肿瘤治疗研究进展专题

·综 述·

全反式维甲酸在实体瘤中临床应用进展

阮 聪[1]，钱佳佳[1]，杜 琼[1,2,3]，翟 青[1,2,3]，孙晓敏[4]，徐 蕊[1]*

（1. 复旦大学附属肿瘤医院闵行分院药剂科，上海 200240；2. 复旦大学附属肿瘤医院药剂科，上海 200032；
3. 复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；4. 山东良福制药有限公司，山东济宁 272600）

摘要：全反式维甲酸（all-trans-retinoic acid，ATRA）是治疗急性早幼粒细胞白血病（acute promyelocytic leukemia）的临床首选药物。然而近年来大量研究表明，ATRA 可通过抑制肿瘤干细胞的免疫逃逸效应以及促进髓源性抑制细胞的分化等机制来维持人体正常免疫微环境，进而增强化疗、靶向和免疫治疗药物在实体瘤中的疗效。该文就 ATRA 在实体瘤中的临床研究进展作一综述，为其进一步临床应用提供参考。

关键词：全反式维甲酸；实体瘤；肿瘤干细胞；髓源性抑制细胞；免疫调节

中图分类号：R733.71　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2024）07-0697-06

引用：阮聪, 钱佳佳, 杜琼, 等. 全反式维甲酸在实体瘤中临床应用进展[J]. 世界临床药物, 2024, 45(7): 697-702. DOI：10.13683/j.wph.2024.07.001

Progress in the clinical application of all-trans-retinoic acid in solid tumors

RUAN Cong[1], QIAN Jiajia[1], DU Qiong[1,2,3], ZHAI Qing[1,2,3], SUN Xiaomin[4], XU Rui[1]*

(*1. Department of Pharmacy, Fudan University Shanghai Cancer Center Minhang Branch, Shanghai 200240, China; 2. Department of Pharmacy, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China; 3. Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 4. Shandong LONGFINE Pharmaceutical Co., Ltd., Jining 272600, Shandong Province China*)

Abstract: All-trans-retinoic acid (ATRA) is the clinical choice for the treatment of acute promyelocytic leukemia. However, in recent years, a large number of studies have shown that ATRA maintains the human normal immune microenvironment by inhibiting the immune escape effect of tumor stem cells and promoting the differentiation of myeloid-derived suppressor cells, and enhances the efficacy of chemotherapeutic drugs, targeted drugs and immunotherapy drugs in solid tumors. This paper reviewed the clinical trial progress of ATRA in solid tumors to provide a reference for its further clinical application.

Key words: all-trans-retinoic acid; solid tumor; tumor stem cells; myeloid-derived suppressor cells; immunomodulation

全反式维甲酸（all-trans-retinoic acid，ATRA）为维生素 A 的代谢产物，在视觉、细胞增殖、细胞分化、细胞凋亡、免疫功能、神经功能和胚胎发育等方面均具有重要作用[1]。ATRA 通过诱导分化作用能显著提高急性早幼粒白血病（acute promyelocytic leukemia，APL）的完全缓解率[2]，从而大幅度降低 APL 的致死率、提高治愈率。近年来 ATRA 在肿瘤治疗中的应用范围逐渐扩展，包括单

收稿日期：2023-07-23；**修回日期：**2023-08-08

作者简介：阮聪，药师，研究方向：肿瘤内分泌药物治疗管理。

通信作者：徐蕊，主管药师，研究方向：肿瘤药学。

基金项目：上海市闵行区卫生健康系统优秀青年药学人才计划（MWYJYX03）；上海市闵行区自然科学研究课题（2022MHZ040）

药及联合其他药物治疗非 APL 型急性髓性细胞白血病（acute myeloid cell leukemia，AML）以及实体肿瘤。本文将综述 ATRA 用于实体肿瘤治疗的临床进展，为其进一步临床应用提供参考。

