

## 卡培他滨治疗晚期胃癌的疗效及对患者血清MMP-2、MMP-9水平的影响

刘艳萍, 李国庆, 陈宏辉, 谢娟, 屈小勇, 王正根, 朱理辉, 封英娟, 张琰

### 背景资料

目前, 胃癌作为最为常见的消化系统恶性肿瘤, 其发病率与死亡率均较高, 患者初诊时多已发展至晚期, 已失去最佳的根治手术时机, 但可通过积极而有效的化疗来延长患者的生存时间, 同时改善患者生存质量。卡培他滨是一种氟化尿嘧啶类药物, 对癌细胞具有一定的选择性杀伤作用, 使该药的不良反应大大降低。肿瘤细胞侵袭与转移是胃癌发展的重要环节, 并且与手术和化疗预后相关, 相关研究表明, 基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)和MMP-9已经成为与胃癌侵袭、转移和预后高度相关的重要分子。

### 同行评议者

姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科

刘艳萍, 李国庆, 陈宏辉, 屈小勇, 王正根, 朱理辉, 封英娟, 张琰, 南华大学附属第二医院消化内科 湖南省衡阳市 421001

谢娟, 南华大学医学院诊断学教研室 湖南省衡阳市 421001

刘艳萍, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤化疗治疗的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81071965

作者贡献分布: 此课题由刘艳萍与李国庆设计; 研究过程由刘艳萍、陈宏辉、谢娟、屈小勇及王正根操作完成; 数据测定和分析由朱理辉、封英娟及张琰完成; 论文写作由刘艳萍完成。

通讯作者: 李国庆, 教授, 主任医师, 421001, 湖南省衡阳市解放路30号, 南华大学附属第二医院消化内科。ligq1970@163.com  
电话: 0734-8899681

收稿日期: 2014-12-31 修回日期: 2015-01-15

接受日期: 2015-01-22 在线出版日期: 2015-03-08

### Capecitabine for treatment of patients with advanced gastric cancer: Curative efficacy and effect on serum levels of MMP-2 and MMP-9

Yan-Ping Liu, Guo-Qing Li, Hong-Hui Chen, Juan Xie, Xiao-Yong Qu, Zheng-Gen Wang, Li-Hui Zhu, Ying-Juan Feng, Li Zhang

Yan-Ping Liu, Guo-Qing Li, Hong-Hui Chen, Xiao-Yong Qu, Zheng-Gen Wang, Li-Hui Zhu, Ying-Juan Feng, Li Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Juan Xie, Department of Diagnostics, Medical College of University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81071965

Correspondence to: Guo-Qing Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of University of South China, 30 Jiefang Road, Hengyang 421001, Hunan Province, China. ligq1970@163.com

Received: 2014-12-31 Revised: 2015-01-15

Accepted: 2015-01-22 Published online: 2015-03-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the curative efficacy of capecitabine in the treatment of patients with advanced gastric cancer (AGC) as well as its effect on serum levels of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9.

**METHODS:** One hundred and twenty AGC patients were randomly divided into either a control group ( $n = 57$ ) or an observation group ( $n = 63$ ). The control group was treated with docetaxel in combination with cisplatin, and the observation group was treated with capecitabine on the basis of docetaxel plus cisplatin. The curative efficacy, survival rates at 6 mo and 1 year, toxic side effects and serum levels of MMP-2 and MMP-9 were compared for the two groups.

**RESULTS:** The curative efficacy between the observation group and the control group had no significant difference ( $P > 0.05$ ). The 6-mo and 1-year survival rates were significantly higher in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Except for myelosuppression and gastrointestinal reactions, the two groups had no significant difference in toxic side effects. Compared with those before treatment, serum MMP-2 and MMP-9 levels both decreased significantly, and the decrease was more significant in the observation group ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Treatment with capecitabine in combination with docetaxel and cisplatin for AGC therapy is effective and safe, and can significantly decrease serum levels of MMP-2 and MMP-9.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Capecitabine; Advanced gastric cancer; MMP-2; MMP-9

Liu YP, Li GQ, Chen HH, Xie J, Qu XY, Wang ZG, Zhu LH, Feng YJ, Zhang L. Capecitabine for treatment of patients with advanced gastric cancer: Curative efficacy and effect on serum levels of MMP-2 and MMP-9. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1136-1140 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1136.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1136>

## 摘要

目的: 探讨卡培他滨联合常规化疗治疗晚期胃癌疗效、不良反应及对血清基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)及MMP-9的影响, 为临床治疗晚期胃癌提供临床依据。

