



电子、语音版

·综述·

缺氧诱导细胞外基质重塑在胶质瘤抗血管治疗 耐药中的研究进展

朱陆奕¹, 刘羽阳², 陈凌², 石瑛¹

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054

2. 解放军总医院第一医学中心神经外科, 北京 100853

摘要:细胞外基质(ECM)是肿瘤微环境的重要组成部分,参与调控多种肿瘤的恶性表型。在胶质瘤中,缺氧微环境可刺激细胞诱导ECM重塑,为肿瘤新生血管的形成提供空间。此外,缺氧可调控一系列信号分子诱导血管生成拟态(VM)的形成。VM是一种缺氧驱动肿瘤细胞自身胞外基质重塑、不依赖内皮细胞的肿瘤血管形成方式,可在内皮源性肿瘤血管被抑制时依然为肿瘤供氧,故成为胶质瘤高侵袭性表型和治疗抗性的重要原因之一。因此,靶向血管拟态中ECM重塑关键因子及环节有望为胶质瘤治疗方案提供新思路。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(1): 56-60.]

关键词:胶质瘤; 缺氧; 肿瘤微环境; 肿瘤血管发生; 细胞外基质

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.01.012

Research advances in hypoxia-induced extracellular matrix remodeling in resistance to antiangiogenic therapy in glioma

ZHU Lu-Yi¹, LIU Yu-Yang², CHEN ling², SHI Ying¹

1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 610054, China

2. Department of Neurosurgery, the First Medical Centre, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: SHI Ying. Email address: shiying_uestc@uestc.edu.cn

Abstract: Extracellular matrix (ECM) is an important part of tumor microenvironment and participates in regulating the malignant phenotypes of various tumors. In glioma, the unique hypoxic microenvironment can stimulate cells and induce ECM remodeling, which provides space for tumor angiogenesis. Besides, hypoxia can induce the formation of vasculogenic mimicry (VM) by regulating a series of signaling molecules. VM is a special pattern of tumor angiogenesis via hypoxia-induced ECM remodeling in tumor cells and does not depend on endothelial cells, and it can supply oxygen to tumor even when endothelium-derived tumor vessels are inhibited, thus becoming one of the important causes of the high invasiveness and treatment resistance of gliomas. Therefore, identifying the key factors and links in ECM remodeling and VM formation are expected to provide new ideas for the treatment regimens for glioma.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(1): 56-60.]

Keywords: glioma; hypoxia; tumor microenvironment; tumor angiogenesis; extracellular matrix

胶质瘤是最常见的原发性颅内恶性肿瘤,年发病率在5~8人/10万人口,占颅内恶性肿瘤的81%。其中,胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM)是胶质瘤中最为常见也最具侵袭性的类型,约占胶质瘤病例的45.2%,GBM患者

5年生存率仅4.7%^[1]。由于胶质瘤特殊的颅内定位且常呈侵袭性生长,难以通过手术完全切除;且胶质瘤细胞对放疗和化疗有较强的抵抗力,即使接受口服替莫唑胺联合放疗的治疗方案,胶质母细胞瘤患者的中位生存期也

收稿日期:2021-10-10;修回日期:2021-11-26

通信作者:石瑛,Email:shiying_uestc@uestc.edu.cn。

仅有 14.6 个月,中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为 7~10 个月,肿瘤复发率近 100%^[2]。缺氧微环境是包括胶质瘤在内的实体瘤重要特征,可促进肿瘤的恶性表型并与肿瘤药物耐药密切相关。基于 GBM 中缺氧微环境与丰富的血管特性,抗肿瘤血管治疗成为临床上辅助治疗的重要手段^[3-4]。血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)是一种非内皮细胞源性、肿瘤细胞自身即可构建的新型血供系统,于 1999 年由 Maniotis 首先报道^[5]。目前,胶质瘤 VM 的具体形成机制至今仍不明确。

