

肝癌术前门静脉栓塞的临床应用

卢 川, 刘作勤

肝癌术前门静脉栓塞(PVE)是通过栓塞患侧门静脉使同侧肝叶萎缩,对侧肝细胞增生,诱导预留肝体积增大。目前临床主要应用于剩余肝脏体积太小而无法耐受肝叶切除术的肝癌患者。从而扩大肝癌肝切除手术的适应证,提高了手术的安全性。现就PVE的应用现状及进展等做一概述。

1920年 Rous 和 Larimore 首先描述肝脏有再生能力这种现象。他们观察到结扎兔子的门静脉分支后,结扎一侧的肝叶萎缩,未结扎一侧的肝叶肥大。1956年 Schalm 等发现阻塞一侧门静脉或胆管的肝脏萎缩,而未阻塞一侧肝叶代偿性肥大。1975年 Honjo 等采用在开腹直视下,结扎门静脉分支治疗肝癌。1984年 Makuuchi 等首先将术前门静脉栓塞用于肝叶扩大切除前诱导选择性肝叶肥大。这些基础性观察为以后肝脏再生的研究打下了良好的基础。自1991年至2000年国外有13组有关PVE的报道^[1]。2002年 Broering^[2]等进行了34例有关PVE和门静脉结扎诱导肝叶肥大的对照研究。2003年嵇武^[3]等采用超声引导经皮经肝细针门静脉分支穿刺栓塞法,对26例不能手术切除的肝癌患者行PVE。同年 Madoff 等^[4]用PVA和钢圈对26例肝癌患者行PVE以诱导肝叶增大。

一、肝脏再生机制和再生速度^[1]

对构成肝脏“萎缩-肥大”复合征的机制了解不多。首先,肝脏有很强的分化能力和克隆扩增的能力。其次,肝内、肝外因子增加了肝细胞增生诱导和控制能力。使肝脏肥大的必需成分包括:再生的启动、维持和停止的信号。导致肝脏肥大的刺激因子包括肝内和肝外因子。肝外因子主要由门静脉携带而不是由肝动脉携带。尚不知生理学上是如何启动肥大这个过程的。但最重要最有潜能的刺激因子是肝细胞生长因子(HGF),它是肝细胞在损伤后释放的主要因子,对肝细胞有丝分裂起作用。其他因子如:肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6和HGF、上皮生长因子、转化生长因子(TGF- α)协同作用导致基因诱

导。重要的是胰岛素、去甲肾上腺素、特殊的门静脉激素也与肝细胞生长因子协同作用。临床上糖尿病患者肝叶肥大速率减慢表明胰岛素在肝脏再生过程中的作用。解剖学上再生开始于肝门三角,并向中心周围区扩展。显微镜下肝细胞分化成准胚胎的表现型,随后转化成成熟型。此外,紊乱的细胞结构逐渐回到正常成人肝叶和尾叶结构。假设的再生“终止”信号更鲜为人知。当患者和动物获得合适的肝脏体积后,TGF- α 是几个导致细胞扩增停止的信号之一。动物实验表明,门静脉阻塞以后肝细胞经历的是凋亡而不是坏死。

Duncan 等^[5]研究了猪的肝细胞复制高峰在PVE后第7天,约14%肝细胞被复制,至12d降至基线。CT也证实猪肝的肥大。Lee 等^[6]研究了兔的正常肝脏,其剩余肝脏在PVE 1d后开始增加,7d后增加了3倍,7~14d达到一个平台。肝硬化兔该过程推迟并减少。Nagino 等的研究显示人的肝细胞再生速度与以上这些动物模型相似。肝脏再生的高峰期是在PVE后的前2周内。非硬化性肝细胞再生率最快,门静脉栓塞或切除术后2周是 $12 \sim 21 \text{ cm}^3/\text{d}$,4周是 $11 \text{ cm}^3/\text{d}$,32d时是 $6 \text{ cm}^3/\text{d}$ 。肝硬化的患者肝的再生较慢,2周时 $9 \text{ cm}^3/\text{d}$ 。糖尿病患者肝再生速度与肝硬化患者相似。

二、门静脉解剖变异

全面掌握肝脏的功能解剖和门静脉变异对于操作PVE十分重要,这关系到术后并发症的出现与否和随后肝切除术能否成功。门静脉变异不常见,占10%~15%。少部分病例(11%)门静脉分成1个左支,2个右支,当这3支门静脉起源于门静脉主干,分为后支、前支、左支时,这种变异则被称之为“三叉分支的门静脉”。此外,右前段门静脉可以起源于门静脉左主干,占4%,或门静脉左支起源于右前支。另一种情况(5%)是:门静脉的右后支从门静脉的主干发出,右前支和左门静脉形成两支分叉。门静脉也有四分叉型,由段Ⅶ分支、段Ⅵ分支、前支和门静脉左支组成。极个别病例,段Ⅳb或段Ⅵ、段Ⅶ、Ⅷ的额外分支来源于门静脉分叉处。只有极少数情况(1%)门静脉主干无分支,即无右门静脉,此时肝门

