

# 胃、结直肠癌术前区域性动脉化疗几个相关问题

邹寿椿, 陶厚权

邹寿椿, 陶厚权, 浙江省人民医院普外科 浙江省杭州市 310014

邹寿椿, 主任医师, 教授, 主要从事胃肠道、甲状腺、乳腺等肿瘤和相关疾病的研究。

通讯作者: 邹寿椿, 310014, 浙江省杭州市, 浙江省人民医院普外科. luoad2004@zj.com

收稿日期: 2006-11-22 接受日期: 2006-12-18

## 摘要

胃、结直肠癌根治性切除术复发转移是严重影响术后5 a生存率提高的重要原因。以手术为主综合治疗已成为新的趋势, 其中术前区域性动脉化疗(preoperative regional-arterial chemotherapy, PRAC)尤为值得重视。本文介绍了术前PRAC的概念、作用机制和影响区域性动脉化疗疗效的相关因素, 并就术前区域性动脉化疗在胃、结直肠癌综合治疗中的评价进行讨论。

**关键词:** 胃癌; 结、直肠癌; 动脉化疗; 转移; 复发

邹寿椿, 陶厚权. 胃、结直肠癌术前区域性动脉化疗几个相关问题. 世界华人消化杂志 2007;15(5):477-481

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/477.asp>

## 0 引言

胃、结直肠癌是我国常见的恶性肿瘤, 约占整个消化道肿瘤的50%以上。20世纪以来, 人们对胃、结直肠癌手术治疗的研究已取得了很大的进步, 尤其是扩大范围区域性淋巴结清扫的各种根治性切除术(包括全直肠系膜切除术)的实施, 使术后5 a生存率有了较大的提高, 但近10 a中术后5 a生存率始终徘徊在40%-50%左右, 难以再有新突破, 究其原因除就诊病期较晚外, 复发转移率高是其主要原因。因此, 研究分析复发病例中结构的变化, 对今后的治疗方向, 很有指导性的意义。我国台湾学者Wu *et al*<sup>[1]</sup>报道的611例胃癌根治术后245(40.1%)例复发病例中, 单灶性复发与多灶性复发约各占半数; 复发部位以腹膜复发率最高(53.5%, 131/245), 血行转移居次(43.3%, 106/245), 远处淋巴结复发最低(28.6%, 70/235)。另据国外报道<sup>[2]</sup>, 15%-25%的结直肠癌患者在检出原发病时已有肝转移; 另

有20%的患者在原发肿瘤治疗后, 会继续发生肝转移。上述报告提示: 胃、结直肠癌的各种根治性手术, 均只能切除肉眼所见的肿瘤病灶及相关区域性淋巴结, 但对早已存在的微小转移癌、亚临床癌灶及已处于脱落、游离、移动状态中的癌细胞是无效的, 势必尚需应用其他的治疗手段来弥补其不足。因此, 以手术为主的综合治疗已成为新的趋势, 其中近年倡用的术前区域性动脉化疗(preoperative regional-arterial chemotherapy, PRAC)尤为受到重视。我们根据我院近年的相关研究, 结合文献和临床实践作一介绍, 供同道参考。

## 1 PRAC的概念和作用机制

PRAC是指在肿瘤供血血管未遭手术破坏前, 采用Seldinger插管技术, 在数字减影血管造影(DSA)经股动脉插管, 将导管插入供血动脉, 以高浓度的化疗药物经其注入肿瘤内部, 使药物与肿瘤细胞充分接触, 杀死癌细胞, 降低瘤负荷, 减少术中医源性播散, 防止术后复发转移。PRAC治疗胃、结直肠癌的作用是多方面的。

**1.1 药代动力学的优势** 众所周知, 化疗药物对肿瘤细胞的作用, 具有很强的浓度依赖性, 一般认为, 药物浓度提高1倍, 杀伤力可提高10倍以上。动物实验证明<sup>[3]</sup>, 化疗药物经胃左动脉灌注后, 无论是化疗药物作用的峰值浓度(C<sub>max</sub>)、消除半衰期值(T<sub>1/2</sub>)或浓度时间曲线下面积(AUCD), PRAC组测得的腹腔内各脏器组织内的药物质量浓度均高于全身静脉化疗组的1-7倍以上; 其中胃窦、胃体、胃小弯及胃左动脉旁淋巴结等区域的药量、浓度更明显, 可达静脉化疗组的2.68-16.63倍不等, 且化疗药物作用于癌组织的时间延长, 组织对药物的利用率也有较大的提高, 起到直接杀死癌细胞的作用。

