

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2013.02.018

经肝动脉化疗栓塞术联合高强度超声聚焦刀治疗中晚期肝癌 临床疗效观察

马存凯, 郭应兴

(青海大学附属医院介入科, 西宁 810001)

【摘要】目的:探讨经肝动脉化疗栓塞术(transarterial chemotherapy embolization, TACE)联合高强度超声聚焦(high-intensity focused ultrasound, HIFU)刀在中晚期肝癌治疗中的价值。**方法:**将 138 例中晚期肝癌患者分为 TACE 联合 HIFU 刀治疗组与单纯 TACE 治疗组, 对两组的疗效进行观察。**结果:**经 TACE 联合 HIFU 刀治疗后, 肝癌患者的症状及体征缓解, 肝癌瘤体缩小; 治疗后 3 年生存率提高($P<0.05$)。**结论:**TACE+HIFU 刀联合治疗可提高中晚期肝癌的疗效。

【关键词】原发性肝癌; 经肝动脉化疗栓塞术; 高强度超声聚焦刀

【中国图书分类法分类号】R735.7

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-06-18

Clinical efficacy of TACE plus HIFU in treatment of hepatocellular carcinoma at middle-late stage

MA Cunkai, GUO Yingxing

(Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Qinghai University)

【Abstract】Objective: To determine the clinical value of transarterial chemotherapy embolization(TACE) plus high-intensity focused ultrasound(HIFU) in the treatment of hepatocellular carcinoma at middle-late stage. **Methods:** Totally 138 patients with hepatocellular carcinoma at middle-late stage were divided into two groups. Patients in treatment group were treated by TACE plus HIFU while those in control group were treated by TACE only. Therapeutic effects were observed. **Results:** Symptoms and signs were alleviated, tumor size was narrowed and 3-year survival rate was improved in treatment group compared with those in control group, with statistically differences between the two groups($P<0.05$). **Conclusions:** TACE plus HIFU is an effective treatment method for hepatocellular carcinoma at middle-late stage.

【Key words】 primary carcinoma of the liver; transarterial chemotherapy embolization; high-intensity focused ultrasound

原发性肝癌以下简称肝癌, 是常见的恶性肿瘤, 我国肝癌发病率及死亡率均有上升趋势, 严重威胁人民生命健康安全^[1]。目前早期肝癌治疗以手术切除为主, 介入治疗则为中晚期肝癌首选的治疗方法。我院自 2007 年应用经肝动脉化疗栓塞术(transarterial chemotherapy embolization, TACE)联合高强度超声聚焦(high-intensity focused ultrasound, HIFU)刀治疗中晚期肝癌, 现对经此法治疗的患者与同期单纯行 TACE 治疗患者的疗效进行回顾性分析, 以探讨 TACE 联合 HIFU 刀在中晚期肝癌治疗中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 治疗组 因 HIFU 刀需在全身麻醉下进行, 存在相关风险, 根据患者自愿选择自 2007 年 1 月-2008 年 6 月应用 TACE 联合 HIFU 刀治疗肝癌 35 例, 男 26 例, 女 9 例, 年龄 35~64 岁, 中位年龄 52 岁。肿瘤直径 4~14 cm, 单发 30 例, 多发 5 例, 均经 B 超下穿刺病理证实为原发性肝癌, 结合 CT 等影像学检查 TNM 分期为 III、IV 期; 30 例甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)大于 500 ng/dl; 卡氏评分 60~70 分 23 例, 70~80 分 9 例, 80~100 分 3 例。所有病例均在 TACE 后 2 周~2 月行 HIFU 刀治疗。

1.1.2 对照组 同期单纯 TACE 治疗 103 例, 男 66 例, 女 37 例, 年龄 28~72 岁, 中位年龄 55 岁。肿瘤直径 3~16 cm, 单发 75 例, 多发 28 例, 均经 B 超下穿刺病理证实为原发性肝癌,

