

GANAI DE ZHONGYAO BAXIANG ZHILIAO

肝癌的 中药靶向治疗

李琦 编著



第二军医大学出版社
Second Military Medical University Press

本书研究内容得到以下基金资助

国家自然科学基金

上海市自然科学基金

上海市中药现代化专项基金

上海市科委纳米专项基金

上海市中医药科研基金

肝癌的中药靶向治疗

李 琦 编著



第二军医大学出版社
Second Military Medical University Press

内 容 提 要

本书以作者多年的研究为基础,结合该领域国内外最新的研究成果,系统地介绍了靶向给药系统的原理、研究方法、临床应用和研究进展。全书共分为9章,重点叙述了中药靶向药物微球和纳米中药的制备方法、质量评价、药效学与安全性等;并分别讲述了丹参酮ⅡA微球、去甲斑蝥素微球、蜂毒素微球、丹参酮ⅡA纳米粒、蟾毒灵纳米粒、马钱子碱免疫纳米粒6个中药靶向制剂的研制、理化特性和抗肝癌作用。

本书可供从事药学、材料学、生物学、基础与临床医学等相关领域的科研工作者阅读,也可作为高等院校本科生、研究生的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

肝癌的中药靶向治疗/李琦编著. 上海: 第二军医大学出版社, 2011. 5

ISBN 978 - 7 - 5481 - 0233 - 5

I. ①肝… II. ①李… III. ①肝癌—(中药)—投药法 IV. R 735 · 705

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 072979 号

出 版 人 陆小新
责任编辑 陆小新 高 标

肝癌的中药靶向治疗

李 琦 编著

第二军医大学出版社出版发行

上海市翔殷路 800 号 邮政编码: 200433

发行科电话/传真: 021 - 65493093

<http://www.smmup.cn>

全国各地新华书店经销

江苏句容排印厂印刷

开本: 787×1092 1/16 印张: 15.5 字数: 395 千字

2011 年 5 月第 1 版 2011 年 5 月第 1 次印刷

ISBN 978 - 7 - 5481 - 0233 - 5/R · 1033

定价: 98.00 元

前 言

我国约 10% 的人群是乙肝病毒携带者,慢性肝炎迁延不愈易致肝硬化,部分患者最终发生肝癌。目前,我国每年至少有 11 万人死于原发性肝癌,约占世界肝癌年死亡人数的 45%。肝癌已成为严重威胁人民健康的重大疾病。虽然肝癌的早期检出率有所提高,但由于肝癌易发生早期肝内转移,且 80% 以上的合并肝硬化,致使大部分患者确诊时已失去手术机会。近年来,肝癌的早期发现和早期切除技术显著提高了肝癌患者的生存期,但肝癌根治手术后 5 年复发率仍高达 50% 左右。因此,探索难以手术切除肝癌和术后复发肝癌的有效治疗方法是目前该领域研究的重要任务。

中医药是中华民族的宝贵财富,早在 3 500 多年前的殷周时期已有“瘤”的记载,我国现存最早的《黄帝内经》对肿瘤的发病和治疗已有明确的认识。中药是祖国医学的重要组成部分,“神农尝百草,始有医药”,西周时期《诗经》记载各类药物已达 305 种。至李时珍《本草纲目》已记载中药 1 892 种。目前,在我国中医药已成为肝癌综合治疗的重要手段之一,整体观念和辩证施治是其内在的优势。临床实践证明中医药具有提高肝癌患者的生活质量,在一定程度上延长肝癌患者生存期的作用。但传统的中药口服及静脉等给药途径,对瘤体本身的针对性较差,致使中医药在肝癌治疗中的作用受到限制。

近年来,随着现代药剂学及材料学不断发展,靶向给药系统在肝癌治疗中的应用代表了一个新的发展方向,提高了药物在肿瘤局部的作用浓度和时间。中药靶向给药系统除具有一般靶向药物的优势外,尚有低毒的优势,并可能解决长期以来中药经口服或静脉等途径给药难以在肿瘤局部达到有效抗癌药物浓度的难题。

针对广大医学、药学、材料学等科研工作者的需求,应第二军医大学出版社之邀,编者在近年来承担国家自然科学基金、上海市自然科学基金、上海市中药现代化专项基金、上海市科委纳米专项基金、上海市普陀区科委自主创新项目等中药靶向制剂治疗肝癌的实验和临床研究的基础上,结合国内外最新的研究进展,撰写了《肝癌的中药靶向治疗》一书。该书较为全面地介绍了靶向给药系统的现代研究成果,尤其重点论述了中药纳米和微球等常用靶向给药系统在肝癌治疗中的应用和研究进展,以及存在的问题和前景。该书的出版不仅进一步丰富肝癌治疗的研究内容,而且为中医药、药学、材料学等多学科联合研究肝癌的治疗提供诸多颇有应用前景的新方法。

限于编写时间仓促,书中难免有疏漏和不足之处,敬请读者不吝指正。

编 者

2011 年 3 月 28 日于上海

目 录

前言	(1)
绪论	(1)
第一章 中药靶向治疗肝癌的基础	(3)
第一节 肝癌的生物学特性与治疗	(3)
第二节 肝癌的中医药治疗	(9)
第二章 靶向给药系统	(20)
第一节 靶向制剂分类	(20)
第二节 靶向给药的原理	(23)
第三节 影响器官靶向性的因素	(24)
第四节 靶向性检测方法	(25)
第五节 抗肿瘤靶向给药系统	(33)
第三章 药物微球	(47)
第一节 微球的作用特点	(47)
第二节 微球的制备材料	(48)
第三节 微球的制备方法及其影响因素	(52)
第四节 微球的理化性质与质量评价	(54)
第五节 微球的体内过程	(58)
第六节 中药微球在肝癌治疗中的应用	(62)
第四章 纳米药物	(68)
第一节 纳米药物的作用特点	(68)
第二节 纳米药物的分类	(69)
第三节 纳米药物的载体材料	(71)
第四节 纳米药物的制备方法	(75)
第五节 纳米药物的理化性质与质量评价	(78)
第六节 纳米药物的体内过程	(83)
第七节 纳米中药在肝癌治疗中的应用	(86)
第五章 靶向给药系统治疗肝癌的药效学研究	(92)
第一节 体外药效学研究方法	(92)

