抗肿瘤药物个体化使用研究的文献可视化分析

牛进波[1]，刘冲[2]，马伟峰[1]，朱俊霞[1]，赵丹[1](1.郑州大学第三附属医院药学部，郑州 450052；2.郑州大学第一附属医院药学部，郑州 450052)

摘要：目的 探究国内外关于抗肿瘤药物个体化用药的研究概况、热点及前沿进展，为中国相关研究提供思路。**方法** 检索 Web of Science 数据库中 2000—2020 年发表的相关期刊和综述论文；利用 ISI Web of Knowledge 自带的分析检索结果及创建引文报告功能，结合 CiteSpace5.0.R1SE 软件绘制知识图谱。对该领域研究的发文量、引文数、研究者国籍、研究机构、主要研究者、研究热点及研究前沿进行归纳总结。**结果** 共纳入 936 篇文献，2000—2020 年期间该领域文献数量飞速增长；美国、中国因发文量大而占据领先地位；该领域的研究热点包括靶向治疗、药物基因组学等；近年来研究前沿包括耐药性研究、分子影像学、癌症系统生物学模型等。**结论** 分析结果可为实现肿瘤患者的个体化用药提供有价值的信息，减轻患者痛苦，减少不必要的支出。

关键词：抗肿瘤药物；肿瘤；个体化用药；可视化分析

中图分类号：R969.3　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2021)19-2468-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.19.023

引用本文：牛进波，刘冲，马伟峰，等. 抗肿瘤药物个体化使用研究的文献可视化分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(19): 2468-2474.

Visual Analysis of the Personalized Use Literature of Antitumor Drugs

NIU Jinbo[1], LIU Chong[2], MA Weifeng[1], ZHU Junxia[1], ZHAO Dan[1](*1.Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2.Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the research status, hotspots and frontier developments of individualized antitumor drugs at home and abroad, and provide ideas for related research in China. **METHODS** Searched related journals and review papers published in the Web of Science database from 2000 to 2020; used ISI Web of Knowledge's own analysis search results and create citation report functions, combined with CiteSpace5.0.R1SE software to draw a knowledge map. Summarized the number of articles published, the number of citations, the nationality of the researcher, the research institution, the research hotspot, and the research frontier in this field. **RESULTS** A total of 936 documents were included, and the number of documents in this field increased rapidly from 2000 to 2020. The United States and China took the lead due to a large number of publications. Research hotspots in this field included targeted therapy, pharmacogenomics, etc. Research frontiers in recent years included drug resistance research, molecular imaging, cancer systems biology models, etc. **CONCLUSION** The results of the analysis can provide valuable information for realizing the individualized medication of cancer patients, and alleviate the suffering of patients and reduce unnecessary expenditures.

KEYWORDS: antitumor drugs; tumor; individualized medication; visual analysis

作为一种异质性很强的疾病，肿瘤在基因和表型上都会不同[1]。在一项肾细胞癌治疗的研究中，研究人员从每个肿瘤患者的原发部位和转移部位获得多个样本进行检测，结果显示同一患者同一肿瘤的不同部位分别检测出表达“预后良好”的基因和“预后不良”的基因[2]。同时，由于临床上大部分抗肿瘤药物的特异性不强，药物剂量与疗效和毒性的关系也尚不明确，这一系列的问题最终导致了肿瘤细胞耐药性的产生和最终治疗的失败[3]。如何提高疗效、减少不良反应、避免额外的费用支出，减轻国家医保压力及患者家庭的经济负担，是政府主管部门和所有相关科研工作者的共同关注点。2020 年 7 月 29 日，中华人民共和国国家卫生健康委员会发布了《抗肿瘤药物临床应用管理办法(征求意见稿)》的通知，可见国家也正在逐步规范抗肿瘤药物的临床应用。经检索，近年来未有作者对抗肿瘤药物的个体化用药研究进行系统的文献剂量学分析。本研究通过检索相

基金项目：国家重点研发计划项目(2017YFC0909900)

作者简介：牛进波，男，硕士，主管药师　Tel: 13526469406　E-mail: niujinbo@zzu.edu.cn

关文献，运用可视化图谱软件 Cite Space，对全球抗肿瘤药物个体化用药研究的相关报道文献进行分析，深入地了解其研究现状及发展趋势，为相关领域的研发应用提供参考。

