

· 实验研究 Experiment research ·

中药组方作为血管栓塞剂栓塞肝动脉的实验研究

陈自谦 , 杨熙章 , 沈俊杰 , 王曙东 , 郑晓刚 , 曹建民

【摘要】 目的 研究中药组方作为血管栓塞剂的有效性、安全性及相关特性 ,以期获得理想的肿瘤血管栓塞剂。方法 根据药典提供的数味具有抗癌和促凝作用的中草药 ,制备成栓塞剂。对其进行一系列有关特性的研究和鉴定 ,并应用其进行 8 头健康猪的肝动脉栓塞实验。结果 中药组方栓塞剂为一种混悬剂 ,有一定黏滞性 ,不透 X 线 ,易经各种介入用导管注射 ,该栓塞剂具有良好的血液相容性和组织相容性 ,无致热原性及毒性作用 ,栓塞部位主要是末梢小动脉 ,栓塞牢靠 ,维持时间可达 5 周 ,不易形成侧支循环 ;经光镜和电镜观察其对正常肝组织损伤轻微 ,仅出现栓塞部位的肝细胞变性和胞质灶性坏死。结论 中药组方栓塞剂具有良好的血管栓塞作用 ,使用方便、安全 ,是一种较理想的末梢型血管栓塞剂。

【关键词】 中草药 ; 栓塞剂 ; 动物实验 ; 肝动脉  
中图分类号 : R73.36 文献标识码 : B 文章编号 : 1008-794X(2006)02-0088-05

The experimental studies of Chinese herbs as a vascular embolization agent for the hepatic arteries CHEN Zi-qian , YANG Xi-zhang , SHEN Jun-jie , WANG Shu-dong , ZHEN Xiao-gang , CAO Jian-min . Fujian General Hospital , Nanjing Military Area , Fuzhou 350025 , China

【Abstract】 Objective To study the efficacy , safety and correlative characteristics of Chinese herb as a vascular embolization agent. Methods Vascular embolization agent combined from several kinds of Chinese herb was manufactured and served as anticarcinogen and coagulant according to the chinese Pharmacopeia. The characteristics of the combination embolization agent through embolizing the hepatic arteries in eight pigs were studied. Results The combination agent was a non-homogenous suspension , easily to be injected through 5-F catheter with hyper attenuation under fluoroscopy ; simultaneously with good histocompatibility and hemo-compatibility and without feverish response and toxicity. The combination agent mainly embolized the peripheral arteries with maintaining occlusion for 5 weeks and without formation of collateral circulation. Slight injuries of normal hepatic tissues with hepatic cytonecrosis and endochyloma focal necrosis were found through optical and electronic microscopy. Conclusions The Chinese herb combination agent is safe and effective in experimental application with good angioembolic function and a potential peripheral embolization agent. ( J Intervent Radiol , 2006 , 15 : 88-92 )

【Key words】 Chinese herb ; Animal experiment ; Embolization agent ; Hepatic artery

研究理想的血管栓塞剂一直是血管介入放射学的重要课题。郑传胜等<sup>[1]</sup>利用中药白芨作为血管栓塞剂及韩铭钧等<sup>[2]</sup>用莪术油或鸦胆子油制成中药栓塞剂用来栓塞肝癌 ,均获得了较为满意的效果。我们根据多种中药有协同作用的原理 ,认为如果用多种中药研制成中药组方血管栓塞剂栓塞的效果可能

更理想。因此 ,我们将临床常用的数味中药制备成中药组方血管栓塞剂 ,并对其相关特性和栓塞效果进行一系列实验研究。现将初步结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 中药组方栓塞剂的制备

中药组方由南京军区福州总医院影像科、南京总医院影像科及中药制剂室共同研究筛选制定 ,主要成分由三七、莪术、壳聚糖、白芨胶、雷公藤等原药或成品药组成。先将其制成粒径 200 ~ 300 μm 粉剂 ,按一定比例混合 ,再溶解于 60% 泛影葡胺中制

作者单位 350025 福州解放军南京军区福州总医院医学影像科(陈自谦、杨熙章、沈俊杰) ;中药制剂科(王曙东) ;南京军区南京总医院病理科(郑晓刚) ;医学影像科(曹建民)

通讯作者 陈自谦

成混悬剂,分装入安瓿,封口后在  $7\text{ kg/cm}^2$  (约  $686\text{ kPa}$ ) 高压蒸气下灭菌半小时,贮存备用。本品为一种淡黄色均质的混悬物,有一定黏滞性, pH 值约为 7.2, 相对密度为 1.46, 可用 60% 泛影葡胺稀释, 易经各种血管介入导管注射。

### 1.2 中药组方栓塞剂相关特性鉴定

对备用样品分别按照中国药典 2000 版规定的无菌检查方法<sup>[3]</sup>和热原检查方法<sup>[4]</sup>进行无菌试验、热原试验, 以及样品的血液相容性、组织相容性试验和毒性试验。

