

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.02.001

专家讲座

高危神经母细胞瘤的治疗

唐锁勤

(解放军总医院儿科, 北京 100853)

[摘要] 高危神经母细胞瘤由于其恶性程度高, 治疗十分困难, 目前认为综合治疗仍是该病的主要治疗方法, 包括大剂量联合化疗、手术切除、造血干细胞移植、放射治疗、生物治疗、免疫治疗及靶向治疗等。近年来免疫治疗取得了一定进展。该文介绍了一些高危神经母细胞瘤常用治疗方法, 希望对该病的临床诊治有所帮助。
[中国当代儿科杂志, 2014, 16(2): 103-107]

[关键词] 神经母细胞瘤; 化疗; 免疫治疗; 儿童

A review on treatment of high-risk neuroblastoma

TANG Suo-Qin. Department of Pediatrics, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China
(Email: suoqin@yahoo.com)

Abstract: So far treatment of advanced neuroblastoma is still difficult, due to its high malignancy. Currently comprehensive therapies, including high-dose multi-drug chemotherapy, surgery, stem cell transplantation, radiation, biological therapy and immune therapy as well as target therapy dominant the treatment of this disease, and we hereby introduce the latest development of treatment protocols for this disease.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(2): 103-107]

Key words: Neuroblastoma; Chemotherapy; Immunotherapy; Child

神经母细胞瘤是儿童最常见的颅外实体瘤, 占有儿童肿瘤的8%~10%, 约8000个活产婴儿中有1例。在美国, 15岁以下儿童年发病率为9.4/百万, 据此推算我国每年新发病3000例左右。本病中位发病年龄22个月, 80%以上患者发生于5岁以内, 男女发病率之比为1.2:1^[1]。目前临床上将神经母细胞瘤分为低危组、中危组和高危组。低危组是指临床分期为1、2期, MYCN基因为单拷贝者。中危组指临床4S期(局限性原发肿瘤1或2期, 广泛转移仅限于肝脏、皮肤和/或骨髓)、MYCN基因为单拷贝; 或临床3期, Shimada良好型, MYCN单拷贝; 或临床4期, 年龄1岁以下, MYCN单拷贝。高危组是指临床4期, 年龄>1岁; 或临床3期, >1岁, Shimada预后不良型, MYCN基因扩增或者血清铁蛋白升高; 或临床3、4、4S期, 任何年龄+MYCN扩增;

或临床1、2期, 年龄>1岁+MYCN扩增者。根据上述分类, 55%神经母细胞瘤患者为低危或中危, 长期无病生存率>90%; 45%患者具有高危特征, 长期无病生存率10%以下。神经母细胞瘤预后不良的因素主要有: 临床3、4期; 年龄大于1岁; 血清铁蛋白>150 mg/L, 乳酸脱氢酶(LDH)>1500 IU/L, MYCN拷贝数>10, 神经元特异性烯醇化酶(NSE)>100 UG/L, DNA指数1, 染色体1p缺失或17q获得等。治疗失败者多见于治疗中病情进展(15%~20%)或临床完全缓解后复发(35%~45%), 疾病进展或复发的部位多见于原发部位、骨和骨髓, 除此还有10%~20%的患者对诱导治疗无效, 属于先天耐药者, 增加了治疗难度。

CCG(儿童癌症研究组)和POG(儿科肿瘤研究组)曾通过增加化疗强度、联合自体造血干细胞移植、加用顺式维甲酸维持治疗, 结合手术

[收稿日期] 2014-02-07

[作者简介] 唐锁勤, 男, 博士, 主任医师, 教授。

和局部放疗使得疗效有了明显的提高^[2]。COG（儿童肿瘤研究组）总结全美多中心随机对照研究（ $n=563$ ，均为IV期，高危组），采用马利兰加马法兰作为自体造血干细胞移植前的预处理方案，结果3年总生存率和无病生存率分别达到60%和49%，而对照组，即以卡铂、足叶乙甙和马法兰为预处理方案，分别为48%和33%^[2]，两组疗效存在明显差异，前者较好，这一进展被美国临床肿瘤学会评为2011年全美临床肿瘤领域十大进展之一^[3]。近年来随着转化医学研究的不断深入，免疫治疗得到了重视并进行了大量的临床研究，并取得了肯定的疗效，此外调节肿瘤细胞信号通路的制剂在神经母细胞瘤的治疗也得到了广泛的研究，如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）信号通路抑制剂等。本文就近几年国内外在神经母细胞瘤治疗上取得的进展做一阐述。