方法: 收集南华大学附属第二医院2011-10/2013-10收治的120例胃癌患者, 随机将其分为对照组57例与观察组63例。对照组给予常规多西紫杉醇和顺铂治疗, 观察组在常规治疗基础上给予卡培他滨治疗, 观察并比较两组患者疗效、生存率、不良反应及对血清MMP-2和MMP-9水平的影响。

结果: 两组患者治疗有效率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 但观察组6 mo与1年生存率分别为88.9%与77.8%, 均显著高于对照组患者(73.7% vs 59.6%), 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组患者在骨髓抑制及胃肠道反应方面显著高于对照组患者, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ), 两组患者其他方面不良反应差异无统计学意义。两组治疗后与治疗前相比, 血清MMP-2与MMP-9水平均有所降低, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。与对照组相比, 观察组治疗后MMP-2与MMP-9均显著低于对照组治疗后血清水平, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。

结论: 卡培他滨联合常规化疗治疗晚期胃癌疗效确切, 安全性较好, 并且可显著降低MMP-2与MMP-9的血清水平, 值得临床上进一步深入研究。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 卡培他滨; 晚期胃癌; 基质金属蛋白酶2; 基质金属蛋白酶9

核心提示: 本文结果表明, 卡培他滨治疗晚期胃

癌疗效确切, 可显著提高患者6 mo及1年生存率, 这可能与降低患者血清基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases)水平有关, 值得进一步探讨。

刘艳萍, 李国庆, 陈宏辉, 谢娟, 屈小勇, 王正根, 朱理辉, 封英娟, 张琍. 卡培他滨治疗晚期胃癌的疗效及对患者血清MMP-2、MMP-9水平的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(7): 1136-1140 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1136.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1136>

## 0 引言

近年来, 癌症发病率有逐年升高的趋势, 其中, 胃癌作为最为常见的消化系恶性肿瘤, 其发病率与死亡率均较高, 给人类生命健康带来重大威胁<sup>[1]</sup>。此外, 据报道, 胃癌患者初诊时多已发展至晚期, 胃癌晚期诊断率高达75%, 患者失去最佳的根治手术时机, 化疗成为最主要的临床治疗手段之一<sup>[2]</sup>。然而, 不同的化疗药物以及化疗方案治疗胃癌具有不同的疗效, 选择疗效确切并且不良作用小的药物以及合理的用药方案对于提高胃癌疗效和胃癌患者的生活质量具有重要意义<sup>[3]</sup>。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)可分解细胞外基质, 使肿瘤细胞突破屏障并向外播散, 导致病情进一步加重。近年来, 卡培他滨疗效显著、不良反应较小, 在临床上广泛应用, 但其对MMPs的影响的报道尚少。本研究旨在通过研究卡培他滨联合常规化疗方案治疗胃癌疗效及其对MMPs的影响, 为临床治疗提供一定依据。

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取南华大学附属第二医院2011-10/2013-10收治的120例胃癌患者, 所有患者均经病理学检查证实并为晚期胃癌, 即癌组织浸润至黏膜下层, 进入肌层或已穿过肌层达浆膜者, 且患者全身状况良好、主要脏器功能基本正常, 但存在远处淋巴结转移、腹膜广泛播散等远处转移确切证据, 无手术治疗指征。采用分层随机法将患者分为对照组57例和观察组63例。对照组患者男性28例, 女29例, 年龄46-75岁, 平均年龄58.9岁±15.9岁; 病理类型, 低分化腺癌33例, 高分化腺癌10例, 印戒细胞癌8例, 黏液腺癌6例; 观察组患者男性31例, 女性32例, 年龄介于45-78岁, 平均年

□**研发前沿**  
目前晚期胃癌化疗的疗效有限, 探索高效、低毒的化疗组合是目前研究的热点之一。

□**相关报道**  
李晓琴等报道采用奥沙利铂联合卡培他滨治疗进展期老年胃癌患者的客观疗效高, 患者依从性高, 且患者不良反应发生率较少, 值得推广使用。

## ■ 创新亮点

国内已开展卡培他滨针对晚期胃癌的治疗, 但少见联合用药对患者血清MMP-2与MMP-9的影响观察, 本文可提供数据参考。

表 1 两组患者瘤体大小治疗效果比较

分组	<i>n</i>	CR( <i>n</i> )	PR( <i>n</i> )	SD( <i>n</i> )	PD( <i>n</i> )	有效率(%)
对照组	57	3	21	15	18	42.1
观察组	63	5	27	17	14	50.8
$\chi^2$ 值						0.908
<i>P</i> 值						0.341

