第二军医大学学报 2012 年 9 月第 33 卷第 9 期 http://www.ajsmmu.cn
Academic Journal of Second Military Medical University, Sep. 2012, Vol. 33, No. 9

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00954

·论 著·

羟基乙酸乙基纤维素微球经肝动脉栓塞治疗兔肝肿瘤

邢冬娟△,宋卫华△,龚少娟,徐爱民*,李晓伟,王 磊,张 健
第二军医大学东方肝胆外科医院微创二科,上海 200438

[摘要] **目的** 评价羟基乙酸乙基纤维素微球对兔 VX2 肝肿瘤的介入治疗作用。**方法** 将 30 只新西兰大白兔制作成 VX2 兔肝肿瘤模型,造模后 13 d 行 CT 检查,计算荷瘤兔肿瘤体积,按肿瘤体积大小进行编号,采用随机数字表法分为 A、B、C 3 组,每组 10 只。所有动物经右侧股动脉插管至肝动脉,行造影后向肿瘤供血动脉给药:A 组注入羟基乙酸乙基纤维素微球 1 ml(0.023 g),B 组注入碘油 1 ml,C 组注入生理盐水 1 ml。记录实验动物介入治疗前后肝功能、肝脏肿瘤体积变化,观察各组治疗后肝肿瘤病理变化,从每组中随机选择 5 只观察生存期。**结果** 介入治疗前各组肝功能、肿瘤体积无统计学差异;介入治疗 1 周后,A、B 组丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平均高于 C 组($P<0.05$);CT 测量显示 A、B 组肿瘤生长率低于 C 组($P<0.01$),且 A 组较 B 组更低($P<0.01$)。H-E 染色显示 A 组及 B 组肿瘤纤维组织包膜增厚,癌巢中央大片坏死,癌细胞排列松散,细胞核明显固缩,病理性核分裂减少;免疫组化染色显示 A 组的 VEGF 表达和 PCNA 增殖活性弱于 B 组。A 组生存时间较 B、C 组延长($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 羟基乙酸乙基纤维素微球肝动脉栓塞对 VX2 兔肝肿瘤有良好的治疗效果,使用安全。

[关键词] 肝肿瘤;羟基乙酸;乙基纤维素;微球体;治疗性化学栓塞
[中图分类号] R 735.7 [文献标志码] A [文章编号] 0258-879X(2012)09-0954-05

Hepatic arterial embolization with glycolic acid-ethylcellulose microspheres in treatment of hepatic tumor in rabbits

XING Dong-juan△, SONG Wei-hua△, GONG Shao-juan, XU Ai-min*, LI Xiao-wei, WANG Lei, ZHANG Jian
Minimally Invasive Therapy Department Ⅱ, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the therapeutic effects of glycolic acid-ethylcellulose microspheres infused via hepatic artery on hepatocarcinoma in rabbits. **Methods** Thirty New Zealand white rabbits were implanted with VX2 liver tumor and received CT examination after 13 days. The tumor volumes were calculated; the tumors were numbered according to volume and were divided into 3 groups by random number table. 3 F catheters were inserted via right femoral artery to hepatic artery in all animals; the nutrition arteries of the tumor were observed by injecting contrast media; and then therapeutic agents were given through the catheter. Group A ($n=10$) was given glycolic acid-ethylcellulose microspheres (0.023 g/1 ml), Group B ($n=10$) was given lipiodol (1 ml), and Group C ($n=10$) was given normal saline (1 ml). The liver function and tumor growth were observed before and after treatment; the pathological changes of tumor tissues and the survival of rabbits were observed with 5 randomly selected animals in each group. **Results** The liver function and the tumor volumes were not significantly different among groups. One week after treatment, AST and ALT levels were significantly higher in Group A and B compared with those in Group C ($P<0.05$). CT results showed that the tumor growth rates in group A and B were significantly smaller than that in Group C ($P<0.01$), and that in group A was significantly smaller than that in Group B($P<0.01$). Pathological examination showed greatly thickened tumor fibrous capsule and large necrotic area in tumors in Group A and B, with loosely arranged tumor cells, pyknosis and greatly decreased pathologic mitosis. VEGF expression and proliferation activity in Group A were weaker than those in Group B. Compared with Group B and C, animals in Group A had a significantly longer survival time compared with group B and C($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion** Transcatheter infusion of glycolic acid-ethylcellulose microspheres is a

[收稿日期] 2012-03-24 [接受日期] 2012-05-19
[基金项目] 国家自然科学基金(30973458). Supported by National Natural Science Foundation of China(30973458).
[作者简介] 邢冬娟,硕士生. E-mail: xdj292873086@163.com; 宋卫华,主治医生. E-mail: songwhdd@163.com
△共同第一作者(Co-first authors).
*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81875182, E-mail: xuarmy@163.com

safe and effective chemoembolization agent for treatment of rabbit hepatic tumors.