### 1.3 肝动脉栓塞的实验动物及方法

选购健康杂种猪 8 头, 体重约  $15\sim 20\text{ kg}$  用于实验。将猪用氯胺酮和丙泊酯复合麻醉后, 侧卧于平板上固定, 手术分离一侧股动脉。再穿刺股动脉, 将 5F<sup>®</sup> Rh<sup>®</sup> 肝管或猎人头导管在 DSA 透视下选择性插入肝动脉内。先行肝动脉造影, 后超选择性插至肝右动脉的分支内, 在电视透视监视下经导管缓慢注入中药组方栓塞剂  $7\sim 8\text{ ml}$  行肝右动脉栓塞, 并复查造影。栓塞完毕后, 分别将 8 头猪中的每 2 头猪饲养 4、7、14、35 d, 观察如下内容: ① 术后动物行为状态; ② 栓塞前后血象及肝肾功能变化; ③ DSA 造影观察血管栓塞情况; ④ 观察肝脏病理组织学变化(光镜和部分标本电镜观察)。

## 2 结果

### 2.1 中药组方栓塞剂相关特性

2.1.1 无菌试验 根据中国药典 2000 版规定的无菌检查方法, 对灭菌后备用的中药组方样品进行厌氧菌、需氧菌及真菌检查。先后 3 次, 每次 2 个样品, 分别观察 7 d, 均无上述细菌生长, 达到灭菌要求。

2.1.2 热原试验 依照中国药典 2000 版规定的热原检查方法, 进行中药组方热原试验。先后 3 次, 每次 6 只家兔, 注射后家兔的体温升高值均低于  $0.6^\circ\text{C}$ , 符合规定。

2.1.3 血液相容性试验 (1) 溶血试验: 取中药组方备用样品和对照的生理盐水溶液各  $10\text{ ml}$ , 分别加入家兔脱纤维血  $0.1\text{ ml}$ , 于  $37^\circ\text{C}$  保温  $24\text{ h}$ , 肉眼观察均无溶血现象。(2) 血液相容性: 取家兔耳静脉全血和 2% 红细胞生理盐水悬液, 分别加入  $10.0\text{ g}$  中药组方, 于  $4^\circ\text{C}$  放置  $6\text{ h}$  和  $24\text{ h}$  后分别取样, 经固定、脱水处理, 用电镜观察红细胞形态。2 种样品中的红细胞均无异常变化。

2.1.4 组织相容性试验 被中药组方栓塞的 8 头

猪, 在术后 3、7、14、35 d 的肝脏病理学检查中, 未见中性白细胞、巨噬细胞浸润, 可见少量淋巴细胞浸润(详见动物实验部分)。

2.1.5 毒性试验 用中药组方栓塞剂栓塞的 8 头猪, 均未发生急性和亚急性毒性反应及中毒死亡现象, 白细胞及血小板计数亦无明显升高。研究表明临床使用的含 1% 莪术油给大鼠按  $1\text{ ml/mg}$  量肌注, 连续 8 周  $5\text{ ml/kg}$  给大鼠肌注, 连续 8 周的亚急性试验未见明显的毒性反应, 病理切片各组织均未见异常<sup>[5]</sup>。田昆仑等<sup>[6]</sup>研究表明: 壳聚糖及其水溶性衍生物对细胞的毒性为零级。

### 2.2 动物栓塞实验结果

2.2.1 术后动物行为状态 术后  $1\sim 2\text{ d}$  内食欲欠佳、精神差  $4\sim 5\text{ d}$  基本恢复正常。未见任何毒性反应及中毒死亡现象。

2.2.2 血象及肝肾功能 8 头猪术后白细胞、血小板及红细胞计数均无明显变化。丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)于术后 3 d 升高  $1\sim 2$  倍, 然后开始下降,  $5\text{ d}$  恢复正常。胆红素和肾功能均无异常变化。

2.2.3 血管栓塞的 DSA 表现 在透视下经导管向肝动脉内注入中药组方栓塞剂时, 见其呈高密度影流向肝动脉分支末梢, 并较快地栓塞末梢小动脉, 形成高密度“铸型”; 肝动脉  $1\sim 2$  级分支保持通畅, 呈“枯树枝”样改变。栓塞后 4、7、14、35 d, DSA 造影显示被栓塞血管无再通, 亦无侧支循环形成(图 1~4)。

2.2.4 栓塞后肝组织学表现 8 头猪分别于术后 4、7、14、35 d 处死, 取出肝脏, 用 10% 甲醛溶液固定后切片, 作 HE 染色, 观察病理结果。第一组:  $4\text{ d}$  和  $7\text{ d}$  的 4 个标本大体观察见肝脏包膜完整, 表面有多个小而苍白缺血灶。光镜观察: 肝动脉分支内血栓形成, 肝小叶结构仍保持完整, 少量肝细胞轻至中度肿胀或空泡变性改变, 主要位于肝小叶周边靠近小叶间动脉周围区域, 胆小管通畅(图 5、6)。第二组: 术后 14 d 和 35 d 的 4 个标本, 光镜观察: 肝小叶结构完整, 形态正常, 肝细胞轻度增生, 未见肝细胞变性或坏死, 在部分小动脉内 ( $50\sim 300\text{ }\mu\text{m}$  直径) 可见中药组方栓塞剂及血栓存在, 血管内膜增生呈丘状隆起, 血管腔狭窄或闭塞, 也未见新生血管形成, 可见少量淋巴细胞及巨噬细胞浸润, 未见中性白细胞浸润, 亦无肝脓肿形成, 肝窦及门静脉小分支内未见栓塞现象(图 7~9)。本实验对第一组动物进行电镜观察: 取 3 d 和 7 d 两个标本, 电镜下见:  $4/5$  肝细胞质宽, 细胞器丰富, 线粒体嵴略疏松, 粗面内质网

