

•肿瘤介入 Tumor intervention•

经肝动脉留置导管持续灌注榄香稀治疗存在肝动静脉或肝动脉门脉瘘的肝癌

纪东华, 王 峰, 李 城, 刘永晟, 王凝芳, 赵丽君

【摘要】 目的 探讨榄香稀持续灌注治疗存在肝动静脉或肝动脉门脉瘘的肝癌的疗效。方法 62 例存在肝动静脉或肝动脉门脉瘘的肝癌患者给予榄香稀经肝动脉留置导管持续灌注治疗。术后定期复查 ALT、AST、T-BIL、WBC、AFP 等指标以评价肝功能及肿瘤变化, 同时还行肝脏 CT 或 MRI 及经肝动脉造影观察肿瘤体积、数目的变化及瘘口封堵情况。结果 35 例(56%)患者肝动脉造影显示原有的瘘口基本闭塞, 同时 AFP 的数值亦有所降低; 17 例(27%)患者肿瘤体积明显缩小(> 50%)。12 例(19%)患者生存期超过 24 个月, 其余 50 例(81%)患者生存期为 7~15 个月。结论 经肝动脉留置导管持续灌注榄香稀治疗存在肝动静脉或肝动脉门脉瘘的肝癌是一种既有效封堵瘘口又最大程度灭活肿瘤的治疗方法。

【关键词】 肝动静脉瘘; 肝动脉门脉瘘; 榄香稀; 持续灌注

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1008-794X(2007)-08-0535-03

Hepatic cancer with arteovenous or arterioportal leak: hepatic arterial continuous elemene perfusion with retaining catheter Ji Dong-hua, WANG Feng, LI Cheng, LIU Yong-sheng, WANG Ning-fang, ZHAO Li-jun. Interventional Treatment Department, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical efficacy of hepatic arterial continuous elemene perfusion in the treatment of hepatic cancer with arteriovenous or arterioportal leak. **Methods** 62 cases of hepatic cancer with arteriovenous or arterioportal leak were treated with retaining catheter hepatic arterial continuous elemene perfusion. The levels of ALT, AST, T-BIL, WBC, AFP were all used for investigation of liver function and tumor remission. CTA or MRI and hepatic arterial angiography were also performed for investigation of tumor remission, including the volume and numbers and closure of the leak. **Results** 35 cases (56%) achieved the closure of leak demonstrating by hepatic arteriography with simultaneous decrease of AFP. 17 cases (27%) showed obvious shrinkage of the volume of tumor (> 50%). 12 cases (19%) enjoyed more than 24 months' survival, the rest 50 cases (81%) achieved 7-15 months survival. **Conclusion** Hepatic arterial continuous elemene perfusion with retaining catheter for treating hepatic cancer with A-V or A-P leak is not only effective for leak closure but also possessing a maximum annihilation for the tumor. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 535-537)

【Key words】 Hepatic arteovenous leak; Hepatic arterioportal leak; Elemene; Continuous perfusion

存在肝动静脉或肝动脉门脉瘘的肝癌患者预后较差, 生存期较短。这主要是由于此类患者的肝功能较差, 传统的经肝动脉化疗栓塞术无法达到既有效封堵瘘口又最大程度地灭活肿瘤的疗效。由于榄香稀的肝、肾毒性较小, 同时针对消化道肿瘤有较好疗效, 再者榄香稀乳剂可通过对血管内皮产生

炎症刺激达到血管微栓塞的效果, 故应用榄香稀经肝动脉留置导管持续灌注可以达到有效封堵瘘口及最大限度地灭活肿瘤的双重疗效。

1 材料和方法

1.1 临床资料

2002 年 10 月至 2005 年 9 月我科收治 62 例资料完整的存在肝动静脉或肝动脉门脉瘘的肝癌患者, 其中男 40 例, 女 22 例; 年龄为 43 ~ 69 岁, 平均

