

坎地沙坦诱导肿瘤血管正常化增强阿霉素抗肿瘤作用研究

倪爱丹¹, 徐婷婷¹, 顾露因², 蔡鑫君^{2*} (1.乐清市人民医院药剂科, 浙江 乐清 325600; 2.浙江省中西医结合医院药理学部, 杭州 310003)

摘要: 目的 探讨坎地沙坦诱导肿瘤血管正常化对阿霉素抗肿瘤作用的影响。方法 培养 4T1 乳腺癌细胞和成纤维细胞 3T3 细胞, 按 1:3 的比例混合后于裸鼠皮下接种, 构建荷瘤裸鼠模型。比较研究坎地沙坦、阿霉素、坎地沙坦联合阿霉素对肿瘤体积增长的抑制作用, 计算肿瘤抑制率, 通过酶联免疫吸附法检测各组裸鼠血清中 I 型胶原、透明质酸和 TGF- β 1 的含量, 采用免疫组化法检测各组瘤块中的 CD31、TSP-1 及 HIF-1 α 表达情况, 考察肿瘤血管正常化相关指标。结果 坎地沙坦、阿霉素、坎地沙坦联合阿霉素均能抑制肿瘤体积的增长, 其中坎地沙坦联合阿霉素组对肿瘤体积的抑制作用明显优于其他 2 组, 坎地沙坦、阿霉素、坎地沙坦联合阿霉素的肿瘤抑制率分别为 33.33%, 40.00%, 53.33%。较其他试验组相比, 坎地沙坦联合阿霉素组的荷瘤裸鼠血清 I 型胶原、透明质酸和 TGF- β 1 含量下降更显著, 同时坎地沙坦联合阿霉素组的 CD31 与 HIF-1 α 表达明显下降, 而 TSP-1 表达上升。结论 坎地沙坦可以通过减少肿瘤组织纤维化, 降低血管密度, 改善肿瘤血管功能来诱导肿瘤血管正常化, 从而提高阿霉素抗肿瘤作用。

关键词: 坎地沙坦; 阿霉素; 肿瘤血管正常化; 抗肿瘤作用

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)05-0555-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.05.008

引用本文: 倪爱丹, 徐婷婷, 顾露因, 等. 坎地沙坦诱导肿瘤血管正常化增强阿霉素抗肿瘤作用研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(5): 555-559.

Study on Tumor Blood Vessel Normalization to Enhance the Antitumor Effect of Adriamycin Induced by Candesartan

NI Aidan¹, XU Tingting¹, GU Lunan², CAI Xinjun^{2*} (1. Department of Pharmacy, People's Hospital of Yueqing, Yueqing 325600, China; 2. Department of Pharmacy, Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the enhanced anti-tumor effect of adriamycin based on normalization of tumor blood vessels induced by candesartan. **METHODS** 4T1 breast cancer cells and fibroblasts 3T3 cells were cultured and mixed at a ratio of 1:3 and inoculated subcutaneously in nude mice to construct a nude mouse model bearing tumors. The inhibitory effects of candesartan, adriamycin, and adriamycin combined with candesartan on tumor growth were compared. Tumor suppression rate was calculated. The contents of type I collagen, hyaluronic acid and TGF- β 1 in rats serum were detected by enzyme linked immunosorbent assay, and the expression of CD31, TSP-1 and HIF-1 α were detected by immunohistochemistry, the related indexes of tumor vascular normalization were observed. **RESULTS** Candesartan, adriamycin, adriamycin combined with candesartan could inhibit the growth of tumor. Among them, adriamycin combined with candesartan group significantly inhibited tumor growth better than the other two groups. The percentage of tumor inhibition rate of candesartan group, adriamycin group, adriamycin combined with candesartan group was 33.33%, 40.00%, 53.33%, respectively. Compared with other experimental groups, the content of type I collagen, hyaluronic acid and TGF- β 1 in adriamycin combined with candesartan group decreased significantly, while the expression of CD31 and HIF-1 α in adriamycin combined with candesartan group decreased significantly, and the expression of TSP-1 increased. **CONCLUSION** Candesartan may improve the antitumor effect of adriamycin by reducing the fibrosis of tumor tissue, reducing vascular density and inducing the normalization of tumor blood vessels.