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是细胞分泌至胞外物质所组成的网架结构,是肿瘤微环境的重要组成部分,参与肿瘤多种表型的调控。正常情况下,ECM 可对肿瘤细胞侵袭起阻碍作用。但是缺氧微环境可诱导胶质瘤细胞基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)的分泌,降解 ECM 中的胶原、明胶和弹性纤维等成分并形成细胞间的间隙——即 ECM 重塑。这不仅加剧了胶质瘤侵袭性生长,也会激活相关信号分子,促进胶质瘤恶性表型。靶向 ECM 重塑关键环节成为肿瘤研究的新兴领域。本文聚焦胶质瘤中缺氧微环境介导的 ECM 重塑与 VM 的形成进行综述,为相关研究提供基础。

1 胶质瘤缺氧微环境的形成

缺氧是胶质瘤微环境的重要特征,可促进胶质瘤的恶性表型。胶质瘤缺氧微环境产生的原因有很多。首先,肿瘤细胞自身快速增长中耗氧较多,导致实体瘤内处于乏氧状态。其次,随着肿瘤体积的不断增大,新生血管难以满足胶质瘤的快速增殖,胶质瘤的缺氧情况也会逐渐加重。且氧气在肿瘤中的扩散受限,距血管越远氧气浓度越低。研究表明,当肿瘤体积小于 2 mm³时,其中心所获取的氧气与营养物质尚且能够满足需求,当体积大于 2 mm³,肿瘤中心则会由于缺氧而坏死后形成坏死区^[6-7],并在坏死区与距血管较近的常氧区之间形成低氧细胞带^[7]。此外,放、化疗等手段在杀伤肿瘤中亦会造成既有肿瘤血管的破坏,也将加剧残余肿瘤的缺氧情况。

因此,肿瘤组织在生长至一定程度后,需要通过建立新的血液灌注系统来满足其对氧气和营养的需求^[8]。在缺氧微环境刺激下,胶质瘤会分泌大量促血管生成因子,促进新生血管形成。这包括传统的内皮源性血管生成途径、VM、马赛克血管等^[9]。然而这些新生血管存在结构和功能上存在缺陷,难以缓解胶质瘤的缺氧情况。由此可见胶质瘤缺氧微环境与新生血管相互促进,共同参与胶质瘤的恶性表型。

2 VM 的形成的机制及影响

VM 是肿瘤细胞自身发生分化并获得内皮细胞特性后,构建成为富含 ECM 成分管道结构的现象。VM 承担了部分运载氧气与营养物质的功能。同时由于 VM 管道

与正常血管相接,胶质瘤细胞或其分泌物可通过 VM 管道直接进入脑组织微循环中,使胶质瘤侵袭性大大提升^[10]。结合对胶质瘤患者的回顾性研究可知,VM 的形成是胶质瘤患者预后不佳的重要原因,VM 水平与较差的患者预后呈正相关^[11]。同时,VM 的形成也是胶质瘤侵袭性提高与胶质瘤患者抗血管生成治疗产生耐药性的原因之一。

VM 的形成主要受上皮钙黏素(VE-cadherin)/EphA2/磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/基质金属蛋白酶(MMPs)这一经典信号通路调控^[12-13]。该信号通路由缺氧诱导因子(hypoxia induced factor, HIF)感知到细胞缺氧水平后作为起始分子参与调控。E-cadherin 是一种常在在皮细胞中表达的细胞黏附蛋白,由内皮细胞表达,在维持血管完整性和通透性方面起着重要作用,并诱导血管拟态的生成,EphA2 是人上皮细胞跨膜酪氨酸激酶受体。HIF-2 α 通过上调 VE-cadherin 的转录,激活 EphA2,从而激活下游的 PI3K/AKT 通路^[14]。被激活的 PI3K 可诱导膜型-基质金属蛋白酶 1(membrane type 1-matrix Metalloproteinase, MT1-MMP/MMP-14)前基因的表达并与金属蛋白酶组织抑制因子-2(tissue inhibitor of MMP-2, TIMP-2)结合,进而激活 MMP-2 前基因,MMP-2 可与 MMP-1 共同作用,裂解层黏连蛋白(laminin 5 γ 25 γ 2, LN-5 γ 2)链为 5 γ 2 和 5 γ 2x 片段。5 γ 2 和 5 γ 2x 是构成 VM 管壁中 PAS 支持组件的主要材料,可共同形成迁移信号和迁移前片段,增强侵袭性血管生成表型,从而促进 VM 的形成。其余类型 MMPs 如 MMP-2、MMP-9、MMP-14,也可降解 ECM 中的胶原、明胶和弹性纤维组成的基底膜以及包绕肿瘤的基质成分,共同参与 ECM 重塑和 VM 的形成。

