

·肿瘤介入 Tumor intervention·

中晚期肝癌肝移植术前介入治疗的临床价值

冯耀良, 赵林波, 王学浩, 张 峰, 孔连宝, 李相成, 施海彬, 王 杰,
刘 圣

【摘要】 目的 探讨中晚期肝癌(HCC)肝移植术前介入治疗对预防肝移植后肝癌复发及提高患者生存率的临床价值。**方法** 回顾分析 2004 年 1 月至 2005 年 11 月我院接受肝移植的 40 例中晚期 HCC 患者的临床资料,其中 20 例(介入组)术前辅以介入治疗,另外 20 例作为同期对照组(未介入组),比较两组的累计生存率和无瘤生存率,并观察介入治疗的安全性及不良反应。**结果** 经统计学分析,介入组和未介入组 1、2 年无瘤生存率分别为 70%、55%和 45%、30%,两组累计无瘤生存率比较差异有统计学意义($P < 0.05$);介入组 1、2 年生存率(80%、60%)亦高于未介入组(55%、35%),两组术后累计生存率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。介入组患者均未出现与介入治疗相关的肝、肾毒性或影响移植手术的血管性病变。**结论** 移植前辅以介入治疗可显著提高中晚期 HCC 术后生存率。

【关键词】 肝细胞性肝癌;肝移植;介入治疗;生存率

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2007)-07-0464-04

Clinical evaluation of interventional therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma before transplantation FENG Yao-liang, ZHAO Lin-bo, WANG Xue-hao, ZHANG Feng, KONG Lian-bao, LI Xiang-cheng, SHI Hai-bin, WANG Jie, LIU Sheng. Department of Interventional Radiology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical value of interventional therapy in prevention of recurrence and increase of survival rate for patients with of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) undergoing liver transplantation. **Methods** 20 cases (intervention group) of advanced hepatocellular carcinoma (pTNM stage: III and IVa) who had received liver transplantation and preoperative interventional therapy in study during January 2004 to November 2005 were retrospectively reviewed and compared with other 20 cases (non-intervention group) who had received liver transplantation alone. Cumulative tumor-free survival rates and cumulative overall survival rates of two groups were compared, the safety and side effects of the therapy were observed and analyzed. **Results** The 1-and 2-year overall survival rates were 80% and 60% in the intervention group and 55% and 35% in the non-intervention group, with a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The 1-and 2-year tumor-free survival rates in the intervention group (70% and 55%) were markedly higher than those in the non-intervention group (45% and 30%) ($P < 0.05$). No hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by interventional therapy occurred in the intervention group. **Conclusion** The preoperative interventional therapy can significantly decrease tumor recurrence and prolong the life-span of patients with advanced HCC after liver transplantation. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 464-467)

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Liver transplantation; Intervention therapy; Survival rate

对于中晚期肝癌(HCC)患者,行肝移植治疗效

果并不理想。很多中心并不对肿瘤较大且不能切除的 HCC 行肝移植。然而,近年来有研究显示,肝移植术前联合介入治疗中晚期 HCC 取得令人鼓舞的结果^[1,2]。本研究回顾分析我院 20 例中晚期 HCC 移植术前行介入治疗患者的临床资料,并与同期未接受介入治疗的 20 例患者作对照比较,初步评价肝移

基金项目:江苏省科技厅社会发展项目课题(BS2004041)

作者单位:210029 南京医科大学附属第一医院介入放射科
(冯耀良、赵林波、施海彬、王 杰、刘 圣);肝移植中心(王学浩、
张 峰、孔连宝、李相成)

通讯作者:冯耀良

万方数据

植术前辅以介入治疗的可行性、安全性及对提高中晚期 HCC 肝移植疗效的临床意义。

1 材料和方法

1.1 一般资料

自 2004 年 1 月至 2005 年 11 月我院共对 73 例中晚期 HCC 患者施行肝移植手术,其中 20 例患者移植术前接受介入治疗,入选标准为术前 CT 或 MRI 检查明确有肝外转移及肝外大血管侵犯者被排除在本组病例之外,而门静脉癌栓不作为本方案的禁忌证,诊断均经手术后病理证实。同时随机选择 20 例同期未做介入的 HCC 施行肝移植手术的患者作为对照组,入选标准同介入组。所有患者临床资料详见表 1。

表 1 两组患者详细资料情况

参数	介入组(n=20)	未介入组(n=20)	P 值
性别(男/女)	20/0	20/0	-
年龄(岁)	47±10	46±12	0.864
HBeAg(+/-,例)	16/4	18/2	0.661
Child 分级:A/B/C	4/9/7	7/6/7	0.492
术前等肝时间(月)	6.4±1.4	4.5±1.2	0.000
术式:经典式/背驮式	7/13	14/6	0.480
肿瘤直径(cm)	6.9±2.5	6.3±2.2	0.607
门静脉癌栓:有/无	8/12	6/14	0.741
AFP/400/>400(ng/ml)	10/10	8/12	0.751
单发/多发	16/4	13/7	0.480
PTNM(Ⅲ>Ⅳ)	12/8	14/6	0.741

