

·肿瘤介入 Tumor intervention·

肝细胞癌肝动脉门静脉分流形成的
相关因素分析

孙磊, 施海彬, 刘圣, 杨正强, 周春高, 冯耀良,
王杰, 夏金国, 赵林波, 周卫忠, 李麟荪

【摘要】 目的 总结肝细胞癌(HCC)合并肝动脉门静脉分流(APS)、肝动脉肝静脉分流(AVS)的发生率,并探讨影响 HCC APS 形成的相关因素。**方法** 回顾分析 2009 年 1 月—2010 年 12 月经动脉栓塞(TAE)治疗的 497 例 HCC 患者的影像学 and 病历资料,总结 APS、AVS 的发生率,采用单因素分析 APS 的发生与 HCC 患者性别、年龄、乙型肝炎病史、肝硬化基础、肝癌切除史、甲胎蛋白(AFP)、肿瘤类型、肿瘤数目和门静脉癌栓(PVTT)的相关性,并行多因素 Logistic 回归分析。**结果** HCC 合并 APS 的发生率为 10.5%(52/497),合并 AVS 的发生率为 1.6%(8/497),同时合并 APS 与 AVS 的有 3 例(0.6%)。单因素分析显示:乙型肝炎病史、肝硬化基础、肿瘤类型、肿瘤数目和门静脉癌栓与 HCC 患者 APS 的发生相关;多因素 Logistic 回归分析显示:肝硬化基础、巨块型肿瘤、肿瘤多发、门静脉癌栓是 HCC 合并 APS 发生的危险因素。**结论** HCC 患者有肝硬化基础、巨块型肿块、多发肿瘤、门静脉癌栓会诱发 APS 的发生。

【关键词】 肝细胞癌; 动脉门静脉分流; 因素分析

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2012)-03-0206-05

The factors related to the formation of arterioportal shunting in patients with hepatocellular carcinomas SUN Lei, SHI Hai-bin, LIU Sheng, YANG Zheng-qiang, ZHOU Chun-gao, FENG Yao-liang, WANG Jie, XIA Jin-guo, ZHAO Lin-bo, ZHOU Wei-zhong, LI Lin-sun. Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: SHI Hai-bin, E-mail: shihb@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To summarize the incidence of arterioportal shunting (APS) and arteriovenous shunting (AVS) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC), and to investigate the relevant factors affecting the formation of APS in patients with HCC. **Methods** During the period from January 2009 to December 2010, transarterial embolization (TAE) was carried out in 497 patients with HCC. The clinical data and imaging findings were retrospectively analyzed. The incidences of APS and AVS were calculated. The patient's sex, age, hepatitis B history, liver cirrhosis, surgical resection history, serum alpha-fetoprotein (AFP), tumor type, lesion's number and portal vein tumor thrombus (PVTT), etc. were determined. By using single variate analysis and multivariate logistic regression method, the correlation between APS and the above mentioned factors was analyzed. **Results** The incidence of APS, which was associated with HCC, was 10.5% (52/497), while the incidence of AVS was 1.6% (8/497). APS and AVS coexisted in 3 patients (0.6%). Single variate analysis indicated that hepatitis B history, liver cirrhosis basis, tumor type, lesion's number and PVTT bore a close relationship to the formation of APS in HCC. The multivariate logistic regression analysis showed that liver cirrhosis basis, massive type of tumor, multiple lesions and PVTT were the risk factors to induce the formation of APS in HCC. **Conclusion** In patients with HCC, the basis of liver cirrhosis, massive type of tumor, multiple lesions and PVTT are the main risk factors to induce the formation of APS. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 206-210)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; arterioportal shunting; factor analysis

(arteriovenous shunting, AVS),是指肝动脉分支与门静脉、肝静脉系统之间的功能性和器质性交通,尤其以 APS 更为常见^[1]。HCC 发生肝 AVS 分流,改变了肿瘤的血流动力学,影响肿瘤介入栓塞的效果,严重者甚至无法行栓塞治疗。HCC 合并 APS、AVS,国内外报道其发病率差别较大^[2,4],且缺乏 APS 发生相关因素的流行病学资料。我们对 497 例 HCC 患者资料进行回顾性分析,总结 APS、AVS 的发生率,并了解 APS 发生的临床特点,以提高对 APS 的认识,从而采取积极的治疗措施,提高此类患者的生活质量,改善预后。