[**Key words**] liver neoplasms; glycolic acid; ethylcellulose; microspheres; therapeutic chemoembolization

[Acad J Sec Mil Med Univ,2012,33(9):954-958]

原发性肝癌是人类最常见的恶性肿瘤之一,其病死率在肿瘤相关死亡疾病中高居第 3 位[1-2],目前手术切除仍是其治疗的最佳方法。由于原发性肝癌发病隐匿,发展快速,确诊时能手术切除者仅为 10% 左右[3],即使施行手术,仍有许多患者无法完全切除或术后复发。肝癌的介入治疗被认为是目前应用最广、效果最好的非手术治疗,被推荐为无手术指征且具有良好肝脏功能的原发性肝癌患者的第一线治疗方法[4],它在抑制肿瘤生长、提高患者生存率等方面取得了明显效果[5-10],为中晚期肝癌患者带来了希望。

化学腐蚀性药物如乙醇、醋酸等因其可致使肿瘤细胞脱水及蛋白质变性,造成肿瘤组织凝固性坏死,而被用于瘤内注射治疗,但仅对直径小于 5 cm 的小肝癌有效,对于多发、大肝癌疗效欠佳[11]。若将腐蚀性药物与肝动脉化疗栓塞(TACE)结合将大大扩大治疗范围,但是如何将腐蚀性药物与 TACE 结合应用于介入治疗尚未见报道。本课题组前期研制了一种新型的化疗栓塞药物——羟基乙酸乙基纤维素微球[12],本研究将该微球与 TACE 相结合应用于实验兔肝肿瘤的治疗,并比较其与传统碘油栓塞治疗肿瘤的效果。

1 材料和方法

1.1 *主要试剂与仪器* VX2 肿瘤株由苏州大学附属第一医院介入放射科惠赠。影像设备:CT 机(GE Lightpeed QX/i);DSA(GE INNOVA 4100)。介入用设备和器械:3 F PG 微导管(Progreat,Turomu,日本),微导管直径 2.7 F(0.9 mm),微导丝外径 0.53 mm,造影剂为碘普罗胺注射液。免疫组化采用 EnVision Plus 染色系统,鼠单克隆血管内皮生长因子(VEGF)抗体(VG1,1∶50)和增殖细胞核抗原(PCNA)抗体(PC10,1∶100)均购自基因科技(上海)有限公司。

1.2 *微球的制备* 羟基乙酸乙基纤维素微球由本课题组自行制备[12],在 TACE 治疗前 10 min,将其 0.2 g 混悬于 10 ml 碘普罗胺注射液中(0.023 g/ml)待用。

1.3 *VX2 兔肝肿瘤模型制作* 新西兰大白兔由第二军医大学实验动物中心提供,体质量 2.5~3.5 kg,雌雄不限。VX2 肿瘤经新西兰大白兔肝脏内种植传代,取肿瘤(直径)已长到 3~4 cm 的种兔,以1.5%戊巴比妥 1.5 ml/kg 经耳缘静脉麻醉后固定,消毒铺巾,将肿块整体剥离取出,生理盐水漂洗,切取鱼肉样肿瘤组织数块放入小烧杯中,加入少量生理盐水,眼科剪将肿瘤组织块剪成 1 mm^3 备用。将种植兔经耳缘静脉麻醉后,仰卧位固定,常规腹部脱毛、消毒,取腹正中切口,进腹后轻轻拉出肝脏,将含有 VX2 瘤块注入肝实质内,轻压创面止血后将肝脏送回腹腔,关腹。术后连续 3 d 肌内注射青霉素。

1.4 *实验分组* 兔 VX2 肝肿瘤模型 30 只,因介入治疗的效果受肿瘤体积、部位等因素的影响,造模后 13 d(即行 TACE 前 1 d)行 CT 检查,测量瘤灶大小,按公式计算肿瘤体积[$V=ab^2/2$(V 为估计体积,a 为肿瘤最大径,b 为肿瘤最小径)][13-15],按肿瘤体积大小进行编号,采用随机数字表法分为 A、B、C 3 组,每组 10 只。所有动物均经右侧股动脉插管至肝动脉,行造影后向肿瘤供血动脉给药:A 组注入羟基乙酸乙基纤维素微球溶液 1 ml (0.023 g),B 组注入碘油 1 ml,C 组注入生理盐水 1 ml。

