

• 实验研究 Experimental research •

动脉灌注 3-溴丙酮酸对兔移植性
直肠肿瘤的作用

翁文采, 张文俊, 王 峰, 梁文波, 高宏波, 李成刚, 艾 琦, 宋吉慧

【摘要】 目的 观察动脉灌注 3-溴丙酮酸(3-BrPA)对兔移植性直肠肿瘤的作用效果。**方法** 将 60 只移植有直肠肿瘤的新西兰大白兔随机分为低、中、高剂量治疗组及生理盐水对照组,每组各 15 只。对低、中、高剂量组实验兔分别经导管于肠系膜后动脉灌注 0.5 mmol/L、1.0 mmol/L、2.0 mmol/L 浓度的 3-BrPA 各 10 ml;对照组灌注等量生理盐水。4 d 后活体解剖取出直肠肿瘤,镜下观察肿瘤细胞坏死程度并计算坏死率,评估各浓度 3-BrPA 对肿瘤的作用效果。**结果** 60 只实验兔完成直肠肿瘤移植、动脉灌注实验,镜下实验兔肿瘤细胞均有不同程度损坏。低剂量组 I 级坏死 3 只,II 级坏死 11 只,III 级坏死 1 只,治疗有效率为 6.7%;中剂量组 II 级坏死 2 只,III 级坏死 10 只,IV 级坏死 3 只,治疗有效率为 86.6%;高剂量组 III 级坏死 2 只,IV 级坏死 13 只,治疗有效率为 100%;对照组 I 级坏死 15 只。中、高剂量组 III、IV 级肿瘤坏死率、治疗有效率、4 级肿瘤坏死水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$),3-BrPA 治疗作用明显,而正常肠组织无损伤。**结论** 动脉灌注 3-BrPA 治疗兔移植性直肠肿瘤有一定疗效,高浓度剂量组肿瘤坏死率和治疗有效率最高,疗效显著。

【关键词】 3-溴丙酮酸;移植性动物模型;直肠肿瘤;动脉灌注

中图分类号:R735.5 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-07-0616-05

Effect of arterial perfusion of 3-bromopyruvate on transplanted rectal tumors: an experimental study in rabbits WENG Wen-cai, ZHANG Wen-jun, WANG Feng, LIANG Wen-bo, GAO Hong-bo, LI Cheng-gang, AI Qi, SONG Ji-hui. Department of Interventional Radiology, Affiliated Xinhua Hospital, Dalian University, Dalian, Liaoning Province 116021, China

Corresponding author: WANG Feng, E-mail: cjr.wangfeng@vip.165.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of 3-bromopyruvate (3-BrPA) on transplanted rectal tumors in experimental rabbit models. **Methods** A total of 60 New Zealand white rabbits with transplanted rectal tumor were randomly and equally divided into low-dose (0.5 mmol/L), medium-dose (1.0 mmol/L), high-dose (2.0 mmol/L) treatment groups and saline control group with 15 rabbits in each group. Arterial perfusion of 10 ml 3-BrPA with concentration of 0.5 mmol/L, 1.0 mmol/L and 2.0 mmol/L via caudal mesenteric artery was respectively employed for the rabbits of the corresponding treatment group; the control group was perfused with equal amounts of saline. Four days later, rectal tumors were removed by vivisection. The necrosis degree of tumor cells was determined by microscopic examination, and the necrosis rate was calculated. The effect of different 3-BrPA concentrations on the rectal tumor was evaluated. **Results** The rectal tumor transplantation and transcatheter 3-BrPA or saline perfusion was successfully completed in all 60 experimental rabbits. Microscopically, tumor cells showed different degrees of damage in experimental rabbits. In low-dose (0.5 mmol/L) treatment group, grade I necrosis was observed in 3 rabbits, grade II in 11 rabbits, and grade III in one rabbit; the effective rate was 6.7%. In medium-dose (1.0 mmol/L) treatment group, grade II necrosis was seen in 2 rabbits, grade III in 10 rabbits, and grade IV in 3 rabbits; the effective rate was

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2015.07.014

作者单位: 116021 辽宁大连 大连大学附属新华医院介入科(翁文采、张文俊、高宏波、李成刚、艾琦、宋吉慧); 大连医科大学附属第一医院(王峰); 大连大学(翁文采、梁文波)

