

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.11.042

成体干细胞在泌尿系统疾病修复与重建中的应用 *

花永亮 杜 宏 金承俊 赵维明[△] 修有成[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院泌尿外科三科 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要:干细胞是目前生命科学研究的热点方向。干细胞具有自我更新及定向分化的潜在能力。近年来,干细胞移植治疗在治疗压力性尿失禁和膀胱损伤方面已成为研究重点,不同来源的干细胞在治疗膀胱损伤已取得瞩目的研究成果。干细胞对阴茎勃起神经和海绵体血管内皮细胞起着修复保护作用。干细胞具有向多种谱系细胞转化的能力来治疗压力性尿失禁。干细胞移植为泌尿系统的神经肌肉疾病的修复重建提供了一条新途径,使认为不可修复的神经肌肉疾病的结构修复和组织重建成为可能。干细胞包括脂肪干细胞(adipose-derived stem cells,ADSCs)、骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem ,BMSCs)和肌源性干细胞(muscle-derived stem cell,MDSCs)等。组织工程学是一类交叉学科,主要包括综合细胞培养、材料构建和细胞种植等。组织工程技术为泌尿外科临床医师提供了一条修复乃至重建受损脏器的新思路。本文就利用干细胞作为种子细胞,对膀胱缺损、压力性尿失禁、勃起功能障碍泌尿系疾病的组织工程修复进行综述。

关键词:干细胞;组织工程技术;尿路重建;泌尿外科

中图分类号:R69 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)11-2158-04

Use of Adult Stem Cells in the Repair and Reconstruction of Urinary System Diseases*

HUA Yong-liang, DU Hong, JIN Cheng-jun, ZHAO Wei-ming[△], XIU You-cheng[△]

(Third Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150000, China)

ABSTRACT: Stem cell research is a hot direction in the field of the life science. The stem cell is a special kind of cell with the ability of self-renewal and differentiating into the desired cell lines. The stem cells have become an ideal material for cell transplantation. In recent years, the stem cell transplantation has become an important spot problem in the treatment of bladder injury. A lot of progress have been achieved regarding different sources of the stem cells for the treatment of the bladder injury. The stem cell has the capability of differentiating into multiple lineages that can be used to treat stress urinary incontinence. The stem cell-based therapies are targeted at repairing penile endothelium and protecting erectile nerves. The stem cell transplantation provides a novel pathway to treatment of the neuromuscular diseases of the urinary system and the stem cell transplantation also enables the structure repair and the functional reconstruction of the neuromuscular diseases that can be traditionally considered impossible. The stem cells are classified according to their origin and their ability to differentiate. The stem cells include the adipose-derived stem cells (ADSCs), the bone marrow mesenchymal stem (BMSCs) and muscle-derived stem cell (MDSCs) and so on. Tissue engineering provides urologists a new way to fix the impaired organs. This review focuses on the application of stem cells to lower tract reconstruction by tissue engineering in such diseases as bladder defect, stress urinary incontinence, and erectile dysfunction. Therefore, the stem cells have a wide application prospect. However, there still have some problems to be further solved.

Key words: Stem cell; Tissue engineering technology; Urinary tract reconstruction; Department of Urology

Chinese Library Classification(CLC): R69 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)11-2158-04

前言

干细胞是低分化或未分化的细胞,其具有自我更新、高效增殖能力和多向分化潜能的细胞。根据干细胞分化过程,干细

胞的分化阶段可以分为以下四类:1)、全能干细胞(受精卵),2)、多潜能干细胞(胚源性干细胞),3)、多能干细胞(成人干细胞),4)、单能干细胞(祖细胞)^[1]。多能干细胞具有分化出多种细胞组织的潜能,是体内发现的一种未分化细胞。骨髓、肌组织、

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81170534;30772172)

作者简介:花永亮(1987-),男,硕士研究生,主要研究方向:干细胞

[△] 通讯作者:赵维明(1967-),男,讲师,主要研究方向:干细胞;

修有成,教授,E-mail: zwm1969001@163.com

(收稿日期:2016-06-01 接受日期:2016-06-25)

