

应用明胶海绵颗粒辅以碘油乳剂经肝动脉介入栓塞治疗巨块型肝癌

钟勇进¹, 胡 蕤², 刘顺帆¹, 王宝生¹, 党明海¹, 刘亚民³

(1. 西安市第九医院影像一科, 陕西 西安 710054; 2. 陕西省人民医院重症医学科;
3. 西安交通大学医学院干部病房第五病区)

摘要: **目的** 研究用明胶海绵颗粒辅以碘油乳剂经肝动脉介入栓塞治疗巨块型肝癌的临床疗效。 **方法** 91例巨块型肝癌的患者随机分为研究组46例和对照组45例, 对照组应用碘油乳剂配合表柔比星行肝动脉介入化疗栓塞术, 研究组应用明胶海绵颗粒及碘油乳剂配合表柔比星行肝动脉介入化疗栓塞术。比较两组肿瘤坏死率、肿瘤直径、甲胎蛋白水平、肝功能、不良反应及随访期生存情况。 **结果** 研究组肿瘤坏死率显著优于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后1个月肿瘤直径均明显缩小($P < 0.05$)。研究组治疗后3个月肿瘤直径继续降低, 但与治疗后1个月无显著差异($P > 0.05$)。对照组治疗后3个月肿瘤直径有所增大, 但与术前及术后1个月均无显著差异($P > 0.05$)。治疗后两组甲胎蛋白水平均降低($P < 0.05$), 但治疗后两组无显著差异($P > 0.05$)。治疗后研究组AST、ALT显著升高, ALB及CHE显著下降, 对照组ALB及CHE显著下降, 研究组AST、ALT水平显著高于对照组($P < 0.05$)。两组患者术后3、6个月生存率无显著差异($P > 0.05$), 研究组术后9、12个月生存率显著高于对照组($P < 0.05$)。 **结论** 用明胶海绵颗粒辅以碘油乳剂经肝动脉介入栓塞治疗巨块型肝癌可显著提升近期疗效, 延长患者生存期, 且与单纯应用碘油乳剂栓塞相比不会明显增加不良反应。

关键词: 巨块型肝癌; 介入栓塞; 栓塞剂

中图分类号: R735.7 文献标识码: A

Treatment of Giant Hepatic Carcinoma by Transcatheter Arterial Embolization with Gelatin Sponge Particles with Iodine Oil Emulsion

ZHONG Yongjin, HU Rui, LIU Shunfan, et al

(No. 1 Imaging Department, Ninth Hospital of Xi'an City, Xi'an, Shanxi
710054, China)

Abstract: Objective To study the clinical effect of the application of the interventional embolization of hepatic artery with gelatin sponge particles in the treatment of giant hepatic carcinoma. **Methods** 91 cases of patients with giant liver cancer were randomly divided into the study group and the control group. The control group only used the iodine oil emulsion in the treatment of hepatic artery interventional chemotherapy embolization. The study group used gelatin sponge particles and iodine oil emulsion combined with the implementation of hepatic arterial chemoembolization. The tumor necrosis rate, the tumor diameter, the level of the fetal protein, liver function, adverse reaction and survival of the follow-up period were compared.

Results The tumor necrosis rate in the study group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The tumor diameter between two groups had no significant difference ($P > 0.05$). After 1 month treatment the tumor diameter were significantly reduced ($P < 0.05$), and the diameter of the tumor in the study group 3 months after treatment was reduced, but had no significant difference compared with 1 month treatment ($P > 0.05$). The tumor diameter in the control group was increased 3 months after treatment, but there was no significant difference between before operation and 1 months after operation ($P > 0.05$). There was no significant difference of AFP between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$), and the two groups were better than before treatment ($P < 0.05$). The liver function showed no significant difference between the

