

·肿瘤介入 Tumor intervention·

联合应用沙培林碘化油乳剂及促凝血药物治疗肝脏恶性肿瘤

朱光宇, 滕皋军, 郭金和, 魏晓莹, 邓 钢, 何仕诚, 方 文

【摘要】 目的 评价联合应用沙培林碘化油乳剂及促凝血药物治疗肝脏恶性肿瘤的疗效。方法 联合应用沙培林碘化油乳剂及促凝血药物行免疫栓塞治疗 50 例肝脏恶性肿瘤患者,其中原发性肝癌 18 例、转移性肝癌 32 例。对比治疗前后外周血白细胞、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 淋巴细胞、 CD_4^+/CD_8^+ 比值、AFP、CEA 水平及影像学指标。结果 免疫栓塞术后患者 CD_4^+ 淋巴细胞比例明显升高, CD_8^+ 淋巴细胞比例基本同术前,外周血白细胞计数升高, CD_4^+/CD_8^+ 比值下降,术前 AFP 及 CEA 水平升高而术后下降者分别为 86%(13/15)和 87%(21/24)。发热为最常见的术后不良反应 100%(50/50)。结论 联合应用沙培林碘化油乳剂及促凝血药物治疗肝脏恶性肿瘤是一种安全有效的方法,对原发性肝癌与转移性肝癌均有较好的疗效,是一种更趋标准化的免疫栓塞方法。

【关键词】 肝肿瘤;沙培林;介入放射学

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2007)01-0024-05

Combined application of sapyrin-lipiodol emulsion and blood coagulant in treatment of liver malignant tumor ZHU Guang-yu, TENG Gao-jun, GUO Jin-he, WEI Xiao-ying, DENG Gang, HE Shi-cheng, FANG Wen. Department of Radiology, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the clinical effects of combined application of sapyrin-lipiodol emulsion and blood coagulant in treatment of liver malignant tumor. **Methods** Fifty patients with liver malignant tumor were all treated with sapyrin-lipiodol emulsion and blood coagulant combined immune embolization including 18 cases of primary liver cancer and 32 metastatic ones. The parameters were compared before and after the treatment consisting of the peripheral blood leucocyte, lymphocyte, CD_4^+ , CD_8^+ lymphocyte subsets proportions, AFP, CEA and radiological features. **Results** CD_4^+ lymphocyte proportion increased significantly after the immune embolization treatment while there was no remarkable change in CD_8^+ . The increase of peripheral blood WBC count and the decrease of lymphocyte percentage were also observed. The percentages of AFP and CEA, increased before the therapy but decreased after the therapy with 86%(13/15) and 87%(21/24) respectively. Fever(100%) was the main side effect of the therapy(50/50). **Conclusion** Combined application of sapyrin-lipiodol emulsion and blood coagulant in treatment of primary and metastatic liver malignant tumors, is safe and effective, possessing as a pro-standard immune embolization method. (J Intervent Radiol, 2007, 16:24-28)

【Key words】 Liver neoplasms; Sapylin; Radiology; interventional

肝脏恶性肿瘤包括原发于肝脏的恶性肿瘤及转移到肝脏的恶性肿瘤。原发性肝癌往往一经诊断已属晚期,转移性肝癌为肝外病灶的肝内转移,因此两者手术切除率很低,预后极差^[1]。近年来出现许多针对瘤体本身的治疗方法,包括:经肝动脉化疗

栓塞术(TACE)、经皮无水乙醇注射术(PEI)、射频消融术(RFA)、微波凝固术(MCT)及激光诱导热疗法(LITT)^[2]。而肿瘤的发生是机体与环境因素相互作用的结果,因此在治疗瘤体本身的同时运用生物反应调节剂来提高机体的免疫功能的生物治疗成为新的研究热点^[3]。链球菌制剂 OK-432 是目前所知作用最强的免疫调节剂,日本学者于 1975 年首先将其运用于肿瘤的免疫治疗^[4]。沙培林是国内研制

作者单位:210009 南京 东南大学附属中大医院放射科(朱光宇、滕皋军、郭金和、邓 钢、何仕诚、方 文)、病理科(魏晓莹)

通讯作者:滕皋军

的链球菌制剂类免疫调节剂,在国内已被用于胸腹腔灌注治疗恶性胸腹腔积液,在瘤内注射治疗实体肿瘤方面也得到广泛应用,为了将沙培林的免疫调节作用与促凝血药物的作用相结合,自 1999—2004 年,我院运用沙培林碘化油乳剂及促凝血药物治疗了肝脏恶性肿瘤患者 50 例,报道如下。

