

# Experimental and Clinical Research Progress of Arsenic Trioxide in Treating Hepatocellular Carcinoma

Qianqian Wan, Xuying Wan\*

Department of Integrated Chinese and Western Medicine, The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai  
Email: \*wanxuying@126.com

Received: Dec. 10<sup>th</sup>, 2019; accepted: Jan. 9<sup>th</sup>, 2020; published: Jan. 16<sup>th</sup>, 2020

---

## Abstract

The incidence of Hepatocellular Carcinoma (HCC) is on the rise worldwide. Arsenic trioxide ( $As_2O_3$ ), as a monomer of traditional Chinese medicine, has been widely used in experimental and clinical studies of HCC. However, large samples of clinical studies are still needed to clarify its clinical efficacy, and clinical studies on combination of  $As_2O_3$  with TACE, chemotherapy drugs and targeted drugs for the treatment of primary liver cancer are still necessary.

## Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Arsenic Trioxide, Research Progress

---

# 三氧化二砷治疗原发性肝细胞癌的实验及临床研究进展

万迁迁, 万旭英\*

海军军医大学第三附属医院中西医结合科, 上海  
Email: \*wanxuying@126.com

收稿日期: 2019年12月10日; 录用日期: 2020年1月9日; 发布日期: 2020年1月16日

---

## 摘要

原发性肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)的发病率在全世界呈上升趋势, 三氧化二砷(Arsenic  
\*通讯作者。

trioxide,  $As_2O_3$ ), 作为一种中药单体, 已经被大量用于HCC的实验及临床研究。但仍需要大样本的临床研究来明确其临床疗效, 仍有必要进行 $As_2O_3$ 联合TACE、化疗药物及靶向药物等治疗原发性肝癌的临床研究。

## 关键词

原发性肝细胞癌, 三氧化二砷, 研究进展

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

原发性肝癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)的发病率在全世界呈上升趋势, 是导致全球癌症死亡的主要原因之一[1]。手术切除仍为 HCC 的主要治疗手段[2], 但很大一部分病人在发现肝肿瘤时已处于中晚期, 并丧失手术机会。近三十年来, 药物性全身治疗 HCC 得到了快速的发展, 索拉菲尼、仑伐替尼已作为晚期 HCC 的一线治疗[3]。三氧化二砷(Arsenic trioxide,  $As_2O_3$ ), 也就是砒霜, 最早用于治疗白血病[4] [5] [6], 九十年代开始用于治疗原发性肝癌[7]。 $As_2O_3$ 作为一种中药单体, 已经被大量用于 HCC 的实验及临床研究[8] [9], 现将近年来关于  $As_2O_3$  治疗 HCC 的实验及临床研究综述如下。

## 2. 实验研究

近年来实验研究表明,  $As_2O_3$  治疗原发性肝癌的机制主要包括抑制肿瘤细胞增殖、促进细胞凋亡、抑制肿瘤内皮和血管生成等方面[10] [11] [12]。

### 2.1. $As_2O_3$ 抑制肿瘤细胞增殖

自上世纪九十年代李琳等人开始将  $As_2O_3$  用于原发性肝癌的研究, 目前已经有大量的实验研究发现  $As_2O_3$  抑制肿瘤细胞增殖、转移等方面有明确的效果。例如, 李海燕发现  $As_2O_3$  对肿瘤细胞增殖有抑制作用, 并且以  $2.0 \mu\text{mol/L}$  剂量时作用最强[13]。金洲祥[14]通过研究不同浓度  $As_2O_3$  联合 5-氟尿嘧啶(5-FU)对小鼠肝癌 H22 细胞株的抑制作用, 发现在体外  $As_2O_3$  和 5-FU 对小鼠肝癌 H22 细胞有明显地抑制增殖和诱导凋亡的作用。刘玉[15]通过研究小剂量  $As_2O_3$  联合 3'-叠氮-3'-脱氧胸腺嘧啶核苷(3'-azido3'-deoxythymidine, AZT)对肝癌 HepG2 细胞增殖和凋亡的作用及其可能的作用机制, 发现  $As_2O_3$  联合 AZT 可以协同抑制 HepG2 细胞的增殖。嵇静[16]通过研究  $As_2O_3$  和顺铂联合应用对人肝癌 HepG2 细胞株的作用, 发现在体外, 联合应用两种药物可以起到明显的协同抗肝癌作用、抑制人肝癌 HepG2 细胞株的生长, 并呈明显的剂量时效关系。

