

氟尿嘧啶植入剂在原发性肝癌治疗中的研究进展

唐忠浩¹, 黄建钊^{1,2}, 刘延², 沈素雅¹ (1. 贵州医科大学, 贵阳 550000; 2. 贵州省人民医院 肝胆外科, 贵阳 550000)

摘要: 原发性肝癌是全世界最常见的肿瘤之一, 在我国居常见恶性肿瘤第4位和肿瘤致死病因第2位。肝癌术后复发率和转移率均较高, 而其原因可能是术中残留的微量癌细胞在机体处于免疫功能抑制状态下进入增殖期。氟尿嘧啶作为细胞周期特异性药物, 其在体内转化形成的活性代谢产物与胸腺嘧啶合成酶形成稳定复合物, 使DNA和RNA无法正常进行复制, 是其发挥抗肿瘤作用的主要机制。氟尿嘧啶植入剂作为一种缓释剂药物, 能以高浓度形式在植入局部区域持续起到抗肿瘤作用, 且全身不良反应较小, 对胃癌、结直肠癌、乳腺癌和肝癌均有一定疗效。在肝癌切除术中植入氟尿嘧啶植入剂可有效降低术后甲胎蛋白等肿瘤指标物水平及术后复发率, 提高患者术后缓解率和生存时间, 无明显并发症和不良反应。氟尿嘧啶植入剂可观的临床效果为目前肝癌的治疗带来了新的思路, 本文就氟尿嘧啶植入剂在肝癌治疗中的研究现状和进展进行综述。

关键词: 原发性肝癌; 氟尿嘧啶植入剂; 治疗效果

Research progress on fluorouracil implants in treatment of primary liver cancer

Tang Zhonghao¹, Huang Jianzhao^{1,2}, Liu Yan², Shen Suya¹ (1. Guizhou Medical University, Guiyang 550000, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550000, China)

Abstract: Primary liver cancer is one of the most common tumors in the world, and it is also the fourth most common malignant tumor and the second cause of tumor death in China. Both the postoperative recurrence and metastasis rates of primary liver cancer are high, the reason may be the minimal residual cancer cells after surgery, which can enter proliferation period at the moment when human body is in an immunosuppressive state. As a cell cycle-specific drug, fluorouracil can form stable complexes with thymine synthetase in body, which causes the failure of DNA and RNA's replication. Fluorouracil implants, as a slow-release drug, play an anti-tumor role in the form of high concentrations in the implanted local areas, without the toxic side effects of systemic chemotherapy and have a certain curative effect on gastric cancer, colorectal cancer, breast cancer and liver cancer. The implantation of fluorouracil implants in liver cancer resection can effectively reduce the level of tumor indicators such as postoperative alpha fetoprotein, and can also reduce the recurrence rate after surgery, increasing the postoperative remission rate and survival time, and have no obvious complications and adverse reactions. The considerable clinical effect of fluorouracil implants has brought new ideas to the treatment of liver cancer. The research progress on fluorouracil implants in the treatment of primary liver cancer were reviewed in this paper.

Key words: Primary liver cancer; Fluorouracil implants; Treatment effect

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2022.01.003

基金项目: 2021年贵州省卫生健康委员会科学技术基金项目(gzwbj2021-169); 贵州省人民医院国家自然科学基金培育基金(黔科合平台人才(2018) 5764-15)

