

· 肿瘤介入 Tumor intervention ·

微球联合碘油栓塞治疗肝癌的初步经验

罗剑钧, 王建华, 刘清欣, 陈 颐, 颜志平

【摘要】 目的 研究采用微球联合碘油作为栓塞剂治疗肝癌的安全性及疗效。方法 对肝癌患者行经动脉化疗栓塞(TACE)治疗时除使用化疗药物外,选用直径300~500 μm 的微球1~2 ml及碘油10~20 ml作为栓塞剂。分别观察患者术前、术后肝功能、血清甲胎蛋白(AFP)水平、肿瘤的改变情况及栓塞相关并发症。结果 36例原发性肝癌患者入选本组研究。TACE术后患者黄疸指数、丙氨酸转氨酶和碱性磷酸酶均有不同程度升高,血清白蛋白、AFP水平明显降低,肿瘤不同程度坏死、缩小明显($P < 0.05$)。结论 在肝癌介入治疗中,使用微球联合碘油作为栓塞剂,疗效明显,但可造成一定程度的肝功能损害,应注意栓塞剂的用量及肝功能保护。

【关键词】 肝肿瘤 栓塞 微球

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2007)03-0162-03

Preliminary experience of HCC treated by embolization of microspheres combined with lipiodol LUO Jian-jun, WANG Jian-hua, LIU Qing-xin, CHEN Yi, YAN Zhi-ping. Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】 **Objective** To study the safety and efficacy of transhepatic arterial infusion embolization using microspheres combined with lipiodol for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Transhepatic arterial chemoembolization (TACE) was performed with 1–2 ml 300–500 μm microspheres and 10–20 ml lipiodol for treatment of HCC. Changes of liver function, AFP, responses of tumor and complications related to embolization were analyzed before and after TACE. **Results** Thirty six patients with HCC were enrolled into this study. After TACE, patients' liver function got worsen and tumor size decreased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** TACE with use of microspheres combined with lipiodol is an effective treatment for HCC, but should be taken carefully to avoid hepatic failure. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 162–164)

【Key words】 Neoplasm liver 栓塞 Embolization 微球 Microspheres

原发性肝细胞癌(HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一。经肝动脉化疗栓塞(TACE)对HCC治疗的价值已经得到充分肯定,其中栓塞剂的选择对疗效有着至关重要的影响,超液化碘油是目前TACE术中应用最为广泛的栓塞剂。多年来,国内外学者在栓塞剂选用方面作了大量研究,微球是近年研制出的一种新型末梢型血管栓塞剂,为探讨采用微球联合碘油作为栓塞剂治疗肝癌的应用价值,我们进行了研究,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例资料

选择2005年7月–2006年1月入我院行介入治疗的经病理证实的HCC患者中选择病例。入选标准:①结节型或巨块型,单发病灶为主;②无门静脉主干癌栓及胆道梗阻;③无肝外转移;④既往未行TACE治疗;⑤肝功能Child-Pugh A或B级,白细胞 $\geq 4.0 \times 10^9/\text{L}$,血清AFP值 $\geq 20 \mu\text{g/L}$;⑥预计生存时间在3个月以上;⑦血管造影显示无明显动静脉分流。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 经股动脉插管行肝动脉造影后,将导管超选择进入靶血管内,超选择困难时选用3F微导管。导管到位后灌注氟尿嘧啶0.5~1.0 g,卡铂200~400 mg。本研究使用的Contour SE™微球由Boston Scientific公司提供。根据术前CT检查结果、患者肝功能及造影情况选择直径300~500 μm

的微球 1 ~ 2 ml,按 1 : 3 ~ 4 的比例与对比剂充分混合,再加入 10 ~ 20 ml 超液化碘油配置成复合栓塞剂混悬液,尽量使微球在液体中呈悬浮状态。将表阿霉素 20 ~ 60 mg、利多卡因 50 mg 加入上述复合栓塞剂混悬液中,用注射器反复抽吸使三者完全混合。抽取适量混悬液,在 X 线透视下经导管缓慢匀速注射,至靶血管血流明显减缓时暂停注射,再造影观察肿瘤染色情况,边栓塞边造影,直至靶血管血流中断且肿瘤染色消失为止。术后给予保肝、对症、支持治疗。

1.2.2 疗效评价 ①治疗前及治疗后 30 d 对患者行 CT 检查,瘤体最大断面上两个相互垂直的最大径的乘积代表其大小;②比较治疗前及治疗后 30 d 患者血清 AFP 变化;③分别对患者术前、术后 3、7、30 d 的肝功能、血氨水平进行比较,以了解联合应用栓塞剂后对患者肝功能的损害。

