

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

国产 CalliSpheres 载药微球治疗原发性肝癌 12 例

刘 金, 曹 刚, 张根山, 周胜利, 徐文杰, 刘书屹

【摘要】 目的 观察国产 CalliSpheres 载药微球治疗原发性肝癌的安全性及临床疗效。**方法** 对 12 例应用国产 CalliSpheres 载药微球治疗的原发性肝癌患者, 回顾性分析术前及随访的临床资料、实验室检查和影像学检查资料。**结果** 12 例患者首次化疗栓塞技术成功率为 100%, 中位随访时间为 7.5 个月 (6~9 个月), 术后 1 周患者 AST 和 ALT 较术前升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 但其均值均未超过正常值上限 (40 U/L); 肝功能 Child-Pugh 分级、血肌酐、血红蛋白含量、白细胞及血小板计数与术前差异无统计学意义 ($P>0.05$)。术后 3、6 个月的疾病缓解率 (CR+PR) 分别为 75.0%、66.7%, 疾病控制率 (CR+PR+SD) 分别为 91.7% 和 83.3%。其中 10 例 AFP ≥ 200 $\mu\text{g/L}$ 患者, 术后 AFP 水平明显下降。术后 3 个月 CalliSpheres 载药微球联合碘化油序贯栓塞组的完全缓解率、疾病缓解率及疾病控制率大于单纯 CalliSpheres 载药微球栓塞组, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。术后不良反应主要以腹痛及发热为主, 随访期间出现胸腔积液 2 例, 肝脓肿 1 例, 肺转移 1 例。**结论** 国产 CalliSpheres 载药微球对原发性肝癌的治疗安全可行, 其近期临床疗效较好, 远期疗效及与碘化油联合应用的疗效需多中心、大样本的进一步研究。

【关键词】 原发性肝癌; 国产 CalliSpheres 载药微球; 肝动脉化疗栓塞术

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2017)-11-0993-06

Interventional chemoembolization with drug-eluting microspheres of domestic CalliSpheres for the treatment of primary hepatocellular carcinomas: preliminary results in 12 patients LIU Jin, CAO Gang, ZHANG Genshan, ZHOU Shengli, XU Wenjie, LIU Shuyi. Department of Interventional Radiology, Lianyungang Municipal First People's Hospital, Lianyungang, Jiangsu Province 222000, China

Corresponding author: CAO Gang, E-mail: 522969998@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical safety and efficacy of CalliSpheres, a domestic drug-eluting microspheres, in treating primary hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 12 HCC patients were enrolled in this study. Interventional chemoembolization with CalliSpheres was carried out in all patients. The preoperative and postoperative clinical data, laboratory results and imaging findings were retrospectively analyzed. **Results** The success rate of initial interventional chemoembolization in 12 patients was 100%, the median follow-up time was 7.5 months (6–9 months). One week after the treatment, both AST and ALT levels were obviously increased when compared with preoperative ones, the differences were statistically significant ($P<0.05$), although their mean values did not exceed the normal upper limit of 40 U/L. No statistically significant differences in Child-Pugh grading, creatinine level, hemoglobin, white blood cell count and platelet count existed between preoperative data and postoperative ones ($P>0.05$). At 3 months and 6 months after treatment, the disease remission rates (CR+PR) were 75.00% and 66.67% respectively, the disease control rates (CR+PR+SD) were 91.67% and 83.33% respectively. In 10 HCC patients whose preoperative AFP was ≥ 200 $\mu\text{g/L}$, the postoperative AFP levels showed a significant decrease. Three months after the treatment, the complete remission rate, disease remission rate and disease control rate in the CalliSpheres combined with Lipiodol sequential transarterial chemoembolization group were better than those

in the simple CalliSpheres embolization group, but the differences were not statistically significant ($P>0.05$). Postoperative complications were mainly abdominal pain and fever. During follow-up period, the complications included pleural effusion ($n=2$), liver abscess ($n=1$) and lung metastasis ($n=1$). **Conclusion** The use of domestic CalliSpheres, as a drug-eluting microspheres, for the treatment of primary HCC is safe and feasible with satisfactory short-term efficacy. Its long-term efficacy and the effect of combination use of CalliSpheres and Lipiodol need to be further clarified with multicenter and large sample researches. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 993-998)