此外,既往研究表明还有许多因子参与 VE-cadherin/EphA2/PI3K/MMPs 信号通路的调控。迁移诱导蛋白(migration inducing gene-7 product, Mig-7)多于肿瘤中表达,其功能与肿瘤微环境调控相关,能够激活 MMP-2;骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)也是 PI3K 信号通路中的重要一环,PI3K 被激活后,会上调 OPN 转录和蛋白表达,可进一步促进 MMP-2 的表达。此外,在 VM 的形成过程中,也涉及部分非编码 RNA[包括长链非编码 RNA(lncRNAs)微小 RNA(miRNAs)和 PIWI-interacting RNAs(piRNAs)等]的作用。例如 lncRNAHOXA-AS2 在胶质瘤中表达上调,并与 VM 呈正相关。它可通过与 miR-373 结合并抑制其表达,进而影响 EGFR 介导的 PI3K-AKT 信号通路,上调 VE-cadherin 的表达,进而增强 MMP-2 和 MMP-9 的活性,不仅促进了胶质瘤 VM 的形成,也增强了胶质瘤细胞的活力,促进其迁移、侵袭^[15]。另外,LINCO0339 在胶质瘤组织中的表达也与胶质瘤 VM 的数量呈正相关,LINCO0339 通过于 miR-539-5p 结合,并抑制其表达,导致转录因子 TWIST1 的表达增加,TWIST1 可上调 MMP-2 和 MMP-14

启动子的活性,增加 MMP-2 和 MMP-14 的表达来促进 VM 的形成^[16]。miRNAs 也是一类胶质瘤 VM 的重要调控因子,miRNA-141 可通过控制 EphA2 表达来调节 VM 的形成^[17]。

3 缺氧微环境下 ECM 的重塑与 VM 形成的关系

研究表明,ECM 作为肿瘤微环境的重要部分,在缺氧环境时调控胶质瘤恶性表型中具有重要作用^[18]。缺氧刺激肿瘤细胞 HIF-1 的表达上调,激活下游通路和大量促血管生成蛋白如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),可与受体结合后促进 ECM 变性和血管形成。缺氧也可以募集免疫细胞来提升活性 MMP-9 在 ECM 中的浓度。活性 MMP-9 不仅可以促进 VRGF 的释放,同时能够刺激 EphA2 和 VE-cadherin 的表达,促进 VM 的形成。

在 VM 形成过程中,ECM 的重塑同样发挥了重要作用。一方面 ECM 的降解为新生的管道结构提供所需空间,另一方面 ECM 重塑过程中可产生多种信号分子,激活包括 VE-cadherin/EphA2/PI3K/MMPs 在内的 VM 形成的重要信号通路。缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)是该过程中重要的转录因子,对下游信号通路的调节促进 VM 的生成。