1 数据来源与方法

1.1 数据来源

本研究以美国科技信息所推出的 Web of Science(WOS 数据库)核心合集为数据源[4]。数据库更新时间为 2020 年 3 月 11 日。检索策略为“TS=((anticancer drug*) OR (chemotherapy drug*) OR (antitumor drug*)) AND ((personalized medicine) OR (individualized medicine))”，语种“English”，时间跨度为 2000—2020 年，限定文献类型为“Article”和“Review”。排除 Meeting abstract、Proceedings paper、Editorial material、Letter、News item 等类型数据，所得文献以全纪录与引用的参考文献格式进行保存，对文献题目和摘要逐一阅读，排除非相关性文件，保留 936 条文献记录。

1.2 研究方法

运用信息可视化工具 Cite Space(版本 5.0R1SE)[5]，其中 Top *N*=50，时间跨度为 2000—2020 年，时间切片为 1 年。节点类型分别选取国家、机构、学科类别、作者、引文作者、关键词进行分析。

2 研究结果

2.1 研究文献发文量分析

从 2000 年开始，每年的发文量和引文数见图 1。以 5 年为单位来看，第 1 个、第 2 个 5 年的发文总量和引文数远低于第 3 个、第 4 个 5 年的发文总量与引文数。这也直接反映出近年来抗肿瘤药物的个体化使用研究热度在不断上升，处于一个快速发展的阶段。

2.2 研究地区分析

发文量排名前 10 位的国家见表 1。从发文量看，美国在该领域的相关文献产量明显高于其他国家，其中心度为 0.32；中国发文量居第 2 位，中心度 0.24，与其他国家间的学术合作也相对比较密切。西班牙中心度最高(0.48)，表明其与全球研究机构有丰富的合作关系。意大利、荷兰、加拿大等国家中心度较低，可见他们主要局限在内部的研究交流，与其他国家间的学术合作欠缺(中心度：中介中心性是结点在网络中重要性的一个指标，指的是一个结点担任其他 2 个结点之间最短路的桥梁的次数，以中心度来表示，中心度越高，说明结点充当“中介”的次数越高，权重越大)。

表 1 抗肿瘤药物个体化用药研究的主要地区

Tab. 1 Main areas of research on individualized medication of antitumor drugs

国家	发文量/篇	中心度	国家	发文量/篇	中心度
美国	346	0.32	法国	49	0.26
中国	122	0.24	荷兰	46	0.01
意大利	74	0.02	日本	45	0.26
德国	67	0.22	西班牙	38	0.48
英国	56	0.11	加拿大	31	0.08

2.3 研究机构分析

将 Cite Space 中节点类型设置为“Institution”，分析获得研究机构合作网络图谱，见图 2。字体的大小反映了该机构总发文量的多少，节点间的连线粗细反映了机构间合作关系的紧密。由图可见，该研究领域发文量最多的为德克萨斯大学 MD 安德森癌症中心，排名第二的为中国科学院，哈佛大学排名第三，美国梅奥医学中心排名第四。由此可见，国际上顶级的医疗机构与科研院校都在致力于抗肿瘤药物的个体化用药研究。

