

· 实验研究 ·

# 肝癌的介入性热化疗 :最佳灌注温度的探讨

张家兴 樊树峰 郑家平 叶强 汝复明 奚顺法 董乾纲 顾伟中

【摘要】 目的 探讨肝癌经肝动脉行介入性热化疗的最佳灌注温度。方法 实验猪 8 头 ,按不同灌注温度随机分为 4 组 ,每组 2 头 ,分别灌注 45、50、55 和 60 °C(导管流出温度)的生理盐水。术后 14 d 将实验猪处死 ,取出肝脏进行病理检查。同时观察热灌注前后肝、肾功能、凝血功能和一般情况的变化。评价热灌注的适宜温度。临床上选取肝癌 35 例 ,采用温热灌注化疗栓塞治疗。将 80 cm 5F 导管超选至肿瘤的供血动脉内 ,先灌注 60 ~ 65 °C ,导管流出温度(  $47.55 \pm 0.44$  )°C ,化疗药液。再用 60 ~ 65 °C 化疗药碘油乳剂栓塞。定期随访 ,评价其疗效和不良反应。结果 实验猪肝动脉热灌注显示 ,出导管温度 > 50 °C 热灌注导致肝功能明显受损 ,并伴有不同程度的发热和食欲下降、精神萎靡等不良反应 ;其中 60 °C 组 ,热灌注区见大片状热凝固坏死 ,55 °C 组热灌注区可见点灶、斑片状的热凝固坏死。≤ 50 °C 对肝功能和机体影响不明显 ,热灌注区未见明显异常的病理改变。临床上以(  $47.55 \pm 0.44$  )°C 进行介入性热化疗治疗肝癌 ,近期随访肿瘤的生长率为  $-(0.35 \pm 0.32)$  ,有效率( PR + CR )为 79.2% ,0.5、1 和 1.5 年生存率分别为 100%( 35 例 )、80%( 28 例 )和 60%( 21 例 )。不良反应与文献报道的常规介入相似。结论 45 ~ 50 °C(导管口流出的温度)介入性热化疗治疗肝癌安全 ,有效 ,且对正常肝组织影响较小。

【关键词】 肝癌 ;动脉内 ;介入性热化疗 ;实验 ;温度

## Evaluation of the optimal temperature for interventional thermochemotherapy treatment of hepatic carcinoma

ZHANG Jia-xing , FAN Shu-feng , ZHENG Jia-ping , et al. Department of Interventional Radiology , The Affiliated Railway Hospital of Tongji University , Shanghai 200072 , China

【Abstract】 **Objective** To explore a safe and effective hyperthermia interventional therapy temperature for hepatic carcinoma. **Methods** Eight swines were divided into four groups according to trans-arterial hyperthermic perfusion temperature , 45 °C , 50 °C , 55 °C , and 60 °C ( catheter flowing temperature ) groups. The hepatic and renal functions and blood coagulation function were examined before and after the procedur and then all swines were sacrificed and the livers were pathologically analysed simultaneously with the evaluation of the safe hyperthermic temperature 35 hepatic carcinomas were carried out under this interventional hyperthermochemotherapy via the arterial catheter ( 80 cm , 5F ) placed into the tumoral artery with the perfusion agents warmed to 60 ~ 65 °C ( catheter flowing temperature was  $47.55 \pm 0.44$  °C ). **Results** The hyperthermic coagulation necrosis , hepatic dysfunction level and fever were found after 55 °C and 60 °C hyperthermic perfusion while those of 45 °C and 50 °C groups basically remained normal. The tumor growth rate and total efficacy rate were  $-(0.35 \pm 0.32)$  and 79.2% , respectively , and 0.5 , 1 , 1.5 year survival rates were 100% , 80% , 60% respectively after follow-up. The adverse effects of the interventional hyperthermochemotherapy was similar to the routine TACE. **Conclusions** 45 °C and 50 °C ( catheter flowing temperature ) hyperthermochemotherapy for hepatic carcinoma is safe and effective.