通讯作者: 黄建钊 Email: huangjzg@126.com

原发性肝癌是世界范围内最常见的肿瘤之一,也是近年来癌症相关死亡人数增加的重要原因之一^[1]。我国肝癌尤为高发,是第4位常见恶性肿瘤和第2位肿瘤致死病因。我国人口仅占全球的18.4%,而肝癌年新发病例和死亡病例占全球病例的50%以上^[2]。随着医疗技术的提升,目前肝癌的治疗手段已达瓶颈,在有限的治疗方式下,肝癌的复发率和病死率始终居高不下。在不可切除的原发性肝癌中,经肝动脉灌注化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、射频消融及分子靶向药物和免疫抑制剂的使用,使中晚期肝癌患者有不同程度的获益。手术切除在作为目前唯一可能根治方法的同时,术后5年复发率却高达60%^[3],复发和肝内肝外转移成为一大难题,降低肝癌切除术后的复发率是亟需解决的问题。相关研究表明在可切除的肝癌中,术后2个月内可发生最早的肝内转移复发,高峰期则在术后1~2年,其原因可能是术前肿瘤在肝内侵袭性生长已形成了微卫星灶或其他微小的多中心性病灶,而术中操作则可能造成残留微量的癌细胞,同时这些微量癌细胞在机体处于免疫抑制状态下从G₀期进入增殖期,最终导致术后复发^[4]。近年来,氟尿嘧啶植入剂在肝癌治疗有了一定进展,本文就氟尿嘧啶植入剂在肝癌治疗中的研究现状和进展进行综述。

1 氟尿嘧啶的抗肿瘤机制

1.1 氟尿嘧啶的作用机制 目前认为,氟尿嘧啶属于细胞周期特异性药物,其在体内转化形成的活性代谢产物与胸腺嘧啶合成酶形成稳定的复合物后使DNA和RNA无法正常进行复制是其发挥抗肿瘤作用的主要机制^[5]。同时,作为临床常用的抗代谢类抗肿瘤药物之一,氟尿嘧啶常规运用于各种肿瘤的全身化学治疗中。但如果大剂量静脉给药,则会产生较多不良反应,且血药浓度会迅速下降^[6]。氟尿嘧啶植入剂的出现则为抗肿瘤带来了新的治疗方式。

1.2 氟尿嘧啶植入剂的作用机制 氟尿嘧啶植入剂是一种以微胶囊的形式,通过高分子骨架及膜层技术来控制氟尿嘧啶渗透到植入位置的缓释剂,当组织液中水分子逐渐渗入药粒后,微囊间的药物以较快速度释出,24 h内于植入区域形成一个较高的药物浓度。随着水分子逐层渗入药物微囊内,囊内的药物在浓度梯度作用下逐渐向膜外扩散,形成较稳定的释放速度,释药时间长短由膜层数控制,在膜层和骨架控制下,微囊内的氟尿嘧啶随时间延长而逐渐减少^[7]。相关动物实验表明,氟尿嘧啶缓释剂局部植入的渗透扩散半径为3~5 cm,区域内有效药

物浓度可维持360 h以上^[8]。因此氟尿嘧啶的术中植入能在术后24 h内甚至15 d内持续发挥局部化学治疗的作用,进一步杀灭残留癌细胞。Chen等^[9]研究也证实了氟尿嘧啶植入剂在肝癌切除断面术中植入后,术后血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)水平显著降低,说明氟尿嘧啶植入剂可在短期内抑制残留癌细胞的快速增殖和肝内转移。术中在肿瘤局部植入氟尿嘧啶,既能持续释放一定浓度药物直接作用于肿瘤部位,又能延长药物与肿瘤细胞的作用时间,从而起到抗肿瘤作用,通过毛细血管进入血液的低浓度氟尿嘧啶的全身毒性更低,这是氟尿嘧啶植入剂作用于局部的一大特点。Li等^[10]的一项裸鼠研究也证实了氟尿嘧啶植入剂能显著提高局部药物浓度,即使在低剂量下也能表现出比静脉注射更高的抗肿瘤效果。由此可见,氟尿嘧啶植入剂使用的安全性和治疗效果都在一定程度上得到了证实。

