

•肿瘤介入 Tumor intervention•

平阳霉素碘油乳剂超选择硬化性栓塞治疗
肝血管瘤

孔 鹏, 鹿化伟, 王家平, 闫 东, 李迎春, 孙 敏, 谭 晶, 童玉云, 滕云山

【摘要】 目的 总结平阳霉素碘油乳剂行肝动脉硬化性栓塞术(TAE)治疗的肝血管瘤的疗效和优缺点。方法 对 150 例肝血管瘤患者,采用平阳霉素碘油乳剂超选择性动脉插管行硬化性栓塞治疗,观察治疗前和治疗后 3、6 个月时患者临床症状、肿瘤大小的变化以及出现的并发症。结果 所有患者在术后 3、6 个月复查 CT,见瘤体血供消失,其内碘油沉积良好,并出现瘤体缩小、碘化油聚积征象。术前血管瘤直径平均 (8.47 ± 2.27) cm,术后 3、6 个月血管瘤直径分别平均 (5.75 ± 1.40) cm 和 (3.51 ± 0.82) cm($P < 0.05$)。治疗前有临床症状者治疗后缓解或消失。术后均未出现胆囊坏死、胆管狭窄和肝坏死等严重并发症。结论 肝动脉平阳霉素碘油乳剂栓塞治疗肝血管瘤是一种安全、有效、微创的非手术治疗方法。治疗效果明显,其硬化性栓塞与药理作用是一种较为理想的栓塞方案。

【关键词】 肝血管瘤; 栓塞; 平阳霉素

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2011)-02-00123-04

Superselective embolization with Pingyangmycin lipiodol emulsion for the treatment of liver cavernous hemangioma KONG Peng, LU Hua-wei, WANG Jia-ping, YAN Dong, LI Ying-chun, SUN Min, TAN Jing, TONG Yu-yun, TENG Yun-shan. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650101, China

Corresponding author: WANG Jia-ping

【Abstract】 **Objective** To evaluate the advantages and disadvantages of superselective embolization therapy with Pingyangmycin lipiodol emulsion in treating liver cavernous hemangiomas. **Methods** One hundred and fifty patients with hepatic cavernous hemangioma underwent superselective hepatic artery embolization treatment with Pingyangmycin lipiodol emulsion. The changes of clinic symptoms and tumor volumes, and the occurrence of complications were observed both before treatment and at 3 and 6 months after treatment. **Results** CT scans showed that the blood supply of the tumor disappeared at 3 months and 6 months after treatment, and tumor volume was reduced in all patients. The lipiodol deposited well within the tumor in all patients. The mean tumor diameter was (8.47 ± 2.27) cm before intervention, which decreased to (5.75 ± 1.40) cm ($P < 0.05$) at 6 months after treatment and to (3.51 ± 0.82) cm at 12 months after treatment. The clinic symptoms were alleviated or even disappeared in all patients. No severe complications such as gallbladder injury, bile duct stenosis or hepatic necrosis occurred during and after the therapy. **Conclusion** Superselective embolization therapy with Pingyangmycin lipiodol emulsion is an effective, safe and minimally-invasive non-surgical treatment for liver cavernous hemangiomas. With satisfactory clinical results, this technique can be regarded as an ideal embolization therapy. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 123-126)

【Key words】 hepatic cavernous hemangioma; embolization; Pingyangmycin

肝血管瘤是常见的肝脏良性肿瘤,一般多发,也可单发。当肿瘤较小时,临床多无症状,不需治疗。肿瘤巨大时(病灶直径 > 5 cm)可压迫周围脏器引起

相应症状,严重时可能造成肝脏破裂危及生命。以往肝血管瘤的治疗多依靠外科手术切除方式,但肝血管瘤手术特别是巨大肝血管瘤不仅手术难度大,而且对肝脏及人体可造成较大损伤,手术风险也较大^[1-2]。随着介入放射学的发展,现多采用栓塞方法治疗。目前国内常用的栓塞剂为平阳霉素碘油乳剂,本研

作者单位:650101 昆明医学院附属第三临床医院介入科(孔鹏、王家平、闫东、李迎春、孙敏、谭晶、童玉云、滕云山);泰安医学院(鹿化伟)