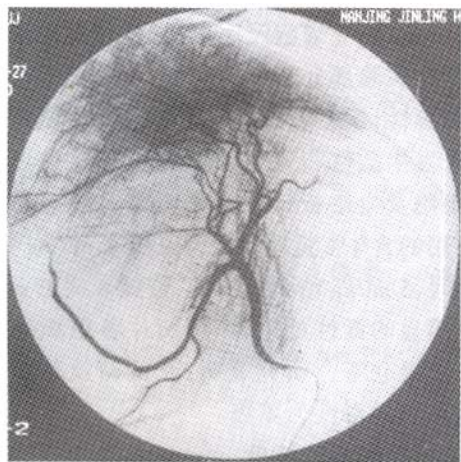


图 1 超选择性肝右动脉造影。肝右动脉分支显影清晰

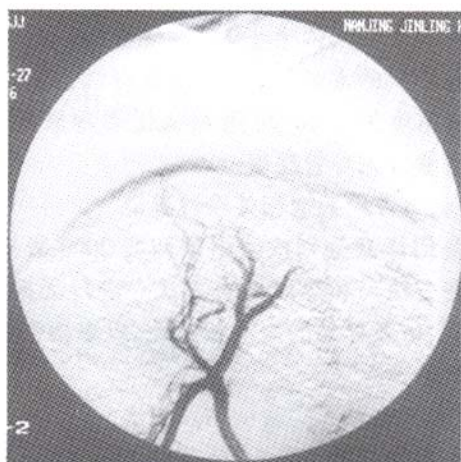


图 2 栓塞后 35 d 行 DSA 造影。肝右动脉未再通,也未见侧支循环形成

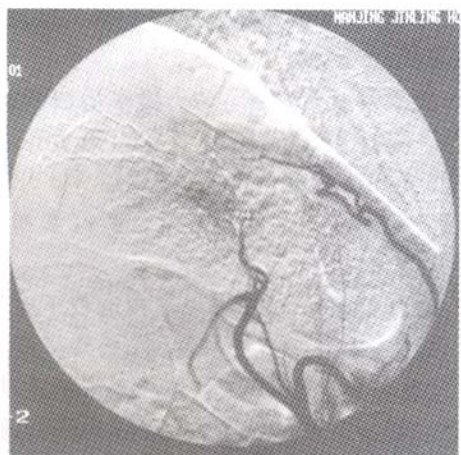


图 3 栓塞时血管内高密度栓塞剂形成“铸型”

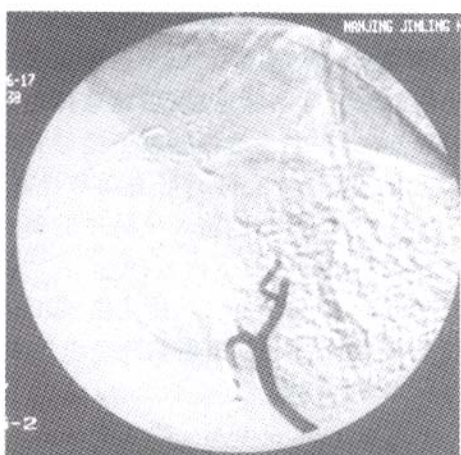


图 4 栓塞后造影。肝右动脉分支闭塞造影不显影,呈枯树枝样改变



图 5 栓塞后 3 d 的标本,可见血管内的栓塞剂,肝血窦中未见栓塞剂(×40)

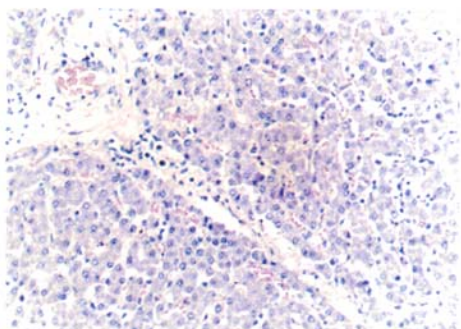


图 6 栓塞后 7 d 的标本,可见肝小叶结构完整,小叶间动脉周围少量肝细胞水变性,肝窦内未见栓塞剂,可见少量红细胞(×40)

成组排列。另见约 1/5 细胞质有灶性溶解或坏死,线粒体嵴肿胀,糖原有沉积,毛细胆管轻度扩张,肝窦内库普弗细胞活跃。肝细胞核完整,形态正常(图 10、11);电镜观察第二组(术后 14 d 和 35 d)两个标本,所见结果与第一组相同。

3 讨论

3.1 中药组方栓塞剂研究的理论基础

多年来,研究理想的肿瘤血管栓塞剂一直是介入放射学的一大课题,国内外许多学者长期致力于这方面的研究和开发,迄今已研制了多种血管栓塞物质用于肿瘤血管的栓塞治疗,收到了较为理想的效果,但它们在显示有效性的同时也表现出一定的不足,如即使是目前最常用的碘化油和明胶海绵也不是一种最理想的血管栓塞剂<sup>[7]</sup>,主要缺点为仅有单纯的栓塞作用而本身无抗癌作用、栓塞时间过短