**1.2 诱导细胞凋亡** 细胞凋亡是一种程序性的细胞死亡, 是在基因调控下主动清除多余细胞或缺陷细胞的正常现象。传统的观点认为, 化学治疗效果均是由化疗药物直接杀伤肿瘤细胞所致, 但近年的研究证实<sup>[4]</sup>, 化疗药物还可通过诱导癌

## ■背景资料

胃、结直肠癌术后复发转移是影响预后的重要因素, 综合治疗已成为新趋势。其中术前区域性动脉化疗(PRAC)尤受重视。本文根据自身研究实践结合相关文献, 全面介绍了PRAC作用机制的最新研究成果。

## ■同行评价

本文对消化道肿瘤术前动脉区域性化疗的机制、疗效, 相关因素作了论述, 其中结合了自己的经验和研究结果, 论述充分, 且比较全面, 具有明显的临床交流和实用价值, 内容丰富, 数据详实, 对消化道肿瘤的综合治疗具有一定的指导作用。

细胞凋亡来清除肿瘤细胞, 使肿瘤缩小或退变。遗传及生物化学的研究证明, 诱发细胞凋亡的中心成分为死亡基因的同源酶——白介素-1 $\beta$ -转化酶(ICE)。ICE可参与某些化疗药物(顺铂等)诱导的凋亡。经研究后认为, PRAC后可以显著加速结直肠癌肿瘤细胞的凋亡, 抑制细胞增殖, 并且化疗药物可能通过刺激肿瘤细胞ICE的表达, 进而诱发肿瘤细胞凋亡的发生。我院对50例大肠癌行PRAC的病例, 进行了术前、术后肿瘤细胞凋亡密度的检测对照<sup>[5]</sup>, 结果显示, 肿瘤细胞凋亡密度动脉化疗组, 术前化疗前为 $31.47 \pm 5.58$ 个/网格, 术后、化疗后为 $76.69 \pm 17.12$ 个/网格, 而瘤旁正常肠黏膜为 $8.01 \pm 3.39$ 个/网格, 凋亡细胞密度PRAC后明显高于PRAC前( $P < 0.01$ ), 差异性十分显著。并发现肿瘤细胞凋亡与病理组织学疗效是一致的。组织学疗效越显著, 肿瘤细胞凋亡也越明显。此外, 我院还对110例胃癌手术切除标本进行了研究<sup>[6]</sup>, 其中PRAC组68例, 术前未行化疗组42例, PRAC组肿瘤细胞凋亡指数(AI)为 $12.5\% \pm 4.33\%$ , 术前未行化疗组为 $7.1\% \pm 3.43\%$ , PRAC组明显高于未化疗组( $P < 0.01$ )。Inada *et al*<sup>[7]</sup>也得到了同样的研究结果, 并认为诱导肿瘤细胞凋亡可作为判断化疗药物抑制肿瘤生长能力的重要标志之一。

**1.3 肿瘤细胞增殖的抑制及周期的调节** 肿瘤细胞的倍增主要取决于肿瘤细胞的增殖速率与细胞丢失(细胞凋亡和病理性死亡)之比。研究发现, PRAC对胃、结直肠癌的肿瘤细胞增殖也具有抑制作用。有人通过测定增殖细胞核指数(PCNA)来了解细胞增殖状况<sup>[8]</sup>, 发现PRAC后48 h内PCNA明显低于治疗前水平, 7-12 d后又进入增殖活跃期。Cyclin D1是一种较为明确的细胞周期蛋白, 是细胞周期中G1期过渡到S期的关键调节物<sup>[9]</sup>。Cyclin D1的过渡表达与结直肠癌的发生有关。有人研究发现<sup>[10]</sup>, 接受PRAC的患者与未接受PRAC的患者相比, Cyclin D1表达显著降低。因此认为, PRAC可能通过抑制结直肠癌中Cyclin D1的表达, 阻抑了癌细胞由G1期向S期过渡, 从而抑制了肿瘤细胞的增殖。

