

· 综述 ·

经动脉灌注温热化疗药治疗肝脏肿瘤

樊树峰 顾伟中 叶强

多年来的研究表明,温热化疗联合治疗肿瘤可明显提高肿瘤的疗效。采用温热化疗药经动脉灌注治疗肝脏肿瘤(介入性热化疗技术),临床初步应用表明,它可进一步提高肝脏肿瘤的治疗效果,近年在介入放射领域引起关注。

一、热化疗治疗肿瘤的生物基础

温热(hyperthermia)治疗是 20 多年前兴起的一种肿瘤治疗新方法,临床和动物实验证明,加热至 $41\sim 45^{\circ}\text{C}$ 并维持数十分钟,可引起生物大分子调变失去稳定性,导致代谢失调,代谢反应加快,造成 DNA 或 RNA 损伤并影响其修复,诱导凋亡等效应,对肿瘤细胞发挥有效的选择性杀伤和抑制作用。近来研究还表明,局部温热尚可提高免疫功能,但其机制目前尚未完全阐明。温热对肿瘤的杀伤之所以有选择性,是由于肿瘤组织血管、微循环结构特点等与正常组织不同,肿瘤细胞常处于低氧、低营养及低 pH 状态,而处于这种状态的恶性肿瘤细胞对温热的耐受性明显低于正常组织细胞,其对温热杀伤作用更为敏感。但由于目前临床上缺乏使肿瘤内的所有肿瘤细胞均升温到有效治疗温度的加温方法,单纯热疗常难以杀灭全部肿瘤细胞。临床上温热疗法多与化疗、放疗及介入等其它疗法联合应用^[1-4]。

温度升高不仅可破坏细胞膜的稳定性,使膜通透性增加,进而使化疗药在作用部位的浓度增加,反应速度加快,而且可阻碍化疗药所致 DNA 损伤的修复,增进癌细胞对化疗药物的敏感性^[5]。大量实验表明,在温度达到 39°C 以上时,许多化疗药物的细胞毒性会明显增强^[1,6,7]。由于加温可增强抗癌药物对癌细胞的渗透浓度并加速化学反应,一般认为温热与化疗同步应用为最佳治疗方案。

二、温热化疗药经动脉灌注的应用

目前临床上热疗时常用射频、微波、超声等加热,这些加热方法常有以下不足:①血流的降温效应不仅使癌灶受热不均匀,而且随着血液的流动,热量将带至全身,体温也随之上升,患者常不能耐受高温;②操作复杂,需要采取保护措施;③温热与化疗

难以同时进行;④不同部位常要求用不同的加温设备,缺乏可以通用的加温装置。致使热疗尤其是热化疗在临床上的广泛应用迄今仍受到限制^[8-11]。

利用超选择插管技术,将温热的化疗液体经肿瘤供养动脉灌注,可明显降低血流的降温效应,使肿瘤局部的热量和化疗药相对集中,提高它们协同作用效果。这对于以动脉供血为主的富血供肝脏肿瘤,效果会更加明显。如再结合化疗栓塞,则可进一步使肿瘤的血供减少,肿瘤内的 pH 值下降,增加肿瘤对热的敏感性,进而把温热、化疗和栓塞三者有机结合起来^[12,13]。目前不少学者将这一技术称为介入性热化疗(interventional thermochemotherapy)技术。初步动物实验和临床应用已表明,它可显著提高肝脏肿瘤的疗效。Harada 等^[14]用富血供 VX2 肿瘤动物模型作对比研究发现,采用 50°C 的生理盐水进行动脉灌注,肿瘤中央区域的温度可显著增加至 $(43\pm 0.5)^{\circ}\text{C}$,肿瘤外围区域及其临近正常组织的温度分别为 $(40.5\pm 0.4)^{\circ}\text{C}$ 、 $(39.2\pm 0.5)^{\circ}\text{C}$ 。2 周后治疗组病灶的缩小达 $(63\pm 35)\%$,而对照组病灶则增加至 $(171\pm 41)\%$ 。同时作者还发现,治疗组肿瘤的外围区域的坏死明显比对照组严重。其原因可能与肿瘤外围区域血供相对丰富,受热灌注影响明显有关。杨继金等^[15]对 35 例肝癌患者进行了肝动脉插管热化疗,并与同期 14 例普通介入治疗的肝癌患者比较,结果显示热化疗组的肿瘤生长率为 $(-10\pm 33.3)\%$,显著低于对照组的肿瘤生长率 $(36.4\pm 59)\%$ 。

