维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2008)07-0831-04

无水乙醇在原发性肝癌合并门静脉癌栓经导管动脉栓塞术中的应用价值

罗小平,淦 伟,何锦江,何明菊

(重庆医科大学附属第二医院介入治疗中心,重庆 400010)

【摘 要】目的:回顾性研究超选择性门静脉癌栓(Protal vein tumor thrombus,PVTT)滋养动脉内注射无水乙醇及主癌灶超选择性完全性供瘤动脉栓塞的疗效,评价无水乙醇在局部治疗中的作用,以期提高该类患者的临床疗效。方法:对我院 2001~2004 年发现的 86 例原发性肝癌合并门静脉癌栓的病例实施癌栓滋养动脉超选择性插管并以无水乙醇或无水乙醇 + 明胶海绵或无水乙醇 + 碘油实施栓塞,同时对主癌灶滋养动脉实施超选择性 TACE 或无水乙醇 + 碘油栓塞治疗。随访时间为 2001~2007 年。结果:86 例均成功实施癌栓及主癌灶滋养动脉超选择性栓塞;术后腹水消失或明显减少 66.3%(57/86),腹水部分减少 23.2%(20/86),腹水无明显减少 10.5%(9/86);术后 7~10d,肝功能明显好转及好转 71%(61/86)、肝功能变化不明显 11.6%(10/86)、肝功能减低 6%(5/86)、无显著肝功能减低或肝衰竭发生;术后 3、6、12、24、36 月生存率分别为 97.7%(84/86)、95.3%(82/86)、72.1%(62/86)、47.7%(41/86)、16.3%(14/86)。结论:无水乙醇超选择性 PVTT 滋养动脉栓塞治疗可安全、有效阻断 PVTT 的血液供应而使癌栓坏死,同期进行主癌灶超选择性 TAE 或 TACE 治疗,可以明显提高患者的生活质量、延长生存期。

【关键词】无水乙醇;肝癌;门静脉;癌栓;栓塞

【中国图书分类法分类号】R735.7;R815 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-10-12

Appilcation value and clinical curative effectiveness of ethanol in transcatheter arterial embolization for hepatocllular carcinoma(HCC) with portal vein tumor thrombus

LUO Xiao-ping,et al

(*Center of Interventional Treatment,the Second Affiliated Hospital,Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*:To retrospectively study the effect and curative effectiveness of ethanol in treating HCC with portal vein tumor thrombus (PVVT) through transcatheter fed arterial super selective infusion and super selective arterial embolization of main tumor,appraise the effect of ethanol in local treatment,in order to improve the clinical curative effects on the patients. *Methods*:The data of study from 86 cases of HCC with PVVT in our hospital between 2001~2004 year,to the fed artery of portal vein tumor thrombus super selective infusion ethanol or ethanol and gelfoam or ethanol and lipiodol,also through transcatheter super selective embolizing the fed arterys of main tumors including TACE or ethanol and lipiodol in 86 cases HCC. The course of observation was between 2001 and 2007year. *Results*:The super selective fed arterial embolization of PVVT and main tumors were successful in all cases;After treatment,ascites disappeared or obviously reduced in 66.3%(57/86) of cases,reduce in 23.2%(20/86),did not reduce in 10.5%(9/86);After 7~10d,hepatic function obviously improve or improve in 71%(61/86),did not obviously change in 11.6%(10/86),lowered in 6%(5/86),with no obvious lowering of hepatic function or hepatic function failure.The survival rates at 3,6,12,24,36months were 97.7%(84/86),95.5%(82/86),72.7%(62/86),47.7%(41/86) and 16.3%(14/86) respectively. *Conclusion*:The therapy of ethanol through catheter super selective PVVT fed arterial infusion is safe and effective,combined with super selective TAE or TACE to the fed artery of main tumor,could obviously improve the quality of life of the patients and could improve the survival rate.

