

◇ 论 著 ◇

纳米氧化锌对大鼠肝及肝癌细胞的毒性效应

沙保勇^{1,2}, 徐峰^{1,2}, 卢天健¹

(西安交通大学:1. 生物医学工程与生物力学中心;2. 生命科学与技术学院,陕西西安 710049)

摘要:目的 研究氧化锌纳米颗粒引致大鼠肝细胞(BRL-3A)和大鼠肝癌细胞(CBRH-7919)毒性的潜在机制。方法 不同浓度(0.1~100 mg/L)的氧化锌纳米颗粒与细胞相互作用不同时间(12~48 h)后,检测细胞的生存率及细胞生成的活性氧(ROS)和谷胱甘肽(GSH)浓度的变化。结果 氧化锌纳米颗粒以浓度依赖模式及时间依赖模式诱导细胞毒性,且大鼠肝癌细胞对氧化锌纳米颗粒的耐受性好于正常大鼠肝细胞;ROS的浓度变化与GSH浓度变化的关系及其与细胞生存率变化的关系都呈负相关,即氧化锌纳米颗粒诱导的细胞毒性是通过氧化应激产生作用的。结论 本研究揭示了纳米颗粒诱导的细胞毒性在不同种类的细胞间存在差异,这一结果有利于准确评估纳米材料对生物机体的整体毒性效应,并为应用纳米材料科学、合理地治疗肿瘤提供了依据。

关键词:氧化锌纳米颗粒;细胞毒性;活性氧;谷胱甘肽

中图分类号:Q25;R99

文献标志码:A

文章编号:1671-8259(2012)03-0266-05

Cytotoxicity of ZnO nanoparticles in rat liver cells and hepatocarcinoma cells

SHA Bao-yong^{1,2}, XU Feng^{1,2}, LU Tian-jian¹

(1. Biomedical Engineering and Biomechanics Center; 2. College of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

ABSTRACT: Objective To explore the potential cytotoxicity mechanisms of ZnO nanoparticles (NPs) in BRL-3A (rat liver cell line) and CBRH-7919 (rat hepatocarcinoma cell line) cells. Methods We checked cell viability after ZnO exposure at varying concentrations (0.1–100 mg/L) and different exposure periods (12–48 h) and changes in reactive oxygen species (ROS) and glutathione (GSH) levels. Results Compared to the NP-free controls, ZnO NPs induced cytotoxicity in concentration-dependent and time-dependent manners in both cell lines. We found high cell viability in CBRH-7919 cells, indicating the better tolerance of CBRH-7919 cells to ZnO NPs than to BRL-3A cells. The increased ROS levels had a negative correlation with reduced cell viability and GSH levels, indicating that ZnO NPs could lead to cytotoxicity through oxidative stress in normal and cancer cells. Conclusion These results suggest that there exist different degrees of cytotoxicity induced by ZnO NPs in normal and cancer cells, which may deserve consideration in future assessment of nanotoxicity and treatment of cancer.

KEY WORDS: ZnO nanoparticle; cytotoxicity; reactive oxygen species (ROS); glutathione (GSH)

氧化锌(zinc oxide, ZnO)纳米颗粒(nanoparticles, NPs)作为一种有巨大实用前景的纳米材料,越来越多的融入到我们的日常生活中^[1]。从ZnO纳米产品中散布出来的NPs能进入机体并通过直接吞噬、免疫系统吸收等途径侵入新陈代谢活跃的器官。肝脏可以清理外来的毒素及体内代谢产生的有毒物质,消除其对机体的潜在不良影响。作为解毒器官的肝脏若出现由外来物或病变引致的损伤,必会影响机

