

Progress in the Treatment of Retinoblastoma

Fan Yang^{1,2,3,4}, Chang Chai^{2,3,4*}

¹Henan Provincial People's Hospital, Henan University, Zhengzhou Henan

²Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou Henan

³Henan Eye Hospital, Zhengzhou Henan

⁴Henan Eye Institute, Zhengzhou Henan

Email: *chaichangsry@126.com

Received: Jun. 26th, 2019; accepted: Jul. 18th, 2019; published: Jul. 25th, 2019

Abstract

Retinoblastoma (RB) is the most common intraocular malignant tumor in infants and young children. The clinical manifestations are complex, which can be characterized by conjunctival congestion and edema, corneal edema, iris neovascularization, vitreous opacity, elevated intraocular pressure and strabismus. The disease is prone to intracranial and distant metastasis, often endangering the life of the child, so early detection, early diagnosis and early treatment are the keys to improve the cure rate and reduce mortality. In recent years, the treatment of this disease has also been continuously developed, from the initial surgical treatment to the recent research on hot intravitreal injection of chemotherapy drugs, intra-arterial chemotherapy, gene target therapy. With the development of molecular biology techniques, the improvement of gene diagnosis and treatment level and the wide application of molecular sequencing technology, human beings have a deeper understanding of the nature of the disease, and gene target treatment will become a potential strategy for future treatment. This article describes the progress in the treatment of retinoblastoma, focusing on the progress of gene therapy and future treatment directions.

Keywords

Retinoblastoma (RB), Intra-Arterial Chemotherapy (IAC), Gene Therapy, Targeted Therapy

视网膜母细胞瘤治疗的研究进展

杨凡^{1,2,3,4}, 柴昌^{2,3,4*}

¹河南大学河南省人民医院, 河南 郑州

²河南省人民医院, 河南 郑州

³河南省立眼科医院, 河南 郑州

⁴河南省眼科研究所, 河南 郑州

*通讯作者。

Email: chaichangsry@126.com

收稿日期: 2019年6月26日; 录用日期: 2019年7月18日; 发布日期: 2019年7月25日

摘要

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是婴幼儿最常见的眼内恶性肿瘤, 临床表现复杂, 可表现为结膜充血水肿、角膜水肿、虹膜新生血管、玻璃体混浊、眼压升高及斜视等。本病易发生颅内及远处转移, 常危及患儿生命, 因此早发现、早诊断及早治疗是提高其治愈率、降低死亡率的关键。近年来, 该病的治疗方式也不断发展, 从最初的手术治疗, 到近年研究较热的玻璃体腔内注射化疗药物、眼动脉介入治疗、基因靶向治疗等。随着分子生物学水平技术的发展、基因诊断和治疗水平的提高及分子测序技术的广泛应用, 人类对该病本质的认识更加深刻, 基因靶向治疗将成为未来治疗的潜在策略。本文阐述了视网膜母细胞瘤的治疗方法并对其未来的治疗方向进行了展望。

关键词

视网膜母细胞瘤, 眼动脉介入治疗, 基因治疗, 靶向治疗

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

视网膜母细胞瘤(Retinoblastoma, RB)是原发于视网膜的一种眼内恶性肿瘤, 常见于3岁以下的儿童, 成人罕见, 发病率占小儿各类恶性肿瘤的4% [1], 位于小儿恶性肿瘤第二位, 可单眼、双眼或者同时发病, 严重威胁患儿视力, 甚至生命。随着医学的发展, RB的治疗方式经历了一系列变化, 从最初的全身化疗到眼球摘除, 再到保留视功能的治疗, 但仍以全身化疗为基础的综合治疗为最常用的治疗方法[2]。根据Murphree [3]等对RB提出的RB国际分类法(International Intraocular Retinoblastoma Classification, IIRC)中, 不仅涉及到了肿瘤的大小、部位, 还提到了肿瘤与黄斑、视盘等的位置关系以及肿瘤在视网膜下、玻璃体腔播散情况的评估, 由此来评估肿瘤的分类、治疗方式和化学治疗药物的剂量。在此分类法中, 虽然玻璃体腔内注射化疗药物、眼动脉介入治疗对于D、E期复发的视网膜母细胞瘤有一定的疗效, 但是对其的复发我国的治疗手段仍以眼球摘除为主, 对患儿的外观造成了严重的影响。鉴于患儿自身的情况及视网膜母细胞瘤发展的不同阶段, 所用的治疗方法也不相同, 所以接下来将对该病的治疗方法分别进行介绍。