1 材料与方法

1.1 病例选择

收集 2009 年 1 月至 2010 年 12 月接受经动脉栓塞(TAE)治疗的肝癌患者资料。选择标准:①资料完整;②首次接受 TACE 治疗;③排除非 HCC。最终入组 497 例,年龄 26~88 岁,中位年龄 55 岁。全部病例符合 2001 年(广州)中国抗癌协会肝癌专业委员会制定的诊断标准^[5]。

1.2 方法

1.2.1 因素(变量)选择 将有无 APS 作为因变量(Y,有=1,无=0)。自变量(X):性别、年龄、乙型肝炎(乙肝)病史、肝硬化基础、肝癌切除史、甲胎蛋白(alphafetoprotein, AFP)、肿瘤类型、肿瘤数目、门静脉癌栓(portal vein tumor thrombosis, PVTT)。自变量的赋值方法见表 1。

表 1 自变量赋值

自变量	赋值情况
性别	0:女性,1:男性
年龄	0:<55岁,1:≥55岁
乙肝病史	0:无,1:有
肝硬化基础	0:无,1:有
肝癌切除史	0:无,1:有
AFP	0:<400 μg/L,1:≥400 μg/L
肿瘤类型	1:巨块型,2:结节型,3:弥漫型
肿瘤数目	0:单发,1:多发(≥2个)
PVTT	0:无,1:有

注:55 岁为中位年龄。

1.2.2 肿瘤类型、数目、肝硬化及 APS、AVS、PVTT 的诊断 肿瘤类型、数目、肝硬化及 PVTT 的诊断根据患者术前上腹部 CT 扫描图像。肿瘤类型根据肿瘤的最大直径划分巨块型肿瘤直径 ≥ 5 cm; 结节型 < 5 cm; 弥漫型指小结节样病灶布满全肝。肝硬化基础的诊断依据,直接征象为肝脏各叶大小比例失调和肝脏边缘凹凸不平;间接征象为脾下缘超过

肝下缘、食管胃底静脉曲张和腹水。PVTT 的诊断依据为门静脉扫描期门静脉主干或(和)一级分支内见充盈缺损。

APS、AVS 的诊断依据数字减影血管造影(DSA)结果,并与 CT 动脉扫描期图像作比较。DSA 诊断 HCC 合并 APS 的表现^[1]:①中央型,肝动脉期门脉及其主干过早显影;肿瘤显色不明显或出现于门静脉显影之后;②周围型,动脉期出现门静脉分支显影,与动脉伴行呈“双轨征”。DSA 诊断 HCC 合并 AVS 的表现^[1]为动脉期肝静脉主支显影,居于脊柱左侧膈顶附近,并可见对比剂回流至右心房。

1.2.3 图像分析 由 2 名介入医师单盲法阅片,对患者 DSA 图像、术前 CT 图像及相应报告进行分析,确定 DSA 图像中有无 APS 与 AVS、CT 图像中肿瘤类型及数目、有无肝硬化、有无动脉扫描期灌注异常及门静脉癌栓,意见一致的病例入组本研究。

1.2.4 统计学方法 统计分析采用 SPSS13.0 统计软件,将表 1 变量值输入 SPSS 数据编辑器中建立数据库,先行单因素卡方检验或 Fisher 精确检验,在此基础上再行多因素 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 APS、AVS 发现率

497 例 HCC 患者中,CT 动脉扫描期发现 52 例异常灌注,后均经 DSA 确诊为 APS,发生率为 10.5%(52/497),其中单纯中央型 29 例,单纯周围型 21 例(图 1),2 例同时合并中央型与周围型 APS(图 2);合并 AVS 者 8 例(1.6%);同时合并 APS 与 AVS 者有 3 例(0.6%)。