【Key words】Ethanol;Hepatocellular carcinoma;Portal vein;Tumor thrombus;Embolization

作者介绍:罗小平(1964-),男,副教授,

研究方向:肿瘤经血管介入治疗。

维普资讯 http://www.cqvip.com

随着检查设备和技术的进步，肝细胞癌合并门静脉甚至肝静脉、腔静脉癌栓的发现率有上升的趋势[1,2]，Fukuda Sd 等通过手术病理证实肝癌 PVTT 的发生率可高达 90.2%[3]，其治疗的方式不同于常规的 TACE 治疗，处理不当非但不能产生治疗作用，还将产生严重的后果。肝癌伴有 PVTT，尤其是按程氏分型法的Ⅲ、Ⅳ型，在实施 TACE 前务必首先处理 PVVT，否则必将导致肝衰竭的发生，笔者对 86 例肝癌伴有 PVVT 者采取了 PVVT 与主癌灶分别不同的治疗方法，取得了较好的临床治疗效果。

1 方 法

1.1 对 象

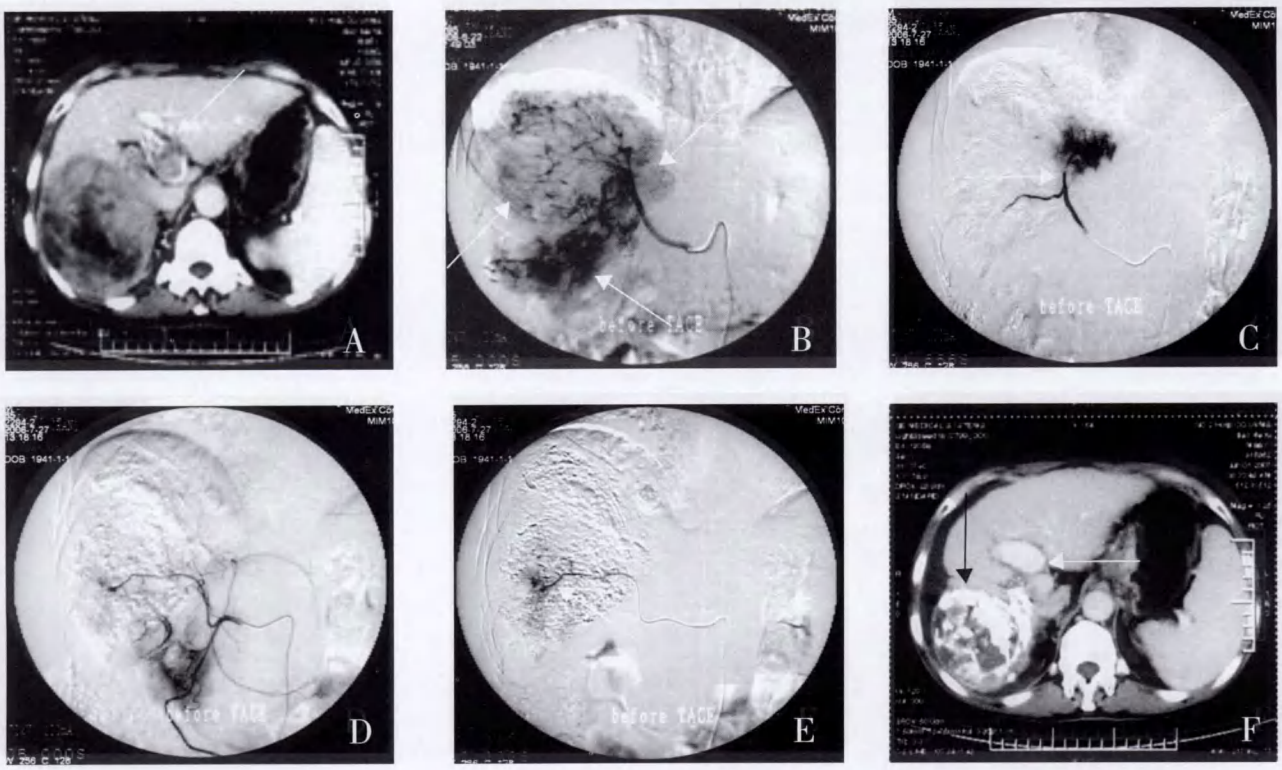
本组病例为我院 2001~2004 年采用经动脉栓塞术肝癌患者，术前及或术中证实伴有 PVVT 的肝癌患者 86 例，其中，男 67 例，女 19 例，年龄 22~89 岁，平均年龄 55.5 岁；右肝癌 63 例，左肝癌 23 例，75 例伴有肝内转移灶；同时合并肝静脉及或腔静脉癌栓者 12 例。

