

## ·综述 General review·

## 化疗栓塞联合替拉扎明治疗肝癌的研究进展

李 卿, 梁 斌

【摘要】 肝癌 TACE 后肿瘤复发率较高, 这可能与栓塞后肿瘤缺氧及残存肿瘤细胞缺氧应答有关。替拉扎明是一种靶向缺氧细胞毒性药物, 可以增强肿瘤放疗和化疗效果。TACE 联合替拉扎明治疗肝癌有望达到协同抗肿瘤作用。本文就 TACE 治疗肝癌的原理与不足、替拉扎明靶向缺氧细胞毒性治疗机制及现状、TACE 联合替拉扎明治疗肝癌的可行性及研究进展进行综述。

【关键词】 癌, 肝细胞; 化疗栓塞, 治疗性; 替拉扎明; 缺氧

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2021)-08-0846-05

**Research progress in the treatment of hepatocellular carcinoma with chemoembolization combined with tirapazamine** LI Qing, LIANG Bin. Department of Radiology, Affiliated Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei Province 430022, China

Corresponding author: LIANG Bin, E-mail: bliang@hust.edu.cn

【Abstract】 The recurrence rate of hepatocellular carcinoma(HCC) after transcatheter chemoembolization (TACE) is high, which may be related to the embolization-induced tumor hypoxia and the hypoxia response of residual tumor cells. Tirapazamine is a toxic drug targeting hypoxic tumor cells, and it can enhance the efficacy of radiotherapy and chemotherapy. Combination use of TACE and tirapazamine is expected to achieve synergistic anti-tumor effect. This paper aims to make a comprehensive review about TACE treatment of HCC, focusing on its therapeutic principles and inadequacies, the mechanism and current status of tirapazamine targeted hypoxia cell therapy, the feasibility and research progress in TACE combined with tirapazamine in treating HCC. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 846-850)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; chemoembolization, therapeutic; tirapazamine; hypoxia

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是目前全球第 6 位常见恶性肿瘤及第 3 位肿瘤致死病因, 严重威胁人类健康<sup>[1]</sup>。TACE 是目前公认的治疗不可切除性肝癌的有效方法之一<sup>[2]</sup>。然而, 近年研究发现栓塞肿瘤血管往往不彻底, 残存的肿瘤细胞处于一种缺氧状态; 而这些缺氧的肿瘤细胞不但对常规化疗药物及内照射物质不敏感, 并可能对缺氧产生应答而继续存活甚至演进<sup>[3]</sup>。这可能是肝癌经导管介入治疗远期疗效不甚理想的重要原因。缺氧肿瘤细胞已成为肝癌介入栓塞治疗后亟待解决的靶点。替拉扎明(tirapazamine)是一种具有选择性缺氧细胞毒性的生物还原剂, 是目前靶向缺氧肿瘤细胞的主导药物<sup>[4]</sup>。TACE 联合替拉扎明治疗肝癌有望实现

协同抗肿瘤作用。

## 1 TACE 治疗肝癌的原理与不足

肝脏与肝癌病变的血流供应特点为 TACE 治疗肝癌提供理论基础。正常肝组织血供 75%以上来源于门静脉, 而肝癌病灶血供 90%以上来源于肝动脉。介入栓塞通过阻断肝癌供养血管, 诱导肿瘤局部缺血缺氧继而肿瘤坏死, 达到控制肿瘤的目的; 化疗栓塞和内照射栓塞可导致更为广泛的肿瘤坏死<sup>[5]</sup>。以栓塞为基础的经导管介入治疗技术已成为不可切除性肝癌的主要治疗方法。