【Key words】 Hepatic carcinoma ; Intra-artery ; Interventional hyperthermochemotherapy ; Experiment ; Temperature

温热与介入性化疗结合 ,可构成治疗肿瘤的介入性热化疗( interventional thermochemotherapy )技术。因温热与介入性化疗作用协同互补 ,从而提高肿瘤疗效。但目前尚缺乏对介入性热化疗安全而最佳灌

注温度的系统研究。本研究通过动物实验和临床应用研究 ,初步探讨肝癌介入性热化疗的最佳温度。

## 材料、方法和结果

### 一、动物实验

(一) 实验器材和动物 HGC-3000 型介入热疗机(珠海市和佳医疗设备有限公司生产)通过微机设置可控制热灌注温度、热灌注流率 ,并利用实时监测

导管温度来调节加温温度。杜梅实验猪 8 头(上海宝牧实验动物养殖场提供),体重 25 ~ 35 kg,月龄 80 ~ 100 d。80 cm 长、5F 导管( Cook 公司)。麻醉药品包括 3% 戊巴比妥钠、地西洋和 2% 利多卡因等。

(二) 实验方法 实验猪采用腹腔内全麻( 3% 戊巴比妥, 1 ml/kg ),固定在 DSA 手术台上,双侧腹股沟区消毒、铺单。分离并暴露股动脉,细针穿刺,在导丝的引导下将 80 cm 长 5F 导管选择性插至靶动脉,连接介入热疗机进行肝动脉热灌注。实验猪随机分 4 组,每组 2 头,分别灌注加热至( 导管流出温度 )45、50、55 和 60℃的生理盐水,流率 1 ml/s,维持 10 min。

术前 1 h 和术后 3、7 和 14 d 检测肝肾功能和凝血功能。观察实验猪术后体温、精神状态、食欲等一般情况。热灌注术后 14 d 将实验猪全部处死,取出肝脏进行病理检查。

(三) 实验结果

1. 肝、肾功能和凝血功能。50、55 和 60℃组介入性热灌注后:① 肝功能变化:AST 于灌注后 72 h 升高并达到高峰,7 d 逐渐下降,14 d 50℃组恢复正常,55 和 60℃组尚未降至正常水平;AKP 于灌注后 72 h 升高,7 d 全部恢复正常; $\gamma$ -GT 60℃组 72 h 升高,2 周末恢复正常,50 和 55℃热灌注前后无明显改变,肝功能中 ALT、TB、DB、ALB 无明显变化。② 肾功能变化:治疗前后 BUN、Cr、UA 无显著性变化。③ 凝血功能变化:治疗前后 PT 无显著性变化。45℃组热灌注后肝肾功能和凝血功能均无显著变化。

2. 病理结果。60℃组肝脏热灌注区肉眼见大片热凝固性坏死,病灶局限在热灌注区,与正常肝组织分界清楚,病灶可分为 3 个带,由内向外分别为黄色干酪样带、暗红色带、灰白色带,镜检分别代表凝固性坏死带、炎性充血带和纤维化带。55℃组热灌注区可见点灶状和斑片状的热凝固坏死和肝组织纤维化改变。45 和 50℃组肝脏热灌注区未见明显异常的病理改变。

3. 不良反应。55 和 60℃组热灌注术后 8 ~ 72 h 均有不同程度发热( 38.7 ~ 39.2℃),同时伴有食欲下降、精神萎靡等不良反应。96 h 恢复正常。45 和 50℃组体温和一般状况均正常。

二、临床应用

(一) 病例资料与治疗方法 肝癌 35 例,年龄 37 ~ 76 岁,平均( 57 ± 12 )岁,男 30 例,女 5 例。Karnofsky 评分均  $\geq$  60 分。无介入治疗的禁忌证。

根据动物实验结果,我们均采用 45 ~ 50℃导管流出温度进行温热化疗栓塞治疗。

目前临床上 TACE 治疗肝癌常选用 80 cm 5F 导管,为此,本组肝癌介入性热疗前对前述导管进行体外模拟测温实验。具体方法:将导管置于 37℃恒温水槽内( DKB-600A 型电热恒温水槽,上海森信实验仪器公司,温度波动  $\leq \pm 0.1^\circ\text{C}$  )模拟体内温度,经导管以 10 ~ 40 ml/min 流率灌注加热至 55 ~ 68℃( 采用水浴锅加热,上海医疗器械五厂生产单列双孔 CR 型,温度波动  $\leq \pm 0.1^\circ\text{C}$  )的生理盐水,用测温仪( JM222 型便携式数字测温仪,天津立文电子有限公司,温度波动  $\leq \pm 0.1^\circ\text{C}$  )测得导管流出温度( 表 1 )。结果表明,对用 80 cm 5F 导管以 20 ~ 40 ml/min 的流率灌注 60 ~ 65℃的液体时,从导管口流出的温度均数为( 47.6 ± 0.4 )℃,其 95% 可信区间为 44.6 ~ 48.5℃,符合本组研究的要求。

