

# 重视肿瘤血管内栓塞剂的基础实验和临床研究

任 杰, 李茂全

**【摘要】** 肿瘤血管栓塞剂在肿瘤栓塞治疗中发挥了重要作用。目前常用栓塞剂为碘化油和明胶海绵, 为非肿瘤专用栓塞剂。其发挥治疗作用的机制主要是物理性肿瘤供血动脉和微血管栓塞。研究新型肿瘤专用栓塞剂, 是改变肿瘤介入治疗被动现状、改善肿瘤栓塞疗效的途径和方法。重视加强基础和临床试验相结合, 介入医师必须和材料研究人员密切合作, 才能尽早实现肿瘤专用栓塞剂的开发与临床应用。

**【关键词】** 肿瘤栓塞剂; 基础实验; 临床研究

中图分类号: R459.9 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2011)-01-0001-02

**Attaching importance to the experimental and clinical researches on embolization agents used for tumorous vessels** REN Jie, LI Mao-quan. School of Material and Engineer & Shanghai Tenth Peoples' Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Corresponding author: LI Mao-quan

**【Abstract】** Embolization agents used for tumorous vessels play an important role in embolization therapy of tumor. At present, the frequently used embolization agents, Lipiodol and gelatin sponge, are not the embolization agents specialized for tumor. They play the therapeutic role mainly through physically occluding the tumor-feeding arteries and the micro-vessels. To develop a novel embolization agent specialized for tumor is the only alternative to change the passive and insolvable status in interventional management of tumor nowadays. Only when we pay more attention to the experimental and clinical researches on embolization agents used for tumorous vessels, and the interventional physicians make closer cooperation with the material engineers, can the embolization agents specialized for tumor be developed and be used in clinical practice as early as possible. (J Intervent Radiol, 2011, 20; 1-2)

**【Key words】** tumorous embolization agent; experimental research; clinical study

## 1 肿瘤血管内栓塞剂的发展史及概况

肿瘤血管内栓塞剂是指应用于实体肿瘤供血动脉和微血管、通过物理性栓塞使瘤体缺血坏死, 从而达到治疗目的的特殊医用材料。自 1953 年 Seldinger 创始应用经皮穿刺股动脉插管血管造影以后, 采用各种栓塞材料的临床研究报道层出不穷, 从最早的自体机化凝血块到目前的纳米栓塞材料, 不下百余种<sup>[1]</sup>。1979 年 Nakakuma 等<sup>[2]</sup>报道碘化油可选择性沉积在肝癌病灶内。1984 年, 林贵<sup>[3]</sup>正式报道采用明胶海绵和碘化油栓塞治疗肝癌的疗效。此后, 采用栓塞剂的 TACE 逐渐成为非手术治疗实体肿瘤的首选方法<sup>[4]</sup>。

依据作用时间长短可将栓塞剂分为短效、中效

和永久三种; 依据是否被瘤体组织吸收, 又可分为可吸收和不可吸收栓塞剂; 依据物理性质还可分为固体和液体栓塞剂。固体栓塞剂包括弹簧圈、可脱球囊、明胶海绵条及颗粒、PVA 颗粒; 液体栓塞剂有碘化油、无水乙醇、鱼肝油酸钠、NBCA、Onyx 胶, 以及各种微球包括磁性微球(葡萄糖磁性微球), 放射性微球等<sup>[5]</sup>。

## 2 肿瘤血管内栓塞剂的应用现状

理论上, 上述各种栓塞剂均可用于肿瘤栓塞。但由于价格、适应证和操作方法等多方面原因, 临床上最常用的栓塞剂仍为碘化油和明胶海绵, 以下以碘化油和明胶海绵为例说明有关问题。

2.1 国内生产现状不乐观。由于碘化油对实体恶性肿瘤具有很好的栓塞作用, 在整个中国使用量非常大。依据 2009 年商务部《中国血管栓塞剂及栓塞

作者单位: 200072 上海 同济大学材料与工程学院 (任 杰); 同济大学附属第十人民医院 (李茂全)

通信作者: 李茂全

材料市场发展研究报告》,仅此一项每年需进口 120 吨,几乎全为法国超液态碘化油<sup>[6]</sup>,而国产碘化油,由于黏稠度高很难注射,几乎被临床医师弃用。

2.2 使用剂量无规范。目前临床上流行的共识有①按照肿瘤大小,用碘化油 1 ~ 1.5 ml。②至瘤体周围毛细血管显影为止。国内文献报道即肿瘤直径 1 cm 碘化油最大使用量竟然达 70 ml,差异之大缺乏循证医学依据。③与化疗药物混合五花八门,查阅近十年国内文献,不下数十种,可谓百花齐放,无指南可以参考,虽然近期中华介入放射学分会指南推出,但临床医师知晓度和执行力度均有问题,仍然按照自己习惯进行临床治疗。