**1.4 抑制肿瘤细胞分泌VEGF** 肿瘤血管的生成是肿瘤不断生长、增大的必备条件, 也是肿瘤细胞转移的重要途径。彭亦凡 *et al*<sup>[11]</sup>观察了PRAC对结直肠癌组织的微血管密度(MVD)和血管内皮生长因子(VEGF)的影响, 结果发现, PRAC组的MVD值为 $19.2 \pm 5.2$ , 未化疗组为 $42.4 \pm 18.4$ , 化疗组明显低于未化疗组; PRAC组的VEGF表

达也明显低于未化疗组, 两组间差异十分显著( $P < 0.01$ )。研究者认为, PRAC可通过抑制肿瘤细胞分泌VEGF蛋白, 或直接作用于肿瘤的血管内皮细胞, 减少肿瘤血管生成, 减少血供来促进肿瘤细胞坏死, 诱导肿瘤细胞凋亡, 缩小肿瘤体积, 消灭肿瘤周缘的微小浸润灶和转移灶, 防止肿瘤细胞从新生血管中漏出或转移到其他器官, 从而为根治性手术创造条件, 改善患者的治疗效果和预后。

**1.5 促进肿瘤的病理性坏死** 众多的研究证明, 各种化疗的治疗作用都是通过增加肿瘤的病理性坏死来实现的。但在区域性动脉经化疗药物的作用后, 90%以上的手术标本内都有小动脉炎存在; 75%以上的病理切片中小血管内有血栓形成, 血栓形成可使肿瘤产生缺血性坏死, 这也是动脉性化疗与静脉化疗区别所在。有人经对照研究发现<sup>[12]</sup>, 区域性动脉化疗组II-III级坏死率为67.7%, 而静脉化疗组只有36.8%, 两组间差异显著。同时, 动脉灌注化疗药物后, 肿瘤组织内可出现细胞间质水肿, 纤维增生以及大量炎性细胞浸润, 炎性细胞浸润可提高局部的免疫功能, 加强局部的抗肿瘤效应<sup>[13]</sup>。

## 2 影响区域性动脉化疗疗效的相关因素

区域性动脉化疗应用于胃、结直肠癌的辅助治疗已有近20 a历史, 但对其疗效报道并不一致。目前, 多数报道仅限于临床、病理学疗效等观察, 而对影响其疗效的相关因素的研究尚不多见。

**2.1 胃、结直肠癌的血供与疗效的关系** 我院对42例进展期胃癌在DSA下, 行选择性腹腔动脉造影后进行了血供观察<sup>[14]</sup>, 发现胃癌的供血动脉主要是胃左动脉(35例, 83.3%); 其次为胃十二指肠动脉(11例, 26.2%), 胃后动脉(6例, 14.28%), 左膈下动脉(4例, 9.5%), 胃右动脉(4例, 9.5%); 其中两根动脉同时供血者18例。根据造影后肿瘤染色量的多少分为无染色、少量染色、中量染色、大量染色4级, 又将无染色和少量染色归为少血管型, 中量染色、大量染色归为多血管型, 并对染色量的多少与30例行PRAC后手术切除标本的病理组织学疗效间的关系进行了分析, 结果见表1。由表1可见, 随着染色量的增多, 疗效不断提高; 少血管型组中病理疗效评定全部在I级以下, 而多血管型组中, 不仅有效率达94.7%, 而且II级以上疗效者6例, 占38.3%。同时, 我院还对51例大肠癌的肿瘤染色量情况与术后手术切除标本的血供情况及病理组织学疗效间

表 1 染色量与疗效的关系

病理组织学 疗效评级(n)	0级	I级	II级	III级	有效 (n)	有效率 (%)
少血管型(无)	1	1			7	63.6(7/11)
(少)	3	6				
多血管型(中等)		11	3	1	18	94.7(18/19)
(大量)	1	1	1	1		

表 2 插管动脉与供血动脉一致性与疗效的关系

组织学 疗效	0级 (n)	I级 (n)	II级 (n)	III级 (n)	有效 (n)	有效率 (%)
一致组	1	15	4	2	22	95(21/22)
不一致组	4	4				

两组疗效差异有显著意义( $\chi^2 = 8.75, P < 0.05$ ).