在温热化疗灌注的过程中,患者常有一过性热感、疼痛、全身出汗及心率加快等热疗不良反应;发热、腹痛、胃肠道症状(如腹胀、心、呕吐)等化疗的不良反应。患者治疗后可出现轻至中度肝肾功能损害,白细胞、血小板和血红蛋白减少、胃和十二指肠溃疡等,上述不良反应经临床处理,都可在较短时间内消失^[1]。极少数患者可出现肝功能衰竭、弥漫性血管内凝血乃至死亡。这些不良反应在常规介入治疗,尤其是肝硬化与进展期肝癌的患者中也较易发生^[16],是否因合并温热而加重了这些不良反应,目前尚不明确。

三、常与温热并用的化疗药

大量离体和体内实验证明,加温可以提高不少化疗药物的疗效。其中包括常用于肝脏肿瘤治疗的药物如顺铂(CDDP)、丝裂霉素(MMC)、博来霉素(BLM)、阿霉素(ADM)、吡柔比星(THP)、榄香烯等^[6,17-19]。药物不同,与温热协同作用的机制也不一致。CDDP可插入DNA链中,与DNA链上的碱基交叉联接,在DNA分子内形成铂架桥,从而损害DNA复制功能使细胞死亡,温热可增强这种分子内架桥作用。有实验发现顺铂氨铂在温度达到37℃以上时,随着温度的升高,其杀伤癌细胞的能力也显著增加。MMC在组织中活化后,主要通过DNA链发生交叉联接,破坏DNA的结构,温热可促进MMC在细胞内的活化反应,增进其细胞毒性作用。BLM利用氧分子配对作用与DNA结合,引起细胞DNA断裂,但BLM引起的细胞损害一般可以修复,如加以温热则可阻碍这种修复功能。ADM主要是插入DNA碱基之间与氨糖呈静电结合,阻碍DNA的转录和复制功能,温热不仅可以改变细胞膜对这类药物的通透性,还可降低耐ADM细胞株耐药基因MDR1的表达水平^[4]。

温热对S期瘤细胞有较强的杀伤作用,对G₁期细胞也可造成一定的热损伤,CDDP对G₁期较有效,MMC对晚G₁期及早S期较敏感,而BLM主要作用于M期和G₂期,并对S-G边界及G₂期有延缓作用,ADM对细胞周期的各个阶段均有作用,因此恰当地选择化疗药与温热合用可增强对各期瘤细胞的杀伤效果。

四、灌注温度与时间

研究表明,在43~46.5℃时,随加温时间的延长,肿瘤细胞的存活率呈指数衰减。为便于医师总结临床经验及进行医疗处方,目前不少学者建议应用等效热剂量单位T₉₀、CEM 43℃CT₉₀等^[4,13]。T₉₀是指肿瘤测温点的全部数据中有90%的温度达到此温度的数值。在热疗过程中,测出每分钟的T₉₀并换算成相当43℃的时间(分钟),全部治疗过程中相当43℃的T₉₀累计分钟数即CEM 43℃CT₉₀。尽管当肿瘤局部温度达到39℃以上时,温热便会对不少化疗药物发挥增敏作用,但要发挥温热对癌细胞的直接杀伤作用,局部温度一般要在41℃以上并维持数十分钟。动物和人体实验已经表明,短时间50℃以下的温热液体灌注,不会对机体造成严重影响^[14,15,20]。为取得较好的疗效,杨继金等^[15]建议将通常介入用的化疗药再稀释2倍,药液量增至

