

· 专家述评 ·

重视对种植瘤的研究,迎接视网膜母细胞瘤治疗的新变革

陈大年 高静歌

【摘要】 视网膜母细胞瘤(RB)的治疗经历了眼球摘除、外放射治疗和以全身化学治疗为主的综合治疗这3个主要阶段,但玻璃体和视网膜下腔的种植瘤一直是RB治疗的挑战和难点,也是传统治疗方法失败的主要原因。随着眼部影像检查技术的进步,研究者对种植瘤生物学行为的观察更为详细,对种植瘤的认识更为深入。临床研究证实,治疗药物不易到达种植瘤内,从而导致瘤细胞的进一步生长。针对种植瘤的特性,近年来研究出定向局部化学治疗方案,包括球周化学疗法、选择性眼动脉灌注化学疗法、玻璃体腔药物注射等,结果令人鼓舞,提示RB的治疗将迎来新一轮的变革。但如何通过种植瘤生物学特性的分析来选择化学治疗药物、如何合理地制定治疗方案等问题逐渐成为治疗的新问题,还有很多工作要做。

【关键词】 视网膜母细胞瘤; 种植瘤; 化学减容; 球周注射; 选择性眼动脉灌注化疗; 玻璃体腔注射; 化学疗法

Are you ready? The new era of targeted local chemotherapy for retinoblastoma is coming Chen Danian, Gao Jingge. Department of Ophthalmology and Ophthalmic Laboratory, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; The Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, M5G1X5, Ontario, Canada

Corresponding author: Chen Danian, Email: danianchen2006@gmail.com

【Abstract】 Retinoblastoma (RB) therapy has evolved over decades. In the 1970s, enucleation was important for improving life prognosis. In the 1980s, external beam radiotherapy (EBRT) was popular. In the 1990s, systemic intravenous chemotherapy (IVC) was introduced and currently remains prevalent worldwide for intraocular RB control as well as prevention of systemic metastasis. However, RB seeds in vitreous and subretinal space are still the major obstacles for successful treatments. Advanced ophthalmic imaging technology promotes thorough and detailed description and observation of RB seeds. In the 2000s, interests in periocular chemotherapy (POC), intra-arterial chemotherapy (IAC) and intravitreal chemotherapy (IVitC) have been explored to overcome the low drug concentration around the seeds and to reduce the systemic side effects. This leads us into a new era of target local chemotherapy of RB. How to make the treatment decision based on biological behavior of RB seeds is a major task for us now.

【Key words】 Retinoblastoma; Seeds; Chemoreduction; Periocular injection; Intra-arterial perfusion; Intravitreal injection; Chemotherapy

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是婴幼儿常见的眼内恶性肿瘤,严重影响患儿的视力和生命。近20年来,国际上对RB的治疗策略发生了深刻的变化,全身化学疗法,即化学减容法结合多次局部治疗的方

案正逐步取代RB的外部放射疗法,在新的国际眼内RB分期标准(international intraocular RB classification, IIRC)指引下,极大地提升了RB的治疗效果,开创了RB治疗的新纪元^[1-2],这些方案和标准在中国也得到了很好地推广和应用^[3-4]。近10年来RB的治疗策略再次悄然转变,以球周化学疗法、选择性眼动脉灌注化学疗法(intra-arterial chemotherapy, IAC)和玻璃体腔注药化学疗法(intravitreal chemotherapy, IVitC)为代表的RB定向局部化学治疗方案已成为新的潮流,RB治

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.11.001

基金项目:国家自然科学基金项目(81371022,81570860)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院眼科研究室(陈大年、高静歌);The Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto M5G1X5, Ontario, Canada(陈大年)

通信作者:陈大年, Email: danianchen2006@gmail.com

疗方法迎来了新的变革^[5-6]。纵观这一变革的趋势,主要靶向长期以来 RB 治疗的难点,即玻璃体和视网膜下腔的种植瘤^[7]。在中国,很大一部分 RB 患者就诊时已是病变的中期或晚期,普遍存在玻璃体或视网膜下腔不同程度的瘤细胞种植^[8],给治疗带来很大困难,是患者生存的障碍。因此深入研究、观察 RB 种植瘤的生物学特性,积极探索并实践新的治疗方案,对于提高中国 RB 的治疗效果和患儿的生存质量非常重要。

