

·实验研究 Experimental research·

雷替曲塞经不同给药方式的药动学分析

黄巧胜, 陈少锋, 钟泽龙, 王卫东, 张涛, 余晓霞, 李国成, 伍俊妍, 许林锋

【摘要】 目的 通过兔肝 VX2 肿瘤模型, 考察雷替曲塞经股静脉灌注、肝动脉灌注、肝动脉碘油混悬液注入、肝动脉灌注后明胶海绵栓塞给药的药动学情况。方法 将 40 只 VX2 肝肿瘤模型新西兰兔按雷替曲塞不同给药方式随机分成股静脉灌注(A)组、肝动脉灌注(B)组、肝动脉碘油混悬液灌注(C)组、肝动脉灌注后明胶海绵栓塞(D)组, 用 LC-MS/MS 法测定血浆中雷替曲塞的浓度, 并计算药动学参数。结果 A, B, C, D 4 组给药后, t_{max} 均为 5 min; $t_{1/2}$ 分别为 (5.88±1.39), (7.31±2.60), (9.86±5.10), (7.19±2.27), 其中 C 组 $t_{1/2}$ 最长, 与 A 组相比差异有统计学意义 ($P<0.05$); C_{max} 分别为 (2 056.40±139.17), (1 389.21±180.28), (911.84±105.62), (1 133.41±181.42) $ng \cdot ml^{-1} \cdot h^{-1}$, A 组 C_{max} 明显高于 B, C, D 3 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其中 C 组最低; AUC_{0-t} 分别为 (5 482.72±1 007.07), (4 156.99±1 475.77), (2 785.13±1 107.36), (3 903.64±947.25) $ng \cdot ml^{-1} \cdot h^{-1}$ 。A 组 AUC_{0-t} 明显高于 B, C, D 3 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其中 C 组最低。结论 与经股静脉灌注相比, 雷替曲塞经肝动脉灌注、肝动脉碘油混悬液注入、肝动脉灌注后明胶海绵栓塞有可能使药物更多沉积在肿瘤区, 增加局部药物浓度, 可能增强其疗效, 同时降低血浆中药物浓度, 减轻副作用。

【关键词】 兔肝癌模型, VX2; 雷替曲塞; LC-MS/MS; 肝动脉灌注; 药动学

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2018)-02-0157-06

Pharmacokinetic analysis of raltitrexed using different ways of drug delivery HUANG Qiaosheng, CHEN Shaofeng, ZHONG Zelong, WANG Weidong, ZHANG Tao, YU Xiaoxia, LI Guocheng, WU Junyan, XU Linfeng. Department of Interventional Radiology, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong Province 510000, China

Corresponding author: XU Linfeng, E-mail: xulf1@21cn.com

【Abstract】 Objective To study the pharmacokinetics of raltitrexed using different ways of drug delivery, including femoral venous infusion, hepatic artery perfusion, hepatic artery injection of lipiodol suspension, hepatic artery perfusion followed by embolization with Gelfoam. **Methods** According to the administration way of raltitrexed, a total of 40 New Zealand rabbit models with VX2 liver tumor were randomly divided into group A (femoral venous perfusion), group B (hepatic arterial perfusion), group C (hepatic artery injection of lipiodol suspension), and group D (hepatic artery perfusion followed by embolization with Gelfoam). Drug concentration in plasma were determined by using LC-MS/MS method and the pharmacokinetic parameters were calculated. **Results** After administration of raltitrexed, the T_{max} was 5 minutes in all 4 groups. In group A, B, C and D, the $t_{1/2}$ (h) values were (5.88±1.39), (7.31±2.60), (9.86±5.10) and (7.19±2.27) respectively, with group C having the longest $t_{1/2}$ value, which was significantly different with that of group A ($P<0.05$); the C_{max} ($ng \cdot ml^{-1} \cdot h^{-1}$) values were (2 056.40±139.17), (1 389.21±180.28), (911.84±105.62) and (1 133.41±181.42) respectively, with the value of group A being obviously higher than that of group B, C and D ($P<0.05$) and the value of group C being the lowest; the AUC_{0-t} ($ng \cdot ml^{-1} \cdot h^{-1}$) values were (5 482.72±1 007.07), (4 156.99±1 475.77), (2 785.13±1 107.36) and (3 903.64±947.25) respectively, with the value of group A being remarkably higher than that of group B, C and D ($P<0.05$) and

