

食管癌局部注射紫杉醇-纳米碳后淋巴趋向性及药物浓度的临床研究



蔡杰¹, 刘鑫², 王文凭¹, 胡伟鹏¹, 杨玉赏¹, 张利², 陈龙奇¹

1. 四川大学华西医院 胸外科 (成都 610041)

2. 中国人民解放军昆明总医院 心胸外科 (昆明 650032)

【摘要】 目的 比较化疗药物通过紫杉醇淋巴化疗 (LCP) 或单药局部注射化疗 (PTX), 药物在淋巴结和血液中的分布情况; 研究纳米碳示踪显影对于淋巴结清扫的意义。方法 80 例食管癌患者 (男 65 例、女 15 例) 分为 LCP 组和 PTX 组。观察术后并发症发生率, 对比淋巴结清扫总数, 胸腹腔淋巴结清扫数目, 血药浓度及淋巴结浓度。结果 LCP 组与 PTX 组术后并发症发生率均未增加。LCP 组各组淋巴结的浓度均高于对照组。淋巴结清扫数目比较: LCP 组收集到淋巴结共 771 枚, 平均 (19.27±7.77) 枚; PTX 组共收集到淋巴结 658 枚, 平均 (16.45±7.12) 枚, 差异没有统计学意义 ($P>0.05$)。结论 纳米碳载体吸附紫杉醇可以有效的提高化疗药物在局部注射中淋巴结中的药物浓度。纳米碳对于提高食管癌淋巴结清扫可能没有意义。

【关键词】 食管癌; 淋巴化疗; 紫杉醇; 药物浓度

Character and drug concentration of drug targeting lymph nodes after regional injection of nano carbon in patients with esophageal cancer

CAI Jie¹, LIU Xin², WANG Wenping¹, HU Weipeng¹, YANG Yushang¹, ZHANG Li², CHEN Longqi¹

1. Department of Thoracic Surgery, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China

2. Department of Thoracic Surgery, Kunming General Hospital of The People's Liberation Army of China, Kunming, 650032, P.R.China

Corresponding author: CHEN Longqi, Email: drchenlq@gmail.com

【Abstract】 Objective To compare the distribution of drug concentration in lymph nodes and blood between lymphatic chemotherapy and single drug chemotherapy. To study if nano carbon can enhance the number of lymph node dissection. **Methods** In the second part, from June 2015 to February 2016, 80 patients with esophageal cancer (65 males and 15 females) were divided into lymphatic chemotherapy with paclitaxel group (LCP) and paclitaxel alone group (PTX). LCP group was treated with nano carbon-paclitaxel in the group; control group was treated with paclitaxel alone in the group. We observe the incidence rate of complications were observed after operation in the two groups, the number of lymph node dissection in two groups and the rate of lymph node metastasis. The blood concentration and lymph node concentration between the two groups were compared. **Results** Compared with the control group, the postoperative morbidity did not increased, and the both did not have no adverse drug reactions such as bone marrow suppression, gastrointestinal reaction and so on. The concentration of chemotherapy drug in lymph node was higher than that in the control group. Compare the number of lymph node dissection between LCP and control group: all of the lymph node LCP group collected was 771, and the average number was 19.27±7.77; the control group collected 658 lymph nodes, and the average number was 16.45±7.12; but the difference was not statistically significant ($P>0.05$) for the analysis of the number of lymph nodes dissection. **Conclusion** Nano carbon carriers can effectively improve the drug concentration in lymph nodes in the local injection of chemotherapy drugs. The use of carbon nano tracer in the operation to improve the mediastinal number of lymph node dissection may not have significance.