KEYWORDS: candesartan; adriamycin; tumor blood vessel normalization; antitumor effect

恶性肿瘤是人类健康的最大威胁, 化疗是肿瘤治疗常用手段, 但至今仍存在着疗效瓶颈难以突破。相关研究发现肿瘤微环境是肿瘤发生、发

展、转移和耐药的“土壤”, 传统肿瘤治疗与研究多专注于肿瘤细胞而忽视肿瘤微环境的影响, 这可能是未能突破疗效瓶颈的重要原因^[1-2]。其中,

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(LYY18H300001); 杭州市卫生科技计划重点项目(2017Z08)

作者简介: 倪爱丹, 女, 主管药师 Tel: (0577)62061876 E-mail: 853235022@qq.com *通信作者: 蔡鑫君, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: (0571)56109872 E-mail: zjtcmej@zcmu.edu.cn

肿瘤血管的特异性是造成化疗效果不佳的重要因素,这是由于肿瘤新生血管形态结构大多异常,表现为卷曲、扩张、相互交错、直径大小不一、分支增多,虽然血管密度较大,但大多是畸形无效的血管且分布不均,其中大约 50%的肿瘤血管不具备正常血管的功能,血流局部停滞或紊乱,无法有效地输送血液和氧气;同时,肿瘤组织被致密的肿瘤细胞外基质所包裹,形成肿瘤组织纤维化,显著升高肿瘤内部静态流体压力(interstitial fluid pressure, IFP),导致穿行于基质中的肿瘤新生血管受到挤压,造成血流分布异质性,进一步降低肿瘤新生血管中的血液灌注量,导致到达肿瘤深部组织的药物进一步减少,且加重肿瘤组织缺氧状态,引起肿瘤细胞耐药,降低了抗肿瘤作用^[3]。

血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers, ARBs)除了广泛用于治疗心血管疾病,其在肿瘤治疗方面也具有相当大的潜力。研究发现 ARBs 通过重塑肿瘤微环境,可直接和间接地影响肿瘤的生长和转移^[4]。已有研究表明 ARBs 可以通过影响 AngII/AT1R 信号通路降低基质胶原蛋白和透明质酸的产生,进而减轻 IFP,有利于提高抗肿瘤药物在肿瘤组织中的灌注量提升抗肿瘤效果;同时 ARBs 治疗可以降低体内血管内皮生长因子的表达,减少不成熟的血管以降低肿瘤微血管密度,使之重新排列整齐,内部血流畅通,诱导肿瘤血管“正常化”,暂时改善肿瘤血管系统功能,使得化疗药物更容易在肿瘤组织中蓄积,增强抗肿瘤效果^[5]。基于此,本实验选择坎地沙坦作为模型药物,探讨其通过改变肿瘤组织的微环境,诱导肿瘤血管正常化,对阿霉素抗肿瘤的增强作用。

1 材料

1.1 动物和细胞

SPF 级 BALB/c 裸鼠 20 只,♀,5~6 周龄,体质量 19~21 g,由浙江中医药大学动物实验研究中心提供,动物生产许可证号:SCXK(沪)2017-0005,动物使用许可证号:SYXK(浙)2021-0012。鼠源性 4T1 肿瘤细胞和鼠源性成纤维细胞 3T3 细胞均购自中科院细胞库。

1.2 试剂和仪器

坎地沙坦原料药(北京华威锐科化工有限公司,批号:P1089470);阿霉素原料药(上海麦克林生化科技有限公司,批号:D807083);小鼠 I 型胶

原蛋白 ELISA 试剂盒(货号:MM-0993M1;批号:20190911)、小鼠透明质酸 ELISA 试剂盒(货号:MM-0514M1;批号:20190902)、小鼠转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) ELISA 试剂盒(货号:MM-0135M1;批号:20190921)均购自四季青试剂公司。CD31 抗体(货号:AF6191;批号:46m7852)、TSP-1 抗体(货号:DF6848;批号:75e9814)、HIF-1 α 抗体(货号:AF1009;批号:14z7399)均购自 Affinity 公司。