然而, 近年来的研究对经动脉栓塞治疗肝癌的疗效提出了质疑。研究发现缺氧程度和持续时间的

不同会对肿瘤细胞产生截然不同的影响。剧烈或持续的缺氧诱导细胞死亡;而轻度或短暂的缺氧可能导致细胞产生一系列适应性反应,如激活调控细胞存活、糖代谢转换、血管生成、浸润转移及耐药等方面的信号转导通路,从而避免缺氧诱导性死亡甚至获得更高层次的恶性表型<sup>[6]</sup>。介入栓塞治疗肝癌的目的是阻断肿瘤血液供应,但是,由于肝癌血供的复杂性以及介入栓塞技术的局限性,可能无法完全栓塞肿瘤供养血管,这使得栓塞在导致部分肿瘤细胞急剧缺血缺氧而坏死的同时,还引起部分肿瘤细胞由于血供减少而处于一种相对缺氧状态。有研究证实介入栓塞后残存的肝癌细胞可对缺氧产生应答,进而改变肿瘤生物学进程,如将细胞糖代谢途径由有氧氧化转换为无氧酵解<sup>[7]</sup>和激活肿瘤血管生成<sup>[8]</sup>。另外,研究还表明这些残存的缺氧肿瘤细胞可能会对常规化疗药物(如阿霉素、顺铂等)和内照射物质(如钇 90、碘 131 等)具有抵制性<sup>[9]</sup>。这可能是肝癌经导管介入治疗后肿瘤复发及转移的原因之一。所以,靶向缺氧细胞治疗对提高肝癌介入栓塞疗效具有重要价值。

## 2 替拉扎明靶向缺氧细胞治疗机制及现状

研究发现大部分实体肿瘤细胞的含氧量低于正常组织细胞,这些缺氧的肿瘤细胞对常规化疗药物和放疗不敏感,成为实体肿瘤治疗的挑战<sup>[10-11]</sup>。常氧条件下,辐射产生的自由基与氧结合造成 DNA 损伤;而缺氧条件下,辐射产生的自由基不能与氧结合而被细胞内非蛋白巯基的氢还原,这可能是缺氧肿瘤细胞对放疗耐受的原因之一<sup>[12]</sup>。化疗主要作用于增殖速度快的常氧肿瘤细胞,而缺氧肿瘤细胞增殖速度较慢,同时这些缺氧细胞远离功能血管,位于非功能血管附近,使得化疗药物很难灌注到这些部位,这可能解释了缺氧细胞对化疗耐受的原因<sup>[11]</sup>。然而,缺氧细胞的存在也为肿瘤靶向治疗提供了机会。

替拉扎明的药理机制是在缺氧状态下,替拉扎明被细胞还原酶还原成为高度活性自由基,后者通过脱氢作用氧化细胞内分子,诱导双链和单链 DNA 断裂,以及染色体断裂,从而导致细胞死亡,随后替拉扎明自由基逐步获得电子形成无活性的代谢产物 SR4317 和 SR4330;而在常氧状态下,替拉扎明自由基被氧化重新形成替拉扎明,同时伴有毒性很低的超氧自由基的产生<sup>[4]</sup>。替拉扎明对肿瘤的作用强烈依赖于氧合水平,缺氧条件正是该反应的重要

决定因素<sup>[13]</sup>。替拉扎明通过选择性地杀死肿瘤中的缺氧细胞,可以增强放疗的抗肿瘤作用,也可以提高化疗药物的抗癌活性<sup>[11]</sup>。

体外细胞实验显示:在放疗前 1 h,对黑色素瘤细胞系给予替拉扎明,能够抑制肿瘤的生长<sup>[14]</sup>;对宫颈癌细胞(Hela)给予替拉扎明,会产生生长抑制的作用,而替拉扎明联合磷脂酰肌醇-3 激酶抑制剂可以显著增强这种抑制作用<sup>[15]</sup>;另外,替拉扎明对人卵巢癌细胞株也有抑制作用,替拉扎明联合磷脂酰肌醇-3 激酶抑制剂同样显著增强对人卵巢癌细胞株的抑制作用<sup>[16]</sup>;在对人脑胶质瘤细胞系 U251 细胞的研究显示,替拉扎明对乏氧的 U251 细胞有细胞毒性作用,而且替拉扎明与顺铂联合用药可以使毒性更强<sup>[17]</sup>。

临床 I 期试验:在非小细胞肺癌(NSCLC)治疗中,替拉扎明已被证实可增加单药顺铂治疗 NSCLC 的活性<sup>[11]</sup>;在局限期小细胞肺癌(LSCLC)治疗中,替拉扎明可以提高患者生存率<sup>[18]</sup>;在晚期头颈癌治疗中,联合应用替拉扎明、顺铂和放疗产生了非常良好和持久的临床反应<sup>[19]</sup>;在局部宫颈癌的治疗中,替拉扎明联合顺铂和放疗获得了理想的效果<sup>[18]</sup>。