体的正常功能^[2]。肝脏是ZnO NPs沉积的主要部位^[3],而ZnO NPs对癌变肝脏的毒性效应可视为一种潜在的癌症治疗手段^[4]。因此,有必要开展相关研究,以正确应对ZnO NPs对正常以及病态肝脏组织的潜在影响。本文采用大鼠肝细胞株(buffalo rat liver cell line, BRL-3A)和大鼠肝癌细胞株(rat hepatocarcinoma cell line, CBRH-7919)来评价ZnO NPs的毒性效应,通过检测细胞生存率来评估纳米

收稿日期:2011-10-18 修回日期:2011-12-06

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 10825210, No. 11120101002),高校学科创新引智计划项目(No. B06024)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 10825210, No. 11120101002) and the Programme of Introducing Talents of Discipline to Universities (No. B06024)

通讯作者:卢天健,教授,博士生导师。E-mail: tjl@mail.xjtu.edu.cn;徐峰,教授,博士生导师。E-mail: fengxu@mail.xjtu.edu.cn

作者简介:沙保勇(1982-),男(回族),博士生。研究方向:生物纳米毒性。E-mail: shabaoyong@gmail.com

网络出版时间:2012-01-11

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/61.1399.R.20120111.1643.002.html>

材料的生物毒性,并通过测量活性氧(reactive oxygen species, ROS)及谷胱甘肽(glutathione, GSH)的浓度变化等指标来阐述 ZnO NPs 诱导细胞毒性的潜在机制。

1 材料与方 法

1.1 材料 RPMI-1640 培养基和胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购自 Hyclone;细胞培养皿及 96 孔板购自 NUNC;胰酶(Typsin)及 MTT[3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐]购自 Amresco。ROS 及 GSH 酶联免疫吸附试剂盒购自南京建成生物工程公司;ZnO NPs 购自北京纳辰公司。

1.2 ZnO NPs 特征检测 将 ZnO NPs 垂悬于 PBS(phosphate buffer)缓冲液中,以 1 500 r/min 的速度震荡 1 min 后,用透射电子显微镜(TEM, H-600, 西安交通大学医学院)观察纳米 ZnO 的形态。相同实验条件下,ZnO NPs 的粒径大小及粒径分布情况由马尔文粒度仪(Zetasizer Nano ZS90)检测得到。

1.3 纳米 ZnO 悬液的制备 ZnO NPs 在使用前经 140 °C 干热灭菌 5 h。灭菌后的 ZnO NPs 用 PBS 缓冲液(pH=7.3)悬浮,配成不同质量浓度(0.1、0.5、1.5、10、50、100 mg/L)的悬液。将 NPs 悬液加入到细胞培养液前,采用超声波仪超声 30 min,以防止 ZnO NPs 产生凝聚现象。

1.4 细胞培养 BRL-3A 细胞株和 CBRH-7919 细胞株购自中国科学院上海典型培养物保藏细胞库。BRL-3A 细胞生长需要 RPMI-1640 培养基添加 100 mL/L 的胎牛血清;CBRH-7919 细胞需要 RPMI-1640 培养基添加 200 mL/L 的胎牛血清。细胞培养条件是 37 °C 和 50 mL/L CO₂。

1.5 细胞与纳米材料的相互作用 培养好的细胞用细胞计数板计数后,将细胞悬液加入 96 孔板,细胞密度为 300 个细胞/mm²。对于每种细胞,待细胞贴壁后(4 h),加入 10 μL 灭菌后的 ZnO NPs 悬液,质量浓度分别为 0.1、0.5、1.5、10、50、100 mg/L。然后,经 12、24、36、48 h 培养后,弃去培养液,终止细胞与纳米材料的相互作用,检测细胞生存率。对同一种细胞而言,不同浓度、不同时间的单个实验点,其重复孔数为 6 个,共进行 3 次单独实验,重复的孔数总计为 18 个。所有实验以正常生长状态下(无 NPs)的肝/肝癌细胞为对照。

1.6 细胞活性的检测 待细胞与 NPs 共同孵育预先设计的时间后,取出 96 孔培养板,弃去培养液,用 PBS 缓冲液轻轻洗细胞 3 次。用 MTT 法检测细胞活性,用酶联免疫检测仪(Multiskan Go)测量 570 nm 处