1.2 方法

介入组患者移植术前有 16 例接受经动脉化疗栓塞(TACE)治疗,其中 6 例接受 2 次 TACE,化疗药物选用顺铂 80 mg、表阿霉素 40 mg、丝裂霉素 10 mg,术前白细胞水平较低者适当降低剂量。栓塞物质常规选用超液化碘油+明胶海绵。为了防止介入术中损伤肝动脉,对于肝动脉有扭曲、超选择插管有困难的患者一律用微导管行 TACE;4 例移植术前接受经皮乙醇消融(PEI)治疗,其中 2 例接受 2 次 PEI。

本研究 40 例患者中 11 例采用经典式原位肝移植术式,29 例行改良背驮式肝移植术式。术中彻底探查以了解有无肝外侵犯或淋巴结转移并评价门静脉和肝静脉受累情况。术后标本均经病理证实为 HCC。

1.3 观察指标

所有患者术后 2 个月至半年内定期复查血 AFP 水平、X 线胸片和腹部 B 超,半年后每 2 个月 1 次,1 年后每 3 个月 1 次,监测肿瘤复发情况。必要

万方数据

时行胸腹 CT 检查,怀疑骨转移时行局部 X 线检查及全身核素扫描。

1.4 统计分析

采用 SPSS11.0 统计软件进行统计学分析,组间差异比较采用 Chi-Square 检验和 t 检验。累计生存率和累计无瘤生存率比较采用 Kaplan-Meier 方法进行计算,累计生存率和累计无瘤生存率比较采用 Log-Rank 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存及肿瘤复发情况

两组患者一般临床资料、肝移植手术方式等具有可比性,见表 1。截至 2006 年 5 月,介入组 20 例患者术后随访 3~28 个月,肿瘤复发 9 例(复发率 45%),死亡 8 例,死亡原因均为肿瘤复发,1 例仍带瘤存活;未介入组术后随访 1~26 个月,肿瘤复发 14 例(复发率 70%),死亡 13 例,均为肿瘤复发死亡,1 例仍带瘤生存。40 例患者中共有 23 例发生肿瘤复发,复发部位依次为移植肝、肺、脑、腹腔淋巴结、骨。经统计学分析,介入组与未介入组累计生存率及无瘤生存率差异有统计学意义,见图 1、2,表 2、3。

2.2 不良反应

介入组患者接受 TACE 治疗后出现栓塞后综合征,如发热、疼痛、消化道反应等,上述症状经对症处理后好转。其中 5 例接受 TACE 治疗的患者出现一过性白细胞降低,给予升白细胞药物后恢复。另外,行 TACE 患者不同程度出现短暂肝功能损害,主要表现在丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶的升高,范围从 55~250 u/L 不等,但均在使用保肝措施后 1~2 周回复至术前水平。本组病例由于介入术前考虑要肝移植,并做了相应的预防措施,故未出现因介入治疗损伤肝动脉等影响移植的病例。

3 讨论

当今 HCC 治疗有许多种方法,包括外科切除、全身化疗、TACE、微波、冷冻、PEI、热疗及基因治疗等,其中手术切除和肝移植被认为是治疗 HCC 最有效的方法,其他方法常与上述 2 种方法结合以提高疗效,或单独用于手术禁忌者^[1-3]。但 HCC 切除术后远期疗效令人失望,5 年肿瘤复发率达 52%~100%^[4]。肝移植对没有肝外扩散的 HCC 患者来说,是一种比较合理的治疗,因为肝移植不仅切除了恶性肿瘤

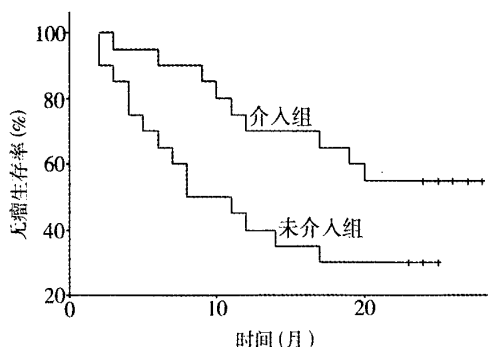


图1 介入组和未介入组的累计无瘤生存率(寿命表法)

表2 介入组与未介入组术后累计无瘤生存率比较%

组别(n)	1年生存率	2年生存率	P值
介入组(20)	70%	55%	0.0432*
未介入组(20)	45%	30%	

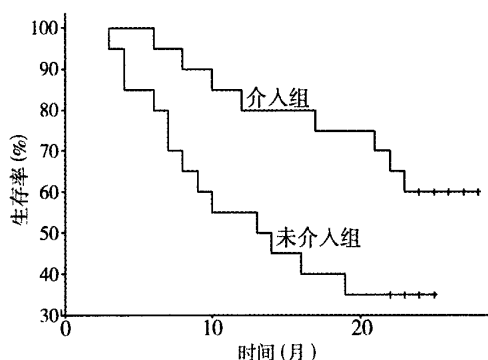
注: * $P < 0.05$, Log-Rank 检验

图2 介入组和未介入组的累计生存率(寿命表法)

