

宫颈癌放射治疗敏感性的相关影响因素

于新平, 吴玉梅

(首都医科大学附属北京妇产医院, 北京 100006)

摘要:放射治疗的有效性多取决于肿瘤自身的放射敏感性。近年来,随着现代分子生物学及基因治疗学研究的不断进展,关于放射敏感性的相关研究越来越多,大多涉及到肿瘤微环境缺氧、细胞 DNA 损伤修复、细胞凋亡、信号传导等因素,深入了解到宫颈癌放射敏感性相关机制,可能为提高今后治疗效果提供有价值的突破点。

关键词:宫颈癌;放射治疗;敏感性

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2017)07-0631-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2017.07.B015

Factors Associated with Radiosensitivity of Cervical Cancer

YU Xin-ping, WU Yu-mei

(Beijing Obstetric and Gynecological Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China)

Abstract: Radiation therapy plays a critical role in women with advanced-stage cervical cancer worldwide, it may be the only available treatment in developing countries. The efficacy of radiation largely depends on the radiosensitivity of the tumor. The high radiation dose radiation may induce severe side-effect on cervical cancer, so a safe and effective radiation therapy has always been studied by gynecologist and radiologist. In recent years, with the development of the modern molecular biology and gene therapy, more and more knowledge about radiosensitivity has been gained, including the effects of hypoxia, DNA repair, apoptosis, signal pathway and so on, making it possible to understand the mechanisms underlying the radiosensitivity of cervical cancer to achieve a better treatment outcome. In this review, some of these factors associated with the radiosensitivity of cervical cancer are discussed.

Subject words: cervical cancer; radiation therapy; radiosensitivity

宫颈癌是最常见的妇科生殖道恶性肿瘤,也是主要威胁女性生命的恶性肿瘤之一,全世界平均每年约 52.9 万例新患宫颈癌患者,其中 80% 患者发生在发展中国家^[1]。早期宫颈癌治疗手段主要是手术治疗,中晚期主要是放疗联合化疗。放射治疗适用于所有期别的宫颈癌患者,尤其对于缓解晚期或者肿瘤转移的症状。宫颈癌的放射敏感性是影响治疗的关键因素。随着现代分子生物学及基因治疗学研究的进展,探究影响宫颈癌放射敏感性的报道越来越多,大多涉及到细胞 DNA 损伤修复、细胞周期位点监测、细胞凋亡、信号传导、肿瘤微环境(缺氧)等众多生物因素^[2]。现对影响宫颈癌放射敏感有关因素研究进展进行综述。

基金项目:国家自然科学基金(81272888)

通讯作者:吴玉梅,主任医师,教授,博士生导师,医学博士;首都医科大学附属北京妇产医院妇科肿瘤科主任,北京市东城区骑河楼街 17 号(100006);E-mail: wym597118@163.com

收稿日期:2016-10-26; **修回日期:**2016-12-16

1 乏氧与宫颈癌放射治疗敏感性

肿瘤微环境的乏氧状态影响其对放射敏感性其机制包括:一是直接影响,放射直接和间接作用于 DNA,其中间接作用于 DNA 时需要氧的存在,换言之,肿瘤细胞在有氧条件下对电离辐射更敏感^[3];二是间接影响,乏氧状态引起肿瘤组织内某些基因表达、转录后效应等变化,进而影响细胞对放射治疗的敏感性。肿瘤组织乏氧或者患者本身因为恶性肿瘤导致贫血进而引起肿瘤组织的乏氧,使得肿瘤组织对放射治疗不敏感,增加肿瘤的恶性侵袭性、远处扩散、血管生成等而形成恶性循环^[4]。

Sundfor 等^[5]通过对 40 例宫颈鳞癌患者临床资料研究,发现肿瘤组织的氧分压状态是局部缓解、无病生存及整体生存率的重要影响因素,这表明对肿瘤乏氧进行干预是增加放射治疗敏感性行之有效的