【Key words】 Esophageal cancer; lymphatic chemotherapy; paclitaxel; drug concentration

DOI: 10.7507/1007-4848.201712044

基金项目: 国家自然科学基金项目 (30070982)

通信作者: 陈龙奇, Email: drchenlq@gmail.com

食管癌是世界上七大恶性肿瘤之一,食管癌切除术是主要的的治疗方法^[1]。食管癌术后的预后仍让人失望,术后5年内约有34%~79%患者出现复发转移^[2-4]。淋巴结转移被认为是影响术后远期生存率最重要的因素,同时也是术后复发最主要的原因之一^[5-7]。对于转移淋巴结的治疗,外科医生通过彻底清扫淋巴结来治疗淋巴转移^[8],但过度的淋巴结清扫可能增加术后并发症^[9]。术后化疗可以增加预后生存时间,但仍然有大量的患者死于复发转移。

在体外实验中,发现自由状态的抗癌药物随浓度的增加对于肿瘤细胞杀伤作用增强。淋巴化疗和局部注射化疗都能提高局部淋巴结药物浓度,提高对微转移灶的清除。纳米碳是淋巴化疗最常用的载体,易于进入淋巴系统,有着较好的淋巴结示踪作用、载药作用、药物缓释作用、淋巴系统靶向作用,并且其稳定性好、不进入血液、毒副作用小等优点^[10-13]。紫杉醇(PA)是一种天然抗癌新药,通过破坏微管和微管蛋白二聚体的动态平衡,抑制肿瘤细胞的分裂和增殖。紫杉醇淋巴化疗在胃肠肿瘤及乳腺肿瘤应用安全,并在淋巴结中有分布,同时可使淋巴结内的肿瘤细胞发生凋亡^[14-17]。本研究通过比较在食管癌术中淋巴化疗和局部药物注射化疗两种途径给药进行前瞻性对照比较,探索淋巴化疗及单药局部注射化疗中,化疗药物在淋巴结及血液浓度分布的情况进行研究,为食管癌淋巴化疗积累临床经验及理论基础。

1 材料与方法

1.1 试验设计和病例收集

本研究采用前瞻性非随机单盲对照研究设计,患者按入院先后顺序入组,对结局指标测定者实施单盲。纳入2015年5月至2016年2月于华西医院胸外科同一医疗组接受食管癌术中淋巴化疗的病例及同期接受单药局部化疗的食管癌手术病例。所有患者均为术前胃镜及活检病理确诊为食管癌。排除标准:①术前曾行放疗患者;②对纳米活性炭(卡纳琳)不耐受患者(如过敏等);③拒绝参加本临床试验者;④曾发生食管淋巴回流系统破坏者,如曾做过食管手术、肺结核,或曾发生过严重纵隔感染等;⑤肿瘤巨大,侵犯腹腔脏器或探查患者(即术中发现肿瘤侵犯关键器官,无法切除而结束手术者)。所有纳入试验病例分为2组:紫杉醇淋巴化疗(lymphatic chemotherapy by paclitaxel, LCP)组、紫杉醇单药局部化疗组(local

infection by paclitaxel, PTX)。患者基线数据(性别、年龄、身高、体重、术前合并症、病理诊断、手术时间、麻醉时间、术后病理分期)亦进行收集。

1.2 试验干预方法

所有纳入病例均接受全身麻醉下经左胸后外侧单切口食管癌根治术。淋巴化疗组在开胸初步探查后在肿瘤下缘2 cm内进针黏膜下,分4点注射纳米炭-紫杉醇混悬液/紫杉醇注射液。对照组同法于肿瘤周围推注0.1%紫杉醇注射液1 ml(含紫杉醇6 mg)。所有患者均行淋巴结清扫术,术中、术后按淋巴结分站收集标本,同时收集药物注射后30 min后的血液。混悬液配制方法:纳米炭-紫杉醇混悬液:1 ml(50 mg)纳米炭混悬液(50 mg/支)+1 ml(6 mg)紫杉醇注射液(30 mg/支);上述混悬液使用前在37℃、120 r/min水浴[水浴恒温振荡器(摇床)SHA-C]中往复振荡60 min,使纳米炭达到平衡吸附状态。淋巴化疗组与对照组患者术后均常规给予禁食、抗炎、静脉/肠内营养、补液及对症等治疗。术中注射方法如图1。

1.3 观察指标

患者的基本资料:年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤类型、组织学分型等一般资料;术后并发症发生率,以及实验室指标等;淋巴结清扫数目的统计;淋巴结中、血液中的药物浓度。

