

妇瘤专题

• 综述 •

细胞光学和力学技术在恶性肿瘤诊断以及治疗的应用研究进展^{*}

姚田 综述, 李小平[△]审校

100044 北京, 北京大学人民医院 妇产科

[摘要] 近年来,越来越多的传统工科技术应用于生物医学领域,疾病的发生与发展不仅表现为生物学功能的异常,其光学、力学特性亦发生改变。通过检测生物样本的光学、力学特性,进而对疾病进行评估已经逐渐成为生物医学前沿交叉研究的热点。不同生物样本的反射系数、吸光率、自身荧光辐射、后向散射各异,这就为通过光学方法检测生物样本对肿瘤进行诊断以及疗效评估提供了理论基础。同样,不同生物样本的基质刚度、杨氏模量、粘弹性也各不相同,这也让人们可以通过力学方法检测生物本来对肿瘤进行诊断和疗效评估。本文将就肿瘤细胞的光学、力学特征在肿瘤诊断及治疗中的研究进展做一综述。

[关键词] 光学;力学;肿瘤;筛查;疗效评估

[中图分类号] TL65+1;R73-3 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.02.014

引文格式: Yao T, Li XP. Advances in cell optical and mechanical method used to diagnose and treat malignant tumor [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(2): 180-185. [姚田, 李小平. 细胞光学和力学技术在恶性肿瘤诊断以及治疗的应用研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(2): 180-185.]

Advances in Cell Optical and Mechanical Method Used to Diagnose and Treat Malignant Tumor

Yao Tian, Li Xiaoping

Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: Li Xiaoping, E-mail: xiaopingli22@163.com

This study was supported by National Key Research & Development Program of China (NO. 2016YFC1303100, 2016YFC1303103).

[Abstract] In recent years, more and more traditional optical and mechanical techniques have been used in bio-medicine. Occurrence and development of diseases not only manifest abnormal biological functions, but also change their optical and mechanical properties. The detection of optical and mechanical properties of biological samples has gradually become a hot topic in the frontier of biomedical research. Because different biological samples have different reflection coefficients, absorbance, auto-fluorescence, and backscattering, it provides a theoretical basis to detect tumors and evaluate the therapeutic effects via optical methods. What is more, the mechanical properties such as Matrix stiffness, Young's modulus, viscoelasticity also differ. These differences make it possible to detect tumors and evaluate the therapeutic effects via mechanical methods. This article reviews the research progress of optical and mechanical characteristics of tumor cells in tumor diagnosis, treatment and therapeutic evaluation.

[Key words] Optics; Mechanics; Cancer; Screen; Therapeutic Effects Evaluation

[收稿日期] 2018-11-10 [修回日期] 2019-01-02

[基金项目] *国家重点研发计划(编号:2016YFC1303100, 2016YFC1303103)

[通讯作者] [△]李小平, xiaopingli22@163.com

近年来,交叉学科技术越来越多地应用于生物医学领域。研究显示,肿瘤的发生与发展不仅表现为生物学功能的异常,其光学和力学特性亦发生改变。通过检测生物样本的光学和力学特性,进而对

疾病进行评估已经逐渐成为生物医学前沿交叉研究的热点^[14]。

不同生物样本的反射系数、吸光率、自身荧光辐射、后向散射各有不同,这就为通过光学方法检测生物样本对肿瘤进行诊断以及疗效评估提供了理论基础。同样,不同生物样本的基质刚度、杨氏模量、粘弹性也各不相同,这也让人们可以通过力学方法检测生物样本对肿瘤进行诊断和疗效评估。本文将就肿瘤细胞的光学、力学特征在肿瘤诊断及治疗中的研究进展做一综述。

