

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

TACE 和微波凝固术联合重组人血管内皮抑素  
治疗大肝癌 25 例的临床研究

沈 杰, 于学涛, 范晓强, 林 勃, 王云飞, 冯 华, 邓小龙, 彭 龙,  
兰红艳, 沈 潇

**【摘要】 目的** 探讨肝动脉化疗栓塞术(TACE)和经皮微波凝固术(PMCT)联合重组人血管内皮抑素(YH-16)治疗原发性肝细胞癌(HCC)的疗效及安全性。**方法** 将 2008 年 11 月—2010 年 11 月期间符合 HCC 诊断标准、直径 5 ~ 12 cm 不可切除的 HCC 患者 77 例, 分为 A、B、C 3 组。A 组 (26 例) 只行 TACE, B 组 (26 例) 采用 TACE 联合 PMCT, C 组 (25 例) 在 B 组方案上联合 YH-16 静脉滴注。观察比较 3 种疗法对患者体力状况、肿瘤指标、近期疗效、累计生存率的影响和治疗相关并发症及不良反应, 以治疗后最佳疗效作为最终评价结果(mRECIST 标准)。**结果** ① 治疗后 A、B、C 组客观有效率(ORR)分别为 26.9%、53.9%、56.0%, 疾病控制率(DCR)分别为 50.0%、76.9%、92.0%, B 组、C 组与 A 组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 中位无疾病进展生存期(mPFS)分别为 7.5、12.0 和 15.0 个月, 3 组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 中位总生存期(mOS)分别为 13.0、20.5 和 21 个月, B 组、C 组与 A 组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 1 年和 2 年累计生存率分别为 65.4%、88.5%、92.0%和 19.2%、42.3%、44.0%, B 组、C 组与 A 组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。② 治疗后体力状况改善 C 组优于 B 组( $P < 0.05$ )、B 组优于 A 组( $P < 0.05$ ); A、B 和 C 组 AFP 下降 50% 的比率分别为 38.9%、61.1%、70.6%, 肝外转移灶比率分别为 57.7%、61.5%和 44.0%。③ 各组均无治疗相关的严重并发症及明显不良反应。**结论** 双介入法治疗大肝癌安全、有效, 联合 YH-16 治疗大肝癌可提高患者生存质量, 有望减少肝外转移概率。

**【关键词】** 原发性肝癌; 肝动脉化疗栓塞; 微波凝固; 重组人血管内皮抑素

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2013)-12-0995-05

**TACE and microwave coagulation combined with recombinant human endostatin for the treatment of large liver cancer: a clinical study in 25 cases** SHEN Jie, YU Xue-tao, FAN Xiao-qiang, LIN Qing, WANG Yun-fei, FENG Hua, DENG Xiao-long, PENG Long, LAN Hong-yan, SHEN Xiao. Department of Oncology, No.455 Hospital of PLA, Shanghai 200052, China

Corresponding author: SHEN Jie, E-mail: sjj455@126.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and percutaneous microwave coagulation therapy (PMCT) combined with recombinant human endostatin (YH-16) in treating hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** During the period from November 2008 to November 2010 a total of 77 HCC patients were admitted to authors' hospital. All the patients met the study criteria, i.e. the liver cancer was inoperable with a diameter of 5 - 12 cm. The patients were divided into three groups. Patients of group A ( $n = 26$ ) received TACE only, patients of group B ( $n = 26$ ) received TACE together with PMCT, and patients of group C ( $n = 25$ ) received TACE, PMCT and intravenous infusion of YH-16. The patient's physical status, tumor marker levels, short-term effect, cumulative survival rate, treatment-related complications, toxicity effect, etc. were determined and compared between each other of the three groups. The best treatment efficacy was regarded as the final results and was

used for evaluation(mRECIST standard). **Results**

① After the treatment, the objective response rates (ORR) of group A, group B and group C were 26.9%, 76.9% and 92.0% respectively, the disease control rates (DCR) of group A, group B