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)同样也会受到缺氧的调控从而影响 ECM 的重塑。EGFR III 型突变体(EGFR variant III, EGFRvIII, 又名 ΔEGFR)是肿瘤中广泛存在的获得性突变产物,在正常细胞中通常不表达或表达水平极低。在缺氧环境中,EGFRvIII 将与整合素 β3 相互作用,通过自身磷酸化后的酪氨酸激酶活性从而激活整合素 β3/SRC/FAK/EGFRvIII 信号通路,导致 GBM 细胞中 ERK2(MAPK)、AKT 和 STAT3 信号通路的激活,并且增加 MMP-2 和 MMP-9 的表达。这一过程中肿瘤细胞通过整合素受体得以依附在 ECM 上,该受体将诱导局灶黏附信号的激活和 ECM 的降解,同时促进 VM 的形成。

4 ECM 重塑与 VM 导致胶质瘤侵袭性的提高与治疗抵抗

肿瘤血管是实体肿瘤发展和转移的基础,亦是肿瘤靶向治疗的主要研究方向。临床上常采用抗血管生成疗法,旨在通过特异性抑制肿瘤血管的生成,从而降低肿瘤的氧气与营养供应,抑制肿瘤生长。基于常规的内皮依赖性血管生成模型,传统的血管生成抑制剂如贝伐单抗等,主要通过 VEGF 结合并且阻断其活性从而实现抗肿瘤新生血管生成,但在治疗过程中患者易产生获得性耐药导致响应率低,致使其实际临床应用效果差强人意^[9]。因此一些研究人员指出,患者对单一抗血管疗法耐药提示有其他血管生成方式参与其中——即作为无需依赖血管内皮细胞即可构建的血管系统,VM 对常规血管生成抑

制剂具有一定抗性^[19],在治疗后期可以代替传统的内皮依赖性血管为肿瘤提供氧气和营养物质,从而使抗血管生成疗法的疗效降低。更重要的是,单一的传统抗血管生成疗法由于抑制了内皮依赖性血管的生长,一定程度上加剧了脑胶质瘤的缺氧,反过来刺激 ECM 的重建和血管拟态的生成,使肿瘤的侵袭性和恶性程度都有所增加,从而影响患者的预后情况。VM 的形成需要依赖肿瘤干性,因此,VM 水平较高的胶质瘤往往具有更强的肿瘤干性和侵袭水平^[20]。除此之外,基于替莫唑胺(TMZ)的标准疗法也可在治疗过程中,诱导胶质瘤中 VM 的产生,并与耐药后肿瘤复发紧密相关^[21]。

5 靶向 ECM 重塑与 VM 形成

如前文所示,在胶质瘤中坏死区和常氧区之间存在低氧细胞带,而低氧细胞通过血管拟态等多种途径提升了自身对环境的适应能力,对化疗以及常规抗血管疗法产生治疗抗性。因此在临床应用中采用联合疗法,如靶向 VM 调控通路的信号分子,对缺氧产生应激反应的 HIF/缺氧微环境进行治疗,可有效延缓肿瘤耐药的出现。

越来越多的研究发现,针对 VM 的形成过程中的关键环节或调控因子,可有效抑制 VM 介导的肿瘤恶性表型。PI3K/AKT/mTOR 通路是调控肿瘤增殖和 VM 形成的关键通路,其抑制剂 RES529 可有效抑制胶质瘤细胞的生长,并在一定程度上避免胶质瘤对贝伐单抗或舒尼替尼耐药而引起的复发^[22]。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂,如吉非替尼(Gefitinib)、西妥昔单抗(Cetuximab)、埃罗替尼(Erlotinib)、伊马替尼(Imatinib)都可干扰或抑制 VM 的形成。此外,靶向 MMP 策略亦被视为抑制 VM 的重要手段。例如,血管能抑素(Canstatin)的表达可以抑制 MMP-2 的分泌,对 VM 的形成可起到一定程度的抑制作用^[23]。半乳糖凝集素 3(Gal-3)能调控多种内皮细胞标志物基因的表达,通过信号级联反应重塑 ECM 促进 VM 的形成,而沉默 Gal-3 可抑制其重塑,阻止 VM 的形成,因而靶向 Gal-3 可作为潜在的治疗思路。环磷腺苷(cAMP)作为调控肿瘤生长分化的第二信使,也可以通过 MMP2 和 MT1-MMP 的刺激从而抑制 VM 管状结构的形成。中药类药物如马钱子碱(Brucine)可直接抑制 EphA2、MMP-2 和 MMP-9 的表达^[24];姜黄素亦可抑制 EphA2 和 PI3K 的表达。此外,四环素(COL-3)和反应停(Thalidomide)的联合疗法,使 MMP-2、9 表达降低,并且可抑制 ECM 中 LN-5γ2 的裂解,从而减少 VM 形成所需的必要组件,从而达到抗血管拟态的目的。此外,组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACis)也具有抗 VM 生成的能力,可能在阻断 VM 生成治疗中发挥重要疗效^[25]。抗 VM 生成疗法与现有疗法的结合也可以一定程度缓解胶质瘤对常规抗血管生成疗法的耐药。

