

·非血管介入 Non vascular intervention·

肝动脉化疗栓塞序贯冷循环射频消融治疗
原发性肝癌的体会

朱 军, 曹跃勇, 赵少勇, 李登科, 戴信祖, 王弟珍

【摘要】 目的 评价肝动脉化疗栓塞术(TACE)联合冷循环射频消融术(RFA)治疗原发性肝癌的临床价值。方法 65 例原发性肝癌分为单纯 TACE 治疗组 31 例, TACE 联合冷循环射频消融术治疗组(TACE + RFA 组)34 例。治疗后通过 DSA、CT、超声检查及血清甲胎蛋白(AFP)测定评价。结果 单纯 TACE 组的肿瘤完全坏死率、复发率、1 年生存率分别为 16.1%、48.4%、48.4%, TACE + RFA 联合组分别为 47.1%、17.7%、79.4%, 两组比较有极显著统计学差异($P < 0.01$); 单纯 TACE 组的肿瘤缩小率、AFP 下降率分别为 22.6%、19.4%, TACE + RFA 联合组分别为 32.4%、44.1%, 两组比较差异有显著性($P < 0.05$)。结论 TACE + RFA 较单纯 TACE 治疗中晚期肝癌效果好, 是治疗中晚期肝癌的一种有效方法, 值得提倡。

【关键词】 肿瘤; 肝细胞; 碘油; 射频消融; 冷循环

Combination of transcatheter arterial chemoembolization and cool-tip radiofrequency ablation in treating primary hepatocellular carcinoma ZHU Jun, CAO Yue-yong, ZHAO Shao-yong, LI Deng-ke, DAI Xin-zu, WANG Di-zhen. Department of Radiology, The No. 2 People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the clinical efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with cool-tip radiofrequency ablation (RFA) in treating moderate and primary hepatocellular carcinomas. **Methods** 65 cases of primary hepatocellular carcinoma were divided into two groups. 31 cases were treated with TACE (group A). 34 cases were treated with TACE and RFA (group B), including 35 tumors of these cases treated with cool-tip RFA. The evaluation of the therapeutic effects was carried out through DSA, CT, B-ultrasound and AFP. **Results** The complete necrosis rate of tumor, the recurrence rate, and one-year survival rate were 16.1%, 48.4%, 48.4% in group A, and 47.1%, 17.7%, 79.4% in groups B respectively. There were significant statistical differences between the two groups ($P < 0.01$). The rates of reduction in tumor diameter and the decline in serum AFP level in group A were 22.6%, 19.4%, while those of group B were 32.4%, 44.1%, respectively; with significant differences between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusions** The therapeutic effects of TACE combined with cool-tip RFA show better results than that of TACE alone in treating the moderate and advanced stage primary hepatocellular carcinoma with effective and reliable results, worthy to be recommended. (J Intervent Radiol, 2005, 14: 603-605)

【Key words】 Carcinoma; Hepatocellular; Lipiodol; Radiofrequency; Cool-tip

随着介入医学的发展,原发性肝癌的治疗取得了很大的突破,其中肝动脉化疗栓塞术(TACE)已成为治疗中晚期肝癌的主要手段,而射频消融术在小肝癌治疗中也取得显著疗效。针对两者在肝癌治疗中不同作用和特点,我们将肝动脉化疗栓塞术与冷循环射频消融术结合起来,进行肝癌的序贯联合治

疗,并观察疗效。

材料和方法

一、一般资料

原发性肝癌 65 例,均经影像学检查、血清甲胎蛋白(AFP)测定及(或)病理穿刺活检确诊。Child 分级^[1], A 级 44 例, B 级 21 例。术前常规检测肝、肾功能、凝血机制及 AFP 和 GEA 等肿瘤标记物。所有病例均无远处转移。单纯 TACE 组 31 例,男 20 例,女 11 例,年龄 31 ~ 64 岁,中位年龄 49 岁,瘤体最大直

作者单位: 644000 四川宜宾市第二人民医院放射科(朱 军、曹跃勇、李登科、戴信祖、王弟珍); 普外科(赵少勇)

