

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.06.005

· 基础研究 ·

## 新城疫病毒 7793 株对结肠癌小鼠肝转移的抑制效果及其可能的机制

梁莹, 周丹旒, 樊晓晖, 宋德志, 高灵茜, 肖庆, 黄盼柳, 孙盼, 张彬, 赖振屏 (广西医科大学微生物学教研室, 广西南宁 530022)

**[摘要]** **目的:**以脾脏保留法建立结肠癌小鼠肝转移模型,评价新城疫病毒(Newcastle disease virus, NDV)7793株对小鼠结肠癌肝转移的抑制效果,并初步探讨NDV抑瘤的免疫激活机制。**方法:**经脾注入 $1 \times 10^7$ /ml小鼠结肠癌细胞CT26的单细胞悬液0.1 ml,建立结肠癌CT26小鼠肝脏转移瘤模型;建模小鼠随机分3组(每组20只):PBS阴性对照组、NDV7793给药组和5-FU给药组,于建模当天起连续5 d经腹腔分别注射PBS(0.1 ml/d)、NDV7793(512 HU/kg)和5-FU(20 mg/kg)。观察各组小鼠的生存状态,分析肝脏成瘤情况,计算抑瘤率和胸腺指数。ELISA法检测模型小鼠肝脏的IFN- $\gamma$ 水平。**结果:**成功构建小鼠结肠癌肝转移模型。NDV7793给药组小鼠未观察到明显的不良反应,生活状态好于PBS组和5-FU组。NDV7793组和5-FU组小鼠的肝转移瘤数量较PBS组均显著减少[(20.40  $\pm$  5.20)、(205.50  $\pm$  19.21) vs (265.30  $\pm$  35.73)个,均 $P < 0.01$ ], NDV7793组的抑瘤率明显高于5-FU组(75.4% vs 48.0%,  $P < 0.05$ ), NDV7793组小鼠的肝脏癌灶范围小,癌细胞以坏死或凋亡为主。NDV7793组和5-FU组小鼠的中位生存期明显长于PBS阴性对照组(30.22 vs 17 d,  $P < 0.01$ )。NDV7793组小鼠肝脏IFN- $\gamma$ 的表达和胸腺指数均显著高于5-FU组和PBS组(均 $P < 0.05$ )。**结论:**NDV7793株对结肠癌小鼠的肝转移具有较强的抑制效果,并可能通过上调肝脏的IFN- $\gamma$ 以及提升胸腺指数来抑制结肠癌的肝转移。

**[关键词]** 新城疫病毒;免疫治疗;结肠癌;肝转移;小鼠; $\gamma$ 干扰素

**[中图分类号]** R735.3; R730.54

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2014)06-0630-05

## Inhibition of liver metastasis of colon cancer cells following treatment with Newcastle disease virus strain 7793: A preliminary observation in a mouse model

Liang Ying, Zhou Danni, Fan Xiaohui, Song Dezhi, Gao Lingxi, Xiao Qing, Huang Panliu, Sun Pan, Zhang Bin, Lai Zhenping (Department of Microbiology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the liver metastasis-inhibiting and immune-stimulating effects of Newcastle disease virus (NDV) strain 7793 in a mouse model of colon cancer. **Methods:** CT26 colon cancer cells ( $1 \times 10^6$  cells in 0.1 ml PBS) were injected into the subcapsules of the spleen of BALB/c mice aged 4–6 weeks through intra-peritoneal injection. Surviving mice bearing CT26 colon cancer cells were randomized to receive PBS (0.1 ml/d), NDV7793 (512 HU/kg) and fluorouracil (5-FU, 20 mg/kg), respectively, for 5 days. Body weight and general health status were recorded before colon cancer cell transplantation, before the designated treatments and on post-treatment days 1, 5, 10 and 15, respectively. On post-treatment day 16, animals were sacrificed. Liver metastasis was assessed gross pathology. Thymus and liver were collected. Histologic assessment was performed on paraffin sections of the liver after H-E staining. Thymus index and metastasis inhibition rate were calculated. IFN- $\gamma$  levels in the liver were measured by ELISA. **Results:** The metastatic foci in colon cancer cell-bearing mice were significantly less ( $P < 0.05$ ) after treatment with NDV (20.40  $\pm$  5.20)