通信作者:王家平

究总结近年用平阳霉素碘油乳剂行肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial embolization, TAE)治疗的肝血管瘤患者的疗效并评价其不良反应。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床资料 收集 2006 年—2009 年 6 月对 150 例平阳霉素碘油乳剂治疗的肝血管瘤病例为对象,男 60 例,女 90 例,年龄 29 ~ 63 岁,平均 40 岁,多数为体检时发现。其中 36 例患者有上腹不适、腹胀、腹痛、贫血、出血倾向等症状,全部病例经 B 超、CT 和肝动脉造影确诊为肝血管瘤。其中单发 120 例,多发 30 例。瘤体最大 12.5 cm × 10 cm,最小 4.8 cm × 4.5 cm。AFP、CEA、肝功能均正常,Child-Pugh 分级皆为 A 级。

1.1.2 仪器设备 美国 SIEMENS 公司生产的 Lcv/plus DSA 机,矩阵 1024 × 1024,采集速率 1 ~ 3 帧/s。

1.1.3 栓塞剂的制备 将平阳霉素(pingyangmycin, PYM)16 mg 溶解于对比剂,与碘油(lipiodol, Lp)按 1 ~ 1.5 mg : 1 ml 反复抽吸,制成平阳霉素碘油乳剂(TMPL)。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 每例患者依靠多项影像学检查以明确诊断,其诊断标准如下。

1.2.1.1 CT 表现:①平扫时表现为低密度灶;②增强扫描早期病灶周边明显填充;③从周边向中心部位逐渐填充;④在全部填充时至少有 3 min 延迟;⑤最后填充为等密度,病灶强化的最强时可与腹主动脉表现一致。确诊标准为④,⑤加上另外 3 条标准中的 2 条。

1.2.1.2 MRI 表现:TI WI 为边界清晰的稍低信号灶,T2WI 为特征性的呈极高信号“灯泡征”。

1.2.1.3 B 超表现:< 3.0 cm 多呈强回声,回声均匀。

1.2.1.4 肝固有动脉 DSA 表现:血管湖成“C”型分布、“爆米花”征或“树上挂果”征。其诊断灵敏度 96.9%,特异度 100%,准确性 97.7%。

1.2.1.5 血池显像:肿瘤内较早出现核素浓聚,并随时间延长其浓聚程度增加,平衡期时核素浓聚最显著。

有以上 2 项影像学检查呈特征性改变即可确诊。

1.2.2 治疗方法 局麻下采用 Seldinger 法右侧股动脉穿刺插管,用 5 F 导管先行腹腔干及肠系膜上动脉造影,明确肝血管瘤大小、数目和供血血管,并结合术前影像学检查结果与病变部位相符后,分别

对肿瘤供血动脉超选择插管,经供血动脉造影,当血窦染色良好且无供应正常肝组织的小动脉分支显影后,透视下缓慢、间歇推注充分乳化的平阳霉素碘油乳剂,以病变周围小的门静脉分支出现显影或供血动脉出现反流作为栓塞量化的标准,然后将消毒明胶海绵条或颗粒浸泡于对比剂内注入栓塞供血动脉。术前给予哌替啶 50 ~ 100 mg 止痛,术后常规应用古拉定等对症及支持治疗。

1.2.3 观察指标 栓塞前及栓塞后 5 d 肝功能变化及并发症发生情况;栓塞后 3、6 个月复查肝脏 CT 等。所有患者采用住院复查、门诊复查、书信或电话随访等形式进行随访。

1.3 统计方法

应用 SPSS11.5 统计软件对所收集病例的病灶大小、肝功能检查数据进行 *t* 检验和方差分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝血管瘤造影及栓塞情况

肝动脉造影显示肿瘤供血血管为肝动脉,肝血管瘤供血动脉稍增粗,瘤内均见大小不等且“早出晚归”的血管湖征或“树上挂果征”(图 1)。

本组患者在肝动脉造影时或注入混悬剂时,DSA 显示 35 例与瘤灶供血肝动脉支伴行的小门静脉支早显而形成“双轨征”^[3],伴顺行(向肝的)或逆行(离肝的)血流方向短路血管为单支或多支不等;42 例于动脉期或更迟在瘤体旁显示充盈对比剂的纤细条状或网状血管影,继而在其外围见到细条状或肝门静脉分流^[4]。门静脉瘘在普通的肝动脉造影中并不出现,而在应用平阳霉素碘油乳剂栓塞后可见瘤旁充盈碘化油的小草状门静脉周围支。

