

- [16] Philipp W, Speicher L, Humpel C. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in inflamed and vascularized human corneas[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41(9): 2 514 - 2 522.
- [17] Marumo T, Schini-Kerth VB, Busse R, et al. Vascular endothelial growth factor activates nuclear factor-kappaB and induces monocyte chemoattractant protein-1 in bovine retinal endothelial cells[J]. Diabetes, 1999, 48(5): 1 131 - 1 137.
- [18] Au-Yeung KK, Connie W. H. Woo CW, Sung FL, et al, Hyperhomocysteinemia Activates Nuclear Factor-B in Endothelial Cells via Oxidative Stress[J]. Circ Res, 2004, 94(1): 28 - 36.
- [19] Kroon ME, Koolwijk P, van der Vecht B, et al. Hypoxia in combination with FGF-2 induces tube formation by human microvascular endothelial cells in a fibrin matrix; involvement of at least two signal transduction pathways[J]. Cell Sci, 2001, 114(4): 825 - 833.
- [20] Oitzinger W, Hofer-Warbinek R, Schmid JA. Adenovirus-mediated expression of a mutant IkappaB kinase 2 inhibits the response of endothelial cells to inflammatory stimuli [J]. Blood, 2001, 97(6): 1 611 - 1 617.

(收稿日期:2006-12-28 修回日期:2007-02-02)

## 原发性肝癌节段性栓塞化疗的现状评价

黎军强<sup>1</sup> 综述 林源<sup>2</sup> 审校

(广西医科大学第八附属医院、广西贵港市人民医院 1 放射科; 2 肝胆外科, 贵港市 537100)

【关键词】 原发性肝癌; 肝癌节段性栓塞化疗; 介入治疗

【中图分类号】 R 735.7 【文献标识码】 C 【文章编号】 0253-4304(2007)04-0535-03

原发性肝癌是当今世界上最常见的恶性肿瘤之一, 2002 年全球统计结果显示, 肝癌发病率在常见癌症中排行第 6, 每年发病人数为 626 000 例, 共有 598 000 例死亡, 其中 55% 发生于中国。在我国, 肝癌已取代胃癌成为第 2 位癌症<sup>[1,2]</sup>。介入治疗作为一种微创手术, 已被公认为治疗不能手术切除和术后复发肝癌的首选方法之一。近年来, 随着导管器械的不断更新和插管技术的不断进步, 肝癌节段性栓塞化疗法得到广泛应用, 由于进行了超选择插管及双重栓塞, 取得了更好的临床效果, 从而极大地推动了现代微创治疗技术的发展, 同时成为肝癌微创治疗学的一个重要组成部分。本文就原发性肝癌节段性栓塞化疗的现状评价作一综述。

### 1 原理与技术

肝节段性栓塞化疗(segmental transcatheter arterial chemoembolization, S-TACE)是指对载瘤肝段或亚肝段肝段或亚段动脉超选择性插管, 加压注入大量的乳化碘油进行栓塞, 直到能显示肿瘤区的门静脉分支为止, 从而达到肝动脉和门静脉双重栓塞的效果。它是在肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)的基础上发展起来的一种新技术, 一般借助于 5F 导管或同轴微导管进行超选择性肝段、肝亚段、甚至亚亚段肝动脉插管, 先灌注化疗, 后加压注入碘油, 碘油可经末梢动脉-静脉瘘或动-门脉间的潜在吻合, 达到同时栓塞肝动脉和末梢门静脉的双重栓塞目的<sup>[3,4]</sup>。众所周知, 肝癌的血供 90% ~ 95% 来自肝动脉, 其余来自门静脉系统。正常肝组织的血供则是 70% ~ 75% 来自门静脉, 仅 25% ~ 30% 来自肝动脉。因此栓塞肝动脉可以阻断肿瘤的血供、控制肿瘤的生长, 甚至使肿瘤坏死, 而对正常肝组织影响小, 此为 TACE 的理论基础<sup>[5,6]</sup>。但是, 肝癌的血供非常复杂, 由于存在肝动脉和门静脉双重供血的特点, 肿瘤中心由肝动脉供血, 周边部位、包膜浸润癌巢及子灶仍由门静脉供给部分血液。此外, 小肝癌的肝动脉血供尚未完全占据主导地位, 同样存在丰