2.2 单因素分析

对所有因素进行卡方检验或 Fisher 精确检验得出:乙肝病史、肝硬化基础、肿瘤类型、肿瘤多发、有门静脉癌栓与 APS 的发生有关。统计结果见表 2。

2.3 多因素分析

以 $P = 0.2$ 为标准,将性别和年龄调整、肝切除史与 AFP 剔除后,将性别、年龄、乙肝病史、肝硬化基础、肿瘤类型、肿瘤数目、PVTT 等 7 个变量纳入多因素 Logistic 回归分析。分析结果见表 3。

结果显示肝硬化基础、巨块型肿瘤、肿瘤多发、PVTT 是 HCC 合并 APS 发生的危险因素 ($OR > 1$, $P < 0.05$)。

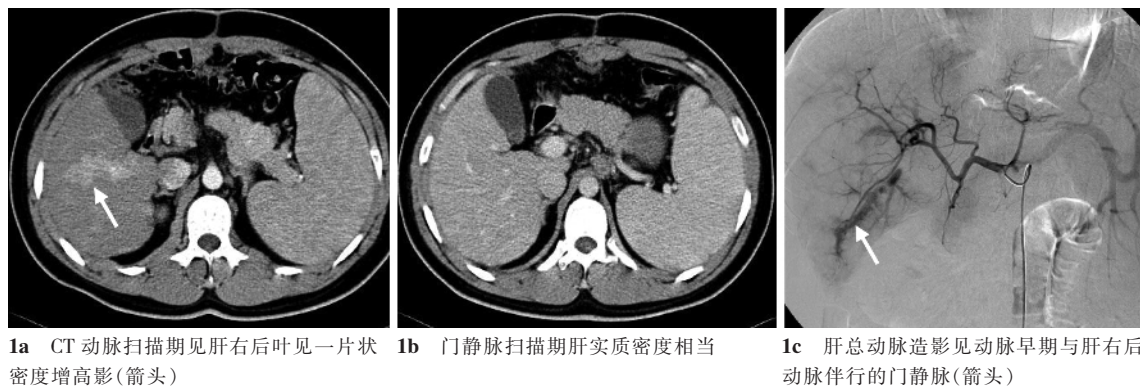


图 1 HCC 合并周围型 APS 的 CT 与 DSA 表现

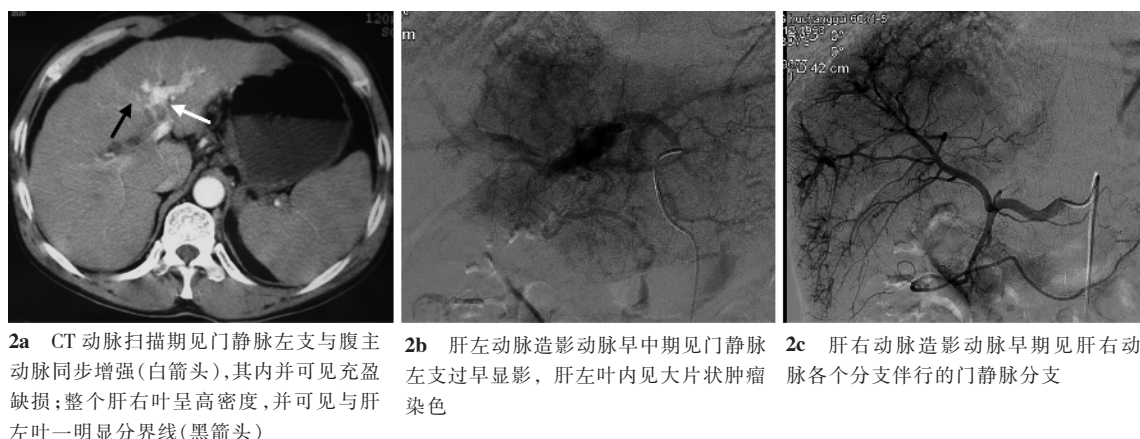


图 2 肝细胞癌同时合并中央型与周围型 APS 的 CT 与 DSA 表现

表 2 HCC 合并 APS 的单因素分析

组别 (例)	性别		年龄(岁)		乙肝病史		肝硬化		肝切除		AFP		肿瘤类型			肿瘤数目		PVTT		
	男	女	< 55	≥ 55	有	无	有	无	+	-	+	-	巨块型	结节型*	弥漫型*	单个	多个	有	无	
HCC 497	410	87	233	264	409	88	381	116	165	332	399	98	177	271	49	278	219	94	40	
APS 52	45	7	27	25	48	4	48	4	16	36	44	8	38	12	2	19	33	26	20	
F 值	0.658		1.683		3.997		7.948		0.126		0.689		24.413		6.102		8.865		36.595	
P 值	0.417		0.195		0.046		0.005		0.723		0.406		0.000		0.015		0.003		0.000	