通信作者: 王峰 E-mail: cjr.wangfeng@vip.163.com

86.6%。In high-dose (2.0 mmol/L) treatment group, grade III necrosis was detected in 2 rabbits and grade IV in 13 rabbits; the effective rate was 100.0%。In the saline control group, grade I necrosis was observed in 15 rabbits. Statistically significant differences in tumor necrosis rate and effective rate existed between medium-dose (1.0 mmol/L) treatment group and high-dose (2.0 mmol/L) treatment group ($P<0.05$)。Statistically significant differences in tumor necrosis rate also existed between each other among the four groups with necrosis of grade I to grade IV ($P<0.05$)。3-BrPA had obvious therapeutic effect, while it showed no damage to the normal intestinal tissue. **Conclusion** For the treatment of transplanted rectal tumor in rabbit models, arterial infusion of 3-BrPA has certain therapeutic effect. In the high-dose group, the necrosis rate and effective rate are the highest, and the therapeutic results are the most significant. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 616-620)

【Key words】 3-bromopyruvate; transplanted animal model; rectal tumor; arterial perfusion

直肠肿瘤是消化道常见恶性肿瘤之一。随着人们生活水平提高和饮食结构改变,该病发病率逐渐升高^[1]。以 3-溴丙酮酸(3-BrPA)为代表、抑制糖酵解限速酶为作用靶点的糖酵解酶抑制剂,在近年抗肿瘤研究中取得了突破性进展。3-BrPA 又是一种适合动脉灌注给药的高效广谱小分子靶向药物^[2],其临床应用仍处于研究阶段。本研究构建移植性直肠肿瘤动物模型并用导管经动脉灌注 3-BrPA 进行治疗,以观察 3-BrPA 对直肠肿瘤的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 新西兰大白兔 65 只(购自大连医科大学动物中心,生产许可证号:SCXK 辽 2002-0002),雌雄各半,体重 2.2~2.5 kg。取大白兔 60 只构建直肠肿瘤模型,另 5 只用于荷瘤传代。细胞株组织学类型为 VX2 肿瘤的荷瘤兔 1 只(购自重庆医科大学生物工程学院)。所使用实验兔符合国家有关实验动物保护规范和管理条例,动物实验研究符合赫尔辛基宣言。

1.1.2 手术器械、介入材料和设备 包括常规开腹手术器械、精细手术器械(精细镊子、手术剪等)、介入器械(4 F 挠动脉鞘组、3 F 微导管等)以及 CT 机、MR 机、DSA 机、病理切片机、显微镜等。手术严格按照无菌技术进行操作。

1.1.3 药物 动脉灌注药物 3-BrPA(购自美国 Sigma 公司),以无菌 PBS 溶液配置成 0.5 mmol/L、1.0 mmol/L、2.0 mmol/L 各 250 ml 备用。对比剂为碘海醇(300 mgI/L)。

1.2 方法

1.2.1 麻醉 于实验兔大腿深部肌内注射盐酸氯氨酮注射液(60 mg/kg)进行麻醉。若 CT 或 MR 检查及手术时间超过 30 min,大腿深部肌内追加注射盐酸氯氨酮注射液 40~50 mg,腹部切开或介入手术时

辅以局部注射 2%盐酸利多卡因注射液 2~3 ml。

1.2.2 传代荷瘤实验兔肿瘤模型建立及观察 将 VX2 荷瘤实验兔固定于检查台,按照无菌手术要求准备后,取出瘤组织并置于无菌盐水,用精细手术剪及手术刀除去多余的肿瘤边缘组织,保留肿瘤薄膜;将分离好的肿瘤组织块切开,取周边质韧、鲜鱼肉样的肿瘤组织并剪成 1.0 mm×1.0 mm×1.0 mm 小块,以备传瘤模型建立。用于传代的实验兔依据无菌手术要求作准备,在后腿内侧切开皮肤、暴露肌肉,用精细镊子夹取已制备好的小肿瘤块植入其内,间隔 2 cm 位置再接种 2~3 粒剥离的肿瘤组织,然后缝合皮肤。3 周后可扪及实质性包块,即制成传代荷瘤实验兔。然后行传代移植:手术剥离荷瘤实验兔后腿肌肉内实体瘤块,取瘤块边缘生长旺盛的肿瘤组织,剔除筋膜和坏死组织并剪成 1.0 mm×1.0 mm×1.0 mm 小肿瘤块,种植方法同前。种植传代一般在移植后 3 周左右进行 1 次,传代荷瘤实验兔肿瘤生长 3 周后可在腿部扪及包块。采用常规 CT、MR 平扫观察肿瘤大小、形态及内部情况。

