5	98.5 ± 9.8
紫杉醇组	3	48.6 ± 4.8^a	44.2 ± 4.4^a
联合组	3	25.6 ± 2.5^{ab}	26.6 ± 2.6^{ab}
<i>F</i>		29.565	37.455
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001

注:表内计量资料数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。与对照组比较, a: $P < 0.05$; 与紫杉醇组比较, b: $P < 0.05$

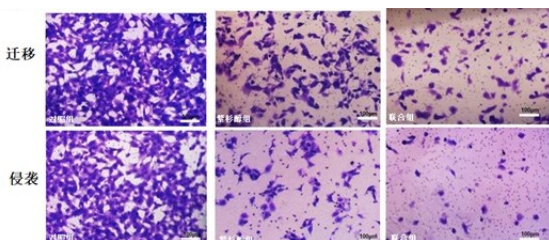


图4 Transwell 实验检测 MCF-7 迁移、侵袭情况

3 讨论

乳腺癌为临床常见的恶性肿瘤,进展期可出现癌

细胞的侵袭和转移能力明显增强、上皮间质转化、肿瘤异质性等改变,导致癌细胞对抗癌药物的敏感性降低^[6]。紫杉醇在乳腺癌的治疗中能够明显抑制乳腺癌细胞的生物学活性,但也可能由于多药耐药的发生导致化疗失败^[7]。因此,如何提高抗癌药物治疗乳腺癌的效果,降低癌细胞对化疗药物的耐药性,增加癌细胞对药物的敏感性是学者们面临的重要课题。研究发现,二甲双胍可通过调节糖脂代谢、血浆黏度、血中炎症因子等机制影响多种疾病的发生发展,还可增强多种肿瘤对化疗药物的敏感性,如子宫内膜癌、上皮性卵巢癌、结直肠癌、宫颈癌等^[8-12]。本研究将二甲双胍联合紫杉醇应用于人乳腺癌细胞的相关研究中,探索两种药物相结合的情况下,MCF-7 细胞的生物学活性。

CCK-8 实验检测了不同药物浓度及作用时间下 MCF-7 细胞生长抑制率的作用情况。首先将不同浓度的紫杉醇作用于 MCF-7 细胞,在相同的作用时间下,紫杉醇的药物浓度越高,MCF-7 细胞生长抑制率越高,说明紫杉醇能够明显抑制 MCF-7 细胞的生长。联合组分别将不同浓度的二甲双胍与紫杉醇进行联合使用,共同作用于 MCF-7 细胞,结果发现,伴随二甲双胍浓度的增加,MCF-7 细胞生长抑制率呈明显升高趋势。说明二甲双胍联合紫杉醇对 MCF-7 细胞的生长同样具有明显的抑制作用。进一步分析发现,联合组对 MCF-7 细胞的生长抑制率均明显高于紫杉醇组,说明紫杉醇与二甲双胍联合使用增加了药物对乳腺癌细胞生长的抑制作用。不同药物作用时间下 MCF-7 细胞生长抑制率的研究结果也提示,伴随药物作用时间的延长,紫杉醇组、联合组的细胞生长抑制率均呈显著升高趋势,说明乳腺癌细胞的生长对药物具有时间依赖性。在相同的作用时间条件下,联合二甲双胍的联合组对 MCF-7 细胞的生长抑制率均明显高于紫杉醇组。进一步证实了二甲双胍联合紫杉醇能够增强药物对乳腺癌细胞的生长抑制作用。

划痕实验检测结果发现,紫杉醇组、联合组在药物作用一定时间的情况下,MCF-7 细胞的迁移距离明显短于对照组,说明药物限制了乳腺癌细胞的迁移。进一步分析结果发现,联合组的 MCF-7 细胞的迁移距离明显短于紫杉醇组,说明二甲双胍联合紫杉醇对乳腺癌细胞迁移的限制作用强于紫杉醇。Transwell 实验对乳腺癌细胞迁移、侵袭情况的检测结果同样显示,经过紫杉醇或联合二甲双胍处理过的乳腺癌细胞,穿过 Transwell 小室膜和基底膜的细胞数量明显少于对照组,说明药物能够抑制乳腺癌细胞的侵袭和迁移。联合组穿过小室膜和基底膜的 MCF-7 细胞数量明显少于紫杉醇组,说明二甲双胍联合紫杉醇作用于乳腺癌细胞后,抑制其侵袭和迁移的作用明显强于紫杉醇组。

综上所述,本研究结果证实二甲双胍能够加强紫杉醇对乳腺癌细胞的生长、迁移、侵袭的抑制作用,这为临床治疗乳腺癌的策略提供了参考。在今后的研究中,将探讨不同的乳腺癌细胞系对二甲双胍的敏感性,以及二甲双胍抑制乳腺癌的机制。