two groups before treatment. After treatment, CHE, ALB, ALT and AST were significantly decreased, and TBIL was not significantly changed. After treatment, ALB and CHE were significantly decreased, and the other indicators had no significant change. After treatment, the levels of ALT and AST in the study group were significantly higher than those in the control group after treatment, and there were no significant differences between the two groups. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). The survival rate of 3 and 6 months after treatment had no significant difference ($P > 0.05$). The survival rate of 9 months and 12 months after treatment was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Massive type hepatocellular carcinoma (HCC) implementation of hepatic artery interventional embolization with gelatin sponge particles combined with lipiodol emulsion can significantly improve the curative effect in the near future, prolong the survival time of the patients and no significant increase in adverse reactions compared with the simple application of lipiodol emulsion embolization.

Key words: giant block liver cancer; interventional embolization; embolization agent

肝癌是国内发病率最高的恶性肿瘤之一。据统计,中国肝癌患者占世界肝癌患者总数量的四成以上^[1]。手术或肝脏移植是目前肝癌的首选治疗手段。但肝癌在早期常无症状,一旦症状显著并确诊,多已达到中晚期,难以单纯实施手术治疗。巨块型肝癌的癌灶大小超过 10 cm,由于瘤体在肝脏内所占空间非常大,常对其毗邻的重要肝脏管腔结构产生压迫作用。此类患者在临床上多优先实施肝动脉介入栓塞术治疗,以延长其生存时间,提高其生活质量。本文旨在探讨巨块型肝癌实施肝动脉介入栓塞术应用明胶海绵颗粒辅以碘油乳剂的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2011 年 3 月 ~ 2014

年 3 月收治的 91 例巨块型肝癌患者,所有患者均经甲胎蛋白检测、肝 CT 及 MRI 影像学检查、肝穿细胞学检查确诊为肝癌。纳入标准:①年龄大于 18 岁,小于 80 岁;②肝功能 Child Pugh A ~ B 级,或肝功能 Child Pugh C 级经保肝干预后好转为 B 级;③瘤体直径不小于 10 cm,血供丰富,动静脉瘘或动静脉瘘不明显;④未接受过任何恶性肿瘤干预治疗;⑤预计生存期高于 3 个月;⑥无远处转移,门脉主干无癌栓;⑦仅实施单次栓塞治疗;⑧签署知情同意书。排除对本次研究应用药物(含造影剂)过敏、严重脏器功能不全、合并精神类疾病、MRI 检查禁忌症等患者。将 91 例患者按照随机数字表法分为研究组 46 例和对照组 45 例。两组一般资料见表 1,经统计学分析,具有可比性($P > 0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会批准。

表 1 两组巨块型肝癌患者一般资料的比较

组别	男/女 (例)	肝功能 Child 分级(例)		肿瘤数量(例)			肿瘤平均 直径(cm)	肝硬化情况(例)	
		A	B	1	2	3 个以上		存在	不存在
研究组	22/24	35	11	39	6	1	11.85 ± 1.52	8	38
对照组	23/22	32	13	40	4	1	11.68 ± 1.47	9	36
<i>P</i>	0.75	0.59		0.82			0.3	0.75	

1.2 治疗方法 对照组应用碘油乳剂配合表柔比星实施肝动脉介入化疗栓塞术。常规实施 Seldinger 股动脉穿刺,将导丝、导管鞘及导管引入,予腹腔动脉造影,根据术前影像学资料及术中造影所示评估肝动脉异位起源与否,对周边动脉实施造影,将肿瘤所有供血动脉查出。将导管置入靶血管内,若常规导管由于各种因素无法置入,则换用 3F 超微导管。取奥沙利铂 80 mg 兑入 5% 葡萄糖注射液 150 mL 充分调匀,经导管向靶血管内谨慎注入,取表柔比星 40 mg 充分混匀于碘油内并充分乳化,