基金项目: 上海市长宁区卫生局科研课题(2008416001)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2013.12.009

作者单位: 200052 上海 解放军第 455 医院肿瘤科

通信作者: 沈 杰 E-mail: sjj455@126.com

and group C were 50.0%, 76.9% and 92.0% respectively. The difference between group A and B as well as between group A and C was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The median progression-free survival (mPFS) time of the group A, B and C was 7.5 months, 12.0 months and 15.0 months respectively, the differences among each other of the three groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The median overall survival (mOS) time of the group A, B and C was 13.0 months, 20.5 months and 21.0 months respectively, the difference between group A and B as well as between group A and C was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The 1-year and 2-year cumulative survival rates of group A, B and C were 65.4%, 88.5%, 92.0% and 19.2%, 42.3%, 44.0% respectively, the difference between group A and B as well as between group A and C was statistically significant ( $P < 0.05$ ). ② After the treatment, the improvement of physical condition of the patients in group C was better than that of the patients in Group B ( $P < 0.05$ ), and that of the patients in group B was better than that of the patients in group A ( $P < 0.05$ ). The 50% reduction in AFP level of group A, B and C was 38.9%, 61.1% and 70.6% respectively. The occurrence of extrahepatic metastasis in group A, B and C was 57.7%, 61.5% and 44.0% respectively. ③ No severe procedure-related complications or significant side-effects occurred in all three groups. **Conclusion** Dual interventional treatment is safe and effective for the larger HCC. When combined with intravenous infusion of YH-16 the patient's quality of life can be obviously improved and the occurrence of extrahepatic metastasis can be definitely reduced. Therefore, this new therapeutic mode for larger HCC should be further studied. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 995-999)

**【Key words】** primary hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; microwave coagulation; recombinant human endostatin

原发性肝癌(HCC)一经发现多数患者已失去手术机会。大量研究表明,任何单一方法治疗大肝癌都难以取得较好的疗效,综合治疗代表了肿瘤治疗的一种趋势<sup>[1]</sup>。重组人血管内皮抑素(恩度, Endostar)是国产肿瘤分子靶向药物,研究初步表明对肝癌治疗有一定疗效<sup>[2-3]</sup>。本课题拟探讨 TACE 和经皮微波凝固(percutaneous microwave coagulation therapy, PMCT)联合重组人血管内皮抑素治疗不可切除大肝癌的疗效和安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

选择自 2008 年 11 月—2010 年 11 月,在我科住院接受治疗的 HCC 患者中符合以下标准的病例入组。

1.1.1 入组标准 年龄 18 ~ 75 岁;东部肿瘤协作组(ECOG)身体状况评分(PS) 0 ~ 1;经影像学、AFP 或病理学证实为 HCC,肿瘤直径 5 ~ 12 cm,病灶数小于等于 3 个,不能手术切除或患者拒绝手术治疗;肝功能 Child-Pugh A 或 B 级;能理解本研究的情况并已签署知情同意书者。

1.1.2 排除标准 对重组人血管内皮抑素等药物有过敏反应者;正在接受本方案以外的其他抗癌治疗;弥漫性肝癌,门静脉主干内充满癌栓,已有肝外转移;有重要脏器功能不全和严重心脏病者,妊娠

或哺乳期妇女,感染性伤口迁延不愈者。

1.1.3 脱离标准 未按本方案完成治疗;因治疗中出现不良反应而出组的病例不评价疗效,但不良反应要列入统计;受试者本人要求退出试验。

### 1.2 方法

1.2.1 分组 将符合以上条件的 77 例患者分为 A 组 26 例,仅接受常规 TACE 治疗;B 组 26 例接受 TACE 联合 PMCT 治疗;C 组 25 例接受 TACE、PMCT 联合静脉滴注重组人血管内皮抑素治疗。各组间主要背景资料统计学上均无明显差异,见表 1。