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展。

龄57.8岁±13.4岁, 病理类型: 低分化腺癌33例, 高分化腺癌13例, 印戒细胞癌10例, 黏液腺癌7例; 两组患者在性别、年龄及病理类型的差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。患者均知情同意。顺铂(齐鲁制药有限公司, 国药准字H20023460)、多西紫杉醇(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字H20030561)和卡培他滨(上海罗氏制药有限公司, 国药准字H20073023)。MMP-2及MMP-9检测试剂盒购自上海研卉生物科技有限公司。

## 1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组给予顺铂联合多西紫杉醇常规化疗, 具体给药方法: 于第1-5天给予顺铂避光静脉滴注, 滴注量为15-20 mg/m<sup>2</sup>, 滴注时间为2 h; 第1天时给予静脉滴注多西紫杉醇, 滴注量为65-75 mg/m<sup>2</sup>, 治疗21 d为1个周期。观察组在对照组化疗给药基础上给予卡培他滨联合治疗, 具体给药方法: 第1-14天口服卡培他滨1000 mg/m<sup>2</sup>, 2次/d, 治疗21 d为1个周期。两组均治疗3个周期。

1.2.2 瘤体大小治疗效果: 治疗前、治疗结束时及治疗结束后4 wk通过CT测量患者靶病灶大小, 按照实体瘤疗效标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)<sup>[3]</sup>评价两组患者近期疗效: 肿瘤的病变完全消失, 且至少维持4 wk以上的为完全缓解(complete remission, CR); 肿瘤目标病灶的直径总和减少≥30%, 并至少维持4 wk以上, 无新发病灶出现为部分缓解(partial remission, PR); 肿瘤目标病灶直径总和减少<30%, 无新发病灶出现为稳定(stable disease, SD); 肿瘤目标病灶最大直径总和增大≥20%或出现新的病灶为恶化(progressive disease, PD)。CR、PR均为瘤体大小治疗有效。

1.2.3 MMP-2、MMP-9水平、生存率及不良反应观察: 两组患者治疗前和末次治疗后, 使用酶联免疫吸附法检测患者血清中MMP-2及MMP-9水平。随访记录患者6 mo与1年的

生存率, 并依据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)制定的不良反应评价标准, 进行NSCLC患者的不良反应评估, III度与IV度为严重不良反应。

**统计学处理** 采用统计学软件SPSS16.0对数据进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用 $t$ 检验比较分析, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验比较分析,  $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者瘤体大小治疗效果比较 对照组与观察组患者的瘤体大小治疗有效率分别为42.1%与50.8%, 两组患者治疗有效率之间相比无统计学差异( $P>0.05$ )(表1)。

2.2 两组患者生存率比较 对照组6 mo与1年生存率分别为73.7%与59.6%, 观察组患者6 mo与1年生存率分别为88.9%与77.8%, 均显著高于对照组患者, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )(表2)。

2.3 两组患者血清MMP-2与MMP-9水平比较 两组患者治疗前血清MMP-2与MMP-9水平相比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。对照组与观察组患者治疗后与治疗前相比, 血清MMP-2与MMP-9水平均有所降低, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。与对照组相比, 观察组治疗后MMP-2与MMP-9均显著低于对照组治疗后血清水平, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )(表3)。

2.4 两组患者不良反应情况比较 两组患者在中性粒细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少、手足综合征以及肝功能损害等不良反应方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 观察组患者观察组患者I-II度骨髓抑制及胃肠道反应发生率显著高于对照组患者, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )(表4)。

## 3 讨论

近年来, 我国胃癌患病率呈现高发态势, 并且



表 2 两组患者生存率比较  $n(\%)$ 

分组	$n$	6 mo生存率	1年生存率
对照组	57	42(73.7)	34(59.6)
观察组	63	56(88.9)	49(77.8)
$\chi^2$ 值		4.62	4.61
$P$ 值		0.032	0.032

表 3 两组患者血清MMP-2与MMP-9水平比较 (mean  $\pm$  SD, ng/L)

分组	$n$	MMP-2	MMP-9
对照组	57		
治疗前		4987 $\pm$ 1734	2562 $\pm$ 1267
治疗后		4672 $\pm$ 1637 <sup>a</sup>	2312 $\pm$ 1137 <sup>a</sup>
观察组	63		
治疗前		4832 $\pm$ 1963	2487 $\pm$ 1348
治疗后		4176 $\pm$ 1428 <sup>ab</sup>	2011 $\pm$ 999 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组治疗前; <sup>b</sup> $P < 0.05$  vs 观察组治疗前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组治疗后. MMP: 基质金属蛋白酶.

