

• 综述 •

中药介入治疗原发性肝癌的研究概况及进展

程剑华¹ 刘新洪²

原发性肝癌恶性程度高，疾病发展变化快，预后极差。据世界卫生组织最新的统计，全世界每年新增加的600万癌症患者中，原发性肝癌约占43万。我国每年死于肝癌的可统计人数已超过10万。目前手术切除仍然是肝癌的最佳治疗手段，然而大多数患者就医时，疾病已属晚期，只能应用以中医药为主的综合性治疗。近年来，中医药、中西医结合治疗原发性肝癌疗效有了较大的提高。80年代后期，普遍开展了介入治疗肝癌的临床研究。介入治疗是将一种治疗介质置于肝脏肿瘤组织内，导致肿瘤坏死、脱落，而不损伤周围正常肝组织。其应用时操作方便，安全有效，可反复应用，临床应用已显示其确切的治疗效果。

目前肝癌介入治疗的方法包括经皮肝脏瘤体内注射、化疗灌注栓塞、激光高温治疗、冷冻治疗、放射性同位素介入治疗和中药介入治疗等。现将近年来中药介入治疗肝癌的研究概况及进展作一综述，为深入研究作进一步的探讨。

1 介入治疗的发展概况 介入治疗的理论依据是向动脉内插管至肿瘤部位注入抗癌药，到达肿瘤组织内的药物浓度比静脉给药或口服给药高出10~30倍，且治疗效果提高，副作用减轻。动脉内插管注射栓塞剂，可将肿瘤供血动脉栓塞，阻断肿瘤供血，使肿瘤细胞坏死。同时栓塞剂作为载体可携带抗癌药，缓慢释放，增长与肿瘤接触时间，可以进一步提高疗效。

早在本世纪初，国外就有人开始探索经血管对肿瘤进行治疗。1953年Seldinger发明经皮插管法后，肿瘤的介入治疗才有真正的现实意义。60年代国外经皮插管主要用于血管系统疾病的诊断和出血的治疗。此时虽已开展了肝动脉插管灌注化疗药的研究，显示疗效比全身化疗好，但此种方法需手术剖腹插管，限制了临床的广泛使用。70年代初已有对肝、肾肿瘤作栓塞治疗的动物实验报告，70年代中才有经皮插管灌注栓塞治疗肿瘤的报道。70年代末日本学者研究发现肝动脉注入碘油能选择性滞留在肝癌细胞内，随即开展了化疗药灌注和栓塞同时进行的化疗栓塞术，大大提高了肝癌介入治疗的效果。到80年代初国外已普遍开展了经皮插管化疗药灌注、碘油栓塞和明胶海绵栓塞

治疗肝癌的研究。

国内的介入治疗研究较国外晚开展约10年。70年代初国内才首先采用Seldinger方法进行经皮穿刺股动脉插管选择性血管造影。1980年首先报道肾动脉栓塞治疗肾肿瘤；1984年首先报道肝动脉栓塞治疗原发性肝癌；1985年冯敢生等报道用中药白芨粉作血管栓塞剂的动物实验和治疗肾肿瘤的临床应用，开创了介入治疗和中医学相结合的新途径。至80年代后期，国内已普遍开展了经皮穿刺选择性血管插管灌注栓塞治疗肿瘤的研究。

90年代，随着介入治疗器械的改进以及介入插管技术的提高，肝癌介入治疗的研究更加广泛深入。目前介入治疗方法主要有：经皮穿刺瘤体内注射、肝动脉结扎插管灌注栓塞法、经皮插管肝动脉灌注栓塞法、门静脉栓塞法、暂时阻断肝静脉后行肝动脉化疗栓塞法、肝动脉门静脉双重灌注栓塞法、肝动脉插管皮下埋置输液泵法、夹心面包法、节段肝动脉化疗栓塞法、直接穿刺超低温冷冻疗法、放射核素内放射疗法、高热化疗药物灌注、介入治疗复合微波热疗、介入治疗复合超分割放疗法等等。临幊上对大肝癌使用最普遍的方法是经皮肝动脉灌注栓塞法；而对小肝癌的介入治疗多用夹心面包法。栓塞剂包括不锈钢球、超液化碘油、无水酒精、明胶海绵、白蛋白微球、淀粉微球、明胶微球、葡聚糖微球、中药白芨粉、PVA、Angivstat等。目前，介入治疗公认为是中晚期肝癌最有效的姑息治疗方法，取得了令人鼓舞的成就。

