

中药微球介入治疗肿瘤的研究进展

陈红宇, 王炎, 李琦

■背景资料

对不能手术切除的肿瘤患者, 介入治疗是一种最为有效的非手术疗法。中药微球由于其低毒、缓释、靶向、栓塞的特性而广泛应用于各种肿瘤的介入治疗中, 对其进行探讨有助于为肿瘤的介入治疗提供新的思路和方法。

陈红宇, 王炎, 李琦, 上海中医药大学附属普陀医院肿瘤科实验中心 上海市 200062

上海市重点学科(第三期)基金资助项目, No. S30302

上海市卫生局青年基金资助项目, No. 2009Y91

作者贡献分布: 文献检索、文章撰写由陈红宇完成; 选题、指导、审校由王炎与李琦完成。

通讯作者: 李琦, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 200062, 上海兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院肿瘤科, 实验中心。lzwf@hotmail.com

电话: 021-62572723-4308

收稿日期: 2010-04-20 修回日期: 2010-07-01

接受日期: 2010-07-05 在线出版日期: 2010-08-08

Advances in research of microspheres containing Chinese medicine for interventional cancer therapy

Hong-Yu Chen, Yan Wang, Qi Li

Hong-Yu Chen, Yan Wang, Qi Li, Department of Oncology, Experimental Center, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Supported by: the Shanghai 3rd Leading Academic Discipline Project, No. S30302; and the Youth Foundation of the Shanghai Municipal Health Bureau, No. 2009Y91

Correspondence to: Associate Professor Qi Li, Department of Oncology, Experimental Center, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Shanghai 200062, China. lzwf@hotmail.com

Received: 2010-04-20 Revised: 2010-07-01

Accepted: 2010-07-05 Published online: 2010-08-08

Abstract

Drug-loaded microspheres represent a newly developed particulate drug delivery system that possesses the characteristics of controlled release and targeting delivery. The use of microsphere agents in Chinese medicine can make up for the deficiency of traditional preparations, improve bioavailability, and decrease use dosage and non-target toxicity, so it have controlled release and targeting characteristics. Therefore, the research on microsphere agents has become a hot topic in the development of new delivery system for Chinese medicine. In this paper, we will review the biological characteristics of microsphere agents and discuss the recent advances and problems encountered in the research of microsphere agents.

■同行评议者

曹鹏, 副研究员, 江苏省中医药研究院细胞与分子生物学实验室

Key Words: Microsphere; Chinese medicine; Cancer; Intervention

Chen HY, Wang Y, Li Q. Advances in research of microspheres containing Chinese medicine for interventional cancer therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(22): 2350-2354

摘要

药物微球是近年来利用微球化技术发展的药物新剂型, 将微球制剂应用于中药可以弥补传统剂型的缺陷, 提高生物利用度, 降低药物使用剂量和非靶部位的毒性, 使其具有缓释和靶向特性, 因此中药微球已成为中药新剂型给药系统研究的热点。我们就中药微球的生物学特性、研究现状及存在的问题综述如下。

关键词: 微球; 中药; 肿瘤; 介入

陈红宇, 王炎, 李琦. 中药微球介入治疗肿瘤的研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(22): 2350-2354

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2350.asp>

0 引言

药物微球是近年来发展的一种药物新剂型, 是利用如淀粉、壳聚糖、聚乳酸、明胶等高分子聚合物材料作为载体, 将固体或液体药物包裹固化而形成的微小球状实体的固体骨架物, 其直径大小不一, 一般在1-300 μm , 甚至更大, 属于基质型骨架微粒^[1]。微球制剂作为一种新型给药技术, 既能通过调节和控制药物的释放速度实现长效的目的, 又能保护药物不受体内酶的影响而降解, 掩盖药物的不良口味, 减少给药次数和药物刺激, 降低毒性和不良反应, 提高疗效。此外, 微球还与某些细胞组织有特殊亲和性, 能被器官组织的网状内皮系统所内吞或被细胞融合, 集中于靶区逐步扩散释出药物或被溶酶体中的酶降解而释出药物, 从而起到靶向治疗的作用。我国在微球制剂领域的研究开始于20世纪70年代, 随着微球制剂制备技术日臻成熟, 中药微球靶向抗肿瘤药物不断涌现, 从而为肿瘤的介入治疗提供了新的方法和手段。