### 2.2. $As_2O_3$ 促进肿瘤细胞凋亡

研究发现,  $As_2O_3$  可以诱导肝癌细胞凋亡, 抑制肝癌细胞生长[17]。目前主要认为其通过活性氧和氧化应激诱导肝癌细胞的凋亡。有研究认为其主要表现为诱导 ROS、gamma-GCS 表达抑制、下调细胞谷胱甘肽含量, 来诱导人肝癌细胞 HepG2 凋亡[18]。于浩[19]通过观察  $As_2O_3$  对肝癌细胞系 HepG2 和 Huh-7 的影响, 发现  $As_2O_3$  对肝癌细胞 HepG2 和 Huh-7 具有诱导凋亡的作用。温焕连通过研究  $As_2O_3$  联合顺铂

(GDDP)对肝癌 HepG2 细胞的作用,发现 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合化疗能诱导肝细胞的凋亡。亦有研究将 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 与索拉非尼联合应用于肝癌细胞系 Huh-7 和新分离的肝癌细胞,发现其具有强大的抗肿瘤活性[20]。

### 2.3. As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 抑制肿瘤内皮和血管生成

段建华[21]通过研究 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 对人肝癌细胞株的作用及其可能机制,发现 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 可有效抑制人肝癌细胞的生长增殖,其机制可能与诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期及。宋海林[22]通过研究 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 对肝癌 HepG2 细胞血管生成拟态(VM)形成的影响,发现 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 抑制 HepG2 细胞形成 VM,其作用机制可能与抑制拟态通路相关蛋白 VE-cadherin 和 MMP-2 的表达有关。高明等[23]的研究亦发现高浓度的三氧化二砷(5.0 umol/L)可刺激 VEGF mRNA 的表达。

## 3. 临床研究

As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 是一种安全有效的药物,其治疗中晚期原发性肝癌已经广泛应用在临床上,主要治疗方式包括 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 单药静脉注射、As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合 TACE、As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合其他化疗、靶向药物等来治疗原发性肝癌。

### 3.1. As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 单药治疗原发性肝癌

目前大量的临床研究表明,对于晚期原发性肝癌患者,As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 仍不失是一种有效的治疗手段。屈凤莲[24]通过对 111 例中晚期原发性肝癌患者进行研究,发现通过两个周期的亚砷酸治疗,患者临床获益率达 76.5%。郭换珍[25]通过对 48 例晚期原发性肝癌患者进行研究后发现,经过两个疗程的三氧化二砷治疗,治疗组患者均有一定的有效率和获益率,且生活质量得以改善。颜庆余[26]对 53 例原发性肝癌患者进行 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 治疗 6 个疗程后,分析发现 38 例肿瘤体积缩小或不变,有效率为 71.6%。可见 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 是治疗原发性肝癌的一种安全、有效的药物。亦有研究将 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 用于治疗原发性肝癌患者 14 天后,发现患者体内 ezrin 蛋白的表达明显下降[27]。另外有研究将 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 用于治疗有肺转移的原发性肝癌患者,发现不管是经动脉灌注栓塞给药,或是静脉注射给药,均是安全有效的治疗措施[28]。

### 3.2. As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合 TACE 治疗原发性肝癌

目前,已有大量的临床研究表明 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合 TACE 治疗原发性肝癌是一种有效并且安全的方式[29] [30] [31] [32],并且能够延长患者的生存期[33]。其中,张保新[34]将 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 与化疗药物联合一起注入肝动脉来治疗原发性肝癌,通过与传统介入治疗对比,发现治疗组有效率为 60%,获益率 93.3%。他认为 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合 TACE 治疗原发性肝癌有较好疗效,不良反应较小。汤日杰[35]使用 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 局部区域灌注化疗并联合 TACE 治疗 30 例原发性肝癌患者,发现 TACE + As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 连续区域化疗对 HCC 具有一定治疗价值,其毒副反应小,疗效确切。胡琴[36]通过对 53 例原发性肝癌患者进行研究,发现 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合 TACE 治疗原发性肝癌能提高患者生存率。有研究将 TACE 联合 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 用于治疗有肺转移的原发性肝癌患者,其临床获益率高达 60%,并认为 TACE 联合 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 在控制肺转移及延长生存期方面,较单用 TACE 治疗效果好[37]。