措施,临床中可应用促红细胞生成素纠正肿瘤患者贫血以改善预后。

缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)是广泛存在于哺乳动物的一种转录因子,Barbara等^[6]研究表明 HIF-1 α 可作为宫颈癌放疗预后的重要预测指标,对 67 例 I B~III B 期宫颈癌患者进行放疗后随访,宫颈癌组织内强表达或者中等表达 HIF-1 α 患者预后不如低表达或无表达 HIF-1 α 患者。HIF-1 α 导致肿瘤细胞放射敏感性下降的作用机制考虑为其维持细胞氧合代谢的稳定,促进肿瘤的生长及转移。

2 DNA 双链损伤、细胞周期调控、细胞凋亡调控与宫颈癌放射治疗敏感性

DNA 分子是电离辐射生物效应的主要靶分子,没有修复的双链 DNA 损伤是导致放射性损伤的主要原因。同时 DNA 损伤是细胞周期阻滞的重要信号,细胞周期常阻滞于 G₁ 或 G₂/M 期,使得细胞有时间修复亚致死性 DNA 损伤而进行细胞周期运转。放射后的凋亡是细胞主要的死亡途径。所以说,DNA 损伤、细胞周期阻滞、细胞凋亡三者关系是千丝万缕、密不可分的。对于影响宫颈癌放射敏感性治疗的相关研究,现阶段主要集中在 DNA 双链断裂损伤应答通路、细胞周期检验点及细胞凋亡通路中相关分子的作用机制上。

2.1 DNA 双链损伤与宫颈癌放射治疗敏感性

DNA 双链损伤修复机制包括非同源末端连接和同源重组修复^[7]。修复过程中涉及到众多 DNA 损伤应答蛋白,对这些通路的研究可以了解 DNA 双链损伤修复发生、发展过程的分子机制,将有利于利用 DNA 损伤修复机制的某一靶点展开研究,为提高宫颈癌放射治疗敏感性治疗方向开辟更广阔的空间。

LI 等^[8]在 HeLa 细胞过表达 UHRF1(泛素样含 PHD 和环指域)探究其对放射敏感性影响,发现过表达 UHRF1 的 HeLa 细胞克隆形成率高,G₂ 阻滞期细胞及细胞凋亡数目少,Western blot 检验与 DNA 非同源末端连接修复相关蛋白发现,XRCC4 表达增加明显。RNA 干扰技术沉默 XRCC4 的表达后,明显降低了因 UHRF1 介导的放射抗性。该作者认为 UHRF1 可能通过加强 DNA 损伤修复,增加 DNA 修

复通路中 XRCC4 的表达,使细胞对放射不敏感,至于 XRCC4 是如何在 UHRF1 介导放射相关敏感性中起作用需要更深入的研究。

DNA 双链损伤后同样会激活细胞内一系列生化反应网络通路,这其中有许多 microRNA 参与。越来越多的研究报道放射刺激改变 microRNA 的表达水平,参与调节与放射敏感性相关基因的 mRNAs,影响肿瘤细胞的增殖、凋亡、分化、转移等病理生理过程,从而起到调控肿瘤放射敏感性^[9]。目前的研究大多是从临床中放射敏感性不同的宫颈癌标本中筛选与放射敏感相关的 microRNA,进而在宫颈癌细胞及裸鼠实验中证实。筛选能预测放射敏感性的 microRNA,并研究其在放射敏感性调节中的作用及机制,有助于为癌症患者制定高效、个体化的治疗方案,为放射增敏治疗提供一个新思路。