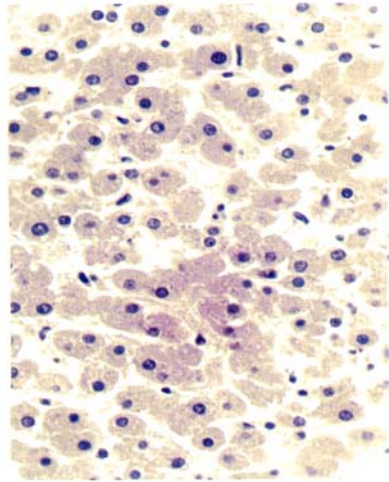
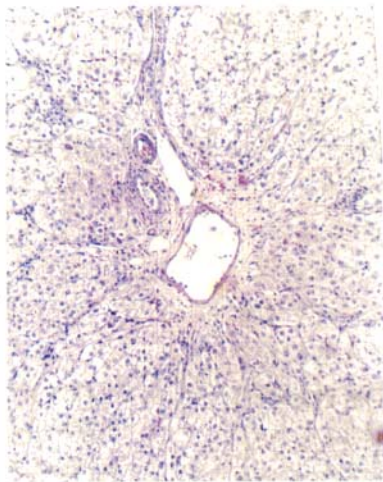
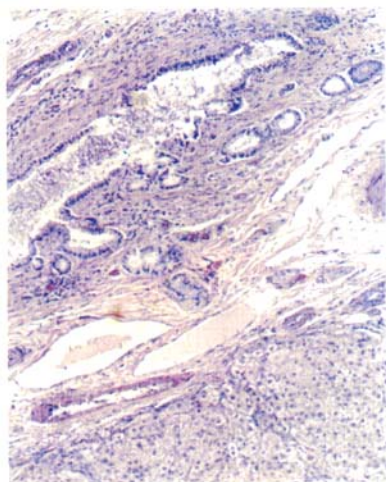


图 7、8 栓塞后 14 d 和 35 d 的标本, 分别见多个小动脉管腔狭窄或闭塞周围未见新生血管。 图 9 栓塞 35 d 的标本, 可见肝板结构完整, 肝细胞形态正常(  $\times 100$ 、 $\times 40$  )

图 9 栓塞 35 d 的标本, 可见肝板结构完整, 肝细胞形态正常(  $\times 200$  )

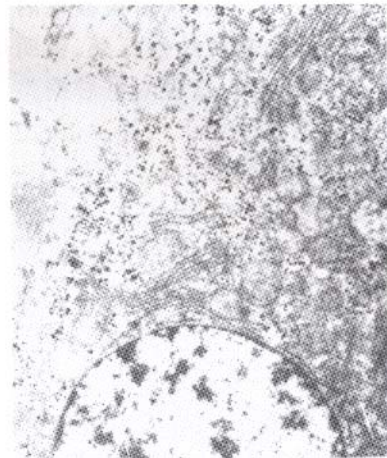


图 10、11 栓塞后饲养 3 d 和 7 d 的标本电镜照片: 4/5 肝细胞胞质宽, 细胞器丰富, 线粒体嵴略疏松, 粗面内质网成组排列。另见约 1/5 肝细胞胞质有灶性溶解或坏死, 线粒体嵴肿胀, 糖原有沉积, 毛细胆管轻度扩张, 肝窦内库普弗细胞活跃。细胞核完整, 形态正常

血管易于再通等<sup>[8]</sup>。近年来研究的各种微球栓塞物由于其制备工艺复杂, 价格昂贵, 效果亦不十分理想, 国内仍难以推广应用。近年来, 国内少数学者利用中药剂资源进行血管栓塞剂的研究, 有的已正式应用于临床, 取得了一定的效果<sup>[1,2]</sup>, 为血管栓塞剂研究开发和临床应用开辟了新的途径。我们认为, 中药血管栓塞剂制备工艺简单、成本低、价格便宜, 而且栓塞效果满意。我们提出以中药组方制备血管栓塞剂, 在理论上是科学的, 事实上, 本组实验结果已经证明了这一点, 栓塞后 4、7、14、35 d 随访无一例血管再通。

### 3.2 中药组方血管栓塞剂的作用机制

肝动脉栓塞的疗效与栓塞剂(物)的种类、剂型及大小密切相关。早年用于肝癌的栓塞物多倾向于大型栓塞物如螺圈和明胶海绵等, 事实证明单栓塞大动脉长期疗效并不理想, 原因是瘤中区微循环仍

然存在, 肿瘤可通过侧支建立其赖以生长的微血管环境, 这是肿瘤复发的主要原因, 肿瘤区微血管密度的变化就证明了这一点<sup>[8]</sup>。后来, 人们致力于微球及微球样栓塞物的研究, 栓塞物的直径一般在 50 ~ 500  $\mu\text{m}$ , 刚好起到对微血管的栓塞作用, 但再通率较高。国内有学者用单药白芨粉作为肝动脉血管栓塞剂行肝动脉栓塞, 3 个月血管再通率为 0%, 提示中药血管栓塞剂具有重要的应用价值<sup>[1,9]</sup>。本组实验结果证明中药组方作为血管栓塞剂栓塞效果是肯定的, 其作用机制归纳起来有: ①该栓塞剂是一种具有一定黏滞性的混悬物, 制备栓塞剂粒径 200 ~ 300  $\mu\text{m}$ , 注入小血管后其中含有颗粒状的有形成分, 能机械性堵塞小血管, 而且堵塞在较大血管内的栓塞剂, 在血流的冲击下, 可产生“迁徙”现象, 到达更细的分支内, 产生更均匀、彻底的栓塞, 栓塞时间可达约 5 周左右, 但肝窦及门静脉小分支内无栓塞现