1 ATRA 在实体瘤中的作用机制概述

ATRA 在实体瘤中的抗肿瘤作用主要与肿瘤干细胞（cncer stem cells，CSCs）和髓源性抑制细胞（myeloid-derived supressor cell，MDSC）有 关。CSCs 是一种与正常干细胞具有相似特性的肿瘤细胞。其能够刺激血管生成并分化为非 CSCs，同时还可通过抑制效应免疫细胞的活性和招募支持肿瘤逃避免疫反应的细胞，在周围创造一个免疫抑制环境，进而使 CSCs 对化疗药物产生耐药性，从而进一步促进肿瘤的发生和发展 [3—4]。靶向醛脱氢酶（aldehyde dehydrogenase，ALDH）蛋白是解决 CSCs 耐药的重要方案之一，CSCs 内 ALDH 亚型的高表达，使得包括替莫唑胺（temozolomide）、环磷酰胺（cyclophosphamide）、伊立替康（irinotecan）、紫杉醇（paclitaxel）、表柔比星（epirubicin）以及阿霉素（adriamycin）等化疗药物氧化失活 [5]。而 ATRA 作为 ALDH 同工酶的产物之一，可通过降解方式降低 ALDH 的翻译后水平，与化疗药物联合从而减少耐药，提升化疗药物的抗肿瘤活性 [6]。

MDSC 是一组处于不同分化阶段相对未成熟的细胞，具有很强免疫抑制能力，可通过各种机制抑制 T 细胞的抗肿瘤作用，还能作用于调控性 T 细胞、树突状细胞和巨噬细胞；MDSC 通过建立免疫抑制的肿瘤微环境来抑制抗肿瘤相关免疫反应 [7]。研究显示，ATRA 通过激活细胞外调节蛋白激酶 1/2- 促分裂素原活化蛋白激酶通路，导致谷胱甘肽合成酶的上调和谷胱甘肽的积累，谷胱甘肽降低活性氧水平，从而促进 MDSC 向成熟的髓系细胞分化，恢复人体正常免疫微环境 [8]。

2 ATRA 联合化疗在实体瘤中的应用

由于 ATRA 在逆转 CSCs 免疫抑制效应、减少化疗药物耐药及协同化疗药物细胞毒作用等方面具有较强的潜力，目前已陆续开展 ATRA 在各种实体瘤中与化疗联用的临床疗效研究。本文针对其在消化道肿瘤、乳腺癌（breast cancer）和肺癌（lung cancer）中联合化疗的相关研究进展作综述，以此探索不同瘤种中 ATRA 联合治疗的效果。

2.1 ATRA 联合化疗在肝癌（liver cancer）中的应用

肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）是所有恶性肿瘤中致死率仅次于胰腺癌（pancreatic cancer）的第二大杀手 [9]。全身化疗是其目前主要的治疗方案 [10—12]，但由于耐药性，全身化疗的效果不佳 [13]。一项研究体外实验结果显示，ATRA 能够通过诱导 HCC 肿瘤起始细胞（tumor-initiating cells，TICs）分化来提高顺铂（cisplatin）的化疗效果 [14]。另一项 HCC 异种移植小鼠模型试验结果显示，ATRA 通过将细胞周期阻滞在 G2/M 期来增强奥沙利铂（oxaliplatin）对耐药 HCC 细胞的化疗作用 [15]。

一项探究 HCC 中常规化疗方案联用 ATRA 逆转铂类耐药的回顾性研究，纳入晚期 HCC 伴或不伴肝外转移（BCLC 分期：C）患者，结果显示，ATRA ＋ FOLFOX4 组中位总生存期（median overall survival，mOS）为 14.9 个月，FOLFOX4 组为 8.2 个月（$P < 0.001$）；肝癌伴肝外转移的亚组分析结果显示，ATRA ＋ FOLFOX4 组 mOS 为 14.3 个月，FOLFOX4 组为 9.6 个月（$P = 0.02$）[16]。另一项针对晚期 HCC 伴肺转移（BCLC 分期：C）患者的回顾性研究显示，ATRA ＋ FOLFOX4 组 mOS 为 14 个月，FOLFOX4 组为 8 个月（$P < 0.001$）；ATRA ＋ FOLFOX4 组中位无进展生存期（median progression-free survival，mPFS）为 8.7 个月，FOLFOX4 组为 3.2 个月（$P < 0.001$）[17]。