1.2.2 TACE 操作方法 采用 Seldinger 技术插管到腹腔动脉和肠系膜上动脉,行 DSA 造影,了解肿瘤血管的血供、病灶大小、数目、边界及有无动静脉瘘等,再超选到肿瘤靶血管,缓慢注入药物(常用 FUDR 500 ~ 1 000 mg、L-HOP 40 ~ 80 mg、MMC 10 ~ 20 mg 和超液化碘油)。若有动静脉瘘,先用明胶海绵或弹簧圈进行栓塞,再灌注化疗药物。

1.2.3 PMCT 操作方法 采用 UMC-1 型微波仪治疗,频率 2 450 MHz,输出功率 10 ~ 80 W。治疗前,首先要根据 CT 或 MRI 检查结果,对目标病灶进行模拟立体重建或由软件进行三维重建,以指导天线的组合排置。患者在静脉诱导麻醉和消毒后,由超声实时引导将 14 G 穿刺针经皮插到肿瘤边缘,再送入 16 G 微波天线,要求微波热场覆盖范围大于整个目标病灶外缘 0.5 cm。对于更大的肿瘤,可分

表 1 3 组患者基线特征

参数	A 组 (n = 26)	B 组 (n = 26)	C 组 (n = 25)	P 值
性别/例 (%)				0.86
男	23(88.5)	24(92.3)	22(88.0)	
女	3(11.5)	2(7.7)	3(12.0)	
平均年龄/岁	52 ± 11	52 ± 11	52 ± 13	0.99
肝硬化/例 (%)	23(88.5)	22(84.6)	23(92.0)	
肿瘤数目/例 (%)				0.99
1 个	15(57.7)	14(53.8)	14(56.0)	
2 个	8(30.8)	8(30.8)	8(32.0)	
3 个	3(11.5)	4(15.4)	3(12.0)	
靶病灶平均直径/mm	91.9 ± 16.3	92.4 ± 19.4	91.8 ± 16.0	0.99
肿瘤靶病灶/例 (%)				0.47
5 ~ 8 cm	4(15.4)	8(30.8)	4(16.0)	
8 ~ 10 cm	11(42.3)	6(23.1)	10(40.0)	
10 ~ 12 cm	11(42.3)	12(46.2)	11(44.0)	
门静脉栓子/例 (%)				0.76
有	21(80.8)	19(73.1)	20(80.0)	
供血血管情况/例 (%)				0.91
富血供	14(53.9)	13(50.0)	12(48.0)	
少血供	12(46.1)	13(50.0)	13(52.0)	
AFP 阳性/例 (%)	18(69.2)	18(69.2)	17(68.0)	0.99
Child-Pugh 分级/例 (%)				0.95
A 级	19(73.1)	20(76.9)	19(76.0)	
B 级	7(26.9)	6(23.1)	6(24.0)	
ECOG PS 评分/例 (%)				0.99
0 分	7(26.9)	7(26.9)	7(28.0)	
1 分	19(73.1)	19(73.1)	18(72.0)	

段分批进行治疗。治疗时由测温针监测目标区温度,使瘤内温度维持在 54℃ 以上。同时,要根据患者的全身情况,适当调整微波治疗时间和功率。退针时,继续在皮下加热 10 s,以防针道出血及种植。

**1.2.4 治疗方案** A 组 (TACE): 只行 TACE, 治疗 3 周后复查 CT 及血清肿瘤标记物等指标, 根据患者治疗后的反应及复查情况, 再决定是否重复 TACE。B 组 (TACE + PMCT): TACE 治疗 3 周后复查 CT 及血清肿瘤标记物等指标, 根据患者治疗后的反应及复查情况, 再决定 PMCT 治疗方案。此后可重复 TACE 或 PMCT。C 组 (TACE、PMCT 联合重组人血管内皮抑素): 在 B 组治疗方案上, 加用重组人血管内皮抑素 15 mg 溶于 0.9% 氯化钠注射液 250 ml, 静脉缓慢滴注, 滴注时间 3 ~ 4 h, 每日 1 次, 连续用 10 d, 为 1 疗程。此后复查心电图、血常规及肝肾功能等, 且患者无治疗相关的不良反应, 符合续用条件, 再进行第 2 个疗程。共 3 个疗程。