在影像监视下向靶血管内缓慢注入至靶血管无显影为止。若肿瘤体积太大、以占肝脏总体积 60% 以上,可根据患者一般状态及生理指标将该治疗分 2 ~ 3 次进行。

研究组应用明胶海绵颗粒及碘油乳剂配合表柔比星实施肝动脉介入化疗栓塞术。操作流程大致同对照组。两组不同在于表柔比星及碘油混合剂注入靶血管后,待血液流速显著放缓且碘油分布均匀,再将直径 350 ~ 560 μm 的明胶海绵颗粒混匀造影剂在影像监视下向靶血管内注入至靶血管无显影为止。

所有病人于治疗前及介入栓塞化疗后 1 周行肝功能检查。治疗前及介入栓塞化疗后 1 个月检测甲胎蛋白、行肝 MRI 检查。

1.3 疗效评估 比较两组治疗前、治疗后 1 周的肝功能,治疗前、治疗后 1 月的血清甲胎蛋白水平,治疗前、治疗后 1、3 个月的肿瘤直径及不良反应。

术后 1 个月采用 MRI 评估两组肿瘤坏死率。肿瘤坏死率:①单个层面肿瘤坏死率(%)=(T2WI 上该层面肿瘤高信号表达区域面积/T2WI 上该层面肿瘤表达区域总面积+T1WI 上该层面肿瘤低信号表达区域面积/T1WI 上该层面肿瘤表达区域总面积)÷2×100%;②合计肿瘤坏死率(%)=各层面肿瘤坏死率之和÷层数。

随访 13 个月,对比两组术后 3、6、9 及 12 个月的生存情况。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 18.0 统计学软件,计量资料采用均数±标准差表示,组间比较行 *t* 检验,计数资料比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 判定差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组肿瘤坏死率的比较 对照组平均肿瘤坏死率为 52.92%±18.75%,研究组平均肿瘤坏死率为 77.26%±13.04%。研究组显著优于对照组($t = 7.17, P = 0.00$)。

2.2 两组肿瘤直径的比较 与治疗前比较,两组治疗后 1 个月肿瘤直径均明显缩小($P < 0.05$)。研究组治疗后 3 个月肿瘤直径继续降低,但与治疗后

1 个月无显著差异($P > 0.05$)。对照组治疗后 3 个月肿瘤直径有所增大,但与术前及术后 1 个月均无显著差异($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组巨块型肝癌患者近期肿瘤直径的比较(cm)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月
研究组	46	11.85±1.52	10.32±1.44	10.17±1.12
对照组	45	11.68±1.47	11.16±1.35	11.45±0.92
<i>P</i>		0.30	0.00	0.00

2.3 两组血清甲胎蛋白水平的比较 两组治疗后甲胎蛋白水平均降低,与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),但治疗后两组无显著差异($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组巨块型肝癌患者治疗前后血清甲胎蛋白水平的比较(μg/mL)

组别	<i>n</i>	治疗前	术后 1 个月
研究组	46	447.24±283.75	262.37±214.69
对照组	45	462.82±302.51	291.46±227.83
<i>P</i>		0.40	0.27

2.4 两组肝功能水平的比较 研究组治疗后 AST、ALT 显著升高($P < 0.05$)、ALB 及 CHE 显著下降($P < 0.05$),TBIL 无显著变化。对照组治疗后 ALB 及 CHE 显著下降($P < 0.05$),其余指标无显著变化。研究组治疗后 AST、ALT 水平显著高于对照组治疗后($P < 0.05$),其余治疗后指标对比无显著差异。见表 4。

表 4 两组巨块型肝癌患者治疗前后肝功能水平对比

组别	AST(IU/L)		ALT(IU/L)		TBIL(mmol/L)		ALB(g/L)		CHE(IU/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	50.52±9.47	61.22±8.29	51.55±9.48	62.34±12.62	22.35±6.41	21.55±5.65	37.54±5.18	31.21±5.25	5369.72±1354.41	4168.87±1348.89
对照组	51.36±7.62	51.39±8.01	50.61±9.23	51.17±10.15	21.56±7.37	20.52±6.03	36.47±6.65	30.78±5.36	5129.56±1473.25	4226.74±1452.63
<i>P</i>	0.32	0	0.32	0	0.29	0.2	0.2	0.35	0.21	0.42