1 材料和方法

1.1 患者资料

随机选取 50 例无青霉素过敏的肝脏恶性肿瘤患者,男 35 例,女 15 例,年龄为 36~77 岁,平均 (58 ± 12) 岁。其中原发性肝癌患者 18 例,临床分期^[5]:I 期 5 例,II 期 10 例,III 期 3 例;影像学分型:巨块型 5 例,结节型 10 例,弥漫型 3 例。其中经手术病理证实 5 例,经皮肝穿刺活检证实 9 例,余均为影像学结合实验室检查指标诊断。18 例原发性肝癌患者中有 16 例 AFP 升高。转移性肝癌患者 32 例,除 2 例胰腺癌肝转移患者为影像学结合实验室检查指标诊断外,余均经手术或纤维内镜活检及经皮肝穿刺活检证实。32 例患者中有 26 例 CEA 升高。本组病例肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 38 例,B 级 12 例。

1.2 方法

1.2.1 免疫栓塞剂的配制

1.2.1.1 沙培林(sapylin):山东济宁鲁抗医药集团鲁亚公司生产。临床单位为 KE,每 KE 含有干燥菌体 0.1 mg,每例患者用量为 10 KE。

1.2.1.2 超液化碘油:法国 Guerbet 公司生产,每支 10 ml,每例平均用量为 6 ml。

1.2.1.3 冻干人纤维蛋白原(法布莱士):中美合资上海莱士血制品有限公司生产。每瓶 500 mg,每例用量 250 mg。

1.2.1.4 凝血酶:湖南一格制药有限公司生产,每支 500 u,每例用量 4 u。

1.2.1.5 栓塞剂的配制:将沙培林用 4 ml 生理盐水溶解,冻干人纤维蛋白原 500 mg 与自带溶剂 10 ml 溶解,将凝血酶 500 u 溶入生理盐水 500 ml 中。用 20 ml 一次性注射器抽取沙培林溶液 4 ml、冻干人纤维蛋白原溶液 5 ml,记为 A 管;用另一 20 ml 注射器抽取凝血酶液 4 ml 及超液化碘油 6 ml,记为 B 管备用。切不可将凝血酶及纤维蛋白原抽于同一注射器内。

1.2.1.6 机器设备及术中使用的器械:影像设备为西门子 Angiostar plus DSA 机。术中使用 Terumo 鞘组及 RH、Cobra(Terumo、Cook、Cordis)导管,超选择

导管为 SP(Terumo)、Tracker-325(Boston)、Mastransit(Cordis)等。对比剂为优维显(碘浓度 370 mgI/ml),欧乃派克(碘浓度 300 mgI/ml),注射速率为 4~10 ml/s,总量为 10~20 ml/次,造影速率为 6 帧/s。

1.2.2 患者治疗前准备 治疗前 1 d 进行青霉素皮试(沙培林禁用于青霉素过敏者)。常规 TACE 术前准备。

1.2.3 介入治疗方法 术中行肝固有动脉造影后将导管超选择至肿瘤供血动脉内,应尽量避免周围正常的血管。如常规导管超选择有困难,可用 3 F 超选择导管超选至肿瘤供血动脉内,如存在肝动脉-门静脉瘘或肝动-静脉瘘,需预先行明胶海绵栓塞。经造影明确肿瘤供血动脉后,将 A 管与 B 管液体用三通进行充分混合后在 2 min 内进行病灶栓塞。栓塞成功后再次行造影证实(见图 1~6)。

1.2.4 实验室及影像学指标的监测 患者于术前查血常规、外周血 CD₄⁺和 CD₈⁺淋巴细胞的比例、AFP、CEA 及 CT 或 MRI,术后次日查血常规,术后 1 周查外周血常规及 CD₄⁺和 CD₈⁺淋巴细胞的比例,术后 1 个月查 AFP、CEA 及 CT 或 MRI。

1.2.5 术后疗效评价 术后疗效评价包括术后次日及 1 周复查外周血常规;术后 1 周复查外周血 CD₄⁺和 CD₈⁺淋巴细胞比例;术后 1 个月复查 AFP、CEA 等肿瘤指标水平与术前进行比较;术后 1 个月复查 CT 或 MRI,并测量治疗前后同一病灶的直径以确定治疗效果,判定标准:CR:肿瘤完全消失;PR:肿瘤直径较术前缩小;NC:手术前后肿瘤直径无明显改变;PD:肿瘤直径较术前增大。对术后进行外科手术切除的患者,观察手术标本及病理情况,与术前进行比较。

