

· 综述 ·

组蛋白去乙酰化酶抑制剂在肾细胞癌治疗中的研究进展

付洋, 孔垂泽

(中国医科大学附属第一医院泌尿外科, 辽宁沈阳 110001)

摘要:组蛋白去乙酰化酶(HDACs)参与肿瘤的发生与发展,并被证实与肾细胞癌(RCC)密切相关。当前,以HDACs为靶点的组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACIs)已成为一种新型药物应用于RCC的治疗,临床前实验表明HDACIs与多种药物联合作用具有强大的抗RCC效应,多项I/II期临床实验也初步证明了联合用药方案治疗RCC的有效性及安全性。本文对HDACIs在RCC治疗的研究进展进行综述。

关键词:肾细胞癌;组蛋白去乙酰化酶;组蛋白去乙酰化酶抑制剂

中图分类号:R737.11

文献标志码:R

DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2020.03.018

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC),简称肾癌,起源于肾实质,占肾原发性肿瘤的80%~85%^[1],在我国泌尿系统肿瘤中发病率仅次于膀胱癌,位居第二。根据组织来源的不同,RCC的常规分类包括透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)、乳头状肾细胞癌、嫌色细胞性肾细胞癌、嗜酸细胞瘤、集合管癌和肾髓质癌等,其中透明细胞癌最为多见,占RCC病例的70%~75%^[2]。RCC的主要治疗方式为早期手术切除,晚期采用以内科治疗为主的综合治疗。随着对RCC分子生物学和基因组学的理解进一步加深,治疗方式也发生了改变^[3]。研究发现,DNA甲基化、微小RNA(microRNA, miRNA)失调和组蛋白修饰酶突变这些表观遗传调节机制的异常与RCC密切相关^[4]。目前,肿瘤的表观遗传治疗成为热点,许多靶向治疗药物被开发,本文重点关注以参与组蛋白修饰的组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)为靶点的组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACIs),总结近年研究成果,综述其进展。

1 HDACs简介

1.1 HDACs家族 HDACs基于其氨基酸序列被分为4大类^[5]:Class I包括HDAC1、2、3、8,主要位于细胞核内;Class II包括HDAC4、5、6、7、9、10,其中HDAC4、5、7、9属于II a亚型、主要在细胞核和细胞质之间穿梭,HDAC6、10属于II b亚型、主要定位在细胞质;Class III包括Sirt1-7;Class IV仅包括HDAC11,主要定位于细胞核。其中Class I、II、IV为Zn²⁺依赖性,Class III为NAD⁺依赖性^[6]。

HDACs家族主要功能是催化组蛋白^[7]与非组蛋白^[8]的去乙酰化,抑制其转录活性。HDACs的异常表达,可诱导肿瘤细胞的增殖、浸润和转移等,促进肿瘤发生与演进。

1.2 HDACs与RCC RAMAKRISHNAN等^[9]研究61例ccRCC组织及相应的正常组织中HDACs的表达,发现I类(HDAC1、2、3)表达在ccRCC组织中升高,II类(HDAC4、5)在大多数ccRCC组织中下降,但HDAC6在一小部分ccRCC组织中过度表达,敲除HDAC1后细胞增殖和侵袭能力减弱,过表达HDAC6后则增强。同时DERE等^[10]指出ccRCC的重要标志是失去初级纤毛,这种关键细胞器的丢失与ccRCC中HDAC6活性增加有关。FAN等^[11]检测145例RCC组织与相应正常组织中的HDAC10表达,发现RCC组织中HDAC10的表达明显下降,并且降低HDAC10表达能显著促进细胞的增殖和侵袭。JEH等^[12]检测102例RCC患者中Sirt表达,发现RCC中Sirt1、Sirt3和Sirt6为低表达,而其他Sirt蛋白的表达无显著差异,并且Sirt3高表达存活率更高。