1.4 统计学分析

符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;不符合正态分布者采用均数+四分位数间距表示,用绝对数表示。符合正态分布的连续型变量之间的差异采用方差分析检验,偏分布者之间的差异用Mann-Whitney *U* 检验或Wilcoxon符号秩检验,比较分类变量间的差异采用卡方检验。样本含量计算采用PASS 11.0.7(NCSS, LLC, Kaysville, Utah)软件完成。统计分析由SPSS

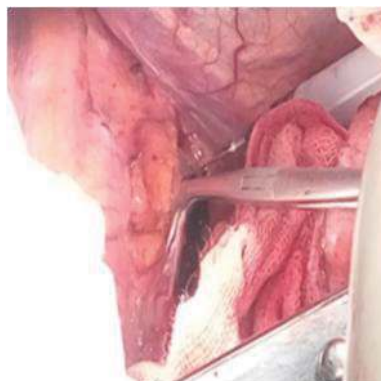


图1 术中注射方法

表 1 LCP 组与对照组的基线情况比较 (X±s)

指标	LCP 组 (n=40)	PTX 组 (n=40)	χ^2 值/F 值	P 值
性别			2.051	0.152
男	35	30		
女	5	10		
年龄 (岁)	60.63±8.78	62.13±7.89	0.646	0.424
ASA 分级			1.303	0.728
1 级	4	7		
2 级	18	14		
3 级	9	9		
4 级	3	2		
术前合并症	28	24	0.879	0.348
手术时间	193.66±36.84	194.76±47.91	0.407	0.667
病理诊断			1.333	0.513
鳞癌	38	38		
腺癌	2	1		
其他	0	1		
术后病理分期			1.899	0.387
I 期	7	10		
II 期	13	16		
III 期	20	14		

表 2 LCP 组与对照组的术后并发症发生率情况比较 (例)

并发症	LCP 组 (n=40)	PTX 组 (n=40)	χ^2 值	P 值
术后死亡	0	0	0.000	1.000
吻合口瘘	0	0	0.000	1.000
肺部感染	6	10	1.250	0.348
乳糜胸	1	0	1.333	0.513
脓胸	1	0	1.899	0.387

18.0 (IBM, Chicago, Illinois) 软件完成。双侧 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 样本含量的计算

通过预试验的方法,测定淋巴结清扫数目及药物浓度,并设检验效能 $1-\beta=0.8$,显著性水准 $\alpha=0.05$, $N(LNP):N(LNF)=1$,计算得若以 1:1 的样本比例所需要的样本量。测得若要对比 8 组淋巴结药物浓度需试验组和对照组各 23 例样本。若要对比 17 组淋巴结药物浓度需试验组和对照组各 28 例。如要对比淋巴结清扫数目需试验组和对照组各 33 例样本量。综合上述两组样本含量计算

表 3 淋巴结清扫数目对比

组别	淋巴结数目		F 值	P 值
	LCP 组 (n=40)	PTX 组 (n=40)		
淋巴结清扫总数	19.27±7.77	16.45±7.12	2.871	0.094
腹腔淋巴结清扫数目	7.87±4.60	6.05±3.86	3.700	0.058
胸腔淋巴结数目	11.40±6.71	10.40±5.48	0.533	0.467

表 4 与药物浓度可能相关的资料对比 (n)

资料	LCP 组 (n=40)	PTX 组 (n=40)	χ^2 值/F 值	P 值
肿瘤位置			0.621	0.600
中	29	32		
下	11	8		
肿瘤直径 (cm)	3.52±1.72	3.91±1.93	0.908	0.344
用药结束与标本采集时间间隔	117.30±41.07	106.88±40.62	1.302	0.257