1 中药微球的生物学特性

1.1 缓释性 微球中药物的释放可以通过骨架溶蚀[如聚乳酸(poly lactic acid, PLA)和乳酸/羟基乙酸共聚物(poly lactic-co-glycolic acid, PLGA)的降解]、表面溶蚀(如聚邻酯和聚酞类聚合物的降解^[2])、整体崩解、水汽膨胀、解离扩散及解吸附等方法^[3], 使微球中包裹的药物释放速度变慢, 成为长效制剂, 可减少给药次数, 消减药物峰谷现象. 中药通过各种物理化学方法进行修饰装备成药物-载体复合物微球, 取得了很好的缓释效果. 刘丹岩等^[4]以PLA为载体材料, 制备了苦参碱聚乳酸微球, 体外释放曲线可见其初期有药物突释现象, 随后微球中的药物呈持续缓慢释放, 在玻璃体腔内随时间延长表现为逐渐降解的过程, 具有明显的缓释效果, 有望成为一种理想的防治增生性玻璃体视网膜病变的给药系统. 朱陵君等^[5]以自行合成的单甲氧基聚乙二醇-聚己内酯为原料, 制备负载汉防己甲素的高分子纳米微球, 体外释放实验显示汉防己甲素载药纳米微球具有一定的缓释特征, 具有良好的应用前景和价值. 符旭东等^[6]以PLGA为载体, 制备了石杉碱甲缓释微球, 并从药动学和药效学两个方面评价其在大鼠体内的缓释效果, 结果表明石杉碱甲缓释微球在体内外均具有良好的缓释效果.

1.2 靶向性 微球靶向给药系统是依据机体不同的组织部位的生理学特性对不同大小微粒的不同阻留性而建立的, 通过生物体内的物理和生理作用能使这些混悬微粒选择性的聚集于肝、脾、肺、淋巴等部位, 释放药物而发挥疗效^[7]. 中药靶向微球制剂主要包括被动靶向制剂和磁靶向制剂. (1)被动靶向微球制剂是利用载体的组成、粒径、电荷等特征, 通过生物体内各组织细胞的内吞、融合、吸附和材料交换、毛细血管截留或利用病变组织毛细血管的高通透性等方式将药物传递至不同靶组织区域, 从而发挥靶向给药作用的制剂, 又称自然靶向制剂^[8]. 程国华等^[9]以PLA为载体材料制备出粒径在7-15 μm 的汉防己甲素微球, 分别对小鼠尾静脉注射汉防己甲素聚乳酸微球和汉防己甲素注射剂, 结果显示应用汉防己甲素聚乳酸微球后汉防己甲素在小鼠各组织中浓度明显高于普通溶液制剂, 且药物选择性浓集于肺部, 具有明显的肺靶向性. (2)磁靶向微球的基本原理为: 磁性载药微球作为药物载体, 被注射到体内, 在外部施加一定场强的磁场, 通过磁性药物微球的流动性能

和磁场的诱导性能, 逐渐将磁性药物载体移向病变区, 然后药物以受控方式(酶的活性或者生理条件的改变, 例如pH值、渗透压和温度改变等)缓慢定位释放, 集中在靶区发挥作用^[10]. 张仲海等^[11]用人血清白蛋白包埋的方法制备了秋水仙碱磁微球, 通过外磁场引导定位, 对裸鼠乳腺癌移植瘤进行实验治疗, 结果表明秋水仙碱磁微球对于定位治疗乳腺癌有较好疗效且毒性显著降低.

1.3 栓塞性 药物微球通过动脉插管注入肿瘤供血动脉后, 对肿瘤毛细血管网的栓塞较为完全, 直径大于12 μm 的微球被一级毛细血管网所截获, 直径更小的微球能到达毛细血管末梢阻断至毛细血管前动脉水平, 所以与常规栓塞剂相比更不易形成侧枝循环, 癌组织坏死更彻底, 在发挥栓塞作用的同时, 微球中的药物可集中在肿瘤区释药, 故既可产生栓塞效应, 又可作为抗癌药物的携带者, 使肿瘤区的药物长时间的维持在较高浓度水平^[12,13]. 李欣等^[14]制备了5-FU白芨微球并用其对兔VX2移植性肝癌模型进行栓塞化疗研究, 结果显示5-FU白芨微球具有良好的血管栓塞作用, 使用方便、安全, 是一种理想的末梢性栓塞剂. 施华平等^[15]采用莪术油和丝裂霉素两种药物制备出的复方莪术油微球, 观察其肝动脉栓塞对大鼠移植性肝癌的治疗作用, 结果显示复方莪术油微球组灌注后肝肿瘤体积明显减小, 对肿瘤生长率的抑制更明显, 肿瘤组织坏死程度高于其他组. 李琦等^[16]采用乳化-化学交联法制备出去甲斑蝥素-海藻/聚酸酐微球(N-MS), 平均粒径为69.6 μm 左右, 去甲斑蝥素的含量为4.3%, 动物实验结果表明N-MS介入栓塞治疗后肿瘤组织坏死明显、生长受到抑制、动物生存期延长.

