

# 经导管动脉灌注化疗药物应用原则 ——中国肿瘤介入专家共识

中国抗癌协会肿瘤介入专家委员会

**【摘要】** 经导管动脉灌注化疗(TAI)是肿瘤介入治疗的重要手段之一,也是保证化疗在局部治疗中发挥最大抗癌效力的一个必要途径。TAI 中药物选择既要遵循常规全身化疗基本原则,又要兼顾经导管区域性药物灌注特性。理论上静脉输注化疗药物均能经动脉灌注,但需经人体转化后才能起效的药物不适用于 TAI。TAI 是在肿瘤供血动脉内直接灌注药物,能克服部分静脉化疗无法通过的生理屏障,起到药物“首过效应”,从而显著提高肿瘤局部药物浓度,提高疗效。TAI 后化疗药物同样会沿血液循环到全身,同时也起到全身化疗作用。TAI 也会产生不良反应,相比全身化疗程度要轻微,对人体免疫功能损害亦较轻。TAI 虽然适用于各种中晚期恶性肿瘤,但也必须严格把握适应证和禁忌证,即在选择用药时应谨慎、合理,争取在获得最大有效作用的同时减少不良反应。选择 TAI 药物时应根据以下用药原则:选择肿瘤敏感药物,选择原型起作用药物,首选浓度依赖型药物,联合应用不同作用机制药物,尽量避免药物毒性作用相同或对同一脏器毒性累加的药物,不得应用相互拮抗或相互发生不良化学反应的药物及溶剂配伍,严格执行特殊药物使用说明,给予适当剂量的化疗药物,注意化疗药物应用先后顺序,重视非抗肿瘤药物与化疗药之间相互作用,以及药物稀释浓度与容量。

**【关键词】** 恶性肿瘤;经导管动脉灌注化疗;化疗药物

中图分类号:R73 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2017)-11-0963-08

## Chinese tumor intervention expert consensus on the application principles of transcatheter arterial infusion chemotherapy *Tumor Intervention Expert Committee of Chinese Anti-Cancer Association*

*Corresponding author: CHENG Yongde, E-mail: yongdech@163.com; YANG Renjie, E-mail: renjeyan2007@163.com*

**【Abstract】** Transcatheter arterial infusion (TAI) chemotherapy has been one of the important means of tumor interventional therapy, and it is also a necessary way to ensure that chemotherapy can play a maximum anti-cancer effect for the local treatment of cancer. For the proper performance of TAI, the selection of drug should follow the basic principles of the conventional systemic chemotherapy, and also the transcatheter regional drug perfusion characteristics should be taken into consideration. Theoretically, all the chemotherapeutic drugs that can be used for intravenous infusion can be employed for arterial perfusion, i.e. suitable for TAI, except for the drugs that exert their effect only when they have been converted by the human body. The performance of TAI is to inject the chemotherapeutic drugs directly into the tumor-feeding arteries, thus, it can overcome the disadvantage that some chemotherapeutic drugs via intravenous route cannot pass through the physiological barrier. Besides, the “first pass effect” of the chemotherapeutic drugs can remarkably improve the local drug concentration of tumor and improve the curative effect. In TAI, the chemotherapeutic drugs can also go into the whole body tissue along with the blood circulation, playing the role of systemic chemotherapy. TAI will also produce adverse reactions, although these adverse reactions are much milder when compared to systemic chemotherapy. Although TAI is suitable for all kinds of advanced malignant tumors, its indications and contraindications must be strictly observed, which means that the selection of drugs should be careful and reasonable, so as to minimize the adverse effects and to achieve maximum effectiveness. The selection of drugs for TAI should be based on the following medication principles: using tumor sensitive drugs, selecting

prototype drug with anti-cancer effects, preferring use of concentration-dependent drugs, combination use of drugs with different mechanisms, avoiding use of the drugs that have the same toxic effects or use of the drugs that have cumulative toxicity to the same organ as far as possible. Besides, drugs that antagonize each other or react chemically to each other, as well as the solvent compatibility, should not be used, the use requirements of special drugs should be strictly observed, the dose of chemotherapy drugs should be proper and reasonable, attention should be paid to the sequence of application of chemotherapeutic drugs, and, finally, the interaction between non-anti-tumor drugs and chemotherapy should also be taken into consideration seriously. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 963-970)

**【Key words】** malignant tumor, transcatheter arterial infusion chemotherapy; chemotherapeutic drug

肿瘤化疗即细胞毒药物治疗,创立于 20 世纪 40~50 年代,与外科手术、放射治疗并称为恶性肿瘤治疗“三大支柱”。经过 70 余年发展,化疗药物无论从种类、作用效率及应用机制上均取得了长足进展。经导管动脉灌注化疗(TAI)已成为肿瘤介入治疗的重要手段之一,也是保证化疗在局部治疗中发挥最大抗癌效力的一个必要途径。TAI 指:①经皮穿刺动脉选择性插管至肿瘤供血靶血管内注射化疗药物;②经皮下药泵注射化疗药物;③经导管动脉化疗栓塞术(TACE)。TAI 过程中药物选择既要遵循常规全身化疗基本原则,又要兼顾经导管区域性药物灌注特性。理论上,静脉输注化疗药物均能经动脉灌注,但需要稀释后缓慢灌注,对血管刺激太大的化疗药则列为相对禁忌。需经人体转化后才能起效的药物,不适用于 TAI<sup>[1]</sup>。