1.3 统计方法

运用 SPSS 统计分析软件,采用 *t* 检验对治疗前后的均数进行统计学分析。

2 结果

2.1 患者随访及失访情况

所有患者均行术前、术后次日及术后 1 周的外周血常规检查。35 例患者有对应的治疗前后的外周血 CD₄⁺和 CD₈⁺淋巴细胞的比例的结果。43 例术后 1 个月后再入院治疗,均行肿瘤免疫指标及影像学复查,另 7 例中有 2 例入住其他科室治疗,余 5 例未再次入院治疗。

2.2 外周血常规的变化

术后次日外周血白细胞明显升高者占 90%

(45/50), 无明显变化者占 10%(5/50), 淋巴细胞比值降低者占 80%(40/50), 无明显变化者 20%(10/50)。红细胞计数均无明显变化。1 周后再次复查, 白细胞及淋巴细胞比值接近术前水平占 86%(43/50), 白细胞达术前水平而淋巴细胞低于术前者占 10%(5/50), 白细胞高于术前而淋巴细胞比值接近术前者为 4%(2/50)。(见表 1)

表 1 治疗前、治疗后次日及治疗后 1 周外周血常规指标平均数的变化

检测项目	治疗前	治疗后次日	治疗后 1 周	P 值*	P 值**
白细胞数 ($\times 10^9/L$)	7.38 \pm 2.05	10.40 \pm 3.24	7.41 \pm 1.96	<0.01	>0.1
淋巴细胞 比值(%)	25.32 \pm 8.02	18.12 \pm 6.58	24.38 \pm 7.50	<0.01	>0.1
红细胞数 ($\times 10^{12}/L$)	4.32 \pm 0.65	4.28 \pm 0.58	4.26 \pm 0.60	>0.1	>0.1

P 值* 为治疗后次日与治疗前比较, P 值** 为治疗后 1 周与治疗前比较

2.3 术后免疫及肿瘤指标的变化

术后 1 周复查外周血免疫指标示 CD_4^+ 淋巴细胞的比例较术前明显升高者占 94%(33/35), 而 CD_8^+ 淋巴细胞的比例与术前基本相同。术前 16 例 AFP 升高的原发性肝细胞癌患者除 1 例未再次入院外, 余 15 例术后 1 个月复查明显下降的占 86%(13/15)。术前 26 例 CEA 升高的转移性肝癌患者除 2 例未再次入院外, 术后 1 个月复查明显下降的占 87%(21/24)(见表 2)。

2.4 术后不良反应及其处理

50 例患者术后均出现发热, 为弛张热, 同时伴

表 2 治疗前后淋巴细胞亚群的比例、肿瘤指标及病灶直径均数的变化

时间	CD_4^+ (%)	CD_8^+ (%)	AFP (IU/ml)	CEA (ng/ml)	病灶直径 (mm)
治疗前	27.1 \pm 5.2	28.0 \pm 5.6	1532 \pm 132	650.8 \pm 65.3	56.3 \pm 6.9
治疗后*	32.5 \pm 6.0	27.6 \pm 4.0	356 \pm 28	360.4 \pm 35.3	37.8 \pm 5.2
P 值	<0.01	>0.1	<0.01	<0.01	<0.01

* 淋巴细胞亚群为 1 周后复查, 肿瘤指标及病灶直径为 1 个月
后(30~45 d, 平均 38 \pm 2.5 d)复查

有寒战(100%), 最高体温均超过 39℃。有 20 例经用吲哚美辛肛栓、柴胡 4 ml 肌肉注射、乙醇擦浴后仍维持 39℃ 以上, 经静脉推注地塞米松 5 mg 后逐渐降至正常, 其余患者经常规降温处理后体温于 3~4 d 内降至正常。有 10 例术后出现一过性血压下降, 下降幅度为 8~10 mmHg, 平均(12 \pm 3) mmHg, 但通过加快输液速度后, 患者血压逐渐恢复正常, 未出现低血压反应。22 例出现腹痛, 以肝区疼痛为主, 其中 18 例自行缓解, 4 例经肌肉注射布桂嗪 100 mg 后缓解, 18 例出现恶心呕吐, 经静脉推注欧贝 8 mg 后缓解, 35 例患者 ALT 出现轻度异常, 经保肝治疗后于 1 周后复查均恢复至术前水平。