2.3 品种单一。没有更多选择余地,现在肿瘤栓塞治疗 95% 以上仍然使用碘化油和明胶海绵。

2.4 用量不规范,无章可循。查阅近十年文献竟没有发现一篇关于栓塞剂用量与肿瘤大小、病理学的相关性研究。

2.5 价格偏高,使用受限制。以目前常用明胶海绵颗粒来讲,卫生部批准指导价格为每瓶 1 680 元,以 3 ~ 5 cm 大小肿瘤为例,最少要使用 2 瓶,单此一项费用 3 360 元,在中国经济不发达地区很难接受、推广。

### 3 肿瘤血管内栓塞剂的研制现状

3.1 材料学研究热门,临床医师反应冷淡,两个学科之间缺乏真正实质上交流,难以转换。国内不少栓塞材料的研究在药物合成试制完成后,少有进行临床毒理学和药效学研究,而介入医师却又不知道如何去合成依据临床实际情况所需的肿瘤栓塞剂。

3.2 专利不少,临床应用缺乏。近年来单国内申报的有关栓塞剂专利不下 1 000 种,但只有海藻酸钠有过临床上的短期应用<sup>[7]</sup>,目前国内各大从事肿瘤介入治疗单位已经很少使用。

### 4 肿瘤血管内栓塞剂的发展方向

临床应用的肿瘤血管内栓塞剂,虽然取得了较好的治疗效果,但存在可控性差、容易误栓、用量不规范等不足。研究新型专用栓塞剂刻不容缓。

4.1 现有栓塞剂升级。包括重新合成新结构和改型,以碘化油为例说明,碘化油与化疗药物在结构上重新合成为单体,如与 5 氟尿嘧啶合成,使之同时具有物理性毛细血管栓塞作用和抑制肿瘤细胞

生长的作用。而碘化油改型,使之在具有物理性栓塞的基础上,具有更好靶向作用,如缓释微球加入,让碘化油只栓塞肿瘤微血管不损伤正常细胞。

4.2 继续寻找真正适合临床的栓塞剂。临床大量应用的明胶海绵、碘化油和 PVA,非肿瘤专用栓塞剂,寻找真正适合临床的栓塞剂是提高肿瘤介入治疗的关键途径。如可控磁热介导温敏载药复合体,该药是将化疗药物、热疗结合,具备磁靶向和协同作用的纳米治疗系统,与现有基因分子靶向治疗不同的是,它有效地避免了同一疾病不同时期的表达差异,主动选择和靶向性更强。

4.3 材料学研究与临床基础实验密切结合。之所以出现目前没有真正肿瘤栓塞剂的局面,是介入治疗医师同从事材料研究人员脱节,临床医师忙于临床没时间研究基础材料,材料研究人员很难按照临床要求系列进行研究,特别是临床基础研究。纳米材料制作栓塞剂是值得研究的方向。

因此,重视肿瘤新型专用栓塞剂基础实验和临床研究,介入医师必需和材料研究人员密切合作,才能改变目前肿瘤介入治疗的被动而又无可赖和现状。

### [参 考 文 献]

- [1] Seldinger S-I, et al. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography a new technique[J]. Acta Radiol, 1953, 39: 368 - 376.
- [2] Nakakuma K, Tashiro S, Uemura K, et al. Studies on the anticancer treatment with oily anticancer drug injected into the ligated hepatic artery for liver cancer (preliminary report) in Japanese[J]. Nichidoku Iho, 1979, 24: 675 - 682.
- [3] 林 贵. 肝动脉栓塞治疗原发性肝癌的初步研究报道[J]. 中华放射学杂志, 1984, 18: 241 - 243.
- [4] Brown DB, Cardella JF, Sacks D, et al. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy[J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17: 225 - 232.
- [5] 李茂全, 张家兴, 曹传武, 等. <sup>131</sup>I-美妥西单抗动脉灌注与栓塞治疗原发性肝癌—72 例前瞻性初步分析[J]. 中华放射学杂志, 2008, 42: 1 - 5.
- [6] 中国血管栓塞剂及栓塞材料市场发展研究报告 (20009 通用版)P6, 2006-2009 年我国血管栓塞剂及栓塞材料类产品进口数量及增长率.
- [7] 王咏梅, 龚长源, 程永德. 海藻酸钠微球血管栓塞剂治疗子宫肌瘤二例[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13: 290.

(收稿日期:2010-08-25)