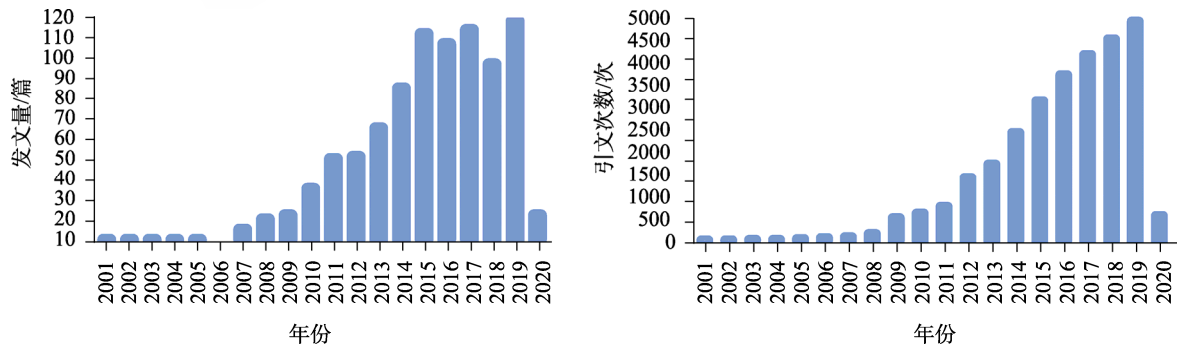

图 1 相关研究的发文量及每年的引文数

Fig. 1 Number of published periodical articles and citations per year

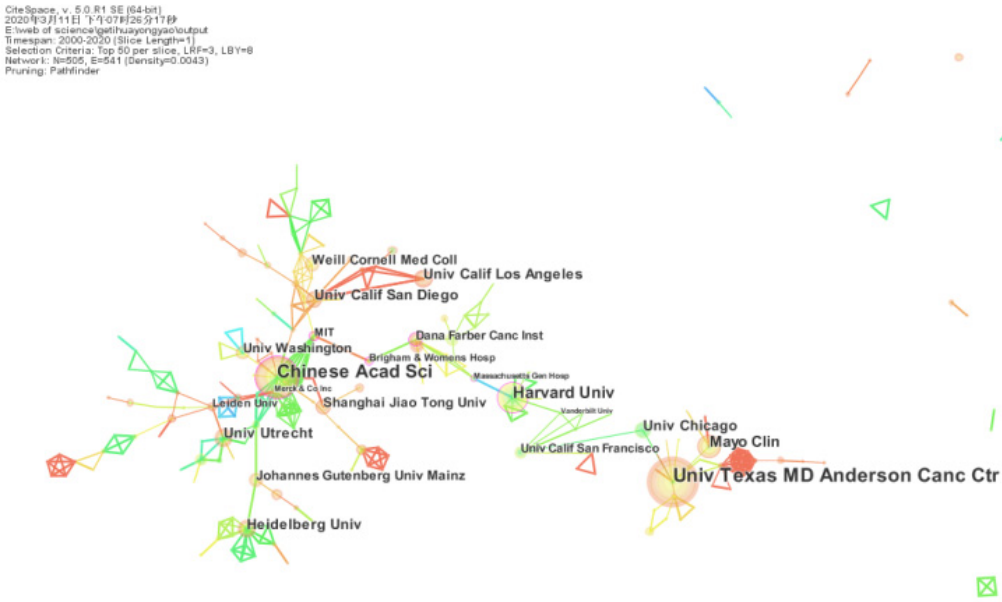

图 2　抗肿瘤药物个体化用药研究的主要机构

Fig. 2　Major organ of research on individualized medication of antitumor drugs

2.4　学科分布

将 Cite Space 中节点类型设置为“Category”，分析获得研究机构合作网络图谱，见图 3。该研究所涉及的学科主要包括：Oncology(肿瘤学)、Pharmacology & Pharmacy(药学)、Biochemistry &Molecular Biology(分子生物学)、Materials Science(材料科学)、Nanoscience &Nanotechnology (纳米技术)等学科。分子生物学和纳米技术这 2 个学科中心度>0.5，说明这些学科近年来是研究热点。肿瘤学、材料科学、医学信息学等学科中心度>0.3，可见抗肿瘤药物个体化用药研究属于多学科参与的一个热点研究。

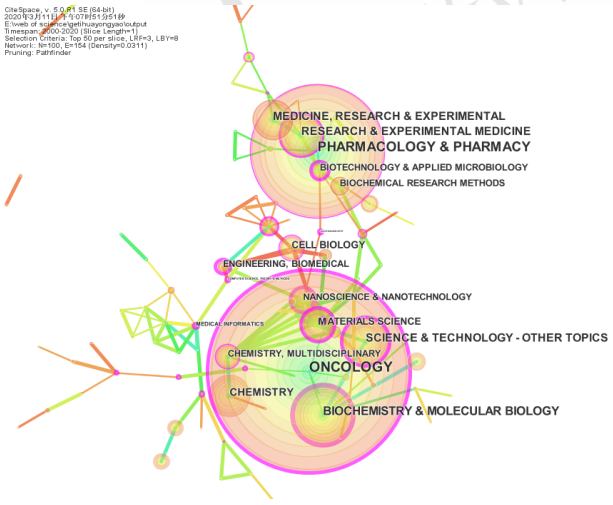

图 3　抗肿瘤药物个体化用药研究的学科类别

Fig. 3　Subject categories of research on individualized medication of antitumor drugs

