

·综述 General review·

白芨作为血管栓塞剂的应用

李裕波, 林进令, 刘志明

【摘要】 白芨作为一种止血中药,传统应用于多种内伤血证、外科血证及溃疡肿毒。现代药理新技术对白芨成分的深入研究,使得白芨的应用领域不断扩大。尤其是现代放射技术的发展,结合白芨的药理性质,使得白芨在血管栓塞治疗方面的基础研究和临床治疗领域得到进一步拓展。

【关键词】 白芨; 血管栓塞; 栓塞剂

中图分类号:R45 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2010)-10-0835-04

The clinical application of rhizoma bletillae used as a vascular embolic agent LI Yu-bo, LIN Jin-ling, LIU Zhi-ming. Department of Gastroenteric and Glandular Surgery, the First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi Province 530021, China

Corresponding author: LIU Zhi-ming

【Abstract】 Rhizoma bletillae, a traditional Chinese medicine usually used as a hemostatic agent, has been conventionally employed in the treatment of many internal injuries, surgical bleeding, abscess and ulcers. Over the past years, with the help of modern pharmacological technique the effective contents contained in rhizoma bletillae have been studied in a deep-going way, the research achievements have effectively broadened its practical application field. Moreover, with the development of modern radiological technology, the use of rhizoma bletillae in the fundamental study and clinical embolization therapy has been further expanded. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 835-838)

【Key words】 rhizoma bletillae; vascular embolization; embolic agent

白芨是一种传统止血中药,系兰科植物白芨 [*Bletilla striata* (Thunb) Reichb.f.] 的干燥块茎,味苦、甘、涩,性微寒。中医理论归肺、肝、胃经;具有收敛止血、清热利湿、消肿生肌之功效。传统用于治疗肺伤咳血,咯血,外科创伤,溃疡肿毒等。近 20 多年来,随着对白芨现代药理的深入研究和放射介入学科快速发展,白芨作为一种新的血管栓塞材料被广泛应用。

1 白芨作为血管栓塞剂的基础研究

白芨作为血管栓塞剂的基础可概括为:①白芨粉颗粒有黏合作用,在血液中缓慢膨胀,不能被降解吸收。②白芨胶是一种黏滞性的胶状物,能机械性堵塞小血管并造成血管内膜损伤。③白芨提取物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生成^[1],白芨所含的萜类化合

物可能通过诱导血管内皮细胞凋亡而发挥抗血管生成作用^[2]。④白芨能增强血小板第Ⅲ因子的活性,缩短凝血酶生成时间,抑制纤维蛋白酶的活性,也能使细胞凝聚,形成人工血栓^[3]。⑤白芨中的白芨多糖显著缩短凝血酶原时间,同时缩短活化部分凝血活酶时间,偏重于影响外源性凝血途径^[4],因为凝血酶原时间主要用于检测机体的外源性凝血系统^[5]。⑥白芨能促进血小板聚集而发挥止血、成栓作用,研究发现白芨正丁醇提取部位和水溶性部位可显著升高腺苷二磷酸诱导的血小板最大聚集率^[6]。

2 应用于血管内栓塞的研究

2.1 栓塞肝动脉

1996 年白芨首次应用于栓塞肝动脉治疗无手术指征的肝癌患者,显示出白芨粉颗粒具有强大的永久性、中心性血管栓塞作用;并且侧支循环形成少,形成时间晚,治疗间隔时间长(平均为 7 个月),可使肿块坏死、缩小显著,甲胎蛋白浓度下降明显,无一例出现血管再通现象,效果明显优于明胶栓塞^[7],

