

- [3] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria [J]. *Science*, 2004, 303(5663):1532-1535.
- [4] Rada B, Jendrysek MA, Pang L, et al. Pyocyanin-enhanced neutrophil extracellular trap formation requires the NADPH oxidase[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):1371-1383.
- [5] Brinkmann V, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin[J]. *J Cell Biol*, 2012, 198(5):773-783.
- [6] Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps[J]. *J Cell Biol*, 2007, 176(2):231-241.
- [7] Pilschek FH, Salina D, Poon KK, et al. A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to *Staphylococcus aureus*[J]. *J Immunol*, 2010, 185(12):7413-7425.
- [8] Lögters T, Margraf S, Altrichter J, et al. The clinical value of neutrophil extracellular traps[J]. *Med Microbiol Immunol*, 2009, 198(4):211-219.
- [9] McCormick A, Heesemann L, Wagener J, et al. NETs formed by human neutrophils inhibit growth of the pathogenic mold *Aspergillus fumigatus*[J]. *Microbes Infect*, 2010, 12(12/13):928-936.
- [10] Abi Abdallah DS, Lin C, Ball CJ, et al. *Toxoplasma gondii* triggers release of human and mouse neutrophil extracellular traps[J]. *Infect Immun*, 2012, 80(2):768-777.
- [11] Saitoh T, Komano J, Saitoh Y, et al. Neutrophil extracellular traps mediate a host defense response to human immunodeficiency virus-1[J]. *Cell Host Microbe*, 2012, 12(1):109-116.
- [12] Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser MA, et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2):1371-1385.
- [13] Bruns S, Kniemeyer O, Hasenberg M, et al. Production of extracellular traps against *Aspergillus fumigatus* in vitro and in infected lung tissue is dependent on invading neutrophils and influenced by hydrophobin RodA[J]. *PLoS Pathog*, 2010, 6(4):1-18.
- [14] Yost CC, Cody MJ, Harris ES, et al. Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates[J]. *Blood*, 2009, 113(25):6419-6427.
- [15] Yost CC, Zimmerman GA, Cody MJ, et al. Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates[J]. *Blood*, 2009, 113(25):6419-6427.
- [16] Marcos V, Nussbaum C, Vitkov L, et al. Delayed but functional neutrophil extracellular trap formation in neonates[J]. *Blood*, 2009, 114(23):4908-4911.
- [17] Margraf S, Lögters T, Reipen J, et al. Neutrophil-derived circulating free DNA (cf-DNA/NETs): a potential prognostic marker for posttraumatic development of inflammatory second hit and sepsis[J]. *Shock*, 2008, 30(4):352-358.
- [18] Meng W, Paunel-Görgülü A, Flohé S, et al. Deoxyribonuclease is a potential counter regulator of aberrant neutrophil extracellular traps formation after major trauma[J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2(23):1155-1163.
- [19] Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis[J]. *Nature*, 2002, 420(6917):885-891.
- [20] Bianchi M, Hakkim A, Brinkmann V, et al. Restoration of NET formation by gene therapy in CGD controls aspergillosis[J]. *Blood*, 2009, 114(13):2619-2622.

(收稿日期:2014-07-01 修回日期:2014-08-09)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.29.042

蒿甲醚及其制剂的临床应用研究进展*

张亚红, 王丽娟, 甘淋玲 综述, 朱照静[△] 审核
(重庆医药高等专科学校药学院 400030)

关键词: 疟疾; 药用制剂; 蒿甲醚; 临床应用

中图分类号: R944.9

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)29-3967-04

蒿甲醚 (artemether, ARM) 是青蒿素的甲基醚衍生物, 其抗疟疾的效果是其先导化合物青蒿素的 6 倍。蒿甲醚于 1995 年收入 WHO 的基本药物目录, FDA 于 2009 年批准复方蒿甲醚片 (蒿甲醚 20 mg/苯茛醇 120 mg), 该制剂是现今治疗疟疾的基于青蒿素的组合疗法 (ACT) 的主要药物。蒿甲醚属国家重要保护品种, 目前在国内上市销售的剂型包括片剂、胶丸、胶

囊和注射剂, 此外还有与苯茛醇组成的复方制剂, 其适应证主要为各类疟疾。此外, 蒿甲醚的药理作用还包括抗血吸虫、抗肿瘤等, 本文就近年来蒿甲醚及其制剂的临床应用研究进展作一综述。