将 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合 TACE 治疗原发性肝癌的研究众多,目前已发表 3 篇关于 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合 TACE 治疗原发性肝癌的 meta 分析。其中 Lv [38]在 2017 年发表的一项关于 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 治疗原发性肝癌的 meta 分析,共纳入 18 项研究,1412 例病人。经过分析,Lv 认为 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合 TACE 组治疗原发性肝癌的有效率、一年生存率均明显高于单用 TACE 组。Song [39]于 2018 年 5 月也发表了 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合 TACE 治疗不可手术的原发性肝癌的 meta 分析,他的 meta 分析较 Lv 纳入的研究更多,病例更多。同样的,结果显示 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合 TACE 组治疗原发性肝癌的有效率明显高于单用 TACE 术组,并且该治疗组患者的总获益率、两年生存率更高,SKP 评分有明显的改善。2018 年 6 月欧东[40]也发表了类似的 meta 分析,他认为 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合 TACE 术组

治疗中晚期原发性肝癌的有效率、生活质量改善率、一年生存率均明显高于单用 TACE 术组。

### 3.3. As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合化疗药物治疗原发性肝癌

临床试验表明, 采用 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合脱氧氟尿苷、卡铂、吡柔比星介入治疗中晚期肝癌, 可有效提高临床疗效, 无严重不良反应, 且治疗后的肝功能情况明显优于单纯使用 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 治疗[41]。唐鑫通过对洛铂联合三氧化二砷联合 TACE 治疗老年原发性肝癌的临床疗效观察, 发现洛铂联合 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 治疗老年原发性肝癌可延长患者的 mPFS, 不良反应可耐受, 可以是治疗老年原发性肝癌的较好方案[42]。另外, Yu 等人通过研究发现, As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合 5-FU 处理导致 DR5、caspase 3、caspase 8、caspase 9 上调, BCL-2 下调, 但对 DR4 无影响, 从而降低 HBx-HepG2 细胞对 5-氟尿嘧啶等化疗药物的耐药性[43]。

## 4. 小结

目前已有大量关于 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 治疗原发性肝癌的实验及临床研究, As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 作为一种中药单体, 其作用机制已经比较清晰。但仍需要大样本的临床研究来明确其临床疗效, 仍有必要进行 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合 TACE、化疗药物及靶向药物等治疗原发性肝癌的临床研究。

## 基金项目

国家传染病重点项目(2012ZX10002-016); 中国国家自然科学基金(81102694)。

## 参考文献

- [1] Vogel, A., Cervantes, A., Chau, I., Daniele, B., Llovet, J., Meyer, T., Nault, J.C., Neumann, U., Ricke, J., Sangro, B., Schirmacher, P., Verslype, C., Zech, C.J., Arnold, D. and Martinelli, E. (2018) Hepatocellular Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, **29**, iv238-iv55. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy308>
- [2] 余炯杰, 严文韬, 权冰, 杨田. “2018 年欧洲肝病学会临床实践指南: 肝细胞癌的管理”推荐意见[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(6): 1183-1186.
- [3] 葛宁灵, 薛同春, 叶胜龙. “2018 年欧洲肝病学会临床实践指南: 肝细胞癌的管理”解读[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(6): 1187-1190.
- [4] 倪建华, 陈国强, 沈志祥, 李秀松, 刘海卫, 黄燕婷, 方智雯, 陈赛娟, 王振义, 陈竺. 静脉滴注三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病的药代动力学分析[J]. 中华血液学杂志, 1997(5): 27-30.
- [5] Shen, Z.X., Chen, G.Q., Ni, J.H., Li, X.S., Xiong, S.M., Qiu, Q.Y., Zhu, J., Tang, W., Sun, G.L., Yang, K.Q., Chen, Y., Zhou, L., Fang, Z.W., Wang, Y.T., Ma, J., Zhang, P., Zhang, T., Chen, S.J., Chen, Z. and Wang, Z.Y. (1997) Use of Arsenic Trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia (APL): II. Clinical Efficacy and Pharmacokinetics in Relapsed Patients. *Blood*, **89**, 3354-3360. <https://doi.org/10.1182/blood.V89.9.3354>
- [6] Ni, J., Chen, G., Shen, Z., Li, X., Liu, H., Huang, Y., Fang, Z., Chen, S., Wang, Z. and Chen, L. (1997) Pharmacokinetics of Intravenous Arsenic Trioxide in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. *Chinese Journal of Hematology*, **18**, 250-253.
- [7] 刘琳, 秦叔逵, 陈惠英, 王锦鸿, 陈洪, 马军, 刘文虎. 三氧化二砷选择性诱导人肝癌细胞凋亡及相关基因的实验研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 367-379.
- [8] 王纪渊, 丁国善. 三氧化二砷治疗肝癌的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(1): 102-105.
- [9] 邱从坤, 陈国硕, 王忠富, 周志鹏, 汤日杰. 三氧化二砷治疗肝癌的研究进展[J]. 中华介入放射学电子杂志. 2015, 3(1): 52-55.
- [10] 张靖宇, 刘宝刚. 三氧化二砷在抗肝癌中的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2008, 22(2): 192-194.
- [11] Alarifi, S., Ali, D., Alkahtani, S., Siddiqui, M.A. and Ali, B.A. (2013) Arsenic Trioxide-Mediated Oxidative Stress and Genotoxicity in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *OncoTargets and therapy*, **6**, 75-84. <https://doi.org/10.2147/OTT.S38227>
- [12] Liu, B., Pan, S., Dong, X., Qiao, H., Jiang, H., Krissansen, G.W. and Sun, X. (2006) Opposing Effects of Arsenic Trioxide on Hepatocellular Carcinomas in Mice. *Cancer Science*, **97**, 675-681.