注:AFP+: ≥ 400 μg/L; AFP-: < 400 μg/L; * 与巨块型进行比较

表 3 HCC 合并 APS 的多因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	OR	95% CI	P 值
性别	-0.907	0.404	0.147 ~ 1.113	0.080
年龄	0.005	1.005	0.975 ~ 1.036	0.752
乙肝病史	0.692	1.998	0.624 ~ 6.394	0.244
肝硬化基础	1.935	6.921	2.154 ~ 22.234	0.001
肿瘤类型				
巨块型肿瘤	1.885	6.585	1.445 ~ 30.010	0.015
结节型肿瘤	-0.022	0.978	0.203 ~ 4.721	0.978
肿瘤多发	0.725	2.065	1.072 ~ 3.978	0.030
PVTT	1.020	2.774	1.425 ~ 5.399	0.003

注:肿瘤类型以弥漫型为参照

3 讨论

HCC 发生 APS 分流量大时会导致门静脉压力升高,引起顽固性腹水、上消化道出血、肝性脑病等一系列症状和体征,并可加速肿瘤细胞肝内播散,

严重者出现离肝性血流致肝功能衰竭^[6]。而且,严重的 APS 会直接影响到介入栓塞方案的选择和肿瘤栓塞的效果。APS 的形成是肝癌的中晚期表现之一,亦是预后不佳的因素^[4]。因此,分析并探讨其发生的相关因素,可对中晚期肝癌的预后判断起到重要的作用。

DSA 是诊断肝动静脉分流的金标准^[7],本研究结果示 HCC 合并 APS 发生率为 10.5%(52/497),合并 AVS 的发生率为 1.6%(8/497),均低于文献所报道。Okuda 等^[2]报道了 114 例 HCC 患者肝动脉造影中有 63.2%合并 APS。Ngan 等^[3]报道 292 例 HCC 患者中合并 APS 84 例,发生率为 28.8%,合并 AVS 的发生率为 2.4%。Huang 等^[4]报道的 APS 发生率为 27%(161/596)。AVS 发生率的差别主要与接受血管

造影和介入治疗的病例选择有关。随着对健康的重视、诊断水平的提高、介入技术的进步,HCC 患者接受 TACE 者越来越多,分期也相应提前,而晚期患者的比率相应减少,所以导致合并 APS 的 HCC 患者比率相应减少。

3.1 APS 发生的相关因素

单因素分析示乙肝病史、肝硬化基础与 APS 相关。在我国,病毒性肝炎、肝硬化是肝癌的主要致病因素,特别是乙肝、肝炎肝硬化。本资料中有乙肝病史者占 HCC 总数的 80.7%(409/497),有肝硬化基础者占 76.7%(381/497),且 381 例肝硬化中 303 例伴乙肝,占 79.5%,是肝硬化的主要类型。多因素分析结果示,肝硬化基础是危险因素,乙肝并不是危险因素,可能与肝癌的发展过程密切相关。肝癌的发生一般按照肝炎→肝硬化→肝癌的“三部曲”:肝炎病毒的持续感染引起肝细胞的损害,慢性活动性肝炎基础上大量肝细胞坏死和纤维化演变为肝硬化,在多病因参与和多阶段的发病过程中,多种基因发生改变,最终导致肝癌。可见,发展至肝癌的时间跨度,肝硬化基础要短于乙肝,而 HCC 发展至中晚期发生 APS。所以,在肝硬化基础上发展而来的肝癌更易发生 APS。本资料中具有肝硬化基础的有 12.6%(48/381)发现 APS,低于既往文献 31.7%(54/170)的报道^[8]。分析其差别的原因在于本资料统计对象为肿瘤性分流,肝硬化是发生肿瘤的基础,而后者报道的为肝硬化导致的非肿瘤性分流,观察对象不一致;且后者肝硬化患者均为失代偿期,肝硬化程度较重,导致分流的可能性较大,所以其发生率较高。

