

·临床研究 Clinical research·

碳酸氢钠肝动脉灌注联合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌的疗效观察

徐宏伟, 孙德生, 徐惠亮, 陈建尧, 杨月明, 施 涛, 沈 郁

【摘要】 目的 观察碳酸氢钠肝动脉灌注联合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌的临床效果和安全性。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2017 年 6 月绍兴第二医院收治的 57 例不适合手术治疗的中晚期原发性肝癌患者, 将其随机分为研究组($n=24$)和对照组($n=33$), 研究组采用碳酸氢钠肝动脉灌注联合 TACE 治疗, 对照组采用传统 TACE 治疗, 每 6~8 周为一个疗程, 共治疗 1~6 个周期。评价两组介入治疗术后并发症发生率、肝功能和血清 AFP 改变情况、不同时段的治疗有效率(ORR)、疾病控制率(DCR)和总生存时间(OS)。**结果** 两组患者介入治疗后均无严重并发症发生; 术后 1 周肝肾功能变化和 AFP 下降水平等差异均无统计学意义($P>0.05$); 研究组和对照组在介入治疗后 1、3、6 和 12 个月的 ORR 和 DCR 差异均无统计学意义($P>0.05$); 两组的 6、12、18、24、36 个月生存率差异也均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 碳酸氢钠肝动脉灌注联合 TACE 治疗晚期原发性肝癌的临床效果与传统 TACE(c-TACE)治疗相比无明显差异, 但确切疗效还有待多中心、大样本、前瞻性随机对照研究评估。

【关键词】 原发性肝癌; 碳酸氢钠; 肝动脉化疗栓塞术; 介入放射学

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2021)-09-0932-05

Transarterial infusion of sodium bicarbonate combined with TACE for advanced primary liver cancers: observation of its curative effect XU Hongwei, SUN Desheng, XU Huiliang, CHEN Jianyao, YANG Yueming, SHI Tao, SHEN Yu. Department of Radiology, Shaoxing Municipal Second Hospital, Shaoxing, Zhejiang Province 312000, China

Corresponding author: XU Hongwei, E-mail: chinaxhw@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the therapeutic effect and safety of transarterial infusion of sodium bicarbonate combined with transcatheter arterial chemoembolization(TACE) for advanced primary liver cancers. **Methods** A total of 57 patients with inoperable advanced primary liver cancer, who were admitted to the Shaoxing Municipal Second Hospital of China between January 2013 and June 2017, were included in this study. The patients were randomly divided into study group($n=24$) and control group($n=33$). Hepatic arterial infusion of sodium bicarbonate combined with TACE was adopted for the patients of the study group, while conventional TACE was used for the patients of the control group. The patients took one session of treatment every 6-8 weeks, and 1-6 sessions constituted a therapeutic course. The incidence of postoperative complications, the changes in liver function and serum AFP level, the objective response rate(ORR) in different periods, the disease control rate(DCR) and the overall survival(OS) were compared between the two groups. **Results** No serious complications occurred after treatment in both groups. One week after treatment, there were no statistically significant differences in liver functions and reduction extent of AFP level between the two groups($P>0.05$). The differences in postoperative 1-, 3-, 6- and 12-month ORR and DCR between the two groups were not statistically significant($P>0.05$), and the differences in postoperative 6-, 12-, 18-, 24- and 36-month survival rate between the two groups were also not statistically significant($P>0.05$). **Conclusion** In treating advanced primary liver cancers, the clinical effect of hepatic arterial perfusion of sodium bicarbonate combined with TACE is not significantly different from that of conventional TACE, but multi-center

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.09.016

基金项目: 浙江省医药卫生临床研究计划(B类)项目(2017KY675)

作者单位: 312000 浙江 绍兴第二医院放射科(徐宏伟、孙德生、施 涛、沈 郁)、肿瘤介入科(徐惠亮)、肝胆胰外科(陈建尧)、普外科(杨月明)

通信作者: 徐宏伟 E-mail: chinaxhw@163.com

prospective randomized controlled studies with large samples need to be conducted before the exact curative effect can be definitely clarified. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 932-936)

【Key words】 primary liver cancer; sodium bicarbonate; transcatheter arterial chemoembolization; interventional radiology

