

- to intercostal artery embolization with lipiodol: a case report. *Rinsho Hoshasen* 1987;32:531
23. Yamashita Y, Torashima M, Oguni T, et al. Liver parenchymal changes after transcatheter arterial embolization therapy for hepatoma: CT evaluation.

Abdom Imaging 1993;18:352.

24. Richardet JP, Lons T, Sibony M, et al. Secondary sclerosing cholangitis and chemo-embolization with lipiodol. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:168.

5-FUDR 经肝动脉灌注致硬化性胆管炎

秦 伟 巫北海

经肝动脉灌注化疗(HAIC)以其特殊的药代动力学规律提高了肝脏肿瘤的化疗效果,已广泛应用于临床。自 Carrasco^[1](1983)报道经肝动脉灌注 5-氟尿嘧啶(5-FU)的衍生物 5-氟尿嘧啶脱氧核苷(5-FUDR)后胆管出殃类似硬化性胆管炎(SC)的形态学改变以来,不少学者在临床工作中也发现了这一现象。5-FUDR 经肝动脉灌注作为硬化性胆管炎新的病因学因素引起了人们的注意^[2]。

一、5-FUDR 经肝动脉灌注

5-FUDR 是 5-FU 的衍生物,可抑制胸腺嘧啶核苷合成酶,阻断尿嘧啶脱氧核苷转变为胸腺嘧啶脱氧核苷,影响 DNA 的合成,也可作用于 RNA,对增殖细胞增多有一定影响。

经肝动脉灌注分为连续性灌注和非连续性灌注。Wirtamen^[3](1968)首先经肝动脉灌注 5-FU 治疗肝脏肿瘤,取得了优于传统给药途径(如:口服、静脉注射等)的疗效。从此,经肝动脉非连续性化疗逐渐被认识和应用,成为非手术适应证的肝原发或转移癌的一种治疗方法。Blackshear 等(1972)发明了灌注泵,经过反复临床前试验,Rohde^[4](1977)将这一技术应用于临床。经肝动脉连续灌注克服了非连续灌注的反复插管、药物剂量不连续等缺点,更符合药代学规律。但是,在提高疗效的同时也增加了对正常肝及相关的组织、器官的毒性。

二、胆管的动脉血供

胆管的动脉血供相当复杂。左、右肝管及其

汇合处和肝内胆管的周围由肝动脉分支形成动脉网(约占 38%),肝外胆管远端由胃十二指肠系膜上动脉有分支到胆管,并与肝右动脉吻合^[5]。Kyung 等(1983)对发现,来自肝动脉分支的胆管动脉管径细,在肝动脉造影时常不显影;而远端胆管供养动脉管径相对稍粗,多可显影,这类血管来自胃十二指肠动脉。胆管的血管分布特点使得经肝动脉灌注化疗与胆管具有相关性^[6]。

三、发病机理的探讨

5-FUDR 经肝动脉灌注致硬化性胆管炎的机理尚不清楚,目前有以下认识。

(一)胆管缺血 Ludwig^[6]等认为,导管对肝动脉内膜损伤或药物刺激血管壁,引起肝动脉内血栓形成或管腔狭窄,胆管供血减少或中断,胆管壁组织变性、坏死,进而胶原纤维增生,胆管硬化。而 Kemeny^[7]等对 46 例肝转移瘤患者行肝动脉灌注,同时,将全部肝动脉结扎,特别强调了结扎肝动脉的全部侧支循环。这种治疗使肝外胆管缺血,但未能完全解释肝内胆管的硬化改变,因为,当肝动脉侧支循环不结扎时,5-FUDR 经肝动脉灌注引起的化学性肝炎同样可以出现肝纤维化反应,引起小胆管的硬化改变。

(二)药物的直接作用 大多数作者^[1,5~8,12]认为,5-FUDR 经肝动脉循环至胆管供养动脉,使胆管组织直接发生变性、坏死,甚至纤维化。这种看法似乎与 5-FUDR 的药理作