表 5 各组淋巴结的浓度差异

组别	淋巴结药物浓度 ($\mu\text{g/g}$ 或者 $\mu\text{g/ml}$) ^b		P 值 ^c
	LCP 组 (n=40)	PTX 组 (n=40)	
血药 ^a	0.000 (0.000, 0.000)	0.00 (0.00, 0.121)	0.866
4 组	0.518 (0.283, 0.937)	0.095 (0.019, 0.204)	<0.001
8 组	2.431 (1.419, 3.723)	0.971 (0.650, 1.487)	<0.001
17 组	2.103 (1.673, 3.105)	0.239 (0.175, 0.429)	<0.001

a: 血药药物浓度为 $\mu\text{g/ml}$; b: 药物浓度分布经 Kolmogorov-Smirnov 检验呈偏态分布

结果,为了达到预设的检验效能和显著性水准,浓度及淋巴结清扫数目比较至少,各组至少需要 33 例样本,共 66 例样本。为了减少样本丢失导致的误差及其他原因,我们共纳入 80 例患者,各组 40 例。

2.2 两组患者的临床资料比较

LCP 组和对照组研究病例基线数据的比较,可见 2 组病例在性别,年龄,术前合并症,术后病理诊断,术后病理分期的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 见表 1。

2.3 术后并发症发生率比较结果

两组围手术期死亡率、吻合口瘘发生率、肺部感染围手术期并发症发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 见表 1。

2.4 LCP 组与 PTX 组淋巴结清扫个数比较

LCP 组收集到淋巴结共计 771 枚,平均清扫 (19.27±7.77) 枚; 对照组共收集到淋巴结 658 枚,



图2 术中可见部分淋巴结有明显染色

平均清扫(16.45 ± 7.12)枚, 差异没有统计学意义($P > 0.05$)。对于胸腹腔淋巴结清扫个数分析, 差异没有统计学意义($P > 0.05$); 见表3。见图1。

2.5 对于影响药物浓度的资料进行统计

标本采取时间, 肿瘤直径等, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性; 见表4。

2.6 LCP组、对照组血液、淋巴结等组织的药物浓度比较

LCP组与PTX组血液及淋巴组织的紫杉醇浓度比较, LCP组于对照组血液中的紫杉醇浓度差异无统计学意义($P > 0.05$), 各组淋巴结浓度有明显差异; 见表5。

2.7 LCP组及PTX组化疗后的不良反应

LCP组及PTX组术前, 对患者的血、尿常规、肝功、肾功、心电图等指标进行了检测, 各项指标均在正常范围内才能纳入试验, 而且术中用药时禁止直接注入血管。淋巴化疗组术后均未发生骨髓抑制、黏膜损害、恶心、呕吐、过敏、胃肠道反应等不良反应。术后第3d及6d复查血常规, 红细胞、白细胞、血小板均大于正常值下限, 肝功、肾功等指标检测正常, 偶有患者胆红素、AST、ALT轻微升高, 多由手术引起。

3 讨论

纳米炭作为淋巴示踪剂广泛用于胃癌、结直肠癌、乳腺癌、甲状腺癌等的淋巴结清扫中, 大量研究都证实纳米炭可以提高淋巴结清扫数目及提高阳性淋巴结检出率^[18-22]。我们在术中发现腹腔淋巴结黑染明显, 有时可见数条黑染的淋巴管。部分肿大明显的淋巴黑染后, 剖开可见淋巴结内大量示踪剂沉积。据我们统计发现LCP组中, 收集到淋巴结共计771枚, 平均清扫(19.27 ± 7.77)枚; 对照组共收集到淋巴结658枚, 平均清扫(16.45 ± 7.12)枚, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。对于胸腹腔淋巴结分析, 差异没有统计学意义($P > 0.05$)。我们发现胃左淋巴结转移率高达37.5%, 文献回顾发现中下段食管癌腹腔淋巴结转移是最常见的转移方式之一, 因此我们推测能够尽可能清扫腹腔淋巴也是有意义。目前, 可能由于病例数不足所致, 需要进一步扩大样本来研究证实示踪剂是否能提高腹腔淋巴结清扫数目。与肺吸入微粒有关, 胸腔大部分淋巴结常为黑色。术中可见纳米炭可对部分未黑染的淋巴结示踪, 但我们还未能发现清扫数目有差异, 可能由于淋巴结清扫部位固定, 大部分淋巴结黑染, 示踪剂对于胸腔淋巴结清扫作用不明显。