表3 介入组与未介入组术后累计生存率比较%

组别(n)	1年生存率	2年生存率	P值
介入组(20)	80%	60%	0.0460*
未介入组(20)	55%	35%	

注: * $P < 0.05$, Log-Rank 检验

本身, 而且去除了疾病继续发展的基础——肝硬化, 因此越来越多的作者认为肝移植可能成为 HCC 最有前途的治疗方法^[5,6]。

对于中晚期 HCC, 由于肿瘤的高复发率, 目前一致认为肝移植效果不乐观。但近年不少文献报道, 中晚期 HCC 移植前辅以 TACE 和(或)其他介入治疗, 可以提高 HCC 患者移植后的生存期。最近对直径 > 5 cm HCC 肝移植治疗的一项前瞻性研究表明, 肝移植前辅以 TACE 和(或)围手术期全身化疗, 患者 5 年生存率和无复发生存率分别为 48% 和 44%^[7], 与术前未辅以介入治疗的 5 年生存率 32% 相比, 显著提高。本研究中, 介入组和未介入组 1、2

万方数据

年无瘤生存率分别为 70%、55% 和 45%、30%, 两组累计无瘤生存率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 介入组 1、2 年生存率(80%、60%)亦高于未介入组(55%、35%), 两组术后累计生存率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

术前 TACE 取得疗效后, 可以使中晚期 HCC 患者接受肝移植的机会增加, 从而扩大了病例的选择。已有文献指出, 对于肿瘤分期超出肝移植病例选择标准的患者, 在 TACE 能够使瘤体显著减小(至少 50%)的情况下, 仍可以接受肝移植^[8]。待肝时间超过 6 个月, 肿瘤的发展就极可能使患者失去肝移植机会^[9]。本研究中, 介入组平均待肝时间为 (6.4 ± 1.4) 个月, 较未介入组 (4.5 ± 1.2) 个月长, 差异有统计学意义。为了控制待肝期间肿瘤生长, 一般认为, 在待肝期间, 患者应每 6~8 星期重复一次 TACE, 直至肿瘤完全坏死或等到供体器官^[5]。最近国内有人提出, TACE 可能会损伤肝动脉, 甚至引起肝动脉闭塞, 增加移植难度^[10], 但本组研究未发现类似情况。但我们认为, 术前实施 TACE 时要特别注意不能损伤肝动脉, 对血管扭曲变异的患者用微导管实施栓塞是非常必要的。

总之, 介入治疗对 HCC 瘤体的作用已很明确, 但肝内转移、门脉癌栓、包膜侵犯这些 HCC 复发的常见原因是介入治疗所无法根治, 肝移植与术前介入治疗结合运用, 可起到良好的协同、互补作用。据 Starzl 器官移植所的研究提示, 肝移植辅以术前介入治疗, 对儿童和青少年不可切除的晚期 HCC 是一种有效的治疗方法, 也可能是唯一的选择^[11]。因此, 许多临床肝移植中心采用介入治疗作为 HCC 患者肝移植前重要的辅助治疗手段, 以使患者得到更好的疗效。本研究通过病例对照, 支持以上观点, 并强调介入操作的重要性, 既要导管到位, 药量适宜, 又不损伤肝动脉, 否则会导致移植困难。

[参考文献]

- [1] Yu AS, Keffe EB. Management of hepatocellular carcinoma [J]. Rev Gastroenterol Disord, 2003, 3: 8-24.
- [2] Qian J, Feng GS, Vogl T. Combined interventional therapy of hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2003, 9: 1885-1891.
- [3] Yu ZP, Zhang QY. The status and role of hepatic chemoembolization in the surgical treatment of HCC [J]. J Hepatopancreatobiliary Surg (Chinese), 2003, 15: 65-67.
- [4] Jonas S, Steinmuller T, Settmacher U, et al. Liver transplan-

- tation for recurrent hepatocellular carcinoma in Europe [J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2001, 8: 422 - 426.
- [5] Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome[J]. Liver Transpl, 2003, 9: 557 - 563.
- [6] Suehiro T, Terashi T, Shiotani S, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. Surgery, 2002, 131 (1 Suppl): S190 - 194.
- [7] Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinoma larger than 5 centimeters [J]. Ann Surg, 2002, 235: 533 - 539.
- [8] Harnois DM, Steers J, Andrews JC, et al. Preoperative hepatic chemoembolization followed by orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. Liver Transpl Surg, 1999, 5: 192 - 199.
- [9] Molmenti EP, Klintmalm GB. Hepatocellular carcinoma in liver transplantation [J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2001, 8: 427 - 434.
- [10] Xiao BX. The progresses in the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. J Ningbo University (NSEE) (Chinese), 2003, 16: 99 - 102.
- [11] Huang JF. The role and evaluation of liver transplantation in the treatment of HCC [J]. J Prac Surg Chin (Chinese), 2001, 21: 13 - 14.