2 氟尿嘧啶植入剂在肿瘤治疗中的疗效

目前氟尿嘧啶植入剂植入已广泛应用于胃肠道肿瘤、乳腺癌和卵巢癌等的手术治疗中。

2.1 氟尿嘧啶植入剂在胃癌中的应用 索朗多吉等^[11]探讨了关于氟尿嘧啶植入剂在进展期胃癌治疗中的效果及安全性,其研究采用随机对照双盲的方法设置了观察组(23例)和对照组(23例),结果表明观察组患者术后肌酐水平显著优于对照组[(109.83 ± 14.15) μmol/L vs (85.82 ± 12.31) μmol/L, $P < 0.05$];术后观察组患者并发症发生率显著低于对照组(4.35% vs 39.13%, $P < 0.05$)。但该研究观察指标较少,不能很好地阐述氟尿嘧啶植入剂应用于胃癌手术中的安全性以及对于胃癌术后复发率的效果是否有改善。朱玮等^[12]在上述研究基础上观察了肿瘤标志物的变化,其研究按照数字表法将患者分为两组,对照组应用腹腔镜手术进行治疗,观察组在对照组基础上植入氟尿嘧啶缓释剂治疗,结果表明腹腔镜胃癌手术联合氟尿嘧啶植入剂植入腹腔可有效降低胃癌患者血清肿瘤标志物糖类抗原242、CA19-9、癌胚抗原、血清内皮生长因子和C反应蛋白水平,显著提高了治疗效果,两组术后并发症未见明显差异。以上均提示术中植入氟尿嘧啶植入剂在无明术后并发症的前提下,可降低胃癌患者术后血清肿瘤标志物及相关指标,具有一定的临床效果。

2.2 氟尿嘧啶植入剂在结直肠癌中的应用 在一项长达5年的随访研究中,研究人员将202例晚期大肠癌患者随机分为试验组(98例,术中腹腔内植入600 mg

氟尿嘧啶)和对照组(104例),两组患者在术后并发症和住院时间上无显著差异。试验组局部复发和肝转移率显著降低($P = 0.04$ 、 0.04)。试验组1年、3年和5年生存率显著高于对照组(95.92% vs 87.50%, 77.55% vs 64.42%, 56.12% vs 40.38%),且试验组无病生存期显著高于对照组($\chi^2 = 5.00$, $P = 0.025$)^[13]。该研究表明术中局部植入氟尿嘧啶植入剂可提高晚期结肠癌切除后的长期生存率和无瘤生存率,且可降低局部复发率和肝转移率。

2.3 氟尿嘧啶植入剂在乳腺癌中的应用 周海存等^[14]在乳腺癌改良根治术的基础上将94例患者随机分为植入组(48例)及对照组(46例),植入组术中于腋窝、锁骨下血管区域、胸大小肌间多点撒入氟尿嘧啶植入剂。最终5年局部复发率显著低于对照组(35.4% vs 47.8%, $P = 0.016$),生存率显著高于对照组(81.3% vs 58.6%, $P = 0.041$),两组术后并发症及不良反应无显著差异。该研究提示在乳腺癌改良根治术中植入缓释氟尿嘧啶是安全、有效的,同时可减少乳腺癌术后局部复发,提高远期生存率,是乳腺癌术后局部化学治疗的有效途径。

3 氟尿嘧啶植入剂在肝癌治疗中的应用

目前,氟尿嘧啶植入剂在肝癌中的应用从较早的经皮肝穿刺肿瘤内植入到经肝动脉灌注化疗栓塞术中植入,再到肝癌切除断面植入,都表现出了一定的临床效果。

3.1 经皮肝穿刺瘤内植入氟尿嘧啶的应用 安虎杰等^[15]通过计算机断层扫描(computed tomography, CT)定位联合数控穿刺引导仪,对30例临床确诊的肝癌患者瘤内植入氟尿嘧啶植入剂,并通过CT复查观察肿瘤病灶坏死情况进行随访,结果表明30例患者的病灶均在一次性治疗后全部坏死。可见氟尿嘧啶在肝癌局部瘤内植入的临床疗效是值得肯定的。一项TACE联合氟尿嘧啶植入剂序贯治疗中晚期肝癌的研究中,共纳入65例中晚期肝癌行TACE治疗后1个月复查CT显示肿瘤灶碘油沉积缺损型或稀少型患者,治疗组在对照组常规行TACE基础上,于超声引导下避开肝内血管,使用18G套管穿刺针刺入碘油缺损区或少碘油沉积区,并多点注入氟尿嘧啶植入剂,结果表明治疗组术后肝功能Child-Pugh评分、术后6个月的部分缓解(8例vs 2例)、病情稳定(20例vs 16例)、病情进展(5例vs 14例)例数和总体有效率(24.4% vs 6.25%)均优于对照组(P 均 < 0.05),且术后并发症无显著差异^[16]。侯晓东等^[17]随机选取经病理活检确诊为原发性肝癌的78例患者为研究对象,所有患者经超声引导下经皮