目前, 静脉化疗仍是术后治疗肿瘤转移的主要的辅助治疗方法。术后单一或者多种药物联合化疗可以提高患者的生存率。但也有研究指出术后

化疗对于术后患者生存率提高不明显^[23], 并可能因化疗毒副作用使患者无法耐受而放弃治疗。由于药物不仅在癌组织分布, 同时也在正常组织分布, 全身分布降低了在癌组织的浓度。药物杀伤作用降低同时, 杀伤正常组织。怎样提高化疗药物在局部淋巴结的浓度, 并降低血药浓度是研究的热点。用载体吸附化疗药物后在局部注射是目前较好的提高局部药物浓度方法之一。淋巴化疗广泛应用于肿瘤治疗之中。在 Guo 等^[24]在大鼠体内注射纳米炭携带吉西他滨和吉西他滨水剂, 发现纳米炭带吉西他滨组药物浓度明显高于对照组; 在胰腺癌切除术中, 局部注射纳米炭吉西他滨混悬剂或吉西他滨进行比较, 发现纳米炭吉西他滨组的药物浓度是对照组的 7-10 倍。Yang 等^[25]在乳腺癌切除术中, 比较局部注射表阿霉素及表阿霉素纳米炭混悬液, 发现纳米炭载体组明显高于对照。在 Wang 等^[26]的研究中发现, 术中化疗可以提高 T3 期患者的生存率。大量的临床试验都证实了纳米炭吸附化疗药物可以提高局部淋巴结中药物浓度, 并可以辅助术中淋巴结的清扫。

本试验中, 我们进一步探讨纳米炭的示踪作用以及纳米炭对于药物在局部浓度的提升作用, 以及我们的注射方法在局部淋巴结分布的差异性。本试验中, 我们术前通过胸腹部 CT 及胃镜结果后, 将两个术前分期类似的患者通过配对随机法将患者分为淋巴化疗及对照组, 所有患者均采取左胸食管癌切除术。通过统计患者的性别、年龄、分期等基本临床资料, 没有发现统计学意义。说明两组的基线基本相同, 具有可比性。同时对于影响药物浓度的指标, 如患者的肿瘤大小、部位, 以及标本采集的时间进行统计, 没有发现统计学差异。在体外研究中发现, 食管癌细胞对于紫杉醇化疗药物比较敏感, 在极低剂量即可诱导癌细胞增殖受到抑制, 并随着剂量的增加, 药物浓度的杀伤作用增强^[27-30]。在各组淋巴结浓度的比较中, 我们发现 LCP 组与对照组有差异性, LCP 组均高于对照组。说明使用纳米炭提高了紫杉醇在局部淋巴结中的浓度。当然由于我们选取的是横截面时间对组织进行切取, 不能证明该浓度就是药物在淋巴结中的稳定浓度, 可能是一个峰值, 也可能是衰减之后的浓度, 这需要后面的试验进一步证实。

目前, 淋巴化疗作为一种术中补充治疗, 已经在许多肿瘤中有应用, 也取得了比较好的疗效^[31-32]。可以持续稳定在淋巴结中保持药物浓度, 在其他研究中发现了, 局部无载体给药不同时间点药物

的浓度变化差异性较大, 而有纳米炭载体的局部给药可以有效的延长药物的高浓度时间^[33]。食管癌的淋巴化疗研究仍处于初步研究阶段, 许多研究仅仅是研究了内镜下淋巴化疗对于晚期患者的疗效, 未对术中淋巴化疗进行探讨, 以及对化疗药物种类, 剂量及对于淋巴结系统中的浓度以及分布进行研究^[34-36]。我们选择使用纳米炭吸附紫杉醇后, 靶向输送到淋巴结中, 比没有纳米炭载体的药物浓度明显较高。由于静脉化疗由于其血药浓度高, 有潜在导致骨髓抑制等风险, 同时食管癌患者术后营养、免疫等状态是对于患者围手术期并发症发生率相当重要的因素。因此, 我们未设置静脉化疗作为对照组。无法探知静脉化疗在淋巴结浓度, 无法做这一比较。对于淋巴化疗, 我们仅仅是作为一种术中辅助治疗的初步探讨, 对其靶向的区域及载体的吸附能力进行研究。对于有效性, 可能需要进一步随访及探讨其有效剂量。