2 中药介入治疗肝癌的实验研究 冯敢生等⁽¹⁾ 1985年首先报道使用中药白芨粉作为血管栓塞剂进行肾动脉栓塞的实验研究，证明白芨是较好的血管栓塞剂，其栓塞完全，能均匀栓塞动脉主干及外周分支，并有止血和抗肿瘤作用。之后，他们继续使用白芨粉进行肝动脉栓塞，实验表明白芨粉可栓塞肝动脉治疗肝癌。刘莉等⁽²⁾应用自动化图像分析技术对裸鼠人肝癌局部注射抗癌中药制剂（肝康宁组、华蟾素组）治疗的肝癌细胞核DNA含量进行定量测定，结果表明：经局部治疗后的DNA相对含量均下降（由22.57降到16.13，15.86），与对照组间有显著性差异（ $P < 0.01$ ）；病理组织学改变为癌组织坏死，纤维组织增生及炎细胞浸润。冯晓灵等⁽³⁾用大蒜素、白花蛇舌草、半

1. 广东省中医院（广州 510120）；2. 江西南昌市第三医院

枝莲、葫芦素制成的肝复康注射液对小鼠肝癌进行瘤体内注射，结果可见癌组织大片坏死，显示多量纤维组织增生，并有淋巴细胞、浆细胞浸润；其瘤体变化及 AFP 降低与对照组比较有显著性差异 ($P<0.01$)，疗效和丝裂霉素相似。

为研究不同途径用药后肝脏局部药物浓度、作用时间及扩散趋向等动态变化，董成等⁽⁴⁾采用同位素示踪测定的方法，对家免肝癌用去甲斑蝥素、藤黄酸分别从兔耳静脉、肝动脉和肝实质内给药，测定肝脏内的药物浓度变化。结果表明，经静脉给药后药物很快经体循环排出体外，肝脏局部不易达到真正有效的药物浓度；肝动脉内给药，肝脏可在 30min 内维持有效浓度；肝实质内给药，维持时间长，排泄缓慢。实验表明肝内局部注射与全身用药相比，可显著提高肝脏局部有效的药物浓度，并维持较长的时间，在局部肝组织产生明显的组织效应。为研究中药的灌注栓塞的作用及副反应，曾晓华等⁽⁵⁾用鸦胆子油单独或混同 40% 碘化油用稀释的 45% 复方泛影葡胺水剂制成乳剂，对犬进行肝动脉灌注栓塞。结果可引起一过性轻度肝功能损害，肝组织为灶性坏死、弥散变性。鸦胆子油混同碘化油对肝组织结构损害较轻微较缓慢，但慢性炎症较明显且持续时间长。张士德等⁽⁶⁾用莪术油对犬肝动脉灌注，观察其栓塞作用。灌注后病理可见肝脏有出血点及梗死灶，并有淋巴细胞浸润。认为莪术油可作为肝癌介入治疗的末梢栓塞剂，可以栓塞肝终末小血管、肿瘤微循环和肿瘤边缘新生血管。郑传胜等⁽⁷⁾在用白芨栓塞肝动脉的基础上，用白芨胶栓塞猪肝动脉，其主要栓塞末梢小血管，4 周大部分血管无再通，病理检查肝脏有水变性，未见坏死及炎细胞浸润。认为白芨胶是较理想的中效外围性血管栓塞剂。