象。肝癌的血管栓塞临床研究表明:粒径  $100 \sim 250 \mu\text{m}$  的微粒可选择性栓塞窦前小动脉(直径  $30 \sim 300 \mu\text{m}$ ),这样既可避免栓塞后门静脉血反流,又可避免药物微粒进入肝窦造成急性门静脉高压症<sup>[8]</sup>。有人认为,从疗效上讲,对肿瘤血管栓塞的时间既不能过短,否则血管会再通;也不能是永久性栓塞,因为肿瘤仍可出现侧支循环。因此肿瘤血管栓塞常选用中等时间的栓塞剂,并可进行重复栓塞和对新生血管的栓塞,效果会更好<sup>[8]</sup>。根据本组实验结果和我们对于肝癌肝动脉栓塞治疗的体会,认为栓塞物的粒径在  $200 \sim 300 \mu\text{m}$  较为理想,栓塞时间越长越好;②该栓塞剂除机械性栓塞血管外还可抑制新生血管形成和破坏局部已有的血管,从而降低局部微血管密度,阻止侧支循环的建立;③中药组方血管栓塞剂对正常肝细胞损伤轻微,主要表现为被栓塞的局部肝组织有少量细胞变性和胞质灶性坏死,说明用该栓塞剂栓塞肝动脉是安全的,这种对肝脏损害轻微的现象提示与正常肝组织主要由门静脉供血有关,这正是一种理想血管栓塞剂所必备的条件之一。

该栓塞剂除上述作用机制外,在筛选药物时理论上还兼顾了抗恶性肿瘤的作用,如组方中的莪术含挥发油,主要含有莪术酮、莪术烯、姜黄素及莪术醇、莪术双酮、 $\beta$ -榄香烯等 20 余种成分<sup>[10]</sup>,不但具有直接的抗肿瘤作用,还可使宿主的特异性免疫功能增强<sup>[11]</sup>。有人证实莪术中的姜黄素可抑制肿瘤的增殖和扩散。姜黄素不但能抑制新生血管形成,还可使已形成的微血管崩解,其机制可能是通过调节内皮细胞增殖期蛋白酶的活性从而阻止和破坏肿瘤血管的形成<sup>[12]</sup>。壳聚糖对荷瘤小鼠的免疫功能具有调节作用,低剂量壳聚糖可增加肝癌实体瘤荷瘤小鼠的细胞免疫功能,对巨噬细胞吞噬功能也有明显的提高作用<sup>[13]</sup>。有研究表明雷公藤甲素与雷公藤红素对胶质瘤细胞有明显的抗肿瘤作用,其作用与促进 bax 基因表达,抑制 bcl-2 基因表达,促进细胞凋亡有关<sup>[14]</sup>,其中雷公藤红素还具有抑制血管生成的作用<sup>[5]</sup>。白芨胶可能通过抑制肿瘤血管内皮生长因子与其受体的结合而抑制肿瘤血管的生成<sup>[15]</sup>。

我们用中药组方作为肝血管栓塞剂只是一种初步尝试,根据本组动物实验结果来看,该血管栓塞剂

的栓塞效果是肯定的,而且有良好的血液和组织相容性,无致热原性和不良反应,使用安全方便,制备工艺简单,价格低廉。但用于该血管栓塞剂实验研究的动物数量有限,故其栓塞效果的确定还要作更深入的研究探索;关于其抗肿瘤作用也只是理论上的推测,到底有无抗肿瘤作用还要进行实验和临床研究以求进一步证实。

#### [参 考 文 献]

- [1] 郑传胜,冯敢生,张彦舫. 中药白芨胶作为血管栓塞剂的实验研究[J]. 中华放射学杂志, 1998, 32: 188-191.
- [2] 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[J]. 临床放射学杂志, 1998, 17: 112-114.
- [3] 国家药典委员会编. 附录 X Ⅲ B 无菌检查法, 中华人民共和国药典[M]. 2000(一部), 化学工业出版社, 附录 69-附录 82.
- [4] 国家药典委员会编. 附录 X Ⅲ A 热原检查法, 中华人民共和国药典[M]. 2000(一部), 化学工业出版社, 附录 68-附录 69.
- [5] 李广勋, 主编. 中药药理毒理与临床[M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1992. 256-258.
- [6] 田昆仑, 李东江, 刘良明, 等. 壳聚糖及其水溶性衍生物的细胞毒性研究[J]. 现代临床医学生物工程杂志, 2002, 6: 422-424.
- [7] 张雪林, 主编. 医学影像学[M]. 第 1 版, 北京: 人民卫生出版社, 2001: 402.
- [8] 沈俊杰, 陈自谦, 曹建民. 血管介入栓塞剂的临床应用和研究进展[J]. 医学研究生学报, 2004, 17: 471-473.
- [9] 黄煜伦, 周幽心, 周岱, 等. 雷公藤红素抑制血管生成的实验研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25: 429-432.
- [10] 王浴生, 邓文龙, 薛春生, 等. 中药药理与应用[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 895.
- [11] 新编中药学辞典[M]. 第 1 版, 天津: 天津科学技术出版社, 1996: 969-973.
- [12] Thaloor D, Singh AK, Sidhu GS, et al. Inhibition of angiogenic differentiation of human umbilical vein endothelial cells by curcumin[J]. Cekk Growth Differ, 1998, 9: 305-312.
- [13] 杨玲, 戴关海. 壳聚糖对荷肝癌小鼠的免疫调节作用[J]. 中国药业, 2003, 12: 26-27.
- [14] 黄煜伦, 周幽心, 周岱, 等. 雷公藤单体对胶质瘤细胞体外抑制作用的实验研究[J]. 苏州大学学报(医学版), 2002, 22: 653-655.
- [15] 冯敢生, 李欣, 郑传胜, 等. 中药白芨提取物抑制肿瘤血管生成机制的实验研究[J]. 中华医学杂志, 2003, 83: 412-416.