通讯作者: 朱 军

径 3.5 ~ 15.0 cm, 中位数为 10.5 cm, AFP 阳性 25 例, 合并肝硬化 13 例。TACE 联合冷循环射频消融治疗(RFA)组 34 例, 男 25 例, 女 9 例, 年龄 27 ~ 68 岁, 中位年龄 51 岁, 瘤体最大直径 3.0 ~ 16.0 cm, 中位数为 8.8 cm, 瘤体数 39 个, AFP 阳性 35 例, 合并肝硬化 19 例, 合并高血压和糖尿病 14 例。冷循环射频消融治疗 1 次癌结节 35 个, 治疗 2 次 30 个, 治疗 3 次 29 个。

二、方法

一、TACE

采用改良 Seldinger 技术经股动脉穿刺插管, 选择性进入肝固有动脉行 DSA 检查, 与 CT 比较肿块大小、位置及病变范围有无差异, 如有差异, 进一步寻找肝肿瘤其他供血。然后依次在肿瘤供血动脉内灌注化疗药物顺铂 40 ~ 80 mg、丝裂霉素 12 ~ 18 mg、吡柔比星 40 ~ 70 mg。再依据肝功能情况及影像学肿瘤体积大小, 尽可能充分灌注化疗药物超液态碘油乳化剂栓塞, 必要时行明胶海绵颗粒栓塞小分支。检查设备使用德国 SIEMENS ARCOSKOP 全数字化悬吊 C 型臂 DSA 系统、美国 MARK V 型高压注射器。治疗间隔一般为 6 周, 由随访的临床及影像学资料决定下次治疗时间。

二、RFA

手术使用美国 Radionics 公司生产的冷循环超能射频消融肿瘤治疗系统。术前根据 CT 及 B 超综合分析确定穿刺点和穿刺方向, 根据肿瘤大小选择穿刺针。穿刺遵循从头侧到足侧, 由深到浅, 多点穿刺时相邻消融区叠加 50% 的原则。在超声引导下将冷循环电极针插入瘤内, 依次启动冷循环泵和射频发生器, 消融治疗过程注意监测组织温度或阻抗。消融治疗时间取决于瘤体大小, 一般病灶范围越大治疗时间应越长, 并根据病灶大小形态行集束针多点叠加治疗。治疗范围应超出瘤体边缘至少 1 cm 以上。TACE 联合 RFA 组的治疗间期为 4 ~ 5 周。

三、随访、疗效评价及统计学分析

射频消融治疗后 3 ~ 7 d 行超声检查, 3 ~ 4 周行 CT 检查随访; TACE 后 6 周行超声、CT 及 DSA 复查。治疗效果根据病灶的影像学变化结合临床判断。影像学指标从病灶的碘油沉积、血供、大小、组织坏死情况、肝外或肝内有无转移等方面进行疗效评估。检测治疗前及术后 2 ~ 4 周的 AFP 变化及肝功能指标, 以此为依据判断治疗效果。所有病例长期随访观察生存情况及并发症。数据分析采用 PENS 3.1 统计学软件包进行 χ^2 检验, $P < 0.05$, 提示有统计

学差异。

结 果

一、单纯 TACE 组与联合治疗组的影像学比较 (见表 1)

表 1 单纯 TACE 组与联合治疗组的影像学比较

观察项目	单纯 TACE 组 (比率%)	联合治疗组 (比率%)
肿瘤大小变化		
缩小 $\geq 50\%$	22.6	32.4
缩小 $< 50\%$	29.0	44.1
无变化	19.4	17.7
增大	29.0	5.9
肿瘤坏死程度		
完全坏死*	16.1	47.1
坏死 $\geq 50\%$	29.0	29.4
坏死 $< 50\%$	54.8	23.5
转移或复发**	48.4	17.7

* χ^2 检验, $P = 0.0077$; ** χ^2 检验, $P = 0.0081$;

(一)从瘤体大小变化进行比较 通过复查 CT 及 B 超的肿块测值大小计算肿块体积、体积缩小率或增大率。两组总缩小率比较, χ^2 检验, $P = 0.0363$