2.5 影像学及病理资料随访

50 例患者中有 43 例得到术后 1 个月复查的影像学资料, 包括 CT 或 MRI 及血管造影, 选取其中可测量直径的 60 个病灶进行治疗前后的对比测量, 结果 CR + PR 42 个(70%), NC 12 个(20%), PD 6 个(10%), 术后行外科手术切除患者的大体标本与影像学表现一致, 组织学表现证实免疫栓塞治疗疗效确切(见图 7~15)。

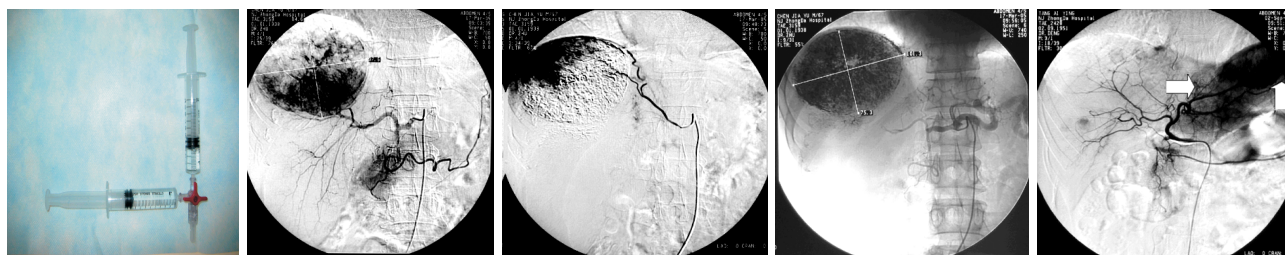


图 1 混合栓塞材料的方法 图 2 肝右动脉供应肿瘤 图 3 右膈下动脉供应肿瘤 图 4 免疫栓塞后病灶内碘 图 5 造影示病灶由肝动脉下部供血

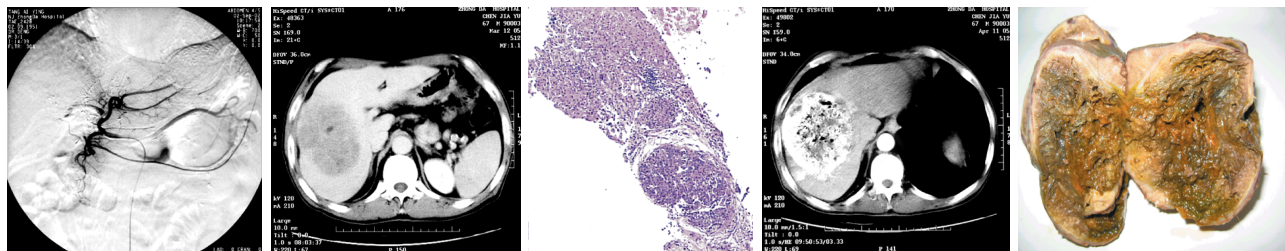


图 6 免疫栓塞后病灶染色 图 7 原发性肝癌患者术前 CT 图 8 同一患者经皮肝穿 图 9 术后 1 个月复查 CT 示 图 10 手术后大体标本示病灶消失 病灶缩小, 其内有广泛坏死 内广泛坏死, 与 CT 表现一致

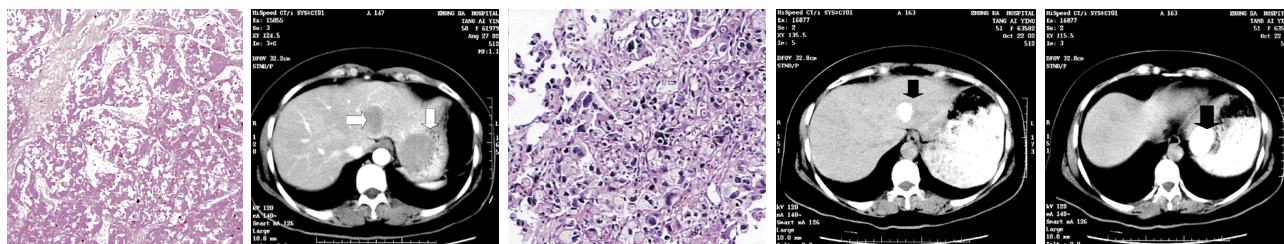


图 11 术后病理示肿瘤组织 图 12 肝脏多发占位性病变 图 13 经皮肝穿刺活检示 图 14 术后 1 个月复查 CT 图 15 术后 1 个月复查
广泛坏死(HE 染色 $\times 100$) 转移性腺癌 示病灶内碘油沉积良好 CT 示病灶内碘油沉积良好