吸光值(A),并以 630 nm 处的 A 值为参照。采用拟合曲线计算 ZnO NPs 对 BRL-3A 和 CBRH-7919 细胞的半致死浓度(IC₅₀)^[5]。

1.7 ROS 和 GSH 浓度的检测 待细胞与不同浓度(0.1、1、10、100 mg/L)的 ZnO NPs 共同孵育 24 h 后,用 ROS 及 GSH 酶联免疫吸附试剂盒检测细胞中 ROS 和 GSH 的浓度变化情况。用酶联免疫检测仪测量 450 nm 处的 A 值。由标准品 A 值读数绘制标准曲线,根据曲线计数相对应的 ROS 及 GSH 浓度。

1.8 统计学分析 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析,数据以平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行方差分析和 t 检验。P 值小于 0.05 被认为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 ZnO NPs 的特征 图 1A 为 ZnO NPs 的透射电镜观察结果,显示 ZnO 分散均匀。相同实验条件下,采用马尔文粒度仪测量得到的 ZnO NPs 的粒径及粒径分布情况如图 1B 所示,纳米 ZnO 粒径平均值为(36.7±1.2)nm。

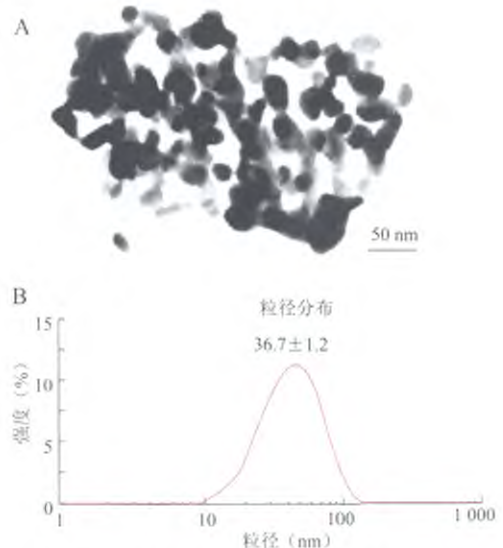


图 1 ZnO NPs 的透射电镜形态及粒径分布

Fig. 1 TEM morphology and size distribution of ZnO NPs
A: ZnO NPs 的透射电镜形态; B: ZnO NPs 的粒径分布。

2.2 不同浓度的 ZnO NPs 对细胞生存率的影响

为了检测 NPs 诱导的生物毒性与纳米材料自身浓度的关系,7 种质量浓度(0.1、0.5、1.5、10、50、100 mg/L)的 ZnO 被添加到 BRL-3A 和 CBRH-7919 细胞中,共同孵育时间为 24 h。与处于正常生长状态下(未添加纳米材料)的细胞相比,随着 ZnO NPs 浓度的增加,

BRL-3A 和 CBRH-7919 细胞的生存率逐渐降低,当 ZnO NPs 浓度为 100 mg/L 时,这两种细胞的生存率百分比数分别降至(20.1±5.8)%和(54.8±5.2)%;当 NPs 浓度分别是大于 0.5 和 1 mg/L 时,BRL-3A 和 CBRH-7919 细胞的生存率降低程度出现显著性差异(图 2)。

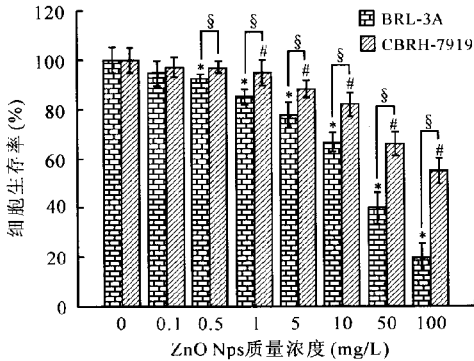


图2 ZnO NPs 浓度与两种细胞生存率的关系
Fig. 2 Dose-dependent toxicity of ZnO NPs in liver cell lines
* BRL-3A 细胞 vs. 其对照组; # CBRH-7919 细胞 vs. 其对照组;
§ 同浓度 ZnO NPs 刺激后,BRL-3A 与 CBRH-7919 细胞生存率之间的比较, $P < 0.05$ 。