1.2.3 移植性直肠肿瘤模型建立和观察 用于建立直肠肿瘤模型的实验兔依据无菌手术要求准备,切开腹壁,暴露直肠,选择直肠动脉丰富区域并避开主干血管,于直肠壁浆肌层切开长 1~2 mm 小口,植入制备好的 1.0 mm×1.0 mm×1.0 mm 肿瘤块,用手术丝线于浆膜缝合并固定肿瘤组织,在种植肿瘤水平的腰大肌上留置标记物,以便以后检查及治疗时参照查找肿瘤位置;逐层缝合腹壁,关腹后消毒切口。种植后腹部切口聚维酮碘消毒 3 d。所有实验兔术前及术后均禁食 1 d,手术当天给予 10%葡萄糖饲养,1 d 后正常饲养。直肠肿瘤模型建立后 14 d,先行 CT 平扫检查,然后作 MR 检查(扫描序列采用横断位 TSE-T1WI、TSE-T2WI、DWI、3D-T2WI),观察肿瘤大小、位置及内部情况。

1.2.4 介入动脉灌注治疗 移植性直肠肿瘤模型

建立 14 d 后,于介入手术室按照介入手术常规准备,沿股动脉走向切开 5 cm 皮肤作钝性分离,暴露股动脉鞘,分离股动静脉,于股动脉近心端及远心端分别横穿 1 支手术线;穿刺股动脉,导入 0.018 英寸微导丝,将 4 F 导管鞘置入股动脉,预置手术线固定动脉导管鞘,经导管鞘导入 3 F 微导管;将碘海醇 300 mg/L 对比剂稀释成 150 mg/L,首先按 0.5 ml/s、总量 2 ml 于腹主动脉手推对比剂行 DSA 显示肠系膜后动脉,用微导丝将微导管导入肠系膜后动脉,按 0.5 ml/s、总量 1 ml 手推对比剂显示直肠类圆形淡薄肿瘤染色影(相当于肿瘤种植位置)或血管迂曲呈抱球样改变,确定肿瘤存在并观察肿瘤形态和血供情况;然后按低、中、高剂量组(每组 $n=15$)分别给予 0.5 mmol/L、1.0 mmol/L、2.0 mmol/L 浓度的 3-BrPA 各 10 ml 灌注,对照组($n=15$)给予等量生理盐水灌注;拔出微导管、动脉鞘,结扎右股动脉,缝合切口,局部消毒 1 d,饲养同前。

1.2.5 病理观察 对治疗组和对照组实验兔行活体解剖,取出直肠肿瘤(包括肿瘤及上下 2 cm 正常肠组织),用 4% 中性甲醛溶液常规固定,石蜡包埋处理,制成 5 μ m 厚度切片,常规 HE 染色;由 2 名经验丰富的病理科医师观察病理切片,4 \times 10 倍和 40 \times 10 倍光学显微镜下观察肿瘤组织坏死情况。

1.2.6 坏死率统计 对 4 \times 10 倍光学显微镜下观察的肿瘤细胞坏死程度进行统计分析,计算坏死率(1%~25%为 I 级,26%~50%为 II 级,51%~75%为 III 级,76%~100%为 IV 级),IV 级坏死为治疗效果最好^[3]。以 III 级、IV 级坏死为治疗有效,计算治疗有效率。

1.2.7 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析,得出各剂量组浓度与坏死率之间 P 值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 传代荷瘤实验兔