<https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2006.00230.x>

- [13] 李海燕, 曹励民, 王娟. 三氧化二砷对人肝癌 SMMC-7721 细胞增殖、迁移及侵袭能力的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(11): 2572-2574.
- [14] 金洲祥, 王向昱. 三氧化二砷联合 5-氟尿嘧啶对小鼠肝癌 H<sub>22</sub> 细胞株的抑制作用[J]. 温州医学院学报, 2013, 43(10): 655-659.
- [15] 刘玉. As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合 AZT 抗 HepG2 细胞的协同作用研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2015.
- [16] 嵇静. 三氧化二砷与顺铂联用对肝癌 HepG2 细胞的作用[J]. 临床医药实践, 2009, 18(13): 331-333.
- [17] Sadaf, N., Kumar, N., Ali, M., Ali, V., Bimal, S. and Haque, R. (2018) Arsenic Trioxide Induces Apoptosis and Inhibits the Growth of Human Liver Cancer Cells. *Life Sciences*, **205**, 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.05.006>
- [18] Zhao, W., Hu, Y.N., Jiang, X.J., Chen, C.Z. and Zhang, Z.Z. (2014) The Apoptotic Mechanism of Hepatocellular Carcinoma Cell Line (HepG2) Induced by Arsenic Trioxide. *Journal of Sichuan University Medical Science Edition*, **45**, 739-743.
- [19] 于浩, 姜洪磊, 许东, 梁健. 三氧化二砷对不同肝癌细胞系凋亡的影响[J]. 生物医学工程与临床, 2016, 20(1): 83-86.
- [20] Wang, L., Min, Z., Wang, X., Hu, M., Song, D., Ren, Z., Cheng, Y. and Wang, Y. (2018) Arsenic Trioxide and Sorafenib Combination Therapy for Human Hepatocellular Carcinoma Functions via up-Regulation of TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand. *Oncology Letters*, **16**, 3341-3350. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8981>
- [21] 段建华, 陈鉴, 钱燕敏, 马良. 三氧化二砷对肝癌细胞表达 PTTG1 和 VEGF 的影响及其意义[J]. 国际消化病杂志, 2012, 32(2): 114-117.
- [22] 宋海林, 王雪雯, 段晶晶, 周明, 杨莉. 三氧化二砷对肝癌 HepG2 细胞形成血管生成拟态的影响及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2014, 40(4): 715-719+914.
- [23] 高明, 褚成静, 王雪雯. 不同浓度三氧化二砷对肝癌细胞生长及血管内皮生长因子表达的影响[J]. 农垦医学, 2008, 30(1): 7-9.
- [24] 屈凤莲, 郝学志, 秦叔逵, 刘基巍, 隋广杰, 陈强, 屈涛, 张和平, 孙燕. 亚砷酸注射液治疗原发性肝癌的 II 期多中心临床研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(9): 697-701.
- [25] 郭换珍, 赵直光, 唐中权, 安纪红, 孟江涛, 倪文. 三氧化二砷治疗晚期原发性肝癌的临床观察[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6(1): 5-7.
- [26] 颜庆余, 南永红, 张建莹. 原发性肝癌应用三氧化二砷治疗的临床研究[J]. 吉林医学, 2009, 30(6): 491-492.
- [27] Lu, W., Yang, C., Du, P., Zhang, J.L. and Zhang, J.C. (2017) Effects of Arsenic Trioxide on the Expression of Ezrin in Hepatocellular Carcinoma. *Medicine*, **96**, e7602.
- [28] Liu, B., Huang, J.W., Li, Y., Hu, B.S., He, X., Zhao, W., Zheng, Y.B. and Lu, L.G. (2015) Arsenic Trioxide Transarterial Chemoembolization with and without Additional Intravenous Administration of Arsenic Trioxide in Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Lung Metastasis: A Single-Blind, Randomized Trial. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **141**, 1103-1108. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1866-1>
- [29] 陈宝玲, 饶荣生. 三氧化二砷治疗原发性肝癌的临床及实验研究进展[J]. 实用癌症杂志, 2008, 23(2): 218-220.
- [30] 解皓, 李海涛, 吴文娟, 刘保良. 三氧化二砷治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 河北医药, 2006, 28(3): 219-220.
- [31] 肖鹏, 梅家转, 李瑞君, 白桦, 栗敏, 刘桂举. 三氧化二砷联合经导管动脉化疗栓塞术治疗晚期原发性肝癌的疗效及安全性[J]. 肿瘤基础与临床, 2017, 30(5): 398-400.
- [32] 于翔, 李刚, 顾露, 谢坪. 三氧化二砷经导管肝动脉化疗栓塞介入治疗中晚期原发性肝癌临床疗效及安全性观察[J]. 实用医院临床杂志, 2017, 14(2): 49-52.
- [33] Wang, H., Liu, Y., Wang, X., Liu, D., Sun, Z., Wang, C., Jin, G., Zhang, B. and Yu, S. (2015) Randomized Clinical Control Study of Locoregional Therapy Combined with Arsenic Trioxide for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer*, **121**, 2917-2925. <https://doi.org/10.1002/cncr.29456>
- [34] 张新保, 谢建功, 于永忠, 王向日, 徐雨佳, 张和平, 陈莉娟. As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 经肝动脉介入栓塞治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 当代医学, 2010, 16(34): 112-113+132.
- [35] 汤日杰, 崔书钟, 谭志明, 王俊, 唐云强, 王家康. 化疗栓塞结合 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 局部连续灌注治疗肝癌 30 例临床观察[J]. 中医药导报, 2007, 13(8): 14-15.
- [36] 胡琴, 韦永明, 管睿, 宛新安, 王银华, 胡俊. TACE 联合三氧化二砷治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(11): 2679-2681.