作者单位:530021 广西南宁 广西医科大学第一附属医院胃肠腺体外科

通信作者:刘志明

故被应用于肝癌的栓塞治疗。祁波等^[8]对 106 例中晚期肝癌患者进行白芨粉栓塞化疗与常规肝动脉灌注化疗疗效对比研究。结果,虽然两种方法术后对肿瘤大小改变无统计学意义($q = 0.309$, $P = 0.949$),但白芨组 1、2、3 年累计生存率 (84.8%、48.7%、42.9%)与常规组 (68.3%、39.6%、36.1%)差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),白芨组优于常规组。且中位生存期白芨组 (21.0 个月)亦优于常规组 (18.5 个月)。张绪平等^[9]则通过肝动脉灌注化疗栓塞术,对白芨粉混悬液与乙碘油混悬液对肝癌的治疗效果进行对比,两组不良反应无明显差异 ($P > 0.05$),但白芨组在肿瘤缩小率、近期疗效、生存率方面均明显高于乙碘油组 ($P < 0.05$)。

2.2 栓塞脾动脉

目前白芨多用于对肿瘤供养血管的栓塞,而脾脏的肿瘤发生极低,故白芨较少用于脾动脉栓塞。肖绍树等^[10]对 68 例肝硬化门脉高压并脾功能亢进患者用白芨行脾动脉栓塞研究,术后对其中的 35 例患者进行 1 年以上随访,结果 29 例患者白细胞保持在正常值以上,35 例患者血小板保持正常水平 ($P < 0.01$),28 例患者红细胞计数在正常水平以上。术后 3 个月脾脏厚度较术前减少,术前术后分别平均为 6.18 和 4.80 cm。该研究组同时提出对脾脏栓塞术治疗肝硬化并脾功能亢进禁忌证为:①重度食管胃底静脉曲张近期有可能破裂出血者;②活动性消化性溃疡;③有严重黄疸;④顽固性腹水;⑤低白蛋白血症和凝血酶原时间显著延长提示肝功能极差者。鉴于白芨具有良好的栓塞效果,且对凝血酶,血小板有影响^[3,6]。因此白芨应用于栓塞脾动脉治疗各种原因引起的脾功能亢进应值得从基础和临床方面进一步研究。

2.3 栓塞子宫动脉

本世纪初,白芨就被广泛应用于栓塞子宫动脉治疗子宫肌瘤。近年研究表明,白芨加明胶海绵混合栓塞效果最佳。何新胜等^[11]对 16 例子宫肌瘤患者行超选择性子宫动脉栓塞治疗,使用白芨微粒加明胶海绵条作为栓塞剂栓塞两侧子宫动脉,阻断供养肿瘤的血管。结果,术后所有患者临床症状明显缓解,月经恢复正常或减少,贫血症状明显改善,肌瘤显著缩小。3 个月缩小 30% ~ 40%, 6 个月缩小 50% ~ 60%, 9 个月缩小 70% ~ 80%, 总有效率达 80%,无并发症发生。柴建中等^[12]和王青等^[13]用同样的栓塞剂,对子宫肌瘤患者行栓塞术治疗,术后随访肌瘤体积缩小,月经过多和肌瘤局部压迫等症状

均有显著改善,肌瘤体积缩小。故认为子宫肌瘤行白芨加明胶海绵介入栓塞治疗术具有创伤小,安全,疗效好,患者痛苦少等优点,并且可保持正常子宫的结构与功能,值得在临床推广应用。

2.4 栓塞肾动脉

动物实验研究表明:白芨栓塞犬肾动脉与 PVC 栓塞比较,两者对肾组织损伤效果一致^[14]。白芨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。陈晓春等^[15]对 5 例经 CT、B 超确诊为肾错构瘤的患者行白芨黏胶剂栓塞治疗,随访 2 ~ 4 年。术后临床症状均有不同程度减轻或消失,肿瘤缩小率达 52% ~ 75%,平均 64%,所有患者未出现严重并发症。对 15 例中晚期肾恶性肿瘤术前实施白芨肾动脉栓塞术,术后经影像对比检查,肿瘤均有不同程度的缩小,所有患者均获再次手术切除机会,且术中易剥离,出血少^[16]。而对于不能手术及双肾肿瘤的患者,经白芨栓塞治疗具有并发症少、抗感染和促进凝血的功能,值得进一步研究和临床应用。