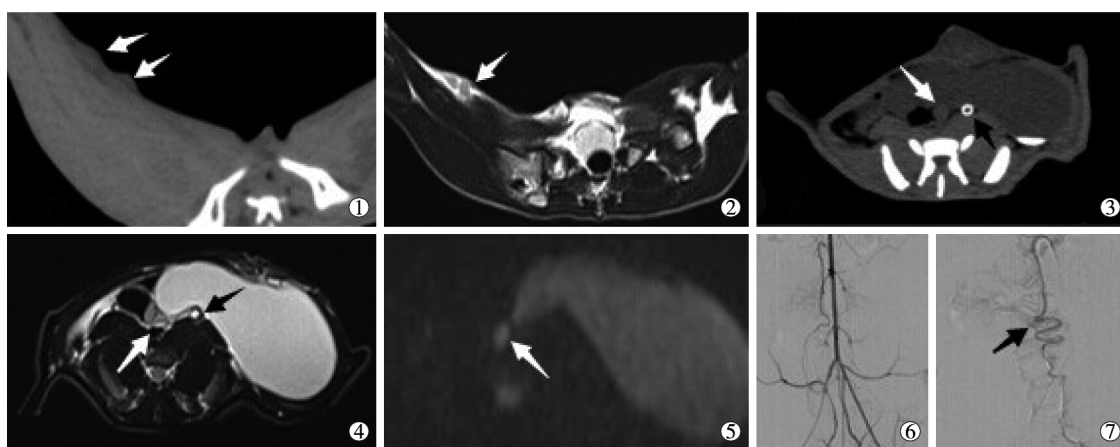
5 只传代荷瘤实验兔均成活,再次传代也获得成功。种植 2 周后,右侧腿部肌肉处均可触及肿块(约 1 cm),3 周后肿块增大(约 2 cm)。CT 检查显示,约 1 周时瘤灶较小,难以察觉;2 周时瘤灶直径达 1 cm 左右,平扫可见皮下稍微隆起(图 1①),瘤灶为软组织密度,有坏死时为明显低密度;3 周以上时瘤灶大多出现明显坏死。MR 检查则可见皮下结节,呈均匀等 T1 长 T2 信号(图 1②)。传代时取出肿瘤并切开之,见肿瘤内部有少量坏死,周边可见鲜鱼肉样肿瘤组织,病理学检查证实为相同组织学类型。

2.2 移植性直肠肿瘤模型实验兔

移植性直肠肿瘤模型建立 14 d 后,将实验兔麻醉后固定在自制手术台上,先以 CT 平扫,根据预置标记物查找肿瘤,显示直肠壁隐约可见的稍高密度肿块影(约 1 cm)(图 1③);据之进一步作 MR 检查,MR 平扫显示瘤灶主体呈等 T1、稍长 T2 信号(图 1④),信号尚均匀,DWI 见点状高信号(图 1⑤)。

2.3 动脉 DSA 及 3-BrPA 灌注

治疗组 45 只实验兔均顺利完成股动脉穿刺,经微导管腹主动脉 DSA 造影顺利(见肠系膜后动脉,微导管能较容易进入),可见移植肿瘤存在(图 1⑥⑦),灌注 3-BrPA 顺利。



①CT 检查示瘤灶呈软组织密度皮下稍微隆起(白箭头);②MR 检查示瘤灶呈皮下结节,T2 加权像上表现为长 T2 信号(白箭头);③CT 检查示直肠壁类圆形软组织密度肿瘤影(白箭头);④MR 检查示直肠壁类圆形肿瘤在 T2 加权像上表现为稍长 T2 信号(白箭头),黑箭头为标识肿瘤位置的人为异物;⑤肿瘤在 DWI 上表现为高信号(白箭头);⑥腹主动脉 DSA 图像;⑦ DSA 造影下淡薄对比剂染色及血管迂曲的肿瘤表现(黑箭头)

图 1 传代荷瘤兔和移植性直肠肿瘤模型影像学检查图像

2.4 病理

治疗组和对照组实验兔直肠肿瘤组织(包括肿瘤上下约 2 cm 正常直肠组织)均成功解剖并活检取出,肉眼可观察到直肠壁均有肿瘤组织存在。光学显微镜下观察肿瘤组织学特征及坏死情况,可见治疗组中低剂量组肿瘤局灶性坏死,中剂量组肿瘤坏死增多,部分成片状融合或边缘坏死,高剂量组肿瘤大量坏死,正常肠壁细胞均未见坏死;对照组仍为 I 级坏死(表 1)。