2.5　研究作者分析

对文献中研究作者进行作者合作网络分析，结果显示，发文量排在前 3 名的作者分别是荷兰癌症研究所的 Beijnen JH(6 篇)、哥本哈根大学的 Jorgensen JT(5 篇)、国际遗传工程与生物技术中心的 Jain KK(5 篇)，发文量前 10 名的作者见表 2。

表 2　发文量前 10 名的作者

Tab. 2　Top 10 authors with the number of published articles

作者	作者机构	发文量/篇
Beijnen JH	荷兰癌症研究所	6
Jorgensen JT	哥本哈根大学	5
Jain KK	国际遗传工程与生物技术中心	5
Kawaguchi K	日本京都木本医院	4
Dolan ME	埃默里大学	4
Hoffman RM	美国加州抗癌研究所	4
Katoh M	日本明治大学	4
Igarashi K	日本明治大学	4
Chen XY	中国人民解放军总医院	4
Workman P	英国癌症研究所	4

对被引文献进行作者共被引分析，结果显示，被引频次最高的作者是来自瑞士癌症研究所的 Hanahan D(79 次)；其次是来自英国伦敦皇家马斯登医院癌症研究所的 Slamon DJ(70 次)、比利时鲁汶大学的学者 Van Cutsem E(55 次)。被引频次前 10 名的作者见表 3。

表 3 被引频次前 10 名的作者

Tab. 3 Top 10 authors of citation frequency

被引作者	作者机构	被引频次/次
Hanahan D	瑞士癌症研究所(ISREC)	79
Slamon DJ	伦敦皇家马斯登医院癌症研究所	70
Van Cutsem E	比利时鲁汶大学	55
Shaw AT	麻省总医院	47
Rosell R	加泰罗尼亚肿瘤学研究所	46
Kwak EL	麻省总医院	46
Jemal A	美国癌症协会	45
Lynch TJ	伊利诺伊大学皮奥里亚分校	45
Chapman PB	凯特林癌症中心	44
Barretina J	Girona 生物医学研究所(IDIBGI)	43

2.6 研究热点分析

关键词是作者用来高度概括核心论点的词语，其分布频次和特点可体现研究领域的总体特征、研究热点间的相互联系和发展趋势。将 Cite Space 中节点类型设置为“Keyword”，分析获得关键词共现网络图谱，见图 4。该图谱将发表文献的关键词频次及发表时间通过节点年轮的大小和颜色深度直观呈现出来，字体的大小反映了该机构总发文量的多少，节点间的连线粗细反映了机构间合作的强度[6]。结果显示，除去检索词，出现频次最高的关键词为“hemotherapy”(化学疗法)、“breast cancer”(乳腺癌)、“lung cancer”(肺癌)、“targeted therapy”(靶向治疗)、“biomarker”(生物标志物)、“drug delivery”(药物释放)、“growth factor receptor”(生长激素受体)、“mutation”(突变)、“pharmacogenomics”(药物基因组学)、“drug resistance”(耐药)、“expression”(表达)、“tyrosine kinase inhibitor”(酪氨酸激酶抑制剂)、“monoclonal antibody”(单克隆抗体)等。中心度>0.1 的关键词有“breast cancer”、“lung cancer”、“colorectal cancer”(结肠直肠癌)、“drug resistance”、“monoclonal antibody”、“mutation”、“gene expression”(基因表达)、“apoptosis”(细胞凋亡)。