1 细胞光学技术应用于肿瘤临床诊断研究进展

1.1 光学相干断层成像在肿瘤诊断研究进展

光学相干断层扫描 (Optical Coherence Tomography, OCT) 是一种实时三维层析光学成像技术,该技术采用近红外光作为光源,可以提供分辨率为微米级的活体组织形态断面图像。由于该技术具有无需标记、实时成像、成像精度高、景深大等优点,目前临床上已逐步应用于肿瘤的早期诊断。OCT 是一种高分辨率的成像技术,相较普通时域 OCT 而言,傅立叶域 OCT 能够实现快速图像采集和生成实时体内二维和三维的黏膜成像。OCT 应用近红外光源,其工作原理是在光路图中将近红外光源分为两束,物光和参考光,物光经过组织的反射,与参考光产生一定的相位差,再通过特定的信号接收器接受,并转化为数字信号。近红外光源的相干长度在 $1 \sim 10 \mu\text{m}$,可以产生 $10 \mu\text{m}$ 内的轴向空间分辨率,横向分辨率也控制在 $10 \mu\text{m}$ 左右,比高频超声成像还高 $10 \sim 25$ 倍^[5-6]。

除用于眼科这种透明结构和视网膜外^[7],OCT 目前还可用于实质器官的诊断,包括脑组织、皮肤、人冠状动脉、食管、胃、肠、胰腺、宫颈上皮、乳腺组织以及膀胱组织等^[8-11],是诊断发展史上的重要里程碑。如图 1 所示,OCT 可实时再现宫颈的解剖学结构。与视网膜等透明组织相比,实体器官的密度较大、透光性较差且组织较厚,故会对光学成像的精度、深度产生较大影响。通过对实验设备的改进,Wang 等^[12]通过检测 OCT 成像中结直肠息肉组织的散射系数、定量研究息肉组织、正常组织、恶性组织之间的差异,发现炎症组织和正常组织具有较高的散射系数,腺瘤和恶性组织具有较低的散射系数。此发现提示,OCT 可用于早期结直肠肿瘤的筛查和诊断。Tsai 等^[13]应用 OCT 进行肿瘤组织血管分布

的研究,通过提升 OCT 系统数据记录速度,增加系统稳定性,使 OCT 成像能够对肿瘤组织内部血管分布清晰成像,从而为 OCT 用于肿瘤的早期诊断提供了更多的理论依据。

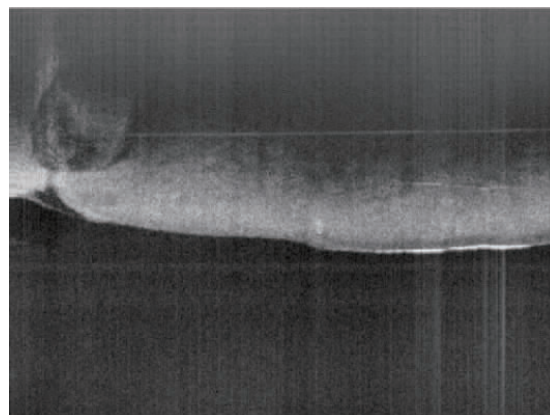


图 1 OCT 再现宫颈解剖结构

Figure 1. The Cervical Anatomy Constructed with OCT

OCT 结合深度学习或可用于疾病的诊断^[14-16]。2006 年,Hinton 等^[17]在《Science》上展示研究结果,首次提出了深度学习这一概念,开启了深度学习在诸多领域研究及应用的浪潮。深度学习旨在通过构建深层次的模型,结合海量的训练数据,来学习数据中隐含的特征,即利用大数据来学习特征,从而刻画数据丰富的内在信息,最终提升分类或预测的精度。医学图像处理和疾病诊断是深度学习在生物医学领域应用中的重要板块。医学图像数据中往往包含大量人体器官及组织的病变信息,目前临床上对这部分信息的识别主要依靠人工分析,效率较低,且能挖掘的信息有限,无法充分利用现有的医疗数据资源。深度学习在图像处理领域的优势为医学图像感兴趣的分割以及关键目标发现提供了新的方法^[18]。Kermary 等^[19]纳入了年龄相关的黄斑病变患者和糖尿病相关的黄斑病变患者,对黄斑病变的 OCT 图像进行神经网络学习研究;该研究证实,OCT 联合神经网络学习能够比较准确地对病灶图像进行分析,从而为 OCT 在肿瘤诊断中的应用提供了新的思路和方法。Matsuo 等^[20]通过深度学习神经网络模型对复发宫颈癌患者的存活状况进行评估,用于预估复发宫颈癌的存活时间。该研究结果对复发宫颈癌是否需进行治疗、选择怎样的治疗方案具有重要的参考意义。病理切片 H&E 染色中肿瘤-基质比 (tumor-stroma ratio, TSR) 具有重要意义,而 Du 等^[21]对卵巢癌、乳腺癌肿瘤组织病理切片 H&E 染色结果进行深度学习神经网络研究,发现该模型可准确识别 TSR,对病理切片的智能诊断具有重要意