除了对 VM 的形成进行调控外,直接改善肿瘤缺氧微环境也是可行的治疗思路。在微观层面,三烯大环内酯

抗毒素西罗莫斯(Sirolimus),能够在转录水平阻断HIF-1 α 的生成,从而有效抑制VM的形成。宏观层面则可通过物理上的治疗手段,实现抑制VM形成的目的。高压氧(hyperbaric oxygenation, HBO)可以增加癌组织内的氧及自由基,增强癌细胞对化疗的敏感性。研究表明,高压氧舱联合化疗对胶质瘤术后患者的远期恢复和控制复发有较好的作用。浙江大学陈东等通过界面聚合构建了聚多巴胺纳米粒子修饰稳定的氧胶囊,利用胶囊中氧的扩散从而改善肿瘤的缺氧微环境。相比吉西他滨单药治疗,氧微胶囊和吉西他滨的联合疗法抗肿瘤效果显著,提示直接改善肿瘤缺氧微环境有助于提高药物敏感性^[26]。

胶质瘤的肿瘤微环境以极强的异质性著称,目前直接或间接靶向胶质瘤缺氧微环境的药物临床试验均不甚理想。越来越多的证据表明,单一策略的肿瘤血管靶向疗法难以彻底改善缺氧微环境,无法实现对肿瘤生长的长期控制;肿瘤微环境中其他组分仍具有较强的促肿瘤作用,如肿瘤微环境中的高间质液压(IFP)会诱导VM生成,酸性微环境会影响肿瘤ECM的重塑并促进VM的形成。因此,在抗肿瘤新生血管治疗中,应进一步考虑包括靶向VM在内的多靶点多策略的联合疗法。

6 总结与展望

有关VM的研究为胶质瘤的治疗提供了新的策略。此外,结合开源数据库和生物信息学分析等手段,制定基于ECM重塑和VM形成的个体化评分方式,预测并筛选可能在靶向治疗中受益的患者,进一步提高靶向治疗的有效性和精准性,从而改善胶质瘤患者的预后。