富的门静脉供血<sup>[7,8]</sup>。研究证明, 肝内动脉与门静脉存在 4 种吻合支: (1) 直接连通; (2) 胆管周围动脉丛; (3) 肝窦水平功能性的动脉-门静脉吻合; (4) 门静脉滋养动脉。正常情况下这些吻合支不开放, 由于动脉压是门脉压的 8 倍, 血流方向是单向性的, 仅在门脉高压或动脉压异常升高时, 这些吻合支才开放<sup>[9,10]</sup>。常规 TACE 是将导管选择性插入肝动脉, 把化疗药物和碘油混合成乳剂, 再注入肿瘤的供养血管和新生血管, 一方面阻断了肿瘤的血流供给, 另一方面化疗药物缓慢地释放出来, 持续地打击肿瘤致使肝肿瘤缺血性坏死和诱导肝肿瘤细胞凋亡。但是, 单纯 TACE 不能完全终止肿瘤血管生长和杀灭所有癌细胞, 绝大部分肿瘤在瘤周、包膜下及包膜内仍有存活的癌细胞, 必须结合门静脉治疗, 才能进一步提高疗效。

国内外学者进行了经门静脉途径栓塞化疗的研究, Kinoshita 等<sup>[11]</sup>对 21 例肝癌病人进行术前门静脉栓塞治疗, 其中 17 例先行 TACE 治疗, 主瘤的完全坏死率从 23.3% 提高 64.7%, 肿瘤周边部分、肝内子灶以及门静脉瘤栓坏死率也明显提高。在肝动脉栓塞基础上联合门静脉栓塞, 即肝动脉-门静脉联合栓塞技术, 可完全阻断肿瘤血供, 使主瘤、肿瘤包膜上的癌细胞、包膜外的卫星灶、肝内子灶完全坏死, 减少复发, 提高治疗效果, 延长生存期。但是, 现有的门静脉插管技术非常复杂, 且创伤相对较大<sup>[3]</sup>, 所以, 经门静脉途径的肝癌治疗不应作为常规治疗方法。那么, 如何找到更方便、创伤更小的方法对门静脉进行栓塞, 从而达到双重栓塞的目的, 就成了近年来研究的热点。

1988 年 Nakamura 等<sup>[9]</sup>发现无动-门脉瘘的肝癌, 超选择动脉内插管灌注碘油, 超过一定量时, 可见碘油逸入门静脉, 这一现象起到了动脉、门静脉同时栓塞的目的, 当时称为水门汀(cement)疗法。1990 年 Uchida 等<sup>[12]</sup>报告 98 例肝癌经用肝段栓塞化疗法, 生存率明显提高, 1、2、3、4、5 年生存率分别为 89.2%、69.4%、58.9%、44.0% 和 30.2%。同时, 根据插管的部位和深度首先提出了肝段栓塞术(segmental TAE)以及亚段

(sub-segmental)、亚亚段栓塞术(sub-sub-segmental TAE)。罗鹏飞等<sup>[13]</sup>对36例手术切除标本分别进行CT扫描、软X线摄片及病理对照,发现X线碘油浓密区与病理凝固性坏死区相一致,提出完全性充填法,即超选择插管至治疗的供血动脉再注药,准确地进行肿瘤内栓塞,同时使肿瘤终末小动脉和小静脉闭塞,完全阻断肿瘤双重血供。有学者认为,由于S-TACE能对癌灶、包膜内外浸润有极强的致坏死作用,对非瘤组织损伤少,被称为“内科性肝段切除”<sup>[14]</sup>,可以作为治疗肝癌、特别是小肝癌的主要方法。

胡国栋等<sup>[15]</sup>通过动物实验发现经肝动脉注入无水酒精碘油乳剂后,DSA示肝动脉栓塞,门静脉分支减少,病理切片表明栓塞剂不仅沉积于终末肝动脉分支、扩张的肝窦内,而且在周围汇管区的门脉也见到滴状的栓塞剂。黎军强等<sup>[16]</sup>应用微导管对29例原发性肝癌共进行41次S-TACE,认为微导管肝动脉化疗栓塞治疗肝癌具有操作简单,并发症少的优点,对于小肝癌、肿瘤靶血管变异、严重狭窄、走行迂曲、肿瘤巨大压迫使肿瘤供血动脉移位扭曲以及动脉痉挛的患者尤为适用,与曾庆乐、刘嵘等<sup>[17,18]</sup>的研究结果基本一致。在使用微导管进行肝段栓塞时,应合理地利用微导管柔软、细小的特点,进行肝段或亚肝段的超选择性插管,术者在操作中要耐心细致,动作轻柔,避免造成血管痉挛和小动脉夹层。