2.7 知识基础分析

在文献被引网络的演进关系中，不同的文献聚类之间通过关键节点文献相连，通常这些文献都具有较高的中心性，在不同的聚类网络中起到连接和过渡的桥梁作用。图 5 是得到的文献共被引网络聚类图，可以看出定量药理学研究的知识基础包括“bevacizumab(贝伐珠单抗)”、“monoclonal antibody therapy(单克隆抗体治疗)”、“reconstruction(重构)”、“pharmacogenomics(药物基因组学)”、“docetaxel(多西他赛)”、“pharmacogenetics(遗传药理学)”、“integrome network(网络基因组学)”、“oncoproteomics(肿瘤蛋白质组学)”、“complementary dna microarray(互补 DNA 微阵列)”、“umor microenvironment(肿瘤微环境)”。

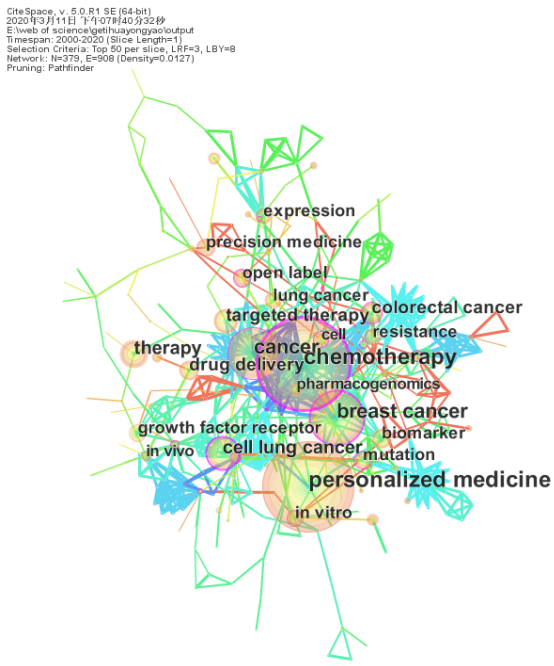

图 4 抗肿瘤药物个体化用药研究文献的高频词

Fig. 4 High frequency words in the literature on individualized medication of antitumor drugs

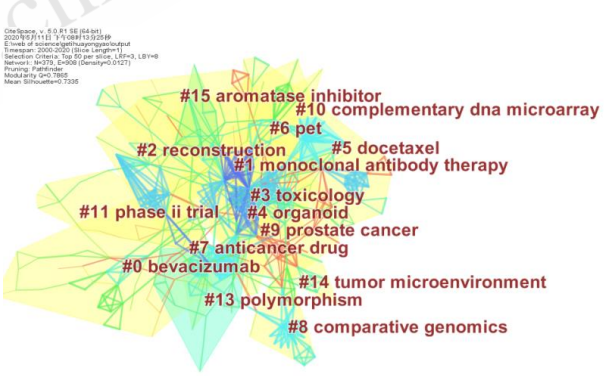

图 5 关键词网络聚类图

Fig. 5 Keywords network clustering diagram

2.8 研究前沿变化

通过 Cite Space 可以发现时间轴上频次变化率高的词汇，并将其提取出来，进行膨胀词(Burst，表示某个学科中研究兴趣强度骤然增加的专业术语)检测[7]。Burst 是研究前沿留下的印记，通过分析它们可以发现该领域研究的前沿领域及发展趋

势。对本研究的关键词进行突发性探测，得到了前 19 位突发性高的关键词，见图 6。以 5 年为单位来看，在第 1 个 5 年时间切片中：2002 年的前沿关键词为“antibody”(抗体)、“molecular diagnostics”(分子诊断)；2004 年为“gene expression profile”(基因表达谱)、“acute promyelocytic leukemia”(急性早幼粒细胞白血病)；2005 年为“microarray”(基因芯片)。第 2 个 5 年时间切片中：2006 年为“chornic myeloid leukemia”(慢性粒细胞白血病)；2007 年为“blood-brain berrier”(血脑屏障)、“multidrug resistance”(多药耐药性)；2008 年为“polymorphism”(多态性)、“pharmacogenomics”(药物基因组学)；2009 年为“growth factor receptor”(生长因子受体)、“inhibitor”(抑制剂)；2010 年为“molecular imaging”(分子影像学)。2016 年以后热点关注“precision medicine”(精准医疗)、“model”(模型)等方向。