2.5 栓塞门静脉

白芨用于栓塞门静脉临床应用还未见报道,目前尚处于动物试验阶段。今毅等^[17]对兔门静脉行白芨微球和无水乙醇栓塞对比,发现白芨微球组肝实质呈大片状完全性气化坏死,完全性坏死率为 85.71%,而无水乙醇组肝实质则呈不规则散在不全性液化坏死,其完全性坏死率仅为 37.24%,两组完全性坏死率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。术后白芨组门静脉的再通率明显低于无水乙醇组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。试验表明白芨微粒作为血管内栓塞剂,不仅局限于动脉内栓塞,同样也适合于门静脉栓塞,这对临床开展门静脉高压形成机制的研究和治疗具有指导意义。

此外,白芨还被用于骨骼肿瘤及 Graves 病栓塞治疗。

3 建立动物实验模型的研究

3.1 门静脉高压症模型

门静脉高压症动物模型的建立,对于研究门静脉高压症的发病机制、血流动力学改变具有重要意义。白芨具有良好的栓塞效果,且效果稳定,为永久性、中心性栓塞^[7],故被用于建立门静脉高压症模型。钱骏等^[18]研究发现 0.4%白芨粉制作门静脉高压模型效果佳,4 周后肝脏体积缩小 20%,门静脉压平均升高 40%,病理呈典型坏死后期肝硬化表现。并

且注白芨后 10 min 和 3 周后门静脉压无显著差异 ($t = 0.9, P > 0.1$)。周尊强等^[19]开腹经门静脉注入 0.4% 白芨混悬液 4 ml, 术后予以 0.1% 硫代乙酰胺溶液饮水建立的门脉高压症模型效果肯定, 门静脉压力平均升高 50%, 病理呈坏死后肝硬化表现, 初步形成了肝细胞团、假小叶。说明这些方法效果持久、稳定, 为门静脉高压症的研究提供重要手段。

3.2 脑缺血及脑梗死模型

脑缺血及脑梗死模型是研究缺血性脑部疾病的重要方法之一。选用 5 只试验用新西兰兔进行颈内动脉中药白芨胶液体栓塞, 而后作 DSA 造影及 CT 平扫加增强, 结果 5 只兔栓塞后 DSA 造影显示颈内动脉细小分支及主干闭塞, CT 平扫和增强在缺血 6 h 可见栓塞侧大脑半球片状低密度梗死区^[20]。王俊涛等^[21]应用白芨微粒建立脑缺血模型获得满意效果。栓塞术后大鼠 4 h 内呈现意识障碍, 持续性对侧肢体轻度偏瘫及环转, 病理结果显示右侧大脑半球额叶、顶叶皮层和基底核附近局灶性缺血或梗死, 光镜下可见缺血区脑组织水肿或坏死, 神经元轮廓模糊, 核固缩或裂解等。

白芨栓塞能达远端微小动脉, 内含黏胶成分能促进血栓形成, 所含的纤维不易溶解, 从而发挥持久的栓塞作用。故白芨微粒作栓塞剂可能比较适合于需要制作长期脑缺血及脑梗死模型的研究^[21]。

3.3 肢体缺血模型

肢体缺血模型是研究肢体血管闭塞性疾病及血管再生的重要前提。传统方法采用结扎切断血管方法, 近年来, 白芨栓塞的应用范围扩大, 也被用于建立肢体缺血模型。梁翠宏等^[22]对比结扎切断法与白芨微粒栓塞法对建立大鼠后肢缺血模型的效果, 白芨微粒栓塞股动脉后, 大鼠后肢出现持续跛行、肌肉萎缩和皮肤坏死等表现, 组织切片显示大鼠后肢皮肤、肌肉组织均出现明显而持久的缺血或坏死, 而结扎切断法仅出现短暂的跛行, 组织切片未见异常改变。这一试验表明: 结扎血管法不能造成明显的大鼠后肢缺血, 白芨微粒栓塞股动脉法可引起大鼠后肢明显的持续性缺血, 是一种较为理想的建立大鼠后肢缺血模型的制作方法。

4 承载化疗药物缓释

化疗药物传统静脉给药或单纯栓塞用于治疗肿瘤, 存在病灶浓度不高和严重不良反应的缺点, 效果均不佳。为此, 化疗药的栓塞缓释就成为治疗一些中晚期实体瘤治疗首选。白芨作为化疗药的缓释