(收稿日期: 2005-03-02)

# 中药组方作为血管栓塞剂栓塞肝动脉的实验研究

作者：[陈自谦](#), [杨熙章](#), [沈俊杰](#), [王曙东](#), [郑晓刚](#), [曹建民](#), [CHEN Zi-qian](#), [YANG Xi-zhang](#), [SHEN Jun-jie](#), [WANG Shu-dong](#), [ZHEN Xiao-gang](#), [CAO Jian-min](#)

作者单位：[陈自谦,杨熙章,沈俊杰,CHEN Zi-qian,YANG Xi-zhang,SHEN Jun-jie\(350025 福州解放军南京军区福州总医院医学影像科\)](#), [王曙东,WANG Shu-dong\(350025 福州解放军南京军区福州总医院中药制剂科\)](#), [郑晓刚,ZHEN Xiao-gang\(南京军区南京总医院病理科\)](#), [曹建民,CAO Jian-min\(南京军区南京总医院医学影像科\)](#)

刊名：[介入放射学杂志](#)[ISTIC PKU](#)

英文刊名：[JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)

年, 卷(期): 2006, 15(2)

被引用次数: 1次

## 参考文献(15条)

1. 郑传胜, 冯敢生, 张彦舫 中药白芨胶作为血管栓塞剂的实验研究[期刊论文]-[中华放射学杂志](#) 1998
2. 韩铭钧, 任克, 赵仲春 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[期刊论文]-[临床放射学杂志](#) 1998
3. 国家药典委员会 [中国药典\(一部\)](#)
4. 国家药典委员会 [中国药典\(一部\)](#)
5. 李广勋 [中药药理毒理与临床](#) 1992
6. 田昆仑, 李东江, 刘良明 壳聚糖及其水溶性衍生物的细胞毒性研究[期刊论文]-[现代临床医学生物工程学报](#) 2002
7. 张雪林 [医学影像学](#) 2001
8. 沈俊杰, 陈自谦, 曹建民 血管介入栓塞剂的临床应用和研究进展[期刊论文]-[医学研究生学报](#) 2004
9. 黄煜伦, 周幽心, 周岱 雷公藤红素抑制血管生成的实验研究[期刊论文]-[中华肿瘤杂志](#) 2003
10. 王浴生, 邓文龙, 薛春生 [中药药理与应用](#) 1998
11. [新编中药学辞典](#) 1996
12. [Thaloor D, Singh AK, Sidhu GS Inhibition of angiogenic differentiation of human umbilical vein endothelial cells by curcumin](#) 1998
13. 杨玲, 戴关海 壳聚糖对荷肝癌小鼠的免疫调节作用[期刊论文]-[中国药业](#) 2003
14. 黄煜伦, 周幽心, 周岱 雷公藤单体对胶质瘤细胞体外抑制作用的实验研究[期刊论文]-[苏州大学学报\(医学版\)](#) 2002
15. 冯敢生, 李欣, 郑传胜 中药白芨提取物抑制肿瘤血管生成机制的实验研究[期刊论文]-[中华医学杂志](#) 2003