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2018.02.014

作者单位: 510000 广州 中山大学孙逸仙纪念医院介入科(黄巧胜、陈少锋、钟泽龙、王卫东、许林锋); 药学部(张涛、余晓霞、李国成、伍俊妍); 湖南湘潭市中心医院介入科(黄巧胜)

通信作者: 许林锋 E-mail: xulf1@21cn.com

the value of group C being the lowest. **Conclusion** Compared with the femoral vein infusion way, the ways of hepatic artery infusion, hepatic artery lipiodol suspension injection and hepatic artery perfusion followed by embolization with Gelfoam may promote more raltitrexed to deposit in the tumor area, thus, the curative effect is enhanced, the drug concentration in plasma is lowered and the side effects are alleviated. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 157-162)

【Key words】 rabbit liver cancer model, VX2; raltitrexed; LC-MS/MS; hepatic arterial infusion; pharmacokinetics

雷替曲塞为抗代谢类叶酸类似物,是一种胸苷酸合成酶(TS)抑制剂^[1]。TS是胸腺嘧啶脱氧核苷三磷酸盐(TTP)合成过程的关键酶,而TTP是DNA合成的必需核苷酸。因此通过抑制TS可导致DNA断裂和细胞凋亡。雷替曲塞进入细胞内,很快代谢成一系列对TS抑制作用更强的多聚谷氨酸盐贮存在细胞内,而且其在细胞内滞留的时间更长,从而更有效抑制细胞DNA的合成,更加持续地发挥抗肿瘤作用。

张鑫等^[2]通过小猪模型研究了雷替曲塞动脉持续灌注化疗期间在动物体内的药动学特征,基于以上的研究基础及临床现状,本研究通过建立兔肝VX2肿瘤模型,采用液相色谱串联质谱检测方法^[3],检测经股静脉灌注、肝动脉灌注、肝动脉碘油混悬液注入、肝动脉灌注后明胶海绵栓塞给药后5、10、15、30、45 min和1、3、6、12、24 h股静脉血中药物浓度,考察雷替曲塞不同给药方式药动学特征,补充雷替曲塞用于肝动脉灌注栓塞治疗原发性肝癌的药动学数据,为临床试验的开展和临床推广提供更多的基础研究资料。

1 材料与方 法

1.1 材 料

1.1.1 实验对象及瘤株 新西兰大白兔40只,雌雄各半,3~5月龄,体重2.0~2.5 kg(由广州市花都区花东信华实验动物养殖场提供)。VX2荷瘤种兔由华中科技大学附属协和医院馈赠。实验设计经中山大学动物实验伦理委员会讨论批准。

1.1.2 药品和试剂 雷替曲塞对照品(纯度为99.7%,由南京正大天晴制药有限公司提供);内标物为氟康唑对照品(纯度99.8%,国家药品标准物质,批号100314-201204);试验用水为重蒸去离子水;乙腈、甲醇、甲酸均为色谱纯。

1.1.3 仪器 Agilent 1200 高效液相色谱仪, Agilent 6420 triple quad LC/MS, Agilent 色谱化学工作站, Milli-Q Gradient A10 超纯水器(Millipore Inc.

