

综 述

中医药介入疗法在恶性肿瘤治疗中的应用

张闯光* 耿 坚* 丁乃时*

主题词 肿瘤/中西医结合疗法 灌注,局部

动脉灌注化疗可以大大提高肿瘤内的药物浓度,较全身化疗疗效明显提高,副作用少。它已得到广泛的认同^[1,2]。但中晚期恶性肿瘤患者的一般情况较差,因此在进行介入化疗栓塞时使用高效低毒的抗癌药物及介入前后的辅助治疗是提高疗效、改善预后的一个重要方面。发掘并以介入的方法应用某些有抗癌作用的中药以及中医药在恶性肿瘤介入治疗中的辅助作用一直受到重视。

1 中药介入抗癌化疗

羟基喜树碱是从我国特有的珙桐科植物喜树中提取的生物碱。现在多用于治疗肿瘤、白血病、牛皮癣等疾病。1986年 Hsling 等揭示了该类物质能选择性地抑制脱氧核糖核酸(DNA)拓扑异构酶 I(Topo I),干扰肿瘤细胞 DNA 的复制,从而抑制肿瘤细胞的生长。它与目前其他常用的抗癌药无交叉耐药性。我国在 1978 年已报道 10-羟基喜树碱静脉用药对原发性肝癌有明显疗效,且副作用低。叶小卫等^[3]在常规介入化疗的基础上,加用该药行肝动脉内直接灌注,有效率为 66.7%,疗效进一步提高。其有效的可能机制为:(1)肝动脉内给药提高了肝脏局部的药物浓度;(2)在肝动脉化疗栓塞的基础上加用该药有助于配合其化疗药在不同作用机制上实施对已缺血肿瘤细胞多环节的攻击,从而起协同作用,提高疗效。而该药以每次 10~20mg 用量与化疗药合用未发生明显毒副反应,使用安全。

陈坚等^[4]在 B 超引导下经皮肝穿刺,研究肝癌肿块内直接注入去甲斑蝥素-泊洛沙姆 407 缓释制剂的可行性,25 例原发性肝癌者治疗 1~4 次,治疗过程中除有发热及血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)一过性增高外,外周血常规、肾功能、血脂均无明显变化。作者认为去甲斑蝥素-泊洛沙姆 407 局部注射治疗肝癌是安全可行的。于志坚等^[5]经肝动脉给羟基喜树碱、斑蝥素联合顺氯氨铂和碘油混合剂,有效率为 54.2%,优于单纯化疗药介入治疗,但发热、腹痛、呕吐等副作用较后者重且持续时间较长。

沈建华等^[6]用中药消癌平针剂经肝动脉灌注治疗 42 例晚期肝癌患者,治疗后肿瘤有所缩小,血清甲种胎儿球蛋白(AFP)有显著下降,提示消癌平有杀伤肝癌细胞作用。治疗后患者临床症状、体征均有改善,生活质量有明显提高,无明显毒副作用,无肝肾功能损伤,尤其适用于晚期肝癌患者。

2 油性中药制剂的动脉化疗栓塞

鸦胆子油、莪术油等油性中药制剂具有良好的载药和血管内滞留栓塞作用。冯广森等^[7]通过对动物肾动脉栓塞研究证明鸦胆子油对小血管有良好的栓塞作用,能引起明显的组织梗死,肾动脉内广泛血栓形成,推测鸦胆子油是通过激活凝血系统而起栓塞作用,油剂本身也有一定栓塞作用。刘炳环等^[8]用精制浓缩的莪术油作载体加化疗药治疗肝癌,疗效显著高于单纯化疗药灌注,提示莪术油可代替碘油作为末梢载药栓塞剂。已有许多实验研究和临床应用报告证实,鸦胆子油中的油酸和莪术油中的莪术醇、 β -榄香烯等为有效的抗癌成分^[9,10],且局部供血动脉给药可使上述有效抗癌成分通过油性基质,长期而缓慢地直接作用于肿瘤,显著增加其抗癌作用^[11]。低毒是油性中药制剂的另一主要特点,不但不产生骨髓抑制,而且有增强免疫、抗炎作用,使外周白细胞总数升高,骨髓增生活跃^[12],对肝功能有明显的改善作用^[13]。