原发性肝癌的首选治疗方法是外科手术切除,但由于其起病隐匿,病情进展迅速,一旦出现症状时已多属中晚期而失去手术时机。TACE 是目前治疗不能手术的中晚期原发性肝癌的首选和最有效的治疗方法^[1],其对于控制病情、延长患者生存期、改善患者生活质量等方面具有肯定的作用,但其病灶完全坏死率低,远期疗效依然不够理想。Chao 等^[2]采用经靶动脉灌注碳酸氢钠联合 TACE 治疗中晚期肝癌,取得了令人瞩目的疗效。本课题组自 2012 年开始也尝试经肝动脉灌注碳酸氢钠溶液联合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌,现将临床初步应用情况总结报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 1 月至 2017 年 6 月我院收治的不能手术的原发性肝癌患者 57 例,男 50 例,女 7 例,年龄 38~83 岁,平均(62.5±10.8)岁,均经临床、影像或病理学检查确诊,且具有可测量或可评价的肿瘤病灶。入组标准:①肝功能基本正常,无明显的黄疸、腹水、恶病质,预计生存期大于 3 个月;② Child-Pugh 评分 A、B 级;③ ECOG 评分 0~2 分;④ 肿瘤占肝脏体积的 70% 以下;⑤ 门静脉主干未完全阻塞,或虽完全阻塞但肝动脉与门静脉之间代偿性侧支血管形成。排除标准:①肝功能严重障碍(Child-Pugh 评分 C 级);②凝血功能严重减退,且无法纠正;③门静脉主干完全被癌栓堵塞,且侧支血管形成少;④合并活动性肝炎或严重感染且不能同时治疗者;⑤肿瘤远处广泛转移,恶液质或多器官衰竭者,估计生存期<3 个月;⑥肿瘤占全肝比例≥70%;⑦肾功能障碍:肌酐>176.8 μmol/L 或者肌酐清除率<30 mL/min。将病例随机分为观察组和对照组,观察组 24 例,对照组 33 例,两组患者的一般资料详见表 1。入选者均签署知情同意书,并经过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

1.2.1.1 观察组:采用改良 Seldinger 技术行股动脉穿刺插管,依次行腹腔动脉、肝动脉造影,肿瘤供血

动脉异位起源者,则根据个体实际情况分别行肠系膜上动脉、膈动脉等造影确定责任动脉,明确病灶部位、数量、大小并确定供血动脉及门静脉通畅等情况后,再用 5 F 导管或微导管超选择性插入肿瘤供血动脉内,根据肿瘤直径大小确定 5%碳酸氢钠溶液用量[10 mL×肿瘤直径(cm)=5%碳酸氢钠溶液用量,治疗多个病灶时分别计算,灌注时如产生疼痛感则用 0.9%NaCl 溶液稀释成 2.5%溶液]。治疗时先缓慢灌注 5%碳酸氢钠溶液总量的一半,然后将余下的一半与 5-Fu 0.75~1.0g(0.9%NaCl 溶液稀释到 100~120 mL)、卡铂 200~300 mg(5%葡萄糖溶液稀释到 100~120 mL)缓慢交替灌注,然后在严密透视监视下缓慢灌注碘油化疗药物乳剂(由超液化碘油 10~20 mL 和非离子型对比剂 20~40 mL、表阿霉素 30~40 mg 经充分混匀配制而成),直至病灶内碘油沉积致密完整,肿瘤供血动脉出现血流瘀滞或铸型或病灶周围门静脉小分支显影为止,部分患者的病灶体积较大、血流仍较明显时,加用 PVA 颗粒加固栓塞。治疗后,患者均进行积极护肝、保护消化道粘膜治疗和其他对症支持处理。

1.2.1.2 对照组:单纯行传统 TACE 治疗,除没有 5%碳酸氢钠溶液灌注外,其具体操作及治疗方案同前。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 治疗后不良反应与并发症发生率:术后常规观察并记录腹痛、发热、恶心呕吐等不良反应,严密关注是否有严重并发症情况。

1.2.2.2 血清学指标:检测患者每次治疗前及治疗后 1 周肿瘤指标、血常规、肝肾功能,包括甲胎蛋白(AFP)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、肌酐(CREA),观察比较治疗前后变化情况。