【Key words】 primary hepatocellular carcinomas; domestic CalliSpheres of drug-eluting microsphere; transcatheter arterial chemoembolization

TACE 是原发性肝癌重要治疗手段,其作为中晚期肝癌的首选治疗方案已得到学术界的广泛认可^[1-3]。随着栓塞材料和技术的发展,载药洗脱微球作为 TACE 治疗中的栓塞物在国内外均有报道,其所用载药洗脱微球均为国外产品,主要包括:DC Bead、LC bead 和 HepaSphere 微球^[4,5]。近期国产 CalliSpheres 载药微球在临床上得到一定推广,本科室应用国产 CalliSpheres 载药微球治疗 12 例原发性肝癌患者,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 回顾性分析 2016 年 6 月至 9 月本科室收治的 12 例应用国产 CalliSpheres 载药微球治疗原发性肝癌的患者。其中 4 例经病理学明确诊断,8 例根据血清学及影像学明确诊断^[6],12 例中男 9 例,女 3 例,年龄 44~76 岁,中位年龄 57.5 岁;Child-Pugh A 级 7 例,Child-Pugh B 级 5 例;BCLC A 期 2 例,B 期 9 例,C 期 1 例;肿瘤最大径小于 5 cm 者 2 例,5~10 cm 者 6 例,大于 10 cm 者 4 例;病灶位于肝左叶 2 例,右叶 8 例,左右叶均有 2 例;合并乙型病毒性肝炎 9 例,高血压 4 例;外科术后复发 2 例,首诊确诊 4 例,TACE 术后碘化油沉积不良和/或复发 6 例。术前患者其直系亲属均签署手术知情同意书。

1.1.2 研究对象的入组标准 ①首诊及外科术后复发患者,符合原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)中 TACE 治疗的适应证要求^[6],且患者要求介入治疗。②TACE 术后碘化油沉积不良和(或)TACE 术后复发患者。③患者同意术中应用国产 CalliSpheres 载药微球。

1.2 方法

1.2.1 国产 CalliSpheres 载药微球制备方法 选用直径为 100~300 μm 或 300~500 μm CalliSpheres 微球 1 瓶(苏州恒瑞迦利生生物医药科技有限公司,

国械注准 20153771072),用 20 ml 注射器抽出微球及 0.9%NaCl,并将注射器头端向上竖立 2~3 min,直至微球沉降,将上清液尽可能推出注射器,采用 5%葡萄糖溶液 5 ml 溶解盐酸吡柔比星(THP)60 mg,使用三通将装有微球的注射器(20 ml)和 THP 的注射器(5 ml)联通,边推 THP 注射器(5 ml),边拉微球注射器(20 ml),微球和 THP 混合到一个注射器(20 ml),将含有微球和 THP 的注射器盖上帽,每 5 min 摇匀一次,共计吸附 30 min,将携带 THP 的微球与非离子型对比剂碘佛醇 1:1 摇匀混合后,静置 5 min 备用。

1.2.2 超选择性 TACE ①单纯 CalliSpheres 载药微球栓塞术(单一组 5 例):采用 Seldinger 法穿刺右侧股动脉,后行肝动脉造影和/或其他肿瘤供血动脉造影^[7],明确肿瘤供血动脉后,同轴插入 2.7 F Progreat 微导管(Terumo,日本)超选择插管至肿瘤供血动脉内,使用三通将小号注射器(1 ml)、微导管和含有微球+THP+对比剂的注射器(20 ml)联通,调节三通开关,使用小号注射器(1 ml)采用脉冲式注射法缓慢(1 ml/min)向微导管内注入载药微球栓塞剂,待对比剂流速缓慢直至停滞,可见血管铸型时,停止栓塞。栓塞完毕,去除导管,拔除导管鞘,穿刺点压迫止血(10~15 min)后加压包扎。多个肿瘤依次采用上述方案栓塞,直至全部肿瘤染色消失。载药微球栓塞剂使用完毕后如需继续栓塞,可按上述相同方法继续配制相应直径的 CalliSpheres 载药微球栓塞剂。②CalliSpheres 载药微球联合碘化油序贯栓塞术(联合组 7 例):肿瘤供血动脉造影及微导管超选择插管技术同前,微导管到位后先缓慢注射碘化油乳剂(碘化油 20 ml+THP40 mg)栓塞肿瘤动脉,当血流速度由快明显减慢,病灶轮廓完全显示后停止注入碘化油乳剂,后再采用相应直径 CalliSpheres 载药微球栓塞肿瘤供血动脉,直至肿瘤染色消失,载药微球配制及栓塞方法同前。③患者返回病房后仰卧,术侧下肢伸直、制动 12 h,给予保肝、抑酸、对

