

综 述

中药经肝动脉介入治疗原发性肝癌的现状、存在问题及前景

凌昌全* 李 琦*

主题词 癌,肝细胞/中医药疗法 灌注,局部

经肝动脉介入治疗被认为是不能手术切除的原发性肝癌首选疗法,其方法简便,疗效确切。自林贵等^[1]于 1984 年在国内首次开展肝动脉栓塞化疗(TACE)以来,经肝动脉介入治疗肝癌被广泛用于临床。TACE 近期疗效显著,但远期疗效并不理想,5 年生存率仅在 10% 左右^[2]。我国约 85% 的肝癌合并肝硬化^[3],临床上常受到化疗栓塞术前肝功能较差,术后肝功能损害的限制,化疗栓塞后,常出现肝功能 Child 降级^[4]。青木达哉等^[5]认为 TACE 可导致 33.3% 的患者出现骨髓抑制,20.3% 的患者引起肝功能损害;陈晓明等^[6]报道 TACE 术后,原无肝硬化肝癌患者,71.2% 出现肝硬化,原有肝硬化的患者,69.2% 的肝硬化加重;Liou^[7]等认为由于 TACE 术后机体免疫力下降,有增加肺转移的机会。因此,为提高肝癌的介入治疗效果,研制高效低毒的介入制剂,尤其是将中药有效成分或复方应用于肝癌介入治疗的研究越来越引起重视。现就研究概况、存在的问题及前景综述如下。

1 研究现状

中药经肝动脉灌注治疗肝癌的研究:中药经肝动脉灌注主要有单纯中药灌注和与化疗药物联合灌注两种方式,可以克服全身给药在局部难以达到有效浓度的缺陷。彭正顺等^[8]对 20 例插管化疗后病情恶化的晚期肝癌患者,用复方丹参注射液肝动脉灌注,同时配合中药口服治疗,总有效率为 65%。0.5 年、1 年、2 年生存率分别为 85%、35%、10%,优于单纯中药口服组。范中泽^[9]运用乌骨藤注射液经肝动脉灌注治疗晚期肝癌,取得了较好的疗效,且无明显的肝功能损害。周建芳等^[10]用华蟾素加化疗药经肝动脉灌注治疗原发性肝癌 38 例,与单纯化疗药灌注对照,结果治疗组在症状改善,肝功恢复等方面明显优于单纯化疗组。邓有峰等^[11]采用复方丹参注射液和化疗药行肝动脉灌注治疗恶性肿瘤 47 例,其中肝癌总缓解率为 73.8%。因此,认为中药联合化疗药灌注优于单纯化疗药灌注。任生等^[12]报道采用中药“鸡尾酒疗法”介入治疗肝癌,即先用几种化疗药混合灌注,再灌注中药“癌灵 1 号”和“青龙衣”,最后加莪术油和白及粉栓塞。治疗 26 例,与常规化疗栓塞比较,在缩小瘤体,调整免疫力等方面明显优于化疗栓塞组。中药肝动脉灌注对肝

功能较差,不适宜化疗栓塞的患者,不失为一种有效的治疗方法,若与化疗药配合灌注则有明显的减毒增效作用。

白及经肝动脉栓塞治疗肝癌的研究:20 世纪 80 年代冯敢生^[13]在国内首次通过动物证实中药白及粉有良好的血管栓塞作用,90 年代中期将白及用于肝动脉栓塞治疗肝癌^[14,15]并与明胶海绵对照,结果表明,白及粉具有较强的栓塞作用,侧枝循环形成均在 6 个月以上,介入治疗间隔时间长,肿瘤坏死率、缩小率以及 1、2、3 年生存率均优于明胶海绵。李保杰等^[16]用白及粉与明胶海绵对照,经肝动脉栓塞治疗原发性肝癌,也得出了同样的结论。近年来,冯敢生又从白及中提取白及胶,并证实是一种理想的中效外周血管栓塞剂,能栓塞 200~400 μ m 以下的血管,副作用较白及粉明显减轻,栓塞作用优于碘油,且较碘油有更好的缓释作用,副反应轻^[17]。其栓塞机理为白及胶系粘滞性胶状物,机械性阻塞小血管,损伤血管内膜;促进局部红细胞凝集,缩短凝血时间,促使继发性血栓形成。