载体亦受到关注。张彦舫等^[23]进行丝裂霉素 C (MMC) 白芨胶犬肾动脉栓塞后丝裂霉素 C 的药代动力学研究, 结果显示, MMC 白芨胶组的 MMC 的峰浓度 (C_{max}) 明显低于 MMC 溶液组 ($P < 0.05$); 前者药物曲线下面积 (AUC) 为后者的 41% ($P < 0.05$); 两组间分布半衰期 ($T_{1/2\alpha}$) 差异无统计学意义。说明白芨胶作为 MMC 的载体, 能减慢 MMC 向外周扩散, 具有缓慢释放 MMC 的性能。黎维勇等^[24]则研究顺铂白芨胶微球在犬体内的药动学情况, 试验结果显示顺铂白芨胶微球的 C_{max} 是顺铂注射液组的 0.448, AUC (0 ~ t) 是后者的 0.633, $t_{1/2\alpha}$ 比注射液组延长 5 倍, $t_{1/2\beta}$ 延长 1.9 倍, 表明白芨胶微球组明显存在吸收相延长, 具有明显的缓释作用, 能明显延长药物在体内的驻留时间。上述研究提示: 对临床使用白芨和化疗药物混合栓塞治疗恶性肿瘤具有重要意义。通过栓塞肿瘤营养血管, 使肿瘤变性、坏死, 且化疗药与白芨混合, 缓慢释放, 能维持靶器官浓度, 降低了药物外周血浓度, 减轻了其不良反应。

白芨作为栓塞材料在临床上应用已得到公认, 但其应用范围仍较局限, 主要应用于肿瘤供养血管的栓塞治疗, 且局限动脉栓塞。我们认为还可开展非肿瘤疾病的治疗研究, 以扩大其应用范围: 如栓塞脾动脉治疗脾功能亢进, 或脾外伤大出血时的脾动脉栓塞止血, 以及应用于门静脉栓塞, 进行门静脉高压症等疾病的研究。此外, 白芨作为栓塞剂本身的缓释药理作用对疾病的影响也值得进一步研究。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 刘明志, 唐建洲, 张建社, 等. 白芨中萜类化合物通过诱导血管内皮细胞凋亡抑制血管生成[J]. 分子细胞生物学报, 2008, 41: 383 - 392.
- [3] 沈映君. 中药药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 617.
- [4] 孙剑涛, 张峻峰, 王春明. 新型血管内液体栓塞剂中有效组分的体外促凝血作用研究[J]. 实用临床医药杂志, 2006, 10: 59 - 61.
- [5] Dahlbäck B. Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases[J]. J Intern Med, 2005, 257: 209 - 223.
- [6] 陆波, 徐亚敏, 张汉明, 等. 白芨及不同提取部位对家兔血小板聚集的影响[J]. 解放军药理学学报, 2005, 21: 330 - 332.
- [7] 郑传胜, 冯敢生, 周汝明, 等. 中药白芨的新用途[J]. 中华肿瘤杂志, 1996, 18: 305.
- [8] 祁波, 王维云, 陈士宗, 等. 肝癌白芨粉栓塞化疗与常规栓

