

检查而延误治疗时机,因为缺血症状出现到治疗之间的时间影响保肢率和病死率^[4]。② 肢体缺血的严重程度是决定选择何种处理策略的最重要因素,也影响到治疗结果,本组截肢及死亡病例均为Ⅱb级以上患者。因为导管溶栓需要一定的起效时间,其最大的风险在于有可能在治疗期间患者症状加重甚至转为不可逆的缺血坏死而必须截肢,所以我们建议选择国际心血管学会关于急性下肢缺血的分类评价表中的Ⅱa级病变患者首选导管溶栓治疗,并随时观察肢体缺血程度,必要时转为手术取栓或动脉转流术。③ 对于Ⅱa级以上的患者最好采用在DSA下手术取栓联合导管溶栓治疗,因为DSA下取栓能明确血栓的位置,判断血栓是否取净,以及能直观地观察取栓后下肢的血供,可以明确血管狭窄或闭塞情况,避免在存在动脉硬化狭窄时反复取栓导致夹层血肿或将内膜拖出^[5]。手术取栓后再使用导管溶栓,可溶解手术后血管壁上及分支血管内的残留血栓,改善手术后血管狭窄病变程度及长度,减少后期再次手术干预次数或球囊成形损伤的内膜面积和支架植入数量^[6]。④ 患者渡过急性缺血期后,须根据患者的病因和病情再选用各种针对性的治疗方法。

综上所述,导管溶栓是治疗急性下肢缺血的一种安全有效的微创治疗方法,具有临床应用价值,关键在于尽早诊断,尽早合理有效操作及辅以其他治疗手段。

[参考文献]

- [1] 卢勇,郑月宏,刘昌伟.我国急性下肢缺血外科治疗现状分析[J].临床外科杂志,2011,19:302-307.
- [2] 赵岳,赵吉生,徐凯成,等.急性下肢动脉栓塞和血栓形成的外科治疗[J].中国老年学杂志,2010,30:106-107.
- [3] 孙洪利,马凯,苑庆日,等.急性下肢动脉栓塞取栓术后血栓再形成的治疗[J].中国普通外科杂志,2011,20:658-660.
- [4] 张昌明,张福先,张欢.经导管溶栓治疗急性下肢缺血疗效分析[J].介入放射学杂志,2012,21:780-783.
- [5] 郭曙光,方伟,尹存平,等.急性下肢缺血的外科手术治疗:附96例报告[J].中国普通外科杂志,2006,15:321-323.
- [6] 张韬,张小明,张学民,等.导管溶栓技术在治疗下肢动脉缺血性疾病中的应用体会[J].中华外科杂志,2011,49:859-860.

(收稿日期:2013-07-04)

(本文编辑:俞瑞纲)

•临床研究 Clinical research•

海藻酸钠微球栓塞治疗肝细胞癌合并动静脉分流 22 例近期疗效观察

盛 晔, 施海彬, 刘 圣, 杨正强, 祖庆泉, 周春高, 夏金国, 赵林波, 周卫忠

【摘要】目的 探讨海藻酸钠微球(KMG)经肝动脉栓塞治疗肝细胞癌(HCC)合并动静脉分流的安全性及近期临床疗效。**方法** 回顾性分析 2009 年 9 月—2012 年 10 月应用 KMG 栓塞治疗的 22 例 HCC 合并动静脉分流患者的临床资料,分析其相关不良反应、并发症及肿瘤的近期疗效。**结果** 22 例患者中肝动脉-门静脉分流(APS)18 例,肝动-静脉分流(AVS)3 例,APS 合并 AVS 1 例;周围型 20 例,混合型 2 例;轻度分流 5 例,中度分流 17 例。所有患者均成功行瘘口封堵及肿瘤栓塞治疗;术后不良反应包括:发热 59.1%(13/22);肝区疼痛 72.7%(16/22);恶心呕吐 22.7%(5/22),无严重并发症发生;术后 1 个月左右复查 CT 或 MR 见肿瘤活性灶较栓塞前缩小($t = 2.286, P = 0.033$);所有患者并再次行 TACE/TAE 治疗,术中示 10 例出现新发 APS,2 例新发 AVS,再次以 KMG 成功栓塞。**结论** KMG 栓塞治疗 HCC 合并动静脉分流安全,近期疗效显著。