油性中药经肝动脉介入治疗肝癌的研究:近年来,部分油性中药被认为具有抗癌、栓塞双重作用,应用于肝癌的介入治疗,其中以莪术油的应用最为广泛。曾晓华^[18]将中药鸡胆子油制剂与碘化油混合后乳化,通过股动脉插管至肝总动脉,注入 15 只犬肝内。病理结果显示,鸡胆子油对正常犬肝组织有一定的损伤作用,外周血白细胞总数升高、骨髓增生活跃,无其它组织器官结构破坏和功能损害。对 13 例原发性肝癌患者进行 1~4 次肝动脉灌注治疗,结果表明鸡胆子油对肝肿瘤有强烈的杀灭作用,用药后所有患者临床症状短时间即明显缓解或消失,未见全身毒副反应。朱良志等^[19]采用鸡胆子乳乳化碘油与单纯碘油分别作为化疗药载体,对 38 例原发性肝癌患者进行 80 多次的临床对照研究,结果 3 年生存期治疗组为 12%,对照组为 0。表明鸡胆子乳是一种良好的多功能介入药物载体,使用方便、经济、副作用少。肖立森^[20]报道用中药莪术的主要成分榄香烯经肝动脉治疗 71 例原发性肝癌,近期有效率 56.3%,与单用阿霉素(ADM)、丝裂霉素(MMC)、顺铂(DDP)介入化疗栓塞比较,疗效优,且毒副作用低。韩铭均等^[21]用莪术油、鸡胆子油、碘油制成复方莪术油,经肝动脉栓塞治疗 84 例原发性肝癌,无一例引起肝功能恶化和骨髓抑制,部分患者治疗后肝功能明显改善,肿瘤平均缩小率为 39.2%,1、2、3 年生存率分别为 80%、43.4% 和 24%,超过或接近国内外报道的最好水平。油性中药抗癌剂如鸡胆子油、莪术油等的特点,是同时具有载药、滞留、栓塞、抗癌和免疫增强作用。^[22~24]

中药微球经肝动脉介入治疗肝癌的研究:药物微球是近年

* 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院中医科,上海市杨浦区长海路 174 号(200433)

收稿日期:2001-05-11

来研制的一种新剂型,系将药物包埋在基质中,这种基质选择性进入肝癌的末梢血管后,在发挥栓塞作用的同时又持续的释放药物,继续起到靶向抗癌作用,能显著降低系统毒性,具有控释、末梢栓塞、靶向的多重功效^[25]。20世纪80年代初,Kato^[26]首次应用丝裂霉素微球治疗肝癌,取得良好的栓塞化疗效果。目前,抗癌药物微球在部分国家已广泛应用于临床。传统的TACE使用明胶海绵仅能栓塞至肝动脉的2~3级分枝,侧枝循环容易形成。微球能栓塞至肝窦前小动脉水平,侧枝循环不易形成。郝楠馨等^[27]通过对63例原发性肝癌的介入治疗,证实药物微球具有抗癌效果好,使用方便,用量小,末梢栓塞作用强等优点,栓塞后对抑制肿瘤血管侧枝循环的建立优于明胶海绵和碘油。抗癌中药微球在具有化疗药物微球特征的基础上,还具有毒性较小的优势。范健等^[28]用乳剂聚合法制备华蟾素微球,经大鼠实验证实药物可在肝内定位缓释,使局部保持较高的浓度。黎维勇^[29]在白及胶研究的基础上首次制备出白及微球,体内外实验证实其血液相容性好,选择性栓塞作用强,栓塞时间长等优点。董生等^[30]经肝动脉注入羟基喜碱微球(OPT-ms)观察对大鼠移植性肝癌的疗效,结果药物微球组与单纯羟基喜碱组、空白微球组比较,肿瘤坏死更彻底,更广泛,且生存期明显延长。在动物实验的基础上,又观察了OPT-ms经肝动脉灌注治疗的26例原发性肝癌的疗效^[31],平均治疗2.6次,瘤体缩小50%以上者占46.6%,93.3%的病人甲胎蛋白(AFP)下降在50%以上,生活质量提高,生存期明显延长,副作用仅为一过性。提示OPT-ms是一种良好的末梢栓塞剂。吴万垠等^[32]最近也报道经肝动脉灌注莪术油微球的疗效优于莪术油及空白微球。抗癌中药微球的研究尚处于探索阶段,未见正式应用于临床的报道,其疗效有待于进一步证实。

2 存在的问题

中药介入治疗肝癌的研究,经过10余年的探索,取得一些成绩,但尚处于起步阶段,存在的问题有以下几方面。

治疗方案缺乏规范:如上所述,目前用于经肝动脉介入治疗肝癌的药物较多,方法也不少,无论是复方或单体,在治疗剂量、治疗次数、治疗间隔时间及剂型等方面,各自报道都不相同,经验成分较多,统一规范较少,随意性较大,在一定程度上限制了中药介入治疗肝癌的疗效发挥。