## 2 疗效评价

罗鹏飞等<sup>[19]</sup>通过临床研究对常规与节段性栓塞化疗的疗效进行对比,发现常规组的1、2、3年生存率分别为69.8%、45.3%、26.4%,节段组的1、2、3年生存率96.9%、77.3%、60.0%,节段组明显高于常规组。张晓磷等<sup>[20]</sup>对25例小肝癌进行超选择性肝段、亚肝段联合栓塞治疗,与王悦华等<sup>[21]</sup>报告的小肝癌手术切除后患者生存率进行对比,节段组1、3、5年生存率分别为88%、72%、52%,手术组为93%、74%、54%,两者接近。而与Befeler等<sup>[22]</sup>报告经传统TACE治疗小肝癌的5年生存率对比,传统组为14%,节段组优于传统组。对肝癌术后复发的肝功能影响,符忠祥等<sup>[23]</sup>报告50例肝癌术后复发病例,对比常规栓塞化疗组与节段性栓塞化疗组的肝功能变化,常规组32例中分别有24例和20例TBIL、ALT明显升高,13例ALB轻度降低;节段组18例中仅1例ALT轻度升高,节段组较常规组对肝功能影响明显降低。陈晓明等<sup>[24]</sup>对30例肝癌行不同方式介入治疗并手术切除后,分析肝癌切除标本的病理改变,发现在癌灶坏死程度、包膜浸润坏死程度及门脉癌栓坏死程度方面,无论是其平均坏死率还是完全坏死率,节段组和联合组均明显高于常规组。病理结果提示S-TACE对肿瘤组织的杀伤能力明显强于常规TACE,并且对非癌肝组织的损害轻于常规TACE。

## 3 发展方向

3.1 器械的改进与选择 近年来,随着导管器械不断开发,同轴微导管已得到较广泛应用,为超选择插管与节段性栓塞化疗提供了技术保障。微导管细小、柔软,可随血流的冲刷“嵌入”细小的肿瘤血管内,行血管内操作时对血管的机械刺

激小,是进行细小血管超选择的最佳导管。由于栓塞精确度高,不仅达到了节段性甚至亚段性栓塞的目的,而且减少了栓塞剂进入正常肝实质内,最大程度地保护了肝功能,术后并发症少。此外,超滑导丝(导管)、球囊导管及漂浮导管等新器械的应用,也保证了节段性栓塞化疗的成功进行<sup>[6,17]</sup>。

3.2 S-TACE联合细胞因子治疗 在S-TACE基础上联合使用细胞因子治疗肿瘤成为攻克肿瘤的又一新靶点,目前较常用的有:干扰素、白细胞介素-2、LAK细胞等,细胞因子能提高机体对化疗药物所致免疫力低下的耐受性。适用于消灭少量残癌,以防复发和转移<sup>[25,26]</sup>,是目前肿瘤治疗研究的新热点。

3.3 基因治疗 基因治疗是通过在特定靶细胞中表达该细胞本来不表达的基因,或采用特定的方式关闭、抑制异常表达的基因,达到治疗疾病的目的。肝癌治疗基因可全身给予,也可使用介入方法。国内外的动物实验均表明TACE联合使用目的基因,可提高目的基因在靶器官的浓度,相对定向地表达,增加转染率,减少全身副作用,是肝癌介入治疗的趋势之一<sup>[27-30]</sup>。

3.4 内照射治疗 采用人工制成的放射性核素微球(RMS)经肝段动脉灌注栓塞治疗,达到在肿瘤组织内定向的内照射疗法是近年来积极研究、发展起来的一种抗癌治疗新途径。它具有局部放射能量高,全身副作用小,治疗效果可靠等优点,可同时起到栓塞、局部化疗、内放射治疗等三重抗肿瘤效应。目前应用较多的是<sup>32</sup>P玻璃微球、<sup>131</sup>I(或<sup>125</sup>I)碘化油和<sup>90</sup>Y玻璃微球等,和治疗肝癌的非手术疗法(如TACE、置泵化疗等)相比,具有其独特的治疗价值<sup>[31,32]</sup>。但还需进一步积累更多的临床治疗经验,确定病例适应证,建立治疗常规。

