

减少 I 型内漏形成。本组 1 例左锁骨下动脉夹层距开口仅 0.5 cm, 释放支架后复查至今未形成内漏, 我们认为在保证支架贴壁性好和支架直径足够的情况下, 0.5 cm 是可以接受的。髂动脉夹层波及到髂内动脉时应封闭髂内动脉, 避免 II 型内漏形成。本组 9 例支架释放术前后均未进行球囊扩张, 所以认为只要导丝能通过, 支架就能通过, 无需支架释放前球扩, 且避免夹层破裂、血栓脱落风险; 自膨式覆膜支架释放后能保持持久稳定的径向力, 随着夹层内血肿机化吸收, 支架的狭窄程度会有所减轻, 另外, 9 例术后即刻造影未发现内漏, 故未行球囊后扩张, 若支架贴壁性不好造成 I 型内漏可行球囊后扩张^[5]。

本组 9 例动脉夹层使用覆膜支架治疗效果良好, 未发生严重并发症。平均随访 18 个月, 彩超支架通畅, 无一例狭窄率超过 30%。证明外周动脉夹层覆膜支架的远期通畅性良好。

总之, 覆膜支架治疗外周动脉夹层是一种微创、安全和有效的方法。应以术前认真评估影像学资料为基础, 术中导管导丝配合是关键, 术后抗栓和治疗基础病是重点。

【参考文献】

[1] 任长伟, 许尚栋, 黄连军, 等. 3 种覆膜支架行 Stanford B 型

主动脉夹层腔内修复术的早期和中期疗效[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2014, 30: 657-659.

[2] Feng J, Lu Q, Zhao Z, et al. Restrictive bare stent for prevention of stent graft-induced distal redissection after thoracic endovascular aortic repair for type B aortic dissection[J]. J Vasc Surg, 2013, 57: 44S-52S.

[3] 王精兵, 程永德. 重视覆膜支架在外周血管病中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 577-579.

[4] 方 淳, 俞炬明, 李明华, 等. 覆膜支架在周围血管病变中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 594-597.

[5] 熊 斌, 梁惠民, 郑传胜, 等. 覆膜支架在外周动脉瘤及动脉夹层治疗中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 31-35.

[6] 韩向军, 张曦彤, 夏永辉, 等. 采用动脉支架植入治疗症状性自发孤立性内脏动脉夹层的价值[J]. 中华放射学杂志, 2014, 48: 489-491.

[7] 孙钦建, 刘昌云, 蔡艺灵, 等. 自发性颈动脉夹层的药物及血管内治疗疗效分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2014, 11: 135-141.

[8] 金敬琳, 黄连军, 俞飞成, 等. 覆膜血管内支架置入治疗降主动脉穿通性溃疡[J]. 中华医学杂志, 2006, 86: 1115-1117.

[9] Jibiki M, Inoue Y, Kudo T. Conservative treatment for isolated superior mesenteric artery dissection[J]. Surg Today, 2013, 43: 260-263.

[10] Chu SY, Hsu MY, Chen CM, et al. Endovascular repair of spontaneous isolated dissection of the superior mesenteric artery[J]. Clin Radiol, 2012, 67: 32-37.

(收稿日期: 2015-12-15)

(本文编辑: 俞瑞纲)

·临床研究 Clinical research·

还原型谷胱甘肽在原发性肝癌介入治疗后保肝作用中的临床应用

方 林, 魏 宁, 徐 浩, 祖茂衡, 顾玉明, 张庆桥, 许 伟, 崔艳峰, 张梦琦

【摘要】目的 探讨还原型谷胱甘肽在原发性肝癌介入治疗后的保肝作用。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月—2013 年 6 月收治的原发性肝癌患者 110 例, 按照随机数字表法分为对照组 50 例和治疗组 60 例, 均给予肝动脉化学性栓塞和灌注治疗。对照组, 静脉滴注维生素 C 2.0 g, 维生素 B6 0.2 g, 肌苷 2.0 g, 以及支链氨基酸 250 ml, 每日 1 次, 术后连续使用 1 周; 治疗组, 在前述基础用药上加用还原型谷胱甘肽 1.8 g, 以 5% 葡萄糖溶液 250 ml 配伍静脉滴注。同时检测术前和术后 1 周各项肝功能指标, 进行两组间比较。**结果** 治疗前两组肝功能、病情无明显差异。介入治疗 1 周后, 治疗组 and 对照组转氨酶