因为早期诊断与发现存在一定困难, 导致患者胃癌病情在发现时大多已至晚期, 失去根治性手术时机<sup>[4]</sup>. 此外, 患者接受手术治疗后, 仍然有50%出现复发并发展为晚期胃癌, 出现转移. 目前, 临床上针对晚期胃癌尚无十分有效治疗方法, 主要以化疗为主. 研究<sup>[5]</sup>表明, 通过积极而有效的化疗不但可以延长患者的生存时间, 还可以改善患者生存质量, 使患者有较高获益. 因此选择有效并且不良反应小的化疗药物以及合理的治疗方案成为当前胃癌治疗关注的重点问题.

顺铂联合多西紫杉醇治疗胃癌取得较好疗效, 并且作为常规治疗方案应用于多种癌症治疗<sup>[6]</sup>. 然而, 相关研究<sup>[7-10]</sup>表明, 该治疗方案仍然不能满足患者需要, 其疗效仍需要进一步提高. 卡培他滨是一种氟化尿嘧啶类药物, 可通过TP酶使药物在机体内最终转化为5-氟尿嘧啶而达到抑制肿瘤的目的. TP酶在胃癌中的表达水平较高, 而在正常组织的表达较低, 因此卡培他滨治疗胃癌时, 对癌细胞具有一定的选择性杀伤作用, 使该药的不良反应大大降低. 此外, 该药经口服用药, 吸收迅速, 患者用药依从性较好. 本研究中, 多西紫杉醇联合顺铂治疗晚期胃癌, 瘤体大小治疗效果有效率为43.3%, 联合卡培他滨治疗后, 其治疗有效率提

表 4 两组患者不良反应情况比较

不良反应	对照组( $n = 57$ )		观察组( $n = 63$ )	
	I-II度	III-IV度	I-II度	III-IV度
中性粒细胞减少	26	11	22	9
血红蛋白减少	32	8	28	9
血小板减少	30	14	33	17
骨髓抑制	26	7	39 <sup>a</sup>	13
胃肠道反应	30	6	50 <sup>a</sup>	8
手足综合征	21	8	19	4
肝功能损害	11	6	9	7

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.

高至50%, 但两组相比, 差异无统计学意义. 表明卡培他滨联合治疗并不能显著提高常规化疗治疗晚期胃癌有效率, 这与李晓琴等<sup>[11]</sup>的报道较为一致. 然而, 本研究发现, 联合卡培他滨治疗可以显著提高患者6 mo及1年的生存率, 差异均具有统计学意义. 此外, 联合卡培他滨治疗并未显著增加患者在中性粒细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少、手足综合征以及肝功能损害方面的不良反应, 但是其骨髓移植及胃肠道反应方面的不良反应有所增加. 这些结果表明, 卡培他滨联合多西紫杉醇与顺铂治疗晚期胃癌, 不但可以延长患者生存, 安全性也较好.

肿瘤细胞侵袭与转移是胃癌发展的重要环节, 并且与手术和化疗预后相关, 是胃癌研究的热点问题之一. 肿瘤侵袭与转移的重要前提是脱落的肿瘤细胞必须具备穿透细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的能力<sup>[12]</sup>. MMPs是一类可以分解ECM成分的蛋白酶, 通过破坏ECM而使肿瘤细胞能够穿透ECM并向正常组织侵袭与扩散, 导致病情进一步加剧<sup>[13]</sup>. 研究<sup>[14-16]</sup>发现, MMP-2与MMP-9是与肿瘤侵袭和转移最为密切的MMPs. 相关研究表明, 胃癌细胞与组织具备较强的分泌MMP-2和MMP-9的能力, 其已经成为与胃癌侵袭、转移和预后高度相关的重要分子. 然而, 到目前为止尚未见卡培他滨联合多西紫杉醇与顺铂治疗晚期胃癌时对患者血清MMP-2与MMP-9的影响的报道. 本研究中发现, 多西紫杉醇联合顺铂治疗胃癌可以使患者MMP-2与MMP-9水平均显著降低, 加用卡培他滨治疗可使MMPs下降更为显著. 这些结果表明, 联合卡培他滨进行治疗可在一定程度上抑制细

#### 应用要点

本文初步探索了卡培他滨联合多西紫杉醇与顺铂治疗晚期胃癌的疗效和不良反应情况, 可能与对患者血清MMP-2与MMP-9的影响有关, 有待进一步的研究和观察.