400ml左右,加温至60℃后经动脉连续灌注10min左右。笔者的体外模拟实验表明,由于受环境温度差等因素的影响,即使采用相同温度的液体灌注,其从导管口流出的温度,也会因灌注速度不同而不同。将60℃的液体以10~40ml/min经临床常用导管(6F Cobra导管,长80cm,内径可通过0.038英吋导丝)灌注,液体从导管口流出时的温度界于44~49.5℃之间。临床应用时,应在不造成机体损害的前提下,依据肿瘤的血供及超选择插管情况,适当调整灌注温度和速度以努力满足热疗的条件,否则温热在局部只能起到对化疗药增敏作用,而难以发挥其对癌细胞的直接杀伤作用。

五、存在的问题与展望

由于不同的肝脏肿瘤,肿瘤的不同区域,血供存在较大的差异,经动脉热灌注,在肿瘤内获得的升温效果以及介入性热化疗的治疗效果也必然不同。但由于目前尚缺乏供临床方便应用的无创测温装置,对动脉热灌注的升温效果,单独热灌注能在何种程度上满足温热治疗的条件,以及是否所有肝脏肿瘤都适合经动脉温热化疗灌注治疗等许多问题都缺乏深入的认识^[3,6]。MRI的T₁值、弥散系数和水化学位移等对温度的变化和分布较为敏感,近来有人报道常规磁共振弥散成像对温度变化的敏感性可达0.5℃,空间分辨率可达1cm^[13]。期望无创测温技术的开发应用能为介入性热化疗的进一步开展提供客观依据。

尽管大量实验表明许多化疗药在温度升高时,抗肿瘤作用增强,但到目前为止,绝大多数实验都是针对单药进行的,多药合并温热条件的效果如何,目前尚缺乏深入的研究^[21]。加上并非所有的化疗药与温热合并都有增敏效果,不同的抗癌药的显效温度也有差别。因此,温热与药物联合应用的机制和方案设计相当复杂,要想在热化疗中做到温热化疗药匹配得当尚需进行大量的实验研究。

虽然正常肝脏温度较高,接近38℃,但要发挥温热直接抗肿瘤效应,局部温度一般要在41℃以上。如能应用热增敏剂,增加肿瘤对温热的敏感性,降低肿瘤对温热的敏感温度,无疑将为介入性热化疗的应用创造更好的条件。已有体内外实验证实^[4],普鲁卡因、利多卡因等可引起肿瘤细胞膜电荷的改变,起到热增敏的作用。Yang等^[22]的细胞实验表明,吐温80可降低温热杀伤BGC-823细胞的临界温度2℃左右,吐温80与温热有明显的协同效应。但其能否在临床介入性热化疗中发挥良好的

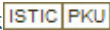
作用,尚需动物和临床实验证实。

尽管目前肿瘤的热化疗,已在临床得到相当广泛的应用并显示出良好的效果,但真正用科学的方法深入广泛地研究肿瘤热疗只有 20 多年的时间。对温热化疗药动脉灌注治疗肝脏肿瘤的研究,迄今为止,所进行的还主要是临床上是否有效、是否安全的观察。对温热化疗栓塞在临床怎样联合协同作用最佳,不良反应究竟如何等,都有待于在一定的生物学实验指导下制定治疗方案,并严格选择病例做进一步前瞻性的随机临床研究。随着温热与化疗药、栓塞剂间相互影响、协同作用的机制不断被阐明,以及无创测温方法(如 MRI、US 等)、新型化疗药物及热敏剂的进一步开发应用,无疑将为温热化疗药经动脉灌注治疗肝脏肿瘤在临床的应用创造更好的条件。