症等治疗。

1.2.3 观察指标 ①肿瘤疗效评估:由 2 名具有主治医师以上职称从事影像诊断的放射科医师共同评价疗效,意见不一致时请示上级医师讨论决定。依据改良实体瘤疗效评价标准进行疗效评估^[8-9]。具体评估标准如下:完全缓解(CR)指所有靶病灶动脉期强化消失并持续 4 周以上;部分缓解(PR)指同基线相比,所有靶病灶存活肿瘤最大径总和缩小 $\geq 30\%$,无新生病灶并持续 4 周以上;疾病进展(PD)指靶病灶存活肿瘤最大径总和增加 $\geq 20\%$,或出现新病灶;稳定(SD)指病灶缩小未达 PR 或增加未至 PD,无新生病灶并持续 1 个月以上。疾病缓解率为 CR+PR/总例数 $\times 100\%$,疾病控制率为 CR+PR+SD/总例数 $\times 100\%$ 。②患者临床及实验室检查资料,主要包括:肝功能 Child-Pugh 分级、AST、ALT、血肌酐、血红蛋白含量、白细胞及血小板计数等。③患者术后反应(疼痛、恶心呕吐、发热等)及其他并发症情况。

1.2.4 随访 患者术后 1 周及术后前 3 个月每月复查 1 次腹部增强 CT 及实验室检查(肝肾功能、血常规、血凝常规及 AFP),后每 3 个月复查 1 次。随访期间视病灶控制情况酌情再次行 TACE 治疗。

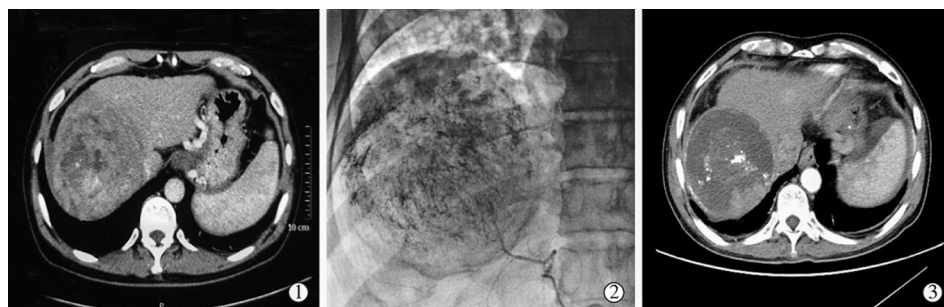
1.3 统计学方法

计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 法检验正态性,符合正态分布用采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,计数资料采用百分比表示,比较采用卡方检验,频数 <5 时采用 Fisher 确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。所有统计分析均采用 SPSS 16.0 统计软件。