第二节	体内药效学研究方法	(93)
第三节	给药途径	(98)
第四节	疗效评价	(100)
第六章	靶向给药系统毒理与安全性评价	(104)
第一节	急性毒性试验	(104)
第二节	长期毒性试验	(113)
第三节	特殊毒性试验	(119)
第四节	安全性评价试验	(127)
第七章	肝靶向中药控释微球治疗肝癌的研究	(131)
第一节	丹参酮ⅡA微球的研究	(131)
第二节	蜂毒素微球的研究	(162)
第三节	去甲斑蝥素微球的研究	(176)
第八章	肝靶向中药控释纳米药物的研究	(202)
第一节	丹参酮ⅡA纳米粒的研究	(202)
第二节	马钱子碱免疫纳米粒的研究	(220)
第三节	蟾毒灵纳米粒的研究	(233)
第九章	中药靶向制剂在肝癌治疗中的应用前景	(241)
第一节	中药靶向治疗肝癌的优势与存在的问题	(241)
第二节	中药靶向治疗肝癌的发展前景	(242)

绪 论

常规剂型的抗肿瘤药物经静脉、口服或局部注射后,药物分布于全身,缺乏对肿瘤组织的靶向性,易致全身毒副反应。研发新型的抗肿瘤药物,或改变现有药物的剂型,使药物在肿瘤组织聚集,是提高肿瘤疗效的重要手段。自 20 世纪以来,医药科学迅猛发展,药物种类日益繁多,抗肿瘤药剂学取得了飞跃发展。

1906 年 Enrilich 首先提出靶向给药的概念,将药物选择性输送至病变部位以降低其对正常组织的毒性和不良作用,并使病变组织的药物浓度增大,从而提高药物疗效和生物利用度。20 世纪 60 年代,欧美药物学家提出新的理念——给药系统(drug delivery systems, DDS),它具有给药量少,药物治疗作用大,毒性和不良作用小的优点。20 世纪 70 年代,靶向给药系统(targeting drug delivery system, TDDS)诞生,它作为一种新的制剂技术逐渐被医药学界认识和接受。TDDS 最初为狭义的抗癌制剂,随着研究的不断深入和研究领域的拓宽,从给药途径、靶向专一性及特效型方面都取得了突破性进展。

靶向给药系统是指运用特殊制剂技术和载体使药物选择性的浓集于病变部位的给药系统。病变部位常被形象的称为靶部位,它可以是靶组织、靶器官,也可以是靶细胞或细胞内的某靶点。靶向制剂不仅要求药物到达病变部位,而且要求在靶部位能够达到一定的药物浓度并滞留一定的时间,以便发挥药效。理想的靶向药物应具备定位、浓集、控释、无毒及可生物降解等 5 个要素。由于靶向制剂具有提高临床药效、药品的安全性、有效性、可靠性和患者用药的顺应性,降低毒性、给药剂量等优势,因此日益受到国内外医药界的广泛重视。

一、靶向给药制剂的特点

靶向制剂与普通制剂和缓控释制剂相比,能将药物最大限度地运送到靶部位,使药物在靶部位浓集,直接作用于病变组织、器官或细胞,延长药物与靶位的作用时间,提高靶部位药物浓度,从而减少用药剂量和药物的毒性和不良作用,起到高效低毒的治疗效果。总之,靶向给系统具有显著的靶向性、低剂量性、低毒性和高效性。

二、靶向给药制剂的分类

靶向给药制剂按照其作用方式、药物作用水平、制剂的物理形态以及给药途径等,分为以下几种类型。

1. 按作用方式分类

(1) 主动靶向(active targeting)制剂 是用修饰的药物载体,将药物定向地运送到靶区浓集发挥药效的制剂。包括经过修饰的药物载体及前体药物两大类。

(2) 被动靶向(passive targeting)制剂 利用脂质体、微球、毫微粒、乳剂或复乳等作为载体,将药物包裹或嵌入其中制成的各类胶体或混悬微粒系统,即自然靶向制剂。

2. 按药物作用水平

(1) 一级靶向 将药物输送至特定的器官,如微粒载体制剂。

(2) 二级靶向 将药物输送至某器官的特定部位。

(3) 三级靶向 将药物输送至特定部位的细胞内,使药物在细胞水平上发挥作用,药物可专门攻击病变细胞,对正常细胞影响较小,可使药物的疗效达到最理想的程度。

3. 按物理形态分类

(1) 非水溶性制剂 如脂质体、微球、毫微粒、乳剂或复乳等水不溶性微粒载体制剂。

(2) 水溶性的特异或非特异性大分子载体制剂 包括合成大分子与天然的生物大分子(如聚多糖、抗体、核糖、核酸等)载体制剂,药物的靶向主要凭借载体系统来实现。

4. 按给药途径分类

(1) 全身给药靶向制剂 通过口服或注射等方式给药,能使药物导向靶部位发挥作用。

(2) 局部给药靶向制剂 局部给药后,药物直接集中在该部位发挥局部治疗作用。

三、肝靶向给药系统

肝靶向给药系统(hepatic targeted drug delivery systems, HTDDS)将药物有效地输送至肝脏病变部位,提高药物的溶出度和稳定性,增加药物对作用部位的靶向性,减少其全身分布,同时减少用药剂量和次数,降低对正常肝细胞的毒性,提高药物的生物利用度,从而降低其不良反应,提高药物治疗效果。目前,主要有如下几种机制可以实现肝靶向药物的传输。

(1) 含糖基的大分子化合物通过肝实质细胞或非实质细胞的受体介导途径 如去唾液酸糖蛋白受体介导系统(肝实质细胞);甘露糖受体介导系统(肝非实质细胞)。

(2) 聚阴离子化合物通过肝非实质细胞(Kupffer细胞和内皮细胞)的清除介导途径 如强阴离子化合物丁二酰脂蛋白。弱聚阴离子化合物仅有很小程度的肝摄入。

(3) 聚阳离子化合物在肝细胞膜上经独特的静电作用途径 如二乙胺葡聚糖与肝细胞膜表面产生静电作用,使肝的摄入增加。

(4) 载体传递途径 尤其是内源性的载体,利用其特异性、可溶性优势,包裹或携带药物进入肝组织,如类脂乳、胆酸、脂质体、微球等。

传统中药服用时剂量大,含大量的无效成分,且作用机制不清楚,作用部位不确定,靶向给药剂剂的开发和利用在很大程度上克服了中药传统剂型的不足,具有有效延缓药物释放、提高药物稳定性、掩盖药物异味、降低药物对胃肠道不良作用等优点。