1 高危神经母细胞瘤的综合治疗

一般使用COG ANBL09P1方案，在确诊后开始诱导治疗。

1.1 诱导治疗

包括6个疗程，每个疗程持续3周。

1.1.1 第1疗程（1）环磷酰胺：剂量为 $400\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ [体重 $\leq 12\text{ kg}$ 者 $13.3\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]，每次静脉滴注15~30 min，每天1次，连用5 d，用药当天水化。（2）拓普替康：剂量 $1.2\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，静脉滴注30 min以上，每天1次，连用5 d。

1.1.2 第2疗程 同第1疗程。第22天开始，需中性粒细胞绝对值（ANC） $>0.75 \times 10^9/\text{L}$ ，血小板 $>75 \times 10^9/\text{L}$ 。此疗程结束后，在血象恢复过程中采集外周血干细胞。

化疗第2疗程末采集外周血用于移植而非化疗结束时采集外周血，是因为化疗强度大，骨髓抑制明显，6个疗程结束时外周血采集的干细胞数量可能不足，移植后很难造血重建。神经母细胞瘤是实体瘤，骨髓受累的程度比白血病轻且易清除，外周血肿瘤细胞污染的机会少。

1.1.3 第3疗程（1）顺铂：剂量 $50\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ [体重 $\leq 12\text{ kg}$ 者： $1.67\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]，静脉滴注1 h以上，连用4 d。（2）足叶乙甙：剂量为 $200\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ [体重 $\leq 12\text{ kg}$ 者： $6.67\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]，

静脉滴注1~2 h，连用3 d。

由于顺铂可损伤肾小管，故在使用时用甘露醇利尿加速其排泄，一般在顺铂使用前给予甘露醇 $8\text{ g}/\text{m}^2$ 静脉推注，顺铂使用后给予甘露醇 $7\text{ g}/\text{m}^2$ 持续静脉滴注6 h；除此还要注意顺铂对听力和神经系统的损害。

1.1.4 第4疗程（1）环磷酰胺：每剂 $2100\text{ mg}/\text{m}^2$ （若体重 $\leq 12\text{ kg}$ 则 $70\text{ mg}/\text{kg}$ ），第1、2天用，静脉滴注 $>6\text{ h}$ 。（2）长春新碱：每剂 $0.67\text{ mg}/\text{m}^2$ ，若体重 $\leq 12\text{ kg}$ 则 $0.022\text{ mg}/\text{kg}$ ，静脉推注，第1~3天用。（3）阿霉素：每剂 $25\text{ mg}/\text{m}^2$ ，体重 $\leq 12\text{ kg}$ 者 $0.83\text{ mg}/\text{kg}$ ，静脉滴注24 h以上，第1~3天用。

从过去使用的经验看，此方案对骨髓抑制明显，外周血白细胞可降低至 $0.1\sim 0.2 \times 10^9/\text{L}$ ，要注意感染的发生。

第4疗程后手术切除原发部位肿瘤^[4]。经过4个疗程的化疗，大部分病人肿瘤组织块没有明显的缩小，还不能完全切除肿瘤，即使这样也应该尽可能地切除，即使是部分切除。

1.1.5 第5疗程 同疗程3。

1.1.6 第6疗程（1） ^{131}I -MIBG^[5]：剂量 $18\text{ mCi}/\text{kg}$ （最大量 1200 mCi ），通过中央或外周静脉导管1.5~2 h输入，第1天用。（2）伊立替康：剂量 $50\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ （最大 100 mg ），静脉滴注90 min以上，第0~4天用，共用5 d。第1天伊立替康在 ^{131}I -MIBG输入后6~12 h输入。（3）头孢克肟：剂量 $8\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，-1 d~-6 d使用，预防肠道感染。

