

•肿瘤介入 Tumor intervention•

原发性大肝癌患者 TACE 后 S-腺苷蛋氨酸的
护肝作用

史震山, 陈自谦, 杨熙章, 张鸿文, 董其龙, 杨永岩, 庄茜, 雷娟

【摘要】 目的 探讨 S-腺苷蛋氨酸对原发性大肝癌患者经肝动脉介入化疗栓塞(TACE)后急性肝功能损害的保护作用。方法 回顾性分析自 2003 年 5 月—2007 年 10 月我院收治的 51 例肝肿瘤患者进行术后护肝治疗,治疗组在 TACE 后静脉滴注 S-腺苷蛋氨酸 1 000 mg/d;对照组 TACE 后静脉滴注甘利欣 30 ml/d(含甘草酸二铵盐 150 mg)治疗。两组均在 TACE 术前第 1 天,术后第 2、4、8 天抽血查肝功能。结果 肝功能各指标在 TACE 前后均发生明显变化,术后第 2 天 ALT、AST、TBIL 及 DBIL 均较术前不同程度的升高($P < 0.05$),术后第 4 天起各指标开始逐渐下降。治疗组总 TACE 前 TBIL、DBIL、ALT 和 AST 与术后第 8 天比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组 ALT、AST 及 TBIL、DBIL 在 TACE 术后第 8 天有显著升高($P < 0.05$)。总蛋白(TP)及白蛋白(A)TACE 前与术后第 8 天比较无显著性差异($P > 0.05$)。治疗组中 15 例(60%)患者汉密顿抑郁量表总分出现下降。结论 S-腺苷蛋氨酸对肝癌患者 TACE 治疗后有保护肝功能作用,近期保护急性肝损害疗效满意。S-腺苷蛋氨酸还具有一定的抗抑郁作用,可增加 TACE 的疗效,提高患者的生活质量。

【关键词】 经肝动脉化疗栓塞术;腺苷蛋氨酸;肝功能;肝癌

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2008)-11-0790-03

The clinical study on the liver-protection of S-adenosyl-methionine in large hepatocellular carcinoma patients after TACE SHI Zhen-shan, CHEN Zi-qian, YANG Xi-zhang, ZHANG Hong-wen, DONG Qi-long, YANG Yong-yan, ZHUANG Xi, LEI Juan. Division of Intervention Therapy, Department of Radiology, Fuzhou General Hospital, Nanjing Military District, Fuzhou 350025, China

【Abstract】 Objective To study effects of S-adenosyl-methionine(SAMe) for acute hepatic functional damage after transcatheter chemoembolization in the treatment of primary large HCC. **Methods** The clinical data of 51 cases of liver neoplasm after TACE from May 2003 to October 2005 were analyzed retrospectively, including SAMe 1000 mg intravenous drip after TACE daily of the treatment group and diammonium glycyrrhizinate 30 ml intravenous drip after TACE daily of the control group. The two groups were separately assessed the hepatic function on 1st day preoperatively and the 2nd, 4th d and 8th day, postoperatively, and together with the hamilton depression rating scale for depression (HRSD)and the clinical general impression estimation for the evaluation of the clinical efficiency. **Results** All the hepatic functional labels changed markedly after TACE with ALT,AST,TBIL and DBIL rising to a certain extent on the 2nd day postoperatively ($P < 0.05$). The labels began to decrease on the 4th day. There were no significant statistical differences of ALT,AST,TBIL and DBIL between 1st day preoperatively and 8th day postoperatively in the treatment group ($P > 0.05$). There were significant differences of the labels during the same period in the control group ($P < 0.05$). γ -GT changed irregularly in the two groups. There were also no significant differences of TP and A between 1st d preoperatively and 8th d, postoperatively in the two groups. In the treatment group, 15 patients (60%) showed relief of chief complaints of fatigue, hypodynamia, anxiety, insomnia. The total scores of HRSD also decreased revealing the better cooperation of the patients with treatment. **Conclusions** SAMe provides hepatic functional protection for large primary HCC patients after TACE especially for the satisfactory

作者单位:350025 福州 南京军区福州总医院影像中心介入病房(史震山、陈自谦、杨熙章、张鸿文、董其龙、杨永岩、雷娟);福建医科大学附属协和医院药学部(庄茜)

通讯作者:史震山

short-term efficiency in acute liver damage with simultaneous anti-depression and enhancing TACE effects, and promoting life quality. (J Intervent Radiol, 2008, 17: 790-792)

