

## • 综述 •

# 肿瘤患者个体化治疗药物筛选技术研究进展

伍晓晓 刘美佑 彭莉 程梁华 王番 王婧雯 贾艳艳

(中国人民解放军空军军医大学第一附属医院药剂科,陕西 西安 710000)

**[摘要]** 目前,我国肿瘤发病率逐年攀升,每年新发肿瘤患者数目已居世界首位。现今肿瘤常规治疗方法为手术联合放化疗、靶向治疗和免疫治疗,但不同肿瘤患者对化疗药物敏感性存在巨大差异,故通过体外药物敏感性筛选技术筛选患者最为敏感的药物,从而指导患者个体化用药尤为重要。目前肿瘤患者个体化用药筛选技术较多,每项技术各有优缺点,本文对常用的几种技术的应用进行综述,为肿瘤患者个体化用药技术的筛选提供参考。

**[关键词]** 肿瘤;药物筛选试验;抗肿瘤;基因组测序;类器官;异种移植模型抗肿瘤试验;精准医学;疾病模型;动物;综述

[中图分类号] R730.5;R965.1

[文献标志码] A

**RESEARCH PROGRESS IN INDIVIDUALIZED DRUG SCREENING TECHNOLOGY FOR PATIENTS WITH TUMORS** WU Xiaoxiao, LIU Meiyu, PENG Li, CHENG Lianghua, WANG Fan, WANG Jingwen, JIA Yanyan (Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University of Chinese People's Liberation Army, Xi'an 710000, China)

**[ABSTRACT]** In China, the incidence of tumors is increasing year by year, with the number of patients with new tumors ranking first in the world. Currently, tumors are usually treated with surgery combined with radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy, or immunotherapy. However, individuals with tumors vary substantially in response to chemotherapeutic drugs. Therefore, selecting the drugs that patients are most sensitive to through the in vitro drug sensitivity screening technology is of great importance to guide personalized drug treatment of patients with tumors. Currently, there are various techniques for personalized anti-tumor drug screening, each with its own advantages and disadvantages. This article reviews the application progress on several commonly used techniques, with the aim to provide a reference for the selection of personalized anti-tumor drug screening technology.

**[KEY WORDS]** Neoplasms; Drug screening assays, antitumor; Genome sequencing; Organoids; Xenograft model antitumor assays; Precision medicine; Disease models, animal; Review

2021 年 1 月《临床医师癌症杂志》发表的最新全球癌症统计报告中指出,2020 年中国癌症新发病例 4 568 754 例,死亡病例 3 002 899 例,约占该年全球癌症发病和死亡总数的 23.7% 和 30.2%<sup>[1]</sup>。目前癌症治疗方案包括传统的手术治疗、放射治疗、化学治疗和近年来发展迅速的靶向治疗、免疫治疗等新型治疗方式<sup>[2]</sup>。由于不同肿瘤组织生物学特征不同,对化疗药物敏感性也存在巨大个体化差异,仅凭经验式化疗而忽略个体差异往往使得总体疗效不佳。近年来,随着肿瘤精准医疗概念提出,各种肿瘤精准治疗技术应运而生<sup>[3]</sup>。发展能够及时、直接、准确反映肿瘤患者药物敏感性的辅助检测技术,是肿瘤精准医疗的研究热点之一。

目前被国内外研究最多的肿瘤患者个体化用药筛选方法有:①患者基因组信息分析技术;②类器官培养;③患者源性肿瘤样细胞簇(PTC)模型;④胶滴肿瘤药敏检测技术(CD-DST);⑤人源性肿瘤异种移植模型(PDX);⑥迷你人源性肿瘤异种移植模型(MiniPDX)。本文对这些方法进行分析,以阐明各项技术的优缺点及其应用范围和最新进展,并比较它们作为癌症研究中的临床前模型的前景和挑战,该综述对于

