文章编号:1000-5404(2007)21-2089-03

论著

射频消融联合醋酸加氯化钠对消融体积影响的临床研究

陈 敏,高 峻,马宽生,刘念洲,王曙光 (第三军医大学西南医院全军肝胆外科研究所,重庆 400038)

提 要:目的 探讨射频消融(radiofrequency ablation, RFA)联合醋酸加氯化钠治疗肝肿瘤对消融体积的影响。**方法** 12例直径>5 cm的肝肿瘤患者分为治疗组(6例)和对照组(6例),治疗组在术中先行单次RFA联合醋酸加氯化钠治疗,对照组行单纯RFA治疗,两组均在治疗后切除肿瘤,观察毁损体积。**结果** 治疗组单次治疗后肿瘤毁损长径6.11 cm,短径5.26 cm;对照组肿瘤毁损长径3.66 cm,短径3.25 cm。**结论** RFA联合醋酸加氯化钠治疗肝肿瘤可使一次性毁损体积增加,治疗时间相对延长。

关键词: 射频消融;醋酸;氯化钠;肝肿瘤;毁损体积
中图法分类号: R454; R730.5; R735.7 **文献标识码:** A

Influence of radiofrequency ablation combined with acetic acid plus hypertonic saline injection on destructed volume of liver tumor

CHEN Min, GAO Jun, MA Kuan-sheng, LIU Nian-zhou, WANG Shu-guang (Department of Hepatobiliary Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the effect of radiofrequency ablation (RFA) combined with acetic acid and hypertonic saline injection on destructed volume of liver tumor. **Methods** Twelve patients were pathologically diagnosed as malignant liver tumors and without intrahepatic or distant metastasis, their liver function was beyond Child B and their tumors were over 5 cm in diameter. They were randomly designed to receive RFA combined with acetic acid and hypertonic saline injection before tumors were removed surgically ($n=6$) as experiment group or RFA ($n=6$) as control group. **Results** After a single treatment, the average major diameter of the destructed liver tumor volume was 6.11 cm and average minor diameter was 5.26 cm in the experiment group, while those in control group was 3.66 cm and 3.25 cm respectively. **Conclusion** RFA combined with acetic acid and hypertonic saline can increase destructed volume in a single treatment of liver tumor, and relatively it costs more time.

Key words: radiofrequency ablation; acetic acid; hypertonic saline; liver tumor; destructed volume

射频消融(radiofrequency ablation, RFA)治疗肝肿瘤是一种安全有效,操作简单的微创治疗方法,在临床上取得了明显的治疗效果[1-3]。但在应用过程中仍存在一定的局限性,当前面临的主要问题是一次性消融体积有限,对体积较大肿瘤治疗上易发生三维空间漏空导致病灶残留[4]。本科2005年10月至2006年2月对6例单个直径>5 cm的肝肿瘤患者在拟定手术切除前进行了RFA联合醋酸加氯化钠治疗,观察对消融体积的影响,效果满意,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组12例患者分为治疗组(6例)和对照组(6例),且符合下列条件:①经病理确诊为肝脏恶性肿瘤;②肝功能Child B级以上;③肿瘤无肝内或远处转移。治疗组6例患者中男性5例,女性1例,年龄35~64岁,平均47.3岁。病理确诊:原发性肝癌5例,转移性肝癌1例。共6个病灶,直径4.8~7.6(6.1±0.8)cm。肿瘤位于Ⅳ段2例、Ⅵ段3例、Ⅴ段和Ⅷ段交界处1例。肝功能Child A级2例、B级4例。HBsAg阳性者5例,5例合并肝硬化,甲胎蛋白阳性者5例。对照组6例均为男性,年龄28~56岁,平均45.6岁。病理确诊:原发性肝癌6例,共6个病灶,直径5.2~6.9(5.6±0.9)cm,肿瘤位于Ⅳ段1例、Ⅴ段3例、Ⅵ段2例,肝功能Child A级1例、B级5例。HBsAg阳性者5例,6例均合并肝硬化,甲胎蛋白阳性者6例。病例均无明显出血倾向,血小板≥50×10^9/ml;无手术及射频治疗禁

作者简介:陈 敏(1963-),女,四川省崇州市人,硕士,副主任技师,主要从事肝胆胰外科影像学方面的研究。电话:(023)68754776,E-mail:ChenMin776@yahoo.com.cn
通讯作者:高 峻,电话:(023)68754168,E-mail:rzgj03167@sohu.com
收稿日期:2007-01-04;修回日期:2007-07-09