**1.2.5 疗效评定** 参照 mRECIST 实体瘤疗效评价标准。各组均以治疗后最佳疗效作为最终疗效评价结果。最终评价后还需经 4 周后的疗效确认。

**1.2.6 随访** 内容包括监测血压、出凝血功能、肝肾功能、肿瘤标记物、心电图、腹部 CT 或 MRI 等。确认疗效后, 每个月随访 1 次。研究过程中任何时间

有客观证据表明肿瘤进展或出现严重不良事件者应调整和终止治疗, 但不良事件要纳入统计。随访至 2013 年 3 月或至死亡。平均随访 20 个月。

### 1.3 数据分析及统计学处理

采用 SAS9.2 软件统计。计数资料的比较应用卡方检验, 计量资料的比较采用 *T* 检验与组间比较的方差分析。采用 Kaplan-Meier 法计算患者的生存率与中位生存时间及 95% 可信区间, Log-rank 法比较不同分组患者的生存率差别。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

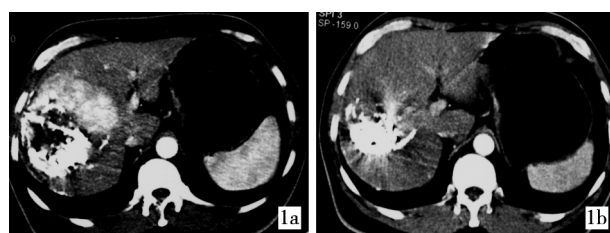
## 2 结果

### 2.1 近期疗效

经治疗后, A、B 和 C 组之 PR 分别为 7、14 和 14 例, SD 分别为 6、6、9 例, PD 分别为 13、6、2 例。A、B、C 组之客观有效率 (ORR) 分别为 26.9%、53.9%、56.0%, 疾病控制率 (DCR) 分别为 50.0%、76.9%、92.0%, B、C 组与 A 组间差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 中位无进展生存期 (mPFS) 分别为 7.5、12.0 和 15.0 个月, 3 组间差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 中位总生存期 (mOS) 分别为 13.0、20.5 和 21 个月, B、C 组均与 A 组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。联合治疗后病灶有明显缩小, 见图 1。

表 2 3 组间近期疗效比较

组别	疗效/n (%)				ORR (%)	DCR (%)	mPFS (M)	mOS (M)
	CR	PR	SD	PD				
A (n = 26)	0	7(26.9)	6(23.1)	13(50.0)	26.9	50.0	7.5	13.0
B (n = 26)	0	14(53.8)	6(23.1)	6(23.1)	53.9	76.9	12.0	20.5
C (n = 25)	0	14(56.0)	9(36.0)	2(8.0)	56.0	92.0	15.0	21.0



**1a** TACE 后复查提示病灶仍有活性 **1b** 双介入法联合重组人血管内皮抑素治疗后显示病灶明显缩小

**图 1** HCC TACE 和双介入联合重组人血管内皮抑素治疗后图像

### 2.2 AFP 变化

经治疗后, A 组、B 组、C 组之 AFP 下降 50% 的比例分别为 38.9%、61.1%、70.6%, 但各组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 体力状况

表 3 3 组 AFP 阳性患者之 AFP 下降大于 50% 比较

	A 组 (n = 26)	B 组 (n = 26)	C 组 (n = 25)
治疗前 AFP 阳性/例	18(69.2)	18(69.2)	17(68.0)
治疗后 AFP 下降 ≥ 50%/例	7(38.9)	11(61.1)	12(70.6)

治疗后患者体力状况改善, C 组优于 B 组 ( $P < 0.05$ )、B 组优于 A 组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 3 组患者治疗后 ECOG PS 评分比较