## 1 TAI 优缺点

①肿瘤生长所需营养供应主要来自于动脉(肝癌及某些转移癌,可为双重血供)。TAI 时可将数种有效化疗药搭配在一起,通过导管技术找到肿瘤供血动脉并将抗癌药直接注入肿瘤组织或肿瘤床,起到药物治疗的“首过效应”,从而显著提高肿瘤局部药物浓度,提高疗效<sup>[2]</sup>。经研究证实 TAI 较静脉输注化疗局部药物浓度高 6 倍<sup>[3]</sup>。通过置留在动脉内的导管持续泵入化疗药物,使局部血药浓度维持在较高水平,可致肿瘤灭活,明显减轻全身不良反应<sup>[4]</sup>。

②TAI 技术适用于各期肿瘤,尤其适用于那些失去手术机会或不宜手术的肝、肺、胃、胰腺、肾、盆腔、骨与软组织的恶性肿瘤或转移瘤。

③利用介入技术在肿瘤供血动脉内直接灌注药物,能克服部分静脉化疗无法通过的生理屏障。

④TAI 治疗虽为局部化疗,但动脉灌注后化疗药物同样会沿血液循环至全身,因此同时也起到一定程度的全身系统化疗作用。

⑤TAI 与全身化疗类似,也可能产生心、肺、肝、肾等功能损伤,以及骨髓抑制、发热、出血、感染、过敏性休克、消化道反应等不良反应,但程度相对轻微,对人体免疫功能损害亦较轻。

⑥TAI 可在短时间内注射较高剂量化疗药物,也可通过置留在动脉内导管持续泵入一定剂量药物;从肿瘤生物学特性及患者实际情况等方面考虑,有时还需与静脉或口服等全身性化疗相结合。

## 2 TAI 适应证

①明确诊断的恶性肿瘤。

②外科切除术前新辅助化疗及术后辅助化疗。如:贲门癌、胃癌的术前动脉灌注,可明显达到降期作用,为外科手术切除创造条件。

③晚期和转移性肿瘤的姑息治疗。如:中晚期胰腺癌经正规全身化疗无效的,或年老体弱不适于全身化疗的,可行局部动脉灌注术,也可作为结直肠癌肝转移的一线区域性化疗。

④作为联合放疗、静脉及口服化疗、靶向治疗、射频消融、微波消融等综合治疗。

## 3 TAI 禁忌证<sup>[5]</sup>

①恶液质,美国东部肿瘤研究协作组(ECOG)体力状况评分 > 3 分, Karnofsky 行为状态(KPS)评分 < 70 分,预期生存时间少于 2 个月。

②严重心、肺、肝、肾等重要脏器功能衰竭。

③严重骨髓抑制且无法纠正。

④未控制的严重感染。

⑤严重凝血功能障碍且无法纠正。

⑥妊娠或哺乳期妇女。

⑦灌注区域有对化疗敏感的正常组织和器官,如脊髓。

⑧对比剂过敏。

#### 4 TAI 药物应用原则

TAI 时应谨慎选择用药, 争取在获得最大有效作用的同时减少不良反应。因此, 在选择介入化疗药物时, 应根据以下原则。

①选择肿瘤敏感药物<sup>[6]</sup>: 根据患者原发病变(如肺癌、胃癌、肠癌、乳腺癌、肝癌、卵巢癌等)和细胞组织学类型(如鳞癌、腺癌、淋巴来源、神经内分泌等)选择敏感药物, 制订化疗方案。推荐作药物敏感试验, 可能时进行肿瘤细胞相关分子靶标检测, 实现患者个体化用药治疗。如果核苷酸切除修复交叉互补基因 1(ERCC1)或乳腺癌 1 号基因(BRCA1)过表达, 提示患者对铂类(顺铂、卡铂)耐药; 核糖核苷酸还原酶调节因子 1(RRM1)表达, 则对吉西他滨耐药等。另外, 以经验方案联合药物治疗时, 应保证所选药物单药必须有效, 一般有效率应高于 15%。

②选择原型起作用的药物: TAI 是让化疗药与肿瘤细胞直接接触, 发挥首过效应。例如: 环磷酰胺在体外无抗肿瘤活性, 进入体内后先在肝脏经微粒体功能氧化酶转化成醛磷酰胺, 而醛磷酰胺不稳定, 在肿瘤细胞内分解成酰胺氮芥及丙烯醛, 酰胺氮芥对肿瘤细胞有细胞毒作用, 故环磷酰胺不宜用于介入灌注化疗。雷替曲塞被细胞摄取后, 药物原型就能抑制细胞 DNA 合成, 并很快被叶酸基聚合谷氨酸合成酶代谢为一系列聚谷氨酸, 这些代谢物比雷替曲塞原型具有更强的抑制胸腺合成酶作用, 从而抑制细胞 DNA 合成, 且能滞留在细胞内, 其半衰期为 198 h, 抗肿瘤作用时间较长, 雷替曲塞单药疗效优于 5-氟尿嘧啶, 且毒性小, 活性高, 不良反应一般轻微, 使用方便, 更易于被患者接受, 所以适于 TAI<sup>[7-10]</sup>。