54 岁。62 例中 35 例 (56%) 患者肝功能为 Child-Pugh C 级, 同时伴有肝细胞性黄疸 (T-BIL: 40 ~ 70 $\mu\text{mol/L}$)。27 例肝脏增强 CT 扫描示门静脉分支及主干内有癌栓形成。

1.2 治疗方法

常规股动脉穿刺插管, 入肝动脉行肝动脉造影, 所有 62 例患者均可见肝内存在明确的、广泛的肝动静脉或肝动脉门脉瘘。选择性地插入存在瘘的肝动脉的分支 (如果左右肝内均存在瘘, 则将导管插入肝固有动脉)。固定导管, 在体外缝合固定动脉鞘及导管末端, 包扎。待患者回到病房后, 开始为期 5 d 的榄香稀持续灌注。灌注方案: 5% 葡萄糖 500 ml + 榄香稀 400 mg + 10% 利多卡因 10 ml 在动脉输液泵控制下 6 h 内经肝动脉留置导管匀速灌注入肝内。灌注结束后再给予生理盐水 100 ml + 地塞米松 10 mg + 10% 利多卡因 10 ml, 30 min 匀速泵入。最后还以肝素盐水保留导管, 防止管内血栓形成堵塞导管。治疗时间为 5 d, 疗程间隔为 4 周。所有患者均接受至少 3 个疗程为期 5 d 的持续灌注治疗。治疗期间, 同时给予积极保肝、止吐及酸化肠道。为了治疗方便, 减少患者长期卧床形成静脉血栓, 23 例患者行经股动脉化疗药盒置入术, 术后经化疗药盒持续给药。

1.3 疗效评价

所有患者均行治疗后 1、2、3、5、8、12、18 个月的 ALT、AST、T-BIL、WBC、AFP 等指标的监测来评价肝功能及肿瘤变化, 同时还行肝脏 CTA 或 MRI 及经肝动脉造影来观察肿瘤的体积、数目变化及瘘口封堵情况。

2 结果

62 例患者经过 1 次灌注术后复查可见肝功能好转: ALT、AST 均降至正常值上限的 1.5 倍之内, T-BIL 值亦降至 40 $\mu\text{mol/L}$ 之内, 同时 AFP 数值亦有一定的降低 (35 例患者经过 2 ~ 4 次治疗后曾出现过 AFP 值自 > 3 000 $\mu\text{g/L}$ 降至 1 000 $\mu\text{g/L}$ 之内)。56 例患者在第 2 次治疗开始时的肝动脉造影显示原有的肝动脉与肝静脉或门静脉的瘘口明显变小、局限。其中 35 例患者在第 3 或 4 次治疗时可见肝动脉造影显示原有的瘘口基本闭塞 (图 1, 2)。随访 6 个月中, 其中 17 例患者的肿瘤体明显缩小 (> 50%), 肝动脉门静脉瘘消失 (图 3-1, 3-2); 还有 10 例患者的肿瘤无明显增大及远处转移。62 例患者中, 目前生存 12 例, 生存期已超过 24 个月。其余 50

例患者的生存期为 7 ~ 18 个月。

治疗并发症主要为肝内动脉短时间内闭塞, 这样既会加重肝功能的损害又会使榄香稀无法充分发挥有效杀伤肿瘤的作用。本组患者在榄香稀乳剂中加入地塞米松及利多卡因灌注, 并每次灌注后用肝素盐水冲管, 这样就极大地降低了该并发症的出现。62 例患者中未出现肝内动脉急性性闭塞。