图 2 给出的结果表明,与质量浓度为 0.1~100 mg/L 的 ZnO NPs 接触 24 h 后,肝癌细胞的生存率比正常肝细胞的要高,且两者之间生存率的差值随 ZnO NPs 浓度的增高而变大。当 NPs 悬液的浓度大于 0.5 mg/L 时,经相同浓度悬液处理过的 BRL-3A 细胞与 CBRH-7919 细胞的生存率呈现显著性差异。由计算所得的 IC50 值(图 3)可知,纳米 ZnO 刺激细胞 24 h 后, CBRH-7919 细胞对应的 IC50 浓度(109.7±15.6)mg/L 大于 BRL-3A 细胞的 IC50 浓度(45.3±6.5)mg/L。

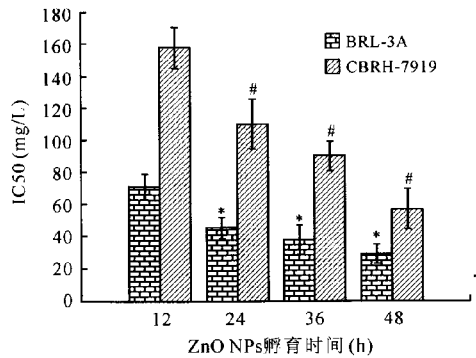


图3 细胞与 ZnO NPs 孵育不同时间后的 IC50 值
Fig. 3 IC50 values in liver cell lines after different times of ZnO NPs incubation
* BRL-3A 细胞之间; # CBRH-7919 细胞之间,24~48 h 孵育与 12 h 比较, $P < 0.05$ 。

2.3 不同孵育时间后 ZnO NPs 对两种细胞生存率的影响 为了评估孵育时间对 NPs 细胞毒性的影响,将 BRL-3A 和 CBRH-7919 细胞分别与浓度为 0.1~100 mg/L 的 ZnO NPs 共同培养,孵育 12、24、36 和 48 h 后检测细胞生存率(图 4)。可见,随孵育时间的递增,正常生长状态下的细胞与 NPs 作用后的细胞相比,其生存率出现显著性差异时的 ZnO 浓度呈现递减。图 3 汇总了 4 个时间段的 ZnO NPs 的 IC50 值。对同一种细胞而言,纳米材料与细胞孵育时间越长,导致细胞生存率减半所需的 NPs 的浓度越小。两种细胞相较而言,在 4 个孵育时间段, CBRH-7919 细胞生存率减半所需的 NPs 浓度均大于 BRL-3A 细胞需要的浓度。说明 ZnO NPs 以时间依赖模式诱发细胞毒性,且两种细胞对 ZnO NPs 毒性的耐受性存在差异。

