文章编号:1000-5404(2007)20-1943-04

论著

黑米花色苷及联合化疗药物对不同肿瘤细胞增殖的影响

常 徽[1],糜漫天[1],凌文华[2] ([1]第三军医大学军事预防医学院营养与食品卫生学教研室,重庆市营养与食品安全重点实验室,重庆 400038;[2]中山大学公共卫生学院营养系,广州 510080)

提 要: 目的 观察黑米花色苷及与化疗药物联合对人乳腺癌 MCF-7 细胞株及白血病 HL-60 细胞株增殖的影响。**方法** MTT 法检测黑米花色苷及与紫杉醇(paclitaxel,PXT)、阿霉素(doxorubicin,DOX)联合,对 MCF-7 及 HL-60 细胞增殖的影响;流式细胞仪分析黑米花色苷及与 DOX 联合,对 HL-60 细胞周期分布及凋亡的影响。**结果** 黑米花色苷对 MCF-7 细胞增殖无显著作用,但对 HL-60 细胞具有明显的增殖抑制作用,能够有效诱导 HL-60 细胞凋亡,并引起 G_0/G_1 期阻滞;同时,黑米花色苷与 PXT 联合作用 MCF-7 和 HL-60 细胞,以及与 DOX 联合作用 MCF-7 细胞,均无显著拮抗或协同作用;黑米花色苷与低剂量 DOX 联合作用 HL-60 细胞具有显著协同作用,而黑米花色苷与较高剂量 DOX 联合作用 HL-60 细胞则具有显著拮抗作用,能够显著抑制 DOX 引起的细胞凋亡。**结论** 黑米花色苷对 HL-60 细胞具有显著增殖抑制作用,与低剂量 DOX 联合具有协同作用,与较高剂量 DOX 联合则具有拮抗作用。

关键词: 黑米花色苷;MCF-7 细胞;HL-60 细胞;增殖;凋亡
中图法分类号: R73-354;R73-361;R730.21 **文献标识码**: A

Effects of anthocyanin-rich extract from black rice alone or combined with chemotherapeutic agents on proliferation of different cancer cells

CHANG Hui[1], MI Man-tian[1], LING Wen-hua[2] ([1]Department of Nutrition and Food Hygiene, College of Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing Key Laboratory of Nutrition and Food Safety, Chongqing 400038, [2]Department of Nutrition, Public Health School, Sun Yet-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: Objective To observe the effects of anthocyanin-rich extract from black rice alone or combined with chemotherapeutic agents on proliferation of human breast cancer cell line MCF-7 and leukemia cell line HL-60. **Methods** The proliferation of MCF-7 and HL-60 cells was measured by MTT assay. The distribution of cell cycle and apoptosis of HL-60 were determined by flow cytometry. **Results** Anthocyanin-rich extract from black rice could inhibit the proliferation of HL-60 and induce apoptosis and G_0/G_1 arrest, but it had no significant effect on MCF-7. The combined effects of anthocyanin-rich extract with paclitaxel or doxorubicin on MCF-7 and paclitaxel on HL-60 were additive. The combined effects of anthocyanin-rich extract with low-dose doxorubicin on HL-60 were synergetic and that with high-dose doxorubicin were antagonistic. **Conclusion** Anthocyanin-rich extract from black rice could significantly inhibit the proliferation of HL-60.

Key words: anthocyanin-rich extract from black rice; MCF-7; HL-60; proliferation; apoptosis

黑米特别是其谷皮层中含有丰富的花青素物质,研究表明,黑米花色苷具有抗氧化、保护血管内皮细胞免受过氧化损伤、预防动脉粥样硬化以及酪氨酸酶活性抑制等作用[1-3]。黑米花色苷作为天然植物多酚化合物,因其具有良好的生物活性而受到越来越多的关注,但其对肿瘤细胞是否具有显著作用,国内外尚少见报道。本研究选用乳腺癌细胞株 MCF-7 细胞和白血病细胞株 HL-60 细胞,两种特性不同的肿瘤细胞株,观察黑米花色苷对其增殖的影响,同时利用黑米花色苷与化疗药物紫杉醇(paclitaxel, PXT)、阿霉素(doxorubicin, DOX)联合作用肿瘤细胞,观察黑米花色苷对 PXT、DOX 发挥抗肿瘤作用的影响。