义。

1.2 电阻抗断层成像用于肿瘤诊断的研究

电阻抗断层成像 (Electrical Impedance Tomography, EIT) 技术是一种全新的医学成像技术,其原理是人体内不同组织具有不同的电阻抗,组织电阻抗特性随不同组织、不同驱动电流频率和不同的生理病理状态而发生显著变化。通过给人体注入小的安全电流,测量体表的电位来重建人体内部的电阻抗分布图像,其无创、便携、廉价、操作简单、功能信息丰富等特点是传统检测手段(X线、CT、MRI)所无法比拟的^[22-25]。目前 EIT 已经用于宫颈癌、黑色素瘤等多种临床肿瘤的诊断中。

在对宫颈癌的研究中人们发现,正常组织(如原始鳞状上皮、柱状上皮、不成熟的化生、成熟的化生、新生的鳞状上皮等)在 EIT 成像过程中的信号与异常组织(如非典型增生、CIN、鳞癌、腺癌)的电阻抗断层成像信号具有显著差异^[25],该发现或可应用于宫颈病变的早期筛查。诊断宫颈病变的传统方法为阴道镜下取活检,待活检组织病理检查结果证

实为宫颈病变后再进行宫颈病变的手术治疗。EIT 能够在实时检测宫颈组织的同时诊断宫颈组织的病变类型,其与组织学诊断的符合度达 83%。在第一次阴道镜治疗时便确定宫颈病变的病理类型,针对不同的病理类型实施相应的治疗具有重要意义。

1.3 数字全息成像术用于肿瘤的研究进展

数字全息成像术 (Digital Holographic Imaging, DHI) 是一种非侵入性的光学成像技术。该技术利用生物细胞及组织光学特性的差异,通过光学相干成像的方法,对细胞、组织进行成像,获得细胞、组织的三维信息(图 2),实时动态检测细胞、组织在时间序列上三维形态及活动度的变化^[26]。数字全息成像术的工作原理是激光具有良好的相干性,在光路图中将激光分为物光和参考光两束光,物光经过光路中的细胞或组织后会发生光程变化,与参考光形成相位差,并发生干涉,再通过 CCD 或者 CMOS 等数字成像器件记录干涉图像,并转化为数字信号^[27-30]。通过对相位差进行分析,可以对细胞、组织进行实时监测^[31-32]。