USA), XS25DU 电子天平(瑞士 METTLER TOLEDO), XW-80A 涡旋混合器(原上海医科大学仪器厂), Centrifuge 5424 高速离心机(德国 Eppendorf)。

1.2 方 法

1.2.1 兔 VX2 肝肿瘤模型建立 兔肝 VX2 肿瘤模型是非常成熟的动物模型,具有接种简单、成功率高的特点,容易制成原位肿瘤动物模型,同时兔肝 VX2 肿瘤为目前国内做大动物的实验性肝癌模型,其供血动脉主要为肝动脉的富血管性的浸润性生长的实体肿瘤。具体过程:①切取种植于种兔大腿内侧的 VX2 生长旺盛的呈鱼肉样的肿瘤组织块,剪成 2~3 mm 的组织小块,浸泡在加有庆大霉素的 4℃ 0.9% NaCl 溶液保存备用。②用 10% 水合氯醛按 2.5 ml/kg 腹腔注射进行全身麻醉,将兔子仰卧位固定于动物手术台上,予上腹部备皮,清洁后用安尔碘Ⅲ型皮肤消毒液进行消毒 2 次,范围约 15 cm,铺上无菌洞巾。于剑突下正中间约 1 cm 处皮下注射 2% 利多卡因进行局部麻醉,在局麻处沿腹白线作一长约 3 cm 正中切口,依次分离皮肤、筋膜、肌肉、腹膜,撑开切口,用无菌棉签小心夹取暴露肝左叶,再用润湿纱布包裹肝脏小心牵拉出腹腔,用眼科镊刺破肝包膜,形成一窦道,接着夹取 0.9% NaCl 溶液中备好的 VX2 肿瘤组织块植入窦道内,最后夹取明胶海绵条塞入窦道口止血,回纳肝脏,确保内脏恢复解剖关系后,逐层缝合腹壁,术后当日庆大霉素 1 万 U 腹腔注射,每天 1 次给予肌内注射苄星青霉素 6 万 IU/kg,连续 3 d。2 周后应用 MRI 检查或开腹直视下对模型动物进行成瘤成功判定并评定肿瘤大小和位置。

1.2.2 实验动物分组 40 只肝 VX2 肿瘤模型兔随机分为 A, B, C, D, 4 组,每组 10 只。A 组为雷替曲塞股静脉灌注组,经股静脉留置针灌注药物,维持给药时间为 15 min, B 组为雷替曲塞肝动脉灌注组, C 组为雷替曲塞肝动脉碘油混悬液注入组, D 组为雷替曲塞肝动脉灌注后明胶海绵栓塞组。B, C, D 组实验兔均在 DSA 造影机引导下,经股动脉引入微

导管至肝固有动脉,然后经微导管注入药物,根据实验动物与人的等效剂量比值折算^[3],每只实验兔注入药物总量为 0.50 mg,维持每次给药时间为 15 min。

1.2.3 标本采集方法 A、B、C、D 4 组动物分别于给药后 5、10、15、30、45 min 和 1、3、6、12、24 h 通过股静脉留置针于股静脉采血,每个时间点采血 1 ml,置于肝素化试管中,离心收集上层血浆置于 EP 管中,-20℃冰箱保存待测。