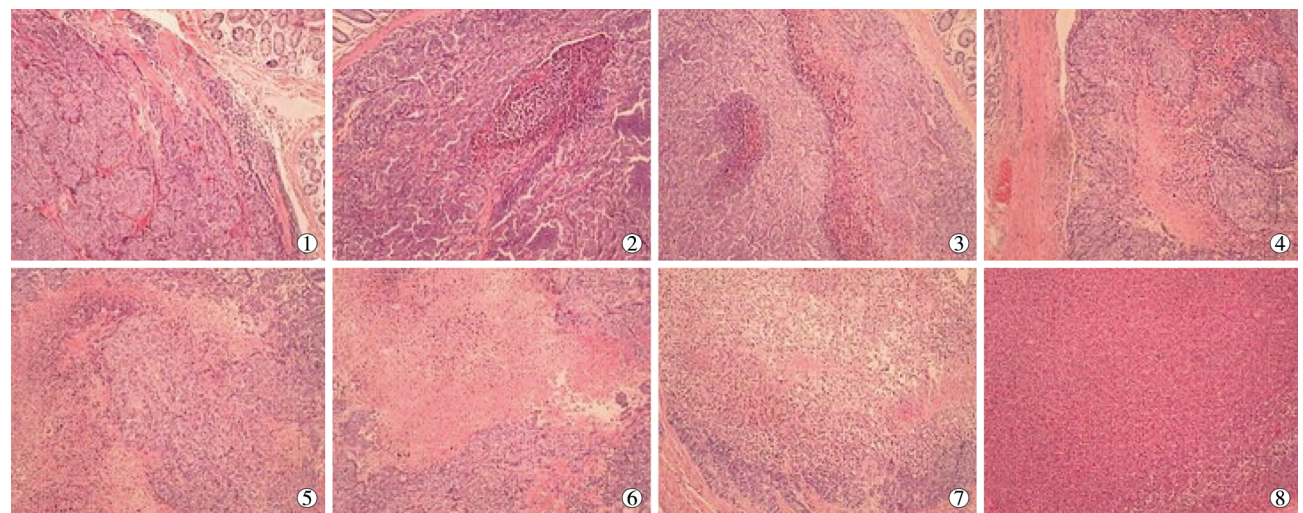
2.5 肿瘤细胞坏死程度

光学显微镜检查显示,对照组实验兔均为 I 级坏死,主要表现肿瘤病灶内无坏死或少许坏死,坏死率为 5%~10%。治疗组中低剂量组 11 只 II 级坏死实验兔肿瘤呈局灶性坏死或坏死在边缘,坏死率为 30%~40%;中剂量组 10 只 III 级坏死实验兔肿

表 1 不同剂量 3-BrPA 动脉灌注后肿瘤坏死情况与治疗有效率比较

分组	样本数	坏死分级				治疗有效率/%
		I 级	II 级	III 级	IV 级	
治疗组						
低剂量	15	3	11	1	0	6.7
中剂量	15	0	2	10	3	86.6
高剂量	15	0	0	2	13	100
对照组	15	15	0	0	0	0
合计	60	18	13	13	16	-

瘤内坏死增多,局灶性坏死灶增大,部分成片状,坏死率约为 70%,3 只 IV 级坏死实验兔坏死率约为 80%;高剂量组 2 只 III 级坏死实验兔,坏死率在 80%以上,13 只 IV 级坏死实验兔肿瘤大量坏死,坏死均匀,坏死率为 95%以上,仅在边缘残余少量肿瘤组织(图 2)。



①直肠肿瘤病灶内无坏死;②直肠肿瘤病灶内少许坏死;③肿瘤呈局灶性坏死;④肿瘤坏死在边缘;⑤肿瘤内坏死增多,局灶性坏死灶增大;⑥肿瘤内坏死增多,部分成片状;⑦肿瘤大量坏死,残留肿瘤组织少;⑧肿瘤大量坏死,坏死均匀,残留肿瘤组织极少