临床 II 期试验:非小细胞肺癌试验表明,替拉扎明可以安全添加到顺铂中,且有效提高了反应率和生存期<sup>[11]</sup>;在非小细胞肺癌治疗中,替拉扎明联合胸段放疗治疗是有效的,值得进一步探索<sup>[18-20]</sup>;在局部晚期头颈癌患者中,替拉扎明、顺铂联合放疗的效果优于顺铂、5-氟尿嘧啶联合放疗<sup>[11,18]</sup>;在晚期宫颈癌、转移性黑色素瘤、复发性卵巢癌、原发性腹膜癌治疗中,替拉扎明联合顺铂的方案也获得了不错的效果<sup>[11]</sup>。

临床 III 期试验:在晚期非小细胞肺癌患者中,替拉扎明联合顺铂治疗比单纯应用顺铂治疗更有利于生存<sup>[21]</sup>。但是,在比较顺铂-替拉扎明和顺铂-依托泊苷的研究中,未能证明使用替拉扎明替代依托泊苷在进展时间和生存率方面有任何益处,而且在卡铂和紫杉醇方案中添加替拉扎明也没有改善进展时间和生存率,却显著增加了卡铂和紫杉醇方案的毒性<sup>[11]</sup>;头颈癌治疗中,在放疗和顺铂方案中添加替拉扎明并不能提高患者总生存期<sup>[11,22]</sup>;在局部进展期宫颈癌治疗中,标准顺铂放化疗联合替拉扎明,也未能提高总生存期<sup>[23]</sup>。综上,就目前结果来看,临床 III 期试验大部分结果为阴性。

替拉扎明临床试验出现阴性结果的原因很可能是肿瘤内缺乏足够的缺氧细胞群体。Siim 等<sup>[13]</sup>通过

多种鼠源及人源肿瘤移植瘤动物模型实验发现,替拉扎明诱导的 DNA 损伤在不同类型肿瘤之间存在很大的差异,而这种差异性主要归因于不同类型肿瘤之间氧合状态的差别,即肿瘤缺氧程度是影响替拉扎明细胞毒性的主要因素。另外,Durand 等<sup>[24]</sup>通过球形细胞体外实验及动物体内实验发现替拉扎明在肿瘤中心区域活性最小,他们认为替拉扎明在达到缺氧的肿瘤中心之前可能已被还原而失活。因此,Marcu 等<sup>[4]</sup>总结,替拉扎明是一种有效的靶向缺氧肿瘤细胞的细胞毒剂,然而由于某些肿瘤缺乏足够多的缺氧细胞群体以致预期的药物毒性效应未能有效发挥。这可能解释了为什么单独应用替拉扎明抗肿瘤效果不明显。

### 3 TACE 联合替拉扎明治疗肝癌的可行性与潜在问题

在肝癌介入治疗领域,替拉扎明与 TACE 联合治疗有望实现更为有效的协同抗肿瘤作用。首先,替拉扎明可以弥补介入栓塞治疗的缺陷,肝癌介入栓塞治疗后残存肿瘤缺氧及缺氧细胞对化疗抵抗是目前经导管介入技术自身所造成而又难以解决的问题,但这些缺氧细胞的存在恰好是替拉扎明所期待的药理环境,替拉扎明很可能将肝癌介入栓塞后产生的肿瘤缺氧细胞由治疗难题转变为治疗优势。其次,经导管介入技术有助于发挥替拉扎明的缺氧细胞毒效应,一方面经导管动脉内给药联合肿瘤血管栓塞,可以提高肿瘤内药物浓度及其向缺氧区肿瘤细胞的渗透力<sup>[25]</sup>;另一方面经导管技术不但能实现先灌注药物,再栓塞肿瘤血管的经典化疗栓塞方案,也可以通过制备替拉扎明药物栓塞微球,控制栓塞治疗过程中药物释放的时间和剂量,实现优化联合治疗方案<sup>[26-27]</sup>。