【Key words】 TACE; SAME; Hepatic function

TACE 是治疗原发性肝癌安全、有效的方法^[1,2]。患者围手术期肝脏受损是影响 TACE 后预后的独立影响因素^[3]。我们对 51 例首次行 TACE 治疗的原发性肝癌患者的肝功能变化进行分析,以探讨 S-腺苷蛋氨酸对原发性肝癌患者 TACE 后对肝功能的保护作用。

1 材料与方法

1.1 病例来源及分组

1.1.1 病例 2003 年 5 月-2007 年 12 月我院收治的经临床、影像或病理检查确诊为原发性肝癌 51 例,肿瘤直径大于 10 cm 18 例;7 ~ 9 cm 20 例;5 ~ 6 cm 13 例。均无手术指征。

1.1.2 分组 将 51 例患者根据护肝治疗情况分成 2 组,S-腺苷蛋氨酸治疗组 28 例,其中男 24 例,女 4 例,年龄 22 ~ 75 岁。按肝癌的 TNM 分期,Ⅲ期 16 例,Ⅳ期 12 例。肝功能 Child A 级 21 例,B 级 7 例。

对照组 23 例,其中男 20 例,女 3 例,年龄 16 ~ 68 岁,按肝癌的 TNM 分期,Ⅲ期 18 例,Ⅳ期 5 例。肝功能 Child A 级 17 例,B 级 6 例。

1.2 方法

1.2.1 围手术期保肝用药 治疗组在 TACE 手术当天 ~ 术后 8 d,用 S-腺苷蛋氨酸 1 000 mg/d。对照组用甘利欣 30 ml/d(含甘草酸二铵盐 150 mg)等护肝药物治疗。两组均用 5%葡萄糖液 250 ~ 500 ml 稀释后静脉滴注。酌情配合应用肌苷、维生素等。

1.2.2 手术方法 采用 Seldinger 技术股动脉穿刺,超选插管到肿瘤,根据患者体表面积、肿瘤大小及肝功能选择化疗药分别为奥沙利铂 100 ~ 200 mg,表阿霉素 40 ~ 60 mg,用超液化碘油 8 ~ 20 ml 与适当化疗药丝裂霉素 6 ~ 10 mg 混悬后栓塞肿瘤及供血动脉,后用适量明胶海绵条栓塞。

1.2.3 肝功能检查 两组 TACE 术前第 1 天、术后第 2、4 和 8 天分别抽血查肝功能,包括 TBIL、DBIL、AST、ALT、γ-GT、TP 和 A 等。治疗组采用汉密顿抑郁量表(HRSD)和临床总体印象评定临床疗效。

1.3 统计学处理

观察结果采用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理。两组性别、年龄、肝硬化程度、碘油用量、AFP 及肿瘤大小比较采用 χ^2 检验;对治疗组和对对照组 TACE 后肝功能数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组术前第 1 天、术后第 2、4 和 8 天组间比较采用方差分析,方差不齐的组间比较采用非参数 Kruskal Wallis 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝功能动态改变

2.1.1 治疗组和对对照组肝功能改变 肝功能各指标在 TACE 前后均发生明显变化,ALT、AST、TBIL 及 DBIL 动态改变见表 1。

两组 TACE 术后肝功能各指标均有明显改变。

表 1 AST、ALT、TBIL、DBIL 在 TACE 前后变化规律

$\bar{x} \pm s$

指标	治疗组				对照组			
	术后第1天	术后第2天	术后第4天	术后第8天	术后第1天	术后第2天	术后第4天	术后第8天
ALT	47.87 ± 23.67	247.86 ± 182.94	192.30 ± 101.34	49.62 ± 25.42	48.57 ± 21.67	263.84 ± 192.25	187.30 ± 98.34	90.62 ± 30.58
AST	50.51 ± 18.62	156.50 ± 146.97	121.34 ± 92.86	48.42 ± 19.82	52.11 ± 18.12	178.46 ± 125.78	126.34 ± 89.84	86.42 ± 25.96
DBIL	4.92 ± 3.59	20.58 ± 9.65	14.12 ± 5.02	8.78 ± 4.61	6.92 ± 4.18	22.58 ± 8.65	19.12 ± 6.82	12.78 ± 5.19
TBIL	19.13 ± 8.98	40.65 ± 16.32	34.76 ± 10.87	22.13 ± 8.12	18.76 ± 7.49	41.65 ± 15.28	36.76 ± 9.88	28.13 ± 8.19

术后第 1、2、4 天两组肝功能改变差异无统计学意义(组间比较 $P > 0.05$);术后第 8 天,治疗组肝功能明显改善,与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.1.2 HRSD 改变 治疗组中有 15 例(60%)患者 HRSD 总分出现下降,主诉疲劳、乏力、焦虑、失眠等症状缓解,其配合治疗依从性增加。