(二)从瘤体的组织坏死程度进行比较 坏死率为坏死面积(肿瘤坏死最大切面径线乘积)占肿瘤面积(肿瘤最大径线乘积)的比例^[2]。坏死区以 CT 平扫 + 增强所见为标准, 通过肿瘤有无强化及强化范围来判断坏死程度。两组完全坏死率比较, χ^2 检验, $P = 0.0077$ 。

(三)比较肿瘤有无远处转移或复发 两组复发率比较, χ^2 检验, $P = 0.0081$ 。

二、单纯 TACE 组与联合治疗组的检验指标比较 (见表 2)

表 2 单纯 TACE 组与联合治疗组的检验指标比较

观察项目	单纯 TACE 组 (比率%)	联合治疗组 (比率%)
甲胎蛋白		
下降*	19.4	44.1
无变化	80.7	55.9
肝功能		
好转	19.4	23.5
恶化	25.8	32.4
无变化	54.8	44.1

* χ^2 检验, $P = 0.0330$;

血清甲胎蛋白(AFP)治疗前后比较 两组 AFP 下降率比较, χ^2 检验, $P = 0.0330$;

两组肝功能治疗前后均未见明显好转, 部分甚至趋于出现肝功能衰竭的征象; TACE 术后约 80% 患者出现栓塞术后综合征, 联合治疗组 RFA 治疗后 61.8% (21/34) 患者出现转氨酶升高, 10~15 d 后渐恢复正常或降至术前水平, 3 例出现胆汁漏, 4 例出现黄疸, 均经保守治疗后好转。

三、单纯 TACE 组与联合治疗组的临床疗效及生存期比较(见表 3)

表 3 单纯 TACE 组与联合治疗组的临床疗效及生存期比较

观察项目	单纯 TACE 组 (比率%)	联合治疗组 (比率%)
疗效		
显效 [*]	19.4	32.4
部分显效	29.0	41.2
无效	51.6	26.5
半年	90.3	100.0
生存期		
1 年 ^{**}	48.4	79.4
2 年	9.7	14.7

* χ^2 检验, $P = 0.02337$; ** χ^2 检验, $P = 0.0090$;

(一)临床疗效观察 根据病灶影像学变化结合临床指标, 从显效、部分显效、无效等方面综合判断。两组从显效率进行比较, 行 χ^2 检验, $P = 0.2337$, 无统计学差异($P > 0.05$);

(二)生存期观察 TACE 组的半年、1 年及 2 年生存率分别为 90.3%、48.4%、9.7%, 联合治疗组分别为 100.0%、79.4%、14.7%。两组 1 年生存率比较, 行 χ^2 检验, $P = 0.0090$, 有极显著统计学差异。

讨 论

TACE 治疗肝癌的不足在于治疗后组织学仅有 20%~50% 的病例肿瘤呈完全坏死^[3], 肿瘤彻底坏死率较低。文献认为^[1,4], 其原因可能与碘油不完全沉积、侧支循环及多支血管供血有关。而碘化油的沉积好坏直接影响着肿瘤的坏死。这就要求我们理论上必须尽可能的找到并栓塞肿瘤的所有供血动脉, 尽量避免侧支动脉供血建立。然而, 实际操作中很难达到。

RFA 是近年来逐渐开展的一种肝肿瘤治疗方法, 它的特点是微创、易操作、并发症相对少、对肝功能影响小。治疗原理是通过高频电流使组织离子随电流方向变化产生震动, 致使电极周围组织离子相