的单支门静脉穿过整个肝脏,既可以从右到左,又可以从左到右。

三、估算剩余肝脏体积的方法

PVE 前后必须估算肝脏剩余体积。CT 是估算的准确方法。测量的方法有多种,但传统方法是重点估计被切除的肝脏体积,无统一标准化方法。这就难以比较不同患者和研究者之间的测量结果。如 Kubota 等^[7]公式(切除肝体积-肿瘤体积)/(全肝体积-肿瘤体积)估计正常肝脏体积。但该方法对于多发肿瘤、显示不清的病变、胆囊炎、胆管扩张、血管梗阻时可以出错,还不能直接测量剩余肝脏体积。Vauthey 等^[8]采用剩余肝脏(FLR)/估计全肝体积(TELV)比率这一方法,克服了以上不足。FLR/TELV 被定为标准化的 FLR。该方法的优点是可比较不同患者之间、患者手术前后、不同研究者之间的测量结果。对于那些预计剩余肝脏体积较小且又因多发或位于中心的肿瘤而需扩大肝脏切除的患者更好。但该方法是以西方成人作为样本,其数值是否适用于国人则有待研究。

三、适应证

①剩余肝脏体积太小而无法耐受肝叶切除术的肝癌患者。最适合于多发性小肿瘤而无对侧再生的患者。目前较为一致的看法是肝脏正常的患者,FLR/TELV 比值小于 25%,有慢性肝病的患者,FLR/TELV 比率小于 40%;②诱导肝细胞复制,从而使肝脏基因治疗成为可能^[5];③预防肝细胞性肝癌的门静脉转移。

四、禁忌证^[9]

绝对禁忌证:①门静脉-肝静脉瘘、左-右门静脉支之间存在侧支循环、高阻力型门静脉高压症有门静脉血返流;②食管胃底静脉曲张破裂大出血尚未控制、近期曾发生上消化道大出血的肝癌患者;③不能纠正的凝血病、肾功能衰竭。

相对禁忌证:①有远处转移和门静脉周围转移的患者不能行外科手术切除者;②累及整个肝右叶和段 I、II 或 III,或累及整个左叶和段 VI 或段 VII 肝内转移的患者因不适合右叶或左三叶肝切除;③门静脉瘤栓和门静脉血栓的患者;④其他:门静脉肿瘤的侵入、胆管扩张、门静脉高压等。

五、栓塞的技术方法

PVE 的入路有 3 种:①开腹经回结肠静脉穿刺法^[10]。该技术需开腹直视下直接插管至回结肠静脉。只在无介入治疗设施条件下,不能做经皮经肝入路时采用。但其优点是可在行 PVE 的同时评估

肿瘤的范围,缺点是需由外科医师开腹。②经腹腔镜经回结肠静脉穿刺法。该法为微创手术,可同时进行腹腔镜检查、取活检。腹腔镜下操作技术要求较高,故未能广泛临床应用。③经皮经肝门静脉穿刺法^[11]。可在超声或(和)X 线引导下进入门静脉主干及其分支。该技术可使门静脉血栓形成的可能性最小化,不良反应轻微、短暂。由于一般选择病变同侧的门静脉,所以不损伤对侧的血管和剩余肝脏。此入路是目前最常用的方法。

操作方法^[9]:手术当日静脉滴液头孢类抗生素,预防胆道感染。局麻、超声和 X 线引导下,用 22G Chiba 穿刺针,将穿刺针置入同侧一门静脉分支。用 Seldinger 技术将 6F 导管鞘放入门静脉主干或其一支分支,用 5F 猪尾巴导管在门静脉主干“冒烟”,选前后位、左前斜、右前斜等位置行门静脉造影。左支 IVa、IVb 段的栓塞用 Tracher 微导管同轴放入 5F 选择性导管内,用 PVA(300~500 μm)和钢圈分别栓塞 IVa、IVb。微粒大小以不堵塞导管为目的。右叶门静脉栓塞用 5F 导管注入 PVA(300~1000 μm)和弹簧圈。先用小直径 PVA 微粒闭塞小的门静脉远端分支,后用较大的 PVA 微粒(可达 1000 μm)闭塞近端三级分支,最后用弹簧圈阻塞二级分支。做门静脉造影观察栓塞效果。栓塞结束时穿刺入路用 3 mm 弹簧圈栓塞。