LRH-150 型生化培养箱(上海齐欣科学仪器有限公司);CMaxPlus 型酶标仪(MD 公司)。

2 方法

2.1 荷瘤裸鼠模型制备

收集对数生长期鼠源性 4T1 肿瘤细胞和鼠源性成纤维细胞 3T3 细胞,4T1 和 3T3 细胞按照 1:3 的比例混合,接种细胞浓度每毫升 2×10^7 个,接种剂量 0.2 mL,在裸鼠颈部右侧皮下接种 0.2 mL,接种后饲养于 SPF 环境,2~3 周后供实验用^[6-7]。

2.2 分组与给药

当荷瘤裸鼠瘤块长到约 80 mm³ 时进行分组给药,每组 5 只,分为模型对照组、坎地沙坦组(20 mg·kg⁻¹ 灌胃,连续 14 d)、阿霉素组(尾静脉注射 10 mg·kg⁻¹,每 72 h 给药 1 次,每次 0.2 mL,于第 1, 4, 7, 10, 13 天给药,一共给药 5 次,阿霉素总给药剂量为 50 mg·kg⁻¹)、坎地沙坦联合阿霉素组(坎地沙坦 20 mg·kg⁻¹ 灌胃,每次 0.3 mL,连续 14 d;阿霉素尾静脉注射 12.5 mg·kg⁻¹,于第 4, 7, 10, 13 天给药,一共给药 4 次,阿霉素总给药剂量为 50 mg·kg⁻¹)。在给药期间记录裸鼠活动情况,每次给药前测量裸鼠体瘤径,计算瘤体体积,给药 14 d 后处死裸鼠,取瘤块后称重,计算肿瘤抑制率。肿瘤体积=(肿瘤长径×肿瘤短径²)/2;肿瘤抑制率=(1-实验组平均瘤重/模型对照组平均瘤重)×100%。

2.3 血清中 I 型胶原、透明质酸和 TGF- $\beta 1$ 含量测定

采用 ELISA 检测血清中 I 型胶原、透明质酸和 TGF- $\beta 1$ 的含量。裸鼠处死前眼眶取血,3 500 r·min⁻¹ 离心 15 min,分离血清,-80 °C 冰箱封存。检测前从冰箱中取出血清,室温复温平衡 20 min,按照以下步骤完成实验:①加标准品和待测样本:取足够数量的酶标包被板,固定于框架上,分别设置标准品孔、待测样本孔和空白对照孔,记录各孔位置,在标准品孔中加入标准品

50 μL , 待测样本孔中先加入待测样本 10 μL , 再加样本稀释液 40 μL (即样本稀释 5 倍), 空白对照孔不加; ②除空白对照孔外, 标准品孔和样本孔中每孔加入辣根过氧化物酶标记的检测抗体 100 μL ; ③温育: 用封版膜封住反应孔, 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴锅或恒温箱温育 60 min; ④洗板: 弃去液体, 吸水纸上拍干, 每孔加满洗涤液, 静置 1 min, 甩去洗涤液, 吸水纸上拍干, 如此重复洗板 5 次(也可用洗板机按说明书操作洗板); ⑤显色: 每孔先加入显色剂 A 液 50 μL , 再加入显色剂 B 液 50 μL , 平板混匀器混匀 30 s(或用手轻轻震荡混匀 30 s), 37 $^{\circ}\text{C}$ 避光显色 15 min; ⑥终止: 取出酶标板, 每孔加终止液 50 μL , 终止反应; ⑦测定: 以空白对照孔调零, 在终止后 15 min 内, 用 450 nm 波长测量各孔的吸光度(OD 值)。

2.4 免疫组化检测

采用免疫组化法检测肿瘤组织中 CD31、TSP-1、HIF-1 α 的表达情况。取肿瘤组织切片, 按照相关操作说明进行免疫组化分析。切片在 200 倍显微镜下取随机不重复 6 个视野。免疫组化半定量分析采用平均光密度(average optical density, AOD)作为指标: $\text{AOD} = \text{灰度} / \text{阳性面积比}$ 。