作者介绍: 马存凯, Email: mack2514@163.com,

研究方向: 肿瘤介入治疗。

结合 CT 等影像学检查 TNM 分期为Ⅲ、Ⅳ期;81 例 AFP 大于 500 ng/dl;卡氏评分 60~70 分 56 例,70~80 分 36 例,80~100 分 11 例。第 1 次 TACE 后 3 周根据病情行第 2 次 TACE 治疗。治疗组及对照患者均为首次入院患者,此前未接受过其他治疗,2 组间性别、年龄、组织学分型及临床分期构成比的对比差异均无统计学意义。

1.2 治疗

1.2.1 TACE 治疗 选择性导管插入肝动脉灌注化疗药物,化疗药物选择替加氟、奥铂、表柔比星等,栓塞剂碘化油、明胶海绵;表柔比星主要用于和碘化油制成乳剂来栓塞肝动脉。碘化油剂量依据肿瘤大小,5~25 ml,必要时使用微导管以避免正常肝组织过度损伤,碘油应覆盖肿瘤区或大部分区域,肿瘤供血动脉血流明显减慢为止,并用明胶海绵碎块加强栓塞。TACE 术后可以常规给予保肝、止吐、抑酸、预防肝脓肿、水化等对症处理,必要时给予升白蛋白等治疗。

1.2.2 HIFU 刀治疗 使用重庆海扶公司生产的 JC 型聚焦超声肿瘤治疗系统,治疗前先进行 B 超定位,根据定位图像资料选择姿势为侧俯卧位或俯卧位。治疗参数:频率 0.8 MHz、焦距 130 mm、调节电压 1 900~2 500 V、扫描速度 3 mm/s。依据肿瘤大小、病灶多少决定治疗时间,治疗时执行先深后浅的治疗原则。本组患者均为已行 TACE 术后,肝功能 B 级以上,无禁忌证,术后海扶治疗区冰敷 2~4 h,防止局部皮肤溃烂、坏死,给予保肝、抑酸、补液对症治疗,酌情给予镇痛药物。

1.3 效果评定

治疗组与对照组治疗结束后 1、3 月来院复查,询问患者症状,做卡氏评分,测定 AFP,行上腹部 CT 平扫及增强检查,观察患者治疗前和治疗后腹痛症状、AFP 及腹部增强 CT 变化。治疗后每隔 2 月以门诊复查及电话随访治疗组及对照组患者,以行疗效评价,共随访 3 年,部分患者失访,治疗组获完整随访资料 31 例,对照组获完整随访资料 58 例。

1.4 统计学检验

使用 SPSS 18.0 软件进行统计学处理。2 组患者治疗后的腹痛症状及生命质量卡氏评分对比应用 *Mann-whitney* 检验;瘤体影像学改变对比应用两样本均数 *t* 检验;AFP 变化对比应用 χ^2 检验,术后 3 年生存率对比应用 *Kaplan-Meier* 生

存分析及 *Long-rank* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧),以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗后的腹痛症状变化

以疼痛数字评价量表(numerical rating scale,NRS)作为患者腹痛症状的评价指标,NRS 疼痛评分降为 0,认为疼痛消失;NRS 疼痛评分级别降低 1 级认为疼痛缓解;降低 2 级认为疼痛明显缓解;NRS 疼痛评分级别无变化,认为无效。TACE 联合 HIFU 刀治疗组患者治疗后 1 月腹痛症状较对照组明显缓解(表 1)。

2.2 2 组患者治疗后生命质量卡氏评分变化

TACE 联合 HIFU 刀治疗组患者治疗后 1 月卡氏评分较对照组有所提高,但差异无统计学意义(表 2)。

2.3 2 组患者治疗后瘤体影像学改变

治疗前及治疗后 1 月分别作 CT 对照,2 组患者原肝内病灶直径均有不同程度缩小,但差异不明显;治疗后 3 月随诊复查时,TACE 联合 HIFU 刀治疗组患者瘤体较对照组明显缩小,且周围新发病灶较对照组明显减少(表 3)。