1.2.2.3 客观疗效(近期及远期疗效)观察方法:治疗前及治疗后影像学随访均采用 CT 平扫加增强检查,病灶的测量以增强区域(存活肿瘤)为标准,病灶多个时,固定其中最大的一个病灶为观察变化标准。根据改良的实体瘤疗效评价标准(mRECIST)分为①完全缓解(CR),指靶病灶或者活性病灶动脉期强化全部消失并维持 1 个月以上;②部分缓解(PR),指靶病灶或者活性病灶最长径总和减少 30%以上;

③稳定(SD),指介于 PR 和 PD 之间;④进展(PD),指靶病灶或者活性病灶最长径总和增加 20 %以上,或者出现新的病灶。以 CR+PR 计算客观有效率(ORR),以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR)。介入治疗后第 4 周开始评价疗效,多次治疗者以最佳疗效为准。近期客观疗效指标:治疗 1 个月及 3 个月后瘤体变化情况。远期客观疗效指标:通过随访,比较治疗后 6 个月、12 个月瘤体变化情况。

1.2.2.4 累计生存率:将患者第 1 次 TACE 治疗定为起始事件,将患者死亡和失访定为失效事件,两者时间差定为总生存时间(overall survival,OS)。统计 6、12、18、24 和 36 个月的累计生存率情况。观察期终点为 2020 年 6 月。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 分析软件,根据正态性检验结果,对于服从正态分布计量资料采用均数±标准差表示,用参数检验,否则采用均数及中位数表示,用秩和检验;计数资料的比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征比较

57 例接受 TACE 治疗患者的临床特征见表 1。治疗前观察组和对照组患者在性别构成、年龄分布、有无肝炎病史、AFP 阳性率、肝功能 Child-Pugh 分级评分、肝癌巴塞罗那分期、病灶情况及门静脉癌栓等方面差异均无统计学意义。两组患者的一般资料具有可比性。

表 1 两组患者临床特征分析

指标	观察组 (n=24)	对照组 (n=33)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女)/例	22/2	28/5	0.600	0.439
平均年龄/岁	62/ (59.4±11.9)	64/ (64.7±10.0)	-1.806	0.076
HBsAg(+)/例	16	24	0.244	0.621
AFP(>20 ng/mL)/例	18	21	0.001	0.977
Child-Pugh 评分	5.9±1.5	5.6±1.0	0.848	0.400
Child-Pugh 分级(A/B)/例	19/5	26/7	0.001	0.972
KPS 评分	86.3±7.1	84.9±9.1	0.630	0.532
ECOG 评分(0~1 分/2 分)/例	16/8	20/13	0.219	0.640
BCLC 分期[(A+B)/C]/例	(1+12)/11	(1+9)/23	3.288	0.070
病灶单发/多发/例	4/20	11/22	1.990	0.158
门静脉癌栓/例	4	7	0.184	0.668
介入治疗次数/次	2.6±1.5	2.1±1.2	1.385	0.172

2.2 不良反应和并发症情况

两组患者术后均无严重并发症发生。但多数存

在不同程度的恶心呕吐、腹痛不适、发热、出汗等不良反应,经对症支持治疗后数天内缓解。

2.3 治疗前后 AFP、肝功能和血生化指标变化情况

2.3.1 两组患者治疗前后血清 AFP 水平及变化情况 观察组有 18 例患者治疗前血清 AFP 阳性(>20 ng/mL),对照组有 21 例治疗前血清 AFP 阳性,两组 AFP 阳性患者治疗前后 AFP 水平及变化差异均无统计学意义($P>0.05$)。(见表 2)。

表 2 两组患者治疗前后 AFP 水平及变化情况比较(ng/mL)
(均数/中位数)

组别	术前	术后	差值
观察组(n=18)	18501.6/2209.0	6485.8 /712.8	12015.9 /1497.2
对照组(n=21)	11379.2 /1639.2	4074.0 /580.6	7305.2 /472.3
Z 值	-0.846	-0.310	-1.324
P 值	0.398	0.757	0.185

2.3.2 两组患者治疗后 1 周生化指标变化情况的比较 两组患者治疗后 1 周常规检测血生化指标并与术前比较,组间 ALT、TBIL、ALB、CREA、WBC 及 PLT 变化差异均无统计学意义(P 均>0.05)。(见表 3)。