用相矛盾。Bolton 等^[8]认为,5-FUDR 的经肝细胞代谢、分泌,参与胆汁成分,作用于胆管内膜。如果这一推理成立,那么全部胆管均可受累,但临床上所见的硬化性胆管炎均不发生于远端胆总管。而 Kemeny 等^[7]认为,5-FUDR 首先作用于肝组织,引起化学性肝炎,然后引起胆管硬化。他还认为硬化性胆管炎的出现与 5-FUDR 的剂量及灌注时间无相关性,因为,在他研究的 46 例经肝动脉灌注 5-FUDR 的肝肿瘤病人中,8 例(17.4%)发生硬化性胆管炎,用药总量从 17mg/kg 至 875mg/kg,灌注时间从 42 天到 287 天不等。

四、影像学诊断

硬化性胆管炎的病理过程不一,有些可逆,有些不可逆。一旦出现不可逆改变,病人的预后很差,因此,通过影像学手段进行早期诊断相当重要^[2,9]。

Shea 等^[10]对 17 例经肝动脉灌注 5-FUDR 后出现黄疸症状的结肠癌肝转移病人实施胆管造影,全部有类似特发性胆管炎(ISC)的影像学表现:胆管腔不规则狭窄,狭窄近端胆管扩张。未见 ISC 通常有的大溃疡灶。全部病例在肝总管分叉处有节段性受累,胆囊和胆囊管通常也受累,但远端胆总管均不受影响,这种表现同胆管的血供特点相一致。ISC 也有类似的分布特点,且胆管和胆囊管硬化引起胆囊炎还是其异型表现。在早期胆管无狭窄改变时,动态影像观察见相应胆管走行僵直,这在 5-FUDR 经肝动脉灌注病人应引起重视。这些病人经 CT 检查无肝肿瘤侵犯胆管的证据,然而,CT 等手段对肝癌侵犯胆管的诊断特异性不高,当肝癌侵犯了肝总管分叉处或肝内胆管,同时肝内有硬化表现,且 CT 未检出癌灶,这种情况下就不易诊断^[11]。ERCP 评价作用很强,当经乳头插管失败或胆管充盈不完全时,可替行 PTC,必要时结合生化、病理学检查。这类病人生化检查均有碱性磷酸酶、血清胆红素及转氨酶等升高,胆汁郁积的发展同碱性磷酸酶的升高有相关性,一定程度地表明胆管有阻塞改变。有关病理资料较少,Shea 在 17 例硬化性胆管炎中的 3 例经

皮肝活检得到门静脉和肝管周围纤维化的病理特征。2 具尸检标本见肝门由灰褐色、硬、界清的肿块组织代替,经切片观察见疤痕组织内有胆管,肝门结缔组织分布于整个疤痕灶内,提示为正常肝管和肝实质硬化形成疤痕,而非肿瘤硬化形成,因为肿瘤可以破坏肝门区组织。

经肝动脉灌注 5-FUDR 的病人,当出现不能解释血清生化值异常升高、临床症状或肝功能衰竭征象,在肿瘤无继续发展的情况下,应高度怀疑胆管硬化,进一步 ERCP 或 PTC、活检等。

介入性放射学中的药代动力学研究旨在寻找最佳给药途径、给药规律,以增加局部药物浓度、提高疗效且降低毒性。随着对 5-FUDR 经肝动脉灌注的副作用的重视,亟待寻找、认识肿瘤特异性载体,最佳用药剂量、灌注速度、灌注时间规律,以及血流量对其影响等^[12];找到有效的肝生化监测标准,指导何时停止或恢复灌注,避免胆管改变达到不可逆程度;弄清致硬化性胆管炎的机理;采取相应的措施。