1.2.4 雷替曲塞血浆药物浓度检测方法建立

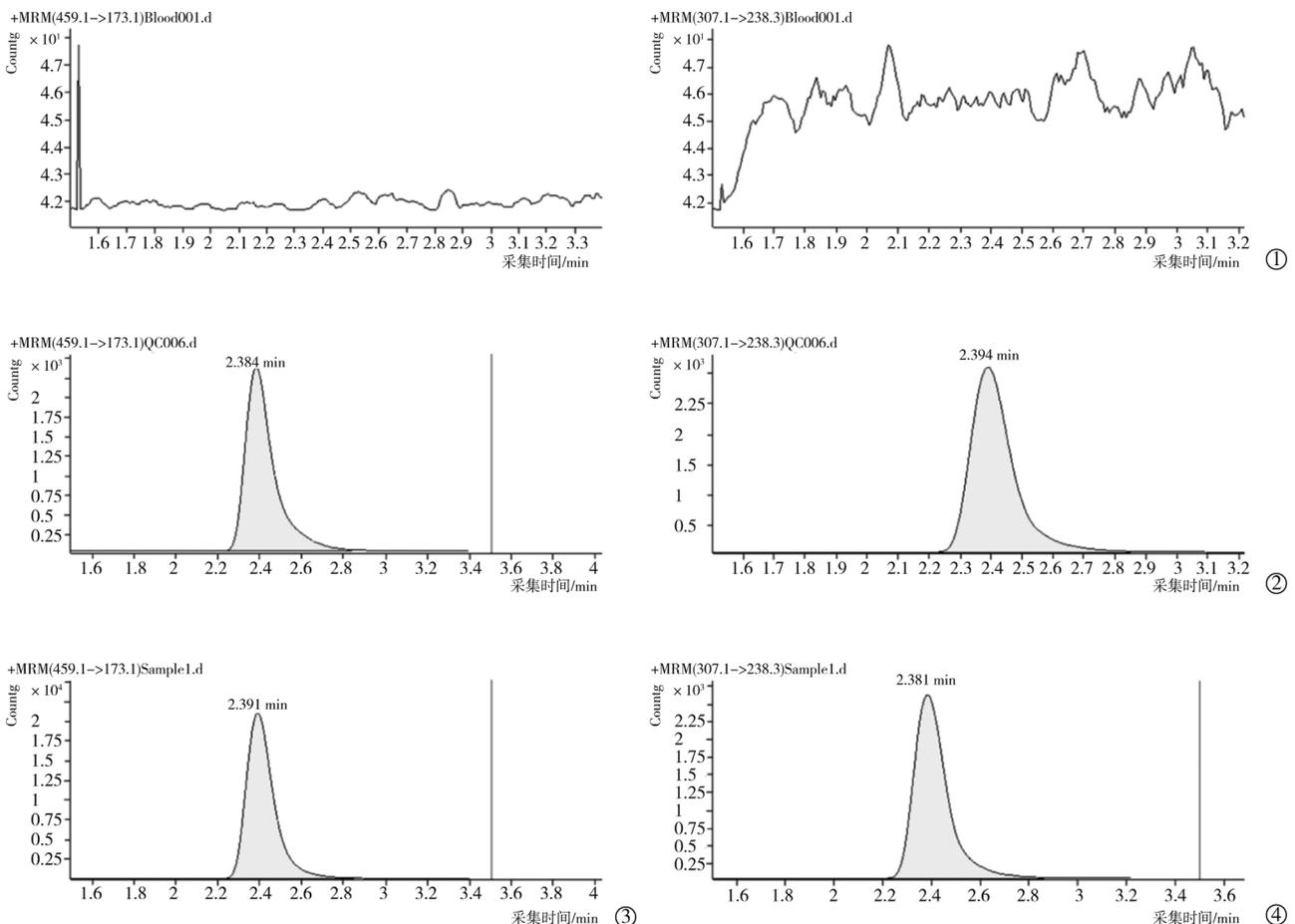
1.2.4.1 分析条件:色谱柱为 Agilent Zorbax SB-C18(2.1 mm×50 mm,1.8 μm);流动相:乙腈:水(含 0.1%甲酸)(20:80,V:V);流速:0.2 ml/min;柱温:25℃;进样量为 2 μl。质谱条件:电喷雾电离源(ESI),正离子化,扫描方式为选择性离子监测,雷替曲塞(m/z 459.1→173.1)和氟康唑(m/z 307.1→238.3),毛细管电压 4 000 V,喷雾气压力 40 PSI,干燥气体流速 10 L/min,干燥气体温度 350℃,雷替曲塞和氟康唑的碰撞能量分别为 42ev,14ev,裂解电

压分别为 105 V,110 V,电子倍增器 200 V。

1.2.4.2 标准溶液的配制:分别精密称取雷替曲塞、氟康唑对照品适量(分别含雷替曲塞、氟康唑各 10 mg),分别置于 50 ml 容量瓶中,用甲醇溶解定容至刻度,摇匀,即配制成浓度为 0.2 mg/ml 的贮备液。将雷替曲塞储备液用流动相稀释成 40、200、1 000、2 000、10 000、20 000 和 40 000 ng/ml 的标准工作液。另稀释配置浓度为 2 000 ng/ml 的内标氟康唑甲醇溶液。