2. 视网膜母细胞瘤的治疗

随着医学技术的不断发展, RB的治疗方法也不断改进, 不仅是挽救患者生命, 更重要的是提高患者的生存质量。针对RB的治疗原则应根据患儿眼部肿瘤的大小、位置及全身受肿瘤侵犯的情况而定。由于D期、E期的风险很高, 肿瘤广泛播散, 在玻璃体播散范围大, 且D、E期的顽固性肿瘤复发的治疗成为保留眼球治疗的难点。

2.1. 手术治疗

2.1.1. 眼球摘除手术

现发达国家很少使用眼球摘除手术, 但对于肿瘤体积大或化疗失败, 患眼已无希望恢复有用视力的患儿, 仍可作为治疗视网膜母细胞瘤的一种重要的方法。

2.1.2. 眶内容摘除术

当眼球摘除术不能使治疗满意时, 可考虑眶内容物摘除术, 对于高转移风险的肿瘤、肿瘤组织已穿破眼球向眶内生长、视神经管扩大等, 虽然在一定程度上对外观造成了严重的影响, 但眶内容摘除在很多晚期患儿仍是一种延长生命的有效方法。

2.2. 放射治疗

主要适用于多个肿瘤、玻璃体种植的肿瘤、双侧进展期肿瘤, 也可用于局部治疗或化疗无效的肿瘤。视网膜母细胞瘤(尤其是未分化型)对放射治疗敏感, 但外放射治疗可造成患儿颜面部发育畸形, 而且还可能引起第二恶性肿瘤的发生, 故临床上很少应用。

2.3. 局部治疗

2.3.1. 激光光凝

激光光凝是最常用的局部治疗方法, 主要通过光热凝结作用阻断进入肿瘤的血管, 或直接凝结肿瘤组织表面, 以促使肿瘤细胞坏死萎缩来杀伤肿瘤细胞, 但容易发生脉络膜新生血管、视网膜血管闭塞、视网膜前纤维增生、视网膜牵拉、视网膜脱离等并发症。

2.3.2. 冷冻疗法

冷冻疗法也是治疗视网膜母细胞瘤的常用方法, 在化学治疗开始前进行冷冻治疗有利于药物的渗透, 可以显著提高玻璃体内化疗药物的浓度。冷冻治疗适用于较小的肿瘤, 特别是放射和光凝治疗较困难的赤道部以前的周边部肿瘤, 可以使肿瘤组织迅速冻结, 引起肿瘤血管内皮组织的损伤, 导致肿瘤组织坏死。但是容易发生结膜水肿、玻璃体出血、裂孔性视网膜脱离等并发症。

2.3.3. 经瞳孔温热疗法

是将激光经瞳孔将热能输送到肿瘤组织引起肿瘤组织变性、坏死。经瞳孔温热疗法联合化疗时有利于化疗药物更有效地渗透到肿瘤组织中, 增强药物作用。其并发症主要有虹膜萎缩、局部视乳头萎缩、视网膜裂孔、视乳头水肿等。

2.4. 化学治疗

2.4.1. 全身静脉化疗

随着新的化疗药物不断出现, 全身化疗为基础的综合治疗仍为最常用的治疗方法。由于全身静脉化疗带来的副作用较大, 在此基础上, 运用化疗药物使肿瘤体积缩小的同时, 再联合使用局部治疗的方法, 称为化学减容法。目前国内常采用的化学治疗方案有 CEV(卡铂、依托泊苷、长春新碱)等, 研究发现全身静脉化疗对国际分期为 A、B、C 期的眼内早期瘤体有较好的疗效, 但对于 D、E 期等眼内晚期 RB 的保眼率较低[4]。卡铂是人视网膜母细胞瘤化学治疗中最常用的药物, 但是由于长期使用使其耐药性的产生, 导致在临床中的应用受到限制, Zhu [5]等人通过研究叉头盒蛋白 M1 (FoxM1)对人 RB Y-79 细胞和卡铂耐药 Y-79 (Y-79CR)细胞中卡铂耐药性的调节作用, 研究发现 FoxM1 通过直接上调 ATP 结合盒转运蛋白 C4 (ABCC4)的转录来增强 Y-79CR 细胞中的卡铂抗药性, 证明了 FoxM1-ABCC4 轴在人类