2 HDACIs

2.1 HDACIs简介 HDACs的异常表达与肿瘤关系密切,因此可以将其作为潜在的治疗靶点。根据化学结构式的不同,HDACIs可分为5大类:异羟肟酸(异羟肟酸酯)、短链脂肪(脂肪族)酸、苯甲酰胺、环状四肽和Sirt抑制剂^[13]。由于经典HDACs活性具有Zn²⁺依赖性,HDACIs可与HDACs活性位点的Zn²⁺离子结合,干扰HDACs的活性并抑制其功能^[5],在体内产生诱导细胞周期停滞、自噬和凋亡以及抑制血管生成的抗肿瘤作用^[14]。当前,美国食品药品监督管理局批准伏立诺他(SAHA, Vorinostat)、罗米地辛(Romidepsin)、贝利司他(Belinostat)、帕比司他(Panobinostat)用于皮肤T细胞淋巴瘤

收稿日期:2019-02-02 修回日期:2019-03-15

基金项目:沈阳市科技计划项目(No. 17-230-9-08)

通信作者:孔垂泽,教授、博士生导师,主任医师。

E-mail: Xiaoxiao1998@21cn.com

作者简介:付洋,硕士在读,研究方向:泌尿系统肿瘤的基础与临床研究。E-mail: Fysss01@163.com

(CTCL)、外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 以及多发性骨髓瘤的治疗^[15]。

2.2 HDACIs 与 RCC FALEIRO 等^[16] 指出未来泌尿系统肿瘤治疗中表观遗传修饰药物将发挥重要作用, 而 HDACIs 则是最常用的表观遗传治疗药物。针对 RCC 的相关研究发现, HDACIs 与多种药物的联合应用可表现出强大的抗肿瘤活性。

2.2.1 临床前研究 XI 等^[17] 研究了 HDACI 丙戊酸 (valproic acid, VPA) 联合 DNA 甲基化抑制剂 5-氮杂-2'-脱氧胞苷 (5-Aza-2'-deoxycytidine, 5-Aza) 的抗肿瘤活性, 结果发现 VPA 和 5-Aza 可单独抑制 RCC 细胞系 786-O 和 769-P 的增殖, 而两者联合作用使抗增殖作用更明显, 并同时促进细胞凋亡和诱导细胞周期停滞。WU 等^[18] 研究指出 miR-492 能够抑制细胞增殖和侵袭, 促进细胞凋亡和粘附, HDACI 4-苯基丁酸 (4-phenylbutyric acid, PBA) 与 5-Aza 联合用药会导致 RCC 细胞系 786-O、ACHN 中的 miR-492 表达水平高于单独用药组和对照组。

OKUBO 等^[19] 研究帕比司他联合人类免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂奈非那韦 (Nelfinavir) 对 RCC 的作用, 发现在 RCC 细胞系 786-O、769-P、caki 中运用帕比司他联合奈非那韦能显著抑制细胞增殖并促进凋亡, 利用 caki 细胞系进行小鼠异种移植, 结果帕比司他联合奈非那韦可显著抑制肿瘤生长, 两者联合用药的抗肿瘤机制为协同诱导内质网 (endoplasmic reticulum stress, ER) 应激和细胞凋亡, 此外联合用药可增加腺苷酸激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 的表达, 使帕比司他单独应用产生的哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of

rapamycin, mTOR) 通路活化作用减弱, 该通路会促进细胞增殖, 减弱帕比司他的抗癌活性, 具体见图 1。据 ISONO 等^[20] 研究, 贝利司他联合另一种人类免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂利托那韦 (Ritonavir) 可明显抑制 RCC 细胞系增殖, 主要机制是联合用药可协同抑制热休克蛋白 90 (Heat Shock Protein 90, HSP90), 增加细胞中未折叠的蛋白质积累, 由此导致的 ER 应激对肿瘤细胞有毒性作用, 具体见图 2, 这与 SATO 等^[21] 研究帕比司他与蛋白酶体抑制剂硼替佐米 (Bortezomib) 联合作用对 RCC 细胞生长抑制的机制相同。SATO 等^[22] 的另一篇研究认为帕比司他是细胞色素 P4503A4 (CYP3A4) 的底物之一, 而利托那韦是 CYP3A4 抑制剂, 通过抑制其降解来增加帕比司他在 RCC 细胞内的积累。