对载体材料进行特殊处理后,靶向制剂可载运活性分子至特定的人体器官和病变组织,然后在靶器官内控制释药,使其药效增强,同时降低对人体其他器官和细胞的不良反应,使中药制剂能发展成为安全、稳定、高效的新型中药制剂。

目前常用的中药靶向制剂是将药物包裹或嵌入液体、液膜、脂质、类脂蛋白以及生物降解高分子物质中制成微球、纳米微粒、复合型乳剂、脂质体等各种类型的胶体或混悬系统,通过多种途径给药后,经受体介导、聚阴阳离子化合物或载体系统将这些微粒选择性的聚集于肝、脾、淋巴部位释放而发挥疗效。中药靶向制剂是中药现代化的重要内容,它对改变目前中药制剂低水平重复研究现象,提高整个中药制药行业的科技水平,推动中药现代化具有重要意义。

近年来,编者在国家自然科学基金、上海市自然教育基金、上海市中药现代化专项基金、上海市科委纳米专项基金以及上海市普陀区科委自主创新项目等项目资助下,结合中药靶向制剂治疗肝癌的基础和临床研究,综合国内外相关研究文献,从中药靶向治疗肝癌的基础、靶向给药系统、靶向药物微球、靶向纳米药物、靶向给药系统治疗肝癌的药效学研究方法、毒理实验及安全性评价、肝靶向中药控释微球和纳米药物治疗肝癌的研究、中药靶向制剂在肝癌治疗中的应用前景9个章节,对肝癌的中药靶向治疗进行较为全面的介绍,相信对广大读者了解肝癌中药靶向治疗有一定的参考价值。

第一章 中药靶向治疗肝癌的基础

肝癌是临床上常见的恶性肿瘤,居全球癌症发病率的第5位。全球每年的新发病例约为564 000例。在我国肝癌年病死率占全球肝癌病死率的45%,位居世界之首。罹患肝癌的高危人群以35~65岁的中年人为主,且以男性为主,发病率是女性的2~4倍。

慢性病毒性肝炎是肝癌最主要的病因(约占80%),其中以乙、丙型病毒性肝炎为主。其次是酒精、药物以及摄食含有黄曲霉素的食物等。在我国80%~90%的肝癌患者同时伴有肝硬化,给临床治疗带来难题。肝癌是高侵袭转移的恶性肿瘤,早期症状隐匿,只有29%~47.9%的肝癌患者能够得到早期诊断,大多数病例确诊时已属晚期,能够接受根治性手术切除的病例只占10%~30%。这些情况均导致肝癌患者整体预后差,平均存活时间短。

部分肝癌患者能够得到早期诊断并接受根治性手术治疗,大部分中晚期肝癌和术后复发转移病例只能采用介入、热疗等局部姑息性治疗手段以延长患者生存期。化疗是治疗肿瘤的重要手段之一,但对肿瘤的选择性不高,毒性和不良作用大,在杀伤肿瘤细胞的同时,对正常组织和细胞也造成损害,且肝癌患者绝大多数合并肝硬化,肝功能差,多不能耐受其严重的毒性和不良作用从而使抗肿瘤药的临床应用受到限制。微波、射频、冷冻、内放射等局部疗法在一定程度上可取得类似手术切除的效果,但这些疗法受患者肝功能、肿瘤数目、肿瘤大小和有无血管、淋巴结转移等因素的制约和影响。因此,通过提高药物在瘤体局部浓度,延长其作用时间,减少毒性和不良作用,有效杀灭肿瘤细胞的靶向治疗,已成为目前肝癌治疗的重要研究方向。

第一节 肝癌的生物学特性与治疗

肝癌早期症状隐匿,手术切除率低,术后复发、转移率高,与其生物学特性密切相关。随着肝癌的临床与基础研究的不断深入,肝癌已实现了从“不治之症”向“部分可治之症”的转变。肝癌特有的生物学特性表现:肿瘤多中心起源;早期出现侵袭转移,并且侵袭性强弱在原发瘤阶段即已确定;容易侵犯门静脉,并形成门静脉癌栓,易引起肝内广泛播散和肺转移;部分肝癌表现为癌旁综合征,如低血糖症,红细胞增多症等。

一、肝癌的病理分型

(一) 大体分类

根据肉眼所见,肝癌大致可以分为以下几种。

1. 巨块型

巨块型为临床中较常见的肝癌类型,为单个癌块或多个癌结节融合而成,有的可达婴儿头般大小,圆形,多位于肝右叶内甚至占据整个右叶。癌肿的质地较软,生长迅速,中心部常有出血坏死,在临床上可有破裂出血等并发症,周边常有散在的星状瘤结节,一般不合并或合并轻度的肝硬化。手术切除的机会较多,预后亦较好。

2. 结节型

结节型肝癌是临床中最常见的一种,表现为大小和数目不等的瘤结节,分布广泛,多发生在

肝右叶,有半数以上病例波及全肝。与周围肝组织的分界不如巨块型清楚,大多伴有较严重的肝硬化,手术切除率低。

3. 弥漫型

弥漫型最少见,可见米粒至黄豆大的癌结节广泛分布于全肝,因此肉眼下难以与肝硬化结节区别,无法进行手术切除。肝脏肿大不明显,甚至可能缩小,患者常因肝功能衰竭而死亡。

4. 小癌型

指癌结节的直径或两个癌结节的直径之和 ≤ 3 cm的结节型肝癌。其特点为癌肿的体积小,边界清楚,膨胀性生长且生长缓慢,有包膜,切面呈分叶状结构。手术切除是此型最好的选择,也可辅以介入或中医药治疗,预后较好。

(二) 组织学分类

根据癌细胞起源的不同,肝癌的组织学类型分为以下几种。

1. 肝细胞癌

肝细胞癌是肝癌中最常见的类型,在我国约占90%,常合并肝硬化。癌细胞起源于肝细胞,形状与其分化程度有关。分化较好的癌细胞与肝细胞类似;分化差的癌细胞异型性明显,多为巨核及多核癌细胞。