RB 中的新作用, 可为预防卡铂的耐药性提供新的靶点。依托泊苷也是一种常用的化疗药物, Busch [6] 等人研究耐依托泊苷和顺铂的 RB 细胞系的表征发现, 对依托泊苷耐药的 RB 细胞表现出更强的侵袭性, 并可能是局部复发的危险因素, 而对顺铂耐药的细胞则表现出明显的使肿瘤降低的潜能。

2.4.2. 经眼动脉介入化学疗法治疗(Intra-Arterial Chemotherapy, IAC)

是通过介入的方式, 经眼动脉向患眼注射化疗药物, 从而提高局部的药物浓度。由于对眼内瘤体进行有效的杀伤, 保眼率显著提高, 同时降低了全身化疗带来的一些不良反应, 已逐渐成为 RB 化学治疗的一线方法。目前 IAC 治疗 RB 的常用药物有美法仑、拓扑替康和卡铂, Shields [7] 等人研究发现, 对于原发病例中, B、C 期患者采用 IAC 治疗的保眼率为 100%, D 期的患者保眼率高达 94%, E 期为 36%。对于存在视网膜下种植或玻璃体腔种植的肿瘤也有一定疗效, Shields [8] 等人研究发现, 眼动脉介入化疗对视网膜下种植和玻璃体腔种植的完全反应率分别为 82% 和 67%。Gobin [9] 等人研究发现, 首次用眼动脉介入疗法比复发后再用有较高的保眼率。但是 IAC 也存在一些缺点, 如价格昂贵、对操作者的技术较高、存在一些不良反应等。

2.4.3. 玻璃体腔注射化学治疗

由于玻璃体内无血管, 常规的化疗方法很难将药物达到有效浓度, 致使玻璃体内种植的肿瘤无法得到有效控制, 玻璃体腔注射有效改善了常规治疗的弊端。玻璃体腔注射的药物主要是马法兰, 虽然马法兰对 RB 有很好的杀灭作用, 由于全身副作用严重, 使其在全身化疗中的使用受到限制, 然而在玻璃体局部注射化疗中, 近年来国际上取得了成效[10] [11] [12], 国内研究也发现类似报道, 薛康[13]等人, 用回顾性系列病例研究等方法, 证明了玻璃体腔注射马法兰治疗 RB 难治型玻璃体种植有较好疗效, 但是较高剂量的马法兰可能会导致视网膜脉络膜萎缩、虹膜萎缩、玻璃体出血等局部不良反应的发生。

2.4.4. 高剂量化学治疗联合自体干细胞拯救治疗

对于眶内浸润、视神经转移、远处转移的视网膜母细胞瘤, 高剂量化学治疗联合自体干细胞拯救治疗是治疗眼外阶段 RB 的主要方法[14]。常用的化疗药物有依托泊苷、卡铂、环磷酰胺、顺铂、长春新碱等。但是高剂量的化疗, 会带来严重的全身副作用, 骨髓抑制尤为明显, 对于化疗所造成的骨髓抑制可以联合给予外周血造血干细胞辅助治疗。相对于国外来说, 我国发生 RB 眼外转移的患儿数量高于发达国家, 但是应用该方法治疗的患者很低[15]。

2.5. 基因治疗

基因治疗是利用 DNA 重组技术将外源基因导入靶细胞, 纠正因基因缺陷或异常基因引起的疾病, 以达到治疗目的, 包括基因改建、基因修饰和基因置换。基因治疗的主要方式有 RNA 干扰技术、抑癌基因治疗、自杀基因治疗、促凋亡基因治疗、抗肿瘤血管生成基因治疗、溶瘤性病毒基因治疗等。