表 1 不同温度、流率经 80 cm 长 5F 导管体外模拟灌注导管流出温度检测结果

流率( ml/min )	55℃	60℃	65℃	68℃
10	38.2	40.3	41.8	45.2
20	40.1	44.9	47.1	49.9
30	42.1	46.4	47.63	50.9
40	44.4	48.6	50.7	53.7

介入性热化疗术采用 Seldinger 技术股动脉穿刺,引入导丝和导管。将导管超选至肿瘤的供血动脉内,先灌注 60 ~ 65℃化疗药液 400 ~ 500 ml,灌注流率为 20 ~ 40ml/min,时间为 15 ~ 30min。再用 60 ~ 65℃化疗药碘油乳剂栓塞。所用化疗药包括:顺铂 60 ~ 100 mg 或卡铂 200 ~ 600 mg、丝裂霉素 C 10 ~ 20 mg、吡喃阿霉素 20 ~ 40 mg、榄香烯 200 ~ 400 ml。每次选用其中 2 ~ 4 种联合应用。化疗药碘油乳剂由所选化疗药中的 1 或 2 种粉剂的半量加入碘油 3 ~ 20 ml 配制而成。治疗后按介入治疗术后常规处理。定期随访,观察评价其疗效和各种不良反应。

(二) 治疗结果 随访肿瘤的生长率为 - ( 0.35 ± 0.32 ),有效率为( PR + CR )79.2%,0.5、1 和 1.5 年生存率分别为 100%( 35 例 )、80%( 28 例 )和 60%( 21 例 )。其中有 2 例患者治疗后 1 个月 CT 复查显示脂肪肝出现,2 例在第 2 次治疗时,造影显示肿瘤邻近区域正常血管较治疗前分支减少且管腔不光滑。其他不良反应主要有右上腹部疼痛( 60% )、发热( 100% )、乏力( 100% )和恶心呕吐( 25.7% );白细胞、血小板减少等血液毒性和 ALT 升高等肝脏毒性;与文献报道的常规介入的不良反应相似。

## 讨 论

经动脉化疗灌注与栓塞是目前临床最有效的原发性肝癌非手术治疗方法之一。实验表明:在有效热疗温度范围内(41~45℃)维持数十分钟,温热便可直接抑制和杀伤肿瘤细胞;而且温热还能增进某些化疗药的细胞毒性,热化疗合用效果明显优于单纯热疗或化疗<sup>[1,2]</sup>。但肝癌为机体深部肿瘤,血供复杂,单纯依靠目前临床常用的体外加温技术,常难以达到理想温度使病灶得到彻底治疗。近年来,一些研究借助导管技术对肝癌采用温热化疗灌注和栓塞治疗,将温热和介入疗法结合起来,使肝癌介入治疗疗效得到不同程度的提高,但因深部脏器无创测温 and 控温技术不成熟,各家报道的灌注温度和方法存在较大差别,对温热在介入性热化疗中能发挥多大作用及如何最大限度地发挥其作用等问题,目前临床尚缺乏统一的认识<sup>[3,4]</sup>。

先前的研究表明,人肝能很好的耐受温热灌注,43℃的液体以 90 ml/min 的流率经肝动脉持续灌注 30 min 只产生轻微肝毒性,无全身毒性<sup>[1]</sup>。但人体血管和肝组织在一定时间内所能耐受的最高温度,文献迄今未见有确切报道,多数认为 50℃以下的液体灌注数十分钟不会造成严重的血管内膜损伤<sup>[3,8]</sup>。本组动物实验表明肝动脉灌注不超出 50℃液体,持续 10 min,对肝脏不会造成明显的不可逆性损伤。一旦灌注液温度超过 50℃,热灌注将会对正常肝组织造成程度不等的损伤,本组研究显示,55℃引起正常肝组织点灶状热凝固坏死,60℃可致靶区肝组织发生大片热凝固坏死。为保证安全,又能达到温热的有效治疗温度(41~45℃)或增进化疗药药效的温度(>39℃)<sup>[1,3]</sup>,考虑到灌注液出导管口后到达靶细胞过程中热量仍有不同程度的损失,因此可以认为,灌注液由导管口流入血管的温度以 45~50℃之间为好。

介入治疗要求化疗药液的灌注不宜过快,本实验体外模拟测温表明,如以 20~40 ml/min 的流率,经 80 cm 长 5F 导管灌注 66~65℃液体,液体从导管口流出温度的均数为(47.55±0.44)℃,结合动物实