(收稿日期:2006-12-18)

· 书 评 ·

《介入放射治疗——患者必读》书评

目前,“介入放射学”在我国已被公认为与“内科学”、“外科学”并列的三大临床学科之一。具有微创性和靶向性等特点的介入放射治疗技术已达到或接近国际水平,临床已广泛用于治疗许多疾病,不仅能明显提高疗效,还可使患者受到的损伤和痛苦减到最小程度。然而,由于我们的科普教育工作不力,国内不少老百姓对此还是认知甚少:“什么是介入放射治疗?”、“哪些疾病适于作介入放射治疗?”或“介入放射治疗效果好吗?”问题和疑虑重重。

今年初,由李麟苏教授牵头主编和国内 40 余位介入放射学专家分别担任主审/顾问或参编的、人民卫生出版社出版的科普专著《介入放射学——患者必读》终于面世了,实在是“久旱逢甘雨”:它不仅有益于患者就医就诊、构建和谐医患关系,更可使“介入放射治疗”如同今天的“CT”一样为世人知晓。

全书虽是只有 10 万余字和约 50 幅附图的科普教育手册,但内容仍较全面系统、简明扼要,且通俗易懂,可谓“麻雀虽小,五脏俱全”。第 1、2、3 章介绍了“介入放射学”的概貌,包括其发展概况和其基本的治疗技术和方法;第 4 章按解剖系统分别阐述了常见疾病介入放射治疗技术和方法以及其选择和疗效评价,可供患者就医就诊时参考;特别值得指出的是,于第 4、5 章中,作者还客观的将各种介入放射治疗技术和方法可能引发的不良反应、并发症或意外事故以及其相应应急处理措施等,毫无保留的交待予患者,从而使患者或其家属可以获得更周慎的选择和更充分的心理准备。

总之,本书是我国第一本由全国一流的介入放射学专家为患者撰写的科普手册和就医指南,非常适宜于需要接受介入放射治疗的患者及其家属阅读,也适于有关卫生行政部门人员和其他临床科室医护人员参考。另外,建议全国的“介入放射科”或已开展介入放射治疗技术的医院,不妨将此部价廉质优的手册预购回一批存放于科室或门诊;如此做好处甚多:一是就诊患者及其家属就近即可购得此书,二是也为“介入放射学”作了积极的科普宣传工作。

欧阳墉

中晚期肝癌肝移植术前介入治疗的临床价值

作者：[冯耀良](#)，[赵林波](#)，[王学浩](#)，[张峰](#)，[孔连宝](#)，[李相成](#)，[施海彬](#)，[王杰](#)，[刘圣](#)，[FENG Yao-liang](#)，[ZHAO Lin-bo](#)，[WANG Xue-hao](#)，[ZHANG Feng](#)，[KONG Lian-bao](#)，[LI Xiang-cheng](#)，[SHI Hai-bin](#)，[WANG Jie](#)，[LIU Sheng](#)

作者单位：[冯耀良, 赵林波, 施海彬, 王杰, 刘圣, FENG Yao-liang, ZHAO Lin-bo, SHI Hai-bin, WANG Jie, LIU Sheng \(210029, 南京医科大学附属第一医院介入放射科\)](#)，[王学浩, 张峰, 孔连宝, 李相成, WANG Xue-hao, ZHANG Feng, KONG Lian-bao, LI Xiang-cheng \(210029, 南京医科大学附属第一医院肝移植中心\)](#)

刊名：[介入放射学杂志](#) **ISTIC PKU**

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

年，卷(期)：2007，16(7)

被引用次数：4次

参考文献(11条)

1. [Yu AS, Keeffe EB Management of hepatocellular carcinoma](#) 2003
2. [Qian J, Feng GS, Vogl T Combined interventional therapy of hepatocellular carcinoma](#)[期刊论文]-[World Journal of Gastroenterology](#) 2003
3. [Yu ZP, Zhang QY The status and role of hepatic chemoembolization in the surgical treatment of HCC](#) 2003
4. [Jonas S, Steinmuller T, Settmacher U Liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma in Europe](#) 2001
5. [Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome](#) 2003
6. [Suehiro T, Terashi T, Shiotani S Liver transplantation for hepatocellular carcinoma](#) 2002(01)
7. [Roayaie S, Frischer JS, Emre SH Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinoma larger than 5 centimeters](#) 2002
8. [Harnois DM, Steers J, Andrews JC Preoperative hepatic chemoembolization followed by orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma](#) 1999
9. [Molmenti EP, Klintmalm GB Hepatocellular carcinoma in liver transplantation](#) 2001
10. [Xiao BX The progresses in the treatment of hepatocellular carcinoma](#) 2003
11. [Huang JF The role and evaluation of liver transplantation in the treatment of HCC](#) 2001

相似文献(10条)