2 肿瘤介入治疗中常用的中药微球

介入治疗是近年来新兴治疗方法, 包括血管内介入和非血管介入治疗, 血管内介入治疗常用Seldinger技术: 局麻下经股动脉穿刺, 在X线电视监控下, 将导管选择性插入肿瘤供血动脉注入抗癌药物、栓塞剂. 一方面又提高了局部药物浓度, 另一方面通过栓塞使肿瘤缺血缺氧坏死. 与内科外科的传统治疗相比, 它具有疗效确切和微创的特点^[17,18]. 对于目前治疗难度大的恶性肿瘤, 介入治疗(局部动脉灌注、化疗栓塞)可明显地提高肿瘤局部药物浓度, 同时减少药物对身体和其他器官的不良反应. 药物微球由于

■研发前沿

自20世纪60、70年代微球化技术得到广泛应用以来, 各种中药及相关单体的微球制剂成为肿瘤介入治疗领域研究的热点.

■创新盘点

本文从中药微球的生物学特性及肿瘤介入治疗中常用的中药微球制剂两个方面,对中药微球在肿瘤介入治疗中的应用进行了概述,并提出了目前存在的问题及发展趋势,为中药微球在肿瘤介入治疗中的广泛应用提供了理论依据。

其缓释、靶向、栓塞的特性而广泛应用于子宫平滑肌瘤、神经系统肿瘤、骨肿瘤等的介入治疗中^[19-21],显示出了优越的栓塞性能和良好的临床疗效。中药微球除具有以上的优点外,尚有低毒的优势,可减轻常规化疗药的骨髓抑制、肝肾功能损害及免疫抑制等不良反应。因此,近年来将中药微球应用于肿瘤的介入治疗成为介入治疗领域中的热点。

2.1 中药单体化合物的微球制剂 中药单体化合物的化学结构和物理化学性质明确,其制备工艺和载体材料选择等方面与化学药比较接近,可以建立有效的质量监控指标和方法,进行深入的药理学研究,因而近年来对该类中药微球制剂的研究比较活跃和深入,涌现出大量具有缓释或靶向作用的中药单体化合物微球制剂。紫杉醇是从红豆杉科红豆杉属植物的树干和树皮中提取的一种具有独特结构的二萜类成分,其骨架被命名为紫杉烷,具有良好的抗癌活性,能够促进微管聚合并稳定微管,抑制细胞的有丝分裂从而达到抗肿瘤作用。谢明等^[22]以PLGA为载体制备出紫杉醇缓释微球,并评估紫杉醇微球瘤内直接注射对裸鼠Hep-2移植瘤的疗效,结果显示与紫杉醇瘤内注射组相比,紫杉醇微球瘤内注射治疗各组的抑瘤率高、肿瘤体积和重量均明显减小。鲍滨等^[23]以可生物降解材料聚己内酯(polycaprolactone, PCL)为原料制备出载紫杉醇亚微球,观察其治疗实验小鼠乳腺癌的效果,肿瘤局部注射紫杉醇亚微球2 wk后观察抑瘤率,结果显示紫杉醇亚微球中剂量组和高剂量组对小鼠乳腺癌的抑瘤率高于紫素阳性对照组。黄惠风等^[24]观察不同浓度磁性纳米紫杉醇微球在不同时间段对人胃癌细胞生长和凋亡的影响,结果显示磁性纳米紫杉醇微球可诱导人胃癌细胞凋亡且具有控释效应,可延长药物对胃癌细胞的有效作用时间,同时载药纳米微球没有改变紫杉醇成分的生物学活性。李琦等^[25]采用改良的复乳-液中干燥法制备出蜂毒素-聚乳酸/羟基乙酸微球,经肝动脉灌注蜂毒素-聚乳酸/羟基乙酸微球治疗大鼠肝癌,比较治疗后各组大鼠的肿瘤生长情况、肿瘤坏死程度和生存时间,结果微球组肿瘤坏死更广泛、更彻底,抗肿瘤效果明显优于单纯的蜂毒素和空白微球。徐阿祥等^[26]选择18例无法手术及晚期的膀胱癌患者,采用髂内动脉插管技术,把喜树碱微球通过导管栓入膀胱肿瘤的供血动脉,栓塞治疗后17例患者肿瘤出现不同程度坏死,瘤体缩小,血尿症