推荐在 ^{131}I -MIBG后13 d给予至少 $\text{CD}34^+$ 细胞 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以促进造血恢复。

为防辐射，服用碘化钾，第1天为负剂量 $6\text{ mg}/\text{kg}$ ，在 ^{131}I -MIBG输入前8~12 h给予，然后1~7 d，每次 $1\text{ mg}/\text{kg}$ ，Q4 h。 ^{131}I -MIBG治疗神经母细胞瘤SFDA没有批准，国内只有零星病例应用，基本没有开展。从国外应用情况看，比较安全，且疗效较好。国内从技术到设备开展此项治疗问题不大，应积极向国家FDA申报取得批准后开展。

1.2 巩固治疗

1.2.1 自体造血干细胞移植治疗 预处理方案采用马利兰和马法兰，具体如下。

-7 d，劳拉西洋或左乙拉西坦预防白消安静

脉注射后引起的癫痫。左乙拉西坦每剂 10 mg/kg, 每日 2 次, 口服 (最大剂量: 1000 mg)。

-7 d~ -2 d, 给予劳拉西泮 (0.02~0.05 mg/kg, 最大量 2 mg/剂), 白消安前 30 min 给药, 持续至最后一剂白消安后 24 h;

-6 d~ -3 d, 白消安静脉注射, 持续 2 h 以上, Q6 h × 16 剂, 体重 < 10 kg 者 0.8 mg/kg, > 10 kg 和 < 4 岁者 1 mg/kg;

-1 d, 马法兰 140 mg/m², 静脉注射, 至少在最后一剂白消安后 24 h 给药;

0 d, 回输自体造血干细胞, 至少在白消安输注后 24 h 回输。

CCG 资料显示在神经母细胞瘤自体骨髓移植与异基因骨髓移植其远期疗效是一致的。其原因是自体移植复发率高但移植相关并发症少, 异基因移植复发率低但移植相关并发症多。目前采用以马法兰为主的以单纯化疗为主的预处理方案, 不采用放疗, 移植的毒副作用可以控制在一定程度。

白消安联合环磷酰胺组成的 BuCy 方案是典型清髓性预处理方案, 在白血病的治疗中应用多年, 比较安全。将白消安与马法兰联合应用作为预处理方案化疗强度大, 可有效杀灭体内残留的神经母细胞瘤细胞, 过去未见报道。由于两个药物均为烷化剂, 且剂量大, 骨髓抑制比较明显, 应用时应格外小心, 避免因严重感染导致的死亡。需注意马法兰静脉注射剂 SFDA 尚未批准上市, 如果换用片剂, 由于剂量大, 消化道反应严重, 患儿难以耐受。解决的方法是鼓励生产企业报批或建议立法, 允许患者境外购买药品用于自身治疗。

过去对自体造血干细胞移植是否进行移植净化有争议, 最近 COG 多中心随机对照研究证实净化不能提高疗效, 改善预后^[6]。

1.2.2 局部放疗 在移植治疗血象恢复后进行放疗。原发部位已经切除及依据影像学诊断的神经母细胞瘤或术中发现的淋巴结转移已切除者剂量: 21.6 Gy; 原发部位有残留病变未切除者剂量: 36 Gy; 移植前即存在的转移灶: 21.6 Gy。此方案对放疗的使用比过去积极, 除了原发部位, 对转移部位也采用放疗, 以前只对原发部位进行放疗。

目前来我院治疗的患儿许多没有接受放疗, 原因主要是担心放疗对生长发育的影响, 加之年

龄小不太配合。笔者认为对放疗应正确看待, 不可过分夸大其副作用。IV 期神经母细胞瘤患儿最常见的复发部位为骨髓及原发部位, 过去已经证明放疗对减少原发部位的复发有重要作用, 只有在将来通过化疗和免疫等治疗取得很好的疗效情况下逐步减少放疗的使用。