TACE 联合替拉扎明治疗肝癌在动物实验中展示了较好结果。Sonoda 等<sup>[28]</sup>评估替拉扎明联合明胶微球治疗对兔肝肿瘤的效果。实验采用兔 VX2 肝肿瘤模型,将 20 只荷瘤兔随机分为四组,分别接受 0.9%NaCl 溶液肝动脉内注射、明胶微球经肝动脉栓塞、替拉扎明腹腔注射(300 mg/m<sup>2</sup>)、明胶微球经肝动脉栓塞联合替拉扎明腹腔注射处理。治疗后 7 d 通过 MRI 成像比较肝肿瘤体积生长率,结果显示 0.9%NaCl 溶液组、明胶微球组、替拉扎明组和明胶微球联合替拉扎明组的肿瘤生长率分别为 519.15%、279.24%、369.78%和 119.87%,联合治疗组显著低于其他组。该研究表明替拉扎明联合明胶微球可增

强替拉扎明的抗肿瘤作用,TACE 联合替拉扎明可能为肝癌患者提供一种新的治疗策略。

Lin 等<sup>[29]</sup>利用乙型肝炎病毒 X 蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)转基因小鼠(一种自发性 HCC 小鼠模型)探究替拉扎明是否增强肝动脉结扎(模拟介入栓塞)对 HBx 转基因小鼠肝肿瘤的杀伤作用。该研究证明了 HBx 转基因小鼠模型中肝肿瘤完全由肝动脉供血,并且通过剂量递增试验确定了 3 mg/kg 替拉扎明的剂量来评价治疗的效果。首先,该研究采用随机对照试验,将 HBx 转基因小鼠肝细胞肝癌模型通过尾静脉分别注射 0.9%NaCl 溶液、多柔比星(10 mg/kg)、T 替拉扎明(3 mg/kg),再行肝动脉结扎。治疗后第 1 和第 7 天对小鼠进行相关检测,结果显示替拉扎明-肝动脉结扎组和多柔比星-肝动脉结扎组肿瘤坏死率分别为 98.2%和 1.67%,替拉扎明-肝动脉结扎治疗组显著高于多柔比星-肝动脉结扎治疗组。研究者进一步将 HBx 转基因小鼠随机分为三组,分别给予短暂结扎肝总动脉、替拉扎明(3 mg/kg)、替拉扎明-肝总动脉结扎处理,病理学结果显示,只有替拉扎明-肝总动脉结扎治疗的小鼠 HCC 坏死大约为 99%,而另外两组 HCC 中均未发现坏死改变。该研究表明,替拉扎明可以显著增强肝动脉结扎对 HBx 转基因小鼠肝肿瘤的杀伤作用,并且替拉扎明靶向杀伤肝动脉结扎后的肿瘤缺氧细胞,不会杀伤正常组织的缺氧细胞,替拉扎明与肝动脉结扎联合治疗表现出协同作用。这项临床前研究为肝癌替拉扎明-TACE 治疗方案的临床规划奠定了基础。

目前,替拉扎明联合介入栓塞治疗肝细胞癌的 I 期临床试验已完成,结果显示采用经肝动脉灌注替拉扎明(5、10、20 mg/m<sup>2</sup> 递增剂量)后再行肝动脉栓塞的联合治疗是安全、有效的(67%完全反应率)<sup>[30]</sup>。而比较其与传统肝动脉化疗栓塞在中期肝细胞癌的有效性和安全性的多中心、随机、对照、开放的 II 期临床试验正在进行之中。

然而,替拉扎明联合介入栓塞治疗肝癌也潜在问题。比如替拉扎明在亚致死性缺氧条件下就可以被激活,这就造成替拉扎明可能在含氧不足的正常组织中引起毒性反应<sup>[20]</sup>。与替拉扎明相关的毒性反应包括恶心呕吐、腹泻、体重减轻、皮疹、肌肉痉挛、耳鸣、急性可逆性听力丧失、视力障碍、心脏缺血和短暂的意识丧失等。替拉扎明的毒性反应,尤其是耳毒性,是剂量依赖性的,通常与血浆中替拉扎明的峰值浓度有关,所以替拉扎明的使用有严格的剂量