## 参 考 文 献

- [1] 严律南. 肝脏外科[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:263-509.
- [2] 张启瑜. 钱礼腹部外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:555-573.
- [3] 吴沛宏,黄金华,罗鹏飞,等. 肿瘤介入诊疗学[M]. 北京:科学出版社,2005:644-645.
- [4] 中华医学会中华放射学杂志编委会介入放射学组. 肝癌介入治疗规范化条例(草案)[J]. 中华放射学杂志,2001,35(12):887-891.
- [5] 吴恩惠,刘玉清,贺能树. 介入性治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社,1994:275-288.
- [6] 单 鸿,罗鹏飞,李彦豪. 临床介入诊疗学[M]. 广州:广东科学技术出版社,1997:109-123.
- [7] 黄 娟,周翔萍,刘革波,等. 原发性肝癌血供特点的螺旋CT表现及其与病理学特性的相关研究[J]. 中华放射学杂志,2000,34(11):753-756.
- [8] 张金山. 现代腹部介入放射学[M]. 北京:科学出版社,2000:42.
- [9] Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, et al. Iodized oil in the portal vein after arterial embolization[J]. Radiology, 1988, 167(2):415-417.
- [10] Kan Z, Ivancev K, Lunderquist A, et al. In vivo microscopy of hepatic tumors in animal models: a dynamic investigation of blood supply to hepatic metastases[J]. Radiology, 1993, 187(3):621-626.
- [11] 郭伟剑. 经门静脉途径化疗栓塞治疗肝癌[J]. 国外医学(肿瘤学分册), 1995, 22(6):346-348.
- [12] Uchida H, Ohishi H, Matsuo N, et al. Transcatheter hepatic segmental

- arterial embolization using lipidol mixed with an anticancer drug and gelfoam particles for hepatocellular carcinoma. Cardiovasc intervent [J]. Radiol, 1990, 13(3): 140-145.
- [13] 罗鹏飞, 陈晓明. 肝癌介入治疗中的完全性充填法[J]. 中华放射学杂志, 1996, 30(2): 79.
- [14] 杨四清, 胡国栋. 经导管肝段栓塞治疗肝癌[J]. 国外医学(临床放射学分册), 1994, 17(3): 158-160.
- [15] 汪阳, 胡国栋. 肝节段动脉栓塞治疗原发性肝癌[J]. 中华放射学杂志, 1996, 30(2): 85-89.
- [16] 黎军强, 刘彪, 林源. 微导管在原发性肝癌介入治疗中的应用价值[J]. 放射学实践, 2006, 21(6): 611-613.
- [17] 曾庆乐, 李彦豪, 陈勇, 等. 微导管超选择插管在肝癌介入治疗中的应用[J]. 中国医学影像技术, 2002, 18(2): 113-115.
- [18] 刘嵘, 王建华, 周康荣, 等. 微导管在肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的临床应用[J]. 临床放射学杂志, 2002, 21(3): 226-229.
- [19] 陈晓明, 罗鹏飞, 邵培坚, 等. 肝癌节段性栓塞化疗与常规栓塞化疗的比较研究[J]. 中华放射学杂志, 2000, 34(4): 271-273.
- [20] 张晓磷, 谭光喜, 胡道予, 等. 经动脉超选择性肝段、亚肝段联合栓塞治疗小肝癌的临床研究[J]. 临床放射学杂志, 2005, 24(9): 807-810.
- [21] 王悦华, 刘永雄, 冯玉泉, 等. 小肝癌切除 82 例临床分析[J]. 中华外科杂志, 1998, 36(8): 451-453.
- [22] Befeler As, Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment[J]. Gastroenterology, 2002, 122(6): 1609-1619.
- [23] 符忠祥, 董兰强, 程红岩. 节段性栓塞化疗与常规栓塞化疗对肝癌术后复发的肝功能影响的比较[J]. 上海医学影像, 2005, 14(3): 224-225.
- [24] 陈晓明, 林华欢, 罗鹏飞, 等. 肝癌不同方式介入治疗后手术切除标本的病理研究[J]. 中华放射学杂志, 2001, 35(12): 903-907.
- [25] 宋高平, 江英强, 何平, 等. 白细胞介素-2 联合羟喜树碱治疗晚期肝癌 53 例[J]. 肿瘤研究与临床, 2006, 18(2): 123-124.
- [26] 朱兴国, 余文渊, 李德春. IFN- $\gamma$ 、IL-12 联合 CD80 基因转染对肝癌细胞免疫效应的影响[J]. 苏州大学学报(医学版), 2005, 25(1): 38-40.
- [27] 郝强, 田建明, 曹雪涛, 等. 经肝动脉插管注射重组腺病毒治疗大鼠转移性肝癌的实验研究[J]. 中华放射学杂志, 2000, 34(10): 666-669.
- [28] Gerolami R, Cardoso J, Lewin M, et al. Evaluation of HSV-tk gene therapy in a rat model of chemically induced hepatocellular carcinoma by intratumoral and intrahepatic artery routes [J]. Cancer Research, 2000, 60(4): 993-1001.
- [29] 孙晓毅, 吴在德, 胡俊波, 等. 肝癌自杀基因治疗与基因体内导入方法和途径的实验研究[J]. 中华外科杂志, 2001, 39(2): 105.
- [30] 陈德基, 申刚, 叶政, 等. 靶向性双自杀基因混合碘油对兔肝癌的介入治疗研究[J]. 中国介入影像与治疗学, 2005, 2(6): 442-446.
- [31] 曹喜才, 王晓东, 李斌, 等. 经动脉灌注<sup>32</sup>P-玻璃微球联合化疗栓塞治疗肝癌对肿瘤血管的影响[J]. 临床放射学杂志, 2004, 23(11): 981-984.
- [32] 吴英德, 莫海鹰, 黄鼎智, 等. 核素<sup>125</sup>I-碘油内照射联合外照射治疗肝癌[J]. 肿瘤学杂志, 2002, 8(5): 260-263.