1 蒿甲醚制剂的研究进展

1.1 临床应用的蒿甲醚制剂 目前临床上使用的蒿甲醚剂型

* 基金项目: 重庆市卫生局 2012 年医学科研项目 (2012-2-261)。 作者简介: 张亚红 (1981-), 讲师, 硕士, 主要从事药物制剂及药物分析研究。 [△] 通讯作者, E-mail: zhaojing6271@126.com。

主要是片剂和胶囊剂,复方蒿甲醚片综合了蒿甲醚和苯苄醇的优点,既能发挥蒿甲醚杀虫速度快的优点,又能发挥苯苄醇的持效作用,为目前应用最广泛的制剂^[1]。但是蒿甲醚水溶性差,导致消化道吸收慢、生物利用度低,而且注射液中容易引起过敏等不良反应,对注射部位有刺激、注射疼痛,安全性不如口服制剂。因此,研究开发安全、高效、方便的新型蒿甲醚给药系统,提高生物利用度,对蒿甲醚药物的应用具有积极的意义。

1.2 研制中的蒿甲醚制剂

1.2.1 缓控释制剂

由于蒿甲醚生物半衰期短(小于 1 h),体内代谢迅速,有效血浓度难以维持,疗效尚不能令人满意,为改善药物的溶解性能,提高生物利用度,降低复燃率,提高患者的依从性和降低不良反应,医学界开始对蒿甲醚缓控释制剂进行研究。

最早的研究见于 1997 年,尹崇道^[2]研制了蒿甲醚固体分散体缓释制剂,该研究以肠溶材料丙烯酸树脂 2 号为载体制成蒿甲醚固体分散体,体外溶出试验显示,该固体分散体在 pH 1.2 的介质中没有溶出,而在 pH 6.8 的人工肠液中的溶出度较蒿甲醚原粉约增加 2 倍,表明固体分散体缓释制剂可增加其体内的溶出,有利于生物利用度的提高。

张志荣等^[3]研究了蒿甲醚缓释片在狗体内的药代动力学特征,结果显示经口服给药后,蒿甲醚缓释片的零阶矩曲线下面积(AUC)、达峰时间(T_{max})、平均驻留时间(MRT)、末端消除半衰期(t_{1/2})与普通片均存在显著性差异,其中蒿甲醚缓释片的 AUC 为普通片的 1.8 倍,T_{max} 比普通片延长了 31%,MRT 比普通片延长了 41%,t_{1/2} 比普通片延长了 62%,显示了缓释片体内药动学过程优于普通片的特点。

对于蒿甲醚控释制剂的研究相对于缓释制剂较少,有研究采用溶剂法制成速释和缓释两种固体分散体,差热分析鉴别药物在载体中的存在状态,并以体外溶出度试验选择载体及其与药物的配比,将蒿甲醚制成控释体系。结果在体外溶出度试验中控释体系在 1 h 内即达到较高浓度,并以溶液形式释放蒿甲醚 37.04%,并在之后的 4 h 内保持这个浓度,最终的累积释放率为 91.86%。这表明该控释体系具备临床上所需的迅速、持久的释药功能。

1.2.2 纳米给药系统

纳米给药系统在实现靶向给药和缓释给药、提高难溶性药物的生物利用度、降低药物毒副作用等方面具有良好的应用前景。纳米粒子一般为粒径 1~1 000 nm 的超微粒子。洪宗国等^[4]利用初生态微晶法,选用生物相容性好,可降解的明胶作为壁材,制备出了蒿甲醚纳米胶囊。该法克服了蒿甲醚不溶于水、代谢快及利用率低的缺点,可显著提高药效。颜婷等^[5]以大豆卵磷脂和大豆油为载体,采用薄膜分散-高压乳匀法制备蒿甲醚-蔗糖铁脂质纳米粒,避免因使用过多表面活性剂带来的安全性问题,其体外释药曲线显示蒿甲醚-蔗糖铁脂质纳米粒具有良好的缓释效应,有利于提高生物利用度和延长药效。Patil 等^[6]研究比较了蒿甲醚纳米脂质体和青蒿脂用小鼠实验的药效学作用,结果显示尽管两种制剂对于降低小鼠疟疾血症和提高生存率都有效,但是蒿甲醚纳米脂质体效果优于青蒿脂。Eltayeb 等^[7]研制了一种转铁蛋白修饰的蒿甲醚纳米脂质微球用于癌症的治疗。该给药系统是以大豆油和中碳链脂肪酸为核心,大豆卵磷脂和聚山梨酯 80 作为涂层,乳化制成脂质纳米微球。基于静电作用,转铁蛋白被物理吸附到涂层上。该给药系统有望发展为一个安全、有效且较