③首选浓度依赖型药物<sup>[11]</sup>: 细胞周期划分为 5 个时相( $G_0$ 、 $G_1$ 、 $S$ 、 $G_2$ 、 $M$ ),  $G_0$  期为静止期,  $G_1$  期为 DNA 合成前期,  $S$  期为 DNA 合成期,  $G_2$  期为 DNA 合成后期,  $M$  期为有丝分裂期。根据药物作用于不同细胞增殖周期, 分为周期非特异性药物(对增殖或非增殖细胞均有作用)、周期特异性药物(作用于细胞增殖整个或大部分周期时相)、周期时相特异性药物(选择性作用于某一个时相)。TAI 是发挥药物首过效应, 所以要首选细胞周期非特异性药物, 细胞周期非特异性药物均为浓度依赖型, 即提高肿瘤区药物浓度比提高药物与肿瘤接触时间更重要, 适宜于一次冲击性 TAI; 而细胞周期特异性药物对癌细胞杀伤作用相对较弱且缓慢, 为时间依赖性药物, 即达到有效剂量后延长药物与肿瘤接触时间能相应

提高杀伤能力, 适宜于长时、持续性 TAI。实际应用时, 例如在动脉泵持续滴注药物中, 往往考虑采用浓度依赖型药物加时间依赖型药物。

④联合应用不同作用机制药物<sup>[12]</sup>: 旨在发挥协同作用、提高疗效并降低肿瘤耐受性。

原则之一, 联合用药中应选择不同药物类别及作用机制药物, 如植物类与其它类搭配, 烷化剂与抗生素及铂类联用, 抗代谢类与抗生素合用等。原则之二, 根据细胞增殖动力学不同选择药物组合, 即主要作用于细胞增殖周期特定时相的特异性药与作用多个环节的周期非特异药相互联合。前者主要为抗代谢药及植物类药物, 后者主要为铂类、抗生素及烷化剂类药物等。

⑤尽量避免药物毒性作用相同, 或对同一脏器毒性累加的药物<sup>[13]</sup>: 多柔比星、表柔比星与紫杉醇联合应用时增加心脏事件发生, 两药间隔时间最好在 4~24 h, 因此在介入时快速灌注需谨慎。博来霉素和顺铂会增加肺毒性, 顺铂和甲氨蝶呤会增加肾毒性。

⑥不得应用相互拮抗或相互发生不良化学反应(失活、沉淀等)的药物、溶剂配伍<sup>[14]</sup>: 美斯钠(羧乙磺酸钠)加入顺铂可形成美斯钠-铂共价化合物, 导致顺铂失活。在低 pH 值溶液中紫杉醇等会形成沉淀。丝裂霉素经 5%葡萄糖氯化钠溶液(pH 值 4~5)配置时, 可迅速降解为无活性丝裂原。奥沙利铂不可与氯化物(包括 0.9%氯化钠溶液)配制。依托泊苷(VP-16)在 5%葡萄糖中不稳定, 会形成微细颗粒, 应以 0.9%氯化钠溶液、注射用水稀释。常用化疗药物只宜用 0.9%氯化钠溶液稀释的有: 吉西他滨、顺铂、培美曲塞、依托泊苷、奈达铂、丝裂霉素等; 只宜用 5%葡萄糖稀释的有: 奥沙利铂、紫杉醇脂质体、卡铂、吡柔比星等。

⑦严格执行特殊药物使用说明: 紫杉醇用药前 12 h 和 6 h 分别口服地塞米松 10 mg, 用药前给予西米替丁 300 mg 及苯海拉明 20 mg。多西他赛用药前 1 d 口服地塞米松 7.5 mg(每日 2 次, 3 d)。培美曲塞用药前 1 周肌内注射维生素 B12 1 000  $\mu$ g, 叶酸 350~1 000  $\mu$ g(每日 1 次), 用药前 1 d 口服地塞米松 4 mg(每日 2 次, 即化疗前日、当日、后日)。博来霉素用药前应作皮肤过敏试验。奥沙利铂必须用葡萄糖溶解, 大剂量甲氨蝶呤用药后可四氢叶酸钙解毒等。

⑧TAI 药物剂量: TAI 药物剂量以多少为宜, 至今无一明确结论, 常参照全身静脉化疗而定。由于

TAI 直达肿瘤部位,局部药物浓度高,部分患者可能有心肺、肝肾功能欠佳及术后肿瘤大量坏死,使各脏器负荷加重,故在药物总剂量上建议较静脉化疗患者体表面积所需总剂量减少 20%~25%;再次治疗剂量,根据上次治疗毒性反应及疗效作调整。剂量调整原则一般为:对出现 I 度毒性反应而再次治疗前恢复正常者,可不予调整原剂量,若未恢复且治疗必须继续,原则上以原剂量 75% 给予;对出现 II~III 度毒性反应者,再次化疗时减量 25%~50%,若毒性反应未恢复,则推迟治疗或停止化疗。还应注意多次化疗患者药物累计超量,如多柔比星累积剂量一般应 < 550 mg/m<sup>2</sup>,表柔比星累积剂量 < 800 mg/m<sup>2</sup>。

⑨药物应用先后顺序<sup>[15]</sup>:化疗药输注顺序可影响药物代谢,导致效价或毒性改变。紫杉醇在顺铂前应用可提高治疗指数,而顺铂在前可干扰紫杉醇代谢,出现更明显的骨髓抑制;紫杉醇能干扰多柔比星血药浓度,使血液系统、黏膜等毒性反应增加,故应先用多柔比星;四氢叶酸钙应在氟尿嘧啶前应用,可增加氟尿嘧啶疗效;吉西他滨在顺铂前应用,两者呈协同作用,反之两者呈拮抗作用。