1.2 设备与器材

本组病例使用 X 光机为日本岛津 1250MA DIGTEX PREMIER VC X 光机，导管为日本泰尔蒙 5F RH 管，4F YASHIRO 超滑导管及 3F SP 微导管；碘油为法国产超液态碘油，分析纯无水乙醇及不同方案的化疗药物。

1.3 介入治疗方法

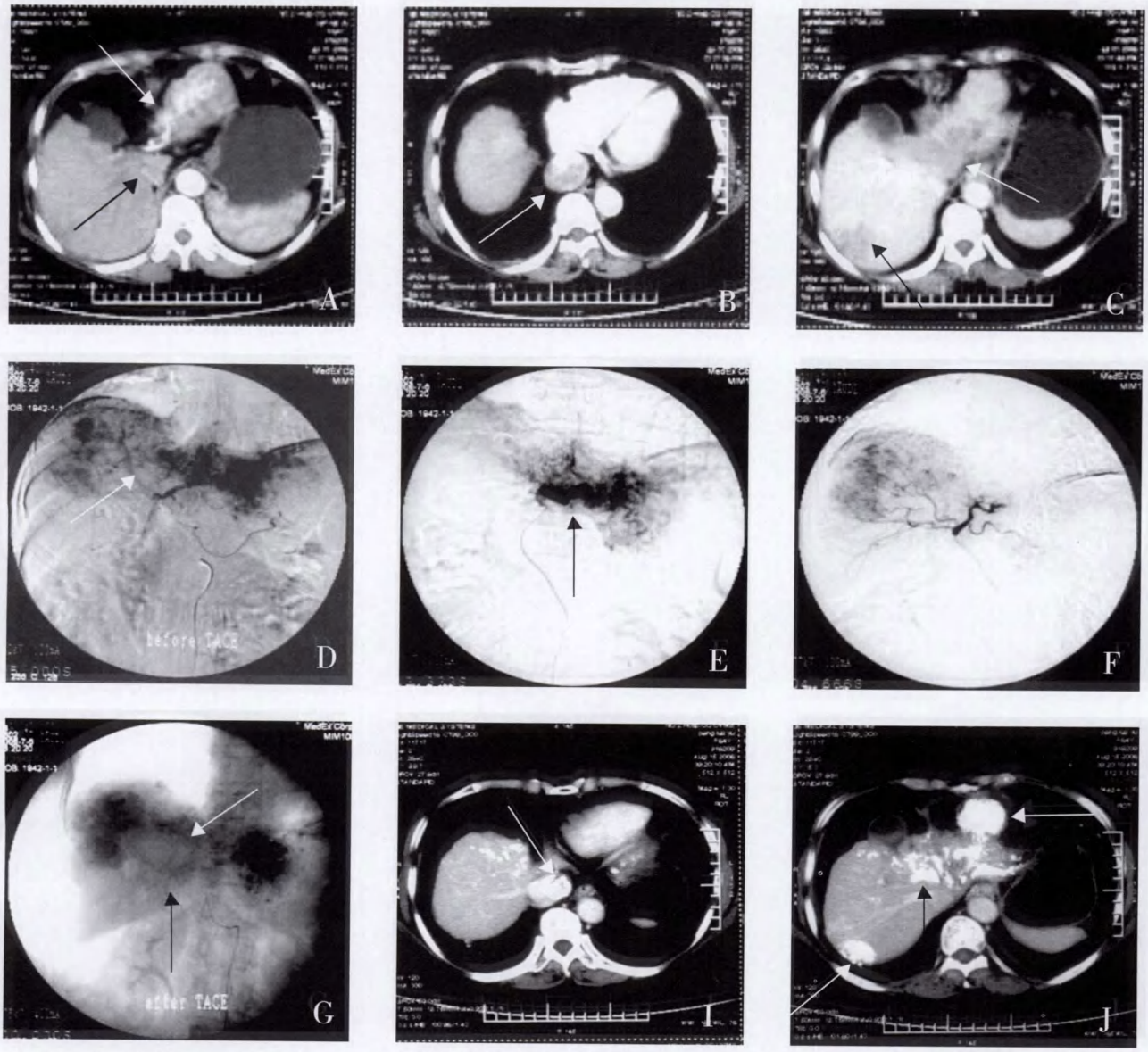
首先选择性插管至肝总动脉并行 DSA 检查，根据 DSA 显示并结合 CT 及或 MRI 资料综合分析寻找主肿瘤灶及癌栓的滋养动脉，对程氏分类Ⅰ、Ⅱ型癌栓者，可超选择性动脉插管栓塞主癌灶同步栓塞癌栓血供，对于Ⅲ、Ⅳ型癌栓则超选择性插管至 PVVT 的滋养动脉以无水乙醇或无水乙醇 + 明胶海绵颗粒或无水乙醇 + 超液态碘油实施栓塞，具体治疗方案视 DSA 表现确定；基本原则为伴有 APFs 大流量分流者选用前二者，分流小或不伴分流时，选用后者，无水乙醇用量 2~6ml。对于可绝对超选至主癌灶滋养动脉者，亦可先行栓塞主癌灶，主癌灶无危险分支时，以碘油 + 等量无水乙醇实施栓塞，否则，采用常规方案并需先行处理 PVVT。栓塞后造影评价栓塞效果。