便宜的抗疟药物给药系统。

1.2.3 透皮制剂

透皮吸收制剂具有超越一般给药系统的独特优点,可以避免肝脏的首过效应及胃肠道的破坏,维持稳定持久的血药浓度,减少给药次数,降低药物毒副作用,提高疗效。杨华生等^[8]研制蒿甲醚贴剂并进行了小鼠体内的药动学和药效学的研究,贴剂的制备采用丙烯酸酯类压敏胶,按比例加入蒿甲醚及促渗剂,混合均匀,真空脱气,使含药压敏胶均匀涂布在背衬上,加热挥干溶剂,覆以保护膜,即得贴片。药效学研究显示蒿甲醚经皮肤给药可以达到杀灭疟原虫的作用,并且给药次数和剂量可明显减少,药动学研究结果显示贴剂给药的药浓度 T_{max} 和药物在体内的滞留时间延长,提示具有延长药效的作用。

1.2.4 自微乳化释药系统

自微乳化释药系统是一种新型口服给药系统,可提高疏水性、难吸收药物的溶出度,增加小肠吸收,降低或抑制 P-糖蛋白药物外排,有助于提高生物利用度。本研究团队采用 Lauroglycol 90 为油相,Cremophor RH 40 为乳化剂,Gelucire 44/14 为助乳化剂,制备了蒿甲醚自微乳化释药系统,体外溶出度结果显示 120 min 即能达到大于 99.5% 的溶出率,累积溶出百分率为原料药的 7 倍,为蒿甲醚剂型的设计和应用提供了新参考。Mandawgade 等^[9]采用一种印度天然的长链三酰甘油作为油相,加入丙二醇单辛酸酯,研制了一种新型的蒿甲醚自微乳化释药系统,与市售的蒿甲醚相比,其体内抗疟活性显著增加。

1.2.5 复方制剂

复方制剂是指 2 种或 2 种以上的药物混合制剂,与其单方药相比有增强药效、降低毒副作用等优点。目前上市销售的蒿甲醚复方制剂只有蒿甲醚-苯苄醇片。Jain 等^[10]研制了一种蒿甲醚-姜黄素纳米乳,通过经鼻给药系统将药物输送到脑部以治疗脑型疟疾。该方法通过加入壳聚糖并搅拌形成可黏附于黏膜的载药纳米乳,纳米乳的粒度范围为 32~70 nm,具有较好的热力学稳定性。药效学研究显示与单纯的药物分散体系给药相比,治疗脑型疟疾具有更好的效果。Patil 等^[11]研制了一种新型的蒿甲醚-苯苄醇脂质给药系统,并采用小鼠疟疾模型进行药效学评价,研究结果显示该制剂具有良好的流动性,与市售的复方制剂相比具有更好的药理活性。

2 蒿甲醚的临床应用

青蒿素及其衍生物的作用机制可能与血红素介导的分解其过氧化物桥产生碳原子为中心的自由基有关,该自由基具有损伤机体细胞膜结构和烷化生物大分子的作用,所得的碳原子为中心的自由基为烷基化的血红素和蛋白质,其一与肿瘤蛋白的翻译调控有关。此外,青蒿素类药物可能还具有影响营养物质转运、抑制血红蛋白酶、破坏血红素解毒机制等复杂的作用机制,值得进一步研究^[12]。

2.1 抗疟疾

张庆华等^[13]分别采用蒿甲醚和双氢青蒿素对各型疟疾进行治疗,发现应用 2 种不同的给药方法,患者临床症状消失时间,体温复常时间和血涂片疟原虫血症阴转时间差异无统计学意义(P>0.05),治愈率均为 100%,但双氢青蒿素治疗组有恶心、食欲不振以及丙氨酸转氨酶升高等不良反应,而蒿甲醚治疗组未见不良反应发生,显示其良好的临床安全性。