Chen 等^[10]对 47 例 I B~II B 期临床宫颈癌组织及癌旁正常组织进行基因芯片分析,研究发现 miR-145 在宫颈癌中表达下调,与临床晚期、较大的肿瘤体积、中低分化程度密切相关。又进一步利用生物信息学分析及芯片技术,筛选出 miR-145 与宫颈癌及放射相关的靶基因:解螺旋酶样转录因子(helicase-like transcription factor, LHTF),其通过增强癌细胞的 DNA 损伤修复能力来促进宫颈癌的放射抵抗。在细胞及组织水平验证 miR-145 可抑制 LHTF 的表达而发挥降低宫颈癌细胞放射抵抗性的作用。最近也有研究发现 miR-145 通过下调 OCT4 蛋白^[11]、影响长链非编码 RNA -MALAT1^[12]增加宫颈癌放射敏感性。Wang 等^[13]对 miR-218 进行研究,收集了 35 例宫颈癌患者癌组织及 20 例正常宫颈组织,原代细胞培养后分析 miR-218 表达量,并进行放射后的克隆形成、凋亡相关蛋白验证、免疫组化等实验,结果发现 miR-218 通过促进细胞凋亡途径提高放射敏感性,提出 miR-218 可用于预测患者对放射治疗的敏感性。

2.2 细胞周期调控与宫颈癌放射治疗敏感性

细胞周期检验点是细胞周期中的一套保证 DNA 复制和染色体分配质量的检查机制,是一类负反馈调节机制。当细胞周期进程中出现异常事件,如 DNA 损伤或 DNA 复制受阻时,这类调节机制就被激活,及时地中断细胞周期运行。待细胞修复或排除故障后,细胞周期再恢复运转。细胞周期检验点包含不同分子调控的信号途径,其涉及的分子种类及关

系较为复杂^[14]。细胞接受放射后的 DNA 损伤是细胞进行周期检查的重要信号。近期的研究热点主要通过了解各个周期检验点相关分子机制,对某一分子进行干预或过表达可使细胞发生周期阻滞,从而提高放射治疗敏感性。

IER5(immediate early response 5)为早期反应基因之一,基因芯片结果发现放射诱导其表达上调基因,*IER5*通过磷酸化和(或)去磷酸化作用对外界刺激有快速调节的作用,说明 *IER5*可能对细胞有丝分裂发挥重要的作用^[15]。丁库克等研究发现 *IER5*基因可促使细胞受辐射后发生 S 期与 G₂/M 期的阻滞,参与辐射细胞周期的调控^[16]。在急性髓细胞白血病细胞中,*IER5*过表达引起细胞周期 G₂/M 期阻滞和 *Cdc25B*表达减少从而抑制细胞增殖,*IER5*降低 *Cdc25B*mRNA 表达是通过直接结合 *Cdc25B*启动子和抑制转录因子 NF- γ B、p300 来实现的^[17]。*IER5*不同表达的细胞受放射后的 DNA 损伤程度,在放射致细胞损伤后 DNA 修复或在细胞凋亡过程中的作用机制将是今后的热点研究问题。

2.3 细胞凋亡调控与宫颈癌放射治疗敏感性

电离辐射通过 DNA 损伤而诱发细胞凋亡主要存在三条信号传导途径,即细胞凋亡的死亡受体途径、线粒体途径和 p53 基因依赖的调控途径。其中涉及的相关分子中 Bcl-2 蛋白和 p53 基因是研究最多的,Caspase 家族在诱导细胞凋亡的分子机制中起着关键作用,是多条凋亡通路的汇聚点,是执行凋亡的最终途径。

p73 是 p53 家族成员之一,与 p53 高度相似^[18]。Stephanie 等^[18]收集经放射治疗后 59 例临床宫颈癌患者标本及 68 例正常宫颈组织标本,免疫组化提示宫颈癌标本中 p73 蛋白表达明显增多。在宫颈癌细胞 SiHa、Caski 和 HeLa 细胞过表达 p73 α 后进行放射,通过克隆形成实验证实提高放射敏感性,流式细胞仪检测细胞凋亡比例增多,p73 α 为重要的预测宫颈癌放疗后效果的指标,激发凋亡和细胞周期阻滞^[19]。p73 的亚型 Np73 及 TAp73a 在宫颈鳞癌起着不同作用,该两种亚型的平衡可有助于临床结果的判别,也可作为预测预后的指标^[20]。