组别	治疗后 ECOG PS 评分(例)					ECOG PS 平均分
	0	1	2	3	4	
A 组 (n = 26)	17(65.3)	7(26.9)	1(3.9)	1(3.9)	0(0.0)	41.8
B 组 (n = 26)	18(69.2)	8(30.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	39.5
C 组 (n = 25)	20(80.0)	5(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	35.5

## 2.4 患者累计生存率

3 组的中位生存时间及 95%CI 分别为, A 组 13 个月 (10.5, 16), B 组 20.5 个月 (16, 25), C 组 21 个月 (17, 25)。患者 1 年和 2 年累计生存率 A 组、B 组、C 组分别为 65.4%、88.5%、92.0% 和 19.2%、42.3%、44.0%。应用 Kaplan-Meier 生存曲线比较 3 组的累积生存率, B 组和 C 组累计生存率均优于 A 组 (Log-Rank 检验,  $P < 0.05$ )。见图 2。

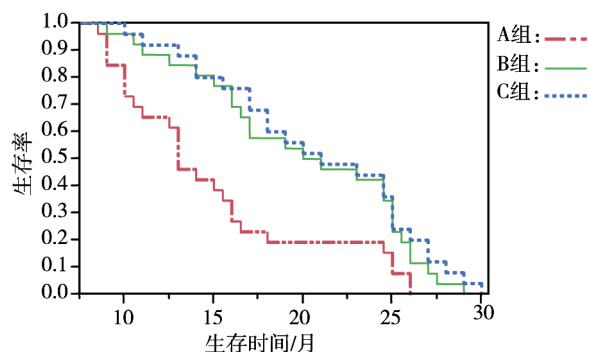


图 2 A、B、C 组生存曲线

## 2.5 治疗相关并发症及不良反应

治疗过程中患者无治疗相关的严重并发症及明显不良反应。见表 5。

表 5 治疗相关并发症及不良反应比较

并发症及不良反应	A 组 (n = 26)	B 组 (n = 26)	C 组 (n = 25)
栓塞综合征	22(84.6)	20(76.9)	19(76.0)
肝功能衰竭	0	0	0
白细胞下降	10(38.5)	8(30.8)	9(36.0)
血小板下降	5(19.2)	6(23.1)	5(20.0)
胆汁瘤伴感染	0	1(3.9)	0
皮肤灼伤	0	2(7.7)	1(4.0)
针道种植转移	0	1(3.9)	0
心律失常	3(11.5)	1(3.9)	2(8.0)

\*C 组有 2 例 (8%) 出现血压升高

## 3 讨论

HCC 是最常见的恶性肿瘤之一。直径  $> 5$  cm 的 HCC 的临床特点<sup>[1]</sup>: ① 肝硬化程度较轻, 但症状

较明显, 伴癌综合征多见; ② 扩散转移的机会更多; ③ 往往压迫、侵犯门脉和胆道系统, 手术切除的病死亡率及术后并发症均较高, 相当一部分患者只能姑息性切除, 可切除率仅 10% ~ 37%。

TACE 是目前公认的不可切除大肝癌的最主要治疗手段<sup>[4]</sup>。近年来, 局部消融技术在肝癌微创治疗中的应用越益广泛。其中, PMCT 和射频消融 (RFA) 是目前国内外普遍认可的应用最为广泛的局部消融方法<sup>[5-6]</sup>。对于  $\leq 3$  cm 的小肝癌, PMCT 已取得和手术相当的临床疗效<sup>[6]</sup>, 对于肝功能较差的肝癌患者 PMCT 也可取得较好疗效<sup>[7]</sup>。PMCT 原理是利用细胞内、外液中含有的大量钾、钠、氯离子等带电粒子和水、蛋白质等极性分子, 在微波交变电场作用下, 互相碰撞摩擦产生热量, 当温度达到 54℃ 以上时蛋白质凝固, 导致不可逆性细胞损伤。由于 PMCT 通过针式电极在肿瘤内发射微波, 治疗热量高度集中, 靶区内组织完全受到破坏, 而靶区外组织相对安全。血管壁受微波作用后, 发生透壁性坏死, 内皮细胞崩解, 血管内血栓形成, 并可导致坏死血管周围肝组织进一步发生缺血坏死。80 W 条件下可阻断直径小于 5 mm 的门静脉、肝静脉及直径小于 0.7 mm 肝动脉的血流。

