

·临床研究·

重复暂时性去肝动脉化治疗 不可切除的原发性肝癌

汪维生^① 黄洁夫 梁力建 吕明德

(中山医科大学附属第一医院肝胆外科; 广州, 510080)

提 要 报道该院肝胆外科与瑞典 Lund 大学合作的一项临床前瞻性研究。作者将1994年2月至1995年4月期间入院的40例经手术及病理证实为不可切除的肝细胞型肝癌(HCC)患者随机分成二组,重复暂时性去肝动脉化(RTD组)及肝动脉结扎(HAL组)各20例;对二组病人的术后过程、肝功能变化、影像学检查、生存期、存活率等进行比较。结果表明,RTD组均优于 HAL 组,RTD组有效率70%,术后中位生存期8.2个月,术后6个月存活率79.7%;而 HAL 组有效率仅5%,术后中位生存期5.1个月,术后6个月存活率35.8%。文内详细介绍 RTD 的实施方法、病人对治疗的反应及处理,认为 RTD 具有缺血、防止侧支循环建立和派生氧自由基三重作用,疗效明显优于 HAL,是一种有前景的肝癌外科缺血疗法,值得进一步的研究、推广和应用。

主题词 肝肿瘤/外科学;再灌注损伤;自由基

中图分类号 R 735.705

肝癌就诊病人约80%病情已至中晚期,手术难以切除,其自然生存期只有2个月~6个月^[1,2]。目前针对不可切除的原发性肝癌(irresectable primary liver cancer, IPLC)的疗法很多,但疗效均不如人意,为此寻求有效的治疗方法仍是当今急待解决的问题。80年代初期 Bengmark^[3]等在回顾肝动脉结扎(hepatic artery ligation, HAL)治疗肝恶性肿瘤20多年发展史时,提出重复暂时性去肝动脉化(repeated transient dearterialization, RTD)的新设想,并研制出独特有效的肝动脉阻断器——occluder,在欧洲尤其在瑞典临床应用以来,疗效令人满意。但国外原发性肝癌甚少,他们的经验仅限于继发性肝癌,国内尚未见有应用 occluder 治疗肝癌的报道。我院与瑞典 Lund 大学合作,采用他们提供的 occluder 进行了一项临床随机性前瞻性研究,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 肝动脉阻断器

Occluder 由带硅胶片的水囊、硅胶管、皮下注射装置3部分构成,为瑞典 Nolato Medical Co. Torekov 制作。

1.2 阻断方法

病人术后恢复饮食、能下床自行活动后开始阻断,一般是术后1周左右。方法是每天阻断2次,每次自皮下注射装置内注入生理盐水1.2 mL~2.0 mL,1 h 后完全抽出。注入生理盐水的剂量根据术中肉眼直视和术后肝动脉造影确定;病人出院后,仍需在家长期自行阻断,方法相同。

1.3 病人资料

40例患者于1994年2月~1995年4月期间

① 与瑞典 Lund 大学合作,广东省自然科学基金资助课题; ② 第一作者,1965年出生,男,硕士,医师

相断入院,其中男38例,女2例;年龄16岁~67岁,平均45.7岁;均经手术及病理确诊为不可切除的肝细胞型肝癌(HCC),并要求肿瘤局限于肝脏而无肝外转移,门静脉主干通畅而

无癌栓,患者一般情况较好。肝功能 A 或 B 级;随机分成二组,每组20例,初诊情况列表 1。

表1 RTD,HAL 二组病人初诊一般情况

组别	例数 (n/例)	年龄 (\bar{x} /岁)	HBsAg(+) (n/例)	AFP 阳性 ($>400 \mu\text{g/L}$)	肝功能分期		门静脉	TNM		肝硬变 (n/例)
					ChildA	ChildB	癌栓	T3NoMo	T4NoMo	
HAL	20	44.9	12	16	10	10	8	4	16	16
RTD	20	46.5	16	12	9	11	9	5	15	17