A. 男，65 岁，CT 增强发现右肝 10cm × 11cm 巨块型肝癌，门静脉主干癌栓（箭头）形成。B. 右肝动脉（起自于肠系膜上动脉）造影显示巨大不规则团块状肿瘤染色及典型肿瘤血管（箭头），右肝前、后叶均被累及。C. 首先以 3F 微导管超选择性插管至癌栓滋养动脉（箭头），并以无水乙醇 + 超液态碘油（1∶1）3ml 对癌栓实施栓塞。然后以超液态碘油 20ml+ 阿霉素 30mg+ 平阳霉素 24mg 及明胶海绵颗粒实施完全性充填栓塞。D. 肝总动脉造影显示左内叶下段之亚段分支仍有少量肿瘤血供存在。E. 以 3F 微导管成功超选择性插管栓塞残存肿瘤病灶（箭头）。F. 13 个月后 CT 增强显示，右肝肿瘤病灶明显坏死、缩小（黑箭头），原门脉癌栓显著缩小为少许高密度碘油影，门静脉清晰显示（白箭头）。

图 1 右肝巨块型肝癌伴门静脉主干癌栓

维普资讯 http://www.cqvip.com



A. 女，65 岁，CT 检查见左肝 7cm × 8cm 不规则肿块并向肝外下方突出，动脉期明显强化（白箭头），下腔静脉显示欠佳（黑箭头）。B. 清晰显示下腔静脉内充盈缺损（癌栓）。C. 见肝门区不规则占位病变（白箭头），右后叶门静脉小支显影（门静脉主干癌栓所致）；同时见右肝后叶上段转移病灶（黑箭头）。D. 肝总动脉造影见左、右肝内病灶有明显肿瘤染色，动脉期见门静脉显影（因肝动脉－门静脉瘘所致，箭头所示）。E. 超选择性插管至左肝动脉肿瘤滋养动脉分支造影见左肝肿瘤及门静脉癌栓（箭头）显影，以无水乙醇＋超液态碘油（1∶1）15ml 实施栓塞。F. 超选择性插管至右后叶上段动脉（起自左肝动脉）肿瘤分支并实施化疗栓塞。栓塞完成后即刻平片显示左右肝癌灶、门静脉癌栓（黑箭头）、右肝静脉及下腔静脉癌栓（白箭头）内碘油浓聚。I. 2 月后 CT 见腔静脉癌栓内碘油高度浓聚（箭头），癌栓较图 B 所示缩小。J. 图 I 同期 CT 显示，左右肝病灶内碘油沉积浓密（白箭头），门静脉癌栓内碘油浓聚（黑箭头）。