忌证。

1.2 仪器及治疗方法

射频消融仪及射频针均由四川绵阳立德技术有限公司生产。LDRFA-120S 多极射频消融仪，功率 0 ~ 95 W，频率 50 kHz，射频针展开最大直径 50 mm。术中超声引导采用美国 GE 公司产 VOLUSON730PRO 型超声诊断仪。纯醋酸溶液和 10% 氯化钠溶液按 1∶1 均匀配置成 50% 醋酸，5% 氯化钠混合溶液。

术前准备同常规肝脏手术，全麻下开腹，超声引导下先行单次 RFA 联合醋酸加氯化钠治疗。在超声引导下将 18G 酒精穿刺针穿刺到肿瘤中心位置，以 1 ml/min 的速度缓慢注射 50% 醋酸加 5% 氯化钠混合溶液，注射的量和肿瘤直径相等。为了解决联合治疗对肿瘤毁损体积的影响，射频治疗中电极展开直径均固定在 4 cm。治疗开始是调整射频仪从 30 W 开始，每间隔 2 分钟升高 10 W，直至达到 95 W 时应用脉冲模式，由自带计算机软件控制操作，阻抗达到最大时输出功率自行终止，停止治疗，将功率调整至 95 W 缓慢烧灼针道，完成单次联合治疗。对照组行常规射频治疗，电极针展开直径、治疗程序同治疗组。治疗后两组均按预定手术方案切除肿瘤，将切除肿瘤标本沿纵轴切开，观察肿瘤毁损体积的大小。术后处理同常规肝脏手术。

1.3 观察指标

术中严密观察患者的呼吸、心率、脉搏等生命体征，切除标本观察毁损体积的大小，记录联合治疗时间，观察术后不良反应及并发症。

1.4 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 10.0 统计软件，行正态分布的两样本均数比较 t 检验。

2 结果

2.1 治疗时间

单次 RFA 治疗时间 34 ~ 70(52.0 ± 13.69) min，对照组单次 RFA 治疗时间 25 ~ 47(36.8 ± 7.93) min。治疗中所有患者生命体征平稳。治疗组电极针穿刺过程中沿穿刺针道有少量出血，但随着射频局部温度增加，出血逐渐停止。

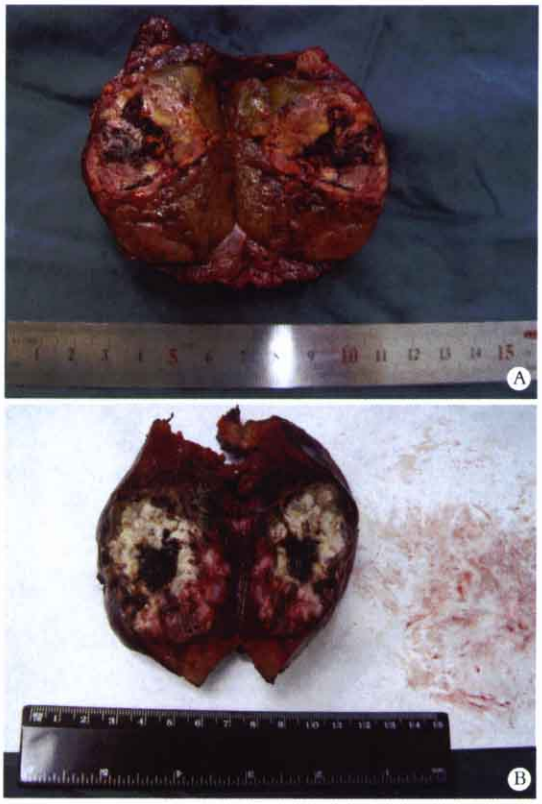
2.2 肿瘤毁损体积

肉眼观，治疗后肝脏毁损病灶呈椭圆形、苍白色并可见黑色组织外观，剖面可见明显的凝固性坏死区域。消融中央组织干燥，周围呈暗红色。治疗组消融体积：长径 5.6 ~ 7.5(6.11 ± 0.71) cm，短径 4.8 ~ 5.9(5.26 ± 0.39) cm；对照组消融体积：长径 3.2 ~ 4.0(3.66 ± 0.29) cm，短径 2.9 ~ 3.7(3.25 ± 0.28) cm (图 1)。两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 术后不良反应及并发症

大部分患者 1 ~ 4 d 内出现低热(10 例)，治疗组 6 例，对照组 4 例，给予对症处理后体温恢复正常。大部分患者术后右上腹疼痛，常规给予镇痛治疗后缓解。