3 中药粉粒或胶质制剂的动脉栓塞

目前用于动脉栓塞的中药粉粒或胶质制剂是白及粉粒或白及胶。中药白及的有效成分是粘液质,一种由 4 分子甘露糖和 1 分子葡萄糖聚合而成的葡配甘露聚糖,具有抗炎、抗肿瘤、促凝血作用。郑传胜等^[14,15]首先将白及制成作为中央型血管栓塞剂的白及粉粒和末梢型血管栓塞剂的白及粉粒和末梢型血管栓塞剂的白及胶,通过研究发现其有良好的血液和组织相容性,无致热原和毒副作用;而且可被降解吸收,允许进行重复栓塞治疗,加上与水溶性抗癌药相溶性好,混合后不出现分层和悬浮现象,所以可作为水溶性抗癌药载体,在肿瘤局部起缓释的“药泵”作用。

发为血之余。作为自体蛋白的体毛组织相容性好,取材、制作及消毒方便,不增加经济负担。经过实验和临床应用研究,许成平等^[16,17]认为直径 70~100 μ m 的自体毛发颗粒大小适中,能顺利通过导管,到达并停留在与其相应口径的末梢小动脉中,永久阻断肿瘤末梢血供,同时可将水溶性造影剂限制在栓塞区 4 天以上,故推测体毛颗粒也能使抗癌药在栓塞区停留较长时间,起缓释作用。

4 含中药微囊微球的应用

药物微囊微球可在靶动脉的局部定位缓释,使局部保持较高的浓度。1992 年胡自伦等^[18]采用明胶与阿拉伯胶制成鸦胆子油微囊肾动脉栓塞的动物实验研究,病理检查结果表明鸦胆子油微囊有良好的动脉栓塞化疗作用;应用于 4 例肾癌病人也取得了良好效果。范健等^[19]用乳化聚合法制备华蟾酥精微球,华蟾酥除有抗癌作用外,还具有强心利尿、抗炎镇痛升高白细胞和提高机体免疫功能等作用。董生等^[20,21]对羟基喜树碱微球

* 上海中医药大学曙光医院放射科,上海市普安路 185 号 (200021)

收稿日期:2000-07-25;修回日期:2000-10-25

进行了一系列动物实验研究,发现栓塞正常犬肝动脉后 30 天复查未见侧支循环形成;治疗大鼠移植性肝癌模型,可使肿瘤细胞坏死更加广泛彻底,肿瘤生长受到显著抑制,显著延长动物的生存时间。中药微囊微球目前主要在动物实验阶段,临床疗效还有待进一步研究验证。

5 中医药在恶性肿瘤介入治疗中的辅助作用

5.1 调节免疫功能、提高疗效:经动脉化疗栓塞(TACE)可明显提高恶性肿瘤的保守治疗效果,但作为一种不能达到根治的姑息疗法,就始终存在着怎样进一步提高疗效的问题。单一的中医药疗法治疗恶性肿瘤也存在疗效较低的问题,中医药辅助 TACE 可望增强疗效。章永红等^[22]用补肝软坚汤结合肝动脉插管化疗治疗原发性肝癌 240 例,结果其肿瘤近期缓解率、生存质量、生存期疗效均显著好于单纯中药治疗组和单纯化疗组。王炳胜等^[23]用中药益气、活血、散结法配合介入化疗治疗晚期非小细胞肺癌,结果发现益气、活血、散结分时限给药能减少 6 个月的转移率,提高机体免疫力,延长中位生存期及远期生存率。用于配合介入治疗的中药还有参三金粉、肝复乐、参莲胶囊、寿尔康胶囊等,均取得较好的疗效。

5.2 减轻介入治疗毒性、提高生活质量:中医药辅助治疗可减轻介入治疗所致肝损害和毒副作用。介入治疗尤其是肝动脉介入治疗的肝损害发生率较高,不同程度地影响介入治疗的进行。目前尚无一种西药能有效地拮抗这种化疗药和栓塞剂引起的肝损伤和加重肝硬化的毒副作用。陈闯等^[24]用茵陈蒿汤加味治疗肝动脉插管化疗所致肝损害,肝功能恢复快,疗效显著好于对照组,疗程显著短于对照组。现代药理研究表明,茵陈蒿汤能降低小白鼠四氯化碳中毒性肝炎的死亡率,对兔有促进肝细胞再生作用。易成等^[25]研究发现肝癌患者在行肝动脉化疗栓塞治疗时,配合长期服用健脾理气中药可在一定程度上减轻介入治疗所致的慢性肝功能损害。