肝穿刺注射无水乙醇及氟尿嘧啶缓释剂,观察治疗前后所有患者的肝功能、AFP、肿瘤大小及生存时间。结果表明,与术前相比,经皮肝穿刺注射氟尿嘧啶缓释剂治疗3个月和6个月后,患者肝功能显著改善,AFP水平显著降低($P < 0.01$)。8例患者经治疗后6个月肿瘤消失,62例患者经治疗后肿瘤直径缩小及边界模糊,5例患者经治疗后肿瘤边界清晰。患者半年存活率为94.9%(74/78),1年存活率为64.1%(50/78),3年存活率为19.2%(15/78)。此研究虽未设置对照组,但也提示氟尿嘧啶植入剂注入在肝癌瘤内有一定抗肿瘤效果。以上研究均表明肝癌肿瘤内植入氟尿嘧啶对肿瘤有一定抑制作用,且能增加患者生存时间。

3.2 氟尿嘧啶植入剂在TACE中的应用 郑迪等^[18]回顾性分析了60例原发性肝癌患者的临床资料,根据治疗方案不同分为观察组29例和对照组31例。观察组患者在接受TACE治疗的同时进行灌注氟尿嘧啶,最后比较了两组患者的疗效、甲胎蛋白和血管内皮生长因子水平、不良反应的发生情况及预后。结果显示观察组患者AFP、VEGF水平均显著低于对照组,观察组中位无进展生存时间为11个月(95%CI: 10.37~11.63),长于对照组的8个月(95%CI: 7.24~8.76),差异均有统计学意义($P < 0.05$),但观察组患者胃肠道反应发生率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。同样,吴子鑫等^[19]以类似的研究方法,在前者基础上观察了治疗组和对照组术前术后血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、内皮抑素、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原(carbohydrate antigen 15-3, CA15-3)和T淋巴细胞亚群的水平,结果显示研究组患者治疗后的VEGF、内皮抑素、AFP、CEA、CA125、CA15-3水平显著低于对照组($P < 0.05$), $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平显著高于对照组($P < 0.05$)。以上研究均可说明氟尿嘧啶植入剂在肝癌肿瘤内提高局部化疗药物浓度后起到了抗肿瘤效果,并且增加了术后缓解率和生存时间,这对中晚期肝癌患者均有益。

3.3 手术肝癌创面植入氟尿嘧啶的疗效 为进一步研究氟尿嘧啶植入剂对肝癌的疗效,谢斌等^[20]探讨了肝癌肝切除术后残肝断面术中植入氟尿嘧啶植入剂对肝癌肝内转移复发的影响及疗效。其研究分别设置了术后氟尿嘧啶植入剂植入组、术后静脉氟尿嘧