互摩擦产生热量, 随着局部温度逐渐升高, 使肿瘤细胞变性、坏死、脱水、碳化, 起到治疗肿瘤的目的^[5]。冷循环射频消融技术进一步提高了传统射频消融的治疗范围, 可使肿瘤凝固性坏死直径达到 5.0 cm。RFA 的不足是: ①治疗范围受限。5 cm 以下的结节状及小癌型肝癌治疗效果相对较好; ②治疗位置受限。近膈面、肝脏面及邻近大血管、腹腔脏器的肿瘤病灶为避免损伤正常组织器官, 难以做到充分消融, 进而影响彻底坏死; ③穿刺中心受影像学仪器限制。通常 RFA 在 B 超及 CT 引导下进行, 只能显示肿瘤病灶的二维切面, 不能在操作时判断病灶的立体结构, 结果很容易遗漏部分病灶或不能多次叠加治疗。上述问题制约 RFA 的治疗效果。

中山大学肿瘤医院吴沛宏等^[6]首次将 TACE 同 RFA 联合起来治疗原发性肝癌, 结果表明肿瘤完全坏死率及 1 年生存率明显高于单纯 TACE 组, 而肿瘤复发率明显低于单纯 TACE 组, 治疗效果显著。本研究得到相似结果。进一步证实 TACE 联合 RFA 法优于单纯 TACE。两组在 2 年以上生存率上并无明显差异, 原因可能与长期介入性治疗造成肝功能进一步损害, 最终因肝衰竭或其他并发症死亡有关^[2]。

我们提倡中晚期肝癌的治疗以 TACE 序贯 FRA 的综合治疗为主。TACE 联合 RFA 可以取长补短。TACE 对所有肿瘤病灶进行高浓度化学治疗, 还阻断供应肿瘤生长的血供, 减少了 RFA 治疗时的热量流失, 增强 RFA 的疗效, 明显提高肿瘤坏死率; 再则对肝功能影响程度低, 可以延长 TACE 的治疗间期, 减少并发症, 提高生活质量和生存期。

[参 考 文 献]

- [1] 王建华, 王小林, 颜志平, 主编. 腹部介入放射学. 上海: 上海医科大学出版社, 1998, 55-68.
- [2] 卢伟, 李彦豪, 李祖国, 等. 小剂量和常规剂量化疗药物经导管动脉内化疗栓塞后肝癌细胞坏死及凋亡的比较研究. 中华放射学杂志, 2003, 37: 233-236.
- [3] 张长青, 吴伟岗, 曾志雄. 肝动脉化疗栓塞及注射³²P 胶体、无水乙醇综合序贯介入治疗原发性肝癌疗效分析. 介入放射学杂志, 2000, 9: 22-24.
- [4] 韩国宏, 郭庆林, 郭宇良, 等. 肝动脉化疗栓塞治疗肝癌碘油聚积量和疗效的关系. 中华放射学杂志, 1993, 27: 306.
- [5] 吴沛宏, 张福君. 原发性肝细胞癌介入治疗基本模式的转变—经动脉导管栓塞化疗序贯联合消融治疗. 中华放射学杂志, 2003, 37: 870-871.
- [6] 吴沛宏, 张福君, 赵明, 等. 肝动脉栓塞化疗联合 CT 导向射频消融术治疗中、晚期肝癌的评价. 中华放射学杂志, 2003, 37: 901-904.

(收稿日期: 2005-05-14)

作者: [朱军](#), [曹跃勇](#), [赵少勇](#), [李登科](#), [戴信祖](#), [王弟珍](#), [ZHU Jun](#), [CAO Yue-yong](#),
[ZHAO Shao-yong](#), [LI Deng-ke](#), [DAI Xin-zu](#), [WANG Di-zhen](#)

作者单位: [朱军, 曹跃勇, 李登科, 戴信祖, 王弟珍, ZHU Jun, CAO Yue-yong, LI Deng-ke, DAI Xin-zu, WANG Di-zhen \(644000, 四川宜宾市第二人民医院放射科\)](#), [赵少勇, ZHAO Shao-yong \(644000, 四川宜宾市第二人民医院普外科\)](#)

刊名: [介入放射学杂志](#) **ISTIC PKU**

英文刊名: [JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)

年, 卷(期): 2005, 14(6)

被引用次数: 2次

参考文献(6条)

