

选择性门静脉栓塞在肝癌治疗中的应用

嵇武 综述 马宽生 何振平 审校

第三军医大学西南医院全军肝胆外科中心 中国人民解放军西南肝胆外科医院 (重庆 400038)

中图分类号: R735.7 文献标识: A 文章编号: 1009-6604(2002)06-0428-03

手术切除仍然是肝癌(包括原发性肝癌、继发性肝癌)的首选方法,也是公认有望治愈的最有效方法。但临床上80%以上肝癌患者合并肝硬化,且多为中晚期,其肝切除的程度受到很大的限制。过多的肝切除会导致术后肝功能衰竭、感染、出血,甚至死亡,因此,长期以来肝癌肝切除率一直在20%~30%。选择性门静脉栓塞(Selective Portal Vein Embolization, SPVE)通过促使栓塞侧肝叶萎缩,对侧肝叶肝细胞增生,肝体积增大,有效地扩大了肝癌肝切除的适应证,提高了手术的安全性,为肝癌的治疗开辟了新的途径。

一、SPVE的历史回顾 早在1920年,Larimer即观察到结扎大鼠的门静脉分支,结扎侧肝叶萎缩,而对侧肝叶肥大增生的现象。1956年,Schalm证实结扎人体门静脉分支,可观察到相似的现象,即使伴慢性肝炎和肝硬化时亦如此。1975年,Honjo等对不能手术切除的20例肝癌行荷瘤侧门静脉分支结扎术,发现包括肿瘤在内的结扎侧肝叶萎缩,而对侧肝叶明显肥大增生,术后患者生存率延长。门静脉阻断在肝癌治疗中的作用引起人们的关注。80年代起,日本学者在开展门静脉造影的基础上,首先开始尝试通过造影管注入栓塞剂,栓塞荷瘤侧门静脉分支(多为右侧门静脉支),使对侧肝叶增生,为肝癌二期切除做准备。1984年,Matsuoka等首先报道经皮经肝穿刺注入碘油加纤维蛋白栓塞荷瘤侧门静脉分支,对侧肝叶增生后,行二期肝切除治疗肝癌的成功经验。1986年,Kinoshita等^[1]报道经皮肝穿门静脉分支栓塞,二期手术肝切除治疗肝癌,认为该法安全、简便、实用,扩大了肝癌肝切除的适应证,增加了手术的安全性。此后,SPVE研究报道陆续增多,并发现它对肝癌有其它疗法无法替代的作用。

二、SPVE的理论依据 肝癌的血供构造复杂,血管造影显示肝癌供血血管混杂交错。肝癌的血供主要来自肝动脉,近年来研究发现门静脉亦占有重要的地位,尤其当肿瘤直径较大,缺乏包膜时,且主要为肿瘤的周边部分,即肿瘤细胞生长最活跃,也是最易发生浸润转移的部位供血。刘康达等^[2]对178个肝癌结节进行了多层次的研究,血管铸型发现75.6%的肝癌结节中有门静脉分支存在。用多普勒测定肝癌结节血流,其中54.1%结节中发现门静脉血流。对24例手术不能切除的肝癌,进行门静脉肿瘤分支的碘油介入,发现所有肿瘤均伴有门静脉血供。此外,肝癌具有易侵袭门静脉分支的特点,肿瘤细胞可在门静脉分布区的肝段、肝内播散,生成新的子结节。有报道发现在切除的小肝癌中,约73%的病例有门静脉微小癌栓存在。SPVE能阻断肝癌自发性和医源性转移的途径,特别是肝切除术前SPVE,使术后复发率降低10%^[3]。

三、SPVE的基础研究

(一)SPVE的作用机理 SPVE引起门静脉压力的升高和门静脉血流的重新分布,由于门静脉是肝脏血供的主要来源,其中富含营养物质,SPVE后栓塞侧肝门静脉血供明显减少,对侧血供明显增多,导致栓塞侧肝叶萎缩,对侧肝叶的再生。此外,SPVE后肝脏活化肝细胞生长因子(HGF)能力下降,使血液中HGF含量升高,可激发对侧肝叶的再生。Uemura等^[4]研究证实结扎大鼠门静脉分支后,对侧肝叶HGFmRNA于结扎后6h~24h明显升高,肝细胞DNA合成明显增加,36h时达高峰。而同时结扎侧肝叶内负性调节因子如TGF- β 、IL-1 β 等的合成明显升高。作者认为门静脉结扎导致门静脉压力升