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2017.02.017

作者单位: 221006 江苏 徐州医科大学附属医院介入放射科

通信作者: 魏 宁 E-mail: weiningjieru2006@163.com

(ALT、AST)、总胆红素(TBIL)均明显升高($P<0.05$),血清前白蛋白(PA)均明显降低($P<0.05$);治疗组各项指标变化明显优于对照组($P<0.05$)。结论 还原型谷胱甘肽能明显改善原发性肝癌介入治疗引起的肝功能损害,有很好的临床应用价值。

【关键词】 还原型谷胱甘肽;肝癌;栓塞;介入治疗

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2017)-02-0169-04

Application of reduced glutathione in protecting liver function in HCC patients after interventional therapy: a clinical study FANG Lin, WEI Ning, XU Hao, ZU Maoheng, GU Yuming, ZHANG Qingqiao, XU Wei, CUI Yanfeng, ZHANG Mengqi. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu Province 221006, China

Corresponding author: WEI Ning, E-mail: weiningieru2006@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the clinical effect of reduced glutathione in protecting the liver function for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) after receiving interventional therapy. **Methods** The clinical data of 110 HCC patients, who were admitted to authors' hospital during the period from January 2010 to June 2013, were retrospectively analyzed. According to the random number table method the patients were divided into the control group ($n=50$) and the treatment group ($n=60$), and transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and transcatheter arterial infusion (TAI) were carried out in all patients. After the treatment, intravenous infusion of 2.0 g vitamin C, 0.2 g vitamin B6, 2.0 g inosine, and 250 ml branched chain amino acid was employed per day for one week for the patients of both groups, and additional intravenous dripping of 1.8 g reduced glutathione (added in 250 ml of 5% glucose solution) was adopted for the patients of the treatment group. Various liver function indexes were tested before and one week after the treatment, the results were compared between the two groups. **Results** Before the treatment, no obvious differences in the hepatic functions and in the clinical condition existed between the two groups. One week after the treatment, in both groups the aminotransferase (ALT and AST) and total bilirubin (TBIL) were significantly increased when compared with the preoperative data ($P<0.05$), while the serum pre-albumin (PA) was remarkably decreased when compared with the preoperative data ($P<0.05$); these changes of various indexes in the treatment group were apparently better than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The use of reduced glutathione can effectively relieve the liver function damage caused by interventional therapy in HCC patients, therefore, reduced glutathione has a very good clinical application value. (J Intervent Radiol, 2017, 26: 169-172)

【Key words】 reduced glutathione; hepatocellular carcinoma; embolization; interventional therapy

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是临床常见的恶性肿瘤之一。随着介入放射技术的发展, TACE 和 TAI 作为一线非根治性治疗, 已逐渐成为国内临床最常应用的措施^[1]。但是, 在 TACE 和 TAI 治疗肝癌时, 栓塞剂和化疗药物对患者正常肝组织亦可造成一定的损害, 甚至产生肝衰竭。研究表明, 在肝功能损害时, 血清及细胞内还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)水平下降并伴有转氨酶升高, 而补充外源性 GSH 能够保护肝细胞膜, 促使肝脏酶活性恢复正常, 改善肝脏微循环。GSH 可用于防治恶性肿瘤化疗引起的药物性肝损伤^[2]。本研究通过回顾性分析接受介入治疗的 PLC 患者应用 GSH 治疗术后肝功能损害的变化情况, 以探讨还原型谷胱甘肽在 PLC 介入治疗后的保肝作用。