1.3 统计学处理

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用秩和检验、 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,术前、术后患者各实验室检查值的改变采用广义线性模型单变量分析中的重复测量数据方差分析进行比较。应用 SPSS11.5 统计软件进行数据处理 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病例资料

根据上述筛选标准共 36 例 HCC 患者入选本组研究,其中男 28 例,女 8 例,平均年龄 (55 ± 13) 岁。36 例患者中肝功能 Child-Pugh A 级 14 例 (38.9%),B 级 22 例 (61.1%)。所有入组患者术前均被告知将采用微球联合碘油作为栓塞剂进行治疗,并签署知情同意书。

2.2.1 瘤体的改变 术后 30 d 复查增强 CT 显示:25 例 (69.4%) 患者瘤体缩小;11 例 (30.6%) 患者瘤体中心或周边出现不同程度坏死,其中 3 例患者原瘤体部位出现完全液化坏死,无任何强化。36 例患者瘤体由术前 $(63.70 \pm 4.17) \text{ cm}^2$ 缩小至术后 $(49.96 \pm 4.36) \text{ cm}^2$ ($P < 0.05$)。

2.2.2 实验室检查

2.2.2.1 血清 AFP 的改变 术后 30 d 复查显示 31 例 (86.1%) 患者血清 AFP 值较术前下降 8 例 (22.2%) 患者恢复至正常水平 ($\leq 20 \mu\text{g/L}$)。36 例患者血清 AFP 值由术前 $(1324.28 \pm 82.14) \mu\text{g/L}$ 下降至术后 $(361.24 \pm 12.34) \mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$)。

2.2.2.2 肝功能的改变:术后 3、7 d 患者丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 及血氨水平较术前明显升高 ($P_{ALT3\text{-前}} = 0.001$, $P_{ALT7\text{-前}} = 0.001$, $P_{AST3\text{-前}} = 0.01$, $P_{AST7\text{-前}} = 0.009$, $P_{\text{血氨}1\text{-前}} = 0.01$, $P_{\text{血氨}7\text{-前}} < 0.01$),术后 30 d 已基本恢复至术前水平 ($P_{ALT30\text{-前}} = 0.317$, $P_{AST30\text{-前}} = 0.109$, $P_{\text{血氨}30\text{-前}} = 0.187$);患者术后 3、7、30 d 的总胆红素 (TB)、结合胆红素 (CB) 浓度较术前明显升高 ($P_{TB3\text{-前}} < 0.01$, $P_{TB7\text{-前}} < 0.01$, $P_{TB30\text{-前}} = 0.01$, $P_{CB3\text{-前}} < 0.01$, $P_{CB7\text{-前}} < 0.01$, $P_{CB30\text{-前}} < 0.01$);术后 3 d 患者的白蛋白 (ALB)、前白蛋白 (Pre-ALB) 水平与术前无明显差异 ($P_{ALB1\text{-前}} = 0.691$, $P_{\text{Pre-ALB}1\text{-前}} = 0.596$),术后 7 d 值较术前显著下降 ($P_{ALB7\text{-前}} = 0.003$, $P_{\text{Pre-ALB}7\text{-前}} < 0.01$),术后 30 d 值虽仍明显低于术前 ($P_{ALB30\text{-前}} = 0.033$, $P_{\text{Pre-ALB}30\text{-前}} < 0.001$),但已较术后 7 d 值明显上升 ($P_{ALB30-7} = 0.01$, $P_{\text{Pre-ALB}30-7} < 0.01$)。

2.3 不良反应

1 例患者术后 1 d 出现酱油色尿,尿量 500 ml,实验室检查发现患者血红蛋白由术前 109 g/L 降至 56 g/L,提示发生溶血,经输血、激素、利尿、支持治疗,于术后 5 d 恢复。1 例患者于术后 3 d 出现消化道出血,该患者肝右叶肿瘤由肠系膜上动脉发出的副肝右动脉供血,肿瘤坏死后累及间位结肠,造成肠道出血,患者于术后 3 周死亡。2 例患者分别于术后 1、2 d 发生肝性脑病,经对症治疗后缓解。其余患者无特殊并发症发生 (表 1)。

表 1 治疗后并发症发生率及持续时间

| 并发症 | 发生率 (%) | 持续时间 (d) |
|------|---------|---------------|
| 发热 | 91.7 | 3.9 ± 1.4 |
| 恶心呕吐 | 38.9 | 1.9 ± 0.7 |
| 肝区疼痛 | 88.9 | 8.9 ± 1.0 |
| 溶血 | 2.8 | 4 |
| 肠道出血 | 2.8 | 4 |
| 肝性脑病 | 5.6 | 5 |