5.3 改善介入治疗产生的症状:恶性肿瘤的介入治疗后疼痛、发热、呕吐及呃逆是较常见的副反应。林仰光^[26]观察了赤芍甘草煎剂抗肝癌肝动脉化疗栓塞术后疼痛的疗效,治疗组 TACE 后疼痛消失的时间显著短于对照组。现代医学认为,赤芍具有改善血液循环、解痉、镇痛、镇静、抗惊厥等作用,而甘草的甲醇提取成分与芍药甙有协同作用能增强其解痉、镇痛作用。林钧华等^[27]以健脾理气中药结合西药治疗肝癌介入栓塞后综合征,在减轻肝癌介入栓塞后发热、腹痛、恶心呕吐程度方面优于单纯西药组。黄金平等^[28]用中药枢呕汤抗介入呕吐,其呕吐的发生率和程度均明显低于西药对照组。用中药配合针灸治疗化疗引起的呕吐、穴位注射治疗肝癌介入术后呃逆均取得较好疗效^[29,30]。

根据中医理论,恶性肿瘤是正气虚衰,邪毒、痰湿、瘀血在人体内蕴伏积聚的结果。治疗上以扶正攻邪为总则。在组方时扶正祛邪可同时兼顾、互有偏重,也可根据患者的体质、病程,先攻后补或先补后攻。抗癌中药多为攻邪之品,或清热解毒,或活血化痰,或祛痰化湿,或软坚散结。许多中药如斑蝥素、华蟾素、鸦胆子油、白及、半枝莲、葫芦素、大蒜素、紫花地丁、白花蛇舌草等都有抗癌作用,而且低毒,甚至有提高机体免疫力、保肝

益肾的功效,即既有祛邪之功,又有扶正之效。研究这类中草药的有效成分、制成适当的剂型、选择合适的给药途径,如介入用药,可提高疗效,减小副作用,祛邪而伤正不甚。采用中西医结合方法,对恶性肿瘤的治疗将有明显的优越性和广阔的发展前景。中医药辅助介入疗法治疗恶性肿瘤攻补结合,充分发挥了各自的优势,从而达到祛邪扶正,增效减毒,改善症状,提高生活质量,延长生命之目的。

参考文献

- 1 贾雨辰,王振堂,田建明,等.肝癌介入治疗的回顾与体会.中国医学影像学杂志,1997,5(2):102-103.
- 2 Chung JW, Park JH, Han JK, et al. Hepatocellular carcinoma and portal vein invasion: results of treatment with transcatheter oily chemoembolization. Am J Roentgenol, 1995, 165(2): 315-321.
- 3 叶小卫,周岱翰,王芳军,等.羟基喜树碱在肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌中的应用.新中医,1999,31(6):31.
- 4 陈坚,陈哲,高晓峰,等.去甲斑蝥素-泊洛沙姆 407 缓释制剂局部注射的毒副反应观察.安徽中医学院学报,1999,18(3):11-13.
- 5 于志坚,孟宪镛,徐克成,等.羟基喜树碱、斑蝥素联合顺铂经肝动脉栓塞治疗原发性肝癌 48 例.中国中西医结合杂志,1993,13(6):327.
- 6 沈建华,范忠泽,王之,等.中药消癌平针剂经肝动脉介入治疗晚期肝癌的近期疗效分析.实用肿瘤学杂志,1998,12(1):28-30.
- 7 冯广森,马文章,张美凤,等.鸦胆子油(中药抗癌剂)动脉栓塞的实验研究.中华放射学杂志,1992,26:309-310.
- 8 刘炳环,张士德,曹振远.中药莪术油介入治疗肝癌的实验研究和临床疗效的初步报告.97 全国介入放射学年会论文汇编,1997:245.
- 9 许洪霞.温莪术抗肿瘤的研究.沈阳药学院学报,1978,10:20.
- 10 苏守元.抗癌中药新剂型:鸦胆子油静脉乳剂的基础研究和临床应用.实用肿瘤杂志,1991,4:200.
- 11 韩铭钧,任克,赵仲春,等.油性中药抗癌剂 OCC 肝动脉栓塞治疗肝癌 84 例 3 年随访报告.临床放射学杂志,1998,17(2):112-114.
- 12 曾晓华,王颂章,黄其鏊.肝动脉内灌注中药鸦胆子油的动物实验研究和治疗原发性肝癌的临床应用.临床医学影像杂志,1994,5(3):145.
- 13 程剑华,刘伟胜,吴万银,等.中药莪术油肝动脉灌注治疗原发性肝癌的临床研究.中医杂志,1999,40(1):25-26.
- 14 郑传胜,冯敢生,周汝明,等.中药白及的新用途——栓塞肝动脉治疗肝癌.中华肿瘤杂志,1996,18:305-307.
- 15 郑传胜,冯敢生,张彦舫.中药白及胶作为血管栓塞剂的实验研究.中华放射学杂志,1998,32(3):188-191.
- 16 许成平,周良,汪云祥,等.自体毛发动脉栓塞的实验研究及临床初步应用.中国肿瘤临床,1998,25(1):29.
- 17 王建新,黄成,杨峻峰,等.区域性灌注体毛药液治疗老年肝癌 38 例报道.实用老年医学,1998,12(6):262-264.
- 18 胡自伦,李树新.中药鸦胆子油微囊动脉栓塞的实验研究与临床应用.中华放射学杂志,1992,26(4):265-257.
- 19 范健,黄魁魁,伍福乐,等.华蟾酥精微球肝动脉栓塞的实验研究.癌症,1995,14(6):434.
- 20 董生,肖湘生,陈庆华,等.羟基喜树碱明胶微球肝动脉化疗栓塞治