表 3 两组患者治疗后 1 周生化指标改变值的比较

指标	观察组(n=24)	对照组(n=33)	χ^2/t 值	P 值
ALT/(U/L)	51.0/17.5	44.6/25.0	-0.697	0.486
TBIL/(μ mol/L)	6.6/3.9	8.9/6.0	-1.036	0.300
ALB/(g/L)	-4.8/-4.7	-3.9/-4.2	-0.048	0.962
CREA/(μ mol/L)	1.6/-1.0	-4.0/-5.0	-2.690	0.107
WBC/(10^9 /L)	1.5/1.1	0.9/0.7	-1.302	0.193
PLT/(10^9 /L)	-16.5/-15.0	-19.0/-22.0	-0.251	0.801

2.4 治疗效果比较

两组患者治疗后肿瘤反应情况详见表 4。根据 mRECIST 标准,从表 4 可见,观察组与对照组治疗后 1 个月疾病缓解率分别为 50.0%和 48.5% ($\chi^2=0.013$, $P=0.910$),疾病控制率均为 100.0%;3 个月疾病缓解率分别为 45.8%和 48.5% ($\chi^2=0.039$, $P=0.843$),疾病控制率分别为 70.8%和 84.8% ($\chi^2=1.642$, $P=0.200$);6 个月疾病缓解率分别为 41.7%和 36.4% ($\chi^2=0.165$, $P=0.685$),疾病控制率分别为 50.0%和 51.5% ($\chi^2=0.013$, $P=0.910$);12 个月疾病缓解率分别为 29.2%和 33.3% ($\chi^2=0.112$, $P=0.738$),疾病控制率分别为 33.3%和 42.4% ($\chi^2=0.485$, $P=0.486$),差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.5 生存情况比较

观察组和对照组患者的 OS 分别为 28 个月和 32 个月,6、12、18、24、36 个月的生存率详见表 5,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 4 两组患者治疗后肿瘤反应率比较

组别	随访时间	CR	PR	SD	PD	CR+PR	CR+PR+SD
观察组 (n=24)	1 个月	3(12.5)	9(37.5)	12(50.0)	0(0.0)	12(50.0)	24(100.0)
	3 个月	2(8.3)	9(37.5)	6(25.0)	7(29.2)	11(45.8)	17(70.8)
	6 个月	2(8.3)	8(33.3)	2(8.3)	10(41.7)	10(41.7)	12(50.0)
	12 个月	2(8.3)	5(20.8)	1(4.2)	5(20.8)	7(29.2)	8(33.3)
对照组 (n=33)	1 个月	7(21.2)	9(27.3)	17(51.5)	0(0.0)	16(48.5)	33(100.0)
	3 个月	7(21.2)	9(27.3)	12(36.4)	4(12.1)	16(48.5)	28(84.8)
	6 个月	7(21.2)	5(15.2)	5(15.2)	12(36.4)	12(36.4)	17(51.5)
	12 个月	7(21.2)	4(12.1)	3(9.1)	8(24.2)	11(33.3)	14(42.4)

表 5 两组患者术后生存率比较

组别	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月	36 个月
观察组 (n=24)	22(91.7)	15(62.5)	10(41.7)	6(25.0)	4(16.7)
对照组 (n=33)	29(87.9)	22(66.7)	16(48.5)	13(39.4)	8(24.2)
χ^2 值	0.212	0.106	0.260	1.295	0.480
P 值	0.645	0.745	0.610	0.255	0.489

3 讨论

肿瘤微环境,即肿瘤细胞产生和生活的内环境,是保护和支撑肿瘤发生、发展及转移复发的必要机构功能单元,其在理化性质方面与人体正常内环境迥然不同,比较显著的特点是低氧、酸性(胞外低 pH)、间质高压和慢性炎症等,这些特点都有利于肿瘤的增殖、侵袭、黏附、血管生成以及抗放射化疗,促使恶性肿瘤的产生和发展^[3],尤其是酸性微环境和肿瘤的抗放化疗、增殖、侵袭、转移、免疫逃逸等都有关^[4-5]。将肿瘤酸性微环境作为抗肿瘤治疗新策略的选择性和特异性靶标也逐渐成为研究热点^[6]。靶向肿瘤酸性微环境的抗肿瘤新策略主要包括直接使用碱性药物碱化肿瘤、抑制 H⁺转运体的表达和活性等^[7],旨在通过加强药物干预,减少或逆转瘤内和瘤旁的酸中毒,明显抑制肿瘤的生长和侵袭,同时明显减少弱碱性药物的耐药,从而提高化学治疗敏感性,但相关研究大多停留在体外细胞实验或早期动物实验阶段,一直缺乏临床实际应用经验,而且实验所用的药物剂量要远远大于临床使用的剂量^[8]。