3 讨论

本研究基于文献计量学的相关理论，借助 Cite Space 可视化分析工具，对以 WOS 数据库近 20 年收录的抗肿瘤药物个体化用药相关领域的研究文献进行可视化分析。发现抗肿瘤药物个体化用药研究现已发展成为一个包含肿瘤学、药学、分子生物学、材料科学、纳米技术、医学信息学等的交叉学科，处于一个快速发展的阶段。美国在该领域处于绝对领先地位，占总发文量的 36.96%，排名前十的研究机构中美国独占 7 家。中国的发文量占 13.3%，排在第 2 位，主要是中科院的相关研究报道。从整体上看，中国在该领域也相对具有影响力，但与国际间的合作交流有限。抗肿瘤药物个体化使用相关领域的知识基础包括：靶向治疗、生物标志物、药物基因组学、生长激素受体、耐药性研究、酪氨酸激酶抑制剂、单克隆抗体等。研究前沿主要是分子诊断、基因表达谱、药物基因组学、分子影像学、癌症系统生物学模型等。

研究热点与研究前沿变化的分析结果，结合贡献大的来源文献进行分析，目前抗肿瘤药物个体化用药的研究内容主要包括：①血药浓度监测(therapeutic drug monitoring，TDM)、靶向浓度干预(target controlled infusion，TCI)的进一步研究。除了甲氨蝶呤等几个药物外，TDM/TCI 在肿瘤治疗中应用很少，随着越来越多不符合化疗条件的患者获得化疗资格，TDM/TCI 可在优化化疗结果方面发挥关键作用[2]。在转移性结直肠癌治疗中，Gamelin 等[8]使用 TCI 精确控制 5FU 的使用剂量，减轻了骨髓抑制和黏膜炎等不良反应，获得了更好的治疗效果。一种基于药动学的给药技术通过监测和微调托泊替康的给药量，将毒性降至最低，最终提高了患者的存活几率[9]。②纳米技术正在淡化传统的诊断和治疗分离之间的界限。纳米粒制剂如 Doxil™ 和 Abraxane™，已经通过提高疗效、

Subject Categories	Year	Strength	Begin	End	2000-2020
precision medicine	2000	11.8504	2016	2020	
growth factor receptor	2000	9.7916	2009	2012	
model	2000	5.2954	2016	2020	
polymorphism	2000	4.8076	2008	2011	
chronic myeloid leukemia	2000	3.9102	2006	2011	
inhibitor	2000	3.8977	2009	2013	
microarray	2000	3.6391	2005	2008	
blood brain barrier	2000	3.3495	2007	2010	
pharmacogenomics	2000	2.9762	2008	2012	
molecular imaging	2000	2.8331	2010	2013	
molecular diagnostics	2000	2.6046	2002	2005	
diagnostics	2000	1.6165	2006	2010	
challenge	2000	1.5987	2008	2011	
gene expression profile	2000	1.5255	2004	2010	
aromatase inhibitor	2000	1.4446	2008	2012	
multidrug resistance	2000	1.3077	2007	2010	
acute promyelocytic leukemia	2000	1.2366	2004	2007	
acute lymphoblastic leukemia	2000	1.1697	2006	2009	
antibody	2000	1.1234	2002	2007	