Meta 分析显示,肌注蒿甲醚治疗重症疟疾效果优于奎宁,但较蒿甲醚加奎宁联合疗法差,而与氯喹、青蒿素比较,病死率

无差异。William 等^[14]研究发现采用蒿甲醚治疗诺氏疟原虫引起的严重疟疾能快速消除寄生虫血症,对于无并发症和严重的诺氏疟原虫疟疾均有较好的疗效。Dela 等^[15]比较了蒿甲醚联合阿莫地喹与蒿甲醚联合苯茛醇治疗无并发症的恶性疟疾的疗效和安全性,结果显示两种治疗方法的效果和安全性相似。

在非洲,恶性疟疾是儿童致死的主要疾病。在治疗小儿疟疾方面,蒿甲醚也表现出很好的疗效和安全性。Senn 等^[16]采用蒿甲醚联合苯茛醇治疗小儿无并发症的间日疟疾和恶性疟疾,患儿均能快速应答,但是恶性疟疾的复发率较高,因此建议在治疗恶性疟疾时辅以伯氨喹。Djimé 等^[17]研究了蒿甲醚-苯茛醇分散片治疗小儿无并发症的恶性疟疾的药动学和药效学特征,结果显示给药后蒿甲醚及其代谢物双氢青蒿素、苯茛醇均具有足够的全身暴露量以发挥其抗疟疾作用。Bassat 等^[18]研究了蒿甲醚-苯茛醇用于治疗不同体质量的小儿无并发症的恶性疟疾的有效性和安全性,结果显示根据体质量来确定给药剂量是一种临床可采用的给药方式。疟原虫侵入脑内毛细血管引起脑型疟疾,是疟疾最严重的类型之一。Clemmer 等^[19]研究显示蒿甲醚能有效治疗小鼠脑型疟并减少大脑炎症。

2.2 抑癌及抗血管生成 近些年来,青蒿素类药物的抗肿瘤作用已得到广泛关注。研究表明,青蒿素类药物对多个系统肿瘤均具有抑制作用^[20]。李杨等^[21]研究发现蒿甲醚能抑制人胶质瘤细胞系 U251 细胞生长,并且也呈剂量和时间依赖性,其机制可能为将细胞阻滞在 G₀-G₁ 期并诱导其凋亡。Wang 等^[22]研究发现了蒿甲醚与抗血管细胞黏附因子合用具有潜在的抗神经胶质瘤的作用。Farsam 等^[23]研究显示蒿甲醚在小鼠体内具有细胞毒性和免疫调节功能,从而抑制肿瘤组织的生长。

2.3 抗血吸虫病 蒿甲醚是近年研制出来的一个预防日本、曼氏和埃及血吸虫病的药物。El-Lakkany 等^[24]研究发现蒿甲醚与氯化血红素联用与单用蒿甲醚相比具有更好的抗血吸虫和抗氧化作用。El-Beshbishi 等^[25]研究发现蒿甲醚具有抗曼氏血吸虫埃及株幼虫的作用,特别是 21 天大的幼虫,从而能防止疾病的恶化。

2.4 其他 蒿甲醚可能的临床作用还表现在肺炎、皮炎、弓形虫感染、猕猴肝囊原虫血症等。研究显示蒿甲醚对卡氏肺孢子虫肺炎有疗效,治疗多形性日光疹和慢性光化性皮炎安全有效,治疗急性弓形虫感染效果优于磺胺嘧啶^[26]。

3 展 望

目前,蒿甲醚已广泛应用于治疗疟疾和防治血吸虫病,表现出了良好的治疗效果和安全性,特别是在与其他药物联合使用时有明显的协同作用,为临床治疗方案的设计提供了大量的实践基础。蒿甲醚抗肿瘤作用目前也正得到广泛的研究,但基本上处于试验阶段,有待进一步的开拓,以配合和促进临床实践的发展。此外,蒿甲醚作为抗寄生虫药物用于其他的寄生虫(如卡氏肺孢子虫)感染的治疗目前也正在研究过程中。目前,临床应用的蒿甲醚剂型有限,主要为注射剂、胶囊及片剂,对蒿甲醚新型给药体系的研究主要集中在缓控释制剂等。由于蒿甲醚口服生物利用度较低,虽然起效迅速,但体内半衰期短,持续时间短,而注射剂容易引起过敏等不良反应,且对注射部位有刺激、注射疼痛且安全性不如口服制剂,因此亟待对蒿甲醚