1 材料与方法

1.1 材料

收集我科自 2010 年 1 月—2013 年 6 月收治的 PLC 患者 110 例, 诊断均符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》, 病史排除可能相关药物以及酒精性肝损害, 无活动性肝炎和结核, 排除胆管炎、急性胰腺炎或全身细菌感染, 排除外伤、胆道结石, 排除血液性疾病, 介入治疗前 1 个月未行其他手术治疗。肝功能 Child-Pugh 分级为 A 或 B 级, ECOG 评分为 0~2, 符合 PLC 介入治疗(TACE 和 TAI)标准^[1]。按照随机数字表法将患者分为对照组 50 例和治疗组 60 例。对照组男 28 例, 女 22 例, 平均年龄 44 岁; 治疗组男 33 例, 女 27 例, 平均年龄 42 岁。两组患者性别构成、年龄、肝功能等方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。所有患者均未使用其他护肝药物, 除了

必要的个别治疗药物,所用药物均相同。所有病例完善介入术前准备,签署知情书和特殊治疗同意书。

1.2 方法

1.2.1 术前评估 监测治疗组和对照组各项肝功能、肾功能、电解质等生化指标。

1.2.2 介入治疗 患者仰卧 DSA 机检查台,常规腹股沟术野消毒,铺无菌巾,2%利多卡因局麻,以改良 Seldinger 技术穿刺股动脉,置入 4 F 导管鞘,送入 4 F 肝动脉导管,依次行腹腔干、肝动脉、肠系膜上动脉造影,明确肝癌病灶供血动脉,进一步超选择插管至肿瘤供血靶动脉,然后予以常规 TACE 和 TAI 治疗。术中用药方案:超液化碘油 5~20 ml 联合吡喃阿霉素 10~30 mg、丝裂霉素 2~4 mg、顺铂或奈达铂 20 mg 充分乳化后经导管栓塞,间歇以氟尿嘧啶 200~500 mg,顺铂 20 mg 稀释后经导管灌注;同时酌情予以止痛、止吐等药物对症处理。用药剂量视肝癌病灶体积大小、肿瘤血管丰富程度、患者术中反应腹部疼痛耐受程度不同予以相应变化。对于巨块型肝癌,碘油剂量不超过 20 ml,同时加用明胶海绵颗粒栓塞供血靶动脉主干。

1.2.3 保肝治疗 对照组,静脉滴注维生素 C 2.0 g,维生素 B 60.2 g,肌苷 2.0 g,以及支链氨基酸 250 ml,每日 1 次,术后连续使用 1 周;治疗组,在上述基础用药上加用还原型谷胱甘肽 1.8 g(昆明积大制药股份有限公司),以 5%葡萄糖溶液 250 ml 配伍静脉滴注。同时辅以补液、水化、止吐、保护胃黏膜等常规治疗措施。监测术后 1 周各项肝功能、肾功能、电解质等生化指标。

1.3 统计分析

应用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差表示,比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

介入治疗后,病灶均获得有效控制,所有患者均有不同程度的纳差、恶心、肝区不适或疼痛症状,80.5%患者出现发热,体温 38~39.5℃,予以止吐、镇痛、退热措施后缓解,无严重不良反应。各项肝功能指标检测显示,两组转氨酶(ALT、AST)、总胆红素(TBIL)均明显较术前升高($P<0.05$),血清前白蛋白(PA)明显较术前降低($P<0.05$);治疗组转氨酶(ALT、AST)、总胆红素(TBIL)明显低于对照组,血清前白蛋白(PA)明显高于对照组($P<0.05$)。见