验研究结果,本组临床应用研究采用了该温热治疗参数。本研究以 20~40 ml/min 的流率,经 80 cm 长 5F 导管灌注 60~65℃液体治疗肝癌 35 例,近期有效率和 1 年生存率分别达 79.2%、80%。本组病例没有严重的不良反应发生,但值得注意的是 2 例患者治疗后 1 个月,CT 复查发现脂肪肝,2 例复查时显示邻近肿瘤的正常组织灌注区血管分支较治疗前减少且管腔不光滑。提示温热灌注时必须注意控制灌注温度。可见介入性热化疗有望使肝癌介入治疗疗效进一步提高,而不增加不良反应。因此,介入性温热化疗栓塞治疗肝癌值得我们更深入地探讨研究。

需要指出的是:灌注时靶血管内血液的降温作用和患者的耐受性也是影响灌注效果的主要因素。临床应用时依据选择性插管情况及患者的反应,适当调整加热温度和流率,便可控制出导管口温度,在安全的前提下,尽可能发挥介入性热化疗过程中温热及热化疗的协同作用。

综上所述,热灌注时,控制导管流出的温度在 45~50℃之间,对正常肝组织不产生明显的损伤,临床上行介入性热化疗治疗肝癌疗效确切,且安全、微创。

## 参 考 文 献

- 1 樊树峰,顾伟中,叶强. 经动脉灌注温热化疗药治疗肝脏肿瘤. 介入放射学杂志, 2002, 11: 224-226.
- 2 Dahl O, Dalene R, Schem BC, et al. Status of clinical hyperthermia. Acta Oncologica, 1999, 38: 863-873.
- 3 张洪新,王执民,任炜,等. 介入性热化疗与介入性化疗治疗中晚期肝癌的疗效对比. 实用放射学杂志, 2003, 19: 339-342.
- 4 樊树峰,汝复明,童乾纲,等. 吐温 80 温热灌注化疗栓塞治疗原发性肝癌临床研究. 临床放射学杂志, 2003, 22: 1045-1049.
- 5 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.
- 6 张洪新,王执民,刘燕,等. 肝动脉介入性热疗对犬肝、肾功能的影响及其病理学基础. 实用放射学杂志, 2003, 19: 5-8.
- 7 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.
- 8 高建华,张迎光,彭志康,等. 经动脉超选择热化疗栓塞治疗肝癌的临床应用. 中国医学影像技术, 2003, 19: 454-456.

(收稿日期 2004-03-05)

# 肝癌的介入性热化疗:最佳灌注温度的探讨

作者: 张家兴, 樊树峰, 郑家平, 叶强, 汝复明, 奚顺法, 童乾纲, 顾伟中  
作者单位: 张家兴, 郑家平, 叶强, 汝复明, 奚顺法, 童乾纲, 顾伟中(200072, 上海同济大学附属第十人民医院介入科), 樊树峰(浙江省台州医院放射科)  
刊名: 介入放射学杂志 ISTIC PKU  
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY  
年, 卷(期): 2004, 13(5)  
被引用次数: 12次

## 参考文献(8条)

- 樊树峰, 顾伟中, 叶强 经动脉灌注温热化疗药治疗肝脏肿瘤[期刊论文]-介入放射学杂志 2002
- Dahl O, Dalene R, Schem BC Status of clinical hyperthermia 1999
- 张洪新, 王执民, 任炜 介入性热化疗与介入性化疗治疗中晚期肝癌的疗效对比[期刊论文]-实用放射学杂志 2003
- 樊树峰, 汝复明, 童乾纲 吐温80温灌注化疗栓塞治疗原发性肝癌临床研究[期刊论文]-临床放射学杂志 2003
- Horikawa M, Nakajima Y, Kido K Simple method of hyperthermo-chemo-hypoxic isolated liver perfusion for hepatic metastases 1994
- 张洪新, 王执民, 刘燕 肝动脉介入性热疗对犬肝、肾功能的影响及其病理学基础[期刊论文]-实用放射学杂志 2003
- 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
- 高建华, 张迎光, 彭志康 经动脉超选择热化疗栓塞治疗肝癌的临床应用[期刊论文]-中国医学影像技术 2003(01)