肿瘤患者个体化用药的研究及应用都具有较强的前瞻性和指导性作用。

## 1 患者基因组信息分析技术

患者基因组信息分析技术是通过检测患者生物样本中的基因突变、基因单核苷酸多态性分型及其蛋白表达状态来预测药物疗效和评价预后,指导临床个体化用药,以减轻患者不良反应,改善疗效,促进医疗资源的合理利用。该方法的流程为通过解读基因大数据,获取与疾病相关的变异,找到致病基因,制定个体化用药方案。优势是检测范围广、准确性高;样本不仅仅局限于细胞或者组织,还可以通过提取血液或体液中 DNA 的方式进行检测;且使用基因芯片法通量高、花费时间短。该技术不足之处是成本较高,有些基因检测技术需要特殊设备;肿瘤不断产生基因变异,难以找到真正的驱动突变,即使找到明确的突变,单药靶向治疗可能也只是短暂起效;且发现的生物标志物很难转化为有效的个体化用药方案<sup>[4]</sup>。

目前基因测序数据分析时间正在逐渐缩短,WHEELER 等<sup>[5]</sup>首次通过新一代高速测序技术在 2 个月内完成了单人二倍体基因组 DNA 序列测序,而 30X 人类全基因组胚系变异分析技术仅用 7 min 即可完成一份可供参考的人类全基

因测序报告。由于药敏预测是基于基因检测得出的结果,且大部分结论仅由相对大样本的关联分析得出,并未考虑肿瘤除基因驱动外,还有表观遗传改变、细胞系特异性及非癌因素等复杂性,故对于存在相同生物标记物或基因突变位点的肿瘤,使用同种药物也会出现不同治疗反应。JAMA 上最新报道的研究结果表明,仅约 30% 的患者对于依照基因组信息分析选择的药物治疗存在反应<sup>[6]</sup>。因此,根据肿瘤患者的基因组信息筛选最有效的药物并不能很好地实现肿瘤个体化精准治疗,但患者基因组信息分析仍可为肿瘤患者的药物治疗选择提供重要参考依据。

## 2 类器官培养

类器官是一种由干细胞直接诱导形成的三维组织模型,属于近年来新出现的临床前模型<sup>[7]</sup>。类器官与对应真器官拥有高度相似的组织学特征,具有自我更新和自我组织能力,可在一定程度上模拟器官的功能,因此成为从基础发育、干细胞研究到个体化医学研究等领域应用的优秀模型<sup>[8]</sup>。类器官药敏试验的流程为获取肿瘤组织,体外类器官培养并且进行给药,利用生物荧光肿瘤体外药敏检测技术(ATP-TCA)进行药敏检测,获得其检测结果,试验周期 14~28 d。类器官培养具有传统肿瘤细胞系及转基因小鼠等模型无法比拟的优势,具有稳定的表型和遗传学特性<sup>[9]</sup>;可以大规模培养和高通量药物筛选;可以培养各种组织和器官,包括肠道(小肠/结肠)、胃、肝脏、心脏、肺、前列腺、胰腺、肾脏、乳腺、脑类、视网膜以及内耳等<sup>[10-12]</sup>;肿瘤基因表达谱可以在长期培养中保持稳定,并能更好地模拟肿瘤缺氧微环境<sup>[13-14]</sup>。肿瘤类器官在模拟人体肿瘤方面的保真性,使得其在肿瘤个体化治疗、新药研发方面具有广泛的应用前景<sup>[15]</sup>。但类器官的不足之处在于传代次数有限,成熟度低,缺乏基质、免疫细胞以及血管等结构<sup>[16]</sup>;还有某些肿瘤亚型培养技术复杂,成功率低<sup>[17]</sup>。

目前,类器官被大量应用于临床研究,如对类器官进行基因分析,研究基因表达谱的变化,有助于发现疾病病因以确定治疗方案。应用类器官进行药物筛选,首先是靶向药物的应用,然后是免疫治疗的应用<sup>[18]</sup>。作为一种新兴的临床前模型,改进后的类器官能够进一步用于肿瘤发生以及药物耐药机制的研究和药物筛选,有助于实现精准的个体化医疗目标<sup>[19]</sup>。