**[基金项目]** 教育部博士导师联合基金资助项目(No. 20124503110007);广西自然科学基金资助项目(No. 2014GXNSFAA118244);广西医学科学实验中心开放基金专项资助(No. KFJJ2011-21);广西研究生教育创新计划资助项目(No. YCBZ2012014)。Project supported by the Foundation of the Ministry of Education for Doctoral Tutors(No. 20124503110007), the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region Province (No. 2014GXNSFAA118244), the Open Fund of Guangxi Medical Experiment Research Center(No. KFJJ2011-21), and the Graduate Innovation Fund of the Guangxi Zhuang Autonomous Region Province (No. YCBZ2012014)

**[作者简介]** 梁莹(1978-),女,广西柳州市人,博士生,主要从事病毒抗肿瘤免疫机制研究,E-mail:liangty@163.com

**[通信作者]** 樊晓晖(Fan Xiaohui, corresponding author),E-mail:fanxiaohui63@163.com。

**[优先出版]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20141209.1510.005.html>

and 5-FU ( $205.50 \pm 19.21$ ) respectively than with PBS ( $265.30 \pm 35.73$ ). Liver metastasis inhibition rate was significantly higher for NDV7793 than for 5-FU group ( $75.4\%$  vs  $48.0\%$ ,  $P < 0.05$ ). The mean survival time of colon cancer cell-bearing mice was 30 days after NDV7793 treatment, 22 days after 5-FU treatment but only 17 days after PBS treatment ( $P < 0.05$ ). Compared with PBS control group and 5-FU group, the increased Thymus index and liver concentrations of IFN- $\gamma$  were significantly higher after treatment with NDV 7793 than with 5-FU and PBS respectively ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** NDV 7793 appears effective to inhibit liver metastasis of colon cancer cells. This effect may be mediated by elevated IFN- $\gamma$  in liver microenvironment.

[ **Key words** ] Newcastle disease virus; immunotherapy; colon cancer; liver metastasis; mice; IFN- $\gamma$

[ Chin J Cancer Biother, 2014, 21(6): 630-634 ]

结肠癌是最常见的胃肠道恶性肿瘤之一,其中 15%~25% 的患者确诊时已出现肝转移<sup>[1-2]</sup>。目前的治疗手段仍以手术为主,化疗为辅。然而,目前以 5-氟尿嘧啶(fluorouracil, 5-FU)为主的化疗方案均具有较大的不良反应。有研究<sup>[3-7]</sup>证实,副黏病毒科副黏病毒属的新城疫病毒(Newcastle disease virus, NDV)可以杀伤多种肿瘤细胞而对正常细胞无毒害作用,成为肿瘤生物治疗研究的热点之一。NDV7793 株是本课题组从江西省鄱阳湖野鸭体内分离得到的一株新城疫病毒,对于 NDV7793 株的抑瘤效应及机制,本课题组做了大量的研究工作<sup>[8-13]</sup>,观察到 NDV7793 株不但能在体外杀伤人结肠癌细胞<sup>[14]</sup>,而且能够抑制裸鼠结肠癌的生长<sup>[15]</sup>,为进一步观察 NDV7793 株抑制小鼠结肠癌肝转移的实验研究奠定了基础。本研究建立小鼠结肠癌肝转移模型,分别进行 NDV7793 株和 5-FU 的腹腔注射实验性治疗,观察 NDV7793 株对结肠癌肝转移的抑制效应,比较 NDV7793 株和 5-FU 的治疗效果,并初步探讨 NDV 抑瘤的免疫激活机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 病毒株、细胞株与主要试剂

NDV7793 株由香港大学管轶教授惠赠。小鼠结肠癌 CT26 细胞株购自上海研晶商贸有限公司。BALB/c 小鼠由广西医科大学动物实验中心提供(实验动物合格证号:No. 1011131),置于 SPF 环境下饲养。小鼠 IFN- $\gamma$  ELISA 检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司,9~10 d 龄 SPF 鸡胚购自南宁市良凤江农牧有限公司,5-FU 购自 Enzo Life Sciences 公司,RPMI-1640 培养基购自 Gibco 公司,二甲亚砜(DMSO)、戊巴比妥钠购自 Sigma 公司。