以上这些微创治疗方法均有各自的优点和局限性, 可将 2 种或以上方法结合起来综合治疗。目前临床常用的组合多在 TACE 基础上联合局部消融术。其中, TACE 联合 PMCT 是最为便捷合理、疗效较好的组合之一。其机制是: TACE 后瘤体内的血供会进一步减少、减慢, 有利于 PMCT 治疗部位的较快升温, 达到使肿瘤凝固坏死的条件。PMCT 后再行 TACE, 则可进一步抑制或杀灭残存的肿瘤细胞, 同时也可防止 PMCT 后引起肿瘤在肝内的潜在播散。众多学者报道 TACE 联合 PMCT 具有协同互补作用, 效果尚佳<sup>[8-9]</sup>。

位晓丹等<sup>[10]</sup>发现肝癌模型行动脉内化疗栓塞后肿瘤周边组织的微血管密度增加, 血管内皮生长因子 (VEGF) 表达增强。Lee 等<sup>[11]</sup>用 FTY720 在荷肝癌鼠模型上证明其有抗肿瘤和降低转移的功效, 其机制即通过抑制 VEGF 表达而起作用, 进一步说明 VEGF 在肿瘤复发、转移过程中起着重要的作用。临床研究表明, 栓塞介入治疗越不彻底, VEGF 的表达就越高<sup>[10]</sup>。

分子靶向治疗开辟了肿瘤治疗的新途径, 即所谓的肿瘤饥饿疗法。其中, 内皮抑素 (endostatin, ES) 是 O'reilly 等<sup>[12]</sup>从小鼠血管内皮瘤培养液中分离得



到的一种血管生成抑制蛋白因子,体外能抑制内皮细胞的分裂,体内可抑制肿瘤的生长和转移,并诱发肿瘤细胞凋亡。自 1997 年被发现以来,因其高效、低毒和不产生耐药性而被视为最有希望的新型抗肿瘤药物之一。内皮抑素主要作用:① 内皮抑素以内皮细胞为靶细胞;② 肿瘤血管内皮细胞的增殖速率高,其更新速率是正常静止细胞的 50 倍;内皮抑素对快速增殖的肿瘤血管内皮细胞有选择性抑制;③ 内皮抑素对肿瘤血管有相对特异性作用;④ 内皮抑素治疗不产生耐药性。内皮抑素抑制肿瘤血管生成的途径主要包括:① 抑制血管生长;② 诱导内皮细胞凋亡;③ 抑制血管内皮细胞迁移和增殖<sup>[12-13]</sup>。

重组人血管内皮抑素是改变内皮抑素的氨基酸序列研制而成,使该蛋白的药用性能和疗效得到了显著的提高<sup>[14]</sup>。吴穷等<sup>[15]</sup>进行了重组人血管内皮抑素联合顺铂抗血管形成作用的实验研究,认为可提高抗血管形成的效能。在临床研究上,重组人血管内皮抑素首先在治疗非小细胞肺癌方面取得了可喜的成果。秦叔逵等<sup>[16]</sup>前瞻性系统地研究了重组人血管内皮抑素与化疗联合治疗肺外晚期恶性肿瘤,认为联合治疗效果良好,毒性低、安全性和耐受性均较好。有临床研究表明<sup>[8-9]</sup>,重组人血管内皮抑素联合 TACE 治疗肝癌是一种安全有效的模式。