## 3 PTC 模型

PTC 模型由肿瘤干细胞、上皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞等多种细胞组成。PTC 模型在结构和功能上类似于原始肿瘤,能够很好地呈现肿瘤组织本身的多细胞微环境与肿瘤上皮细胞的相互作用。该方法的工作流程为获取肿瘤组织标本,将组织切碎并使用消化液消化,加入培养基和基质胶进行微肿瘤 PTC 模型构建,然后用高通量测试芯片检测模型的药物敏感度。微肿瘤 PTC 模型在培养时间和细胞组成等方面具有明显优势,可以非常快地在体外形成用于实验

的微肿瘤 PTC 结构,该结构可以很大程度地保留原始肿瘤的病理特征、细胞组成特征及遗传背景特征。PTC 模型采用自聚增殖的培养方式,包含巨噬细胞和成纤维细胞等基质细胞,能够很好地模拟体内微环境,能够在 2 周之内检测 100~2 000 种药物,完成个性化药物测试<sup>[20]</sup>。YIN 等<sup>[21]</sup>实施 PTC 模型来指导 1 例常规治疗后复发并转移的直肠黏液腺癌患者的化疗选择,经过 3 个周期的非常规治疗(由 PTC 模型确定)后,患者治疗效果良好,淋巴结转移几乎消失,腹水体积和部分肿瘤标志物明显减少,该微肿瘤模型预测患者药效的准确性超过 93%。但 PTC 模型也存在缺点,例如由于基质细胞的损失,PTC 的药物反应模式可能在培养 4 周后发生变化,导致长期培养和传代困难;PTC 模型的另一个缺点是,由于缺乏 T 细胞和内皮细胞成分,其无法检测免疫治疗药物或抗血管生成靶向药物的药效。因此 PTC 模型的效果还需要更大规模的临床试验进行验证。

## 4 CD-DST

CD-DST 是 1997 年 KOBAYASHI 等<sup>[22]</sup>结合其他体外药敏检测技术优点提出的检测技术。CD-DST 具有结果准确、所需细胞数少、灵敏度高、可排除成纤维细胞干扰(通过图像分析软件)、临床相关性好等特点,其缺点是体外培养无法模拟肿瘤微环境<sup>[23]</sup>。CD-DST 主要过程包括制备原代肿瘤细胞悬液、胶滴内培养肿瘤细胞、药物处理、无血清培养和图像分析 5 部分<sup>[24]</sup>。CD-DST 目前能够检测 6 种肿瘤,分别为非小细胞肺癌、胃癌、大肠癌、乳腺癌、卵巢癌以及宫颈癌。CD-DST 方法预测的药物敏感性结果具有很高的临床相关性,对化疗反应预测的准确率高达 84.1%<sup>[25]</sup>。大量研究证实,CD-DST 为提前选择敏感性较高的临床抗肿瘤药物提供了重要技术手段<sup>[26]</sup>。CD-DST 目前已被开发为一种有效的抗癌药物评价系统,该培养系统模拟癌细胞所处的微环境,在体外对癌细胞进行不同化疗药物的药敏试验,可帮助患者选择最适宜药物。CD-DST 被证明对抗癌药物的临床反应具有较高的预测准确性<sup>[27]</sup>。

## 5 PDX

PDX 是目前最能代表人类肿瘤遗传信息特征的小鼠异种移植瘤模型<sup>[28]</sup>,与传统细胞系异种移植模型及基因工程鼠模型不同,PDX 将患者的肿瘤组织通过皮下、肾包膜下或原位种植移植到免疫缺陷小鼠体内,继而对小鼠模型进行体内系统给药,通过测量模型瘤体大小变化评价药物敏感性,获得药敏测试结果,整个过程需要 90~150 d<sup>[29-30]</sup>。PDX 模型不仅可以保留肿瘤的异质性,还能保留原代肿瘤的组织形态学特征、基因表达特征、转移能力、标志物、激素反应能力和药物敏感性等多种特性,为肿瘤患者的药物筛选及疗效提供更精准的预测<sup>[31]</sup>。研究表明,PDX 对传统化疗药物有效率和耐药率的预测准确度可达 90% 和 97%<sup>[32]</sup>。