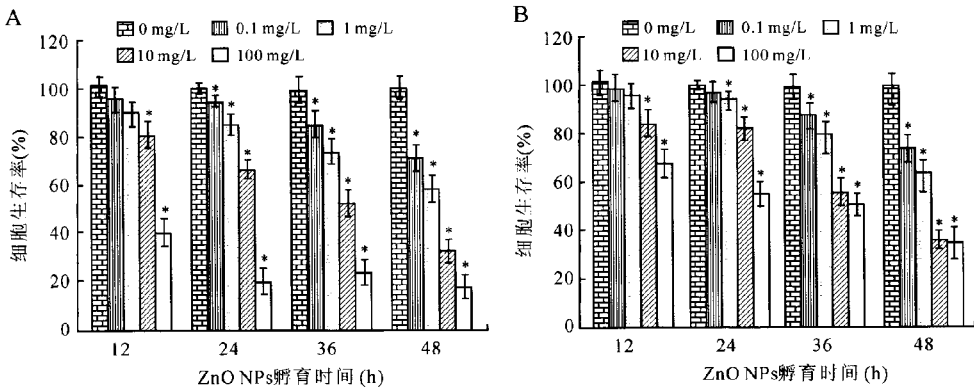


图4 孵育时间对 ZnO NPs 诱导细胞毒性的影响
Fig. 4 Time-dependent cytotoxicity of ZnO NPs in cells
A; BRL-3A 细胞; B; CBRH-7919 细胞。与其对应的对照相比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 ZnO NPs 对细胞 ROS 浓度的影响 细胞 ROS 浓度的升高是被广泛接受的纳米材料诱导细胞毒性的机制之一^[6-7]。目前,已有针对二氧化钛^[6]、壳聚糖^[7]等纳米材料的相关报道。本文采用酶联免疫吸附试剂盒检测了 ROS 浓度的变化,发现将 BRL-3A 和 CBRH-7919 细胞与纳米 ZnO(0.1~100 mg/L)孵育 24 h 后,这两种细胞中的 ROS 浓度随 ZnO NPs 浓度的升高而增大(图 5)。与对照组细胞中的 ROS 浓度相比,低浓度的纳米 ZnO(0.1 mg/L)就能导致 BRL-3A 及 CBRH-7919 细胞 ROS 浓度的显著增加。进一步分析发现,经相同浓度的 ZnO NPs 刺激后,大鼠肝细胞生成的 ROS 量要高于肝癌细胞(图 5)。

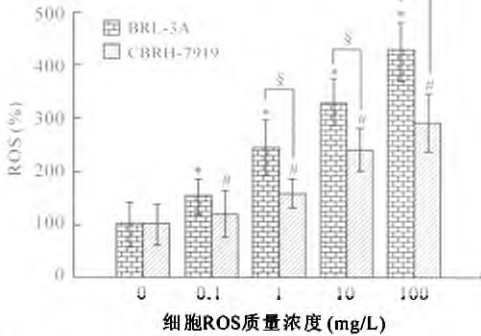


图 5 ZnO NPs 诱导的细胞 ROS 质量浓度的变化
Fig. 5 Changes of ROS levels in liver cell lines after ZnO NPs exposure
* BRL-3A 细胞 vs. 其对照组; # CBRH-7919 细胞 vs. 其对照组;
§ 同浓度 NPs 刺激后, BRL-3A 与 CBRH-7919 细胞 ROS 浓度变化情况的比较, $P < 0.05$ 。

2.5 ROS 浓度增加与细胞生存率的关系 进一步分析两种细胞与不同浓度的 ZnO NPs(0.1~100 mg/L)接触 24 h 后所得到的细胞生存率及 ROS 浓度变化,发现经同一浓度的 ZnO 纳米材料刺激后,细胞生存率的降低与 ROS 浓度的升高呈现负相关关系。BRL-3A 及 CBRH-7919 两种细胞所对应的决定系数(R^2)分别为 0.95 和 0.94(图 6)。

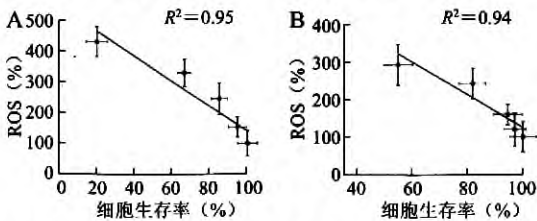


图 6 ZnO NPs 刺激后,细胞生存率降低与 ROS 浓度升高之间的相关性
Fig. 6 Correlation between reduced cell viability and increased ROS levels after ZnO NPs exposure
A: BRL-3A 细胞; B: CBRH-7919 细胞。