2 结果

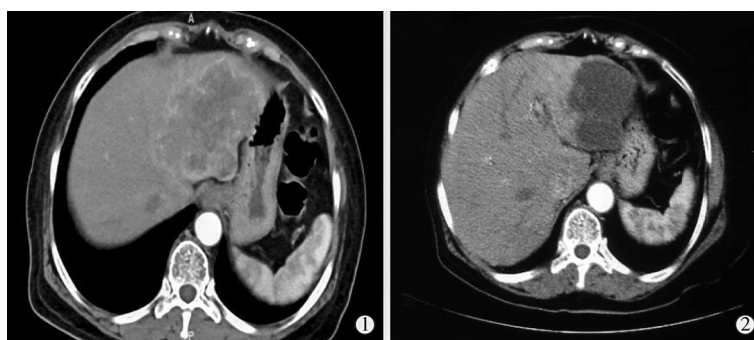
2.1 技术资料

12 例患者首次化疗栓塞技术成功率为 100%,其中联合组 7 例(图 1),单一组 5 例(图 2),共栓塞 16 个病灶。联合组碘化油平均用量为(11.86 ± 2.04) ml,12 例患者中 1 例使用载药微球 0.75 g,其肿瘤直径小于 5 cm;9 例使用载药微球 1 g,其中 1 例肿瘤直径小于 5 cm,8 例肿瘤直径大于 5 cm,其中 5 例联合碘化油乳剂栓塞,2 例使用超过 1 瓶载药微球,分别为 1.5 g 和 1.7 g,均为肿瘤直径大于 10 cm 且联合碘化油乳剂栓塞患者。随访截止 2017 年 3 月,中位随访时间为 7.5 个月(6~9 个月),至随访节点,所有患者均生存。



①增强 CT 扫描示肝右叶巨块型肝癌;②CalliSpheres 载药微球栓塞前,瘤体被碘化油乳剂完全填充,血流速度减慢;③CalliSpheres 载药微球联合碘化油序贯栓塞术后 6 个月增强 CT 扫描示肿瘤液化坏死彻底,边缘未见明显强化,瘤体内见散在碘油沉积

图 1 男,65 岁,体检发现肝右叶肝癌



①增强 CT 扫描示肝左叶团块状肝癌;②单一 CalliSpheres 载药微球栓塞术 3 个月增强 CT 扫描示肿瘤液化坏死彻底,边缘未见明显强化

图 2 女,76 岁,活检穿刺病理示胆管细胞型肝癌

2.2 安全性评估

术后 1 周患者 AST 和 ALT 均尚在正常范围;肝功能分级 Child-Pugh 分级、肌酐、血红蛋白含量、白细胞及血小板计数与术前差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。

2.3 疗效评估

12 例患者中 10 例 AFP $\geq 200 \mu\text{g/L}$ 患者, CalliSpheres 载药微球栓塞术后 AFP 均有不同程度的下降,术后 1 个月 4 例患者 AFP 降至正常, 6 例 AFP 下降率均大于 50%。6 个月内肿瘤复发 3 例,其中联

合组 1 例,单一组 2 例,包括 1 例肺多发转移患者。应用 mRECIST 标准 12 例患者术后 1 个月疾病缓解率(CR+PR)为 75.0%,疾病控制率(CR+PR+SD)为 91.7%(表 2);术后 3 个月疾病缓解率(CR+PR)为 75.0%,疾病控制率(CR+PR+SD)为 91.7%;术后 6 个月疾病缓解率(CR+PR)为 66.7%,疾病控制率(CR+PR+SD)为 83.3%(详见表 3)。术后 3 个月联合组完全缓解率、疾病缓解率及疾病控制率大于单一组,但两组间的差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 3)。

表 1 12 例患者术前和术后 1 周相关临床资料对比

时间	AST/(U/L)	ALT/(U/L)	Cr/($\mu\text{mol/L}$)	HGB/(g/L)	ABC/($10^9/\text{L}$)	PLT/($10^9/\text{L}$)	肝功能 Child-Pugh 分级/ $\bar{x} \pm s$		
							A	B	C
术前	29.08 \pm 11.20	30.00 \pm 10.12	81.08 \pm 17.27	118.33 \pm 30.85	5.05 \pm 1.25	126.50 \pm 31.53	7	5	0
术后 1 周	36.50 \pm 8.59	38.83 \pm 7.32	84.05 \pm 15.09	111.25 \pm 18.79	5.02 \pm 1.26	136.67 \pm 33.73	6	6	0
t 值/ χ^2 值	2.989	2.26	1.527	0.940	0.060	1.067	0.168*		
P 值	0.012	0.013	0.155	0.367	0.953	0.309	0.682		