PDX 具有良好的应用前景,适用于癌症异质性分析、药物筛选、个体化治疗和复发分析<sup>[33]</sup>。然而其也存在不足之

处,如建模成功率低、耗时、昂贵;基质丢失;软硬件要求及成本高;存在伦理问题;小鼠的免疫系统与人类差异较大,使得 PDX 不能反映人体免疫与肿瘤间的相互作用;宿主与原发灶环境不同导致肿瘤细胞进化方向和转移特征发生改变;面对器官和部位来源繁多的恶性肿瘤,PDX 的肿瘤接种部位(主要在皮下组织与肾包膜下)不能准确代表原发瘤的周围环境等<sup>[34]</sup>。上述缺点阻碍了 PDX 的广泛应用,因此有必要对 PDX 进行改进。

## 6 MiniPDX

MiniPDX 药敏检测技术是目前专门针对肿瘤患者临床一线治疗需求特点研发的新技术<sup>[35]</sup>。该技术可体外分离肿瘤标本原代肿瘤细胞,体内进行药敏试验,即将新鲜的肿瘤组织细胞经特殊方法制备后,放入微胶囊(由中空纤维膜制成,经皮肤小切口植入皮下),然后以系统给药的方式(口服灌胃、静脉注射、腹腔注射等)连续数次给药后,取出微胶囊,进行 ATP-TCA 药敏检测<sup>[36]</sup>。MiniPDX 药敏检测技术同时具有体外肿瘤药敏试验周期短和体内药敏试验与临床疗效一致性高的优点,可在 7~10 d 内获得关于患者化疗药物敏感性的试验结果<sup>[37]</sup>。MiniPDX 能够维持肿瘤的异质性,检测周期短、准确性高、费用低,其适用肿瘤标本类型多(包括腹水标本)。该技术能够满足肿瘤患者一线精准治疗药物选择的迫切需求,并具有广阔的临床应用前景。有研究显示,对 MiniPDX 和 PDX 药效相关验证数据表明,MiniPDX 与 PDX 的相关性为 92%<sup>[38]</sup>。虽然 MiniPDX 有许多优点,但它不可避免地存在一些局限性<sup>[39]</sup>:① MiniPDX 模型不可再生,需要持续采集新鲜的肿瘤组织样本;② MiniPDX 中的药物仅使用 5~7 d,在研究药物的不同使用周期时,MiniPDX 将无法模拟实际给药和效果。③ MiniPDX 将肿瘤组织分离成单细胞悬液,可能破坏细胞间的结构,会对肿瘤微环境产生一定影响;④ 微胶囊从空间上限制了肿瘤细胞的迁移和侵袭,故不能用于肿瘤转移和侵袭相关研究。尽管存在上述缺点,但 MiniPDX 耗时短、成本低,且能准确预测患者的药物疗效。因此在目前的肿瘤患者个体化用药筛选模型中,MiniPDX 仍具有突出优势。

## 7 目前已开发的肿瘤患者个体化用药筛选试剂盒

### 7.1 ATP-TCA 试剂盒

ATP-TCA 通过荧光酶与荧光素结合,催化 ATP 转变为 AMP,通过释放出的荧光测定细胞内 ATP 含量来反映活细胞数量,比较不同药物浓度对细胞的抑制率,从而评估该药对肿瘤细胞的杀伤效果。ATP-TCA 敏感性高,检测速度快,完成 ATP 检测仅需 30 min,标本可评价率在 90% 以上;精密度好,变异系数小于 10%;可高通量检测,自动化程度高且稳定性好<sup>[40]</sup>。国内很多公司都已生产出 ATP-TCA 试剂盒并投入使用。

### 7.2 CD-DST 试剂盒

CD-DST 具有很多优点,如需要的肿瘤组织少、标本评

价率高、实验重复性好、体外实验结果与临床疗效符合率较高等,在临床及基础研究,以及肿瘤患者化疗方案制定中的应用已获得肯定。目前该试剂盒在日本已得到广泛应用。

## 8 结语与展望

随着精准医学的发展,肿瘤个体化治疗是临床亟需解决的瓶颈问题。2014 年,国家药品监督管理局等机构批准了高通量测序技术在基因测序产前筛查与诊断、胚胎植入前遗传学诊断等生育健康领域的临床应用试点。同年,高通量测序技术被批准在肿瘤的诊断和治疗上进行临床试点。随着国家对精准医学的大力扶持,肿瘤个体化用药技术会不断发展和改善,同时分子靶向药物研发的速度也在加快。虽然上述技术在肿瘤患者个体化用药中均有独特潜力,但其应用也有一定局限性。因此,我们还需运用各类肿瘤预测模型来检测肿瘤患者治疗药物间相互作用,以及疾病的分子靶点及其与免疫系统间相互作用,以求为肿瘤的精准用药提供技术支持。同时可以将技术产业化,开发试剂盒,用于临床肿瘤患者的个体化用药筛选。