Lin 等^[21]验证视网膜细胞癌蛋白 48(retinoblastoma-associated protein 48,RbAp48)介导宫颈癌细胞对放射敏感性,RbAp48 使细胞阻滞于 G₂/M 期,通过上调抑癌基因 p53、Rb 及凋亡相关基因 *capase-8*,

阻滞细胞周期和介导细胞凋亡,提示 RbAp48 在未来的肿瘤放射治疗中可能是重要的治疗靶点。

Survivin 基因是凋亡抑制蛋白基因家族成员,具有肿瘤特异性,抗细胞凋亡的作用。研究通过 RNA 干扰技术在 HeLa 细胞敲低 *survivin* 基因表达,通过细胞存活率、细胞凋亡率、克隆形成率等实验,发现敲低 *survivin* 基因表达后可增强 caspase-3 活性,诱导细胞凋亡,提高宫颈癌细胞的放射敏感性^[22]。*BNIP3* 是线粒体蛋白,属于 Bcl-2 蛋白家族成员,已验证该蛋白可降低细胞存活率,增加凋亡,增加辐射抗肿瘤效应^[23]。

3 药物与宫颈癌放射治疗敏感性

化疗药物可作为放疗增敏剂与放疗同时应用或作为中晚期患者综合治疗方法之一,以提高治疗效果。自 1999 年起,美国国家癌症研究所根据 5 个以顺铂为基础的同期放疗大样本前瞻性随机对照临床研究结果,推荐以铂类为基础的同期放化疗为宫颈癌患者新的治疗模式^[24-27],其主要机制为顺铂细胞周期非特异性药物,进入体内后可与细胞中的 DNA 结合,形成单链内或者链间的交叉联接,破坏 DNA 的结构,抑制 DNA 复制、转录,导致 DNA 发生断裂和错码,从而抑制肿瘤细胞分裂,并使之凋亡^[28]。

奥沙利铂是现阶段应用广泛的宫颈癌化疗药物,其药物副作用及耐药性优于顺铂。Yang 等^[29]研究了奥沙利铂对增加宫颈癌放射治疗的机制。发现经奥沙利铂预处理的细胞可增加细胞在 G₂/M 期阻滞,增加 ATM 和 Chk2 活性,主要通过进行 DNA 双链断裂同源重组的修复。Hirohisa 等^[30]对乌苯美司的研究、陈昱明等^[31]对甘氨双唑钠的研究、Kunos^[32]等对 Triapine 的研究、Luo 等^[33,34]对青蒿素的研究、An 等^[35]对 T0070907 的研究等,这其中涉及到的作用机制总的概况包括周期或凋亡相关蛋白表达、DNA 断裂修复、细胞周期阻滞等,具体机制复杂多样,有待于更深入的研究。

4 其他与宫颈癌放射治疗敏感性相关的因子

MTDH 异黏蛋白在许多肿瘤中表达增多,促进

肿瘤转移、增强化疗抵抗性及侵入性等,功能类似于癌基因。敲低 MTDH 的细胞中 G₂ 期细胞比例降低,凋亡细胞数目增多。进一步探究机制发现,敲低 MTDH 的细胞经放射后 Bcl-2 表达较对照组明显降低,Bcl-2 是抗细胞凋亡的蛋白,所以 MTDH 的作用机制可能通过 Bcl-2 介导。同时行 γ H2AX 细胞聚焦实验,考虑 MTDH 与 DNA 双链断裂修复有关,可能通过 Ku70DNA 修复蛋白介导^[36]。