1. 期刊论文 [周静, 邵春奎, 冯智英, 刘勇 P53及MVD与肝细胞性肝癌肝移植术后肿瘤复发的关系](#) -[中华肝胆外科杂志](#) 2008, 14(6)
目的 探讨肝细胞性肝癌(HCC)中P53蛋白表达及肿瘤微血管密度(MVD)与HCC肝移植术后肿瘤复发的关系. 方法 采用免疫组化检测HCC组织中P53蛋白表达, CD34标记癌组织血管内皮细胞, 计算MVD, 统计分析两者及临床病理因素与肝移植术后肿瘤复发的关系、两者与临床病理因素之间及两者相互之间的关系. 结果 单因素分析表明P53蛋白表达、MVD、肿瘤TNM分期及肿瘤脉管浸润对HCC肝移植术后肿瘤复发均有影响($P<0.05$), 多因素分析后, 仅P53和MVD为独立的影响因素; P53蛋白表达和MVD与肿瘤脉管浸润显著正相关($P<0.05$); P53蛋白表达阳性的肝癌组织MVD显著高于阴性表达者($P=0.01$). 结论 P53蛋白表达和MVD对预测HCC肝移植术后的肿瘤复发有重要价值; P53蛋白表达阳性和高MVD者易出现肿瘤脉管浸润; P53蛋白表达与肿瘤血管生成密切相关.
2. 会议论文 [李定耀, 陈明良, 严焕军, 蒋存兵, 陈磊, 卓奇峰 肝细胞肝癌肝移植的疗效观察\(附35例报告\)](#) 2009
目的: 探讨肝细胞肝癌肝移植的长期疗效及影响其预后的因素. 方法: 回顾性分析我院自2001年~2004年收治的35例肝细胞肝癌移植患者, 随访6~95个月. 结果: 35例患者肝移植术后1年、2年、4年生存率分别为91.43%、82.86%、71.43%, 1年、2年、4年无瘤生存率分别为91.43%、80.0%、68.57%, 单因素分析显示, 术后AFP水平、肿瘤最大直径、门静脉癌栓、肿瘤累及肝脏左右两叶、肿瘤分化程度是影响无瘤生存率的重要因素, Cox风险模型多因素分析显示, 肿瘤最大直径和门静脉癌栓是影响无瘤生存率的独立危险因素. 结论: 肝移植是目前治疗肝细胞性肝癌的有效方法, 肿瘤最大直径和门静脉癌栓严重影响患者的无瘤生存率.
3. 学位论文 [张鹏 影响肝细胞性肝癌肝移植预后的临床指标分析](#) 2009

目的: 通过研究本院30例原发性肝细胞性肝癌肝移植患者术前某些临床指标(门静脉癌栓、最大肿瘤直径、AFP)对术后生存时间的影响, 探讨这些临床指标与肝移植疗效的关系, 为临床选择合适的肝移植受体提供参考。

方法: 收集整理本院2001年12月至2008年3月间30例原发性肝细胞性肝癌肝移植患者的临床资料, 包括患者的门静脉癌栓、最大肿瘤直径、AFP等数据, 并随访其生存情况, 利用生存分析中的Cox回归方法分析门静脉癌栓、最大肿瘤直径大小、AFP三项指标与生存时间之间的关系, 从中筛选出能够影响肝移植疗效的相关因素, 然后利用乘积极限法(K-M法)中的Log-rank检验对这些相关因素不同水平的生存曲线进行比较, 从而为肝移植受体的选择提供参考。

结果: 门静脉癌栓、最大肿瘤直径、AFP是影响原发性肝细胞性肝癌肝移植预后的重要指标; 按照 $\alpha=0.05$ 的检验水准, 有门静脉癌栓患者与无门静脉癌栓患者的生存曲线比较有统计学差异, 肿瘤直径小于或等于6.5cm与大于6.5cm生存曲线比较有统计学差异, AFP小于300ug/L与大于或等于300ug/L的生存曲线比较有统计学差异。

结论: 30例肝细胞性肝癌患者在无门静脉主干及一级分支癌栓, 最大肿瘤直径小于或等于6.5cm, AFP小于300ug/L情况下, 肝移植效果较好。

4. 期刊论文 [梁廷波. 俞志勇. 郑树森. 肝移植对23例肝细胞性肝癌的治疗价值研究 - 中华普通外科杂志](#) 2002, 17 (9)

目的: 进一步探讨肝细胞性肝癌肝移植治疗的疗效, 评价其应用价值. 方法: 对1999年2月~2002年3月连续实施的95例肝移植中的23例肝细胞肝癌患者进行随访和回顾性分析, 探讨肝细胞性肝癌临床病理学因素对肝移植术后生存率和肝癌复发的影响. 结果: 本组肝细胞性肝癌总的复发率为65% (15/23), 6个月、12个月的无瘤生存率分别为75%、58%. 多元分析表明, 肝细胞性肝癌的直径与它的复发率有相关性 ($P=0.024$), 而其他的临床病理学因素未显示有统计学意义 (Wald=5.113, $P=0.024$). 而年龄、性别、癌灶数目、门静脉癌栓形成、TNM分期、术前AFP水平、术前治疗、合并肝硬化等病理学因素则在统计学上未显示有显著意义 ($P>0.05$). 结论: 大肝癌是肝移植的相对禁忌证, 而小肝癌是肝移植的良好适应证.