**作者声明:**伍晓晓、贾艳艳和王婧雯参与了研究设计;伍晓晓、刘美佑、彭莉、程梁华和王番参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

## 〔参考文献〕

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] KAMRANI A, HOSSEINZADEH R, SHOMALI N, et al. New immunotherapeutic approaches for cancer treatment[J]. Pathol Res Pract, 2023, 248: 154632.
- [3] 都恩环,黄佳文,杨玉洁,等.精准医疗技术临床应用现状综述[J].中国卫生资源,2020,23(3):265-270.
- [4] 姚如恩,傅启华,郁婷婷.全基因组测序技术在临床诊断中的应用[J].国际检验医学杂志,2023,40(17):2814-2817.
- [5] WHEELER D A, SRINIVASAN M, EGHLOM M, et al. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing[J]. Nature, 2008, 452(7189): 872-876.
- [6] PASCHE B, ABSHER D. Whole-genome sequencing: A step closer to personalized medicine[J]. JAMA, 2011, 305(15): 1596-1597.
- [7] TANG X Y, WU S S, WANG D, et al. Human organoids in basic research and clinical applications[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 168.
- [8] KRETZSCHMAR K. Cancer research using organoid technology[J]. J Mol Med, 2021, 99(4): 501-515.
- [9] MCCUALEY H A, WELLS J M. Pluripotent stem cell-derived organoids: Using principles of developmental biology to grow human tissues in a dish[J]. Development, 2017, 144(6): 958-962.
- [10] 王曼茜,李庆豪,孙娟,等.类器官的培养方法及应用前景[J].