药物选择缺乏依据:不同的抗癌药物其抗癌机理并不完全一致,不同病理类型的肝癌细胞对药物的敏感性也不一样。但目前经肝动脉介入治疗肝癌选用中药时很少考虑肿瘤细胞增殖动力学、药代动力学和药物敏感等问题,缺乏科学性,这也是影响中药介入治疗肝癌疗效的一个重要方面。

疗效比较缺乏标准:疗效分析既没有按西医的病理分型、肿瘤大小和临床分期进行分类统计,也没有按中医的证型进行归纳;实验研究的内容、标准因地因人而异;临床研究回顾性多,前瞻性少,病例数也少,观察指标多为近期疗效,远期生存率观察的较少等等。由于缺乏统一的疗效,很难反应我国中药介入治疗肝癌的实际水平。

机理研究缺乏深度:有关中药介入治疗肝癌的研究报道已经不少,有单体,有复方,有单独中药灌注,有用栓塞剂亦有不

同栓塞剂的,但作用机理研究较少,如中药灌注后在肝内停留时间,局部药物浓度,对肝癌细胞的主要作用环节等等,尚未明确,中药灌注与化疗药物灌注相比是否有优越性,中药与栓塞剂同时应用,其抗肿瘤作用是来自中药本身,还是栓塞剂等等,尚未认真研究过。

抗癌中药微球的研究有待进一步深化:中药微球虽具有多重功效,有望解决部分中药栓塞效果不理想,局部浓度低的问题,但尚未正式应用于临床,如何建立一个兼有缓释、栓塞效果并能用于临床的中药靶向给药系统,是中药介入治疗肝癌领域内一个具有挑战性的研究方向。

3 前景

虽然中药经肝动脉介入治疗肝癌,在选择药物、研究方案、疗效判断等环节仍存在一定的盲目性,但却代表着肝癌介入治疗领域的一个新方向。我们认为,今后在针对以上不足方面进行深入研究的同时,以下几个方面是该领域研究的重要趋势。中药经肝动脉介入治疗肝癌是中医局部治疗的一种手段,也应以辨证论治为依据。国内已有的研究证实肝癌的病理、分期与中医的证型存在一定的相关性,如能在辨证论治及辨病论治的指导下,根据个体的差异选用不同功效的中药,其疗效有望进一步提高。根据肝脏和肝癌的血供特点,可否在经肝动脉灌注具有抗癌、栓塞中药的同时经门静脉灌注扶正保肝中药。或先将扶正保肝中药经肝动脉灌注,再将栓塞类中药载入抗癌中药或化疗药,同时配以远端栓塞剂经肝动脉注入,或许能创造出新的肝癌介入治疗方法。

中药介入治疗肝癌需要中医、中药、影像、介入等多学科人员的共同协作,有必要在全国范围内组建一支专业队伍,有组织地开展大规模的研究,规范科研设计,系统观察,使中药介入治疗肝癌的研究进一步深入。

参考文献

- 林贵,王述静,汤钊猷,等.肝动脉栓塞治疗原发性肝癌的初步报告.中华放射学杂志,1984,18:241-243.
- 汤钊猷.原发性肝癌的研究进展.中国肿瘤临床,1998,25(2):137-142.
- 吴孟超.原发性肝癌的诊断和治疗进展.中华外科杂志,1998,36(9):515-518.
- 夏穗生.临床肝癌外科治疗的新进展.齐鲁肿瘤杂志,1999,6(2):81-84.
- 青木达哉,井上一郎,土田明彦,等.肝动脉化学疗法にすける合併症の探讨.癌と化学療法,1994,21:2649-2653.
- 陈晓明,罗鹏飞,胡景玲,等.肝癌经导管肝动脉碘油抗癌药混悬剂栓塞后肝脏延期不良反应.癌症,1994,13(1):50-53.
- Liou TC, Shih SC, Kao CR, et al. Pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma associated with transarterial chemoembolization. J Hepatol, 1995, 23(5):563-568.
- 彭正顺,饶荣生,倪惠文,等.肝动脉灌注活血药治疗晚期肝癌疗效观察.中国中西医结合杂志,1993,13(6):330-332.
- 范志泽,沈建华,孙珏.中药消瘤平针剂经肝动脉介入治疗晚期肝癌的临床观察.上海医药,1997,(5):17-19.
- 周建芳,宋时国.华蟾素加化疗药动脉灌注治疗原发性肝癌的临床观察.中国中西医结合杂志,1997,17(11):686-688.