的现有制剂进行现代化的改良,或研究开发新型制剂,提高其疗效、安全性和患者的依从性。

综上所述,从药理及制剂两方面更深入全面的研究对于全面开发利用蒿甲醚具有深远的意义,也将对中药口服剂型的现代化发展和走向世界起到重要作用。

参考文献:

- [1] Pfeil J, Borrmann S, Tozan Y. Dihydroartemisinin-piperazine versus artemether-lumefantrine for first-line treatment of uncomplicated malaria in African children; a cost-effectiveness analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e95681.
- [2] 尹崇道. 蒿甲醚固体分散体缓释制剂的研制及其体外溶出度的观察[J]. 中国药房, 1997, 8(6): 251-252.
- [3] 张志荣, 胡海燕, 洪净, 等. 蒿甲醚缓释片在狗体内的药代动力学[J]. 华西药理学杂志, 2000, 15(5): 335-337.
- [4] 洪宗国, 王东, 吴林玉. 蒿甲醚的纳米包装[J]. 中南民族大学学报: 自然科学版, 2012, 31(1): 55-57.
- [5] 颜婷, 张志荣, 刘洁, 等. 蒿甲醚-蔗糖铁脂质纳米粒的制备及表征[J]. 四川大学学报: 医学版, 2009, 40(4): 724-726, 740.
- [6] Patil S, Joshi M, Pathak S, et al. Intravenous β -artemether formulation (ARM NLC) as a superior alternative to commercial artesunate formulation[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(11): 2713-2716.
- [7] Eltayeb SE, Su Z, Shi Y, et al. Preparation and optimization of transferrin-modified-artemether lipid nanospheres based on the orthogonal design of emulsion formulation and physically electrostatic adsorption[J]. Int J Pharm, 2013, 452(1/2): 321-332.
- [8] 杨华生, 王乃婕, 梁秉文, 等. 蒿甲醚贴剂的研制及小鼠体内药理学研究[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(24): 1878-1881.
- [9] Mandawgade SD, Sharma S, Pathak S, et al. Development of SMEDDS using natural lipophile: application to beta-Artemether delivery[J]. Int J Pharm, 2008, 362(1/2): 179-183.
- [10] Jain K, Gowthamarajan K, Sood S, et al. Olfactory drug delivery of artemether-curcumin combination for management of cerebral malaria[J]. Malar J, 2012, 11(Suppl 1): 51.
- [11] Patil S, Suryavanshi S, Pathak S, et al. Evaluation of novel lipid based formulation of β -Artemether and Lumefantrine in murine malaria model[J]. Int J Pharm, 2013, 455(1/2): 229-234.
- [12] Golenser J, Wankine JH, Krugliak M, et al. Current perspectives on the mechanism of action of artemisinins[J]. Int J Parasitol, 2006, 36(14): 1427-1441.
- [13] 张庆华, 邵祥稳. 蒿甲醚注射液和双氢青蒿素片治疗疟疾 73 例疗效观察[J]. 山西医药杂志: 下半月刊, 2010, 39(6): 526-527.
- [14] William T, Menon J, Rajahram G, et al. Severe plasmodium knowlesi malaria in a tertiary care hospital, Sabah,