⑩重视非抗肿瘤药物与化疗药之间相互作用:卡氮芥与西咪替丁同时应用会使卡氮芥的骨髓抑制加重,洛莫司汀和茶碱合用时会引起血小板减少和出血。总之,在选用配伍种类时,应考虑到这些现象。

## 5 TAI 常用药物与方案

TAI 常用的细胞周期非特异性药物:阿霉素、表阿霉素、柔红霉素、丝裂霉素、甲环亚硝脲、卡氮芥、环己亚硝脲、氮烯咪胺、顺铂、卡铂、奥沙利铂、博来霉素、平阳霉素等;细胞周期特异性药物:雷替曲塞、长春新碱、长春花碱、长春瑞滨、羟基喜树碱、紫杉醇、多西他赛、阿糖胞苷、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、脱氧氟尿苷、培美曲塞等。TAI 方案可借鉴经典静脉化疗方案,在此基础上,根据 TAI 药物应用原则作调整,合理配方。个别非细胞毒性药物如诱导肿瘤细胞凋亡的三氧化二砷,也可用作动脉灌注治疗<sup>[16]</sup>。

可作为 TAI 的基本常用药有卡铂、顺铂、表阿霉素、丝裂霉素、吡喃阿霉素、氮烯咪胺、吉西他滨、多西他赛、雷替曲塞等。

肿瘤经动脉化疗可应用的常见药物有:

①原发性肝癌<sup>[17-26]</sup>:表阿霉素、阿霉素、丝裂霉

素、雷替曲塞、5-氟尿嘧啶、吡喃阿霉素、三氧化二砷、顺铂、奥沙利铂、羟基喜树碱、洛铂等。

②支气管肺癌<sup>[27-32]</sup>:表阿霉素、顺铂、卡铂、丝裂霉素、5-氟尿嘧啶、足叶乙甙、吡喃阿霉素、长春瑞滨等。

③胰腺癌<sup>[33-40]</sup>:顺铂、吉西他滨、表阿霉素、丝裂霉素、5-氟尿嘧啶等。

④肝转移癌<sup>[41-58]</sup>:根据原发癌组织学类型不同选用相应敏感药物。如胃癌、结肠癌肝转移可选用雷替曲塞、奥沙利铂+5-氟尿嘧啶或脱氧氟尿苷等。

⑤头颈部肿瘤<sup>[59-63]</sup>:多西他赛、顺铂、卡铂、5-氟尿嘧啶、奥沙利铂、表阿霉素、平阳霉素等。

⑥胃癌<sup>[64-71]</sup>:奥沙利铂、顺铂、丝裂霉素、多西他赛、氟尿苷、多西他赛、雷替曲塞、5-氟尿嘧啶等。

⑦乳腺癌<sup>[72-76]</sup>:丝裂霉素、阿霉素、氟尿苷、多西他赛、紫杉醇、5-氟尿嘧啶、雷替曲塞等。

⑧卵巢癌<sup>[77-80]</sup>:顺铂、卡铂、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、依托泊苷、拓扑替康、阿霉素等。

⑨宫颈癌<sup>[81-93]</sup>:顺铂、博来霉素、长春新碱、5-氟尿嘧啶、卡铂、紫杉醇、多西他赛、长春瑞滨、丝裂霉素、吡柔比星、奈达铂等。

⑩子宫内膜癌<sup>[94-96]</sup>:顺铂、阿霉素、紫杉醇、卡铂等。

⑪膀胱癌<sup>[97-101]</sup>:阿霉素、表阿霉素、丝裂霉素、顺铂、紫杉醇、吉西他滨、多西他赛等。

⑫骨肉瘤<sup>[102-110]</sup>:顺铂、表阿霉素、阿霉素、长春地辛、达卡巴嗪等。

⑬结肠癌、直肠癌<sup>[111-117]</sup>:雷替曲塞、亚叶酸钙、脱氧氟尿苷、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、羟基喜树碱、伊立替康等。

## 6 药物稀释浓度与稀释液体容量

TAI 药物以多少剂量液体予以稀释,至今无一明确结论。

化疗药物稀释浓度直接影响到药代动力学和药物在体内瞬间峰值,高浓度化疗药物直接进入灌注区域动脉内,有利于提高疗效,但高浓度化疗药可直接损伤血管内皮,引起药物性血管内膜炎,同时高浓度药物刺激血管内皮可引起灌注区域疼痛和咳嗽等。

低浓度稀释化疗药物需要使用较多液体,由于 TAI 给药速度明显快于静脉滴注,联合用药时稀释多种药物的液体量叠加,若较短时间内经动脉灌注较多液体,将直接增加血容量并增加心脏负荷,出

现急性充血性心力衰竭。

推荐一种化疗药物稀释液体积量为 50~100 ml, 一次灌注液体总量不超过 300 ml, 推注时间每种药物不少于 5 min。

[参加本共识讨论专家(按姓氏拼音为序):陈世晞(江苏省肿瘤医院)、陈晓明(广东省人民医院)、程永德(介入放射学杂志)、崔进国(白求恩国际和平医院)、郭昶喜(香港伊丽莎白医院)、韩新巍(郑州大学第一附属医院)、蒋成嘉(台湾南基医院)、李家平(中山大学第一医院)、李文涛(复旦大学肿瘤医院)、刘作勤(山东医学影像研究所)、倪才方(苏州大学第一附属医院)、王革芳(解放军第八五医院)、杨仁杰(北京大学肿瘤医院)、赵俊京(湖北省肿瘤医院)、朱旭(北京大学肿瘤医院)、祖茂衡(徐州医科大学附属医院)。执笔专家:王革芳]