1.2.3 维持治疗 采用顺式维甲酸治疗。研究发现 13- 顺式维甲酸在体外可以诱导神经细胞瘤细胞增殖分化为成熟细胞, 失去恶性细胞的特征; 临床研究也证实 13- 顺式维甲酸确实可以提高患儿长期生存率, 因此应用维甲酸来治疗造血干细胞移植后可能残留的神经母细胞瘤细胞。移植后 59 d 开始 13- 顺式维甲酸 160 mg/(m²·d), 分 2 次, 口服 14 d, 休息 14 d, 共 6 个月。停药后定期观察。

维持治疗阶段, 在应用 13- 顺式维甲酸的基础上联合应用 ch14.18 单克隆抗体 (一种抗肿瘤相关二唾液酸神经节苷酯 GD2 的单克隆抗体) 加 GM-CSF 或白介素 2 等取得了确定的疗效。ch14.18 单克隆抗体是一种嵌合抗体, 由鼠 IgG3b 14-18 可变区和人 IgG1-k 恒定区嵌合构建而成, I 期临床试验结果显示, 10 例神经母细胞瘤患儿接受 19 个疗程的 ch14.18 治疗, 剂量为每疗程 10~200 mg/m², 9 例可以评价的病例中 1 例获得部分缓解, 4 例有不同程度反应^[7]。另一组有关 ch14.18 的研究中每疗程采用剂量为 30~50 mg/(m²·d), 用 5 d, 9 例中 2 例获得完全缓解, 2 例获得部分缓解^[8]。ch14.18 的生物作用被证实可以介导补体依赖的细胞毒及抗体依赖性的细胞介导的细胞毒作用。其不良反应为疼痛、心动过速、高血压或低血压, 发热和荨麻疹, 其不良反应与剂量相关。由于 GM-CSF 可以增强 ch14.18 的 ADCC 作用, 因此 GM-CSF 被用来增强 ch14.18 的治疗作用。此外, IL-2 也可增强 ch14.18 的作用, 也可以作为配体使用。GM-CSF 有一定的免疫增强作用。诱导治疗和干细胞移植有效的高危神经母细胞瘤病人 226 例, 以 1:1 的比例被随机分配接受标准治疗 (6 个周期的异维 a 酸) 或免疫治疗 (6 个周期的异维 a 酸和 5 个伴随周期的 ch14.18, 并交替联合使用 GM-CSF 与白介素 -2)。随访时间中位数为 2.1 年, 在无事件生存率 (2 年时为 66% ± 5% vs 46% ± 5%, P=0.01) 和总生存率 (2 年时为 86% ± 4% vs 75% ± 5%, P=0.02, 没有对中期分析进行校正) 方面, 免疫治疗优于标准治疗^[9]。

下面介绍维甲酸治疗期间联合应用单克隆抗体和细胞因子的具体方案。6个疗程13-顺式维甲酸治疗中,前5个疗程同时给予免疫治疗,其中1、3、5疗程同时给予ch14.18单克隆抗体和GM-CSF,2、4疗程中给予ch14.18单克隆抗体和IL-2。

(1) 疗程1,共25d。ch14.18:每次25 mg/m²,静脉滴注10h以上,第3~6天用。开始应缓慢滴注,无反应后再适当加快速度。在GM-CSF应用后1h开始。GM-CSF:每次250 μg/m²,皮下或静脉注射2h以上,第0~13天用。13-顺式维甲酸:每次80 mg/m²,每天两次;体重>12 kg者每次2.67 mg/kg,每天两次。第11~24天用药。

(2) 疗程2和4:共32d,疗程1的第24天作为本疗程第0天。IL-2:300百万单位/(m²·d),第0~3天用,450百万单位/(m²·d),第7~10天用。ch14.18:每次25 mg/m²,静脉滴注10h以上,第7~10天用。13-顺式维甲酸:每次80 mg/m²,每天两次(体重>12 kg者);每次2.67 mg/kg,每天两次(≤12 kg体重)。第14~27天用药。ch14.18与GM-CSF或IL-2应使用不同的静脉通道滴入,不可共用通道滴入。