图 2　左肝癌伴肝内转移、门静脉及下腔静脉内癌栓形成

2　结　果

2.1　癌栓及主癌灶滋养动脉超选择插管及栓塞成功率

86 例病例中伴有程氏法Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型癌栓 74 例（图 1A），Ⅳ型癌栓 12 例（图 2B、C、D），所有病例均成功实施癌栓滋养动脉的超选择性栓塞及主癌灶滋养动脉的完全性充填栓塞（图 1B、C、E；图 2E、F）。

2.2　癌栓及主癌灶的转归

86 例患者中 72 例实施了第 2 次或第 3 次经动脉栓塞治疗，全部病例均有不同程度 PVVT 坏死（图

维普资讯 http://www.cqvip.com

1F,图 2I、J),其中,较彻底及大部分坏死 68 例(图 1F,图 2I、J),18 例部分坏死;主癌灶经 1~3 次治疗,82 例碘油完整充填主癌灶(图 2J),4 例大部分主癌灶被碘油充填(图 1F)。

2.3 术后肝功能改变

术后 1~7d,所有病例都出现轻度转氨酶升高,术后 7~10d(与术前肝功能比较),肝功能明显好转及好转 61 例(71%)、肝功能变化不明显 10 例(11.6%)、肝功能减低 5 例(6%)、无显著肝功能减低或肝衰竭。

2.4 术后腹水的改变

腹水消失或明显减少 57 例(66.3%),腹水部分减少 20 例(23.2%),腹水无明显减少 9 例(10.5%)。

2.5 术后生存率

术后生存率计算方法为生存病例数占总研究人数的比例,术后 3、6、12、24、36 月生存率分别为 97.7%(84/86)、95.3%(82/86)、72.1%(62/86)、47.7%(41/86)、16.3%(14/86)。

3 讨 论

3.1 原发性肝癌合并 PVTT 的发生率、危害、栓塞治疗的依据及临床研究现状

原发性肝癌合并 PVTT 的发生率达 62.2%~90.2%[3],门静脉及或肝静脉、腔静脉癌栓是引起肝内及远处转移的主要原因[4,5],同时因 PTVV 而伴发的门静脉高压将导致消化道大出血、大量腹水等严重并发症侯群,患者生活质量极其低下,若放弃积极治疗其生存期常在 6 个月以内,无法外科切除的肝癌,TACE 治疗被公认为首选治疗方法,合并 PVTT 时因畏惧肝衰竭发生常视为 TACE 禁忌。研究表明,PVTT 的血液供应来源于动脉性肿瘤血管及胆管周围毛细血管丛供应,因此,经动脉栓塞治疗不但可以阻断主癌灶血液供应同时可以阻塞 PVTT 的滋养血液而使肿瘤组织及癌栓发生坏死[2,3]。PVTT 是缓慢形成的,机体代偿可形成阻塞门静脉周围的小静脉丛而成侧支循环[2],PVTT 患者可以没有腹水、肝功能基本正常。手术病理证实,TACE 治疗不仅能引起主瘤灶的坏死,也可以使 PVTT 坏死。程树群等[1]将 PVTT 分为 4 型,对常规 TACE 治疗具有指导意义;叶超平等[6]研究认为,Ⅳ型不宜行 TACE 治疗,本研究结果证实,超选择性癌栓局部滋养动脉内注入无水乙醇可以使癌栓坏死甚至较彻底坏死而并未加重门脉高压、也没有发生肝功衰竭,明显优于常规的 TACE 治疗效果。