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2014.03.018

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院介入放射科

通信作者:施海彬 E-mail: shihb@vip.sina.com

【关键词】 肝细胞癌; 栓塞; 海藻酸钠微球; 动静脉分流

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2014)-03-0252-05

Transcatheter arterial chemoembolization with sodium alginate microspheres for hepatocellular carcinoma accompanied with arterial venous shunts: observation of short-term effect in 22 cases

SHENG Ye, SHI Hai-bin, LIU Sheng, YANG Zheng-qiang, ZU Qing-quan, ZHOU Chun-gao, XIA Jin-guo, ZHAO Lin-bo, ZHOU Wei-zhong. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu Province 210029, China

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

【Abstract】 Objective To investigate the safety and short-term efficacy of transcatheter arterial embolization with sodium alginate microspheres (KMG) for the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) complicated by arterial venous shunts. **Methods** During the period from Sep. 2009 to Oct. 2012 at authors' hospital, transcatheter arterial embolization with KMG was carried out in 22 patients with HCC complicated by arterial venous shunts. The clinical data were retrospectively analyzed. The occurrence of side-effects, complications and short-term efficacy were analyzed. **Results** The lesions included arterio-portal shunts (APS, $n = 18$), arterio-venous shunts (AVS, $n = 3$) and APS together with AVS ($n = 1$). Peripheral type of HCC was seen in 20 cases, while mixed type in 2 cases. Mild shunt was detected in 5 cases, while moderate shunt was seen in 17 cases. Transcatheter arterial chemoembolization or transcatheter arterial embolization was successfully carried out in all patients. Postoperative adverse effects included fever ($n = 13$, 59.1%), pain at hepatic region ($n = 16$, 72.7%) and nausea with vomiting ($n = 5$, 22.7%). No severe complications occurred. CT or MR scanning performed at one month after the treatment showed that active tumor size markedly reduced when compared with the size determined before operation ($t = 2.286$, $P = 0.033$). Transcatheter arterial chemoembolization or transcatheter arterial embolization was carried out again in all patients, which showed that newly-developed APS was seen in 10 cases and newly-developed AVS in 2 cases. Transcatheter arterial embolization with KMG had to be employed again in these patients. **Conclusion** For the treatment of HCC accompanied with arterial venous shunts, transcatheter arterial embolization with KMG is safe with satisfactory short-term effect. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 252-256)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; embolization; sodium alginate microspheres; arterio-venous shunt

近年来,对无法手术切除的肝细胞癌(HCC),TACE/TAE已被公认为最好的治疗方法之一,能有效控制肿瘤进展,部分患者更能创造二期手术机会,提高患者的总生存率^[1-3]。动静脉分流是HCC的常见合并症之一,其治疗方法区别于单纯TACE/TAE,操作不当易导致肝功能损害加重甚至肺栓塞。动静脉分流的治疗效果与栓塞材料的选择密切相关^[4]。海藻酸钠微球(KMG)作为末梢型微球栓塞剂,在诸多疾病的介入治疗中疗效显著^[5-6]。本文旨在回顾性分析我院自2009年9月—2012年10月使用KMG栓塞治疗的中晚期HCC合并动静脉分流患者的临床资料,探讨其安全性及近期疗效。