范平生等^[9]在前期研究基础上,首次尝试了经靶动脉灌注碳酸氢钠溶液,明显提高了白介素 2(IL-2)、 $\alpha 2b$ 干扰素 (IFN- $\alpha 2b$) 和阿霉素 (ADM) 对中晚期原发性肝癌的介入治疗效果,初步证明经靶动脉灌注碳酸氢钠是安全、有效、价廉的能提高部分抗肿瘤药物疗效的可靠方法,但其研究中没有设置对照组,把疗效归功于碳酸氢钠说服力不够强。Chao 等^[2]采用经靶动脉灌注碳酸氢钠联合 TACE 治疗 HCC,取得了明显效果,累计中位生存期超过 3 年半。其团队在前期研究中发现,肿瘤内的大量乳

酸解离成乳酸根阴离子和氢离子后,可以发挥协同作用,帮助癌细胞能够根据葡萄糖的多少决定其消耗速度,在没有葡萄糖的情况下则进入“休眠”状态,当有葡萄糖供应时即刻恢复生长状态^[10-12],若想要有效“饿死”癌细胞,不仅要剥夺葡萄糖,还需同时破坏乳酸阴离子和氢离子的协同作用,而在葡萄糖饥饿或缺乏的前提下,只要去除这两个因子中的任何一个,癌细胞就会快速死亡。在此理论指导下,他们在彻底栓塞肿瘤滋养动脉、断绝葡萄糖来源的前提下,再应用碳酸氢钠来中和去除肿瘤内的氢离子,就可达到破坏乳酸根和氢离子协同作用的目的,从而快速有效地杀死处于葡萄糖饥饿或缺乏状态的肿瘤细胞,由此该方法被命名为“靶向肿瘤内乳酸阴离子和氢离子的动脉插管化疗栓塞术 (TILA-TACE)”。

自 2012 年开始也尝试经导管在肿瘤供血动脉内直接灌注碳酸氢钠溶液联合 TACE 治疗原发性肝癌的创新性调控方案,希望以最简单、最直接、最迅速的手段达到逆转肿瘤组织内酸性微环境、抑制肿瘤细胞的生物学活性、干扰肿瘤细胞的生长侵袭、增强弱碱性化疗药物的疗效,克服肿瘤耐药,抑制肿瘤转移,降低药物不良作用,从而总体提高肿瘤化疗效果的目的。由于正常人体具有良好的酸碱平衡调节功能,常规剂量的碳酸氢钠全身用药通常难以达到临床所要求的效果,剂量过大则容易产生不良作用,甚至会造成机体酸碱平衡紊乱。而通过介入导管途径直接在肿瘤部位灌注碳酸氢钠溶液,只需较小的剂量即可在局部形成较高的浓度,轻易达到逆转肿瘤酸性微环境的目的,同时较小的剂量几乎没有全身反应,不会对整个机体造成明显不良影响。因此,本方案具有可操作性强、患者耐受性好和安全性高的特点。但由于当时缺乏相关临床实际应用经验的借鉴参考,遂自行拟定了 5% 碳酸氢钠溶液灌注总量的计算方法和具体灌注治疗方案。然而,初步研究结果表明,无论是治疗后并发症发生情况、治疗前后 AFP 及肝肾功能和血生化指标变化