近两年来，国内对中药微球进行了实验研究，已进行了华蟾酥精微球、羟基喜树碱微球和莪术醇微球的研制和动物实验。范健等⁽⁸⁾用华蟾酥精微球栓塞大鼠肝动脉，结果表明：药物微球栓塞肝动脉的同时，可在肝内逐步释放华蟾酥精，使局部保持较高的药物浓度，提高治疗效果，降低毒副作用。董生等⁽⁹⁾用羟基喜树碱明胶微球从肝动脉灌注栓塞治疗大鼠移植性肝癌，并与肝动脉注射生理盐水、羟基喜树碱、空白明胶微球者比较。结果表明：羟基喜树碱明胶微球治疗大鼠肝癌的疗效明显优于羟基喜树碱单纯灌注和空白微球单纯栓塞，疗后可见肿瘤坏死更广泛、更彻底，且动物生存期明显延长，与对照组比较有显著性差异 ($P<0.01$)。

3 中药介入治疗肝癌的临床研究

3.1 中药瘤体内注射治疗肝癌的研究 张礼宾等⁽¹⁰⁾用中药麝香、冰片、明矾等加微量甲醛制成无菌注射液，在 B 超引导下进行肝脏瘤体内注射治疗晚期肝癌 11 例。结果完全缓解 (CR) 4 例，部分缓解 (PR) 7 例，全部病例生存 0.5 年以上，1 年生存率为 63.7% (7/11)；患者除局部有轻微疼痛外，无其他毒副作用；其有效率和生存期与化疗对照组相比均有显著性差异 ($P<0.01$)。黄雯霞⁽¹¹⁾在 B 超引导下，经皮肝内注射华蟾素，结合放疗可提高晚期肝癌的治疗效果。田利等⁽¹²⁾用莪术、乳香、没药的蒸馏提取液制成灭菌注射液瘤体内注射治疗原发性肝癌 24 例，转移性肝癌 2 例。结果 PR 为 18 例，有效率为 69%；生存 1 年以上 8 例，2 年以上 2 例；且副作用较无水酒精或 5-Fu 等瘤体内注射轻微。杨敏一等⁽¹³⁾在 B 超导向瘤体中心注射去甲斑蝥素 (20mg/次) 治疗中晚期肝癌 41 例，结果瘤体缩小为 56%，疼痛明显减轻为 81.2%，1 年生存率为 34.1%，平均生存 11.6 个月，中位生存期为 10 个月。认为瘤体中心直接注射去甲斑蝥素比口服疗效明显增强，也优于常用的化疗效果。冯晓灵等⁽¹⁴⁾用中药“肝复康”注射液在 B 超引导下注入肝癌瘤体内，每周 1 次，共治疗 15 例。结果肿块缩小为 46.6% (7/15 例)，AFP 下降为 54.5% (6/11 例)，其生存时间与丝裂霉素组相似，瘤体缩小率优于丝裂霉素组。

3.2 中药肝动脉灌注治疗肝癌的研究 早在 70 年代初，国内有人用莪术油注射液、喜树碱混悬液肝动脉灌注治疗肝癌，但病例数很少，疗效也不高。近年来，陆续有报道使用吗特灵、华蟾素、康莱特、榄香烯等肝动脉灌注治疗肝癌，取得一定的疗效。彭正顺等⁽¹⁵⁾对 20 例化疗介入治疗后病情恶化的肝癌患者用复方丹参注射液灌注，结果其缓解体征、肿块缩小、生化指标改善的总有效率为 65%，1 年生存率为 35%，2 年生存率为 10%，明显优于对照组。饶荣生等⁽¹⁶⁾采用复方丹参注射液经肝动脉灌注治疗硬化型原发性肝癌 33 例，疗后大部分症状及体征消失或减轻，癌肿缩小占 66% (22/33 例)，AFP 下降达 60% 以上，对 HBsAg 转阴率为 44.4%，生存 1 年以上 19 例，为 57.6%；2 年以上 9 例，达 27.3%。认为丹参能改善肝脏微循环，提供肝脏多种有益因子，促进肝脏再生，提高免疫功能，因而提高了疗效。

植入式药泵的临床使用极大方便了中药从肝动脉灌注治疗。国内有人用多种中药抗癌注射液从泵内注入。田兆仑等⁽¹⁷⁾从皮下植入式药泵行肝动脉和门静脉双灌注羟基喜树碱及 5-Fu，治疗 24 例晚期肝癌，结果 PR 15 例，占 62.5%；0.5 年生存率为 66.7%，1 年生