#### [参考文献]

- [1] 王革芳, 程永德. 动脉灌注化疗的药物选择原则[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 797-800.
- [2] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 第3版, 上海: 复旦大学出版社, 2011: 375-376.
- [3] Ma T, Tan L, Shao H, et al. Direct to tumor: transarterial administration of gold nanoshells with enhanced targeting and photothermal therapy [J]. J Biomed Nanotechnol 2017 [Epub ahead of print].
- [4] 曹世龙. 肿瘤学新理论和新技术[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 1997: 1010-1011.
- [5] 程永德, 程英升, 颜志平. 常见恶性肿瘤介入治疗指南[M]. 北京: 科学出版社, 2013: 72-73.
- [6] 王 珏, 程永德. 介入放射药物治疗学[M]. 北京: 科学出版社, 2009: 620-623.
- [7] 孙 莉, 于金明. 肿瘤化疗不良反应与对策[M]. 山东: 山东科学技术出版社, 2002: 157-180.
- [8] 梁 君, 陈元龙, 潘辉娟, 等. 以雷替曲塞为基础经动脉灌注化疗的安全性和有效性分析[J]. 影像诊断与介入放射学, 2013, 22: 436-438.
- [9] Wilson KS, Malfair-Taylor SC. Raltitrexed: optimism and reality [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2009, 5: 1447-1454.
- [10] Hao MC, Yin XZ, Wang H, et al. Synthesis of anticancer drug raltitrexed[J]. Chin J Med Chem, 2007, 17: 368-371.
- [11] 孙 燕. 抗肿瘤药物手册[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2006: 20-21.
- [12] 孙 燕, 周济昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 60-73.
- [13] 孙 燕, 周济昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 46.
- [14] 胡 胜, 臧爱华. 癌症治疗中药物相互作用[J]. 中国肿瘤, 2006, 15: 27-30.
- [15] 王程程, 彭 媛, 陈芙蓉, 等. 肿瘤联合化疗与用药顺序[J]. 中国药房, 2013, 24: 2070-2071.
- [16] 孟艳莉, 黎海亮, 郭晨阳, 等. 三氧化二砷经肝动脉化疗栓塞治疗多结节型或弥漫型原发性肝癌的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 680-683.
- [17] 中国医师协会介入医师分会. 注射用洛铂在原发性肝癌 TACE 治疗中的专家共识(2016版)[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2016, 4: 1-3.
- [18] 高 嵩, 朱 旭, 杨仁杰. TACE 联合奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙经肝动脉化疗治疗中晚期肝癌[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 377-383.
- [19] Liang KH, Lin CL, Chen SF, et al. GALNT14 genotype effectively predicts the therapeutic response in unresectable hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization [J]. Pharmacogenomics, 2016, 17: 353-366.
- [20] Zhao H, Zhang Y, Sun J, et al. Raltitrexed inhibits HepG2 cell proliferation via G0/G1 cell cycle arrest [J]. Oncol Res, 2016, 23: 237-248.
- [21] 阿布都外力·吾布力卡斯穆, 迪里木拉提·巴吾冬, 任伟新. 巴塞罗那肝癌 B 期患者 TACE 治疗的预后及生存分析[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 441-445.
- [22] 武中林, 古铁树, 康一鹤, 等. 精准 TACE 在原发性肝癌的应用[J]. 实用放射学杂志, 2016, 32: 933-937.
- [23] 乔彬彬, 虞希祥, 王舒婷, 等. TACE 术中灌注氟尿嘧啶、奥沙利铂及吡柔比星治疗原发性肝癌的临床效果分析[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 349-353.
- [24] 张璐西, 施海彬, 刘 圣, 等. TACE 联合索拉菲尼治疗 BCLC-C 期肝细胞癌 20 例疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 954-958.
- [25] 顾 兵, 张 敏, 陈 双, 等. 两种三联动脉化疗栓塞方案治疗无法切除原发性肝癌临床对比研究[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24: 2565-2568.
- [26] 田 浩, 徐 浩, 王诗学, 等. 经肝动脉、肠系膜上动脉双途径治疗原发性肝癌 21 例对照研究[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 721-724.
- [27] Lorenz M, Staib-Sebler E, Gog C, et al. The status of regional long-term chemotherapy in liver metastasis [J]. Chirurg, 1999, 70: 141-153.
- [28] 李万刚, 崔 静, 王建军, 等. 术前支气管动脉灌注化疗 IIIa (N2) 期非小细胞肺癌[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 160.
- [29] Jeon YW, Ahn YE, Chung WS, et al. Synergistic effect between celecoxib and luteolin is dependent on estrogen receptor in human breast cancer cells [J]. Tumour Biol, 2015, 36: 6349-6359.
- [30] Mohammadinejad P, Arya P, Esfandbod M, et al. Celecoxib versus diclofenac in mild to moderate depression management among breast cancer patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial [J]. Ann Pharmacother, 2015, 49: 953-961.
- [31] Murakami M. Clinical studies of bronchial arterial infusion of CDDP for the treatment of lung cancer; research on the platinum concentration in the tumor and pulmonary parenchyma [J]. Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 1989, 49: 880-891.
- [32] Shimizu E, Nakamura Y, Mukai J, et al. Pharmacokinetics of