2.6 ZnO NPs 对细胞 GSH 浓度的影响 经 ZnO NPs(0.1~100 mg/L)刺激细胞 24 h 后,我们检测了细胞 GSH 浓度的变化,发现在这两种细胞中, GSH 的浓度随 ZnO NPs 浓度的升高而降低(图 7)。与正常培养的对照细胞中的 GSH 浓度相比, BRL-3A 和 CBRH-7919 细胞中 GSH 浓度显著降低时所对应的纳米 ZnO 的浓度分别是 0.1 和 1 mg/L。经相同浓度 ZnO NPs 刺激后,大鼠肝细胞 GSH 的消耗量大于肝癌细胞(图 7)。

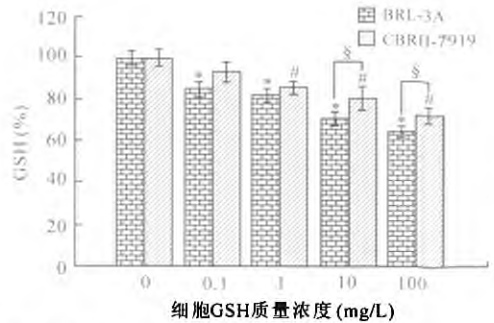


图 7 ZnO NPs 刺激细胞后 GSH 质量浓度的变化
Fig. 7 Changes of GSH levels in liver cell lines after ZnO NPs exposure
* BRL-3A 细胞 vs. 其对照组; # CBRH-7919 细胞 vs. 其对照组;
§ 相同浓度的纳米材料刺激后, BRL-3A 与 CBRH-7919 细胞 GSH 浓度变化情况的比较, $P < 0.05$ 。

2.7 ROS 浓度增加与 GSH 浓度降低之间的关系 对 ROS 及 GSH 浓度变化情况的进一步分析发现,经不同浓度的 ZnO NPs(0.1~100 mg/L)刺激两种细胞后,ROS 浓度的升高与 GSH 浓度的降低也存在一定的负相关性, BRL-3A 及 CBRH-7919 两种细胞所对应的 R^2 值分别是 0.94 和 0.97(图 8)。

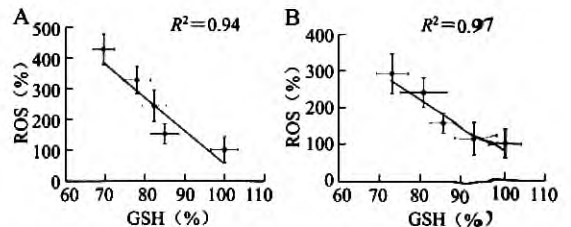


图 8 ZnO NPs 刺激后细胞 ROS 浓度升高与 GSH 浓度降低之间的相关性
Fig. 8 Correlation between increased ROS levels and reduced GSH levels after ZnO NPs exposure
A: BRL-3A 细胞; B: CBRH-7919 细胞。

3 讨 论

本文评估了 ZnO NPs 对大鼠肝细胞及肝癌细胞

的毒性效应及 NPs 诱导的不同类型细胞的潜在毒性差异,发现伴随 ZnO NPs 浓度的增加及细胞与 NPs 孵育时间的延长,两种细胞的生存率均降低。采用酶联免疫吸附试剂盒检测了 ROS 浓度的变化,发现经不同浓度的纳米 ZnO 刺激细胞后,大鼠肝细胞及肝癌细胞中的 ROS 浓度均升高,相对应的两种细胞的生存率及 GSH 浓度则降低,ROS 浓度与细胞生存率(图 6)、ROS 浓度与 GSH 浓度(图 8)的变化皆呈负相关关系。这表明细胞可能通过消耗 GSH 来降低 ROS 的浓度以维持细胞生存^[8];ROS 的积累和 GSH 的缺乏会干扰生物氧化-抗氧化平衡,诱导细胞出现氧化应激状态^[9],进而诱导细胞凋亡。此外,分散的 NPs 可通过内吞作用和膜渗透进入细胞,细胞内的 ZnO 可能会影响细胞的正常功能,如让线粒体脱氢酶功能紊乱。