- Malaysia[J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(7):1248-1255.
- [15] Dela Hoz RF, Porrás RA, Rico MA, et al. Artesunate + amodiaquine versus artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in the Colombian Pacific region: a noninferiority trial [J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2012, 45(6):732-738.
- [16] Senn N, Rarau P, Manong D, et al. Effectiveness of artemether/lumefantrine for the treatment of uncomplicated Plasmodium vivax and P. falciparum malaria in young children in Papua New Guinea[J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(10):1413-1420.
- [17] Djimé AA, Tekete M, Abdulla S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a new pediatric formulation of artemether-lumefantrine in African children with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(9):3994-3999.
- [18] Bassat Q, González R, Machevo S, et al. Similar efficacy and safety of artemether-lumefantrine (Coartem) in African infants and children with uncomplicated falciparum malaria across different body weight ranges[J]. Malar J, 2011, 10:369.
- [19] Clemmer L, Martins YC, Zanini GM, et al. Artemether and artesunate show the highest efficacies in rescuing mice with late-stage cerebral malaria and rapidly decrease leukocyte accumulation in the brain[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(4):1383-1390.
- [20] Ricci J, Kim M, Chung WY, et al. Discovery of artemisinin-glycolipid hybrids as anti-oral cancer agents[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2011, 59(12):1471-1475.
- [21] 李杨, 邓兴力, 李玉, 等. 蒿甲醚对人胶质瘤细胞系 U251 细胞凋亡的影响[J]. 中国临床神经外科杂志, 2013, 18(5):289-291.
- [22] Wang YB, Hu Y, Li Z, et al. Artemether combined with shRNA interference of vascular cell adhesion molecule-1 significantly inhibited the malignant biological behavior of human glioma cells[J]. PLoS One, 2013, 8(4):e60834.
- [23] Farsam V, Hassan ZM, Zavarán-Hosseini A, et al. Antitumor and immunomodulatory properties of artemether and its ability to reduce CD4+ CD25+ FoxP3+ T reg cells in vivo [J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(11):1802-1808.
- [24] El-Lakkany NM, Seif El-Din SH. Haemin enhances the in vivo efficacy of artemether against juvenile and adult Schistosomamansoni in mice[J]. Parasitol Res, 2013, 112(5):2005-2015.
- [25] El-Beshbishi SN, Taman A, El-Malky M, et al. In vivo effect of single oral dose of artemether against early juvenile stages of Schistosomamansoni Egyptian strain[J]. Exp Parasitol, 2013, 135(2):240-245.
- [26] 谢霖崇. 氨苯砜和蒿甲醚治疗大鼠卡氏肺孢子虫肺炎的疗效研究[J]. 中国热带医学, 2009, 9(6):997-998.

(收稿日期:2014-06-14 修回日期:2014-07-19)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.29.043

原发性肝癌经导管肝功脉化疗栓塞治疗的进展

青 云 综述, 罗小平[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院放射科 400010)

关键词:原发性, 肝肿瘤; 肝动脉栓塞; 微粒栓塞剂; 综合疗法

中图分类号:R735.7

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)29-3970-04

原发性肝癌在世界范围内发病率居第 6 位, 病死率居第 3 位^[1], 目前手术切除仍是常用治疗方法, 然而能实施外科切除者不足 20%^[2], 不能切除者的自然生存期仅 3~6 个月, 经导管肝功脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是目前公认的首选非手术技术方法。但 TACE 技术存在肿瘤坏死不完全、需多次治疗等缺陷; 同时其对播散卫星灶和门静脉癌栓的治疗效果欠佳, 且难于控制病灶的远处转移, 这些都成为限制 TACE 进一步发展的障碍。近年来随着技术的改进及新栓塞材料的应用, TACE 治疗原发性肝癌在抑制肿瘤生长及提高患者生存率方面明显改善, 现就 TACE 的进展进行综述。

1 原发性肝癌及其并发症 TACE 治疗技术方法的改进

自 1976 年 Godstain 首先报道经肝动脉栓塞治疗恶性肝

脏肿瘤后, 该技术不断改进, 新技术方法逐渐在临床得以应用, 其疗效也明显改善。

1.1 肝段及亚段栓塞术 因门静脉供应肝癌的部分供血, 即使完全栓塞其动脉血供, 患者 1~5 年生存率仍然较低。若多次、大范围栓塞, 对患者肝功能损害较重进而直接影响 TACE 预后。为提高栓塞效果同时减轻 TACE 后肝功能损害, 使用微导管进行段或亚段滋养动脉插管并注入过量碘油乳剂同时栓塞其滋养动脉、微血管及瘤周门静脉小分支, 以达到肝动脉-门静脉双重栓塞目的, 其使肿瘤灶坏死更为彻底, 并减少甚至避免了碘油抗癌药返流至非癌性肝区, 因此, 其疗效明显提高、不良反应显著降低, 尤其对于多结节型肝癌, 该技术优势更为突出^[3-6]。Takaki 等^[7] 回顾性分析了 199 例采用 THSAE 联合栓塞治疗肝癌患者的生存情况及相关影响因素, 平均随访时间