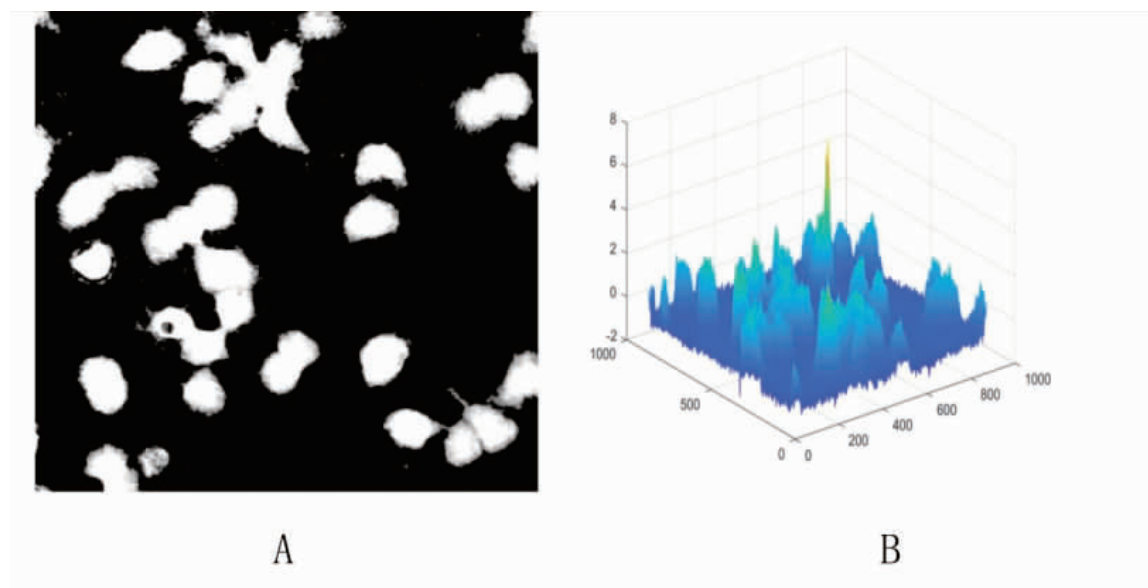


图 2 数字全息成像术再现细胞三维结构

Figure 2. The 3D Structure of Cells Constructed with DHI

A is a cell hologram constructed with digital holographic microscope; B is the 3D structure of cells rebuilt with MATLAB.

数字全息成像术能够实时、准确地识别细胞和组织在时间序列上的变化,从而使细胞、组织内部运动以一种可视化的形式展现出来。Choi 等^[33]建立了犬的非霍奇金淋巴瘤模型,并采用非霍奇金淋巴瘤的标准治疗方案 CHOP(多柔比星、泼尼松龙、环磷酰胺和长春新碱)对模型犬进行治疗。通过比对模型犬的疾病发展与生物动力学成像系统(基于数字全息成像术对活体组织进行活性评估)的评估结

果,他们认为生物动力学成像系统能够较准确地对模型犬的化疗敏感性进行评估,其准确率高达 84%。Mugnano^[34]使用小鼠胚胎成纤维细胞 NIH 3T3 作为研究镉效应的细胞模型。他们发现细胞体积,投影面积,细胞厚度和干重可以作为细胞镉毒性的评价指标。Almabadi 等^[35]研究发现,光学部分波光谱可用于量化生物细胞中纳米级结构紊乱的变化,无序强度可用于表示细胞内纳米级结构紊乱的

程度,这表明,癌细胞和耐药细胞的紊乱强度高于正常细胞。

Benzerdjeb 等^[32]通过数字全息成像显微镜对宫颈细胞进行分析,对照组选取 41 例体检患者正常宫颈上皮细胞 1 333 个,实验组选取 30 例宫颈病变患者上皮细胞 494 个。通过对最大核宽、最大细胞宽度、最大核高,最大细胞核高与平均细胞质高的差值、平均细胞高度和核质比进行比较,实现了区分正常宫颈细胞与宫颈病变细胞。进一步研究发现,该指标亦可用于区分 CIN1、CIN2、CIN3。与传统宫颈液基细胞学相比,数字全息显微成像辅助对宫颈病变细胞的诊断是由计算机计算完成的,人为因素影响较小,更利于推广。

2 细胞力学用于肿瘤的研究进展

2.1 细胞力学用于肿瘤诊断的研究进展

越来越多的研究表明,肿瘤的发生与发展不仅表现为生物学功能的改变,其细胞力学与结构特征亦发生改变^[36-37]。单细胞的力学特征是近年来研究肿瘤发生发展的热点。原子力显微镜通过测量样本的表面形貌参数来进行力学测试,其成像分辨率(纳米级)和力学分辨率(皮牛级)很高。通过原子力显微镜检测,就可以对各种组织的正常细胞和肿瘤细胞进行区分^[38]。而检测膀胱癌、前列腺癌、乳腺癌、甲状腺癌、肾癌、宫颈癌、卵巢癌等癌细胞与该组织正常细胞的杨氏模量(Young's Modulus, KPa)也可以用于区分正常细胞与癌变细胞。