图 2 4×10 倍光学显微镜下肿瘤细胞坏死程度图像

治疗组中低、中、高剂量组肿瘤细胞坏死分别与对照组相比, I 级坏死无卡方值, II 级坏死 P 值分别为 0.00、1.00、0.00, III 级坏死 P 值分别为 1.00、0.00、0.483, IV 级坏死 P 值分别为 0.00、0.224、0.00;低、中、高剂量组肿瘤细胞坏死分别与 4 级坏死相比, I 级 $\chi^2=4.441, P=0.096$; II 级 $\chi^2=21.454, P=0.000$; III 级 $\chi^2=14.464, P=0.001$; IV 级 $\chi^2=26.961, P=0.000$ (格子数 <5 ,故采用 Fisher 精确概率检验)。根据 III 级、IV 级肿瘤坏死率高判断, 3-BrPA 抗肿瘤作用效果的药物浓度在 1.0 mmol/L、2.0 mmol/L 时肿瘤坏死率与治疗有效率有统计学意义($P<0.05$), 但 2.0 mmol/L 的坏死率大多在 IV 级坏死, 表明抗

肿瘤作用效果显著。

3 讨论

随着现代治疗技术水平的提高,直肠肿瘤(直肠癌)通过外科手术、化疗、放疗、靶向药物等综合治疗已取得满意效果。药物治疗可有效杀死或抑制直肠癌肿瘤细胞,并减少术后复发,防止肿瘤细胞转移^[4]。介入动脉化疗及配合术前放疗均可使肿瘤缩小并减少周围组织粘连,提高中下段直肠癌保肛手术的成功率,从而提高外科手术的可行性和安全性^[5]。

肿瘤细胞所需要的能量主要由葡萄糖氧化提供,所以针对肿瘤糖代谢和能量代谢的治疗是一种

全新治疗策略。以 3-BrPA 为代表、抑制糖酵解限速酶(己糖激酶糖酵解之首个限速酶)为作用靶点的糖酵解酶抑制剂,针对肿瘤细胞特殊的能量代谢特点和该类物质特异作用靶点,可减缓或阻断糖酵解进程,使得肿瘤细胞因能量供应缺乏而死亡,但正常细胞不受影响。3-BrPA 是一种强烷化剂,可抑制肿瘤细胞糖酵解而抑制多种肿瘤细胞增殖,且对周围正常组织没有毒性作用^[2,6-12]。

肿瘤主要以动脉供血为主,经动脉化疗时,肿瘤病灶药物浓度比静脉途径显著提高。3-BrPA 是一种适合动脉灌注给药的高效广谱小分子靶向药物,能特异性阻断肿瘤细胞葡萄糖摄取和 ATP 生成^[9],对肿瘤干细胞也有杀伤作用并能逆转肿瘤细胞耐药^[12]。基于此,本实验主要观察 3-BrPA 经介入动脉灌注化疗对移植性直肠癌模型的作用。

本实验中治疗组 45 只实验兔均顺利接受腹主动脉 DSA 造影,并能清晰显示肠系膜后动脉,微导管较容易进入肠系膜后动脉;肠系膜后动脉 DSA 造影显示,直肠呈类圆形淡薄肿瘤染色影(相当于肿瘤种植位置)或血管迂曲成抱球样改变,确定有肿瘤存在。结合病理解剖,肿瘤之所以无明显的造影剂浓染影像,可能在于肿瘤较小,同时由于缝合固定移植肿块,会出现血管迂曲抱球样改变。根据Ⅲ级、Ⅳ级肿瘤坏死率高低判断,3-BrPA 抗肿瘤作用有效的药物浓度在 1.0 mmol/L、2.0 mmol/L 时肿瘤坏死率与治疗有效率差异有统计学意义($P<0.05$),但 2.0 mmol/L 的坏死率大多在Ⅳ级坏死,表明抗肿瘤作用效果显著。