2.5 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析, 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。组间两两比较, 方差齐性者采用两独立样本 t 检验, 方差不齐者采用 Kruskal-Wallis。

3 结果

3.1 裸鼠体质量变化

各组裸鼠在给药期间都能自由摄取食物和水, 自由活动。各组荷瘤裸鼠体质量均有增长, 在同一时间点的各组裸鼠体质量无明显统计学意义。

3.2 荷瘤裸鼠肿瘤体积变化及抑瘤率

与模型对照组相比, 坎地沙坦组、阿霉素组、坎地沙坦联合阿霉素组对肿瘤体积增长均具有抑制作用($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$); 坎地沙坦联合阿霉素组对肿瘤体积增长的抑制作用明显优于坎地沙坦组和阿霉素组, 显示坎地沙坦能够增强阿霉素的抗肿瘤作用。结果见图 1。各给药组的肿瘤质量和肿瘤抑制率见表 1。

3.3 血清中 I 型胶原、透明质酸和 TGF- β 1 变化

与模型对照组相比, 坎地沙坦组、阿霉素组、坎地沙坦联合阿霉素组的荷瘤裸鼠血清 I 型胶原、

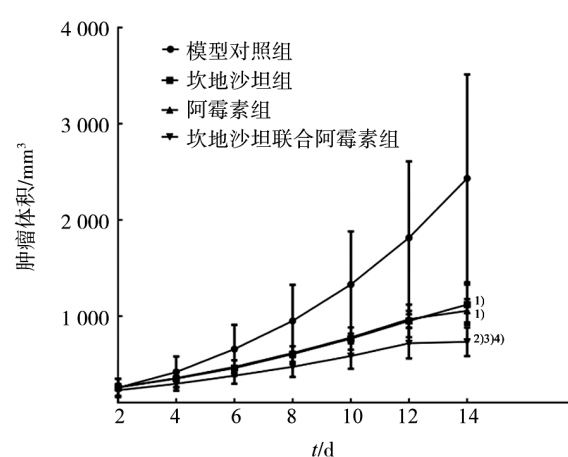


图 1 各组肿瘤体积增长比较($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

与模型对照组相比, ¹⁾ $P < 0.01$, ²⁾ $P < 0.001$; 与坎地沙坦组相比, ³⁾ $P < 0.05$; 与阿霉素组相比, ⁴⁾ $P < 0.05$ 。

Fig. 1 Comparison of tumor volume growth among groups($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

Compared with model control group, ¹⁾ $P < 0.01$, ²⁾ $P < 0.001$; compared with candesartan group, ³⁾ $P < 0.05$; compared with adriamycin group, ⁴⁾ $P < 0.05$.

表 1 各组肿瘤质量和肿瘤抑制率比较($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

Tab. 1 Comparison of tumor weight and the percentage of tumor weight inhibition in each group($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

组别	肿瘤质量/g	肿瘤抑制率/%
模型对照组	3.0 $\pm$ 0.8	—
坎地沙坦组	2.0 $\pm$ 0.4	33.33
阿霉素组	1.8 $\pm$ 0.5 ¹⁾	40.00
坎地沙坦联合阿霉素组	1.4 $\pm$ 0.2 ²⁾³⁾	53.33

注: 与模型对照组相比, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与坎地沙坦组相比, ³⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with model control group, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; compared with candesartan group, ³⁾ $P < 0.05$.