表 2 根据 mRECIST 标准的随访结果

预后观察	1 个月($n=12$)	3 个月($n=12$)	6 个月($n=12$)
CR	2(16.7)	2(16.7)	2(16.7)
PR	7(58.3)	7(58.3)	6(50.0)
SD	2(16.7)	2(16.7)	2(16.7)
PD	1(8.3)	1(8.3)	2(16.7)
CR+PR	9(75.0)	9(75.0)	8(66.7)
CR+PR+SD	11(91.7)	10(91.7)	10(83.3)

表 3 两组术后 3 个月疗效

疗效	联合组($n=7$)	单一组($n=5$)
CR	2	0
PR	4	3
SD	1	1
PD	0	1
CR+PR	6	3
CR+PR+SD	7	4

2.4 术后反应及并发症

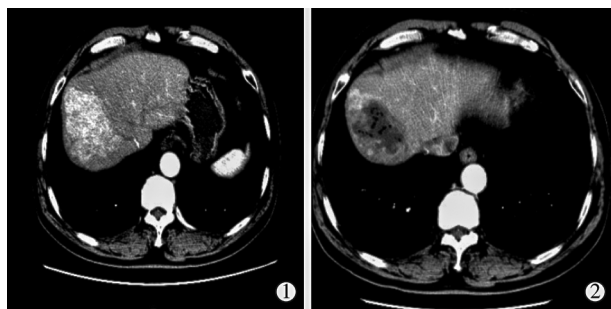
国产 CalliSpheres 载药微球栓塞术后反应有发热、腹痛、呕吐及胃肠道不适等,均给予对症治疗,其中发热 12 例,持续 2 周以上 8 例,其中 7 例发热(大于 38.5°C)存在规律性,基本为午后或傍晚起热,给予物理降温及药物退热治疗后短时间内消退,1 例持续高热(大于 38.5°C)1 个月余,对症治疗疗效差,后经腹部 CT 证实并发肝脓肿;腹痛不适(上腹部为主)11 例,持续 2 周以上 7 例;肠道不适和/或呕吐 5 例,均在 1 周内缓解。随访期间出现胸腔积液 2 例,经过积极保肝、营养支持治疗后均自发吸收;肝脓肿 1 例,多次给予置管引流,全身应用抗生素及营养支持等治疗后逐渐好转,总疗程约 4 个月。

3 讨论

载药微球作为一种新型的栓塞材料,在原发性肝癌的治疗中可取得较为良好的治疗效果^[5,10-12]。欧洲一项多中心研究显示在晚期重症肝癌患者(Child-Pugh 级、双叶病灶或复发性癌症)中载药洗脱微球与传统 TACE 相比更具优势^[13]。Burrell 等^[14]认为载药洗脱微球可明显延长患者生存期。上述报道应用的均为进口载药脱微微球,而鲜有国产载药微球的报道。本研究中所使用的载药微球是由苏州恒瑞迦俐生生物医药科技有限公司生产,并获得国家专利,在本研究中载药微球的术后 3 个月及 6 个月的疾病缓解率(CR+PR)分别为 75.0%和 66.7%,疾病控制率(CR+PR+SD)分别为 91.7%和 83.3%。与国内周官辉等^[5]报道的 HepaSphere 载药微球 6 个月疾病缓解率 73.3%及疾病控制率 86.7%和国外 Malagari 等^[11]报道的 HepaSphere 微球治疗 3 个月疾病缓解率 68.9%、疾病控制率为 88.9%基本相似。本研究中患者术后 1 个月 AFP 水平明显下降,多数患者瘤体中心出现彻底的液化坏死,部分患者伴有气化。术后复发患者可重复行 TACE 治疗,且能较为有效的控制的肿瘤进展。

本研究中分别计算联合组和单一组的主要原因是国产 CalliSpheres 载药微球的临床应用发现,部分直径超过 5 cm 的肝癌,单纯应用 CalliSpheres 载药微球栓塞肿瘤后,虽然中央区域液化坏死彻底,但部分患者肿瘤边缘仍有明显强化(图 3),考虑与载药微球直径过大,难以栓塞小于微球直径的肿