基金项目:国家自然科学基金(30671754)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (30671754)
作者简介:常 徽(1980-),男,山东省泗水市人,博士研究生,助教,主要从事植物黄酮与肿瘤方面的研究,发表论文 5 篇。电话:(023)68752291, E-mail:Henry8010@126.com
通讯作者:糜漫天,电话:(023)68752292
收稿日期:2007-01-29;**修回日期**:2007-04-12

1 材料与方法

1.1 材料

人乳腺癌细胞株 MCF-7 细胞、白血病细胞株 HL-60 细胞由中科院上海细胞所提供。黑米花色苷采用低温回流法，用 65% 的乙醇提取，提取物低温真空浓缩，除去乙醇后，含水浓缩液用大孔吸附树脂吸附，纯化，得到黑米花色苷提取物，主要成分为矢车菊定-3-葡萄糖苷和芍药定-3-葡萄糖苷，由中山大学公共卫生学院营养系提供；PXT、DOX 购自 Sigma 公司，用二甲基亚砜(DMSO)分别配制成浓度为 40 mg/ml、0.1、0.5 mmol/L 的储备液，使用时分别用 DMEM/F12 培养液和 1640 培养液稀释至所需浓度。DMSO 在各组培养液中的终浓度均为 0.5%。MTT、DMSO 为 Sigma 公司产品，DMEN/F12 培养基和 1640 培养基为 Hyclone 公司产品。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 人乳腺癌细胞 MCF-7 培养于含 10% 小牛血清的 DMEM/F12 高糖培养液中，人类白血病细胞 HL-60 培养于含 10% 小牛血清的 1640 培养液中，37 ℃，5% CO_2，常规传代培养。

1.2.2 MTT 法检测细胞增殖抑制 取对数增殖期的 MCF-7、HL-60 细胞以 2×10^5/ml 细胞密度接种于 96 孔培养板，200 μl/孔，空白对照组只加入培养基，培养 12 h 后，依据预实验结果设置不同药物浓度，加入不同处理因素，培养 48 h，各组各剂量设 4 个平行孔，以溶剂 DMSO 为对照组。收获细胞前 4 h 每孔加入 20 μl MTT 溶液(5 mg/ml)，37 ℃继续培养 4 h，吸弃孔内上清液(HL-60 细胞利用平板离心机离心)，每孔加 180 μl DMSO，避光放入培养箱 10 min，使结晶物充分溶解，选择波长 490 nm，利用酶标仪测定各孔吸光度 $D(490)$，取平均值，以空白对照组调零，用公式计算抑制率。

抑制率(IR) = [(对照组 $D(490)$ − 实验组 $D(490)$)/对照组 $D(490)$] × 100%

合并用药效果，根据金氏公式[4]判断：$q = Eab/(Ea + Eb - Ea \times Eb)$

其中 Eab 为合并用药抑制率，Ea 和 Eb 分别为 A 药和 B 药单用的抑制率。q 值 0.85 ~ 1.15 为单纯相加，q 值 > 1.15 为显著协同，q 值 < 0.85 为显著拮抗。

1.2.3 流式细胞仪检测 HL-60 细胞周期相分布 将 HL-60 细胞接种于培养瓶中，分别加入各处理因素，每个浓度设 3 个平行，24 h 后收获细胞，调细胞浓度为 1×10^6/ml。70% 冰冷乙醇固定过夜，RnaseA 消化，碘化丙啶(PI)染色，流式细胞仪检测细胞周期相分布。

1.2.4 Annexin-V-FITC/PI 双标记法检测 HL-60 细胞早期凋亡 细胞接种于 6 孔培养板中，分别加入各处理因素，每个浓度设 3 个平行，24 h 后收获细胞，用 4 ℃预冷的 PBS 洗细胞 2 次，再用 250 μl 稀释的 binding 缓冲液重新悬浮细胞，并使其浓度为 1×10^6/ml，取 100 μl 的细胞悬液于 5 ml 流式管中，加 5 μl Annexin V/FITC 溶液和 10 μl 20 μg/ml 的 PI 溶液，混匀后于室温避光放置 15 min，在反应管中加 400 μl PBS，流式细胞仪上机检测。