Geschwind 等^[13]研究表明,兔 VX2 肝脏肿瘤模型经肝动脉缓慢灌注 0.5 mmol/L 3-BrPA 能有效地抑制肿瘤活性,肿瘤坏死率达 84%±5%,治疗后正常肝脏组织及其它脏器病理学检查未见明显损害。Vali 等^[14]经肝动脉灌注 3-BrPA 治疗兔 VX2 肝肿瘤,研究表明 3-BrPA 浓度为 1.75 mmol/L 时抑制肿瘤生长的效果最佳,且对正常组织的毒性作用很小。本实验采用 0.5 mmol/L、1.0 mmol/L、2.0 mmol/L 浓度 3-BrPA 行兔移植性直肠肿瘤模型动脉灌注治疗,病理检查结果显示采用 0.5 mmol/L 浓度的肿瘤坏死率与上述 Geschwind 等研究结果存在差异,但在 1.0 mmol/L、2.0 mmol/L 浓度时均有治疗效果,而 2.0 mmol/L 浓度时效果显著,同时对正常直肠组织均无损伤,该结果与上述 Vali 等研究结果一致。因此,3-BrPA 很有希望成为一种高效、低毒的广谱抗肿瘤药物。

综上所述,随着对 3-BrPA 体内抗肿瘤作用及其机制、不良反应的系统化实验研究和临床研究的不断深入,3-BrPA 有望成为一种颇有前途的抗肿瘤新药。具有较明显抗肿瘤作用的经动脉灌注 3-BrPA 治疗直肠肿瘤,必将有较好的应用前景。

[参 考 文 献]

- [1] Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFD 9203[J]. J Clin Oncol, 2006, 24: 4620-4625.
- [2] 黄小艳,余进进,潘敏,等. 3-溴丙酮酸对人宫颈癌 HeLa 细胞增殖的抑制作用[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20: 921-924.
- [3] 易长虹,袁琳波,钱坤,等. 肝动脉灌注 3-溴丙酮酸阻断大鼠肝癌能量代谢的实验研究[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 1027-1032.
- [4] 蒋蔚茹,刘杰. 结直肠癌化疗进展[J]. 中国肿瘤, 2011, 20: 200-203.
- [5] De Paoli A, Innocente R, Buonadonna A, et al. Neoadjuvant therapy of rectal cancer New treatment perspectives[J]. Tumori, 2004, 90: 373-378.
- [6] Gwak GY, Yoon JH, Kim KM, et al. Hypoxia stimulates proliferation of human hepatoma cells through the induction of hexokinase II expression[J]. J Hepatol, 2005, 42: 358-364.
- [7] Vossen JA, Buijs M, Syed L, et al. Development of a new orthotopic animal model of metastatic liver cancer in the rabbit VX2 model: effect on meta stases after partial hepatectomy, intra-arterial treatment with 3-bromopyruvate and chemoembolization [J]. Clin Exp Metastasis, 2008, 25: 811-817.
- [8] Chen Z, Zhang H, Lu W, et al. Role of mitochondria-associated hexokinase II in cancer cell death induced by 3-bromopyruvate [J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1787: 553-560.
- [9] Kim W, Yoon JH, Jeong JM, et al. Apoptosis-inducing antitumor efficacy of hexokinase II inhibitor in hepatocellular carcinoma [J]. Mol Cancer Ther, 2007, 6: 2554-2562.
- [10] 张海丽,曾常茜,郑学仿. 3-溴丙酮酸对人肝癌 HepG-2 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 广西医科大学学报, 2010, 27: 183-187.
- [11] 曾常茜,吴思宇. 3-溴丙酮酸抗肿瘤作用及机制研究[J]. 中国新药杂志, 2009, 18: 793-796.
- [12] Xu RH, Pelicano H, Zhou Y, et al. Inhibition of glycolysis in cancer cells: A novel strategy to overcome drug resistance associated with mitochondrial respiratory defect and hypoxia[J]. Cancer Res, 2005, 65: 613-621.
- [13] Geschwind JF, Ko YH, Torbenson MS, et al. Novel therapy for liver cancer: direct intraarterial injection of a potent inhibitor of ATP production[J]. Cancer Res, 2002, 62: 3909-3913.
- [14] Vali M, Liapi E, Kowalski J, et al. Intraarterial therapy with a new potent inhibitor of tumor metabolism (3-bromopyruvate): identification of therapeutic dose and method of injection in an animal model of liver cancer[J]. J Vasc Interv Radiol, 2007, 18: 95-101.

(收稿日期:2014-11-05)

(本文编辑:边 皓)