参 考 文 献

- 1 Dahl O, Dalene R, Schem BC, et al. Status of clinical hyperthermia. *Acta Oncol*, 1999, 38 : 863-873.
- 2 Sakaguchi Y, Stephens LC, Makino M, et al. Apoptosis in tumors and normal tissues induced by whole body hyperthermia in rats. *Cancer Res*, 1995, 55 : 5450-5464.
- 3 Bertone V, Barni S, Silvotti MG, et al. Hyperthermia effects on the human metastatic liver : a TEM study. *Anticancer Research*, 1997, 17 : 4713-4716.
- 4 林世寅,李瑞英,毛慧生,等.现代肿瘤热疗学原理、方法与临床.北京:学苑出版社,1997.12-77.
- 5 Kobayashi N, Ishii M, Ueno Y, et al. Co-expression of Bcl-2 protein and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinomas treated by chemoembolization. *Liver*, 1999, 19 : 25-31.
- 6 Urano M, Kuroda M, Nishimura Y. For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures. *Int J Hyperthermia*, 1999, 15 : 79-107.
- 7 宋雪怡,范建中,徐云华,等.高热综合治疗原发性肝癌临床观察.中华理疗杂志,1994,17:33-34.
- 8 佐藤忠比古.热工ネルギー動注による温熱化学療法.癌と化学療法,1990,17:1763-1768.
- 9 Skinner MG, Iizuka MN, Kolios MC, et al. A theoretical comparison of energy sources-microwave, ultrasound and laser-for interstitial thermal therapy. *Phys Med Biol*, 1998, 43 : 3535-3547.
- 10 Burton MA, Kelleher DK, Codde JP, et al. Changes in hepatic blood flow during regional hyperthermia. *Int J Hyperthermia*, 1991, 7 : 271-277.
- 11 Fujita S, Tamazawa M, Kuroda K. Effects of blood perfusion rate on the optimization of RF-capacitive hyperthermia. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1998, 45 : 1182-1186.
- 12 Hirokawa K, Kageyama K, Nakajima T, et al. Effects of lactic acid in tumors on antitumour activity of hyperthermia. *Int J Hyperthermia*, 1997, 13 : 115-123.
- 13 Dewhirst MW, Prosnitz L, Thrall D, et al. Hyperthermic treatment of malignant diseases : current status and a view toward the future. *Semin Oncol*, 1997, 24 : 616-625.
- 14 Harada M, Yamashita Y, Hirai T, et al. Intravascular hyperthermia : experimental study of transcatheter treatment. *Acad Radiol*, 1995, 2 : 475-483.
- 15 杨继金,孔庆德,田建明,等.经肝动脉热化疗治疗肝癌的临床应用.中华消化杂志,1999,19:401-404.
- 16 Tellez C, Benson III AJB, Lyster MT, et al. Phase II trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature. *Cancer*, 1998, 82 : 1250-1259.
- 17 Hettinga JVE, Konings AWT, Kampinga HH. Reduction of cellular cisplatin resistance by hyperthermia - a review. *Int J Hyperthermia*, 1997, 13 : 439-457.
- 18 Takahadhi T, Mitsuhashi N, Sakurai H, et al. Thermal enhancement of pirarubicin (THP-adriamycin) by mild hyperthermia *in vitro*. *Int J Hyperthermia*, 1997, 13 : 317-324.
- 19 梁品,吴功侃,赵荣宇,等.榄香烯合并加温对 H22-F25/L 肝癌细胞体外抑制的实验研究.大连医科大学学报,1995,17:16-19.
- 20 Horikawa M, Nakajima Y, Kido K, et al. Simple method of hyperthermo-chemo-hypoxic isolated liver perfusion for hepatic metastases. *World J Surg*, 1994, 18 : 845-851.
- 21 Urano M, Kuroda M, Nishimura Y. For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures. *Int J Hyperthermia*, 1999, 15 : 79-107.
- 22 Yang HC, Yang YQ, Tao HH, et al. Biological effects of Tween-80 in combination with hyperthermia on human stomach cancer cell line BGC-823. *Chin J Cancer Res*, 1994, 6 : 252-258.

(收稿日期 2001-05-28)

作者: 樊树峰, 顾伟中, 叶强
作者单位: 200072, 上海, 同济大学附属铁路医院放射科
刊名: 介入放射学杂志 
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
年, 卷(期): 2002, 11(3)
被引用次数: 8次

参考文献(22条)