1.3 统计学处理

数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 10.0 统计软件进行单因素方差分析。

2 结果

2.1 黑米花色苷联合化疗药物对 MCF-7 细胞增殖的影响

MTT 实验结果表明，黑米花色苷单独作用 MCF-7 细胞对其增殖影响作用不明显，但高浓度下具有一定的抑制作用($P < 0.05$)；黑米花色苷与 PXT 联合作用 MCF-7 细胞，其增殖抑制率微低于 PXT 单独作用，黑米花色苷与 DOX 联合作用 MCF-7 细胞，其增殖抑制率高于 DOX 单独作用，但均不存在显著性差异($P > 0.05$)，且其 q 值均在 0.85 ~ 1.15 之间，无显著拮抗和促进作用，见表 1。

表 1 黑米花色苷及联合化疗药物作用 MCF-7 细胞 48 h 增殖抑制状况($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

组别	单独作用		与 100 μg/ml 黑米花色苷联用	
	$D(490)$	抑制率(%)	$D(490)$	抑制率(%)
细胞对照	0.332 ± 0.037	−	−	−
DMSO 对照	0.338 ± 0.042	−1.8 ± 0.2	−	−
黑米花色苷(μg/ml)				
50	0.336 ± 0.038	−1.2 ± 0.2	−	−
100	0.324 ± 0.031	2.4 ± 0.3	−	−
200	0.270 ± 0.028[a]	18.7 ± 2.1	−	−
PXT(μmol/L)				
0.2	0.228 ± 0.024[a]	31.2 ± 2.8	0.231 ± 0.028[a]	30.7 ± 3.1
0.4	0.172 ± 0.030[b]	48.3 ± 5.7	0.190 ± 0.034[b]	42.8 ± 4.2
DOX(μmol/L)				
0.1	0.290 ± 0.032	12.5 ± 2.0	0.281 ± 0.032	15.4 ± 1.8
0.2	0.185 ± 0.027[b]	44.2 ± 3.8	0.161 ± 0.021[b]	51.42 ± 5.7

a：$P < 0.05$，b：$P < 0.01$，与细胞对照组比较

2.2 黑米花色苷联合化疗药物对 HL-60 细胞增殖的影响

MTT 实验结果表明，黑米花色苷单独作用，低浓度下效果不明显，但较高浓度下抑制作用显著($P < 0.05$)，且呈剂量依赖性，抑制作用随浓度增加而增强；黑米花色苷与 PXT 联合作用，其抑制效果与 PXT 单独作用相比差异不大($P > 0.05$)，q 值均在 0.85 ~ 1.15 之间，无明显拮抗或促进作用；黑米花色苷与较低剂量 DOX 联合作用，其增殖抑制率显著高于 DOX 单独作用($P < 0.05$)，q 值 > 1.15，显示为显著协同；黑米花色苷与较高剂量 DOX 联合作用，其增殖抑制率显著低于 DOX 单独作用($P < 0.05$)，q 值 < 0.85，显示为显著拮抗，见表 2。

2.3 黑米花色苷联合 DOX 对 HL-60 细胞凋亡及周期的影响

细胞周期的检测结果显示，黑米花色苷可明显影响 HL-60 细胞周期进程，100 μg/ml 的黑米花色苷作用 24 h，可使 S 期细胞比例明显降低，G_0/G_1 期细胞比例明显升高($P < 0.05$)，同时 G_2/M 期细胞也有所升高，但变化不太显著，可见黑米花色苷可引起 HL-60 细胞阻滞于 G_0/G_1 期，从而抑制其增殖；DOX 作用于 HL-60 细胞，主要引起细胞阻滞于 G_2/M 期，而黑米花色苷

与 DOX 联合作用，其 G_2/M 期细胞比例有所降低，但无显著性差异；细胞凋亡的检测结果显示，黑米花色苷作用 HL-60 细胞 24 h，可使细胞凋亡率显著上升（$P<0.05$），而其与 DOX 联合作用其凋亡诱导率与黑米花色苷单独作用相比无显著性差异，但与 DOX 单独作用相比显著降低（$P<0.05$），见表 3。

表 2　黑米花色苷及联合化疗药物作用 HL-60 细胞 48 h 增殖抑制状况（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