状全部消失,未见明显不良反应,1例无效。范健等^[27]用乳化聚合法制备了华蟾酥精明胶微球,使其选择性地栓塞肝窦前动脉,结果示药物微球组未见明显过敏反应和不良反应,肝功能无明显损害,外周血白细胞增加明显,由于其强烈的致血管炎作用,可致被栓塞血管产生血管炎和继发性栓塞,加强栓塞效果。

2.2 单味中药提取物的微球制剂 随着中药的提取、分离和精制技术不断完善,许多单味中药已经可以获得组成和药效都比较明确的有效成分提取物,这使得运用微球化技术研制该类中药的微球制剂成为可能。尽管目前此类制剂不多,但却具有很好的发展前景。莪术油为抗癌中药莪术经蒸馏得到的挥发油,不仅具有抗癌活性,还具有抗病毒、改善微循环等作用,是一种低毒性抗癌药物。邓嵘等^[28]将莪术油制成符合肝动脉栓塞要求的莪术油明胶微球,其球径在40-160 μm 的微球占97.16%,体外释药12 h累积释放达80%,释药规律符合一级动力学模型,肝动脉栓塞荷瘤大鼠后,结果表明平均生存率显著延长,肿瘤体积显著减小。吴万垠等^[29]利用大鼠移植性肝癌模型肝动脉灌注莪术油微球,实验高低剂量组与对照组比较大鼠肿瘤生长抑制率均受到显著抑制,肿瘤坏死以重度为主,生存时间亦明显延长。徐凯等^[30]将41例肝癌患者分为治疗组和对照组,治疗组予莪术油微球和华蟾素、艾迪注射液等经肝动脉灌注;对照组给予化学治疗药物和碘化油等灌注,结果两组治疗前后的白细胞下降、血小板下降、血红蛋白下降和恶心呕吐等不良反应,治疗组的发生率均低于对照组,其中白细胞下降、恶心呕吐差异有显著性。

2.3 中药复方的微球制剂 目前,中药复方的微球制剂的数量还比较少,对其研究也不够深入,现阶段主要选择药味较少、作用显著、质量可控的中药复方开展微球制剂的研究。刘晓华等^[31]采用对消化系肿瘤治疗效果较好的中药复方(主药为丹参、长不老、龙葵等药)化瘀散结药物浸膏与5-FU复合,制成粒度、含药量、含磁量一定的磁性微球制剂,他可在体外磁场的定向引导下,浓集并滞留在靶区癌组织上,定位释放药物,从而提高了疗效,降低了不良反应,临床治疗54例食管和胃肿瘤,总有效率87.05%。郑谊等^[32]将主药为川乌、草乌、莪术、白花蛇舌草、麦冬、沙参、虎杖、生地等组成的抗癌中药复方,提取浓缩精制成25-100 μm 的栓塞微球,用于家

兔肺、肝动脉插管给药, 栓塞后24 d, 均见肝动脉及较大分支管径重新缩小变细, 末梢分支无明显显影, 肝血管未见明显的侧枝循环形成, 与环磷酰胺等其他3组对照, 实验表明具有明显的肿瘤抑制和杀伤作用, 并可通过机械栓塞肿瘤末梢血管, 阻断、破坏供血而抗肿瘤。陈自谦等^[33]根据药典提供的数味具有抗癌和促凝作用的中草药, 将主要成分为三七、莪术、壳聚糖、白芨胶、雷公藤等原药或成品药组成的抗癌中药复方, 制成粒径约200-300 μm 的栓塞剂, 并应用其进行猪肝动脉栓塞, 结果显示该栓塞剂栓塞部位主要是末梢小动脉, 栓塞牢靠, 维持时间可达5 wk, 不易形成侧枝循环; 经光镜和电镜观察其对正常肝组织损失轻微, 仅出现栓塞部位的肝细胞水变性和胞质灶性坏死。