1.5 *兔 VX2 肝肿瘤模型的介入治疗* 于接种后 2 周行介入治疗,模拟人肝动脉插管介入治疗方法进行。以 1.5%戊巴比妥 1.5 ml/kg 经耳缘静脉将动物麻醉后固定,切开皮肤,暴露分离右股动脉,穿刺置入 3 F 微导丝和微导管。用导丝在 T_{12} 和 L_1 椎体水平腹主动脉前壁寻找腹腔干动脉开口,确定导管和导丝进入腹腔动脉后,注入造影剂(总量 2 ml,速率 0.5 ml/s),明确肿瘤血管及染色后超选肝动脉给药。由于兔肝动脉细小,在插管肿瘤供血动脉过程中,部分实验兔容易诱发痉挛,这时需稍稍撤出导管,注入利多卡因 0.5~1 ml 后再进行介入操作。

1.6 *观察指标* (1)介入治疗前及介入治疗后 1 周行心脏取血化验,观察各组肿瘤兔肝功能变化;(2)介入治疗前(V1)及治疗后 1 周(V7)分别行肝脏螺旋 CT 扫描,计算荷瘤兔肿瘤体积[12-14],按公式(V7/V1−1)计算介入治疗前后的各组肿瘤体积比,计算肿瘤生长率(growth rate,GR)[16];(3)介入治疗后 2 周,各组随机挑选 5 只用以观察生存时间,从治疗后次日起观察生存天数,并以生理盐水组为对照计算生命延长率(%)。生命延长率(%)=(治疗组平均

存活天数/生理盐水组平均存活天数－1）×100%。其余动物均予处死，切取肿瘤组织最大面，避开坏死组织过多的部分，厚约 2～3 mm，移植瘤组织以 10% 中性缓冲甲醛液固定，石蜡包埋切片 4 μm，行 H-E 染色观察组织病理学改变，免疫组化染色观察 VEGF 和 PCNA 的表达情况。

1.7　统计学处理　采用 SPSS 11.0 软件进行统计学分析，数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，多组间资料的比较采用方差分析，方差齐性时以 LSD 检验进行两两比较，方差不齐时以 Game-Howell 检验进行两两比较；各组生存时间的比较采用 Log-Rank 检验完成。检验水平（α）为 0.05。

2　结　果

2.1　介入治疗前后各组肝功能指标比较　由表 1 可见，介入术前各项指标在 3 组之间差异均无统计学意义。介入术后，A、B 组丙氨酸转氨酶（ALT）、天冬氨酸转氨酶（AST）较 C 组升高，差异有统计学意义（$P=0.005$，$P=0.009$）。而作为肝脏合成功能标志的白蛋白（ALB）在术后 3 组间及治疗前后差异均无统计学意义。A、B 两组间 ALT、AST、ALB 差异均无统计学意义。

表 1　各组肝功能指标变化

Tab 1　Changes of liver function parameters in each treatment group

$n=10$，$\bar{x}\pm s$

Group	ALB ρ_B/(g·L^{-1})		ALT z_B/(U·L^{-1})		AST z_B/(U·L^{-1})	
	Before treatment	7 d after treatment	Before treatment	7 d after treatment	Before treatment	7 d after treatment
A	48.16±2.06	46.54±3.93	51.03±9.95	134.62±81.68*	20.18±2.49	43.53±19.09*
B	46.61±6.12	45.75±4.74	53.50±13.78	198.51±117.24*	23.87±4.85	53.32±34.74*
C	48.31±3.83	44.11±4.04	46.78±7.73	49.11±13.04	22.38±1.43	20.79±3.19

ALB: Albumin; ALT: Glutamic-pyruvic transaminase; AST: Glutamic-oxaloacetic transaminase. A: Treated with glycolic acid-ethylcellulose micropheres; B: Treated with lipiodol; C: Treated with normal saline. * $P<0.05$ vs group C

2.2　介入治疗后各组肿瘤生长率比较　由表 2 可见，治疗后 1 周，A 组和 B 组肿瘤生长率较 C 组降低，差异有统计学意义（$P=0.001$，$P=0.002$）；与 B 组比较，A 组肿瘤生长率更低（$P=0.022$）。