图 6 突发性最高的 19 个学科类别

Fig. 6 Top 19 subject categories with the strongest citation bursts

减少不良反应证明了其更好的临床疗效[10]。硫酸博来霉素脂质体纳米微粒通过避免一级代谢来提高生物利用度，改善了淋巴-肠体循环中药物的吸收以及对人体的毒性[11]。亲水性化疗药物阿霉素和疏水性药物(喜树碱和紫杉醇)，借助二氧化硅形成纳米颗粒，在药物靶向给药和成像方面受到了广泛的关注[12]。③从“一分子一靶点”到“一分子多靶点”的转变[13]。天然聚醚类化合物——盐霉素(salinomycin，SAL)及其衍生物具有极高的生物活性和选择性，已被证明对乳腺癌、结肠癌、白血病和许多其他肿瘤细胞具有抑制作用[14]。使用高剂量的 SAL 可以杀死几乎所有的白血病细胞而不损伤正常的 T 细胞，证明其具有高选择性的抗肿瘤作用[15]。与顺铂相比，SAL 能诱导三阴性乳腺癌细胞的生长抑制、细胞周期永久性阻滞、凋亡和衰老[16]。经研究，紫杉醇比 SAL 活性弱了近 100 倍，SAL 也被证明可以作为肿瘤治疗的增敏剂与其他化学疗法或放射疗法相结合[17-18]。④癌症免疫治疗正成为一个热点话题[19]。与传统化疗、放疗等治疗方法相比，它具有疗效持久、毒性小等优点。2010—2017 年，FDA 批准了 97 种分子作为抗不同类型血液肿瘤和实体肿瘤的新型抗肿瘤药物。蛋白酶体抑制剂是近二十年来出现的治疗多发性骨髓瘤最重要的一类药物，这类药物中有 3 种已获 FDA 批准：硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米[20]。由于大量高活性个体化治疗方案的实施，患者的耐受性更好，治疗效果也更加明显[21]。⑤主动免疫治疗克服了免疫系统的局限性并引导它对肿瘤细胞发起攻击。Sipuleucel-T 是 Valeant Pharmaceuticals 公司研发的一种自体细胞来源的免疫治疗药(其目标是前列腺酸性磷酸酶)。Sipulucel-T 已被 FDA 批准用于治疗早期和晚期前列腺癌患者。虽然 Sipuleucel-T 是前列腺特异性，但其基本原理可能适用于其他肿瘤，并可与化疗结合使用[19]。⑥新的检测技术及数据库的完善。Pathwork 信息公司正在开发一个可以定量检测几百个基因表达的常规临床诊断平台，用于不明原发灶转移癌诊断[22]。2008 年，新泽西州癌症研究所和 IBM 合作开发更精确的诊断工具，旨在改善肿瘤治疗和结果。他们使用计算机和成像技术创建一个数据库，利用 IBM 的世界社区网格来创建乳腺癌、结肠癌、头颈癌的表达特征库，为肿瘤研究创建了一个高通量数据分析中心，为不同患者进行个体化的用药分析指导[9]。⑦特殊人群用药研究。高危神经母细胞瘤患儿临床预后差。目前正在对这些儿童进行抗原负载树突状细胞的疫苗接种研究。科学家们现在正在研究一种方法，不需要检查血液水平来根据患者的特点调整托泊替康的剂量，以获得更好的抗肿瘤效果[9]。视网膜母细胞瘤是儿童最常见的原发性恶性眼内肿瘤。全身化疗是典型的治疗方法，虽然大多数儿童在治疗后存活下来，但他们经常视力下降，甚至需要摘除眼球。2019 年，Ana-Irina Cocarta 研究将一种新型的抗肿瘤药物水凝胶(由载药的内亲水层和外疏水层组成)植入眼内，以保护健康血管组织不受化疗药物的影响[23]。

本研究以 WOF 数据库为基础，基于文献计量学方法，运用可视化分析软件对抗肿瘤药物个体化用药研究的相关文献进行了全面分析，并结合具体文献和专业知识，得出近二十年国际上抗肿瘤药物个体化用药研究的研究现状、知识基础、研究热点和前沿趋势。希望这些分析结果能给研究者们带来帮助，为进一步的研究提供理论依据。但本研究还有一定的局限性，分析的文献全部来自 WOF 数据库，收集文献不够全面，同时，一些治疗方法如细胞治疗、基因治疗等未纳入本次药物个体化使用的筛查标准，会对研究结果产生一定影响，以后可以扩大检索范围，获得更全面的抗肿瘤药物个体化用药研究的热点、前沿。

REFERENCES

[1] CHEN H Z, CHEN J G, ZHANG L F, et al. Current status and progress of cancer follow-up[J]. Chin J Dis Control Prev(中华疾病控制杂志), 2015, 19(5): 517-523.

[2] SALEEM M, DIMESKI G, KIRKPATRICK C M, et al. Target concentration intervention in oncology: Where are we at?[J]. Ther Drug Monit, 2012, 34(3): 257-265.

[3] YANG F, YU Y. Tumor microenvironment-the critical element of tumor metastasis[J]. Chin J Lung Cancer(中国肺癌杂志), 2015, 18(1): 48-54.