1 RB 种植瘤的基本特征

1.1 RB 种植瘤的概念

RB 种植瘤主要指 RB 细胞脱落、移行、播散到相邻的液态或半液态空间内所形成的肿瘤组织。RB 细胞种植是眼内 RB 分期的主要决定因素,通常见于局限性种植期(C 期)、弥漫性种植期(D 期)和前房种植期(E 期)。无种植瘤的 RB 一般包括小肿瘤期(A 期)和大肿瘤期(B 期)。

1.2 RB 种植瘤的种植部位

RB 的眼内种植常见于 2 个部位,即玻璃体腔和视网膜下腔,细胞种植途径主要是肿瘤顶部细胞向内突破内界膜和玻璃体后界膜进入凝胶状态的玻璃体腔,或肿瘤底部细胞向外突破外界膜进入视网膜下腔,一般伴有继发性视网膜脱离。瘤细胞种植也可见于玻璃体后间隙、前房或后房^[9-10],如果内生性肿瘤底部细胞向内突破内界膜但未突破玻璃体后界膜,可导致肿瘤细胞脱落进入玻璃体后间隙以及玻璃体后脱离部位,进入玻璃体腔的肿瘤向前突破玻璃体前界膜可进入后房或前房,属于 E 期 RB。RB 种植的发生必须首先突破视网膜的内界膜或外界膜、玻璃体的后界膜或前界膜,这些膜都是由糖蛋白,如 IV 型胶原形成的密集网状结构,肿瘤细胞可激活细胞外间质的蛋白酶,如基质金属蛋白酶来破坏这些基底膜,因此针对这些蛋白酶活性的抑制剂一直都是肿瘤药物治疗的研究热点^[11]。如何早期发现这些膜的破孔,从而早期发现或预防 RB 种植的发生也是目前临床上 RB 治疗的难点之一。

1.3 RB 种植瘤的分类

根据 RB 的形态和生物学特性, Munier^[9] 和 Francis 等^[10] 将 RB 种植瘤分成粉尘型、乌云型和球型。粉尘型种植瘤体积较小,主要由细胞浸润周围组织造成,常见于肿瘤进入玻璃体腔的初期。乌云型种植瘤体积较大,是部分原发肿瘤突入巨大的内界膜或玻璃体后界膜破口而形成的。球型种植瘤主要由上述 2 个类型的种植瘤细胞进行克隆样扩增而形成,因此常与前 2 个类型的 RB 同时存在,此外原发肿瘤的出

芽样生长也可形成球型种植。球型种植瘤一般是透明的,但也可由于中间有白芯而为半透明状,其中的白芯是坏死细胞,周围被一层或多层活的肿瘤细胞所包绕,病理学检查清晰可辨。

根据 RB 的发生时间,种植瘤又可分为原发性、继发性和复发性。患者治疗前,如初诊时就存在的种植瘤为原发性,主要见于 IIRC 分级标准中的 C/D 期,而在患者接受治疗后才出现的种植瘤为继发性,10% 接受单纯化学治疗的患者可继发玻璃体种植瘤,而 20% 接受化学治疗结合局部热疗者可继发玻璃体种植瘤^[11-13]。RB 治疗过程中坏死的肿瘤细胞累及内界膜或局部治疗过程中直接破坏内界膜可能是继发性玻璃体种植瘤的重要原因。种植瘤经过治疗后得到控制,经过一段时间后再次出现者则称为复发性种植瘤。研究表明,原发性种植瘤在化学减容治疗后约 14 个月容易出现首次复发,形成复发性玻璃体种植^[14-15]。