限制,而且不同条件下的剂量限值又有不同,这就使得替拉扎明既要达到靶向杀伤作用又要避免毒性副作用面产生了两难的局面<sup>[31]</sup>。除此之外,替拉扎明还被证明具有血管破坏的特性,这可能有效地限制其进一步渗透到肿瘤缺氧区域,难以发挥其靶向杀伤作用。替拉扎明的体外研究表明,虽然该药物在缺氧条件下对细胞有很强的杀伤作用,但临床试验没有显示替拉扎明作为单一药物的显著活性。在体内,替拉扎明对缺氧肿瘤细胞的优先活性约为 3 倍,远低于体外常见的 50-500 因子<sup>[24]</sup>。Ⅲ期临床试验中,导致令人失望的结果的因素之一可能是替拉扎明只对那些缺氧肿瘤细胞数量众多的患者有益。另外,人类肝细胞癌经常与肝硬化共存,这就限制了替拉扎明靶向缺氧细胞的毒性作用,因为有充分证据表明,肝硬化时肝脏的血液供应由肝动脉和门静脉共同提供,动脉栓塞不能实现足够的缺氧条件来激活肝硬化肝癌组织中的替拉扎明;此外,大多数中间阶段的肝肿瘤通常在其主要肿瘤周围生长有几颗卫星肿瘤,这些小的卫星肿瘤也可以通过门静脉灌注,所以也能抵抗 TACE 或替拉扎明与 TACE 的联合治疗<sup>[29]</sup>。上述因素可能对替拉扎明靶向缺氧细胞毒性作用的分析造成了一定影响。但是替拉扎明依然对肝癌治疗有重大意义,替拉扎明联合 TACE 联合治疗依然值得进一步深入研究。

肝癌 TACE 术后残存的缺氧肿瘤细胞可能是导致肿瘤复发的原因之一,但这些缺氧肿瘤细胞也为靶向缺氧治疗提供了可能。替拉扎明作为一种靶向缺氧细胞毒性药物可弥补介入栓塞治疗的不足,两者联合可能为肝癌综合介入治疗提供新的治疗策略。

#### 【参 考 文 献】

- [1] Ming C, Hao W, Kai J, et al. TILA-TACE: an approach for effective local control of hepatocellular carcinoma[J]. J Intervent Med, 2018, 1: 58-63.
- [2] Gaba RC, Lokken RP, Hickey RM, et al. Quality improvement guidelines for transarterial chemoembolization and embolization of hepatic malignancy[J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28: 1210-1223.
- [3] Phillips RM. Targeting the hypoxic fraction of tumours using hypoxia-activated prodrugs[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 77: 441-457.
- [4] Marcu L, Olver I. Tirapazamine: from bench to clinical trials[J]. Curr Clin Pharmacol, 2006, 1: 71-79.
- [5] Titano J, Noor A, Kim E. Transarterial chemoembolization and radioembolization across Barcelona clinic liver cancer stages[J]. Semin Intervent Radiol, 2017, 34: 109-115.
- [6] Chen Y, Huang F, Deng L, et al. HIF-1-miR-219-SMC4 regulatory pathway promoting proliferation and migration of HCC under hypoxic condition[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 8983704.
- [7] Zhang X, Li Y, Ma Y, et al. Yes-associated protein(YAP) binds to HIF-1 $\alpha$  and sustains HIF-1 $\alpha$  protein stability to promote hepatocellular carcinoma cell glycolysis under hypoxic stress[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37: 216.
- [8] Liang B, Zheng CS, Feng GS, et al. Correlation of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  with angiogenesis in liver tumors after transcatheter arterial embolization in an animal model [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010, 33: 806-812.
- [9] Gandara DR, Lara PN Jr, Goldberg Z, et al. Tirapazamine: prototype for a novel class of therapeutic agents targeting tumor hypoxia[J]. Semin Oncol, 2002, 29(1 Suppl 4): 102-109.
- [10] Moriwaki T, Okamoto S, Sasanuma H, et al. Cytotoxicity of tirapazamine(3-Amino-1,2,4-benzotriazine-1,4-dioxide)-induced DNA damage in chicken DT40 cells[J]. Chem Res Toxicol, 2017, 30: 699-704.
- [11] Reddy SB, Williamson SK. Tirapazamine: a novel agent targeting hypoxic tumor cells[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2009, 18: 77-87.
- [12] Reddy SB, Williamson SK. Tirapazamine: prototype for a novel class of therapeutic agents targeting tumor hypoxia[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2009, 18: 77-87.
- [13] Siim BG, Menke DR, Dorie MJ, et al. Tirapazamine-induced cytotoxicity and DNA damage in transplanted tumors: relationship to tumor hypoxia[J]. Cancer Res, 1997, 57: 2922-2928.
- [14] Gatzemeier U, Rodriguez G, Treat J, et al. Tirapazamine-cisplatin: the synergy[J]. Br J Cancer, 1998, 77(Suppl 4): 15-17.
- [15] 任 源, 陈明辉, 查 晓, 等. TPZ 联合 LY294002 对子宫颈癌细胞的体外抑制作用[J]. 华西药理学杂志, 2008, 23: 59-60.
- [16] 任 源, 查 晓, 张国楠. 替拉扎明联合磷脂酰肌醇-3 激酶抑制剂对人卵巢癌细胞的抑制作用[J]. 中华医学杂志, 2007, 87: 1204-1206.
- [17] 杨伟志, Brown JM. 生物还原剂 SR4233 对人脑胶质瘤细胞的细胞毒作用研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 1999, 8: 170-172.
- [18] Le QT, McCoy J, Williamson S, et al. Phase I study of tirapazamine plus cisplatin/etoposide and concurrent thoracic radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer(s0004): a southwest oncology group study[J]. Cancer Res, 2004, 10: 5418-5424.
- [19] Rischin D, Peters L, Hicks R, et al. Phase I trial of concurrent tirapazamine, cisplatin, and radiotherapy in patients with advanced head and neck cancer[J]. J Clin Oncol, 2001, 19: 535-542.
- [20] Le QT, Moon J, Redman M, et al. Phase II study of tirapazamine, cisplatin, and etoposide and concurrent thoracic radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: SWOG 0222[J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 3014-3019.
- [21] von Pawel J, von Roemeling R, Gatzemeier U, et al. Tirapazamine plus cisplatin versus cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a report of the international CATAPULT I study group. Cisplatin and Tirapazamine in Subjects with Advanced Previously