1.2.4.3 血浆样品处理方法:精密吸取家兔血浆 200 μl 于 EP 管中,加入内标(2 000 ng/ml 氟康唑甲醇溶液)10 μl,振荡混匀,加入甲醇 800 μl,涡旋振荡 1 min 后,于 15 000 r/min 离心 10 min,吸取上清液置另一 EP 管中,42℃真空干燥至干,进样前加入甲醇 100 μl,涡旋 30 s 使残渣溶解,于 15 000 r/min 离心 10 min,吸取上清液 2 μl 进样。

1.2.4.4 方法专属性:取 6 份不同来源的空白血浆各 100 μl,在“1.2.4.3 血浆样品处理方法”项依法操作,获得空白血浆样品的色谱图,如图 1①;将一定



①空白血浆;②空白血浆中加入雷替曲塞及内标氟康唑;③家兔注射药物后血浆雷替曲塞;④家兔注射药物后血浆氟康唑

图 1 测定血浆中雷替曲塞和氟康唑的 MRM 色谱图

浓度的标准溶液和内标溶液加入空白血浆中,依同法操作获得相应的色谱图,如图 1②,雷替曲塞、氟康唑的保留时间分别约为 3.0、6.3 min;取家兔注射雷替曲塞后收集的血浆样品,依同法操作,得色谱图 1③④。结果表明,空白血浆中的内源性物质不干扰雷替曲塞及内标氟康唑的测定。

1.2.4.5 标准曲线和定量下限:取雷替曲塞对照品储备液适量,加入空白家兔血浆,稀释成 2, 10, 50, 100, 200, 1 000, 2 000 ng/ml 的血浆标准曲线样品,按“2.5 血浆样品处理”项处理后进行 LC-MS/MS 测定。以血浆中雷替曲塞浓度与内标浓度之比为横坐标(X),药物峰与内标峰面积比值为纵坐标(Y),权重系数为 $1/\chi^2$,最小二乘法进行回归运算,得直线回归方程即为血浆中雷替曲塞,定量下限为 2 ng/ml ($S/N > 5$)。雷替曲塞在 2~2 000 ng/ml 范围内线性良好($r > 0.99$),典型代表方程为: $Y = 0.500844X + 0.005816$ 。配制 6 份 2 ng/ml 的血浆样品,按标准曲线方法分别处理测定,测得结果的 $RSD < 15\%$ 。

1.2.4.6 方法精密度、准确度和提取回收率:低(10 ng/ml)、中(100 ng/ml)、高(1 000 ng/ml)浓度的质控样品,各 5 份,连续测定 3 d,根据当天的标准曲线,测定样品浓度,计算样品结果准确度和精密度。另取空白血浆,除不加雷替曲塞溶液和内标外,按“1.2.4.3”项方法操作。取上清液稀释雷替曲塞和内标至相应浓度,进样分析。以每一浓度 2 种处理方法的峰面积比值计算提取回收率。精密度和提取回收率结果见表 1。

表 1 雷替曲塞精密度、准确度及提取回收率

浓度/(ng/ml)	准确/%	提取回收率/%	批内精密度 批间精密度	
			RSD/%	RSD/%
10	89.12	76.91	13.46	12.51
100	88.38	72.04	6.24	9.87
1000	90.84	73.53	4.30	5.48

1.2.4.7 基质效应考察及稳定性考察:取 18 管空白血浆各 200 μ l 平分为三组,每组 6 管,加入甲醇

800 μ l,涡旋振荡 1 min 后,于 15 000 r/min 离心 10 min,吸取上清液置另一 EP 管中,42℃真空干燥至干。残渣中加入低(200 ng/ml)、中(2 000 ng/ml)、高(20 000 ng/ml)的雷替曲塞和氟康唑(2 000 ng/ml)各 10 μ l,加入甲醇 80 μ l,涡旋 30 s,于 15 000 r/min 离心 10 min;另取 18 管 EP 管平分为 3 组,每组 6 管,残渣中加入低(200 ng/ml)、中(2 000 ng/ml)、高(20 000 ng/ml)的雷替曲塞和氟康唑(2 000 ng/ml)各 10 μ l,另加入甲醇 80 μ l,涡旋 30 s,于 15 000 r·min 离心 10 min。2 种方法测得的雷替曲塞峰面积的比值计算基质因子,并除以内标的基质因子,计算经内标归一化的基质因子。结果 6 批基质计算的内标归一化基质因子变异系数为 14.2%,小于 15%。

