

LP-TAE 术治疗大肝癌致急性肝功能损害的酶学分析

魏宁 祖茂衡 徐浩 顾玉明 李国均 张庆桥 王诚 许伟

【摘要】 目的 研究 LP-TAE 治疗大肝癌引起急性肝功能损害的酶学变化,并分析其与碘油量的关系。方法 诊断明确的 30 例大肝癌,给予 LP-TAE 治疗后,采集术前和术后第 3 天的静脉血标本,分析肝功能急性损害的酶学变化和碘油量的关系。结果 所有病例均有不同程度的肝功能损害,并和碘油剂量有一定的关系。结论 在 LP-TAE 治疗大肝癌时要注意碘油量及其与抗癌药的比例,要重视术后的急性肝功能损害,并希望对该治疗中的碘油量有一个规范性指导。

【关键词】 肝癌;肝动脉栓塞;肝功能;碘油;介入性

Enzyme analyses of the acute damage to liver function by LP-TAE treatment WEI Ning, ZU Maoheng, XU Hao, et al. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221000

【Abstract】 Objective To evaluate the changes of enzyme for acute damage to liver function during the treatment of big hepatic carcinoma by Lipiodol Transcatheter Arterial Embolization (LP-TAE) and analyze the influence to acute liver function change concerned with different doses of Lipiodol (LP). **Methods** 30 patients of big hepatic carcinoma diagnosed by CT, MRI, DSA etc. were collected with the venous blood samples before and the third day after by LP-TAE treatment together with analyses of the relation between the changes of enzyme and the doses of Lipiodol (LP). **Results** All cases suffered from acute liver dysfunction to a greater or less extent correlative with different doses of lipiodol. **Conclusions** The proper proportion of doses between lipiodol and anticancerous drugs should be emphasized during treatment of LP-TAE in big hepatic cancers for prevention of liver disfunction, furthermore with hope to have a rule for lipiodol dosage.

【Key words】 Hepatic carcinoma; Arterial embolization; Liver function; Lipiodol; Intervational

目前,经导管肝动脉注射碘化油抗癌药混悬剂栓塞治疗肝癌(LP-TAE)已成为中晚期肝癌的诊疗手段之一^[1]。国内外较多文献报道了其治疗后产生的近期不良反应。我科自 1997 年 10 月~1998 年 10 月收治了 55 例肝癌,其中 50 例为大肝癌(直径>5cm),均行 LP-TAE 术,我们选择其中资料完全的 30 例(均为首次治疗),从碘油用量和酶学角度分析栓塞前后引起的急性肝功能损害,现报告如下。

材料与方 法

一、临床资料

原发性肝癌 30 例,均为大肝癌(直径>5cm),经彩超、MRI、CT、DSA 造影或(和)病理活检综合诊断,符合 1979 年全国肝癌防治研究协会制定的肝癌

诊断标准,并经其它临床检查措施,排除了心、肺、肾等亦可能引起或加重肝脏损害的疾病。其中男性 24 例,年龄 36~70 岁,平均 53 岁;女性 6 例,年龄 35~55 岁,平均 46 岁。以肿块大小又分为块状型(直径 5~10cm)13 例(43.3%),巨块型(直径 10cm 以上)17 例(56.7%),肿块最大直径范围 5~18cm,中位直径 10.7cm。经 DSA 造影,CT 证实有动静脉瘘者 2 例,(均为巨块型),有门静脉癌栓者 4 例(块状型 2 例,门静脉扩张达 1.8cm;巨块型 2 例,门静脉达 1.6cm)。按 Child 分级标准:A 级 20 例(66.7%),B 级 10 例(33.3%),无 C 级。

二、LP-TAE 方法

采用改良 Seldinger 法穿刺股动脉,送入肝动脉导管至腹腔干或肝总动脉先行诊断性造影,以明确肝癌供血情况、位置、数目、有无动静脉瘘和门静脉癌栓,再将导管(必要时换用 4F 超滑 Cobra 导管或

加用微导管)超选择进入肝右、左动脉,尽可能送至靶血管,在电视监视下,缓慢手推注入超液化碘油和抗癌药混悬剂(其比例为 10ml 碘油:THP 60mg:MMC 20mg),栓塞至碘油在瘤灶内沉积浓密或血流缓慢,出现血管铸型为止。本组病例均取得技术上成功,碘油用量为 3~20ml。

三、评估方法

所有病例为增加肝脏储备功能和减轻肝功能损害,均于术前、术后使用保肝药物如支链氨基酸、甘利欣、Vit C 等,少量病例使用了 20% 人体白蛋白。术前和术后第 3 天晨空腹抽取静脉血 2ml,检查肝功能,将所有病例按碘油用量分为 4 组:20ml, 15~19ml, 10~14ml, <10ml, 其中又根据瘤体最大直径分为块状型和巨块型分组,见表 1。