瘤微血管有关。查阅文献^[15]并结合我科临床经验,在后期的临床应用中,对直径超过 5 cm 的富血供的肝癌,首先应用碘化油栓塞微血管,然后再使用 CalliSpheres 载药微球栓塞整个瘤体。碘化油是中央型栓塞剂,可直接栓塞动脉末梢和瘤床血管^[16],且具有肝癌细胞亲和性。碘化油栓塞肝血管的基础上加用载药微球,可以协同增强栓塞效果,载药微球本身不仅能持续栓塞于肿瘤血管内,防止血液对碘化油的冲刷,还能够以可控的及可预见的方式释放其吸附的化疗药物,载药微球与碘化油两者的协同作用,可以完全栓塞肿瘤供血动脉,导致肿瘤组织的完全坏死、缩小^[17]。本研究中联合组完全缓解率、疾病缓解率及疾病控制率均大于单一组,但两组间的差异无统计学意义,考虑与样本量较少有关,故两组间确切疗效还需进一步的大样本对照研究。



①增强 CT 扫描示肝右叶团块状肝癌;②单一 CalliSpheres 载药微球栓塞术 1 个月增强 CT 扫描示瘤体中心部彻底液化坏死伴气化,瘤体边缘可见明显强化

图 3 男,61 岁,外科术后 1 年复发后再栓塞

根据国内外学者对进口载药洗脱微球的报道,在原发性肝癌的治疗中安全可行^[5,10,18]。国产 CalliSpheres 载药微球与进口载药微球具有基本一致的聚乙烯醇大分子单体结构,带有电荷,能与蒽环类药物(阿霉素)结合,同时其面光滑,具有可变弹性,易通过微导管(1.7~2.7 F)^[19]。本研究中,国产 CalliSpheres 载药微球术后 1 周肝功能未明显受损,肝肾功能 Child-Pugh 级和肾功能与术前差异无统计学意义。术后 HBG、WBC 及 PLT 水平基本维持术前水平,表明国产 CalliSpheres 载药微球在原发性肝癌的治疗过程中不加重肝硬化及脾功能亢进的进程,亦无明显化疗药物骨髓抑制反应,主要与载药微球患者血浆阿霉素浓度明显低于传统 TACE 术患者有关^[20-21]。

原发性肝癌 TACE 术后常见的不良反应主要有腹痛、发热、呕吐及胃肠道不适等,本研究中患者术后反应主要以发热和腹痛为主,且持续时间较长,考虑与应用 CalliSpheres 载药微球及碘化油阻塞血

管较为彻底,坏死组织吸收时间较长有关,同时对于持续高热 2 周以上的患者需高度重视,及时判别有肝脓肿的发生。同时多数患者仅出现轻度胃肠道不适,持续时间较短,主要与应用 CalliSpheres 载药微球患者的血浆阿霉素浓度低有关。其中 2 例并发胸腔积液,但无呼吸系统症状,经过积极保肝、营养支持治疗后均自发吸收,分析原因认为 2 例患者病灶较大,且均靠近膈肌,栓塞后瘤体无菌性炎性反应使膈肌受到刺激,产生积液,1 例并发肝脓肿,考虑与瘤体较大且栓塞后坏死彻底、机体免疫力下降有关,肝脓肿发生后需及时引流脓液,静脉足量应用抗生素及加强营养支持;1 例患者在随访期间出现肺转移,是疾病进展的表现,也可能与肿瘤化疗栓塞后,导致机体血管内皮细胞生长因子异常升高,加速肿瘤进展有关^[22],需要进一步研究证实。

综上所述,国产 CalliSpheres 载药微球在原发性肝癌的治疗中安全可行,其近期临床疗效较好,特别是 CalliSpheres 载药微球与碘化油的联合应用,值得更加深入的临床研究。虽然国产 CalliSpheres 载药微球价格相对传统 TACE 治疗较为昂贵,但仍低于进口载药微球,同时有学者认为载药微球可减少栓塞治疗次数,进而改善生活质量^[23],并降低总治疗费用^[24],故笔者认为国产 CalliSpheres 载药微球值得在临床的应用与研究中进一步推广。但国产 CalliSpheres 载药微球的长期疗效,还需要长期的多中心、大样本的前瞻性研究。