2.4 2 组患者治疗后 AFP 变化

AFP 是人类发现的第 1 个真正有价值的肿瘤标志物,被认为是诊断和发现原发性肝癌的重要手段。本研究 2 组资料 AFP 的测定均使用放射免疫法,临床实践中以 AFP 大于 500 ng/dl 作为原发性肝癌的诊断指标之一,并以 AFP 值的降低作为肝癌疗效的评价指标。治疗组 35 例患者中治疗前有 31 例 AFP 大于 500 ng/dl,经 TACE 及 HIFU 刀治疗 3 月后死亡 1 例,余 30 例复查下降者 23 例,仍大于 500 ng/dl 者 7 例;对照组 103 例患者中治疗前有 83 例 AFP 大于 500 ng/dl,经 2 次 TACE 治疗 3 月后死亡 2 例,余 81 例复查下降者 45 例,仍大于 500 ng/dl 者 36 例,治疗组 AFP 下降者多于对照组,但差异不明显(表 4)。

2.5 2 组患者治疗后 3 年生存率对比

TACE 联合 HIFU 刀治疗组随诊 31 例,随诊存活 3 年以上者 9 例,死亡 22 例,半数生存期为 24 月。对照组获随诊 58 例,随诊存活 3 年以上者 3 例,死亡 55 例,半数生存期为

表 1 2 组患者治疗后的腹痛症状变化

Tab.1 Changes in abdominal symptoms between two groups after treatment

组别	例数(n)	消失(n)	明显缓解(n)	缓解(n)	无效(n)	总有效率(%)	P 值
治疗组	35	15	10	7	3	91.42	0.02 ^a
对照组	103	27	25	30	21	79.61	

注:a,治疗组与对照组治疗前后患者腹痛症状变化差异有统计学意义, $P < 0.05$

表 2 2 组患者治疗后生命质量卡氏评分变化

Tab.2 Changes in Karnofsky scores between two groups after treatment

组别	例数(n)	60~70分(n)	70~80分(n)	80~100分(n)	70分以上(%)	P 值
治疗组	35	12	16	7	65.71	0.139
对照组	103	48	43	12	53.40	

18月,治疗组与对照组相比,治疗后3年生存率明显较高(表5,图1)。

表3 2组患者治疗后瘤体影像学改变

Tab.3 Changes in tumor imaging between two groups after treatment

组别	例数 (n)	治疗后1月瘤体 缩小值 (cm, $\bar{x} \pm s$)	治疗后3月瘤体 缩小值 (cm, $\bar{x} \pm s$)
治疗组	35	3.64 ± 2.84	6.18 ± 5.89
对照组	103	2.87 ± 2.01	4.02 ± 3.41
P 值		0.117	0.037 ^a

注:a,治疗组与对照组相比,治疗后3月瘤体明显缩小, $P < 0.05$

表4 2组患者治疗后AFP变化

Tab.4 Changes in AFP in between two groups after treatment

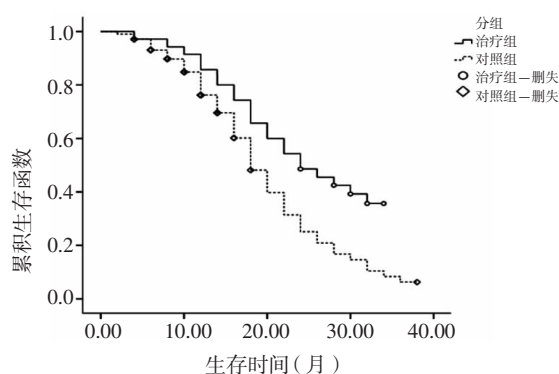
组别	例数 (n)	AFP>500 ng/dl (n)	AFP<500 ng/dl (n)	P 值
治疗组	31	8	23	0.053
对照组	83	38	45	

表5 2组患者治疗后3年生存率对比

Tab.5 Comparison of 3-year survival rate between two groups after treatment

组别	例数(n)	存活>3年(n)	P 值
治疗组	35	9	0.004 9 ^a
对照组	103	3	

注:a,与对照组相比,治疗组3年生存率较高, $P < 0.05$



治疗组与对照组相比,治疗组3年生存率明显提高

图1 2组3年生存曲线比较图

Fig.1 Comparison of 3-year survival rate between two groups

3 讨论

肝癌是恶性程度很高的肿瘤,手术切除目前仍被认为是肝癌首选最好的治疗手段。可是,绝大多数患者来医院就诊时已经到了肝癌中晚期,失去了手术的最佳时机。经TACE为目前中晚期肝癌首选的治疗方法,通过栓塞肿瘤供血动脉,后肿瘤血供减少约90%,致使肝肿瘤缺血坏死,而正常肝组织