在其他的一些研究中, HDACIs 联合程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 抑制剂^[23]、受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 抑制剂^[24]、5-氟尿嘧啶^[25] 均可大幅度抑制 RCC 细胞增殖, 联合用药效果明显优于单独用药。PARK 等^[26] 研究了新型 HDACI N-羟基-7-(2-萘硫基) 庚酰胺 [N-hydroxy-7-(2-naphthylthio) heptonomide, HNMA] 对 RCC 细胞系的作用, 发现与两种传统的 HDACI 曲古菌素 A (trichostatin A, TSA) 和 SAHA 相比, HNMA 抑制 RCC 细胞增殖和促凋亡能力更强。而 JUENGEL 等^[27] 发现在对 mTOR 抑制剂依维莫司 (Everolimus) 耐药的 RCC 细胞系中, 应用 VPA 后则抵消了 RCC 细胞系的依维莫司抗性, 主要机制则是减少了周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin-dependent kinases 2, cdk2)/细胞周期蛋白 A (cyclin A) 的表达。

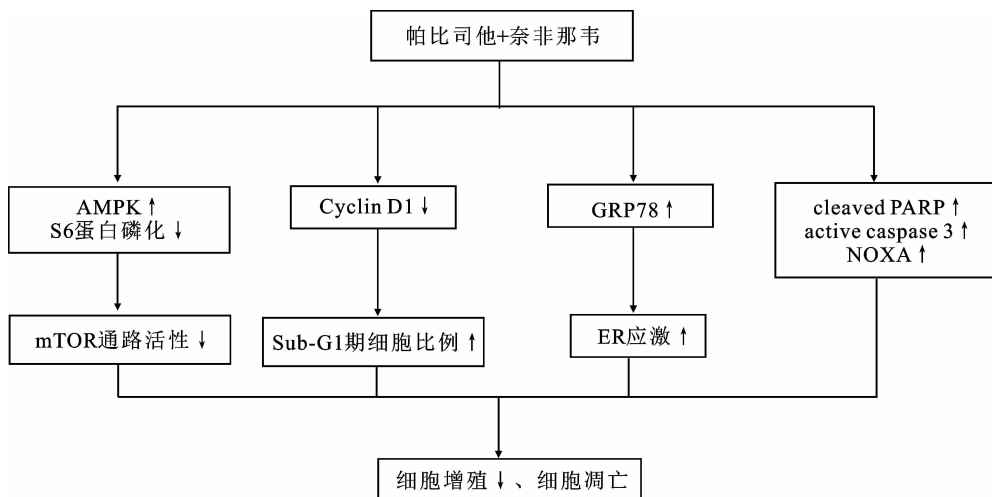


图 1 帕比司他联合奈非那韦抗 RCC 机制

AMPK: 腺苷酸激活蛋白激酶; mTOR: 哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白; GRP78: 葡萄糖调节蛋白 78; Cyclin D1: 细胞周期蛋白 D1; cleaved PARP: 降解血清聚腺苷酸二磷酸核糖聚合酶; active caspase 3: 活化半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3; GRP78 为 ER 应激标记物, cleaved PARP、active caspase 3 和 NOXA 均为促凋亡相关蛋白。