1.4 RB 种植瘤细胞的生长方式

由于瘤细胞的种植部位缺乏血液供应,因此除非获得新的突变,粉尘型和乌云型的种植瘤细胞常因缺氧而死亡,存活的瘤细胞可以进行克隆样扩增,一般有 2 种生长方式,一种是悬浮生长方式,形成悬浮的球型种植瘤,另一种是贴壁生长,即沿玻璃体后界膜或视网膜内界膜表面生长,形成海藻样、椭圆型种植瘤^[9-10]。

1.5 RB 种植瘤的分布

RB 种植瘤的分布主要与种植部位、生长方式和重力作用有关,包括:(1)由于重力的作用,玻璃体腔内悬浮生长的种植瘤缓慢地在玻璃体腔下方和/或前方(锯齿缘)积聚,而贴壁生长的玻璃体腔种植瘤位置一般不会改变,但会随种植瘤的生长而逐渐融合。(2)玻璃体后间隙种植瘤的形态和玻璃体是否完全脱离有关。玻璃体完全脱离时,种植瘤易在玻璃体基底部的下后方积聚,玻璃体部分脱离时,种植瘤常呈沿液面排列的铺路石样外观,可以随体位改变而发生轻微移动。如果内界膜破口巨大,玻璃体后间隙的巨大种植瘤可以随体位的改变而发生移位和形态改变,仰卧时种植瘤可完全遮挡视盘,而直立位时种植瘤下移而露出视盘。(3)视网膜下腔的种植瘤可在锯齿缘积聚,也可附着在外界膜或视网膜色素上皮上。(4)前后房种植瘤可以悬浮生长或贴壁生长,可表现为假性前房积脓,或黏附在虹膜或角膜内皮,呈铺路石样外观。

2 RB 种植瘤的治疗进展

RB 种植瘤的部位一般无血管,为缺氧环境。因为血-视网膜屏障的存在,药物治疗时种植瘤周围不能

达到有效药物浓度,或缺氧诱导了肿瘤细胞对治疗的抵抗性。种植瘤对于常规的静脉化学治疗、局部治疗和放射治疗的敏感性不高,是中晚期 RB 治疗困难的主要原因。为了提高局部的药物浓度,近年来各国学者对此进行了不懈努力,在球周化学疗法、IAC 和 IVitC 等方面取得了很大进展,这些治疗方法既可提高眼球局部的药物浓度,又可降低药物的全身不良反应,为改善 RB 种植瘤的治疗效果带来希望。

2.1 球周化学疗法

球周化学疗法主要是经结膜下注射或 Tenon 囊注射途径给药,目前常用的治疗药物主要是卡铂和盐酸拓扑替康,使用较多的药物载体是纤维蛋白胶。在对兔和猴眼进行的研究表明,药物球周注射后玻璃体内卡铂的浓度是静脉给药的 6 倍,并可维持数小时,说明药物可跨巩膜进行转运^[16-17],在小鼠 RB 模型也显示出很好的疗效^[18]。卡铂球周注射作为全身化学疗法的补充治疗曾广泛用于临床,不过很快发现其有较多的不良反应,主要包括易造成球周组织的纤维化而影响眼球的运动^[19]、缺血性视神经病变^[20]、药物在玻璃体中清除过快而需要反复注射^[21]等,因此现已改用盐酸拓扑替康,特别是用纤维蛋白胶作为载体,大大减少这些不良反应,对于小肿瘤有明显的控制作用,也可配合全身化学疗法,提高对种植瘤的治疗效果^[22]。纤维蛋白胶是从人血浆中提取的一种人源性产品,无组织毒性,其作为载体可以发挥药物缓释作用,提高药物的转运速率并保持眼内较高的药物浓度,其临床应用价值值得进一步研究。