## 相似文献(10条)

- 期刊论文 陈燕浩, 李家平, 谭国胜, 殷云志, 向贤宏, 张树桐 肝癌合并动静脉瘘介入治疗方法探讨 -广东医学 2010, 31(10)  
目的: 探讨肝癌合并动静脉瘘的介入治疗方法。方法: 对677例已证实的肝癌患者先行DSA造影, 判断有无动静脉瘘, 再行肝动脉内化疗栓塞治疗。结果: 合并动静脉瘘者有94例, 其中肝动脉门脉瘘83例, 肝静脉瘘5例, 混合型6例, 所有动静脉瘘患者均行了1次或多次肝动脉内化疗(IAI)和(或)化疗栓塞治疗(TACE)。结论: 对于不同程度动静脉瘘, 使用栓塞剂阻断瘘口血流后TACE安全有效, 如无法封堵瘘口, 则仅行TAI。
- 期刊论文 张小华, 罗伟炎, 李舒刚, 罗雄辉, 刘文芳, 潘梅英, 赖建红, 罗元香, 黄惠梅 经导管动脉内灌注化疗栓塞术治疗中晚期肝癌13例 -赣南医学院学报2001, 21(4)  
目的: 分析经导管动脉内灌注化疗栓塞术(TACE)治疗中晚期肝癌的疗效。方法: 对13例中晚期肝癌患者施行了25次肝TACE术。在X光机的引导下, 将导管超选择性插入肝癌的肿瘤供血动脉, 经导管灌注甲氧氟尿嘧啶、5-氟尿嘧啶、卡铂(或顺铂)、丝裂霉素、阿霉素(或吡柔比星、表阿霉素)和碘化油乳剂后经导管注入。结果: 全部病人肝区疼痛减轻、消失, 12例食欲改善, 11例Karnofsky活动状态评分提高, 10例AFP下降, 11例瘤体缩小, 7例瘤体缩小大于50%。已死亡病例平均生存期10个月。随访病例平均随访时间6.5个月。结论: 经导管动脉内灌注化疗栓塞术治疗中晚期肝癌可以提高病人生活质量, 延长生存期。
- 期刊论文 陈玉堂, 邵国良, 郑家平, 夏启荣, 姚征, 练维生, CHEN Yu-tang, SHAO Guo-liang, ZHENG Jia-ping, Xia Qi-rong, YAO Zheng, LIAN Wei-sheng 肝动脉内导管留置碘油完全充填法治疗巨大肝癌 -介入放射学杂志 2008, 17(4)  
目的: 探讨巨大肝癌介入治疗的策略与方法及肝动脉内留置导管分次碘油栓塞的价值。方法: 16例巨大肝癌患者, 首次治疗采用肝动脉内留置导管分次碘油栓塞治疗, 共行40次介入治疗, 平均每例2.5次。观察患者介入术后肝功能损害及近期疗效。结果: 16例患者介入术后均未出现严重肝功能损害, 经护肝治疗后均能平稳恢复。3个月后肿瘤缩小达PR 9例, SD 7例, 无PD者。结论: 肝动脉内留置导管分次碘油栓塞治疗巨大肝癌不会造成严重肝损伤, 并使肝癌尽快得到完全栓塞, 有临床实用价值。
- 期刊论文 杨伟洪, 刘鹏程, 梁珊瑚, 言伟强, 杜端明, 邓乾华 MSCTA对肝癌经导管动脉内化疗栓塞插管操作的指导价值 -临床放射学杂志2009, 28(2)  
目的: 探讨多层螺旋CT血管成像(MSCTA)对肝癌经导管动脉内化疗栓塞(TACE)插管操作的指导价值。资料与方法: 对临床确诊的80例肝癌患者分别行MSCTA和数字减影血管造影(DSA)检查。对比分析: 肝癌供血血管的起源、走行、形态、变异以及寄生供血、腹腔动脉与腹主动脉的夹角; 比较MSCTA与DSA的符合情况, 分析MSCTA对TACE插管操作的指导价值。结果: MSCTA中最大密度投影(MIP)和容积再现技术(VRT)对肝癌规则性供血情况下二级肝动脉的显示率分别为97.5%、95%。MIP和VRT对三级肝动脉的显示率分别为96.25%、75%。MSCTA与DSA对二级肝动脉显示率差异无统计学意义(P>0.05), 对三级肝动脉的显示率, MIP与DSA图像差异无统计学意义(P>0.05), VRT与DSA差异有统计学意义(P<0.05)。MSCTA显示寄生动脉加支, 肝动脉变异18例; DSA显示寄生动脉24支, 显示肝动脉变异21例; MSCTA发现肝瘤寄生动脉和肝动脉解剖变异的阳性率分别为83.3%和85.7%。MSCTA和DSA在发现寄生动脉和肝动脉解剖变异概率上的差异无统计学意义(P>0.05)。MSCTA显示腹主动脉和腹腔干动脉在矢状面夹角狭窄4例, 横断面极度左偏3例; MSCTA显示情况与DSA吻合。结论: MSCTA与DSA比较具有高度的一致性; 它能全方位详尽清晰地显示肝动脉分支的起源、走行、形态; 检出肝癌变异供血动脉及肝外寄生供血动脉, 显示腹腔干动脉与腹主动脉的夹角, 对指导TACE术中插管操作具有重要价值。
- 期刊论文 刘文导, 常钢, 孟凡喆, 杨志刚, 刘添文 健脾活血中药在肝癌经导管动脉内化疗栓塞术围手术期的应用 -中医研究2006, 19(12)