Nagino^[12]等指出术前栓塞段 VI 门静脉分支的重要性。如果要扩大切除肝右叶,不仅是要栓塞右门静脉,而且要栓塞段 VI 门静脉的分支。原因有:①不完全栓塞的肿瘤可加速生长,故所有生长肿瘤的肝脏的门静脉分支必须全部栓塞。②有计划的栓塞段 VI 可促进段 I、II、III 更好的肥大。当栓塞段 VI 时,要避免栓塞剂返流至对侧肝叶门静脉内。

六、栓塞剂种类与栓塞效果

目前常用的栓塞剂包括:PVA+弹簧圈、组织丙烯酸胶和碘化油高稀释混合液(1:1~2,组织丙烯酸胶 4~8 ml)、明胶海绵+凝血酶、明胶海绵+弹簧圈、纤维蛋白胶+碘化油、明胶海绵+凝血酶+庆大霉素,以及微球、氰基丙烯酸酯、无水乙醇等。明胶海绵+弹簧圈易产生栓塞静脉再通。微球+无水乙醇可产生明显的栓塞肝叶萎缩和对侧肝叶增生,但有明显的肝功能改变和门静脉周围纤维化发生。De Baere 等^[13]推荐氰基丙烯酸酯胶为最好的栓塞剂。因它可快速引起肝叶肥大,减少肝脏切除术的等待时间。但氰基丙烯酸酯胶栓塞后的炎症反应较明胶海绵大。碘化油与另一种栓塞剂配合使用的优

点之一是:术后可用 CT 平扫观察栓塞效果。PVA 与弹簧圈合用栓塞持久、安全,受到一些学者的推崇。Ko 等^[14]用一种新型液体栓塞剂 Embolic-78 成功地栓塞了 22 例患者,栓塞前和后 2 周平均肝脏剩余体积分别是 (385 ± 138) ml 和 (533 ± 140) ml, 且栓塞后仅有转氨酶轻度升高,该栓塞剂由聚乙烯醋酸盐水解而成,溶解于乙醇和非离子型水溶液对比剂中。

Abdalla 等^[1]比较了 13 组研究者使用不同栓塞剂、不同的方法、不同的间隔时间的栓塞效果。结果表明无论使用何种栓塞剂栓塞效果差别不大,以两种合用为好。肝脏体积从栓塞前 19% ~ 36% 上升到栓塞后的 35% ~ 59%, 平均增加了 12%。栓塞后肝切除的病死率低于 15%, 无肝硬化患者术后死亡率 0% ~ 6.5%, 肝硬化患者术后病死率 6% ~ 7%。

七、术后反应和并发症^[9]

术后肝功能变化轻微和短暂。50% 的患者察觉不到变化。无论使用何种栓塞剂,均可有胆红素和白细胞计数的轻微升高。凝血酶原时间几乎不受影响。栓塞后综合征的症状如恶心和呕吐罕见,发烧和疼痛常见。术后并发症少见,低于 5%。与经皮经肝穿刺术有关的并发症有:肝脏被膜下出血、胆道出血、胆漏、肝动脉损伤、感染。与 PVE 有关的并发症包括:再栓塞、门静脉血栓形成、门静脉高压导致的食管静脉曲张破裂出血。经空肠回肠入路有关的并发症是肠粘连、肠梗阻。为了防止左门静脉或动脉意外闭塞, Broering 等^[15]的经验是经左肝入路,以达到完全阻塞右门静脉。他们认为该路易于通过、安全。为了防止有门静脉-肝静脉瘘、左-右门静脉支之间存在侧支循环、高阻力型门静脉高压症有门静脉血返流的患者行 PVE 时造成异位栓塞,所以,行 PVE 前应常规行门静脉造影,目的是全面掌握门静脉的正常走行和是否有变异、瘘、侧支循环、门静脉返流等情况存在。

八、栓塞后与手术的间隔时间

一般患者栓塞后 2 ~ 6 周可行肝脏切除术。肝硬化、糖尿病患者的间隔时间可延长至 6 ~ 8 周。PVE 术后隔 3 ~ 4 周行 CT 检查,根据剩余肝脏体积增加的程度,决定最佳手术时间。为了避免等待期中肿瘤明显长大,使原有手术指证的患者失去手术机会,有学者建议可行超选择的肝动脉化疗栓塞术,使肿瘤得到一定控制。

九、尚未解决的问题^[5]

万方数据

栓塞剂方面尚未清楚的问题是:需用多少栓塞材料才能取得特殊的肥大程度或速度。此外,在使用颗粒型栓塞剂时也不清楚什么规格的颗粒可导致更好的肝再生。

[参 考 文 献]