(3) 疗程3和5:均持续24d。除13-顺式维甲酸用药时间为10~23d外,余同疗程1。

(4) 疗程6:28d。13-顺式维甲酸:体重>12 kg者每次80 mg/m²,每天两次;体重≤12 kg者每次2.67 mg/kg,每天两次。第14~27天用药。

2 难治及复发高危神经母细胞瘤的治疗

难治及复发神经母细胞瘤的治疗不能依靠无限增加化疗剂量和延长疗程,必须寻找新的途径。研究发现调控瘤细胞信号传导通路可以抑制神经母细胞瘤的增殖与分化并取得临床疗效^[10]。mTOn通道在蛋白合成的调控中发挥重要作用,而它在多种人类癌症中被激活,包括神经母细胞瘤。mTOn通路将从营养分子、能量状态以及生长因子传来的信号整合在一起,调控一系列生命过程,包括自我吞噬、核糖体的生物组合和代谢等。在神经母细胞瘤应用的mTOn信号通路抑制剂是替西罗莫司(temsirolimus)。

2.1 入组条件

任何年龄,病理诊断为神经母细胞瘤或节细胞神经母细胞瘤,尿香草扁桃酸(VMA)升高;经过包括烷化剂和铂类药物强烈化疗而复发,或经过至少4疗程强烈化疗而判断为原发耐药或难治的患者;CT或MRI检查证实存在1cm以上的病变或MIBG检查发现至少有一个部位存在阳性摄取;或有明显肿物但MIBG摄取未增加而病理活检有病变者。

2.2 治疗方案

包括A方案(替莫唑胺+伊立替康+替西罗莫司)和B方案(替莫唑胺+伊立替康+ch14.18+GM-CSF),见表1。21d为一疗程,最多可用17个疗程(1年左右),疗程2、4、6及以后每4个疗程评估一次治疗效果。

表1 难治及复发高危神经母细胞瘤的治疗方案

方案	药物	剂量	给药途径	给药次数	给药时间
A方案	替莫唑胺	100 mg/m ² (≥0.5 m ²); 3.3 mg/kg(<0.5 m ²)	口服	每日1次	第1~5天
	伊立替康	50 mg/m ²	静脉滴注90 min以上	每日1次	第1~5天
	替西罗莫司	35 mg/m ²	静脉滴注30 min以上	每日1次 (第1天在伊立替康后8 h内使用)	第1、8天
B方案	替莫唑胺	100 mg/m ² (≥0.5 m ²); 3.3 mg/kg(<0.5 m ²)	口服	每日1次	第1~5天
	伊立替康	50 mg/m ²	静脉滴注90 min以上	每日1次 (至少在替莫唑胺后1 h使用)	第1~5天
	ch14.18	25 mg/m ^{2#}	静脉滴注10 h以上	每日1次	第2~5天
	GM-CSF	250 μg/m ²	皮下注射或静脉射2 h以上	每日1次	第6~12天

注:#示根据产品来源不同剂量可能不同。

2.3 其他治疗方法

2.3.1 小分子间变性淋巴瘤激酶抑制剂 酪氨酸激酶受体存在于细胞膜,对细胞的正常增殖分化发挥重要作用,当其过度表达或活化时细胞增殖将不受正常调控。酪氨酸激酶介导的信号转导与肿瘤的发生发展密切相关,抑制该受体活性可以有效抑制肿瘤生长。间变性淋巴瘤激酶(ALK)是酪氨酸激酶受体,有资料显示 ALK 突变在遗传性神经母细胞瘤和一些高危神经母细胞瘤的发病中发挥重要作用,临床前研究证实了突变的 ALK 在神经母细胞瘤中的致癌作用及 ALK RNA 抑制剂作为靶向治疗的可靠性。PF-02341066 是一种小分子 ALK 抑制剂,临床前研究显示它可抑制多种瘤细胞增殖或浸润,导致细胞凋亡,抑制血管生成。它作为靶向治疗在成人已广泛应用,如索拉非尼用于肾细胞癌,拉帕替尼用于晚期乳腺癌等。美国 COG 在 2009 年 9 月开始对难治性实体瘤进行 I/II 期临床试验,其中包括难治性或复发的神经母细胞瘤,治疗方案为每日用药,连用 28 d,取得了一定疗效。