1 材料与方法

1.1 一般资料

2009年9月—2012年10月,我院采用KMG

行TACE/TAE治疗HCC合并动静脉瘘的22例患者进行分析,其中男18例,女4例;年龄31~81岁,中位年龄56岁;巨块型14例,结节型8例;伴上消化道出血史者2例,中少量腹腔积液者14例;Child-Pugh分级A级6例,B级16例;Okuda分期I期4例,II期18例。所有患者均经影像学检查(CT或MR)发现肝内病灶,临床、实验室检查确诊为HCC,术前均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者的影像学资料术前均经仔细分析以明确肿瘤病灶的解剖位置。常规介入术前准备,采用改良Seldinger技术穿刺右侧股动脉,置入5F导管鞘,分别行腹腔干、肠系膜上动脉和肝总动脉造影,判断肝脏血管解剖,肿瘤供血特点,明确有无肝内、外动脉变异,有无异常肝动脉-门静脉分流(APS)和(或)肝动-静脉分流(AVS)的

情况。仔细分析 DSA 造影表现,了解动静脉分流的部位、类型及分流量,明确肿瘤的大小、数目、位置、及血供情况后^[7],经肝总动脉灌注化疗药表柔比星 30 ~ 40 mg、顺铂 40 ~ 60 mg,再以 3 F 微导管 (Progreat 导管, Terumo, 日本)超选择插管至瘘口附近,先以 KMG (300 ~ 500 μm) 行瘘口封堵,边栓塞边手推对比剂观察瘘口情况,直至瘘口完全闭塞。再次造影确认动静脉分流消失后,经导管缓慢注入适量超液化碘油与表柔比星混合成的乳剂,并选用直径 150 ~ 450 μm 的 KMG 栓塞供血动脉分支,至血流明显减慢或停滞。KMG 使用前需用生理盐水反复冲洗 3 遍以去除保养液成分,再与适量生理盐水及对比剂配制成混悬液,使其在液体中尽量呈悬浮状态。

1.2.2 术后处理与随访指标 栓塞术后患者行保肝护胃及对症支持治疗。观察栓塞后短期内不良反应及并发症发生情况。术后 1 个月左右复查 CT 或 MRI,根据有无活动性病灶决定是否再次行栓塞治疗,并测量靶病灶存活肿瘤的最大径。复查介入栓塞治疗时观察有无动静脉分流复发。所有患者随访 3 个月以上。

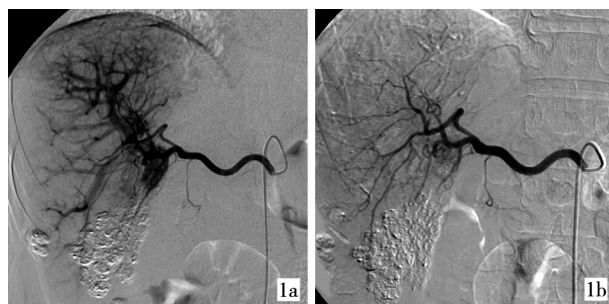
1.3 统计学处理

计量资料用表示,采用 t 检验,应用 SPSS18.0 统计软件进行数据处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 介入治疗

22 例合并动静脉分流的患者中包括 APS (18 例), AVS (3 例), APS 伴 AVS (1 例); 周围型 (瘘口位于门脉二级及以下分支) 20 例, 混合型 (瘘口可见于门脉主干及各级分支) 2 例; 轻度分流 (动脉中期门静脉 4 级分支以下显影, 或造影时未显示瘘的形态, 但推注碘油时见门脉小分支铸形显影) 5 例, 中度分流 (动脉早中期门脉分支 2、3 级及其分支显影) 17 例; 所有患者均成功行瘘口封堵 (图 1); 1 个月左右复查 DSA 见 10 例出现新发 APS, 2 例新发 AVS, 但分流量较前明显减少, 经再次栓塞后闭塞 (图 2)。瘘口封堵后对肿瘤行 TACE/TAE 治疗, 术后造影示肿瘤染色消失。



1a 肝右动脉造影见肝右后叶既 1b 以微导管超选至供血动脉分往病灶碘油沉积影及片状肿瘤染色, 透视下缓慢栓塞适量 KMG 色灶, 并见有弥漫性 APS 征象, (300 ~ 500 μm), 见分流改善, 最后主要由肝右后叶动脉分支供血 造影见肿瘤染色及分流基本消失