1. [王建华](#), [王小林](#), [颜志平](#) [腹部介入放射学](#) 1998
2. [卢伟](#), [李彦豪](#), [李祖匡](#) [小剂量和常规剂量化疗药物经导管动脉内化疗栓塞后肝癌细胞坏死及凋亡的比较研究](#)[期刊论文]-[中华放射学杂志](#) 2003
3. [张长青](#), [吴伟岗](#), [曾志雄](#) [肝动脉化疗栓塞及注射32p胶体、无水乙醇综合序贯介入治疗原发性肝癌疗效分析](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2000
4. [韩国宏](#), [郭庆林](#), [郭宇良](#) [肝动脉化疗栓塞治疗肝癌碘油聚积量和疗效的关系](#) 1993
5. [卢沛宏](#), [张福君](#) [原发性肝细胞癌介入治疗基本模式的转变-经动脉导管栓塞化疗序贯联合消融治疗](#)[期刊论文]-[中华放射学杂志](#) 2003
6. [卢沛宏](#), [张福君](#), [赵明](#) [肝动脉栓塞化疗联合CT导向射频消融术治疗中、晚期肝癌的评价](#)[期刊论文]-[中华放射学杂志](#) 2003

相似文献(10条)

1. 期刊论文 [杨燕](#), [冯作化](#), [张慧](#), [李东](#), [张桂梅](#), [YANG Yan](#), [FENG Zuo-hua](#), [ZHANG Hui](#), [LI Dong](#), [ZHANG Gui-mei](#) [TNF相关凋亡诱导配体基因治疗小鼠肝细胞肿瘤](#) -[中国肿瘤生物治疗杂志](#)2005, 12(1)

目的: 探讨经化疗药物作用后的H22细胞对TRAIL诱导凋亡的敏感性, 观察TRAIL、纤黏连蛋白及内皮抑素的真核表达质粒pTRAIL, pCH510, pES联合化疗抑制小鼠肿瘤生长的作用. 方法: pTRAIL转染BHK细胞后, 加入分别经MMC, ADM, 5-FU处理的H22细胞, MTT法检测pTRAIL对H22细胞的生长抑制作用, 流式细胞仪分析H22细胞凋亡. 在小鼠种植瘤体内注射MMC与pTRAIL, pCH510, pES, 观察其对肿瘤生长的抑制作用. 结果: pTRAIL能抑制H22生长并诱导细胞凋亡, 与MMC, ADM及5-FU联合, H22的凋亡百分数分别为28. 1%($P<0. 01$), 22. 5%($P<0. 01$)及47%($P>0. 05$). 体内, MMC+ pTRAIL+pES+pCH510联合能有效抑制肝细胞肿瘤生长, 肿瘤生成率为37. 5%. 结论: MMC或ADM作用后的残存H22肿瘤细胞对 pTRAIL敏感, MMC+pTRAIL+pES+pCH510具有协同抑瘤效应, 能将小鼠肝细胞肿瘤抑制在组织学水平.

2. 外文期刊 [Chuang WY](#), [Chen TC](#), [Hsu HL](#), [Lee WC](#), [Jeng LB](#), [Huang SF](#) [Liver cell adenoma with concomitant hepatocellular carcinoma: report of two cases.](#)

Malignant transformation of liver cell adenoma and unequivocal hepatocellular carcinoma in resected liver cell adenomas are rare. We report two cases of liver cell adenoma with concomitant hepatocellular carcinoma. The first occurred in a 19-year-old male with an asymptomatic liver mass and was discovered incidentally. He had a history of nephrotic syndrome treated with oral prednisolone for 15 years. The second occurred in a 46-year-old female who was admitted due to right tubo-ovarian abscess. Computerized tomography scanning incidentally found a 10-cm liver mass in the right lobe. There was no history of oral contraceptive use. Both patients were negative for serum hepatitis B surface antigen and anti-hepatitis C virus antibody. Neither had cirrhosis. These two cases imply that malignant transformation of liver cell adenoma does occur, and that liver cell adenomas should be excised when malignant transformation is suspected.