综上所述, 淋巴化疗是一种安全可行的治疗方式, 在血液中药物浓度极低, 没有增加围手术期的并发症。纳米炭载体吸附紫杉醇可以有效的提高紫杉醇在局部淋巴结中的浓度。同时我们发现术中使用纳米炭可以较好的示踪腹腔淋巴结, 但我们的研究中还未能发现可以辅助提高胸腹腔淋巴结清扫数目, 纳米炭示踪剂对于胸腹腔淋巴结清扫数目的意义不是很明显。我们认为淋巴化疗可以作为一种术中辅助治疗。

参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- 2 Blom RL, Lagarde SM, van Oudenaarde K, *et al.* Survival after recurrent esophageal carcinoma has not improved over the past 18 years. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(8): 2693-2698.
- 3 de Manzoni G, Pedrazzani C, Pasini F, *et al.* Pattern of recurrence after surgery in adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction. *Eur J Surg Oncol*, 2003, 29(6): 506-510.
- 4 Thomson IG, Smithers BM, Gotley DC, *et al.* Thoracoscopic-assisted esophagectomy for esophageal cancer: analysis of patterns and prognostic factors for recurrence. *Ann Surg*, 2010, 252(2): 281-291.
- 5 Sánchez-Pernaute A, Pérez Aguirre E, Hernando Tranco F, *et al.* Recurrence pattern of esophageal cancer after esophagectomy with two-field lymphadenectomy. *Rev Esp Enferm Dig*, 2003, 95(3): 197-201.
- 6 Li CL, Zhang FL, Wang YD, *et al.* Characteristics of recurrence after radical esophagectomy with two-field lymph node dissection for thoracic esophageal cancer. *Oncol Lett*, 2013, 5(1): 355-359.
- 7 Ninomiya I, Okamoto K, Tsukada T, *et al.* Recurrence patterns and risk factors following thoracoscopic esophagectomy with radical lymph node dissection for thoracic esophageal squamous cell