[4] XU X, FENG S H. Topic analysis of big data area: Research based on WOS and wikipedia[J]. J Intell(情报杂志), 2014, 33(11): 124-130.

[5] CHEN Y, CHEN C M, LIU Z Y, et al. The methodology function of Cite Space mapping knowledge domains[J]. Stud Sci Sci(科学学研究), 2015, 33(2): 242-253.

[6] HOU J H, HU Z G. Review on the application of CiteSpace at home and abroad[J]. J Mod Inf(现代情报), 2013, 33(4): 99-103.

[7] REN L Q, GUO Q, WANG H P, et al. CiteSpace-based visualization analysis of literature big data on artificial intelligence[J]. Comput Syst Appl(计算机系统应用), 2018,

27(6): 18-26.
[8] GAMELIN E, DELVA R, JACOB J, et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: Results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(13): 2099-2105.
[9] JAIN K K. Textbook of Personalized Medicine[M]. New York, NY: Springer New York, 2015: 199-381.
[10] JANIB S M, MOSES A S, MACKAY J A. Imaging and drug delivery using theranostic nanoparticles[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2010, 62(11): 1052-1063.
[11] SAINI J, BANSAL V, CHANDRA A, et al. Bleomycin sulphate loaded nanostructured lipid particles augment oral bioavailability, cytotoxicity and apoptosis in cervical cancer cells[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2014(118): 101-110.
[12] KUMAR P, TAMBE P, PAKNIKAR K M, et al. Mesoporous silica nanoparticles as cutting-edge theranostics: Advancement from merely a carrier to tailor-made smart delivery platform[J]. J Control Release, 2018(287): 35-57.
[13] ANTOSZCZAK M, HUCZYŃSKI A. Salinomycin and its derivatives - A new class of multiple-targeted “magic bullets”[J]. Eur J Med Chem, 2019(176): 208-227.
[14] ANTOSZCZAK M, STEVERDING D, SULIK M, et al. Anti-trypanosomal activity of doubly modified salinomycin derivatives[J]. Eur J Med Chem, 2019(173): 90-98.
[15] KUSUNOKI S, KATO K, TABU K, et al. The inhibitory effect of salinomycin on the proliferation, migration and invasion of human endometrial cancer stem-like cells[J]. Gynecol Oncol, 2013, 129(3): 598-605.
[16] RICCIONI R, DUPUIS M L, BERNABEI M, et al. The cancer stem cell selective inhibitor salinomycin is a p-glycoprotein inhibitor[J]. Blood Cells Mol Dis, 2010, 45(1): 86-92.
[17] LIU L, WANG Q, MAO J, et al. Salinomycin suppresses cancer cell stemness and attenuates TGF-β-induced epithelial-mesenchymal transition of renal cell carcinoma cells[J]. Chem Biol Interact, 2018(296): 145-153.
[18] AL DHAHERI Y, ATTOUB S, ARAFAT K, et al. Salinomycin induces apoptosis and senescence in breast cancer: Upregulation of p21, downregulation of survivin and histone H3 and H4 hyperacetylation[J]. Biochim et Biophys Acta BBA-Gen Subj, 2013, 1830(4): 3121-3135.
[19] MAZUMDER A, CERELLA C, DIEDERICH M. Natural scaffolds in anticancer therapy and precision medicine[J]. Biotechnol Adv, 2018, 36(6): 1563-1585.
[20] GANDOLFI S, LAUBACH J P, HIDESHIMA T, et al. The proteasome and proteasome inhibitors in multiple myeloma[J]. Cancer Metastasis Rev, 2017, 36(4): 561-584.
[21] PALUMBO A, CHANAN-KHAN A, WEISEL K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2016, 375(8): 754-766.
[22] HASHIBA T, YAMASHITA T, OKADA H, et al. Inactivation of transcriptional repressor capicua confers sorafenib resistance in human hepatocellular carcinoma[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2020, 10(2): 269-285.
[23] COCARTA A I, HOBZOVA R, SIRC J, et al. Hydrogel implants for transscleral drug delivery for retinoblastoma treatment[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019(103): 109799.

收稿日期：2020-10-09
(本文责编：沈倩)

http://www.chinjmap.com