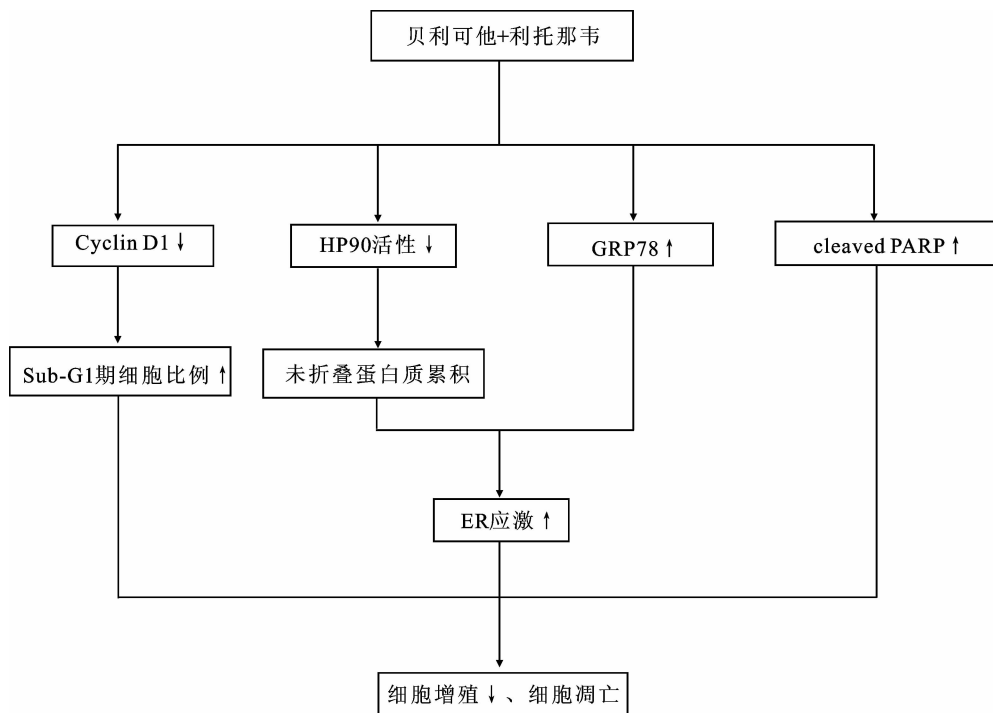


图2 阿贝司他联合利托那韦抗RCC机制

HP90:热休克蛋白90;GRP78:葡萄糖调节蛋白78;Cyclin D1:细胞周期蛋白D1;cleaved PARP:降解血清聚腺苷酸二磷酸核糖聚合酶;GRP78为ER应激标记物,cleaved PARP为促凋亡相关蛋白。

2.2.2 临床研究 HDACIs 临床治疗 RCC 临床实验进展见表1。

PILI等^[28]进行了HDACI恩替司他(Entinostat)与高剂量白细胞介素2(Interleukin 2, IL-2)联合治疗转移性ccRCC患者的临床研究,该研究共入组41例患者,病理为ccRCC并确认转移,中位随访时间为21.9个月,结果12例部分缓解(partial response, PR),3例完全缓解(complete response, CR),18例疾病稳定(stable disease, SD),客观反应率(objective response rate, ORR)为37%,中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为13.8个月,中位总生存期(median overall survival, mOS)为65.3个月,最常见3/4级不良反应为低磷血症(16%)、淋巴细胞减少(15%)和低钙血症(7%),表明恩替司他与高剂量IL2联合应用在ccRCC患者中具有良好的临床活性和安全性。

研究报道,靶向抑制ccRCC患者中的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可以抑制肿瘤中血管生成^[29]。而HDACIs也可以通过抑制缺氧诱导因子家族(hypoxia-inducible factors, HIFs)表达而产生相同作用^[30]。PILI等^[31]对伏立诺他联合VEGF阻滞剂贝伐珠单抗(bevacizumab)在先前用不同药物治疗的转移性ccRCC患者中的安全性和有效性进行了评估,最终入组33例患者,5例PR,1例CR,19例SD,ORR为18%,

mPFS与mOS分别为5.7个月和13.9个月,6个月PFS率与6个月OS率分别为48.6%和83.8%,最常见不良反应为乏力(1级,61%)、恶心(48%)、疼痛(48%)、贫血(45%)和腹泻(36%),3/4级不良反应率为6%,分别为血小板减少症、血栓栓塞与乏力(4级),以上数据证明两者联合应用临床耐受性相对较好,但临床效果还需进一步探究。AGGARWAL等^[32]对HDACI阿贝司他(Abexinostat)联合VEGF抑制剂帕唑帕尼(Pazopanib)应用于晚期难治性实体瘤患者的I期临床实验中,纳入22例RCC患者,ORR为27%,并在1例帕唑帕尼难治性RCC患者中持续性的肿瘤消退。