3 结论

中药微球制剂具有缓释、靶向、减少药物刺激, 降低不良反应, 提高疗效等优点, 使其在肿瘤治疗领域中具有很大的发展前途。但大多都还处在基础研究阶段, 研究方向主要停留在制剂工艺和动物体内靶向分布, 临床研究较少。同时, 中药微粒制剂在制备工艺及质量控制等方面存在许多问题。如控制微球粒度、药物的突释等问题尚未得到有效解决。目前的中药微球制剂大多数是中药单体药物, 中药复方因其药效成分非常复杂, 发挥疗效的机制也不甚明确, 因而在载体材料选择、处方设计、质量监控指标和方法的建立等方面都面临较大的困难。因此, 中药微球制剂的研究应当在中医药理论的指导下, 突出中医药特色, 充分利用现代先进的药剂学技术、方法和手段, 开发中药复方微球制剂, 重视载体材料等相关辅料的研究和开发, 制定出一系列中药微球制备工艺的相关标准和适合中药微球制剂的质量监控指标和质量评价方法, 推动我国中药微球制剂的发展, 使中药微球制剂成为安全、有效、稳定、可控的现代中药制剂而应用于临床肿瘤的治疗, 从而发挥中药的优势, 使祖国传统医药在医疗服务中发挥更大的作用。

4 参考文献

- 1 Li JQ, Wang SL, Xu F, Liu ZY, Li R. Therapeutic effectiveness of slow-release PLGA-oxaliplatin microsphere on human colorectal tumor-bearing mice. *Anticancer Drugs* 2010; 21: 600-608
- 2 Tamilvanan S, Venkatesh Babu R, Kannan K, Basu SK, Sa B. Manufacturing techniques and excipients

- used during the design of biodegradable polymer-based microspheres containing therapeutic peptide/protein for parenteral controlled drug delivery. *PDA J Pharm Sci Technol* 2008; 62: 125-154
- 3 Li Y, Lee PL. A new bioerodible system for sustained local drug delivery based on hydrolytically activated in situ macromolecular association. *Int J Pharm* 2010; 383: 45-52
- 4 刘丹岩, 马景学, 曹德英, 王建欣, 刘建宗, 吕兰存. 苦参碱聚乳酸微球的缓释性和玻璃体腔注射的安全性研究. *眼科研究* 2010; 28: 34-38
- 5 朱陵君, 李茹恬, 禹立霞, 钱晓萍, 刘宝瑞. 新型汉防己甲素纳米微球的制备及性质研究. *现代肿瘤医学* 2009; 17: 798-801
- 6 符旭东, 高永良, 平其能. 石杉碱甲缓释微球的制备及其在大鼠体内的药动学与药效学研究. *中国药学杂志* 2005; 40: 1496-1499
- 7 Lee W, Wiseman ME, Cho NJ, Glenn JS, Frank CW. The reliable targeting of specific drug release profiles by integrating arrays of different albumin-encapsulated microsphere types. *Biomaterials* 2009; 30: 6648-6654
- 8 Hoffman AS. The origins and evolution of "controlled" drug delivery systems. *J Control Release* 2008; 132: 153-163
- 9 程国华, 罗佳波. 汉防己甲素聚乳酸微球小鼠肺靶向研究. *中国药房* 2005; 16: 418-420
- 10 Saravanan M, Anbu J, Maharajan G, Pillai KS. Targeted delivery of diclofenac sodium via gelatin magnetic microspheres formulated for intra-arterial administration. *J Drug Target* 2008; 16: 366-378
- 11 张仲海, 吴少华, 王文学, 王长海, 行利. 秋水仙碱磁微球靶向治疗乳腺癌的实验研究. *中华物理医学杂志* 1997; 19: 193-195
- 12 Liapi E, Geschwind JF. Chemoembolization for primary and metastatic liver cancer. *Cancer J* 2010; 16: 156-162
- 13 Sottani C, Leoni E, Porro B, Montagna B, Amatu A, Sottotetti F, Quaretti P, Poggi G, Minoia C. Validation of an LC-MS/MS method for the determination of epirubicin in human serum of patients undergoing drug eluting microsphere-transarterial chemoembolization (DEM-TACE). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009; 877: 3543-3548
- 14 李欣, 冯敬生, 郑传胜, 柳曦, 孔健. 经肝动脉注射5-FU白芨微球治疗兔VX2移植性肝癌. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 1337-1340
- 15 施华平, 周玲玲, 马健. 复方莪术油微球肝动脉栓塞对大鼠移植性肝癌的治疗作用. *上海中医药大学学报* 2009; 23: 58-61
- 16 李琦, 范忠泽, 李先茜, 刘晓华, 孙珏, 顾伟, Paul HENG, 高虹. 去甲斑蝥素微球介入治疗大鼠肝癌疗效及其机制研究. *中西医结合学报* 2006; 4: 378-383
- 17 Helmberger T. [Interventional procedures for hepatic metastases] *Chirurg* 2010; 81: 542-550
- 18 Maleux G, van Malenstein H, Vandecaveye V, Heye S, Vaninbrouckx J, Nevens F, Verslype C. Transcatheter chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma: current knowledge and future directions. *Dig Dis* 2009; 27: 157-163
- 19 Maleki Z, Kim HS, Thonse VR, Judson K, Vinh TN, Vang R. Uterine artery embolization with trisacryl gelatin microspheres in women treated for leiomyomas: a clinicopathologic analysis of alterations in gynecologic surgical specimens. *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29: 260-268
- 20 Laurent A, Wassef M, Chapot R, Wang Y, Houdart