组别	单独作用		与 60 μg/ml 黑米花色苷联用	
	D(490)	抑制率(%)	D(490)	抑制率(%)
细胞对照	0.368 ±0.041	–	–	–
DMSO 对照	0.365 ±0.037	0.8 ±0.1	–	–
黑米花色苷(μg/ml)				
40	0.318 ±0.032	13.7 ±1.1	–	–
60	0.283 ±0.031[a]	23.2 ±2.1	–	–
80	0.164 ±0.018[b]	55.4 ±6.5	–	–
100	0.117 ±0.011[b]	68.2 ±6.7	–	–
PXT(μmol/L)				
0.1	0.267 ±0.025[a]	27.4 ±2.8	0.216 ±0.025[b]	41.2 ±3.8
0.2	0.169 ±0.021[b]	54.2 ±6.4	0.138 ±0.024[b]	62.4 ±7.4
DOX(μmol/L)				
0.02	0.361 ±0.041	1.8 ±0.2	0.201 ±0.022[b]	45.4 ±5.2[d]
0.04	0.236 ±0.031[a]	35.9 ±4.3	0.137 ±0.021[b]	62.7 ±6.4[c]
0.1	0.110 ±0.021[b]	70.0 ±8.1	0.152 ±0.018[b]	58.8 ±6.0
0.2	0.039 ±0.012[b]	89.4 ±8.8	0.236 ±0.025[a]	36.0 ±4.3[c]

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与细胞对照组比较；c：$P<0.05$，d：$P<0.01$，与 DOX 单独作用比较

表 3　黑米花色苷联合 DOX 作用 HL-60 细胞 24 h 细胞周期分布及凋亡状况（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

组别	细胞周期分布(%)			细胞凋亡率(%)
	G_0/G_1	S	G_2/M	
细胞对照	56.7 ±3.8	32.6 ±2.4	10.7 ±2.1	1.2 ±0.3
DMSO 对照	56.3 ±5.7	31.8 ±3.6	11.9 ±1.8	1.8 ±0.5
黑米花色苷(100 μg/ml)	68.5 ±7.8[a]	18.4 ±3.4[a]	13.1 ±2.3	12.7 ±1.4[a]
DOX(0.1 μmol/L)	10.7 ±2.2	17.1 ±2.1[a]	72.2 ±8.7	17.3 ±2.1[a]
DOX (0.1 μmol/L) + 黑米花色苷(60 μg/ml)	12.7 ±1.7	22.4 ±3.0	64.9 ±7.1	13.8 ±1.8[ab]

a：$P<0.05$，b：$P<0.05$，与 DOX 组比较

3　讨论

本实验结果表明，黑米花色苷对 MCF-7 细胞增殖影响作用不明显，但对 HL-60 细胞具有显著增殖抑制作用，能够有效诱导 HL-60 细胞凋亡，并引起 G_0/G_1 期阻滞；同时实验结果还提示，黑米花色苷与化疗药物联合作用肿瘤细胞对化疗药效具有不同影响：黑米花色苷与 PXT 联合作用 MCF-7 和 HL-60 细胞，以及与 DOX 联合作用 MCF-7 细胞，均无显著拮抗或协同作用；黑米花色苷与低剂量 DOX 联合作用 HL-60 细胞具有显著协同作用，而黑米花色苷与较高剂量 DOX 联合作用 HL-60 细胞则具有显著拮抗作用，能够显著抑制 DOX 引起的细胞凋亡。可见，黑米花色苷对 MCF-7 细胞和 HL-60 细胞，以及对 DOX 和 PXT 的抗肿瘤作用具有不同的作用和影响，而其中的机制值得分析和研究。