2. 胆管上皮癌

癌细胞起源于胆管上皮细胞,其组织结构多为腺癌或单纯癌。在我国约占5%,较少合并肝硬化,故预后较肝细胞癌好。

3. 混合性癌

混合性癌较少见,具有肝细胞癌和胆管上皮癌两种结构,也可呈过激状态(既不完全像肝细胞癌,又不完全像胆管上皮癌)。

4. 纤维板层型肝癌

纤维板层型肝癌是肝癌的一种变种,西方人多见,青年多发。其生长缓慢,预后较一般的肝癌好。

此外,还有一种少见的肝恶性肿瘤——肝母细胞瘤,肉眼所见为边界清楚的孤立性肿块,癌组织常有囊性变、坏死及出血,多位于肝右叶,直径大小为5~25 cm。

(三) 病理分级

根据肝癌细胞分化程度,将肝细胞癌分为4级。高分化为Ⅰ级,中分化为Ⅱ级和Ⅲ级,低分化为Ⅳ级。临床上以中分化为多见。癌细胞分化程度不同,产生甲胎蛋白(AFP)能力各异,对临床诊断和治疗效果都有一定影响。

二、肝癌的靶向治疗基础

(一) 肝癌的生物学行为

1. 肝癌的生物学特性

(1) 肝癌细胞分化程度的高低直接决定肿瘤的预后 分化程度越低则恶性程度越高,病情发展快,手术切除机会少,且易发生复发转移,预后差。

(2) 肝癌的生长方式与预后也有明显关系 块状型发展较缓慢,手术切除率高,预后最好,其次是结节型,弥漫型基本无手术指征,且早期出现转移,预后最差,但是巨块型肝癌临床发生破裂出血的机会最多。

(3) 肝癌的侵袭转移 肝癌细胞生长活跃,侵袭性大,加之周围血窦丰富,极易浸润包膜和血管,导致肿瘤的局部扩散、血道转移或破裂后向腹腔内种植。

2. 肝癌转移主要因素

(1) 肝癌的大小 一般来讲,瘤体越大,转移发生率越高。

(2) 肝癌的恶性程度 一般情况下,当肝癌细胞的恶性程度较高时,体积即使很小,早期也会出现转移。

(3) 肝癌与血管的关系 与血管关系密切者,容易侵犯血管引起转移。

(4) 机体的免疫功能 随着癌症的病程进展,患者机体细胞和体液免疫功能逐渐低下,使免疫监视功能和T淋巴细胞杀伤功能降低,致肿瘤细胞向肝内或远处转移。

(5) 肝癌转移的特点 一般先于肝内播散,进而出现肝外转移。肝癌细胞首先在肝内蔓延和转移,进入血窦,随即侵犯门静脉分支或肝静脉分支。门静脉累及后可引起肝内播散,播散首先发生在同侧,随后播及对侧肝;肝静脉累及后即可进入体循环转移至全身其他组织脏器,常见转移脏器为肺、骨、肾上腺或脑等处,亦有少部分病例出现皮下转移。癌组织侵入肝门处胆管可引起胆管阻塞或胆道出血。肝癌亦可直接蔓延、浸润至邻近器官组织,如膈、胃、结肠、网膜等。如出现肝癌结节破裂,临床上表现为急性腹痛及腹腔内出血。肝细胞癌经淋巴道转移在临床相对少见。而胆管细胞癌的转移则以淋巴道转移为主,常转移至肝门淋巴结和锁骨上淋巴结。

(二) 肝脏的血供、组织病理特点

正常肝脏的血液供应约80%来源于门静脉,20%来自于肝动脉,而肝癌的主要血液供应来自肝动脉(90%~100%)。这一特点为经肝动脉靶向治疗提供依据。肝脏是人体最大的网状内皮细胞吞噬系统,它能吞噬、隔离和消除入侵和内生的各种抗原。肝的淋巴管分为浅、深两组,浅淋巴管位于肝被膜内,位于膈面中间后部的淋巴管经膈肌的腔静脉孔入胸腔,汇入膈上淋巴及纵隔后淋巴结,左侧部者注入胃左淋巴结,右侧部者注入主动脉前淋巴结,脏面的淋巴管汇入肝淋巴结。临床上约65%的肝癌分泌AFP。肝癌发生和发展过程与一些基因,如P53、VEGF、EGF、Glypican-3等蛋白和mRNA表达水平异常密切相关。因此,针对上述特点,设计针对AFP和上述基因的单克隆抗体、受体、siRNA等药物对肝癌进行靶向治疗,不仅可以提高肿瘤组织内的药物浓度,而且能有效降低全身性的毒性和不良作用,是一种前景广阔的治疗方法。

三、靶向给药系统的特点

(一) 靶向给药系统体内分布

根据粒径和形态的不同,靶向给药系统可以作用于不同的靶器官。如粒径 $<7\text{ nm}$ 时主要被肝、脾中的巨噬细胞摄取;粒径为 $7\sim 10\text{ nm}$ 主要被肺摄取;粒径 $<50\text{ nm}$ 能够透过肝脏内皮或者通过淋巴传递到达脾和骨髓,也能到达肿瘤组织;粒径在 $50\sim 100\text{ nm}$ 可以进入肝实质细胞;粒径在 $100\sim 200\text{ nm}$,容易被肝脏的Kupffer细胞捕捉和吞噬,使药物在肝脏中聚集,然后逐步降解释放到血液循环;人体最小的毛细血管的直径大约为 $4\text{ }\mu\text{m}$,对于直径 $<1\text{ }\mu\text{m}$ 的粒子,如毫微粒,很容易通过这些毛细血管; $0.1\sim 2\text{ }\mu\text{m}$ 微粒最终到达肝脏Kupffer细胞的溶酶体中;直径 $>12\text{ }\mu\text{m}$ 的微球可到达肝或肾和荷瘤器官中;直径 $>15\text{ }\mu\text{m}$ 的微粒可至肠系膜动脉、门静脉或肾动脉;而用于动脉栓塞微球粒径大小一般在 $40\sim 200\text{ }\mu\text{m}$,根据体内的特异性分布特点和肿瘤所在部位的不同,选择相应粒径的靶向给药系统来应用于肿瘤治疗,以期更好地发挥药物功效。