- 塞化疗的比较研究[J]. 肿瘤防治杂志, 2004, 11: 405 - 406.
- [9] 张绪平, 易玉海, 金 鹏, 等. 超微化白芨粉混悬液栓塞治疗原发性肝癌的临床效果[J]. 实用医药杂志, 2006, 23: 288 - 289.
- [10] 肖绍树, 贺降福, 刘 荣. 脾部分栓塞治疗肝硬化并脾功能亢进的并发症及处理[J]. 临床消化病杂志, 1999, 11: 170 - 171.
- [11] 何新胜, 高 斌, 徐圣德. 超选择性子宫动脉栓塞治疗子宫肌瘤 16 例[J]. 中国工矿医学, 2006, 19: 364.
- [12] 柴建中, 刘向军, 于凤英, 等. 白芨加明胶海绵栓塞治疗子宫肌瘤的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2001, 10: 336 - 337.
- [13] 王 青. 白芨加明胶海绵栓塞治疗子宫肌瘤 56 例临床观察[J]. 山东医药, 2008, 48: 58.
- [14] 徐 伟, 王宏辉, 马东营, 等. PVA 颗粒与中药白芨栓塞犬肾动脉的对比研究[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 424 - 427.
- [15] 陈晓春, 冯敢生, 张润清, 等. 白芨选择性肾动脉栓塞治疗肾错构瘤疗效观察[J]. 临床泌尿外科杂志, 2000, 15: 253 - 254.
- [16] 张保民. 白芨治疗肾恶性肿瘤的临床应用[J]. 中国乡村医药, 2005, 12: 46.
- [17] 今 毅, 万智勇. 白及微球用于门静脉分支栓塞术的实验研究[J]. 医药导报, 2007, 26: 1423 - 1424.
- [18] 钱 骏, 冯敢生, 梁惠民, 等. 应用白芨建立门静脉高压动物模型[J]. 中华放射学杂志, 1998, 32: 632 - 633.
- [19] 周尊强, 许 军, 孙 备, 等. 联合应用白芨及硫代乙酰胺建立家兔门静脉高压症模型[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2005, 39: 314 - 316.
- [20] 程瑞新, 丁永红, 段承祥, 等. 中药白芨胶体建立急性脑梗塞模型[J]. 上海医学影像杂志, 2001, 10: 59 - 60.
- [21] 王俊涛, 田 铎, 肖思建, 等. 中药白芨建立大鼠脑缺血模型可行性探讨[J]. 第四军医大学学报, 2007, 28: 283 - 285.
- [22] 梁翠宏, 田 铎, 徐 蕴, 等. 结扎切断法与白芨微粒栓塞法建立大鼠后肢缺血模型效果比较[J]. 山东大学学报, 2007, 45: 1008 - 1010.
- [23] 张彦舫, 冯敢生, 郑传胜, 等. 丝裂霉素 C 白芨胶犬肾动脉栓塞后丝裂霉素 C 的药代动力学研究 [J]. 华中医药杂志, 2006, 30: 301 - 303.
- [24] 黎维勇, 湛 辉, 方 凯, 等. 顺铂白芨胶微球在犬体内的药动学[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28: 425 - 428.

(收稿日期:2010-03-02)

· 消 息 ·

第六届全国解剖与临床学术研讨会(头颈部专题)

征文通知

根据《解剖与临床》杂志第五届编委会第一次会议工作安排,由《解剖与临床》杂志社主办、山东大学医学院承办的第六届全国解剖与临床学术研讨会(头颈部专题),定于 2011 年 4 月下旬在山东省青岛市召开。现将会议有关事项通知如下。

一、征文内容

凡涉及颅脑部、颅(颌)面部、颅底部和颅颈交界区域的结构及病变的临床与解剖研究文章,均为本届学术会议的征文内容。

1、颅脑部,主要与神经内、外科有关的结构及病变的临床与解剖研究;2、颅面部,主要与眼科、耳鼻咽喉-头颈外科有关的结构及病变的临床与解剖研究;3、颌面部,主要与口腔颌面外科和整形外科有关的结构及病变的临床与解剖研究;4、颅底部,主要与颅底外科有关的前颅底、鞍区、中颅底、侧颅底及颅颈交界区域病变的临床与解剖研究;5、头颈部结构及病变的断层解剖学和影像学(CT、MRI、fMRI、超声、核医学和介入放射学等)研究。

二、征文要求

论文未经公开发表,包括结构中英文摘要(各 400 字)及中文全文各 1 份,并在稿件首页下方注明“征文”字样、联系电话和电子信箱。通过电邮发至 E-mail:3062505@163.com;或通过信件寄至安徽省蚌埠市长淮路 287 号《解剖与临床》杂志编辑部张萍主任收。邮编:233004,请在信封上注明“征文”字样。

征文截止日期:2011 年 3 月 30 日,以邮戳为准。

《解剖与临床》杂志社

山东大学医学院

2010 年 7 月 30 日