2.2 IAC

1987 年 Inomata 等^[23]用新鲜 RB 组织及 2 株细胞系(Y79/WERI)对 12 种化学疗法药物作用的敏感性进行体外研究,发现肿瘤细胞对马法兰敏感性最高,所以马法兰成为选择性 IAC 的主要药物。IAC 需要在放射介入科的协助下经股动脉插管,微导管经颈内动脉至眼动脉,经血管造影术确认微导管进入眼动脉内后再行 IAC。考虑到患儿的动脉较细,微导管在插入眼动脉时易损伤血管壁,日本研究者采用另一项无需超选择性插管入眼动脉的技术,但需使用微球囊以阻断眼动脉分支远端的颈内动脉,保证灌注药物进入眼动脉,操作更为复杂^[24]。IAC 一般需在 30 min 内灌注 30 ml 药物溶液,常用药物是马法兰 3~7 mg。如种植瘤较多,可加卡铂 20 mg 或盐酸拓扑替康 1 mg,通常 1~3 个月内可重复灌注,平均每例灌注 2~3 次^[6,25-26]。IAC 控制种植瘤(C/D 期)效果较好,控制率在 60%~80%。IAC 在中国已逐步开展,结果令人鼓舞^[27-28]。

2.3 IVitC

由于存在导致肿瘤向眼外扩散的可能性,长期以来 IVitC 治疗 RB 被视为禁忌。1946—2013 年发表的文献中共有 304 例 RB 患者的 315 眼接受了 1 304 次 IVitC,仅 1 例发生肿瘤的转移,其中 347 次注射时使用了安全增强技术,包括注射前行前房穿刺抽液以减低眼压及注射后穿刺通道的冻融,均未导致瘤细胞的扩散和转移^[15,29],说明 IVitC 并不容易导致肿瘤向眼外扩散,而仔细选择注射部位、使用安全增强技术和较小的针头(如 32G)是防止肿瘤扩散的关键。治疗失败或复发玻璃体种植瘤患者采用玻璃体腔注射 0.05~0.2 ml 马法兰 8~30 μg ,每 7~10 天注射 1 次,平均注射 6 次的方案在多个 RB 治疗中心均取得很好的疗效,控制率为 51%~100%,未发现肿瘤的眼外转移,不良反应也较少^[7,15,30],联合应用马法兰和盐酸拓扑替康疗效更好^[31]。IVitC 也得到中国眼科医师的关注,并逐步开展相关研究^[32]。

3 RB 种植瘤治疗存在的问题及研究方向

3.1 RB 种植瘤的生物学特性观察

目前我们对 RB 种植瘤,尤其是对视网膜下腔 RB 种植瘤的认识尚少,在 IIRC 分期标准中也只要求观察其数量和位置(与原发肿瘤之间的距离)。随着影像技术的进步,如利用广角数码儿童视网膜成像系统、超声生物显微镜和 OCT 等新的影像设备和技术,我们可以对种植瘤的临床特征进行仔细观察和系统分析,包括种植瘤的形态、分布、生长方式及其在治疗过程中的变化等^[9-10]。不同类型和生长方式种植瘤的基本生物学特性,如基因表达谱、对各种药物的反应、干细胞特性、黏附性、侵袭性等,以及这些特性与治疗效果的关系都值得深入研究。

3.2 化学治疗药物的选择

目前用于局部化学疗法的药物种类有限,主要是马法兰、盐酸拓扑替康和卡铂,其中马法兰和卡铂都是细胞周期非特异性抗肿瘤药物,通过抑制 DNA 的合成而发挥治疗作用,而盐酸拓扑替康是拓扑异构酶抑制剂,为细胞周期特异性抗肿瘤药物。目前这些药物与 RB 或 RB 种植瘤发生机制的关系仍不明确。RB 的发生机制主要是 *Rb* 基因失活导致的视锥前体细胞增生所致^[33],种植瘤则常发生进一步的基因突变。针对 RB 种植瘤发生的关键靶点寻找新的药物将是未来研究的热点,中国对此也进行了一些有益的探索^[34]。

3.3 化学治疗方式的选择

目前,球周化学疗法、IAC 和 IVitC 这 3 种局部化

学方法主要是作为全身化学疗法的补充治疗,或者是全身化学治疗失败后的替代治疗,它们能否上升为种植瘤的首选治疗方案仍需要大规模临床试验的证据,根据目前研究的结果,这是完全可能的。中国 RB 患病率较高,临床研究资源丰富,应当为此做出贡献。