取血浆样品低(10 ng/ml)、中(100 ng/ml)、高(1 000 ng/ml)3 种浓度分别在室温放置 24 h、冻融 3 次,结果表明样品基本稳定, $RSD < 15\%$ 。

1.3 统计方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析,计量资料数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。应用 DAS2.0 软件进行药动学分析。

2 结果

A、B、C、D 4 组给药后, t_{max} 均为 5 min; $t_{1/2}$ (h) 分别为(5.88±1.39), (7.31±2.60), (9.86±5.10), (7.19±2.27), 其中 C 组 $t_{1/2}$ 最长,与 A 组相比差异有统计学意义($P < 0.05$); C_{max} 分别为(2 056.40±139.17), (1 389.21±180.28), (911.84±105.62), (1 133.41±181.42) ng/ml·h, A 组 C_{max} 明显高于 B, C, D 3 组,差异具有统计学差异($P < 0.05$),其中 C 组最低; AUC_{0-t} 分别为(5 482.72±1 007.07), (4 156.99±1 475.77), (2 785.13±1 107.36), (3 903.64±947.25) ng/ml·h, A 组 AUC_{0-t} 明显高于 B, C, D 3 组,差异具有统计学差异($P < 0.05$),其中 C 组最低。见表 2。

表 2 用 DAS2.0 软件计算雷替曲塞在血浆中的药动学参数

组别	$\bar{x} \pm s$			
	AUC_{0-t} /(ng/ml·h)	$AUC_{0-\infty}$ /(ng/ml·h)	C_{max} /(ng/ml)	$t_{1/2}$ /h
A	5 482.72±1 007.07	5 507.38±1022.90	2 056.40±139.17	5.88±1.39
B	4 156.99±1 475.77 ^a	4 213.34±1508.12 ^a	1 389.21±180.28 ^a	7.31±2.60
C	2 785.13±1 107.36 ^b	2 868.56±1176.87 ^b	911.84±105.62 ^a	9.86±5.10
D	3 903.64±947.25 ^b	3 956.80±994.10 ^b	1 133.41±181.42 ^a	7.19±2.27

注:与 A 组比较 ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, ^c $P > 0.05$

3 讨论

原发性肝癌是我国高发的恶性肿瘤,由于起病隐袭,早期诊断困难和进展迅速,确诊时大多数已

达局部晚期或发生远处转移,治疗棘手,生存期较短,预后极差。现阶段主要的治疗手段仍然是根治性切除手术^[4],但临床上不少病例确诊时已不适宜

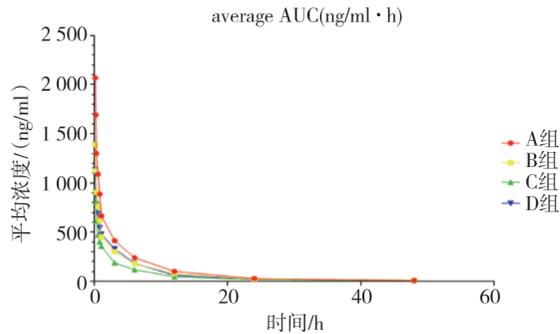


图 2 A、B、C、D 4 组平均药时曲线图

行手术切除术,手术切除率仅约为 20%,另外肝癌手术切除后有较高的复发率,复发的患者中有很大部分患者也无法再行手术切除。TACE 已成为原发性肝癌及肝转移的主要的治疗方法之一^[5-6],已成为公认的不能手术切除原发性肝癌的首选,而且在能切除的肝癌、有癌栓的肝癌及肝脏转移癌的治疗中也得到了应用,安全可靠。目前常用的化疗药物有 5-FU、雷替曲塞、阿霉素、表阿霉素、丝裂霉素、羟基喜树碱、铂类药物等^[7],但目前国内阐述经肝动脉灌注/灌注栓塞的药动学的研究比较少。