5. 期刊论文 [杨猛. 黄林平. 李启东. 花瞻. 周雷. 韦家明. 贾振庚. 四例肝移植成功报告及文献复习 - 中日友好医院学报](#)

2005, 19 (2)

目的: 根据我们4例肝移植手术的成功经验结合文献复习, 探讨肝移植受体和术式的选择. 方法: 4例肝移植受体均为男性, 分别为晚期肝癌、早期小肝癌、肝硬化终末期和肝移植后胆道狭窄. 供肝植入分别采用经典式原位肝移植(静脉转流或未转流)、背驮式肝移植. 结果: 4例均手术成功, 治愈出院. 术后随访6~9个月, 均肝功能正常、能够生活自理. 结论: 肝移植是治疗各种终末期肝病的有效方法, 正确选择适应证及手术方式是提高肝移植患者存活率的关键.

6. 学位论文 [侯洵. LIGHT基因转染治疗肝细胞性肝癌的实验研究](#) 2007

肝细胞性肝癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 居我国恶性肿瘤死亡率的第二位. 手术切除与肝移植是两种有望治愈HCC的手段, 但由于大多数病人就诊时肿瘤已非早期、合并肝硬化、肿瘤多结节和/或毗邻大血管等原因, 手术切除率仅20~30%, 而且术后2年复发率高达30~50%, 5年高达70~80%, 再手术切除率亦只有10~20%. 肝移植也由于供体短缺、费用高昂、适应症有限而无法使广大患者受益.

近20多年来多种非手术治疗方法, 包括经动脉栓塞化疗、瘤内无水酒精注射、微波或射频消融等已被广泛应用于治疗HCC并取得了一定的疗效. 但是, 由于肿瘤的高复发和转移的倾向性, 远期疗效尚欠满意. 因此, 积极探索新的HCC治疗手段具有极其重要的临床意义.

近年来, 随着人们对肿瘤分子生物学、免疫学认识的不断深入, 免疫基因治疗在肿瘤治疗中的潜在作用与价值正逐渐为人们所认识并得到重视, 并很快成为肿瘤治疗领域的研究热点.

TNFSF/TNFRSF (tumor necrosis factor superfamily/tumor necrosis factor receptors superfamily) 是一组具有多种功能的细胞因子超家族. 其成员能够诱导多种生物学作用, 包括调节细胞的生长、分化、死亡, 协调淋巴组织的发生、发展, 维持其自稳态、活化抗肿瘤免疫、调节炎症和抗感染反应等. 由于其在免疫方面的活跃性, 近年来利用该家族成员进行抗肿瘤免疫治疗的研究不计其数, 包括TRAIL/TRAIL-R、CD40L/CD40、OX40L/OX40、4-1BBL/4-1BB、CD30L/CD30等. 该家族成员的抗肿瘤活性主要是通过两条通路来实现的: 直接杀伤, 即TNFSF/TNFRSF结合后, TNFRSF成员的死亡结构域活化Fas信号通路, 诱导肿瘤细胞凋亡; 间接杀伤, 即通过肿瘤细胞表面的TNFSF与T淋巴细胞表面的TNFRSF结合, 提供共刺激信号, 诱导特异性肿瘤免疫反应, 由活化的CD8⁺T淋巴细胞间接杀伤肿瘤. 由于后者的有效性和对正常组织的低毒性, 获得了肿瘤学者的青睐. 而寻找能诱导高特异性肿瘤免疫、低正常组织损伤性的TNFSF/TNFRSF, 是研究者的主要目标. LIGHT基因正是这样的TNFSF新成员之一, 首先由Mauri等在1998年发现, 人源LIGHT (hLIGHT) 是一个含有240个氨基酸残基的II型膜蛋白, 分子量为29kD. 鼠源LIGHT (mLIGHT) 是239个氨基酸残基形成的蛋白, 分子量为26.34kD, 其氨基酸序列与hLIGHT的同源性为77%. LIGHT只在活化的淋巴细胞、NK细胞、未成熟DC上表达, 能阻断HVM依赖的HSV感染, 通过CD28非依赖途径共刺激T淋巴细胞增殖、活化、杀伤, 介导肿瘤免疫, 促进免疫系统的发育、胸腺阴性选择和系统自稳, 影响自身免疫病, 同种异体移植排斥反应, 以及移植物抗宿主病. LIGHT诱导的抗肿瘤免疫主要与其两种膜受体HVM及LT β R有关: LIGHT与淋巴细胞表面的HVM结合能产生刺激细胞增殖和抗凋亡的信号, 并诱导淋巴细胞产生细胞因子; 表达于肿瘤细胞表面的LIGHT尚能起到共刺激因子的作用, 有助于活化CD8⁺淋巴细胞; LIGHT与肿瘤间质细胞表达的LTBR结合能够刺激间质细胞释放一系列趋化因子(chemokines), 后者能趋化CD8⁺细胞进入肿瘤组织, 杀灭肿瘤细胞.