血管内皮、皮肤及脂肪等处可以通过一定方式获取多能干细胞,从而避免了获取胚胎干细胞时的伦理问题。因为多能干细胞不会转化为恶性表型,降低了植入体内后形成畸胎瘤的风险,多能干细胞引起了医学界的广泛关注^[2]。

在泌尿系修复与重建中常常用到多能干细胞。干细胞包括脂肪干细胞(adipose-derived stem cells,ADSCs)、骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem ,BMSCs)和肌源性干细胞(muscle-derived stem cell,MDSCs)等。ADSCs是一种从脂肪组织基质中极易分离得到的成体干细胞,ADSCs具有增殖能力强、多向分化潜能并且不涉及免疫排斥的优势^[3]。

脂肪组织在人体内来源广泛,获取简便,ADSCs可以通过抽脂及传代培养中获取,不仅具有稳定的体外多代增殖能力,而且在不同的诱导因子作用下,ADSCs可以向脂肪细胞、软骨细胞、肌细胞、成骨细胞、神经细胞、神经胶质细胞及胰岛细胞分化,并且可以分泌多种促血管生长因子、血管内皮生长因子、肝细胞生长因子及抗凋亡因子并且作为基因治疗的靶细胞具有抗炎抗氧化作用^[4]。BMSCs是一种能够自我增殖,可自体移植和较强的横向分化潜能和可塑性的成纤维细胞,可以分化成内胚层细胞、中胚层细胞和外胚层细胞。例如在体内外可以分化为肌细胞、肝细胞、成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞和神经元细胞等多种细胞。许多研究室经研究发现 BMSCs 的亚群包括多能成体祖干细胞、骨髓来源成人多向诱导细胞和小胚胎样干细胞,这些亚群都具有 BMSCs 的异质性并且可能是那些可以分化为内外胚层细胞、已经确定好谱系的细胞来源^[5]。

MDSCs 作为一种存在成体肌肉组织中具有良好的自我更新和增殖能力的自体成体干细胞,在细胞移植和基因治疗方面具有广阔的前景。骨骼肌中分离出两种细胞,一种是仅能分化成肌源性组织的骨骼肌卫星细胞;另一种是具有干细胞功能的 MDSCs,存在于骨骼肌纤维外面,是一种分裂能力很强的肌细胞。与肌卫星细胞比,不仅能促进肌组织再生,还能分化成骨骼肌纤维和包括肌肉、脂肪、骨、软骨等中胚层类型及包括神经样细胞在内的外胚层细胞。因在泌尿外科疾病中这三种细胞发挥着重大作用,在下文中将着重论述。

1 膀胱的修复重建

膀胱肿瘤、慢性膀胱炎、膀胱结核或创伤等很多临床上常见的膀胱疾病都会导致膀胱功能障碍或结构缺损,临床上常常用肠道来替代膀胱进行修补作为常规的治疗方案。但由于肠道和膀胱在解剖结构和功能上的差别,所以术后效果往往不尽如人意,许多并发症如粘液性液体的产生、电解质紊乱、尿路结石形成、肿瘤复发也相继发生。干细胞治疗技术的出现及应用为膀胱解剖结构缺损及功能障碍的修复重建提供了基础。

Zhu 等^[6]研究发现 ADSCs 可以用来修复重建膀胱组织,首先将培养好的 ADSCs 种植在膀胱无细胞基质移植体(bladder acellular matrix grafts ,BAMGs)上,然后取 24 只雄性成年白兔,分别在膀胱表面切除 1.5×1.5 cm 的缺损处,再将雄性成年白兔随机分成两组,实验组将种植 ADSCs 的 BAMGs 用 5-0 薇桥缝合于膀胱缺损处,对照组则将无 ADSCs 的 BAMGs 以相

同方式缝合于膀胱缺损处。并于 4、12、24 周时每组分别定期处死四只白兔,用膀胱回流造影的方法检测,观察到实验组和对照组相比,实验组的膀胱形态更加接近正常膀胱形态,并且膀胱容量较术前和对照组均有提高,分别为 3.31% 和 5.65%。在组织学上种植有 ADSCs 的 BAMGs 表现出同周边正常膀胱组织相同的光滑肌肉组织,ADSCs 促进新生的血管形成和神经细胞增殖。同时实验结果表明通过体内外诱导的方式 ADSCs 能向膀胱平滑肌细胞(smooth muscle cell,SMC)分化,SMC 可以表达平滑肌特异性的标志物并具备收缩和舒张的功能,可以用于修复重建膀胱基层缺损。