存率为25%，平均生存9.17月。认为植入泵内注射药物可减少药物的全身毒性反应，适应症广，患者可以避免反复静脉穿刺之苦等。我们也在临幊上从植入式泵内灌注康莱特、吗替灵、榄香烯等治疗肝癌。

3.3 中药肝动脉灌注栓塞治疗肝癌的研究 80年代末，国内开始使用中药加化疗药及碘油等肝动脉灌注栓塞治疗肝癌的研究。陈世晞等⁽¹⁷⁾使用鸦胆子油、碘油和阿霉素按1:2:1配制成超液化乳剂，从肝动脉灌注栓塞治疗中晚期肝癌76例共160人次，治疗后AFP阳性者有20%转阴，1年生存率为44%，2年生存率为18%。认为鸦胆子油乳具有“双弹头”、“双载体”功能，其取材方便，制作简便。配制成的超液化乳剂是新型长效化疗栓塞剂，对机体免疫力无抑制作用，适于巨块型肝癌的治疗。于中麟等⁽¹⁸⁾用鸦胆子乳加顺铂、碘油及明胶海绵肝动脉灌注栓塞治疗肝癌55例，疗后肿瘤消失4例，瘤体缩小≥50%为19例， AFP下降9例，转阴3例；1年生存率为53.7%。认为加用鸦胆子油乳可减轻副反应，延长生存期。俞进友等⁽¹⁹⁾采用肝动脉插管先灌注顺铂和阿霉素，然后将鸦胆子油和丝裂霉素及碘油混合后注入，共治疗肝癌40例，有效率为50%， AFP下降为75%，其中3例获二期手术切除。术中见肿瘤区域癌细胞全部凝固坏死。于志坚等⁽²⁰⁾使用羟基喜树碱、斑蝥素、顺铂和碘油混合经肝动脉灌注栓塞，合并灌注干扰素和白细胞介素2治疗肝癌48例，有效率为54.2%，术后无血尿及血像下降，取得了优于顺铂、阿霉素及丝裂霉素等化疗药灌注的效果。自90年代初开始，国内陆续开展了单纯中药介入治疗肝癌的研究，其疗效与化疗灌注栓塞相似，但毒副反应明显减少，取得了令人瞩目的成绩。曾晓华⁽⁵⁾用鸦胆子油和碘化油的乳化剂灌注栓塞治疗肝癌13例，同时加用明胶海绵。可评价疗效的7例平均存活15个月，最长的存活22个月。其副反应轻微，没有化疗栓塞所致的恶心呕吐、脱发、血像下降等毒副反应。韩铭钩等⁽²¹⁾使用莪术油、鸦胆子油和碘油肝动脉灌注栓塞治疗巨块型肝癌40例，多数病例同时用明胶海绵。患者肿瘤平均直径为12cm。治疗后肿瘤缩小33例(82%)，PR为16例(40%)；术前肝功能C级6例中，术后有3例转为B级，8例由B级转为A级。治疗后0.5年生存率为95%，1年生存率为82.4%(14/17例)。认为用中药油性制剂肝动脉灌注栓塞治疗肝癌的疗效高于常用的化疗药灌注栓塞。中药的抗癌、低毒以及对肝功能的保护作用是取得满意疗效的关键。肖立森等⁽²²⁾总结国内12家医院使用榄香烯乳灌注，并以碘油和明胶海绵栓塞治疗原发性肝