# 同行评价

本文探讨了卡培他滨治疗晚期胃癌的疗效及其对血清MMP-2、MMP-9水平的影响, 立题依据充分, 条理清楚, 研究结果对晚期胃癌的治疗有一定的理论价值和指导意义。

胞侵袭与转移, 这可能也是患者6 mo及1年生存率提高的重要原因。

总之, 卡培他滨治疗晚期胃癌疗效确切, 可显著提高患者6 mo及1年生存率, 这可能与它能在一定程度上降低患者血清MMPs水平有关, 值得进一步深入探讨。

## 参考文献

- 1 苏丹, 白莉. 胃癌肝转移的化疗和靶向治疗. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 112-116
- 2 Bilici A, Selcukbiricik F, Demir N, Oven Ustaalioglu BB, Dikilitas M, Yildiz O. Modified docetaxel and cisplatin in combination with capecitabine (DCX) as a first-line treatment in HER2-negative advanced gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8661-8666 [PMID: 25374186]
- 3 黄和, 孙维建, 卢明东, 李丕宏, 倪仲琳, 张伟, 郑志强. 静脉化疗联合肝动脉化疗栓塞治疗胃癌伴肝转移. 中华普通外科杂志 2014; 29: 693-696
- 4 刘鹏, 朱旭, 杨仁杰, 陈辉, 徐海峰, 高嵩, 朱林忠, 王晓东. 72例胃癌肝转移化疗后进展的介入治疗的回顾性分析. 介入放射学杂志 2013; 22: 742-746
- 5 李海伟, 魏宏, 罗娅红, 刘静, 赵滢. 奥沙利铂介入栓塞并留管灌注联合替吉奥口服治疗胃癌术后肝转移的近期疗效. 山东医药 2014; 50: 64-65
- 6 冯龙, 郭武华, 李凌, 魏建平, 吴建兵, 蒋为民. 多西紫杉醇联合顺铂和5-Fu化疗栓塞联合CF/5-Fu静脉化疗治疗胃癌肝转移的临床观察. 重庆医学 2012; 41: 3428-3429
- 7 胡欣, 文世民, 李爽, 李德智, 孙永红, 潘荣强. 卡培他滨维持化疗治疗晚期胃癌和术后复发转移胃癌效果观察. 山东医药 2012; 52: 70-72
- 8 Kim ST, Kang JH, Lee J, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Hwang IG, Lee SC, Park KW, Lee HR, Kang WK. Simvastatin plus capecitabine-cisplatin versus placebo plus capecitabine-cisplatin in patients with previously untreated advanced gastric cancer: a double-blind randomised phase 3 study. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2822-2830 [PMID: 25218337 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.08.005]
- 9 Jung HA, Kim HJ, Maeng CH, Park SH, Lee J, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK. Changes in the mean corpuscular volume after capecitabine treatment are associated with clinical response and survival in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 72-77 [PMID: 25143051 DOI: 10.4143/crt.2013.172]
- 10 Oblak I, Vidmar MS, Anderluh F, Velenik V, Jeromen A, Hadzic JB. Capecitabine in adjuvant radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma. *Radiol Oncol* 2014; 48: 189-196 [PMID: 24991209 DOI: 10.2478/raon-2013-0065]
- 11 李晓琴, 姬发祥, 林民哲, 李豪. 卡培他滨联合奥沙利铂治疗进展期老年胃癌的临床观察. 重庆医学 2013; 42: 795-796
- 12 王庆, 张长乐. E-选择素在胃癌大网膜转移中的作用及意义. 广东医学 2014; 35: 570-573
- 13 李莉, 张声, 林华, 林建银. 基质金属蛋白酶和组织金属蛋白酶抑制剂表达失衡与胃癌浸润转移的关系. 癌症 2002; 21: 305-310
- 14 葛尔树, 刘弋. 胃癌血清和组织中Her-2/neu、MMP-2和Leptin的表达情况及临床意义. 安徽医科大学学报 2014; 7: 76-80
- 15 王世东. 胃癌患者血清VEGF、MMP-9、内皮抑素水平变化及意义. 山东医药 2011; 51: 67-68
- 16 Grybos A, Bar J. The relationships between the immunoexpression of KAI1, MMP-2, MMP-9 and steroid receptors expression in endometrial cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2014; 52: 187-194 [PMID: 25308734 DOI: 10.5603/FHC.2014.0022]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