- bronchial artery infusion of mitomycin in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 1991, 27: 1046-1048.
- [33] Furusaka T, Matsuda A, Tanaka A, et al. Laryngeal preservation in advanced piriform sinus squamous cell carcinomas using superselective intra-arterial chemoradiation therapy with three agents[J]. *Acta Otolaryngol*, 2013, 133: 318-326.
- [34] 李辉, 张洁, 唐军. 吉西他滨经动脉固定速率泵入治疗晚期胰腺癌的临床使用[J]. *介入放射学杂志*, 2016, 25: 506-509.
- [35] 李国平, 龚高全, 王建华, 等. 不可切除的胰腺癌 TAI/TACE 治疗后回顾性生存分析[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24: 118-123.
- [36] Liu F, Tang Y, Sun J, et al. Regional intra-arterial vs. systemic chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e40847.
- [37] Aigner KR, Gailhofer S. Celiac axis infusion and microembolization for advanced stage / pancreatic cancer: a phase study on 265 cases[J]. *Anticancer Res*, 2005, 25: 4407-4412.
- [38] Avital I. Regional chemotherapy for pancreatic cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104: 453.
- [39] 李长煜, 王小林, 龚高全, 等. 经皮穿肝胆道引流(PTBD)结合经动脉灌注化疗(TAI)治疗胰头癌伴梗阻性黄疸[J]. *复旦学报·医学版*, 2014, 41: 222-226.
- [40] 宗煜, 倪绍祥, 张宪庆. 奥沙利铂经区域性动脉灌注化疗治疗晚期胰腺癌临床分析[J]. *实用药物与临床*, 2013, 16: 284-285.
- [41] 薛苏阳, 李佳睿, 张文雷, 等. 应用雷替曲塞行介入治疗结肠癌肝转移的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34: 2887-2888.
- [42] Khouri C, Guiu B, Cercueil JP, et al. Raltitrexed and oxaliplatin hepatic arterial infusion for advanced colorectal cancer: a retrospective study[J]. *Anticancer Drugs*, 2010, 21: 656-661.
- [43] 姚玮, 张君儒, 陈连锁, 等. 雷替曲塞 TACE 治疗胃癌术后肝转移的近期疗效观察[J]. *介入放射学杂志*, 2016, 25: 125-128.
- [44] 刘鹏, 朱旭, 杨仁杰, 等. 72 例胃癌肝转移化疗后进展的介入治疗的回顾性分析[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22: 742-746.
- [45] Kumada T, Arai Y, Itoh K, et al. Phase study of combined administration of 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin-C by hepatic artery infusion in patients with liver metastases of gastric cancer[J]. *Oncology*, 1999, 57: 216-223.
- [46] Tarazov PG. Transcatheter therapy of gastric cancer metastatic to the liver: preliminary results [J]. *J Gastroenterol*, 2000, 35: 907-911.
- [47] Yonemura Y, Matuki N, Sakuma H, et al. Effect of intra-hepatoarterial infusion of MMC and CDDP for gastric cancer patients with liver metastases[J]. *Surg Today*, 1992, 22: 253-259.
- [48] Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341: 2039-2048.
- [49] Vitale FV, Romeo P, Luciani B, et al. Mitomycin-based hepatic arterial infusion chemotherapy for solitary ampullary cancer liver metastasis: an unusual treatment for an uncommon disease[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2015, 21: 396-399.
- [50] Zhao C, Fan L, Qi F, et al. Raltitrexed plus oxaliplatin-based transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Drugs*, 2016, 27: 689-694.
- [51] 唐杰, 朱晓黎, 沈建, 等. 雷替曲塞介入治疗中晚期原发性肝癌的疗效及安全性分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20: 249-252.
- [52] Cheung AH, Lam CS, Tam HS, et al. Nine-year experience of doxorubicin-eluting beads chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2016, 15: 493-498.
- [53] 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.
- [54] Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy: an intergroup study [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 1499-1505.
- [55] Kemeny N, Jarnagin W, Gonen M, et al. Phase / study of hepatic arterial therapy with floxuridine and dexamethasone in combination with intravenous irinotecan as adjuvant treatment after resection of hepatic metastases from colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 3303-3309.
- [56] Volovat SR, Volovat C, Negru SM, et al. The efficacy and safety of hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus intravenous irinotecan, leucovorin and fluorouracil in colorectal cancer with inoperable hepatic metastasis[J]. *J Chemother*, 2016, 28: 235-241.
- [57] Kemeny NE, Chou JF, Boucher TM, et al. Updated long-term survival for patients with metastatic colorectal cancer treated with liver resection followed by hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113: 477-484.
- [58] Cercek A, Boucher TM, Gluskin JS, et al. Response rates of hepatic arterial infusion pump therapy in patients with metastatic colorectal cancer liver metastases refractory to all standard chemotherapies[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 114: 655-663.
- [59] Furusaka T, Asakawa T, Tanaka A, et al. Efficacy of multidrug superselective intra-arterial chemotherapy (docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil) using the Seldinger technique for tongue cancer [J]. *Acta Otolaryngol*, 2012, 132: 1108-1114.
- [60] Pignon JP, Syz N, Posner M, et al. Adjusting for patient selection suggests the addition of docetaxel to 5-fluorouracil-cisplatin induction therapy may offer survival benefit in squamous cell cancer of the head and neck [J]. *Anticancer Drugs*, 2004, 15: 331-340.
- [61] Vermorken BJ, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin,

- fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 1695-1704.
- [62] 王帆, 周石. 舌鳞癌术前超选择舌动脉化疗栓塞的临床应用[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24: 873-875.
- [63] 张靖, 姜华, 申刚, 等. 经眼动脉灌注化疗治疗视网膜母细胞瘤临床疗效多因素分析[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24: 1062-1066.
- [64] Li M, Zhang J, Wang D, et al. A phase study of intra-arterial chemotherapy of 5-fluorouracil, cisplatin, and mitomycin C for advanced nonresectable gastric cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2009, 20: 941-945.
- [65] 邵鹏, 余新林, 胡玮, 等. 替吉奥联合奥沙利铂动脉灌注及栓塞治疗晚期胃癌的临床疗效[J]. *中国癌症防治杂志*, 2016, 8: 96-99.
- [66] 税明才, 熊林. 短程 EOF 方案区域动脉灌注化疗与常规化疗用于进展期胃癌的有效性和安全性评估[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22: 82-85.
- [67] 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, 30: 2054-2057.
- [68] Seki H, Ohi H, Ozaki T, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy using fluorouracil, epirubicin, and mitomycin C for patients with liver metastases from gastric cancer after treatment failure of systemic S-1 plus cisplatin[J]. *Acta Radiol*, 2016, 57: 781-788.
- [69] 高峰, 黄祥中, 任冬青, 等. 经动脉灌注化疗联合不同化疗方法治疗进展期胃癌 60 例对照研究[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22: 857-859.
- [70] Aigner KR, Thiem N. Regional chemotherapy for recurrent breast cancer: the effect of different techniques of drug administration on tumor response[J]. *Reg Cancer Treat*, 1994, 7: 127-131.
- [71] Tanigawa T, Hasuike Y, Akiyama Y, et al. Pre-operative treatment with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and hepatic arterial infusion (HAI) for liver metastasis from gastric cancer: a case report[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2015, 42: 1460-1462.
- [72] Stephens FO. Intraarterial induction chemotherapy in locally advanced stage breast cancer[J]. *Cancer*, 1990, 66: 645-650.
- [73] Fiorentini G, Tsetis D, Bernardeschi P, et al. First-line intra-arterial chemotherapy (IAC) with epirubicin and mitoxantrone in locally advanced breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2003, 23: 4339-4345.
- [74] Elias D, Maissonette F, Druet-Cabanac M, et al. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer[J]. *Am J Surg*, 2003, 185: 158-164.
- [75] Cantore M1, Fiorentini G, Cavazzini G, et al. Four years experience of primary intra-arterial chemotherapy (PIAC) for locally advanced and recurrent breast cancer[J]. *Minerva Chir*, 1997, 52: 1077-1082.
- [76] Fiorentini G1, Tsetis D, Bernardeschi P, et al. First-line intra-arterial chemotherapy (IAC) with epirubicin and mitoxantrone in locally advanced breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2003, 23: 4339-4345.
- [77] 张远, 庞伟强, 陈益红. 经导管动脉内温热化疗治疗卵巢癌疗效评估[J]. *实用放射学杂志*, 2005, 21: 739-742.
- [78] 孙勇, 倪才方, 刘一之. 肠系膜下动脉在晚期卵巢癌及其术后复发介入治疗中的价值[J]. *介入放射学杂志*, 2017, 26: 305-307.
- [79] 朱元方, 司马妮, 蔡丽萍. 卵巢癌介入化疗和腹腔静脉双途径化疗疗效观察[J]. *南昌大学学报*, 2003, 5: 64-66.
- [80] Seki A, Hori S, Sueyoshi S, et al. Local control and prognostic significance of transarterial treatment for limited recurrence of ovarian cancer as third-line and beyond therapy[J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19: 1065-1073.
- [81] 杨学刚, 周石, 李政文, 等. 不同途径新辅助化疗治疗年轻宫颈癌的疗效比较[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24: 342-346.
- [82] 郑宇, 张学军, 朝鲁孟, 等. 子宫动脉灌注化疗对 Ib~IIb 期宫颈癌疗效的临床观察[J]. *实用放射学杂志*, 2014, 30: 1546-1548.
- [83] 蒋天鹏, 杨学刚, 许国辉, 等. 宫颈癌 (IIB~IIIB 期) 动脉灌注化疗栓塞的临床疗效研究[J]. *实用放射学杂志*, 2015, 31: 293-295.
- [84] 包影, 李楷滨. 宫颈癌的新辅助动脉化疗[J]. *实用妇产科杂志*, 2003, 19: 208-210.
- [85] 曹野, 佐满珍, 陈华, 等. 超选择性子宫动脉化疗栓塞在巨大宫颈癌治疗中的价值[J]. *实用妇产科杂志*, 2010, 26: 513-515.
- [86] 盛晓艳, 骆佳. 多西他赛联合顺铂不同化疗途径治疗宫颈癌的临床疗效对比观察[J]. *河北医学*, 2012, 18: 1073-1075.
- [87] 邹俊民, 龙世娟, 张振明. 改良髂内动脉化疗联合放疗治疗 ~ a 期子宫颈癌 32 例[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21: 123-126.
- [88] Kobayashi K, Furukawa A, Takahashi M, et al. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy for locally advanced uterine cervical cancer: clinical efficacy and factors influencing response[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2003, 26: 234-241.
- [89] Zhao EF, Bao L, Li C, et al. Changes in epidemiology and clinical characteristics of cervical cancer over the past 50 years [J]. *J First Mil Med Univ*, 2005, 25: 605-609.
- [90] Nagata Y, Araki N, Kimura H, et al. Neoadjuvant chemotherapy by transcatheter arterial infusion method for uterine cervical cancer[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2000, 11: 313-319.
- [91] Motoyama S, Hamana S, Ku Y, et al. Neoadjuvant high-dose intraarterial infusion chemotherapy under percutaneous pelvic perfusion with extracorporeal chemofiltration in patients with stages a- a cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 95: 576-582.
- [92] Sardi JE, Boixadera MA, Sardi JJ. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: a new trend[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2005, 17: 43-47.
- [93] Kobayashi K, Furukawa A, Takahashi M, et al. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy for locally advanced uterine cervical cancer: clinical efficacy and factors influencing response[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2003, 26: 234-241.