- [37] Hu, H.T., Yao, Q.J., Meng, Y.L., Li, H.L., Zhang, H., Luo, J.P., Guo, C.Y. and Geng, X. (2017) Arsenic Trioxide Intravenous Infusion Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Pulmonary Metastasis: Long-Term Outcome Analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **32**, 295-300. <https://doi.org/10.1111/jgh.13529>
- [38] Lv, X.H., Wang, C.H. and Xie, Y. (2017) Arsenic Trioxide Combined with Transarterial Chemoembolization for Primary Liver Cancer: A Meta-Analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **32**, 1540-1547. <https://doi.org/10.1111/jgh.13789>
- [39] Song, P., Hai, Y., Ma, W., Zhao, L., Wang, X., Xie, Q., Li, Y., Wu, Z. and Li, H. (2018) Arsenic Trioxide Combined with Transarterial Chemoembolization for Unresectable Primary Hepatic Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **97**, e0613. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010613>
- [40] 欧东, 陈奕霖, 付斯瑜, 罗德红, 屈天银, 李曾. 三氧化二砷联合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌疗效的 Meta 分析 [J]. 介入放射学杂志, 2018, 27(6): 523-529.
- [41] 郑子瑞, 王晓辉, 王晓娟. As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 联合 FuDR、CAP、THP 介入治疗中晚期肝癌的疗效对比及意义[J]. 肝脏, 2017, 22(4): 342-344.
- [42] 唐鑫, 刘玉宇, 敬方园, 李玉伟. 洛铂联合三氧化二砷 TACE 治疗老年原发性肝癌的临床疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26(12): 1136-1139.
- [43] Yu, G., Chen, X., Chen, S., Ye, W., Hou, K. and Liang, M. (2015) Arsenic Trioxide Reduces Chemo-Resistance to 5-Fluorouracil and Cisplatin in HBx-HepG2 Cells via Complex Mechanisms. *Cancer Cell International*, **15**, 116. <https://doi.org/10.1186/s12935-015-0269-y>