(下转第 685 页)

收,血清中的成分可能接近于药物在人体内起效的有效成分和水平,这弥补了中药生药所含的大量无效成分对培养组织、细胞的非特异性影响^[14]。本实验结果表明血清对鸡胚 CAM 无特异性刺激作用。

本实验采用鸡胚 CAM 模型研究了补肾生血药的血管生成活性,结果表明,血清对鸡胚 CAM 的血管有一定促进增生作用,这可能与血清中的活性成分有关。但补肾生血中药,尤其是大剂量,可促进鸡胚绒毛尿囊膜模型的血管的明显增加,并且以细小血管增生为主,符合新生血管化的特征,效用优于血清对照组。表明服用补肾生血中药后,血清中促进血管生成的活性物质增加,其具体物质有待探讨。同时,给药组可观察到粗大血管向药物作用局部的辐辏。可见,补肾生血中药可以促进血管生成活性或具备血管生成活性样的作用。

本实验采用了计算机图像处理系统——Imagine—Pro Plus 软件(IPP 软件)分析实验结果,比较解剖镜下计数与计算机处理的数据,发现两组结果基本一致,但药物刺激后,CAM 上的血管多是围绕载体盘周围的弥漫状增加,图像处理系统可测量视野内血管总面积及血管的密度值,更能全面地反映 CAM 膜上血管增减的变化,并且可以避免人为计数中的主观因素干扰。所以,计算机图像处理系统是形态学计量的最佳选择。

中医关于血脉的生成起源的论述较少。《难经·八难》云:“诸十二经脉者,皆系于生气之原,所谓生气之原者,谓十二经之根本也,谓肾间动气也。此五脏六腑之本,十二经脉之根本,呼吸之门,三焦之源”^[15]。《图注八十一难经辨真》说:“经乃脉所由之真路也,脉者,资使于肾间动气,资生于胃中谷气,贯出于十二经中”。从以上的记载可见,脉的生成始于先天之本——肾中之精气,并受到后天之本——脾化生水谷精微的濡养。本实验发现补肾生血中药的含药血清有促进鸡胚 CAM 模型中血管生成的作用,本方作为滋补肾阴