表 2　各组肿瘤体积变化

Tab 2　Tumor volume changes in different treatment groups

$n=10$，$\bar{x}\pm s$

Group	Tumor volume V/cm^3		Tumor growth rate
	Before treatment	7 d after treatment	
A	2.00±0.87	1.37±0.63	−0.26±0.29**△△
B	2.28±1.15	3.83±2.13	0.93±1.13**
C	1.95±0.70	9.47±4.17	4.09±2.36

A: Treated with glycolic acid-ethylcellulose micropheres; B: Treated with lipiodol; C: Treated with normal saline. ** $P<0.01$ vs group C, △△ $P<0.01$ vs group B

2.3　各组生存时间比较　由表 3 可见，治疗后各组间荷瘤兔生存时间有统计学差异（$\chi^2=19.74$，$P=0.000$），A、B 两组的生存时间长于 C 组（$P=0.000$，$P=0.002$），A 组的生存时间较 B 组长（$P=0.027$）。至实验结束时，A 组仍有 2 只存活且生存状态良好。A、B 两组的生命延长率分别为 103.97% 和 64.24%，两组间差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表 3　各组生存时间比较

Tab 3　Survival time of different treatment groups

$n=5$

Group	Mean survival time t/d	Median survival time t/d	Life prolonging rate (%)
A	61.60±4.74**△	66	103.97
B	49.60±1.86**	52	64.24
C	30.20±1.53	31	-

A: Treated with glycolic acid-ethylcellulose micropheres; B: Treated with lipiodol; C: Treated with normal saline. ** $P<0.01$ vs group C, △ $P<0.05$ vs group B

2.4　病理学检查结果　H-E 染色结果显示，在 B 组及 A 组中均可见肿瘤纤维组织包膜明显增厚，癌巢中央大片坏死（图 1 中的 A1、B1），癌细胞排列松散，细胞核明显固缩（图 1 中的 A2、B2），病理性核分裂明显减少。以胞质或胞膜染为棕黄色为阳性表达，免疫组化结果显示，VEGF 免疫染色阳性物质定位于肿瘤细胞质及胞膜，呈弥漫或散在的颗粒状；PCNA免疫染色阳性物质定位于异常增殖的肝细胞核内，癌组织呈弥散性强阳性表达，癌旁肝组织呈散在表达。A 组和 B 组均可见 VEGF 和 PCNA 阳性