■同行评价

本文行文流畅, 层次清晰, 比较全面地介绍了中药微球介入肿瘤的研究进展。

- E, Feng L, Tran Ba Huy P, Merland JJ. Partition of calibrated tris-acryl gelatin microspheres in the arterial vasculature of embolized nasopharyngeal angiofibromas and paragangliomas. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 507-513
- 21 Chu JP, Chen W, Li JP, Zhuang WQ, Huang YH, Huang ZM, Yang JY. Clinicopathologic features and results of transcatheter arterial chemoembolization for osteosarcoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 201-206
- 22 谢明, 周梁, 殷晓璐, 姚明. 瘤内注射紫杉醇PLGA微球对人喉癌裸鼠移植瘤的实验研究. *肿瘤* 2009; 29: 5-10
- 23 鲍滨, 杨菁, 党丽捷, 宋存先. 紫杉醇亚微球制备及治疗小鼠乳腺癌的实验研究. *生物医学工程与临床* 2007; 11: 174-178
- 24 黄惠风, 施瑞华, 凌亭生, 朱宏, 杜琰萍. 磁性纳米紫杉醇微球对人胃癌细胞SGC-7901增殖和凋亡的影响. *中国消化内镜* 2007; 1: 39-42
- 25 李琦, 刘晓华, 陈庆华, 凌昌全. 蜂毒素微球经动脉介入治疗大鼠肝癌的实验研究. *浙江中西医结合杂志* 2004; 14: 72-74
- 26 徐阿祥, 王晓雄, 于淼, 许勇. 应用喜树碱微球超选择性动脉栓塞治疗膀胱癌. *中华医学杂志* 2000; 80: 358-359
- 27 范健, 黄懋魁, 伍福乐, 翁帼英. 华蟾酥精微球肝动脉栓塞的实验研究. *癌症* 1995; 14: 434-437
- 28 邓嵘, 陈济民, 姚崇舜, 吴万垠. 莜术油明胶微球用于肝动脉栓塞. *药学报* 2000; 35: 539-543
- 29 吴万垠, 邓嵘, 区勇全, 邓时贵, 莫莉莉. 经肝动脉灌注莜术油微球对大鼠移植性肝癌的治疗作用. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 24-26
- 30 徐凯, 罗海英, 李柳宁, 邓宏, 白建平, 郑剑霄, 曾越灿, 刘宇龙. 中药灌注栓塞为主综合治疗原发性肝癌的临床研究. *中国中西医结合杂志* 2005; 25: 299-302
- 31 刘晓华, 杜文清, 邵礼铮. 抗癌中药复合5-Fu磁性微球制剂研制. *中成药* 1998; 20: 4-7
- 32 郑谊, 江立富, 王希锐, 杜鸿章, 董进文. 抗癌中药栓塞剂的研制. *中国医药学报* 1998; 13: 54-55
- 33 陈白谦, 杨熙章, 沈俊杰, 王曙东, 郑晓刚, 曹建民. 中药组方作为血管栓塞剂栓塞肝动脉的实验研究. *介入放射学杂志* 2006; 15: 88-92

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿件件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录.