- [1] Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and prospects. *Br J Surg*, 2001, 88: 165-175.
- [2] Broering Dieter C, Hillert Christian, Krupski Gerrit, et al. Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrointest Surg*, 2002, 6: 905-913.
- [3] 嵇武, 马宽生, 董家鸿, 等. 术前选择性门静脉栓塞在肝癌二期切除中的应用. *中华肝胆外科杂志*, 2003, 9: 348-351.
- [4] Madoff DC, Hicks ME, Abdalla EK, et al. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness study in 26 patients. *Radiology*, 2003, 227: 251-260.
- [5] Duncan JR, Hicks ME, Cai SR, et al. Embolization of portal branches induces hepatic hepatocyte replication in swine: a potential step in hepatic gene therapy. *Radiology*, 1999, 210: 467-477.
- [6] Lee KC, Kinoshita H, Hirohashi K, et al. Extension of surgical indications for hepatocellular carcinoma by portal vein embolization. *World J Surg*, 1993, 17: 109-115.
- [7] Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology*, 1997, 26: 1176-1181.
- [8] Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transplant*, 2002, 8: 233-240.
- [9] Madoff D C, E Hicks M, Vauthey J N, et al. Transhepatic portal vein embolization: anatomy, indications, and technical considerations. *Radiographics*, 2002, 22: 1063-1076.
- [10] Azoulay D, Raccuia JS, Castaing D, et al. Right portal vein embolization in preparation for major hepatic resection. *J Am Coll Surg*, 1995, 181: 266-269.
- [11] Shimamura T, Nakajima Y, Une Y, et al. Efficacy and safety of preoperative percutaneous transhepatic portal embolization with absolute ethanol: a clinical study. *Surgery*, 1997, 121: 135-141.
- [12] Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, et al. Right or left trisegment portal vein embolization before hepatic trisegmentectomy for hilar bile duct carcinoma. *Surgery*, 1995, 117: 677-681.
- [13] de Baere T, Roche A, Elias D, et al. Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indication. *Hepatology*, 1996, 24: 1386-1910.
- [14] Ko G Y, Sung K B, Yoon H K, et al. Preoperative portal vein embolization with a new liquid embolization agent. *Radiology*, 2003, 227: 407-413.
- [15] Broering DC, Hillert C, Krupski G, et al. Portal vein embolization vs. portal vein ligation induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrointest Surg*, 2002, 6: 905-913.

(收稿日期 2004-11-22)

作者: 卢川, 刘作勤
作者单位: 卢川(250012, 济南, 山东大学医学院), 刘作勤(山东省医学影像学研究所)
刊名: 介入放射学杂志 **ISTIC PKU**
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
年, 卷(期): 2005, 14(3)
被引用次数: 1次

参考文献(15条)

1. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN Portal vein embolization :rationale, technique and prospects 2001
2. Broering Dieter C, Hillert Christian, Krupski Gerrit Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the fuure liver remnant 2002(06)
3. 嵇武, 马宽生, 董家鸿 术前选择性门静脉栓塞在肝癌二期切除中的应用[期刊论文]-中华肝胆外科杂志 2003
4. Madoff DC, Hicks ME, Abdalla EK Portal vein embolizaion with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy:safety and effectiveness study in 26 patients 2003
5. Duncan JR, Hicks ME, Cai SR Embolization of portal branches induces he25patic hepatocyte replication in swine : a potential step in hepatic gene therapy 1999
6. Lee KC, Kinoshita H, Hirohashi K Extension of surgical indications for hepatocellular carcinoma by portal vein embolization 1993
7. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors 1997
8. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults 2002
9. Madoff D C, E Hicks M, Vauthey J N Transhepatic portal vein embolization:anatomy, indications, and technical considerations 2002
10. Azoulay D, Raccuia JS, Castaing D Right portal vein embolization in preparation for major hepatic resection 1995
11. Shimamura T, Nakajima Y, Une Y Efficacy and safety of preoperative percutaneous transhepatic portal embolization with absolute ethanol: a clinical study 1997
12. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J Right or left trisegment portal vein embolization before hepatic trisegmentectomy for hilar bile duct carcinoma 1995
13. de Baere T, Roche A, Elias D Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indication 1996
14. Ko G Y, Sung K B, Yoon H K Preoperative portal vein embolization with a new liquid embolization agent 2003
15. Broering DC, Hillert C, Krupski G Portal vein embolization vs. portal vein ligation induction of hypertrophy of the future liver remant 2002(06)

引证文献(1条)

1. 陶正龙, 季玉峰, 金洪先, 詹迎江, 程永德 原发性肝癌合并门静脉癌栓的经动脉化栓栓塞治疗[期刊论文]-介入放射

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200503035.aspx

授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: dc4a1f23-92f2-40d4-9fa6-9e2f00fb1d24

下载时间: 2010年11月15日