1.4 手术前后检查

标准肝功能检测(含 AFP);胸部 X 线平片;B 超或彩色超声;CT 或 MRI;腹腔动脉造影和肠系膜上动脉造影以及随后的间接性门静脉显影。

1.5 手术实施

HAL 组病人单纯行肝动脉结扎,不作其它附加处理;而 RTD 组病人则行重复暂时性去肝动脉化术,方法是:一般取右肋缘下切口进腹,先使左半肝完全游离去动脉化,再使右肝完全游离去动脉化,并常规胆囊切除。最后解剖第一肝门,使该区动脉系脉络化,确保被阻断的动脉为唯一的供肝、供肿瘤动脉后,方可安装 occluder。一般安置一个阻断器,若有二支主要的动脉可同时放置二个,或可安装 occluder。一般安置一个阻断器,若有二支主要的动脉可同时放置二个,或者将其吻合成一支后再安装一个阻断器。安装方法是将硅胶管绕过被阻断的动脉并穿过硅胶片末端的圆孔再越过小耳,使水囊硅胶片折迭成环型,水囊在环的内侧,再和 4-opolene 将对折端同侧的硅胶片各缝合 2 针~4 针使环固定,

硅胶管自腹腔引出,再与皮下注射装置的接头固定牢靠,皮下注射装置通常安放并固定于上腹部皮下。

1.6 氧自由基测定

取外周血清作超氧化物歧化酶(SOD)总活力及丙二醛(MDA)浓度测定;取血方法是分别于阻断前、阻断 30 min、阻断 60 min、开放 5 min、开放 10 min 各抽外周静脉血 2 mL,不抗离心取血清 30 μL 测总 SOD(T-SOD),取血清 0.1 mL MDA;SOD、MDA 试剂盒由南京建成生物工程研究所提供,分别属黄嘌呤氧化酶法和硫代巴妥酸比色法(TBA)法。

2 结 果

2.1 实验结果

RTD 组 20 例病人外周血清 T-SOD 活力及 MDA 浓度检测结果列表 2 与图 1。结果间接表明重复暂时性去肝动脉化(RTD)能派生氧自由基($P < 0.05$),其高峰位于开放早期。

表2 RTD 组外周血清 T-SOD($\mu\text{U/L}$)和 MDA($\mu\text{mol/L}$)测定值($\bar{x} \pm s$)

检测指标	阻断前	缺血 30 min	缺血 60 min	开放 5 min	开放 10 min
T-SOD	86.80 \pm 17.78	83.90 \pm 24.8 ¹⁾	74.90 \pm 21.19 ¹⁾	74.80 \pm 23.04 ¹⁾	80.70 \pm 25.48 ¹⁾
MDA	24.42 \pm 16.77	24.02 \pm 17.07	25.67 \pm 17.72 ³⁾	28.30 \pm 19.11 ²⁾	24.55 \pm 15.04 ³⁾

1) $P < 0.01$; 2) $P < 0.05$; 3) $P > 0.05$

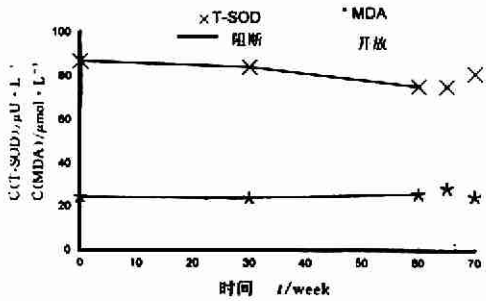


图1 血清 T-SOD 活力及 MDA 浓度变化曲线

2.2 临床结果

2.2.1 术后过程及并发症 RTD 组无手术

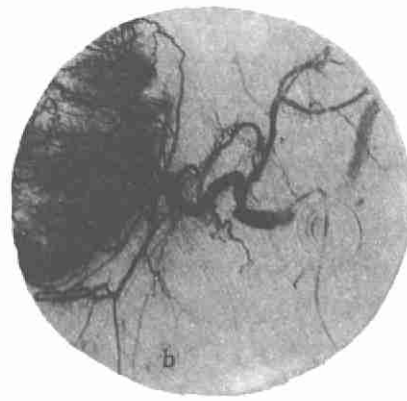
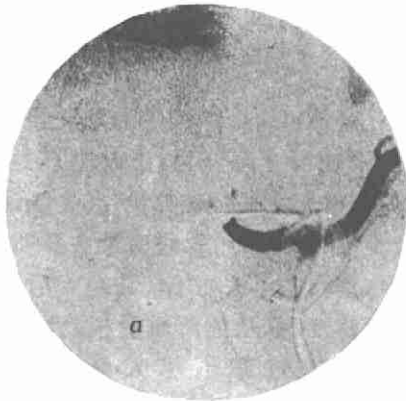