图 1 HCC 合并 APS, 行 KMG 及碘油乳剂栓塞治疗



2a 肝总动脉造影示肝右叶巨块 2b 以 3 F 微导管超选插入肿瘤型肿瘤染色病灶, 见中度肝 AVS 分供血动脉分支, 透视下缓慢栓塞适量 KMG (300 ~ 500 μm), 造影示分流 (箭头) 消失, 再缓慢栓塞碘油化疗药乳剂, 最后造影见肿瘤供血动脉闭塞, 碘油沉积良好 2c 1 个月后造影复查示肝右肿瘤染色灶及肝 AVS 分流复发 2d 透视下重复上述治疗, 最后造影示分流基本消失, 肿瘤内碘油沉积尚可

图 2 HCC 合并 AVS, 使用 KMG 及碘油乳剂栓塞治疗

2.2 不良反应

栓塞后不良反应包括发热、肝区疼痛和恶心呕吐等, 其中发热的发生率为 59.1% (13/22); 肝区疼

痛为 72.7% (16/22); 恶心呕吐为 22.7% (5/22)。患者术后予以保肝护胃及对症支持治疗后所有症状在短期内均得到有效缓解, 2 例消化道出血患者住院

期间无再出血,14 例合并腹水患者中,9 例腹水量减少,3 例消失,2 例无明显改善。术后平均住院 7 d,无急性肝功能衰竭、肺栓塞等严重并发症发生。

2.3 瘤体变化

术前肿瘤直径为(63.2 ± 24.5)mm,术后 1 个月左右复查示肿瘤活性灶直径为(57.8 ± 23.4)mm,较栓塞前缩小($t = 2.286, P = 0.033$)。患者 6 个月及 12 个月生存率分别为 68.1%(15/22) 和 45.4%(10/22),死亡原因主要是肿瘤广泛转移,肝功能衰竭。

3 讨论

AVS 在正常肝组织较少见,而多见于晚期 HCC 患者,其形成机制主要包括肿瘤直接侵犯临近血管致动静脉间产生异常交通,癌细胞分泌大量血管生长因子刺激动静脉间新生血管网的形成以及肝硬化门脉高压等引起肝脏潜在动静脉吻合支开放等^[8]。肝 APS 分流为最常见的动静脉分流类型。动静脉分流的存在使动脉血流直接进入门脉系统,诱发或加重门脉高压,进一步损伤肝功能,临床上主要表现为难治性腹水,反复上消化道出血,顽固性腹泻,腹胀,消化不良等,严重影响患者生存质量。据 Shyr 等^[9]报道,不能手术切除的中晚期 HCC 合并 AVS 患者的平均生存期仅为 2.7 个月,显著低于无 AVS 患者的 5.1 个月。同时,APS 的出现也使癌细胞通过动、静脉通道向肝内外转移的概率增高,使病情进展加速。

对合并 APS 的晚期 HCC 患者,传统 TACE/TAE 通常疗效欠佳,因分流致肿瘤血供相对减少而影响栓塞剂沉积,且化疗药及栓塞材料可通过瘘口引起瘤周正常肝组织的损伤,而对合并 AVS 的患者则可能导致肺梗死等并发症,严重影响其治疗和预后。因此,切实有效地处理 AVS 对改善患者临床症状,提高 TACE/TAE 疗效具有重大意义。过去认为 APS 是 TACE/TAE 治疗的禁忌证,但随着介入技术的进步,结合血管造影表现,在充分了解瘘口位置,大小,分流量及综合考虑患者肝功能储备的情况下,对 APS 的谨慎栓塞安全可行。HCC 合并 APS 栓塞中最常用的栓塞剂包括微弹簧圈、明胶海绵、无水乙醇和聚乙烯醇微球(PVA)等,周卫忠等^[10]也报道使用氰基丙烯酸酯胶(NBCA)栓塞治疗 HCC 合并重度 APS 的患者,并证明其安全有效。不同栓塞材料适用条件各异,微弹簧圈适宜用于中央型 APS,且分流量较大者的封堵,但同时较易引起侧支循环形成,使供瘤动脉结构改变,为后续栓塞或灌