Liu G 等^[7]将 ADSCs 植入膀胱周围神经缺损的小鼠模型中,经过组织学检查分析得出植入 ADSCs 的受损膀胱周围神经纤维数量,轴突直径和髓鞘厚度较模型组显著提高。研究表明脂肪干细胞可以促进膀胱周围神经损伤的修复重建。对于膀胱神经损伤的治疗有着重要性的帮助。

提高膀胱贮存和排泄尿液的功能对于无论是患有先天性或者获得性膀胱缺损的患者来说膀胱组织再生是最理想并最可行的应用。而在组织再生中,一项重要的进展就是确定 MDSCs 可以向组织特殊分化方向进行诱导^[8]。在特定培养基中培养的 MDSCs 经过一段时间的诱导分化,通过免疫学分析可以得到平滑肌细胞表型、染色阳性的 α 平滑肌肌动蛋白和肌球蛋白等平滑肌细胞特征性标志^[9]。Tian 等^[10]研究发现在一个聚乳酸纤维三维支架上可以将 MDSCs 分化培养为平滑肌细胞。Anumanthan 等^[11]报道了将 14 只大鼠膀胱间充质组织与小鼠股骨、胫骨来源的 MDSCs 复合后植入小鼠肾被膜下,12 周后通过免疫组化染色可见小鼠 MDSCs 来源的尿路上皮细胞结构,进一步证明了在适当诱导环境下,MDSCs 能够向内胚层起源的尿路上皮细胞分化诱导。

2 尿失禁的干细胞治疗

尿失禁是由于神经功能障碍或膀胱括约肌损伤而丧失排尿自控能力,使尿液不自主地流出。女性最常见的尿失禁按照症状可分为压力性尿失禁、急迫性尿失禁及压力急迫混合性尿失禁。根据流行病学统计:女性人群中 23%-45% 有不同程度的尿失禁,7% 左右有明显的尿失禁症状,其中约 50% 为压力性尿失禁。压力性尿失禁(stress urinary incontinence SUI)是指在体力活动或咳嗽打喷嚏等腹压增加时不自主的尿液漏,45 岁到 65 岁的妇女 10%~80% 患有 SUI。最新的证据表明"括约肌单元"异常是导致 SUI 最重要的因素,这种"括约肌单元"包括尿道外括约肌,平滑肌层,神经元,血管丛,粘膜下层和上皮细胞。尿道及括约肌单位的萎缩、结缔组织的变化、尿道周围的血液灌注和神经元质量的改变均促进 SUI 的发展^[12]。

最新实验研究表明^[13]在尿失禁大鼠模型的膀胱外周注射 ADSCs,可观察到 ADSCs 可促进平滑肌细胞分化及胶原蛋白含量的升高并可提高尿道排尿的功能。Wu 等^[14]研究发现将 ADSCs 移植入 SUI 模型大鼠尿道中,2 周后对实验组及对照组进行尿动力学检测,干细胞移植组与对照组相比,大鼠的膀胱最大容量得到明显改善并恢复到正常大鼠最大膀胱容量,移植