ZIBELMAN等^[33]进行了mTOR抑制剂Ridaforolimus与伏立诺他联合应用的I期临床实验,纳入15例肿瘤转移患者,其中有13例RCC患者,结果是4例SD,9例RCC患者PFS>16周,这些数据为治疗转移性RCC患者提供了有效的初步证据。

此外,CAREW^[34]指出HDACIs诱导的自噬显著降低了其抗肿瘤活性。于是该团队^[35]进行了伏立诺他联合自噬抑制剂羟氯喹(hydroxychloroquine)治疗晚期实体瘤的I期临床实验,结果发现唯一1例晚期难治性RCC患者产生PR,并超过50个治疗周期。初步证明抑制自噬可以作为提高HDAC抑制剂功效与治疗晚期难治性RCC的新方法。

表 1 HDACIs 临床治疗 RCC 临床实验进展

临床实验 (分期)	年份	RCC 病例数	用药方案	有效性	不良反应
PILI(I/II)	2017	41	恩替司他联合 高剂量 IL-2	12 PR, 3 CR, 18 SD; ORR 37%; mPFS 13.8 个月; mOS 65.3 个月	最常见 3/4 级不良反应: 低磷血症 (16%); 淋巴细胞减少(15%); 低钙 血症(7%)
PILI(I/II)	2017	33	伏立诺他联合 贝伐珠单抗	5 PR, 1 CR, 19 SD; ORR 18%; mPFS 5.7 个月; mOS 13.9 个月; 6 月 PFS 率 48.6%; 6 月 OS 率 83.8%	最常见不良反应: 乏力(1 级, 61%); 恶心(48%); 疼痛(48%); 贫 血(45%); 腹泻(36%); 血肌酐升高 (1 级, 36%); 3/4 级不良反应(6%): 血小板减 少; 血栓栓塞; 乏力(4 级)。
AGGARWAL(I)	2017	22	阿贝司他联合 帕唑帕尼	ORR 27%	—
ZIBELMAN(I)	2015	13	伏立诺他联合 Ridaforolimus	4 SD; 9 例 RCC 患者 PFS > 16 周	—
MAHALINGAM(I)	2015	1	伏立诺他联合 羟氯喹	1 PR	—

PR: 部分缓解; CR: 完全缓解; SD: 疾病稳定; ORR: 客观缓解率; mPFS: 中位无进展生存时间; mOS: 中位总生存时间; IL-2: 白细胞介素 2。

3 总结与展望

近年来,随着 HDACs 在 RCC 中的研究不断深入,利用 HDACIs 进行 RCC 的表观遗传治疗已获得广泛关注。在 HDACIs 抗 RCC 的治疗中,临床前实验均取得了满意的结果,临床实验虽然初步证明了 HDACIs 治疗 RCC 的有效性和安全性,但是缺乏更多的临床研究资料来进一步完善 HDACIs 在治疗 RCC 患者时的用法用量、禁忌证以及不良反应等。同时由于 HDACs 对 RCC 作用的复杂性,广泛 HDACIs 可能在 RCC 中发挥致癌与抑癌的双重作用,因此深入探索 HDACs 在 RCC 中作用机制,开发选择性 HDACIs 以及优化联合用药策略将成为未来研究的重点。

参考文献:

- [1] GARFIELD K, LAGRANGE CA. Cancer, renal cell[EB/OL]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing LLC, (2019-01-01). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=29261992&query_hl=1.
- [2] SHUCH B, AMIN A, ARMSTRONG AJ, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: Distilling therapeutic opportunities from biologic complexity[J]. Eur Urol, 2015, 67(1): 85-97.
- [3] JONASCH E, GAO J, RATHMELL WK. Renal cell carcinoma[J]. BMJ, 2014, 349: 4797.
- [4] MORRIS M R, LATIF F. The epigenetic landscape of renal cancer[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(1): 47-60.
- [5] LI Y, SETO E. HDACs and HDAC Inhibitors in Cancer Development and Therapy[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2016, 6(10): a26831.
- [6] OH B R, SUH D, BAE D, et al. Therapeutic effect of a novel histone deacetylase 6 inhibitor, CKD-L, on collagen-induced arthritis in vivo and regulatory T cells in rheumatoid arthritis in vitro[J]. Arthritis Res & Therap, 2017, 19(1): 110-112.
- [7] TSILIMIGRAS D I, NTANASIS-STATHOPOULOS I, MORIS D, et al. Histone deacetylase inhibitors in hepatocellular carcinoma: A therapeutic perspective[J]. Surg Oncol, 2018, 27(4): 611-618.
- [8] ROSIK L, NIEGISCHE G, FISCHER U, et al. Limited efficacy of specific HDAC6 inhibition in urothelial cancer cells[J]. Cancer Biol & Therap, 2014, 15(6): 742-757.
- [9] RAMAKRISHNAN S, KU S, CIAMPORCERO E, et al. HDAC 1 and 6 modulate cell invasion and migration in clear cell renal cell carcinoma[J]. BMC cancer, 2016, 16(1): 617.
- [10] DERE R, PERKINS A L, BAWA-KHALFE T, et al. Beta-catenin links von hippel-lindau to aurora kinase A and loss of primary cilia in renal cell carcinoma[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(3): 553-564.
- [11] FAN W, HUANG J, XIAO H. Histone deacetylase 10 suppresses proliferation and invasion by inhibiting the phosphorylation of beta-catenin and serves as an independent prognostic factor for human clear cell renal cell carcinoma[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(3): 3734-3742.
- [12] JEH S U, PARK J J, LEE J S, et al. Differential expression of the