2.2 ATRA 联合化疗在胰腺癌中的应用

胰腺癌是目前生存率最低的恶性肿瘤 [9]，目前针对胰腺癌的包括吉西他滨（gemcitabine）和注射用紫杉醇在内的化疗方案预后不佳，疗效有限 [18]。研究显示，可能与吉西他滨的原发性和获得性耐药有关，而耐药性的产生与脱氧胞苷激酶（deoxycytidine

kinase，dCK）表达被抑制有关[19]。一项在人胰腺癌细胞系 AsPC-1 中进行的研究显示，在筛选 40 种处方药物之后，得出 ATRA 可在无细胞内在毒性的浓度下显著增加 dCK 蛋白表达，从而使吉西他滨的半数抑制浓度降低 2.8 倍，提高吉西他滨的抗肿瘤活性[20]。

Kocher 等[21]开展一项联用 ATRA、吉西他滨以及注射用紫杉醇治疗胰腺癌的Ⅰb 期试验，其用药方案为 28 天一周期，其中第 1、8 及 15 天静脉滴注紫杉醇 125 mg/m^2，吉西他滨 1 000 mg/m^2，第 1 ～ 15 天每日分 2 次口服 ATRA，每日总剂量 45 mg/m^2。结果显示，mOS 为 11.7 个月，优于吉西他滨联合紫杉醇的Ⅲ期数据（8.5 个月）；安全性数据也显示，ATRA 可降低紫杉醇导致的神经毒性发生的频率和强度。该方案的Ⅱ期临床试验正在进行中。

2.3 ATRA 联合化疗在胃癌（gastric cancer）中的应用

与 HCC 类似，胃癌肿瘤组织存在高 ALDH 活性的 CSCs，而 Nguyen 等[22]的体外实验结果显示，ATRA 通过下调 CSCs 标记物 CD44、ALDH 以及干性基因 *Klf4* 和 *Sox2* 的表达诱导 CSCs 的分化，进而抑制胃癌的发展。

胡孔旺等[23]在一项探讨 ATRA 诱导分化治疗及细胞毒药物腹腔化疗对进展期胃癌术后患者生存影响的研究中，纳入 248 例进展期胃癌手术后患者，结果显示，术后 ATRA 治疗和未用 ATRA 治疗的 mOS 分别为 4.96（5.17, 3.70）年和 1.68（2.0, 1.1）年；术后 ATRA 治疗 3 年和 5 年生存率分别为 65% 和 50%，术后未用 ATRA 治疗分别为 41% 和 33%。提示口服 ATRA 能显著提高患者术后生存率，延长中位生存期。

2.4 ATRA 联合化疗在结直肠癌（colorectal cancer）中的应用

由于早期诊断和治疗策略的改进，近年来结直肠癌患者的生存率有所提高，然而 30% ～ 50% 的患者在根治性切除后仍会发生局部和全身复发[24]，此外结直肠癌患者对于化疗药物的敏感度存在很大异质性[25]。Liu 等[26]的体外实验结果显示，ATRA 可能通过增加 mRNA-3666 的表达和减少 siRNA-E2F7 的表达来抑制结直肠癌的进展。

尤振宇等[27]开展针对 ATRA 联合化疗治疗晚期结肠癌临床观察性研究显示，试验组近期有效率为 67.8%，对照组为 50.6%（P ＝ 0.021）；试验组中位疾病进展时间为 7.502 个月，对照组为 6.244 个月（P ＝ 0.011）；试验组 mOS 为 12.468 个月，对照组为 10.856 个月（P ＝ 0.018）。