参考文献:

- [1] 李甲,陈宝安. 抑制 P-糖蛋白转运体功能在逆转肿瘤多药耐药中的研究现状及进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2018,37(2): 345-350.
- [2] 徐英格. 临床用紫杉醇给药系统治疗癌症的网状 meta 分析[D]. 石家庄:河北科技大学,2018.
- [3] 杨宇. 二甲双胍与肿瘤研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2019,39(1): 142-145.
- [4] Verdura S, Cuyàs E, Martín-Castillo B, et al. Metformin as an archetype immuno-metabolic adjuvant for cancer immunotherapy [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8 (10): e1633235.
- [5] Martisova A, Sommerova L, Kuricova K, et al. AGR2 silencing contributes to metformin-dependent sensitization of colorectal cancer cells to chemotherapy [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5): 4964-4973.
- [6] 佟仲生. 美国临床肿瘤学会 HER2 阳性进展期乳腺癌系统治疗临床实践指南(2018)更新解读[J]. 临床外科杂志, 2019, 27(1): 17-20.
- [7] 徐绍辉,张志鹏,黄胜堂,等. 键合紫杉醇和姜黄素的金纳米棒的制备及体外抗肿瘤多药耐药研究[J]. 中国药房, 2018, 29(15): 2031-2036.
- [8] Podhorecka M, Ibanez B, Dmoszyńska A. Metformin - its potential anti-cancer and anti-aging effects [J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2017, 71(0): 170-175.
- [9] Heckman-Stoddard BM, DeCensi A, Sahasrabudhe VV, et al. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence [J]. *Diabetologia*, 2017, 60 (9): 1639-1647.
- [10] Mitsuhashi A, Habu Y, Kobayashi T, et al. Long-term outcomes of progestin plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer patients [J]. *J Gynecol Oncol*, 2019, 30(6): e90.
- [11] 姚琳琳. 二甲双胍对 PCOS 伴不孕症患者糖脂代谢、 β 胰岛细胞功能和卵巢功能的影响[J]. 右江民族医学院学报, 2019, 41(2): 146-148, 155.
- [12] 谭业蕙, 卢又瑛, 崔星华. 二甲双胍联合瑞格列奈或阿卡波糖对 2 型糖尿病心血管病患者血脂、血糖、血浆黏度、BMI、hs-CRP 的影响分析[J]. 右江民族医学院学报, 2015, 37(3): 377-379.
- 收稿日期: 2019-11-10; 修回日期: 2019-12-12
- (上接第 16 页)
- [5] 蒋汝刚,陈秀音. 苯对作业女工月经及生殖机能影响的调查[J]. 中国工业医学杂志, 2005, 18(4): 235-236.
- [6] 邢良红,邓小梅. 日照市某皮鞋厂苯作业女工月经及其生育情况的调查[J]. 预防医学论坛, 2007, 13(10): 923-924.
- [7] 吴成秋. 居室空气甲醛与苯污染的生殖和胚胎发育毒性及其作用机制研究[D]. 长沙:中南大学, 2010.
- [8] 李善霞,何东云,张艳红,等. 补肾养血方治疗肾阴虚型卵巢储备功能下降的临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(2): 361-364.
- [9] 袁苑,陈燕霞,马堃,等. 探索建立雷公藤多苷致早发性卵巢功能不全肾虚血瘀证的小鼠模型[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(9): 1895-1903.
- [10] 彭国庆,钟才高,张琼,等. 甲醛对雌性大鼠卵巢储备功能的影响[J]. 癌变. 畸变. 突变, 2010, 22(1): 32-34.
- [11] 陈建海,李海,杨洁,等. 雌激素受体- β 基因多态性对广西壮族绝经后妇女促卵泡激素、黄体生成素和雌孕激素的影响[J]. 右江民族医学院学报, 2018, 40(6): 529-532.
- [12] 李辉,郝连正,王志萍,等. 胚胎植入前期苯和甲醛联合染毒致小鼠胚胎毒性[J]. 环境与健康杂志, 2009, 26(3): 215-217.
- [13] 莫颂轶,余双全,张丽凤,等. 慢性铝暴露小鼠学习记忆与 SOD、GSH-Px 和 MDA 关系的研究[J]. 右江民族医学院学报, 2018, 40(4): 308-311.
- [14] 常君瑞,徐东群,董小艳,等. 板材市场从业人员血清脂质过氧化指标的观察[J]. 环境与健康杂志, 2008, 25(12): 1066-1068.
- [15] 李崇磊,王凡,刘薇,等. 甲醛及苯系物混合暴露对小鼠肺脏的氧化损伤作用[J]. 生态毒理学报, 2012, 7(1): 87-92.
- 收稿日期: 2019-11-05; 修回日期: 2019-11-12