两组术后 1 ~ 7 d 转氨酶有明显增高，3 d 左右达到最高峰，7 d 后开始缓慢下降，2 周后恢复至术前水平，对照组肝功能损害更为明显。两组比较差异有统计学意义 (表 1，2)。



A：对照组(毁损范围 3.7 cm × 3.5 cm)；
B：治疗组(毁损范围 7.2 cm × 5.8 cm)

图 1 损毁肿瘤大体观察

表 1 治疗后 AST 变化情况(IU/ml，$\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后			
		1 d	3 d	7 d	10 d
治疗组	64.61 ± 16.01	424.33 ± 275.01	224.67 ± 169.45	119.67 ± 100.38	34.83 ± 18.24
对照组	54.16 ± 10.03	135.83 ± 53.09	58.04 ± 15.70	45.16 ± 12.02	41.50 ± 8.91
t	1.362	2.523	2.399	1.805	−0.804
P	0.203	0.030	0.037	0.101	0.440

表 2 治疗前后 TB 变化情况(mmol/L，$\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后			
		1 d	3 d	7 d	10 d
治疗组	12.43 ± 3.13	36.62 ± 2.99	32.05 ± 3.88	21.68 ± 5.00	13.63 ± 3.85
对照组	15.98 ± 5.97	26.37 ± 6.30	18.22 ± 4.81	14.87 ± 2.92	12.28 ± 2.87
t	−1.291	3.60	5.483	2.882	0.689
P	0.226	0.005	0.000	0.016	0.507

治疗组 5 例 AFP 阳性患者，3 例在 2 周内下降至正常，1 例在术后 3 个月降至正常，1 例无变化。对照组 6 例 AFP 阳性患者，1 例在 2 周内下降至正常，3 例 术后 3 个月降至正常，2 例无变化。

对照组 1 例患者术后出现一过性肝功能不全，经保肝及对证治疗 30 d 后肝功能逐渐恢复。其他无 RFA 后腹腔出血、脏器穿孔、腹腔感染及脓肿、皮肤烧伤、胆瘘等并发症。

3 讨论

手术切除是治疗肝肿瘤的重要措施，但至今切除率比较低。对不能手术或因条件限制不能手术的患

者，接受 RFA 治疗是一种较好的选择。目前 RFA 治疗仍有一定的局限性，主要是一次性毁损体积有限。Lee 等[5]通过动物实验发现 RFA 联合醋酸加氯化钠可明显增加单次毁损体积。我们通过动物实验证明了 RFA 联合醋酸加氯化钠治疗可增加肿瘤毁损体积，对血管旁肿瘤组织有一定的消融作用，在动物实验中证明联合治疗是安全的。但在人体肝脏，特别是有肝硬化基础的肿瘤组织上，联合治疗对消融体积的影响，以及治疗的安全性、并发症等少见文献报道。我国绝大部分肝癌患者有肝硬化史，硬化的肝脏与正常肝组织不同，肿瘤的组织结构特性与正常肝组织也不同，而且在活体肝脏，肝组织血液循环的散热作用将对抗消融中的产热效力。针对上述问题，要明确联合治疗在病理情况下对肝消融体积的影响，选择有肝硬化基础的肝脏则更具有说服力。

3.1　醋酸氯化钠混合溶液增加单次消融体积的可能机制

通过对患者射频后切除的肿瘤标本观察显示，在固定电极针展开直径 4 cm 的情况下，消融体积明显大于对照组，毁损最大直径超过 7 cm。分析其形成的原因可能为：①治疗区域离子浓度的增加，研究表明增加治疗区域的离子浓度可提高凝固性坏死区域的范围，在注射 5% 氯化钠后能引起电极周围温度明显升高[6]。②醋酸的理化特性，醋酸具有对组织有很强的破坏能力、在组织中弥散性好、可沿组织间隙渗透的特点，醋酸对组织的破坏能力相当于 3 倍的乙醇。15% ~100% 醋酸对肝细胞及肿瘤组织均有强大的破坏作用，50% 的浓度即可达到稳定的效果[7]。本研究采用 50% 醋酸，5% 氯化钠混合溶液的目的在于充分利用醋酸和高渗氯化钠溶液的理化特性并结合 RFA 治疗的原理，由于化学性消融和热消融在治疗原理上的不同，它们的联合应用能相互弥补自身的不足，发挥各自特点，形成治疗效果的叠加。局部治疗区域内离子含量增加，使组织导电性增加，RFA 治疗时提高了组织的交互作用并可改善向周围组织的热传递[8]。根据射频消融治疗的生物热能方程式：凝固性坏死区域大小 = 能量沉积 × 局部组织交互作用 - 热量损失[9]，在热量损失和输出功率相同的条件下，改变局部组织的理化特性，降低了组织阻抗，增强射频电流和组织间交互作用引起凝固性坏死区域的扩大。治疗中发现，随着肿瘤体积的增加，治疗时间随之增加，其原因是联合治疗增加了局部离子浓度，降低了局部阻抗，从而延缓了射频电极周围组织碳化的时间，使消融时间延长。