啞化疗组和术后空白组。结果表明术后氟尿嘧啶植入剂植入治疗组患者血清AFP和血清基质金属蛋白酶MMP-9水平显著低于空白组和静脉化疗组(P 均 < 0.05)。氟尿嘧啶植入剂组术后半年影像学检查肿瘤复发率为33%(8/24), 显著低于空白组和静脉化疗组[71%(17/24)、58%(14/24), $P < 0.05$]。此研究表明氟尿嘧啶植入肝细胞癌残肝癌断面能有效降低AFP水平, 抑制残肝发生肝内转移, 是一种极具临床价值的新方案。何锦来等^[21]将患者随机分为接受单纯手术治疗对照组和接受手术切除联合术中氟尿嘧啶植入剂治疗的观察组, 比较两组的病灶变化、血清相关指标水平及T细胞亚群水平等差异。结果表明, 观察组治疗后AFP、血管内皮生长因子和内皮抑素水平均显著低于对照组($P < 0.05$), 术后完全缓解率(32.76% vs 15.52%)和部分缓解率(48.27% vs 36.21%)均显著高于对照组($P < 0.05$), CD3和CD4水平显著高于对照组($P < 0.05$)。可见氟尿嘧啶植入后在增加患者免疫力的同时, 降低了相关血清肿瘤标志物水平, 并能抑制肿瘤的生长和转移。栗劲松等^[22]将95例原发性肝癌患者随机分为试验组(48例)和对照组(47例), 试验组患者在术中植入氟尿嘧啶, 分析两组患者治疗前后的肿瘤病灶、血清学指标及术后转移率和复发率。两组患者术前静脉外周血丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶和血常规指标无显著差异, 试验组经肝癌切除联合术中氟尿嘧啶植入剂治疗后, 肿瘤病灶完全缓解率(12.5% vs 2.1%)及部分缓解率(62.5% vs 44.7%)均显著高于对照组($P < 0.05$), 且随访12个月的术后肝癌复发率(8.33%)及转移率也均低于对照组(14.89%)。何芳等^[23]将86例原发性肝癌患者分为对照组(单纯手术治疗)和观察组(接受手术切除联合术中氟尿嘧啶植入剂治疗), 结果表明观察组患者术中使用氟尿嘧啶植入剂治疗后, 血清AFP水平显著低于对照组, 完全缓解率(33.33% vs 18.18%)和部分缓解率(47.62% vs 27.27%)均显著高于对照组($P < 0.05$), 且观察组患者12个月(4.76% vs 11.36%)及24个月(7.14% vs 13.64%)肿瘤病灶的复发转移率均显著低于对照组($P < 0.05$)。以上研究均表明氟尿嘧啶植入剂的术中肝癌切除断面植入对于肝癌术后复发率的控制有积极的临床意义, 可降低血清肿瘤标志物水平, 且局部植入氟尿嘧啶化学治疗的效果优于全身静脉化学治疗, 对肝功能和免疫功能损伤小, 不良反应更少, 提高了肝癌患者的生活质量并延长了其生存时间。

4 术中植入氟尿嘧啶植入剂的并发症及安全性

4.1 术中植入氟尿嘧啶的不良反应 化学治疗药物局部使用会产生一定的局部或全身反应。在袁维栋等^[24]研究中, 肝癌术中植入治疗组与对照组各有1例术后出血, 对照组有1例胆瘘, 而在切口裂开等其他手术并发症以及恶心呕吐、白细胞下降等化学治疗不良反应间差异无统计学意义(P 均 > 0.05), 两组患者术后血常规、肝功能及肾功能也无显著差异。这都说明氟尿嘧啶植入剂局部植入具有一定安全性, 无明显手术并发症。但在一项关于肝癌断面及大网膜术中植入氟尿嘧啶植入剂患者术后恢复情况的研究中, 植入组患者术后肠鸣音恢复时间、肛门排气时间均较对照组恢复时间延长, 且在术后第3 d后, 植入组患者腹胀程度也较对照组表现更为明显, 造成这种现象的原因可能是氟尿嘧啶植入剂在大网膜血管中被吸收后对肠道产生了刺激, 进而影响了肠道功能的恢复^[25]。同时根据以上两项研究结果, 术后并发症存在差异的原因可能是氟尿嘧啶植入部位不同, 患者术后肠道恢复时间延长极有可能是大网膜植入氟尿嘧啶所致, 这也提示未来在氟尿嘧啶植入剂使用上, 尤其是植入部位和植入剂量上应进行多方面考虑。