2.3.2 新的制剂 (1) Fenretinide: 是一种新的细胞毒性类维生素 A 制剂,是人工合成的全反式维甲酸衍生物,能引起神经母细胞瘤细胞凋亡和坏死,在体外对神经母细胞瘤有高度毒性,包括对维甲酸耐药的细胞系。(2) Safingol: 为特异性蛋白激酶 C 抑制剂,体外实验表明, Safingol 对神经母细胞瘤生长有一定抑制作用。(3) 丁硫氨酸亚砷胺(BSO): 可选择性抑制谷胱甘肽合成酶,降低瘤细胞内谷胱甘肽浓度,增强烷化剂对细胞的毒性。

3 结语

由于神经母细胞瘤恶性程度高,治疗强度大,治疗相关的长期副作用也不能忽视,1994~2007 年间经过强烈化疗、手术、放疗及造血干细胞移植治疗、平均随访 6.1 年的长期生存者 51 例,治疗对生长发育、内分泌功能(糖尿病、甲状腺功能低下、卵巢功能不足等)的影响不容忽视^[11],这增加了神经母细胞瘤的治疗难度。

高危神经母细胞瘤的治疗目前仍然十分困难,

主要原因是瘤细胞恶性程度高,耐药情况严重,且容易发生转移。未来发展的方向可能是信号通路调控及靶向治疗^[8]。应建立肿瘤标本库,积累难治病例的标本,将这些标本拿到实验室进行系统研究,从中找出规律,发展新的治疗方法。

[参 考 文 献]

- [1] Mattano LA Jr, Moss TJ, Emerson SG. Sensitive detection of rare circulating neuroblastoma cells by the reverse transcriptase-polymerase chain reaction[J]. *Cancer Res*, 1992, 52(17): 4701-4705.
- [2] Stram DO, Matthay KK, O'Leary M, et al. Consolidation chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation versus continued chemotherapy for metastatic neuroblastoma: a report of two concurrent Children's Cancer Group studies[J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(9): 2417-2426.
- [3] Vogelzang NJ, Benowitz SI, Adams S, et al. Clinical cancer advances 2011: Annual Report on Progress Against Cancer from the American Society of Clinical Oncology[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(1): 88-109.
- [4] Castel V, Tovar JA, Costa E, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma[J]. *J Pediatr Surg*, 2002, 37(11): 1574-1578.
- [5] Wilson JS, Gains JE, Moroz V, et al. A systematic review of 131I-meta iodobenzylguanidine molecular radiotherapy for neuroblastoma[J]. *Eur J Cancer*, 2013. doi: 10.1016/j.ejca.2013.11.016. [Epub ahead of print].
- [6] Kreissman SG, Seeger RC, Matthay KK, et al. Purged versus non-purged peripheral blood stem-cell transplantation for high-risk neuroblastoma (COG A3973): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): 999-1008.
- [7] Yu AL, Uttenreuther-Fischer MM, Huang CS, et al. Phase I trial of a human-mouse chimeric anti-disialoganglioside monoclonal antibody ch14.18 in patients with refractory neuroblastoma and osteosarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(6): 2169-2180.
- [8] Handgretinger R, Anderson K, Lang P, et al. A phase I study of human/mouse chimeric antiganglioside GD2 antibody ch14.18 in patients with neuroblastoma[J]. *Eur J Cancer*, 1995, 31A(2): 261-267.
- [9] Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(14): 1324-1334.
- [10] Morgenstern DA, Baruchel S, Irwin MS. Current and future strategies for relapsed neuroblastoma: challenges on the road to precision therapy[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2013, 35(5): 337-347.
- [11] Cohen LE, Gordon JH, Popovsky EY, et al. Late effects in children treated with intensive multimodal therapy for high-risk neuroblastoma: High incidence of endocrine and growth problems[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014. doi: 10.1038/bmt.2013.218. [Epub ahead of print].

(本文编辑: 邓芳明)