情况、病变近期疗效还是远期患者生存率,观察组和对照组间的差异均无统计学意义,研究并没有取得提高疗效的预期结果。本研究没有取得预期效果的原因,可能与以下两个关键因素有关:①缺乏对 TILA-TACE 内在机制的深刻理解。本研究之开展仅仅基于对肿瘤酸性微环境的朴素而粗浅的认识,缺乏对肿瘤细胞生长增殖和微环境之间相互关系的深刻理解和对事物作用内在逻辑的确切把握,因此,本研究虽然在治疗形式上与 TILA-TACE 不谋而合,但是在理论指导、研究设计等方面均缺乏科学性,不是真正意义上的 TILA-TACE,两者是“貌合而神离”。②治疗方法未能达到科学要求。相比较而言,本组病例对肿瘤滋养动脉的栓塞可能不够充分,其中大部分仅用碘油乳剂栓塞,小部分病例加用 PVA 栓塞,不能保证达到严格意义上的彻底、永久性栓塞的程度,意味着未能彻底断绝供应肿瘤的葡萄糖来源,从而难以保证使肿瘤细胞处于葡萄糖饥饿或缺乏状态。三是术后随访工具问题:昆明团队的术后复查以 MR 增强检查为标准,图像清晰精细,结果精准可靠,说服力很强;本研究随访基本以增强 CT 为标准,栓塞范围和程度的显示与判断不如 MR 精准。此外,还存在一些可能影响研究结果的次要因素,如病例分组误差问题(即两组病例的分组纳入可能存在选择性偏差)和肝癌异质性问题,肝癌的高度异质性决定了传统的基于临床病理信息的肝癌分型和指南很难准确地判断预后及指导治疗,也决定了有关其靶向治疗理论突破和临床转化应用之艰难^[13]。

在后续的研究过程中,以下几个关键问题必须予以重点关注,以利临床规范操作和推广应用:①碳酸氢钠溶液灌注在整个 TACE 治疗中的确切作用如何;②针对不同大小和性状的肿瘤,如何估算碳酸氢钠溶液的最低有效剂量;③碳酸氢钠溶液的用量与疗效的关系;④碳酸氢钠灌注时机与方法:是在栓塞前、栓塞后、抑或与栓塞交替进行;⑤可能存在的对机体内环境和其它抗肿瘤药物的潜在影响。

利用碳酸氢钠调节 pH 值改变来控制肿瘤的生长和转移,是未来一个令人期待的研究领域,但限于该理论仍处于探索阶段,对肿瘤细胞与微环境之

间相互作用的认识也仍十分有限,因此目前关于逆转肿瘤酸性微环境以抑制肿瘤的生长和侵袭并提高化学治疗敏感性的研究才刚刚起步,有关碳酸氢钠灌注联合 TACE 治疗原发性肝癌的理论依据、方法问题、安全性及长期疗效,还有待进一步开展大样本、多中心随机对照研究来证实。

[参考文献]

- [1] Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data[J]. *Hepatology*, 2016, 64: 106-116.
- [2] Chao M, Wu H, Jin K, et al. A nonrandomized cohort and a randomized study of local control of large hepatocarcinoma by targeting intratumoral lactic acidosis[J]. *Elife*, 2016, 5:e15691.
- [3] Hui L, Chen Y. Tumor microenvironment: sanctuary of the devil [J]. *Cancer Lett*, 2015, 368: 7-13.
- [4] Anemone A, Consolino L, Conti L, et al. In vivo evaluation of tumour acidosis for assessing the early metabolic response and onset of resistance to dichloroacetate by using magnetic resonance pH imaging[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51: 498-506.
- [5] Peppicelli S, Andreucci E, Ruzzolini J, et al. The acidic microenvironment as a possible niche of dormant tumor cells[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74: 2761-2771.
- [6] 李 骥,齐宪荣. 肿瘤微环境与肿瘤的靶向治疗[J]. *临床药物治疗杂志*, 2014, 12:11-16.
- [7] 李茹恬,钱晓萍,刘宝瑞. 恶性肿瘤 pH 依赖性生理性耐药及其对策[J]. *肿瘤*, 2012, 32:384-388.
- [8] Raghunand N, He X, Van sluis R, et al. Enhancement of chemotherapy by manipulation of tumour pH[J]. *Br J Cancer*, 1999, 80: 1005-1011.
- [9] 范平生,谢 钊,吴志丽,等. 经靶动脉灌注碳酸氢钠提高部分抗肿瘤药物疗效[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2005, 10:52-54.
- [10] Wu H, Ding Z, Hu D, et al. Central role of lactic acidosis in cancer cell resistance to glucose deprivation-induced cell death [J]. *J Pathol*, 2012, 227: 189-199.
- [11] Xie J, Wu H, Dai C, et al. Beyond warburg effect -dual metabolic Nature of cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 4927.
- [12] Chao M, Wu H, Jin K, et al. TILA-TACE: an approach for effective local control of hepatocellular carcinoma[J]. *J Intervent Med*, 2018, 1: 57-63.
- [13] 高 强,樊 嘉. 肝癌异质性研究的现状和展望[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34:1081-1083.

(收稿日期:2020-11-13)

(本文编辑:俞瑞纲)