参考文献

1. Pien EH, Zeman RK, Benjamin SB. Iatrogenic Sclerosing cholangitis following hepatic arterial chemotherapy infusion. *Radiology*, 1985;156:329.
2. Lindor KD, Wiesner RH, Maccarty RI, et al. Advances in primary sclerosing cholangitis. *A. J. med*, 1990;89:73.
3. Ansfield EJ, Ramirez G, Skibba JL, et al. Intrahepatic arterial infusion with 5-fluorouracil. *Cancer*, 1971;28:1147.
4. Cohen AM, Kaufman SD, Wood WC, et al. Regional hepatic chemotherapy using an implantable drug infusion pump. *A. J. Surg*, 1983; 145:529.
5. Terblanche J, Auison HF, Northover JM et al. An ischemic basis for biliary strictures. *Surgery*, 1983; 94:52.
6. Ludwig J, Kim CH, Wiesner RH, et al. Floxuridine induced sclerosing cholangitis: An ischemic cholangiopathy? *Hepatology*, 1989; 9:215.
7. Kemeny MM, Battifora H, Blayney DW, et al.

(下转第 2 页)

TACE 的间隔时间,应视肿瘤大小和 Lp 填充的程度而定,AFP 值的再度升高,也可作为下次治疗的指标。中晚期肝癌 TACE 的间隔以 3 个月左右为宜,过度频繁或间隔太短有损于肝功能的恢复。

四、从整体出发,紧密联系临床,加强综合治疗

肝癌的治疗有多种方法和手段,但都有其局限性和缺点,不能过高的估计某种疗法的优越性,而忽视其他的有效治疗,应从患者整体情况出发,加强综合性治疗。单发性小肝癌仍以手术切除较为放心,但术后复发的机率很高,所谓复发,多数是术中的残留。外科手术前如能作肝动脉造影,可更好地了解肿瘤的类型和分布,有利于手术的决策。仅依赖 B 超和 CT 的定位,可能会遗漏小的病灶。对外科手术后复发的病例,进一步行 TACE 治疗,可取得较好的疗效。我院 112 例经 LpGsTACE 治疗后,1、3 年生存率分别为 93.75% 和 31.25%,中位生存 14.6 个月。对大肝癌经介入治疗缩小后,应力争二期手术切除,我院 22 例,1、3 年生存率为 90.9% 和 83.3%。肝癌术后常规作肝动脉造影并行 TAI,

五、加强科研协作,不断开拓新领域、新疗法

当前,在介入放射学的研究中,因涉及的领域广,手段多,极少有一个人或某个单位能完成复杂的科研课题,往往需要不同专业特长的一组人共同协作来实现。

开拓新的领域包括两个方面,即门脉主干有癌栓的晚期肝癌过去认为不能作 TACE 的,现已证实多数应予治疗;其次是以往认为手术切除是小肝癌的唯一疗法,现在由于亚段(Sub-Seg)TACE 和 PEIT 的发展,小肝癌复合性介入治疗的效果,在某些方面已超过手术疗效。也就是说:“不能治的也可治,不给治的也要治。”这就扩大了介入治疗的范围,预计下个世纪初,介入治疗可能成为处理肝癌的主要手段。对介入放射工作者来说,可谓“任重道远”,我们必须在现有基础上再接再厉,不断开拓新的治疗方法。含药微球、内照射、加热疗法、免疫制剂和中药辅助治疗有其广阔的发展前景。我们相信通过广大介入放射工作者的共同努力,在不远的将来,定会为赶超国际先进水平打下坚实的基础,并开出灿烂之花。

(上接第 60 页)

- Sclerosing cholangitis after continuous hepatic artery infusion of FU-DR. Ann Surg, 1985; 202: 176.
8. Bolton JS, Bowen JC. Biliary sclerosis associated with hepatic artery infusion of floxuridine. Surgery, 1986; 99: 119.
9. Botet JF, Watson RC, Kemeny N, et al. Cholangitis complicating intraarterial chemotherapy in liver metastasis. Radiology, 1985; 156: 335.
10. Shea WJ, Demas BE, Goldberg HI, et al. Sclerosing cholangitis associated with hepatic arterial FU-DR chemotherapy: Radiographic-histologic correlation. AJR, 1986; 146: 717.
11. Lai ST, lam KT, lee KC. Biliary tract invasion and obstruction by hepatocellular carcinoma: report of five cases. Postgrad Med J, 1992; 68: 961.
12. Anderson N, Lokich J. Controversial issues in 5-Fluorouracil infusion use. Cancer, 1992; 70: 998.