(二) 靶向给药系统的细胞生物学基础

靶向给药系统能否到达理想靶位,充分发挥药物作用,与以下因素密切相关。

1. 细胞摄取

靶向给药系统一般由大分子集合体组成,因而不能通过简单扩散进入细胞,而需通过内吞作用进入胞内。内吞作用包括吞噬和吞饮两种。其中吞噬由单核吞噬系统(MPS)的吞噬细胞来完成。这一过程由细胞吸附的血液中一些特殊物质(调理素:如免疫球蛋白 IgG 和补体 C₃b)和巨噬细胞上的相关受体介导。药物摄入体内后,吞噬小泡与一个或多个溶酶体融合形成吞噬溶酶体,粒子被溶酶体中的酸性水解酶水解,释放药物产生药效。吞饮比吞噬普遍,有非特异性吞饮和受体介导的吞饮两种方式摄取粒子。

2. 外迁

外迁的速度由毛细血管的透过性决定。靶向药物进入血管内,透过血管转运。其中影响因素包括毛细血管的结构、组织和器官的疾病状态、小血管数目和表面积大小及载体的理化性质等。一般情况下,载体跨内皮转移的能力随相对分子质量的增加而逐渐下降。

3. 淋巴摄取

实体肿瘤通常缺乏淋巴管,通过外透进入肿瘤间隙的靶向给药系统会滞留在此间隙,而后被肿瘤相关蛋白水解酶水解释放,再进入细胞内或者细胞间隙,释放出来的游离药物很容易透过细胞膜到达靶部位,发挥药理效应。

四、肝癌的治疗现状

目前临床上肝癌治疗的总原则:早期诊断,积极治疗,综合途径,特异手段。肝癌的治疗,虽经临床、基础研究的不断深入取得了一定进展,但其总体疗效仍不够理想,究其原因可能有以下几个方面:

- 1) 起病隐匿,早期诊断率低,大多数病例就诊时已是晚期。
- 2) 80%~90%的肝癌伴有肝炎后肝硬化。
- 3) 术后复发、转移率高等。

目前肝癌的治疗方式主要包括手术切除、肝脏移植、经动脉导管化疗栓塞(TACE)、无水酒精注射治疗(PEI)、微波治疗、放疗、生物免疫治疗和中医中药治疗等。

1. 肝癌的手术治疗

(1) 外科手术切除 手术切除仍是目前肝癌的首选治疗方法。小肝癌的手术切除 5 年生存率高达 60%~80%,直径>5 cm 的大肝癌手术切除 5 年生存率在 13.3%~31.2%。但临床中最常见结节型肝癌的手术切除率低,术后复发率高,5 年复发率高达 50%~80%,而弥漫型肝癌不具备手术切除指征,限制了肝癌切除手术疗效的提高。同时,大部分患者在诊断初期时,由于受肿瘤的大小、部位以及肝脏的基础疾病、肝功能和患者的整体状况的影响,不能耐受手术切除。因而,姑息性治疗就成为肝癌治疗的主要手段。但随着解剖学的进展、肝功能认识的提高、术前诊断技术的完善、微创技术的发展等,规则性肝切除和复发再切除及降期后再切除得以成功实施,手术切除的并发症明显减少,术后复发转移情况得到改观,以手术切除为主的综合治疗方法仍是目前治疗肝癌的主要策略。

(2) 肝移植 肝移植是将肝癌患者肝脏整体切除,移植上供体肝脏。肝移植已成为合并肝硬化的小肝癌治疗的主要方法之一。以肝移植治疗肝癌,应严格掌握手术指征,国际上通常采用 Milan 标准:

- 1) 单个肿瘤直径 <5 cm。
- 2) 多发性肿瘤直径 <3 cm 和肿瘤总数 ≤ 3 个。
- 3) 无血管和淋巴结侵犯和肝外转移。

肝癌移植术后患者 5 年存活率可达 58%~69%。但由于目前全球供肝的缺乏,每年有 25%~37.8% 的肝癌患者在等待中致使肿瘤持续生长而最终失去手术指征甚至死亡。这些客观因素限制了肝癌肝移植在临床实际中的应用。虽然国内外在 Milan 标准基础上,衍生出一些肝癌肝移植的其他标准如 Pittsburgh 标准、UCSF 标准、杭州标准和上海标准等扩大适应证以期提高疗效,但肝移植术后仍然存在复发、转移率高等问题,而且费用昂贵,使其在肝癌治疗中的应用存在争议。

2. 经肝血管化疗栓塞

随着介入技术的发展,经导管动脉栓塞术等介入疗法在肝癌治疗中发挥一定的优势,目前已成为不能根治切除患者的首选非手术治疗方法。由于肝癌的血供绝大多数(90%~100%)来源于肝动脉,因此,在肝动脉内注入栓塞剂(碘化油、明胶海绵等)可阻断肝肿瘤的血液供应,起到抑制肝肿瘤生长、促进肝肿瘤坏死的治疗作用。如栓塞剂与化疗药物同时使用,通过肝动脉注入化疗药物,不但可使肿瘤组织内的药物浓度提高,还能延长药物和癌细胞接触时间,同时栓塞后肝癌细胞缺血缺氧,药物更容易进入细胞内,多种机制协同作用,使其疗效明显提高。肝动脉介入治疗通常包括介入性肝动脉化疗灌注(TAI)、介入性肝动脉栓塞(TAE),临床常采用 TACE,可以发挥局部化疗及栓塞的双重作用。但由于动脉栓塞后侧支循环的建立及门脉血供的存在,单纯的 TACE 治疗难以使肿瘤细胞完全坏死,尤其是以门静脉供血为主的肿瘤周边、包膜及包膜外侵犯等,TACE 后常见癌细胞残留,成为日后复发的根源。TACE 治疗仅具有姑息性治疗效果,远期疗效并不理想,3 年生存率约 20%,5 年生存率约 6%,甚至有前瞻性随机对照研究显示其虽有近期疗效却不能延长生存期。因此,在 TACE 治疗基础上,改变药物的抗癌活性,或者通过药物载体输送系统提高肿瘤靶向性,并使药物具有缓控释作用,提高远期效果已成为近年肿瘤防治研究的热点。