组大鼠的腹压漏尿点压升高、最大尿道闭合压和功能性尿道长度也得到显著升高。Jack 等^[15]实验结果表明用大鼠体内自身的脂肪组织分离培养出 ADSCs,并将 ADSCs 移植入大鼠膀胱和尿道中,可以观察到 ADSCs 不仅仅可以存活并且还可以分化成平滑肌细胞^[16]。给脂肪组织提取细胞注射荧光标记物,12 周后将检测被荧光标记物标记脂肪干细胞注射到大鼠的膀胱和尿道中,一定时间后对实验组和对照组大鼠进行分析后发现 ADSCs 已混入到有活性的平滑肌细胞中。在另一项研究中,ADSCs 以可降解生物微球形式注射到损伤的大鼠尿道周围,ADSCs 可化为有功能的平滑肌并可维持近似正常的漏尿点压和逆行性尿道灌注压力。张^[17]等实验表明在给患有 2 型糖尿病的 SUI 大鼠尾静脉和逼尿肌注射 ADSCs,治疗后的 SUI 大鼠膀胱排泄功能明显改善,并且 2 型糖尿病 SUI 大鼠粘膜层凋亡细胞数目减少,粘膜下毛细血管网的完整性也得到明显提高,并且这两种治疗效果无明显统计学差异,因此静脉注射 ADSCs 为临床上治疗 SUI 提供了可行性。Yamamoto 等^[18]报道了 2 例根治性前列腺切除术后 SUI 患者,经尿道周围注射 ADSCs 治疗,12 周后取得了比较理想的治疗效果,表明自体 ADSCs 尿道周围注射治疗 SUI 是安全可行的。为了提高移植后干细胞的成活,一些研究将生长因子与干细胞共移植,尤其将稀释的生长因子与干细胞共移植,显著提高了干细胞成活率,提高控尿效果^[19]。

3 勃起功能障碍的干细胞治疗

勃起功能障碍是男性常见疾病,勃起功能障碍(erection dysfunction, ED)是指男性持续性或反复发作性的难以达到和维持阴茎勃起,进而无法完成性交或满意性活动的病理现象。阴茎的勃起依赖于一系列正常的神经和血管性反应,包括正常的性心理反应,正常的内分泌、神经和血管功能等,其中任何一个环节的异常都有可能引起 ED 的发生。患者出现 ED 的直接原因是阴茎海绵体神经(CN)损伤所引起的勃起神经反射中断,并且在 CN 损伤后,阴茎海绵体组织中的平滑肌细胞和内皮细胞凋亡数目增加,海绵体平滑肌纤维数量减少从而加重了 ED 的发生^[20]。Guiting Lin 等^[21]将自体分离培养的 ADSCs 注射到受损的大鼠阴茎海绵体内,5 周后经测量表明实验组较对照组海绵体的压力明显增加。实验证明 ADSCs 在特定的培养基诱导下,ADSCs 在体外可以分化为神经元样细胞、平滑肌细胞和内皮细胞等。胰岛素样生长因子和胰岛素样生长因子受体(IGF/IGFR)通路参与血管内皮细胞的分化,有利于 ADSCs 促进神经性勃起功能障碍的恢复。Kim 等^[22]通过纯化、浓缩、基因转染将从雌性大鼠的骨骼肌内分离培养出 MDSCs 注入双侧阴茎海绵体神经损伤的大鼠阴茎海绵体内,经过 4 周的治疗与对照组相比,实验组的最高海绵体内压和神经标记蛋白基因产物 9.5 都有极大的提高。组织学研究发现移植后的 MDSCs 可与平滑肌细胞相互融合进而改善阴茎的勃起功能。邱雪峰等^[23]实验发现向雄性大鼠腹腔内注射链脲佐菌素诱导制备成糖尿病性 ED,并将分离培养的第三代骨髓间充质干细胞移植到糖尿病性 ED 大鼠左侧的阴茎海绵体内。糖尿病 ED 治疗组较未治

疗组大鼠的 ICP 显著提高,阴茎海绵体组织结构也得到明显改善,勃起明显提高。Muammer 等^[24]研究发现给双侧阴茎海绵体神经损伤的大鼠阴茎内注射 P75dMSCs,除了假组,实验组与其他组比较不仅仅表达出较高的海绵体内压力,而且 p75dMSCs 分泌表达的碱性成纤维细胞生长因子经 ELISA 结果表明可保护促进损伤后的海绵体神经修复。Bivalacqua 等^[25]将用含有 eNOS 基因的腺病毒转染后的大鼠间充质干细胞注入大鼠阴茎海绵体内,发现 rMSCs 注入阴茎海绵体阴茎后至少可存活 21 天,并且无炎症反应。海绵体内注射 eNOS 基因修饰的 rMSCs 后大鼠勃起功能在第 7 天和第 21 天,都有明显改善,而未注入修饰的 MSCs,第 21 天勃起功能才有明显提高。两者均伴有移植细胞内皮的平滑肌特异标记物免疫染色阳性。