在相同实验条件下,肝癌细胞对 ZnO NPs 的耐受性要好于大鼠肝细胞。不同种类的细胞对相同纳米材料呈现不同反应的原因有:①遗传物质上存在差异,该差异可能引发其相应肝功能的特异性变化^[10];②与以正常速度生长的普通细胞相比,癌细胞的生长速度更快且能持续分裂,大量增加的癌细胞降低了单个细胞中积累的 NPs 的数目,从而增大了肿瘤细胞对纳米材料引起的细胞毒性的耐受性;③就 NPs 诱导细胞毒性的机制而言,普通肝细胞的正常 ROS 水平较低,细胞只能小范围地调节氧化应激;由于癌细胞具有普通细胞缺少的高效抗氧化酶^[11],其对 ROS 的依赖性要高于正常细胞。

总之,通过检测细胞生存率,ZnO NPs 的毒性效应呈现浓度依赖性和时间依赖性,且不同细胞系对 NPs 的耐受性不同,CBRH-7919 细胞系好于 BRL-3A 细胞系。ROS 浓度变化与细胞生存率和 GSH 浓度的变化呈负相关,表明 ZnO NPs 诱导的细胞毒性是通过氧化应激发生作用的。在本文基础上,我们需要开展进一步深入研究,如利用细胞打印技术^[12],以寻找 ZnO NPs 的肿瘤专一性抑制机制。

参考文献:

- [1]ZHENG YF, LI RZ, WANG YD. *In Vitro* and *in Vivo* biocompatibility studies of ZnO nanoparticles [J]. *Int J Mod Phys B*, 2009, 23(6-7):1566-1571.
- [2]SEMETE B, BOOYSEN L, LEMMER Y, et al. *In vivo* evaluation of the biodistribution and safety of PLGA nanoparticles as drug delivery systems [J]. *Nanomed-Nanotechnol*, 2010, 6(5): 662-671.
- [3]HONG H, SHI J, YANG YA, et al. Cancer-targeted optical imaging with fluorescent zinc oxide nanowires [J]. *Nano Lett*, 2011, 11(9):3744-3750.
- [4]WINGETT D, HANLEY C, LAYNE J, et al. Preferential killing of cancer cells and activated human T cells using ZnO nanoparticles [J]. *Nanotechnology*, 2008, 19(29):295103-295113.
- [5]杨辉,杨丹凤,张华山,等. 4 种典型纳米材料对小鼠胚胎成纤维细胞毒性的初步研究 [J]. *生态毒理学报*, 2007, 2(4):427-434.
- [6]SHA BY, GAO W, WANG SQ, et al. Cytotoxicity of titanium dioxide nanoparticles differs in four liver cells from human and rat [J]. *Compos Part B-Eng*, 2011, 42(8):2136-2144.
- [7]QI L, XU Z, CHEN M. *In vitro* and *in vivo* suppression of hepatocellular carcinoma growth by chitosan nanoparticles [J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(1):184-193.
- [8]PARK EJ, CHOI J, PARK YK, et al. Oxidative stress induced by cerium oxide nanoparticles in cultured BEAS-2B cells [J]. *Toxicology*, 2008, 245(1-2):90-100.
- [9]FINKEL T, HOLBROOK NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing [J]. *Nature*, 2000, 408(6809):239-247.
- [10]LANGSCH A, GIRI S, ACIKGOZ A, et al. Interspecies difference in liver-specific functions and biotransformation of testosterone of primary rat, porcine and human hepatocyte in an organotypical sandwich culture [J]. *Toxicol Lett*, 2009, 188(3):173-179.
- [11]RAJ L, IDE T, GURKAR AU, et al. Selective killing of cancer cells by a small molecule targeting the stress response to ROS [J]. *Nature*, 2011, 475(7355):231-234.
- [12]周丽宏,陈自强,黄国友,等. 细胞打印技术及应用[J]. *中国生物工程杂志*, 2010, 30(12):95-104.