图2 RTD 术后造影(DSA)

a. occluder 阻断时造影;示阻断完全; b. occluder 开放时造影;示开放满意

2.2.2 肝功能变化 取丙氨酸转氨酶(ALT)为肝功能统计指标,二组病人各时点 ALT 中位值(M)列表3,作图3。可见 RTD 术后肝功能只短期轻度异常,而注射阻断对肝功能无影响;HAL 术后肝功能受损严重。

表3 RTD、ALT 二组病人术后 ALT(U/L)值(M)

组别	手术前	术后1周	术后2周	术后1个月
RTD	43	60 ¹⁾	37	25.
HAL	25.5	235 ²⁾	104 ²⁾	59.5 ²⁾

1)与术前对照 $P < 0.01$; 2)与术前对照 $P < 0.05$

死亡;术后1周内均恢复饮食并能下床活动,但并发切口感染1例,顽固性腹水1例。阻断期间肝区有隐痛不适者8例,其中1例疼痛剧烈,需卧床休息和用止痛剂,但抽空后疼痛均很快消失;术后第一次阻断时均行动脉造影,阻断完全者14例(图2),仍有残留小侧支入肝者6例;其中来自胃左动脉小侧支3例,来自肠系膜上动脉小侧支2例,膈下动脉1例,均因术中忽视或难以游离所至;术后不久患者及其亲属均能较好地自行阻断。而 HAL 组有1例术后20d 并发上消化道大出血死亡;并发切口感染3例,严重黄疸2例,顽固性腹水1例。

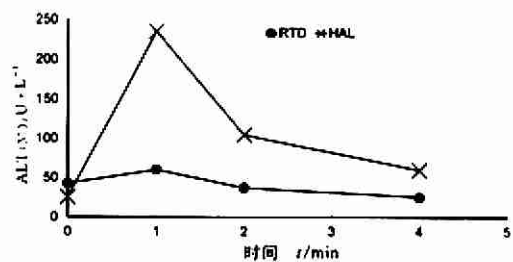


图3 二组病人术后 ALT(M) 动态变化曲线

2.2.3 疗效 用影像学手段跟踪肿瘤大小变化,按 WHO 实体瘤疗效评判标准;两组

病人疗效列表4;RTD组PR14例(图4),有效率为70%,有3例术后3个月~5个月内尝试作了二期切除,2例因发现肝门区淋巴结转移而未能成功切除,1例顺利行了肿瘤二期切除,

并对切下的肿瘤进行了连续病理取材研究,发现瘤体内广泛坏死,间质纤维化及大量淋巴细胞浸润,但仍见散在活瘤细胞残存。而HAL组有效率仅5%,无二期切除病例。

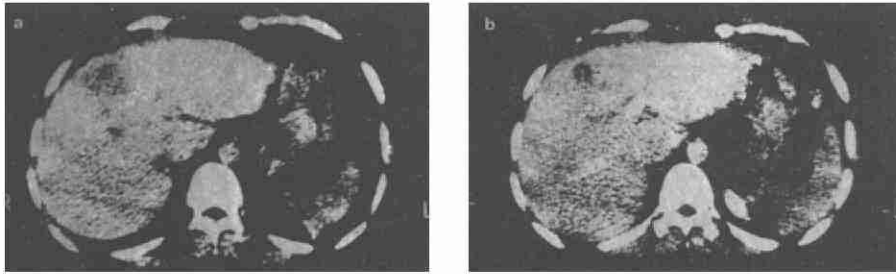


图4 RTD治疗前后肿瘤大小变化(CT)

a. 术前CT:多结节型; b. 术后3个月CT:小结节消失,大结节明显缩小

表4 RTD、HAL二组病人肿瘤疗效(WHO标准)