万珂(一种蛋白酶体抑制剂)在依赖 NF- κ B 的细胞中可提高肿瘤的放射敏感性^[37]。肿瘤细胞中端粒酶参与了对肿瘤细胞的凋亡和基因组稳定的调控过程,Min 等^[38]验证了敲低端粒酶表达可提高放射敏感性。

综上所述,影响宫颈癌的放射敏感因素错综复杂,但众多研究多数只涉及到某一机制或通路的某一因素。并且目前的研究主要集中在基础方面,如何将基础研究的结果运用到临床实践中,仍需增加检验的敏感性和特异性,需要更多的理论和实践支持。

参考文献:

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1):9–29.
- [2] Glazer PM, Grandis J, Powell SN, et al. Radiation resistance in cancer therapy: meeting summary and research opportunities. report of an NCI Workshop held September 1–3, 2010 [J]. *Radiat Res*, 2011, 176(3):e0016–e0021.
- [3] Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JJ, et al. Williams Gynecology [M]. Second edition. USA: McGraw-Hill Professional, 2012. 717–718.
- [4] Harrison L, Blackwell K. Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy? [J]. *Oncologist*, 2004, 9 (Suppl 5):31–40.
- [5] Sundfor K, Lyng H, Trope CG, et al. Treatment outcome in advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix: relationships to pretreatment tumor oxygenation and vascularization [J]. *Radiother Oncol*, 2000, 54(2):101–107.
- [6] Bachtary B, Schindl M, Potter R, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α indicates diminished response to radiotherapy and unfavorable prognosis in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(6):2234–2240.
- [7] Shrivastav M, De Haro LP, Nickoloff JA. Regulation of DNA double-strand break repair pathway choice [J]. *Cell Res*, 2008, 18(1):134–147.
- [8] Li XL, Meng QH, Fan SJ. Adenovirus-mediated expression of UHRF1 reduces the radiosensitivity of cervical cancer HeLa cells to gamma-irradiation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(4):458–466.
- [9] Hu H, Gatti RA. MicroRNAs: new players in the DNA damage response [J]. *J Mol Cell Biol*, 2011, 3(3):151–158.
- [10] Ye C, Sun NX, Ma Y, et al. MicroRNA-145 contributes to enhancing radiosensitivity of cervical cancer cells [J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(6):702–709.
- [11] Yan S, Li X, Jin Q, et al. MicroRNA-145 sensitizes cervical cancer cells to low-dose irradiation by downregulating OCT4 expression [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(5):3130–3136.
- [12] Lu H, He Y, Lin L, et al. Long non-coding RNA MALAT1 modulates radiosensitivity of HR-HPV+ cervical cancer via sponging miR-145 [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2):1683–1691.
- [13] Yuan W, Xiaoyun H, Haifeng Q, et al. MicroRNA-218 enhances the radiosensitivity of human cervical cancer via promoting radiation induced apoptosis [J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(7):691–696.
- [14] Rich T, Allen RL, Wyllie AH. Defying death after DNA damage [J]. *Nature*, 2000, 407(6805):777–783.
- [15] Williams M, Lyu MS, Yang YL, et al. Ier5, a novel member of the slow-kinetics immediate-early genes [J]. *Genomics*, 1999, 55(3):327–334.
- [16] Ding KK, Shang ZF, Hao C, et al. Induced expression of the IER5 gene by gamma-ray irradiation and its involvement in cell cycle checkpoint control and survival [J]. *Radiat Environ Biophys*, 2009, 48(2):205–213.
- [17] Nakamura S, Nagata Y, Tan L, et al. Transcriptional repression of Cdc25B by IER5 inhibits the proliferation of leukemic progenitor cells through NF-YB and p300 in acute myeloid leukemia [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e28011.
- [18] Liu SS, Leung RC, Chan KY, et al. p73 expression is associated with the cellular radiosensitivity in cervical cancer after radiotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(10):3309–3316.
- [19] Liu SS, Chan KY, Leung RC, et al. Enhancement of the radiosensitivity of cervical cancer cells by overexpressing p73 α [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(5):1209–1215.
- [20] Liu SS, Chan KY, Cheung AN, et al. Expression of deltaNp73 and TAp73 α independently associated with radiosensitivities and prognoses in cervical squamous cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(13):3922–3927.
- [21] Zheng L, Tang W, Wei F, et al. Radiation-inducible protein RbAp48 contributes to radiosensitivity of cervical