2.5 ATRA 联合化疗在乳腺癌中的应用

紫杉醇类化疗药物是复发和转移性乳腺癌最主要的治疗方案，但紫杉醇类药物的耐药难以避免；此外，当前给药剂量下紫杉醇的不良反应也较大。临床前研究显示，ATRA 可抑制人乳腺肿瘤细胞内基质金属蛋白酶 2 的活性，从而抑制肿瘤进展[28—29]。一项紫杉醇联合 ATRA 方案治疗复发或转移性乳腺癌的Ⅱ期临床研究结果显示，该方案的耐受性相对较好；3 例患者部分缓解（17.6%），10 例患者病情稳定（58.8%），总体临床获益为 76.4%。mPFS 为 6.0 个月，14 例可评估患者的 mOS 为 16 个月[30]。

2.6 ATRA 联合化疗在肺癌中的应用

Manna 等[31]的临床前研究结果显示，ATRA 可上调肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）受体，增强 TNF 诱导的核因子 -kB 和活化蛋白 -1 的激活，从而促进肺癌细胞的凋亡。Moro 等[32]的研究也表明 ATRA 在肺癌细胞中可逆转铂类药物的耐药。上述研究结果均提示 ATRA 具有治疗肺癌的潜力。

由于长期使用 ATRA 可能出现潜在不良反应，包括头痛、皮肤黏膜干燥及高三酰甘油血症（hypertriglyceridemia）等[33]。已有学者尝试探索低剂量 ATRA 联合化疗在肺癌中的疗效和安全性。Arrieta 等[34]评估接受一线化疗的晚期非小细胞肺癌患者低剂量 ATRA 治疗的应答率（response rate，RR）和 PFS，结果显示，ATRA 联合紫杉醇组 RR 为 55.8%，而安慰剂联合紫杉醇组 RR 仅为 25.4%，ATRA 联合紫杉醇组的 mPFS（8.9 个月 *vs* 6.0 个月，

$P = 0.028$）和 mOS 均更长（23.5 个月 *vs* 9.6 个月，$P = 0.020$）。

3 ATRA 联合小分子靶向药物在实体瘤中的应用

腺样囊性癌（adenoid cystic carcinoma，ACC）是一种罕见的头颈部恶性肿瘤亚型，主要发生在唾液腺，占头颈部恶性肿瘤的 1%[35]。ACC 通常进展缓慢，一般预后良好，但是一旦出现术后复发，致死风险急剧增高，其近一半患者会发生远处转移，多达三分之一的患者在确诊复发后 2 年内死亡[36—38]。目前化疗和靶向治疗药物均未显示出足够的疗效。一研究利用斑马鱼卵裂球系统确定视黄酸激动剂 ATRA 为 c-myb 表达的抑制剂，并在 ACC 患者来源的异种移植模型中抑制体内肿瘤生长[39]，表明 ATRA 在 ACC 治疗中具有潜力。

一项单用 ATRA 治疗晚期 ACC 患者的 II 期临床研究结果显示，达到病情稳定（stable diease，SD）的患者占 61%，SD 的中位持续时间为 3.7 个月，mPFS 为 3.2 个月[40]。在此基础上，朱国培团队将 ATRA 与 ACC 标准治疗方案阿帕替尼（apatinib）联用，进行试验设计，针对之前一项 II 期研究（NCT02775370）中一日口服 500 mg 阿帕替尼后发生治疗相关不良事件、不耐受或进展的患者，之后进一步接受 ATRA（一日 25 mg/m^2）联合阿帕替尼（250 mg/d）治疗，直至疾病进展，结果显示 mPFS 为 16.3 个月，达到部分缓解比例为 19%，SD 比例为 81%，疾病控制率达到 100%，92.3% 的患者靶病灶呈现不同程度的缩小[41]。