3 讨论

OK-432 是人源 A 组溶血性链球菌 III 型低毒 Su 株,经青霉素灭活,45℃热处理后,冷却干燥而成的粉状制剂,其抗肿瘤的作用已经实验及临床证实^[6]。沙培林则是国产化的同类型制剂,其作用也已经广泛证实^[7]。在肿瘤免疫机制中,细胞免疫是主体。沙培林除了能通过阻碍细胞 DNA/RNA 合成来直接破坏肿瘤细胞外,还能提高机体的免疫功能,激活中性粒细胞及巨噬细胞的黏附及吞噬功能,同时能诱导细胞毒性 T 淋巴细胞,增加其在肿瘤内的分布。沙培林还能激活 NK 细胞、LAK 细胞及 T 淋巴细胞,促进细胞因子的产生及 IL-2 受体的表达^[4-10]。本组患者术后次日外周血中淋巴细胞减少者占 80%,说明了沙培林将淋巴细胞诱导入肿瘤组织内导致外周血中淋巴细胞数目减少,同时 CD₄⁺淋巴细胞比例增加者占 80%,白细胞数增加者占 90%,说明沙培林是一种作用很强的生物调节剂。

经肝动脉灌注化疗栓塞术(TACE)的应用极大地提高了肝脏肿瘤患者的治疗效果^[11]。有学者利用肝癌组织内缺乏特定的吞噬系统及胆道系统的原理,将沙培林与碘油乳化后用于原发性肝癌的栓塞取得了明显疗效^[10-12]。本组使用的方法是将沙培林碘化油乳剂与纤维蛋白原、凝血酶混合后经导管行肿瘤血管栓塞术。这样在肿瘤血管内,纤维蛋白原遇凝血酶后即形成纤维蛋白网,起到了栓塞肿瘤毛细血管的作用,较单纯用碘化油栓塞的作用更强。同时,沙培林可停留在纤维蛋白的网格中,当机体纤溶机制启动后,沙培林又可随着纤溶过程而缓慢释放至肿瘤组织及血液循环中去,这与 Kanai 等^[13]所用方法一致,被认为是更为标准的免疫栓塞方法。国内外报道多数为对原发性肝癌的疗效评价,Yoshida 等^[14]证实,沙培林碘化油乳剂对结肠癌肝转移患者的疗效也很确切,本组病例中,转移性肝癌为 32 例(64%),联合运用沙培林碘化油乳剂及促凝

血药物进行栓塞治疗亦取得了确切疗效,说明对于血液供应不丰富的转移性肿瘤,该方法仍有确切的疗效。在总体疗效评价方面,本组对患者的 AFP、CEA 及病灶直径作治疗前后的比较,结果显示 AFP、CEA 及病灶直径在术后较术前降低且差异有显著性,这也说明该方法疗效确切。

本组病例显示,术后发热、寒战是免疫栓塞治疗最常见的反应,可能与沙培林作为一种超抗原所引起的机体的抗原-抗体反应有关,但通过常规的降温处理,大多数能降至正常,仅少数需用小剂量激素方能降至正常。其余不良反应均为一过性的,经过对症处理均能恢复正常。在操作过程中,由于纤维蛋白原与凝血酶在血管中相遇会很快形成纤维蛋白,应尽量做到超选择插管,对于单一病灶,术中导管头端应尽量超选至该病灶的供血动脉中,对于多发病灶,我们采用微导管行肿瘤供血动脉的逐支栓塞,这样可减轻术后出现肝功能一过性损害的程度,对于术前肝功能明显异常的患者,术中逐支栓塞供血动脉,减少邻近正常肝组织的栓塞对预防术后肝功能衰竭的发生尤为重要。

总之,联合应用沙培林碘化油乳剂与促凝血药物较单纯应用沙培林碘化油乳剂作为免疫栓塞材料相比,可增加肿瘤毛细血管的栓塞程度,同时还延长了沙培林的缓释时间。我们的治疗结果显示此法对原发性肝癌与转移性肝癌均有很好的疗效,加之本法不良反应少且操作简便,已被认为是更趋标准化的免疫栓塞方法。但本研究缺乏与其他方法的对照研究,而且由于观察时间有限,尚未对该方法对患者生存率的影响得出结论,这些是以后需要进一步研究的内容。

【参考文献】

- [1] Cha C, DeMatteo RP, Blumgart LH. Surgery and ablative therapy for hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Gastroenterol, 2002, 35: S130 - S137.