### 1.2 病毒株的培养与纯化

0.2 ml 血凝效价为 51.2 HU(血凝单位,hemagglutination unit)的 NDV7793 接种于 SPF 9~10 d 龄的鸡胚,将鸡胚置于 35℃、60%湿度的温箱中孵育

48 h,收集尿囊液并确定病毒的血凝效价。病毒尿囊液于 4℃下  $1\ 000 \times g$  离心 30 min,收集上清液;4℃下  $50\ 000 \times g$  离心 1 h,弃上清液,用 1 ml 含 0.1% EDTA 的 PBS 悬浮沉淀,获得病毒原液。血凝实验测定病毒原液的效价,用 PBS 将病毒原液稀释为 5 120 HU 的工作液,-80℃保存备用。

### 1.3 脾脏保留法建立小鼠结肠癌肝转移模型

取 30 只 6~8 周龄 BALB/c 小鼠(雌雄不限),采用 1% 戊巴比妥钠(45 mg/kg)腹腔内注射麻醉小鼠,经脾注入 0.1 ml 的  $1 \times 10^7$ /ml 小鼠结肠癌细胞 CT26 单细胞悬液,建立小鼠结肠癌细胞 CT26 肝转移模型。待建模小鼠自然死亡后,根据肝脏成瘤情况评估小鼠结肠癌肝转移模型的成功率。

### 1.4 NDV7793 对肝转移模型小鼠的抑瘤实验

按照 1.3 方法构建结肠癌 CT26 肝转移的模型小鼠 60 只(雌雄不限),随机分成 3 组:PBS 阴性对照组、5-FU 给药组和 NDV7793 给药组。从给小鼠经脾注射结肠癌细胞建模的当天开始,给 PBS 阴性对照组的每只小鼠每天腹腔注射 PBS 0.1 ml,连续注射 5 d;5-FU 给药组的小鼠每天以 20 mg/kg 的剂量腹腔注射 5-FU,连续注射 5 d;NDV7793 给药组的小鼠每天以 512 HU/kg 的剂量腹腔注射 NDV7793,连续注射 5 d。动物笼养条件相同。

将三组小鼠每组分别随机分成两亚组(每亚组 10 只),其中一亚组用于观察其生存天数和生前的生活状态,记录建模及给药前、建模及给药后第 1、5、10 和 15 天的体质量情况;另外一亚组 10 只小鼠于建模及给药后第 16 天处死并解剖,取肝脏和胸腺。肉眼观察肝脏成瘤情况及显微镜观察 H-E 染色的肝脏标本,计算抑瘤率,计算胸腺指数,ELISA 法检测各组小鼠肝脏标本的 IFN- $\gamma$  含量。

### 1.5 模型鼠肝脏成瘤情况分析 & 受试小鼠的抑瘤率和胸腺指数的计算

肝脏成瘤情况分析:建模及给药后的第 16 天将小鼠处死,取出肝脏,用 10% 中性甲醛固定,以肝脏

最大冠状切面为中心,取 6 个冠状切面,每一切面相距 0.4 cm,病理切片行 H-E 染色,用光学显微镜观察肝脏中结肠癌转移情况,并计算转移灶个数。

抑瘤率(%) = (PBS 阴性对照组小鼠肝重 - 给药组小鼠肝重) / PBS 阴性对照组小鼠肝重 × 100%

胸腺指数(%) = 胸腺质量(mg) / 体质量(g) × 100%

### 1.6 ELISA 法检测 NDV7793 对肝转移模型小鼠肝脏 IFN- $\gamma$ 水平的影响

于建模及给药后的第 16 天处死小鼠,取肝脏右叶同一部位的新鲜肝脏组织,冰浴条件下尽快剪碎并匀浆肝组织,匀浆液于 4 °C、2 300 × g 离心 20 min,收集上清液并于 -80 °C 保存。IFN- $\gamma$  的 ELISA 测定方法按照试剂盒说明书进行。