参考文献

- [1] 陈大年. 希望及挑战:二十一世纪的视网膜母细胞瘤研究[J]. 中华眼底病杂志, 2007, 23(5): 310-313.
- [2] Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, et al. Retinoblastoma [J]. Lancet, 2012, 379(9824): 1436-1446. doi:10.1016/S0140-6736(11)61137-9.
- [3] 赵军阳. 从 R-E 到 IRC 分级:视网膜母细胞瘤治疗观念的转变[J]. 眼科, 2007, 16(6): 368-372. doi:10.3969/j.issn.1004-4469.2007.06.004.
- [4] 钱江, 薛康, 高怡谨, 等. 视网膜母细胞瘤化学减容加局部治疗的临床疗效分析[J]. 中华眼科杂志, 2010, 46(4): 312-316. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2010.04.007.
- [5] Shields CL, Fulco EM, Arias JD, et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy [J]. Eye (Lond), 2013, 27(2): 253-264. doi:10.1038/eye.2012.175.
- [6] Shields CL, Lally SE, Leahey AM, et al. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2014, 25(5): 374-385. doi:10.1097/ICU.0000000000000091.
- [7] Munier FL, Gaillard MC, Balmer A, et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous seeding in retinoblastoma: recent advances and perspectives [J]. Saudi J Ophthalmol, 2013, 27(3): 147-150. doi:10.1016/j.sjopt.2013.06.003.
- [8] 马晓莉, 赵军阳, 金眉, 等. 北京儿童医院视网膜母细胞瘤 3 年诊断治疗效果总结[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(15): 1141-1144. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2014.15.006.
- [9] Munier FL. Classification and management of seeds in retinoblastoma. Ellsworth Lecture Ghent August 24th 2013 [J]. Ophthalmic Genet, 2014, 35(4): 193-207. doi:10.3109/13816810.2014.973045.
- [10] Francis JH, Abramson DH, Gaillard MC, et al. The classification of vitreous seeds in retinoblastoma and response to intravitreal melphalan [J]. Ophthalmology, 2015, 122(6): 1173-1179. doi:10.1016/j.ophtha.2015.01.017.
- [11] Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis [J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(4): 239-252. doi:10.1038/nrc2618.
- [12] Gombos DS, Cauchi PA, Hungerford JL, et al. Vitreous relapse following primary chemotherapy for retinoblastoma: is adjuvant diode laser a risk factor? [J]. Br J Ophthalmol, 2006, 90(9): 1168-1172.
- [13] Parness-Yossifon R, Bryar PJ. Sudden dispersion of retinoblastoma shortly after initial chemotherapy treatment [J]. Am J Ophthalmol, 2009, 147(5): 903-906. doi:10.1016/j.ajo.2008.12.014.
- [14] Shields CL, Honavar SG, Shields JA, et al. Factors predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma [J]. Arch Ophthalmol, 2002, 120(4): 460-464. doi:10.1001/archophth.120.4.460.
- [15] Suzuki S, Aihara Y, Fujiwara M, et al. Intravitreal injection of melphalan for intraocular retinoblastoma [J]. Jpn J Ophthalmol, 2015, 59(3): 164-172. doi:10.1007/s10384-015-0378-0.
- [16] Mendelsohn ME, Abramson DH, Madden T, et al. Intraocular concentrations of chemotherapeutic agents after systemic or local administration [J]. Arch Ophthalmol, 1998, 116(9): 1209-1212. doi:10.1001/archophth.116.9.1209.
- [17] Hayden BC, Jockovich ME, Murray TG, et al. Pharmacokinetics of systemic versus focal Carboplatin chemotherapy in the rabbit eye: possible implication in the treatment of retinoblastoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(10): 3644-3649. doi:10.1167/iovs.04-0228.
- [18] Van Quill KR, Dioguardi PK, Tong CT, et al. Subconjunctival carboplatin in fibrin sealant in the treatment of transgenic murine retinoblastoma [J]. Ophthalmology, 2005, 112(6): 1151-1158.