- Untreated Non-Small-Cell Lung Tumors[J]. J Clin Oncol, 2000, 18: 1351-1359.
- [22] Rischin D, Narayan K, Oza AM, et al. Phase 1 study of tirapazamine in combination with radiation and weekly cisplatin in patients with locally advanced cervical cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2010, 20: 827-833.
- [23] DiSilvestro PA, Ali S, Craighead PS, et al. Phase III randomized trial of weekly cisplatin and irradiation versus cisplatin and tirapazamine and irradiation in stages IB2, IIA, IIB, IIIB, and IVA cervical carcinoma limited to the pelvis: a Gynecologic Oncology Group study[J]. J Clin Oncol, 2014, 32: 458-464.
- [24] Durand RE, Olive PL. Physiologic and cytotoxic effects of tirapazamine in tumor-bearing mice[J]. Radiat Oncol Investig, 1997, 5: 213-219.
- [25] Liang B, Xiong F, Wu H, et al. Effect of transcatheter intraarterial therapies on the distribution of doxorubicin in liver cancer in a rabbit model[J]. PLoS One, 2013, 8: e76388.
- [26] Liapi E, Lee KH, Georgiades CC, et al. Drug-eluting particles for interventional pharmacology[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2007, 10: 261-269.
- [27] 翟越, 赵卫, 潘文秋, 等. TACE 联合载药微球治疗肝癌的研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 1211-1214.
- [28] Sonoda A, Nitta N, Ohta S, et al. Enhanced antitumor effect of tirapazamine delivered intraperitoneally to VX2 liver tumor-bearing rabbits subjected to transarterial hepatic embolization[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2011, 34: 1272-1277.
- [29] Lin WH, Yeh SH, Yeh KH, et al. Hypoxia-activated cytotoxic agent tirapazamine enhances hepatic artery ligation-induced killing of liver tumor in HBx transgenic mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113: 11937-11942.
- [30] Abi-Jaoudeh N, Fernando D, Nelson K, et al. Phase I dose escalating study of hypoxia-activating agent tirapazamine in combination with trans-arterial embolization in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2017, 66(1 Suppl): S456.
- [31] Rischin D, Peters LJ, O'sullivan B, et al. Tirapazamine, cisplatin, and radiation versus cisplatin and radiation for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (TROG 02.02, HeadSTART): a phase III trial of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group [J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 2989-2995.

(收稿日期: 2020-04-22)

(本文编辑: 俞瑞纲)

欢迎投稿      欢迎订阅      欢迎刊登广告