2.2 不良反应

治疗组患者对腺苷蛋氨酸均良好耐受,按计划结束疗程,无药物不能耐受等不良反应,无一例患者发生肝功能衰竭等严重并发症。

3 讨论

TACE 治疗肝癌安全有效,操作简便,可反复使

用,大多数患者可进行 2~4 次^[4]。肝癌患者进行 TACE 时,在阻断肿瘤供血的同时,正常肝组织也会缺血,肝脏缺血再灌注的过程中会产生大量的氧自由基,导致肝细胞进一步损害,另外大量化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时,也会对肝细胞有细胞毒性。Chuang 等^[5]对 942 次 TAE 中肝功能受损的分析后,认为在无长期肝功能受损的患者,TAE 术后第 2 天血清 AST 和 ALT 绝对水平升高并达峰值,术后 5~14 d 可恢复术前水平,术后第 3 天血胆红素达峰值,并于 1~4 周恢复术前水平。肝功能损害是 TACE 治疗后的主要风险。TACE 术后肝功能受损与术前 Child-Pugh 分级、治疗次数、栓塞剂量、合并肝硬化、门脉癌栓等相关。术后应使患者肝功能尽快恢复,减少肝细胞的进一步损伤。保持肝脏生理功能。术后有效的保肝治疗必不可少。

S-腺苷蛋氨酸是人体内重要的生理活性物质。它通过转甲基作用促进磷脂的生物合成,提高磷脂:胆固醇比例,恢复 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性,从而增强细胞膜的流动性,促进胆酸的摄取和分泌;另一方面,通过转硫基作用产生牛磺酸、谷胱甘肽、辅酶 A 等物质,谷胱甘肽可增强肝脏解毒能力,牛磺酸有助于胆酸溶解,减轻淤胆^[6]。S-腺苷蛋氨酸对各类肝炎、肝硬化、梗阻性黄疸等慢性肝病均有良好的治疗作用,广泛应用于临床。

本研究发现,治疗组原发性大肝癌患者 TACE 后 ALT、AST、TBIL 及 DBIL 于术后第 2 天明显升高并达峰值,术后第 4 天开始下降,术后第 8 天基本恢复正常。与顾昱等^[7]报道不同,可能与本研究标本采集时间过短有关。本研究中,治疗组 γ -GT 在 TACE 围手术期变化无规律,65% 患者术后第 2 天开始升高,术后第 4 天达峰值,术后第 8 天开始有所下降。 γ -GT 属于“胆道酶”,其值在阻塞性黄疸、急性肝炎、慢性迁延性或活动性肝炎、酒精性脂肪肝、肝癌等情况下可有不同程度的升高。大肝癌患者 TACE 后 γ -GT 值的升高可能是肝功能损害及肿瘤影响因素叠加的综合因素。TACE 术后肝细胞及胆管细胞受损、水肿加重, γ -GT 值随之升高,适当补充外源性腺苷蛋氨酸将有助于促黄疸消退和肝功能恢复。国外文献报道,S-腺苷蛋氨酸治疗急性肝炎、慢性肝病及妊娠黄疸均明显有效^[8-9]。

本研究中,我们发现 25 例患者表现为消瘦、厌食、疲劳、乏力、焦虑、失眠且对催眠药物缺乏良

好反应,静脉滴注 S-腺苷蛋氨酸疗程结束后,采用 HRSD 和临床总体印象评定临床疗效,有 15 例(60%)患者 HRSD 总分出现下降,主诉疲劳、乏力、焦虑、失眠等症状缓解,其配合治疗依从性增加。S-腺苷蛋氨酸治疗抑郁症的机制尚不清楚。有报道由于抑郁患者红细胞以及脑脊液中腺苷蛋氨酸转移酶活性下降^[10],与这种酶活性降低有关的是患者血浆乃至脑脊液中腺苷蛋氨酸水平下降,通过补充外源性腺苷蛋氨酸可在一定程度上缓解抑郁症状。

[参考文献]