3.2　临床疗效

射频治疗相对于其他治疗手段并发症较少，国内外报道的肝肿瘤 RFA 治疗后并发症发生率为 5% ~ 11%[10-12]。常见并发症有结肠穿孔、术后出血、肝脓肿、皮肤烧伤等[13]。本组有 1 例术后出现肝功能不全，是因为患者肝硬化导致肝脏储备功能降低，手术耐受力下降，手术切除肝组织量较大的原因。其余 5 例均未出现严重的并发症，个别患者术后出现肝区疼痛、低热等，与常规 RFA 治疗相似。

3.3　联合治疗后肝功能变化

从两组术后肝功能情况看，治疗组对肝功能的损害要比对照组明显，分析其原因可能为：在注射过程中有少量的醋酸混合溶液被吸收入血，由于醋酸对组织有较强的破坏能力，从而对肝功能造成一定损害。术后 1 例患者出现肝功能不全为切除肝脏体积过多所致。

参考文献：

[1] Dodd G D, 3rd, Soulen M C, Kane R A, *et al*. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors at the threshold of a major breakthrough[J]. Radiographics, 2000, 20(1): 9 - 27.

[2] 吴孟超，陈　汉，沈　锋. 原发性肝癌的外科治疗——附 5524 例报告[J]. 中华外科杂志，2001, 39(1): 25 - 28.

[3] 马宽生，陈　敏，丁　钧，等. 射频消融治疗肝肿瘤 315 例报告[J]. 消化外科，2005, 4(5): 307 - 310.

[4] Goldberg S N, Kruskal J B, Oliver B S, *et al*. Percutaneous tumor ablation: increased coagulation by combining radio-frequency ablation and ethanol instillation in a rat breast tumor model[J]. Radiology, 2000, 217(3): 827 - 831.

[5] Lee J M, Lee Y H, Kim Y K, *et al*. Combined treatment of radiofrequency ablation and acetic acid injection: an *in vivo* feasibility study in rabbit liver[J]. Eur Radio, 2004, 14(7): 1303 - 1310.

[6] Kettenbach J, Kostler W, Rucklinger E, *et al*. Percutaneous saline-enhanced radiofrequency ablation of unresectable hepatic tumors: initial experience in 26 patients[J]. AJR Am J Roentgenol, 2003, 180(6): 1537 - 1545.

[7] 李新丰，吕国荣，李伯义，等. 经皮肝穿刺注射醋酸和乙醇治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 中国普外基础与临床杂志，2000, 7(4): 244 - 245.

[8] Goldberg S N, Ahmed M, Gazelle G S, *et al*. Radio-frequency thermal ablation with NaCl solution injection: effect of electrical conductivity on tissue heating and coagulation- phantom and porcine liver study[J]. Radiology, 2001, 219(1): 157 - 165.

[9] Goldberg S N, Gazelle G S, Mueller P R. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance[J]. AJR Am J Roentgenol, 2000, 174(2): 323 - 331.

[10] Lin S M, Lin D Y. Percutaneous local ablation therapy in small hepatocellular carcinoma[J]. Chang Gung Med J, 2003, 26(5): 308 - 314.

[11] 张隆群，王济明. 射频消融与手术切除治疗肝癌并发症及生存率的临床对照研究[J]. 第三军医大学学报，2007, 29(5): 457 - 459.

[12] 高　峻，马宽生，刘念洲，等. 射频消融治疗老年肝脏肿瘤(附 126 例临床分析)[J]. 消化外科，2006, 5(3): 188 - 190.

[13] 马宽生，丁　钧，陈　敏，等. 射频消融治疗 549 例肝肿瘤的并发症分析[J]. 第三军医大学学报，2005, 27(19): 1960 - 1961.

（编辑　王小寒）