注治疗增加难度。明胶海绵栓塞时间较短,血供阻断不完全,易发生 APS 的再通。无水乙醇作为液体栓塞剂,适用于超选择性栓塞,能立刻破坏血管内皮细胞,形成永久性栓塞,且侧支循环不易建立,但其血管内栓塞用量不易控制,并易在靶血管形成栓塞前被血流冲刷到其他部位,发生异位栓塞及过量栓塞的可能性较大。KMG 是一种微球型栓塞剂,相较于 PVA,其膨胀速度较慢,克服了后者栓塞过程中易堵管的缺陷,并能根据瘘口大小选用不同直径颗粒,栓塞更精确,且血管适形能力更好,栓塞程度更接近于末梢血管,多适用于二级分支以下动静脉瘘的栓塞。

本研究 22 例合并肝 AVS 的患者术中造影示动脉分支显影的中后期出现伴行的较粗和浅淡的静脉分支影,使用 300 ~ 500 μm 的 KMG 先行分流的封堵,在达到瘘口填塞效果的同时对肿瘤血管也起到一定栓塞作用,经血管造影证实分流消失后再经导管缓慢注入适量碘油化疗药乳剂,并以 150 ~ 450 μm 的 KMG 行供血动脉栓塞,栓塞时采用低压流控法防止 KMG 反流和异位栓塞。本组动静脉分流患者的瘘口均经 KMG 栓塞后得到有效封堵,即时成功率 100%。1 个月后所有患者均再次行 TACE/TAE 治疗,术中见 12 例出现新发动静脉瘘,考虑为较大的巨块型肝癌未能彻底栓塞,引起侧支血管形成,致瘘复发,但瘘口分流量较前明显减少,经再次栓塞后闭塞,患者临床表现改善。

HCC 复发多与肝炎病毒复制有关^[11],需要依靠反复 TACE 来控制肿瘤进展,KMG 并非永久性栓塞剂,其在人体降解时间为 3 ~ 6 个月^[12],有效栓塞时间较长,降低了血管再通及侧支循环形成的发生率,肿瘤坏死更彻底,同时降解后保留了治疗路径,有利于行二次栓塞治疗。本组 16 例肝功能为 B 级的患者中,5 例 Child-Pugh 评分为 9 分,合并不同程度的腹水,低蛋白血症及高胆红素血症,肝功能储备相对较差,为了最大程度减少对患者肝功能的损害,我们选择对部分患者行单纯栓塞治疗,一方面阻断了肿瘤血供,另一方面避免了化疗药的不良反应,减轻了患者的术后反应,降低了肝昏迷,肝肾功能障碍等严重并发症的发生概率,改善了生存质量。

本组患者均出现不同程度的发热,腹痛,呕吐等栓塞后反应,考虑与 KMG 栓塞后致肿瘤组织坏死有关^[13],经对症处理后均能在短时间内好转。栓塞后部分患者门脉压力降低,相关消化道出血及腹腔积液症状得到有效改善。所有患者术后无一例出

现脑梗死,肝肾功能衰竭等严重并发症,表明使用直径范围 150 ~ 450 μm 及 300 ~ 500 μm 的 KMG 经导管行肝动静脉分流的封堵和肿瘤栓塞是安全的。