3.2 APS 发生的危险因素

除了肝硬化基础,多因素分析示巨块型肿瘤、肿瘤多发、门静脉癌栓也是 HCC 患者 APS 形成的危险因素。

本组资料示,在肝癌的 3 个大体类型中,巨块型肿瘤 APS 发生率为 21.5%(38/177),显著高于结节型的 4.4%(12/271)与弥漫型的 4.1%(2/49)。Zhou 等^[9]指出直径 > 5 cm 的肝癌有更高的侵袭和扩散率,包括门静脉受累和肝内转移,有相对更晚的分期和较差的预后。所以,巨块型肿瘤易发生 APS,与肿瘤的侵袭力更强、易侵犯门静脉系统密切相关。此外,也可能与以下情况有关:①在肿瘤形成的病理情况下,肝动脉与门静脉一些潜在的侧支循环如胆管周围血管丛的大量开放。②在肿瘤的发生发展过程中,门静脉取代肝静脉成为肿瘤的引流血

管^[10]。这些都增加了发生 APS 的可能性。

肝内的多发肿瘤多源于肿瘤的肝内转移,此资料中有肝内转移者占 44.1%(219/497)。李先浪等^[11]通过研究 54 个肝癌病灶,发现肿瘤多发组血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)阳性率高于单发组,证明肿瘤是否多发与 VEGF 的表达相关。所以,肝内多发肿瘤易引起 APS 可能与 VEGF 的高水平表达有关,VEGF 刺激了血管生成,而这些新生血管未形成成熟的血管结构,血管床和基底膜不完整,导致了肝动脉分支与门静脉分支之间的新生瘤血管网形成交通。此外,肝内转移的机制也可能促使 APS:在肝癌发展过程中,癌细胞极易侵犯门脉小分支,并在其内形成微小 PVTT,这些癌栓只有通过病理检查才能发现,通常发生于门静脉Ⅲ级以上的分支,称镜下 PVTT^[12],常位于癌旁肝组织,脱落后在肝内引起多发性转移灶,多发的微癌栓增加了门静脉与肝动脉交通的可能。

PVTT 是肝癌侵犯至门静脉系统的表现,是肝癌预后不佳的重要因素^[13]。临床上分为微癌栓与肉眼癌栓,后者指术中或影像学检查可以发现的癌栓,发生于门静脉主干或Ⅰ、Ⅱ级分支^[12],本研究中 CT 发现 94 例肉眼 PVTT,占 18.9%(94/497),同时合并 APS 26 例,占 27.6%(26/94)。肝脏由门静脉和肝动脉双重供血,其两者在伴行途中有广泛的动静脉吻合,最后以动静脉混合血进入肝血窦,从而使其内压保持平衡。门静脉发生癌栓,可引起门静脉高压,受累区向肝性门静脉血流减少,引起肝动脉血流代偿性增多^[14],肝动脉内压随之增高。门静脉高压可通过肝内外自发性门体分流得到缓解,而肝动脉高压则需通过肝内潜在的肝动脉-门静脉交通进入门静脉方能缓解。因此,当肝动脉内压力超越门静脉压力和肝外门体分流血管内压力时,高压的肝动脉血流通过潜在的交通形成 APS。此外,肿瘤细胞转移至门静脉生长,门静脉滋养血管(肝动脉分支)扩张增粗可以成为门静脉癌栓的供血血管,其动脉血流直接引流到门静脉,而扩张增粗的滋养血管则成为 APS 的供血血管。朱康顺等^[15]发现 32 例 HCC 合并近端 APS 患者 CT 扫描动脉期肝门附近不规则、迂曲的网状动脉,经 DSA 证实为 APS 的供血动脉,起于肝固有动脉近端,其血流直接引流到门静脉。