本文从中医辨证、现代医学研究等方面进行论证,阐述健脾活血中药可防治肝癌TACE术后综合症、可抗肿瘤血管生成、提高术后患者免疫功能,说明健脾活血中药在肝癌TACE围手术期有着良好的应用价值,值得进行推广。

6. 期刊论文 [刘彦玲](#), [宋福京](#) [肝动脉导管化疗栓塞治疗肝癌的体会](#) -[长治医学院学报](#)2002, 16(4)

总结分析了自1992年8月~1998年2月采用选择性及超选择性,肝动脉导管灌注化疗和栓塞治疗肝癌共120例,其中原发性肝癌71例,肝转移癌48例,肝横纹肌肉瘤1例。体会到导管化疗+碘油栓塞治疗优于单纯导管化疗,导管化疗+碘油栓塞+明胶海绵栓塞优于导管化疗+碘油栓塞治疗。肝动脉栓塞治疗术后,患者体温升高在38.5℃以上持续1W左右远期效果好。中早期原发肝癌经导管化疗+栓塞治疗1W后行手术切除预后较好,使生存率明显提高。导管、导丝的使用决定超选择性插管是否顺利是个关键问题。

7. 期刊论文 [刘亚民](#), [吕良山](#), [房小红](#), [马清涌](#), [钟高宏](#), [孙刚庆](#) [老年人肝癌经导管动脉内单药化疗栓塞的临床研究](#) -

[中华老年医学杂志](#)2004, 23(12)

目的研究经导管动脉单药栓塞治疗65岁以上老年人原发性肝癌的疗效和毒性反应,并与化疗药物常规用法治疗的患者(对照组)比较,探讨适合老年人肝癌经动脉内化疗栓塞方案。方法治疗组44例中晚期肝癌患者,用表柔比星40 mg与碘化油配制成碘油-化疗药物乳化剂,经导管向肝癌供血动脉注入,后用明胶海绵颗粒栓塞该动脉;对照组42例中晚期肝癌患者给予常规用法化疗药物,丝裂霉素12 mg,5-氟尿嘧啶1.0 g分别加入60 ml生理盐水中经导管向肝癌供血动脉灌注后,再用治疗组方法予以化疗栓塞。结果治疗组与对照组有效率(完全缓解+部分缓解)分别为72.7%和73.8%(P>0.05)。治疗组1、2、3年生存率分别为77.3%、59.1%和36.4%,对照组分别为78.6%、64.3%和35.7%(P>0.05)。治疗组肝、胃肠、血液系统毒性分级标准均较对照组低。结论老年人肝癌经导管动脉化疗栓塞中,单药化疗栓塞毒性小,并可取得与常规用量化疗药物同样的疗效。

8. 期刊论文 [张金山](#), [李家开](#) [努力促进肝癌经导管动脉内化疗栓塞术的深入发展](#) -[中华放射学杂志](#)2001, 35(12)

随着肝癌早期诊断水平的不断提高及经导管动脉内化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)技术的逐渐成熟和日渐普及应用,肝癌患者的荷瘤生存期有了明显的延长,生活质量有了很大的改善。为了进一步提高TACE的疗效,促进介入治疗的深入发展,必须对我国目前开展TACE的现状有清醒的认识,抓住亟待解决的关键问题,将肝癌介入治疗的研究全面引向深入。

一、存在的问题

9. 期刊论文 [官彬](#), [GUAN Bin](#) [平阳霉素碘油乳剂动脉内栓塞治疗原发性大肝癌初探](#) -[检验医学与临床](#)2008, 5(13)