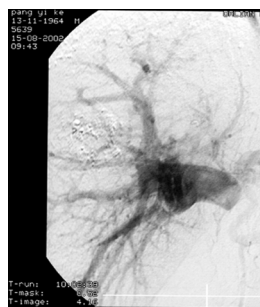


图 1 肝动脉造影可见明显的肝动脉门静脉瘘

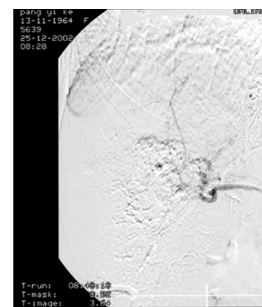


图 2 经过 3 次留置导管灌注榄香稀后瘘口消失

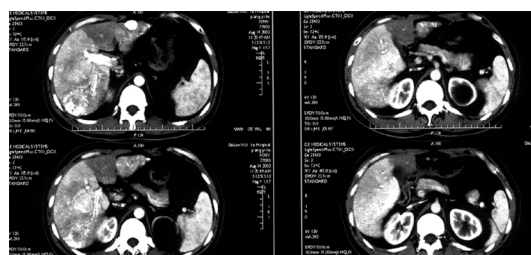


图 3-1 经过 1 次治疗的肝癌患者, 肝脏三期扫描仍可见明确的肝动脉门静脉瘘表现

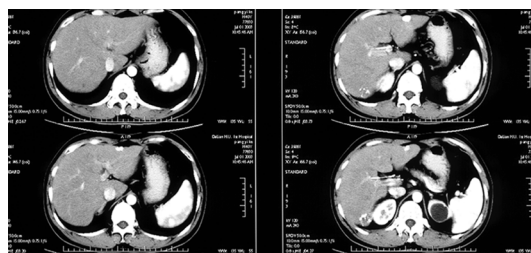


图 3-2 经过 3 次治疗后, 肝动脉门脉瘘基本消失, 肿瘤明显缩小

3 讨论

存在肝动静脉或肝动脉门脉瘘的肝癌患者预后较差, 生存期较短, 这主要是由于此类患者极易进展为腔静脉癌栓形成、肺内转移或者门静脉分支及主干的癌栓形成。一些学者报道应用顺铂、5-Fu、丝裂霉素等药物联合肝动脉灌注, 尤其是 5-Fu 的持续 5 d 灌注对合并门静脉癌栓及无法栓塞的肝癌取得了较好的疗效^[1-3]。应用 5-Fu 持续肝动脉灌注来治疗肝癌, 主要是因为 5-Fu 在肝脏摄取率高, 其剂量-效应曲线为高陡型, 体内总清除率高, 经肝动脉局部

给药可获较高药物浓度,而全身不良反应低^[1-3]。但是,肝动脉持续灌注 5-Fu 易致硬化性胆管炎(发生率可高达 25%),巨细胞性贫血(可高达 51%)^[4]。而且,肝动脉持续灌注 5-Fu 很少会引起血管的炎性闭塞^[1]。所以,对于存在肝动静脉或肝动脉门脉瘘的肝癌患者而言,应用 5-Fu 可能无法较好地处理动静脉瘘的问题。

榄香稀是从姜科植物温郁金中提取的抗癌有效成分,目前临床应用的榄香稀乳剂是经用对癌细胞亲和性甚强的乳化剂特殊处理而制成的乳剂注射剂。榄香稀主要是对肿瘤细胞的 DNA、RNA 及蛋白合成有明显的抑制,同时还能直接作用于肿瘤细胞的细胞膜,使肿瘤细胞破裂^[5-7]。榄香稀还可以改变和增强肿瘤细胞的免疫原性,诱发和促进机体对肿瘤细胞的免疫反应^[6,7]。动物实验研究显示:长期毒性试验发现该药对狗和大鼠的血象、肝、肾功能无显著影响^[5]。肖立森等^[8]报道应用榄香稀经肝动脉一次性化疗灌注治疗原发性肝癌,近期有效率为 56.3%。陈骏等^[9]、刘雪梅等^[10]及华阳等^[11]也分别报道经肝动脉灌注榄香稀或榄香稀碘油乳剂栓塞治疗原发性肝癌,1 年生存率达到 81.3%,3 年生存率也达到 25%。所以,应用经动脉灌注榄香稀是原发性肝癌有效的治疗手段。同时,梁宇闯等^[12]还报道应用榄香稀灌注对有肝动静脉瘘的肝癌可获得不同程度的封堵瘘口的效果。这主要是因为榄香稀乳剂长时间经血管给药亦会对血管内皮产生炎症刺激,进而导致血管内皮增生,最终致血栓形成、血管闭塞,进而可达到封堵瘘口的效用。