## 相似文献(8条)

1. 期刊论文 [沈俊杰](#), [陈自谦](#), [王曙东](#), [郑晓刚](#), [曹建民](#), [SHEN Jun-jie](#), [CHEN Zi-qian](#), [WANG Shu-dong](#), [ZHENG Xiao-gang](#), [CAO Jian-min](#) 中药组方作为血管栓塞剂的实验研究 -[医学研究生学报](#)2005, 18(10)  
目的:研究中药组方作为血管栓塞剂的有效性、安全性及相关特性,以期获得一种理想的肿瘤血管栓塞剂.方法:将根据药典提供的数味具有抗癌和促凝作用的中草药制成具有一定黏滞性、不透X线、易经各种介入用导管注入动脉的混悬液栓塞剂.对其进行一系列有关特性的研究和鉴定,并应用其对8头健康猪进行肝动脉栓塞实验.结果:该栓塞剂具有良好的血液相容性和组织相容性,无致热原性及毒性作用;栓塞部位主要是末梢小动脉,栓塞牢靠,维持时间可达5周,不易形成侧支循环;经光镜和电镜观察证明其对正常肝组织损伤轻微,仅出现栓塞部位的肝细胞空泡变性和细胞质灶性坏死.结论:中药组方栓塞剂具有良好的血管栓塞作用,使用方便、安全,是一种较理想的末梢型血管栓塞剂.
2. 期刊论文 [徐伟](#), [王宏辉](#), [马东营](#), [王凯冰](#), [叶远树](#), [XU Wei](#), [WANG Hong-hui](#), [MA Dong-ying](#), [WANG Kai-bing](#), [YE Yuan-shu](#) PVA颗粒与中药白芨栓塞犬肾动脉的对比研究 -[介入放射学杂志](#)2008, 17(6)  
目的 研究中药白芨颗粒及PVA (polyvinyl alcohol)颗粒分别部分栓塞实验犬肾动脉后的造影表现及病理变化,观察两者之间对肾脏影响有无差别,探讨应用白芨颗粒替代PVA颗粒用作栓塞剂的可行性.方法 采用Seldinger技术,对25只健康家犬进行超选择性肾动脉部分栓塞,左肾用白芨颗粒,右肾用PVA颗粒.2周后,再次行双肾动脉造影观察血管栓塞情况.术后取病理,对比观察肾脏组织病理变化,将病理结果予以定量,综合评价脏器损伤.结果 双侧肾动脉部分栓塞后两种处理对于肾组织损伤无明显差别,采用配对t检验,P>0.05.结论 选择上述两种栓塞剂,对肾组织损伤效果一致.中药白芨颗粒具有良好的血管栓塞作用,使用方便、安全,是一种较理想的末梢型血管栓塞剂.



3. 学位论文 [沈俊杰 中药组方作为血管栓塞剂的实验研究 2005](#)

通过对猪的肝动脉栓塞实验, 研究自制的中药组方混悬液作为血管栓塞剂的有效性、安全性及相关特性, 以期获得一种理想的肿瘤血管栓塞剂。

材料与方法:

根据药典提供的数味具有抗癌和促凝作用的中草药将其制备成颗粒状栓塞剂。对其进行一系列有关特性的研究和鉴定, 并应用其进行8头健康猪选择性肝动脉栓塞实验, 栓塞后分别饲养4、7、14、35天观察:

(1) 术后动物一般行为状态, 包括精神状态、饮食等;

(2) 栓塞前后血像及肝肾功能的变化: 栓塞前后分别抽取静脉血做生化检查, 其中饲养4天的两头猪分别于术前和术后第3天抽取血液, 其余的六头猪分别于术前和术后第3天、第5天抽取血液;

(3) 通过DSA造影观察血管栓塞情况, 栓塞术前后各造影一次;

(4) 将猪处死, 取出肝脏, 分别用甲醛和戊二醛固定, 观察肝脏组织病理学变化(光镜观察和部分标本电镜观察)。

结果:

中药组方栓塞剂为一种混悬剂, 粒径约250~350 μm, 有一定粘滞性, 不透X线, 易经各种介入用导管注射; 该栓塞剂具有良好的血液相容性和组织相容性, 无致热原性及毒性作用; 栓塞部位主要是末梢小动脉, 栓塞牢靠, 维持时间可达5周, 不易形成侧枝循环; 经光镜观察: 4天和7天的四个标本, 肝小叶结构仍保持完整, 少量肝细胞轻至中度肿胀或空泡变性改变(水变性), 主要位于肝小叶周边靠近小叶间动脉周围区域, 胆小管通畅。术后14天和35天的四个标本, 肝小叶结构完整, 形态正常, 肝细胞轻度增生, 未见肝细胞变性或坏死; 其对正常肝组织损伤轻微, 仅出现栓塞部位的肝细胞水变性和胞浆灶性坏死。电镜观察: 4天和7天的两个标本, 4/5肝细胞胞浆宽, 细胞器丰富, 线粒体嵴略疏松, 粗面内质网成团排列。另见约1/5肝细胞胞浆有灶性溶解或坏死, 线粒体嵴肿胀, 糖原有沉积, 毛细胆管轻度扩张, 肝窦内Kupffer细胞活跃。肝细胞核完整, 形态如常; 术后14天和35天的两个标本, 电镜未见明显异常改变。栓塞术后动物1~2天内食欲欠佳、精神差, 4~5天基本恢复正常。未见任何毒性反应及中毒死亡现象; 8头猪术后白细胞、血小板及红细胞计数均无明显变化。丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)于术后3天内升高1~2倍, 然后开始下降, 5天左右恢复正常。胆红素和肾功能均无异常变化。

结论:

中药组方栓塞剂无菌、无毒、具有良好的血液相容性和组织相容性及无致热原性; 具有良好的血管栓塞作用, 使用方便、安全, 是一种较理想的末梢型血管栓塞剂。

4. 期刊论文 [徐伟, 王宏辉, 白彬, 叶远树, XU Wei, WANG Hong-hui, BAI Bin, YE Yuan-shu PVA颗粒与中药白芨栓塞犬子宫动脉的对比研究 -现代生物医学进展2007, 7\(10\)](#)