黑米花色苷属于植物黄酮类化合物，植物黄酮普遍被认为是优良的天然抗氧化剂，但研究表明，事实上植物黄酮可同时具有抗氧化和促氧化两种相反特性[5,6]，其抗氧化与促氧化可随细胞内环境的不同而不同，而植物黄酮在抗肿瘤及诱导肿瘤细胞凋亡方面，其促氧化可能比其抗氧化更加重要，因为活性氧（ROS）可以介导 DNA 损伤甚至片段化，从而导致细胞周期阻滞或凋亡发生，很多抗肿瘤药物诱导肿瘤细胞 DNA 片段化并引发凋亡其作用都是通过 ROS 介导的。有研究表明，茶多酚在 HL-60 细胞内能够有效诱导 DNA 氧化损伤，并启动细胞凋亡[7]，而这与 HL-60 细胞内存在髓过氧化物酶有关，茶多酚可在髓过氧化物酶存在下发挥促氧化作用，引发 ROS 并损伤 DNA，从而启动细胞凋亡，同时研究还表明，茶多酚对于其他肿瘤细胞株并非都具有这种细胞毒作用，研究显示，对于 HP100 细胞株茶多酚就无显著作用，进一步研究显示，HP100 细胞具有 H_2O_2 抗性，其胞内过氧化氢酶（CAT）活性是 HL-60 细胞的 18 倍。可见，通过促氧化作用引发 ROS，造成 DNA 损伤和其他一系列细胞事件，从而引发细胞增殖阻滞或凋亡，可能是某些植物多酚物质发挥抗肿瘤作用的重要机制，但同时植物黄酮发挥促氧化与抗氧化作用又会随细胞类型、特性和环境的不同而不同，而植物黄酮对不同细胞发挥不同生物药理作用可能关键在于其在胞内是发挥抗氧化作用还是促氧化作用[8]。由此我们推测，黑米花色苷在 HL-60 细胞内可能与茶多酚相似，发挥了促氧化作用，引发 ROS 和 DNA 损伤，引起细胞增殖抑制，而在 MCF-7 细胞内不能发挥促氧化作用，不具有显著细胞毒性，而这种不同作用可能与 HL-60 细胞内存在髓过氧化物酶以及两种细胞的抗氧化酶系统的不同密切相关。

DOX 与 PXT 对肿瘤细胞的杀伤作用靶点不同，DOX 作用于 DNA，而 PXT 作用于细胞的微管系统。研究表明，DOX 作用于肿瘤细胞，其杀伤作用一方面是通过直接作用于 DNA 获得，而另一方面是通过促氧化造成 DNA 氧化损伤获得[9,10]，因此，通过促氧化引发 ROS 和 DNA 损伤，也是 DOX 发挥抗肿瘤作用的重要机制。黑米花色苷与低剂量 DOX 联合作用 HL-60 细胞时，两者可能发挥了协同促氧化作用，因此在药效上具有协同作用；但植物黄酮具有抗氧化和促氧化两面性，当黑米花色苷与高剂量 DOX 联合作用 HL-60 时，对于 DOX 引发的 ROS 骤增黑米花色苷可能又发

挥了抗氧化作用,从而部分的抑制了 DOX 的抗肿瘤作用;PXT 对肿瘤细胞的作用不涉及 ROS 机制,因此黑米花色苷对 PXT 的抗肿瘤作用影响不大。黑米花色苷对肿瘤细胞的抑制作用,以及对化疗药物药效的影响机制是否如此,其详细机制,值得进一步的研究和证实。

参考文献:

[1] 张名位, 张瑞芬, 郭宝江 等. 黑米花色苷对血管内皮细胞过氧化损伤的保护作用[J]. 营养学报, 2006, 28(3): 216 -220.

[2] Xia X, Ling W, Ma J, *et al*. An anthocyanin-rich extract from black rice enhances atherosclerotic plaque stabilization in apolipoprotein E-deficient mice [J]. J Nutr, 2006, 136(8): 2220 -2225.

[3] Miyazawa M, Oshima T, Koshio K, *et al*. Tyrosinase inhibitor from black rice bran [J]. J Agric Food Chem, 2003, 51(24): 6953 -6956.

[4] 戴体俊. 合并用药的定量分析[J]. 中国药理学通报, 1998, 14(5): 479 -480.

[5] Savov V M, Galabov A S, Tantcheva L P, *et al*. Effects of rutin and quercetin on monooxygenase activities in experimental influenza virus infection [J]. Exp Toxicol Pathol, 2006, 58(1): 59 -64.

[6] Michels G, Watjen W, Niering P, *et al*. Pro-apoptotic effects of the flavonoid luteolin in rat H4IIE cells [J]. Toxicology, 2005, 206(3): 337 -348.

[7] Furukawa A, Oikawa S, Murata Y, *et al*. (-)-Epigallocatechin gallate causes oxidative damage to isolated and cellular DNA [J]. Biochem Pharmacol, 2003, 66(9): 1769 -1778.

[8] Pan M H, Lai C S, Hsu P C, *et al*. Acacetin induces apoptosis in human gastric carcinoma cells accompanied by activation of caspase cascades and production of reactive oxygen species [J]. J Agric Food Chem, 2005, 53(3): 620 -630.