对于 HCC 引起的 AVS,单纯栓塞瘘的动脉分支或主干往往效果不理想,多在短期内再通,研究表明末梢性栓塞能破坏瘘的毛细血管床,使其完全闭塞,有效防止侧支循环的形成^[14]。本研究入选患者均为轻中度分流患者,行分流封堵时使用 KMG 粒径以 300 ~ 500 μm 为主,而行肿瘤栓塞时则以 150 ~ 450 μm 为主,能够栓塞至末梢小动脉水平,血流阻断相对持久和完全,不易继发侧支循环,同时可防止 KMG 进入肝静脉或门静脉,避免严重并发症发生。本组病例术后 1 个月左右复查 CT 或 MR 示大多数病灶强化范围明显减少,碘油沉积良好,说明 KMG 能有效阻断肿瘤血供,肿瘤组织坏死显著,疗效确切。

本研究表明使用 KMG 栓塞治疗 HCC 合并轻中度动静脉分流的患者,特别是周围型动静脉分流的患者,短期疗效肯定,但由于入选患者少,随访时间较短,且我们仅对分流量较小的部分患者选择性使用了两种不同直径的 KMG 颗粒,对更大的分流如何精确使用不同直径的 KMG 进行栓塞治疗,仍有待更大样本的随机对照研究来发现证实。

[参 考 文 献]

- [1] 祖庆泉,施海彬,杨正强,等.低浓度 α -氰基丙烯酸正丁酯栓塞兔 VX2 肝脏肿瘤的实验研究[J].中华放射学杂志,2011,45: 575 - 579.
- [2] Nitta N, Ohta S, Tanaka T, et al. Gelatin microspheres; initial clinical experience for the transcatheter arterial embolization[J]. Eur J Radiol, 2008, 67: 536 - 540.
- [3] Brown DB, Pilgram TK, Darcy MD, et al. Hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of survival rates with different embolic agents [J]. J Vasc Interv Radiol, 2005, 16: 1661 - 1666.
- [4] Murata S, Tajima H, Nakazawa K, et al. Initial experience of transcatheter arterial chemoembolization during portal vein occlusion for unresectable hepatocellular carcinoma with marked arteriportal shunts[J]. Eur Radiol, 2009, 19: 2016 - 2023.
- [5] 纪昌学,冯晓波,张勇,等.海藻酸钠微球在部分性脾栓塞术中的应用评价[J].临床放射学杂志,2007,26: 53 - 56.
- [6] 刘兆玉,单明,卢再鸣,等.海藻酸钠微球颗粒子宫动脉栓塞治疗子宫肌瘤的疗效分析[J].中国临床医学影像杂志,2006,17: 12 - 14.
- [7] 吴少平,卢武胜,徐大伟,等.肝癌 DSA 血供类型与经肝动脉灌注 ^{131}I -HAb18F (ab')₂ 治疗后瘤体大小变化的关系探讨[J].介入放射学杂志,2007,16: 243 - 245.
- [8] 孙磊,施海彬,刘圣,等.肝细胞癌肝动脉门静脉分流形成的相关因素分析[J].介入放射学杂志,2012,21: 206 - 210.
- [9] Shyr YM, Su CH, Chiang JH, et al. Angiographic arterio-venous shunt and venous thrombosis in the prognosis of hepatoma[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei), 1990, 45: 246 - 252.
- [10] 周卫忠,刘圣,杨正强,等.氨基丙烯酸酯胶栓塞原发性肝细胞癌合并重度肝动脉门静脉瘘12例疗效分析[J].介入放射学杂志,2013,22: 641 - 645.
- [11] Mahnken AH, Pereira PL, de Baère T. Interventional oncologic approaches to liver metastases[J]. Radiology, 2013, 266: 407 - 430.
- [12] 祖庆泉,施海彬,杨正强,等.永久性颗粒栓塞治疗大咯血[J].介入放射学杂志,2011,20: 108 - 111.
- [13] Paye F, Farges O, Dahmane M, et al. Cytolysis following chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. Br J Surg, 1999, 86: 176 - 180.
- [14] 罗剑钧,王建华,刘清欣,等.微球联合碘油栓塞治疗肝癌的初步经验[J].介入放射学杂志,2007,16: 162 - 164.

(收稿日期:2013-08-22)

(本文编辑:俞瑞纲)