的关系进行了分析比较<sup>[15]</sup>. 结果显示, 51例中少血供4例, 中等血供10例, 多血供37例; 同胃癌术前区域性化疗后的结果一样, 大肠癌的多血供组的组织学有效率: II+III级为67.6%; 中等血供组: II+III级为40.0%; 而少血供组的组织学疗效无1例达到II级以上.

**2.2 插管动脉、供血动脉一致性与疗效的关系** 从对胃癌的血供研究来看, 胃癌的血供均来自腹腔动脉分支, 主要有: 胃左动脉、胃右动脉、胃网膜左动脉、胃网膜右动脉, 此外尚有胃短动脉、胃十二指肠动脉参与供血, 胃后动脉来自脾动脉, 其出现率为37.5%<sup>[16]</sup>, 各动脉分支均在胃壁内相互吻合, 因此胃癌的血供丰富, 多支动脉同时供血多. 所以, 仔细观察腹腔动脉造影结果, 寻找肿瘤供血动脉再进行超选择插管后灌注化疗药物是提高疗效的关键. 我们对30例行PRAC后再手术切除的胃癌标本, 根据插管动脉与供血动脉的一致与否, 分为两组, 并统计分析其与病理组织学疗效、根治性切除率之间的关系<sup>[14]</sup>, 结果见表2-3. 与胃癌的血供情况不同, 结直肠癌供血主要来自腹主动脉发出的肠系膜上和肠系膜下动脉的分支, 腹段直肠主要由肠系膜下动脉分出的直肠上动脉供血, 直肠下段主要由髂内动脉发出的直肠中、下动脉供血. 因此可根据肿瘤所在部位超选择相应的动脉插管(表4). 由于结直肠癌血供变异少, 解剖位置固定, 两根动脉同时供血者少. 因此术后病理组织学疗效高, 总的有效率可达98%, 根治性切除率

表 3 插管动脉与供血动脉一致性与根治性切除的关系

术式	根治(n)	非根治(n)	合计例数(n)	根治切除率(%)
一致组	20	2	22	90.8(20/22)
不一致组	1	7	8	12.5(1/8)

两组根治切除率差异有显著意义( $\chi^2 = 17.7, P < 0.01$ ).

表 4 大肠癌介入化疗超选插管的动脉选择

病变部位	动脉主干	主选动脉	次选动脉
升结肠	肠系膜上动脉	右结肠动脉	回结肠动脉
横结肠	肠系膜上动脉	结肠中动脉	右支或左支
降结肠	肠系膜下动脉	左结肠动脉	乙状结肠动脉
乙状结肠	肠系膜下动脉	乙状结肠动脉	直肠上动脉
直肠中上段	肠系膜下动脉	直肠上动脉	髂内动脉
直肠下段	髂内动脉	直肠中动脉	阴部动脉

达92.1%<sup>[15]</sup>, 提示结直肠癌行PRAC的疗效可能更优于胃癌.

**2.3 瘤体大小与疗效的关系** 从我院42例胃癌和51例大肠癌行PRAC的疗效评定结果分析<sup>[14-15]</sup>, 瘤体大小与疗效评级呈负相关, 瘤体越小、效果越好, 尤其是组织学疗效达到III级的7例患者(胃癌2例, 大肠癌5例), 其共同特点是瘤体直径均<2 cm, 而与肿瘤细胞分化程度无关, 提示PRAC具有瘤体愈小, 疗效愈佳的倾向.