2.5 两组不良反应的比较 两组术后发热、恶心、呕吐、腹胀、胃酸、腹腔积液发生率无显著差异($P > 0.05$),均无骨髓抑制及脱发发生。所有不良反应均经对症处置后逐渐缓解,无中止治疗病例。见表 5。

2.6 术后随访生存状况 两组患者术后均生存超过 3 个月($P > 0.05$),术后 6 个月生存率无显著差异($P > 0.05$),研究组术后 9 个月及术后 12 个月的生存率显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 6。

表 5 两组巨块型肝癌患者术后不良反应对比(例,%)

组别	n	发热	恶心	呕吐	腹胀	胃酸	腹腔积液	骨髓抑制	脱发
研究组	46	46(100.00)	16(34.78)	3(6.52)	19(41.30)	22(47.83)	1(2.17)	0(0)	0(0)
对照组	45	45(100.00)	15(33.33)	3(6.67)	21(46.67)	20(44.44)	1(2.22)	0(0)	0(0)
t		1.00	0.89	0.69	0.60	0.75	0.48	1.00	1.00

表 6 两组巨块型肝癌患者术后随访生存状况对比

组别	n	超过 3 个月	超过 6 个月	超过 9 个月	超过 12 个月
研究组	46	46(100.00)	41(89.13)	35(76.09)	28(60.87)
对照组	45	45(100.00)	37(82.22)	23(51.11)	16(35.56)
P		1.00	0.35	0.01	0.02

3 讨 论

临床研究发现,原发性肝癌远期生存期并不理想^[2-4],尤其巨块型肝癌患者,由于瘤体广泛浸润周围重要的管腔结构和大血管,更是无法实施手术治疗。而单纯全身化疗或放射治疗,不良反应极大,许多患者难以耐受,甚至死于放化疗后继发的严重腹水或全身感染。随着介入治疗的不断发展,肝脏动脉化疗栓塞广泛应用于临床,无疑为此类患者提供了临床干预的可能性。

肝动脉承担肝脏供血任务的 25% 左右,其余供血任务由门静脉承担,这两条血管末梢可交汇于肝窦且广泛吻合^[5-6]。任意一条血管血液灌注量显著降低或血流完全受阻,另一条血供通路即可强化血液灌注代偿。由于原发性肝癌的血供几乎完全依靠肝动脉,实施肝动脉栓塞化疗能阻断肿瘤的绝大多数血供,而门静脉在肝动脉受阻后发挥的代偿供血量又足以满足正常肝组织的生理需要,因此,肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌是切实可行的。

肝动脉介入栓塞化疗的核心在于栓塞剂的遴选,以彻底阻塞肿瘤血管,使肿瘤缺血坏死。最常规的栓塞剂为碘油^[7-8]。碘油能够长期滞留在肝脏肿瘤血管内,长时间阻断或阻遏肿瘤血液灌注,一般 2~4 周后排出体外;碘油能够充当化疗药物的载体,使抗癌剂广泛长期蓄积于肿瘤内部,发挥杀灭作用;由于碘油的长效蓄积特性,使抗癌剂的药理作用也能够长期缓慢释放,使肿瘤遭受更长时间抗癌剂的持续杀伤。一般来说,依靠介入栓塞化疗进行肝癌供血动脉给药后的瘤体药物浓度峰值比单纯实施全身静脉化疗后瘤体药物浓度峰值要高出 0.4~2 倍,而整体的肿瘤内药物浓度要提升 1 倍,且带给恶性肿瘤细胞以静脉化疗 10~25 倍的杀伤力。表柔