的代表方剂,此结果提示肾生髓与血脉生成的关系有其客观的物质基础,补肾可能促进血脉的化生。

参考文献

- 1 Lewis BS, Flugelman MY, Weisz A, et al. Angiogenesis by gene therapy; a new horizon for myocardial revascularization. Cardiovasc Res. 1997, 35(3): 490—497.
- 2 Gimbrone MA Jr, Cotran RS, Leapman SB, et al. Tumor growth neovascularization; an experimental model using rabbit cornea. J Natl Cancer Inst. 1974, 52(2): 413—427.
- 3 Schreiber AB, Winkler ME, Derynck R, et al. Transforming growth factor — alpha; a more potent angiogenic mediator than epidermal growth factor. Science, 1986, 232(4755): 1250—1253.
- 4 周磊, 王翰章, 王模英, 等. 颊粘膜癌变过程中血管生成与细胞增殖的关系. 中华口腔医学杂志, 1994, 29(7): 210—213.
- 5 Barnhill RL, Ryan TJ. Biochemical modulation of angiogenesis in the chorioallantoic membrane of the chick embryo. J Invest Dermatol, 1983, 81(6): 485—488.
- 6 吴志奎, 危巍, 何忠效等. 肾生髓理论分子基础的研究. 中医杂志, 1996, 37(2): 109—110.
- 7 Peek MJ, Norman TM, Morgan C, et al. The chick chorioallantoic membrane assay: an improved technique for the study of angiogenic activity. Exp Pathol, 1988, 34(1): 35—40.
- 8 曾南, 杨奎, 沈映君. 雪莲虫草精对 NK 细胞活性和 IL-2 活性的影响. 中药药理和临床, 1995, 11(2): 36—37.
- 9 Nguyen M, Shing Y, Folkman J. Quantitation of angiogenesis and antiangiogenesis in the chick embryo chorioallantoic membrane. Microvasc Res, 1994, 47(1): 31—40.
- 10 Defouw DO, Rizzo VJ, Steinfeld R, et al. Mapping of the microcirculation in the chick chorioallantoic membrane during normal angiogenesis. Microvasc Res, 1989, 38(2): 136—147.
- 11 姜志刚, 鄂征. 不同肿瘤组织和细胞促血管生成活性的研究. 中华肿瘤杂志, 1989, 11(3): 165—167.
- 12 王庆民. 家禽孵化与雏禽雌雄鉴别. 北京: 金盾出版社, 1990: 29.
- 13 Auerbach R, Kubai L, Knighton D, et al. A simple procedure for the long-term cultivation of chicken embryos. Dev Biol, 1974, 41(2): 391—394.
- 14 崔晓兰, 贺玉琢, 高英杰, 等. 中药药理研究的新思路——中药血清药理学. 中国中医药科技, 1997, 4(4): 239—240.
- 15 南京中医学院校释. 难经注释. 北京: 人民卫生出版社, 1979: 17.

(上接第 695 页)

- 疗肝肿瘤的实验研究. 实用放射学杂志, 1989, 14(2): 67—70.
- 21 董生, 肖湘生, 陈庆华, 等. 肝动脉注入羟基喜树碱明胶微球对大鼠移植性肝癌的疗效研究. 中华放射学杂志, 1996, 30(1): 45—48.
- 22 章永红, 金树文. 补肝软坚汤抗癌增效作用的临床观察. 湖北中医杂志, 1998, 20(1): 21—22.
- 23 王炳胜, 刘秀芳, 付显成, 等. 益气活血散结加介入化疗治疗晚期非小细胞肺癌. 中国中西医结合外科杂志, 1999, 5(4): 203—206.
- 24 陈闯, 张作军. 茵陈蒿汤加味治疗肝动脉插管化疗所致肝损害的对照观察. 中医药研究, 1998, 14(2): 19—20.
- 25 易成, 叶剑飞, 吴万垠. 中药减轻肝癌介入治疗所致的慢性肝功能

- 损害的临床研究. 中药药理与临床, 1998, 14(3): 39—40.
- 26 林仰光. 赤芍甘草煎剂抗肝癌肝动脉化疗栓塞术后疼痛的观察. 中西医结合实用临床急救, 1998, 5(10): 442—444.
- 27 林钧华, 倪惠芳, 李国安, 等. 中西医结合治疗肝癌介入栓塞后综合征. 上海中医药杂志, 1995, (10): 16.
- 28 黄金平, 张建魁. 中药枢呕汤抗介入呕吐的临床观察. 实用中西医结合杂志, 1998, 11(8): 690.
- 29 陈群雄. 针灸中药治疗介入后呕吐 60 例观察. 新中医, 1998, 30(7): 20—21.
- 30 张辉, 高文斌. 穴位注射治疗肝癌介入术后呃逆观察. 实用中医药杂志, 2000, 16(1): 34.