[94] 朱雪琼, 岳天孚, 张颖. 新辅助动脉化疗对子宫内膜癌细胞凋亡和耐药性的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2002, 29: 701-706.

[95] 朱雪琼, 岳天孚, 王德华. 术前介入化疗在子宫内膜癌的应用及对手术的影响[J]. 介入放射学杂志, 2001, 28: 143-145.

[96] 薛月珍, 李芬朱, 佩英. 超选择动脉插管化疗在治疗妇科中晚期恶性肿瘤中的应用[J]. 肿瘤研究与临床, 2004, 16: 35-36.

[97] 董强, 姚立欣, 黄金明, 等. 髂内动脉化疗栓塞联合经尿道膀胱肿瘤电切术治疗晚期膀胱癌 17 例[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 148-150.

[98] 孙昊, 李晓光, 金征宇. 经导管双侧髂内动脉灌注化疗治疗浸润性膀胱癌[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 454-457.

[99] 王健, 邹英华, 蒋学祥. 经导管动脉灌注化疗治疗膀胱癌的研究[J]. 介入放射学杂志, 1999, 8: 25-27.

[100] Chen J, Yao Z, Qiu S, et al. Comparing intra-arterial chemotherapy combined with intravesical chemotherapy versus intravesical chemotherapy alone: a randomised prospective pilot study for T1G3 bladder transitional cell carcinoma after bladder-preserving surgery[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013, 36: 1521-1526.

[101] Ganaha F, Yamada T, Ujita M, et al. Intraarterial low-dose cisplatin via an indwelling port and concurrent radiotherapy for invasive bladder cancer[J]. J Vasc Interv Radiol, 2001, 12: 379-384.

[102] 周际昌. 实用肿瘤内科治疗[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2013: 433.

[103] 姚阳, 林峰, 汤丽娜, 等. IIB 期肢体骨肉瘤综合治疗的临床疗效分析[J]. 中国癌症杂志, 2008, 18: 286-290.

[104] 余文熙, 林峰, 姚阳. 95 例 IIB 期肢体骨肉瘤生存分析——新辅助化疗结合区域动脉灌注疗效探讨[J]. 中国骨肿瘤骨病, 2009, 8: 65-69.

[105] 欧阳墉. 经导管动脉灌注术和栓塞术在我国的发展历程及其现状[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 892-897.

[106] Hannani D, Locher C, Yamazaki T, et al. Contribution of humoral immune responses to the antitumor effects mediated by anthracyclines[J]. Cell Death Differ, 2014, 21: 50-58.

[107] Ito A, Shintaku I, Satoh M, et al. Prospective randomized phase trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 1422-1427.

[108] Qi WX, He AN, Tang LN, et al. Evaluation of pirarubicin-cisplatin chemotherapy in the treatment for refractory and recurrent high-grade osteosarcoma: experience of a single institute [J]. Med Oncol, 2012, 29: 2229-2233.

[109] Yonemoto T, Hosono A, Iwata S, et al. The prognosis of osteosarcoma occurring as second malignancy of childhood cancers may be favorable: experience of two cancer centers in Japan [J]. Int J Clin Oncol, 2015, 20: 613-616.

[110] Yu W, Tang L, Lin F, et al. Pirarubicin versus doxorubicin in neoadjuvant/adjuvant chemotherapy for stage IIB limb high-grade osteosarcoma: does the analog matter? [J]. Med Oncol, 2015, 32: 307.

[111] 董汉彬, 郭攻. 结肠癌 C 期术后动脉灌注化疗的临床观察[J]. 广东药学院学报, 2002, 18: 255-256.

[112] 帅鲁静, 刘文志, 张旭, 等. CME 联合术中动脉灌注及腹腔内间质缓释剂化疗的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40: 1460-1463.

[113] 丁小兵, 李玉梅, 邹叶青. 新辅助化疗、术中灌注化疗对结直肠癌患者 VEGF 的影响[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31: 1678-1682.

[114] 刘德华, 魏宏, 王少雷, 等. 结直肠癌根治术前应用肝动脉联合区域动脉灌注化疗对患者预后的影响[J]. 疑难病杂志, 2016, 15: 1040-1047.

[115] 戚诚, 赵晓东, 闫长青, 等. 雷替曲塞动脉灌注化疗对肝转移癌的疗效及其对血浆血管内皮细胞生长因子和甲胎蛋白水平的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32: 1150-1151.

[116] 弥海宁, 何科基, 杨言苹, 等. 进展期结直肠癌动脉灌注新辅助化疗临床疗效观察[J]. 中国综合临床, 2011, 27: 417-420.

[117] Bini R, Comelli S, Addeo A, et al. Inferior mesenteric artery chemoembolization and chemotherapy for advanced rectal cancer: report of a clinical case [J]. Tumori, 2015, 101: e82-e84.

(收稿日期:2017-06-26)

(本文编辑:边 信)