2.2 疗效观察

本组病例的手术成功率为 100%,而且病灶随术后时间的增加呈进行性缩小。本组瘤体直径术前(8.47 ± 2.27)cm,3、6 个月时分别为(5.75 ± 1.40)cm 和(3.51 ± 0.82)cm,与术前比较差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。

平阳霉素碘油乳剂注入后,全部病例均见不同程度的碘化油沉积,勾画出肿瘤的轮廓,周边碘化油沉积良好,分布区域与血管造影所显示的部位、形状大小一致,与增强 CT 扫描特征类似。肝动脉栓塞后即行血管造影复查造影见瘤体的血窦完全闭塞,肿瘤完全不染色(图 2)。所有患者在术后 3、6 个月复查多普勒超声、CT 平扫见瘤体血供减少或消失其

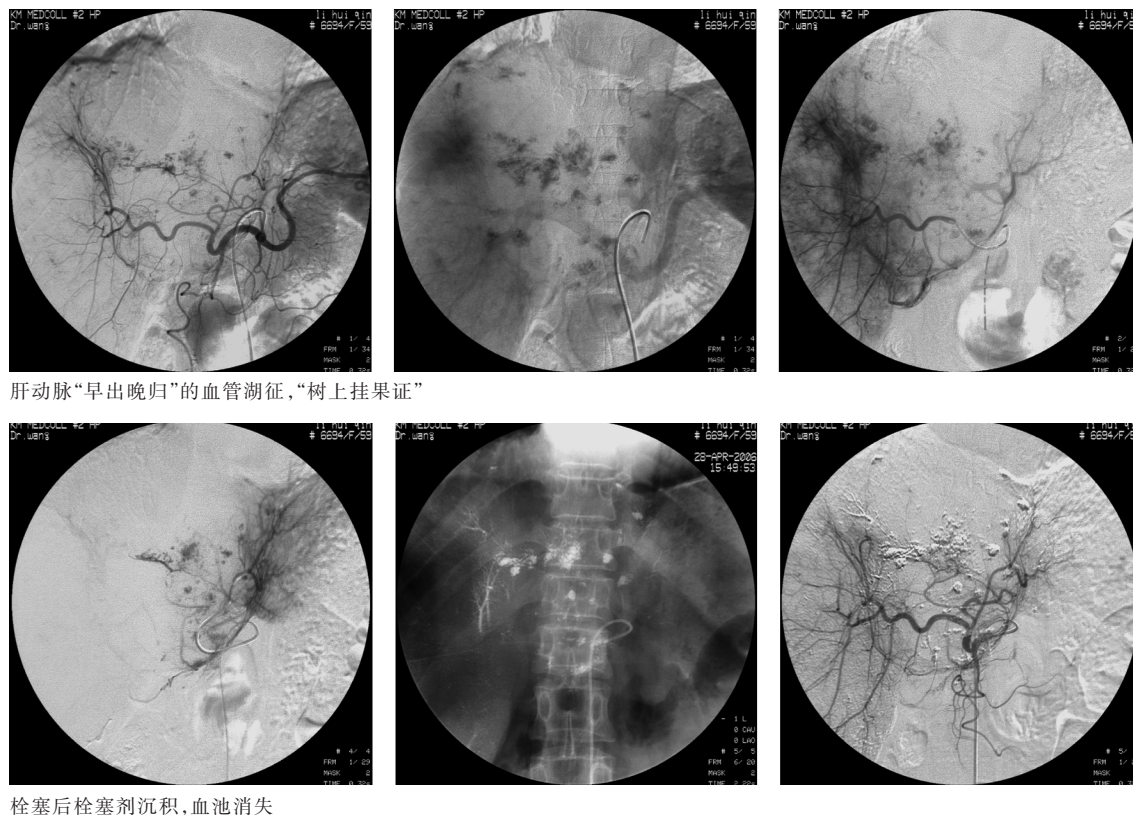


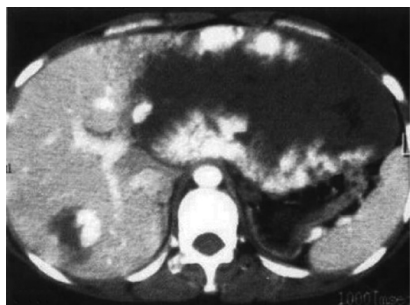
图1 肝血管瘤化疗栓塞前后肝动脉造影

内碘化油沉积良好,并出现瘤体缩小、碘化油聚积征象。

2.3 并发症及不良反应

术中经导管注入平阳霉素碘油乳剂后,32 例患者出现胸闷及呼吸困难,停止注药给予吸氧后症状缓解。本组病例术后出现肝区疼痛 31 例、低热 28 例(体温 $< 38^{\circ}\text{C}$),一般经对症治疗 3 ~ 5 d 后症状消失。