3.2 治疗程式的设计、超选择性栓塞的价值及无水乙醇的重要作用

在治疗的程式选择方面,应首先对门静脉癌栓的滋养动脉行超选择性插管并以无水乙醇栓塞,无水乙醇作为组织坏死剂和其强烈的蛋白凝固作用可使 PVTT 坏死同时堵塞 APFs 分流瘘口[7];超选择性癌栓栓塞治疗保证了癌栓滋养动脉的充分、彻底栓塞,而非常规 TACE 治疗时在主瘤治疗同时栓塞 PVTT 的滋养动脉,因 PVTT 的滋养动脉细小加之主癌灶的盗血现象,到达 PVTT 滋养动脉内的栓塞剂很少,难以起到良好的栓塞效果。超选择性 PVTT 滋养动脉栓塞也为下一步的主癌灶超选择性栓塞奠定基础(因 PVTT 常伴有 APFs 分流的存在而掩盖主瘤滋养动脉的显示)。伴有 PVTT 的主癌灶因体内多种血管生长因子的作用,滋养动脉生长迅速而产生大量新生血管[8],往往存在多支肿瘤滋养动脉,并常见肝动脉外侧支动脉供应肿瘤,因此,必须分别对所有肿瘤滋养动脉实施超选择性插管并完全性充填栓塞方能达到预期的治疗效果[2,9,10]。

3.3 无水乙醇的注射技巧

注入无水乙醇必须以高度选择性插管为前提以保证准确无误注入,在注射时应少量多次进行,每次以 0.5~1ml 为宜,并反复造影监测栓塞效果以避免引起返流误栓非癌肝组织;无明显 APFs 分流时可加入等量碘油混匀于透视严密监视下注入,有明显 APFs 分流时可加入明胶海绵颗粒封堵瘘口;因无水乙醇具有强烈的刺激性,注入可产生剧烈疼痛、引起邻近动脉痉挛,局部注射 2%利多卡因 2~3ml 可缓解疼痛、注射 15mg 罂粟碱可避免血管痉挛而达到良好的栓塞效果。

3.4 PVVT 滋养动脉内超选择性注入无水乙醇对缓解门静脉高压的临床价值

于 PVVT 滋养动脉内超选择性注入无水无误后,可迅速使 PVVT 发生坏死,缓解门静脉高压,本研究发现,术后第 2d 患者尿量迅速增多,腹水于短期内快速消退,全身情况随之明显好转,生活质量得以提高,消化道出血风险明显降低。未单独对 PVVT 加以处理者,则明显不及前者。

综上所述,超选择性 PVTT 滋养动脉内注入无水乙醇可使癌栓明显甚至彻底坏死而减轻或消除 PVTT 引起的门静脉高压等严重后果,同期实施的超选择性主癌灶滋养动脉完全性栓塞治疗,可起到

(下转第 838 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

凋亡过程[4-7]。IL-2 可增强 T 细胞对 FasL 的敏感性，在活化诱导的细胞死亡(Activated induced cell death, AICD)过程中起重要作用。IL-4 是介导 Th2 型细胞发育的主要细胞因子，并且抑制 Th1 型细胞因子(如 IL-2、IL-12)的增殖及其生物学作用，从而抑制细胞凋亡的发生。我们在实验中发现 IL-2 在乳腺癌中的表达较乳腺纤维瘤、正常乳腺组织低，IL-4 在乳腺癌中的表达较乳腺纤维瘤、正常乳腺组织高，说明乳腺癌患者一方面机体处于免疫抑制状态，另一方面 IL-2 低表达、IL-4 高表达也可能使肿瘤细胞凋亡的发生在一定程度上受到抑制。

本组实验中 IL-2(+)的乳腺癌细胞对 4 种化疗药物的敏感性均高于 IL-2(-)的乳腺癌细胞，且经等级相关分析 IL-2 阳性表达程度与乳腺癌对化疗药物敏感性存在正相关关系；提示 IL-2 可能通过增强 T 细胞对 FasL 的敏感性从而诱导肿瘤细胞凋亡的发生，进而对肿瘤细胞的化疗敏感性产生正性影响，IL-2 可能成为乳腺癌临床化疗疗效预测的指标之一。本组实验中 IL-4(+)的乳腺癌细胞对 EADM、NVB 的敏感性低于 IL-4(-)的乳腺癌细胞；IL-2(+)IL-4(-)时对 4 种化疗药物敏感性高于IL-2(+)IL-4(+)、IL-2(-)IL-4(+)；对 NVB 的敏感性高于 DDP ($P<0.05$)；IL-2(+)IL-4(+)时对 NVB 的敏感性高于 IL-2(-)IL-4(+)($P<0.05$)，表明对 IL-2、IL-4 表达的联合检测可对乳腺癌化疗药物的选择起到指导作用。有关 IL-2、IL-4 对肿瘤细胞的化疗敏感性影响的具体信号传导途径，以及通过免疫治疗提高机体 IL-2 强势是否能增强化疗药物的敏感性有待进一步的研究。

参 考 文 献

[1] 韩 悦.肿瘤化学预防及药物治疗[M]. 第 1 版.北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，1995.418-419.