血流量只减少35%,一般不影响正常肝组织血供,并且还可以缓慢释放化疗药物起到抗肿瘤作用^[2-3]。但是TACE的不足之处也较为明显,主要有肿瘤不能完全坏死、肝功能损害和免疫抑制。HIFU刀是一种局部无创的治疗肿瘤的手段,它利用超声学原理治疗肿瘤,没有放射线、化疗药物及栓塞剂对肝组织的损伤,主要是利用超声波具有的组织穿透性和可聚焦性等物理性能,将体外低能量的超声波聚焦在体内肿瘤病灶处产生瞬态物理和化学效应,通过焦点区的超声波产生的热效应致靶区内组织内温度升高到70℃以上,从而使肿瘤凝固性坏死,失去增殖、浸润和转移的能力,最终被机体吸收和纤维化;此外,治疗区高能超声波产生瞬间空化效应,使靶区内细胞的膜性结构产生瞬态压缩和膨胀,直至崩溃,细胞的膜性结构失去连续性,导致细胞器破裂等不可逆损伤,从而达到治疗肿瘤的目的,研究表明对膀胱癌、直肠癌、前列腺癌等恶性实体瘤都有较好的治疗效果,是手术、化疗、TACE等治疗方法的重要补充技术^[4-5]。

本组研究中经TACE联合HIFU刀治疗后,肝癌患者的症状及体征缓解;肝癌瘤体缩小,且周围新发病灶明显减少;AFP值下降;治疗后3年生存率提高。这些与疗效及预后相关的指标均较采用单纯多次TACE治疗的患者有显著改善。肝癌为富血管实体性肿瘤,肿瘤内部血流量大、速度快,直接行HIFU刀治疗时血流会带走局部聚焦的热量,使超声聚焦治疗时间过长,或达不到需要消融的程度,尤其是位置较深的肿瘤,由于超声波到达靶区的能量更少,此种效应更为明显,如何提高靶区热量聚焦是近年HIFU刀治疗的主要研究方向^[6],在HIFU刀治疗时给予缩宫素或使用超声微泡造影剂有一定的提高聚焦超声的作用,但效果不确切^[7]。而TACE联合HIFU刀治疗肝癌,从根本上解决了病灶内血流带走热量的问题,同时可以达到单纯每一种技术都不能达到的效果,首先通过肝动脉灌注化疗栓塞术,可以先对肿瘤进行化疗,用碘化油、明胶海绵或其他栓塞物阻断肿瘤及周边小病灶动脉血供结合化疗药物,杀灭部分肿瘤细胞,使肿瘤有所缩小;其次栓塞了肿瘤主要供血动脉,阻断了瘤内和瘤周动脉血供,减少血流,减少了热散失,再加上碘油的沉积可提高HIFU刀的温升效应,有助于肿瘤的热凝固。TACE+HIFU刀治疗原发性肝癌符合肿瘤综合治疗原则,而且使两种治疗方法有协同、互补作用,可明

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2013.02.019

影响妊娠期糖尿病产后血糖转归的相关因素

卫梦南, 刘 建, 吴彦丽, 饶明礼, 王一清
(重庆医科大学附属第二医院产科, 重庆 400010)