[参考文献]

- [1] Tsochatzis E, Meyer T, O'Beirne J, et al. Transarterial chemoembolisation is not superior to embolisation alone: the recent European Association for the Study of the Liver (EASL)-European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) guidelines[J]. Eur J Cancer, 2013, 49: 1509-1510.
- [2] Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2002, 359: 1734-1739.
- [3] 林继宗,王晨虎,林楠,等.热消融联合肝动脉栓塞化疗治疗小肝癌[J].中华普通外科杂志,2013,28: 874-877.
- [4] Jordan O, Denys A, De Baere T, et al. Comparative study of chemoembolization loadable beads: in vitro drug release and physical properties of DC bead and hepasphere loaded with doxorubicin and irinotecan[J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21: 1084-1090.
- [5] 周官辉,孙军辉,张岳林,等. HepaSphere 载药微球栓塞治疗

- 不可切除肝癌 15 例[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 869-872.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16: 929-946.
- [7] 刘影, 张跃伟, 郭志, 等. 微粒 TACE 治疗肝癌伴富血供门静脉癌栓的初步临床经验[J]. 中华医学杂志, 2014, 94: 549-550.
- [8] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST(mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30: 52-60.
- [9] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45: 228-247.
- [10] Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, et al. DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization[J]. J Vase Interv Radiol, 2006, 17(2 Pt 1): 335-342.
- [11] Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with hepaSphere 30-60 μm . Safety and efficacy study[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2014, 37: 165-175.
- [12] 段峰, 阎洁羽, 刘凤永, 等. 装载阿霉素的 DC-Beads 经导管化疗栓塞治疗不可切除性原发性肝癌的初步经验[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36: 314-315.
- [13] Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010, 33: 41-52.
- [14] Burrell M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design[J]. J Hepatol, 2012, 56: 1330-1335.
- [15] 徐彦哲, 丁佑铭, 杨阳, 等. 微球联合碘化油栓塞化疗治疗肝细胞癌的 meta 分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2014, 20: 24-28.
- [16] Zhong C, Guo RP, Li JQ, et al. A randomized controlled trial of hepatectomy with adjuvant transcatheter arterial chemoembolization versus hepatectomy alone for stage IIIA hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135: 1437-1445.
- [17] Tang Y, Czuczman PR, Chung ST, et al. Preservation of the active lactone form of irinotecan using drug eluting beads for the treatment of colorectal cancer metastases[J]. J Control Release, 2008, 127: 70-78.
- [18] Malagari K, Pomoni M, Spyridopoulos TN, et al. Safety profile of sequential transcatheter chemoembolization with DC Bead™: results of 237 hepatocellular carcinoma (HCC) patients[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2011, 34: 774-785.
- [19] 官泳松, 贺庆, 靳勇, 等. 伽利生聚乙醇酯栓塞微球的研制[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24: 549-551.
- [20] Hong K, Khwaja A, Liapi E, et al. New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12: 2563-2567.
- [21] Sottani C, Poggi G, Quaretti P, et al. Serum pharmacokinetics in patients treated with transarterial chemoembolization (TACE) using two types of epirubicin-loaded microspheres[J]. Anticancer Res, 2012, 32: 1769-1774.
- [22] 夏红天, 郭广宏, 黄晓强, 等. 肝动脉栓塞化疗前后血管内皮细胞相关细胞因子的变化[J]. 中华肝胆外科杂志, 2012, 18: 23-26.
- [23] Xing M, Webber G, Prajapati HJ, et al. Preservation of quality of life with doxorubicin drug-eluting bead transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: longitudinal prospective study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30: 1167-1174.
- [24] Vadot L, Boulin M, Guiu B, et al. Clinical and economic impact of drug eluting beads in transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Pharm Ther, 2015, 40: 83-90.

(收稿日期:2017-05-04)

(本文编辑:俞瑞纲)