癌71例。结果CR2例，PR38例，有效率为56.3%， AFP下降率为50.94% (27/53例)。毒副反应主要有发热、疼痛、消化道反应。其肝脏毒性与化疗灌注栓塞无明显差异，但在消化道、血像、肾毒性等方面明显轻微，优于化疗药灌注栓塞。刘铁夫等⁽²³⁾使用中药莪术油乳肝动脉灌注合化疗栓塞治疗原发性肝癌，刘炳环等使用莪术油合化疗药肝动脉灌注栓塞治疗原发性肝癌均取得了较好的疗效。冯敢生等⁽²⁴⁾系统研究白芨和明胶海绵栓塞治疗肝癌的作用和效果。白芨组56例，明胶组50例，两组灌注药物均为阿霉素和卡铂，外周栓塞剂均为碘化油和丝裂霉素。治疗结果表明白芨栓塞后的血管再通率、肿瘤平均缩小率以及1、2、3年生存率均明显优于对照组($P<0.01$)。栓塞后肝区疼痛、发热、肝功能损害均较对照组重，但无显著性差异。认为中药白芨粉具有永久栓塞的效果，并可有效阻止侧支血供的建立，在疗效上较明胶海绵有明显优势。之后，他们进一步研究，从白芨中提取制备白芨胶栓塞剂，肝动脉栓塞治疗肝癌17例，CR+PR占70.6%，副作用明显减轻，多项观察指标表明白芨胶组优于碘油对照组($P<0.05$ 或 0.01)。认为白芨胶是集“载体、导体、栓塞、缓释和自身抗肿瘤”作用于一体的较理想的外周性血管栓塞剂。

4 中医药防治灌注栓塞并发症的研究 肝癌介入治疗后可出现栓塞综合征等毒副反应，周平等⁽²⁵⁾报道主要有栓塞综合征：主要表现有发热、腹痛、恶心呕吐、腹胀、纳呆、腹泻等；器官并发症：主要有消化道出血、胃十二指肠穿孔、急性肾衰、心衰、胆囊坏死等。防治措施主要是操作要谨慎，采用超选择插管，选择适当的药物，准确选择栓塞部位，防止栓塞后出现逆流等。王珏⁽²⁶⁾报道可用四君子汤加半夏、陈皮、竹茹、酱生姜等止呕；用生甘草粉温水调敷治药物外漏所致皮肤损害。沐榕等⁽²⁷⁾采用针刺内关治疗187例灌注栓塞术中所致的恶心呕吐、胸痛等，有效率为98.9%。金普放⁽²⁸⁾用竹叶石膏汤为主治疗肝癌介入化疗后呕吐58例，有效率为95%。陈连起⁽²⁹⁾对150例肝癌介入治疗后发热用清热解毒、活血化瘀、养气养阴法治疗，3天内退热32例(21.4%)，4~7天退热86例(57.3%)，8~14天退热32例(21.4%)，15天以上2例(1.3%)，与西药退热对照组相比，有显著性差异($P<0.01$)。林钩华等⁽³⁰⁾用中西医结合治疗肝癌介入栓塞后综合征70例次，在减轻发热、腹痛及恶心呕吐方面，均优于西药组。

5 前景与展望 介入治疗中晚期肝癌已被国内外公认为最有效的保守疗法。自80年代起国内外已普

遍开展了化疗灌注栓塞的临床研究，其疗效确切，但对肝功能的损害严重。要进一步提高介入治疗肝癌的疗效，开发抗癌、保肝、低毒的制剂是十分重要的。中医药在这方面有独特的价值和深远的意义。中药介入治疗肝癌能扩大治疗的适应症，减轻毒副反应，其疗效和化疗灌注栓塞相似，有的还优于化疗栓塞。植入式灌注装置的广泛应用，极大方便了定期灌注中药和联合用药，这将是今后研究的一个方向。新的中药介入制剂和中药微球的研制，必将把中药介入治疗肝癌提高到新的水平。发展肝动脉亚段灌注栓塞，开展内外结合的综合治疗，开拓小肝癌的介入治疗是发展方向。有人预计下世纪初介入疗法可能成为治疗肝癌的主要手段。中药介入治疗具有巨大的优越性和广阔的发展前途。