- [2] Sturm JW , Keese MA , Bonninghoff RG , et al. Locally ablative therapies of hepatocellular carcinoma [J] Onkologie , 2001 , Suppl 5 : 35 - 45.
- [3] Chen J , Chen M , Christoph R , et al. Molecular therapy of gastric cancer[J] Cancer Ther , 2003 , 1 : 323 - 333.
- [4] Shinichiro I , Setsu M , Chie K , et al. Combination chemoimmunotherapy of murine solid tumor with OK-432 , G-CSF , IL-2 , and chemotherapeutics[J] Int J Immunopharm , 1995 , 17 : 973 - 980.
- [5] 汤钊猷 , 余业勤. 原发性肝癌[M] 第二版. 上海 : 上海科学技术出版社 , 1999.
- [6] 石田名雄香 , 晃野 孝. 诱白性磷球制剂 OK-432 用于癌的免疫治疗[J] 陈 仁译. 国外医学·免疫学分册 , 1985 , 8 : 298.
- [7] 吴建卫 , 陈 汉 , 吴孟超. 瘤体内注射 OK-432 和白细胞介素 2 治疗原发性肝癌[J] 中华医学杂志 , 1996 , 76 : 310 - 311.
- [8] Takahashi K , Harauchi D , Kimura S , et al. OK-432 develops CTL and LAK activity in mononuclear cells from regional lymph nodes of lung cancer patients [J] Int J Immunopharm , 1998 , 20 : 375 - 388.
- [9] Tomioka M , Iinuma H , Okinaga K. Impaired Kupffer cell function and effect of immunotherapy in obstructive jaundice[J] J Surg Res , 2000 , 92 : 276 - 282.
- [10] Uehara K , Ichida T , Sugahara S , et al. Systemic administration of liposomeencapsulated OK-432 prolongs the survival of rats with hepatocellular carcinoma through the induction of IFN-gamma-producing hepatic lymphocytes [J] J Gastroenterol Hepatol , 2002 , 17 : 81 - 90.
- [11] Llovet JM , Real MI , Montana X , et al. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomized controlled trial[J] Lancet , 2002 , 359 : 1734 - 1739.
- [12] Qian J , Feng GS , Vogl T. Combined interventional therapies of hepatocellular carcinoma[J] World J Gastroenterol , 2003 , 9 : 1885 - 1891.
- [13] Kanai T , Moden M , Sakon M , et al. New development of transarterial immuno-embolization (TIE) for therapy of hepatocellular carcinoma with intrahepatic metastases [J] Cancer Chemother Pharmacol , 1994 , 33 : S48 - S54.
- [14] Yoshida T , Sakon M , Umeshita K , et al. Appraisal of transarterial immunoembolization for hepatocellular carcinoma : a clinicopathologic study[J] J Clin Gastroenterol , 2001 , 32 : 59 - 65.

(收稿日期 2005-09-20)

· 消 息 ·

2005 年、2006 年度林贵一刘子江 优秀介入论文奖评选通知

林贵-刘子江优秀介入论文奖在南京微创医学科技有限公司的支持下已开展多年, 2005 年、2006 年度的优秀论文奖评奖工作又要开始了。凡是 2005 年、2006 年在《介入放射学杂志》上发表的论文均可参加评选, 为了更公平、公正, 2005 年和 2006 年的论文将分别评选, 分别评出一等奖 1 名, 二等奖 2 名, 三等奖 6 名。欲申报者请将姓名、单位、地址、邮编、论文题目、卷、期、页注明, 申报内容包括: 论文

摘要、申请理由、科学性、先进性、实用性、经济效益及单位意见。申报截止日期为 2007 年 2 月 28 日 (以邮戳为准)。申报材料一式 20 份。

寄往上海市第六人民医院科教处 程英升收
地址: 上海市宜山路 600 号
邮编 200233

《介入放射学杂志》编辑部