### 1.7 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件,计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,重复测量数据的比较采用重复测量方差分析法,多组间的两两比较采用多元方差分析法,组间生存期的比较采用 Log-rank 检验,各组间率的比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 小鼠结肠癌肝转移模型的评估

用于评估结肠癌肝转移小鼠模型的小鼠数量共计 30 只,其中 1 只小鼠死于术中(3.3%, 1/30)。观察其余受试小鼠发现,建模及给药当天小鼠活动减少,饮水、摄食均减少;建模后第 5 天小鼠活动、摄食及精神状态均恢复正常;建模后第 8 天于小鼠腹部肝区可触及肿块;建模后第 10 天起小鼠日渐消瘦,摄食量渐少,开始见小鼠腹部隆起;建模后第 16 天小鼠萎靡不振,行动迟缓,腹部饱满膨胀,并开始出现死亡。尸检结果显示:所有建模小鼠肝脏成瘤明显,有 28 只小鼠出现大量血性腹水(93.3%, 28/30);除了 2 只建模小鼠出现腹腔种植(6.7%, 2/30)外,其余小鼠均未见肝脏以外的肿瘤转移灶。建模成功率达 90%(27/30)。

### 2.2 NDV7793 对肝转移模型小鼠生活状态及体质量的影响

NDV7793 对肝转移模型小鼠的抑瘤实验中,各给药组小鼠无意外死亡。治疗过程中,NDV7793 给药组小鼠未观察到明显的不良反应,进食及活动未见明显异常,也未观察到立毛、脱毛、烦躁等异常反应。PBS 阴性对照组和 5-FU 给药组小鼠给药后第 10 天起日渐消瘦,摄食量渐少,小鼠腹部明显隆起;

给药后第 16 天这两组小鼠萎靡不振,行动迟缓,腹部饱满膨胀,并开始出现死亡。此外,5-FU 给药组小鼠观察到毛色稍暗及杂乱。

治疗期间记录荷瘤小鼠体质量(图 1)发现,建模及给药后第 5 天,5-FU 给药组小鼠体质量显著低于其余各组( $P < 0.05$ );建模及给药后第 10 天,NDV7793 给药组小鼠体质量显著低于 PBS 阴性对照组[(22.63 ± 1.03) vs (23.67 ± 1.07)g,  $P < 0.05$ ],并高于 5-FU 给药组[(22.63 ± 1.03) vs (21.14 ± 1.54)g,  $P < 0.05$ ]。建模及给药后第 15 天,NDV7793 给药组小鼠体质量明显低于 PBS 阴性对照组( $P < 0.05$ ),与 5-FU 给药组小鼠体质量相比稍有下降,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

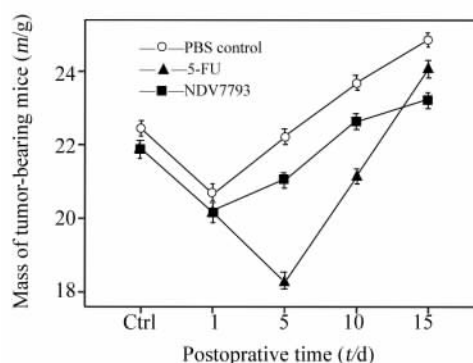


图 1 NDV7793 和 5-FU 治疗后肝转移模型小鼠体质量的变化  
Fig. 1 Changes of the mass of model mice after treated with NDV7793 and 5-FU

### 2.3 NDV7793 有效抑制小鼠结肠癌肝转移

建模及给药后第 16 天,处死并解剖各组小鼠后观察,PBS 阴性对照组小鼠腹腔内均有少量到中等量血性腹水,各治疗组小鼠均未见腹水。NDV7793 组小鼠肝转移瘤数量[(20.40 ± 5.20) vs (205.50 ± 19.21)、(265.30 ± 35.73)个,  $P < 0.01$ ]和肝质量[(1.73 ± 0.13) vs (3.65 ± 0.41)、(7.02 ± 0.70)g,  $P < 0.01$ ]均显著低于 5-FU 组和 PBS 阴性对照组,且 NDV7793 组的抑瘤率明显高于 5-FU 组(75.4% vs 48.0%,  $P < 0.05$ );NDV7793 给药组小鼠肝脏癌灶数量少且癌灶范围小,癌细胞以坏死或凋亡为主(图 2)。