透明质酸和 TGF- β 1 含量均发生下降, 其中坎地沙坦组和坎地沙坦联合阿霉素组对血清中 I 型胶原、透明质酸下降作用有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与其他 2 个试验组相比, 坎地沙坦联合阿霉素组对荷瘤裸鼠血清 I 型胶原、透明质酸和 TGF- β 1 含量下降作用更为显著。结果见图 2。

3.4 肿瘤组织中 CD31、TSP-1、HIF-1 α 表达水平

与模型对照组相比, 阿霉素组、坎地沙坦组、坎地沙坦联合阿霉素组的肿瘤组织中 CD31 表达显著下降, 而 TSP-1 表达显著上升($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 提示其对肿瘤血管的增殖具有抑制作用; 同时坎地沙坦组、坎地沙坦联合阿霉素组的肿瘤组织中的 HIF-1 α 表达显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 提示其能够改善肿瘤组织的缺氧环境, 可能是由于肿瘤血管的增殖被抑制后, 提高了血液灌注量, 从而增加了含氧量。结果见表 2 和图 3~5。

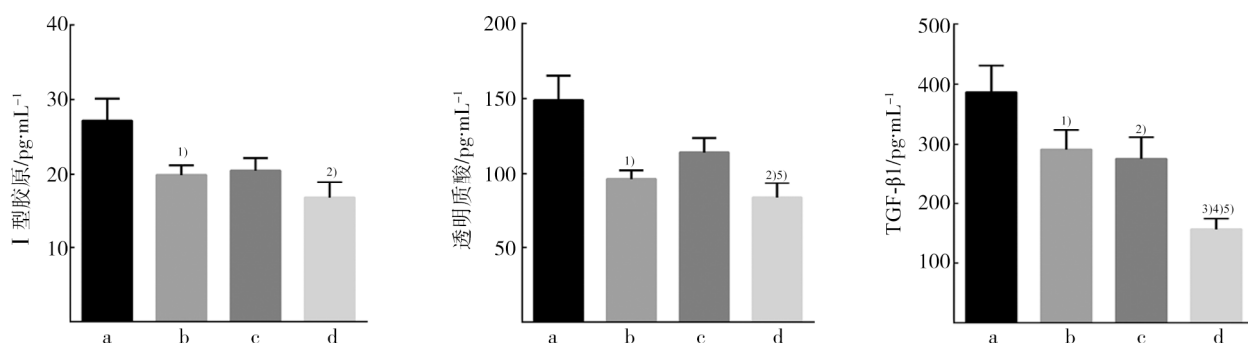


图2 各组血清中I型胶原、透明质酸和TGF-β1比较

a-模型对照组; b-坎地沙坦组; c-阿霉素组; d-阿霉素联合坎地沙坦组; 与模型对照组相比, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$, ³⁾ $P<0.001$; 与坎地沙坦组相比, ⁴⁾ $P<0.05$; 与阿霉素组相比, ⁵⁾ $P<0.05$ 。

Fig. 2 Comparison of type I collagen, hyaluronic acid and TGF-β1 in serum of each group

a-model control group; b-candesartan group; c- adriamycin group; d-candesartan combined with adriamycin group; compared with model control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$, ³⁾ $P<0.001$; compared with candesartan group, ⁴⁾ $P<0.05$; compared with adriamycin group, ⁵⁾ $P<0.05$.

表2 各组肿瘤组织CD31、TSP-1、HIF-1α平均光密度($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Tab. 2 Average optical density of CD31, TSP-1, HIF-1α in tumor tissues of each group($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

组别	CD31	TSP-1	HIF-1α
模型对照组	35.50±3.25	11.99±1.38	15.98±1.94
坎地沙坦组	26.45±2.31 ¹⁾	24.06±2.60 ²⁾	11.01±1.58 ¹⁾
阿霉素组	23.99±2.34 ¹⁾	21.74±2.86 ²⁾	12.03±1.00
坎地沙坦联合阿霉素组	18.13±1.57 ²⁾	29.27±3.06 ²⁾	8.82±1.05 ²⁾

注: 与模型对照组相比, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with model control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

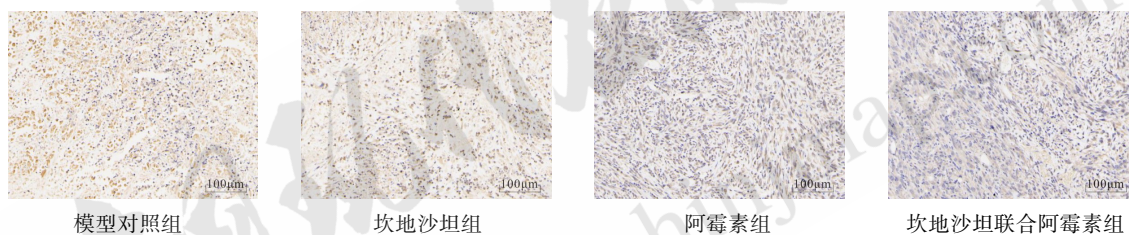


图3 各组肿瘤组织CD31表达(IHC, 200×)