- carcinoma. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4(2): 278-284.
- 8 Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, *et al*. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg*, 2010, 251(1): 46-50.
 - 9 Ma GW, Situ DR, Ma QL, *et al*. Three-field vs two-field lymph node dissection for esophageal cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(47): 18022-18030.
 - 10 孟强, 孟荣贵, 崔龙, 等. 直肠癌术前淋巴化疗安全性分析. *中华消化外科杂志*, 2008, 7(2): 137-139.
 - 11 Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 93: 52-79.
 - 12 Sze MF, McKay G. An adsorption diffusion model for removal of para-chlorophenol by activated carbon derived from bituminous coal. *Environ Pollut*, 2010, 158(5): 1669-1674.
 - 13 Valberg PA, Long CM, Sax SN. Integrating studies on carcinogenic risk of carbon black: epidemiology, animal exposures, and mechanism of action. *J Occup Environ Med*, 2006, 48(12): 1291-1307.
 - 14 李伟. 纳米炭吸附紫杉醇对胃癌淋巴结内肿瘤细胞凋亡、Bcl-2 及 P16 表达的研究. 泸州医学院, 2010.
 - 15 李伟, 徐亮, 姬俊成, 等. 胃癌周围注射不同比例紫杉醇与纳米炭后引流区淋巴结药物浓度观察. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(12): 1646-1650.
 - 16 李伟, 曾晓华, 徐发良, 等. 纳米炭吸附多西紫杉醇在乳腺癌区域淋巴化疗中的临床研究. *重庆医学*, 2015, (7): 907-909.
 - 17 郑希, 袁勇, 胡杨, 等. 食管癌术中淋巴结化疗的临床研究. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, (5): 307-311.
 - 18 程科, 庄競, 李保东, 等. 纳米碳淋巴示踪剂在腹腔镜辅助下进展期胃癌根治术中的应用及评价. 纳米碳淋巴示踪剂在腹腔镜辅助下进展期胃癌根治术中的应用及评价. *中国普外基础与临床杂志*, 2016, (12): 1460-1463.
 - 19 段绪伟, 李真龙, 许坚. 纳米碳示踪剂在甲状腺癌根治术中的应用. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(5): 638-642.
 - 20 葛现才, 张勤, 徐宪辉, 等. 纳米碳示踪技术在结肠癌根治术淋巴结清扫中应用价值研究. *中国实用外科杂志*, 2016, (8): 904-906.
 - 21 刘珊, 蒋永新, 陈芸, 等. 纳米碳示踪非小细胞肺癌淋巴结清除临床应用研究. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(17): 1393-1396.
 - 22 杨志芳, 岳瑞雪, 朱智, 等. 纳米碳在cN0期甲状腺乳头状癌中央区淋巴结清扫手术中的应用. 纳米碳在cN0期甲状腺乳头状癌中央区淋巴结清扫手术中的应用. *中国普外基础与临床杂志*, 2013, (9): 976-980.
 - 23 Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, *et al*. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med*, 1998, 339(27): 1979-1984.
 - 24 Guo F, Mao X, Wang J, *et al*. Gemcitabine adsorbed onto carbon particles increases drug concentrations at the injection site and in the regional lymph nodes in an animal experiment and a clinical study. *J Int Med Res*, 2011, 39(6): 2217-2227.
 - 25 Yang Q, Wang XD, Chen J, *et al*. A clinical study on regional lymphatic chemotherapy using an activated carbon nanoparticle-epirubicin in patients with breast cancer. *Tumour Biol*, 2012, 33(6): 2341-2348.
 - 26 Wang J, Yu JC, Kang WM, *et al*. Prognostic significance of intraoperative chemotherapy and extensive lymphadenectomy in patients with node-negative gastric cancer. *J Surg Oncol*, 2012, 105(4): 400-404.
 - 27 侯俊民. 紫杉醇对人食管癌细胞作用的体外实验研究. 南京医科大学 2001.
 - 28 何丽. 多烯紫杉醇对人食管癌细胞的放射增敏作用及其机制的实验研究. 河北医科大学, 2012.
 - 29 王卫强. 紫杉醇脂质体对人食管鳞癌细胞系体外抗肿瘤作用的研究. 河北医科大学, 2013.
 - 30 彭玮丹, 张杰, 曹云新, 等. 紫杉醇诱导食管癌细胞的细胞周期阻断与细胞凋亡. *中国药理学通报*, 1998, (5): 402-406.
 - 31 孟强, 李会晨, 崔龙, 等. 消化道恶性肿瘤淋巴化疗的现状. *中国实用外科杂志*, 2006, 26(2): 145-147.
 - 32 顾蔚, 王天翔. 胃癌纳米炭载体淋巴化疗的研究现状及前景. *外科理论与实践*, 2007, 12(4): 398-400.
 - 33 张李, 王晓娜, 丁学伟, 等. 纳米炭吸附丝裂霉素C腹腔化疗的实验研究. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15(7): 503-506.
 - 34 Natsugoe S, Aikou T, Shimada M, *et al*. Loco-regional treatment for esophageal cancer with bleomycin adsorbed to activated carbon particles. *Anticancer Res*, 1993, 13(5C): 1785-1787.
 - 35 Ortner MA, Taha AA, Schreiber S, *et al*. Endoscopic injection of mitomycin adsorbed on carbon particles for advanced esophageal cancer: a pilot study. *Endoscopy*, 2004, 36(5): 421-425.
 - 36 许天文, 林建清, 郭启祥, 等. 顺铂纳米炭示踪剂在食管癌手术中的应用. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(12): 3209-3210.

收稿日期: 2017-12-14 修回日期: 2018-01-08

本文编辑: 董敏