2.5.1. RNA 干扰(RNA Interference RNAi)治疗 RB

细胞内内源性或外源性双链 RNA, 引起与其同源序列的 mRNA 分子发生特异性降解。RNAi 技术能特异性阻断靶基因表达, 由于 RNAi 技术具有较强的特异性、高效性、副作用小等优点使其成为研究基因功能的有效手段, 而且能抑制人类疾病相关基因的表达[16]。目前, RNAi 技术已被广泛应用于各种肿瘤的研究, 如可利用 RNAi 技术对 VEGF 的作用, 能够有效阻止新生血管的形成, 诱导视网膜母细胞瘤细胞的凋亡; 用 RNAi 技术干扰 survivin 基因在肿瘤中的表达, 不但能使肿瘤细胞凋亡, 而且能抑制肿瘤血管的生成, 从而起到双重抗肿瘤作用。近年来, RNAi 在大肠腺癌[17]、宫颈癌、乳腺癌[18]等对肿瘤细胞的抑制作用都得到了证实。

2.5.2. 抗肿瘤血管生成基因治疗

肿瘤生长所需要的营养及氧气依赖肿瘤血管的形成, 由于新生血管的形成, 肿瘤组织将迅速生长, 当肿瘤生长过快, 营养生成不足或者氧气缺少时, 就会激活低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)信号通路[19], 进而调节血管内皮细胞生长因子(VEGF)等下游靶基因的表达, 促进新生血管的生成。抗血管生成基因治疗是以肿瘤新生血管为靶点, 将相关基因转入肿瘤及其周围组织, 通过抑制新生血管生成进而抑制细胞的增殖。研究表明, VEGF 在 RB 组织中高表达, 且能促进 RB 的恶性进程。以 VEGF 作为治疗靶点的抗血管生成基因治疗, 已成为目前治疗 RB 的重要策略之一[20]。

2.5.3. 促凋亡基因治疗

黑色素瘤分化相关基因-7 (melanoma differentiation-associated gene-7, MDA-7), 又被称为白细胞介素-24 (IL-24)是从人黑色素瘤细胞中发现的, 具有细胞因子样特性的抑癌基因, 它可通过抑制血管生成、激活生长抑制 DNA 损伤基因(growth arrest and DNA damage, GADD)等途径, 选择性杀死肿瘤细胞、促进细胞增殖阻滞及诱导细胞凋亡[21]。有研究表明 MDA-7/IL-24 对皮肤癌、前列腺癌、乳腺癌、肾癌、结肠癌、肺癌等均有抑制生长和诱导凋亡的作用, 研究发现将编码 MDA-7 的腺病毒载体导入 RB 组织, 肿瘤细胞出现凋亡, 并且 MDA-7 会产生“旁观者效应”, 对旁边未转染的细胞也有一定的作用[22]。

2.5.4. 抑癌基因治疗

研究表明几乎半数的人类肿瘤存在抑癌基因的失活, 研究发现向视网膜母细胞瘤细胞中导入抑癌基因, 如 p21 基因、P53 基因、Rb 基因等, 替代突变的抑癌基因或补充缺失的抑癌基因, 从而抑制肿瘤生长。Rb 基因作为最早被发现的一种抑癌基因, 同时 Rb 基因的突变是导致 RB 发生的重要基因, 有研究发现将外源性 Rb 基因导入 RB 细胞, 替代其缺陷 Rb 基因, 能有效抑制肿瘤细胞生长, 还能抑制肿瘤细胞所必需的端粒酶活性, 进而导致 RB 肿瘤细胞死亡[23], 但是导入的 Rb 基因只能作用于转染的细胞, 并不能对所用肿瘤细胞发挥作用。P53 基因因在抑制肿瘤中的作用突出备受关注, 研究证明, 野生型 p53 基因具有抑制 RB 细胞生长的作用[24]。近年来, 先进的分子生物学技术, 通过基因测序工程, p53 基因可以作为潜在的治疗靶点, 如恢复突变野生型 p53 功能、阻断野生型 p53 与 MDM2/MDM4 蛋白相互作用、基因治疗等[25]。

2.5.5. 自杀基因治疗

自杀基因又称前体药物酶转化基因, 自杀基因治疗原理是将特殊的药物酶基因导入肿瘤细胞, 该基因编码的酶可将本来无毒的药物前体转化为细胞毒性物质, 干扰肿瘤细胞 DNA 合成, 引起细胞自杀效应, 但只对分裂期细胞发挥作用[26]。自杀基因就是利用这一原理, 将这些病毒或细菌的基因导入肿瘤细胞内, 诱导肿瘤细胞死亡。目前, 单纯疱疹病毒胸苷激酶/丙氧鸟苷系统(HSV-TK/GCV), 目前被认为是针对玻璃体腔内种植性 RB 最为有效的一种治疗方法, 现已广泛用于多种恶性肿瘤的治疗[27], 同时自杀基因产生的“旁观者效应”也会对肿瘤细胞有一定的杀伤作用。