组别	CR	PR	NC	PD	有效率(%)
RTD	0	14	4	2	70
HAL	0	1	6	13	5

2.2.4 生存期、存活率 全部病人均作随访,生存时间从术后第1天算起,至1995年5月1日号止,术后中位生存期(BMDP软件计算)RTD组为8.2个月(3个月~11个月),HAL组为5.1个月(20d~8个月);用Kaplan-Meier方法分析存活率,RTD组术后6个月存活率为79.7%,而HAL组术后6个月存活率为35.8%。两组病人存活率列表5。

表5 RTD、HAL两组病人术后存活率¹⁾(%)

术后 t/d	RTD	HAL
30	100.0	95.0
60	100.0	95.0
90	100.0	95.0
120	94.4	86.2
150	87.7	62.7
180	79.7	35.8
210	59.8	9.0
240	59.8	9.0
270	44.8	0
300	44.8	0
330	0	0

1)Kaplan-Meier method

3 讨论

肝癌外科缺血治疗的发展已经历了20多年,其演变历史可分为4个阶段^[4]:①肝动脉结扎;②永久性去肝动脉化;③去肝动脉化联合全身或局部化疗;④暂时性去肝动脉化;但所有这些缺血疗法均不能避免术后侧支循环的迅速建立、肝功能严重受损及高死亡率的风险,且疗效亦不尽人意。1978年EL-Domeiri和Mojab^[5]尝试用动脉内气囊导管来重复阻断肝动脉,但合并有动脉内血栓形成、导管移位或血管壁穿破等并发症,且未见有确切阻断的效果。80年代初Persson^[6]等研制出一种皮下埋藏式动脉外肝动脉阻断器,即occluder,来重复暂阻断肝动脉,其优点是^[7-8]:①既能达到缺血治疗的目的,又不至于造成肝功能损害;②可防止术后侧支循环的建立,能较长时间地保持缺血治疗的效果;派生氧自由基,对肿瘤细胞起毒性作用;在临床应用取得了令人鼓舞的的疗效^[9,10]。但他们的经验主要是继发性肝癌,方法是RTD联合腹腔灌注5-FU,每天腹腔注入5-FU 1000mg,连续1周,每6周重复1次。为探索RTD在治疗原发性肝癌中的地位,我们进行了本研究,结果发现RTD组在术后过程、

手术后的反应、生活质量、疗效等方面均优于 HAL 组;我们亦进行了外周血清氧自由基的检测,结果间接地证实 RTD 能派生氧自由基;由此可见 RTD 有缺血、防止侧支循环的建立、派生氧自由基三重作用,克服了以往缺血疗法的不足,在治疗上有独到之处。但本研究 RTD 组有效率只 70%,且未见有肿瘤完全消失的病例,二期切除及连续病理取材亦发现瘤体内仍有散在活癌细胞残存,所以 RTD 亦只是一种姑息缩小疗法,术后抓住时机行二期切除,才能达到根治、预防复发和转移。Occluder 阻断效果肯定,无动脉内血栓形成和穿破血管壁等严重并发症,仅少数患者在阻断缺血期间有肝区隐痛不适,RTD 手术简便,关键是要左右半肝游离去动脉化完全,确保被阻断的动脉为唯一的供肝供肿瘤动脉;皮下注射装置安放于皮下,术后病人生活质量高;自行阻断方法简单,病人易掌握,但医生应定期随访、指导治疗来巩固疗效。总之,RTD 设想合理、方法独特、疗效肯定,对不可切除的原发性肝癌可取得满意的姑息治疗效果,若联合其它疗法,疗效可能更佳。

参 考 文 献

- 1 Bengmark S, Hafstym L. The natureal history of primary and secondary malignant tumors of the liver. *Cancer*, 1969, 23:198
- 2 Tang ZY. A new concept on the natural course of hepatocellular carcinoma. *Chin Med J*, 1981,