比星系抗生素类抗癌剂,其有效成分能够直接嵌入脱氧核糖核算的碱基对化学键内,破坏 DNA 结构,从而使肿瘤细胞无法进行转录、翻译和复制,最终导致肿瘤细胞有丝分裂的进程被彻底阻断,使肿瘤细胞无法增殖。而表柔比星系由介入栓塞化疗方式给药后,可长期蓄积在肿瘤内部,发挥遏制肿瘤增殖的作用,故疗效显著。

然而,碘油作为栓塞剂及抗癌剂载体临床疗效显著,但碘油仍然有固定的存留周期,无法永久起效。且肝肿瘤虽然大部分血供依靠肝动脉,但是也会有一部分血供来源于门静脉,因而肿瘤的血供无法被彻底阻断,反而碘油还会被来源于门静脉的血液冲洗出肿瘤体内。由此可知,即使肝动脉栓塞完全成功,也无法使肝癌病灶本身完全失去供血途径而彻底全面坏死,且术后的远期生存率也无法显著增加。同时,碘油也具备一定的肝毒性,对肝功能会造成一定损害,因而,单纯应用碘油实施介入栓塞,是具有临床局限性的。

当前,临床上相关领域学者开始逐渐研究在碘油基础上加用其他栓塞剂,以强化栓塞效果,而明胶海绵颗粒就是受到临床学者普遍认同的新型栓塞剂^[9-11]。明胶海绵颗粒是根据临床需要应用高级制药工艺将明胶海绵分解制成直径 200~500 微米的明胶海绵小分子颗粒,这些小分子栓塞剂在给药后可深入肿瘤内部,阻断肿瘤末梢的血供,尤其是阻断肿瘤可能存在的侧支循环末梢通路。因此,可显著加强肝动脉栓塞的综合栓塞效果,在阻断肿瘤其他通路血液灌注的同时,还防止其他通路的血液灌注将碘油冲出肿瘤内,因此,碘油和抗癌剂能够更长时间在肝肿瘤内部发挥药理作用,极大地巩固了临床疗效。

由于 MRI 动态增强扫描与血供密切相关,MRI 动态增强扫描对肝动脉介入化疗栓塞的疗效评价具有极其显著的临床价值^[12-13]。临床也有学者指出,CT 检查相比而言更为经济,然而 CT 增强扫描其获取影响有很高几率遭受碘油干扰,这大大降低了影响质量,也间接对 CT 的肿瘤介入栓塞疗效评估造

成了负面影响。

本研究中,研究组肿瘤坏死率显著更好,肿瘤直径显著缩小。对照组在治疗后1个月肿瘤直径缩小,3个月后却再次增大,可能是对照组肿瘤内部的碘油可能被侧支灌注的血液提早冲出了肿瘤内部,造成碘油及抗癌剂没有发挥出既定的临床效果所导致的。研究组在治疗后3个月,肿瘤直径仍然缩小,但是变化不显著,这提示介入化疗栓塞的药理作用,在治疗3个月后已经接近作用极限,即将失去作用。

甲胎蛋白是诊断原发性肝癌的特异性肿瘤标志物,具有确立诊断、早期诊断、鉴别诊断的作用^[14]。但是,近年来临床研究指出,甲胎蛋白显著升高并不是诊断原发性肝癌的充要条件,更不是金标准。然而,肝癌病情得到遏制后,甲胎蛋白水平必然会显著下降。本研究中,两组患者治疗后1个月甲胎蛋白水平均显著下降,但是两组治疗后甲胎蛋白水平无显著差异,笔者认为,肝癌的疗效必然与甲胎蛋白的水平变化成负相关,但是这一负相关并没有确切的关联,即两组治疗前甲胎蛋白水平无显著差异的患者在治疗后,甲胎蛋白水平可能无显著差异,而且疗效确切一组的甲胎蛋白水平甚至可能没有疗效不确切组恢复得更好,具体关联尚有待进一步研究。