**2.4 PRAC次数与疗效的关系** 根据我院胡庭扬 *et al*<sup>[15]</sup>对51例大肠癌PRAC的病理组织学疗效的相关性分析, 51例中术前1次PRAC者44例, 其组织学疗效达II, III级者为54.5%; 行2次PRAC者7例, 其组织学疗效达II, III级者为71.4%, 两组间差异显著, 提示增加术前化疗次数有助于提高疗效, 尤其是对于瘤灶较大者, 增加PRAC次数是提高PRAC疗效的有效措施.

**2.5 化疗药物与疗效的关系** 近半个世纪以来, 人们一直在研究除手术以外治疗胃、结直肠癌的方法, 化疗是其中研究最早、范围最广的一种治疗方法. 据统计, 许多抗癌药物单药应用时对胃、结直肠癌的近期有效率均在15%-30%左右, 而两药联用则近期有效率可>30%; 三药联用则可>40%<sup>[17]</sup>. 1980-1990年代常用的FAM(5-FU+表阿霉素+丝裂霉素)、FMP(5-FU+丝裂霉素+顺铂)、FAP(5-FU+表阿霉素+顺铂)等方案对胃、结直肠的反应率约在28%-42%之间. 近年来, 由于四氢叶酸(leuconovorin, LV), 奥沙利铂

(oxaliplatin, L-OHP, 第3代铂类抗癌药)、紫杉醇(paclitaxal, PCT)等新抗癌药物的问世, 新的联合用药方案亦相继产生, 使胃、结直肠癌对化疗的反应率已提高到50%或接近60%左右<sup>[17]</sup>. 这些联合用药的共同特点是均在5-FU+L-OHP的基础上, 再加用抗肿瘤抗生素或植物类抗肿瘤药物. 不少学者认为含有LV的联合用药方案, 是目前胃、结直肠癌化疗中较为理想的方案.

### 3 术前区域性动脉化疗在胃、结直肠癌综合治疗中的评价

1989年, Wilke *et al*报道了34例剖腹探查无法切除的进展期胃癌, 经EAP(依托泊甙+表阿霉素+顺铂)方案化疗后, 33例实施第2次R0和R1的手术切除, 为了有别于传统的术后化疗而提出了新辅助化疗这一概念. Wang *et al*则对60例进展期胃癌术前化疗后的形态学及基因改变进行了研究, 结果显示, 术前化疗组在瘤体缩小、细胞退变、脉管内癌栓的坏死以及5 a生存率等方面, 均明显优于单纯手术组. 因此, 新辅助化疗近年来越来越受到人们的关注. 新辅助化疗提出时, 给药途径是以静脉给药为主的, 但根据WHO化疗评定标准的要求<sup>[17]</sup>, 实体瘤的增殖周期为40-60 d, 故新辅助化疗的整个疗程至少需2-3个周期以上. 术前化疗时间过长, 患者常难以接受. 此外, 静脉化疗的全身毒副反应较重, 尤其是骨髓抑制如一时得不到缓解, 可延误手术时机. PRAC的特点是术前经肿瘤主要供血动脉靶向性给药, 使肿瘤组织中的药物浓度较静脉给药高出10-20倍, 使之能最大限度的杀伤癌细胞, 并能抑制肿瘤细胞增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡, 降低细胞活力, 防止转移; 同时能使瘤体局限缩小, 从而提高根治性切除率; 此外, PRAC后, 化疗药物均经伴行静脉流向门静脉, 再经肝代谢降解, 故在门脉系统内抗癌药物浓度高而持久, 对预防血行转移(肝转移)有较好的效果, 其毒副反应亦较静脉化疗为轻, 因此, 化疗作为一种手术治疗的辅助措施, PRAC具有浓度高、见效快、毒副反应少、与手术间隔时间短(14 d/次)等优点, 因此较静脉化疗更符合临床和患者的要求. 应该说PRAC是在新辅助化疗基础上的一次新的发展和提高.