表 1 碘油用量与栓塞肿块大小关系

碘油(ml)	例数	分 型	
		块状型	巨块型
20	16	3	13
15~19	5	3	2
10~14	7	5	2
<10	2	2	

结 果

本组 30 例肝癌患者术前后测定 ALT、GGT、ALP,结果如下。

一、ALT 测定结果,以 ALT 值 40U/L 为正常界限

(一) 30 例中术前测定 ALT 正常者 16 例,其值平均为(29±9)U/L 术后仅 8 例显示 ALT>40U/L,其中测得的最高值仅 139U/L;另外 8 例术后 ALT 正常者中 6 例 ALT 值低于术前 ALT 值。全组术后测得值为(49±22)U/L(17~13a)。统计学测定结果 $P<0.05$ 。

(二) 术前测得 ALT 异常者 14 例,测得 ALT 值为(69±13)U/L;而术后测得 ALT 值为(89±20)U/L,其中 3 例术后测得 ALT 值正常。14 例术前后 ALT 值经统计学检测 $P>0.05$ 。

二、GGT 测定结果

全组 30 例术前测得 GGT 值为(189.4±36.7),术后测得为 207.1±44.6,术前后比较 $P>0.05$ 。

三、ALP 测定结果以 ALP 值 70U/L 为正常界限

术前测得 ALP 值 7 例正常,均数为(61.7±7.5)U/L,该 7 例术后测得 ALP 值为(71.4±13.3)

U/L, $P>0.05$ 。本组另 23 例术前 ALP 值异常者,其术前、术后 ALP 值分别为(107.6±17.3)U/L 和(116.3±14.7)U/L, $P>0.05$ 。

四、经统计学分析,我们发现碘油用量 20ml 和 15~19ml 组之间无明显差异性变化($P>0.05$), 10~14ml 组和 <10ml 组之间无明显差异性变化($P>0.05$),但前两组和后两组间存在明显差异($P<0.05$)。

五、术前术后肝功能 Child 分级^[2]比较

术前 A 级 20 例(66.7%),B 级 16 例(13.3%)。术后 A 级 14 例(46.7%),B 级 15 例(50%),C 级 1 例(3.3%)。其中, A \rightarrow B 级 8 例(26.7%), B \rightarrow C 级 1 例(3.3%), B \rightarrow A 级 1 例(3.3%),余无变化(66.7%)。

讨 论

一、临床上,根据肝癌病灶大小分为微小肝癌(≤ 2 cm),小肝癌(3~5cm)和大肝癌(>5cm)。1979 年,我国病理肝癌协作组在 Eggel 和 Nakashima 等分类基础上,结合我国情况和经验,制定了病理分型和诊断标准,其中规定块状型指直径在 5cm 以上,其中超过 10cm 者称为巨块型^[3]。目前,我国肝癌初诊中位直径为 9cm,绝大部分是大肝癌,故提高大肝癌疗效对改善肝癌整体疗效具有重要的意义^[4]。我科自 1997 年 10 月~1998 年 10 月收治 55 例肝癌,其中 50 例为大肝癌,占 91%,符合这一比例。

二、以肿瘤血供为理论基础,以经肿瘤供血动脉直接给药栓塞为主要手段的介入疗法使肝癌的介入治疗建立在可靠的科学基础上,以肝动脉化疗栓塞(TAE 术)为主体的介入治疗取得了确切的疗效^[4]。我们认为,TAE 疗效除了与肿瘤血管栓塞的彻底性和化疗药物剂量有关外,还与其耐受程度和肝功能恢复程度有关。本组资料选用肝细胞损害较为敏感的生化指标 ALT、GGT 和 ALP 作为观察栓塞治疗前后一过性肝细胞损害情况。结果显示,碘油栓塞剂量与肿瘤大小相一致,但肝细胞损害则与碘油栓塞剂量不一定成相关关系。而 ALP、总胆红素及血清白蛋白值等多与肿瘤生长部位有关,如靠近肝门则可因阻塞所致黄疸。栓塞治疗有效者则往往因为肿瘤因栓塞而体积缩小,而使总胆红素值下降,而并不与肝细胞损害与否直接相关;血清白蛋白则更与肝癌生长的基础疾病有关,如普遍认为在肝硬化基础上引起的肿瘤,常有白蛋白偏低而很难表达栓

塞治疗前后肝脏损害情况。

林庚金等^[5]认为栓塞治疗后肝功能异常多为一过性,通常在短期(3~10d)内恢复。本组结果也表明栓塞治疗对肝功能损害影响并不很严重,但可认为轻微肝功能受损并不是栓塞治疗肝癌的禁忌证。