3. 期刊论文 [韦启后](#), [覃志坚](#), [郑子敏](#), [秦静英](#) [鼠胎肝细胞对肿瘤小鼠免疫功能的影响](#) -[右江民族医学院学报](#) 2001, 23(4)

为观察鼠胎肝细胞对肿瘤小鼠免疫功能的影响, 通过建立S-180肉瘤小鼠动物模型, 并以鼠肝细胞悬液(FLC)对肿瘤小鼠进行治疗后, 检测其免疫功能的变化. 结果发现鼠胎肝细胞除对胸腺影响差异无显著性外($P>0. 05$); 脾脏、吞噬细胞吞噬功能、淋巴细胞转化等差异有高度显著性($P<0. 01$), 抗体形成细胞明显增多($P<0. 05$). 认为胎肝细胞悬液具有提高肿瘤小鼠免疫功能的作用.

4. 学位论文 [牟东成](#) [肿瘤-睾丸抗原在肝细胞癌中的表达及应用](#) 2002

目的: 肿瘤-睾丸抗原(Cancer-testis antigens, CTA)是包括MAGE-A、MAGE-B、MAGE-C、SSX和NY-ESO-1等在内的一大类肿瘤特异性抗原, CTA具有在多种肿瘤中表达而在正常组织中只表达于睾丸的特点. 但关于SSX、MAGE-B和MAGE-C基因在家族在肝癌中表达的情况较少或者未见报道. 该研究的目的是检测肿瘤-睾丸抗原MAGE-B、MAGE-C和SSX基因mRNA在肝细胞癌(HCC)中的表达情况. 第二部分以MAGE-A1和MAGE-A3mRNA作为肿瘤标志物检测循环肝细胞. 目的: 采用MAGE-A1和MAGE-A3基因mRNA作为标志物来检测循环肝癌细胞, 并对其临床意义进行了初步分析. 结论: MAGE-A1和MAGE-A3在HCC患者的外周血中具特异性表达且检出率很高; 外周血标本中MAGE-A基因mRNA的检出率与TNM分期和肿瘤直径密切相关; 外周血标本中MAGE-A基因mRNA的阳性检出与预后密切相关, 术后外周血中MAGE-A基因呈阳性的病人可能有更坏的预后; 这对于采取更为积极的治疗措施、判断治疗效果和预后都有重要的临床意义.

5. 期刊论文 [崔杨. 生物人工肝的几种细胞来源 - 透析与人工器官](#) 2005, 16 (4)

本文探讨了生物人工肝不同的种子细胞来源及其优缺点及其存在的问题和研究进展。

6. 期刊论文 [陈海霞, 高文远, 李静, 耿美玉, 管华诗. CHEN Hai-xia, GAO Wen-yuan, LI Jing, GENG Mei-yu, GUAN Hua-](#)

[Shi. 肿瘤与正常细胞表面糖链结构的流式细胞术分析 - 中国生物工程杂志](#) 2005, 25 (6)

为了比较正常与肿瘤细胞表面的糖链结构差异, 凝集素用荧光素标记后作为研究细胞膜糖链结构的探针, 采用流式细胞技术在分子水平上分析. 结果显示正常与肿瘤肝细胞与同一浓度的凝集素探针结合量有明显的不同. 与凝集素ConA-FITC结合后, 正常肝细胞的荧光峰较肿瘤肝细胞的荧光峰明显右移; 与凝集素WGA-FITC、PHA-FITC结合后, 正常肝细胞的荧光峰较肿瘤肝细胞的荧光峰明显左移. 由于凝集素可识别特定糖链结构, 该方法说明肿瘤肝细胞的糖链结构与正常肝细胞相比具有特征变化, 即平分支糖链和唾液酸含量丰富, 可能出现偏二天线以及天线数的增加.

7. 会议论文 [蔡守旺, 顾万清, 周宁新, 冯玉泉, 黄志强, 叶慧义, 于国. 肝细胞腺瘤临床病理分析\(附6例报告\)](#) 2002

本文介绍肝细胞腺瘤是一种极少见的肝脏良性肿瘤, 较难与肝脏其他良性肿瘤鉴别, 因可发生恶性变或出血受到临床重视.