尽管众多的研究已经表明, PRAC能使肿瘤坏死缩小、TNM分期提前、血行转移减少、并能提高根治性切除率等, 但对能否改善终极预后学界仍有人持有不同意见. 如Braun *et al*<sup>[18]</sup>认

为, PRAC虽能取得较好的病理组织学疗效, 但不能提高术后生存率. 我院Zhang *et al*<sup>[19]</sup>对91例进展期胃癌进行随机分组、对照分析, 结果显示, PRAC组(37例)于化疗1-2次进行手术, 术后并发症率为5.4%, 5 a生存率为52.55%; 而单纯手术组(54例), 术后并发症率为5.5%, 而5 a生存率仅为39.8%; PRAC组明显优于单纯手术组, 并认为PRAC是影响预后的一个独立因素. Shchepotin *et al*<sup>[20]</sup>则对一组已被证实未能切除的晚期胃癌, 分别进行PRAC(25例), 静脉化疗(23例)及对症治疗(26例), 结果PRAC组中2例行再次手术切除, 全组平均生存期为401 d, 而静脉化疗组中无再次手术切除者, 平均生存期为96 d, 对症治疗组为91 d. PRAC在结直肠癌病例中的应用研究亦显示了相同的效果. 顾晋 *et al*<sup>[21]</sup>对44例结直肠癌患者行PRAC治疗, 经长期随访及生存分析后, 发现PRAC组1, 3 a生存率分别为93.0%和71.8%; 而对照组仅为80.78%和40.76%, 两组间差异显著( $P = 0.023$ ). Thompson *et al*<sup>[22]</sup>对107例晚期直肠癌患者作了回顾性研究, 结果PRAC组(52例)的5 a生存率为64.8%, 而单纯手术组仅为38.2%. 上述研究结果, 均说明PRAC不仅能提高胃、结直肠癌患者的远期生存率, 对晚期病例也能起到延长生存时间的作用. 为了探讨胃癌术后复发的形式及影响复发的独立因素, 我们曾对225例胃癌根治术后84例肿瘤复发情况及可能影响术后复发的15个临床因素和治疗措施先进行单因素分析, 再行多因素分析<sup>[23]</sup>, 结果显示, 胃癌术后复发以腹膜复发(47.6%, 40/84)、血源性复发(33.3%, 28/84)最为常见, 术后早期腹腔化疗为影响胃癌术后复发的独立因素, 术前区域性动脉化疗为影响术后血源性转移复发的独立因素, 表明PRAC对减少术后血源性转移复发及EPIC对减少术后腹膜复发均具有重要意义.

我院于1989年设计并提出了“胃癌围手术期三联序贯综合治疗方案”(sequential triple therapeutic scheme, STTS), 即“术前区域性动脉化疗, 2 wk后行根治性手术, 术毕时行腹腔化疗”. 经对134例胃癌的观察, 术后5 a生存率、根治性切除率、腹膜复发率和肝转移率均明显优于单纯手术组, 显示了这一治疗方案的合理性和有效性<sup>[24]</sup>.