高和血流的重新分布引起结扎侧和对侧肝叶内肝细胞正负性调节因子的变化,从而调节肝叶的萎缩和增生。

(二)SPVE促进肝再生作用的实验依据 Harada等^[5]研究了肝癌患者右侧SPVE后栓塞侧肝细胞的动力学和形态学的变化,发现栓塞侧肝细胞发生凋亡,肝癌细胞发生凋亡、死亡,认为SPVE导致栓塞侧肝叶营养物质,如激素等的去除,加之缺血,可导致细胞的凋亡及随后的一系列变化,可能对肿瘤细胞的生物学行为产生影响。Chijiwa等^[6]观察了肝癌患者右侧SPVE后对侧肝叶的能量状况,发现增生的肝叶内AMP、ADP、ATP腺嘌呤核苷酸水平及肝能量负荷等指标与正常肝组织无明显差异,说明SPVE后对侧增生的是有效的肝组织,并非有人推测的肝细胞肿胀、肝组织淤血。Harada等^[5]发现肝癌患者右侧SPVE后,对侧肝叶肝细胞增殖核抗原的表达增加,有丝分裂指数升高,从另一侧面说明SPVE引起的是功能性肝再生。Shimizu等^[7]结扎大鼠门静脉分布,发现结扎后12h,线粒体结合蛋白升高200%~300%,线粒体DNA升高390%,线粒体mRNA升高240%,从分子生物学角度揭示了SPVE后肝再生的能量供应是通过线粒体DNA复制、转录增强实现的,说明了SPVE后对侧肝叶增大、肝功能改善的原因,从根本上解释了SPVE防止肝切除后肝功能衰竭的原理。Lee等^[8]比较70%肝切除、70%门静脉分支结扎、70%SPVE对正常大鼠及伴肝硬化大鼠的影响,发现各组大鼠术后剩余组织的重量明显增加,DNA合成、有丝分裂指数明显升高。提示SPVE可引起对侧肝再生,其作用与等量肝切除相似。

四、SPVE的临床研究 近年来,SPVE临床应用的报告逐渐增多。比较一致的看法,认为术前应用SPVE可以扩大肝切除的手术适应证,增加肝切除的手术的安全性,提高肝癌患者术后的长期生存率。

(一)SPVE扩大手术适应证。Azoulay等^[9]对30例功能肝残留率(Estimated Rate of Remnant Functional Liver Parenchyma,ERRFLP)<40%,一般认为无法手术切除的结肠癌肝转移患者行SPVE,2周~3周后,19例完成了肝转移癌的肝叶切除术。Tanaka等^[10]对28例认为不能手术切除的HCC患者,于术前行SPVE,2周~3周后有21例获得手术切除。De Baere等^[11]报道31例认为不能切除的HCC患者,行SPVE后,有24例获手术切除。本单位对26例不能手术切除的HCC患者行SPVE后,肝切除体积比率由术前的66%,减至术后1周时的65%、2周时的63%、3周时的61%。术后2周~3周,有12例顺利完成肝切除手术^[12]。术前SPVE不仅使不少原以为不能切除的肝癌患者获得宝贵的手术切除的机会,更重要的是使他们因此获得了治愈肿瘤的机会。

(二)增加肝切除手术的安全性。Wakabayashi等^[13]对13例无法切除的中晚期肝癌患者行SPVE,2周后,ERRFLP明显增加,平均增幅为28%,平均肝切除体积占肝总体积的比率由70.0%下降为62.2%,手术安全性明显增加。行右肝三叶切除3例,扩大右肝切除3例,右肝切除7例,术后30天内2例出现并发症,无手术期死亡。Azoulay等^[9]对30例认为无法切除的结肠癌肝转移患者,行SPVE,2周~3周后,ERRFLP明显增高,19例完成了肝叶切除术,术后2例出现并发症,1例死亡。作者认为对不能切除或切除后高危的肝癌患