[2] 廖子君，南克俊，韩 军.现代肿瘤药物治疗学[M]. 第 1 版.西安：世界图书出版公司，2002.103-112.

[3] Ueda K, Yoshide A, Amachi T. Recent progress in P-glycoprotein research[J]. Anticancer Drug Des, 1999; 14(2): 115-121.

[4] Pano E, Kovanen UJ, Kati T, et al. Regulaton of Jak2 tyrosine by protein kinase C during macmphage differentiation of IL-3-dependent myeloid progenitor cells[J]. Blood, 2000; 95(8): 1626-1632.

[5] Villinger A, Ghaffari-Tabrizi N, Tinhofer I, et al. Synergistic action of protein kinase C theta and calcineurin is sufficient for Fas ligand expression and induction of a crmA-sensitive apoptosis pathway in Jurkat T cells[J]. Eur J Immunol, 1999; 29(11): 3549-3561.

[6] Bertolotto C, Maulon L, Filippa N, et al. Protein kinase C theta and epsilon promote T-cell survival by a rsk-dependent phosphorylation and inactivation of BAD[J]. J Biol Chem, 2000; 275(47): 37246-37250.

[7] Woo M, Hakem A, Elia AJ, et al. In vivo evidence that caspase-3 is required for Fas-mediatedapoptosis of hepatocytes[J]. Immunol, 1999; 163(4): 4909-4916.

(责任编辑：谭乐勤)

(上接第 834 页)

减轻甚至消除肿瘤引起的不良后果，达到明显改善生活质量、延长生存期的目的。是一种安全、有效、具有很高临床应用价值的微创治疗方法。

参 考 文 献

[1] 程树群，吴梦超，陈 汉，等.癌栓分型对肝细胞性肝癌合并门静脉癌栓治疗及预防的指导意义[J]. 中华医学杂志，2004; 84(1): 3-5.

[2] Lee HS, Kim JS, Choi IJ, et al. The safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma and main portal vein obstruction. A Prospective controlled study[J]. Cancer, 1997; 79(11): 2087-2094.

[3] Fukuda S, Okuda K, Imamura M, et al. Surgical resection combined with chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombus: report of 19 cases[J]. Surgery, 2002; 131(3): 300-310.

[4] 吴孟超.原发性肝癌伴门静脉癌栓的外科治疗[J]. 中华医学杂志，2004; 84(1): 1-2.

[5] Kokudo N, Makuuchi M. Current role of portal vein embolization/hepatic artery chemoembolization[J]. The Surgical clinics of North America, 2004; 84(2): 643-657.

[6] 叶超平，刘德鑫.门静脉癌栓分型在肝癌经皮肝动脉栓塞化疗术治疗中的意义[J]. 中国综合临床，2006; 22(9): 814-815.

[7] 肖恩华，胡国栋，李锦清.无水乙醇碘油乳剂栓塞治疗肝细胞癌[J]. 中华放射学杂志，2005; 39(10): 1073-1076.

[8] 周 剑，汤钊猷，樊 嘉，等.3 种血管生长因子与肝癌微血管密度及门静脉癌栓形成的关系[J]. 中华医学杂志，2001; 81(8): 462-464.

[9] Zhou WP, Zhou JP, Cong WP, et al. Pathological study of excised specimens from resectable large hepatocellular carcinoma after transcatheter arteria[J]. The Chinese-German Journal of Clinical Oncology, 2004; 3(1): 11-14.

[10] Saccheri S, Lovaria A, Sangiovanni, et al. Segmental transcatheter arterial chemoembolization treatment in patients with cirrhosis and inoperable hepatocellular[J]. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2002; 13(10): 995-999.

(责任编辑：关蕴良)