本研究根据部分 HCC 患者的临床与影像学资料,分析了 APS 形成的相关因素,认为 HCC 患者有肝硬化基础、巨块型肿块、多发肿瘤、PVTT 会诱发 APS 的发生。但 APS 的形成机制极为复杂,随着影

像学,分子生物学的发展,还需更深入的研究,从而为临床工作提供更大的帮助。

参考文献

- [1] 周 兵, 花迎雪, 程永德. 肝动静脉分流[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 188 - 191.
- [2] Okuda K, Musha H, Yamasaki T, et al. Angiographic demonstration of intrahepatic arterio-portal anastomoses in hepatocellular carcinoma[J]. Radiology, 1977, 122: 53 - 58.
- [3] Ngan H, Peh WC. Arteriovenous shunting in hepatocellular carcinoma: its prevalence and clinical significance [J]. Clin Radiol, 1997, 52: 36 - 40.
- [4] Huang MS, Lin Q, Jiang ZB, et al. Comparison of long-term effects between intra-arterially delivered ethanol and Gelfoam for the treatment of severe arterioportal shunt in patients with hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10: 825 - 829.
- [5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌诊断标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8: 135.
- [6] Choi BI, Lee KH, Han JK, et al. Hepatic arterioportal shunts: dynamic CT and Mr features[J]. Korean J Radiol, 2002, 3: 1 - 15.
- [7] Guzman EA, Mccahill LE, Rogers FB. Arterioportal fistulas: introduction of a novel classification with therapeutic implications [J]. J Gastrointest Surg, 2006, 10: 543 - 550.
- [8] 李京雨, 张 强, 刘 涛, 等. 肝硬化非肿瘤性肝动脉门静脉分流 DSA 诊断价值[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 660 - 663.
- [9] Zhou L, Rui JA, Wang SB, et al. Factors predictive for long-term survival of male patients with hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. J Surg Oncol, 2007, 95: 298 - 303.
- [10] Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al. Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography-radiologic-pathologic correlation[J]. Radiology, 2009, 252: 605 - 614.
- [11] 李先浪, 先正元, 石荣书, 等. 原发性肝癌 DSA 表现特点与癌组织血管内皮细胞生长因子表达相关性研究[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 377 - 381.
- [12] 李哲夫, 陈孝平. 原发性肝癌并发门静脉癌栓的研究进展[J]. 齐鲁医学杂志, 2008, 23: 182 - 183, 186.
- [13] Yamada K, Izaki K, Sugimoto K, et al. Prospective trial of combined transcatheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57: 113 - 119.
- [14] Quiroga S, Sebastià C, Pallisa E, et al. Improved diagnosis of hepatic perfusion disorders: value of hepatic arterial phase imaging during helical CT[J]. Radiographics, 2001, 21: 65 - 81; questionnaire288.
- [15] 朱康顺, 单 鸿, 关守海, 等. 肝细胞癌合并近端肝动脉-门静脉分流的多层螺旋 CT 诊断及临床意义[J]. 中华放射学杂志, 2003, 37: 408 - 412.

(收稿日期:2011-11-03)

(本文编辑:俞瑞纲)

• 病例报告 Case report •

枪弹伤导致双下肢多发动静脉瘘一例

刘志兵, 杨代华

【关键词】 动静脉瘘; 覆膜支架; 腔内修复术

中图分类号:R641 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2012)-03-0210-02

Multiple arteriovenous fistulas in both lower extremities caused by gunshot wounds: report of one case LIU Zhi-bing, YANG Dai-hua. Department of Radiology, the First People's Hospital of Gonggan County, Hubei Province 434300, China (J Intervent Radiol, 2012, 21: 210-211)

Corresponding author: LIU Zhi-bing, E-mail: lzb12320237@yahoo.com.cn

【Key words】 arteriovenous fistula; stent-graft; endovascular repair

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2012.03.009

作者单位:434300 湖北省公安县第一人民医院放射科(刘志兵);天津市解放军第四六四医院血管外科(杨代华)

通信作者:刘志兵 E-mail: lzb12320237@yahoo.com.cn

病史摘要

患者男,39岁,2个月前右大腿中部、左小腿上部被散弹枪击伤,在当地医院行伤口局部清创、左小腿筋膜室切开