表 1。

表 1 两组介入治疗后肝功能指标比较

| 组别 | ALT/(U/L) | AST/(U/L) | TBIL/(mmol/L) | PA/(mg/L) |
|---------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| 对照组 (50 例) | | | | |
| 治疗前 | 58.30±21.27 | 70.62±25.18 | 38.43±15.26 | 132.56±25.76 |
| 治疗后 | 102.46±22.18 | 128.25±32.40 | 58.76±18.29 | 95.18±26.13 |
| 治疗组 (60 例) | | | | |
| 治疗前 | 59.11±17.63 | 74.54±21.48 | 37.65±11.27 | 133.55±31.28 |
| 治疗后 | 75.22±20.66 | 101.63±23.43 | 48.24±15.34 | 115.20±29.67 |

注:治疗组与对照组比较 $P<0.05$

3 讨论

越来越多的学者注意到 TACE 和 TAI 治疗时,栓塞剂和化疗药物在灭活肿瘤组织的同时,对正常肝组织也造成损害。TACE 后 3 d,ALT 升高至术前的 2~10 倍。吴沛宏等^[2]报道一组 125 例肝癌 TACE 治疗研究,以 ALT 及 A/G 比值衡量肝功能情况,术后 1 个月,96 例肝功能受损,并以 ALT 指标为例,肝功能变化呈阶梯状进展,术后 7~10 d 为峰值,以后逐日恢复,约 3 周后 48 例大致恢复术前水平。刘金明等^[3]通过回顾性分析也证实 TACE 术后 TBIL、AST、ALT 升高,但在术后 1 个月内均恢复至术前水平。魏宁等^[4]报道一组 30 例大肝癌 TACE 治疗,以 ALT、GGT 和 ALP 为检测指标,所有患者术后均有肝功能损害。Kruncke 等^[5]实验表明,由于肝癌肿瘤内部血流紊乱,并且肿瘤血管常缺乏神经支配,不能正常收缩,其引流静脉发育不全造成碘油的长期滞留,其结果引起肝组织缺氧,产生大量自由基,激活溶酶体系统,导致肝细胞酶功能下降,并由于合并携带的化疗药物毒性作用,共同导致肿瘤细胞和瘤周正常组织缺氧、缺血,发生坏死。我们认为,从临床角度分析,碘油作为栓塞剂和化疗药物的载体滞留于肿瘤内,能够长时间发挥抗肿瘤作用,这是它的优势所在;然而,因为在 TACE 和 TAI 时,医师经验、操作技巧和选择导管的差异,以及肿瘤血管本身的特点如侧支循环可能较多、严重扭曲、伴随动静脉瘘、易痉挛等,都可能在术中出现靶动脉超选择不位、过度栓塞、顺流性误栓、反流性误栓等,所以对瘤周正常组织的损害难以避免。同时,TAI 时化疗药物如阿霉素类、铂类等对肝组织亦产生一定的药物性损害。因此,在肝癌介入治疗后加强肝功能的保护必不可少。

肝脏是药物代谢的主要器官,抗癌药物通过直接毒性或经过细胞色素 P-450 氧化代谢,产生大量

氧自由基、亲电子基等毒性物质攻击肝细胞膜,造成细胞质膜和细胞器的脂质过氧化损伤,最终导致肝细胞坏死^[6]。在这个过程中,会消耗大量的超氧化物歧化酶(SOD),同时产生脂质过氧化物(LPO),二者的变化可反映体内脂质过氧化反应对组织损伤的程度。还原型谷胱甘肽(GSH)是一种广泛存在于细胞内的含活性巯基的三肽,由谷氨酸、胱氨酸和甘氨酸组成,对生物体氧化还原系统和巯基酶起到活化作用,可活化 SOD,稳定细胞膜和线粒体,并能与亲电子基、氧自由基等毒性物质结合,从而清除组织中氧自由基^[5,7-8]。而 GSH 水解后产生的甘氨酸,不但可作为合成核苷酸的原料,促进肝细胞 DNA 合成,又可作为合成蛋白质的原料,促进蛋白质的合成,从而有利于受损肝细胞的修复及再生。因此,在肿瘤化疗过程中及时有效地补充外源性 GSH,能够保护正常肝细胞,有效降低转氨酶、胆红素等指标,促进恢复肝功能。