目前已有实验研究表明, LIGHT基因转染肥大细胞瘤P815细胞、纤维肉瘤Ag104K⁺ d⁺细胞可在体内诱导特异性抗肿瘤免疫, 抑制肿瘤生长. 本研究拟通过阳离子脂质体Lipofectamine 2000的介导下将基因工程技术构建的真核表达载体pmLIGHT转染入小鼠肝癌细胞系Hepa-1.6中, 通过G418筛选和有限稀释法挑选单克隆稳定转染株, 检测Hepa-LGH、转染空质粒pcDNA3.1(+)的Hepa-NEO细胞株以及野生型Hepa1-6细胞系的mLIGHT表达情况; 观察mLIGHT在体外对细胞生长增殖的影响; 建立C57BL/6小鼠: Hepa1-6皮下肝癌模型, 探讨mLIGHT在体内抗肿瘤效应.

第一部分利用基因转染建立稳定表达mLIGHT的Hepa1-6细胞株.

方法: 1. 细胞培养: Hepa1-6细胞复苏后以含20%胎牛血清、100U/ml青霉素、100μg/ml链霉素、2mM谷氨酰胺的高糖DMEM完全培养基常规传代培养.

2. 真核表达载体的转染、G418筛选及挑选单克隆稳定转染株按说明书指引使用阳离子脂质体Lipofectamine 2000介导将mLIGHT表达载体质粒prn1、LIGHT (由导师晓煜教授在美国Pittsburgh大学肿瘤外科构建) 和空载体质粒pcDNA3.1(+)转染Hepa1-6细胞. 转染48小时后, 采用梯度递增的含G418完全DMEM培养基对转染细胞进行筛选. 维持最適筛选浓度2周后用有限稀释法挑选并扩增单克隆细胞株.

3. RT-PCR法检测各组细胞mLIGHT表达的检测TRIzol法提取细胞总RNA, 样品进行紫外分光光度仪检测及1%甲醛变性胶电泳检测判断产量及质量. RT-PCR检测mLIGHT表达.

结论: 使用Lipofectamine 2000阳离子脂质体进行真核细胞载体的转染可以得到满意的转染效果. 通过G418筛选及有限稀释法挑选单克隆, 可以建立pmLIGHT重组质粒稳定转染的小鼠肝细胞性肝癌细胞株. 转染了pmLIGHT的小鼠Hepa1-6细胞株可以稳定表达mLIGHT, 转染空质粒pcDNA3.1(+)及未转染质粒的Hepa1-6野生型细胞均不表达mLIGHT.

第二部分mLIGHT对小鼠肝细胞性肝癌细胞生长增殖影响的体外实验

方法: 1. 分组:

挑选一稳定表达mLIGHT的pmLIGHT转染株(设定为Hepa-LGH)进行以下实验: 挑选一不表达mLIGHT的pcDNA3.1转染株(设定为Hepa-NEO)为阴性对照; 以未转染的Hepa1-6为空白对照组.

2. 观察细胞形态使用光学显微镜观察各组细胞形态.

3. 绘制细胞生长曲线24孔板每孔加入 1×10^4 4个细胞, 接种细胞后每24小时、每组各取3孔细胞计数, 取平均值为当日细胞数, 连续7天, 绘制三组细胞的生长曲线, 比较三组细胞的生长速度. 使用单因素方差分析比较各组间的细胞数均值差异是否有统计学意义.

结论:

在正常营养条件下体外培养, mLIGHT不影响稳定转染细胞株的生长形态, 不影响其增殖.

第三部分 mLIGHT对小鼠肝细胞性肝癌生长影响的体内实验.

方法: 1. 实验动物分组30只SPF级6~8周龄雌性C57BL/6小鼠, 随机分为三组, 每组10只, 实验组接种: Hepa-LGH, 阴性对照组接种Hepa-NEO, 空白对照组接种Hepa 1. 6.

2. 动物模型的建立常规培养细胞数量足够并生长至对数期时, 收集细胞镜下计数, PBS重悬细胞制备单细胞悬液, 使活细胞浓度为 2.3×10^6 /ml. 每只C57BL/6小鼠以0.15ml (即 3.5×10^6 6个细胞) 接种于右侧背部皮下.

3. 实验观察

观察肿瘤形成情况: 接种后第10天开始隔天测量肿瘤体积, 并绘制各组肿瘤生长曲线. 肿瘤体积(mm³)以公式 $0.52 \times a \times b^2$ 计算, a(mm)为肿瘤长径, b(mm)为肿瘤短径; 记录生存时间, 比较三组荷瘤小鼠的生存期.

结论:mLIGHT基因转染肝细胞性肝癌细胞能显著抑制肿瘤细胞在体内的生长、延长荷瘤小鼠的生存期,可望成为一条有价值的HCC治疗途径。

7. 期刊论文 [冯耀良](#), [赵林波](#), [WANG Xuehao](#), [施海彬](#), [王杰](#), [刘圣](#) [22例中晚期肝癌肝移植术前介入治疗](#) -[江苏医药](#)

2007, 33 (8)

目的 探讨中晚期肝癌(HCC)肝移植术前介入治疗的意义. 方法 回顾分析2004年1月~2005 年12 月22例中晚期肝癌肝移植术前行介入治疗的临床资料. 结果 22例患者术后1年和2年无瘤生存率分别为68. 2%和54. 5%, 1年和2年生存率分别为77. 3%和58. 9%. 结论 移植前辅以介入治疗可以作为肝移植术前的一种辅助选择.