1. [Dahl O, Dalene R, Schem BC Status of clinical hyperthermia](#) 1999
2. [Sakaguchi Y, Stephens LC, Makino M Apoptosis in tumors and normal tissues induced by whole body hyperthermia in rats](#) 1995
3. [Bertone V, Barni S, Silvotti MG Hyperthermia effects on the human metastatic liver:a TEM study](#) 1997
4. 林世寅, 李瑞英, 毛慧生 [现代肿瘤热理学原理、方法与临床](#) 1997
5. [Kobayashi N, Ishii M, Ueno Y Co-expression of Bcl-2 protein and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinomas treated by chemoembolization](#) 1999
6. [Urano M, Kuroda M, Nishimura Y For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures](#) 1999
7. 宋雪怡, 范建中, 徐云华 [高热综合治疗原发性肝癌临床观察](#) 1994(01)
8. 佐藤忠比 [热工ネルギー-动注による温热化学療法](#) 1990
9. [Skinner MG, Iizuka MN, Kolios MC A theoretical comparison of energy sources-microwave ultrasound and laser-for interstitial thermal therapy](#) 1998
10. [Burton MA, Kelleher DK, Codde JP Changes in hepatic blood flow during regional hyperthermia](#) 1991
11. [Fujita S, Tamazawa M, Kuroda K Effects of blood perfusion rate on the optimization of RF-capacitive hyperthermia](#) 1998
12. [Hirokawa K, Kageyama K, Nakajima T Effects of lactic acid in tumors on antitumour activity of hyperthermia](#) 1997
13. [Dewhirst MW, Prosnitz L, Thrall D Hyperthermic treatment of malignant diseases:current status and a view toward the future](#) 1997
14. [Harada M, Yamashita Y, Hirai T Intravascular hyperthermia:experimental study of transcathereter treatment](#) 1995
15. 杨继金, 孔庆德, 田建明 [经肝动脉热化疗治疗肝癌的临床应用](#) 1999
16. [Tellez C, Benson III AJB, Lyster MT Phase II trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature](#) 1998
17. [Hettinga JVE, Konings AWT, Kampinga HH Reduction of cellular cisplatin resistance by hyperthermia-a review](#) 1997
18. [Takahadhi T, Mitsuhashi N, Sakurai H Thermal enhancement of pirarubicin \(THP-adriamycin\) by mild hyperthermia in vitro](#) 1997(13)
19. 梁品, 吴功侃, 赵荣宇 [榄香烯合并加温对H22-F25/L肝癌细胞体外抑制的实验研究](#) 1995
20. [Horikawa M, Nakajima Y, Kido K Simple method of hyperthermo-chemo-hypoxic isolated liver perfusion for hepatic metastases](#) 1994

21. [Urano M, Kuroda M, Nishimura Y](#) [For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures](#) 1999
22. [Yang HC, Yang YQ, Tao HH](#) [Biological effects of Tween-80 in combination with hyperthermia on human stomach cancer cell line BGC-823](#) 1994

引证文献(8条)

1. [钱叶强, 高斌](#) [经肝动脉热化疗治疗肝癌的进展](#)[期刊论文]-[影像诊断与介入放射学](#) 2009(2)
2. [独建库, 李冠海, 刘献茹](#) [加热超液化碘油栓塞治疗肝癌的疗效观察](#)[期刊论文]-[临床军医杂志](#) 2009(1)
3. [黎海亮, 胡鸿涛](#) [肝癌的非手术治疗进展](#)[期刊论文]-[河南医学研究](#) 2008(3)
4. [王煊, 陈小飞, 董伟华](#) [经肝动脉热化疗及热碘油栓塞治疗原发性肝癌](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2007(6)
5. [王军, 张绪敬, 李东民, 田凌燕, 杨恩娟](#) [介入热灌注化疗栓塞治疗肝脏恶性肿瘤疗效分析](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2006(7)
6. [樊树峰, 李政, 顾伟中, 汝复明](#) [经动脉导管热灌注体外模拟实验](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2006(2)
7. [张家兴, 樊树峰, 郑家平, 叶强, 汝复明, 奚顺法, 童乾纲, 顾伟中](#) [肝癌的介入性热化疗:最佳灌注温度的探讨](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2004(5)
8. [龙威, 葛成伟, 高瑞农, 李艳波](#) [小剂量药物热化疗栓塞治疗中晚期肝癌的疗效观察](#)[期刊论文]-[医学影像学杂志](#) 2003(7)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200203029.aspx

授权使用: qkahy(qkahy), 授权号: 9476e5f4-4a88-4265-987d-9e380162e2fa

下载时间: 2010年11月24日