(收稿日期: 2007-01-25 修回日期: 2007-02-01)

## 性激素在提高围绝经期妇女生活质量中的应用

程慧玲 杨玉秀 何晓芸

(广西来宾市人民医院妇产科, 来宾市 546100)

【关键词】 妇女生活质量; 围绝经期; 性激素

【中图分类号】 R 173 【文献标识码】 A 【文章编号】 0253-4304(2007)04-0537-03

围绝经是妇女生命自然进程的一个生理现象, 但由于雌激素不足与其他内、外因素共同作用, 使部分妇女出现异常心理和躯体改变, 主要以植物神经和血管舒缩功能紊乱为主, 伴有泌尿生殖系统萎缩, 有些甚至出现骨质疏松、老年痴呆和血脂代谢异常, 其严重地影响了日常生活、工作。激素替代治疗可有效缓解围绝经期症状, 提高围绝经期妇女生活质量, 但激素替代治疗的安全性也是公共关注的问题。因此, 开展了雌、孕激素适合剂量的研究, 将激素替代治疗的危险性降到最低限度。

### 1 性激素治疗的历史与现状

性激素治疗的应用已有半个多世纪, 1942 年结合雌性激素上市, 从此, 雌激素补充治疗 (estrogen replacement therapy, ERT) 试用于临床并被越来越多的妇女接受<sup>[1]</sup>。1998 年美国进行的心脏病与雌孕激素替代治疗研究 (Heart & Estrogen/progestin Replacement Study, HERS) 发现性激素替代治疗

(HRT) 无益于冠心病的二级预防<sup>[2]</sup>。目前关于围绝经期妇女合理应用性激素治疗的建议<sup>[3]</sup>, 比较一致的包括: (1) 对于健康的围绝经期妇女, 合理应用性激素治疗的适应证是有围绝经期症状和体征及预防绝经后骨质疏松症; (2) 不推荐将性激素治疗用于心血管病的一级或二级预防和老年痴呆症的预防等; (3) 不推荐长期应用激素治疗, 可小剂量短疗程应用, 且优先考虑局部或经皮用药, 定期随诊和体检, 并重新评估激素治疗的必要性。

### 2 围绝经期的激素治疗

围绝经期指近绝经时出现与绝经有关的内分泌、生物学和临床特征起至绝经后 1 年的期间。

2.1 围绝经期症状 可分为近期和远期症状<sup>[4]</sup>, 近期症状主要以植物神经和血管舒缩功能紊乱为主, 伴有泌尿生殖系统萎缩。表现为月经紊乱、潮热、多汗、心悸、眩晕、胸闷、激动易怒、忧郁、焦虑、多疑、情绪低落和不能自我控制; 尿频、尿急、