- [1] Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichail K, et al. Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: midterm results of doxorubicin-loaded DC bead [J]. *Abdom Imaging*, 2007, 10: 379 - 381.
- [2] Shimamura Y, Gunven P, Takenaka Y, et al. Combined peripheral and central chemoembolization of liver tumors. Experience with lipiodol doxorubicin and gelatin sponge (L-TAE) [J]. *Cancer*, 1988, 61: 238 - 242.
- [3] Huppert PE, Lauchart W, Duda SH, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinomas: which factors determine therapeutic response and survival? [J]. *Rofo*, 2004, 176: 375 - 385.
- [4] Satake M, Uchida H, Arai Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with lipiodol to treat hepatocellular carcinoma: survey results from the TACE Study Group of Japan [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2008, 4: 176 - 182.
- [5] Chuang VP, Soo CS, Carrasco CH, et al. Superselective catheterization technique in hepatic angiography [J]. *Am J Roentgenol*, 1983, 141: 803 - 811.
- [6] Lieber CS. S-Adenosylmethionine in the treatment of liver disease [M]. Bianca Volta, Truccazzano, 2001. 3.
- [7] 顾昱,尹宜发,李欣等.阿托莫兰对经肝动脉介入化疗栓塞的原发性肝癌患者肝功能的保护作用 [J]. *临床内科杂志*, 2005, 22: 777 - 778.
- [8] Bortolini M, Almasio P, Bray G, et al. Multicentre survey of the prevalence of intrahepatic cholestasis in 2520 consecutive patients with newly diagnosed chronic liver diseases [J]. *Drugs Invest*, 1992, 4(suppl 14): 83 - 89.
- [9] Frezza M, Centini G, Cammareri G, et al. S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: results of a controlled clinical trial [J]. *Hepatogastroenterology*, 1990, 37(suppl 12): 122 - 125.
- [10] Spillmann M, Fava M. S-adenosylmethionine (Ademetionine) in psychiatric disorders. Historical perspective and current status [J]. *CNS Drugs*, 1996, 6: 416 - 428.

(收稿日期:2008-06-03)

作者：[史震山](#)，[陈自谦](#)，[杨熙章](#)，[张鸿文](#)，[董其龙](#)，[杨永岩](#)，[庄茜](#)，[雷娟](#)，[SHI Zhen-shan](#)，[CHEN Zi-qian](#)，[YANG Xi-zhang](#)，[ZHANG Hong-wen](#)，[DONG Qi-long](#)，[YANG Yong-yan](#)，[ZHUANG Xi](#)，[Lei Juan](#)

作者单位：[史震山](#)，[陈自谦](#)，[杨熙章](#)，[张鸿文](#)，[董其龙](#)，[杨永岩](#)，[雷娟](#)，[SHI Zhen-shan](#)，[CHEN Zi-qian](#)，[YANG Xi-zhang](#)，[ZHANG Hong-wen](#)，[DONG Qi-long](#)，[YANG Yong-yan](#)，[Lei Juan](#)([南京军区福州总医院影像中心介入病房](#)，[福州](#)，[350025](#))，[庄茜](#)，[ZHUANG Xi](#)([福建医科大学附属协和医院药学部](#))

刊名：[介入放射学杂志](#) **ISTIC PKU**

英文刊名：[JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)

年，卷(期)：2008，17(11)

被引用次数：0次

参考文献(10条)

1. [Malagari K](#)，[Alexopoulou E](#)，[Chatzimichail K](#) [Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments:midterm results of doxorubicinloaded DC bead](#) 2007
2. [Shimamura Y](#)，[Gunvèn P](#)，[Takenaka Y](#) [Combined peripheral and central chemoembolization of liver tumors.Experience with lipiodoldoxorubicin and gelatin sponge \(L-TAE\)](#) 1988
3. [Huppert PE](#)，[Lauchart W](#)，[Duda SH](#) [Chemoembolization of hepatocellular carcinomas:which factors determine therapeutic response and survival?](#) 2004
4. [Satake M](#)，[Uchida H](#)，[Arai Y](#) [Transcatheter arterial chemoembolization \(TACE\) with lipiodol to treat hepatocellular carcinoma:survey results from the TACE Study Group of Japan](#) 2008
5. [Chuang VP](#)，[Soo CS](#)，[Carrasco CH](#) [Superselective catheterization technique in hepatic angiography](#) 1983
6. [Lieber CS](#) [S-Adenosylmethionine in the treatment of liver disease](#) 2001
7. [顾显](#)，[尹宜发](#)，[李欣](#) [阿拓莫兰对经肝动脉介入化疗栓塞的原发性肝癌患者肝功能的保护作用](#)[期刊论文]-[临床内科杂志](#) 2005
8. [Bortolini M](#)，[Almasio P](#)，[Bray G](#) [Multicentre survey of the prevalence of intrahepatic cholestasis in 2520 consecutive patients with newly diagnosed chronic liver diseases](#) 1992(z14)
9. [Frezza M](#)，[Gemini G](#)，[Cammareri G](#) [S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy:results of a controlled clinical trial](#) 1990(z12)
10. [Spillmann M](#)，[Fava M](#) [S-adenosylmethionine \(Ademetionine\) in psychiatric disorders.Historical perspective and current status](#) 1996

本文链接：http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200811009.aspx

授权使用：qknfy(qknfy)，授权号：7d344e83-a585-4d54-970d-9df701808f9a

下载时间：2010年9月20日