不同给药方式,药物在体内的代谢过程不一样,经动脉给药后,药物首先由血浆分布至靶组织,然后进入系统循环,再分布到其他组织中去^[8],而静脉注射后,药物首先经过系统循环,再分布至靶组织。

化疗药物对肿瘤细胞的最大杀伤效果主要取决于局部组织药物的浓度(C)和药物与肿瘤细胞的作用时间(T),即 C×T 值的大小,经动脉给药可以使 C×T 的值远远高于其他给药途径^[9]。

动脉化疗已在多种实体性肿瘤的治疗中广泛应用^[10-14],因为其血浆中的药物峰浓度及 AUC 值相对较低,全身毒性相对较低,具有一定优势。Maurer 等^[9]的研究结果表明:动脉区域灌注化疗时肿瘤边缘化疗药物浓度是全身化疗时的 9~68 倍。高浓度、长时间的抗癌药物集中于癌肿组织中,必定会使大量肿瘤细胞受到抑制,疗效得到提高。另一方面经动脉区域灌注给药可减少抗癌药物与血浆蛋白结合,局部游离药物浓度明显增加,从而使抗癌药物的疗效得到提高。

研究表明雷替曲塞的抗癌效果不仅仅来源于药物本身,给药后 48 h 内只有 55% 的雷替曲塞以药物原型被排泄,一部分药物通过还原型叶酸甲氨蝶呤细胞膜被细胞主动摄取,从而被叶酸聚谷氨酸合成酶代谢成一系列多聚谷氨酸类化合物,此类化合物对胸苷酸合酶有着更强的抑制作用,且能长时间滞留在细胞内,发挥长期毒性^[15-16]。

张鑫等^[2]的研究中,发现雷替曲塞动脉持续灌注化疗可以在足够的时间内保持局部组织内较高血药浓度,且外周血中浓度极低,有利于提高局部肿瘤药物浓度直接杀死肿瘤细胞,降低全身不良反应。

本研究通过兔肝 VX2 肿瘤模型,利用介入治疗的技术经股动脉引入微导管至肝固有动脉进行动脉灌注化疗或肝动脉化疗栓塞,考察雷替曲塞经股静脉灌注、肝动脉灌注、肝动脉碘油混悬液注入、肝动脉灌注后明胶海绵栓塞给药的药动学情况。

研究结果显示 A, B, C, D 4 组给药后, A 组其 AUC_{0-t} 为 $(5\ 482.72 \pm 1\ 007.07)$ (ng/ml·h) 明显高于 B, C, D 3 组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 是 C 组的 1.97 倍, D 组的 1.40 倍, B 组的 1.32 倍, 这说明经动脉给药后,药动学发生了一定的变化,经动脉给药后外周血浆中 AUC 值要明显比静脉给药低,其中 C 组经动脉碘油混悬液注入 AUC 值最低。这说明经动脉给药后,血浆中分布的药物相对减少,可能有更多的药物沉积到靶组织,其中 C 组经动脉碘油混悬液注入尤为明显。实体肿瘤组织内往往新生血管丰富,血流量大,碘化油与雷替曲塞混悬剂经动脉推注,大部分在虹吸作用下选择性地流向肿瘤区^[8],并且能够缓慢释放,使得在一定时间范围内肿瘤局部药物浓度升高,而血浆药物浓度相对较低,且保留更长的时间,因此经肝动脉碘油混悬液推注有可能增强化疗疗效的作用。B, C, D 组给药化疗药物在血浆中的峰浓度 (C_{max}) 和药时曲线下面积 (AUC) 均比 A 组小, C 组 $t_{1/2}$ 为 9.86 h, 相对其他组差异具有统计学意义,也说明药物的碘油混悬液沉积于肿瘤靶区后,有可能在局部维持高浓度的同时,缓慢释放药物,使肿瘤靶区有较长的药物接触时间。因此 C 组经动脉碘油混悬液注入可能将对肿瘤细胞发挥最大杀伤效果,还能最大限度降低全身不良反应。