94(9):585

- 3 Bengmark S, Persson B, Jeppson B. Hepatic dearterialization in cancer: new perspectives. *Eur Surg Res*, 1986, 18:151
- 4 Bengmark S, Persson B, Jeppson B. Ischemic therapy of liver tumours. In: Blugavt LH ed. *Surgery of the liver and biliary tract. Vol I*, London: Chrchill Livingstone, 1998, 1433
- 5 EL-Domeiri AA, Mijab K. Intermiteat occlusion of the hepatic artery and infusion chemotherapy for carcinoma of the liver. *Am J Surg*, 1978, 135:771
- 6 Persson B, Appsson B, Anderson L, *et al*. A new device for temporary occlusion of the hepatic artery. *J Exp Clin Cancer Res*, 1984, 3:155
- 7 Persson B, Jeppsson B, Anderson L, *et al*. The prevention of arterial collaterals after repeated temporary blockade of the hepatic artery in pigs. *World J Surg*, 1987, 11:672
- 8 Puntis MCA, Persson B, Jeppsson B, *et al*. Free radical production in the ischemic rat liver. *Surg Res comm*, 1987, 1:17
- 9 Persson B, Jeppsson B, Ekberg H, *et al*. Repeated dearterialization of hepatic tumors with an impalantable occluder. *Cancer*, 1990, 66:1139
- 10 Bengark S, Jeppsson B, Lunderquist A, *et al*. Tumor calcification following repeated hepatic dearterialization in parients; a preliminary communication. *Br J Surg*, 1988, 75:525

(1995-11-23收稿 1996-09-14修回)

A CLINICAL STUDY ON TRRESECTABLE PRIMARY LIVER CANCER WITH REPEATED TRANSIENT DEARTERIALIZATION

Wang Weisheng Huang Jiefu Liang Lijian Lu Mingde

(Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

A Joint clinical prospective study between SUMS and Lund University was repotred. 40

patients with irresectable hepatocellular carcinoma (IHCC) were randomized into two groups from February 1994 to April 1995, 20 patients treated with repeated transient dearterialization (the RTD group), 20 patients treated with hepatic artery ligation (the HAL group). It was shown that RTD was superior th HAL in terms of the objective response to therapy, patients' symptom relief, liver function change, reduction of tumour size and patient's survival. In RTD group, the effective rate was 70%, mean survival time was 8.2 months, 6 months survival was 79.7%. In HAL group, the effective rate was only 5%, mean survival time was 5.1 months, 6 months survival was 35.8%. In this paper, the RTD skills, occlusion method and side effects has also been introduced thoroughly, We think that RTD can block the blood supply for tumour and may prevent the rapid development of collateral circulation and increase the production of oxygen-derived free radicals. It seemed to us that RTD would be a promising palliative method for IHCC, it is worthy to be studied further and used widely.

Subject headings liver neoplasms/surgery; reperfusion injury; free radicals

~~~~~

(上接第270页)

## EFFECTS OF EXTERNAL DEFIBRILLATION ON PACING THRESHOLD AND ENDOCARDIAL R WAVE AMPLITUDE IN NORMAL ANESTHETIZED DOG

Liu Shiming      Zhu Chunshi      Mei Baiying

(Department of Internal Medicine, Sun Yat-sen Memorial Hospital  
Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510120)

The effects of external defibrillation on pacing threshold (PT) and endocardial R wave amplitude (IDA) were observed on 12 anesthetized dogs, 6 received 10 J/kg countershock, another 6 received 20 J/kg countershock. It was found that 10 J/kg countershock resulted in a significant increase in PT ( $P < 0.01$ ), but the change of IDA was not significant ( $P > 0.05$ ). Marked increase in PT and decrease in IDA over control value were observed immediately after countershock in 20 J/kg group ( $P < 0.01$ ). The magnitude of changes in PT and IDA were greater in 20 J/kg group than in 10 J/kg group ( $P < 0.05$ ). Lesions were observed at the electrode-tissue interface in pathologic examination. The possible mechanisms and clinical significance were discussed.

**Subject headings** pacemaker, artificial; electric countershock