3. 局部消融治疗

(1) 概述 局部治疗,具有直接、迅速杀灭肝肿瘤而对正常肝脏组织损伤小的优势,但由于对肿瘤组织杀灭范围的局限,使其治疗对象目前仍以小肝癌为主。依靠现代科技新技术的发展,不断改进操作技术和研发新型设备,提高疗效,扩大适应证,以期应用于大肝癌的治疗。在不同的局部治疗方法中,最常用的包括经皮无水酒精注射(percutaneous ethanol injection, PEI)、激光热疗(laser-induced thermotherapy, LITT)、经皮微波固化(percutaneous microwave coagulation therapy, PMCT)、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、超声聚焦疗法(high intensity focused ultrasound, HIFU)等。局部消融治疗是一种低侵袭性的方法,以药物杀灭癌细胞或使用能量消融肿瘤,达到治疗目的。目前临床上对 3 cm 以下的肝癌,局部消融治疗可取得与手术切除一样的效果,成为临床上不宜手术治疗小肝癌的首要选择,也用于多发性肝癌患者的肝内局部性癌肿控制,同时对等候肝移植的肝癌患者用此疗法可减缓肿瘤生长速度以争取时间。

(2) 局部消融治疗最适用

- 1) 没有肝外转移的小肝癌(直径 <5 cm)。
- 2) 癌灶数目在 3 个以下的小肝癌。
- 3) 手术风险较大的患者,如肝功能不全、严重肝硬化、严重门静脉高压者。
- 4) 术后肿瘤复发但不宜再手术者。

此外,PEI 也是目前小肝癌治疗的主要手段之一,同时也是肝脏移植前的主要治疗方法。其 5 年生存率与外科手术治疗相当,但治疗效果受肝癌大小的限制,对于直径 $\geq 3\text{cm}$ 的肝癌治疗,很难达到治愈目的。

4. 放射治疗

(1) 外放射治疗 外放射治疗肝癌不受瘤体大小和部位的限制,适应证较广泛。但由于肝癌的放射有效剂量应在 40 Gy 以上,根治放射剂量至少 60 Gy 以上。而全肝放射耐受剂量在 35 Gy 左右,即便是肝局野放射,其耐受放射剂量也不超过 60 Gy。由于大部分肝癌患者合并不同程度的肝硬化,肝区移动条放射方法被认为是较为理想的放射方式。近年来出现的三维适形放疗能将射线集中于瘤体局部,疗效进一步提高,但对多发的瘤体运用受到限制。单纯的外放射难以根治肝癌,但可以改善症状,缩小瘤体,配合其他方法综合治疗,可明显提高疗效。

(2) 内放射治疗 内放射治疗是将放射性核素如: ^{32}P 、 ^{131}I 、 ^{90}Y 等植入肝癌组织内,通过核素辐射达到治疗肝癌的目的,但不可避免的对正常组织也带来辐射效应。通常 CT、超声等引导下经皮穿刺注入,也可经肝动脉或也可剖腹注入,在肝癌的姑息治疗中发挥了一定作用。

5. 化学治疗

化学治疗自 20 世纪 50 年代运用于肝癌临床治疗以来,取得了较大的进展,表现在新型化疗药物研制、化疗药物的联合应用、给药方式的改进等。但单独化疗在肝癌治疗中的疗效有限,目前临床中多与手术、介入等方法联合应用治疗肝癌。

肝癌总体化疗疗效不佳,可能与肝癌本身对化疗药不敏感及可能存在着原发性耐药,如多药耐药基因(MDR)等有关;同时绝大多数的肝癌伴发于病毒性肝炎和(或)肝硬化,肝脏功能已有损害,使得药物的代谢存在障碍,增加了化疗的毒性和不良作用;肝硬化还导致腹水、胆红素升高和门静脉高压等,影响药物的吸收,药物疗效较差;常规化疗的全身毒副作用大,增加患者的痛苦。因此改变给药途径和药物剂型(如与肝动脉栓塞结合,或经肝动脉灌注,或瘤体内注射等),将极大地提高肿瘤局部的药物浓度,减轻化疗全身的毒性和不良作用,提高化疗疗效。

6. 生物治疗

随着生物学技术的迅速发展,对肿瘤细胞针对性更强、毒性小的生物治疗研究成为热点,它是继手术、放疗、化疗后肿瘤治疗的第四模式。将其与其他治疗方法结合,可获得阶段性缓解的疗效。

(1) 免疫治疗 是通过识别肿瘤特异性蛋白而激活免疫蛋白达到清除肿瘤的目的。根据作用原理大致可分为:

1) 增加机体免疫细胞对肿瘤细胞的免疫力:通过细胞因子、抗原递呈细胞的修饰和超抗原的应用等方式,或通过基因技术将肿瘤细胞进行基因修饰,增加肝癌细胞的免疫原性。

2) 免疫相关的靶向治疗:即通过肿瘤表面标记物的特异性抗体与毒素、放射性核素、抗癌药物等偶联后制成生物导弹,定向聚集于肿瘤细胞,发挥杀瘤作用。目前常用的肿瘤标记物主要有甲胎蛋白、转铁蛋白等。

3) 被动免疫治疗:即向患者输入具有抗癌活性的免疫细胞,通过直接杀伤肿瘤,或激发机体抗肿瘤免疫效应,达到治疗肝癌的目的。用于被动免疫治疗的免疫细胞有淋巴因子激活性杀伤细胞(LAK)、肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)、细胞毒 T 淋巴细胞(CTL)等。但其疗效和不良作用有待于进一步评估。

(2) 基因治疗

1) 免疫基因治疗:其原理是应用表达特异性的肿瘤抗原,激活机体抗肿瘤的免疫反应,进而

杀伤残存和转移的肿瘤细胞。肿瘤疫苗包括多肽疫苗、基因疫苗、重组病毒疫苗、肿瘤细胞疫苗、多肽冲击的树突状细胞疫苗等。但是肿瘤疫苗的理想免疫途径尚未确定,相关的临床试验正在进行中,目的是对不同的肿瘤抗原、不同的免疫途径和不同佐剂的免疫效率进行评价,现已有较多的肿瘤疫苗试验在患者体内检测出有意义的免疫应答。