2.2 细胞力学用于肿瘤的基础研究

细胞力学的研究方法主要分为主动技术和被动技术两大类。主动技术是指通过对细胞施加力学刺激,测量其细胞弹性、粘弹性等生物学响应,从而获得力学-生化信号转导,主要包括原子力显微镜^[39-40]、微吸管^[41]、磁镊、光镊、光拉伸技术、水动力拉伸、窄管道挤压、电变形等。被动技术是指通过检测细胞输出的力或形变等信息来计算细胞的力学表征。通过研究肿瘤发生发展过程中的细胞力学特性来探索肿瘤的发生发展机制具有重要意义。

电变形技术是指细胞在交变电场中会发生极化,而极化的细胞在电场中会发生形变,通过力学模型计算即可获得肿瘤的力学表征。Teng 等^[42]通过 TGF- β 诱导肿瘤细胞发生上皮间质转化,发现与未发生上皮间质转化的肿瘤细胞相比,发生上皮间质转化后的细胞硬度、粘弹力均减小。细胞的力学表征亦可以作为细胞生物学特征改变的标志。

Sharma 等^[43]在原子力显微镜(AFM)领域也进行了探索,Sharma 等对人类卵巢癌细胞系 SKOV-3(顺铂敏感),SKOV-3 / CisR(顺铂获得性耐药);OVCAR5(顺铂敏感),OVCAR5 / CisR(顺铂获得性耐药)进行了大量研究,他们发现可以通过测量刚度来区分这些细胞系,对于顺铂获得性耐药细胞系,其刚度较化疗敏感细胞系大。

3 总 结

综上所述,随着交叉技术的发展,越来越多的光学和力学等研究方法应用于肿瘤研究,肿瘤发生发展过程中的形态学及力学变化为肿瘤的研究提供了新的思路。在组织层面上,光学和力学技术主要用于:a. 区分肿瘤组织与癌旁组织;b. 对肿瘤进行分期;c. 评估肿瘤对化疗药物的敏感性。在细胞层面上,光学和力学技术主要用于:a. 无创/无标记区分肿瘤组织中各类细胞;b. 评估肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。然而,由于光学仪器的分辨率与景深,力学仪器的敏感度与特异性等问题,该技术用于临床的诊断与治疗尚不成熟。通过提升光学仪器的分辨率与景深,力学仪器的敏感度与特异性,使越来越多的新仪器用于肿瘤的诊断与治疗。

作者声明:本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突:本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

[参考文献]

- [1] Kilicoglu H. Biomedical text mining for research rigor and integrity: Tasks, challenges, directions [J]. *Brief Bioinform*, 2017, 10 : 1093.
- [2] Sarrouiti M, Ouattik S El Alaoui. A machine learning-based method for question type classification in biomedical question answering [J]. *Methods Inf Med*, 2017, 56 (3) : 209-216.
- [3] Amith M, He Z, Bian J, et al. Assessing the practice of biomedical ontology evaluation : Gaps and opportunities [J]. *J Biomed Inform*, 2018, 80 : 1-13.
- [4] Gunn JS, Ledford CH, Moussetes SJ, et al. Biomedical science undergraduate major : A new pathway to advance research and the health professions [J]. *Teach Learn Med*, 2018, 30 (2) : 184-