者行 SPVE 后,再行肝切除手术,其安全性与常规肝切除手术相似。

(三) 提高肝癌患者术后的长期生存率。无法手术切除的肝癌病人无论采用何种治疗方法,长期生存率都很有限。SPVE 后手术切除治疗,可明显改善其长期生存率。De Baere 等^[11]报道 31 例认为不能切除,行 SPVE 后手术切除的 24 例 HCC,术后总生存时间为(2~62)月,平均 26 月;无病生存(0~60)月,平均 19 月;7 人术后无病生存(14~60)月,平均 43 月。Azoulay 等^[9]比较 30 例不能切除的转移性肝癌经 SPVE 后手术切除的 19 例与同期 80 例不经 SPVE 手术切除的患者术后生存率情况,前组 1、3、5 年生存率分别为 81%、67%、40%,后组分别为 88%、61%、38%,二组间无显著差异。作者认为对于结肠癌肝转移患者,肝切除是唯一可长期生存的选择,但通常只有约 10% 患者可手术切除。该研究提示经 SPVE 后手术切除的患者长期生存率与这 10% 可切除的患者相似。

(四) SPVE 的并发症。SPVE 是相对安全的手术,总的术后并发症在 3% 左右。其中绝大部分是肝区隐痛不适、恶心、低热等非特异性反应,一般不需特殊处理。SPVE 后可出现短暂的肝功能减退,以肝酶、胆红素升高为主,配合适当的保肝治疗,可于术后 1 周左右恢复术前水平。SPVE 特殊的并发症,一是 SPVE 对对侧肝叶中业已存在的或潜在的肿瘤有强烈的刺激生长的作用。Seymour 等^[14]发现 SPVE 后对侧肝转移灶比同侧肝实质生长更快。二是有异位栓塞、局部出血、门静脉瘘、胆管血管瘘等可能,但均未见报道。

五、SPVE 的适应证与禁忌证

(一) SPVE 的适应证 SPVE 的适应证没有统一的标准,一般认为,凡单发或多发的肝癌位于肝的一侧,癌体积较大,或位置特殊,为达到根治的目的需做较大的肝切除手术。肝切除从技术角度考虑是可行的,但担心切除后有效肝体积不足,出现肝功能衰竭等相关并发症的病例,均是 SPVE 的适应证。关于判断的指标,报道应用于临床的有以下几种,可供参考:肝切除的体积 > 肝总体积的 55%;ICGR₁₅(15 分钟时吲哚靛绿滞留率) > 20%;ERRFLR < 40%;对肝功能正常患者 ERRFLP < 25%,对肝功能损害患者 ERRFLP < 35%。值得注意的是近来有报道主张,为了增加肝切除手术的安全性,应扩大 SPVE 的适应证,对凡认为肝切除术后可能出现肝功能衰竭的患者,于术前先行 SPVE,以增加手术的安全性,还有助于防止术中肿瘤的播散。

(二) SPVE 的禁忌证 由于 SPVE 可加速对侧肝叶内肿瘤的生长,因而对侧肝叶内有肿瘤,则为 SPVE 的禁忌。SPVE 可不同程度地增加门静脉内压力,肝硬化伴门静脉高压患者视为 SPVE 的相对禁忌证。必要时做食管吞钡检查,严重食管静脉曲张者为禁忌。此外,有下列情况者不宜采用 SPVE: 1. 病人为晚期肿瘤,全身情况差; 2. 并发严重心、肺、肾等脏器疾病; 3. 严重肝功能损害,包括明显黄疸、白/球蛋白倒置、转氨酶明显升高、中等以上腹水等; 4. 凝血功能障碍,血小板计数 < $5 \times 10^9/L$,凝血酶原时间 > 14 秒; 5. 栓塞侧门静脉主干内大量癌栓。

六、SPVE 的方法共有三种:

(一) 经开腹经回结肠静脉穿刺法。该法直观、简便,可同时对腹腔内进行广泛探查、取活检。但由于患者需在短期内承受二次开腹手术的打击,很少采用。只有当剖腹后发现肝肿瘤位于一侧,体积较大,估计肝切除术后肝衰可能性大时,为二期手术做准备而临时采用。

(二) 经皮经肝门静脉穿刺法。在 B 超引导下,穿刺一侧门静脉干,先行门静脉造影,确认无误后,置入导管,注入栓塞剂。有些导管前带有气囊,充气后可固定导管位置,还可防止栓塞剂的返流,造成异位栓塞。近年来,参照门静脉造影的方法,在 B 超引导下用细针经皮经肝穿刺,进入门静脉分支后,行造影或不造影,后注入栓塞剂,