2) 自杀基因治疗:即将自杀基因导入肝癌细胞内,这些基因编码的特异性酶可以将无毒的药物前体转化为有毒物质,发挥治疗肝癌的作用。

3) 抑癌基因治疗:肿瘤细胞发生过程中其本身自带的抑癌基因突变或缺失会导致细胞无限生长,是肿瘤发生的重要机制之一,故用基因工程技术给肿瘤细胞导入抑癌基因,从理论上讲可治疗肿瘤。用于基因治疗的抑癌基因有 p53、TG737、p16 等。大多数处于实验阶段,近年来临床虽将 p53 基因用于恶性肿瘤治疗,但疗效和不良作用均需深入研究。

7. 中医中药治疗

中医中药治疗在肝癌治疗越来越受到人们的关注,在改善患者临床症状、延长生存期方面有显著优势,目前广泛应用于肝癌治疗中,常与其他疗法联合应用。具体治疗内容详见下节。

鉴于目前肝癌临床诊治的现状,我国肝癌的临床诊治状况:早期肝癌:低就诊率、低诊断率和低治疗率;中、晚期肝癌:治疗后的高复发率、短存活期,使之较发病率为第1位的肺癌和第2位的胃癌在临床处理上更为棘手。外科技术的提高和移植免疫问题的解决,虽很大程度上提高了手术适应证的范围以及手术成功概率,但对于术后复发率并没有得到明显控制;放化疗的全身反应及毒性和不良作用至今没有得到有效改善;生物免疫治疗及基因治疗虽已取得较好进展及临床疗效,但是价格昂贵、临床广泛应用的疗效还有待进一步验证。现有的治疗方法基本达成共识:对于手术前后及不能手术的肝癌患者,如何抑制肿瘤生长、提高肝癌患者的带瘤生存率,是当前研究的重点。提高手术切除率、增加化疗和放疗的敏感性、提高生物免疫治疗的有效性以及肝动脉栓塞术中药物的开发及研制,是临床医务工作者、基础研究人员共同努力的方向。

第二节 肝癌的中医药治疗

中医药是肝癌综合治疗中的重要组成部分,在肝癌预防、治疗及减少术后复发转移等方面有着独特的优势。因疗效稳定、毒性和不良反应小,其在肝癌治疗中的作用越来越受到关注,从中医药途径研发有效的治疗方法和药物已成为当前肝癌研究的热点。

一、中医对肝癌的认识

(一) 肝癌病名溯源

传统中医学并无“肝癌”的病名,但从临床症候及其传变表现来看,肝癌涉及到祖国医学“肝积”、“肥气”、“癥瘕”、“积聚”、“鼓胀”、“黄疸”、“胁痛”、“痞满”、“暴症”、“血黄”、“岩”等疾病的范畴。在古代医籍中与肝癌相关的描述可以追溯至 2 000 多年前,如《灵枢·邪气脏腑病形篇》记载:“肝脉急甚者为恶言,微急为肥气在胁下,若覆杯。缓甚为善呕,微缓为水瘕瘕也。”《素问·腹中论篇》曰:“有病心腹满,旦食则不能暮食,此为何病?对曰:‘名曰鼓胀。’”《灵枢·水胀篇》亦谓:“鼓胀何如?岐伯曰:‘腹胀身皆大,大与肤胀等也,色苍黄,腹筋起,此其候也。’”《难经·五十六难》则有“肝积”的记载:“肝之积,名曰肥气。在左胁下,如覆杯,有头足……”。后世医家也有相关的描述,如唐代王焘《外台秘要》对“暴症”的描述为:“腹中有物坚如石,痛如刺,昼夜啼呼,不疗之,百日死。”宋代《济生方·总论》描述为:“肥气之状,在左胁下,大如覆杯,肥大而似有头

足,是为肝积。”《圣济总录》对肝癌引起的黄疸有“心间烦闷,腹中有块,痛如虫咬,吐逆喘粗,此是血黄”的描述。

(二) 肝癌的病因、病机

中医认为,肝癌的发生并非单因所致,朝夕使然,而与外邪侵袭、饮食内伤、情志失调、肝病迁延、先天禀赋不足等多个内外因素密切相关。《灵枢·上膈篇》曾言“喜怒不适,食饮不节,寒温不时……则邪气胜之,积聚以留”。《诸病源候论·积聚病诸侯》亦曰:“积聚者,由阴阳不和,脏腑虚弱,受于风邪,搏于脏腑之气所为也。”正是这些病因的影响及相互作用,引起多种病理变化,诸如气滞、血瘀、痰凝、湿浊、湿热、热毒等。各种邪毒胶结难解,内生“癌毒”,暗结“恶肉”,变生“癥积”。邪气炽盛,可致多脏受累,气血耗伤,且邪愈胜正愈伤,终致正气消亡,阴阳离决。总之,“多因相合,癌毒内生,暗结恶肉,癥积形成”是肝癌的致病关键。

1. 外邪侵袭

《灵枢·百病始生篇》曰:“虚邪之中人也,始于皮肤……入则抵深……留而不去,传舍于肠胃之外,募原之间,留著于脉,稽留不去,息而成积。”此指外邪入侵,由表入里,传于经络,气血凝滞,痰凝毒聚,积聚乃生。就肝癌而言,若外感湿热疫毒之邪郁遏不达,迁延留滞,气血津液运行受阻,遂生湿浊、湿热、湿毒、气滞、痰浊、血瘀等邪,各邪互相胶结,化为“癌毒”,侵袭肝胆,日久积渐,遂成本病。在我国肝癌患者中,大约80%有乙型肝炎病毒感染史,30%~40%有丙型肝炎病毒感染史,HBV与HCV感染对肝癌的发生存在叠加作用,可见疫毒之邪侵袭是导致肝癌形成的重要原因。

2. 饮食不节

《素问·平人氣象论》:“人以水谷为本。”饮食规律、饥饱适宜、卫生清洁、营养均衡,脾胃健运、气血生化充足是健康的基本条件。反之,嗜食肥膩、酗酒无度、生冷不避、霉腐不净则可使脾胃受损。脾胃失健,水谷精微不得化生、输布,反而酿生湿浊,困阻中焦;湿浊郁久化热,湿热蕴毒,结于胁部,困遏肝脾,阻气碍血,导致气滞血瘀。各种因素胶结难解,癌毒内生,变生癥积,结于胁肋,乃生本病。正如《济生续方》在论述积聚病因时所言“凡人脾胃虚弱,或饮食过度或生冷过度,不能克化,致成积聚结块”。现代研究证实,摄入的饮食食物内黄曲霉素、亚硝胺类物质含量过高,以及饮用水被蓝绿藻毒素污染的人群,其肝癌发生率显著高于普通人群,足见不洁饮食食物在肝癌发生中的作用;还有流行病学研究证实饮食习惯不佳,嗜酒嗜肥等均可增加罹患肝癌的风险程度,故不洁饮食与不当的饮食习惯是诱发肝癌的重要因素。