目的 回顾性评价平阳霉素碘油乳剂(PLE)经肝动脉化疗栓塞治疗原发性大肝癌的安全性、技术成功率及临床疗效,以期提高患者生活质量及生存率。方法 对20例原发性大肝癌患者实施超选择性肿瘤滋养动脉PLE栓塞治疗。随机抽取前期用丝裂霉素碘油乳剂(OLE)治疗的24例原发性大肝癌患者作为对照组,比较两组病例治疗后肿瘤大小、肿瘤血管的改变及生存率等变化。结果 研究组较对照组术后肿瘤缩小更明显( $\times 2=7.51, P<0.05$ ),甲胎蛋白水平下降显著( $\times 2=8.290, P<0.05$ )。研究组6、12、24、36个月生存率分别为95%(19/20)、70%(14/20)、30%(6/20)和20%(4/20),对照组6、12、24、36个月生存率分别为80%(19/24)、54%(13/24)、21%(5/24)和13%(3/24),两组生存率比较,差异有统计学意义。结论 PLE超选择性肿瘤滋养动脉栓塞治疗原发性大肝癌安全,治疗效果明显,其疗效明显优于MLE栓塞治疗。

10. 学位论文 [朱光宇](#) [经动脉脂质体联合转铁蛋白介导的p53基因治疗肝癌的实验研究](#) 2007

第一部分,目的:比较不同的兔VX2肝癌模型的建立方法,探讨股动脉插管技术的应用,为该模型的应用提供实验依据。

材料与方法:将24只实验兔随机分成3组,每组8只,分别用瘤细胞悬液直视下注射法、直视下瘤块注入后用明胶海绵封堵穿刺通道法及直视下瘤块注入后局部压迫法建立兔VX2肝癌模型,比较不同方法的成瘤结果,并对荷瘤兔进行影像学及组织病理学评价。对实验兔进行股动脉置鞘后的介入操作,探讨经股动脉插管的可行性。

结果:24只实验兔中死亡2只,存活兔经剖腹探查证实肝脏肿瘤种植成功20只(成功率90.9%,20/22);三组成瘤率分别为71.4%(5/7)、100%(7/7)、100%(8/8),前者成瘤多为多结节、分叶状,腹腔及全身转移多见,与后两者均有统计学差异,后两者成瘤多为孤立病灶且成瘤速度快,后两者成瘤状况无统计学差异,腹腔及远处转移少见。成瘤后的影像学及组织病理学亦证实前述结果。CT平扫肿瘤多呈等或低密度区,坏死部分呈更低密度,增强扫描动脉期表现为边缘环状强化;MRI示肿瘤实质部分T<sub>1</sub><T<sub>2</sub>WI呈低信号,T<sub>2</sub>>T<sub>1</sub>WI呈稍高信号;DWI呈明显高信号,境界清晰;坏死部分呈长T<sub>1</sub><T<sub>2</sub>、长T<sub>1</sub><T<sub>2</sub>信号。VX2肝癌的影像表现与其病理学变化具有很好的一致性。所有实验兔处死前均经股动脉直视下Seldinger法置入4F导管鞘后引入导管行血管造影获成功者20例(成功率90.9%,20/22)。

结论:直视下注入瘤块后局部压迫法操作简便、成瘤率高,所成肿瘤多为孤立病灶,转移少见,更适合建立兔VX2肝癌模型的实验要求。CT、MRI可很好地反映肿瘤生长及坏死等病理学变化,有利于荷瘤兔的监测和筛选。经股动脉置鞘后行介入操作方法可行,尤其适用于复杂的介入操作。

第二部分,目的:以兔VX2肝癌模型为对象,探讨经导管动脉内注入脂质体介导的p53基因治疗肝癌的可行性及基因的转染和表达情况。

材料与方法:取影像学显示成瘤直径3cm左右的兔VX2肝癌模型15只,随机分成3组,分别将pCMV-myc-p53质粒、阳离子脂质体LipofectAMINE以及pCMV-myc-p53和LipofectAMINE的复合物注入上述3组兔VX2肝癌模型的肿瘤供血动脉内,48小时后处死实验兔,提取肿瘤组织蛋白,用Western Blot及免疫组化法检测基因的转染及其表达情况;另取影像学显示成瘤直径3cm左右的兔VX2肝癌模型18只,随机分成6组,分别将0μg、7.5μg、10μg、15μg、20μg和30μg的p53基因与相应量的LipofectAMINE形成的复合物分别注入兔VX2肝癌模型的肿瘤供血动脉内,同法检测基因的转染及其表达情况。

结果:脂质体介导的p53基因经动脉途径成功转染了兔VX2肝癌模型的肿瘤组织并在肿瘤组织内进行表达,其转染效率明显高于单纯基因导入组,在一定范围内,转染效率与导入基因的量正相关。