在 B 超下可见门静脉内血液动力学的改变。该法简便易行,并发症少,适于广泛开展。

(三) 经腹腔镜经回结肠静脉穿刺法。1994 年,日本 Tsuge^[15]在腹腔镜下从回结肠静脉置管入门静脉分支栓塞成功,该法为微创手术,创伤小,对患者影响小,不影响第二次手术。还可同时行腹腔内探查、取活检等,是较为理想的方法。但对腹腔镜下操作技术要求较高,此后未见报道。

七、影响 SPVE 效果的因素 Tanaka 等^[16]分析了可能影响 SPVE 后对侧肝再生的因素,认为唯有栓塞后对侧肝组织学炎症分级是预测 SPVE 后对侧肝再生的独立因素。Imamura 等^[17]多元回归分析发现男性、肝硬化、糖尿病等三项因素对肝再生有负相影响,而淤胆则可刺激肝再生。此外,栓塞的材料及剂量也可影响 SPVE 后对侧肝再生。Yamakado 等^[18]比较了钢圈与无水乙醇的栓塞效果,发现钢圈栓塞效果确切,但 80% 的实验动物 SPVE 后出现异位栓塞。无水乙醇可达同样的栓塞效果,且无异位栓塞发生,但栓塞所需的剂量有待进一步的研究。Li^[19]比较了不同剂量无水乙醇的栓塞效果,发现肝功能正常的狗,低剂量(0.25ml/kg 体重)时,对肝损害轻,栓塞不完全。中等剂量(0.5ml/kg 体重)时,栓塞效果满意,对肝实质有轻度损害。肝酶、胆红素有短暂的升高。大剂量(1.0ml/kg 体重)时,对机体损害重,60% 狗死于呼吸衰竭等并发症。研究报道明胶海绵的栓塞效果则与颗粒的大小有关,小颗粒(< 200microns)主要引起肝实质的坏死,肝再生不明显。中等颗粒(500microns~1000microns)并发症少,栓塞效果满意。SPVE 的栓塞范围对肝再生有明显的影响,栓塞范围越大,肝再生越显著,段及段以下的超选 SPVE 不能引起对侧有效肝再生。

八、存在的问题及前景展望

(一) 存在的问题

1. 存在一定的技术失败率和并发症。现 SPVE 常用的方法是在 B 超引导下经皮经肝穿刺法,该法虽简便易行,但对术者技术要求较高,尤其是出现一些解剖变异时,准确定位、穿刺有一定的难度。操作不当,可引起异位栓塞等并发症。

2. SPVE 后手术时机的掌握。各家报道 SPVE 与手术的间隔时间差异较大,从 11 天到 63 天不等。过短的间隔时间,对侧肝再生不完全,效果不确切。过长的间隔时间,可能出现血管再通,亦影响栓塞效果。一般认为对正常肝,间隔 2 周左右;对硬化肝,间隔(3~4)周较合适。实际工作中应根据具体情况掌握,ICGR₁₅ < 15%、ERRFLR > 30% 等有助于临床判断。

3. SPVE 最佳栓塞材料的选择。对栓塞材料的基本要求是栓塞完全,无或尽量少的再生血管以及良好的安全性。报道应用的材料较多,但均有一定的不足,需要根据患者的实际情况从中寻找或开发新的最佳材料。

4. 肝再生体积的评价。常用的根据腹部 CT 结果,计算肝叶体积的方法不够准确。在此基础上开发的肝体积 CT(voloum CT)借助计算软件,直接得出各肝叶的体积,与实际值相差不多,但推广应用不够。

5. 对 SPVE 结果的预测。没有统一的标准,各家根据经验预测,结果与实际结果可能存在很大差异。

(二) 前景展望

1. SPVE 适应证将逐步扩大。随着 SPVE 的观念被越来越多的人所接受,SPVE 方法的逐步普及,SPVE 的应用范围将逐步扩大。对于技术上可以做的肝切除,顾虑术后可能出现肝衰等并发症时,均可于术前先行 SPVE,待对侧肝再生后,再行肝切除,以提高手术的安全性。

2. SPVE 后,在安全性有保障的前提下,肝切除的范围将逐步扩大。目前已有在 SPVE 栓塞右侧门静脉主干加左内支后,安全行扩大右肝切除的报道^[20]。随着对 SPVE 认识的不断提高,技术不断进步,类似的报道会不断增多。

3. 随着对 SPVE 后肝再生机理研究的不断深入,人们将从根本上调控肝再生,如加用某些药物,甚至导入某种基因,促进肝再生。

参 考 文 献

1. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, et al. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. World J Surg, 1986, 10: 803-808.
2. 刘康达, 陆继珍, 谭文翔, 等. 肝癌的门静脉血供研究及其栓塞治疗. 中华医学杂志, 1995, 75: 403-405.