【摘 要】目的:分析妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)孕妇产后 42 d 75 g 葡萄糖耐量实验(oral glucose tolerance test, OGTT)结果,探讨其与脂肪因子间关系,同时分析 GDM 患者孕期相关资料与产后 6 周的 OGTT 结果的相关性。**方法:**收集 2011 年 4-11 月我院产科 36 例 GDM 孕妇的临床资料,根据产后 42 d 75 g OGTT 结果分 2 组[血糖浓度正常组(Ⅰ组)和不正常组(Ⅱ组)]。分析孕期相关资料,检测空腹胰岛素、脂联素(adiponectin, ADP)、瘦素(leptin, LEP),进行统计分析。**结果:**孕期相关指标比较发现,Ⅰ组,糖尿病(diabetes mellitus, DM)家族史明显低于Ⅱ组,确诊 GDM 孕周明显晚于Ⅱ组($P<0.05$),怀孕年龄、孕期体重、确诊时空腹血糖水平无明显差异($P>0.05$);临床检测指标比较发现,Ⅰ组产后空腹血糖明显低于Ⅱ组($P<0.05$),LEP 水平明显高于Ⅱ组($P<0.05$);2 组间年龄、体质指数(body mass index, BMI)、空腹胰岛素、ADP、胰岛素抵抗指数稳态模型评估法(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)无明显差异($P>0.05$)。相关性分析结果表明:LEP 与空腹血糖存在明显负相关性($R=-0.51, P=0.02$),与 HOMA-IR 存在明显正相关性($R=0.7, P=0.003$)。BMI、年龄、ADP 等与空腹血糖、HOMA-IR 均没有显著相关性。**结论:**(1)产后血糖恢复正常组的空腹血糖明显低于血糖未恢复组,而 LEP 水平明显高于血糖未恢复组。(2)LEP 水平与空腹血糖水平明显负相关,与 HOMA-IR 存在明显正相关,LEP 在 GDM 产后空腹血糖恢复中发挥的作用可能通过对 HOMA-IR 的影响来实现,提高 GDM 患者产后血清中 LEP 水平,将来可能可以作为 GDM 产后干预血糖恢复的切入点。(3)组间 OGTT 结果:1、2、3 h 血糖值无明显差异,ADP 与空腹血糖、HOMA-IR 无显著相关性。(4)有 DM 家族史,孕期确诊时间早均是 GDM 产后发生糖代谢紊乱的危险因素。

【关键词】妊娠期糖尿病;产后;糖代谢;瘦素;脂联素

【中国图书分类法分类号】R714.256

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-06-25

作者介绍:卫梦南, Email: 651996181@qq.com,

研究方向:围产期疾病。

通信作者:刘 建, Email: liu6898@sina.com。

显提高对肿瘤的疗效,此方法可作为中晚期肝癌的综合治疗的首选方案之一。

参 考 文 献

- [1] 陈建国, 宋新民. 中国肝癌发病水平的估算及分析[J]. 中国肿瘤, 2005, 14(1): 28-31.
- [2] 崔 林, 张志胜, 余扬群, 等. 肝动脉和门静脉双重化疗栓塞治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2004, 9(4): 404-405.
- [3] Cui L, Zhang Z S, Yu Y Q, et al. Clinical observation of co-treatment with TACE and PVE for primary liver cancer[J]. Chinese Clinical Oncology, 2004, 9(4): 404-405.
- [4] Seeff L B, Hoofnagle J H. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in areas of low hepatitis B and hepatitis C endemicity[J]. Oncogene, 2006, 25(27): 3771-3777.
- [5] Wu F, Wang Z B, Chen W B, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview[J]. Ultrason Sonochem, 2004, 11(3-4): 149-154.
- [6] Uchida T, Ohkusa H, Yamashita H, et al. Five years experience of transrectal high-intensity focused ultrasound using the sonablate device in the treatment of localized prostate cancer[J]. Int J Urol, 2006, 13(3): 228-233.
- [7] 许永华. 磁共振导航高强度聚焦超声的临床应用及进展[J]. 中国介入影像与治疗学, 2011, 8(4): 341-343.
- [8] Xu Y H. Clinical application and progresses of MR-guided high intensity focused ultrasound[J]. Chinese Journal of Interventional Imaging and Therapy, 2011, 8(4): 341-343.
- [9] Kennedy J E, ter Haar G R, Wu F, et al. Contrast-enhanced ultrasound assessment of tissue response to high-intensity focused ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol, 2004, 30(6): 851-854.

(责任编辑: 关蕴良)