三、李麟荪^[6]认为 TAE 术时,碘油用量不宜超过 20ml,否则造成肝功能损害^[6]。部分文献提出 LP 用量和肿瘤最大横径相等或小于其 1.5 倍时,2 年后观察到好的疗效;而等于或大于其 1.5 倍,累积生存率反而下降,更大剂量会损害肝实质引起肝硬化,过量会影响到瘤周正常肝组织,发生肝萎缩和肝梗死^[7]。在本组资料中,LP 累积量为 3~20ml,其与瘤灶直径之比均小于 1.5 倍,以确保对肝功能损害在最低水平,但仍观察到每个病例均发生了不同程度的急性肝功能损害,这与其血供有很大的关系。LP 用量在 15ml 以上者均为多血供肿瘤,栓塞时在透视下观察其沉积浓密,分布均匀即停止;而在 ≤10ml 组中,均为少血供肿瘤,透视下见沉积浓密前即出现血流变慢,血管铸型,患者出现疼痛,即时停止栓塞。其中 1 例栓塞仅用了 3ml LP,术后复查仍有肝功能改变,说明 LP-TAE 中,肝功能受损并不与碘油用量成绝对的正比。虽然本组资料经统计学分析,LP 用量在 15ml 以上和 14ml 以下的两组间存在明显差异性变化($P < 0.05$),但在实际操作中,一定要注意血供的关系,当供血较少或由于肝硬化等原因致血管纤细时,不能强行注入碘油至理论上的沉积浓密。

四、多种文献及专著^[6,9]讨论了 LP 栓塞肿瘤机理,即正常肝实质 75% 血供来自门静脉,而肝癌 95% 血供来自肝动脉,经动脉注入碘油后,主要沉积于肿瘤的多血管区域,其次是肿瘤外周到肝窦,还有瘤周邻近正常肝组织。当肝动脉栓塞后,肿瘤血供可减少 95% 左右,而正常肝组织血供仅减少 20%,因而正常肝组织受到的影响很小^[5]。Kraskal 实验表明,正常肝脏对 LP 有很好的耐受性,即使高达 20 倍常用量,也可因为周围小动脉有足够的血流量冲刷肝窦,以保护不受损害,而肿瘤内血流紊乱,常形成小涡流,并由于肿瘤血管常缺乏神经支配,不能正常收缩,且引流静脉发育不全造成长期滞留,其结果

造成肝组织缺氧,产生大量自由基,激活溶酶体系统,导致肝细胞酶功能下降,并由于合并化疗剂毒性作用,共同导致肿瘤细胞和瘤周正常组织缺氧、缺血发生坏死。文献表明,肝细胞缺血缺氧超过 1~2h 即发生不可逆损害,造成肝脏蛋白合成能力下降,转氨酶升高。我们认为,TAE 术造成的肝功能损害包括两方面,肿瘤细胞和瘤周邻近正常肝组织均受到损害,而后的损害是不可避免的,如何使其减少到最低程度而不至发生肝功能衰竭是一个值得探讨的问题。

五、文献统计,不管术者采用什么样的方法,术后 2~3 年出现新病灶率为 54%~66%。因此,肝癌治疗应采用损害最小的方法^[6]。随着科技进步,导管、导丝、血管造影技术不断改进,术者经验积累,超选择插管,肝段、亚段 TAE 术技术上应不成问题,但在病例选择上,栓塞剂用量与化疗药配合比例上,治疗的间隔时间上等,目前仍有较大的差别,无统一标准。我们建议栓塞应结合术前肝功能、肿瘤血供和肿块大小酌情处理,不能强求病灶完全充填,对多血供肿瘤,碘油用量超过 14ml 就要慎重,最大不超过 20ml。在超选择情况下,尽可能完全填塞瘤灶,达到中断血供的目的,但要顾及瘤周正常肝组织,强调作到真正的“靶性治疗”,并于术前术后加强保肝措施,使肝功能损害降低到最低水平。

参 考 文 献

1. Nakamura H, Hashimoto T. Transcatheter oil chemoembolization of hepatocellular. Radiology, 1989, 170: 783.
2. 贝政平. 2000 个国内外最新实用内科诊断标准. 第一版. 上海: 同济大学出版社, 1991: 151.
3. 梁扩寰主编. 肝脏病学. 北京: 人民卫生出版社. 1995, 778-787.
4. 贾雨辰. 肝癌介入治疗的回顾与展望. 中华放射学杂志, 1997, 31: 277-278.
5. 林庚金主编. 消化病新概念. 上海: 上海医科大学出版社, 1996.
6. 李麟荪主编. 临床介入治疗学. 南京: 江苏科学技术出版社, 1994.
7. 贾雨辰, 程红岩, 陈栋, 等. 原发性肝癌的介入治疗. 介入放射学杂志. 1997, 6: 113-126.
8. 陈晓明, 罗鹏飞, 胡景铃. 新编实用肝病学. 北京: 中国科技出版社. 1992, 452.
9. 鲁泽清译. 肝缺血对肝细胞损伤的预防和治疗. 国外医学外科学分册, 1987, 5: 260.

(收稿日期: 1999 11 11)