3. 结论及展望

随着对眼部肿瘤的研究的不断深入, 视网膜母细胞瘤的治疗得到了进一步的提升。虽然对 D、E 期顽固性或复发性的肿瘤也有了很好的方法, 但是保眼率并不理想, 这仍需要我们进一步研究有效的治疗方法。同时, 基因治疗、靶向治疗将具有更加广阔的研究前景, 如果可以将局部经动脉化学疗法或者玻璃体腔注射化学药物联合基因治疗, 这将是治疗视网膜母细胞瘤的一重大突破, 同时靶向纳米胶束也将成为一种肿瘤治疗的替代方案。

参考文献

- [1] Dhama, A., Bansal, A., Khetan, V., *et al.* (2017) Retinoblastoma: An Overview of Modern Management. *Nepalese Journal of Ophthalmology*, **9**, 2-12. <https://doi.org/10.3126/nepjoph.v9i1.17524>
- [2] 钱江, 薛康. 晚期视网膜母细胞瘤可否保眼治疗[J]. 中华眼科杂志, 2016, 52(10): 728-732.
- [3] Murphree, A.L. and Chantada, G.L. (2007) Staging and Grouping of Retinoblastoma. Springer-Verlag, Berlin, 422-427. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3167-3.50074-7>
- [4] Shields, C.L., Mashayekhi, A., Au, A.K., Czyz, C., Leahey, A., Meadows, A.T. and Shields, J.A. (2006) The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success. *Ophthalmology*, **113**, 2276-2280. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.06.018>
- [5] Zhu, X., Xue, L., Yao, Y., *et al.* (2018) The FoxM1-ABCC4 Axis Mediates Carboplatin Resistance in Human Retinoblastoma Y-79 Cells. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica (Shanghai)*, **50**, 914-920. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmy080>
- [6] Busch, M., Papior, D., Stephan, H., *et al.* (2018) Characterization of Etoposide- and Cisplatin-Chemoresistant Retinoblastoma Cell Lines. *Oncology Reports*, **39**, 160-172. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6100>
- [7] Shields, C.L., Manjandavida, F.P., Lally, S.E., *et al.* (2014) Intra-Arterial Chemotherapy for Retinoblastoma in 70 Eyes: Outcomes Based on the International Classification of Retinoblastoma. *Ophthalmology*, **121**, 1453-1460. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.01.026>
- [8] Shields, C.L., Bianciotto, C.G., Jabbour, P., *et al.* (2011) Intra-Arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: Report No. 1, Control of Retinal Tumors, Subretinal Seeds, and Vitreous Seeds. *Archives of Ophthalmology*, **129**, 1399-1406. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.150>
- [9] Gobin, Y.P., Dunkel, I.J., Marr, B.P., *et al.* (2011) Intra-Arterial Chemotherapy for the Management of Retinoblastoma: Four-Year Experience. *Archives of Ophthalmology*, **129**, 732-737. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.5>
- [10] Shields, C.L., Manjandavida, F.P., Arepalli, S., *et al.* (2014) Intravitreal Melphalan for Persistent or Recurrent Retinoblastoma Vitreous Seeds: Preliminary Results. *JAMA Ophthalmology*, **132**, 319-325. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.7666>
- [11] Francis, J.H., Abramson, D.H., Gaillard, M.C., *et al.* (2015) The Classification of Vitreous Seeds in Retinoblastoma and Response to Intravitreal Melphalan. *Ophthalmology*, **122**, 1173-1179. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.01.017>
- [12] Lee, J.H., Han, J.W., Hahn, S.M., *et al.* (2016) Combined Intravitreal Melphalan and Intravenous/Intra-Arterial Chemotherapy for Retinoblastoma with Vitreous Seeds. *Graefes's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **254**, 391-394. <https://doi.org/10.1007/s00417-015-3202-0>
- [13] 薛康, 任慧, 张锐, 袁一飞, 钱江. 玻璃体腔注射马法兰治疗视网膜母细胞瘤难治性玻璃体种植短期疗效观察[J]. 中华眼科杂志, 2017, 53(8): 570-574.
- [14] Dunkel, I.J., Aledo, A., Kernan, N.A., *et al.* (2015) Successful Treatment of Metastatic Retinoblastoma. *Cancer*, **89**, 2117-2121. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20001115\)89:10<2117::AID-CNCR12>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20001115)89:10<2117::AID-CNCR12>3.0.CO;2-9)
- [15] Palma, J., Sasso, D.F., Dufort, G., *et al.* (2012) Successful Treatment of Metastatic Retinoblastoma with High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Rescue in South America. *Bone Marrow Transplant*, **47**, 522-527. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.108>
- [16] 潘雪, 李平华. RNA 干扰在视网膜母细胞瘤治疗中的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2008(11): 2302-2304.
- [17] Endoh, T., Tsuji, N., Asanuma, K., *et al.* (2005) Survivin Enhances Telomerase Activity via Up-Regulation of Specificity Protein 1- and c-Myc-Mediated Human Telomerase Reverse Transcriptase Gene Transcription. *Experimental Cell Research*, **305**, 300-311. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2004.12.014>
- [18] Yamato, K., Yamada, T., Kizaki, M., *et al.* (2008) New Highly Potent and Specific E6 and E7 siRNAs for Treatment of HPV16 Positive Cervical Cancer. *Cancer Gene Therapy*, **15**, 140-153. <https://doi.org/10.1038/sj.cgt.7701118>
- [19] Hong, H., Marzo, A.M.D., Laughner, E., *et al.* (1999) Overexpression of Hypoxia-Inducible Factor 1 α in Common Human Cancers and Their Metastases. *Cancer Research*, **59**, 5830-5835.
- [20] 岳晗, 钱江, 吴继红, 李纲, 毕颖文, 李霞萍. 缺氧诱导因子-1 α 在视网膜母细胞瘤中表达的区域性分布及其与血管内皮生长因子、Bax、Ki-67 的关系[J]. 中华眼底病杂志, 2011, 27(5): 440-445.
- [21] Pervaiz, A., Adwan, H. and Berger, M.R. (2015) Riproximin: A Type II Ribosome Inactivating Protein with Anti-Neoplastic Potential Induces IL24/MDA-7 and GADD Genes in Colorectal Cancer Cell Lines. *International Journal of Oncology*, **47**, 981-990. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3073>
- [22] 兰观华, 邵增务. 癌特异性的细胞凋亡诱导因子 MDA-7/IL-24 的研究进展[J]. 中国骨肿瘤骨病, 2008, 7(1): 50-54.