两组AST、ALT、ALB、CHE水平均显著发生负面变化,而研究组AST及ALT水平负面变化程度显著高于对照组,提示肝动脉介入栓塞化疗术由于对正常血供也造成了影响,故其具有一定的肝损伤作用,而研究组肝损伤作用更大,这是由于研究组对肝脏血供的阻塞作用更显著,造成的正常组织血供降低也更明显,故肝动脉介入栓塞患者应加强围治疗期的保肝干预。在不良反应方面,两组并无显著差异,且经对症处理后均消失,说明肝动脉介入栓塞化疗术也具有相对满意的安全性。

两组的术后随访期生存状况表明,研究组其9个月及12个月生存率显著优于对照组,这正是因为研究组的治疗方案对肿瘤血供栓塞效果更长期持久,同时使化疗药物在肿瘤内更长时间发挥杀灭作用所导致的。因此,明胶海绵颗粒及碘油乳剂配合表柔比星实施肝动脉介入化疗栓塞术,可显著持久发挥肿瘤杀灭作用,间接性地延长患者的临床生存期。

综上所述,巨块型肝癌实施肝动脉介入栓塞术应用明胶海绵颗粒辅以碘油乳剂可显著提升近期疗效,延长患者生存期,且与单纯应用碘油乳剂栓塞相

比不会显著增加不良反应。故该方案值得在临床上应用和推广。但由于本次研究条件受限,样本量略显不足,故有待同领域学者扩大样本量,加以深入研究。

参考文献:

- [1] 谢波,张阳.原发性肝癌的介入治疗进展[J].中华全科医学,2010,8(3):354-356.
- [2] 朱军,曹跃勇,黄勇,等.影响原发性肝癌TACE疗效的客观预后因素分析[J].西部医学,2011,11(3):2195-2197.
- [3] 李怀波,张振清,戴函碧,等.肝癌患者介入治疗后长期生存的综合分析[J].中国影像技术,2009,12(25):2286-2290.
- [4] 商春雨,苏洪英,刘静,等.原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术(TACE)预后多因素分析[J].现代肿瘤医学,2011,12(19):2466-2468.
- [5] 赵莹.肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗大肝癌45例分析[J].中国误诊学杂志,2011,11(3):686.
- [6] 郑国勤,胡伟,李爽.肝动脉化疗栓塞联合适形放疗治疗巨块型肝癌38例分析[J].中国误诊学杂志,2011,11(9):2222-2223.
- [7] 纪洪生,张振海,陈颀,等.肝癌介入术后碘化油沉积CT表现及临床意义[J].医学影像学杂志,2011,21(7):1027-1029.
- [8] 陈卫,邓俊,陆忠华,等.肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌疗效及影响因素[J].肝脏,2014,19(1):28-30.
- [9] 张跃伟,李闻,唐荣彬,等.明胶海绵微粒化疗栓塞巨块型肝癌的疗效观察[J].当代医学,2009,15(29):577-578.
- [10] 彭怀玉,任欣乐,王猛,等.PVA颗粒栓塞肝癌的疗效评价[J].当代医学,2009,15(17):306-307.
- [11] 邢冬娟,徐爱民.明胶海绵颗粒+碘油与单纯碘油化疗栓塞巨块型肝癌的临床研究[J].肝胆外科杂志,2012,20(1):47-50.
- [12] 李洁,陈曦,王徽,等.磁共振扩散加权成像对肝癌TACE术后疗效的评估价值[J].中国肿瘤,2011,20(7):547-550.
- [13] 王志强,李涛,邓兆旭,等.磁共振扩散加权成像对肝转移瘤TACE术后的应用评价[J].中国现代医生,2009,47(17):84-85.
- [14] 梁茂全,苏红英.肝癌化疗栓塞前后甲胎蛋白变化模式的临床意义[J].介入放射学杂志,2012,21(4):333-336.

(本文编辑:朱雯霞)