- 11 邓有峰,王延安,孙建平,等. 中西药联合介入疗法治疗恶性肿瘤 47 例. 陕西中医,1997,(18)10:433-435.
- 12 任生,孟丽,王桂花,等. 中药鸡尾酒疗法介入治疗肝癌的临床及免疫学研究. 中医药信息,2000,(3):19-21.
- 13 冯敢生,颜小琼,王丽雅,等. 中药白及作为栓塞剂的实验与临床应用. 中华放射学杂志,1985,19(4):193-196.
- 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(4):305-307.
- 15 冯敢生,郑传胜,周汝明,等. 中药白及与明胶海绵肝癌栓塞疗效的对比研究. 放射学杂志,1996,30(1):45-48.
- 16 李保杰,王曾铎,赵长宏,等. 中药白及/明胶海绵治疗中晚期原发性肝癌疗效对比观察. 哈尔滨医科大学学报,1993,27(6):488-490.
- 17 冯敢生,郑传胜,张彦妨. 中药白及胶栓塞治疗肝癌的应用研究. 中国肿瘤,1997,6(4):10-12.
- 18 曾晓华,王颂章,黄其奎. 肝动脉灌注中药鸦胆子油的动物实验和治疗原发性肝癌的临床应用. 临床医学影像学杂志,1994,5(30):145-147.
- 19 朱良志,俞进友,王明俊,等. 鸦胆子乳治疗原发性肝癌 88 例临床效果观察. 江苏临床医学杂志,1998,2(1):12-14.
- 20 肖立森,朱为民. 榄香烯经肝动脉介入治疗原发性肝癌的临床研究总结. 中国肿瘤临床,1999,23(10):757-760.
- 21 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.
- 22 冯广森,马文章,张美凤,等. 鸦胆子油动脉栓塞的实验研究. 中华放射学杂志,1992,26(5):309-310.
- 23 钱振超,王大庆,金成钢,等. 瘤苗特异性主动免疫治疗及机制的实验研究. 中国生物肿瘤治疗杂志,1995,2:120-122.
- 24 徐厚谦,李应东. 莜术研究概况. 甘肃中医学院学报,1995,12(1):46-49.
- 25 Taguchi T. Chemo-occlusion for treatment of liver cancer. A new technique using degradable starch microspheres. Clin Pharmacokinet,1994,26(4):275-291.
- 26 Kato T, Nemoto R, Mmri H, et al. Arterial chemoembolization with mitomycin C microcapsules in the treatment of primary or secondary carcinoma of the kidney, liver, bone and intrapelvic organs. Cancer, 1981,48(3):674-680.
- 27 郝楠馨,肖湘生,韩希年,等. 药物微球化疗栓塞治疗肝癌的临床疗效比较. 肿瘤,2000,20(5):375-378.
- 28 范健,黄魁,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):434-436.
- 29 黎维勇,杜端明,冯敢生. 白及微球的研制及肝动脉栓塞的实验研究. 同济医科大学学报,1999,28(1):62-64.
- 30 董生,肖湘生,陈庆华,等. 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.
- 31 董生,肖湘生,郝楠馨. 羟基喜树碱明胶微球肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌. 中国医学计算机成像杂志,1999,5(1):55-58.
- 32 吴万垠,邓嵘,区勇全. 经肝动脉灌注莜术油微球对大鼠移植性肝癌的治疗作用. 中华肝脏病杂志,2000,8(1)24-26.

出类拔萃 全凭实力

—— 规模 · 品质 · 价格 · 服务 ——

我们完全以实力取胜。
 多的选择, 美廉的产品, 便捷的通路,
 完善的服务, 尽在如此实力间。
 选择东华, 得到更多!

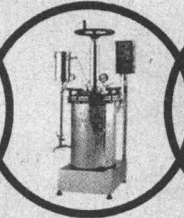
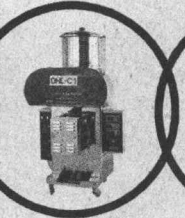
- ◆ 6大系列
- ◆ 25种型号任您选择
- ◆ 30个办事处遍布全国
- ◆ 100位维修工程师为您服务

● 诚征各省总代理 ●



中药煎药机
液体包装机

东华牌


DHL-DW III
离心甩干煮药机

DHL-D II 3
无压循环煎药机

DHL-CI
1+1煎药包装一体机

DHL-C2
2+1煎药包装一体机



东华集团

北京东华原医疗设备有限责任公司 天津东华国际贸易有限公司 地址: 北京市朝阳区安定路 35 号安华发展大厦 630/628 室 热线电话: (010)64423480 64436460 64418135
 64418139 传真: 64423476 邮编: 100029 E-mail: trade@donghuagroup.com sales@donghuagroup.com 网址: www.donghuagroup.com



医院药店 煎药首选

(广告编号:200201-18)