参 考 文 献

1. 冯敢生，颜小琼，王丽雅. 中药白芨作为血管栓塞剂的动物实验研究和临床应用. 中华放射学杂志 1985; 19(4): 193—196.
2. 刘莉，蒋亚生，张士华，等. 抗癌中药制剂局部注射对裸鼠人肝癌细胞核DNA含量的影响. 中国肿瘤临床 1993; 20(2): 140—142.
3. 冯晓灵，蒋亚生，李柏. 肝癌局部注射丝裂霉素与中药“肝复康”的临床及实验对照分析. 肿瘤 1994; 14(5): 291—292.
4. 董成，黎友生，王松林，等. 抗癌药对肝癌局部应用的实验研究. 癌症 1992; 11(5): 465—466.
5. 曾晓华，王领章，黄其鑑. 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—147.
6. 张士德，李虹，刘炳环，等. 中药莪术油肝动脉灌注的实验研究. 96'全国介入放射学研讨会论文汇编. 1996: 29.
7. 郑传胜，冯敢生. 新型外周性血管栓塞剂——中药白芨胶的研制及肝动脉栓塞实验. 96'全国介入放射学研讨会论文汇编. 1996: 41.
8. 范健，黄懋魁，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—437.
9. 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.
10. 张礼宾，董武隆，刘治书，等. 复方中药肝内注射治疗晚期肝癌. 贵州医药 1988; 12(2): 69—70.
11. 黄雯霞. 肝内注射华蟾素治疗肝癌 18 例初步观察. 癌症 1990; 9(3): 239.
12. 田利，陈庆仁，江正辉. B超引导下经皮瘤内注射中药挥发油提取物治疗肝癌 26 例. 中西医结合肝病杂志 1991; 1: 47.
13. 杨敏一，梁宝英，余清平，等. B超导向瘤体中心注射去甲斑蝥素治疗中晚期肝癌 41 例. 人民军医 1993; 6(9): 44—46.
14. 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.
15. 饶荣生，倪惠文，李凌，等. 复方丹参肝动脉灌注治疗硬化型肝癌的初步观察(附 33 例报告). 江西医学院学报 1993; 33(1): 37—39.
16. 田兆仑，周勤，申耀宗，等. 全植入式药泵行肝血管灌注治疗晚期肝癌. 徐州医学院学报 1994; 14(4): 326.
17. 陈世晞，庄一平，吴美琦，等. 鸦胆子油—碘油/阿霉素超液化乳剂治疗中晚期肝癌的研究. 江苏医药 1991; 17(10): 536—538.
18. 于中麟，于永征，贺江宁，等. 普及原发性肝癌化疗栓塞简易诊疗法的临床研究. 实用内科杂志 1992; 12(7): 371—372.
19. 俞进友，朱良志，夏曙祥. 浅谈鸦胆子油在原发性肝癌介入治疗中的作用(附 40 例分析). 中国肿瘤临床与康复 1995; 2(4): 49—50.
20. 于志坚，孟宪镛，徐克成，等. 羟基喜树碱、班蝥素联合顺氯氨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—329.
21. 韩铭钩，任克，张汉国，等. 油性中药抗癌剂肝动脉注入治疗肝癌 40 例报告. 中华肿瘤杂志 1995; 17(增刊): 114.
22. 肖立森，朱为民. 檀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 1996; 23(10): 757—758.
23. 刘铁夫，朱权，刘秀夫，等. 中莪术油乳肝动脉栓塞化疗治疗中晚期肝癌的初步观察. 黑龙江医学 1993; 3: 3.
24. 冯敢生，郑传胜，周汝明，等. 白芨与明胶海绵栓塞治疗肝癌疗效的对比研究. 中华放射学杂志 1996; 30(2): 135—136.
25. 周平，胡敬群，余宏超，等. 肝癌介入治疗的并发症及防治措施的探讨. 中华肿瘤杂志 1992; 14(4): 307.
26. 王珏. 介入治疗常见毒性反应及中西药处理. 浙江中医学院学报 1989; 13(6): 27—28.
27. 沐榕，郑曲彬，杨维竹，等. 针刺内关对肝癌介入治疗中并发症的疗效观察. 中国中西医结合杂志 1995; 15(10): 611.
28. 金普放. 竹叶石膏汤治疗肝癌介入化疗后呕吐 58 例. 浙江中医杂志 1995; 5: 200.
29. 陈连起. 150 例肝癌介入治疗发热症的中医疗效观察. 陕西中医 1995; 16(7): 293.
30. 林鹤华，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—17.

(收稿：1996-06-12 修回：1996-11-21)