3. 情志所伤

情志不遂,七情太过或不及均可引起人体气血运行失常及脏腑功能失调,易于致病。就肝癌而言,抑郁恼怒伤肝,忧思气结伤脾,长期情志失调,一方面导致肝失条达,气机不畅,气血涩滞,津聚痰阻水停;另一方面导致肝脾不调,脾虚不健,水谷精微失于化生输布,变生湿浊,湿蕴化热,热蕴成毒,上述多种病理因素胶结难解,内生“癌毒”,蕴结“恶肉”,发为本病。正如《灵枢·百病始生篇》曾言“若内伤于忧怒则气上逆,气上逆则六输不通,温气不行,凝血蕴裹而不散,津液涩渗,着而不去,则积皆成矣。”《圣济总录》:“瘤之为义,留滞不去也。气血流行不失其常,则形体和平,无或余赘。及郁结壅塞,则乘虚投隙,病所由生。”研究显示,社会心理因素在肝癌的发病中不可忽视。如对普通人群组与肝癌组进行的艾森克个性问卷表明,肝癌组的N分值显著高于普通人群组,表现为情绪不稳定,易于焦急、紧张易怒,或者抑郁、多愁善感,情绪过分,对外界刺激反应强烈,这说明不良情绪与肝癌发生之间有密切关系。

4. 肝病久延

胁痛、黄疸等肝病迁延日久,肝之疏泄失职,气血失和,津停水聚,瘀血、痰浊内生,与迁延之湿热、邪毒相合,致生癌毒,癥积乃成。日久邪毒未去而正气渐伤,正虚邪实,常累及多脏,变生他疾,可加重病情甚至促进病情进展。肝体阴用阳,肝病日久,可致肝旺脾虚或木郁土壅;肝肾同源,子病及母,故临床又极易出现肝脾不调、肝肾阴亏之证。邪实难除,留恋不已;正虚渐显,元气大伤,终致不可挽回。临床上肝癌患者多半有肝炎、肝硬化病史,故有肝炎、肝硬化、肝癌三部曲之说。据统计,肝硬化患者如不能得到有效控制或逆转,大约有10%会转化成肝癌。西医学认为肝炎、肝硬化的存在为肝癌的发生提供了必须的条件。所以说肝病迁延是肝癌发生的病因之一。

5. 素体禀赋

中医体质学说认为个人体质状况决定其疾病的发生、发展与变化,而体质在很大程度上取决于禀赋。素体禀赋不足、年老体弱或者他病迁延、劳倦过度等原因均可导致气血不足,五脏虚弱,阴阳失调,易于感邪发病。故《医宗必读·积聚》中说:“积之成也,正气不足而后邪气居之。”张元素亦曾言:“壮人无积,虚人则有之,脾胃虚弱,气血两衰,四时有感,皆能成积。”先天易感体质、形体瘦弱,或脏腑虚弱,特别是脾失健运、气血两虚是肝癌发病的基础,为情志、饮食、外邪等病因侵犯人体发病提供了先决条件。家族性肝癌调查研究发现,由遗传因素所致者在肝癌发生中占50%左右;国内外许多资料表明后天营养不良、 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏等均与肝癌发生有一定关系,充分体现了素体禀赋对肝癌发生的重要影响。

(三) 治则治法

1. 治则

在中医肿瘤治疗学的历史上,向有泾渭分明的“霸道”、“王道”之争。所谓“霸道”是指针对癌瘤,运用峻猛之剂攻下消伐,不顾其他;“王道”反其道而为,以相对温和平稳之剂,补中有攻,攻中有补。曾有一段时间,受西方医学放化疗等杀伤性疗法的影响,“霸道”大行其道,很多肿瘤患者颇受其害。因攻伐太过,不仅癌瘤未得到控制,而且肠胃受损,体质变差,患者的生存质量严重下降,不少人只能放弃治疗。然而调整肿瘤患者机体阴阳失调的状态是个漫长的过程,“霸道”虽对去除癌毒、消除瘤块有一定作用,却无助于患者众多方面失调的持久调整。“王道”选药温和平稳,虽然在消癌祛瘤上作用不大,但患者耐受性好,可长期应用,并能使患者生活质量提高,生存期延长,即所谓的“带瘤生存”。鉴于此,很多人又将“王道”奉为正统,长时间以来被认为是治疗肿瘤的最佳治则。

在肝癌的中医药治疗上,“霸道”固然不可取(大量的西医放化疗失败的案例和中医霸道治疗的惨痛教训中已得到证实),而“王道”的温和平稳也并非无懈可击,毕竟“带瘤生存”是患者在消除癌瘤无望的前提下退而求其次,采取的一种保守治疗策略,绝不是中医治疗肝癌的最佳治疗原则。“霸道”也罢,“王道”也罢,实际上只是人们对于肿瘤治疗中“祛邪”、“扶正”认识上的不同而已。

现在的观点认为,肝癌的癌毒为多种病理因素合并,最能伤正。祛邪则正安,只有强化祛邪抗癌,才能消除多种病理因素,消解癌毒,减小瘤体体积,防止病情进一步发展,所以在肝癌中医治疗中应特别强调祛邪抗癌的运用,如张子和所言“若先论攻其邪,邪去则元气自复”。祛邪抗癌是主动的、积极的、进攻性的对因治疗,为治癌之本。对整个机体来讲,祛邪法在某种意义上也可以看作是一种补法,因为邪不去正必伤,只有消除癌毒,去除病因,气血津液运行才能正常,脏腑功能才能恢复,即所谓“邪去正自安”。因此,祛邪之法当贯穿治疗的始终。但需指出的是,祛邪中药往往是峻猛之剂,单纯应用这类药物“以毒攻毒”,在解毒消瘤的同时往往导致机体正气大伤,造成“人”“瘤”共损的局面。如何做到祛邪消瘤而不伤正,瘤损而正存?这就涉及到重视扶助