Fig. 3 Expression of CD31 in tumor tissues of each group(IHC, 200×)

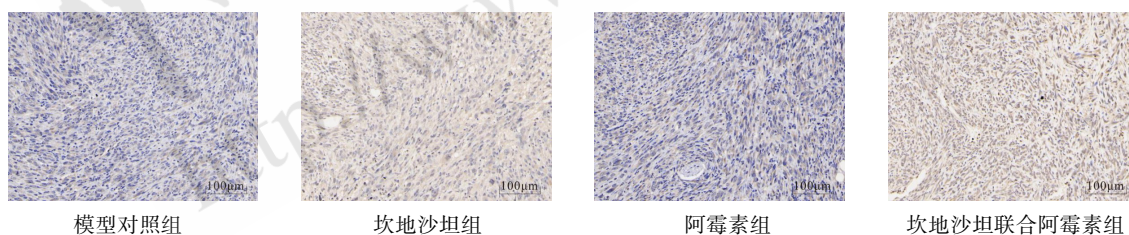


图4 各组肿瘤组织TSP-1表达(IHC, 200×)

Fig. 4 Expression of TSP-1 in tumor tissues of each group(IHC, 200×)

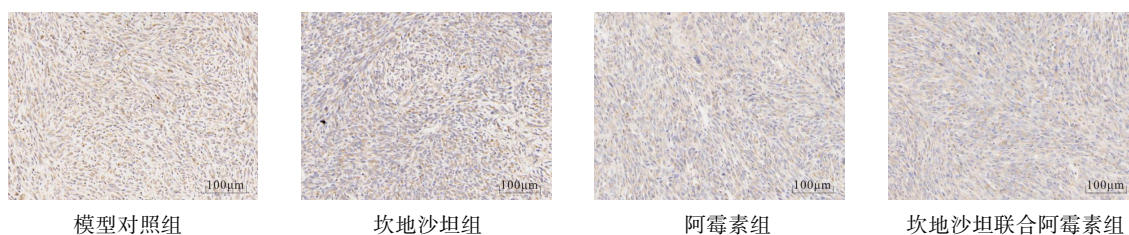


图5 各组肿瘤组织HIF-1α表达(IHC, 200×)

Fig. 5 Expression of HIF-1α in tumor tissues of each group(IHC, 200×)

4 讨论

肿瘤血管正常化最早由 Jain 等^[8]提出,并且获得了临床前研究的证据。相关研究发现,在肿瘤血管正常化的过程中,肿瘤血管的形态和功能发生许多变化,不仅能够影响肿瘤的生物学特性,同时能够改善其对治疗的敏感性^[9]。目前,在实验室评估肿瘤血管正常化的方式仍以病理学诊断为主,包括血管形态、密度,周细胞覆盖率,血流灌注,血管通透性,缺氧状态的改善等。本研究选择了肿瘤微血管密度和缺氧状态作为重要指标对肿瘤血管正常化进行了评估,免疫组化结果显示,各给药组与肿瘤微血管密度密切相关的 CD31 显著下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而与抑制肿瘤血管增殖的 TSP-1 表达显著上升($P<0.01$),这说明坎地沙坦可以降低荷瘤裸鼠中血管相关因子的表达,减少不成熟的血管以降低肿瘤微血管密度,使之重新排列整齐,内部血流畅通,诱导肿瘤血管正常化;同时,与肿瘤组织缺氧状态密切相关的 HIF-1 α 表达显著下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),有研究认为,缺氧的改善是肿瘤血管正常化的重要特征,并且缺氧是 TSP-1 的关键诱导因素之一,在缺氧状态下会抑制肿瘤血管的无序增殖,这些结果也证明肿瘤血管正常化后可以提高血液灌注量,有利于化疗药物在肿瘤组织的分布^[10]。由此可见,坎地沙坦可以直接对肿瘤血管进行修复,诱导肿瘤血管正常化而增强抗肿瘤效果。