胃、结直肠癌的综合治疗方法是多种多样的, 如区域性动脉化疗、术中腹腔化疗、免疫治疗、基因治疗、静脉化疗等, 但纵观我国

胃、结直肠癌术后生存率不断提高的过程, 手术术式的不断改善, 根治程度的不断提高, 无疑起着最关键的作用, 手术仍是其他治疗手段不能取代的主要治疗方法。

#### 4 参考文献

- 1 Wu CW, Lo SS, Shen KH, Hsieh MC, Chen JH, Chiang JH, Lin HJ, Li AF, Lui WY. Incidence and factors associated with recurrence patterns after intended curative surgery for gastric cancer. *World J Surg* 2003; 27: 153-158
- 2 Penna C, Nordlinger B. Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin North Am* 2002; 82: 1075-1090, x-xi
- 3 吴鹏, 朱正纲, 叶正宝, 陈红专, 陆晖, 商俊, 张明钧, 燕敏, 刘炳亚, 于颖彦, 林言箴. 5-氟尿嘧啶-2'-脱氧核苷经胃左动脉介入灌注后的药代动力学实验研究. *外科理论与实践* 2004; 9: 135-139
- 4 Masuyama M, Taniguchi H, Takeuchi K, Miyata K, Koyama H, Tanaka H, Higashida T, Koishi Y, Mugitani T, Yamaguchi T. Recurrence and survival rate of advanced gastric cancer after preoperative EAP-II intra-arterial infusion therapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 1994; 21: 2253-2255
- 5 袁建华, 赵仲生, 胡庭扬, 茹国庆, 俞文强, 陈方宏, 罗祖炎, 毛颖民, 邓高里, 董全进, 屠世良. 经动脉导管化疗对大肠癌组织学疗效和细胞凋亡的影响. *中华放射学杂志* 2003; 37: 1-4
- 6 陶厚权, 邹寿椿, 袁华森, 茹国庆, 赵仲生. 术前区域性动脉化疗对胃癌细胞凋亡的影响. *中华消化杂志* 2000; 20: 215-216
- 7 Inada T, Ichikawa A, Igarashi S, Kubota T, Ogata Y. Effect of preoperative 5-fluorouracil on apoptosis of advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* 1997; 65: 106-110
- 8 刘福坤. 进展期胃癌手术前后介入治疗. *中国实用外科杂志* 2001; 21: 403-404
- 9 Arber N, Doki Y, Han EK, Sgambato A, Zhou P, Kim NH, Delohery T, Klein MG, Holt PR, Weinstein IB. Antisense to cyclin D1 inhibits the growth and tumorigenicity of human colon cancer cells. *Cancer Res* 1997; 57: 1569-1574
- 10 顾晋, 马朝来, 王怡, 徐光炜. 结直肠癌患者术前区域动脉灌注化疗对癌细胞增殖的影响. *中华胃肠外科杂志* 2000; 3: 213-216
- 11 彭亦凡, 顾晋, 李沛, 王怡, 徐光炜. 术前区域动脉灌注化疗对结直肠癌组织微血管计数及血管内皮生长因子表达的影响. *中华胃肠外科杂志* 2001; 4: 218-221
- 12 刘福坤. 大肠癌术前介入化疗的基础与临床. *大肠肛门病外科杂志* 2002; 8: 70-71
- 13 顾晋, 马朝来, 叶颖江, 薛卫成, 曲军, 赵永东, 于永祥, 冷希圣, 祝学光. 结肠、直肠癌术前区域性动脉灌注化疗的临床病理观察. *中华外科杂志* 1999; 37: 333-335
- 14 邹寿椿, 袁华森, 陈方宏, 袁建华. 胃癌血供与供血动脉插管化疗的临床观察. *中国实用外科杂志* 1996; 16: 658-659
- 15 胡庭扬, 袁建华, 茹国庆, 赵仲生, 罗祖炎, 刘子江, 俞文强, 蔡学祥, 陈方宏, 邓高里, 董全进. 大肠癌术前动脉灌注化疗的组织学疗效分析. *中国肿瘤* 2001; 10: 44-45
- 16 Trubel W, Turkof E, Rokitansky A, Firbas W. Incidence, anatomy and territories supplied by the posterior gastric artery. *Acta Anat (Basel)* 1985; 124: 26-30
- 17 邹寿椿. 胃癌的辅助化疗. 见张启瑜. 钱礼腹部外科学. 第3版. 人民卫生出版社, 2006: 259-260
- 18 Braun EM, Kikot VA, Ugrinov OG, Lishchishina EM. Neoadjuvant intra-arterial polychemotherapy of locally advanced rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 228-232
- 19 Zhang CW, Zou SC, Shi D, Zhao DJ. Clinical significance of preoperative regional intra-arterial infusion chemotherapy for advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3070-3072
- 20 Shchepotin IB, Chorny V, Hanfelt J, Evans SR. Palliative superselective intra-arterial chemotherapy for advanced nonresectable gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 426-431
- 21 顾晋, 李明. 结直肠癌术前区域动脉灌注化疗. *中华胃肠外科杂志* 2001; 4: 212-214
- 22 Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267: 1456-1462
- 23 张成武, 邹寿椿, 赵大建, 施敦. 胃癌术后复发及其相关因素分析. *中华胃肠外科杂志* 2004; 7: 282-285
- 24 Zou SC, Qiu HS, Zhang CW, Tao HQ. A clinical and long-term follow-up study of perioperative sequential triple therapy for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 284-286

电编 张敏 编辑 王晓瑜