- cancer cells[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(3):601–608.
- [22] Song H, Xin XY, Xiao F, et al. Influence of survivin gene repression by RNA interference on the radiosensitivity and chemosensitivity to cisplatin of cervical cancer[J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2006, 41(8):554–558. [宋晖, 辛晓燕, 肖锋, 等. RNA 干扰技术抑制 survivin 基因表达对子宫颈癌细胞放射和化疗敏感性的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2006, 41(8):554–558.]
- [23] Wang Z, Huang CM, Deng Q, et al. Effects of the proapoptotic regulator Bcl2/adenovirus E1B 19 kDa-interacting protein 3 on radiosensitivity of cervical cancer [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2011, 26(3):279–286.
- [24] Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage I B cervical carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(15):1154–1161.
- [25] Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(15):1137–1143.
- [26] Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(15):1144–1153.
- [27] Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage II B–IV A carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(5):1339–1348.
- [28] Lu JL, Yang F. Clinical pharmacokinetic study of cisplatin in enhancing cervical radiosensitivity [J]. *J South Med Univ*, 2006, 26(8):1170–1172. [卢金利, 杨芳. 宫颈癌中顺铂放疗增敏的临床药代动力学机制[J]. *南方医科大学学报*, 2006, 26(8):1170–1172.]
- [29] Yang YC, Chao KS, Lin CP, et al. Oxaliplatin regulates DNA repair responding to ionizing radiation and enhances radiosensitivity of human cervical cancer cells [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(4):782–786.
- [30] Tsukamoto H, Shibata K, Kajiyama H, et al. Aminopeptidase N (APN)/CD13 inhibitor, Ubenimex, enhances radiation sensitivity in human cervical cancer[J]. *BMC Cancer*, 2008, 8:74.
- [31] Chen M, Zhang CH, Ceng QF. The clinical study of the effect of CMNa on the radiation therapy for advanced cervical cancer[J]. *J South Med Univ*, 2007, 27(11):1789–1790, 1794. [陈昱明, 张纯, 成奇峰. 甘氨双唑钠对中晚期宫颈癌放射治疗增敏作用的临床研究[J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27(11):1789–1790, 1794.]
- [32] Kunos CA, Colussi VC, Pink J, et al. Radiosensitization of human cervical cancer cells by inhibiting ribonucleotide reductase: enhanced radiation response at low-dose rates [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(4):1198–1204.
- [33] Luo J, Zhu W, Tang Y, et al. Artemisinin derivative artesunate induces radiosensitivity in cervical cancer cells in vitro and in vivo[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9:84.
- [34] Luo J, Chen X, Chen G, et al. Dihydroartemisinin induces radiosensitivity in cervical cancer cells by modulating cell cycle progression[J]. *Saudi Med J*, 2013, 34(3):254–260.
- [35] An Z, Yu JR, Park WY. T0070907 inhibits repair of radiation-induced DNA damage by targeting RAD51[J]. *Toxicol In Vitro*, 2016, 37:1–8.
- [36] Zhao Y, Moran MS, Yang Q, et al. Metadherin regulates radioresistance in cervical cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(5):1520–1526.
- [37] Kamer S, Ren Q, Dicker AP. Differential radiation sensitization of human cervical cancer cell lines by the proteasome inhibitor velcade (bortezomib, PS-341)[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2009, 279(1):41–46.
- [38] Chen M, Xing LN. siRNA-mediated inhibition of hTERT enhances radiosensitivity of cervical cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(12):5975–5979.