参 考 文 献

- [1] OSTROM QT, GITTLEMAN H, TRUITT G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(suppl_4): iv1-iv86.
- [2] OMURO A, DEANGELIS LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review[J]. *JAMA*, 2013, 310(17): 1842-1850.
- [3] HAIBE Y, KREIDIEH M, HAJJ HEL, et al. Resistance mechanisms to anti-angiogenic therapies in cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 221.
- [4] PÀEZ-RIBES M, ALLEN E, HUDOCK J, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(3): 220-231.
- [5] MANIOTIS AJ, FOLBERG R, HESS A, et al. Vascular channel formation by human melanoma cells *in vivo* and *in vitro*: vasculogenic mimicry[J]. *Am J Pathol*, 1999, 155(3): 739-752.
- [6] FOLKMAN J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications[J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [7] JIANG XJ, WANG J, DENG XY, et al. The role of microenvironment in tumor angiogenesis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 204.
- [8] WEI F, WANG D, WEI JY, et al. Metabolic crosstalk in the tumor microenvironment regulates antitumor immunosuppression and immunotherapy resistance[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(1): 173-193.
- [9] VIALLARD C, LARRIVÉE B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets[J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(4): 409-426.
- [10] ZHANG X, ZHANG JG, ZHOU HM, et al. Molecular mechanisms and anticancer therapeutic strategies in vasculogenic mimicry[J]. *J Cancer*, 2019, 10(25): 6327-6340.
- [11] WANG SY, KE YQ, LU GH, et al. Vasculogenic mimicry is a prognostic factor for postoperative survival in patients with glioblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2013, 112(3): 339-345.
- [12] PANDEY A, LAZAR DF, SALTIEL AR, et al. Activation of the EGF receptor protein tyrosine kinase stimulates phosphatidylinositol 3-kinase activity[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(48): 30154-30157.
- [13] TANG YF, LV PF, SUN ZY, et al. 14-3-3 β promotes migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells by modulating expression of MMP2 and MMP9 through PI3K/Akt/NF- κ B pathway[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146070.
- [14] KIM HS, WON YJ, SHIM JH, et al. Morphological characteristics of vasculogenic mimicry and its correlation with EphA2 expression in gastric adenocarcinoma[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3414.
- [15] GAO YN, YU H, LIU YH, et al. Long non-coding RNA HOXA-AS2 regulates malignant glioma behaviors and vasculogenic mimicry formation via the miR-373/EGFR axis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(1): 131-147.
- [16] GUO JQ, CAI H, LIU XB, et al. Long non-coding RNA LINC00339 stimulates glioma vasculogenic mimicry formation by regulating the miR-539-5p/TWIST1/MMPs axis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 10: 170-186.
- [17] LI GX, HUANG M, CAI YQ, et al. miR-141 inhibits glioma vasculogenic mimicry by controlling EphA2 expression[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 1395-1404.
- [18] HARRIS LA, BEIK S, OZAWA PMM, et al. Modeling heterogeneous tumor growth dynamics and cell-cell interactions at single-cell and cell-population resolution[J]. *Curr Opin Syst Biol*, 2019, 17: 24-34.
- [19] YURA Y, CHONG BSH, JOHNSON RD, et al. Endothelial cell-specific redox gene modulation inhibits angiogenesis but promotes B16F0 tumor growth in mice[J]. *FASEB J*, 2019, 33(12): 14147-14158.
- [20] MEI X, CHEN YS, ZHANG QP, et al. Association between glioblastoma cell-derived vessels and poor prognosis of the patients[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(5): 211-221.
- [21] BAISIWALA S, AUFFINGER B, CARAGHER SP, et al. Chemotherapeutic stress induces transdifferentiation of glioblastoma

- cells to endothelial cells and promotes vascular mimicry[J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 6107456.
- [22] GRAVINA GL, MANCINI A, COLAPIETRO A, et al. The brain penetrating and dual TORC1/TORC2 inhibitor, RES529, elicits anti-glioma activity and enhances the therapeutic effects of anti-angiogenic compounds in preclinical murine models[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10): 1604.
- [23] MA YQ, WU T, ZHOU HJ, et al. Canstatin represses glioma growth by inhibiting formation of VM-like structures[J]. *Transl Neurosci*, 2021, 12(1): 309-319.
- [24] XU MR, WEI PF, SUO MZ, et al. Brucine suppresses vasculogenic mimicry in human triple-negative breast cancer cell line MDA-MB-231[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 6543230.
- [25] PASTORINO O, GENTILE MT, MANCINI A, et al. Histone deacetylase inhibitors impair vasculogenic mimicry from glioblastoma cells[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(6): 747.
- [26] WU BH, SUN Z, WU JC, et al. Nanoparticle-stabilized oxygen microcapsules prepared by interfacial polymerization for enhanced oxygen delivery[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, 60(17): 9284-9289.

责任编辑:王荣兵