- 中国畜牧兽医, 2023, 50(7):2688-2696.
- [11] XU H X, JIAO D C, LIU A G, et al. Tumor organoids: Applications in cancer modeling and potentials in precision medicine[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1):58.
- [12] JALAN-SAKRIKAR N, BREVINI T, HUEBERT R C, et al. Organoids and regenerative hepatology[J]. Hepatology, 2023, 77(1):305-322.
- [13] LO Y H, KARLSSON K, KUO C J. Applications of organoids for cancer biology and precision medicine [J]. Nat Cancer, 2020, 1(8):761-773.
- [14] VENINGA V, VOEST E E. Tumor organoids: Opportunities and challenges to guide precision medicine[J]. Cancer Cell, 2021, 39(9):1190-1201.
- [15] SHAO Y, FU J P. Engineering multiscale structural orders for high-fidelity embryoids and organoids [J]. Cell Stem Cell, 2022, 29(5):722-743.
- [16] ZHAO J Z, FONG A, SEOW S V, et al. Organoids as an enabler of precision immuno-oncology[J]. Cells, 2023, 12(8): 1165.
- [17] ANDREWS M G, KRIEGSTEIN A R. Challenges of organoid research[J]. Annu Rev Neurosci, 2022, 45:23-39.
- [18] LIU H D, XIA B R, JIN M Z, et al. Organoid of ovarian cancer: Genomic analysis and drug screening[J]. Clin Transl Oncol, 2020, 22(8):1240-1251.
- [19] REN X X, CHEN W K, YANG Q X, et al. Patient-derived cancer organoids for drug screening: Basic technology and clinical application[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2022, 37(8): 1446-1454.
- [20] XIA W J, CHEN W Z, FANG S, et al. Case report: Individualized treatment of advanced breast cancer with the use of the patient-derived tumor-like cell cluster model[J]. Front Oncol, 2022, 12:897984.
- [21] YIN S Y, XI R B, WU A W, et al. Patient-derived tumor-like cell clusters for drug testing in cancer therapy[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(549):eaaz1723.
- [22] KOBAYASHI H, TANISAKA K, DOI O, et al. An *in vitro* chemosensitivity test for solid human tumors using collagen gel droplet embedded cultures[J]. Int J Oncol, 1997, 11(3):449-455.
- [23] LI W G, CHEN W, WANG J L, et al. A PDX model combined with CD-DST assay to evaluate the antitumor properties of KRpp-2d and oxaliplatin in KRAS (G12D) mutant colorectal cancer[J]. Heliyon, 2022, 8(12):e12518.
- [24] 智慧芳, 李春凤, 贾玉霞, 等. 胶滴肿瘤药敏检测技术评价卡培他滨对胃癌体外药敏实验的条件探索[J]. 癌症进展, 2020, 18(7):668-671, 698.
- [25] YU L, ZHANG B X, DU X, et al. Evaluating the effectiveness of chemotherapy for thymic epithelial tumors using the CD-DST method[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(5):1160-1169.
- [26] ARIAKE K, MOTOI F, MIZUMA M, et al. Collagen gel droplet-embedded culture drug sensitivity test (CD-DST) pre-dicts the effect of adjuvant chemotherapy on pancreatic cancer [J]. Surg Today, 2019, 49(12):1035-1043.
- [27] 王仕祺. 胶滴肿瘤药敏检测技术(CD-DST)在食管癌根治术后个体化治疗中的临床应用研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2020.
- [28] OKADA S, VAETEEWOOTTACHARN K, KARIYA R. Application of highly immunocompromised mice for the establishment of patient-derived xenograft (PDX) models[J]. Cells, 2019, 8(8):889.
- [29] SIOLAS D, HANNON G J. Patient-derived tumor xenografts: Transforming clinical samples into mouse models[J]. Cancer Res, 2013, 73(17):5315-5319.
- [30] YOSHIDA G J. Applications of patient-derived tumor xenograft models and tumor organoids[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1):4.
- [31] SHI J H, LI Y Y, JIA R B, et al. The fidelity of cancer cells in PDX models: Characteristics, mechanism and clinical significance[J]. Int J Cancer, 2020, 146(8):2078-2088.
- [32] FIEBIG H H, MAIER A, BURGER A M. Clonogenic assay with established human tumour xenografts[J]. Eur J Cancer, 2004, 40(6):802-820.
- [33] ABDOLAHI S, GHAZVINIAN Z, MUHAMMADNEJAD S, et al. Patient-derived xenograft (PDX) models, applications and challenges in cancer research[J]. J Transl Med, 2022, 20(1):206.
- [34] 刘张驰, 王娟, 陈旭. 人源肿瘤异种移植小鼠模型研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(3):374-381.
- [35] ZHAN M, YANG R M, WANG H, et al. Guided chemotherapy based on patient-derived mini-xenograft models improves survival of gallbladder carcinoma patients[J]. Cancer Commun, 2018, 38(1):48.
- [36] ZHANG B N, LI Y Z, ZHU X D, et al. OncoVee<sup>TM</sup>-MiniPDX-guided anticancer treatment for HER2-negative intermediate-advanced gastric cancer patients: A single-arm, open-label phase I clinical study[J]. Discov Oncol, 2023, 14(1):46.
- [37] LONG Z Y, LU Y J, LI M H, et al. Predicting chemosensitivity based on mini patient-derived xenografts in osteosarcoma patients: A retrospective study[J]. J Cancer Res Ther, 2023, 19(1):71-77.
- [38] ZHANG F F, WANG W J, LONG Y, et al. Characterization of drug responses of mini patient-derived xenografts in mice for predicting cancer patient clinical therapeutic response [J]. Cancer Commun, 2018, 38(1):60.
- [39] LONG Y, XIE B, SHEN H C, et al. Translation potential and challenges of *in vitro* and murine models in cancer clinic[J]. Cells, 2022, 11(23):3868.
- [40] CHEN Z Y, ZHANG S C, MA S, et al. Evaluation of the *in vitro* chemosensitivity and correlation with clinical outcomes in lung cancer using the ATP-TCA[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2018, 18(1):139-145.