雷替曲塞经肝动脉给药,首先接触的靶器官是肝脏,然后进入系统循环,再分布到其他组织中去,本研究结果显示外周血浆 AUC 值及 C_{max} 值均显著小于静脉组。这表明经动脉给药增加肿瘤靶区药物浓度的同时,对全身产生的毒副作用可能减小,提高患者耐受程度。血药浓度并不是判定药效的唯一标准,组织细胞内浓度也是决定药效的重要因素。雷替曲塞经不同给药方式后在肝组织中以及肿瘤组织分布情况,值得进行进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Barni S, Ghidini A, Coiu A, et al. A systematic review of raltitrexed-based first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2014, 25: 1122-1128.
- [2] 张鑫, 朱林忠, 朱旭, 等. 雷替曲塞持续动脉灌注化疗的药理学研究[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20: 8-11.
- [3] 陈平. 雷替曲塞在大鼠血浆和脑组织中的分布研究[J]. *安徽医学*, 2013, 34: 174-176.
- [4] Qi X, Wang D, Su C, et al. Hepatic resection versus transarterial chemoembolization for the initial treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 18715-18733.
- [5] Qi X, Liu L, Wang D, et al. Hepatic resection alone versus in combination with pre- and post-operative transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 36838-36859.
- [6] 许飞, 李忱瑞, 孙伟, 等. 原发性肝癌 TACE 术中雷替曲塞的临床应用[J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26: 418-421.
- [7] Kim DW, Talati C, Kim R. Hepatocellular carcinoma (HCC): beyond sorafenib-chemotherapy[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2017, 8: 256-265.
- [8] Arai Y, Takeuchi Y, Inaba Y, et al. Percutaneous catheter placement for hepatic arterial infusion chemotherapy[J]. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2007, 10: 30-37.
- [9] Maurer CA, Borner M, Buchler MW, et al. Regional chemotherapy of gastrointestinal cancer[J]. *Dig Surg*, 1997, 14: 9-22.
- [10] Beale P, Judson I, Hanwell J. Metabolism, excretion and pharmacokinetics of a single dose of ¹⁴C-raltitrexed in cancer patients[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1998, 42: 71-76.
- [11] 孙宾, 李兴, 宋杰, 等. 进展期胃癌术前介入治疗的临床应用[J]. *实用放射学杂志*, 2014, 27: 2054-2057.
- [12] 王良忠, 李宁毅, 马霖, 等. 氟尿嘧啶和卡铂周围静脉给药与舌动脉灌注栓塞后药理学实验研究[J]. *齐鲁医学杂志*, 2006, 21: 193-196.
- [13] Stefanini GF, Anorati P, Biselli M, et al. Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma. An Italian experience[J]. *Cancer*, 1995, 75: 2427-2434.
- [14] 贺红杰, 宋磊, 赵丹懿, 等. 雷替曲塞联合奥沙利铂经 TACE 治疗不可切除肝癌患者的疗效评价[J]. *介入放射学杂志*, 2016, 25: 40-43.
- [15] Kameyama M, Imaoka S, Fukuda I, et al. Delayed washout of intratumor blood flow is associated with good response to intraarterial chemoembolization for liver metastasis of colorectal cancer[J]. *Surgery*, 1993, 114: 97-101.
- [16] Shigehara K, Kitagawa Y, Nakashima T, et al. Squamous cell carcinoma of the bladder: a patient treated successfully with a new combined chemotherapy regimen, intraarterial nedaplatin and pirarubicin plus intravenous methotrexate and vincristine[J]. *Int J Clin Oncol*, 2006, 11: 329-331.

(收稿日期:2017-04-09)

(本文编辑:俞瑞纲)