本组病例均于术前、术后 5 d(患者术后出院时)复查肝功能,术后 5 d 时肝功能轻度异常(ALT 平均值: $(42.40 \pm 18.44)\text{u/L}$,正常值 $(5 \sim 40)\text{u/L}$, ALB、TBIL 术前、后差值虽有统计学意义($P < 0.05$),但术后平均值在正常值范围内。

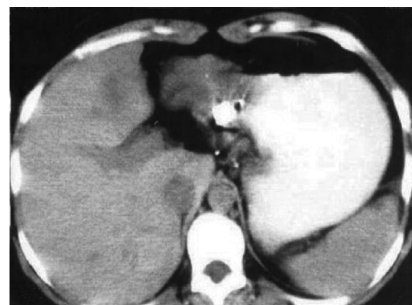
3 讨论



a TACE 术后 24 h



b 术后 3 个月复查,瘤体明显变小



c 术后 6 个月复查,瘤体较前明显变小

图2 肝左叶血管瘤 TAE 后复查

3.1 平阳霉素碘油乳剂治疗肝血管瘤的原理

Herman 等^[5]研究证明,肝血管瘤的血供均来自肝动脉分支而门静脉不参与供血,这为肝动脉栓塞治疗肝血管瘤提供了理论依据,同时证实了微球乳剂填塞治疗肝脏巨大海绵状血管瘤肯定的疗效。肝血管瘤是血窦的血管内皮细胞异常增生所致,控制血管内皮增生、减少瘤体血流是治疗的重点,选用适当、合理的栓塞剂,在肝血管瘤栓塞治疗中至关重要。

平阳霉素是我国研制由平阳链球菌产生碱性水溶性糖肽类抗肿瘤抗生素,其性质与国外的博来霉素相似,作用机制为抑制癌细胞 DNA(脱氧核糖核酸)合成和切断 DNA 链,影响癌细胞代谢功能,促进癌细胞变性、坏死,属于细胞周期性非特异性