表达，且 A 组 VEGF 和 PCNA 增殖活性（图 1 中的 A3、A4）弱于 B 组（图 1 中的 B3、B4）。

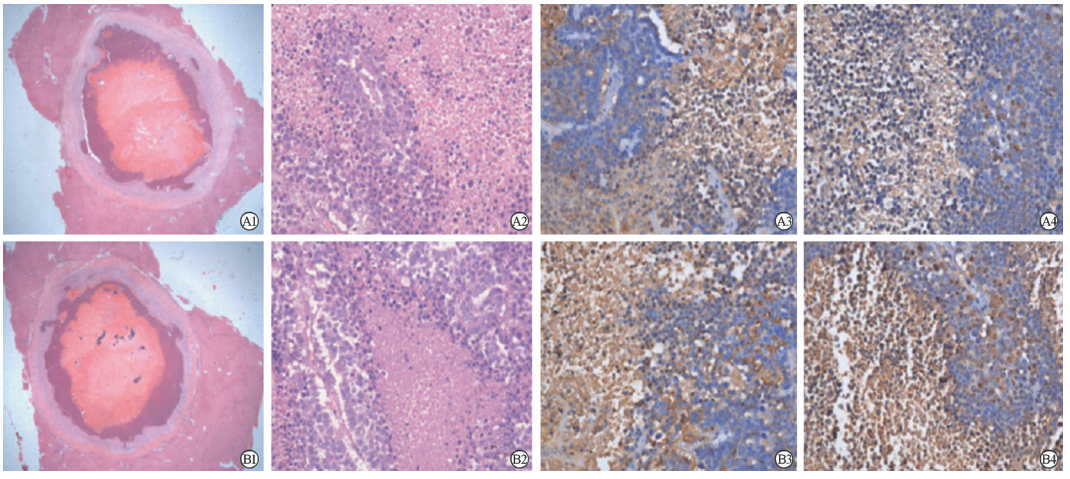

图 1　A 组和 B 组组织病理学观察结果

Fig 1　Pathological characteristics of group A and group B

A: Treated with glycolic acid-ethylcellulose microspheres; B: Treated with lipiodol. A1, B1: Photomicroscopic slide of tumor specimen (H-E staining, ×200), the necrotic areas of the tumor in group A and B were large. A2, B2: Nuclear and cytoplasm staining in tumor specimen. (H-E staining, ×400), the apoptosis cells of the tumor in group A were more than that in group B. A3, B3: Tissue slices were immunohistochemically stained with VEGF staining kit (×400), VEGF expression level in the group A was weaker than that in group B. A4, B4: Tissue slices were immunohistochemically stained with PCNA staining kit (×400), PCNA expression level in group A was significantly weaker than that in group B.

3　讨　论

碘油是目前肝癌介入治疗中最常用的栓塞剂，是一种黏滞性液体，有其使用上的优点，但也有缺点。普通碘油黏度较高，使用不方便；超液化碘油常不能充分、全部积聚于肝癌病灶内，且容易被清除，影响栓塞效果[17]。Marelli 等[18]通过 meta 分析得出：尽管目前碘油被广泛应用于 TACE 中，但其有效性尚未被证实，也没有数据显示碘油能够延缓化疗药物进入肿瘤组织，而且在肿瘤的后续治疗中，碘油还会干扰 CT 对肿瘤血液供应的评估。在实验中我们发现，由于肿瘤的供血血管的丰富，有时通过碘油进行血管栓塞，并不能全面地阻断这些供血血管，这就是碘油栓塞的不彻底性，也是碘油栓塞后肿瘤复发的根本原因。

近年来，随着天然或人工合成的高分子化合物在医学领域应用研究的深入，人们的思路逐渐转向了将颗粒性栓塞剂微粒化，制成微球制剂来栓塞微血管。杨建东等[19]利用 100～300 μm 剂型的海藻酸钠微球联合碘油经导管栓塞治疗肝癌取得良好的效果。刘太锋等[20]使用粒径在 100～400 μm 海藻酸钠微球作为血管栓塞剂栓塞治疗原发性肝癌，提高了原发性肝癌的 TACE 治疗效果，延长了患者的生存时间，提高了患者的生存质量。本研究应用粒径为 100～300 μm 的羟基乙酸乙基纤维素微球在经肝动脉栓塞治疗兔肝肿瘤模型中也显示出良好的治疗作用。

羟基乙酸是一种在蔗糖中发现的 α-羟基酸（pH＝3.83）[21]，在化妆品行业上作为美容护肤品，以及在医药工业上作为医用可生物降解高分子材料的原料，对人体较为安全。李莹等[22]利用 20％的羟基乙酸局部注射治疗裸鼠移植性肝癌，发现其对肝肿瘤具有强大的破坏作用。本课题组前期将羟基乙酸通过制剂技术包裹于微球中，制备了羟基乙酸乙基纤维素微球[12]，以期通过血管外的化学腐蚀性药物包裹于肝动脉栓塞微球中用于血管内介入治疗，使栓塞和靶向治疗两种肝癌局部介入治疗方法有机地结合起来，从而使肿瘤的供养血管栓塞并进而彻底腐蚀，起到阻断肿瘤血供的作用。本实验以新西兰大白兔 VX2 肝肿瘤模型为研究对象，给予羟基乙酸乙基纤维素微球 0.023 g（相当于羟基乙酸浓度为 20％）行肝动脉栓塞治疗，并与碘油肝动脉栓塞治疗进行比较，结果发现羟基乙酸乙基纤维素微球治疗组与碘油组相比肿瘤体积明显缩小，动物生存期延长，说明羟基乙酸乙基纤维素微球组疗效更好；病理学结果表明羟基乙酸乙基纤维素微球组 VEGF 表

达和 PCNA 增殖活性明显减弱，提示羟基乙酸乙基纤维素微球对肿瘤新生血管的生成有一定的抑制作用，且杀伤肿瘤的作用更强；两组对肝功能的损伤程度无统计学差异，说明羟基乙酸乙基纤维素微球与碘油相比并不增加肝损伤，较为安全。

综上所述，羟基乙酸乙基纤维素微球（直径 100～300 μm）通过介入能够较好地栓塞肝动脉，在动物肝肿瘤模型上表现出较传统的碘油栓塞更好的疗效，值得进一步研究。

4　利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Altekruse S F, McGlynn K A, Reichman M E. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005[J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 1485-1491.