4 ATRA 联合免疫治疗药物在实体瘤中的应用

包括免疫检查点抑制剂在内的免疫疗法能提高恶性肿瘤的总体生存率，但不同患者对免疫治疗的响应程度差距较大，MDSC 的募集和扩张是降低免疫治疗效果的重要机制之一，故靶向 MDSC 联合免疫治疗是提高免疫治疗应答率的重要策略。鉴于 ATRA 治疗对 MDSC 在混合淋巴细胞反应中的免疫抑制功能的研究基础[8]，陆续展开关于 ATRA 联合免疫治疗的相关临床研究。

Tobin 等[42]在晚期黑色素瘤（melanoma）患者中开展的一项研究，对比 ATRA 联合细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 -4（cytotoxic T-lymphocyte-associated antigens-4，CTLA-4）抑制剂伊匹木单抗（lpilimumab）与伊匹木单抗单药的疗效。安全性结果显示，在黑色素瘤患者的伊匹单抗标准治疗中加入 ATRA 并未增加不良反应；有效性结果显示，在随访期间仅使用伊匹木单抗组的 6 例患者中有 2 例出现疾病进展的影像学证据。在伊匹木单抗联合 ATRA 组中，无患者出现疾病进展。但由于在程序性死亡受体 -1（programmed death receptors-1，PD-1）抑制剂获批后本研究的患者难以继续招募，故研究暂停，后续进行 PD-1 抑制剂联用 ATRA 的研究。

此外也有 I b/ II 期临床研究评估 ATRA 联合帕博利珠单抗（pabolizumab）治疗Ⅳ期黑色素瘤的安全性和有效性[43]。结果显示，ATRA 联合用药的治疗耐受性良好，mPFS 为 20.3 个月，总缓解率为 71%，其中 50% 的患者获得完全缓解，1 年总生存率为 80%。此外对联合用药患者的血样本做流式细胞仪检测显示，体循环内 MDSC 数量减少，与 ATRA 的作用机制一致。

5 小结与展望

相较于第一代的维 A 酸类药物异维 A 酸（isotretinoin），二代的阿维 A 酸（acitretin）和三代的他扎罗汀（tazarotene），ATRA 具有体内代谢快，不良反应轻微等特点，在肿瘤联合用药中多有运用。ATRA 在实体瘤中与常规化疗方案联用可起到增效作用；同时 ATRA 对免疫微环境的重塑作用，使得靶向药物以及免疫治疗药物的疗效也得到提升。尽管目前在实体瘤中的临床研究结果较为乐观，但是主要集中于 I 、II 期的开放性单臂临床研究，纳入的患者数量较少，亟需更广泛人群的临床研究结果。同时在与传统化疗联合的临床研究中，缺乏针对研究样本的回溯性的机制研究，也需进一步地探索不同实体瘤中 ATRA 联合治疗药物的影响因素。

参考文献：

[1] Gudas LJ. Retinoids retinoic acid receptors and cancer[J]. Toxicology, 2001, 164(1-3): 11.

[2] Huang ME, Ye YC, Chen SR, *et al*. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 1988, 72(2): 567-572.

[3] Lei MML, Lee TKW. Cancer stem cells: emerging key players in immune evasion of cancers[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 692940.

[4] Chulpanova DS, Rizvanov AA, Solovyeva VV. The role of cancer stem cells and their extracellular vesicles in the modulation of the antitumor immunity[J]. Int J Mol Sci, 2022, 24(1): 395.

[5] Zhao J. Cancer stem cells and chemoresistance: the smartest survives the raid[J]. Pharmacol Ther, 2016, 160: 145-158.

[6] Moreb JS, Ucar-Bilyeu DA, Khan A. Use of retinoic acid/aldehyde dehydrogenase pathway as potential targeted therapy against cancer stem cells[J]. Cancer Chemothe Pharmacol, 2017, 79(2): 295-301.

[7] Bi G, Liang J, Bian Y, *et al*. The immunomodulatory role of all-trans retinoic acid in tumor microenvironment[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(3), 591-606.