- 192.
- [5] Uttam S, Liu Y. Fourier phase in fourier-domain optical coherence tomography [J]. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis, 2015, 32 (12): 2286-2306.
- [6] Koustenis A, Jr, Harris A, Gross J, et al. Optical coherence tomography angiography: An overview of the technology and an assessment of applications for clinical research [J]. Br J Ophthalmol, 2017, 101 (1): 16-20.
- [7] Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography [J]. Arch Ophthalmol, 1995, 113 (8): 1019-1029.
- [8] Pitris C, Jessor C, Boppart SA, et al. Feasibility of optical coherence tomography for high-resolution imaging of human gastrointestinal tract malignancies [J]. J Gastroenterol, 2000, 35 (2): 87-92.
- [9] Okamura T, Onuma Y, Garcíagarcía HM, et al. First-in-man evaluation of intravascular optical frequency domain imaging (ofdi) of tumor: A comparison with intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography [J]. Euro Intervention, 2011, 6 (9): 1037-1045.
- [10] Wessels R, De Bruin M, Faber DJ, et al. Optical biopsy of epithelial cancers by optical coherence tomography (oct) [J]. Lasers Med Sci, 2014, 29 (3): 1297-1305.
- [11] Kut C, Chaichana K L, Xi J, et al. Detection of human brain cancer infiltration ex vivo and in vivo using quantitative optical coherence tomography [J]. Sci Transl Med, 2015, 7 (292): 292ra100.
- [12] Wang C, Zhang Q, Wu X, et al. Quantitative diagnosis of colorectal polyps by spectral domain optical coherence tomography [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014 (2): 570629.
- [13] Tsai TH, Ahsen OO, Lee HC, et al. Endoscopic optical coherence angiography enables 3-dimensional visualization of subsurface microvasculature [J]. Gastroenterology, 2014, 147 (6): 1219-1221.
- [14] Bus MT, Muller BG, De Bruin DM, et al. Volumetric in vivo visualization of upper urinary tract tumors using optical coherence tomography: A pilot study [J]. J Urol, 2013, 190 (6): 2236-2242.
- [15] Grieve K, Mouslim K, Assayag O, et al. Assessment of sentinel node biopsies with full-field optical coherence tomography [J]. Technol Cancer Res Treat, 2016, 15 (2): 266-274.
- [16] Friis KBE, Themstrup L, Jemec GBE. Optical coherence tomography in the diagnosis of actinic keratosis-a systematic review [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2017, 18: 98-104.
- [17] Hinton G E, Salakhutdinov RR. Reducing the dimensionality of data with neural networks [J]. Science, 2006, 313 (5786): 504-507.
- [18] Lam VK, Nguyen TC, Chung BM, et al. Quantitative assessment of cancer cell morphology and motility using telecentric digital holographic microscopy and machine learning [J]. Cytometry A, 2018, 93 (3): 334-345.
- [19] Kermany DS, Goldbaum M, Cai W, et al. Identifying medical diagnoses and treatable diseases by image-based deep learning [J]. Cell, 2018, 172 (5): 1122-1131.
- [20] Matsuo K, Purushotham S, Moeini A, et al. A pilot study in using deep learning to predict limited life expectancy in women with recurrent cervical cancer [J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217 (6): 703-705.
- [21] Du Y, Zhang R, Zargari A, et al. Classification of tumor epithelium and stroma by exploiting image features learned by deep convolutional neural networks [J]. Ann Biomed Eng, 2018, 46 (12): 1988-1999.
- [22] Song X, Xu Y, Dong F, et al. An instrumental electrode configuration for 3d ultrasound modulated electrical impedance tomography [J]. IEEE Sensors Journal, 2017, 17 (24): 8206-8214.
- [23] Li H, Shen S, Yan D. A review of electrical property tomography for human tissues [J]. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi, 2016, 33 (5): 998-1004.
- [24] Li X, Yang F, Yu X, et al. Study on the inverse problem of electrical impedance tomography based on self-diagnosis regularization [J]. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi, 2018, 35 (3): 460-467.
- [25] Barrow AJ, Wu SM. Impedance measurements for cervical cancer diagnosis [J]. Gynecol Oncol, 2007, 107 (S1): S40-43.
- [26] Sahay P, Ganju A, Almadadi H M, et al. Quantification of photonic localization properties of targeted nuclear mass density variations: Application in cancer-stage detection [J]. J Biophotonics, 2018, 11 (5): e201700257.
- [27] Hu C, Zhong J, Weng J. Digital holographic microscopy by use of surface plasmon resonance for imaging of cell membranes [J]. J Biomed Opt, 2010, 15 (5): 056015.
- [28] Hillmann D, Lührs C, Bonin T, et al. Hologscopy-holographic optical coherence tomography [J]. Opt Lett, 2011, 36 (13): 2390-2392.
- [29] Sanchez-Ortega E, Doblaz A, Saavedra G, et al. Off-axis digital holographic microscopy: Practical design parameters for operating at diffraction limit [J]. Appl Opt, 2014, 53 (10): 2058-2066.
- [30] Sung Y, Lue N, Hamza B, et al. Three-dimensional holographic refractive-index measurement of continuously flowing cells in a microfluidic channel [J]. Phys Rev Appl, 2014, 1. pii: 014002.
- [31] Cao R, Xiao W, Wu X, et al. Quantitative observations on cytoskeleton changes of osteocytes at different cell parts using digital holographic microscopy [J]. Biomed Opt Express, 2018, 9 (1): 72-85.
- [32] Benzerdjeb N, Garbar C, Camparo P, et al. Digital holographic microscopy as screening tool for cervical cancer preliminary study [J]. Cancer Cytopathol, 2016, 124 (8): 573-580.
- [33] Choi H, Li Z, Sun H, et al. Biodynamic digital holography of chemoresistance in a pre-clinical trial of canine b-cell lymphoma [J]. Biomed Opt Express, 2018, 9 (5): 2214-2228.
- [34] Mugnano M, Memmolo P, Miccio L, et al. In vitro cytotoxicity evaluation of cadmium by label-free holographic microscopy [J]. J Biophotonics, 2018, 11 (12): e201800056.
- [35] Almadadi MH, Nagesh PKB, Sahay P, et al. Optical study of chemotherapy efficiency in cancer treatment via intracellular structural disorder analysis using partial wave spectroscopy [J]. J Bio-