3 讨论

肝癌介入治疗的机制是对肿瘤供养动脉进行超选择性栓塞,以达到肿瘤因缺血缺氧而坏死的目的。TACE 术后大多数肿瘤不能完全坏死的原因除与肿瘤由多支血管供血、栓塞不完全有关外,最主要的是栓塞后肿瘤供血动脉侧支循环形成。研究表明:TACE 术后肿瘤组织缺血缺氧,可使肿瘤细胞及瘤周正常细胞分泌促血管生成物质,如血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子等,使肿瘤血管侧支循环形成,降低了 TACE 术的疗效^[1-3]。因此肝动脉栓塞应追求完善,减少侧支循环的发生。实验

发现对肝动脉行中央性栓塞,因侧支循环形成,肝动脉的血流阻断效果不理想,而行末梢性栓塞能有效地防止侧支循环形成,肝动脉血流阻断更完全、更持久^[4],因而选择理想的末梢型栓塞剂对于肝癌介入治疗的疗效至关重要。Contour SE™ 微球属末梢栓塞剂,被注入肝动脉后,成纤维细胞长入,其后大量纤维结缔组织生成,形成血栓并机化,可永久性闭塞相等直径的小动脉,使得肝动脉血流减少 80% ~ 100%^[5],碘油是目前肝癌介入治疗中应用最为广泛的栓塞剂,为探讨采用微球联合碘油栓塞治疗肝癌的疗效,我们进行了本研究。

Contour SE™ 微球的特点是单个颗粒呈球型,颗粒之间不易发生粘合,同时颗粒具有良好的悬浮性,这不仅使得经普通甚至微导管注射微球非常顺利,而且微球离开导管后能顺血流到达预计直径的末梢动脉,对栓塞平面的控制更精确。本研究选用的微球直径为 300 ~ 500 μm ,其相当于肝内毛细血管网前末梢动脉直径,将栓塞平面控制在这个水平,既可有效防止侧支循环形成,提高疗效,同时又可防止颗粒进入肝静脉或门静脉,造成严重的并发症。本组 36 例患者术后无一例出现肺栓塞、食管静脉破裂出血,表明选用此直径范围的微球栓塞肝动脉是安全的。微球栓塞肝内末梢动脉,碘油阻断肝内小、中动脉血流使肿瘤侧支循环更难以建立。本组患者术后瘤体、血清 AFP 水平较术前明显下降,其中 8 例患者 AFP 值降至正常范围,同时 3 例患者术后瘤体部位完全坏死,表明联合应用栓塞剂疗效明显,栓塞彻底。

研究发现,大多数肿瘤血供丰富并因血流而存

在虹吸作用,使得栓塞剂有优先分布于肿瘤血管床的趋势,肿瘤组织可比正常肝实质多捕获 3 ~ 4 倍栓塞剂,这是对肝癌安全实施栓塞治疗的保障。联合应用栓塞剂虽可彻底阻断肿瘤末梢和小、中供血动脉血流,提高疗效,但毕竟有少量栓塞剂进入非肿瘤血管造成正常肝实质缺血坏死。本研究中,术后 1 例患者出现溶血、2 例出现肝性脑病,36 例患者术后肝功能指标较术前均有明显受损改变,提示在应用联合栓塞剂进行治疗时,应严格控制剂量,避免造成严重并发症。

我们的初步经验表明:应用 Contour SE™ 微球联合碘油栓塞治疗 HCC 可取得良好的疗效,但对肝功能的损害较为严重,今后需进行大样本比较研究来确定联合栓塞剂的合理用量。

[参 考 文 献]

- [1] 黄洁夫,李绍强,梁力建. 肝动脉化疗栓塞在原发性肝癌治疗中的地位[J]. 中华肝胆外科杂志, 2000, 6: 3 - 6.
- [2] 梁力建,张继红. 肝动脉栓塞术在肝癌治疗中的临床应用及评价[J]. 中国实用外科杂志, 2004, 8: 504 - 506.
- [3] 吴汉平,冯敢生. 肝癌介入治疗的现状与展望[J]. 临床放射学杂志, 2005, 24: 273 - 276.
- [4] Doppman JL, Gorton M, Kahn ER. Proximal versus peripheral hepatic artery embolization experimental study in monkeys [J]. Radiology, 1978, 128: 577 - 588.
- [5] Brown KT, Nevins AB, Getrajdman GI, et al. Particle embolization for hepatocellular carcinoma [J]. J Vasc Interv Radiol, 1998, 5: 822 - 828.

(收稿日期 2006-12-18)