[8] Nefedova Y, Fishman M, Sherman S, *et al*. Mechanism of all-trans retinoic acid effect on tumor-associated myeloid-derived suppressor cells[J]. Cancer Res, 2007, 67(22): 11021-11028.

[9] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, *et al*. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.

[10] Makowski P, Pacholczyk M, Agiewska B, *et al*. Hepatocellular carcinoma-epidemiology and treatment[J]. Przegl Epidemiol, 2006, 60(4): 731-740.

[11] Belghiti J, Kianmanesh R. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma[J]. HPB(Oxford), 2005, 7: 42-49.

[12] Lee PH, Lin WJ, Tsang YM, *et al*. Clinical management of recurrent hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg, 1995, 222(5): 670-676.

[13] Tanaka S, Arii S. Molecularly targeted therapy for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Sci, 2009, 100(1): 1-8.

[14] Zhang Y, Guan DX, Shi J, *et al*. All-trans retinoic acid potentiates the chemotherapeutic effect of cisplatin by inducing differentiation of tumor initiating cells in liver cancer[J]. J Hepatol, 2013, 59(6): 1255-1263.

[15] Sun J, Liu H, Shi J, *et al*. All-trans retinoic acid combined with oxaliplatin suppressed proliferation of chemo-resistant hepatocellular carcinoma cells by inducing G2/M cell cycle arrest[J]. Termedia Publishing House, 2021.

[16] Sun J, Liu C, Shi J, *et al*. A novel chemotherapy strategy for advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study[J]. Chin Med J(Engl), 2022, 135(19): 2338-2343.

[17] Sun J, Liu C, Wang N, *et al*. All-trans-retinoic acid plus oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin for advanced hepatocellular carcinoma with pulmonary metastasis: a multicenter retrospective study[J]. Cancer Manag Res, 2022, 14: 1663-1670.

[18] Ghosn M, Kourie HR, El Karak F, *et al*. Optimum chemotherapy in the management of metastatic pancreatic cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(9): 2352-2357.

[19] Ohmine K, Kawaguchi K, Ohtsuki S, *et al*. Quantitative targeted proteomics of pancreatic cancer: deoxycytidine kinase protein level correlates to progression-free survival of patients receiving gemcitabine treatment[J]. Mol Pharm, 2015, 12(9): 3282-3291.

[20] Kuroda H, Tachikawa M, Uchida Y, *et al*. All-trans retinoic acid enhances gemcitabine cytotoxicity in human pancreatic cancer cell line AsPC-1 by up-regulating protein expression of deoxycytidine kinase[J]. Eur J Pharm Sci, 2017, 30: 116-121.

[21] Kocher HM, Basu B, Froeling FEM, *et al*. Phase Ⅰ clinical trial repurposing all-trans retinoic acid as a stromal targeting agent for pancreatic cancer[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4841.

[22] Nguyen PH, Giraud J, Staedel C, *et al*. All-trans retinoic acid targets gastric cancer stem cells and inhibits patient-derived gastric carcinoma tumor growth[J]. Oncogene, 2016, 35(43): 5619-5628.

[23] 胡孔旺, 孟翔凌, 杨文奇, 等. 全反式维甲酸及腹腔化疗对进展期胃癌手术后患者生存期的影响[J]. 肿瘤, 2013, 33(6): 550-555.

[24] Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, *et al*. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer[J]. Gastroenterology, 2012, 143(3): 844-857.

[25] Guinney J, Dienstmann R, Wang X, *et al*. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer[J]. Nat Med, 2015, 21(11): 1350-1356.

[26] Liu W, Song Y, Zhang C, *et al*. The protective role of all-transretinoic acid(ATRA) against colorectal cancer development is achieved via increasing miR-3666 expression and decreasing E2F7 expression[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 104: 94-101.

[27] 尤振宇, 刘洋, 苏晓辉, 等. 全反式维甲酸联合化疗治疗晚期结肠癌临床观察[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(13): 2478-2482.