结论:经动脉途径导入脂质体介导的p53基因治疗肝癌是可行且有效的,具有广阔的应用前景。

第三部分,目的:探讨经导管动脉内联合应用转铁蛋白对脂质体介导的p53基因治疗肝癌的转染效率及治疗效果的影响。

材料与方法:取影像学显示成瘤直径3cm左右的兔VX2肝癌模型24只,随机分成6组,分别将pCMV-myc-p53质粒、阳离子脂质体LipofectAMINE、转铁蛋白(Tf)、pCMV-myc-p53和LipofectAMINE的复合物、pCMV-myc-p53和LipofectAMINE及Tf的复合物注入上述6组兔VX2肝癌模型的肿瘤供血动脉内,48小时后处死实验兔,提取肿瘤组织蛋白,用Western Blot、免疫组化及免疫荧光检测基因的转染及其表达情况。取影像学显示成瘤直径3cm左右的兔VX2肝癌模型15只,随机分成5组,分别将0μg、100μg、200μg、300μg、400μg Tf与相应量的LipofectAMINE和pCMV-myc-p53形成的复合物混合后分别注入兔VX2肝癌模型的肿瘤供血动脉内,同法检测基因的转染及其表达。取影像学显示成瘤直径3cm左右的兔VX2肝癌模型24只,随机分成6组,分别将pCMV-myc-p53质粒、阳离子脂质体LipofectAMINE、转铁蛋白(Tf)、pCMV-myc-p53和LipofectAMINE的复合物、pCMV-myc-p53和LipofectAMINE及Tf的复合物注入上述6组兔VX2肝癌模型的肿瘤供血动脉内,对各组实验兔的肝肾功能进行术前、术后比较,对肿瘤体积进行影像学比较并观察其生存时间。

结果:联合应用Tf及脂质体介导的p53基因经动脉途径成功转染了兔VX2肝癌模型的肿瘤组织并进行表达,其转染效率明显高于无Tf组,在一定范围内,转染效率与Tf的量呈正相关。应用Tf及脂质体对实验兔肝肾功能无影响,应用Tf组实验兔肿瘤体积明显小于同期无Tf组,其生存期亦长于后者。

结论:经动脉途径联合应用转铁蛋白可明显提高脂质体介导的p53基因的转染效率,可提高p53基因的治疗效果且是安全的,在肝癌的基因治疗上有广阔的应用前景。

[引证文献\(12条\)](#)

1. [钱军文](#) [介入热化疗对非小细胞肺癌患者淋巴细胞免疫功能的影响](#) [期刊论文] -[放射免疫学杂志](#) 2010(2)

2. [陈永富](#), [商健彪](#), [杨振华](#), [任医民](#), [田秀荣](#) [肝动脉介入热化疗治疗转移性肝肿瘤的临床应用](#) [期刊论文] -[肿瘤](#)

2009(9)

3. [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)

4. [马静](#), [赵新建](#) [肝动脉热化疗栓塞治疗中晚期肝癌的研究现状](#) [期刊论文] -[农垦医学](#) 2008(6)

5. [赵年](#), [夏进东](#), [李春华](#), [李云珍](#), [李德秀](#) [介入性热化疗栓塞治疗结肠癌肝转移](#) [期刊论文] - [邵阳医学院学报](#) 2008 (4)
6. [王徽](#), [张北光](#), [金刚](#), [王纯](#), [王阳](#) [介入热化疗对肝癌患者淋巴细胞免疫功能的影响](#) [期刊论文] - [肿瘤](#) 2007 (11)
7. [范荣](#), [岳玲](#) [热碘油经微导管栓塞技术在肝癌介入治疗中的应用](#) [期刊论文] - [实用医学影像杂志](#) 2007 (5)
8. [王执民](#), [曹玮](#) [介入性热化疗治疗肝癌的研究现状](#) [期刊论文] - [中国微创外科杂志](#) 2007 (7)
9. [范荣](#), [岳玲](#) [热碘油经微导管栓塞技术在肝癌介入治疗中的应用](#) [期刊论文] - [中国医师进修杂志](#) 2007 (15)
10. [王岩](#), [王志铭](#) [肝癌介入性热化疗的研究进展](#) [期刊论文] - [中国介入影像与治疗学](#) 2006 (4)
11. [刘彪](#), [陈翰高](#) [肝癌介入性热化疗的研究进展](#) [期刊论文] - [医学文选](#) 2006 (1)
12. [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)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_jrfsxzz200405023.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200405023.aspx)

授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: aa661968-cedb-4cc9-a66e-9e2b00d259cf

下载时间: 2010年11月11日