### 2.4 NDV7793 治疗延长荷瘤小鼠中位生存期

各组治疗小鼠的中位生存期见图 3,PBS 阴性对照组、5-FU 给药组、NDV7793 给药组中位生存时间分别为 17.00、22.00、30.00 d。在建模及给药后 21 d,NDV7793 给药组小鼠 100% 存活,5-FU 给药组

小鼠存活率为 60%, PBS 阴性对照组小鼠全部死亡。经 Log-rank 检验, NDV7793 给药组生存期显著长于 5-FU 给药组以及 PBS 阴性对照组(  $P < 0.01$  )。

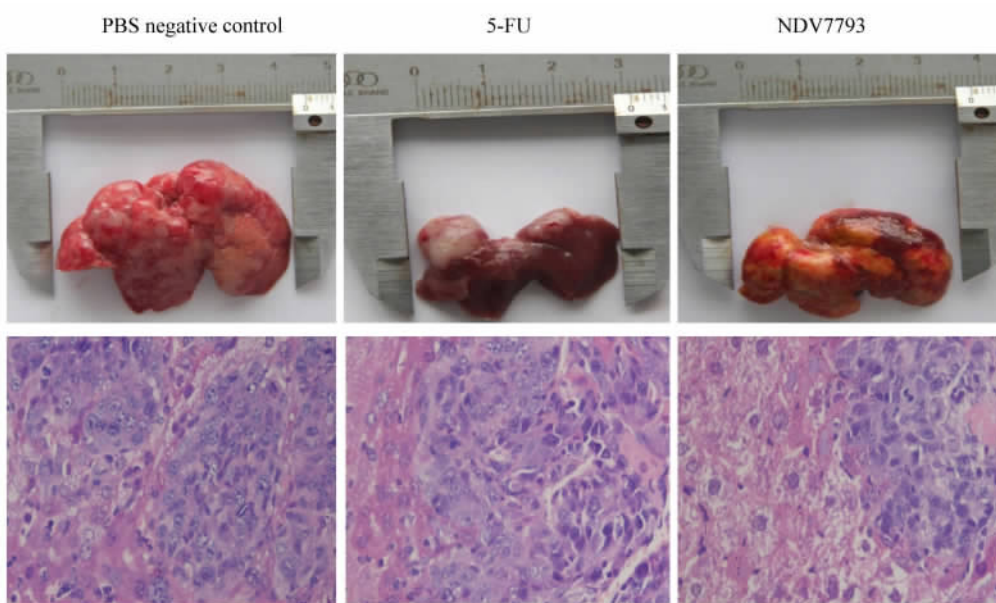


图 2 NDV7793 治疗抑制模型小鼠结肠癌肝脏转移灶的形成和生长( H-E 染色,  $\times 400$  )  
 Fig. 2 Formation and growth of the liver metastasis of colon cancer in the model mice were inhibited by NDV7793 treatment ( H-E staining,  $\times 400$  )

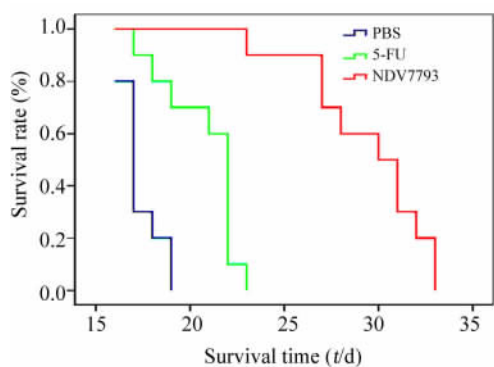


图 3 各治疗组结肠癌肝转移小鼠的生存曲线  
 Fig. 3 Survival curves of mice with colon cancer liver metastasis after treatment