4.2 术中植入氟尿嘧啶后的罕见个案报道 Bai等^[26]报道了1例胃癌患者在行胃癌根治术的同时于术中植入氟尿嘧啶6个月后, 通过CT检查发现肝脏左叶一约2.0 cm × 2.5 cm的占位性病变, 考虑为转移性病灶。在腹腔镜下行手术切除期间, 发现肝脏左叶肿块呈乳白色坏死物质, 中间呈圆柱状颗粒, 而术后病理检查提示为肉芽肿, 伴中心组织坏死, 周围由增生性纤维组织包裹。此病例罕见地出现了氟尿嘧啶植入剂在术中植入后被包裹形成局部坏死肉芽肿并误诊为肿瘤转移的情形。同样在肝癌切除后于大网膜植入氟尿嘧啶的治疗中, 范业辉等^[27]报道了1例腹腔异物误诊为肝癌腹腔转移病例, 该患者为肝癌切除术后1个月, 复查的影像资料提示: 约平脐水平右侧腹腔近前腹壁大网膜区见结节状高密度影, 周围见环状脂肪密度影围绕, 病灶可见包膜包裹, 约2.8 cm × 2.0 cm, CT值约60 HU, 其内密度尚均匀, 边界清楚, 周围脂肪间隙略浑浊, 增强扫描结节未见明显强化, 包膜呈轻度环状强化, 考虑为腹腔转移瘤。而术后异物解剖发现大量白色或类白色圆柱形颗粒, 病理显示脂肪组织内见异物包裹, 呈半透明结晶状物, 其周边见纤维性渗出, 脂肪组织内见纤维化, 陈旧性出血。最终异物考虑为氟尿嘧啶植入剂, 其原因则可能是氟尿嘧啶植入