- sirtuin family in renal cell carcinoma: Aspects of carcinogenesis and prognostic significance[J]. *Urol Oncol*, 2017, 35(12): 675-679.
- [13] ECKSCHLAGER T, PLCH J, STIBOROVA M, et al. Histone deacetylase inhibitors as anticancer drugs[J]. *Int J Molec Sci*, 2017, 18(7): 1414.
- [14] SINGH A, BISHAYEE A, PANDEY A. Targeting histone deacetylases with natural and synthetic agents: An emerging anticancer strategy[J]. *Nutrients*, 2018, 10(6): 731.
- [15] SURAWEERA A, O'BYRNE KJ, RICHARD DJ. Combination therapy with histone deacetylase inhibitors (HDACi) for the treatment of cancer: Achieving the full therapeutic potential of HDACi[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 92.
- [16] FALEIRO I, LEAO R, BINNIE A, et al. Epigenetic therapy in urologic cancers: an update on clinical trials[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 12484-12500.
- [17] XI W, CHEN X, SUN J, et al. Combined Treatment with valproic acid and 5-Aza-2'-deoxycytidine synergistically inhibits human clear cell renal cell carcinoma growth and migration[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 1034-1043.
- [18] WU A, WU K, LI M, et al. Upregulation of microRNA-492 induced by epigenetic drug treatment inhibits the malignant phenotype of clear cell renal cell carcinoma in vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 1413-1420.
- [19] OKUBO K, ISONO M, ASANO T, et al. Panobinostat and nelfinavir inhibit renal cancer growth by inducing endoplasmic reticulum stress[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(10): 5615-5626.
- [20] ISONO M, SATO A, OKUBO K, et al. Ritonavir interacts with Belinostat to cause endoplasmic reticulum stress and histone acetylation in renal cancer cells[J]. *Oncol Res*, 2016, 24(5): 327-335.
- [21] SATO A, ASANO T, ISONO M, et al. Panobinostat synergizes with bortezomib to induce endoplasmic reticulum stress and ubiquitinated protein accumulation in renal cancer cells[J]. *BMC Urol*, 2014, 14: 71.
- [22] SATO A, ASANO T, ISONO M, et al. Ritonavir acts synergistically with panobinostat to enhance histone acetylation and inhibit renal cancer growth[J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(6): 1016-1022.
- [23] ORILLION A, HASHIMOTO A, DAMAYANTI N, et al. Entinostat neutralizes myeloid-derived suppressor cells and enhances the antitumor effect of PD-1 inhibition in murine models of lung and renal cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(17): 5187-5201.
- [24] SATO H, UZU M, KASHIBA T, et al. Sodium butyrate enhances the growth inhibitory effect of sunitinib in human renal cell carcinoma cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1): 937-943.
- [25] KIM M J, LEE J S, PARK S E, et al. Combination treatment of renal cell carcinoma with belinostat and 5-fluorouracil: a role for oxidative stress induced DNA damage and HSP90 regulated thymidine synthase[J]. *J Urol*, 2015, 193(5): 1660-1668.
- [26] PARK K C, HEO J H, JEON J Y, et al. The novel histone deacetylase inhibitor, N-hydroxy-7-(2-naphthylthio) heptanamide, exhibits potent antitumor activity due to cytochrome-c-release-mediated apoptosis in renal cell carcinoma cells[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 19.
- [27] JUENGEL E, NOWAZ S, MAKAREVI J, et al. HDAC-inhibition counteracts everolimus resistance in renal cell carcinoma in vitro by diminishing cdk2 and cyclin A[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 152.
- [28] PILI R, QUINN D I, HAMMERS H J, et al. Immunomodulation by entinostat in renal cell carcinoma patients receiving high-dose interleukin 2: A multicenter, single-arm, phase I / II trial (NCI-CTEP# 7870)[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(23): 7199-7208.
- [29] MITTAL K, RINI B. Kidney cancer in 2012: new frontiers in kidney cancer research[J]. *Nat Rev Urol*, 2013, 10(2): 70-72.
- [30] QIAN D Z, KACHHAP S K, COLLIS S J, et al. Class II histone deacetylases are associated with VHL-independent regulation of hypoxia-inducible factor 1 alpha[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(17): 8814-8821.
- [31] PILI R, LIU G, CHINTALA S, et al. Combination of the histone deacetylase inhibitor vorinostat with bevacizumab in patients with clear-cell renal cell carcinoma: A multicentre, single-arm phase I / II clinical trial[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(7): 874-883.
- [32] AGGARWAL R, THOMAS S, PAWLOWSKA N, et al. Inhibiting histone deacetylase as a means to reverse resistance to angiogenesis inhibitors: Phase I study of abexinostat plus pazopanib in advanced solid tumor malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(11): 1231-1239.
- [33] ZIBELMAN M, WONG Y N, DEVARAJAN K, et al. Phase I study of the mTOR inhibitor ridaforolimus and the HDAC inhibitor vorinostat in advanced renal cell carcinoma and other solid tumors[J]. *Invest New Drugs*, 2015, 33(5): 1040-1047.
- [34] CAREW J S, MEDINA E C, ESQUIVEL J N, et al. Autophagy inhibition enhances vorinostat-induced apoptosis via ubiquitinated protein accumulation[J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(10): 2448-2459.
- [35] MAHALINGAM D, MITA M, SARANTOPOULOS J, et al. Combined autophagy and HDAC inhibition: a phase I safety, tolerability, pharmacokinetic, and pharmacodynamic analysis of hydroxychloroquine in combination with the HDAC inhibitor vorinostat in patients with advanced solid tumors[J]. *Autophagy*, 2014, 10(8): 1403-1414.

(编辑 魏毛毛)