- [23] Xu, H.J., Zhou, Y., Ji, W., *et al.* (1997) Reexpression of the Retinoblastoma Protein in Tumor Cells Induces Senescence and Telomerase Inhibition. *Oncogene*, **15**, 2589-2596. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1201446>
- [24] 罗霁菡, 周希媛. 超声微泡介导野生型 p53 基因转染 Y79 细胞的实验研究[J]. 中国超声医学杂志, 2008, 24(12): 1060-1062.
- [25] Gao, P., Seebacher, N.A., Hornicek, F., Guo, Z. and Duan, Z. (2018) Advances in Sarcoma Gene Mutations and Therapeutic Targets. *Cancer Treatment Reviews*, **62**, 98-109. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.11.001>
- [26] Okura, H., Smith, C.A. and Rutka, J.T. (2005) Gene Therapy for Malignant Glioma. *Nihon Rinsho*, **2**, 469-475. <https://doi.org/10.1186/2052-8426-2-21>
- [27] Chen, Z.H., Yu, Y.P., Zuo, Z.H., *et al.* (2017) Targeting Genomic Rearrangements in Tumor Cells Using Cas9-Mediated Insertion of a Suicide Gene. *Nature Biotechnology*, **35**, 543. <https://doi.org/10.1038/nbt.3843>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网首页: <http://cnki.net/>, 点击页面中“外文资源总库 CNKI SCHOLAR”, 跳转至: <http://scholar.cnki.net/new>, 搜索框内直接输入文章标题, 即可查询;
或点击“高级检索”, 下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2164-9049, 即可查询。
2. 通过知网首页 <http://cnki.net/>顶部“旧版入口”进入知网旧版: <http://www.cnki.net/old/>, 左侧选择“国际文献总库”进入, 搜索框直接输入文章标题, 即可查询。

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>期刊邮箱: wjcr@hanspub.org