剂未被大网膜完全吸收,随后形成了纤维性包裹物。以上两个罕见的病例报道对术中植入氟尿嘧啶具有一定参考价值,尤其是在植入部位和剂量选择上需进行更多研究来完善。

5 总结和展望

氟尿嘧啶是最常用的抗肿瘤药物之一,而植入剂的出现和应用为各类肿瘤的治疗提供了新的方式。相关研究也提示氟尿嘧啶植入剂对原发性肝癌治疗也有一定效果。氟尿嘧啶植入剂的术中应用能在局部持续性高浓度的注入肝癌断面,使创面组织长时间与抗肿瘤药物接触,可进一步杀灭残存的微小癌灶和癌细胞,提高抗肿瘤效果,降低肝癌复发率的同时也降低了化学治疗药物的肝脏和全身毒性^[28]。植入步骤操作简单、不增加手术难度和手术时间,在现有研究中未见明显术后并发症,其疗效和安全性值得肯定。因氟尿嘧啶植入剂独特的药物学特点,可延长患者生存时间,降低复发率,其在未来临床应用中可为患者带来更多益处。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] ZHOU M, WANG H, ZENG X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. Lancet, 2019, 394(10204):1145-1158.
- [3] KAMIYAMA T, NAKANISHI K, YOKOO H, et al. Analysis of the risk factors for early death due to disease recurrence or progression within 1 year after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2012, 10:107.
- [4] ZHOU Y M, YANG J M, LI B, et al. Risk factors for early recurrence of small hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2010, 9(1):33-37.
- [5] 晁艳红, 杨广建, 齐丽娟, 等. 5-氟尿嘧啶及其衍生物抗肿瘤作用的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(1):9-12.
- [6] 周嘉嘉, 陈汝福, 唐启彬, 等. 载5-氟尿嘧啶两亲多糖纳米粒的制备及其对肝癌细胞HepG2的杀伤作用[J]. 癌症, 2006, 25(12):1459-1463.
- [7] 付尚志, 李万平. 氟尿嘧啶植入剂在肿瘤治疗中的应用[J]. 临床军医杂志, 2011, 39(5):1025-1027.
- [8] SATO A, NAKAMACHI M. Clinical development of chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2008, 35(9):1461-1466.
- [9] CHEN J, ZHANG J, WANG C, et al. Safety of implanting sustained-release 5-fluorouracil into hepatic cross-section and omentum majus after primary liver cancer resection[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2016, 29(3):475-479.
- [10] LI L, LI C, ZHOU J. Effective sustained release of 5-FU-loaded PLGA implant for improving therapeutic index of 5-FU in colon tumor[J]. Int J Pharm, 2018, 550(1-2):380-387.
- [11] 索朗多吉, 次仁央珍. 氟尿嘧啶缓释剂在进展期胃癌治疗中的效果及安全性观察[J]. 西藏科技, 2019(10):51-52.
- [12] 朱玮, 吕成余, 陈维, 等. 氟尿嘧啶缓释剂对胃癌患者腹腔镜术后肿瘤相关指标的影响[J]. 肿瘤药学, 2019, 9(1):94-97.
- [13] YUAN H, ZHENG B A, TU S. Clinical research of intraperitoneal implantation of sustained-release 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer[J]. World J Surg Oncol, 2015, 13(1):320-330.
- [14] 周海存, 马秀芬, 毛红岩, 等. 乳腺癌改良根治术中氟尿嘧啶植入剂缓释化疗的临床疗效及安全性[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(8):1211-1215.
- [15] 安虎杰, 冯梅. 经皮肝癌内植入氟尿嘧啶植入剂治疗30例肝癌的疗效观察[J]. 癌症进展, 2010, 8(2):198-201.
- [16] 蒋汉城, 蒋水明, 卢海明. 肝动脉化疗栓塞术联合氟尿嘧啶缓释剂序贯治疗中晚期肝癌[J]. 广西医学, 2017, 39(2):193-195.
- [17] 侯晓东, 彭渊博, 吴俊, 等. 超声引导下经皮肝穿注射缓释剂治疗原发性肝癌[J]. 医学影像学杂志, 2018, 28(3):437-439.
- [18] 郑迪, 孙强. 5-氟尿嘧啶联合TACE治疗原发性肝癌的效果[J]. 癌症进展, 2018, 16(11):1379-1381, 1415.
- [19] 吴子鑫, 吴申伟. 氟尿嘧啶缓释剂治疗对进展期肝癌患者甲胎蛋白、血管内皮生长因子水平的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2020, 41(6):669-671.
- [20] 谢斌, 吴刚, 唐春, 等. 肝癌切除术后残肝断面5-氟尿嘧啶缓释剂植入对肝癌肝内转移复发的影响[J]. 肝胆外科杂志, 2007, 15(6):421-423.
- [21] 何锦来. 原发性肝癌术中植入氟尿嘧啶缓释剂的临床疗效及对患者血清学指标的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(15):100-103.
- [22] 栗劲松, 郭力维. 缓释氟尿嘧啶在原发性肝癌术中植入的应用效果观察[J]. 肝脏, 2017, 22(2):156-158.
- [23] 何芳, 曾彩雯. 氟尿嘧啶植入剂在原发性肝癌切除术中的临床应用效果[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(9):1512-1515, 1519.
- [24] 袁维栋, 顾殿华, 张建淮, 等. 术中植入氟尿嘧啶缓释剂对大肝癌术后复发的影响[J]. 东南大学学报(医学版), 2015, 34(1):44-46.
- [25] 陈冬梅, 莫新少, 陈似霞, 等. 术后大网膜包裹缓释化疗对肝癌患者术后恢复的影响[J]. 重庆医学, 2019, 48(10):1750-1753.
- [26] BAI D S, JIN S J, HE R, et al. Granuloma induced by sustained-release fluorouracil implants misdiagnosed as a hepatic tumor: a case report[J]. Oncol Lett, 2014, 8(2):742-744.
- [27] 范业辉, 柴亚婷, 孟珊珊, 等. 腹腔异物误诊为肝癌腹腔转移1例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(7):1610-1611.
- [28] TORIMURA T, UENO T, TANIGUCHI E, et al. Interaction of endothelial progenitor cells expressing cytosine deaminase in tumor tissues and 5-fluorocytosine administration suppresses growth of 5-fluorouracil-sensitive liver cancer in mice[J]. Cancer Science, 2012, 103(3):542-548.

收稿日期: 2020-11-03

唐忠浩, 黄建钊, 刘延, 等. 氟尿嘧啶植入剂在原发性肝癌治疗中的研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(1):14-18.