4 小结与展望

综上所述,在组织工程学的应用中,干细胞为临床患者带来了新的希望。干细胞对于泌尿外科疾病如膀胱损伤、压力性尿失禁、阴茎勃起功能障碍等常见疾病的修复重建有着极其重要的意义。干细胞通过其特殊的分化诱导成脂肪干细胞、骨髓间充质干细胞和肌源性干细胞来完成对神经的修复及组织的重建。多能干细胞作为种子细胞在治疗泌尿外科疾病已经进入临床阶段,多能干细胞在治疗泌尿系统疾病具有着巨大的应用前景,虽然仍然有一些问题亟待解决如干细胞应用时的伦理问题和转化时带来的致癌性风险,但相信在不久的将来可以看到更多干细胞在泌尿外科领域中的应用。

参考文献(References)

- [1] Li Hong-bin, Xu Yue-min. Application of stem cells in repair and reconstruction of low urinary system using tissue engineering technology[J]. J Clin Reh Tissue Eng Res, 2009, 13(24): 465-470
- [2] Wang Ying, Fu Qiang. Application of tissue engineering technology and stem cells in urethral reconstruction [J]. National Journal of Andrology, 2012, 18(3): 266-270
- [3] 蔡震,潘博,林琳,等.脂肪来源于干细胞的生物学特性及细胞表型[J].组织工程研究与临床康复, 2010, 14(36): 6685-6688
Cai Zhen, Pan Bo, Lin Lin. Biological characteristics and phenotypes of adipose tissue-derived stem cell [J]. J Clin Reh Tissue Eng Res, 2010, 14(36): 6685-6688
- [4] Kolf CM, Cho E, Tuan RS. Mesenchymal stromal cells Biology of adult mesenchymal stem cells of niche.self-renewal and differentiation[J]. Arthritis Res Ther, 2007, 9(1): 204
- [5] Li Lu-sheng, Zhang Han, Wang Cheng-jun, et al. Isolation methods and biological characteristics of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. J Clin Reh Tissue Eng Res, 2010, 14(10): 171-186
- [6] Wei-dong Zhu, Yue-min Xu, Chao Feng, et al. Bladder reconstruction with adipose-derived stem cell-seeded bladder acellular matrix grafts improve morphology composition [J]. World J Urol, 2010, 28 (4): 493-498
- [7] Liu G, Cheng Y, Guo S, Feng Y. Transplantation of adipose-derived stem cells for peripheral nerve repair [J]. Int J Mol Med, 2011, 28(4): 565-572
- [8] Drzewiecki BA, Thomas JC, Tanaka ST. Bone Marrow-Derived Mes-