(下转第 432 页)

3 Tanaka H ,Hirohashi K ,Kubo S ,et al. Preoperative portal vein embolization improves prognosis after right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with impaired hepatic function. *Br J Surg* 2000 87 :879 - 882.

4 Uemura t ,Miyazaki M ,Hirai R ,et al. Different expression of positive and negative regulators of hepatocyte growth in growing and shrinking hepatic lobes after portal vein branch ligation in rats. In *J Mol Med* 2000 5 :173 - 179.

5 Harada H ,Imamura H ,Miyagawa S ,et al. Fate of the human liver after hemihepatic portal vein embolization : cell kinetic and morphometric study. *Hepatology* ,1997 26 :1162 - 1170.

6 Chijiwa K ,Saiki S ,Noshiro N ,et al. Effect of preoperative portal vein embolization on liver volume and hepatic energy status of the nonembolized liver lobe in humans. *Eur Surg Res* 2000 32 :94 - 99.

7 Shimizu Y ,Suzuki H ,Nimura Y ,et al. Elevated mitochondrial gene expression during rat liver regeneration after portal vein ligation. *Hepatology* ,1995 22 :1222 - 1229.

8 Lee KC ,Kinoshita H ,Hirohashi K ,et al. Extension of surgical indication for hepatocellular carcinoma by portal vein embolization. *World J Surg* , 1993 ,17 :109 - 115.

9 Azoulay D ,Castaing D ,Smail A ,et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000 231 :480 - 486.

10 Tanaka H ,Kinoshita H ,Hirohashi K ,et al. Percutaneous transhepatic portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* ,1998 99 :234 - 240.

11 De Baere T ,Roche A ,Elias D ,et al. Preoperation portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatology* ,1996 ,24 :

1386 - 1391.

12 嵇武 ,马宽生 ,董家鸿 ,等. 选择性门静脉栓塞后肝癌二期切除. *世界华人消化杂志* 2001 9 :1209 - 1210.

13 Wakabayashi H ,Okadas Y ,Maeba T ,et al. Effect of preoperative portal vein embolization on major hepatectomy for advanced - stage hepatocellular carcinoma in injured livers : a preliminary report. *Surg Today* ,1997 , 27 :403 - 10.

14 Seymour K ,Manas D ,Chamley RM. During liver regeneration following right portal vein embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg* ,1999 ,86 :1475 - 1484.

15 Tsuge H ,Mimura H ,Kawata N ,et al. Right portal vein embolization before extended right hepatectomy using laparoscopic catheterization of the ileocolic vein : a prospective study. *Surg Laparosc Endosc* ,1994 4 :258.

16 Tanaka H ,Hirohashi K ,Kubo S ,et al. Influence of histological inflammatory activity on regenerative capacity of liver after percutaneous transhepatic portal vein embolization. *J Gastroenterol* ,1999 34 :100 - 104.

17 Imamura H ,Shimada R ,Kubota M ,et al. Preoperative portal vein embolization : an audit of 84 patients. *Hepatology* ,1999 29 :1099 - 1105.

18 Yamakado K ,Takeda K ,Nishide Y ,et al. Portal vein embolization with steel coil and absolute ethanol : a comparative experimental study with canine liver. *Hepatology* ,1995 22 :1812 - 1818.

19 Liu MD ,Liang LJ ,Huang JF ,et al. Portal vein embolization with ethanol injection via a fine needle in dogs. *Surg Today* ,1995 25 :416 - 420.

20 Nagino M ,Kamiya J ,Kanai M ,et al. Right trisegment portal vein embolization for hilar bile duct carcinoma : technique and clinical utility. *Surgery* 2000 127 :155 - 160.

(2001 - 11 - 05 收稿)

(2002 - 01 - 30 修回)