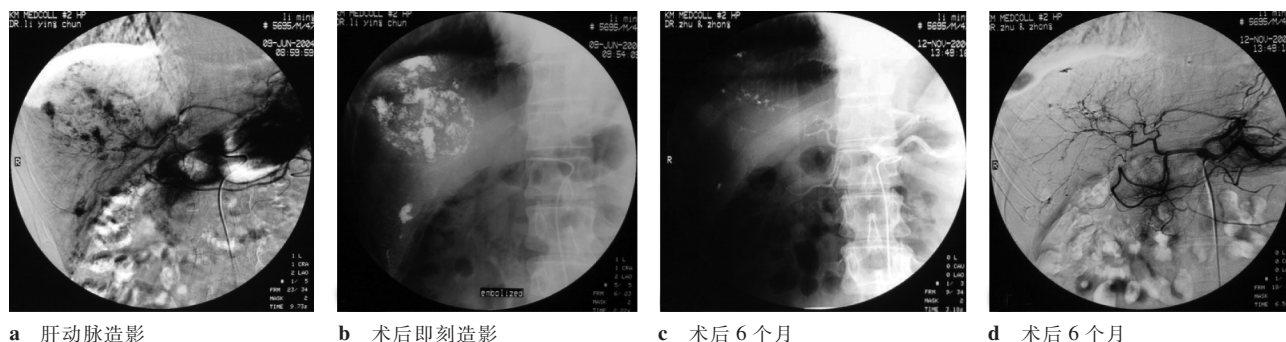


图 3

药物^[6]。同时,对血管内皮有非特异抑制和破坏作用,称之为“祛血管作用”,栓塞作用较缓慢且呈渐进性,常见的不良反应有发热、呕吐,严重程度在可接受范围^[7]。

3.2 平阳霉素的作用

根据肝血管瘤的组织病理学特点,利用平阳霉素的温和祛血管作用,减少血流对平阳霉素碘油乳剂的稀释和冲洗,使其作用延长,碘油的导向性、载体性,通过混悬剂在肿瘤血管中选择性沉积叠加,使平阳霉素在栓塞靶区高度浓聚并持续缓慢释放,可造成血窦内皮变性坏死及血栓形成闭塞血窦,从而达到治疗目的。平阳霉素临床使用当剂量累积达 450 ~ 500 mg 时可产生肝纤维化。平阳霉素可引起正常肝组织的变性和局灶性坏死。理论上大量碘油进入瘤周门静脉,混碘油的门静脉血液再分配,剂量过大时可造成严重的血管闭塞和相应组织的梗死。这也是栓塞术中值得注意的问题,传统观念认为肝血管瘤不并发动静脉短路,现在,有关肝血管瘤并发动静脉短路报道越来越多,许多工作者以前栓塞肝血管瘤应用平阳霉素碘油乳剂剂量以出现碘油反流为标准,我们认为肝血管瘤不并发动静脉短路可按此标准行 TEA,但是肝血管瘤并发动静脉短路,行 TEA 过程中,平阳霉素碘油乳剂进入门静脉,出现上述碘油门脉征,即使未出现碘油反流,也应该停止 TEA,否则碘油会大量进入门静脉。

3.3 TEA 治疗肝血管瘤的并发症和不良反应

3.3.1 栓塞后对肝功能的影响 本组研究经统计学检验,TEA 治疗肝血管瘤在术后 5 d 出现轻度肝功能异常,表明本治疗技术可造成一过性肝功能轻度异常,术后有效的保肝治疗十分重要。如果瘤体较大、多发可以分次栓塞治疗。

3.3.2 发热和肝区疼痛 本组研究大部分患者(105 例,70%)出现低热和肝区疼痛,肝动脉灌注栓塞剂并填充血管瘤血窦后,药物及缺血刺激血管可

出现肝区疼痛^[8]。推注栓塞剂前注入 1%利多卡因 5 ~ 10 ml,既可止痛,又可以防止血管痉挛。对于疼痛敏感患者可肌注哌替啶 50 ~ 100 mg 能有效止痛。对于术后出现低热,恶心,呕吐的患者一般对症处理即可缓解。

经皮肝动脉平阳霉素碘油乳剂栓塞治疗肝血管瘤是一种安全、有效、微创的非手术治疗方法^[9]。临床症状治疗效果明显,其栓塞与药理作用并用是一种较为理想的栓塞方案。

[参考文献]

- [1] Choi BY, Nguyen MH. The diagnosis and management of benign hepatic tumors[J]. J Clin Gastroenterol, 2004, 39: 401 - 412.
- [2] Trotter JF, Everson GT. Benign focal lesions of the liver[J]. Clin Liver Dis, 2001, 5: 17 - 42.
- [3] Cobey FC, Salem RR. A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management[J]. Am J Surg, 2004, 187: 181 - 191.
- [4] Glinkova V, Shevah O, Boaz M, et al. Hepatic hemangiomas: possible association with female sex hormones[J]. Gut, 2004, 53: 1352 - 1355.
- [5] Corigliano N, Mercantini P, Amodio PM, et al. Hemoperitoneum from a spontaneous rupture of a giant hemangioma of the liver: report of a case[J]. Surg Today, 2003, 33: 459 - 463.
- [6] Herman P, Costa ML, Machado MA, et al. Management of Hepatic hemangiomas: a 14-year experience[J]. J Gastrointest Surg, 2005, 9: 853 - 859.
- [7] Erdogan D, Busch OR, van Delden OM, et al. Management of liver hemangiomas according to size and Symptoms[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22: 1953 - 1958.
- [8] 蔡守旺, 刘永雄, 黄志强, 等. 肝海绵状血管瘤的诊断与治疗(附 84 例报告)[J]. 中华肝胆外科杂志, 2000, 6: 198 - 200.
- [9] 黄晓强, 黄志强, 段伟东, 等. 肝海绵状血管瘤肝动脉栓塞后的肝胆并发症及其处理(附 9 例报告)[J]. 中国实用外科杂志, 2001, 21: 319 - 320.
- [10] 尹君, 梁惠民, 冯敢生. 肝血管瘤合并动静脉瘘的 DSA 表现及介入治疗[J]. 放射学实践, 2005, 20: 1010 - 1013.

(收稿日期:2010-10-25)