8. 会议论文 [冯耀良](#), [赵林波](#), [王学浩](#), [张峰](#), [孔连宝](#), [李相成](#), [施海彬](#), [王杰](#), [刘圣](#) [中晚期肝细胞性肝癌肝移植术前介入治疗的临床价值探讨](#) 2007

目的:探讨中晚期肝细胞性肝癌(HCC)肝移植术前介入治疗对预防肝移植后肝癌复发以及提高患者生存率方面的临床价值.

方法:回顾分析2004年1月至2005年11月我院接受肝移植的40例中晚期HCC患者的临床资料,其中20例(介入组)术前辅以介入治疗,另外20例未接受介入治疗作为同期对照组(未介入组),比较两组的累计生存率和无瘤生存率;并观察介入治疗的安全性及副作用。

结果:经统计学分析,介入组和未介入组1、2年无瘤生存率分别为70%、55%和45%,30%,两组累计无瘤生存率比较差异有显著意义($P<0.05$);介入组1、2年生存率(80%、60%)亦高于未介入组(55%、35%),两组术后累计生存率比较差异有显著意义($P<0.05$). 介入组患者均未出现与介入治疗相关的肝肾毒性或影响移植手术的血管性病变.

结论:移植前辅以介入治疗可显著提高中晚期HCC术后生存率,使患者得到更好的疗效.

9. 期刊论文 [邵永孚](#), [吴铁成](#) [肝细胞性肝癌的外科治疗](#) -[中华普通外科杂志](#)2008, 23 (12)

肝癌是世界第五位常见的恶性肿瘤,5年生存率只有7%,2002年598 000人死于肝癌,是第三位的癌症死因. 肝细胞性肝癌(hepatocellularcarcinoma, HCC)是为数不多的危险因素较为明确的恶性肿瘤之一,80%的HCC归因于HBV、HCV感染. 随着HCV感染病例的增加,西方发达国家HCC的发病率也逐渐升高. 肝切除和肝移植是主要的治愈性手段.

10. 学位论文 [符兆胤](#) [PIK3CA基因在HCC里的表达和突变](#) 2008

背景和目的: 磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚单位 α 基因(phosphatidylin -ositol 3-kinase catalytic α polypeptide gene, PIK3CA)在人类肿瘤里存在高频的体细胞突变,且突变主要发生在PIK3CA基因的第9和20外显子这两个热点突变区. 本研究旨在检测: PIK3CA基因在广西HCC里的表达和突变。

方法: 收集61例广西医科大学第一附属医院肝胆血管外科2007年1月到2007年10月手术切除,并经病理证实的肝细胞癌的癌组织及相应的癌旁组织. 用PCR—SSCP法对PIK3CA基因的第1、9和20外显子进行检测,同时对PCR产物进行DNA序列测序. 另外,用免疫组化SP法检测癌组织和相应癌旁组织里PIK3CA基因的表达。

结果: PCR—SSCP法和DNA序列测序在肝癌和癌旁组织PIK3CA基因的第1、9和20外显子均没发现PIK3CA基因突变,但在25例癌组织第9外显子的序列峰图的末端发现有异常重叠的波峰. 此外,用免疫组化SP法检测还发现:

(1)癌组织(50. 81%)里PIK3CA基因的表达水平比相应的癌旁组织高(14. 75%)。

(2)PIK3CA基因的表达与肿瘤的大小和包膜是否完整有统计学差异($P<0.05$)。

结论:

(1)广西HCC可能会存在PIK3CA基因突变,但突变率较低。

(2)PIK3CA在广西肝细胞性肝癌的癌组织里存在扩增,其在癌组织的表达水平明显高于相应的癌旁组织,但与临床预后的关系仍有待研究。

引证文献(3条)

1. [李麟荪](#), [杨正强](#) [肝移植术后并发症与介入治疗七、其他](#) [期刊论文] -[介入放射学杂志](#) 2009 (8)

2. [周斌](#), [李征然](#), [钱结胜](#), [朱康顺](#), [姜在波](#), [关守海](#), [黄明声](#), [庞鹏飞](#), [单鸿](#) [原发性肝癌肝移植后肿瘤复发的化疗栓塞治疗](#) [期刊论文] -[介入放射学杂志](#) 2009 (3)

3. [孙建军](#), [马建芳](#), [王晨光](#), [黄祖泉](#) [综合介入治疗原发性肝癌长期存活34例](#) [期刊论文] -[东南国防医药](#) 2008 (6)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200707011.aspx

授权使用: qkahy(qkahy), 授权号: 5f385eab-dbbc-4424-8ea4-9e2d014558e6

下载时间: 2010年11月13日