- [19] Mulvihill A, Budning A, Jay V, et al. Ocular motility changes after subtenon carboplatin chemotherapy for retinoblastoma [J]. Arch Ophthalmol, 2003, 121(8): 1120-1124. doi:10.1001/archophth.121.8.1120.
- [20] Schmack I, Hubbard GB, Kang SJ, et al. Ischemic necrosis and atrophy of the optic nerve after periocular carboplatin injection for intraocular retinoblastoma [J]. Am J Ophthalmol, 2006, 142(2): 310-315.
- [21] Simpson AE, Gilbert JA, Rudnick DE, et al. Transscleral diffusion of carboplatin: an in vitro and in vivo study [J]. Arch Ophthalmol, 2002, 120(8): 1069-1074. doi:10.1001/archophth.120.8.1069.
- [22] Yousef YA, Halliday W, Chan HS, et al. No ocular motility complications after subtenon topotecan with fibrin sealant for retinoblastoma [J]. Can J Ophthalmol, 2013, 48(6): 524-528. doi:10.1016/j.jcjo.2013.05.018.
- [23] Inomata M, Kaneko A. Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay [J]. Jpn J Cancer Res, 1987, 78(8): 858-868.
- [24] Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma [J]. Int J of Oncol, 2004, 9(2): 69-73. doi:10.1007/s10147-004-0392-6.
- [25] Abramson DH, Marr BP, Dunkel IJ, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in eyes with vitreous and/or subretinal seeding: 2-year results [J]. Br J Ophthalmol, 2012, 119(8): 1720-1721. doi:10.1016/j.ophtha.2012.03.039.
- [26] Marr BP, Brodie SE, Dunkel IJ, et al. Three-drug intra-arterial chemotherapy using simultaneous carboplatin, topotecan and melphalan for intraocular retinoblastoma: preliminary results [J]. Br J Ophthalmol, 2012, 96(10): 1300-1303.
- [27] 张靖, 赵军阳, 项道满, 等. 经导管动脉灌注化疗治疗眼内晚期视网膜母细胞瘤化疗失败患者的价值 [J]. 中华放射学杂志, 2014, 48(7): 577-581. doi:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2014.07.012.
- [28] 杜世伟, 杨新吉, 高天, 等. 超选眼动脉介入灌注美法仑治疗眼内期视网膜母细胞瘤 [J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(3): 263-266. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2014.03.016.
- [29] Smith SJ, Smith BD. Evaluating the risk of extraocular tumour spread following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review [J]. Br J Ophthalmol, 2013, 97(10): 1231-1236. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303188.
- [30] Lawson BM, Saktanasate J, Say EA, et al. Intravitreal chemotherapy provides control for massive vitreous seeding from retinoblastoma [J/OL]. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 2014, 51: e92-94 [2015-08-11]. http://www.healio.com/ophthalmology/journals/jpos/%7Be99f0f8a-a0a3d-4e41-a7ac-e4b15fd2829%7D/intravitreal-chemotherapy-provides-control-for-massive-vitreous-seeding-from-retinoblastoma. doi:10.3928/01913913-20141203-05.
- [31] Ghassemi F, Shields CL, Ghadimi H, et al. Combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma [J]. JAMA Ophthalmol, 2014, 132(8): 936-941. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.414.
- [32] 惠鹏, 孙雅彬, 毕明超, 等. 玻璃体腔注射马法兰治疗伴玻璃体腔种植视网膜母细胞瘤一例 [J]. 中国实用眼科杂志, 2013, 31(11): 1505-1506. doi:10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2013.11.037.
- [33] Xu XL, Singh HP, Wang L, et al. Rb suppresses human cone-precursor-derived retinoblastoma tumours [J]. Nature, 2014, 514(7522): 385-388. doi:10.1038/nature13813.
- [34] 白海霞, 李彬, 张浩, 等. 全反式维甲酸联合长春新碱对视网膜母细胞瘤细胞增生的抑制作用 [J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(5): 419-423. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.05.007.

(收稿日期:2015-08-28)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)