### 2.5 NDV7793 治疗上调模型小鼠的胸腺指数及肝脏的 IFN- $\gamma$ 表达

建模及给药后第 16 天, 检测发现, NDV7793 给药组的胸腺指数[ (  $3.01 \pm 0.22$  )% vs (  $1.96 \pm 0.36$  )%、(  $1.79 \pm 0.24$  ) $\mu\text{g/ml}$ ,  $P < 0.05$  ]和肝脏 IFN- $\gamma$  表达量[ (  $4.33 \pm 0.37$  ) vs (  $0.65 \pm 0.04$  )、(  $3.68 \pm 0.15$  ) $\mu\text{g/ml}$ ,  $P < 0.05$  ]均显著高于 PBS 阴性对照组和 5-FU 给药组。

### 3 讨论

小鼠结肠癌肝转移模型为腹腔内脏种植性肿瘤模型, 如采用局部瘤内给药, 需要将药物注射入脾脏或者肝脏中, 不仅操作复杂, 而且对荷瘤小鼠的伤害较大<sup>[16]</sup>。本研究采用了腹腔注射的方式, 用非溶瘤病毒 NDV7793 株对结肠癌 CT26 肝转移模型小鼠进行治疗。与 5-FU 相比, NDV7793 不但降低了结肠癌肝转移率的发生率, 而且显著延长了小鼠的生存期, 说明通过腹腔注射 NDV7793 对结肠癌肝转移小鼠可取得良好的治疗效果, 且抗肿瘤效果优于 5-FU。同时观察到, 5-FU 可引发荷瘤小鼠显著的体重减轻、精神状态的打击等不良反应, 而 NDV7793 引发的不良反应则轻微许多。荷瘤小鼠的体质量变化主要由其自身的体质量和体内肿瘤的生长所决定。在给药期间, NDV7793 给药组的荷瘤小鼠体质量变化不显著, 这与该组小鼠没有出现明显消瘦, 以及由肝脏大体观和抑瘤率所反映出来的其体内肿瘤生长受抑制有关。与未经治疗的 PBS 阴性对照组相比, NDV7793 给药组的荷瘤小鼠体内肿瘤的生长受到明显抑制; 与具有一定抑瘤效果的 5-FU 给药组相比, NDV7793 组小鼠没有出现明显的消瘦, 这些结果提示 NDV7793 具有抗结肠癌肝转移的潜能。

在本研究中, 结肠癌肝转移小鼠肝脏 IFN- $\gamma$  水平低于正常健康小鼠, 这与文献<sup>[17]</sup>报道的大肠癌患者 Th1 类分子降低、机体免疫系统呈抑制状态的情况相符。NDV 可诱导 IFN- $\gamma$  的产生已经在相关的基础研究和治疗试验<sup>[18-20]</sup>中被证实。本研究发现, 在结肠癌肝转移小鼠模型中, NDV7793 治疗可促进其肝脏 IFN- $\gamma$  的水平显著回升, 甚至高于正常健康小鼠。已有研究<sup>[21]</sup>证实, IFN- $\gamma$  能增强宿主抗肿瘤免疫的反应, 被 IFN- $\gamma$  激活的肝内 NK 细胞和库普弗细胞在抑制早期肝转移发生具有重要作用。推测增强宿主抗肿瘤免疫的反应可能是 NDV7793 抑制结肠癌肝转移的机制之一。

本研究证实, 新城疫病毒 NDV7793 株对结肠癌小鼠的肝转移具有抑制效果, 抑瘤效果优于 5-FU。NDV7793 可激活荷瘤小鼠的免疫功能, 通过上调肝脏的 IFN- $\gamma$  以及提升胸腺指数来抑制结肠癌小鼠的肝转移, 这些实验结果可为 5-FU 联合 NDV7793 抗结肠癌肝转移的治疗和新城疫病毒抗瘤的免疫活化机制的进一步研究提供实验依据。