目的: 研究PVA微粒、中药白芨颗粒栓塞犬子宫动脉所引起的子宫病理变化, 观察两者之间对子宫影响有无差别; 探讨中药白芨作为血管栓塞剂的有效性、安全性及相关特性。方法: 先结扎8例犬双侧子宫动脉, 病理证实子宫组织无坏死。然后采用Seidinger技术, 对16例犬进行选择性子宫动脉栓塞。分别向子宫动脉注入PVA微粒、中药白芨颗粒阻断供血, 观察子宫病理变化。将病理结果予以定量, 综合评价脏器损伤。结果: 双侧子宫动脉栓塞后, 各栓塞组之间标本均数两两比较, 均为P>0.05。即三种处理对于子宫组织损伤无统计学差异。白芨主要栓塞末梢小动脉, 栓塞牢靠, 不易形成侧支循环, 未出现细胞坏死。结论: 选择上述栓塞剂, 对子宫组织损伤效果一致, 中药白芨颗粒具有良好的血管栓塞作用和载体特性, 使用方便、安全, 是一种较理想的末梢型血管栓塞剂。

5. 期刊论文 [郭万亮, 刘振堂, 戴社教, 周斌, 李兴华, 苏宝山, GUO Wan-liang, LIU Zhen-tang, DAI She-fiao, ZHOU Bin, Li Xin-Hua, SU Bao-shan 土贝母皂甙微囊栓塞肝癌后对VEGF、FGF2表达影响的实验研究 -实用放射学杂志 2008, 24\(9\)](#)

目的 观察土贝母皂甙微囊栓塞剂对肝癌抑制和VEGF、FGF2表达的影响, 评价土贝母微囊栓塞效果。方法 将40只兔VX2肝癌模型随机分为3组, 分别用生理盐水1 ml肝动脉灌注、碘油1 ml加1 mg丝裂霉素混悬液肝动脉化疗栓塞以及土贝母微囊5.1 mg/kg肝动脉栓塞。栓塞后1周制备光镜、电镜标本, 免疫组织化学SP法检测肿瘤组织VEGF、FGF2表达情况。结果 栓塞后土贝母微囊组、化疗栓塞组肿瘤体积有所缩小, 对照组体积明显增大, 3组间具有统计学差异(P<0.05)。对照组、化疗栓塞组、土贝母微囊组VEGF阳性率分别为83.3%、91.7%、91.7%, FGF2阳性率分别为41.7%、58.3%、50.0%, 3组间无统计学差异(P>0.05)。结论 兔VX2瘤行土贝母皂甙微囊栓塞后VEGF及FGF2表达未见明显增高, 但肿瘤生长得到抑制, 可以作为理想的末梢栓塞剂。

6. 期刊论文 [朱海云, 刘振堂, 李兴华, ZHU Haiyun, Liu Zhentang, Li Xinghua 土贝母皂甙微囊的特性及其用于肾动脉栓塞的实验研究 -中华放射学杂志2001, 35\(2\)](#)

目的 研究中药土贝母皂甙微囊作为血管栓塞剂的有效性、安全性及相关特性。方法以中药土贝母皂甙为囊心, 乙基纤维素为囊材制成微囊。用30只新西兰兔行肾动脉栓塞实验。结果土贝母皂甙微囊为白色光滑的圆球形微粒, 直径40~180 μm, 载药量为36%(W/W); 在40%泛影葡胺溶液中悬浮分散性最好, 经3 F导管注射无堵管现象; 在37℃生理盐水中约20 d左右微囊全部破裂; 栓塞后30 d检测肾重量和体积均比对照明显小(tw=102.1, tv=38.0, P<0.001), 主要栓塞在直径110~350 μm时间和弓形动脉, 术后30 d未见肾动脉再通及侧支循环形成。结论 土贝母微囊具有良好的血管栓塞作用和缓释特性, 使用方便、安全, 是一种较理想的末梢型血管栓塞剂。

7. 期刊论文 [刘华钢, 梁秋云, 黄慧学, LIU Hua-gang, LIANG Qiu-yun, HUANG Hui-xue 中草药抗癌药物的剂型研究进展 -广西科学院学报2007, 23\(1\)](#)

当前国内外中草药抗癌药物新剂型主要有动脉栓塞剂型、脂肪乳剂型、前体剂型、脂质体剂型、聚脂微粒剂型、聚合物胶束剂型、埋植剂型及纳米粒剂型等, 这些新剂型不仅增加了给药途径, 而且有服用方便、生物利用度提高, 给药剂量及不良反应减少等诸多优点, 使用药更加科学合理。新剂型在中草药抗癌药物研发方面具有不可替代的位置, 开发前景巨大。

8. 学位论文 [朱海云 中药土贝母微囊肾动脉栓塞的实验研究 1999](#)

目的: 研究中药土贝母微囊作为血管栓塞剂的有效性、安全性及相关特性。材料和方法: 以从中药土贝母中提取的抗癌成分之一皂甙作为囊心, 以乙基纤维素为囊材制成土贝母微囊, 对其进行相关特性的研究。并用三十只新西兰大白兔进行肾动脉栓塞实验。结论: 土贝母微囊具有良好的血管栓塞作用和缓释特性, 并能诱导细胞发生凋亡。使用方便, 安全, 是一种较理想的末梢型血管栓塞剂。

引证文献(1条)

1. [欧阳墉 经导管动脉灌注术和栓塞术在我国的发展历程及其现状\[期刊论文\]-介入放射学杂志 2008\(12\)](#)