- enchymal Stem Cells:Current and Future Applications in the Urinary Bladder[J]. Stem Cells Int, 2011, (2010): 4061-4066
- [9] Sharma AK, Fuller NJ, Sullivan RR. Defined populations of bone marrow derived mesenchymal stem and endothelial progenitor cells for bladder regeneration[J]. J Urology, 2009, 182(4): 1898-1905
- [10] Tian H, Bharadwaj S, Liu Y, et al. Myogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells on a 3D nano fibrous scaffold for bladder tissue engineering [J]. Biomaterials, 2010, 31 (5): 870-877
- [11] Anumanthan G, Makari JH, Honea L, et al. Directed differentiation of bone marrow derived mesenchymal stem cells into bladder urothelium[J]. J Urol, 2008, 180(Suppl): 1778-1783
- [12] Christina P. Ho, Narender N. Bhatia. Development of stem cell therapy for stress urinary incontinence [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2012, 24(5): 311-317
- [13] Wu G, Song Y, Zheng X, et al. Adipose-derived stromal cell transplantation for treatment of stress urinary incontinence[J]. Tissue Cell, 2011, 43(4): 246-253
- [14] Zhao W, Zhang C, Jin C. Periurethral injection of autologous adipose-derived cells with controlled-release nerve growth factor for the treatment of stress urinary incontinence in a rat model [J]. Eur Urol, 2011, 59(1): 155-163
- [15] Dmitriy Nikolavsky, Klaudia Stangel-Wójcikiewicz, Malgorzata Stec, et al. Stem Cell Therapy: A Future Treatment of Stress Urinary Incontinence[J]. Semin Reprod Med, 2011, 29(1): 61-70
- [16] Jack GS, Almeida FG, Zhang R, et al. Processed lipoaspirate cells for engineering of the lower urinary tract: implications for the treatment of stress urinary incontinence and bladder reconstruction [J]. Urol, 2005, 174(5): 2041-2045
- [17] Zhang H, Qiu X, Shindel AW. Adipose tissue-derived stem cells ameliorate diabetic bladder dysfunction in a type II diabetic rat model[J]. Stem Cells Dev, 2012, 21(9): 1391-400
- [18] Yamamoto T, Gotoh M, Hattori R. Periurethral injection of autologous adipose-derived stem cells for the treatment of stress urinary incontinence in patients undergoing radical prostatectomy: Report of two initial cases[J]. Int J Urol, 2010, 17(1): 75-82
- [19] 付陶柱,赵维明,修有成.干细胞治疗压力性尿失禁的进展[J].中华临床医师杂志, 2011, 5, (23): 1020-1022
- Fu Tao-zhu, Zhao Wei-ming, Xiu You-cheng. Stem cell therapy for stress urinary incontinence[J]. Chin J Clinicians(Electronic Edition), 2011, 5(23): 1020-1022
- [20] 王梅利,宋鲁杰.干细胞治疗阴茎勃起功能障碍的研究进展[J]. National Journal of Andrology Zhonghua Nan Ke Xue Za Zhi, 2012, 18 (9): 827-830
- Wang Mei-li, Song Lu-jie. Stem cell therapy for erectile dysfunction [J]. National Journal of Andrology Zhonghua Nan Ke Xue Za Zhi, 2012, 18(9): 827-830
- [21] Lin G, Banie L, Ning H. Potential of Adipose-Derived Stem Cells for Treatment of Erectile Dysfunction [J]. J Sex Med, 2009, 6 (Suppl 3): 320-327
- [22] Kim Y, de Miguel F, Usiene I. Injection of skeletal muscle-derived cells into the penis improves erectile function [J]. Int J Impot Res, 2009, 18(4): 329-334
- [23] 邱雪峰,戴玉田.骨髓间充质干细胞治疗糖尿病性勃起功能障碍的前景[J].医学研究生学报, 2012, 24(3): 318-322
- Qiu Xue-feng, Dai Yu-tian. Perspective of repair of diabetic erectile dysfunction by marrow mesenchymal stem cells [J]. Journal of Medical Postgraduates, 2012, 24(3): 318-322
- [24] L. Trost, B. Bakondi, M. J. Whitney, et al. Transplantation of Non-hematopoietic Adult Bone Marrow Stem/Progenitor Cells Isolated by the p75 Nerve Growth Factor Receptor into the Penis Rescues Erectile Function in a Rat Model of Cavernous Nerve Injury [J]. J Urol, 2010, 184(4): 1560-1566
- [25] Bivalacqua T J, Deng W, Kendirci M. Mesenchymal stem cells alone or ex vivo gene modified with endothelial nitric oxide synthase reverse age-associated erectile dysfunction [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(3): H1278-1290

(上接第 2139 页)

- Wang Ning, Wei Li-chun, Li Wei-wei, et al. Clinical effects of concurrent radiochemotherapy followed by radical surgery and radical radiotherapy with concurrent chemotherapy: a comparative study of 243 patients with FIGO stage II B cervical cancer [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2013, 22(4): 274-277
- [19] 张荣繁,斯琴高娃,杨昊,等.中晚期宫颈癌多西他赛联合顺铂化疗同步放疗临床观察[J].中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(20): 1641-1644
- Zhang Rong-fan, Siqin Gao-wa, Yang Hao, et al. Efficacy observation of advanced cervical cancer treatment with concurrent radiotherapy combined with docetaxel and cisplatin [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2014, 21(20): 1641-1644
- [20] 吴琼,徐晓婷,姬磊等.不同化疗方案同期联合放疗治疗中晚期宫颈癌的临床观察[J].临床肿瘤学杂志, 2014, 14(2): 156-159
- Wu Qiong, Xu Xiao-ting, Ji Lei, et al. Clinical observation of different concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical carcinoma [J]. Chinese Clinical Oncology, 2014, 14(2): 156-159