8. 外文期刊 [Ye, MQ, Suriawinata, A. Ben, Haim-M, Parsons, R, Schwartz, ME A 42-year-old woman with liver](#)

[masses and long-term use of oral contraceptives.](#)

A 42-year-old woman with a history of 25-year oral contraceptive use presented with abdominal pain and was found to have two exophytic liver masses. She had no known prior liver diseases, and her serum liver enzyme and AFP levels were normal. One of the masses was a hepatocellular adenoma and the other was a pigmented hepatocellular carcinoma. The exophytic appearance of both lesions was unusual. This case, once more, demonstrated the risk of hepatocellular adenomas to undergo malignant transformation. The reason for the brown pigment deposition in the hepatocellular carcinoma was not clear. The prognosis was expected to be excellent following complete surgical resection.

9. 学位论文 [孙凯. 胚胎肝细胞对二乙基亚硝胺诱发大鼠肝癌的过程的影响及其机制的研究](#) 2009

肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球常见的恶性肿瘤之一。据世界卫生组织统计, 2007年全球肝癌死亡人数已经位居第四。而在我国, 2007年城市和农村居民肝癌死亡率均占其恶性肿瘤死因的第2位。以手术为主的综合治疗, 是目前治疗终末期肝病, 如晚期肝癌及其它肝脏疾病造成的肝脏衰竭等疾病的主要方式。而原位肝移植(orthotopic liver transplantation, OLT)作为其中最理想的治疗手段, 其应用范围受到供肝来源不足、需长期使用免疫抑制剂, 以及手术费用高昂等诸多因素的限制。与此同时, 肝细胞移植(Liver cell transplantation, LCT)作为整体肝移植的替代手段, 因其来源相对丰富, 免疫耐受以及相对低廉的费用, 受到越来越多的重视。其中具有分化为肝细胞潜能的干/祖细胞, 被认为是肝细胞移植的最佳选择。但是干细胞所具有的自我更新和分化潜能特性, 不仅可产生足量的细胞以维持肝脏的功能, 同时也具有潜在的危险性。

近年来, 随着对微环境的研究的深入, 人们发现它在肿瘤发生、发展中起到了重要的作用。干细胞突变为肿瘤干细胞一般被认为是肿瘤发生的起源。而干细胞的微环境更是干细胞维持稳态的关键。通常情况下, 干细胞的微环境中的增殖信号与抑制增殖信号处于动态平衡状态。但是当微环境失调, 将造成干细胞增殖失控, 从而成为许多导致肿瘤发生的基因事件的靶靶。因此微环境在肿瘤发生早期起到重要作用。同时, 肿瘤的周围也显现出特异性微环境的存在。肿瘤的发生发展同样需要微环境的保护和支持。很多研究都表明, 在适宜的微环境中肿瘤更容易快速增殖。因此微环境的因素, 也是当前肿瘤研究必需考虑的一方面。

胚胎肝细胞作为肝干/祖细胞的一种, 也被认为是肝细胞移植的细胞来源之一。关于胚胎肝细胞的特性, 研究人员在啮齿类动物尤其是大鼠上进行大量研究。研究所采用的胚胎肝细胞是孕期14天的胎鼠的肝细胞, 又称为胎肝干/祖细胞(FetalLiver Stem/Progenitor Cells, FLPC/FLSPC)。这一阶段的胚胎肝细胞既表现出肝细胞的特性, 又有很强的增殖活性。其增殖活性很可能是由其中占胚胎肝细胞总细胞数的3%的双向潜能的干/祖细胞引起。而快速增殖胚胎肝细胞表现出与临近的受体肝细胞的竞争性生长, 这种竞争性能引起临近细胞凋亡。我们可以利用胚胎肝细胞来研究肝干细胞移植对受体的影响。

本课题分为两个部分:

一、胚胎肝细胞对大鼠肝癌发生过程的影响

1、不同时期的胚胎肝细胞干预对诱发肝癌的大鼠的生存期的影响。

我们首先通过PCR反应检测Y染色体特异的SRY基因鉴定胚胎肝细胞的性别, 建立了性别交叉胚胎肝细胞移植模型, 以此对二乙基亚硝胺(DEN)诱导大鼠肝癌发生过程的不同时期进行干预, 观察其对生存期的影响。我们发现只有早期干预组的生存期与对照组相比明显缩短, 而中期晚期干预组则并无显著差异。

2、大鼠诱导肝癌的早期进行胚胎肝细胞干预对肿瘤生长的影响

然后, 我们通过对早期干预组大鼠提前处死, 以及缩短其DEN饲喂的时间的方法, 研究早期干预对生存期产生的影响, 是否由于胚胎肝细胞加快了肝癌发生的过程造成。我们发现胚胎肝细胞早期干预使DEN诱发肝癌的大鼠的生存期的缩短可能是由于早期的胚胎肝细胞干预促进了肿瘤的发生发展, 使DEN诱发大鼠肝癌过程的时间段整体前移造成。

二、胚胎肝细胞促进大鼠肝癌发生的机制的研究

这一部分实验中, 我们探讨了这一促进作用产生的机制。首先, 我们利用SRY基因作为胚胎肝细胞的标识, 用实时定量PCR的相对标准曲线实验, 鉴定胚胎肝细胞早期干预组DEN诱发的大鼠肝癌的细胞的来源, 发现并无胚胎肝细胞源性的肿瘤发生, 胚胎肝细胞更多的是其间接的促进作用, 并未直接参与成瘤。接着, 我们用血清指标和tunel法对移植的胚胎肝细胞对受体肝脏的影响进行研究, 发现它加剧了受体肝脏的损伤。最后我们利用胚胎肝细胞条件培养液, 研究发现胚胎肝细胞分泌的细胞因子对肿瘤细胞的增殖有促进作用。

研究结论:

1、胚胎肝细胞DEN诱发大鼠肝癌的过程的早期进行干预, 使大鼠的生存期的缩短, 这一缩短可能是由于早期的胚胎肝细胞干预促进了肿瘤的发生发展, 使DEN诱发大鼠肝癌过程的时间段整体前移造成。

2、胚胎肝细胞本身在这一过程中并未直接成瘤, 而是利用加剧受体肝脏损伤以及促进临近的肿瘤细胞生长的双重作用, 促进了DEN诱发的大鼠肝癌的发生发展。

10. 外文期刊 [Ruschenburg, I, Hofmann, M, Diab, E, Droese, M Comparison of the DNA content in liver cell](#)

[adenoma, hepatocellular carcinoma and regenerative nodules.](#)

With regard to neoplasms of hepatocytes, diagnostic pitfalls have been reported for differentiation of liver cell adenoma (LCA) from well differentiated hepatocellular carcinoma (HCC). Since cytophotometric analysis of the DNA content with the help of image analysis has proven to be of diagnostic value in various neoplasms, we examined its ability to discriminate between LCA and HCC as well as regenerative liver nodules. The material investigated consisted of 54 cases of HCC, 10 benign liver tumours and 10 cases suspicious for HCC. All the benign liver tumours demonstrated an euploid histogram. 9 out of 10 borderline tumours were euploid while 1 out of 10 was suspiciously aneuploid. Among HCC, 21 out of 54 were euploid, 18 out of 54 suspiciously and 15 out of 54 clearly aneuploid. 5c exceeding rate differed significantly between benign liver changes and borderline lesions ($p = 0.0474$) as well as between borderline lesions and malignant tumours ($p = 0.0108$). We conclude that the use of image cytometry is helpful as an additional criterion for more diagnostic accuracy in morphologically difficult cases.

1. 蔡东顺, 朱望东, 李哲 [超选择性肝动脉栓塞与射频消融术联合治疗小肝癌](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2008(3)
2. 罗斌 [肝动脉栓塞化疗联合经皮射频消融治疗肝癌的有效性和安全性: 随机和非随机对照研究的系统评价](#)[学位论文]硕士 2006

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200506014.aspx

授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: b5a60eaa-e66f-4775-a293-9e2f0153d804

下载时间: 2010年11月15日