[2] Parkin D M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55: 74-108.

[3] 屈元姣，刘陶文. 肝癌的非手术局部治疗[J]. 内科，2007，2：271-273.

[4] Brown D B, Geschwind J F, Soulen M C, Millward S F, Sacks D. Society of Interventional Radiology position statement on chemoembolization of hepatic malignancies[J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17: 217-223.

[5] Vogl T J, Naguib N N, Nour-Eldin N E, Rao P, Emami A H, Zangos S, et al. Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: palliative, combined, neoadjuvant, bridging, and symptomatic indications[J]. Eur J Radiol, 2009, 72: 505-516.

[6] Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2010, 52: 762-773.

[7] Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8 510 patients[J]. Gastroenterology, 2006, 131: 461-469.

[8] Shin S W. The current practice of transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Korean J Radiol, 2009, 10: 425-434.

[9] Guan Y S, Liu Y. Interventional treatments for hepatocellular carcinoma[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006, 5: 495-500.

[10] Seki A, Hori S, Kobayashi K, Narumiya S. Transcatheter arterial chemoembolization with epirubicin-loaded superabsorbent polymer microspheres for 135 hepatocellular carcinoma patients: single-center experience[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2011, 34: 557-565.

[11] 陈　喆，翟笑枫，蒋　栋，凌昌全. 去甲斑蝥素-泊洛沙姆 407 缓释剂和无水乙醇的肝癌瘤内注射疗效比较[J]. 第二军医大学学报，2001，22：606-608.
Chen Z, Zhai X F, Jiang D, Ling C Q. Comparing therapeutic effects of intratumoral injection of norcantharidin poloxamer 407 slow-released preparation and absolute ethanol on primary liver cancer[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2001, 22: 606-608.

[12] 王新霞，林亚玲，张国庆，周闺臣，鲁　莹，钟延强，等. 羟基乙酸乙基纤维素微球的研制[J]. 第二军医大学学报，2012，33：532-535.
Wang X X, Lin Y L, Zhang G Q, Zhou G C, Lu Y, Zhong Y Q, et al. Preparation of glycolic acid ethyl cellulose microspheres [J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33: 532-535.

[13] Okada M, Kudo S, Miyazaki O, Saino T, Ekimoto H, Iguchi H, et al. Antitumoral efficacy and pharmacokinetic properties of pirarubicin upon hepatic intra-arterial injection in the rabbit Vx2 tumour model[J]. Br J Cancer, 1995, 71: 518-524.

[14] Watanabe D, Ueo H, Inoue H, Matsuoka H, Honda M, Shinomiya Y, et al. Antitumor effects of intraarterial infusion of tumor necrosis factor/lipiodol emulsion on hepatic tumor in rabbits[J]. Oncology, 1995, 52: 76-81.

[15] Carlsson G, Gullberg B, Hafstr m L. Estimation of liver tumor volume using different formulas-an experimental study in rats [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1983, 105: 20-23.

[16] Yoon C J, Chung J W, Park J H, Yoon Y H, Lee J W, Jeong S Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization with paclitaxel-lipiodol solution in rabbit VX2 liver tumor[J]. Radiology, 2003, 229: 126-131.

[17] 杨　立，夏东州，张铁汉，王力菲，邢冲冲. 肝癌栓塞治疗中碘化油特点的应用研究[J]. 临床放射学杂志，2000，19：313-316.

[18] Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007, 30: 6-25.

[19] 杨建东，孔　曼，黄希芬，裴文仲. 应用海藻酸钠微球联合碘化油经导管肝动脉化疗栓塞治疗肝癌[J]. 中国介入影像与治疗学，2010，7：225-227.

[20] 刘太锋，祖茂衡. 海藻酸钠微球血管栓塞剂（KMG）肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌[J]. 徐州医学院学报，2005，25：126-129.

[21] Ilknur T, Biçak M U, Demirtaşoğlu M, Ozkan S. Glycolic acid peels versus amino fruit acid peels in the treatment of melasma [J]. Dermatol Surg, 2010, 36: 490-495.

[22] 李　莹，杨秋霞，严　俊，孙　靖，郑唯强，陈建明. 羟基乙酸局部注射治疗裸鼠移植性肝癌[J]. 军事医学科学院院刊，2009，33：340-343.

[本文编辑]　魏学丽，孙　岩