本组 62 例患者均采用经肝动脉留置导管给予榄香稀持续灌注,35 例(56%)的瘘口被有效封堵,27 例(44%)患者术后 6 个月肿瘤无进展,同时 17 例(27%)患者达 PR。治疗期间,患者肝功能有所好转,同时部分患者 AFP 值一度降低。这些都说明本治疗方法针对存在肝动静脉或肝动脉门脉瘘的肝癌患者不但能有效地封堵瘘口,同时还能最大程度杀伤肿瘤。

本组中共有 23 例患者应用了药盒导管系统,其余 39 例选择了多次留置导管,这是因为 39 例患者的肿瘤较弥漫,供血动脉为多支,无法固定的选择单支动脉为靶血管。在临床工作中,如果能应用

药盒导管系统进行持续灌注,应该尽量选择经药盒导管给药,以最大程度减少对患者的损伤,而且会大大减少患者的卧床时间。

总之,经肝动脉留置导管持续灌注榄香稀治疗存在肝动静脉或肝动脉门脉瘘的肝癌是一种既有效封堵瘘口又最大程度地灭活肿瘤的治疗方法。

[参考文献]

- [1] Lin CP, Yu HC, Cheng JS, et al. Clinical effects of intra-arterial infusion chemotherapy with cisplatin, mitomycin C, leucovorin and 5-fluorouracil for unresectable advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Chin Med Assoc, 2004, 67: 602 - 610.
- [2] Kato H, Nagano H, Ota H, et al. Successful treatment of combined intraarterial (5-fluorouracil and adriamycin and cisplatin) infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with multiple intrahepatic metastases and/or portal vein thrombosis—two case reports[J]. Gan To Kagaku, 2005, 32: 1842 - 1845.
- [3] Lai YC, Shih CY, Jeng CM, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9: 2666 - 2670.
- [4] Yamamoto N, Murata K, Fuka H, et al. Macrocytic anemia during low-dose cisplatin and 5-Fluorouracil through implanted infusion port for unresectable hepatobiliary malignancies [J]. Anticancer Res, 2005, 25: 1243 - 1246.
- [5] 钱 军. 抗癌新药—榄香烯的药理及临床[J]. 中国肿瘤临床, 1996, 23: 453.
- [6] 吴伟忠,刘康达,汤晓雷,等. β -榄香烯诱导的抗肿瘤免疫保护作用机理初探[J]. 中华肿瘤杂志, 1999, 21: 405 - 409.
- [7] 徐学军,周子成,罗元辉,等. β -榄香烯诱导人肝癌细胞株 SMMC-7721 凋亡的研究[J]. 第三军医大学学报, 1999, 4: 268.
- [8] 肖立森,朱为民. 榄香烯经肝动脉介入治疗原发性肝癌的临床研究总结[J]. 中国肿瘤临床, 1996, 23: 757 - 785.
- [9] 陈 骏,王 峰,杨葆华,等. 榄香烯联合介入治疗中晚期肝癌 92 例[J]. 介入放射学杂志, 2002, 11: 210 - 212.
- [10] 刘雪梅. 中药榄香烯乳剂介入治疗肝癌 30 例报告[J]. 中国医师杂志, 2002, 4: 329 - 330.
- [11] 华 阳,李 康,李法庆,等. 榄香稀乳剂在治疗原发性肝癌介入治疗中的应用[J]. 中医药学刊, 2003, 21: 393.
- [12] 梁宇闯,林 坚,李卓永,等. 经肝动脉插管灌注榄香稀乳剂治疗中晚期肝癌的观察[J]. 右江民族医学院学报, 2004, 26: 200 - 201.

(收稿日期:2006-12-18)