同时,肿瘤组织纤维化也是造成肿瘤血管异常性的重要原因,这是由于肿瘤组织内基质异常增多和过度沉积会导致 IFP 显著上升,使得肿瘤新生血管受到挤压,降低血液灌注量,不利于化疗药物的输送,因此课题组进一步分析了坎地沙坦对肿瘤基质的影响^[11]。图 2 结果表明坎地沙坦能够显著抑制肿瘤基质如透明质酸、I 型胶原蛋白等肿瘤基质增生,并且对于 TGF- β 1 也有明显的抑制作用。有相关研究表明,TGF- β 1 在调控成纤维细胞的增殖及胶原蛋白的合成与降解中起着重要作用,是目前最有效的促纤维化因子之一,因此可能的作用机制是坎地沙坦通过抑制 TGF- β 1 从而减少肿瘤成纤维细胞分泌胶原蛋白和透明质酸,降低 IFP,有利于诱导肿瘤血管正常化^[12]。

本研究验证了坎地沙坦以通过减少肿瘤组织

纤维化,降低血管密度,改善肿瘤血管功能来诱导肿瘤血管正常化,从而提高阿霉素抗肿瘤作用。但是肿瘤血管正常化的窗口期可能较短,需要在窗口期给予化疗药物才能达到最大效果,因此需要进一步摸索具体的窗口期,同时也需要通过研究坎地沙坦对阿霉素在肿瘤组织分布的影响来进一步验证化疗增效的机制。

REFERENCES

- [1] DAIMIEL I. Insights into hypoxia: Non-invasive assessment through imaging modalities and its application in breast cancer [J]. *J Breast Cancer*, 2019, 22(2): 155-171.
- [2] SOLIMANDO A G, DA VÌA M C, CICCIO S, et al. High-risk multiple myeloma: Integrated clinical and omics approach dissects the neoplastic clone and the tumor microenvironment [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(7): E997. Doi: 10.3390/jcm8070997.
- [3] VIALARD C, LARRIVÉE B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: Alternative therapeutic targets[J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(4): 409-426.
- [4] CHEN X, MENG Q, ZHAO Y, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonists inhibit cell proliferation and angiogenesis in breast cancer[J]. *Cancer Lett*, 2013, 328(2): 318-324.
- [5] ZHENG J, GAO P. Toward normalization of the tumor microenvironment for cancer therapy[J]. *Integr Cancer Ther*, 2019(18). Doi: 10.1177/1534735419862352.
- [6] ZHAO Y X, CAO J H, MELAMED A, et al. Losartan treatment enhances chemotherapy efficacy and reduces ascites in ovarian cancer models by normalizing the tumor stroma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(6): 2210-2219.
- [7] LIU F L, MO E P, YANG L, et al. Autophagy is involved in TGF- β 1-induced protective mechanisms and formation of cancer-associated fibroblasts phenotype in tumor microenvironment[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(4): 4122-4141.
- [8] JAIN R K, GOEL S, DUDA D G, et al. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases[J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(3): 1071-1121.
- [9] MARTIN J D, SEANO G, JAIN R K. Normalizing function of tumor vessels: Progress, opportunities, and challenges[J]. *Annu Rev Physiol*, 2019(81): 505-534.
- [10] MPEKRIS F, BAISH J W, STYLIANOPOULOS T, et al. Role of vascular normalization in benefit from metronomic chemotherapy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(8): 1994-1999.
- [11] TANG Y X, LIU Y, WANG S J, et al. Depletion of collagen by losartan to improve tumor accumulation and therapeutic efficacy of photodynamic nanoplatforms[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2019, 9(3): 615-624.
- [12] JAIN R K. Antiangiogenesis strategies revisited: From starving tumors to alleviating hypoxia[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 605-622.

收稿日期: 2020-02-25

(本文责编: 蔡珊珊)