(编辑 韩维栋)

纳米氧化锌对大鼠肝及肝癌细胞的毒性效应

作者: [沙保勇](#), [徐峰](#), [卢天健](#), [SHA Bao-yong](#), [XU Feng](#), [LU Tian-jian](#)
作者单位: [沙保勇, 徐峰, SHA Bao-yong, XU Feng \(西安交通大学生物医学工程与生物力学中心, 陕西西安 710049; 西安交通大学生命科学与技术学院, 陕西西安710049\)](#), [卢天健, LU Tian-jian \(西安交通大学生物医学工程与生物力学中心, 陕西西安, 710049\)](#)
刊名: [西安交通大学学报 \(医学版\)](#) **ISTIC PKU**
英文刊名: [Journal of Xi'an Jiaotong University \(Medical Sciences\)](#)
年, 卷(期): 2012, 33 (3)
被引用次数: 1次

参考文献(12条)

1. [ZHENG YF;LI RZ;WANG YD](#) [In Vitro and in Vivo biocompatibility studies of ZnO nanoparticles](#) 2009(6-7)
2. [SEMETE B;BOOYSEN L;LEMMER Y](#) [In vivo evaluation of the biodistribution and safety of PLGA nanoparticles as drug delivery systems](#) 2010(05)
3. [HONG H;SHI J;YANG YA](#) [Cancer-targeted optical imaging with fluorescent zinc oxide nanowires](#) 2011(09)
4. [WINGETT D;HANLEY C;LAYNE J](#) [Preferential killing of cancer cells and activated human T cells using ZnO nanoparticles](#) 2008(29)
5. [杨辉;杨丹凤;张华山](#) [4种典型纳米材料对小鼠胚胎成纤维细胞毒性的初步研究](#)[期刊论文]-[生态毒理学报](#) 2007(04)
6. [SHA BY;GAO W;WANG SO](#) [Cytotoxicity of titanium dioxide nanoparticles differs in four liver cells from human and rat](#) 2011(08)
7. [QI L;XU Z;CHEN M](#) [In vitro and in vivo suppression of hepatocellular carcinoma growth by chitosan nanoparticles](#) 2007(01)
8. [PARK EJ;CHOI J;PARK YK](#) [Oxidative stress induced by cerium oxide nanoparticles in cultured BEAS-2B cells](#) 2008(1-2)
9. [FINKEL T;HOLBROOK NJ](#) [Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing](#)[外文期刊] 2000(6809)
10. [LANGSCH A;GIRI S;ACIKGOZ A](#) [Interspecies difference in liver-specific functions and biotransformation of testosterone of primary rat, porcine and human hepatocyte in an organotypical sandwich culture](#)[外文期刊] 2009(03)
11. [RAJ L;IDE T;GURKAR AU](#) [Selective killing of cancer cells by a small molecule targeting the stress response to ROS](#) 2011(7355)
12. [周丽宏;陈自强;黄国友](#) [细胞打印技术及应用](#)[期刊论文]-[中国生物工程杂志](#) 2010(12)

引证文献(1条)

1. [葛钊;肖琳](#) [氧化锌纳米颗粒对大肠杆菌的毒性效应及机制](#)[期刊论文]-[安徽农业科学](#) 2013(9)

引用本文格式: [沙保勇, 徐峰, 卢天健, SHA Bao-yong, XU Feng, LU Tian-jian](#) [纳米氧化锌对大鼠肝及肝癌细胞的毒性效应](#)[期刊论文]-[西安交通大学学报 \(医学版\)](#) 2012(3)