#### 【参考文献】

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Jones RP, Jackson R, Dunne DFJ, et al. Systematic review and meta-analysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases [J]. Br J Surg, 2012, 99(4): 477-486.
- [3] Lorence RM, Katubig BB, Reichard KW, et al. Complete regression of human fibrosarcoma xenografts after local Newcastle disease virus therapy [J]. Cancer Res, 1994, 54(23): 6017-6021.
- [4] Phuangsab A, Lorence RM, Reichard KW, et al. Newcastle disease virus therapy of human tumor xenografts: Antitumor effects of local or systemic administration [J]. Cancer Lett, 2001, 172(1): 27-36.
- [5] Lorence RM, Reichard KW, Katubig BB, et al. Complete regression of human neuroblastoma xenografts in athymic mice after local Newcastle disease virus therapy [J]. J Natl Cancer Inst, 1994, 86(16): 1228-1233.
- [6] Lorence RM, Katubig BB, Reichard KW, et al. Complete regression of human fibrosarcoma xenografts after local Newcastle disease virus therapy [J]. Cancer Res, 1994, 54(23): 6017-6021.
- [7] 岳惠芬, 刘名光, 梁新强. 新城疫病毒 IV 系活疫苗辅助治疗鼻咽癌患者的临床效果观察研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(16): 1219-1221.
- [8] 殷君, 王立芳, 樊晓晖, 等. 新城疫病毒对人 NK 细胞表达 TRAIL 的促进作用 [J]. 肿瘤, 2012, 32(12): 974-981.
- [9] 周丹旒, 殷君, 樊晓晖, 等. NDV7793 促进人 CD4<sup>+</sup> T 细胞表达 TRAIL 的实验研究 [J]. 中国医学创新, 2014, 11(9): 1-3.
- [10] 刘金颖, 宫金伶, 樊晓晖, 等. NDV7793 体外激活的小鼠单核巨噬细胞 (M $\Phi$ ) 对小鼠肝癌细胞的杀伤作用及其机制 [J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(5): 502-505.
- [11] 王立芳, 樊晓晖, 刘金颖, 等. NDV7793 活化的 NK 细胞对人肝癌 HepG2 细胞的杀伤及其机制研究 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(4): 530-533.
- [12] 宋德志, 樊晓晖, 黄川, 等. 新城疫病毒对小细胞肺癌裸鼠移植瘤生长的抑制作用 [J]. 肿瘤, 2009, 29(6): 544-549.
- [13] 黄川, 姜艳华, 宋德志, 等. LDH 法检测新城疫病毒野生株与疫苗株对大肠癌的体外杀伤作用 [J]. 医学综述, 2008, 14(17): 2696-2699.
- [14] 宫金伶, 黄川, 宋德志, 等. 新城疫病毒 7793 株对人结肠癌细胞的杀伤作用 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(3): 414-417.
- [14] 肖庆, 黄川, 樊晓晖, 等. 新城疫病毒 7793 株抑制人结肠癌 LoVo 细胞裸鼠移植瘤的生长及其机制 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2011, 18(2): 144-148.
- [16] 文军宝, 聂飏, 姜泊. 两种大肠癌细胞株小鼠肝转移模型的建立及比较 [J]. 南方医科大学学报, 2007, 27(7): 1044-1046.
- [17] 陆爱国, 郑民华, 李东华, 等. 大肠癌患者细胞因子水平与临床关系的研究 [J]. 中华普通外科杂志, 2001, 16(10): 591-592.
- [18] Stanziale SF, Fong Y. Novel approaches to cancer therapy using oncolytic virus [J]. Curr Mol Med, 2003, 3(1): 61-71.
- [19] Song DZ, Liang Y, Fan XH, et al. TRAIL is involved in the tumoricidal activity of mouse natural killer cells stimulated by Newcastle disease virus [J]. Anat Rec (Hoboken), 2013, 296(10): 1552-1560.
- [20] 梁莹, 刘金颖, 樊晓晖, 等. 新城疫病毒 7793 株 HN 基因片段原核表达及功能鉴定 [J]. 中国生物工程杂志, 2013, 33(8): 31-36.
- [21] Rushfeldt C, Sveinbjornsson B, Seljelid R, et al. Early events of hepatic metastasis formation in mice: Role of Kupffer and NK-cells in natural and interferon-gamma-stimulated defense [J]. J Surg Res, 1999, 82(2): 209-215.

【收稿日期】 2014-06-25      【修回日期】 2014-10-30

【本文编辑】 黄静怡

《中国肿瘤生物治疗杂志》欢迎投稿、欢迎订阅