近年来,GSH 在肿瘤化疗领域内的应用逐渐受到重视,国内学者进行了基础和临床研究。许新华等^[9]对一组 44 例不同肿瘤患者应用 GSH 护肝化疗,发现 SOD 活性无明显变化,LPO 水平亦无明显升高,证明了补充外源性 GSH 能够有效地减轻组织细胞的过氧化损伤,达到保护肝细胞功能的作用。郝云龙等^[10]制作肝缺血再灌注动物模型,监测抑制凋亡基因 *Bel-2* 和促凋亡基因 *Bax* 表达,证明 GSH 能够通过上调 *Bel-2* 的表达,抑制 *Bax* 表达,对肝缺血再灌注损伤细胞凋亡起到抑制作用。那么 GSH 抑制正常肝细胞凋亡的同时,是否也能抑制肝癌细胞凋亡、减弱 PLC 化疗栓塞的效果,综观近年来国内外文献(外文通过 PubMed 查询,中文通过万方数据库等查询),未查询到关于 GSH 抑制癌细胞凋亡的文献报道,其对肝癌细胞凋亡是否有抑制作用,以及抑制作用的程度,有待进一步研究。但在本回顾性研究条件下,所有 PLC 患者接受介入治疗后病灶均有良好的控制效果,GSH 能减轻患者介入治疗后

肝损害。因而,可以认为,GSH 可以抑制正常和肝癌细胞凋亡,对于肝癌细胞,相比于大量、大浓度化疗药物对于肝癌细胞的严重损害,GSH 抑制肝癌细胞凋亡的作用极弱,而对未接触化疗药物的正常肝细胞,GSH 可保护细胞免受损害。

本组研究结果显示,在 PLC 介入治疗同时联合外源性 GSH 保肝治疗,能够有效保护正常肝细胞,明显降低 TACE 和 TAI 引起的药物性肝损害,保证了介入治疗的有效性,对稳定患者病情、改善预后,有很好的临床价值。

[参 考 文 献]

- [1] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16: 929-946.
- [2] 吴沛宏, 黄金华, 罗鹏飞, 等. 肿瘤介入诊疗学[M]. 北京: 科学出版社, 2004: 643.
- [3] 刘金明, 张克勤, 李 涛. 肝癌多次 TACE 术后的肝硬化分级及预后因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29: 68-71.
- [4] 魏 宁, 祖茂衡, 徐 浩, 等. LP-TAE 术治疗大肝癌致急性肝功能损害的酶学分析[J]. 介入放射学杂志, 2000, 9: 88-90.
- [5] Kruncke KD, Fehsel K, Suschek C, et al. Inducible nitric oxide synthase derived nitric oxide in gene regulation, cell death and cell survival[J]. Int Immunopharmacol, 2001, 1: 1407-1420.
- [6] Hasegawa T, Nakano M, Hashimoto T, et al. Sinusoidal endothelial cell injury by superoxide anion and iron in the *Propionibacterium acnes*-pretreated and lipopolysaccharide-stimulated rat liver[J]. Liver, 2001, 21: 415-424.
- [7] Lu SC. Regulation of hepatic glutathione synthesis: current concepts and controversies[J]. FASEB J, 1999, 13: 1169-1183.
- [8] Yin J, Kwon Y, Kim D, et al. Cyanine-based fluorescent probe for highly selective detection of glutathione in cell cultures and live mouse tissues[J]. J Am Chem Soc, 2014, 136: 5351-5358.
- [9] 许新华, 付向阳, 易 芳, 等. 还原型谷胱甘肽对化疗患者血清超氧化物歧化酶活性及脂质过氧化物水平的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2008, 16: 861-862.
- [10] 郝云龙, 闻勤生. 还原型谷胱甘肽对肝缺血再灌注损伤细胞凋亡的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19: 2101-2102.

(收稿日期:2016-04-29)

(本文编辑:俞瑞纲)