[28] Kleiner DE, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases and metastasis[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1999, 43(Suppl): S42-S51.

[29] Dutta A, Sen T, Banerji A, *et al*. Studies on multifunctional effect of all-trans retinoic acid(ATRA) on matrix metalloproteinase-2(MMP-2) and its regulatory molecules in human breast cancer cells(MCF-7)[J]. J Oncol, 2009, 2009: 627840.

[30] Bryan M, Pulte ED, Toomey KC, *et al*. A pilot phase Ⅱ trial of all-trans retinoic acid(Vesanoid) and paclitaxel(Taxol) in patients with recurrent or metastatic breast cancer[J]. Invest New Drugs, 2011, 29(6): 1482-1487.

[31] Manna SK, Aggarwal BB. All-trans-retinoic acid upregulates TNF receptors and potentiates TNF-induced activation of nuclear factors-κB, activated protein-1 and apoptosis in human lung cancer cells[J]. Oncogene, 2000, 19(17): 2110-2119.

[32] Moro M, Bertolini G, Pastorino U, *et al*. Combination treatment with all-trans retinoic acid prevents cisplatin-induced enrichment of $CD133^{+}$ tumor-initiating cells and reveals heterogeneity of cancer stem cell compartment in lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(7): 1027-1036.

[33] Conley BA, Egorin MJ, Sridhara R, *et al*. Phase Ⅰ clinical trial of all-trans-retinoic acid with correlation of its pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1997, 39(4): 291-299.

[34] Arrieta O, González-De la Rosa CH, Aréchaga-Ocampo E, *et al*. Randomized phase Ⅱ trial of All-trans-retinoic acid with chemotherapy based on paclitaxel and cisplatin as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(21): 3463-3471.

[35] Kokemueller H, Eckardt A, Brachvogel P, *et al*. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck–a 20 years experience[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2004, 33(1): 25-31.

[36] Lloyd S, Yu JB, Wilson LD, *et al*. Determinants and patterns of survival in adenoid cystic carcinoma of the head and neck, including an analysis of adjuvant radiation therapy[J]. Am J Clin Oncol, 2011, 34(1): 76-81.

[37] Ellington CL, Goodman M, Kono SA, *et al*. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: incidence and survival trends based on 1973—2007 surveillance, epidemiology, and end results data[J]. Cancer, 2012, 118(18): 4444-4451.

[38] Dillon PM, Chakraborty S, Moskaluk CA, *et al*. Adenoid cystic carcinoma: a review of recent advances, molecular targets, and clinical trials[J]. Head Neck, 2016, 38(4): 620-627.

[39] Mandelbaum J, Shestopalov IA, Henderson RE, *et al*. Zebrafish blastomere screen identifies retinoic acid suppression of MYB in adenoid cystic carcinoma[J]. J Exp Med, 2018, 215(10): 2673-2685.

[40] Hanna GJ, ONeill A, Cutler JM, *et al*. A phase Ⅱ trial of all-trans retinoic acid(ATRA) in advanced adenoid cystic carcinoma[J]. Oral Oncol, 2021, 119: 105366.

[41] Ye L, Zhang L, Li R, *et al*. Combined all-trans retinoic acid with low-dose apatinib in treatment of recurrent/metastatic head and neck adenoid cystic carcinoma: a single-center, secondary analysis of a phase Ⅱ study[J]. Cancer Med, 2023, 12(8): 9144-9155.

[42] Tobin RP, Jordan KR, Robinson WA, *et al*. Targeting myeloid-derived suppressor cells using all-trans retinoic acid in melanoma patients treated with ipilimumab[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 63: 282-291.

[43] Tobin RP, Cogswell DT, Cates VM, *et al*. Targeting MDSC differentiation using ATRA: a phase Ⅰ/Ⅱ clinical trial combining pembrolizumab and all-trans retinoic acid for metastatic melanoma[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(7): 1209-1219.

（编辑：沈佳婕）