分析本组研究结果:联合治疗组疗效显然较单纯 TACE 组更好、生存期更长( $P < 0.05$ )。C 组联合重组人血管内皮抑素治疗后,患者体力状况改善优于 B 组和 A 组,mPFS 也较 B 组和 A 组有所延长( $P < 0.05$ ),在一定程度上提高了患者的生活质量。A 组、B 组、C 组肝外转移灶比例分别为 57.7%、61.5%、44.0%,虽然组间差异无统计学意义,但 C 组联合重组人血管内皮抑素治疗相对较短,仅 3 个周期。治疗后 3 组之 AFP 下降 50% 的比例差异无统计学意义,原因可能是 AFP 水平变化与肿瘤活性不一定完全成比例。本组治疗过程中,未出现治疗相关的严重并发症及明显不良反应,提示联合治疗的模式相对较为安全。

#### [参考文献]

[1] 吴孟超,李爱军.应重视大肝癌的综合治疗[J].中华医学杂

志,2006,86:1657-1659.

- [2] 颜 鹏,方志勇,向 华.奥沙利铂及重组人血管内皮抑素经肝动脉灌注联合 TACE 治疗原发性肝癌[J].介入放射学杂志,2013,22:121-124.
- [3] 廖亚勇,宁炳游,龙光峰,等.重组人血管内皮抑制素联合肝动脉化疗栓塞治疗巨块型肝癌的临床观察[J].中国医药导刊,2012,14:1952-1953.
- [4] 陈晓明,罗鹏飞,胡景铃,等.肝癌栓塞化疗后的碘油沉积形态及其对疗效的影响[J].临床肿瘤学杂志,1994,13:181-183.
- [5] Gazelle GS, Goldberg SN, Solbiati L, et al. Tumor ablation with radio-frequency energy[J]. Radiology, 2000, 217: 633-646.
- [6] 孙 茂,周 辉,黄丙川.经皮微波凝固与根治切除术治疗小肝癌的疗效比较[J].实用医药杂志,2010,27:869-871.
- [7] 苏晓妹,朱亚杰,张 涛,等.超声下微波治疗肝功能分级差的小肝癌[J].介入放射学杂志,2012,21:825-828.
- [8] 王精兵,冯敢生,梁惠民,等.肝动脉化疗栓塞联合经皮微波凝固治疗恶性肝肿瘤的初步观察[J].中华肿瘤杂志,2004,26:125-126.
- [9] 何 文,梁晓宁,张晓蓉,等.超声引导微波联合肝动脉化疗栓塞术治疗大肝癌的疗效评估[J].中国微创外科杂志,2005,5:31-33.
- [10] 位晓丹,高志芹,于文静,等.肝动脉栓塞化疗与恩度联合应用对兔 VX2 肝移植瘤血管生成的影响[J].中国生物制品学杂志,2010,23:967-969,977.
- [11] Lee TK, Man K, Ho JW, et al. FTY720: a promising agent for treatment of metastatic hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11: 8458-8466.
- [12] O'reilly MS, Boehm T, Shing Y, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth[J]. Cell, 1997, 88: 277-285.
- [13] Hanai J, Dhanabal M, Karumanchi SA, et al. Endostatin causes G1 arrest of endothelial cells through inhibition of cyclin D1[J]. J Biol Chem, 2002, 277: 16464-16469.
- [14] 刘秀峰,秦叔逵,王 琳,等.恩度与化疗联合治疗多种晚期恶性肿瘤的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2007,12:241-245,250.
- [15] 吴 穷,秦叔逵,王杰军,等.重组人血管内皮抑制素联合顺铂抗血管形成作用的实验研究[J].临床肿瘤学杂志,2008,13:385-392.
- [16] 秦叔逵,刘秀峰,王 琳,等.重组人血管内皮抑素与化疗联合治疗肺外晚期恶性肿瘤的临床研究[J].临床肿瘤学杂志,2007,12:728-735.

(收稿日期:2013-07-01)

(本文编辑:俞瑞纲)