[9] Atsumi T, Fujisawa S, Tonosaki K. Relationship between intracellular ROS production and membrane mobility in curcumin- and tetrahydrocurcumin-treated human gingival fibroblasts and human submandibular gland carcinoma cells[J]. Oral Dis, 2005, 11(4): 236 -242.

[10] Osbild S, Brault L, Battaglia E, *et al*. Resistance to cisplatin and adriamycin is associated with the inhibition of glutathione efflux in MCF-7-derived cells[J]. Anticancer Res, 2006, 26(5A): 3595 -3600.

(编辑 邓强庭)

(上接 1942 页)

2.1.2 PICC 管留置期间的护理 每次化疗前注入生理盐水 10 ml 确认导管通畅,严禁抽回血,以免导管堵塞。静脉输液期间观察穿刺部位有无疼痛、红肿、液体外渗等。治疗过程中应防止损伤导管或将导管拔出,据 Walshe 等[2]统计,约 32.8% 的 PICC 患者出现导管移位,应引起我们重视。

2.2 药物不良反应的护理

2.2.1 骨髓抑制 ①对感染的防护:化疗后,室内以紫外线照射 1 h/d;减少陪伴;禁止患儿乱串病室;注意患儿皮肤及口腔卫生;如有发热症状,应以物理降温为主,也可中药退热。②出血的防护:观察出血倾向、出血点分布情况,同时避免患儿紧张、急躁、情绪波动,避免损伤性出血;认真进行各项技术操作,熟练掌握各种出血的预防及处理原则。

2.2.2 胃肠道反应 在化疗前静滴枢丹、呕必停等止吐药可明显减轻呕吐症状。对呕吐严重者,要注意观察止吐药的效果,记录呕吐的次数、数量、性质,呕吐后给予漱口。

2.2.3 化疗药物的特殊毒、副作用 环磷酰胺易引起出血性膀胱炎,应注意尿色、尿量的变化;长春新碱会导致末梢神经炎等副作用,注意观察患儿肢体感觉。

2.2.4 脱发 脱发是化疗常见的反应,为减少脱发,可采取如枕冰枕、戴冰帽的方法降低头皮温度;女性患儿可使用假发或戴帽子[3]。

2.3 饮食护理

化疗期间配膳应合理,增加花样,引起患儿食欲;少食多餐,多进食新鲜水果、蔬菜[4];以高蛋白、高热量、清淡饮食为主;对严重呕吐难以控制或营养状况差的患儿,给予静脉营养支持治疗或要素膳鼻饲。

2.4 心理护理

对年幼的患儿,护士态度要和蔼,亲切体贴,教导患儿养成良好的卫生习惯,减少感染机会;年长的患儿根据病情可允许一家长陪伴[5]。

3 讨论

神经母细胞瘤恶性程度高,在小儿恶性肿瘤中居第三位,仅次于白血病及中枢神经系统肿瘤,确诊时多为晚期,化疗为本病主要治疗手段。对提高其治愈率、延长生存期及改善生存质量有着重要意义。对于长期、大剂量、不间断的化疗,留置 PICC 管可很好完成药物的输注,避免由于渗漏引起的静脉炎,减少频繁静脉穿刺的痛苦;根据不同年龄患儿的生理、心理特点有针对性地进行化疗的护理,满足其生理、心理等多方面的需要,对于患儿病情稳定、身心健康发展有重要的意义。对患儿家长进行有关化疗知识的宣传教育,增强坚持化疗的信心,会使治疗更顺利进行。

关键词:小儿;神经母细胞瘤;化疗;护理

中图法分类号:R473.72 **文献标识码**:B

参考文献:

[1] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2002: 2280 -2281.

[2] Walshe L J, Malak S F, Eagan J, *et al*. Complication rates among cancer patients with peripherally inserted central catheters[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(15): 3276 -3281.

[3] 曹淑荣,李素贤,马红彩. 小儿腹膜后恶性肿瘤化疗的护理[J]. 护士进修杂志,2002,17(9): 685 -686 .

[4] 玄万里. 营养护理学[M]. 北京:中国科学技术出版社,1996: 211 -212

[5] 丁丽蓉. 恶性肿瘤患者的知情情况与心理调查及护理对策[J]. 实用临床医药杂志: 护理版, 2007, 3(1): 32 -33.

(编辑 栾 嘉)