- photonics, 2018, 10. 1002/jbio. 201800056e201800056.
- [36] Tao J, Li Y, Vig KD, et al. Cell mechanics : A dialogue [J]. Rep Prog Phys, 2017, 80 (3) :036601.
- [37] Lin HH, Lin HK, Lin IH, et al. Mechanical phenotype of cancer cells : Cell softening and loss of stiffness sensing [J]. Oncotarget, 2015, 6 (25) :20946-20958.
- [38] Rianna C, Radmacher M. Cell mechanics as a marker for diseases : Biomedical applications of afmphysics of cancer : Interdisciplinary problems & clinical applications [C]. New York : AIP Publishing, 2016 :485-492.
- [39] Kim KS, Cho CH, Park EK, et al. Afm-detected apoptotic changes in morphology and biophysical property caused by paclitaxel in ishikawa and hela cells [J]. PLoS One, 2012, 7 (1) :e30066.
- [40] Omidvar R, Tafazzoli-Shadpour M, Shokrgozar M A, et al. Atomic force microscope-based single cell force spectroscopy of breast cancer cell lines : An approach for evaluating cellular invasion [J]. J Biomech, 2014, 47 (13) :3373-3379.
- [41] Yanez LZ, Han J, Behr BB, et al. Human oocyte developmental potential is predicted by mechanical properties within hours after fertilization [J]. Nat Commun, 2016, 7 :10809.
- [42] Teng Y, Pang MS, Huang JY, et al. Mechanical characterization of cancer cells during tgf-beta 1-induced epithelial-mesenchymal transition using an electrodeformation-based microchip [J]. Sensor Actuat B-Chem, 2017, 240 :158-167.
- [43] Sharma S, Santiskulvong C, Bentolila L A, et al. Correlative nanomechanical profiling with super-resolution f-actin imaging reveals novel insights into mechanisms of cisplatin resistance in ovarian cancer cells [J]. Nanomedicine, 2012, 8 (5) :757-766.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

欢迎通过本刊网站稿件管理系统投稿

为顺应当今期刊网络化、数字化发展趋势,更好地为广大作者、读者提供高质量的服务,我刊欢迎作者使用本刊网站稿件管理系统投稿。

使用过程注意事项:(1)第一次使用本系统进行投稿的作者,必须先注册再投稿。注册时请将各项信息填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名和密码长期有效;(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件时信息不完整;(3)作者投稿请登录本刊网站(www.zlyfyzl.cn)。

如有任何问题请与编辑部联系。

联系电话:028-85420233 E-mail: zlyfyzl@163.com

本刊编辑部